

ESTRATEGIAS ORGANOCATALÍTICAS PARA LA SÍNTESIS Y DIVERSIFICACIÓN DE ESTRUCTURAS PRIVILEGIADAS

Hernandez Martinez Alma Leticia (1), Mitkari Suhas Balasaheb (2), Villegas Gómez Clarisa (3), Cruz Cruz David (4)

1 [Licenciatura En Químico Farmacéutico Biólogo, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [allehema@hotmail.com]

2 [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [suhasmitkari@gmail.com]

3 [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [clarisa.villegas@ugto.mx]

4 [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [david.cruz@ugto.mx]

Resumen

La Síntesis Dirigida a la Diversidad, Organocatálisis y las reacciones en cascada a través del uso de la aminocatálisis constituyen tres importantes herramientas para la síntesis de nuevos e importantes compuestos orgánicos. El extraordinario desarrollo de estas tres áreas, ha permitido la síntesis y diversificación de nuevas estructuras, lo que posibilita la población de nuevas regiones no exploradas del espacio químico. Como consecuencia, la investigación en estas áreas contribuye al desarrollo de nuevas moléculas de interés biológico, así como para el descubrimiento de nuevos fármacos.

Abstract

Diversity-Oriented Synthesis, organocatalysis and cascade reactions through the use of aminocatalysis constitute three important tools for the synthesis of new important organic compounds. The extraordinary development of these three areas has allowed the synthesis and diversification of new structures, which make possible the population of new unexplored regions of chemical space. As a consequence, research in these areas contributes to the development of new molecules of biological interest, as well as for the discovery of new drugs.

Palabras Clave

Aminocatálisis; Síntesis Dirigida a la Diversidad; Ion Iminio; Reacciones en cascada; Trienamina.

INTRODUCCIÓN

La síntesis química de nuevas moléculas orgánicas ha experimentado transformaciones revolucionarias, lo cual incluye áreas emergentes como la aminocatálisis y la Síntesis Dirigida a la Diversidad (DOS). Actualmente, la síntesis de estructuras privilegiadas ha definido el desarrollo de nuevas áreas de estudio en química, biología, química genética y química farmacéutica.

La estrategia sintética de DOS se utiliza para la síntesis de nuevos compuestos estructuralmente únicos con diferentes elementos de diversidad, como grupos funcionales, estereoquímica y esqueleto químico; de estos, la diversidad de esqueleto es la más desafiante de lograr y, al mismo tiempo, se considera la más poderosa, ya que proporciona bloques sintéticos molecularmente distintos, los cuales ocupan nuevas regiones específicamente distribuidas dentro de todo el espacio químico [1], abriendo nuevos horizontes para el descubrimiento de nuevos fármacos y agentes terapéuticos.

Aminocatálisis

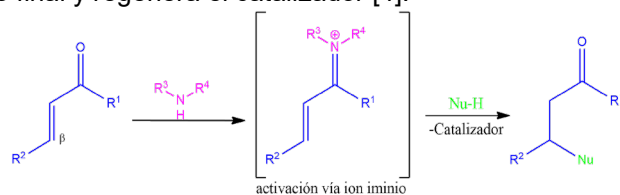
La aminocatálisis es una rama de la Organocatálisis asimétrica basada en el uso de aminas quirales primarias y secundarias como catalizadores para la funcionalización estereoselectiva de compuestos carbonílicos como aldehídos y cetonas. El fundamento de la activación aminocatalítica reside en la capacidad de una amina primaria o secundaria de condensar eficientemente y de forma reversible con cetonas y aldehídos, dando como resultado una redistribución electrónica alrededor del grupo carbonilo [2].

Modos de activación en aminocatálisis

En general, un modo de activación es un proceso por el cual especies reactivas pueden participar en una transformación química con alta estereoselectividad. Dichas especies, son generadas a través de la interacción entre un catalizador quiral con un grupo funcional clave del sustrato de una manera altamente predecible y organizada [3].

Modo de activación ion iminio

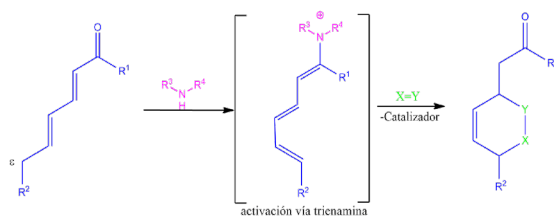
En la catálisis a través de la activación ion iminio (Esquema 1), la especie Intermedia formada por la condensación del correspondiente compuesto carbonílico α,β -insaturado y una amina secundaria, produce un aumento del carácter electrofílico de la posición β del sustrato carbonílico, actuando como aceptor de electrones frente a un nucleófilo, esto lleva a la formación de una enamina quiral, la cual tras una protonación e hidrólisis, libera el producto final y regenera el catalizador [4].



Esquema 1. Modo de activación clásica vía ion iminio en aminocatálisis

Modo de activación Trienamina

El modo de activación trienamina, permite la funcionalización remota de la posición ϵ de dienales $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados de forma estereo- y regioselectiva (Esquema 2). La regioselectividad de la reacción es promovida por la superposición del orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) de la trienamina, con el orbital molecular desocupado de más baja energía (LUMO) del dienofilo [5]. De esta manera, la estereoselectividad es posible gracias al entorno quiral y la protección facial que provoca la amina. Estos intermediarios trienamina, exhiben alta reactividad como dienos frente a reacciones de cicloadición [4+2] [6].



Esquema 2. Modo de activación vía trienamina en aminocatálisis

Reacciones en cascada en Organocatálisis

Las reacciones en cascada organocatalíticas constituyen una poderosa herramienta para sintetizar moléculas complejas a partir de precursores simples. Estas transformaciones evitan la pérdida de recursos y tiempo en protecciones y desprotecciones. Asimismo, se evita el aislamiento de productos intermedios en un determinado proceso sintético. El progreso de esta área de investigación se ha visto delimitado por el descubrimiento y desarrollo de nuevos conceptos de activación catalítica; modos de activación catalítica como ion iminio y trienamina, que han surgido como estrategias exitosas en aminocatálisis y ofrecen nuevos desafíos para realizar nuevas reacciones en cascada [7].

MATERIALES Y MÉTODOS

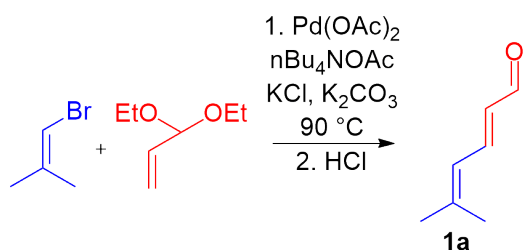
Para el desarrollo del presente proyecto fueron necesarios reactivos especializados como, catalizadores de tipo pirrolidina, reactivo de Wittig, salicilaldehído y halogenuros de alquilo. Por otro lado, se requieren disolventes como acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, cloroformo, dicloro metano y hexano. El material de laboratorio necesario corresponde a el equipo habitual para un laboratorio de síntesis orgánica. Los reactivos y disolventes, así como el material de laboratorio requerido se encuentran disponibles en el laboratorio del grupo de investigación en Organocatálisis, en donde se desarrolló este proyecto. Finalmente es de vital importancia el uso del equipo de Resonancia Magnética Nuclear para la respectiva caracterización de los compuestos obtenidos, este equipo forma parte del Laboratorio Nacional de Caracterización de Propiedades Físicoquímicas y Estructura Molecular disponible en la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se ha mencionado con anterioridad, tanto los modos clásicos de activación como los nuevos en aminocatálisis, han demostrado tener aplicación en un considerable número de reacciones de cicloadición, las cuales permiten la construcción de nuevas moléculas con gran diversidad estructural, funcional y estereoquímica.

Síntesis de materiales de partida

Síntesis del 5-metil-2,4-hexadienal (1a)

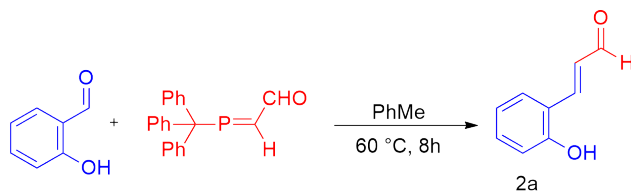


La síntesis del 5-metil-2,4-hexadienal (1a) se llevó a cabo mediante una reacción de Heck, la cual involucra un acoplamiento mediado por Pd (II), con un haluro de vinilo y un alqueno, seguida de una hidrólisis para obtener el respectivo aldehído con rendimiento del 80% (Esquema 3).

Esquema 3. Síntesis general para la formación de 2,4-dienales

Síntesis de 2'-Hidroxicinamaldehído (2a)

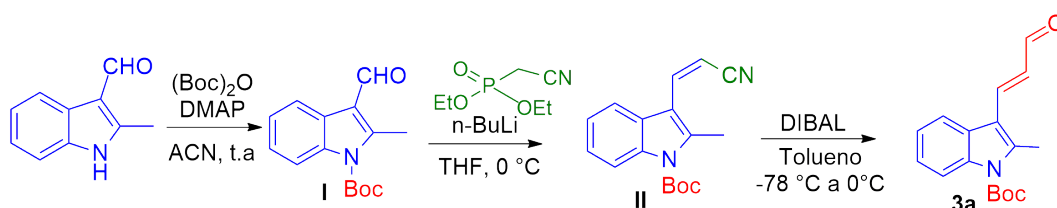
La síntesis de 2'-hidroxicinamaldehído (2a) se llevó a cabo mediante una reacción de Wittig entre el salicilaldehído y el correspondiente reactivo de Wittig en tolueno a 60 °C (Esquema 4). Bajo estas condiciones la reacción transcurrió de manera satisfactoria, obteniéndose un rendimiento de 80%.



Esquema 4. Esquema general de la síntesis de 2'-Hidroxicinamaldehído

Síntesis de aldehído derivado de indol (3a)

La síntesis del aldehído derivado del indol (3a), se llevó a cabo con una metodología establecida previamente por el grupo de investigación, mediante la protección del grupo amino del 2-metilindol-3-carboxaldehído, utilizando Boc como grupo protector (I). Seguido de una reacción de Wittig-Homer-Emmons [8], para alargar la cadena e introducir un grupo nitrilo (II). Finalmente, mediante una reducción con DIBAL fue posible la obtención del respectivo aldehído (3a) con un 76% de rendimiento (Esquema 5).

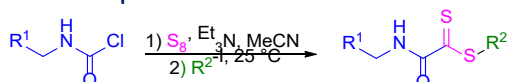


Esquema 5. Esquema general de la síntesis de aldehído derivado de indol

Síntesis general para la preparación de ditioamidas

La síntesis de ditioamidas, se llevó a cabo con una metodología establecida previamente por Hao J., *et al*, 2013 [9] (Tabla 1), la síntesis de este tipo de compuestos resulta de la formación del ion tiosulfonato con un halogenuro de ácido, y una posterior reacción a través de un mecanismo S_N2 que ocurre con el correspondiente yoduro de alquilo.

Tabla 1. Optimización de síntesis de ditioamidas

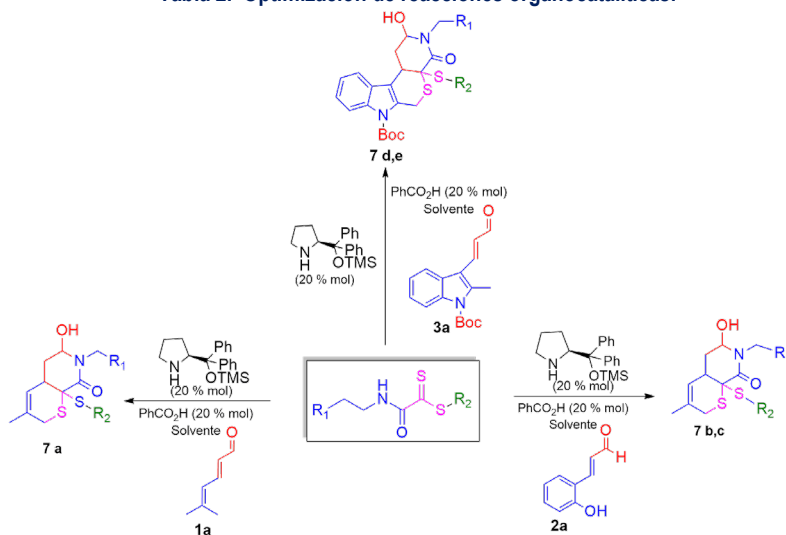


Experimento	R ¹	R ²	Tiempo	Rendimiento
1	Bencilo	Me	18 h	71 %
2	Bencilo	Et	18 h	63 %
3	Triptamina	Et	18 h	43 %

Reacciones en cascada

Una vez finalizada la síntesis de los materiales de partida, se planteó una ruta de síntesis de reacciones en cascada organocatalíticas entre los aldehídos sintetizados y los derivados de ditioamidas para la formación de nuevas estructuras con diferente número de ciclos formados, a través de una metodología de cicloadición [4+2]/adición nucleofílica, la optimización de la reacción se llevó a cabo con las condiciones establecidas en la Tabla 2. Obteniéndose los mejores resultados para el compuesto 7e con un porcentaje de rendimiento del 92% y una proporción diastereoisomérica >99:1.

Tabla 2. Optimización de reacciones organocatalíticas.



Experimento	Ditioesterés	Aldehído	Producto	Temperatura	Solvente	Tiempo (días)	Rendimiento	dr
1	1	1a	7a	25 °C	CHCl ₃	1	91 %	92:8
2	1	2a	7b	25 °C	PhMe	6	41 %	92:8
3	2	2a	7c	25 °C	PhMe	6	93 %	95:5
4	1	3a	7d	25 °C	PhMe	3	82 %	99:>1
5	2	3a	7e	25 °C	PhMe	3	92 %	99:>1

CONCLUSIONES

En conclusión, se obtuvieron nuevas moléculas heterocíclicas mediante reacciones organocatalíticas en cascada a través del modo de activación trienamino e ion iminio. La reacción entre diferentes compuestos con núcleos de ditioamidas y 2,4-dienales generaron compuestos con nuevas propiedades estructurales y diversidad de funcionalidad y estereoquímica. La síntesis de este tipo de moléculas heterocíclicas nos da nuevas perspectivas para el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos y realizar aportaciones en la población nuevas regiones del espacio químico.

AGRADECIMIENTOS

A la dirección de Apoyo a la Investigación y al posgrado de la Universidad de Guanajuato por la oportunidad de participar en el programa de Veranos UG. Al Dr. David Cruz por inmiscuirme en el campo de la síntesis orgánica y por confiarme este proyecto. A la Dra. Clarisa Villegas por sus valiosos aportes al proyecto y su acertada supervisión para que este trabajo se llevara a cabo satisfactoriamente. Al M. en C. Suhas Mitkari por el apoyo y enseñanzas durante el desarrollo experimental y particularmente al grupo de investigación en Organocatálisis por el ameno ambiente de trabajo y compañerismo.

REFERENCIAS

- [1] Pianter T.O, Wang L., Majumder S., Xie X-Q. & Brummond K. M. (2011). Diverging DOS Strategy Using an Allene-Containing Tryptophan Scaffold and a Library Design that Maximizes Biologically Relevant Chemical Space While Minimizing the Number of Compounds. *Comb Sci.* 13, 166-174. doi: dx.doi.org/10.1021/co100052s.
- [2] Seayad J. List B. (2005). Asymmetric organocatalysis. *Org. Biomol. Chem.* 3, 719-724. doi: 10.1039/B415217B.
- [3] MacMillan, D. W. C. (2008). The Advent and Development of Organocatalysis. *Nature.* 455, 304-308.
- [4] Erkkilä, A., Majander, I., Pihko, P. M. (2007). Iminium Catalysis. *Chem. Rev.* 107(12), 5416-5470. doi: 10.1021/cr068388p.
- [5] Albrecht, L., Cruz-Acosta, F., Fraile, A., Albrecht, A., Christensen, J., Jørgensen, K. A. (2012). Enantioselective H-Bond-Directing Approach for Trienamino-mediated Reactions in Asymmetric Synthesis. *Angew. Chem.* 124(36), 9222-9226. doi: 10.1002/ange.201204790.

- [6] Kumar I., Ramaraju P., Mir N.A. Asymmetric trienamine catalysis: new opportunities in amine catalysis. (2013). *Org. Biomol. Chem.* 11, 709-716. doi: 10.1039/c2ob26681d.
- [7] Cruz Cruz D., Rasmus M., Villegas Gomez C., Stine V. T., Larsen M. S. and Jørgensen, K. A. (2014). Organocatalytic Cascade Reactions: Towards the Diversification of Hydroisochromenes and Chromenes through Two Different Activation Modes. *Chem. Eur J.* 50, 11331-11335.
- [8] Rathke M.W. Nowak M. The Honer-Wandsworth-Emmons modification of the Wittig reaction using triethylamine and lithium or magnesium salt. (1985). *J. Org. Chem.* 50(15), 2624-2626.
- [9] Hao J., Cruz Cruz D., Yang L., Lauridsen H. & Jørgensen, K. A. (2013). Asymmetric Organocatalytic Thio-Diels-Alder Reactions via Trienamine Catalysis. *J. Am. Chem Soc.* 135, 5200-52007. doi: 10.1021/ja4007244.