

SÍNTESIS Y DIVERSIFICACIÓN DE CUMARINAS MEDIANTE REACCIONES EN CASCADA ORGANOCATALÍTICAS EMPLEANDO EL MODO DE ACTIVACIÓN TRIENAMINA

Sabino de Jesús García Barajas ^{a,*}, Clarisa Villegas Gómez ^a, David Cruz Cruz ^a

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

sdj.garciabarajas@ugto.mx.

Resumen

Las estructuras privilegiadas han despertado un gran interés, ya que funcionan como bloques de construcción para la síntesis de nuevos compuestos con relevantes aplicaciones biológicas. Sin embargo, las metodologías sintéticas disponibles aún presentan una serie de retos en el estereocontrol de dichas estructuras. Con base en esto, la Síntesis Dirigida a la Diversidad y la aminocatálisis, se han consolidado como herramientas clave para generar nuevos compuestos con estereocontrol definido. El extraordinario desarrollo de estas dos áreas ha permitido a los químicos poblar nuevas regiones dentro del espacio químico. Una de las estrategias más empleadas es el modo de activación trienamina, la cual permite la síntesis controlada de compuestos cíclicos quirales. Como resultado, hoy en día, se dispone de nuevas bibliotecas mas amplias y complejas de estructuras privilegiadas, que constituyen un valioso recurso 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), que refleja el alcance de la aminocatálisis hacia la síntesis y diversificación de estructuras privilegiadas.

Palabras clave: Estructuras privilegiadas; aminocatálisis; activación trienamina; ApDOS.

ORGANOCATALYTIC CASCADE REACTIONS VIA TRIENAMINE ACTIVATION FOR THE SYNTHESIS AND DIVERSIFICATION OF COUMARINS

Abstract

Privileged structures have attracted great interest, as they serve as building blocks for the synthesis of new compounds with relevant biological applications. However, the synthetic methodologies currently available still present several challenges in the stereocontrol of these structures. Based on this, Diversity-Oriented Synthesis (DOS) and aminocatalysis have become key tools for generating new compounds with defined stereocontrol. The remarkable development of these two areas has enabled chemists to populate new regions of chemical space. One of the most employed strategies is the trienamine activation mode, which allows the controlled synthesis of chiral cyclic compounds.

As a result, new, broader, and more complex libraries of privileged structures are now available, providing a valuable resource for drug development. In recent years, the concept of Aminocatalysis-Privileged Structures Diversity-Oriented Synthesis (ApDOS) has been introduced, reflecting the scope of aminocatalysis in the synthesis and diversification of privileged structures.

Keywords: Privileged Scaffolds; aminocatalysis; trienamine activation mode; ApDOS.



1. Introducción

1.1. Estructuras Privilegiadas

Citando a Evans, las estructuras privilegiadas se definen como: “Estructuras capaces de proporcionar ligandos útiles para más de un receptor y la modificación juiciosa de dichas estructuras podría ser una alternativa viable en la búsqueda de nuevos agonistas y antagonistas de receptores” (Evans, 1988).

Las cumarinas tienen una gran importancia debido a la amplia utilidad medicinal que han presentado, dicha utilidad va desde agentes antimicrobianos, bactericidas, antifúngicos, antioxidantes, antitumorales, retrovirales, antisépticos, analgésicos, antiinflamatorios, para el tratamiento de la hipertensión, arritmias y osteoporosis (Detsi, 2017).

Uno de los ejemplos más importantes de derivados de cumarinas con gran importancia biológica son los utilizados en medicina tradicional, los cuales se han utilizado mediante técnicas de extracción de fuentes naturales. Dichos ejemplos son la escopoletina, que presenta una actividad antiinflamatoria, como espasmolítico e incluso antimutagénico, la umbeliferona que refleja una función como antioxidante, antiasmático, antiinflamatorio y antimutagénico, y finalmente la esculetina,

útil como agente antioxidante y con actividad citotóxica (Bone, 2013) (Figura 1).

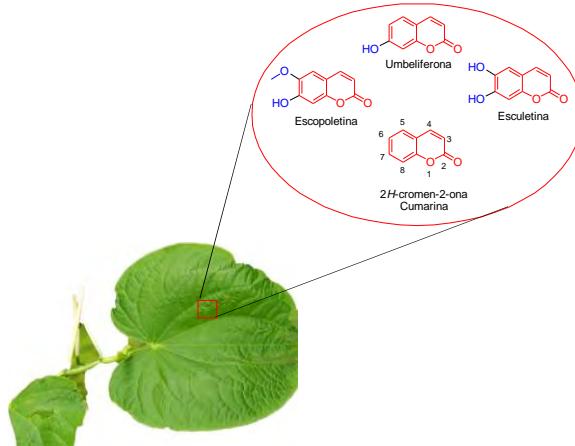


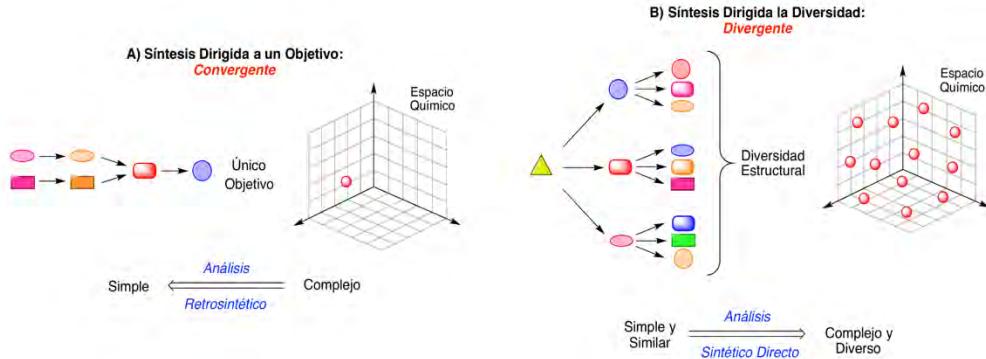
Figura 1. Derivados de cumarinas con importantes aplicaciones medicinales en plantas

1.2. Estrategias dentro de la Síntesis Orgánica

Uno de los temas más relevantes dentro la síntesis orgánica contemporánea, es la construcción estereocontrolada de estructuras moleculares privilegiadas, pequeñas moléculas base de arquitecturas naturales complejas. Dichas estructuras, han llegado a ser de especial interés debido a que usualmente presentan actividad biológica importante, asociada a su conectividad y forma en un ambiente tridimensional (Welsch, 2010). La gran demanda actual de este tipo de compuestos ha generado un incremento en el desarrollo de nuevas metodologías, así como el perfeccionamiento

de reacciones y protocolos sintéticos. Tradicionalmente, el desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos, compuestos con fines terapéuticos, así como compuestos con posible actividad biológica, se han preparado mediante el concepto clásico conocido actualmente como Síntesis

Dirigida a un Objetivo (TOS). Dicho concepto, parte del propósito de sintetizar moléculas específicas, estructuralmente complejas, a partir de moléculas sencillas mediante la planificación de un análisis retrosintético (Esquema 1A).

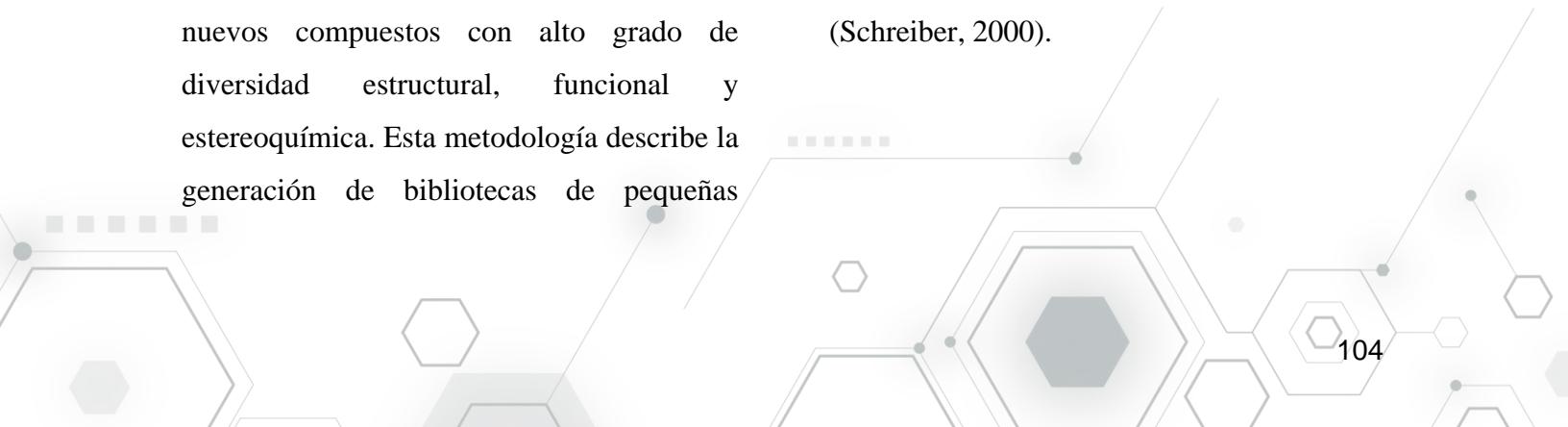


Esquema 1. Estrategias Sintéticas. A: Síntesis Dirigida a un Objetivo (TOS), B: Síntesis Dirigida a la Diversidad (DOS).

A pesar de que esta estrategia ha tenido gran éxito para la preparación de compuestos bioactivos, actualmente la identificación de especies moleculares altamente específicas continúa siendo un gran desafío. En este sentido, recientemente ha surgido el concepto Síntesis Dirigida a la Diversidad (DOS), el cual permite poblar diversas regiones dentro del espacio químico, mediante la síntesis de nuevos compuestos con alto grado de diversidad estructural, funcional y estereoquímica. Esta metodología describe la generación de bibliotecas de pequeñas

moléculas a través de la síntesis corta, deliberada, simultánea y eficiente de más de un compuesto objetivo a través de un proceso divergente (Esquema 1B).

A través de esta técnica, se han generado bibliotecas de compuestos con un amplio rango de propiedades físicas y biológicas, incluyendo fármacos, candidatos a fármacos y precursores para estructuras más complejas (Schreiber, 2000).



1.3. Síntesis Asimétrica y Organocatálisis

Durante décadas, la síntesis enantioselectiva de moléculas quirales ha sido un tema de alta relevancia dentro de la síntesis orgánica, debido a que las aplicaciones biológicas y farmacológicas de una molécula orgánica tienen como principal característica su estructura tridimensional, ya que la interacción sustrato-proteína depende de los sitios de unión del sustrato y como éste se ancla a la proteína según su conformación y configuración espacial.

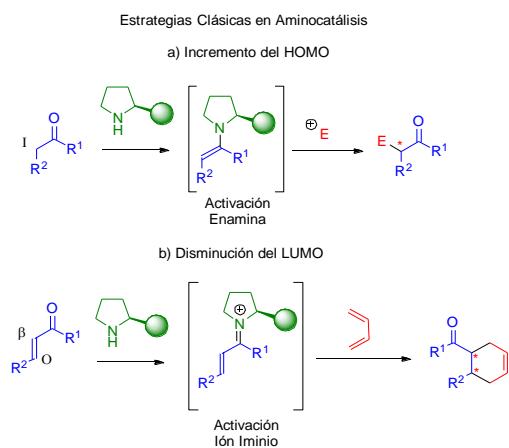
Debido a lo anterior, la ardua investigación en cuanto a la síntesis de moléculas con estereoquímica definida se ha mantenido en desarrollo constante. La síntesis asimétrica o síntesis enantioselectiva, es una subclase de reacción estereoselectiva, donde una nueva unidad quiral estereogénica es creada durante una reacción (Karnik, 2021). La nueva unidad estereogénica puede ser un centro quiral, un plano quiral o un eje quiral.

1.4. Aminocatálisis

En el campo de la organocatálisis, la aminocatálisis ha sido de los temas más estudiados, esto debido a la capacidad que tienen las aminas primarias o secundarias de activar aldehídos y cetonas a través de

reacciones de condensación reversibles, lo que permite regenerar el grupo carbonilo de partida mediante un simple proceso de hidrólisis. Es importante mencionar que, la aminocatálisis presenta diferentes variantes en cuanto a sus modos de activación, ya que, dependiendo de la naturaleza de la amina, así como de las características electrónicas del aldehído o cetona, se pueden generar diferentes especies activas, las cuales permiten el desarrollo de metodologías sintéticas a través de reacciones de sustitución, adición, cicloadición, entre otras. Los modos de activación enamina y ion iminio, son considerados como los modos de activación clásicos en aminocatálisis. Según los trabajos de List (List, 2007), la especie activa enamina se forma a partir de aminas quirales secundarias o primarias frente a aldehídos o cetonas enolizables. Una vez formada la especie enamina, aumenta el carácter nucleofílico del carbono α de la especie carbonílica (aumento de energía del HOMO del sustrato), lo que permite que puedan llevarse a cabo reacciones de sustitución nucleofílica con electrófilos. Asimismo, la ventaja de emplear aminas quirales, conduce a la generación de nuevos centros estereogénicos de forma asimétrica (Esquema 2a). Además de la activación

enamina que incrementa la energía del HOMO y con ello el carácter nucleofílico del sustrato, existe la activación ión iminio para la activación de aldehídos y cetonas α,β -insaturados. En este tipo de activación, una amina quiral condensa con un aldehído o cetona no enolizables, para generar entonces una disminución de la energía del LUMO, el cual favorece ya sea el ataque por parte de una especie nucleofílica hacia la posición β el sustrato o bien una reacción de cicloadición de Diels–Alder (Esquema 2b).



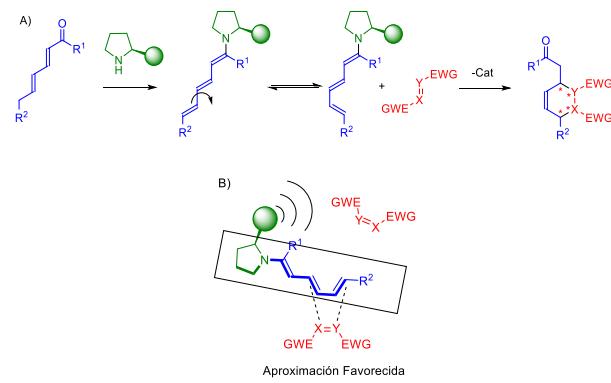
Esquema 2. Modos clásicos de activación en aminocatálisis, a) activación de aldehídos o cetonas vía intermediario enamina, b) activación de aldehídos o cetonas vía intermediario ión iminio.

1.5. Activación Trienamina

Los 2,4-dienales forman especies de tipo trienamina al reaccionar con aminas quirales

como el éter diarilprolinol silílico a través de una condensación. Existe un equilibrio entre los dos isómeros de trienamina, sin embargo, las reacciones que se presentan son reacciones de cicloadición de tipo [4+2], los centros reactivos de la trienamina se encuentran a una mayor distancia a comparación de la activación enamina e ión iminio los cuales son los átomos de carbono β y ε .

Por lo tanto, el resultado de la cicloadición es derivado de ciclohexeno altamente sustituidos, donde la ventaja es que el producto contiene un importante estereocontrol.



Esquema 3. Modo de activación trienamina: A)

Formación de la especie trienamina, B) Alta diferenciación facial causada por el aminocatalizador.

Las funciones del aminocatalizador son principalmente dos: 1) Formar la trienamina catalítica (Esquema 3 A), y 2) Proveer una

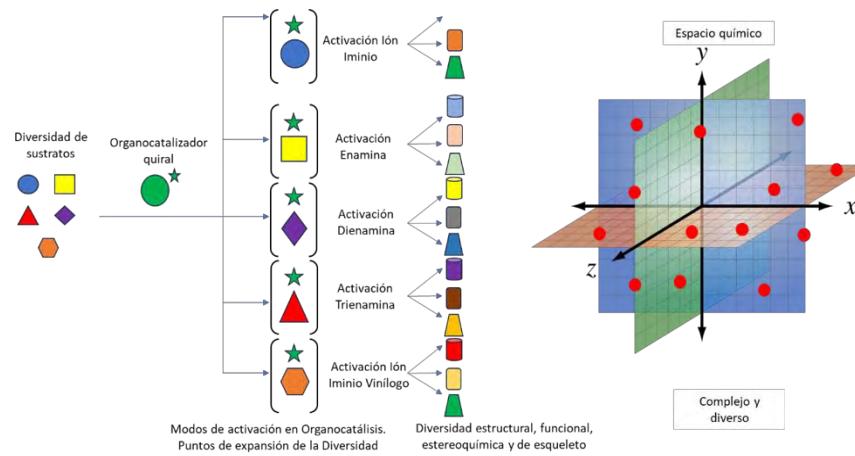
alta diferenciación facial, lo que resulta entonces en una transferencia de estereoquímica del aminocatalizador Jørgensen, 2011) (Chen, 2011) (Melchiorre, 2012) (Esquema 3B).

1.6. El Concepto ApDOS

Anteriormente, se mencionaron los conceptos DOS y TOS, los cuales han sido las estrategias clásicas para la síntesis de compuestos con características definidas, TOS permite un enfoque directo hacia un objetivo, el cual se ve apoyado por un análisis retrosintético, por otro lado, DOS es una herramienta que permite la síntesis de bibliotecas de compuestos orgánicos con gran

diversidad estructural y de grupos funcionales. En este sentido, los avances hacia nuevos enfoques sintéticos han sido desarrollados, con la finalidad de llegar a estructuras más complejas, con estereoquímica definida y con una aplicación biológica.

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 (Cruz & Villegas, 2018) (Esquema 4).



Esquema 4. Conceptualización de la Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras privilegiadas mediante Aminocatálisis (ApDOS).

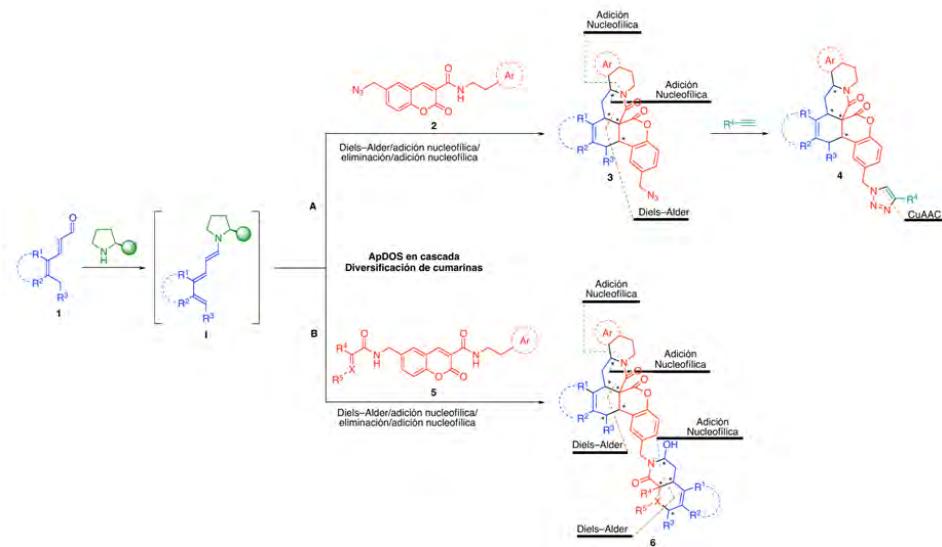
A diferencia de la Síntesis Dirigida a la Diversidad convencional, donde los puntos

de expansión de la diversidad son sustratos en común, en este nuevo planteamiento, dichos

puntos de expansión corresponden a modos de activación en aminocatálisis, intermediarios reactivos que resultan 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. A través del presente proyecto, se pretende aplicar el concepto Síntesis Dirigida a la Diversidad de estructuras privilegiadas

mediante Aminocatálisis (ApDOS), introducido por nuestro grupo de investigación.

Bajo esta estrategia, se plantea una nueva metodología organocatalítica en cascada, a través del modo de activación trienamina, para la síntesis y diversificación de cumarinas **3** (Esquema 5).



Esquema 5. Planteamiento general del proyecto

Una de las características principales de ambas metodologías es que se puede acceder a una importante biblioteca de nuevos compuestos con diversidad estructural, funcional y estereoquímica.

En el esquema 5 se encuentra representado el planteamiento general de la propuesta. Inicialmente, el punto de expansión clave es

la formación de la especie trienamina **I**, la cual se genera *in situ* a través de la condensación del aminocatalizador con el correspondiente 2,4-dienal **1**. Posteriormente, en un primer estudio (A), se plantean las reacciones organocatalíticas con cumarinas **2**, las cuales llevarán a cabo la secuencia en cascada Diels–Alder / adición nucleofílica /

eliminación / adición nucleofílica para la obtención de **3**.

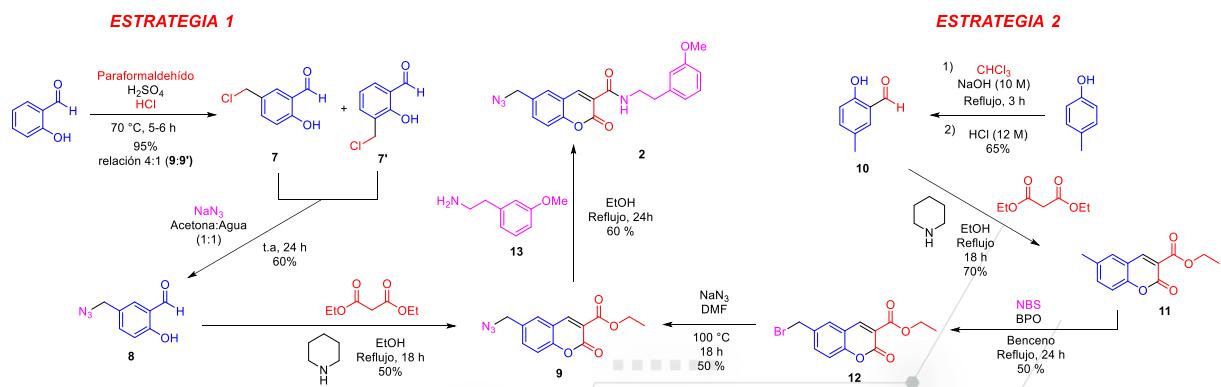
Posteriormente, un residuo metilazida en la posición 6 de la cumarina conducirá a la formación del correspondiente triazol **4** en presencia de un alquino, a través de una cicloadición de azidas y alquinos catalizada por cobre (CuAAC). Por otro lado, en una segunda propuesta (B), se plantea que la correspondiente cumarina contenga un residuo en el anillo aromático, el cual actúe como una especie dienofílica adicional (5), con el fin de llevar a cabo una segunda secuencia Diels–Alder/adición nucleofílica, para la formación de los derivados **6**.

2. Resultados y Discusión

2.1 Síntesis de los materiales de partida

Se ha sintetizado el derivado de cumarina **2** a través de dos metodologías distintas. La

primera metodología (Estrategia 1, Esquema 6) se llevó a través de una reacción de haloalquilación al salicilaldehído, este primer paso, dio una mezcla de regiocompuestos **7** y **7'**, a dicha mezcla se le hizo una azidación para la síntesis de **8**, después, se llevó a cabo la síntesis del núcleo de cumarina para la obtención de **9**, y después una reacción de amidación en etanol y a reflujo para la síntesis de **2**. La segunda estrategia (Estrategia 2, Esquema 6) se llevó a cabo a través de una reacción de Reimer-Tiemann al p-cresol para la síntesis de **10**, después se realizó la síntesis de la cumarina de éster **11**, la cual después sufrió una bromación radicalaria impulsada por BPO para dar la cumarina **12**, después se llevó a cabo la azidación usando NaN₃ para la síntesis de la cumarina **9**, finalmente se llevó a cabo una amidación a **9** con la fenetilamina **13** para la obtención de **2** en un rendimiento del 60%.



Esquema 6. Metodologías sintéticas para la síntesis de **2**.

La segunda estrategia (Estrategia 2, Esquema 6) se llevó a cabo a través de una reacción de Reimer-Tiemann al p-cresol para la síntesis de **10**, después se realizó la síntesis de la cumarina de éster **11**, la cual después sufrió una bromación radicalaria impulsada por BPO para dar la cumarina **12**, después se llevó a cabo la azidación usando NaN_3 para la síntesis de la cumarina **9**, finalmente se llevó a cabo una amidación a **9** con la fenantilamina **13** para la obtención de **2** en un rendimiento del 60%.

En la figura 2, se muestra el espectro de resonancia del compuesto **2**, donde se observan las señales características del producto.

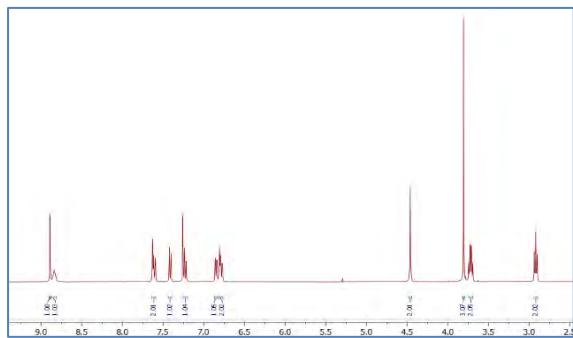


Figura 2. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **2**.

2.2 Optimización de las reacciones organometálicas

Una vez sintetizado el derivado **2**, se realizaron las reacciones aminocatalíticas usando el derivado de prolinol **14**, hexadienal, ácido benzoico (BzOH), variando

el disolvente, tiempo y temperatura para la síntesis del cicloaducto **15** (Tabla 1).

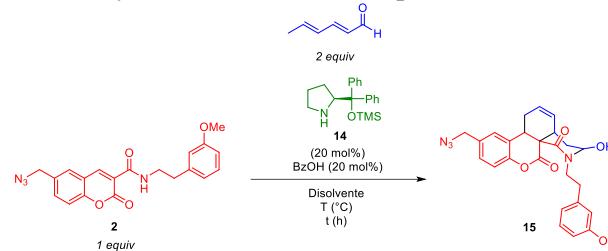
Con las mejores condiciones encontradas hasta el momento (Experimento 7) según el % de conversión, se continuó con el siguiente paso de reacción, para llevar a cabo una reacción aminocatalítica mediante la secuencia Diels-Alder/Adición nucleofílica/Eliminación/Adición nucleofílica a partir de la cumarina 1, hexadienal 3, BzOH y el aminocatalizador 2, en tolueno, a 60 °C, por 72 h, y posteriormente TFA a t.a por 2 h, para dar el nuevo derivado de cumarina con 3 nuevos anillos **5** en un 30% de rendimiento global hasta el momento (Esquema 7).

Con el resultado anterior, se ha logrado llevar a cabo una secuencia aminocatalítica para la síntesis de un nuevo derivado de cumarina **16**, con 3 nuevos ciclos y con 4 nuevos centros quirales. En base a este resultado, se pretende desarrollar una reacción one-pot donde se lleve a cabo la secuencia Diels-Alder / Adición nucleofílica / Eliminación / Adición nucleofílica/CuAAC para la síntesis de un derivado de cumarina altamente complejo con un anillo de triazol en la misma estructura, el cual puede ser candidato a pruebas biológicas debido a que posee más de una estructura privilegiada. Con esta

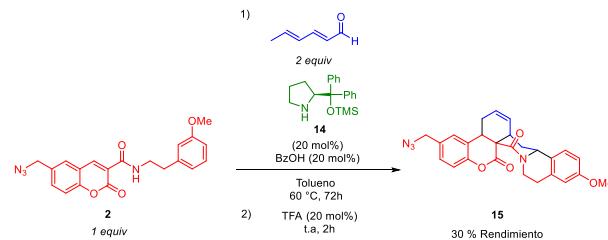
metodología, es posible llevar a cabo la síntesis de una biblioteca de nuevos derivados de cumarina altamente funcionalizados y que

no han sido sintetizados aún, con el objetivo de encontrar moléculas que tengan importantes aplicaciones biológicas.

Tabla 1. Optimización de la reacción Cicloadición Diels-Alder/Adición nucleofílica entre **2** y hexadienal catalizada por **14**.



Experimento	Disolvente	T (°C)	t (h)	% Conversión	dr	Rendimiento	Observaciones
1	Cloroformo	t.a	48	30%	N.D.	-	No se detectó formación de producto
2	Cloroformo	t.a	96	50%	N.D.	-	Poco consumo de materiales de partida
3	Cloroformo	40	72	73%	9:1	20%	No hubo consumo completo de 1 .
4	Tolueno	40	48	30%	8:1	-	No se consumió 1 en su totalidad
5	Tolueno	40	72	50%	9:1	32%	No se consumió completamente 1 .
6	Tolueno	60	48	73%	9:1	-	No hubo consumo completo de materiales de partida
7	Tolueno	60	72	76%	10:1	40	Sin consumo total de materias primas



Esquema 7. Síntesis de **15** a través de un proceso aminocatalítico mediante la secuencia Diels-Alder/Adición nucleofílica/Eliminación/Adición nucleofílica.

3. Conclusiones

Se han desarrollado 2 metodologías sintéticas para la obtención de derivados de cumarina **2**. Con la síntesis de **2**, se ha desarrollado la

optimización de la reacción organocatalítica de tipo Cicloadición Diels-Alder / Adición nucleofílica para la síntesis de **14**. Se ha logrado llevar a cabo la síntesis de **15** mediante la secuencia Diels-Alder/Adición

nucleofílica/Eliminación/Adición

nucleofílica a través de un proceso organocatalítico.

Con las metodologías presentadas en este proyecto, se ha desarrollado la síntesis de importantes bloques de construcción como lo es 6 y 8, ya que pueden sufrir bastantes tipos de funcionalizaciones que permitan la síntesis de más derivados complejos y diversos que no han sido explorados.

Referencias Bibliográficas

Arceo, E., & Melchiorre, P. (2012). Extending the aminocatalytic HOMO-raising activation strategy: where is the limit?. *Angewandte Chemie. International Edition*, 51(22), 5290-5292.
<https://doi.org/10.1002/anie.201201347>

Bone, K., & Mills, S. B. T. P. (2013). Principles of herbal pharmacology. *Principles and practice of phytotherapy: Modern herbal medicine*, 17-82.

Chen, X., Yang, S., Song, B. A., & Chi, Y. R. (2013). Functionalization of Benzylic C(sp³)-H Bonds of Heteroaryl Aldehydes through N-Heterocyclic Carbene Organocatalysis. *Angewandte*

Chemie, 125(42).

<https://doi.org/10.1002/anie.201305861>

Detsi, A., Kontogiorgis, C., & Hadjipavlou-Litina, D. (2017). Coumarin derivatives: an updated patent review (2015-2016). *Expert opinion on therapeutic patents*, 27(11), 1201-1226.

<https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1360284>

Evans, B. E., Rittle, K. E., Bock, M. G., DiPardo, R. M., Freidinger, R. M., Whitter, W. L., Lundell, G.F., Veber, D.F., Anderson, P.S., Chang, R.S.L., Lotti, V.J., Cerino, D.J., Chen, T.B., Kling, P.J., Kunkel, K.A., Springer, J.P., & Hirshfield, J. (1988). Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. *Journal of medicinal chemistry*, 31(12), 2235-2246.
<https://doi.org/10.1021/jm00120a002>

Jia, Z. J., Jiang, H., Li, J. L., Gschwend, B., Li, Q. Z., Yin, X., & Jørgensen, K. A. (2011). Trienamines in asymmetric organocatalysis: diels– Alder and tandem reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 133(13), 5053-5061.

<https://doi.org/10.1021/ja1112194>

Karnik, A. V., & Hasan, M.

(2021). *Stereochemistry: a three-dimensional insight*. Elsevier.

Mukherjee, S., Yang, J. W., Hoffmann, S., & List, B. (2007). Asymmetric enamine catalysis. *Chemical Reviews*, 107(12), 5471-5569. <https://doi.org/10.1021/cr0684016>

Pawar, T. J., Jiang, H., Vázquez, M. A., Villegas Gomez, 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), 1835-1851.

<https://doi.org/10.1002/ejoc.201800273>

Schreiber, S. L. (2000). Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery. *Science*, 287(5460), 1964-1969.

<https://doi.org/10.1126/science.287.5460.1964>

Welsch, M. E., Snyder, S. A., & Stockwell, B. R. (2010). Privileged scaffolds for library design and drug discovery. *Current opinion in chemical biology*, 14(3), 347-361.

<https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.02.018>