



REACCIONES ORGANOCATALÍTICAS EN CASCADA PARA LA SÍNTESIS DE ESTRUCTURAS PRIVILEGIADAS: POBLANDO REGIONES BIOLÓGICAMENTE RELEVANTES DEL ESPACIO QUÍMICO

Alberto Medina Ortiz,¹ David Cruz Cruz,^{1*} Clarisa Villegas Gómez^{1*}

Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato.

Noria Alta S/N, CP 36050. Guanajuato, Gto., México

a.medinaortiz@ugto.mx; david.cruz@ugto.mx; clarisa.villegas@ugto.mx

Resumen

La Síntesis Dirigida a la Diversidad y la aminocatálisis asimétrica, constituyen dos importantes herramientas para acceder a nuevos compuestos de interés. El extraordinario desarrollo de estas dos áreas ha permitido a los químicos poblar nuevas regiones dentro del espacio químico. Como consecuencia, nuevas bibliotecas de estructuras complejas y diversas están disponibles para el desarrollo de nuevos fármacos. En años recientes, se ha conceptualizado el término Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras privilegiadas mediante Aminocatálisis (ApDOS), resaltando el potencial de ésta hacia la síntesis asimétrica y la diversificación de estructuras privilegiadas, pequeñas moléculas base de arquitecturas naturales complejas que usualmente presentan actividad biológica importante.

Palabras clave: aminocatálisis asimétrica; estructura privilegiada; actividad biológica.



ORGANOCATALYTIC CASCADE REACTIONS FOR THE SYNTHESIS OF PRIVILEGED STRUCTURES: POPULATION OF BIOLOGICALLY RELEVANT REGIONS OF THE CHEMICAL SPACE

Abstract

Diversity Oriented Synthesis and asymmetric aminocatalysis constitute two important tools to access new compounds of interest. The extraordinary development of these two areas has allowed chemists to populate new regions within chemical space. Therefore, new libraries of complex and diverse structures are available for the development of new drugs. In recent years, the term Aminocatalytic privileged-structure Diversity Oriented Synthesis (ApDOS) has been conceptualized, highlighting its potential towards the asymmetric synthesis and diversification of privileged structures, small base molecules of complex natural architectures that usually present important biological activities.

Keywords: asymmetric aminocatalysis; privileged structure; biological activity.

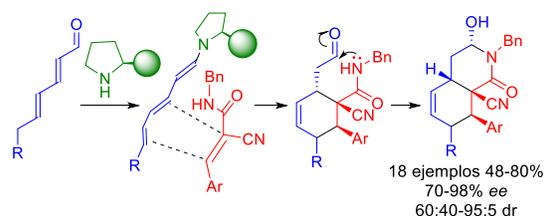
1. Introducción.

Durante años, las reacciones en cascada han captado la atención de los químicos orgánicos sintéticos. La propuesta de estas reacciones para la síntesis de moléculas complejas y diversas con actividades biológicas interesantes puede llegar a ser una actividad compleja. Sin embargo, brindan una herramienta que imparte en gran medida novedad, elegancia y eficiencia a futuras estrategias sintéticas.

En 2014, la primera reacción organocatalítica en cascada por el modo de activación trienamina (Jørgensen y col.), se llevó a cabo entre 2,4-dienales y cianoacrilamidas (Esquema 1), dando

lugar a una pequeña biblioteca de estructuras ópticamente activas de tipo hidroisoquinolina.

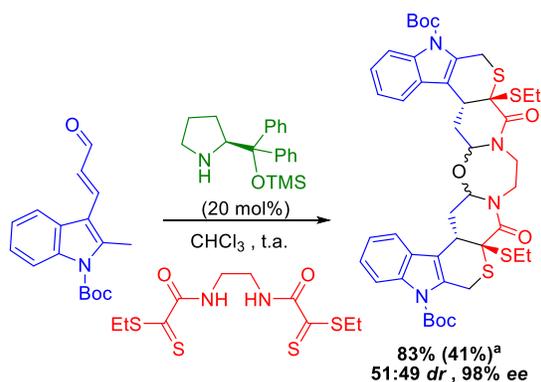
Esquema 1. Reacción en cascada vía activación trienamina.



Más recientemente, en nuestro grupo de investigación se demostró que al utilizar compuestos dobles como bis-dienófilos, las especies trienamina eran capaces de participar en una moderna reacción de



cascada doble-(Diels-Alder/ adición nucleofílica) / eliminación/ adición nucleofílica (Esquema 2), para la síntesis y diversificación de compuestos policíclicos con alto valor biológico. en un solo paso de reacción.



Esquema 2. Reacción organocatalítica de cascada doble.

Los productos obtenidos a través de la reacción en cascada (Diels-Alder/ N-adición nucleofílica) y cascada doble, brindan acceso a una serie de compuestos poli-heterocíclicos ópticamente activos con alto valor sintético, los cuales son principalmente utilizados como bloques de construcción quirales para el ensamble de nuevas arquitecturas moleculares de mayor complejidad.

2. Metodología

Con base en la actual demanda de metodologías para la síntesis de compuestos enantioméricamente enriquecidos se propuso desarrollar nuevas metodologías organocatalíticas en cascada a través de distintos modos de activación en aminocatálisis para la síntesis y diversificación de compuestos policíclicos.

Con dirección a nuestro objetivo y con las ventajas de incluir núcleos privilegiados de relevancia biológica, las cumarinas fueron electas para el diseño de moléculas en donde incorporen estructuralmente una especie dienófila activada, así como grupos nucleofílicos capaces de llevar a cabo reacciones en cascada de Diels–Alder/Adición nucleofílica (Figura 1).

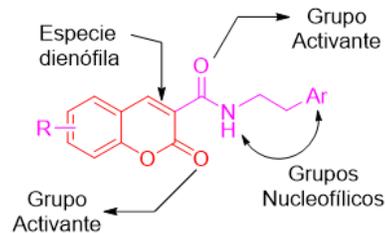
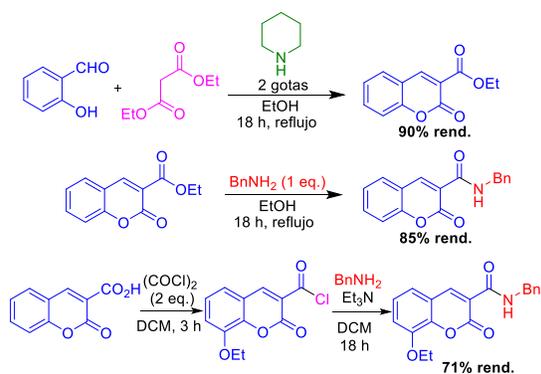


Figura 1. Especie dienofílica de cumarina.



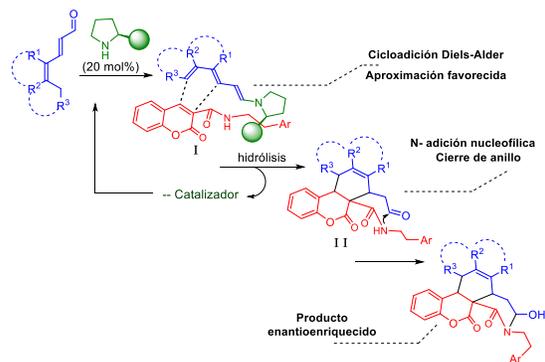
3. Resultados y Discusiones

Inicialmente, se llevó a cabo la síntesis de diferentes materiales de partida, entre ellos, una serie de cumarinas con distintos patrones de sustitución para después transformarlas en sus correspondientes amidas y utilizarlas como dienófilos activados en reacciones organocatalíticas en cascada a través del modo de activación trienamina (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de amidas de cumarina.

Una vez sintetizados los materiales de partida se llevó a cabo una serie de ensayos para la reacción organocatalítica en cascada (Diels-Alder/ Adición nucleofílica) para la formación de estructuras ópticamente activas que incorporen un sistema de anillos fusionados cumarina-ciclohexeno-piperidona (Esquema 4).



Esquema 4. Reacción en cascada vía trienamina

Tras haber realizado una cromatografía por columna, el producto que fue aislado de la reacción organocatalítica en cascada se caracterizó mediante RMN, realizando experimentos de ^1H y ^{13}C , así como análisis bidimensionales corroborando que era el cicloadducto esperado.

Posteriormente se continuó con el análisis por HPLC de las reacciones organocatalíticas, donde se probaron aminocatalizadores con características estéricas diferentes (Figuras 2 y 3).

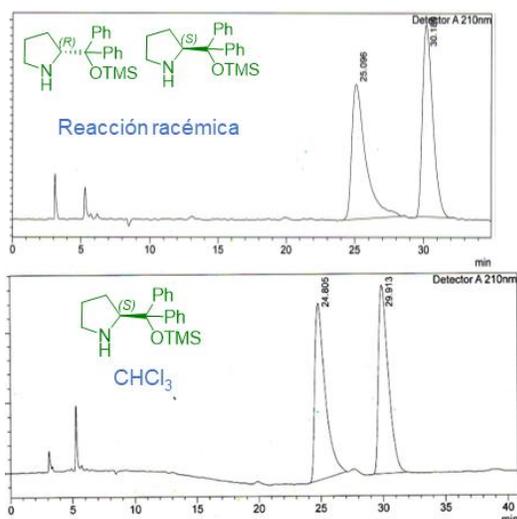


Figura 2. Cromatogramas de HPLC para la reacción racémica y enantiomérica en CHCl₃.

Tras determinar los tiempos de retención para el cicloaducto en la reacción racémica, se observó que al utilizar el catalizador quiral de Hayashi-Jorgensen (Figura 2 abajo) la enantioselectividad resultó casi nula al tener ambas proporciones enantioméricas del 50%, mientras que al utilizar tolueno como disolvente y cambiar el catalizador quiral a uno con mayor impedimento estérico (Figura 3 abajo) fue posible incrementar hasta un 96.5% *ee*.

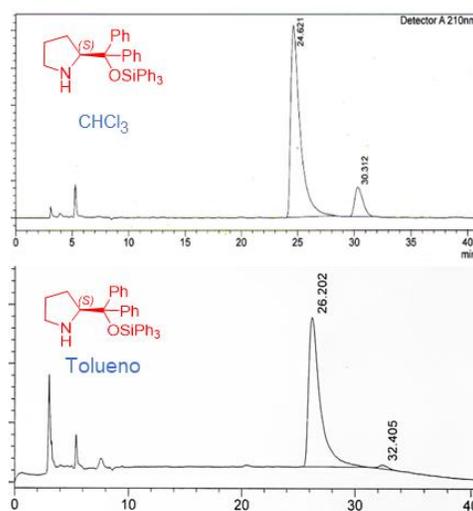


Figura 3. Cromatogramas de HPLC para la reacción enantiomérica en CHCl₃ y tolueno.

4. Conclusiones

En conclusión, ha sido posible la síntesis de cumarinas con distintos patrones de sustitución y se realizaron los primeros ensayos de las reacciones organocatalíticas entre 2,4-dienales y estructuras de cumarina como dienófilos. Estas metodologías de reacciones en cascada aminocatalíticas, abren nuevas perspectivas para la síntesis de otras clases de estructuras privilegiadas policíclicas



con diversidad estructural, funcional y estereoquímica a partir de materiales de partida simples y contribuyen a poblar nuevas regiones biológicamente relevantes del espacio químico.

Villegas Gómez, C., Cruz Cruz, D., Mose, R., Jørgensen, K. A. (2014). Organocatalytic cascade reactions: diversity oriented synthesis for the construction of hydroisoquinoline scaffolds. *Chemical Communications*, 50, 6035.

Referencias bibliográficas

Nicolaou, K.C.; Edmonds, D.J.; Bulger, P.G. (2006). Cascade reactions in total synthesis. *Angewandte Chemie International Edition England*, 45, 7134.

Pawar, T. J., Jiang, H., Vázquez-Guevara, M. A., Villegas-Gómez, C., Cruz-Cruz, D. (2018). Aminocatalytic Privileged Diversity-Oriented Synthesis (ApDOS): An Efficient Strategy to Populate Relevant Chemical Spaces. *European Journal of Organic Chemistry*, 16, 1835.