



## **PROPUESTA NOVEDOSA PARA LA SÍNTESIS Y DIVERSIFICACIÓN DE TETRAHIDROQUINOLINAS A TRAVÉS DE REACCIONES ORGANOCATALÍTICAS EN CASCADA POVAROV/ADICIÓN NUCLEOFÍLICA**

Sabino de Jesús García Barajas <sup>a</sup>, Clarisa Villegas Gómez <sup>a</sup>, David Cruz Cruz <sup>a</sup>

<sup>a</sup> División de Ciencias Naturales y exactas, Departamento de Química, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato (Noria Alta S/N C.P 36050), Gto. México; [sdj.garciabarajas@ugto.mx](mailto:sdj.garciabarajas@ugto.mx)

### **Resumen**

La Síntesis Dirigida a la Diversidad y la aminocatálisis, constituyen dos importantes herramientas para acceder a nuevos compuestos de interés. El extraordinario desarrollo de estas dos áreas ha permitido a los químicos poblar nuevas regiones dentro del espacio químico. Como consecuencia, nuevas bibliotecas de estructuras diversas y complejas están disponibles para el desarrollo de nuevos fármacos. En años recientes, se ha conceptualizado el término Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras privilegiadas mediante Aminocatálisis (ApDOS), el cual muestra el alcance de la aminocatálisis hacia la síntesis y diversificación de estructuras privilegiadas. En el presente proyecto, se plantea el desarrollo de una nueva estrategia organocatalítica en cascada, empleando como estrategia clave la reacción de Povarov, a través del modo de activación dienamina para la síntesis y diversificación de tetrahydroquinolinas quirales.

*Palabras clave: ApDOS; Povarov; Tetrahydroquinolinas quirales*

## **INNOVATIVE PROPOSAL FOR SYNTHESIS AND DIVERSIFICATION OF TETRAHYDROQUINOLINES THROUGH ORGANOCATALYTIC CASCADE REACTIONS POVAROV/NUCLEOPHILIC ADDITION**

### **Abstract**

Diversity Oriented Synthesis and aminocatalysis constitute two important tools to access new compounds of interest. The extraordinary development of these two areas has allowed chemists to populate new regions within chemical space. As a consequence, new libraries of diverse and complex structures are available for the development of new drugs. In recent years, the Diversity Directed Synthesis of Privileged Structures through Aminocatalysis (ApDOS) has been conceptualized, which



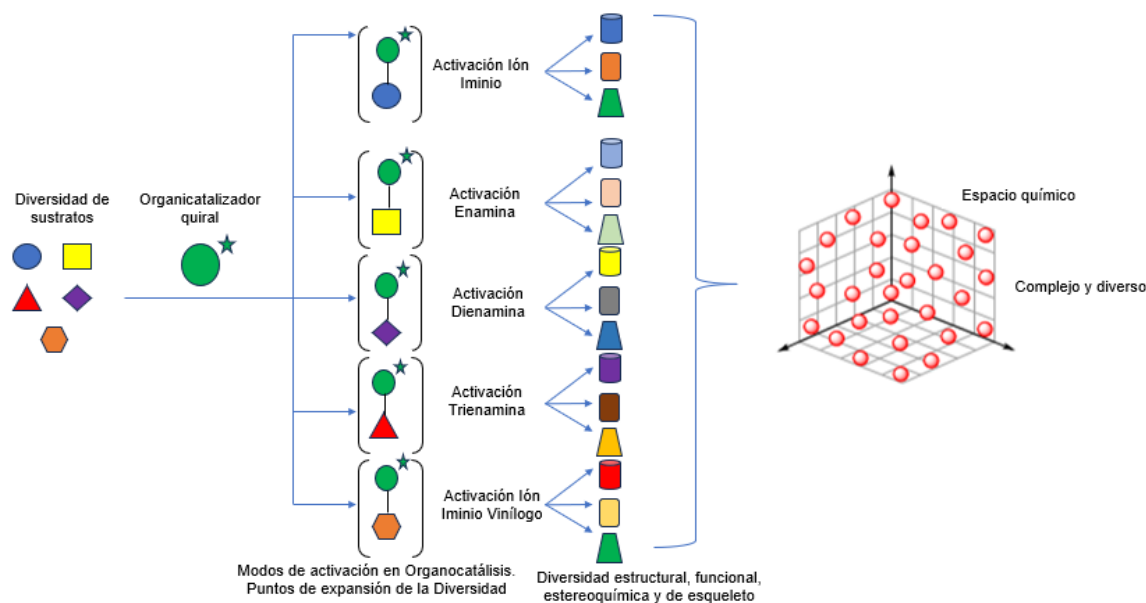
shows the scope of aminocatalysis towards the synthesis and diversification of privileged structures. In this project, the development of a new organocatalytic cascade strategy is proposed, using the Povarov reaction as a key strategy, through the dienamine activation mode for the synthesis and diversification of chiral tetrahydroquinolines.

*Keywords: ApDOS, Povarov, Chiral tetrahydroquinolines*

## 1. Introducción

La Síntesis Dirigida a la Diversidad y la aminocatálisis, constituyen dos importantes herramientas para acceder a nuevos compuestos de interés. El extraordinario desarrollo de estas dos áreas ha permitido a los químicos poblar nuevas regiones dentro del espacio químico<sup>1</sup>. Como consecuencia, nuevas bibliotecas de estructuras diversas y complejas están

disponibles para el desarrollo de nuevos fármacos. En años recientes, se ha conceptualizado el término Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras privilegiadas mediante Aminocatálisis (ApDOS)<sup>2</sup>, el cual muestra el alcance de la aminocatálisis hacia la síntesis y diversificación de estructuras privilegiadas (Figura 1).

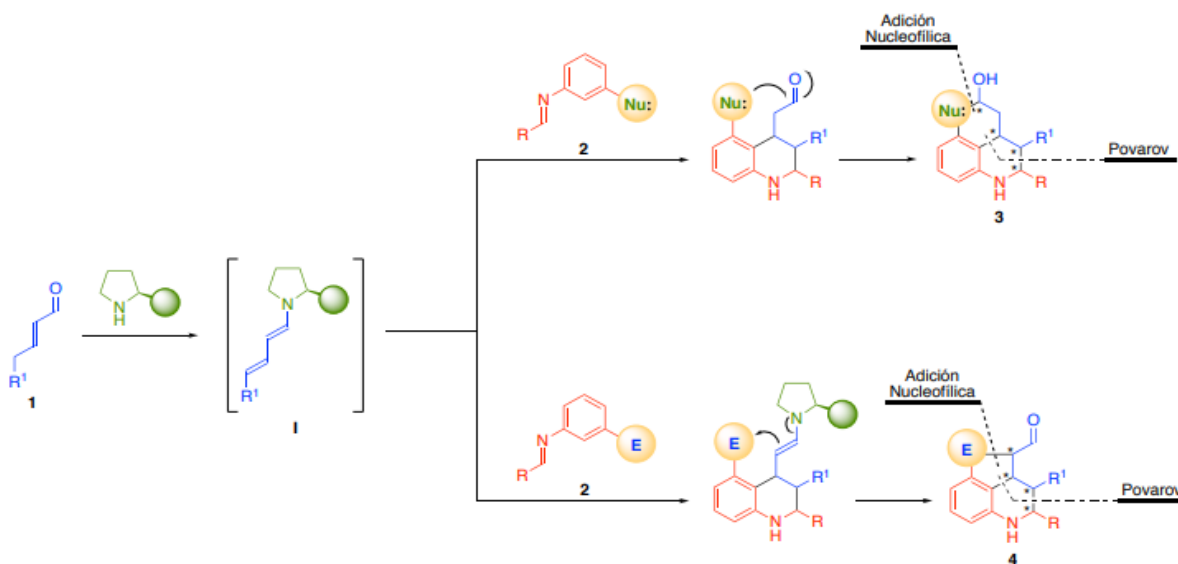


**Figura 1.** Conceptualización de ApDOS.



En el presente proyecto, se plantea el desarrollo de una nueva estrategia organocatalítica en cascada, empleando como estrategia clave la reacción de Povarov, a través del modo de activación dienamina para

la síntesis y diversificación de tetrahydroquinolinas quirales (Esquema 1).



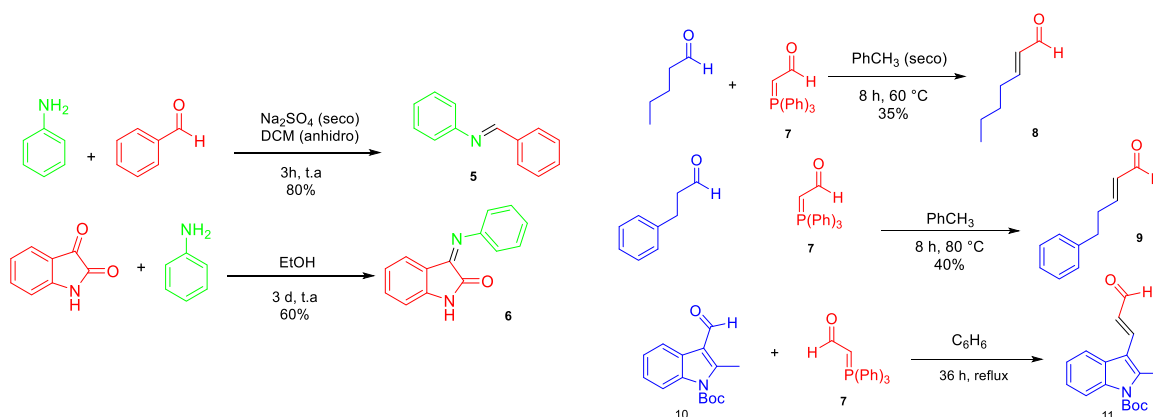
**Esquema 1.** Planteamiento general para la síntesis y diversificación de tetrahydroquinolinas.

## 2. Resultados

### 2.1 Síntesis de *N*-ariliminas y aldehídos insaturados.

Se realizó la síntesis de los materiales de partida necesarios para las pruebas de reacción organocatalíticas, los cuales se dividen en derivados de *N*-ariliminas, obtenidos mediante la reacción de

condensación entre anilina y benzaldehído o isatina, y aldehídos insaturados obtenidos mediante reacciones de Wittig (Esquema 2). Los rendimientos van de moderados a buenos, sin embargo, han dado buenos resultados para las primeras reacciones organocatalíticas.

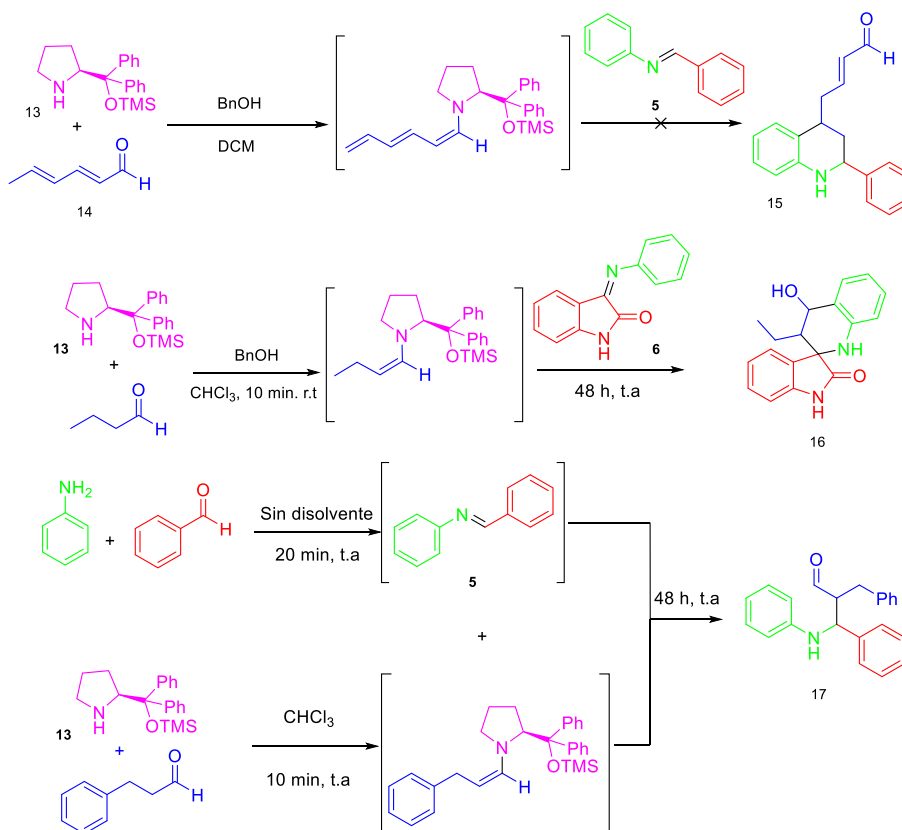


Esquema 2. Síntesis de los materiales de partida

## 2.2. Reacciones Povarov organocatalíticas.

Una vez sintetizados los materiales de partida, se realizaron reacciones de Povarov organocatalíticas para la síntesis de tetrahydroquinolinas mediante la activación trienamina (2,4-hexadienal) y enamina (hidrocinamaldehído y butiraldehído) (Esquema 3). La activación aminocatalítica se considera clave durante el proceso de reacción, ya que aumenta la capacidad nucleofílica del sitio reactivo del aldehído en la reacción de Povarov. Es importante mencionar que la reacción puede optimizarse mediante el uso de

ácidos de Lewis o Brönsted, esto debido a que aumentan la capacidad electrofílica de las *N*-ariliminas, ya que el nitrógeno se protona o coordina al ácido de Lewis, generando una carga positiva. Es importante considerar que la reacción de Povarov se ha trabajado utilizando como catalizadores ácidos de Lewis o Brönsted. Por lo tanto, este proyecto aporta una importante novedad, que es la síntesis de tetrahydroquinolinas mediante activación con aminocatálisis, donde la gama de trabajos en este espacio va de escaso a moderado. Es así que se ha seguido explorando el estudio de la aminocatálisis en la síntesis de tetrahydroquinolinas.



**Esquema 3.** Reacciones Organocatalíticas de Povarov para síntesis de tetrahydroquinolinas.

### 3. Conclusiones

La reacción de Povarov mediante el uso de aminocatalizadores quirales se ha presentado como una atractiva y estratégica metodología para la síntesis de tetrahydroquinolinas. Los materiales de partida son accesibles a sintetizar, además de una alta economía atómica. Es importante mencionar que falta mucho por explorar en el estudio de las reacciones de Povarov, sin embargo, se considera factible darle continuidad al estudio y comenzar con las reacciones

organocatalíticas en cascada Povarov/Adición nucleofílica para sintetizar tetrahydroquinolinas más complejas.

### 4. Referencias bibliográficas

- Welsch, M. E., Snyder, S. A., & Stockwell, B. R. (2010). Privileged scaffolds for library design and drug discovery. *Current opinion in chemical biology*, 14(3), 347-361.
- Pawar, T. J., Jiang, H., Vázquez, M. A., Villegas Gomez, C., & Cruz Cruz, D. (2018). Aminocatalytic Privileged Diversity-Oriented Synthesis (ApDOS): An Efficient Strategy to



Naturaleza y Tecnología  
Número especial  
ISSN 2007-672X  
Universidad de Guanajuato

10° Encuentro Anual de  
Estudiantes  
25 al 27 de octubre de 2023



DCNE Semana de  
Innovación,  
Emprendimiento  
e Investigación

Populate Relevant Chemical Spaces.  
European Journal of Organic Chemistry,  
2018(16), 1835-1851.