



## REACCIONES ORGANOCATALÍTICAS EN CASCADA PARA LA SÍNTESIS DE ESTRUCTURAS PRIVILEGIADAS

Alberto Medina Ortíz, David Cruz Cruz,<sup>1\*</sup> Clarisa Villegas Gómez<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>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](mailto:a.medinaortiz@ugto.mx); [david.cruz@ugto.mx](mailto:david.cruz@ugto.mx); [clarisa.villegas@ugto.mx](mailto:clarisa.villegas@ugto.mx)

### Resumen

Día a día, la búsqueda de nuevos y mejores medicamentos aumenta con rapidez, provocando una mayor demanda de compuestos enantioméricamente enriquecidos por su utilidad para la construcción de estructuras privilegiadas, pequeñas moléculas base de arquitecturas naturales complejas que usualmente presentan actividad biológica importante. Para ello, el desarrollo de nuevas estrategias de síntesis asimétrica ha llegado a ser un gran desafío para los químicos sintéticos, los cuales han encontrado en la organocatálisis asimétrica una nueva e ingeniosa herramienta para la construcción de moléculas de manera enantiopura o enantioenriquecida.

*Palabras clave: estructuras privilegiadas; organocatálisis asimétrica; construcción molecular.*



## ORGANOCATALYTIC CASCADE REACTIONS FOR THE SYNTHESIS OF PRIVILEGED STRUCTURES

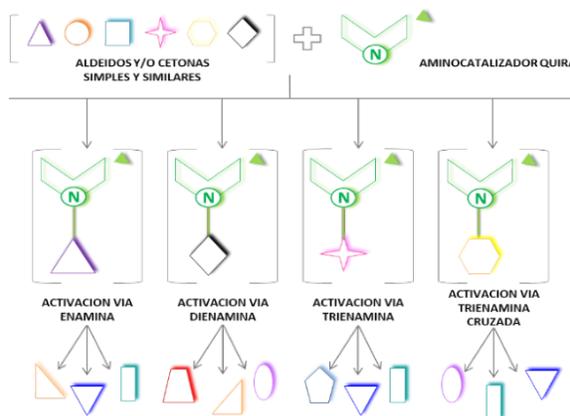
### Abstract

Day by day, the search for new and better drugs increases rapidly, causing a greater demand for enantiomerically enriched compounds by their usefulness for the construction of privileged structures, small base molecules of complex natural architectures that usually present important biological activity. To this end, the development of new asymmetric synthesis strategies has become a great challenge for synthetic chemists, who have found in asymmetric organocatalysis a new and ingenious tool for the construction of molecules in an enantiopure or enantioenriched way.

*Keywords: privileged structures; asymmetric organocatalysis; molecular construction.*

### Introducción

Recientemente se ha conceptualizado la estrategia de Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras Privilegiadas mediante Aminocatálisis (ApDOS), la cual permite poblar diversas regiones dentro del espacio químico y generar bibliotecas de compuestos con un amplio espectro de propiedades físicas y biológicas, incluyendo fármacos, candidatos a fármacos y bloques de construcción para estructuras más complejas (Esquema 1). (Pawar y col., 2018)

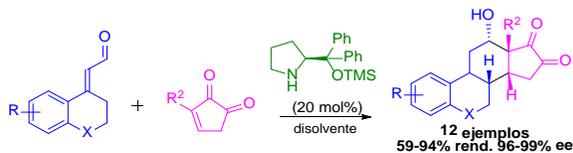


**Esquema 1.** Estrategia sintética ApDOS.

En 2014, Jørgensen y col. reportaron la síntesis enantioselectiva mediante el modo de activación dienamina para una serie de 12 estructuras esteroideas a partir de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y dienófilos

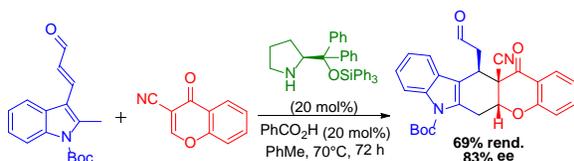


cíclicos de cinco miembros (Esquema 2)  
(Halskov y col., 2014)



**Esquema 2.** Síntesis enantioselectiva de estructuras esteroideas.

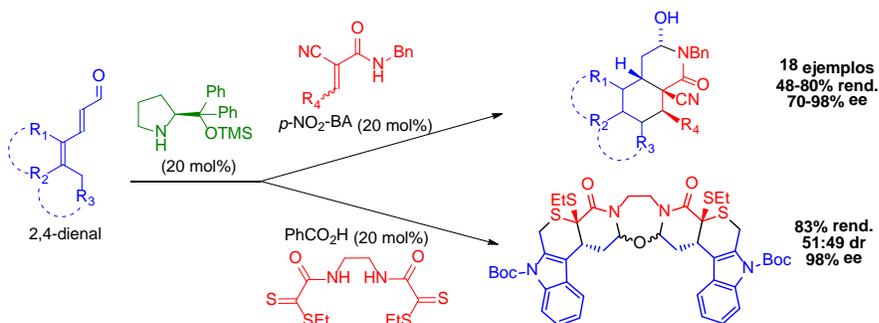
Recientemente se publicó un trabajo, en donde a través de la estrategia ApDOS y el modo de activación trienamina fue posible sintetizar enantioselectivamente un derivado de tetrahidrocromeno[2,3-*b*]carbazol (Esquema 3). Esta molécula tuvo un efecto ansiolítico en ratones. Caso contrario, su enantiómero mostró una menor actividad, demostrando que la estereoquímica de los compuestos quirales biológicamente activos es de suma importancia. (Castillo y col., 2022).



**Esquema 3.** Síntesis enantioselectiva de tetrahidrocromeno[2,3-*b*]carbazol.

La primera reacción organocatalítica en cascada por el modo de activación trienamina se llevó a cabo entre 2,4-dienales y cianoacrilamidas, dando lugar a una pequeña biblioteca de estructuras ópticamente activas de tipo hidroisoquinolina (Esquema 4). (Villegas Gómez y col., 2014)

Más recientemente, en nuestro grupo de investigación se demostró que al utilizar una bis-ditioamida como dienófilo, las especies trienamina eran capaces de participar en una reacción de cascada doble-(tio-Diels-Alder/ adición nucleofílica)/ eliminación/ adición nucleofílica. Lo que llevó a un nuevo tipo de derivado con nueve anillos fusionados y seis nuevos estereocentros en un solo paso de reacción (Esquema 4). (Mitskari y col., 2021)



**Esquema 4.** Reacciones organocatalíticas en cascada por el modo de activación trienamina.

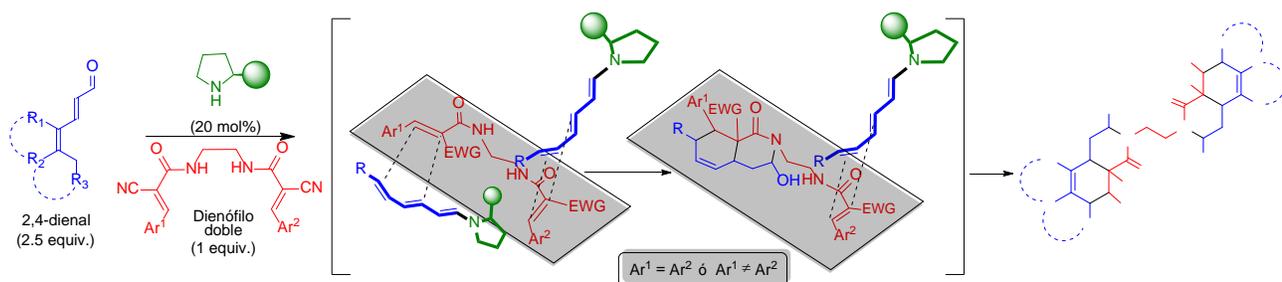
## Metodología

Con base en la actual demanda de metodologías para la síntesis de compuestos enantioméricamente enriquecidos y con las ventajas de incluir núcleos privilegiados de relevancia biológica, se propuso llevar a cabo una reacción organocatalítica de doble cascada (Diels-Alder/ adición nucleofílica) para la formación de estructuras que incorporen un sistema de anillos fusionados ciclohexeno-piperidona con la propiedad de ser ópticamente activos (Esquema 5). De manera general, la reacción de doble cascada tiene como primer paso la cicloadición Diels-Alder entre la especie trienamina y uno de los dos dobles enlaces activados del dienófilo para formar un primer anillo de ciclohexeno ópticamente activo. Posteriormente se espera que la

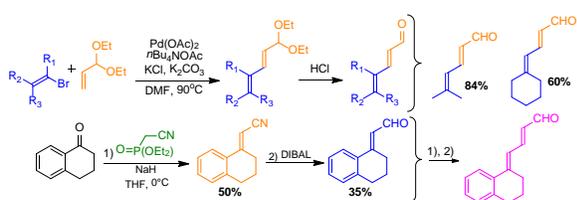
reacción de adición nucleofílica intramolecular por parte del nitrógeno de amida hacia el aldehído genere un nuevo anillo fusionado de piperidona y un nuevo estereocentro. Se sugiere que de forma simultánea o en etapas, otra molécula de la especie trienamina lleve a cabo la misma secuencia de reacciones por el extremo opuesto del dienófilo doble (Esquema 5).

### *Síntesis de materias primas.*

Inicialmente, se llevó a cabo la síntesis de ciertos materiales de partida para después utilizarse en las reacciones organocatalíticas, entre ellos, una serie de aldehídos con distintos patrones de sustitución, así como grados de conjugación que permiten utilizar otros modos de activación y funcionalización remota (Esquema 6).

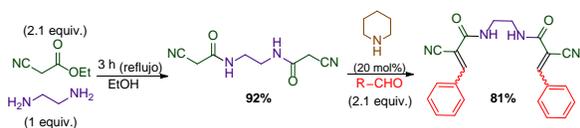


Esquema 5. Metodología general para la reacción organocatalítica en cascada.



Esquema 6. Síntesis de aldehídos.

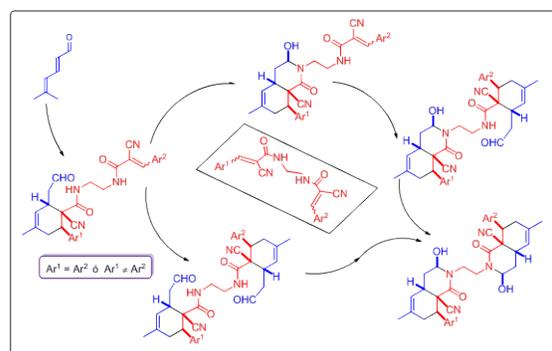
El bis-dienófilo se obtuvo con excelentes rendimientos al hacer reaccionar etilendiamina con 2 equivalentes de cianoacetato de etilo en un reflujo de etanol y posteriormente someter el crudo a una reacción de Knoevenagel con benzaldehído utilizando piperidina como catalizador (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de bis-cianoacrilamida.

## Resultados y Discusiones

Una vez sintetizados los materiales de partida se llevó a cabo una serie de ensayos para la reacción organocatalítica de doble cascada y así la formación de estructuras ópticamente activas que incorporen un sistema de anillos fusionados ciclohexeno-piperidona (Esquema 8).

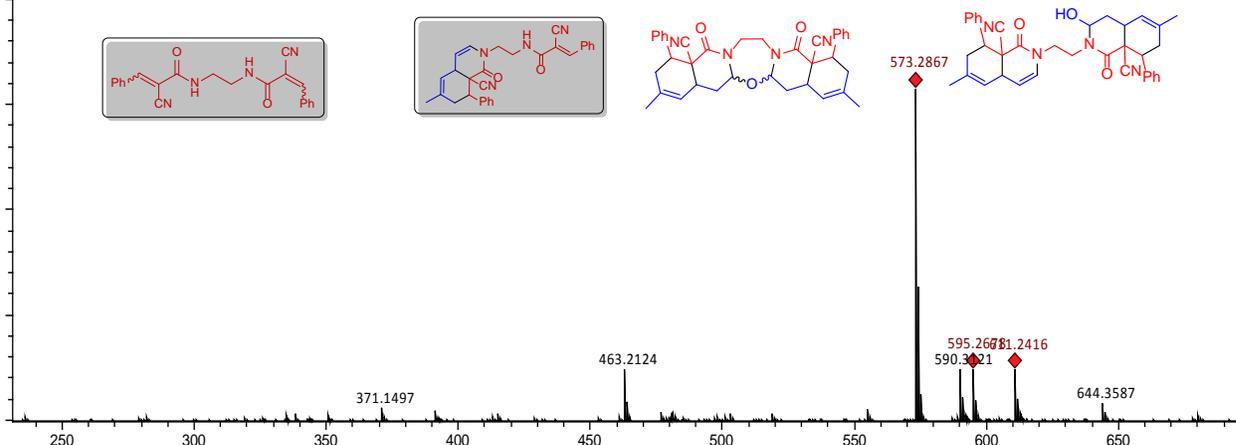


Esquema 8. Propuesta de posibles estructuras para la reacción organocatalítica.



Tras haber realizado una cromatografía por columna, un análisis de masas al producto obtenido mostró un pico base y

doble cascada aminocatalítica, abren nuevas perspectivas para la síntesis de



Esquema 9. Espectrometría de masas ESI (+) TOF.

sus ionizaciones correspondientes con  $[K]^+$ ,  $[Na]^+$  y  $[NH_4]^+$  las cuales coinciden con dos de los compuestos de misma masa que se pueden formar. Así mismo se aprecia una señal para material de partida, y el pico de masa exacta correspondiente al producto de monoación (Esquema 9).

#### 4. Conclusiones

En conclusión, ha sido posible la síntesis de aldehídos con distintos grados de conjugación y se desarrollaron las primeras metodologías para la síntesis de dienófilos dobles. Estas metodologías 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 del espacio químico.



## Referencias bibliográficas

- Castillo-Espinoza C. E., Pawar T. J., Alonso-Castro A. J., Olivares-Romero J. L., Vázquez-Guevara, M. A., Cruz-Cruz D., Villegas-Gómez C. (2022). First enantioselective synthesis of tetrahydrochromeno [2,3-b] carbazolyacetaldehyde via trienamine catalysis and its biological activity. *Chemistry of Heterocyclic Compound*, 58, 358.
- Halskov, K. S., Donslund, B. S., Barfüsser, S., Jørgensen, K. A. (2014). Organocatalytic Asymmetric Formation of Steroids. *Angewandte Chemistry International Edition*, 53, 4137.
- Mitkari, S. B., Medina-Ortíz, A., Olivares-Romero, J., Vázquez-Guevara, M. A., Peña-Cabrera, E., Villegas-Gómez, C., Cruz-Cruz, D. (2020). Organocatalytic Cascade Reactions for the Diversification of Thiopyrano-Piperidone Fused Rings Utilizing Trienamine Activation *Chemistry a European Journal*, 27, 618.
- 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.
- Villegas Gómez, C., Cruz Cruz, D., Mose, R., Jørgensen, K. A. (2014). Organocatalytic cascade reactions: diversityoriented synthesis for the construction of hydroisoquinoline scaffolds. *Chemical Communications*, 50, 6035.