

Catálisis de Oro aplicada a la Síntesis Selectiva de Indoles Policíclicos Fusionados a partir de Aleninos

Benito Alcaide,^a Pedro Almendros,^b Amparo Luna^a y Fernando Herrera^a

^a Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica I, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040, Madrid, Spain

^b Instituto de Química Orgánica General, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, IQOG-CSIC, Juan de la Cierva, 3, 28006, Madrid, Spain

fernanhe@ucm.es

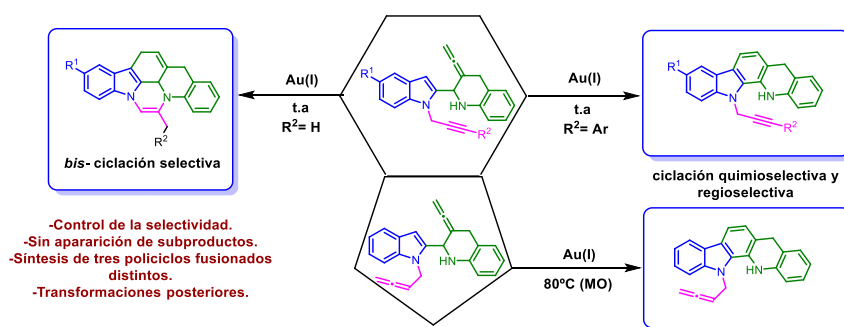
Palabras Clave: aleno • alquino • catálisis • indol • oro

El anillo de indol se encuentra presente en un gran número de compuestos naturales y sintéticos que presentan actividad biológica.¹ En particular, los indoles policíclicos fusionados tienen un elevado valor en áreas como la biomedicina, o los materiales orgánicos. Por otro lado, las sales de oro se encuentran entre los mejores catalizadores metálicos en la formación de estructuras cíclicas vía carbo- y heterociclación.²

Los aleninos cuentan en su estructura con un grupo aleno y un grupo alquino. Ambos grupos funcionales tienen un gran interés, por separado, en Química Orgánica Sintética. Sin embargo, las reacciones de ciclación de

aleninos catalizadas por oro se han estudiado poco.

En el presente trabajo, se describe una metodología que ha permitido la síntesis de dos policiclos fusionados diferentes. En este tipo de reacciones, el principal desafío es el control de la selectividad, tanto de la quimioselectividad (aminociclación del grupo alquino versus carbociclación del grupo aleno) como de la regioselectividad (ciclación *endo* versus *exo*). Nuestro estudio describe la síntesis controlada de un pentaciclo y un hexaciclo fusionados (Esquema).³



Esquema

Referencias

[1] (a) Sonsona, I. G. *Synlett*, **2015**, *26*, 2325-2326, (b) Ong, W. Y.; Farooqui, T.; Kokotos, G.; Farooqui, A. A. *ACS. Chem. Neurosci.* **2015**, *6*, 814-831.

[2] (a) García-Morales, C.; Echavarren, A. M. *Synlett*. **2018**, *29*, 2225-2237, (b) Li, Y.; Li, W.; Zhang, J. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 467-512.

[3] Alcaide, B.; Almendros, P.; Fernández, I.; Herrera, F.; Luna, A. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1448-1454.

Síntesis Directa de Ciclobutenonas desde Yodoalquinos Catalizada por Paladio

Benito Alcaide,^a Pedro Almendros^b y Carlos Lázaro-Milla^a

^a Departamento Química Orgánica I, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense de Madrid, Avenida Complutense, 28040, Madrid, España, alcaideb@quim.ucm.es

^b Instituto de Química Orgánica General, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, IQOG-CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006, Madrid, España, palmendros@iqog.csic.es
carloslazaromilla@ucm.es

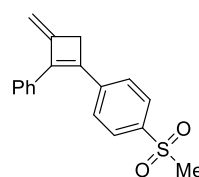
Palabras Clave: acoplamiento • ciclobutenona • paladio • yodoalquino • yodociclobuteno

La unidad estructural de ciclobutenona, constituida por un doble enlace C=C y un grupo carbonilo en un ciclo tensionado de cuatro miembros, es un intermedio sintético muy versátil. Sin embargo, su preparación presenta problemas de regioselectividad.

Nuestra aportación consiste en el desarrollo de un proceso tándem acoplamiento/generación de carbonilo para la síntesis de ciclobutenonas catalizado por Pd (Figura 1).

Los precursores de las ciclobutenonas son los bis-trifilil-yodociclobutenos obtenidos por reacción [2+2] de yodoalquinos con $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$ (generado *in situ*).¹ Hemos comprobado que es posible llevar a cabo todo el proceso desde los yodoalquinos hasta las ciclobutenonas en *one-*

pot sin necesidad de purificar los intermedios. Adicionalmente se han realizado varias transformaciones sintéticas en las ciclobutenonas obtenidas, destacando la síntesis total de un inhibidor selectivo de COX-1/COX-2, que mejora significativamente el rendimiento global de la ruta sintética original (Figura 2).²



- (COX-1) IC_{50} (μM) = 0.54
- (COX-2) IC_{50} (μM) = 0.0012
- Selectividad (COX-1/COX-2) = 450
- Concentración en Plasma C_{max} (μM), Tiempo (h) = 1, 1

Figura 2. Inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2.

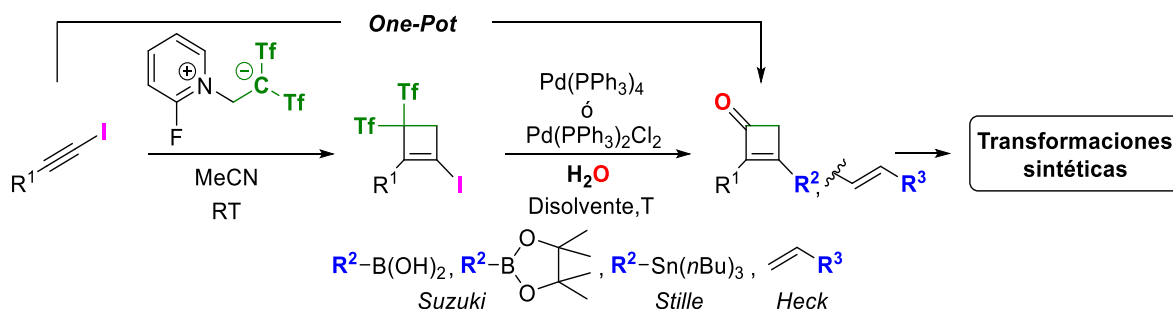


Figura 1. Esquema general de reacción.

Referencias

[1] Alcaide, B.; Almendros, P.; Lázaro-Milla, C. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2630–2639.

[2] Friesen, R.W.; Dube, D.; Fortin, R.; Frenette, R.; Prescott, S.; Cromlish, W.; Greig, G.M.; Kargman, S.; Wong, E.; Chan, C.C.; Gordon, R.; Xu, L.J.; Riendeau, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 2677–2682.