

Transformando reacciones bimoleculares en multicomponente. Del concepto al laboratorio: Reacciones ABB' quimio-diferenciantes

David Tejedor, Fernando García-Tellado

Resumen: Las reacciones multicomponente ABB' se definen como aquellas reacciones bimoleculares que introducen en el producto final una unidad del componente A y dos unidades del componente B de manera quimio-diferenciada (B y B'). Esta habilidad para discriminar la incorporación del componente B asegura que estos procesos mantienen todas las ventajas asociadas con el uso de las reacciones multicomponente en la construcción molecular orientada a la diversidad. Además, estas reacciones se benefician del hecho de que sólo utilizan dos reactivos. El componente B puede ser considerado como un bloque de construcción privilegiado, y las reacciones en las que participa, reacciones multicomponente quimio-diferenciantes. Entre el reducido número de compuestos capaces de actuar como componente B, en este artículo discutimos el uso de cetenas, alquinoatos de alquilo terminales, compuestos carbonílicos enolizables, enol éteres, enaminas cíclicas e isonitrilos.

Palabras clave: Reacciones multicomponente, reacciones ABB', quimio-diferenciación, procesos dominó, complejidad molecular.

Abstract: Multicomponent reactions designated as ABB' are defined as those bimolecular reactions that introduce into the final product one molecule of component A and two molecules of component B in a chemo-differentiating manner (B and B'). This ability to discriminate the incorporation of component B ensures that these processes maintain the advantages of using multicomponent reactions in diversity-oriented molecular construction. Furthermore, they benefit from the fact that only two reagents need to be mixed together. Component B can therefore be considered a privileged building block, and the reactions in which it participates, chemo-differentiating multicomponent reactions. Among the reduced set of compounds capable of acting as such building blocks, we discuss in this article the use of ketenes, terminal conjugated alkyneates, enolisable carbonyl compounds, enol ethers, cyclic enamines and isonitriles.

Keywords: Multicomponent reaction, ABB' reactions, chemo-differentiating process, domino, molecular complexity.

Introducción

Reacciones multicomponente

Las reacciones multicomponente¹ (en adelante RMC) son procesos en los que tres o más componentes reaccionan entre sí, bajo condiciones de reacción constantes, para generar dos o más enlaces y en forma tal, que la nueva funcionalidad se incorpora sobre la funcionalidad introducida o generada en la etapa anterior (principio de construcción dominó).² Estas reacciones acumulan un conjunto de valores que las acercan al concepto de reacción ideal. Por su propia naturaleza, generan complejidad química de forma rápida (ocurren en una sola etapa sintética), eficiente (son procesos convergentes), económica (todos los reactivos se incorporan en el producto) y modular (cada componente inicial es un módulo del producto final). Esta última propiedad permite la variación

sistemática de la funcionalidad incorporada en el producto (funcionalidad molecular), mediante la variación controlada de cada uno de los componentes de la reacción (Figura 1). La naturaleza de las funcionalidades reactivas define el código de construcción molecular de la RMC, el cual a su vez, define la topología (conectividad atómica) del producto. Esta modularidad ha sido muy explotada en química combinatorial en la generación de colecciones de pequeñas moléculas para interrogar a la biología.³

Las RMC se clasifican y nombran en función del número de especies participantes, utilizando la notación $A_n B_a B'_b C_c \dots N_n \times CR$. Las letras mayúsculas A-N indican la cantidad de especies diferentes que participan en la reacción, mientras que las letras minúsculas a-n representan números e indican




D. Tejedor F. Garcia-Tellado

Instituto de Productos Naturales y Agrobiología-CSIC
Astrofísico Francisco Sánchez 3.
38206 La Laguna-Tenerife, Islas Canarias, España.
C-e: fgarcia@ipna.csic.es, dtejedor@ipna.csic.es

Recibido: 01/12/2010. Aceptado: 14/03/2011.

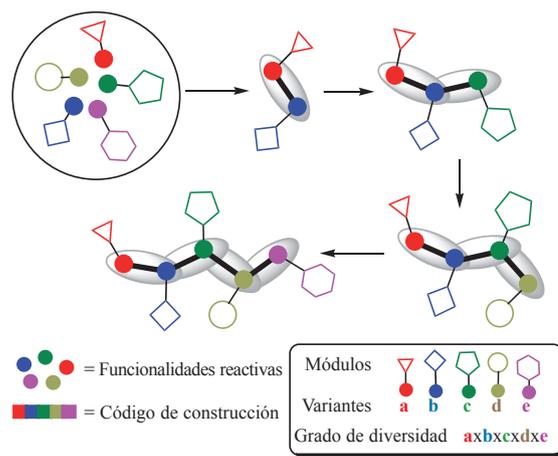


Figura 1. Creación de complejidad molecular con diversidad funcional y/o estructural mediante reacciones multicomponente.

las veces en que participa cada una. El término **xCR**, es un acrónimo que indica el tipo de RMC, siendo **x** el número total de especies que participan (componentes) y **CR** el acrónimo del término anglosajón *Component Reaction*. Así, para una reacción de tres componentes, tendríamos, en teoría, tres notaciones distintas: **ABC 3CR**, **AB₂ 3CR** y **A₃ 3CR**, según participen tres componentes distintos, dos distintos y uno de ellos (**B**) lo haga dos veces, o un solo componente (**A**) que participa tres veces. También, y sobre todo para aquellas más conocidas, es usual referirse a ellas utilizando el nombre de la reacción, seguida del número de componentes (p.e., Ugi 4CR).¹ En este artículo utilizaremos la primera notación.

Diversidad versus complejidad

En términos de generación de diversidad, parecería lógico pensar que cuanto mayor sea el número de especies distintas participando en la reacción, mayor debería ser el nivel de diversidad de los productos obtenidos, y por lo tanto, mayor debería ser el poder de la RMC (Figura 2). Aunque esto es cierto, la realidad impone sus límites. A partir de un cierto número de reactivos participantes, los problemas de compatibilidad funcional empiezan a ser importantes y difíciles de resolver. A esta limitación experimental en cuanto al número de participantes, también hay que sumarle una segunda limitación adicional relacionada con el tipo de diversidad generada. Aunque es cierto que la variación sistemática de la funcionalización presente en los componentes de partida introduce diversidad en el producto final de la RMC, también es cierto que esta diversidad funcional es periférica (representada con motivos geométricos en la Figura 2), y soportada sobre un esqueleto fundamental común, resultado del propio código de construcción molecular de la RMC. Así por ejemplo, para una reacción del tipo **ABC 3CR**, si utilizáramos 10 variantes de cada componente, se podría acceder, al menos teóricamente, a 10^3 ($10 \times 10 \times 10$) derivados diferentes del mismo producto **ABC**. Esta propiedad confiere a estas reacciones un valor de optimización molecular importante en la búsqueda de nuevos fármacos y sondas químicas. Sin embargo, su poder exploratorio del espacio químico es limitado ya que aunque permiten construir colecciones moleculares de millares de miembros, todas comparten un esqueleto fundamental

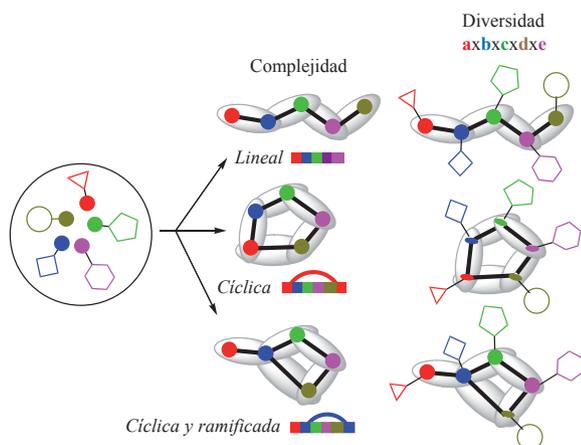


Figura 2. Niveles de complejidad molecular y diversidad asociada.

común, y por tanto, cada una de estas colecciones ocupa una zona muy limitada del espacio químico tridimensional, definida por la forma y tamaño de su esqueleto base.

Con respecto a la generación de complejidad química (definida como la complejidad topológica de una molécula y caracterizada por su tamaño, número y clase de átomos y enlaces, ramificaciones, anillos, etc.),⁴ ésta viene determinada directamente por el tipo y secuencia de procesos elementales que concurren en la RCM (indicada en la Figura 2 mediante un patrón de construcción). Por lo general, y casi por definición, el producto multicomponente exhibe una mayor complejidad estructural y funcional que los propios materiales de partida. Esta complejidad puede multiplicarse si las funcionalidades que se incorporan en el producto se eligen de tal manera que una vez incorporadas, puedan reaccionar entre sí mediante algún tipo de proceso selectivo. Idealmente, las funcionalidades deberían ser elegidas de forma tal que cada reacción entre las mismas fuera selectiva (una reacción, una estructura) y capaz de generar una nueva topología molecular lo más compleja posible. De esta manera estaríamos de verdad utilizando todo el potencial que ofrecen las RMC como vehículos de exploración del espacio químico. La estrategia conocida como construcción –acoplamiento– emparejamiento (build/couple/pair strategy)⁵ utiliza este concepto de generación de diversidad y complejidad para la búsqueda de nuevos fármacos y sondas químicas.

Reacciones ABB' quimio-diferenciantes

Durante el curso de nuestra investigación sobre la generación organocatalítica de aniones acetiluro en presencia de aldehídos y cetonas activadas (Figura 3),⁶ pudimos observar cómo la reacción generaba diferentes estructuras moleculares en función tanto del catalizador utilizado como de las condiciones de reacción empleadas. Además, cada uno de los productos obtenidos incorporaba en su estructura tres unidades distintas de los materiales de partida, de forma tal que un mismo material se incorporaba dos veces en el producto y lo hacía de forma totalmente quimio-diferenciada (en la Figura utilizamos un código tricolor para señalar esta quimio-diferenciación). Desde el punto de vista de la construcción molecular, estas reacciones están expresando un nuevo patrón de construcción por el cual, *procesos definidos como bimoleculares* (dos componentes distintos) *están gene-*

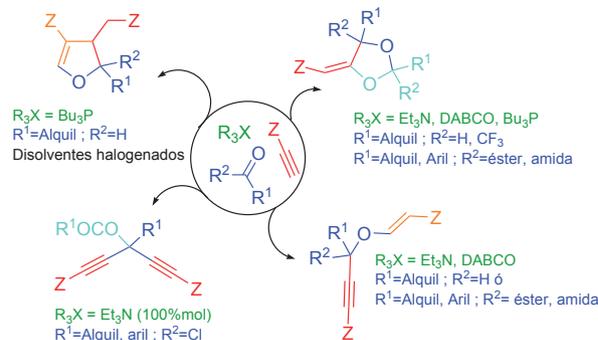


Figura 3. Procesos dominados basados en la generación organocatalítica de iones acetiluro en presencia de compuestos carbonílicos.

rando estructuras propias de procesos multicomponente (tres o más componentes). Si este patrón pudiera ser generalizado, estaríamos en presencia de un nuevo concepto de reactividad química, y por ende, de un nuevo concepto sintético expresado en la forma de un nuevo tipo de reacción multicomponente. En este artículo demostraremos que este es el caso y veremos, además, cómo este concepto de reactividad se ha transformado en elemento sintético. Este último aspecto lo desarrollaremos utilizando nuestros propios ejemplos, complementados con una selección de ejemplos significativos, seleccionados de la bibliografía reciente.

Definición y propiedades

En el año 2007, nuestro grupo definió y catalogó a este tipo de procesos como reacciones **ABB' 3CR** quimio-diferenciantes⁷ para significar su carácter bimolecular (dos componentes **A** y **B**) y la incorporación quimio-diferenciada del componente **B** en el producto (**B** y **B'**), mediante el desarrollo de dos perfiles de reactividad distintos a lo largo del proceso: uno como **B** y otro como **B'** (Figura 4). A lo largo de este artículo nos referiremos a ellas como reacciones **ABB' 3CR**, omitiendo el adjetivo quimio-diferenciante, el cual de alguna manera ya viene implícito con la notación **ABB'**.

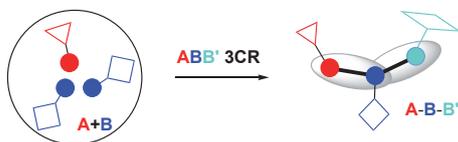


Figura 4. Reacciones **ABB' 3CR** quimio-diferenciantes.

Conceptualmente, estas reacciones requieren tres condiciones generales:

1. Que **A** y **B** reaccionen de manera secuencial y ordenada, y lo hagan de manera dominó (la nueva funcionalidad se instala en la funcionalidad introducida en la etapa anterior).
2. Que el componente **B** sea capaz de expresar dos perfiles de reactividad distintos y compatibles con el componente **A**.
3. Que el mismo proceso químico sea capaz de distinguir las dos reactividades presentes en **B** y generar los intermedios necesarios para que éstas se puedan expresar.

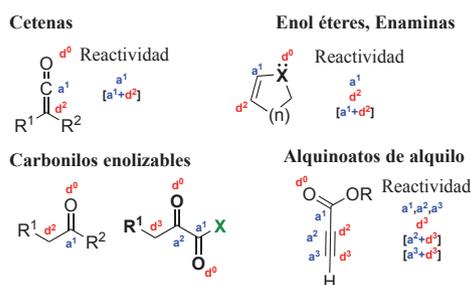


Figura 5. Bloques privilegiados de construcción molecular y sus perfiles de reactividad. **a**=aceptor; **d**=dador. El superíndice indica la posición.

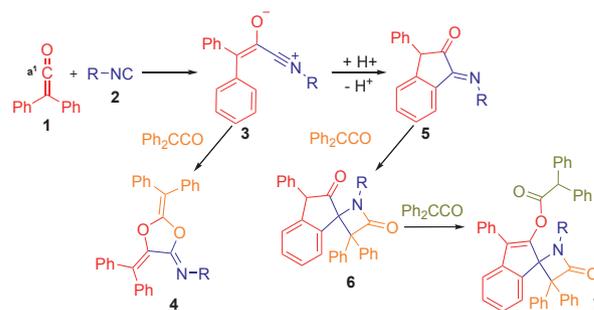
La transformación de este concepto de diseño en elemento sintético exige encontrar no sólo funcionalidades que puedan operar según el patrón definido por **B**, sino además, exige incorporarlas en procesos dominó compatibles con esta dualidad funcional. El número de posibles funcionalidades que cumplan estos requisitos no es elevado; de hecho, tan sólo un pequeño número de grupos funcionales han sido utilizados con éxito en el desarrollo de procesos **ABB' 3CR** y sus homólogos superiores (ver Figura 5). Por su manera particular de realizar el trabajo de construcción molecular, nosotros denominamos a estas funcionalidades *bloques privilegiados de construcción molecular* (privilegiado en el sentido de versatilidad más que de universalidad) porque:

- a. construyen con economía funcional (una función, diferentes reactivos);
- b. generan diversidad y complejidad química (los productos incorporan dos unidades de la misma funcionalidad pero de manera diferenciada);
- c. reducen el problema de la compatibilidad química a únicamente dos especies (reacción bimolecular).

A continuación, veremos algunos ejemplos recientes para ilustrar su uso.

Cetenas

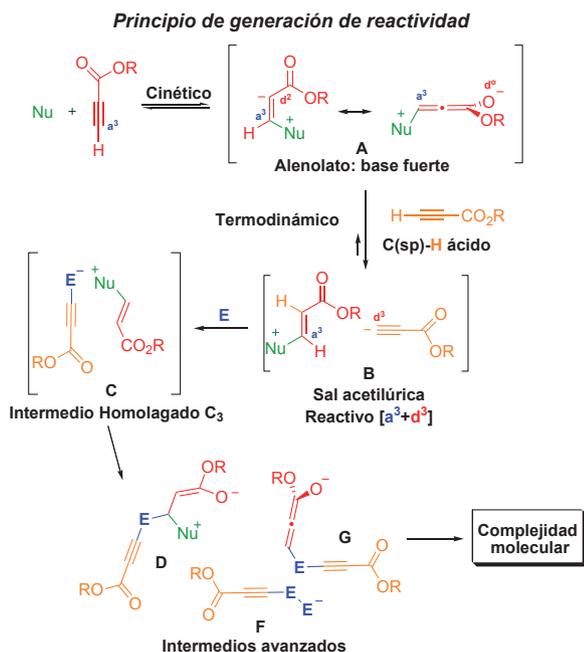
Uno de los ejemplos más antiguos encontrados en la bibliografía es la reacción **ABB' 3CR** de cetenas e isonitrilos para dar los compuestos 1,3-dioxolánicos **4** (Esquema 1).⁸ Más recientemente, Robertson y *col.*⁹ han descrito un homólogo superior **ABB'B'' 4CR**, utilizando difenilcetena (**1**) y alquil isonitrilos **2** en presencia de cloruro de trimetilsilano y bajo condiciones controladas de reacción (lenta adición de la difenilcetena). Bajo estas condiciones, la reacción conduce al compuesto espiránico **7** como una mezcla de diastereoisómeros. La llave al proceso es la lenta adición de la difenilcetena para evitar la formación de **4** y dirigir el proceso hacia **7** vía la formación del intermedio bicíclico **5**. Obsérvese que en esta reacción, la difenilcetena ha utilizado todo su perfil de reactividad; esto es, ha reaccionado como aceptor (reactividad **a**¹), como aceptor-dador (reactividad [**a**¹+**d**⁰]) y como enófilo (reactividad [**a**¹+**d**²]). El producto **7** incorpora en su estructura tres unidades de difenilcetena de forma totalmente quimio-diferenciada (código de colores rojo, naranja y verde) y una unidad de isonitrilo; además, la reacción genera dos anillos, una unidad espiránica y cinco nuevos enlaces (3 C-C, 1 C-O, 1 C-N).



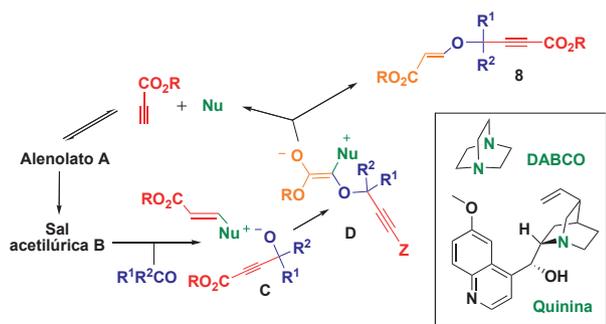
Esquema 1. Ejemplos de reacciones **ABB' 3CR** y **ABB'B'' 4CR** entre difenilcetenas y alquil isonitrilos.

Alquinoatos de alquilo

Las unidades de alquinoato de alquilo terminal constituyen un agrupamiento funcional de pequeño tamaño (C_3) armado con una gran densidad funcional (Figura 5). Estas unidades funcionales reaccionan con un buen número de reactivos que incluyen, entre otros, nucleófilos, bases fuertes, dienos o dipolos. Nuestra contribución a esta química explota el perfil de reactividad [a^3+d^3] de estas unidades, para desarrollar un concepto de generación de reactividad química definido como: *un buen nucleófilo genera una base fuerte* (Esquema 2). Este principio utiliza dos propiedades químicas inherentes a estas unidades: su relativa acidez ($pK_a=18.83$)¹⁰ y su buen carácter de aceptor de Michael.¹¹ La combinación de estas dos propiedades habilita a estas unidades como bloques de construcción



Esquema 2. Alquinoatos de alquilo. Un nuevo principio de generación de reactividad química.



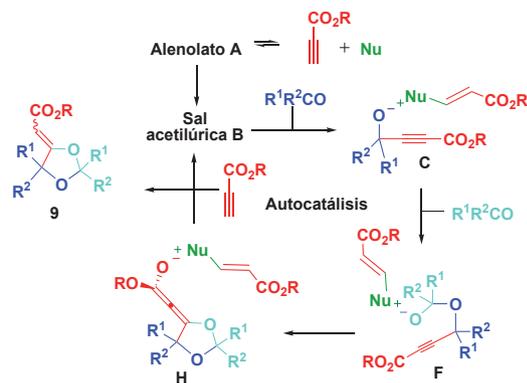
Condiciones A: Catalizador: **DABCO** (-78 °C); Electrófilo: $R^1=H$, $R^2=Alq$; $R^1=iso-Alq$, $R^2=COOR^3$; Disolvente: amplio espectro; Rendimiento: 56-97%.

Condiciones B: Catalizador: **Et_3N** (0 °C); Electrófilo: $R^1=H$, $R^2=Alq$; $R^1=Alq$, $R^2=CONR^3R^4$; Disolvente: amplio espectro; Rendimiento: 57-87%.

Condiciones C: Catalizador: **quinina** (t.a.); Electrófilo: $R^1=H$, $R^2=Alq$; Disolvente: reactivos suspendidos en agua; Rendimiento: 70-97%.

Esquema 3. ABB' 3CR síntesis de propargil enol éteres **8**.

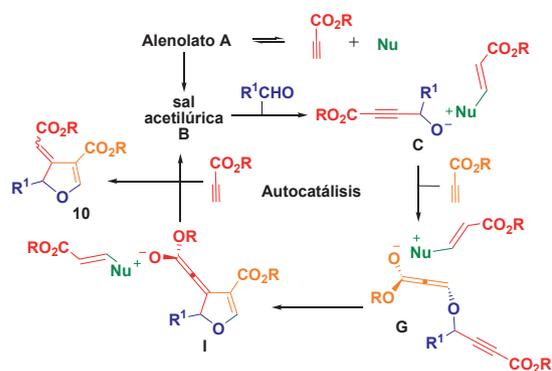
molecular privilegiados, ya que les permite actuar como nucleófilos (agentes homologantes C_3)¹² y como electrófilos en la misma reacción (Esquema 2). Mediante la adición de un buen nucleófilo (base de Lewis) sobre la unidad de alquinoato es posible generar una especie de allenolato intermedio **A**, el cual es suficientemente básico para deprotonar una segunda unidad de alquinoato y generar la sal acetilúrica **B**. Esta sal expresa el perfil de reactividad [a^3+d^3] de estas unidades mediante la formación de una unidad homologante C_3 (acetiluro conjugado) (reactividad d^3) y una unidad de acrilato de alquilo activado por la presencia en posición beta de un grupo electrón deficiente (aceptor de Michael) (reactividad a^3). En presencia de un electrófilo **E** adecuado, el acetiluro genera el correspondiente aducto de homologación **C**, el cual puede reaccionar con cualquiera de los tres electrófilos presentes en el medio ($Nu^+-CH=CHCO_2R$, **E**, $HC\equiv CCO_2R$) para generar los intermedios avanzados **D**, **F** o **G**. Cada uno de estos intermedios genera una estructura molecular particular, cuya topología y grado de complejidad química viene definido por la propia naturaleza del electrófilo **E**. Cuando el electrófilo es un aldehído o una cetona activada, el sistema conduce a las plataformas moleculares **8-10** (Esquemas 3-5 respectivamente).



Condiciones A: Catalizador: **Et_3N/nBu_3P** (-78°C); Electrófilo: $R^1=H$, $R^2=Alq$; $R^1=Alq$, $R^2=CF_3$; Disolvente: amplio espectro; Rendimiento: 66-95%.

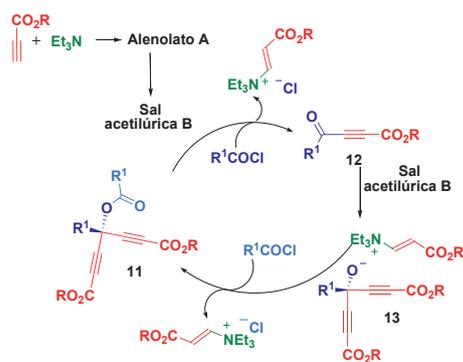
Condiciones B: Catalizador: **Et_3N** (0 °C); Electrófilo: $R^1=Ar$, *tert*-Alq, $R^2=CO_2R^3$; Disolvente: amplio espectro; Rendimiento: 85-89%.

Esquema 4. ABB' 3CR síntesis de 1,3-dioxolanos **9**.



Catalizador: **nBu_3P** (-40 to -78 °C); Electrófilo: aldehídos; Disolvente: halogenado; Rendimiento: 38-57%.

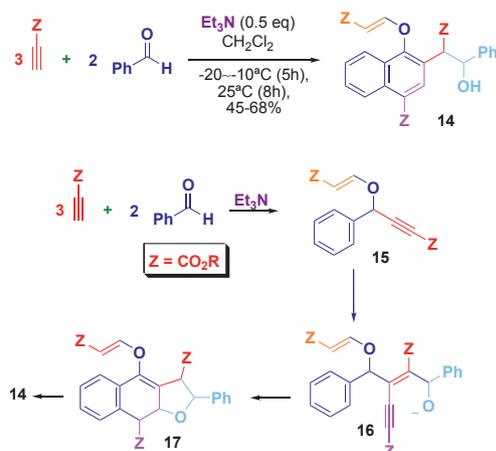
Esquema 5. ABB' 3CR síntesis de 4,5-dihidrofuranos **10**.



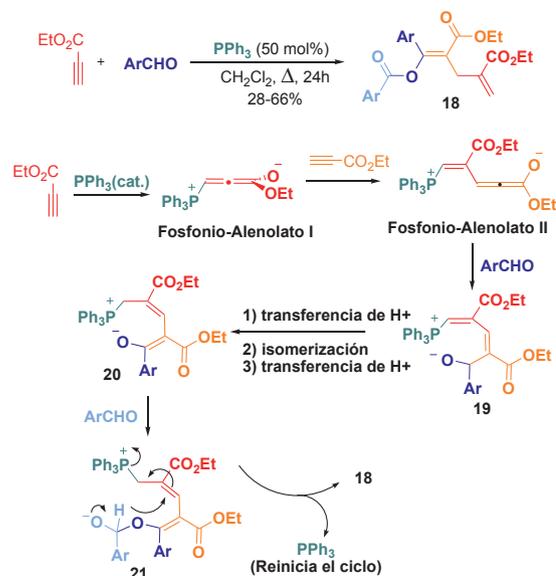
Activante: Et_3N (Estequiométrico); Electrófilo: cloruros de ácido (general);
Disolvente: CH_2Cl_2 ; Rendimiento: 28-85%.

Esquema 6. Síntesis $\text{A}_2\text{BB}'$ 4CR de diinos alternados 11.

Estas estructuras presentan un cierto grado de complejidad molecular en relación a los materiales de partida, soportando un nivel de densidad funcional importante en su esqueleto. Cada una de ellas se genera selectivamente a partir del aducto común de homologación C_3 (C), a través de un proceso dominó dirigido por el ión acetiluro y que es particular para cada una de ellas. Cada uno de estos procesos dominó es activado de manera selectiva por la acción de un catalizador concreto y bajo un conjunto definido de condiciones de reacción (temperatura, estequiometría y disolvente) (Esquemas 3-5) para generar una topología molecular concreta. Las condiciones particulares y los perfiles de reactividad asociados a cada uno de estos procesos se indican en los esquemas correspondientes.^{6,13} Cada uno de estos procesos representa una reacción ABB' 3CR, en las que cada producto final incorpora en su estructura dos unidades de un mismo reactivo (B) como dos funcionalidades químicas (o motivos sub-estructurales) bien diferenciadas (B y B') (este hecho lo representamos gráficamente utilizando dos tonos diferentes del mismo color). Cuando en lugar de aldehídos o cetonas el electrófilo es un cloruro de ácido, la reacción genera los correspondientes diinos alternados terciarios 11 (Esquema 6),¹⁴ los cuales incorporan dos unidades diferen-



Esquema 7. Ejemplo de reacción $\text{AA}'\text{BB}'\text{B}''$ 5CR.



Esquema 8. Ejemplo de reacción $\text{AA}'\text{BB}'$ 4CR.

ciadas de cloruro de ácido y dos unidades idénticas de alquinoato. Por esta razón, esta reacción la catalogamos como una $\text{A}_2\text{BB}'$ 4CR. Debido a la propia reactividad de las especies presentes, el proceso no es catalítico y requiere el uso de cantidades estequiométricas del nucleófilo.

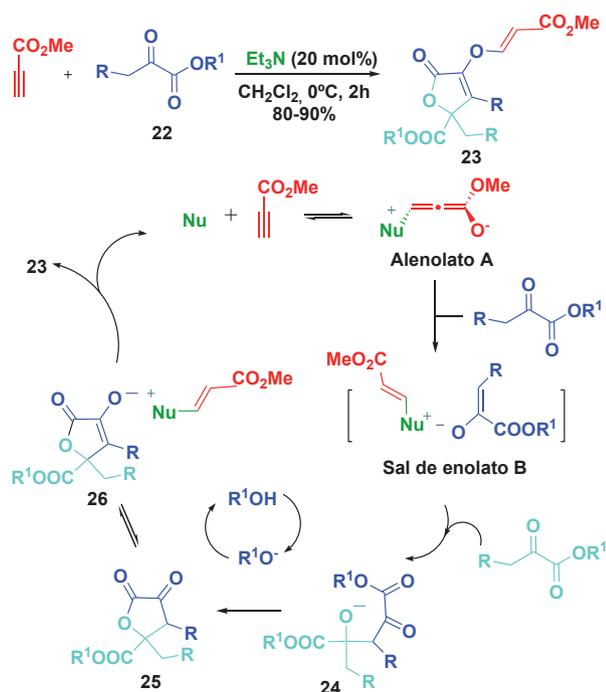
Las estructuras moleculares 8-11 constituyen bloques sintéticos muy interesantes para la construcción molecular orientada a la diversidad,¹⁵ ya que presentan un cierto grado de complejidad molecular, buenos niveles de diversidad funcional y un perfil de reactividad pluripotente (8 y 11).¹⁶

Utilizando el mismo principio de generación de reactividad, Wang y *col.*¹⁷ han descrito la síntesis $\text{AA}'\text{BB}'\text{B}''$ 5CR de los derivados naftalénicos 14 (Esquema 7). La reacción utiliza trietilamina como catalizador y propiolato de alquilo y aldehídos aromáticos como sustratos. En cuanto al mecanismo, los autores proponen un primer proceso ABB' 3CR para generar el intermedio propargil vinil éter 15, el cual inicia un segundo proceso dominó vía la formación del intermedio avanzado 16 y su reagrupamiento al producto final 14. En total, la reacción genera 7 nuevos enlaces (5 C-C y 2 C-O) y dos anillos, incorporando dos moléculas de aldehído y tres moléculas de propiolato de etilo en el producto, todas ellas de forma totalmente quimio-diferenciada. Aunque la incorporación la realizan siguiendo el mismo patrón de reacción (p.e., los aldehídos lo hacen mediante una adición 1,2), el resultado final es una neta y clara quimio-diferenciación de estas unidades.¹⁸

Xue y *col.*¹⁹ han descrito recientemente un ejemplo de reacción $\text{AA}'\text{BB}'$ 4CR de propiolato de etilo y aldehídos aromáticos, en presencia de trifetilfosfina como catalizador. La reacción utiliza un ligero exceso de aldehído para generar el triéster 18, el cual incorpora dos unidades de cada componente de manera diferenciada (Esquema 8). Aunque la reacción se inicia por la formación de un intermedio β -fosfonio-alenolato I, ésta no sigue el patrón de reactividad descrito en los casos anteriores (Esquemas 4-5). Este cambio en el patrón tiene su origen en la disminución de la nucleofilia del catalizador (Ph_3P es peor nucleófilo que $n\text{Bu}_3\text{P}$) y en la electrofiliidad disminuida de un aldehído aro-

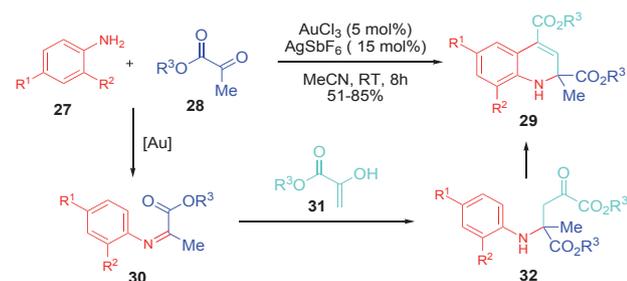
mático en relación a su homólogo alifático. El mecanismo de este proceso dominó es complejo e incluye un reagrupamiento redox final para generar el producto **18** y liberar el catalizador para reiniciar el ciclo. El reagrupamiento involucra una migración [1,5]-hidruro con la concomitante formación de una función éster terminal y la sustitución alílica de la unidad de fosfina.

Compuestos carbonílicos enolizables



Esquema 9. Síntesis ABB' 3CR de ácidos isotetrónicos **23**.

Las reacciones indicadas en los Esquemas 3-5 constituyen procesos dominó dirigidos por el ión acetiluro en presencia de aldehídos y cetonas enolizables. Para su correcto funcionamiento, estas reacciones requieren que el electrófilo presente en el medio de reacción no compita con el propiolato de partida por el alenolato A. Esto sólo es posible si el electrófilo es menos ácido que el propio propiolato de alquilo. Cuando esto no sucede, el patrón químico del proceso cambia radicalmente. Este es el caso de las reacciones de propiolato de



Esquema 10. ABB' 3CR síntesis de dihidroquinolinas **29**.

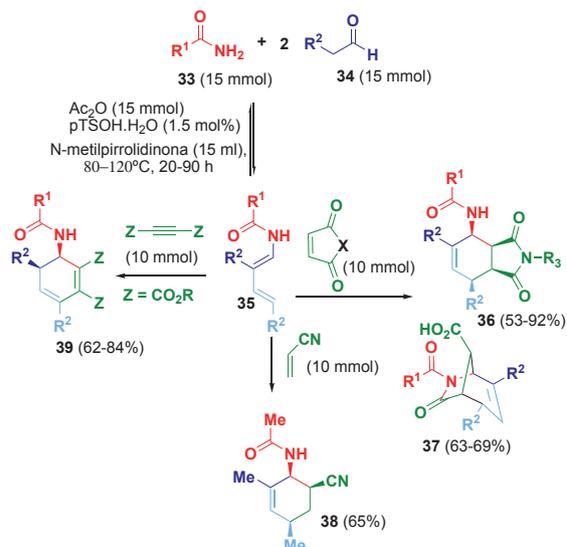
alquilo y α-cetoésteres lineales **22** en presencia de trietilamina (Esquema 9).²⁰

En estas reacciones, aunque el proceso sigue siendo ABB' 3CR, ahora la especie directora es el ión enolato **B** formado por la reacción del alenolato con el α-cetoéster de partida. La adición de este enolato sobre otra unidad de α-cetoéster dispara el proceso dominó que se indica en el Esquema 9 y que incluye las siguientes reacciones: generación del aldol **24** y su consiguiente lactonización a **25**; formación de enolato **26** mediante reacción ácido-base con el ión alcóxido (RO^-) liberado y finalmente, reacción de O-adición/eliminación de este enolato sobre el acrilato de metilo activado ($\text{Nu}^+-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$) para generar el producto de O-adición **23** y liberar un equivalente de nucleófilo para reiniciar el ciclo. Obsérvese como a lo largo de todo el proceso, la unidad de α-cetoéster utiliza todos y cada uno de sus perfiles de reactividad (Figura 5) para conducir la incorporación de cada una de las dos unidades que se incorporan en el producto de reacción de forma totalmente diferenciada. Como se puede observar en el Esquema 9, la reacción requiere el uso de dos unidades de α-cetoéster **22** por cada unidad de propiolato utilizado y una cantidad catalítica de trietilamina para generar los derivados isotetrónicos **23**.

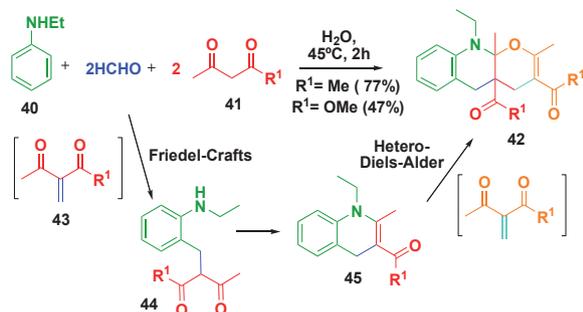
Si el 1,2-cetoéster no es lineal, entonces su pK_a ²¹ no es adecuado y la reacción genera los productos esperados para un proceso dirigido por ión acetiluro (Esquemas 3 y 4).¹³

Waldmann y col.²² han descrito una reacción ABB' 3CR catalizada por oro de anilinas **27** y piruvatos de alquilo **28**. La reacción genera derivados de dihidroquinolina **29** con diferentes patrones de sustitución en el anillo aromático (Esquema 10). Estos productos incorporan en su estructura dos unidades de piruvato de manera quimio-diferenciada. Mientras que la primera unidad de piruvato se incorpora al producto a través de la formación de la imina correspondiente (**30**), la segunda unidad lo hace en forma de enol **31** mediante una condensación de Manich catalizada por el AuCl_3 .

Un ejemplo interesante de un tipo de reacción ABB'C **4C** involucrando una amida, un aldehído y un



Esquema 11. Reacción ABB'C 4CR de aldehídos, amidas y dienófilos.



Esquema 12. Ejemplo de reacción AA'BB'CC' 5CR.

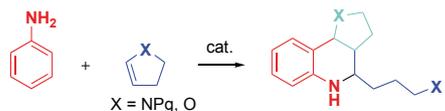
dienófilo ha sido descrito por Beller y *col.*²³ (Esquema 11). El sistema utiliza la reacción de Diels-Alder del intermedio 1-acilamino-1,3-dieno **35** con diferentes dienófilos (acetilendicarboxilatos de dialquilo, acrilonitrilo, anhídrido maléico o maleimidas) para preparar los derivados ciclohexénicos **36-38** o ciclohexadiénicos polisustituidos **39**. La reacción genera cuatro nuevos enlaces (3 C-C, 1 C-N) y un anillo de manera totalmente diastereoselectiva (sólo se detecta un diastereoisómero en cada caso). Además, el producto incorpora dos unidades de aldehído de manera bien diferenciada mediante una reacción de acoplamiento enamida-aldehído catalizada por ácido mineral. La llave a esta reacción ABB'C 4CR es la formación selectiva del intermedio **35** (bajo estas condiciones de reacción, hay que suponer que **35** convive en equilibrio con otros aductos de condensación generados en los numerosos procesos químicos secundarios que están sucediendo simultáneamente en disolución) y su reacción irreversible con el correspondiente dienófilo. Es interesante reseñar que cuando se utiliza anhídrido maléico como dienófilo, el producto de reacción es el aducto de Diels-Alder reagrupado (**37**).

Un ejemplo de reacción de orden superior ABB'CC' 5CR ha sido descrito recientemente por Jerome y *col.*²⁴ en la síntesis de unidades dihidropiránicas fusionadas **42** (Esquema 12). La reacción transcurre en agua, en ausencia de catalizadores y genera únicamente tres equivalentes de agua como subproducto por cada equivalente de producto formado. Además, la reacción construye seis enlaces (1 C-N, 1 C-O y 4 C-C) y dos anillos de forma completamente regioselectiva.

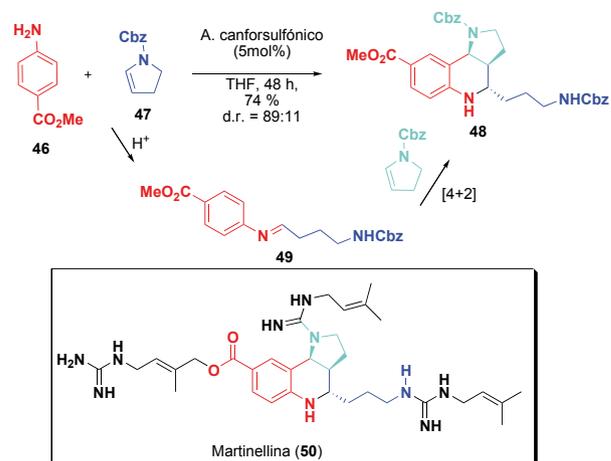
Enol éteres e iminas

Las unidades de 2,3-dihidro-2H-furano y 2,3-dihidropirrol han sido utilizadas como unidades tipo **B** en reacciones de Povarov²⁵ ABB' 3CR con aminas primarias aromáticas (Esquema 13).

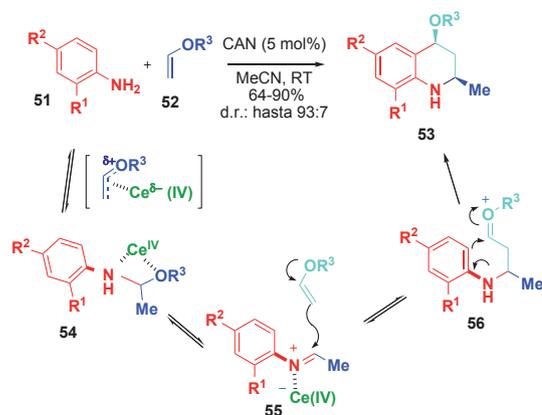
Estas unidades realizan la función de un γ -hidroxi o γ -amino aldehído latente para generar la imina correspondiente mediante una reacción de condensación con la amina aromática primaria (reactividad señalada como **a**¹ en la Figura 5), y una segunda función como dienófilo



Esquema 13. Versión ABB' 3CR de la reacción de Povarov.



Esquema 14. Síntesis ABB' 3CR del esqueleto de martinellina (**48**).



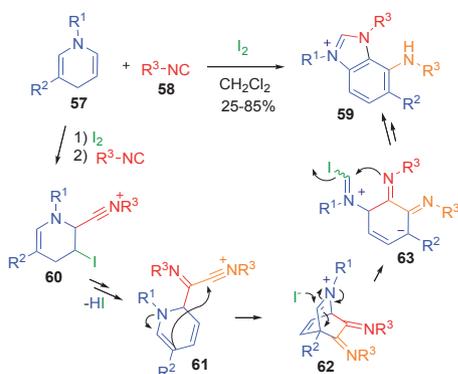
Esquema 15. Síntesis ABB' 3CR de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **51**.

electrónicamente rico para la reacción de cicloadición con la imina aromática que genera el núcleo de pirrolo (o furo) [3,2-*c*] quinolina (reactividad [**a**¹ + **d**²]). Los estudios desarrollados por Batey y *col.*²⁶ han permitido implementar sintéticamente esta reacción y aplicarla con éxito a la síntesis del alcaloide (\pm) martinellina (**50**) (Esquema 14). La estructura base de esta molécula es una unidad de pirrolo[3,2-*c*]quinolina, producto esperado de una reacción ABB' 3CR de Povarov entre anilina y 2,3-dihidropirrol (Esquema 13). Batey y *col.* realizan la síntesis de este alcaloide a partir del derivado tricíclico **48**, el cual obtienen por reacción catalizada por ácido canforsulfónico de *p*-metoxycarbonilanilina (**46**) y N-Cbz-2,3-dihidropirrol (**47**). El diastereoisómero mayoritario de la reacción (66%) incorpora los tres centros estereogénicos del alcaloide en su configuración natural y con la funcionalización adecuada para la instalación de la funcionalidad presente en la molécula del alcaloide natural.

Recientemente, Menéndez y *col.*²⁷ han descrito la síntesis de unidades de 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **53** mediante la reacción de Povarov ABB' 3CR catalizada por nitrato cérico y amónico de anilinas **51** y enol éteres acíclicos **52** (Esquema 15). La reacción presenta un buen nivel de diastereoselectividad, con valores tan altos como 93:7.

Isonitrilos

Isonitrilos son unidades funcionales con reactividad anfifílica, pudiendo actuar tanto como electrófilos como nucleófilos. Esta propiedad es la base de la química multicomponente que se ha desarrollado en torno a esta unidad funcional.²⁸ Recientemente, Lavilla y col.²⁹ han descrito una metodología ABB' 3CR para el acceso directo a sales de bencimidazolio **59** por reacción de dihidropiridinas **57**, isonitrilos **58** y yodo molecular. El mecanismo de esta reacción es complejo e involucra, al menos, los intermedios discretos que se indican en el Esquema 16. La sal de bencimidazolio final incorpora dos unidades de isonitrilo de forma diferenciada en su estructura: una en forma de grupo amino aromático y la otra como parte del anillo de bencimidazol. La anfifilia de la unidad de isonitrilo permite esta diferenciación mediante la transformación del intermedio **60** en **61** y su consiguiente reagrupamiento a **62**.



Esquema 16. Síntesis ABB' 3CR de sales de bencimidazolio **59**.

Sumario y perspectiva futura

En este artículo hemos mostrado como la incorporación quimio-diferenciada de dos o más unidades idénticas de un reactivo en la estructura del producto final transforma una reacción bimolecular en una reacción multicomponente. Los reactivos que permiten esta transformación son considerados bloques de construcción privilegiados por su habilidad para transformar una única funcionalidad presente en el material de partida en al menos dos funcionalidades o motivos sub-estructurales diferentes en el producto final. Esta propiedad asegura a la reacción la capacidad de generación de un cierto grado de diversidad y complejidad estructural en el producto, utilizando únicamente dos materiales de partida distintos.

La notación ABB', inicialmente sugerida por Batey y col.²⁶ en sus estudios de la reacción de Povarov y formalizada por nuestro grupo,⁷ señala de forma clara y sencilla el devenir químico del proceso, indicando que estamos en presencia de una reacción de dos componentes (A y B), cuyo resultado es la formación de un producto compuesto por tres unidades de reactivo (3CR) que se han incorporado en la forma de una unidad de componente A y de dos unidades quimio-diferenciadas de componente B (B y B'). Esta notación también indica el doble papel jugado por el componente B durante el proceso y su patrón de incorporación diferenciado en el producto. Aunque las reacciones ABB' 3CR son las más comunes, en este artí-

culo hemos mostrado como una acertada elección de reactivos y condiciones permite construir procesos tan complejos como AA'BB'B'' 5CR o A₂BB'CC' 5CR.

Entre el reducido número de funcionalidades que pueden ser consideradas como bloques privilegiados B, en este artículo hemos destacado el uso de cetenas, alquinoatos de alquilo, aldehídos o cetonas enolizables, enol éteres, enaminas cíclicas e isonitrilos. Aunque estos son los grupos funcionales que más aparecen en la bibliografía para este tipo de reacciones multicomponente, no son los únicos, y es de esperar que en el futuro aparezcan otros ejemplos de reacciones ABB' 3CR y homólogas superiores, basadas en otros conjuntos de funcionalidades que permitan acceder a otros esqueletos complejos, naturales o no, con un buen grado de diversidad estructural/funcional.

Finalmente, esperamos que este artículo sirva para animar a otros investigadores a participar del carrusel de oportunidades que este concepto de reacciones ABB' ofrece al campo de la síntesis orgánica, y muy especialmente al de la síntesis orientada a la diversidad. Los ejemplos comentados en este artículo dan fe de que este concepto de diseño puede ser llevado con éxito a la praxis sintética. El futuro dirá de la bondad de esta aproximación a la generación efectiva de complejidad y diversidad molecular. Nosotros creemos que el campo aún está por explotar y que nuevos ejemplos de aplicación de este concepto mostrarán que el límite de complejidad molecular alcanzado hasta el momento no tiene por qué ser el límite definitivo.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento al MICINN y al European RDF (CTQ2008-06806-C02-02), al MSC ISCIII (RETICSRD06/0020/1046) y FUNCIS (PI43/09) por financiación.

Bibliografía

1. *Multicomponent Reactions*, (Eds.: J. Zhu, H. Bienayme), Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
2. *Domino Reactions in Organic Synthesis*, (Eds.: L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke), Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.
3. a) S. L. Schreiber, *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 51–61; b) para una revisión reciente, ver: J. E. Biggs-Houck, A. Younai, J. T. Shaw, *Curr. Op. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 371–382.
4. S. Nikolicand', N. Trinajstic', I. Marija Tolic', *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2000**, *40*, 920–926.
5. a) T. E. Nielsen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48–56; b) para un ejemplo paradigmático de esta estrategia en la generación de diversidad estructural, ver: D. Morton, S. Leach, C. Cordier, S. Warriner, A. Nelson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 104–109.
6. a) D. Tejedor, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, P. de Armas, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3122–3131; b) P. de Armas, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, D. Tejedor, M. A. Maestro, J. González-Platas, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1905–1908.
7. D. Tejedor, F. Garcia-Tellado, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 484–491.
8. I. Ugi, K. Rosendhal, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2233–2235.
9. J. Robertson, S. J. Bell, A. Krivokapic, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4246–4251.

10. J. Kresge, P. Pruszynski, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4808–4811.
11. P. Perlmutter, in *Conjugated Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon Press: Oxford, **1992**.
12. D. Tejedor, S. López-Tosco, F. Cruz-Acosta, G. Méndez-Abt, F. García-Tellado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2090–2098.
13. Para procesos dominó involucrando propiolatos de alquilo y 1,2-cetoésteres o 1,2-cetoamidas, ver: D. Tejedor, A. Santos-Expósito, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1201–1209.
14. D. Tejedor, S. López-Tosco, J. González-Platas, F. García-Tellado, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5454–5456.
15. Para aplicaciones en la síntesis orientada a la diversidad de estas estructuras, ver: a) *1,2-dihidropiridinas*. D. Tejedor, G. Méndez-Abt, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 428–431; b) *nicotinatos*. D. Tejedor, G. Méndez-Abt, F. García-Tellado, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6582–6587; c) *híbridos de pirazoles y α -hidroxiácidos*. D. Tejedor, S. López-Tosco, J. González-Platas, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3276–3280; e) *híbridos de pirroles y α -hidroxiácidos*. D. Tejedor, S. López-Tosco, J. González-Platas, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 838–842; f) *1,3-oxazolidinas*. D. Tejedor, A. Santos-Expósito, D. González-Cruz, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1042–1045; g) *pirroles*. D. Tejedor, D. González-Cruz, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, M. L. Rodríguez, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8390–8391; h) *ácidos tetrónicos*. D. T. Aragón, G. V. López, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, P. De Armas, D. Terrero, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3363–3365.
16. En analogía con el concepto biológico de pluripotencia, reactividad pluripotente se refiere a la propiedad de un agrupamiento funcional para expresar más de un perfil de reactividad.
17. a) Y. G. Wang, S. L. Cui, X. F. Lin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1241–1244; b) S. L. Cui, X. F. Lin, Y. G. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5174–5183.
18. Aunque en un principio esta reacción la habíamos catalogado como A_2B_2B' 5CR⁷ atendiendo únicamente al modo en que reaccionaba cada especie, el cual es redundante para los dos aldehídos (A_2) y para dos de los tres acetiluros (B_2), la experiencia de estos años nos sugiere ampliar el criterio de diferenciación y pasar de un más restrictivo “modo en que se incorpora” a un más permisivo “forma en que se incorpora” el componente en la estructura final del producto. Bajo esta nuevo criterio, este proceso es $AA'BB'B''$ 5CR.
19. L. G. Meng, K. Tang, Q. X. Guo, S. Xue, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3885–3887.
20. D. Tejedor, A. Santos-Expósito, F. García-Tellado, *Chem. Commun.* **2006**, 2667–2669.
21. R. V. Hoffman, M. C. Johnson, J. F. Okonya, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2458–2465.
22. H. Waldmann, G. V. Karunakar, K. Kumar, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2159–2162.
23. H. Neumann, A. J. von Wangelin, D. Gördes, A. Spannenberg, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8398–8399.
24. Y. Gub, R. De Sousa, G. Frappera, C. Bachmanna, J. Barraulta, F. Jérôme, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1968–1972.
25. a) L. C. Povarov, B. M. Michailov, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1964**, *12*, 222; b) para recientes revisiones, ver: D. Bello, R. Ramon, R. Lavilla, *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 332–356; c) V. Kouznetsov, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721–2750.
26. a) D. A. Powell, R. A. Batey, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7569–7573; b) D. A. Powell, R. A. Batey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2913–2916; c) R. A. Batey, P. D. Simoncic, D. Lin, R. P. Smyj, A. J. Lough, *Chem. Commun.* **1999**, 651–652.
27. V. Sridharan, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 673–681.
28. A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17–89.
29. C. Masdeu, E. Gómez, N. A. O. Williams, R. Lavilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3043–3046.



XXXIII REUNIÓN BIENAL DE LA REAL SOCIEDAD ESPAÑOLA DE QUÍMICA

24-28 de Julio de 2011
Valencia



<http://www.bienalrseq-2011.com>

e-mail: info@bienalrseq-2011.com
Tel.: 672125955

