VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Síntesis de Materiales de Partida y Diversificación de Cumarinas a través de una Secuencia Organocatalítica en Cascada

Synthesis of Starting Materials and Diversification of Coumarins via an Organocatalytic Cascade Sequence

Diego Adrián Pérez Oliva, Liliana Ponce Morales, Sabino de Jesús García Barajas, Lorena V. Bolaños Sáenz, Clarisa Villegas Gómez, * David Cruz Cruz*
[1]Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N Guanajuato Gto. 36050, México
clarisa.villegas@ugto.mx; david.cruz@ugto.mx

Resumen

La organocatálisis asimétrica constituye una estrategia eficiente para la construcción de arquitecturas moleculares complejas mediante procesos en cascada, permitiendo la formación de múltiples enlaces carbono-carbono y centros estereogénicos en una sola operación sintética. En el presente trabajo se sintetizó una serie de bloques cumarínicos funcionalizados a partir de 2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo, mediante reacciones de amidación con diferentes aminas primarias y posteriores transformaciones de condensación de Knoevenagel. Paralelamente, se preparó el 5-metilhexa-2,4-dienal mediante una secuencia de acoplamiento de Heck seguida de hidrólisis ácida.

Los precursores obtenidos fueron evaluados en una reacción de organocatálisis en cascada utilizando el catalizador quiral de Hayashi–Jørgensen, basada en la activación por trienaminas. La metodología permitió la obtención de un cicloaducto policíclico derivado de *N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida* mediante una transformación one-pot que integra una cicloadición de Diels–Alder y, una secuencia de adición nucleofílica–eliminación.

La estructura del producto obtenido fue confirmada mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear, observándose las señales características del nuevo sistema policíclico y la desaparición de las señales correspondientes al sistema olefínico del precursor.

Los resultados obtenidos demuestran el potencial de la activación por trienaminas como estrategia para la construcción eficiente de sistemas policíclicos derivados de cumarina y proporcionan información mecanística útil para el diseño racional de nuevas transformaciones organocatalíticas en cascada.

***Palabras clave**: organocatálisis asimétrica, trienaminas, cumarinas, reacción en cascada.*

Abstract

Asymmetric organocatalysis has emerged as an efficient strategy for the construction of complex molecular architectures through cascade processes, enabling the formation of multiple carbon-carbon bonds and stereogenic centers in a single synthetic operation. In this work, a series of functionalized coumarin building blocks was prepared from ethyl 2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate through amidation with different primary amines followed by Knoevenagel condensations. In parallel, 5-methylhexa-2,4-dienal was synthesized via a Heck coupling followed by acidic hydrolysis.

The resulting precursors were evaluated in an organocatalytic cascade reaction using the chiral Hayashi–Jørgensen catalyst through trienamine activation. This methodology enabled the synthesis of a polycyclic cycloadduct derived from *N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carboxamide* by means of a one-pot sequence involving a Diels–Alder cycloaddition, nucleophilic addition–elimination.

The structure of the final product was confirmed by ^{1}H NMR spectroscopy, which revealed the characteristic resonances of the newly formed polycyclic framework together with the disappearance of the olefinic signals of the starting material.

Overall, these findings demonstrate the potential of trienamine-mediated organocatalysis for the efficient construction of polycyclic coumarin derivatives and provide mechanistic insights that may guide the rational design of new organocatalytic cascade reactions.

Keywords: asymmetric organocatalysis; trienamine activation; coumarins; cascade reactions.

Introducción

La síntesis de moléculas enantioméricamente enriquecidas mediante catálisis asimétrica, constituye uno de los principales objetivos de la síntesis orgánica moderna debido a la creciente demanda de compuestos quirales en la industria farmacéutica, agroquímica y de materiales. En este contexto, durante las últimas dos décadas la organocatálisis asimétrica se ha consolidado como una de las estrategias más importantes para la construcción estereoselectiva de arquitecturas moleculares complejas. Los organocatalizadores, definidos como moléculas orgánicas de bajo peso molecular capaces de acelerar transformaciones químicas mediante interacciones covalentes o no covalentes sin consumirse durante el proceso catalítico, ofrecen una alternativa sostenible a la catálisis metálica y enzimática al permitir el desarrollo de transformaciones altamente selectivas bajo condiciones suaves y libres de metales (MacMillan, 2008). La relevancia de esta estrategia quedó ampliamente reconocida con la concesión del Premio Nobel de Química 2021 a Benjamin List y David W. C. MacMillan por el desarrollo de la organocatálisis asimétrica.

Entre los diferentes modos de activación organocatalítica, la aminocatálisis ha captado una atención considerable debido a la capacidad de las aminas quirales primarias y secundarias para condensarse reversiblemente con compuestos carbonílicos, generando intermediarios catalíticos altamente reactivos. Las estrategias aminocatalíticas se sustentan principalmente en dos paradigmas mecanísticos: la activación vía enamina y la activación vía ion iminio. Mientras que la primera incrementa el carácter nucleofílico de carbonilos saturados mediante el aumento de la energía del orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO), la segunda disminuye la energía del orbital molecular desocupado de menor energía (LUMO) de carbonilos α,β-insaturados, favoreciendo procesos de adición conjugada y cicloadiciones altamente enantioselectivas (Martin Nielsen, 2011).

A pesar del enorme éxito alcanzado por estos dos modos de activación, la mayoría de las transformaciones aminocatalíticas permanecen restringidas a la funcionalización de las posiciones α y β de los compuestos carbonílicos. En consecuencia, la expansión de la reactividad hacia posiciones más alejadas del centro funcional representa uno de los principales retos de la organocatálisis contemporánea. En este contexto, la activación mediante trienaminas ha surgido como una estrategia particularmente poderosa para extender la nucleofilicidad a lo largo de sistemas π-conjugados. La condensación de aldehídos α,β,γ,δ-insaturados con aminas secundarias quirales genera, tras la formación del correspondiente ion iminio y su posterior desprotonación, un intermediario de tipo trienamina altamente reactivo. Este modo de activación transfiere la densidad electrónica hacia posiciones remotas del sistema conjugado, permitiendo el desarrollo de transformaciones estereoselectivas sobre centros γ, δ y ε, así como la construcción eficiente de arquitecturas policíclicas con elevada complejidad molecular mediante procesos en cascada.

ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

La capacidad de estas secuencias organocatalíticas para generar rápidamente moléculas estructuralmente complejas adquiere especial relevancia cuando los productos obtenidos incorporan "estructuras privilegiadas", es decir, arquitecturas moleculares capaces de originar ligandos con elevada afinidad hacia múltiples familias de objetivos biológicos mediante modificaciones estructurales relativamente sencillas. Desde la introducción de este concepto por Evans y colaboradores, las estructuras privilegiadas se han convertido en un elemento fundamental en el diseño racional de compuestos bioactivos y en el descubrimiento de nuevos candidatos farmacológicos (Huabin Hu, 2020).

Entre las diferentes estructuras privilegiadas descritas hasta la fecha, las cumarinas (2H-cromen-2-onas) constituyen uno de los núcleos heterocíclicos más relevantes dentro de la química orgánica y medicinal. Sus derivados naturales y sintéticos presentan una amplia diversidad de actividades biológicas, incluyendo propiedades anticoagulantes, antivirales, anticancerígenas, antioxidantes, antiinflamatorias y antimicrobianas, algunos de los ejemplos más notables se presentan en la ilustración 1, además de importantes aplicaciones en química supramolecular, materiales fluorescentes y sistemas de diagnóstico (Bone, 2013). En consecuencia, el desarrollo de metodologías sintéticas que permitan acceder de manera rápida, eficiente y estereoselectiva a nuevas arquitecturas basadas en el núcleo cumarínico continúa siendo un objetivo prioritario dentro de la síntesis orgánica moderna.

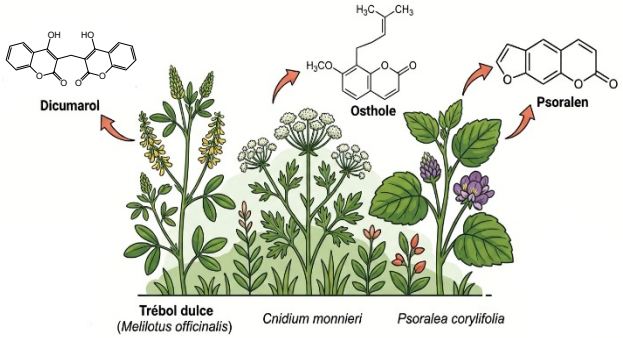


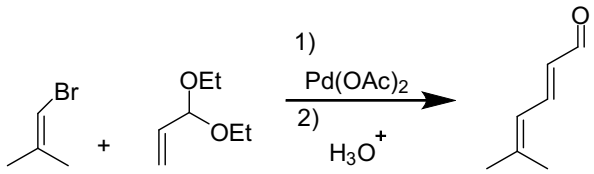
Ilustración 1. Principales fuentes naturales de cumarinas

Más allá del diseño de nuevas metodologías catalíticas, la disponibilidad de materiales de partida estructuralmente diversos y de fácil acceso constituye un factor determinante para ampliar el alcance sintético de las transformaciones organocatalíticas. En particular, el desarrollo de rutas sintéticas eficientes, divergentes y escalables para la obtención de bloques de construcción de cumarinas funcionalizadas facilita no solo la exploración de nuevas transformaciones químicas, sino también el acceso a moléculas de mayor complejidad estructural. Aunque la activación mediante trienaminas ha demostrado ser una estrategia altamente eficiente para la funcionalización remota de sistemas conjugados, continúan siendo escasos los estudios que integran el diseño racional de bloques de construcción cumarínicos con su posterior aplicación en procesos organocatalíticos en cascada para la construcción estereoselectiva de arquitecturas policíclicas complejas.

Con base en estas consideraciones, en el presente trabajo reportamos rutas sintéticas divergentes para la obtención de bloques de construcción de cumarinas funcionalizadas, así como la exploración de dos transformaciones organocatalíticas mediadas por activación vía trienaminas. Estas estrategias permiten acceder de manera eficiente y altamente estereocontrolada a nuevos derivados policíclicos mediante procesos en cascada, ampliando el alcance sintético de la organocatálisis asimétrica aplicada a la construcción de estructuras privilegiadas basadas en cumarinas.

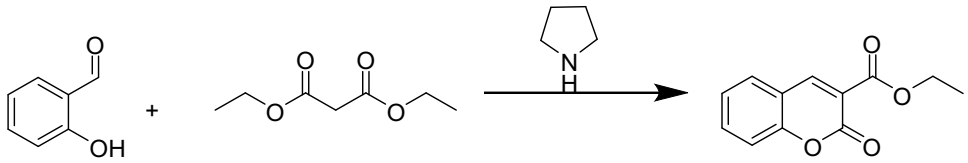
Metodología

Debido a que el 5-metilhexa-2,4-dienal no se encuentra disponible comercialmente, éste se sintetizó mediante una secuencia de acoplamiento de Heck seguida de una hidrólisis ácida (esquema 1). Una vez finalizada la reacción, el producto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo como fase móvil, obteniéndose el aldehído con la pureza requerida para las etapas posteriores.



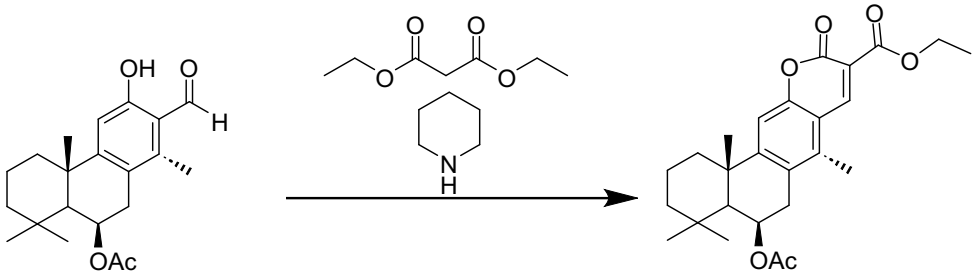
Esquema 1. Síntesis del 5-metilhexa-2,4-dienal

El 2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo se obtuvo mediante una condensación de Knoevenagel entre salicilaldehído y malonato de dietilo catalizada por piperidina (Esquema 2). Todos los reactivos se emplearon sin purificación adicional.



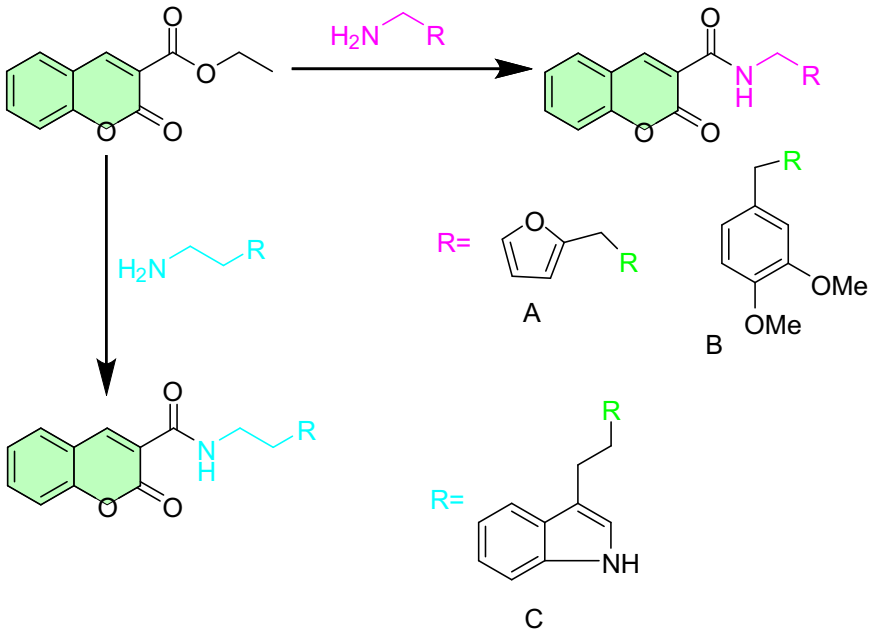
Esquema 2. Síntesis de la cumarina

Adicionalmente, El 6β-acetoxivouacapano se hizo reaccionar con dietil malonato en presencia de piperidina para obtener el correspondiente derivado cumarínico (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis del derivado cumarínico de vouacapano.

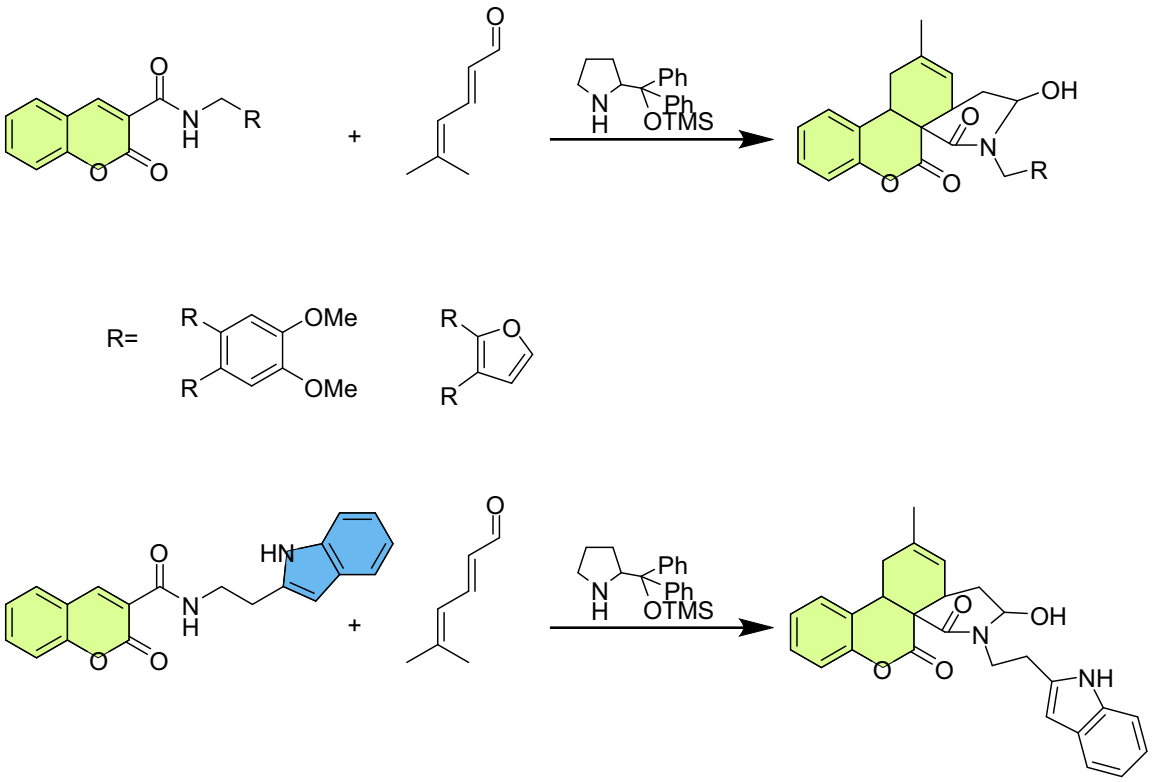
Posteriormente, el 2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo se sometió a reacciones de amidación empleando diferentes aminas primarias, entre ellas furfurilamina, triptamina y 3,4- dimetoxibencilamina, obteniéndose las correspondientes amidas (Esquema 4). Las reacciones se llevaron a cabo bajo las condiciones experimentales establecidas y, una vez completadas, los productos se purificaron mediante recristalización y lavado con etanol.



Esquema 4. Síntesis de las amidas

Las reacciones de organocatálisis se realizaron utilizando como sustratos los bloques cumarínicos previamente sintetizados (Esquema 5). Para ello, el aminocatalizador de Hayashi–Jørgensen, se disolvió en el disolvente correspondiente y se trató con 5-metilhexa-2,4-dienal para generar in situ la especie trienamina catalíticamente activa.

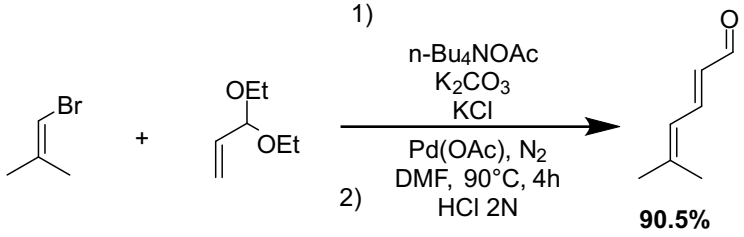
Posteriormente, se adicionó una solución del bloque cumarínico correspondiente y la mezcla de reacción se mantuvo bajo las condiciones establecidas hasta el consumo del material de partida. Finalizada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo como fase móvil. Los cicloaductos obtenidos fueron aislados con la pureza requerida para su posterior caracterización espectroscópica.



Esquema 5. Reacción organocatalítica en cascada.

Resultados y discusión

La primera etapa del estudio consistió en la preparación del 5-metilhexa-2,4-dienal se obtuvo mediante una secuencia sintética que comprendió una reacción de acoplamiento de Heck seguida de hidrólisis ácida obteniendo un rendimiento del 90.5% (Esquema 6). La estructura del 5-metilhexa-2,4-dienal se corroboró mediante espectroscopía de RMN de ^{1}H (Figura 1). El espectro presentó una señal característica del hidrógeno aldehído en la región de δ 9.5 ppm**,** consistente con la presencia del grupo formilo. Asimismo, los hidrógenos vinílicos del sistema conjugado α, β, γ, δ-insaturado aparecieron como un conjunto de multipletes entre δ 6.0 y 7.4 ppm, mostrando constantes de acoplamiento acordes con la geometría del sistema dieno. Finalmente, los grupos metilos terminales se observaron como un singulete alrededor de δ 1.9 ppm. En conjunto, estas señales confirman la obtención del aldehído conjugado requerido para la etapa organocatalítica.



Esquema 6. Síntesis del 5-metilhexa-2,4-dienal

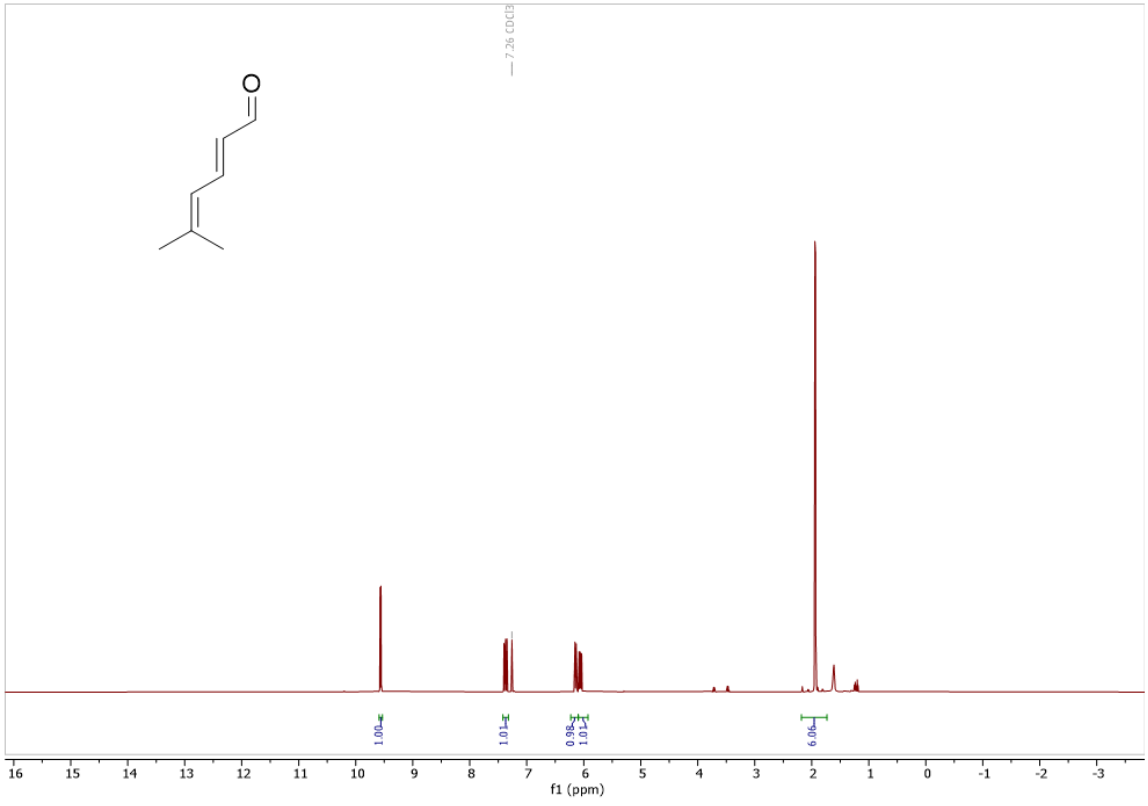
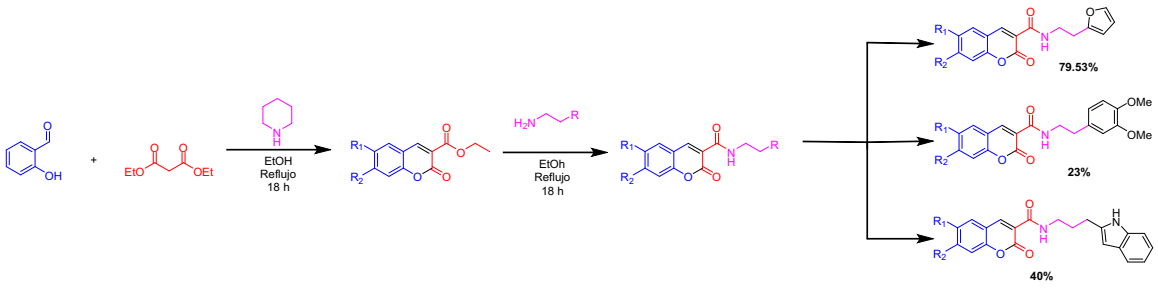


Figura 1. Espectro de RMN ^{1}H del 5-metilhexa-2,4-dienal.

Posteriormente, el 2-oxo-2H-cromen-3-carboxilato de etilo se obtuvo mediante una condensación de Knoevenagel entre salicilaldehído y malonato de dietilo catalizada por piperidina (Esquema 7). Este intermediario, se funcionalizó mediante reacciones de amidación con diferentes aminas primarias bajo condiciones de reflujo en etanol, proporcionando una serie de amidas cumarínicas estructuralmente diversas (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de amidas derivadas de cumarina

El espectro de RMN de ^{1}H mostró las señales características correspondientes al núcleo cumarínico. En la figura 3, se presenta el espectro de RMN de ^{1}H de uno de los compuestos obtenidos. Los protones de ambos grupos metoxi aparecieron como singuletes en la región de δ 3.7–3.9 ppm, mientras que los grupos metilenos se observaron como dos señales diferentes entre 4.5 y 3.5 ppm. Asimismo, la presencia del hidrógeno de la amida confirmó la formación del correspondiente enlace amida.

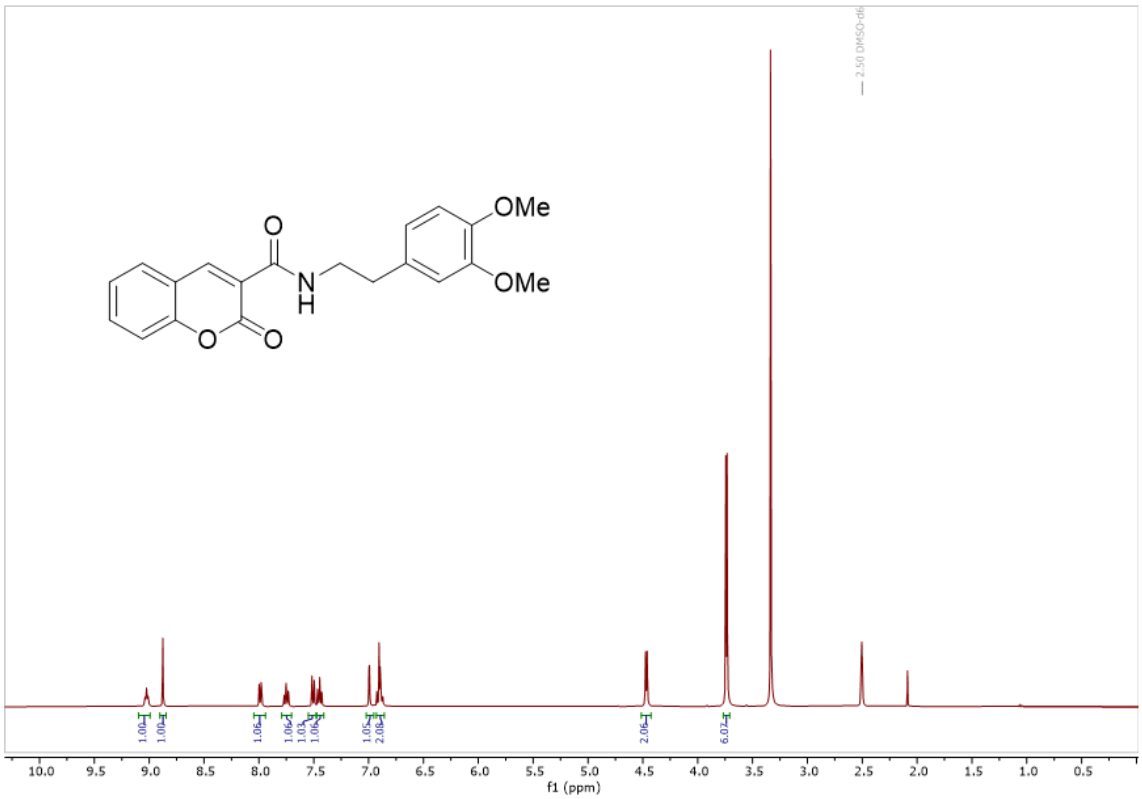
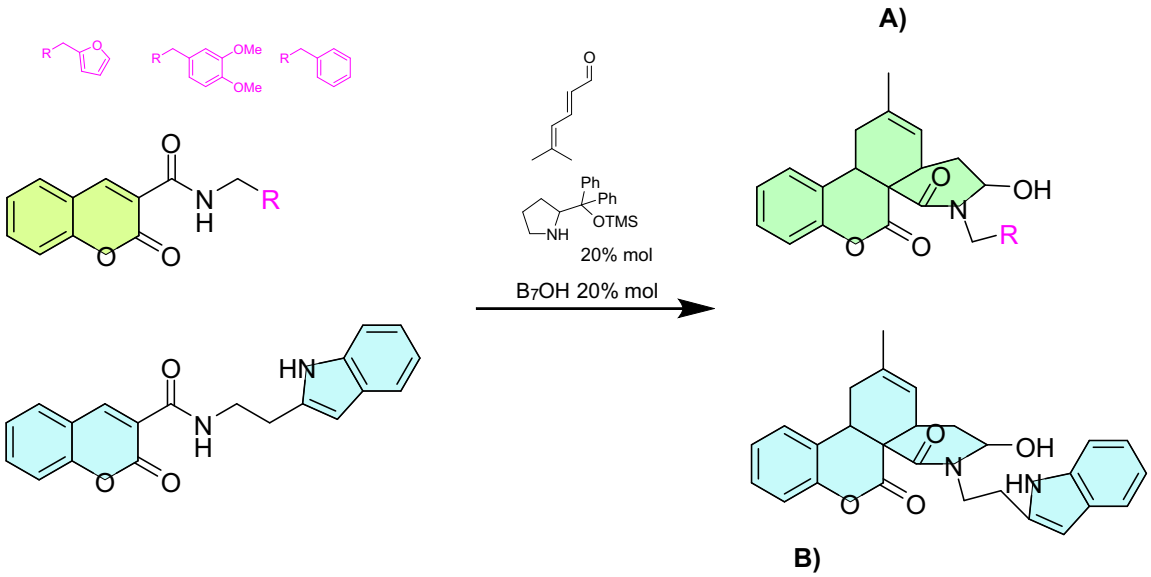


Figura 2. Espectro de RMN ^{1}H de N-(3,4-dimetoxifenetil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida

Con el objetivo de evaluar el alcance de la metodología propuesta, se estudiaron las diferentes amidas preparadas previamente como sustratos para la reacción en cascada. (Esquema 7). Inicialmente, el 5-metilhexa-2,4-dienal fue activado in situ mediante la formación de la correspondiente especie trienamina, la cual reaccionó con el sistema α,β-insaturado del bloque cumarínico a través de una cicloadición de Diels–Alder [4+2] altamente regioselectiva.

El intermediario generado experimentó posteriormente un cierre nucleofílico intramolecular, conduciendo a la formación del correspondiente aducto policíclico. Durante el desarrollo de la reacción se observó un cambio gradual en la coloración del medio, pasando de amarillo a un tono rojo vino intenso, comportamiento consistente con la formación de especies altamente conjugadas durante la transformación en cascada.

Una vez concluida la reacción, el producto se aisló mediante cromatografía flash sobre gel de sílice empleando una mezcla de hexano/acetato de etilo como fase móvil y se caracterizó mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear.



Esquema 7. Reacción organocatalítica en cascada.

Como ejemplo se utilizó el 6-bencil-2-metil-1, 3a,4,5,6,13b-hexahidro-7H,8H-cromeno[4,3-i]isoquinolina-7,8-diona, cómo estructura representativa del aducto obtenido, éste se corroboró mediante espectroscopía de RMN de ^{1}H (Figura 3). En la región aromática (δ 7.1–7.8 ppm) se observaron las señales correspondientes a los hidrógenos del núcleo cumarínico. La desaparición de las señales asociadas al sistema olefínico del precursor constituye una evidencia de la participación del doble enlace de la cumarina durante la cicloadición [4+2].

Asimismo, aparecieron nuevas resonancias en la región comprendida entre δ 4.2 y 5.3 ppm, asignadas a los hidrógenos metínicos generados tras la formación de los nuevos enlaces carbono-carbono y del anillo formado mediante el cierre nucleofílico intramolecular. Estos desplazamientos son consistentes con hidrógenos ubicados sobre carbonos sp^3 enlazados a heteroátomos y próximos al grupo carbonilo del sistema lactónico.

VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

En la región alifática (δ 1.5–3.2 ppm) se observó un conjunto de multipletes atribuibles a los hidrógenos metilénicos y metínicos del nuevo sistema bicíclico, así como a los protones del fragmento derivado del dienal. Destaca además la presencia de señales intensas alrededor de δ 1.6–1.9 ppm, correspondientes a los grupos metilo incorporados durante la reacción, en concordancia con la estructura propuesta.

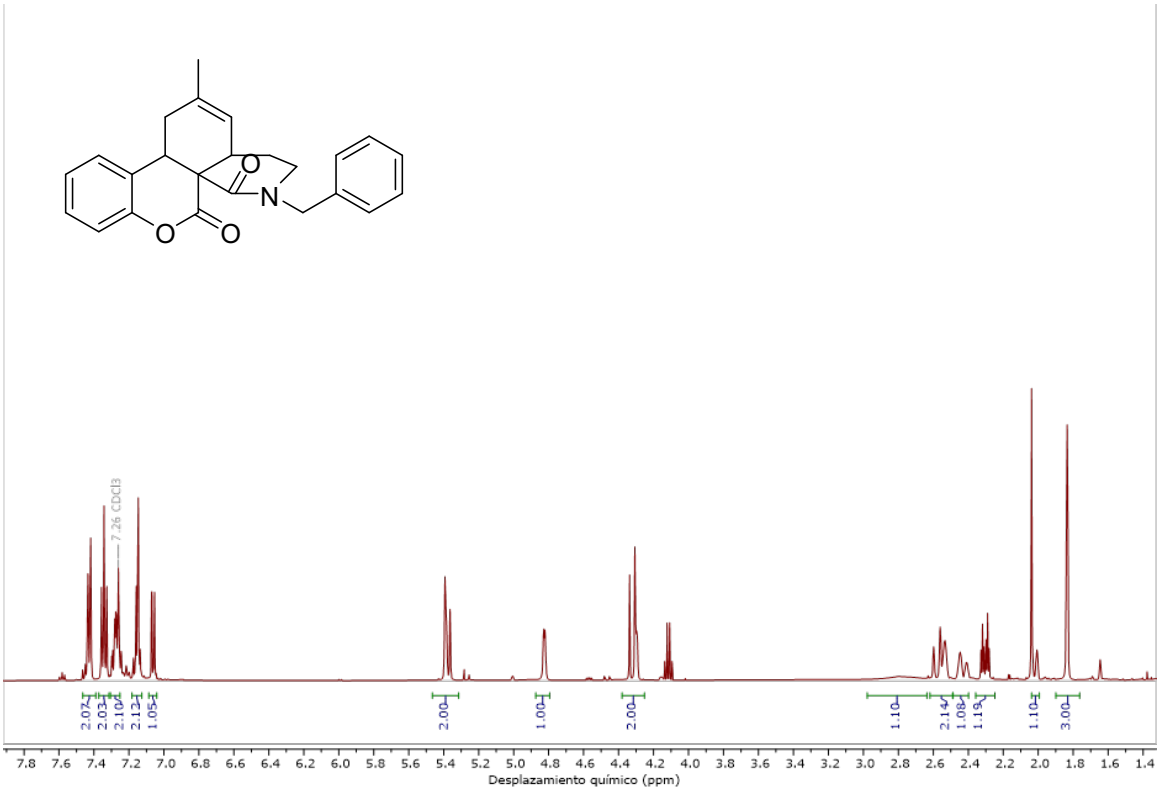


Figura 3. Espectro de RMN ^{1}H de 6-bencil-2-metil-1,3a,4,5,6,13b-hexahidro-7H,8H-cromeno[4,3-i]isoquinolina-7,8-diona

Conclusiones

En este trabajo se desarrolló una estrategia sintética para la obtención de nuevos bloques de cumarina funcionalizados mediante reacciones de condensación de Knoevenagel y amidación, proporcionando una serie de sustratos adecuados para su evaluación en procesos de organocatálisis asimétrica.

La secuencia organocatalítica en cascada catalizada por el catalizador de Hayashi–Jørgensen permitió promover una reacción en cascada entre los bloques cumarínicos y el 5-metilhexa-2,4-dienal, dando lugar al aislamiento de un intermedio policíclico generado mediante una secuencia de cicloadición de Diels–Alder [4+2] y cierre nucleofílico intramolecular. Esta estrategia permitió la formación eficiente de nuevos enlaces carbono-carbono y el incremento de la complejidad estructural del sistema molecular en una sola transformación.

La caracterización estructural mediante espectroscopía de RMN de ^{1}H confirmó la formación del cicloaducto esperado, observándose la desaparición de las señales correspondientes al sistema olefínico del precursor y la aparición de nuevas resonancias características del sistema policíclico obtenido.

Estos resultados obtenidos demuestran que la estrategia desarrollada constituye una metodología eficiente para la construcción de arquitecturas policíclicas derivadas de cumarina mediante organocatálisis asimétrica, y proporcionan criterios mecanísticos que pueden orientar el diseño racional de nuevos sustratos para este tipo de transformaciones en cascada.

Bibliografía

Bone, K. &. (2013). Principles of herbal pharmacology. Principles and practice of phytotherapy: Modern herbal medicine. *Elsevier* , 17-82.

Huabin Hu, J. B. (2020). Systematic Exploration of Activity Cliffs Containing Privileged Substructures. *Molecular Pharmaceutics*, 979–989.

José Guadalupe Becerra González, E. I. (2021). Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras Privilegiadas (pDOS) una nueva herramienta eficiente para poblar espacios biológicamente . *Naturaleza y Tecnología*, 11-20.

MacMillan, D. W. (2008). The advent and development of organocatalysis. *Nature*, 304-308.

Martin Nielsen, D. W. (2011). Mechanisms in aminocatalysis. *Chem Commun*, 632–649.

Ortíz, A. M. (2024). Organocatalytic Cascade Reactions for the Synthesis and Diversification of Privileged Structures. *Chemistry Proceedings*, 1-4.

Rodríguez, M. H. (2022). Organocatálisis asimétrica: una caja de herramientas para. *Educación Química*, 6-14.