



## **AISLAMIENTO Y SÍNTESIS DE ESTRUCTURAS PRIVILEGIADAS: ESTRATEGIAS ORGANOCATALÍTICAS EN CASCADA PARA LA DIVERSIFICACIÓN DE CROMONAS**

Lorena Vanessa Bolaños Sáenz <sup>a</sup>, David Cruz Cruz <sup>a</sup>, Clarisa Villegas Gómez <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato. Noria Alta S/N, CP 36050. Guanajuato, Gto., México.  
lv.bolanossaenz@ugto.mx ; clarisa.villegas@ugto.mx.

### **Resumen**

La Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras Privilegiadas mediante Aminocatálisis (ApDOS), comprende a diferentes modos de activación los cuales se desarrollan a través de la condensación de un aminocatalizador quiral con un aldehído o cetona, favoreciendo así, la síntesis de compuestos de interés con una variedad de centros estereogénicos, logrando poblar el espacio químico de manera más diversa y compleja. En este trabajo, nos centramos en la síntesis y diversificación de cromonas mediante el modo de activación trienamina a través de reacciones organocatalíticas en cascada.

*Palabras clave:* organocatálisis; aminocatálisis; activación trienamina; cromonas.

## **ISOLATION AND SYNTHESIS OF PRIVILEGED STRUCTURES: CASCADE ORGANOCATALYTIC STRATEGIES FOR THE DIVERSIFICATION OF CHROMONES**

### **Abstract**

The Diversity Oriented Synthesis of Privileged Structures through Aminocatalysis (ApDOS), comprises different activation modes which are developed through the condensation of a chiral aminocatalyst with an aldehyde or ketone, thus favoring the synthesis of compounds of interest with a variety of stereogenic centers, managing to populate the chemical space in a more diverse and complex way. In this work, we focus on the synthesis and diversification of chromones via trienamine activation mode through organocatalytic cascade reactions.

*Keywords:* organocatalysis; aminocatalysis; trienamine activation; chromones.



## 1. Introducción

La organocatálisis ha jugado un papel crucial debido a la forma simple y eficiente con la cual transcurren las reacciones. Hoy en día, uno de los temas centrales de esta área de investigación está enfocado hacia la exploración de nuevos modos de activación catalítica. Gracias al desarrollo de las estrategias de activación HOMO (enamina) y LUMO (ion iminio), la organocatálisis ha encontrado una nueva dirección en los nuevos modos de activación, de los cuales están denominados y son; el modo de activación dienamina, trienamina, trienamina cruzada e ion iminio vinilogo. (Jiang, 2013).

Dichas estrategias, han permitido la funcionalización de centros de reacción remotos localizados hasta cinco y siete enlaces de distancia (Esquema 4). Asimismo, el descubrimiento de modos de activación alternos ha permitido el desarrollo de nuevas reacciones en cascada. Actualmente, el estudio de dichas transformaciones representa un área de investigación muy demandante debido a la generación de moléculas pequeñas y complejas a partir de precursores simples, sin la inversión de tiempo en procesos de protección-desprotección y aislamiento de intermediarios (Arceo, 2012), (Jia, 2011), (Liu, 2011), (Albrecht, 2012).

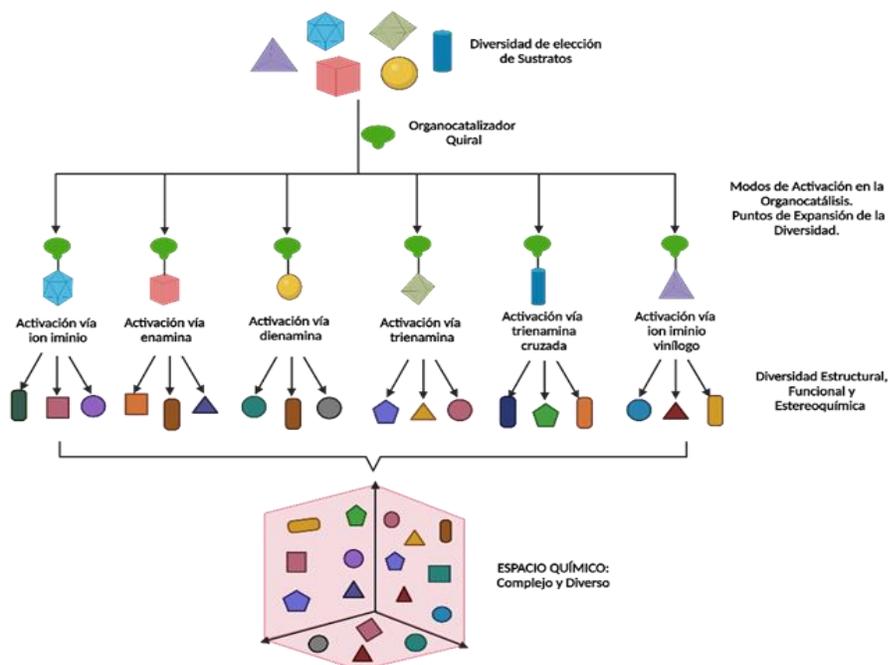


Figura 1. Conceptualización de la Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras privilegiadas mediante aminocatálisis.

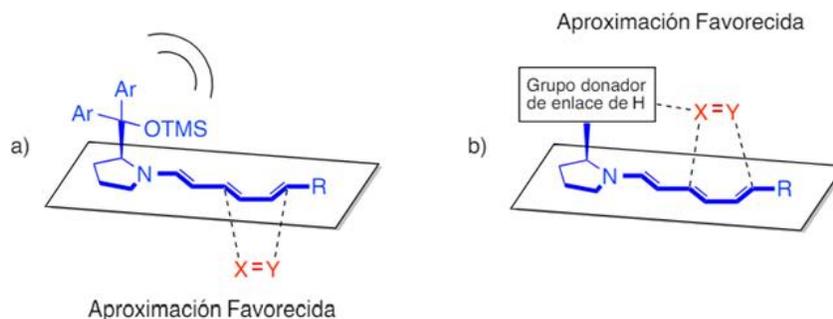


En este sentido, la organocatálisis ha demostrado ser una importante llave de acceso a la diversidad donde, estructuras moleculares que van desde las más simples hasta las más complejas, han sido sintetizadas de manera eficiente. Recientemente, se ha desarrollado un nuevo concepto denominado Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras Privilegiadas mediante Aminocatálisis (ApDOS), el cual se define como la síntesis estereocontrolada, deliberada y simultánea de más de un compuesto, a través de la participación de un modo de activación aminocatalítico en común (Pawar, 2012). A diferencia de la Síntesis Dirigida a la Diversidad convencional, donde los puntos de expansión de la diversidad son sustratos en común, en este nuevo planteamiento dichos puntos de expansión corresponden a modos de activación en aminocatálisis es decir, intermediarios reactivos que resulta de la interacción del correspondiente catalizador

quiral con una unidad reactiva dentro de una estructura molecular, los cuales son capaces de participar en una variedad de reacciones.

Una de las ventajas que ofrece el ApDOS es que, mediante un modo de activación en particular, es posible generar una gran variedad de estructuras. Asimismo, el acceso a un modo de activación deseado es posible a través de una diversidad de productos. Como resultado, un sinnúmero de compuestos con una amplia diversidad pueden ser obtenidos. Por otro lado, la manera en la cual se induce la estereoselectividad permite la obtención de compuestos con estereoquímica definida a través de la elección de un catalizador en particular (Figura 2).

Gracias y a través de esta técnica se han generado bibliotecas de compuestos con un amplio rango de propiedades físicas, químicas y biológicas, incluyendo fármacos, candidatos a fármacos y precursores para



**Figura 2.** Aproximaciones favorecidas: a) catalizador con impedimento estérico, b) catalizador capaz de formar enlaces de hidrógeno.



estructuras más complejas (Shereiber, 2000). Uno de estos núcleos base de importancia son las famosas y conocidas cromonas así como sus derivados, las cuales pertenecen a un selecto grupo de estructuras privilegiadas distribuidas ampliamente en la naturaleza, las cuales se encuentran presentes en cantidades considerables en diversas especies de plantas (Ellis, 1977). Las cromonas, son compuestos heterocíclicos oxigenados, los cuales constan de un anillo de  $\gamma$ -pirona benzoanulado. Dichos compuestos, así como sus análogos son importantes farmacóforos presentes en una gran variedad de fármacos (Figura 3).

Estudios recientes, han revelado que los derivados de cromonas presentan un amplio rango de actividades farmacológicas (Keri, 2014), las cuales pueden clasificarse dentro de las siguientes categorías:

1. Agentes anticancerígenos.
2. Agentes anti-VIH
3. Agentes antioxidantes
4. Agentes anti-tuberculosis
5. Agentes antiinflamatorios
6. Agentes antidiabéticos, entre otros.

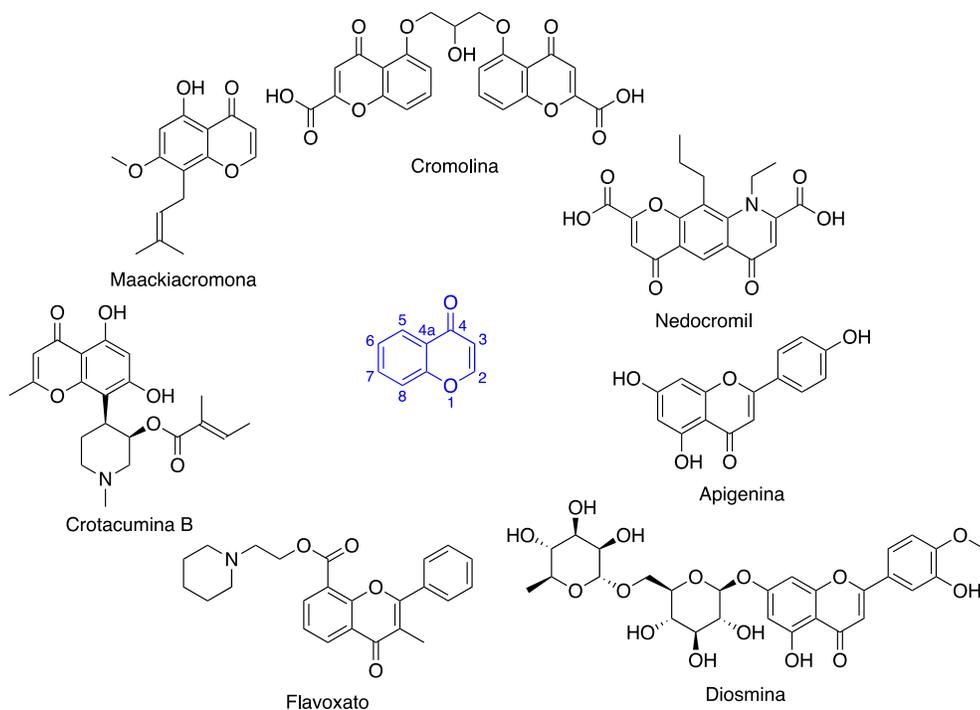
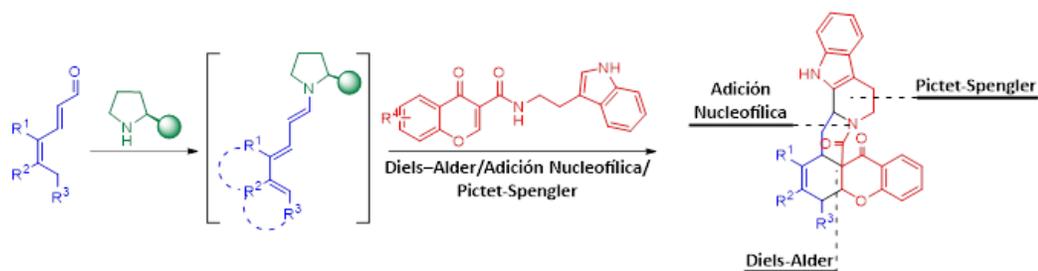


Figura 3. Cromona y selección representativa de derivados con actividad biológica.



Esquema 1. Planteamiento general del proyecto.

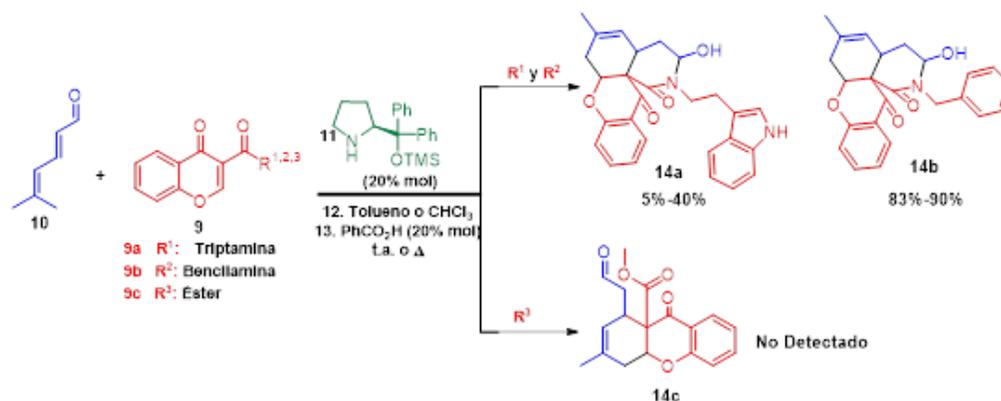
Considerando lo anterior, se plantea dirigir la atención hacia las reacciones de cicloadición de intermediarios trienamino y derivados de cromonas como dienófilos, ya que estos núcleos son considerados estructuras privilegiadas por su amplio rango de actividades farmacológicas; capaces de llevar a cabo reacciones consecutivas posteriores, gracias a la capacidad de incluir grupos funcionales apropiados en las posiciones adecuadas de la molécula (Esquema 1).

## 2. Metodología

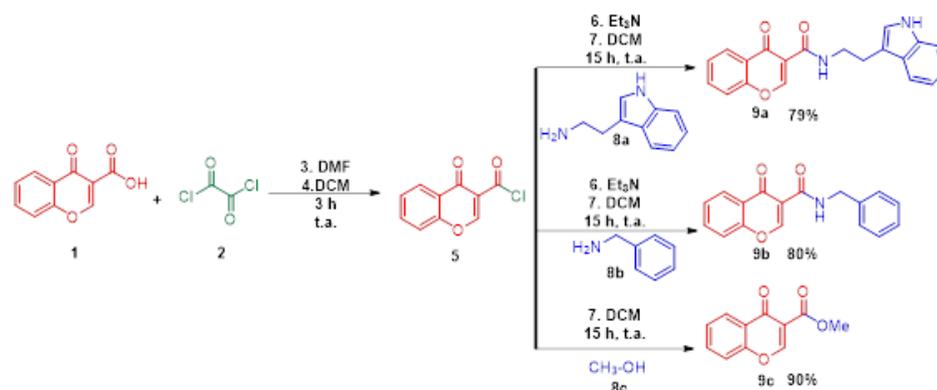
Para poder llevar a cabo de manera exitosa el plantemiento del presente proyecto, fue necesario realizar la síntesis de los dienófilos (materiales de partida), esto mediante una reacción de sustitución nucleofílica y, una posterior síntesis organocatalítica en cascada por medio de una activación trienamino para la obtención de los cicloaductos.

### 2.1. Síntesis de los dienófilos.

En el esquema 2 se puede observar la metodología general para la síntesis de los dienófilos necesarios para la posterior reacción de cicloadición. En un matraz de bola, se adicionó (1 equiv.) de **1** y 5 mL del compuesto **4**, la mezcla se agitó hasta total disolución del material de partida, posteriormente, se agregaron 3 gotas de la sustancia **3** y 2 equiv. de **2**. La reacción se dejó en agitación constante a temperatura ambiente por 3 horas con flujo permanente de nitrógeno (N<sub>2(g)</sub>). La reacción se colocó a presión reducida e inmediatamente se agregó 5 mL de **7** y se colocó en agitación constante a temperatura ambiente por 5 minutos. Posteriormente, se agregaron 2 equiv. de **6** y 1.5 equiv. de **8a**, **8b** y/o **8c**.



Esquema 2. Condiciones de reacción para la síntesis de los dienófilos 9a, 9b y 9c.



Esquema 3. Reacción general organocatalítica implementado la cicloadición de Diels-Alder y adición nucleofílica.

La mezcla se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante toda la noche con flujo permanente de gas de N<sub>2(g)</sub>. Una vez terminado el tiempo de reacción, se realizó la extracción con tres lavados de H<sub>2</sub>O: AcOEt (20 mL). Las fases orgánicas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y llevadas a presión reducida. Finalmente, el compuesto fue purificado por cromatografía en columna utilizando un sistema de Hexano: AcOEt (6:4) con posterior recrystalización en DCM.

## 2.2. Síntesis organocatalítica en cascada.

En un vial, se adicionó el 20% mol de **11**, 0.5 mL de **12** y 1.5 equiv de **10**. La mezcla se dejó en agitación por 5 minutos hasta total disolución del catalizador y del dienal. Luego, se añadió el 20% mol de **13** y se volvió a colocar la reacción en agitación constante y a temperatura ambiente por 5 minutos.

Por último, se agregaron (1 o 1.5 equivalentes) de **9a**, **9b** y/o **9c** (Esquema 3).



Para esta reacción se variaron las condiciones de reacción como tiempo y temperatura dependiendo del seguimiento por cromatografía en capa fina (TLC). Una vez terminado el tiempo de reacción, se llevaron a cabo, las respectivas purificaciones por columna obteniendo así los cicloaductos deseados.

### 3. Resultados y Discusiones

#### 3.1. Síntesis de los dienófilos.

La síntesis de los dienófilos **9a**, **9b** y **9c** se llevó a cabo por medio de una reacción de sustitución que permitió la obtención de un cloruro de acilo. La reactividad de estos compuestos se debe al oxígeno y cloro unido al carbono del carbonilo. Estos átomos presentan electronegatividad lo que conlleva a que atraer los electrones hacia ellos, logrando que el átomo de carbono sea altamente electrofílico y pueda sufrir un ataque nucleofílico (Hunt, 2024).

Asimismo, el cloro se considera un buen grupo saliente lo que facilita aún más la sustitución por grupos nucleofílicos, en este caso, aminas y alcoholes provenientes de los compuestos de triptamina, bencilamina y metanol.

#### 3.2. Síntesis organocatalítica en cascada.

Se evidenció que los mejores rendimientos de las reacciones organocatalíticas con el dienófilo **9a** y **9b** fueron aquellos donde el dieno y el dienófilo se encuentran en presencia de cloroformo y tolueno a 1:1 y 1.5:1.0, generando un rendimiento global del 40% y 90% respectivamente (Figura 4). Estas reacciones estuvieron favorecidas por una variedad de factores, tales como:

1. Implementación de solventes no polares que solo permitieron la disolución de las materias primas y no el uso de solventes polares próticos que pueden llegar a intervenir en la reacción de condensación, es decir, formando hidruros o acetales en el aldehído lo cual obstruiría la vía de activación trienamina.
2. El uso de materias primas, en este caso el 2,4-dienal, recién sintetizado y en buenas condiciones para evitar la descomposición y degradación del material de partida.
3. mayores tiempos de reacción, entre otros.

Asimismo, es de suma importancia el uso de buenos aditivos, debido a que logran activar el aldehído, esto mediante la protonación del oxígeno del carbonilo, lo que vuelve más

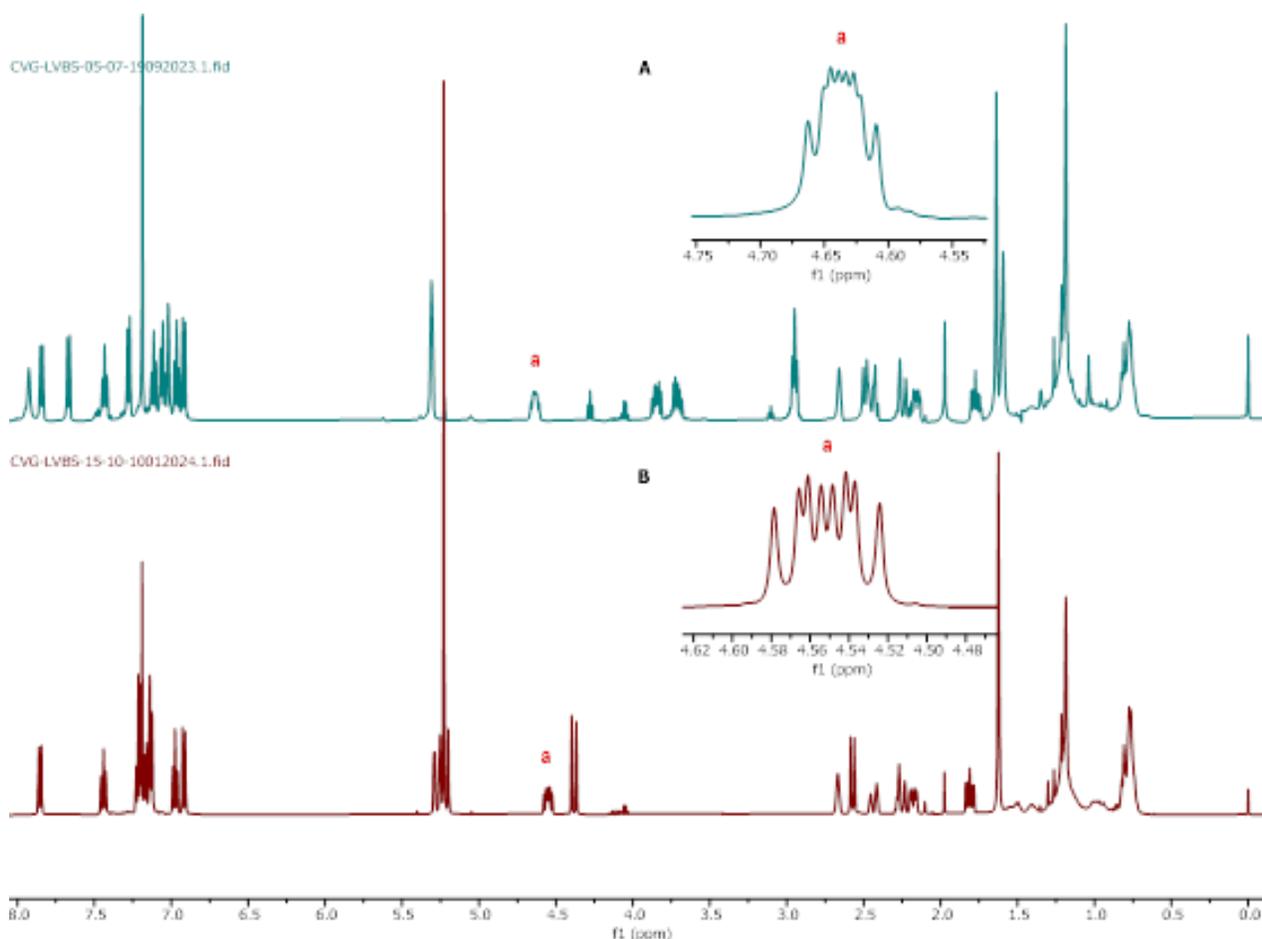


Figura 4. Experimento de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de A) cicloaducto **14a** y B) cicloaducto **14b**.

electrófilico al carbono del carbonilo conllevando a la generación de la reacción de condensación entre el 2,4-dienal y el aminocatalizador (Hong, 2016). De esta manera, se puede obtener el modo de activación trienamino lo cual facilitó la reacción de cicloadición de Diels-Alder con el dienófilo de la cromona.

Por otro lado, cabe resaltar que, la reacción con el dienófilo **9c**, no presentó buenos resultados de conversión, ya que no hubo un consumo total de los materiales de partida. Este hecho se puede asociar a la baja reactividad que presentan los compuestos del tipo éster, puesto que no permiten una mayor activación del doble enlace del dienófilo, caso contrario a lo que se observó con las reacciones de compuestos de amida.



Además, un factor fundamental y que se ha mencionado con anterioridad, es que la descomposición del dienal conlleva a bajos rendimientos y/o conversiones de reacción.

En 2022, nuestro grupo de investigación reportó una síntesis organocatalítica vía activación trienamínica entre el núcleo de la cromona sustituida en el C-3 por un grupo ciano y un aldehído derivado de indol, (Castillo-Espinoza, 2016). En esta investigación, se demostró que las cromonas sustituidas por grupo activantes pueden ser buenos dienófilos para reacciones de Diels-Alder, en este caso, las conversiones y excesos enantioméricos fueron mayores al 80%. Con base en esto, se puede pensar que los núcleos de cromonas sintetizados para este proyecto pueden ser de gran utilidad para las reacciones organocatalíticas en cascada, teniendo en consideración las variaciones pertinentes en las condiciones de reacción que favorezcan los aumentos en las conversiones y rendimientos.

#### 4. Conclusiones

Las condiciones de reacción para la síntesis de los dienófilos **9a**, **9b** y **9c** fueron las adecuadas para obtener rendimientos de moderados a excelentes de los compuestos deseados, siendo estos mayores al 79%.

Además, con los dienófilos **9a** y **9b** se lograron con éxito las reacciones de doble cascada para la formación de los cicloaductos, por lo que se consideran como buenos candidatos para realizar la ApDOS.

Por último, las variaciones en las condiciones de reacción aminocatalíticas como equivalentes, temperatura, solvente, tiempo, aminocatalizador se vuelven se suma importancia para mejorar los rendimientos de los cicloaductos.

#### 5. Referencias bibliográficas

Arceo, E.; Melchiorre, P. (2012). Extending the aminocatalytic HOMO-raising activation strategy: Where is the limit? *Angew. Chem. Int. Ed.* 51, 5290.

Albrecht, L.; Cruz-Acosta, F.; Fraile, A.; Albrecht, A.; Christensen, J.; Jørgensen, K. A. (2012). Enantioselective H-Bond-Directed approach for trienamine-mediated reactions in asymmetric synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 51, 9088.

Castillo-Espinoza, C. E.; Pawar, T. J.; Alonso-Castro, A. J.; Cruz, C. D.; Villegas, G. C. (2022). First enantioselective synthesis of tetrahydrochromeno [2,3-b] carbazolyaldehyde via trienamine



catalysis and its biological activity. *Chem Heterocycl. Comp.* 58, 358.

Ellis, G. P. (1977). Chromenes, Chromanones and Chromones: The Chemistry of Heterocycles Compounds, John Wiley & Sons, Inc.: New York, Vol. 31, pp 1-10.

Hong, L.; Sun, W.; Yang, D.; Li, G.; Wang, R. (2016). Additive Effects on Asymmetric Catalysis. *Chem. Rev.* 116 (6), 4006.

Hunt. (2024). Interconversion Reactions of Acyl Chlorides. Reaction type: Nucleophilic Acyl Substitution.

<https://www.chem.ucalgary.ca/courses/350/Carey5th/Ch20/ch20-3-1.html>

Jia, A.-J.; Jiang, H.; Li, J.-L.; Gschwend, B.; Li, Q.-Z.; Yin, X.; Grouleff, J.; Chen, Y.-C.; Jørgensen, K. A. (2011). Trienamines in asymmetric organocatalysis: Diels-Alder and tandem reactions. *J. Am. Chem. Soc.* 113, 5053.

Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. (2013). Aminocatalytic remote

functionalization strategies. *Chem. Sci.* 4, 2287.

Keri, R. S.; Budagumpi, S.; Pai, R. K.; Balakrishna, R. G. (2014). Chromones as a privileged scaffold in drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.* 78, 340.

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.

Pawar, T. J.; Jiang, H.; Vázquez, M. A.; Villegas, G. C.; Cruz, C. D. (2018). Aminocatalytic privileged diversity oriented synthesis (ApDOS): An efficient strategy to populate relevant chemical spaces. *Eur. J. Org. Chem.* 2018, 1835.

Shereiber, S. L. (2000). Target-oriented and diversified-oriented organic synthesis drug discovery. *Science.* 284 (5460), 1964.