

Synthesis of Polycyclic Indoles Catalyzed by Gold(I) Complexes.

Síntesis de Indoles Policíclicos Catalizado por Complejos de Oro(I).

Morales Álvarez Kevin S.,¹ Villegas Olmos Víctor M.,¹ Valtierra Camarena Evelyn M.,¹ Yebra Rivera Steffi Y.,¹ Segura Quezada Luis A.,¹ Ibarra Gutiérrez Jaime G.,¹ Solorio Alvarado César R., *PhD, Zárraga-Nuñez Ramón.*^{1,2}

¹Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas
 csolorio@ugto.mx²

Resumen

El indol es un heterociclo de suma importancia no solo en la industria, sino también en el área farmacéutica debido a sus propiedades bioactivas. Por tanto, surge la necesidad de estudiar los derivados de este sistema. En el presente trabajo se aborda la exploración de una ruta sintética para la formación de un sistema tetraciclo el cual estructuralmente está constituido por la fusión de un anillo de indol con una quinazolina. Dicho tetraciclo corresponde a un grupo amplio de moléculas con importante actividad farmacobiológica.

Palabras clave: Oro(I), indol, oro, catálisis, tetraciclo.

Abstract

Indole is a heterocycle of main relevance not only in industry, but also in the pharmaceutical area due to its bioactive properties. Therefore, the need arises to study the derivatives of this system. This paper deals with the exploration of a synthetic route for the formation of tetracycle system which is structurally constituted by the fusion of an indoles ring with a quinazoline. This tetracycle corresponds to a large group of molecules with important pharmacological activity.

Key words: Gold (I), indole, gold, catalysis, tetracycle.

Introducción

Los indoles son heterociclos resultantes de la fusión de dos ciclos: pirrol y benceno.¹ Son considerados de gran importancia debido a que tienen una amplia gama de aplicaciones en distintos ámbitos. Son un elemento primordial en moléculas de orden natural y sintético dada su actividad biológica, destacando la antimicrobiana,² analgésica,³ antiinflamatoria⁴ y antioxidante.⁵ Además, sirve como andamio fundamental en diversas áreas científicas para la preparación de agroquímicos,⁶ pigmentos,⁷ entre otros. En ese sentido, se puede decir que el indol es uno de los núcleos farmacodinámicos más potentes, cualidad que se le atribuye en gran medida a su estabilidad.

Con este antecedente, desde hace muchos años, se ha investigado ampliamente sobre la síntesis de este tipo de anillos a partir de diversos sustratos. De esta manera pueden ser integrados a diversos productos con una actividad farmacobiológica definida. Como ejemplo representativo podemos destacar el sumatriptán usado en el tratamiento de la migraña, el ondasetrón contra el vómito y náuseas ocasionados por la quimioterapia y radioterapia o el LSD y la indometacina (Figura 1).⁸

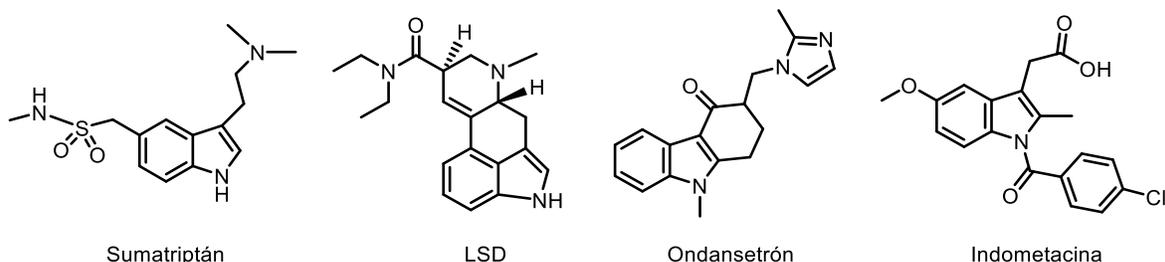


Figura 1. Importancia del núcleo de indol.

Los indoles pueden ser sintetizados por diversas metodologías. La más empleada y la primera descrita es la de Fisher en 1938. Esta consiste en la ciclación de una arilhidrazona de un aldehído o una cetona empleando un catalizador ácido, y tras el calentamiento del sistema se forma el núcleo del indol.^{9,10,11} Gracias a que la comunidad científica ha incursionado sobre dichas síntesis, se han desarrollado compuestos bioactivos. En esta estrategia se han variado tanto los sustituyentes como las posiciones en el anillo de indol.

En ese sentido, en el presente trabajo experimental se ha estudiado una ruta sintética para un derivado del indol: el tetraciclo 5,12-dihidroindolo[2,1-*b*]quinazolina. Esta es una molécula que integra un anillo de indol fusionado con un anillo de quinazolina, caracterizado por la presencia de dos átomos de hidrógeno en las posiciones 5 y 12 de la molécula con una actividad antimicrobial (Figura 2-I). Esta clase de compuestos heterocíclicos ha mostrado potencial en diferentes aplicaciones en el campo de la química medicinal y la investigación farmacológica mostrando actividad como candidatos en tratamiento de malaria (Figura 2-II). La actividad antifúngica de la triptantrina (Figura 2-III) es comparable a la de usar clínicamente griseofulvina contra *T. mentagrophytes* (Figura 2).^{12,13}

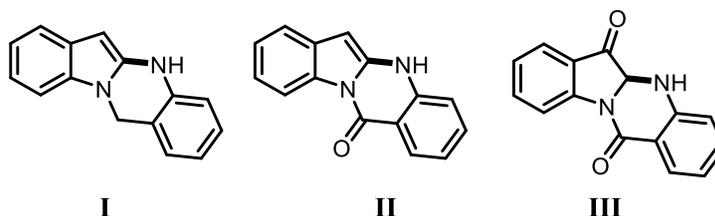


Figura 2. Algunos tetraciclos con núcleo de indol y actividad antimicrobiana.

Discusión de resultados

El objetivo de este proyecto es sintetizar este tetraciclo **1** (figura 3).

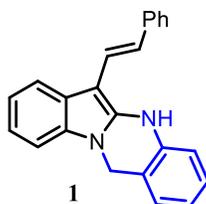
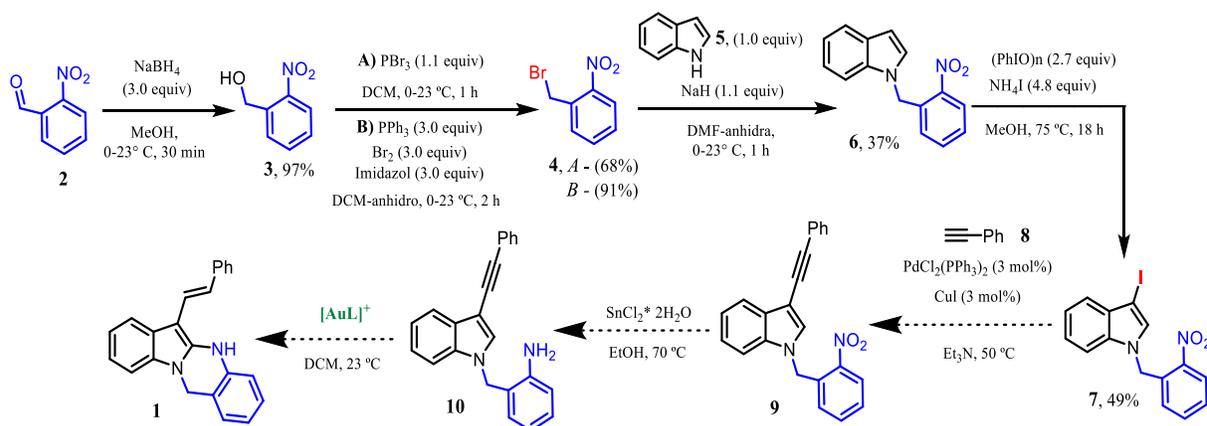


Figura 3. Tetraciclo objetivo por sintetizar en el presente proyecto.

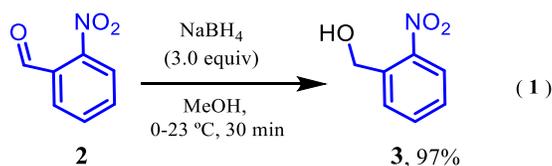
Para ello iniciamos explorando el siguiente esquema de síntesis (Esquema 1).

La síntesis comienza con la reducción del 2-nitrobenzaldehído **2** empleando NaBH_4 para la obtención del alcohol bencílico **3**. En **3** se desarrollaron dos metodologías para la bromación del alcohol, el método A emplea PBr_3 con el cual se obtuvo 68% de rendimiento del compuesto **4** y para el método B se utilizó el sistema PPh_3/Br_2 obteniendo a **4** con un rendimiento del 91%. Con el bromuro bencílico **4** en mano, se realizó la *N*-bencilación del indol **5** con NaH para la obtención de **6** con 37% de rendimiento. La yodación de **6** con el sistema $(\text{PhIO})_n/\text{NH}_4\text{I}$ ¹⁴ dio lugar al compuesto halogenado **7** con 49% de rendimiento. Hasta este punto se encuentra la exploración del proyecto, con el compuesto halogenado **7** se desarrollará una reacción de Sonogashira en condiciones catalíticas de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{CuI}$ y fenilacetileno **8**. Teniendo el compuesto alquilado **9** y con SnCl_2 se llevará al cabo la reducción del grupo nitro a amino **10**. Por último, con el producto **10** se explorará la catálisis con Oro(I) para la obtención del tetraciclo **1** y con ello la culminación del proyecto.



Esquema 1. Ruta de síntesis propuesta para obtener el tetraciclo 1.

Paso 1. El primer paso de la ruta se ilustra con la siguiente ecuación (Eq. 1).



Como primer paso de dicha síntesis partimos de nuestra materia prima **2** 2-nitrobenzaldehído (comercial) utilizando una metodología eficiente para reducir el aldehído, utilizando NaBH₄ (3.0 equiv) en metanol, a 0 °C y posteriormente se llevó a temperatura ambiente (23 °C). La reacción duró 30 min, esto fue determinado, monitoreando por cromatografía en capa fina (TLC) en un sistema de (15% AcOEt /Hexano). La reacción se detuvo añadiendo una solución de salmuera y AcOEt (3x20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica.

A continuación, se ilustra el espectro de ¹H obtenido después de la purificación de **3** (Figura 4).

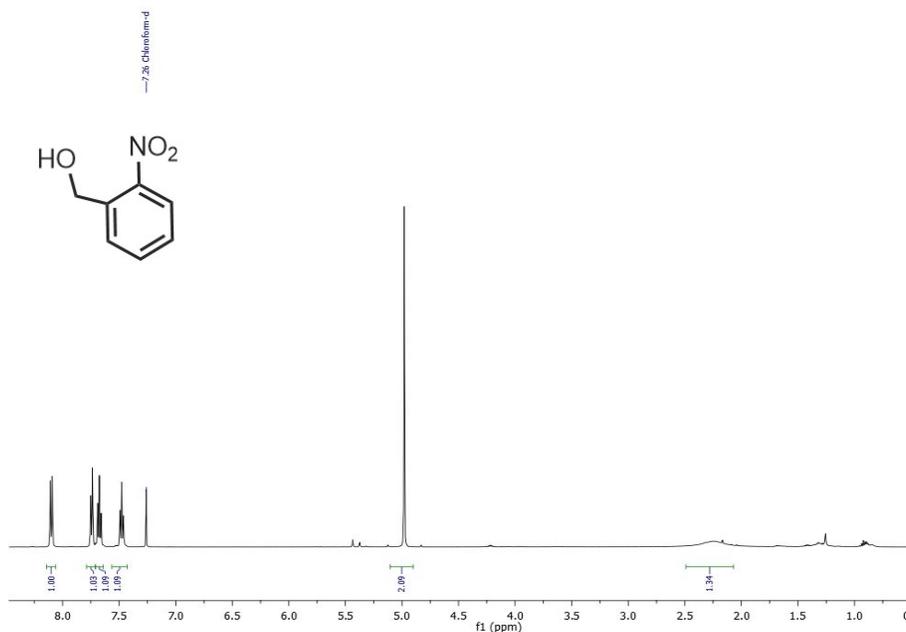
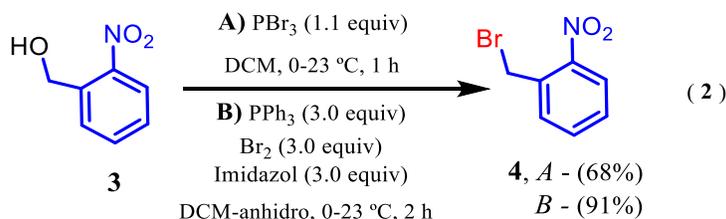


Figura 4. Espectro ¹H del compuesto 3.

Paso 2. El segundo paso se llevó a cabo con la siguiente ecuación (Eq 2).



Partiendo de la estructura **3** (2-nitrofenil-metanol), tuvo lugar el cambio en la posición del alcohol (-OH) por el bromuro bencílico (-Br). Para ello se exploraron dos metodologías. De acuerdo a la ecuación 2, la metodología de la que se obtuvo mejor rendimiento es la marcada con las condiciones B. En esta reacción se empleó PPh₃ (3.0 equiv) disueltos previamente en DCM anhidro a 0 °C. Después se añadieron (3.0 equiv) de Br₂ gota a gota hasta el consumo de la materia prima. En otro matraz se disolvió el compuesto **3** para añadirlo junto con el imidazol (3.0 equiv). De igual forma se utilizó DCM anhidro. Posterior a esto se llevó la reacción a temperatura ambiente (23 °C). Tras 2 h de reacción, se realizó una TLC con el fin de comprobar el consumo total de **3**. La reacción se detuvo añadiendo una solución acuosa de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) y DCM (3x20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica obtenida de dicha extracción.

Por otro lado, la metodología A resultó ser menos eficiente. Aquí utilizamos **3**, añadiendo esta vez PBr₃ (1.1 equiv) en DCM a 0 °C, posteriormente se llevó a temperatura ambiente (23 °C). El consumo total de la MP se determinó al termino de 1 h a juzgar por la TLC. El work-up se hizo utilizando una solución de salmuera y DCM, extrayendo así la fase orgánica y secándola con Na₂SO₄.

A continuación, se ilustra el espectro de ¹H obtenido después de la purificación de **4** (Figura 5).

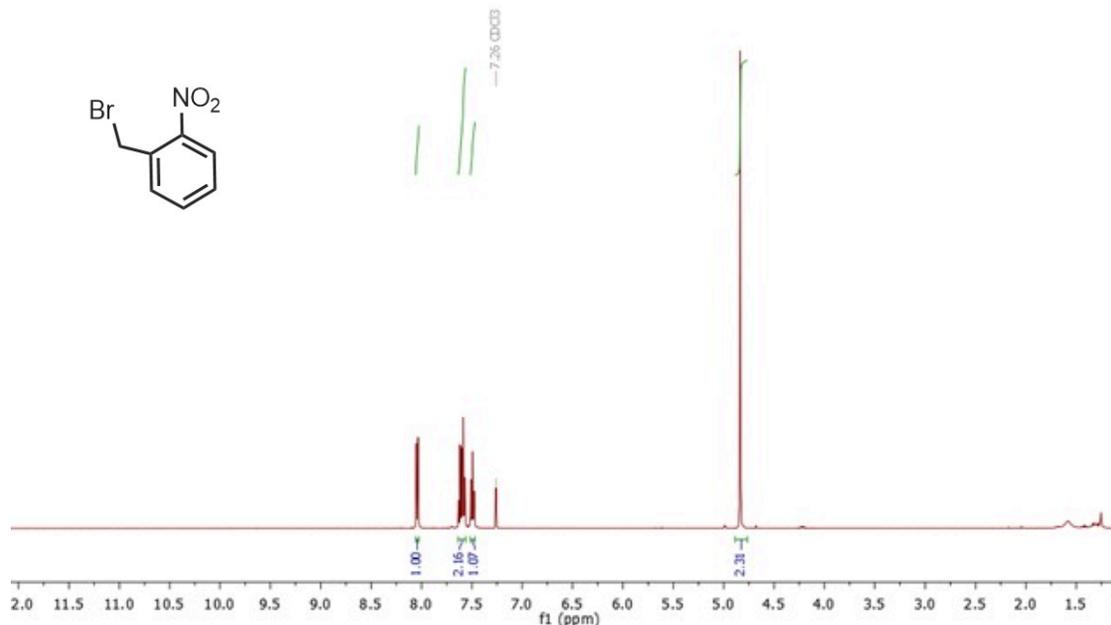
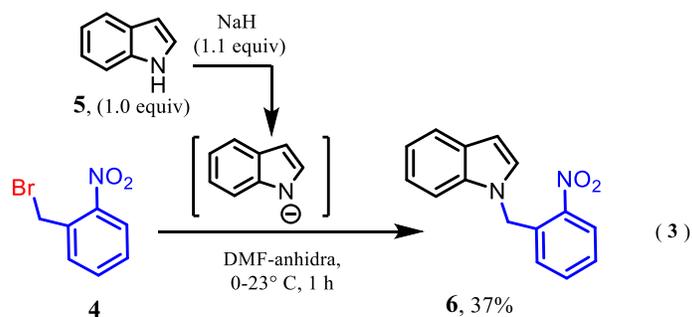


Figura 5. Espectro ¹H del compuesto 4.

Paso 3. El tercer paso se representa con la ecuación a continuación (Eq 3).



Con base a la mejor metodología obtenida se llevó a cabo la siguiente reacción donde se utilizó Indol **5** (1.0 equiv) como reactivo limitante previamente disuelto en DMF anhidra. Se llevó esta disolución a 0 °C en baño de hielo durante 10 min. Pasado este tiempo se añadió poco a poco NaH (1.1 equiv) dejándolo reaccionar un tiempo estimado de 10 min para posteriormente añadir 1-bromometil-2-nitrobenzo **4** (0.9 equiv). La reacción se llevó a temperatura ambiente (23 °C). Se siguió el avance de la misma mediante TLC (15% AcOEt /Hexano) cada 10 min por 1 h. Una vez finalizada la reacción se procedió a detenerla usando una solución de salmuera (10 mL) y AcOEt (15 mL). Se extrajo la fase orgánica y se trató haciendo 5 lavados con agua, para retirar los restos de DMF. Se recolectó la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄.

A continuación, se ilustra el espectro de ¹H obtenido después de la purificación de **6** (Figura 6).

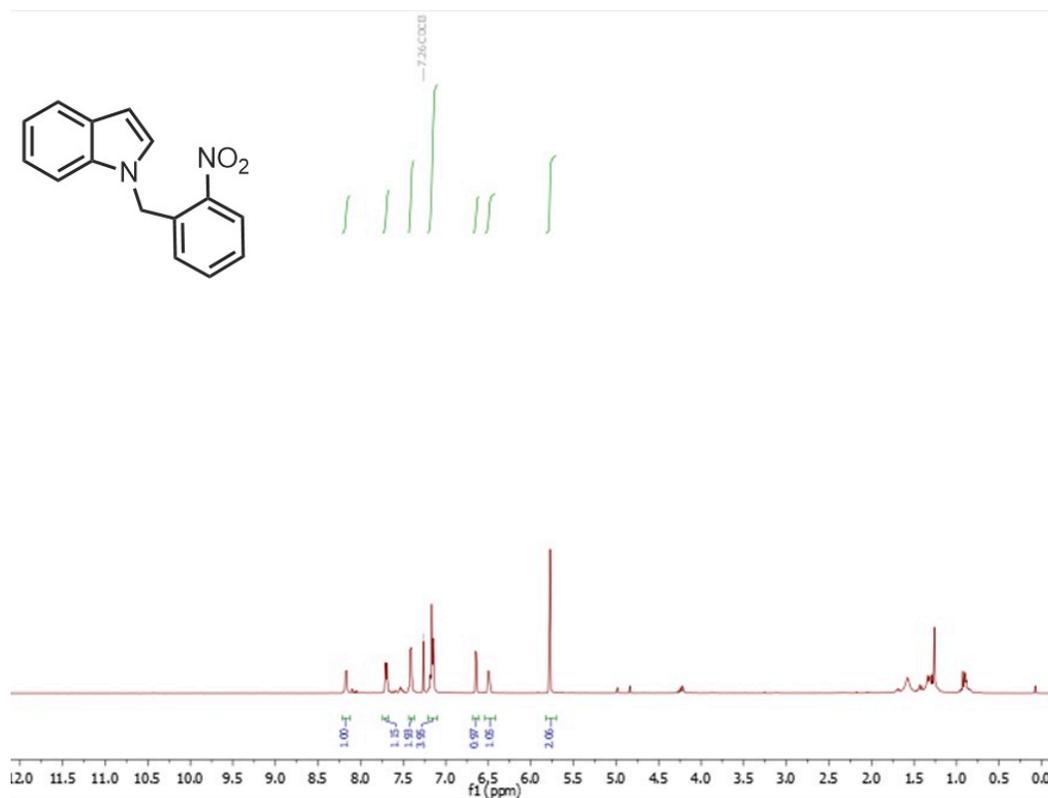
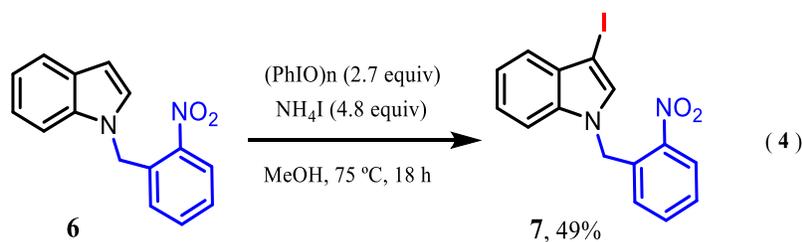


Figura 6. Espectro ¹H del compuesto **6**.

Paso 4. El paso cuatro se describe con la siguiente reacción (Eq 4).



La siguiente reacción se llevó a 75 °C y haciendo uso de un tubo de presión. Se utilizó el 1-(2-nitrobenzilo)-1H-indol **6**, se disolvió en MeOH y se añadió NH₄I (4.8 equiv). En seguida se agregó yodosil benceno (PhIO)_n (2.7 equiv) en total. La reacción se mantuvo a 75 °C durante un tiempo estimado de 18 h. Trascurrido este tiempo se procedió a monitorear mediante una TLC (15% AcOEt /Hexano). La reacción se detuvo agregando una solución de salmuera y AcOEt (3x20 mL) extrayendo así la fase orgánica y secándola con Na₂SO₄. Dándonos como resultado la molécula halogenada 3-yodo-1-(2-nitrobenzilo)-1H-indol **7**.

A continuación, se ilustra el espectro de ¹H obtenido después de la purificación de **7** (Figura 7).

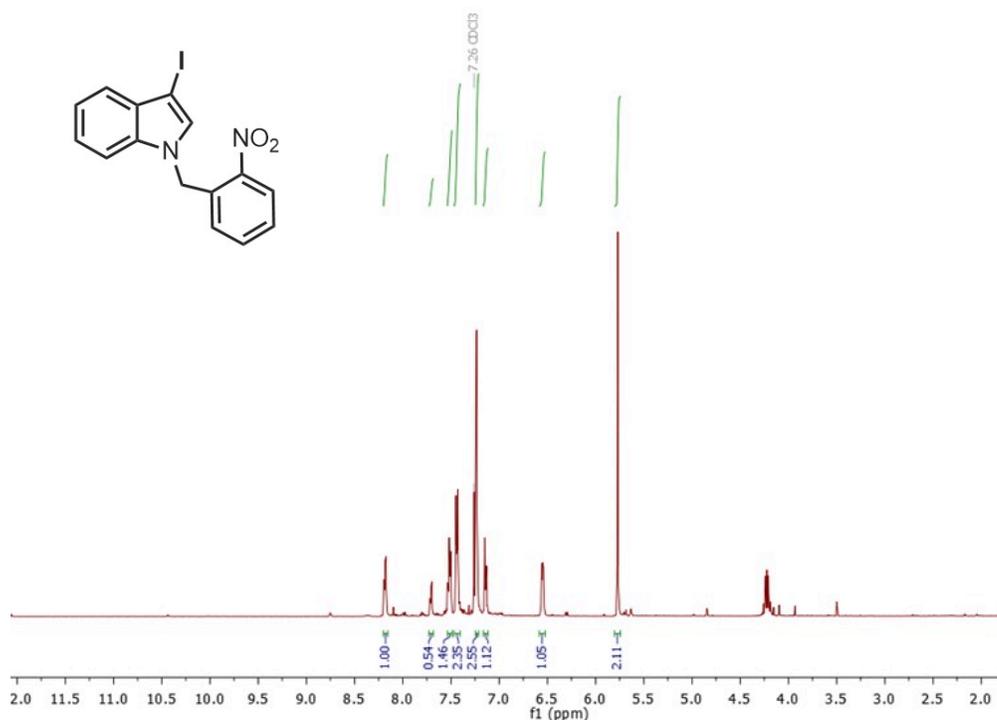


Figura 7. Espectro ¹H del compuesto 7.

Conclusión

Se realizó un avance significativo en la ruta de síntesis planteada hacia la obtención del tetraciclo **1**. La exploración en los pasos hechos hasta el momento, resultaron exitosos y con rendimientos de moderados a buenos.

Se contempla que durante el semestre agosto-diciembre de 2023 se continúe y complete la ruta hasta obtener la materia prima y ensayar la catálisis con oro(I) a fin de obtener nuestro objetivo molecular deseado.

Referencias

- (1) Sravanthi, T. V., & Manju, S. L. (2016). Indoles — a promising scaffold for drug development. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91, 1–10. doi: 10.1016/j.ejps.2016.05.025
- (2) Sung, W. S., & Lee, D. G. (2007). *In vitro antimicrobial activity and the mode of action of indole-3-carbinol against human pathogenic microorganisms*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30(10), 1865–1869. doi:10.1248/bpb.30.1865
- (3) Pahari, N., Saha, D., Jain, V. K., Jain, B., & Mridha, D. (2010). *Synthesis and evaluation of acute toxicity studies and analgesic characters of some novel indole derivatives*. *Int J Pharma Sci Res*, 1, 399–408.
- (4) da Silva Guerra, A. S., do Nascimento Malta, D. J., Morais Laranjeira, L. P., Souza Maia, M. B., Cavalcanti Colaço, N., do Carmo Alves de Lima, M., ... Gonçalves-Silva, T. (2011). *Anti-inflammatory and antinociceptive activities of indole-imidazolidine derivatives*. *International Immunopharmacology*, 11(11), 1816–1822. doi: 10.1016/j.intimp.2011.07.010
- (5) Estevão, M. S., Carvalho, L. C., Ribeiro, D., Couto, D., Freitas, M., Gomes, A., ... Marques, M. M. (2010). *Antioxidant activity of unexplored indole derivatives: Synthesis and screening*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(11), 4869–4878. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.07.059
- (6) Yan, W., Zhao, S. S., Ye, Y. H., Zhang, Y. Y., Zhang, Y., Xu, J. Y., ... Tan, R. X. (2019). *Generation of indoles with agrochemical significance through biotransformation by chaetomium globosum*. *Journal of Natural Products*, 82(8), 2132–2137. doi: 10.1021/acs.jnatprod.8b01101
- (7) Maugard, T., Enaud, E., Choisy, P., & Legoy, M. D. (2001). *Identification of an indigo precursor from leaves of Isatis tinctoria (woad)*. *Phytochemistry*, 58(6), 897–904. doi:10.1016/s0031-9422(01)00335-1
- (8) Bandini, M., & Eichholzer, A. (2009). *Catalytic functionalization of Indoles in a new dimension*. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(51), 9608–9644. doi:10.1002/anie.200901843
- (9) Corey, E.J. (2005) *Name reactions in heterocyclic chemistry*. Hoboken, NJ, United States of America: Wiley-Interscience.
- (10) Humphrey, G.R. and Kuethe, J.T. (2006) 'Practical methodologies for the synthesis of Indoles', *Chemical Reviews*, 106(7), pp. 2875–2911. doi:10.1021/cr0505270
- (11) Wagaw, S., Yang, B. H., & Buchwald, S. L. (1999). A palladium-catalyzed method for the preparation of indoles via the Fischer Indole Synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 121(44), 10251–10263. doi:10.1021/ja992077x
- (12) Grandolini, G.; Ambrogi, V.; Pli, M.; Jovicevic, L.; Rossi, V. *Farmaco*. 1997, 52, 679.
- (13) Bhattacharjee, A. K.; Hartell, M. G.; Nichols, D. A.; Hicks, R. P.; Stant Van Hamont, J. E.; Milhous, W. K. *Eur. J. Med. Chem.* 2004,
- (14) Satkar, Y., Yera-Ledesma, L. F., Mali, N., Patil, D., Navarro-Santos, P., Segura-Quezada, L. A., ... Solorio-Alvarado, C. R. (2019). Iodine(III)-mediated, controlled di- or monoiodination of phenols. *The Journal of Organic Chemistry*, 84(7), 4149–4164. doi: 10.1021/acs.joc.9b00161