



CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

Artículo original de investigación

Diseño de nuevas metodologías para la síntesis de heterociclos

Gerardo M. Ojeda-Carralero ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9639-7852>

Radell Echemendía Pérez ^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-5310-2068>

Márcio Weber Paixão ² <https://orcid.org/0000-0002-0421-2831>

Upendra Kumar Sharma ³ <https://orcid.org/0000-0001-7489-2337>

Julieta Coro Bermello ^{1,4} <https://orcid.org/0000-0002-1687-9756>

Erik V. Van der Eycken ³ <https://orcid.org/0000-0001-5172-7208>

Alexander F. de la Torre ² <https://orcid.org/0000-0003-4767-5868>

Vitor A. Fernández ² <https://orcid.org/0000-0002-1412-9863>

Prabhat Ranjan ³ <https://orcid.org/0000-0003-1977-5351>

Liangliang Song ³ <https://orcid.org/0000-0001-7157-2506>

Pavel Fedoseev ³ <https://orcid.org/0000-0001-7479-4585>

Javier E. Alfonso-Ramos ¹ <https://orcid.org/0000-0001-6616-8920>

Serena Pillitteri ³ <https://orcid.org/0000-0001-7478-5742>

Daniel G. Rivera ^{1,4} <https://orcid.org/0000-0002-5538-1555>

¹ Facultad de Química, Universidad de La Habana. La Habana, Cuba

² Centro de Excelencia para la Investigación en Química Sostenible, Departamento de Química, Universidad Federal de San Carlos. San Carlos, Brasil

³ Laboratorio de Química Orgánica y Asistida por Microondas LOMAC, Departamento de Química, Universidad Católica de Lovaina. Lovaina, Bélgica

⁴ Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: gmojedac@gmail.com

RESUMEN

Editor

Lisset González Navarro
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Traductor

Darwin A. Arduengo García
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Introducción: La síntesis de heterocíclicos con potencial actividad biológica es una de las estrategias fundamentales para el descubrimiento y desarrollo de fármacos. **Objetivo:** Desarrollar novedosas metodologías para la síntesis estereoselectiva y regioselectiva, multicomponente y catalítica de esqueletos heterocíclicos considerados como privilegiados para aplicaciones en la química medicinal. **Métodos:** Las metodologías combinan de forma original métodos modernos de síntesis orgánica que se basan en diferentes enfoques. El empleo de organocatálisis para la funcionalización asimétrica de grupos carbonilos seguido de reacciones multicomponentes estereoselectivas para obtener heterociclos análogos de productos naturales. Las reacciones de heterociclación catalizadas por rodio y rutenio para la derivatización de sustratos peptídicos, lográndose la síntesis de moléculas quiméricas con heterociclos fusionados e híbridos heterociclo-peptido. La funcionalización fotocatalítica de esqueletos heterocíclicos para la generación de diversidad estructural en moléculas nitrogenadas de relevancia biológica. Además, mediante el uso de herramientas de química computacional fue posible explicar la regioselectividad de las reacciones desarrolladas. **Conclusiones:** Las reacciones catalizadas por pequeñas moléculas orgánicas o metales de transición en combinación con las reacciones multicomponentes son poderosas herramientas sintéticas para la obtención de heterocíclicos con alta eficiencia química, economía atómica y con generación de gran diversidad estructural.



Palabras clave: síntesis química; heterociclos; organocatálisis; fotocatalisis, reacciones multicomponentes

Design of novel methodologies for the synthesis of heterocycles

ABSTRACT

Introduction: The synthesis of heterocyclic compounds with potential biological activity is one of the main strategies for drug discovery and development. **Objective:** To develop novel methodologies for the stereo and regioselective, multicomponent and catalytic synthesis of heterocyclic scaffolds considered as privileged for medicinal chemistry applications. **Methods:** The research carried out combines various modern methods of organic synthesis that comprises the following approaches. The use of organocatalysis for the asymmetric functionalization of carbonyl groups, followed by stereoselective multicomponent reactions for obtaining heterocyclic analogues of natural products. Heterocyclization reactions catalyzed by rhodium and ruthenium for the derivatization of peptidic substrates, achieving the synthesis of chimeric molecules having fused heterocycles and heterocycle-peptide hybrid skeletons. The photocatalytic functionalization of heterocyclic skeletons for the generation of structural diversity in nitrogenated molecules of biological relevance. Additionally, the use of computational chemistry tools allowed to explain the regioselectivity of the reactions developed. **Conclusions:** The reactions catalyzed by small organic molecules or transition metals and their combination with multicomponent reactions are powerful synthetic tools for producing heterocyclic compounds in high chemical efficiency, atomic economy and with generation of great structural diversity.

Keywords: chemical synthesis; heterocycles; organocatalysis; photocatalysis; multicomponent reactions

INTRODUCCIÓN

La obtención o derivatización de heterociclos de interés medicinal requiere del desarrollo de metodologías de síntesis que generen diversidad estructural y, de ser posible, creen moléculas quirales con alta pureza enantiomérica. Muchos procedimientos de heterociclación producen esqueletos aromáticos con estructura plana que, en general, tienen menor diversidad del espacio tridimensional, mientras otras son capaces de crear heterociclos quirales que presentan uno o varios centros estereogénicos. Una de las estrategias de síntesis estereoselectiva de heterociclos se basa en el empleo de bloques de construcción enantioméricamente puros con capacidad de producir inducción quiral durante el cierre del anillo heterocíclico. ⁽¹⁾ La organocatálisis asimétrica se considera una herramienta de vanguardia para la síntesis de moléculas bioactivas y bloques de construcción quirales, en la mayoría de los casos logrando un éxito similar al de la catálisis asimétrica basada en metales. ^(2,3,4)

De igual forma, las reacciones multicomponente (MCR, por sus siglas en inglés) sirven como herramientas poderosas para la síntesis de compuestos heterocíclicos bioactivos. ^(5,6,7) Las MCR son procesos en los que más de 2 substratos o bloques moleculares reaccionan en 1 procedimiento para dar lugar a una estructura que incluye fragmentos provenientes de todos los substratos. ⁽⁵⁾ Entre las MCR, las que emplean isocianuros (también llamados isonitrilos) generalmente se consideran como MCR de tipo II, ya que implican una secuencia de eventos mono y bimoleculares que tienen lugar hasta que un paso irreversible produce el producto final. ⁽⁸⁾ El átomo de carbono divalente de los isocianuros muestra una reactividad particular hacia nucleófilos y electrófilos, una característica que, junto con los carbenos, hace de los isocianuros especies químicas excepcionales. En general, las MCR se consideran una subclase de reacciones del tipo dominó, ya que todas las transformaciones se realizan en un solo procedimiento sintético de manera secuencial. En consecuencia, en estas reacciones se forman varios enlaces covalentes con una alta eficiencia química, lo

que permite generar altos niveles de diversidad y complejidad estructural con poco costo sintético. El potencial de las MCR puede aumentarse aún más mediante su combinación con reacciones previas que generen bloques moleculares quirales, los que permiten la realización de MCR estereoselectivas que producen moléculas de elevada pureza enantiomérica.

Además del potencial sintético de las MCR en las obtención de heterociclos, la catálisis metálica también constituye una herramienta eficaz en procesos de cierre de anillos heterocíclicos. En este trabajo se describen metodologías de síntesis multicomponente y catalítica de heterociclos conteniendo anillos de (5 y 6) miembros, en ocasiones fusionados a otros anillos o como parte de estructuras híbridas que contienen péptidos y fármacos comerciales.^(9,10) Las metodologías basadas en la activación C-H promovida por un centro metálico han experimentado un auge en las últimas décadas, debido a que permiten acceder a reactividades consideradas como imposibles con antelación. Por ejemplo, la funcionalización de anillos aromáticos poco reactivos o de esqueletos hidrocarbonados alifáticos.⁽¹¹⁾ En general, el uso de reacciones de RMC basadas en isocianuro (convertibles) permite el acceso a moléculas heterocíclicas con alto potencial biomedicinal.⁽¹²⁾ Sin embargo, la combinación de la activación C-H con las MCR basados en isocianuro permite lograr a la vez diversidad estructural y el fácil acceso a heterociclos complejos en pocos pasos de reacción. Otros tipos de reacción como las espiro-ciclaciones promovidas por agentes oxidantes u organocatálisis, las cicloadiciones 1,3-dipolar y las reacciones fotoredox, recientemente han comenzado a tener impacto en la química de los compuestos heterocíclicos, debido a la posibilidad de predecir la regio- y estereoselectividad de antemano mediante estudios teóricos.^(13,14,15,16,17)

Teniendo en cuenta la anterior, este artículo tiene como objetivo general desarrollar novedosas metodologías para la síntesis estereo y regioselectiva, multicomponente y catalítica de esqueletos heterocíclicos considerados como privilegiados para aplicaciones en la química medicinal. Para cumplir este objetivo, se trazaron una serie de tareas específicas. Primero, evaluar el alcance de nuevas reacciones basadas en organocatálisis para la funcionalización asimétrica de grupos carbonilos, seguida del empleo de reacciones multicomponentes estereoselectivas que producen heterocíclicos análogos de productos naturales. Posteriormente, demostrar que las reacciones de heterociclación catalizadas por rodio y rutenio permiten la síntesis de híbridos de 2 tipos diferentes de heterociclos o de heterociclo-péptido con residuos de (iso)quinolona y sus análogos estructurales. También, diseñar una nueva variante de funcionalización fotocatalítica de esqueletos heterocíclicos nitrogenados para generar diversidad

estructural en moléculas de alto potencial biomedicinal. Finalmente, utilizar herramientas de química computacional para explicar la regioselectividad de las reacciones desarrolladas.

MÉTODOS

Reactivos y técnicas generales

Todos los reactivos y disolventes empleados para la síntesis y purificación de los productos son de calidad para síntesis o análisis y se utilizaron sin purificación adicional. La cromatografía en columna flash se realizó con gel de sílice 60 (malla [230-400]) y la cromatografía de placa delgada con láminas de aluminio recubiertas de gel de sílice. Los cromatogramas de HPLC se obtuvieron en un equipo con bomba LC-10AT, detector SPD-10A UV-vis, controlador de sistema SCL-10A, con un Chiralpak AD-H (4,6 mmØ × 250 mmL, tamaño de partícula 5 µm). Las rotaciones ópticas se midieron con un polarímetro a 589 nm a 23 °C. El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis de HPLC en fase quiral comparando con el material racémico auténtico. La asignación de los estereoisómeros se realizó mediante comparación con los datos de la literatura. Los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C se registraron a 400 MHz para los ¹H y 100 MHz para el ¹³C. Las mediciones de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se realizaron con un sistema de inyección de flujo en un HPLC de la serie Agilent 1100 conectado a un espectrómetro de masas con detector de tiempo de vuelo Agilent 6220a equipado con una fuente de ionización ESI/APCI multimodo. Alternativamente los datos de HRMS (ESI) se obtuvieron en un espectrómetro con tiempo de vuelo acelerado por cuadrupolo ortogonal de marca Synapt G2.

Métodos generales de síntesis

Compuestos 6 y 10

El compuesto 1,3-dicarbonílico 1 (0,25 mmol; 1 equiv.) se adicionó a una disolución bajo agitación del catalizador 3 (0,025 mmol; 0,1 equivalente) y el aldehído α,β-insaturado 2 (0,33 mmol; 1,3 equivalente) en CH₂Cl₂ (0,5 mL) a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 48 h y entonces se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Trifluoroetanol (0,5 mL), la amina (0,33 mmol; 1,3 equivalente) y el isocianuro (0,33 mmol; 1,3 equivalente) se adicionaron y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 36 h (figura 1A y 1B)

Compuestos 14

Difenilprolinol silileter 3 (0,06 mmol; 10 mol %) y el aldehído α, β-insaturado 11 (0,6 mmol; 1,0 equivalente) se disolvieron en MeOH (1,2 mL). La disolución se enfrió hasta 10 °C, y se añadieron ácido benzoico (0,12 mmol; 20 mol %)

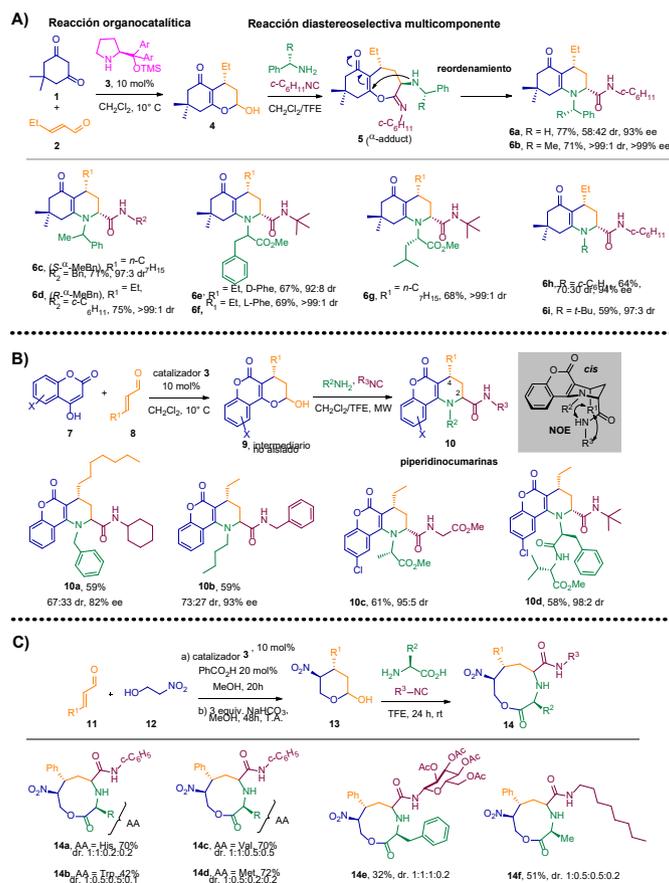


Fig. 1. Síntesis estereoselectiva de heterociclos empleando procedimientos combinados de organocatálisis y una reacción multicomponente basada en isocianuro. A) Obtención de las tetrahidroquinolin-6-onas. B) Obtención de las piperidinocumarinas. C) Obtención de depsipeptidos. Los fragmentos moleculares provenientes de distintos reaccionantes se diferencian por su color en la estructura de los productos

y 2-nitroetanol (0,9 mmol; 3,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 10 °C, entonces se trató con NaHCO₃ (3,0 mmol; 5,0 equivalente) y se agitó por otras 48 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se neutralizó con un búfer de fosfato (pH 7,0); el material orgánico fue extraído con AcOEt (3 × 3) mL, secado sobre Na₂SO₄ anhidro, y luego se concentró a presión reducida (ver figura 1B).

Compuestos 17

La inona 16 correspondiente (0,3 mmol) fue disuelta en acetonitrilo (1,5 mL) para dar lugar a una concentración de 0,1 M; seguidamente se añadió N-yodosuccinimida (0,315 mmol; 1,05 equivalente) disuelta gota a gota durante 4 min hasta una concentración de 0,05 M. La mezcla se dejó agitar por 1 minuto adicional. Entonces, se agitó con disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. Después de ser aislados, 17 de los productos mostraron ten-

dencia a trimerizar rápidamente; esto puede suprimirse adicionando unas gotas de TFA (figura 2A).

Compuestos 21

En un vial sellado de 10 mL, secado al fuego, se trifenilfosfina (20,9 mg; 0,08 mmol; 0,2 equivalente) y la indolenina 20 (0,4 mmol; 1 equivalente) fueron disueltos en etanol absoluto (1,3 mL; 0,3 M). Después de calentar a 80 °C y agitar por 3 h, la mezcla se diluyó con diclorometano (DCM) y el disolvente se evaporó. Algunos productos 21 aislados requirieron la adición de ácido trifluoroacético para evitar la formación de trímeros (ver figura 2B).

Compuestos 24

El aminometiltetrazol N-acilado 23 (0,25 mmol; 1,0 equiv.), arilacetileno (0,375 mmol; 1,5 equiv.), Cu(OAc)₂ (0,5 mmol; 2,0 equiv.), CsOAc (0,125 mmol; 0,5 equiv.) y [RhCp*Cl₂]₂ (0,0125 mmol; 5 mol %) se suspendieron en *t*-AmOH (1,5 mL; 0,17 M) en un tubo sellado. La mezcla se agitó a 120 °C por 12 h-36 h. Des-

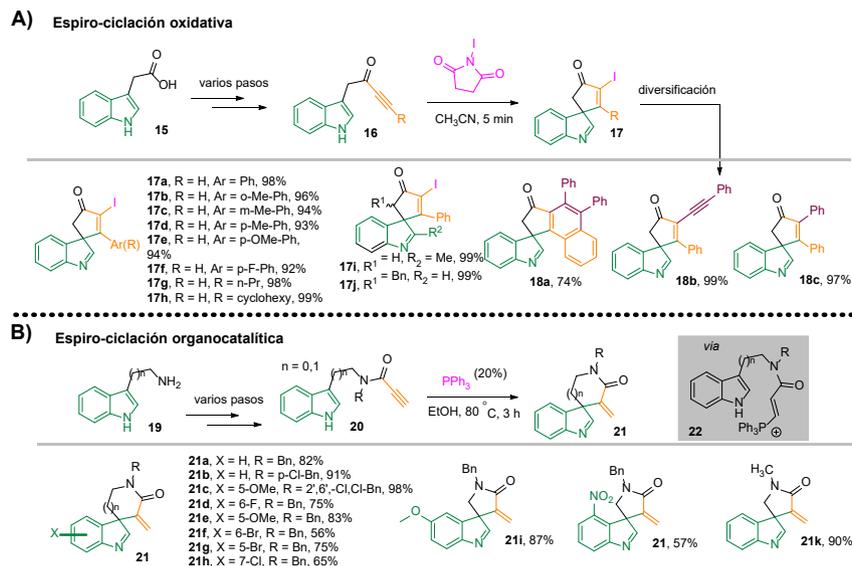


Fig. 2. Síntesis de espirociclos promovida por un agente oxidante o por un catalizador orgánico. Se resaltan en color magenta los agentes promotores de la ciclación

pués de completarse la reacción, se diluyó con AcOEt (10 mL), se filtró por celite, se lavó el residuo sólido con AcOEt (10 mL) adicional y se evaporó la fase orgánica (figura 3A).

Compuestos 27

En un frasco sellado se añadieron el péptido 26 (0,3 mmol), el alquino (0,36 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,6 mmol), NaOAc (0,15 mmol), $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ (0,015 mmol) y 3 mL de *t*-AmOH. Se adicionaron pequeñas cantidades de dimetilformamida (DMF) cuando el reaccionante era muy insoluble. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C por 1 h. Seguidamente, se diluyó con 25 mL de DCM y se filtró por celite. La mezcla fue extraída con agua (solo cuando se agregó DMF a la reacción), la fase orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío (ver figura 3B).

Compuestos 28

El ácido borónico (0,4 mmol; 1 equivalente), el heterociclo (0,6 mmol; 1,5 equivalente), 4 CzIPN (5 mol %) y $\text{Co}(\text{dmgH})(\text{dmgH}_2)\text{Cl}_2$ (5 mol %) se introdujeron en un vial cerrado bajo atmósfera de argón. La mezcla se disolvió en DMA (4 mL; 0,1 M) y se irradió durante 20 h con luz azul (LED de 14 W). El crudo fue diluido con acetato de etilo, extraído con agua y la fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada (figura 4).

Cálculos teóricos

Se utilizó el programa Gaussview para crear todas las estructuras, mientras que la optimización de la geometría y

el análisis de frecuencia de reactivos, productos y estructuras del estado de transición se realizaron en el nivel de teoría M06-2X/6-311+G(d), B3LYP-D3/def2-TZVP o M06-2X/TZ2P empleando el programa Gaussian en sus versiones 09 o 16, con la cuadrícula de integración ultrafina. Los efectos de solvatación sobre las geometrías de las estructuras se tuvieron en cuenta a través del modelo de solvente implícito SMD. Las estructuras de todos los reactivos, productos y complejos prereactivos se caracterizaron exclusivamente mediante los valores propios positivos de la matriz hessiana, mientras que las estructuras de estados de transición se caracterizaron por tener un solo autovalor negativo. La descomposición de la energía de un solo punto en fase gaseosa se calculó utilizando los programas ADF2019 y PyFragmodule (versión 2019). Los análisis de las interacciones no covalentes se basaron en la función de onda generada por M06-2X/6-311+G(d) y se realizaron utilizando el programa NCIPLOT (versión 4.0). Se utilizaron los programas Cylview20 y VMD para visualizar los resultados y crear imágenes de las estructuras.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis estereoselectiva de heterociclos basada en organocatálisis y reacciones multicomponentes

Inicialmente se desarrolló una metodología altamente estereoselectiva para la síntesis de híbridos heterocíclicos que incorporan fragmentos moleculares tales como hidroquinolinas, cromenos, piperidinas, péptidos, lípidos y glucósidos. (18) La estrategia implicó la implementación de un sistema de

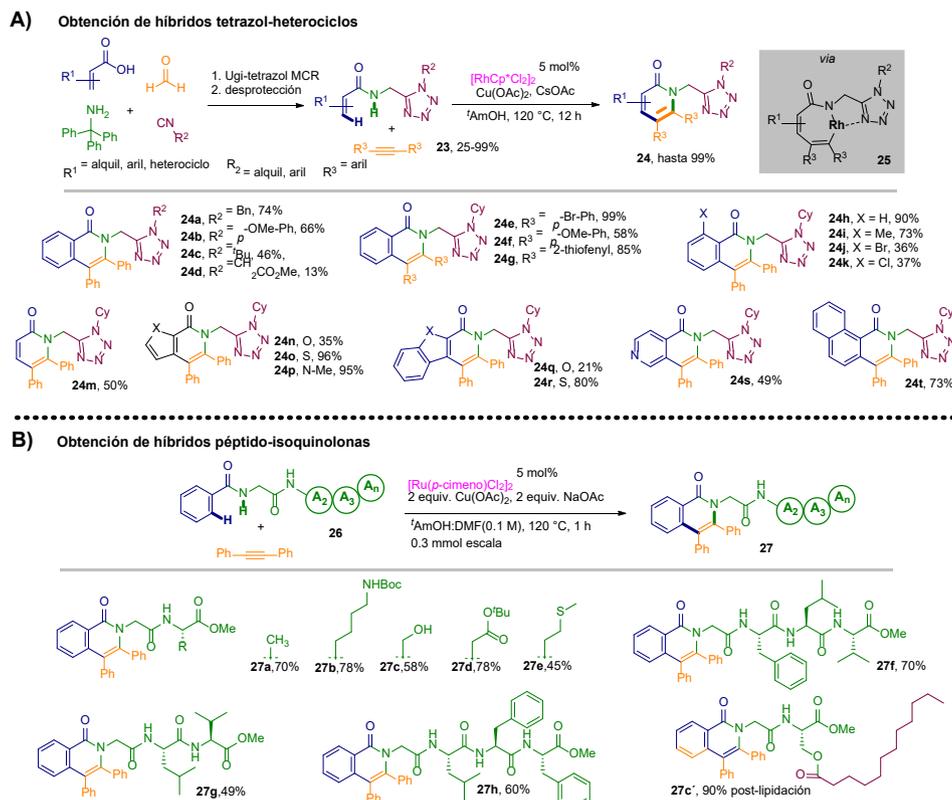


Fig. 3. Síntesis de híbridos y sistemas peptídicos funcionados con piridonas/isoquinolonas

adición conjugada organocatalítica de compuestos dicarbónicos a aldehídos α,β -insaturados, seguido de una MCR intramolecular basada en isocianuro que incluye un intermedio bifuncional quiral, una amina y un componente isocianuro.

Como se muestra en la figura 1-A, se implementó el procedimiento organocatalítico desarrollado independientemente por los grupos de Rueping y Jørgensen, seguido de la reacción con isocianuro que incluye el intermediario quiral

bifuncional 4. ^(19,20) El proceso de cascada inicial comprende la adición conjugada asimétrica de dimedona 1 al 2-pentenal 2 catalizado por diarilprolinol siliil éter 3, seguido de ciclación espontánea intramolecular para originar el hemiacetal cíclico 4. Este intermediario cumple con el requisito de ser un sustrato quiral además de tener 2 funcionalidades (1 aldehído y 1 enol conjugado) adecuadas para la posterior MCR. El uso de bencilamina casi no produjo diastereoselectividad en el paso

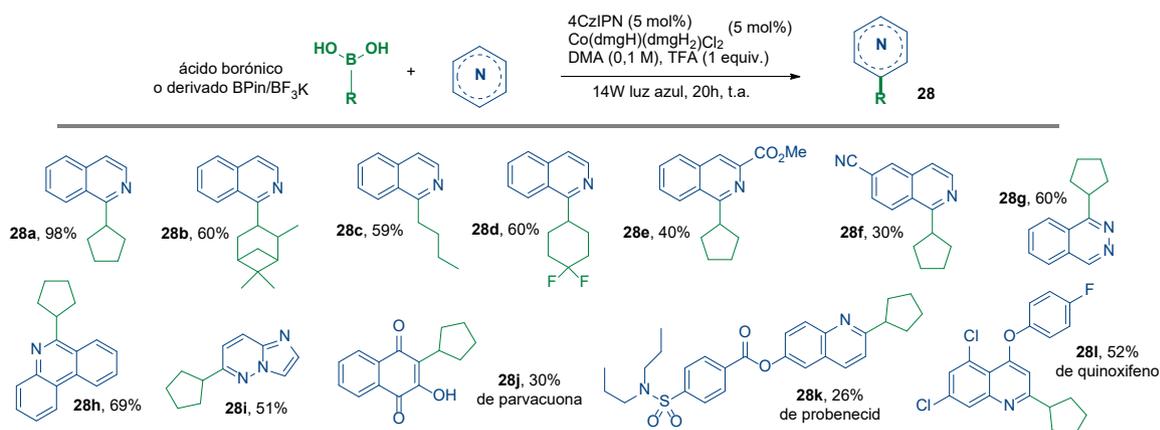


Fig. 4. Reacción de Minisci con precursores de ácidos borónicos

multicomponente (compuesto 6a, ver figura 1-A), mientras que la (S)- α -metilbencilamina quiral proporcionó el producto 6b en forma enantiopura y con excelente diastereoselectividad (> 99:1). La configuración relativa de la tetrahydroquinolin-6-ona 6b se determinó mediante RMN, mostrando la configuración *cis* de los 2 sustituyentes. Una vez evaluado el alcance de esta reacción, la atención se centró en la variación de 4 componentes diferentes para producir esqueletos estructuralmente diversos de tetrahydroquinolina 6c-i. Así se cambió el 1,3-dicarbonilo y el aldehído durante el paso organocatalítico inicial, y la amina y el isocianuro en el paso multicomponente, incluyendo el empleo de aminoácidos C-protégidos como aminas quirales.

Con la intención de ampliar el alcance de esta metodología orientada a la diversidad, se aplicó a la síntesis de híbridos de piperidinocumarina sustituidos en las posiciones 1; 2 y 4. La figura 1-B ilustra el procedimiento organocatalítico y multicomponente que conduce a los híbridos de piperidinocumarina 10 a-d a través del intermediario quiral cromenona 9; el que fue obtenido mediante adición conjugada organocatalítica de la piranocumarina 7 al aldehído α,β -insaturado 8. Como antes, se produjeron híbridos enantioméricamente enriquecidos o puros en una excelente relación diastereomérica, con el diastereoisómero *cis* como producto principal, según se demostró por RMN. Finalmente, se pudo generar una alta complejidad estructural mediante la incorporación de fragmentos de naturaleza peptídica, lipídica y sacarídica en los híbridos heterocíclicos.

La metodología descrita en los 2 ejemplos anteriores fue modificada posteriormente empleada para la síntesis de otras familias de heterociclos quirales de gran potencial medicinal, tales como tetrahydropiridinas peptídicas y ciclopentenilos tetrasustituidos quiméricas y sus derivados peptídicos. ^(21,22) El uso de una reacción multicomponente permitió la obtención de tetrahydropiridinas pentasustituidas que contenían en su estructura péptidos, azúcares y esteroides con elevada diastereoselectividad. ⁽²¹⁾ Mientras que una secuencia de adición de Michael-hemiacetalización, seguida de reacción multicomponente estereoselectiva permitió la síntesis de peptidomiméticos e híbridos basado en el esqueleto de ciclopentenilo tetrasustituido. ⁽²²⁾

Por último, se extendió el concepto de combinar reacciones organocatalíticas con multicomponentes para la síntesis de heterocíclicos de tamaño medianos, y no pequeños de 5 o 6 miembros como los obtenidos anteriormente. Para esto, se escogió una variante de la reacción de Ugi de 4 componentes (condensación de una amina primaria, un ácido carboxílico, un aldehído/cetona y un isocianuro para producir un compuesto peptidomiméticos N-sustituidos), ⁽⁸⁾ en la que se fusionan en un solo sustrato los componentes amino y ácido carboxílico, por

ejemplo, con el empleo de α -aminoácidos como reactivos bifuncionales. Se desarrolló entonces una novedosa versión diastereoselectiva de la MRC de Ugi-4C que emplea organocatalizadores para generar intermediarios quirales que participan en la reacción modificada de Ugi. En ella primeramente el empleo de un organocatalizador permite obtener 2-hidroxitetrahidropiranos quirales 4,5-disustituidos como intermediarios bifuncionales de la MRC de Ugi, dando lugar a depsipéptidos cíclicos enantioméricamente enriquecidos. ⁽²³⁾ Como se muestra en la figura 1-C, la estrategia implica una adición conjugada organocatalítica inicial de nitroetanol 11 a aldehídos α,β -insaturados 12, seguido de la reacción de Ugi modificada que incluye el hemiacetal cíclico quiral y una variedad de aminoácidos e isocianuros. La razón fundamental del uso del 2-hidroxitetrahidropirano 13 como intermediario radica en su naturaleza quiral y carácter bifuncional, ya que el grupo aldehído puede reaccionar con los otros componentes de Ugi para formar el aducto α , mientras que el grupo hidroxilo primario participa en un proceso de acilación intramolecular que conduce al nuevo tipo de depsipéptido heterocíclico 14. El alto potencial biológico de los compuestos sintetizados está favorecido por el empleo de isocianuros alifáticos pequeños, así como isocianuro derivados de lípidos, monosacáridos o aminoácidos.

Durante la investigación de nuevas metodologías, se decidió explorar el uso de la catálisis o métodos similares para promover el proceso de ciclación (ver figura 2-A). Para ello, inicialmente se centró la atención en los compuestos espirocíclicos, dada la elevada dificultad que supone la síntesis de un carbono cuaternario. Partiendo de los indoles comerciales 15 y luego de su funcionalización como alquinos conjugados 16, se realizó la reacción de ciclación oxidativa con N-iodosuccinimida, dando lugar a espirociclos 17 con rendimientos mayores del 92 %, prácticamente de forma instantánea. ⁽¹³⁾ Este método tiene como ventaja adicional la obtención de derivados con grupos funcionales susceptibles a su modificación posterior mediante reacción de acoplamiento catalizada por metales obteniéndose los derivados 18 a-c. Un procedimiento alternativo que fue desarrollado por nuestros grupos se muestra en la figura 2-B. Los compuestos de partida de tipo indol 19, fueron funcionalizados como alquinos conjugados 20 y mediante subsiguiente activación organocatalítica con un nucleófilo blando de tipo fosfina se logra la formación de espirociclos con rendimientos moderados a excelentes. ⁽¹⁴⁾ Esta reacción involucra la transformación o *umpolung* de una posición nucleofílica (adyacente al carbonilo) en una posición electrofílica, a través del intermediario zwitteriónico 22. La eficiencia de ambas metodologías reside en la posibilidad de aumentar la electrofiliidad del triple enlace y la alta nucleofiliidad del anillo π -excedente del indol vecino, de reactividad complementaria.

La exploración posterior de nuevas metodologías catalíticas para la formación de estructuras heterocíclicas complejas condujo al uso de metales de transición, en particular, rutenio y rodio, cuya capacidad para asistir a la ciclación de moléculas está ampliamente reportada en la literatura.^(9,10) Así, las benzoilamidas 23 y 26 fueron cicladas en presencia de catalizadores metálicos a elevada temperatura, lográndose la obtención de moléculas híbridas 24 y de naturaleza peptídica 27, respectivamente (ver figura 3). En el primer caso, la presencia de un grupo coordinante tetrazol asiste la activación C-H por parte del centro metálico (intermediario 25), mientras que en el segundo caso la activación es asistida por los grupos amida del esqueleto peptídico. Ambos métodos requieren la presencia de cantidades estequiométricas de oxidante para facilitar la regeneración del catalizador y el paso final de eliminación reductiva con cierre de anillo en el ciclo catalítico. En el caso de los derivados híbridos 24, la presencia simultánea de los heterociclos de interés biológicos isoquinolona/piridona y tetrazol le confiere propiedades únicas y capacidad sinérgica para su uso en aplicaciones medicinales.⁽⁹⁾ A su vez, los derivados peptídicos 27 presentan cadenas laterales que pueden modificarse posteriormente y permitir la incorporación de productos naturales (como lípidos en el caso de 27c'), fármacos y moléculas fluorescentes. Esta metodología demostró ser sencilla y aplicable aún a escala de gramos.

La búsqueda de métodos más limpios que no requieran de elevado gasto energético ni de contaminantes como agentes oxidantes, motivó el interés en la reacción de Minisci, basada en la sustitución radicalica en anillos aromáticos.⁽¹⁷⁾ Este es el método estándar para la funcionalización de heterociclos desactivados en posiciones poco reactivas y que ha encontrado numerosas aplicaciones en la química medicinal. En este contexto, se diseñó una metodología en la que se usa un catalizador foto-redox para la oxidación de (derivados) de ácidos borónicos a radicales altamente reactivos que dan lugar a la reacción de adición. Los experimentos de intercambio de deuterio y estudios teóricos sugieren que el aditivo ácido es clave para garantizar la elevada regioselectividad del método, mediante el incremento de la electrofilicidad de posiciones específicas C1/C2 del anillo aromático de isoquinolina o quinolina, respectivamente. Este método fue empleado con éxito en condiciones de flujo con una disminución sustancial de los tiempos de reacción y a temperatura ambiente. Como se muestra en la figura 4, una amplia diversidad de heterociclos nitrogenados 28 pudieron obtenerse con elevado rendimiento, incluyendo derivados de fármacos 28j-l.

Uno de los objetivos claves de este proyecto fue proponer el mecanismo de reacción que da origen a la regio- y estereoselectividad de las reacciones químicas empleadas. Con

este objetivo se incorporaron herramientas de modelación molecular durante la etapa de diseño de reacciones.^(16,17,21,22) Con el objetivo de ganar en reproducibilidad para estudios futuros, se implementó un procedimiento para aplicar la teoría del funcional de la densidad conceptual para la descripción de la reactividad molecular. Esta forma de trabajo fue perfeccionada y aplicada al estudio teórico la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de acil-isocianuro a alquenos desactivados, con formación de anillos de deshidropiperidina que están presentes en intermediarios metabólicos de interés.⁽¹⁶⁾ La modelación teórica permitió explicar la regioselectividad encontrada experimentalmente para la adición radicalica de Minisci a sistemas heterocíclicos.⁽¹⁷⁾ También, una contribución importante de estos estudios fue elucidar mecanismos teóricos que explicaran la estereoselectividad de las reacciones multicomponentes que dieron origen a los derivados de tipo tetrahidropiridina y ciclopentenilo tetrasustituídos.^(21,22) En particular, se empleó el modelo de distorsión-interacción/activación-tensión (DIAS) para interpretar las diferentes contribuciones energéticas de los reaccionantes a las barreras de activación de las reacciones químicas.⁽²⁴⁾

Conclusiones

En este proyecto, el uso de metodologías basadas en la combinación de reacciones estereo- y regioselectivas con reacciones multicomponentes permitió la obtención de moléculas heterocíclicas e híbridas complejas. Estos procedimientos logran la incorporación de diferentes fragmentos moleculares en un solo esqueleto, con un costo sintético muy bajo. La funcionalización aminocatalítica asimétrica de compuestos carbonílicos resultó ser un proceso capaz de proporcionar bloques de construcción enantioméricamente enriquecidos para subsiguientes diversificaciones estereoselectivas de tipo multicomponentes. Por otra parte, el uso de procedimientos de activación de triple enlaces permitió el incremento de la electrofilicidad y la reactividad hacia la presencia de nucleófilos adyacentes como, por ejemplo, un anillo de indol, mediando la obtención de derivados de estructura molecular compleja de tipo espirocíclico, que son muy difíciles de obtener por otros métodos. La catálisis metálica fue capaz de asistir la formación de ciclos nitrogenados dada la capacidad de los metales de transición para activar insaturaciones. También, el uso de catalizadores foto-redox admitió emplear la energía luminiscente para la ruptura de enlace y constituye una fuente de radicales para las reacciones de adición a anillos heterocíclicos. En general, todos los procesos químicos empleados en condiciones suaves, selectivas, rápidas y con alto rendimiento, por lo que resultan aplicables a escala de laboratorio y a procesos industriales.

Los estudios teóricos permitieron identificar las causas de la selectividad de las reacciones empleadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carreira EM, Kvaerno L. *Classics in Stereoselective Synthesis*, Primera Edición. Weinheim, Alemania: Wiley-VCH; 2009.1-7651.
- List B. The ying and yang of asymmetric aminocatalysis, *Chem Commun.* 2006;8:819-24.
- Dalko PI, Moisan L. In the Golden Age of Organocatalysis, *Angew Chem Int Ed.* 2004;43(39):5138-75.
- Beeson TD, Mastracchio A, Hong JB, Ashton K, MacMillan DWC. Enantioselective Organocatalysis Using SOMO Activation, *Science.* 2007;316(5824):582-5.
- Zhu J, Bienyamé H. *Multicomponent Reactions*, Primera Edición. Weinheim, Alemania: Wiley-VCH, 2005.1-7484.
- Rotstein BH, Zaretsky S, Rai V, Yudin AK. Small Heterocycles in Multicomponent Reactions, *Chem Rev.* 2014;114(16):8323-59.
- Ruijter E, Scheffelaar R, Orru RVA. Multicomponent Reaction Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity, *Angew Chem Int Ed.* 2011;50(28):6234-46.
- Dömling A, Ugi I. Multicomponent Reactions with Isocyanides, *Angew Chem Int Ed.* 2000;39(18):3168-210.
- Ojeda-Carralero GM, Ranjan P, Fedoseev P, Amable L, Sharma UK, Rivera DG, Van der Eycken EV. Combining the Ugi-azide multicomponent reaction and rhodium(III)-catalyzed annulation for the synthesis of tetrazole-isoquinolone/pyridone hybrids, *Beilstein J Org Chem.* 2019;15:2447-57.
- Song L, Ojeda-Carralero GM, Parmar D, González-Martínez DA, Van Meervelt L, Van der Eycken J, Goeman J, Rivera DG, Van der Eycken EV. Chemoselective Peptide Backbone Diversification and Bioorthogonal Ligation by Ruthenium-Catalyzed C–H Activation/Annulation, *Adv Synth Catal.* 2021;363(13):3297-304.
- Zhao W. Activate dormant C–H bonds with tons of enthusiasm: an interview with Jin-Quan Yu, *Natl Sci Rev.* 2022;9(1): nwab229.
- Ojeda-Carralero GM, Ceballos LG, Coro J, Rivera DG. One Reacts as Two: Applications of N-Isocyaniminotriphenylphosphorane in Diversity-Oriented Synthesis, *Comb Sci.* 2020;22(10):475-94.
- Fedoseev P, Coppola G, Ojeda-Carralero GM, Van der Eycken EV. Synthesis of spiroindolenines by intramolecular ipso-iodocyclization of indol ynone, *Chem Commun.* 2018;54(29):3625-8.
- Ranjan P, Ojeda-Carralero GM, Sharma UK, Van der Eycken EV. Metal-Free Dearomatization: Direct Access to Spiroindol(en)ines in Batch and Continuous-Flow, *Chem Eur J.* 2019;25(10):2442-6.
- Ojeda-Carralero GM, Coro J, Valdés-Palacios A. Green alternatives for the synthesis of tetrazolic acids, *Chem Heterocyc Comp.* 2020;56:408-21.
- Alfonso-Ramos JE, Van Lommel R, Hernández-Castillo D, De Proft F, González-Alemán R, Van der Eycken EV, Ojeda-Carralero GM. Origins of the Reactivity in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Acyl Isocyanide Ylides, *Eur J Org Chem.* 2022;26(3):e202201028.
- Pillitteri S, Ranjan P, Ojeda-Carralero GM, Vázquez-Amaya LY, Alfonso-Ramos JE, Van der Eycken EV, Sharma UK. Merging dual photoredox/cobalt catalysis and boronic acid (derivatives) activation for the Minisci reaction, *Org Chem Front.* 2022;9:6958-67.
- Echemendía R, de la Torre AF, Monteiro JL, Pila M, Corrêa AG, Westermann B, Rivera DG, Paixão MW. Highly Stereoselective Synthesis of Natural Product-Like Hybrids by an Organocatalytic/Multicomponent Reaction Sequence. *Angew Chem Int Ed.* 2015;54(26):7621-5.
- Rueping M, Sugiono E, Merino E. Asymmetric Iminium Ion Catalysis: An Efficient Enantioselective Synthesis of Pyranonaphthoquinones and β -Lapachones, *Angew Chem Int Ed.* 2008;47(16):3046-9.
- Franke PT, Richter B, Jørgensen KA. Organocatalytic Asymmetric Synthesis of Functionalized 3,4-Dihydropyran Derivatives, *Chem Eur J.* 2008;14:6317-21.
- Echemendía R, da Silva GP, Kawamura MY, de La Torre AF, Corrêa AG, Ferreira MAB, Rivera DG, Paixão MW. A stereoselective sequential organocascade and multicomponent approach for the preparation of tetrahydropyridines and chimeric derivatives, *Chem Commun.* 2019;55(3):286-79.
- Fernández VA, Lima RN, Broterson YB, Kawamura MY, Echemendía R, de la Torre AF, Ferreira MAB, Rivera DG, Paixão MW. Direct access to tetrasubstituted cyclopentenyl scaffolds through a diastereoselective isocyanide-based multicomponent reaction, *Chem Sci.* 2021;12(48):15862-79.
- De la Torre AF, Rivera DG, Concepción O, Echemendía R, Correa AG, Paixão MW. Multicomponent Synthesis of Cyclic Depsipeptide Mimics by Ugi Reaction Including Cyclic Hemiacetals Derived from Asymmetric Organocatalysis, *J. Org. Chem.* 2016;81(3):803-9.
- Bickelhaupt FM, Houk KN. Analyzing Reaction Rates with the Distortion/Interaction-Activation Strain Model, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017;56(34):10070-786.

Recibido: 2/08/2024

Aprobado: 29/08/2024

Agradecimientos

Los autores agradecen la contribución científica de todos los miembros de los 3 laboratorios que contribuyeron a las investigaciones que dieron lugar a los resultados aquí discutidos. Agradecemos la colaboración de estudiantes e investigadores de diferentes instituciones: Michel Pila, Leslie Reguera Núñez, Leonardo González Ceballos, David Hernández Castillo, Roy González Alemán, Lisandra Amable González, David Alejandro González Martínez, Arianna Valdés Palacios, Guglielmo Coppola, Rubén Van Lommel, Divyaakshar Parmar, Brecht Brigit Odilon Dootselaere, Meire Y. Kawamura, Arlene G. Corrêa, Marco A. B. Ferreira, Rafaely N. Lima, Julia L. Monteiro, Gustavo P. da Silva, Yoisel B. Broterson, Laura Y. Vázquez Amaya, Johan Van der Eycken, Jan Goeman, Frank De Proft y Bernhard Westermann. Agradecemos a Ana Lilian Montero-Alejo por sus sugerencias y ayuda valiosa con los cálculos de modelación computacional.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de interés asociados a estos resultados de investigación.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Gerardo M. Ojeda-Carralero, Radell Echemendía Pérez, Márcio Weber Paixão, Upendra Kumar Sharma, Julieta Coro Bermello, Erik V. Van der Eycken, Alexander F. de la Torre, Vitor A. Fernández, Prabhat Ranjan, Liangliang Song, Pavel Fedoseev, Javier E. Alfonso-Ramos, Serena Pillitteri, Daniel G. Rivera
Curación de datos: Gerardo M. Ojeda-Carralero, Radell Echemendía

Pérez, Julieta Coro Bermello, Alexander F. de la Torre, Vitor A. Fernández, Prabhat Ranjan, Liangliang Song, Pavel Fedoseev, Javier E. Alfonso-Ramos, Serena Pillitteri

Análisis formal: Gerardo M. Ojeda-Carralero, Radell Echemendía Pérez, Alexander F. de la Torre, Vitor A. Fernández, Prabhat Ranjan, Liangliang Song, Pavel Fedoseev, Javier E. Alfonso-Ramos, Serena Pillitteri

Adquisición de fondos: Márcio Weber Paixão, Upendra Kumar Sharma, Daniel G. Rivera

Investigación: Gerardo M. Ojeda-Carralero, Radell Echemendía Pérez, Alexander F. de la Torre, Vitor A. Fernández, Prabhat Ranjan, Liangliang Song, Pavel Fedoseev, Javier E. Alfonso-Ramos

Metodologías: Gerardo M. Ojeda-Carralero, Radell Echemendía Pérez, Márcio Weber Paixão, Upendra Kumar Sharma, Julieta Coro Bermello, Erik V. Van der Eycken, Alexander F. de la Torre, Vitor A. Fernández, Prabhat Ranjan, Liangliang Song, Pavel Fedoseev, Javier E. Alfonso-Ramos, Serena Pillitteri, Daniel G. Rivera

Administración de proyecto: Márcio Weber Paixão, Upendra Kumar Sharma, Erik V. Van der Eycken, Daniel G. Rivera

Recursos: Márcio Weber Paixão, Upendra Kumar Sharma, Julieta Coro Bermello, Erik V. Van der Eycken, Daniel G. Rivera

Software: Javier E. Alfonso-Ramos

Supervisión: Márcio Weber Paixão, Upendra Kumar Sharma, Julieta Coro Bermello, Erik V. Van der Eycken, Daniel G. Rivera

Validación: Gerardo M. Ojeda-Carralero, Radell Echemendía Pérez, Alexander F. de la Torre, Vitor A. Fernández, Prabhat Ranjan, Liangliang Song, Pavel Fedoseev, Javier E. Alfonso-Ramos, Serena Pillitteri

Visualización: Gerardo M. Ojeda-Carralero, Radell Echemendía Pérez, Márcio Weber Paixão, Upendra Kumar Sharma, Julieta Coro Bermello, Erik V. Van der Eycken, Alexander F. de la Torre, Vitor A. Fernández, Prabhat Ranjan, Liangliang Song, Pavel Fedoseev, Javier E. Alfonso-Ramos, Serena Pillitteri, Daniel G. Rivera

Redacción-borrador original: Gerardo M. Ojeda-Carralero, Julieta Coro Bermello, Daniel G. Rivera

Redacción-revisión y edición: Gerardo M. Ojeda-Carralero, Radell Echemendía Pérez, Márcio Weber Paixão, Upendra Kumar Sharma, Julieta Coro Bermello, Erik V. Van der Eycken, Alexander F. de la Torre, Vitor A. Fernández, Prabhat Ranjan, Liangliang Song, Pavel Fedoseev, Javier E. Alfonso-Ramos, Serena Pillitteri, Daniel G. Rivera

Financiamientos

Alexander F de la Torre y Radell Echemendia agradecen a Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) y Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nivel Superior

(CAPES), respectivamente, por becas de doctorado. Daniel G. Rivera agradece a Fundación de Apoyo a la Investigación del Estado de São Paulo (FAPESP) por un fondo de Profesor Visitante y a KU Leuven por un estipendio como Professor Visitante. El proyecto fue financiado por CNPq (INCT-Catálise), GlaxoSmithKline (GSK), CAPES (CAPES-MES/Cuba Program), y FAPESP (14/50249-8; 15/17141-1; 15/08541-6; 16/12622-4; 17/01754-0; 19/01973-9; 20/10246-0 y 20/01255-6), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nivel Superior (Código 001). Javier E. Alfonso-Ramos agradece al CITMA (PN223LH010-02X). Pavel Fedoseev agradece a KU Leuven por una beca de doctorado. G. Coppola agradece la beca de maestría Erasmus+ de Unipharma-Graduates. Gerardo M. Ojeda-Carralero agradece a Vlaamse Interuniversitaire Raad (VLIR)–Universitaire Ontwikkelingssamenwerking (University Development Co-operation, UOS) por apoyo financiero mediante el proyecto TEAM (CU2018TEA458A101). Agradecemos a Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (Research Foundation–Flanders, FWO) y Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN) University Program 5-100 por su apoyo financiero. Este proyecto recibió apoyo financiero del programa de investigación e innovación Horizon 2020 de la Unión Europea mediante la beca Marie Skłodowska-Curie No 721290. L. Song agradece a Research Council of KU Leuven (BOF) por una beca de postdoctorado. Powered@NLHPC: Este proyecto fue soportado parcialmente por la infraestructura de súper cómputo del National Laboratory for High Performance, NLHPC (ECM-02), Chile.

Cómo citar este artículo

Ojeda-Carralero GM, Echemendía Pérez R, Weber Paixão M, Kumar Sharma U, Coro Bermello J, Van der Eycken EV, *et al.* Diseño de nuevas metodologías para la síntesis de heterociclos. An Acad Cienc Cuba [internet] 2024 [citado en día, mes y año];14(3):e1660. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1660>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2024.

