

SÍNTESIS DE TETRAHIDRO-*B*-CARBOLINAS A TRAVÉS DE REACCIONES SECUENCIALES DIELS-ALDER/PICTET-SPENGLER EMPLEANDO CATÁLISIS TRIENAMINA

César Fabián Escareño Ramírez ^{a,*}, Clarisa Villegas Gómez, David Cruz Cruz

División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química, Campus Guanajuato, Universidad
de Guanajuato (Noria Alta S/N C.P. 36050), Gto., México

cf.escarenoramirez@ugto.mx

Resumen

La activación trienamina se ha consolidado como una poderosa estrategia en organocatálisis para promover reacciones de cicloadición, permitiendo la generación de especies reactivas dentro de una misma molécula. Esto facilita el diseño secuencial de transformaciones en cascada que permiten acceder a estructuras complejas y diversas a partir de materiales de partida simples. Así, es posible visualizar, planificar y desarrollar nuevas metodologías organocatalíticas que contribuyen a la expansión del espacio químico accesible, y resultan de particular interés para plataformas como ApDOS, enfocadas en la generación y análisis de nuevas entidades moleculares.

Palabras clave: Tetrahidro- β -carbolina; reacciones de Diels-Alder; reacción Pictet-Spengler; activación Trienamina.

SYNTHESIS OF TETRAHYDRO-B-CARBOLINES VIA SEQUENTIAL DIELS-ALDER/PICTET-SPENGLER REACTIONS USING TRIENAMINE CATALYSIS

Abstract

Trienamine activation has established itself as a powerful strategy in organocatalysis, to promote cycloaddition reactions, enabling the intramolecular generation of reactive species. This approach facilitates the sequential design of cascade transformations that provide access to complex and diverse structures from simple starting materials. Consequently, it allows the visualization, planning, and development of new organocatalytic methodologies that expand the accessible chemical space and are of particular interest to platforms such as ApDOS, focused on the generation and analysis of new molecular entities.

Keywords: Tetrahydro- β -carboline; Diels-Alder reactions; Pictet-Spengler reaction; trienamine activation.

1. Introducción

En la Química Orgánica contemporánea la construcción estereocontrolada de estructuras privilegiadas de interés ha tomado gran importancia debido a que usualmente presentan actividad biológica que se atribuye a tanto su conectividad y forma de ambiente tridimensional. Es debido a estos factores que la demanda actual de este tipo de especies químicas ha ido en aumento, en consecuencia, ante esta situación es que también ha incrementado la necesidad del desarrollo de nuevas metodologías que cumplan con los requisitos esperados, así como también tengan el enfoque de

perfeccionar metodologías y protocolos sintéticos existentes. Welsch y col. (2010).

Tradicionalmente, durante el desarrollo y descubrimiento de nuevas metodologías de síntesis de fármacos se ha tomado en consideración un enfoque clásico conocido como la Síntesis Dirigida a un Objetivo (TOS), dicho concepto parte de la idea de tener un solo compuesto como objetivo a sintetizar, es decir, que todos los esfuerzos realizados durante la metodología estén enfocados a la síntesis de moléculas específicas y complejas tomando como punto de partida moléculas sencillas mediante la

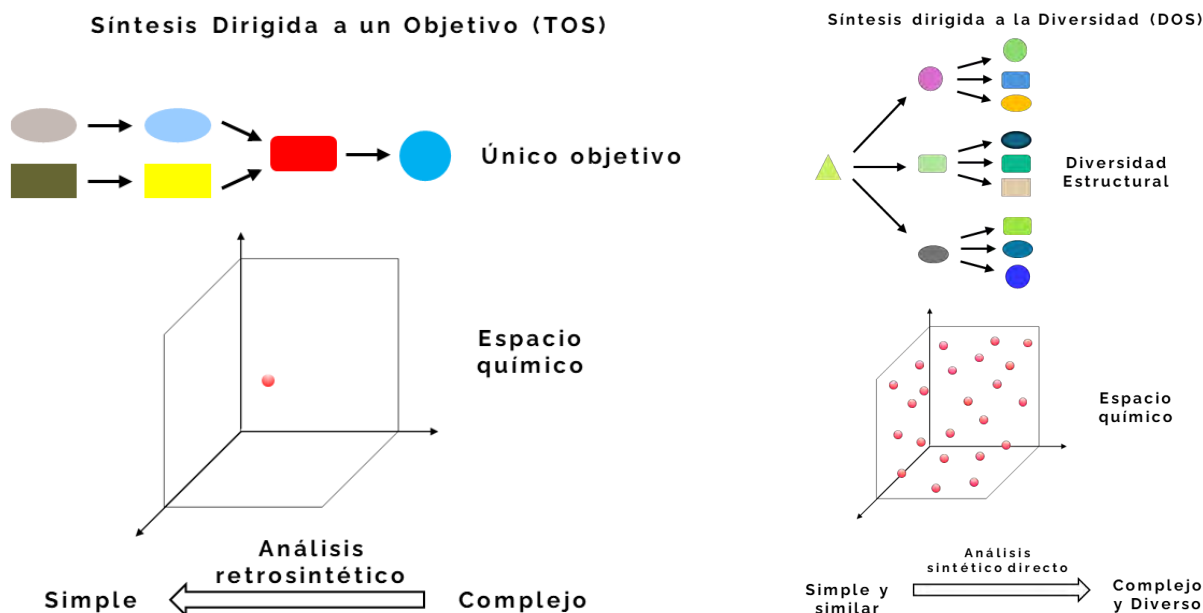


Figura 1. Estrategias sintéticas TOS (izquierda) y DOS (derecha)

planificación de un análisis retrosintético con la finalidad de clarificar los materiales de partida idóneos que permitan llevar a cabo una síntesis de manera más efectiva y eficiente. Por otra parte, se ha desarrollado a la par el concepto de Síntesis Dirigida a la Diversidad (DOS) (Figura 1), el cual se enfoca en sintetizar materiales de partida que permitan mediante diferentes metodologías diversificar las maneras en las que se pueden obtener productos, es con esta ideología que, a partir de un mismo material de partida y una serie de transformaciones, es posible sintetizar especies que comúnmente mediante otro tipo de enfoque no sería posible obtener. Considerando los dos conceptos, TOS y DOS, es posible observar el impacto que se

tiene sobre el espacio químico, el cual es una forma de visualizar la forma en la que diversas metodologías cumplen con la finalidad de obtener productos poblando en el proceso un punto o una zona del espacio químico, en el caso de metodologías que consideren materiales de partida sometidos bajo diversas condiciones generando compuestos diferentes. Schreiber y col. (2000).

En términos de diversidad, la organocatálisis ha tenido un papel relevante como un medio que permite una forma de generar reacciones que transcurren de manera simple y sencilla, esto se debe en gran medida a los temas centrales del área de investigación y

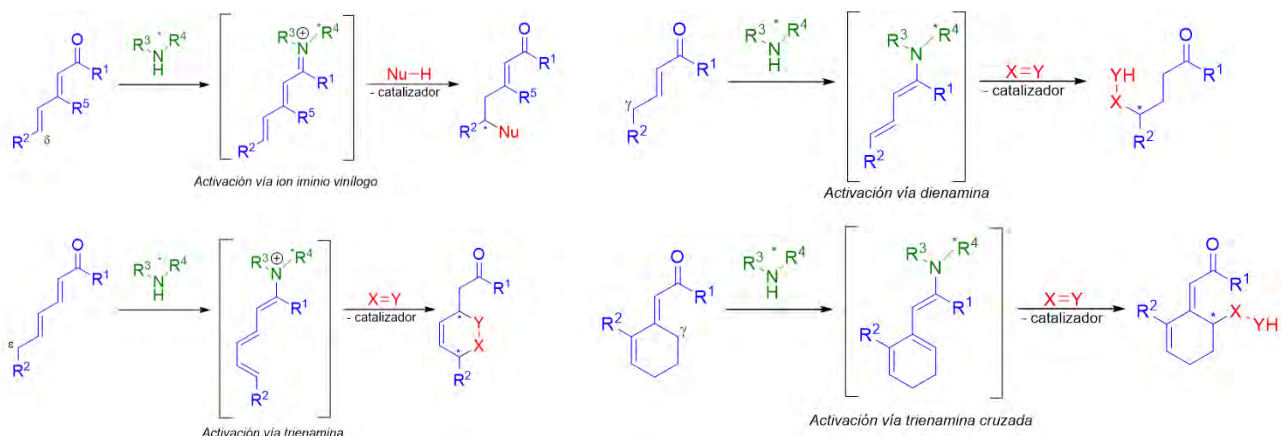


Figura 2. Modos de activación de aminocatálisis actuales

exploración que giran en torno a nuevos conceptos de activación catalítica. Este enfoque ha permitido desarrollar diferentes estrategias de activación como la activación LUMO (ion iminio) y HOMO (enamino) (Figura 2). Arceo y col. (2011).

Actualmente, es conocido que tanto la síntesis orientada a la diversidad y la aminocatálisis son consideradas herramientas importantes que permiten el acceso a nuevos y diferentes compuestos de interés, es por esto mismo que el desarrollo de estas áreas ha permitido a los químicos encontrar nuevas maneras de poblar el espacio químico mediante diferentes metodologías. Este mismo enfoque es lo que ha permitido un concepto que aprovecha ambas estrategias para sintetizar diferentes especies químicas, este concepto se conoce como Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras Privilegiadas mediante

aminocatálisis (ApDOS), este concepto describe a la perfección el alcance que puede llegar a tener los modos de activación en aminocatálisis siguiendo metodologías que se centren en la diversificación haciendo especial énfasis en la obtención de compuestos con estructuras privilegiadas que puedan servir como andamios para poblar en mayor medida el espacio químico (Figura 3). Pawar y col. (2018). En años recientes, la catálisis vía activación trienamina ha surgido como una nueva metodología que implica un modo de activación que permite reacciones asimétricas del tipo Diels-Alder de dienófilos pobres en electrones con 2,4-dienales. Por su parte, las metodologías que implican catálisis mediante activación trienamina han centrado sus enfoques en promover la funcionalización asimétrica de los centros carbonos en las posiciones β y ϵ , esto promueve la generación *in situ* de un intermediario dieno que en

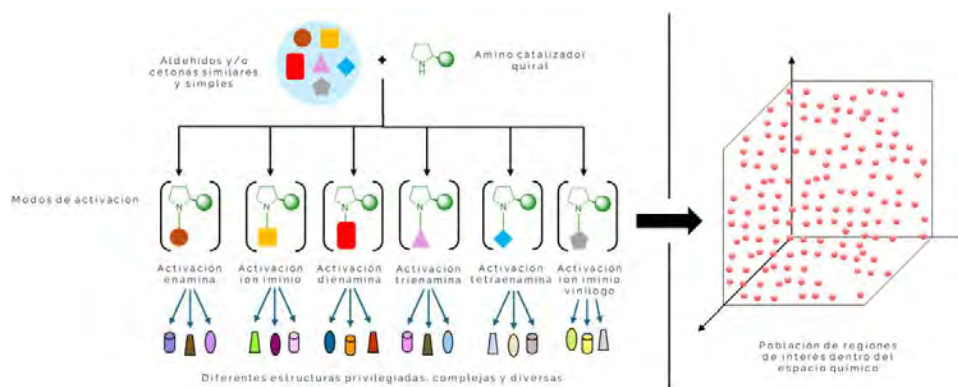


Figura 3. Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras Privilegiadas mediante Aminocatálisis. (ApDOS).

presencia de un dienófilo permite llevar a cabo la funcionalización y la posterior cicloadición generando productos del tipo ciclohexeno funcionalizados. La ventaja de este tipo de reacciones es que cuentan con excelentes regio-, diastero- y enantiocontrol mediante la aplicación de una amina secundaria quiral como el catalizador. (Figura 4). Halskov y col. (2012).

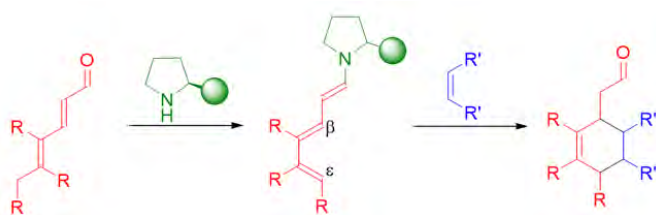


Figura 4. Modo de activación trienamina

2. Objetivos

Con base en lo anterior, el presente trabajo tiene como objetivos específicos:

- Sintetizar los materiales de partida.
- Implementar la secuencia metodológica en pasos: reacción organocatalítica hetero-Diels-Alder, Pictet-Spengler y de sustitución nucleofílica intramolecular.
- Desarrollar la misma secuencia metodológica con un enfoque *one-pot*.

3. Resultados y Discusión

Como primer paso en el presente proyecto, se realizó la síntesis de los materiales de partida, para esto se consideraron tres especies en específico, esto con la finalidad realizar pruebas y con ellas encontrar las condiciones óptimas para la síntesis de los compuestos adecuados con la metodología de reacción de Diels-Alder.

El primer material de partida sintetizado proviene de una reacción inicial entre cloruro de cloroacetilo e isopropanol en presencia de trietilamina en diclorometano para generar el compuesto **1**, posteriormente, este derivado, se hizo reaccionar en presencia de azufre y trietilamina en acetonitrilo como disolvente, esto en una primera etapa y, posteriormente, tras haber pasado aproximadamente tres horas de reacción se adicionó el yoduro de etilo para obtener así finalmente el producto **2**. (Figura 5)

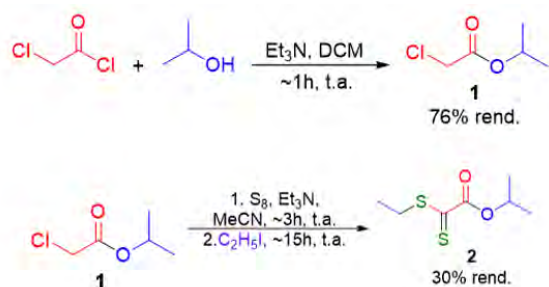


Figura 5. Síntesis de material de partida de tipo ditioéster

El segundo material de partida obtenido corresponde al tipo cumarina que proviene de la reacción entre el salicilaldehído y el malonato de dietilo en presencia de piperidina en etanol, mediante reflujo para obtener el producto **6** y posterior recristalización en etanol. (Figura 6).

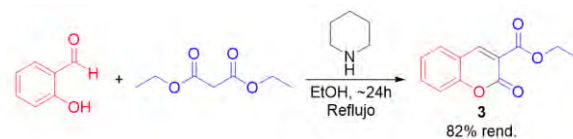


Figura 6. Síntesis de material de partida del tipo cumarina.

Finalmente, para el tercer compuesto obtenido de los materiales de partida fue el del tipo cianoacrilato, el cual fue posible sintetizar mediante la reacción entre el cianoacetato de etilo y benzaldehído en presencia de pirrolidina en diclorometano, que luego de pasado un día de reacción se retiró el disolvente y se sometió a purificación mediante columna para finalmente obtener el producto esperado **4**, esto a través de una purificación mediante recristalización. (Figura 7).

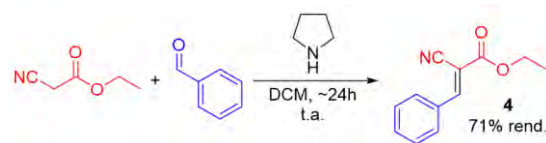


Figura 7. Síntesis de materiales de partida de tipo cianoacrilato.

Tras la obtención de cada uno de los dienófilos correspondientes, la siguiente etapa corresponde a la obtención de los productos de cicloadición mediante activación trienamina bajo condiciones de reacción Diels-Alder considerando al trans-2,4-hexadienal como el dieno a reaccionar en cada reacción.

Iniciando con la metodología Diels-Alder, el primer cicloaducto sintetizado se obtuvo al preparar una solución con el dieno, el aminocatalizador, ácido benzoico y cloroformo, dicha mezcla se dejó en agitación y calentamiento hasta alcanzar los 40°C para añadir el compuesto **2**, manteniendo las condiciones por el tiempo indicado. En donde, tras un seguimiento mediante cromatografía en placa fina (TLC), se confirmó el consumo de los materiales de partida y de ese modo la generación del producto **5**, esto tras retirar el disolvente del crudo de reacción y purificar mediante cromatografía en columna con sílica gel. Una vez obtenido el producto se considera que el rendimiento observado puede deberse a la inestabilidad del compuesto. (Figura 8)

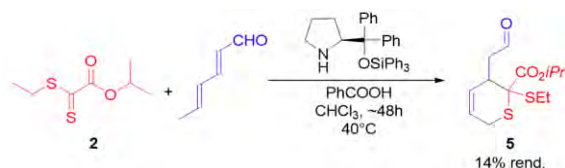


Figura 8. Síntesis del cicloaducto a partir del material de partida de tipo ditióester.

El segundo cicloaducto, se logró sintetizar al preparar una solución del respectivo dieno acompañado del aminocatalizador en presencia del ácido benzoico como aditivo y tolueno como disolvente, la solución anterior se dejó en agitación a temperatura ambiente

por un corto periodo de tiempo, luego se añadió a la solución el compuesto **3** para dejar en agitación a 40°C, una vez finalizada la reacción, se retiró el disolvente de la mezcla mediante vacío para posteriormente proceder a realizar una purificación mediante cromatografía en columna y obtener así el cicloaducto **6**. (Figura 9).

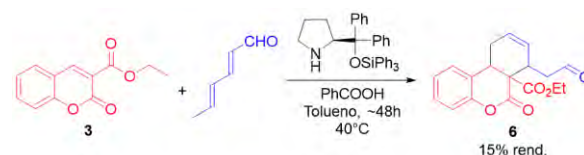


Figura 9. síntesis de cicloaducto a partir del material de partida del tipo cumarina.

El tercer cicloaducto sintetizado, fue obtenido mediante la preparación de una solución del dieno junto con el aminocatalizador en tolueno como disolvente, dicha solución se dejó en agitación por un corto periodo de tiempo, esto con la finalidad de generar la especie *in situ* necesaria para llevar a cabo la reacción del tipo de Diels-Alder.

Posterior a esto, se añadió a la solución el compuesto **4**, dicha solución se dejó en agitación a una temperatura de 70°C durante el periodo de tiempo indicado.

Posteriormente, se retiró el disolvente del crudo de reacción y se purificó mediante

cromatografía en columna para obtener el cicloaducto esperado **7**. (Figura 10).

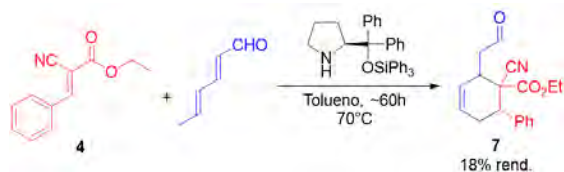


Figura 10. Síntesis de cicloaducto a partir del material de partida de tipo cianoacrilato.

4. Conclusiones

Los resultados obtenidos en la síntesis de los materiales de partida indican que es posible ampliar la variedad de compuestos capaces de participar como dienófilos en la activación trienamínica. En particular, se identificó un potencial en derivados o compuestos estructuralmente relacionados con cumarinas, cianoacrilatos o ditioésteres. Sin embargo, en este último caso, es necesario tener precaución debido a la inestabilidad que pueden presentar.

Por otra parte, la metodología de síntesis basada en la activación trienamínica permitió obtener los cicloaductos esperados. No obstante, tanto las limitaciones inherentes al método como la inestabilidad de algunos compuestos empleados derivaron en rendimientos bajos. Esto sugiere que la optimización de ciertas condiciones

experimentales podría mejorar de manera significativa los rendimientos, lo que representa una línea de trabajo futura para perfeccionar la metodología.

Finalmente, el siguiente paso consiste en realizar ensayos dirigidos a la planificación y optimización de las condiciones para la reacción de Pictet-Spengler. El objetivo es establecer parámetros compatibles con cada cicloaducto que, además, permitan realizar transformaciones posteriores sobre los productos obtenidos. Una vez identificadas las condiciones óptimas para cada transformación, será posible desarrollar una metodología integrada de tipo one-pot, que simplifique y agilice el proceso sintético.

Referencias bibliográficas

- Arceo, E., & Melchiorre, P. (2012). Extending the aminocatalytic HOMO-raising activation strategy: where is the limit? *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 51(22), 5290–5292. <https://doi.org/10.1002/anie.201201347>
- 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. <https://doi.org/10.1021/ja3068269>

Pawar, T. J., Jiang, H., Vázquez, 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*, 2018(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>