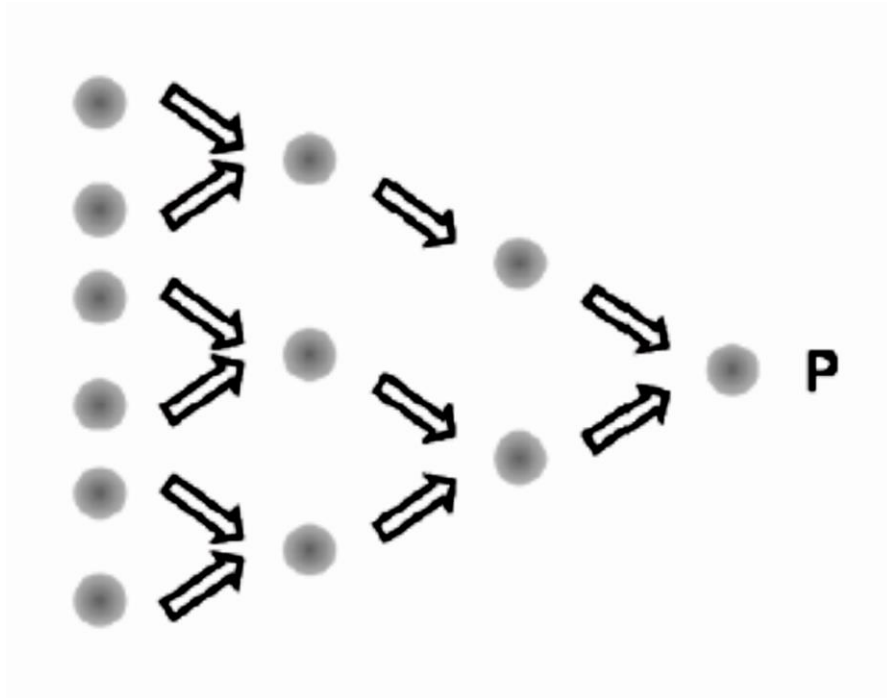
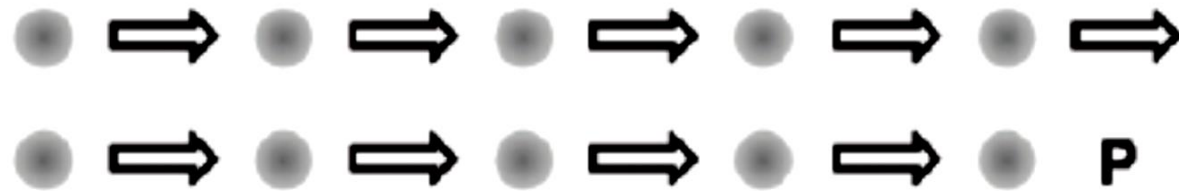
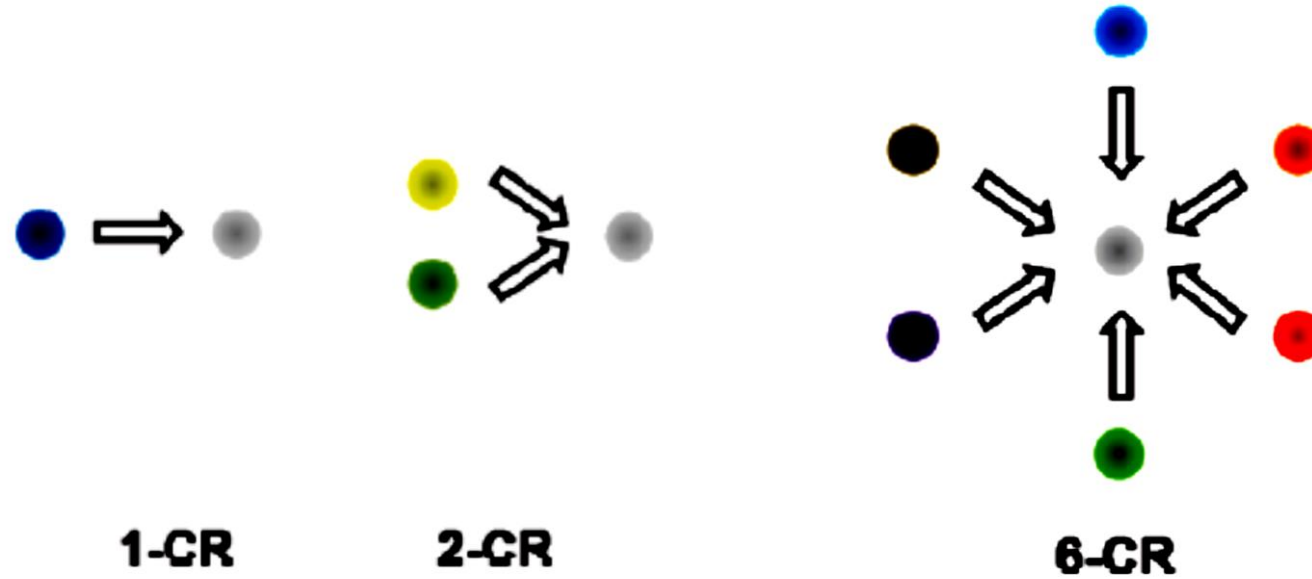


# REACCIONES MULTICOMPONENTES





En una MCR, un producto se ensambla de acuerdo con una cascada de reacciones químicas elementales. Por lo tanto, hay una red de equilibrios de reacción, que al final, en un paso irreversible, se produce el producto

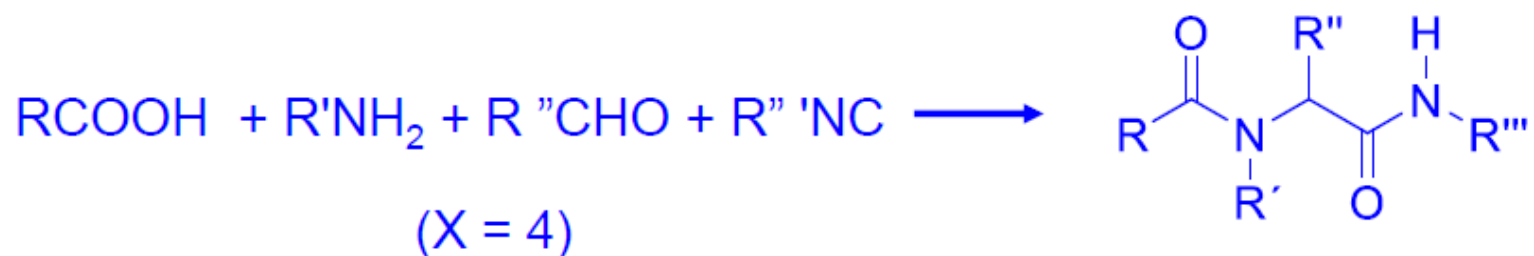


El desafío es realizar una MCR de tal manera que todas las reacciones pre-equilibradas se canalicen hacia el producto principal y no se produzcan productos secundarios

Reacción convergente de 6 componentes



Un simple análisis matemático resalta otro aspecto importante de la química de MCR. El número de productos potenciales aumenta con la X potencia de la cantidad de materiales de partida N de cada una de las clases X utilizadas en la reacción particular.



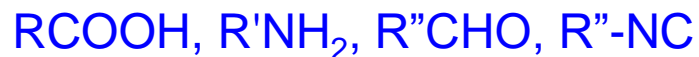
N = 1,000 materiales de partida de cada clase en el Ugi-4CR

$$N^4 = 1,000 \times 1,000 \times 1,000 \times 1,000 = 10^{12}$$

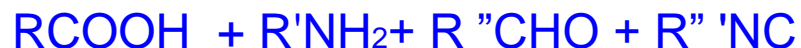
Por lo tanto,  $10^{12}$  moléculas de producto son potencialmente accesibles desde solo 4,000 moléculas de partida



Por ejemplo, el uso de



produce una gran cantidad de estructuras a partir de reacciones que se llevan a cabo en un solo recipiente; (I. Ugi, C. Steinbrückner, Chem. Ber. **1961**, *94*, 734.). Con una gran visión, Ivar Ugiya reconoció en 1961 que las MCR son ideales para sondear las relaciones estructura-actividad a través de la síntesis de "grandes librerías de compuestos", que hoy en día se conocen como bibliotecas. La eficiencia laboral y el acceso a un espacio de estructura química tan enorme es una fuerza impulsora importante detrás de la reciente ola de actividad en la investigación de MCR y las solicitudes de patentes.



El resultado depende claramente de las condiciones de reacción:

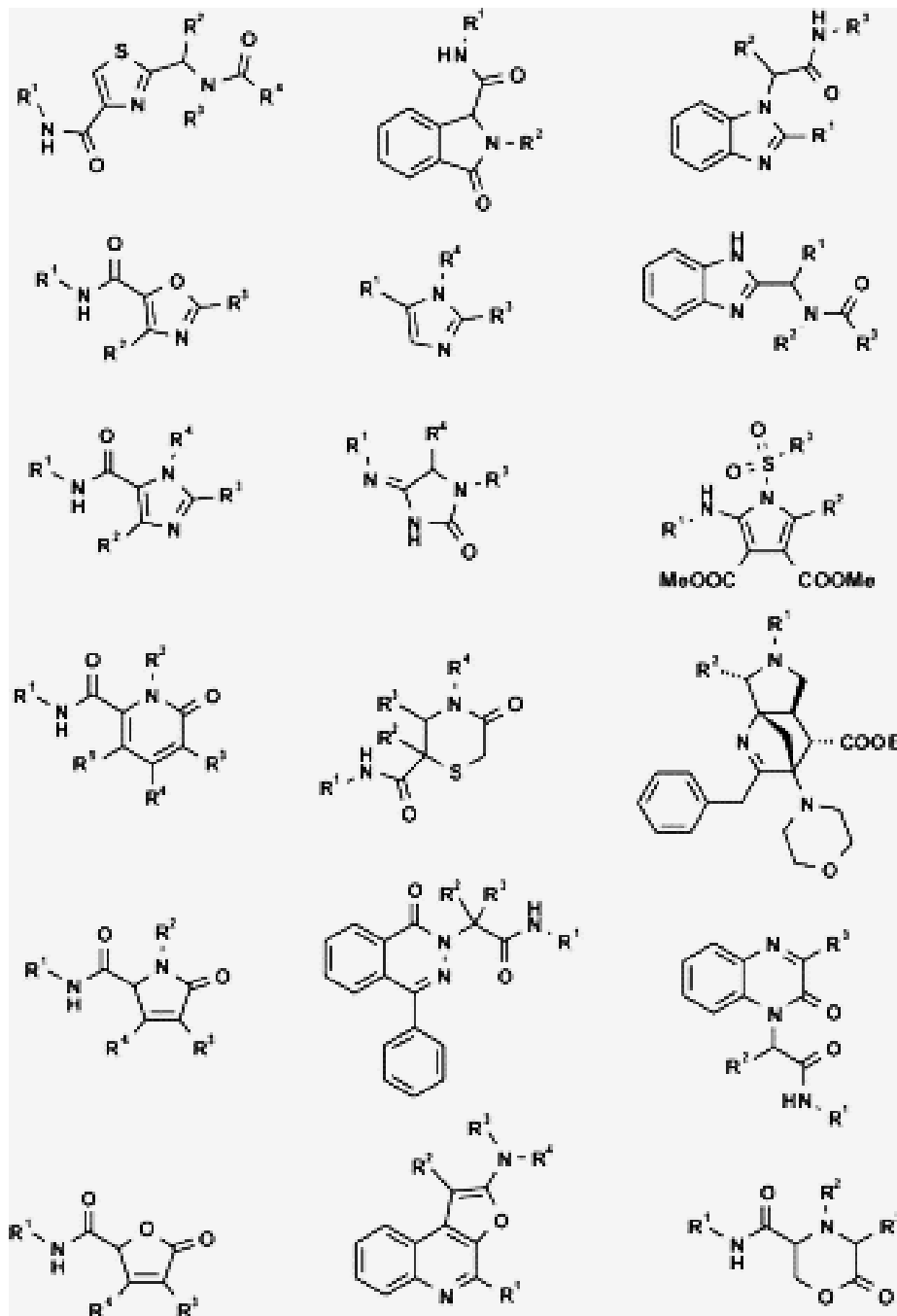
- a) Disolvente
- b) Temperatura
- c) Catalizador
- d) Concentración
- e) el tipo de materias primas y grupos funcionales

Estas consideraciones son de particular importancia con relación en el diseño y descubrimiento de nuevos MCR. (A. Dömling, *Org. Chem. Highlights*, 2004, 5 de abril)

Las aplicaciones de MCR en todas las áreas de la química aplicada son muy utilizadas porque ofrecen una gran cantidad de productos, mientras que requieren solo de un mínimo de esfuerzo. A diferencia de la forma clásica de sintetizar moléculas complejas por síntesis secuencial, los MCR permiten el ensamblaje de moléculas complejas en un matraz.

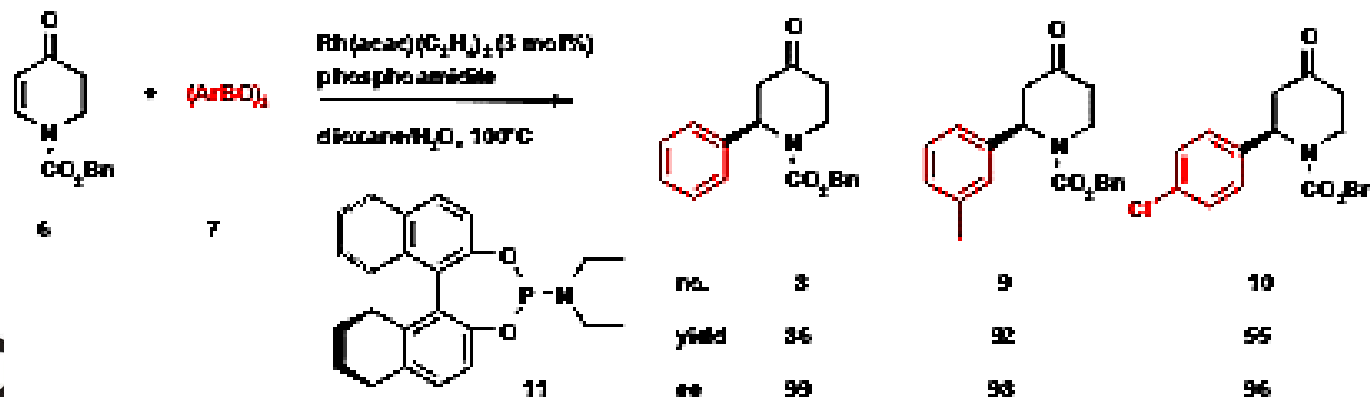
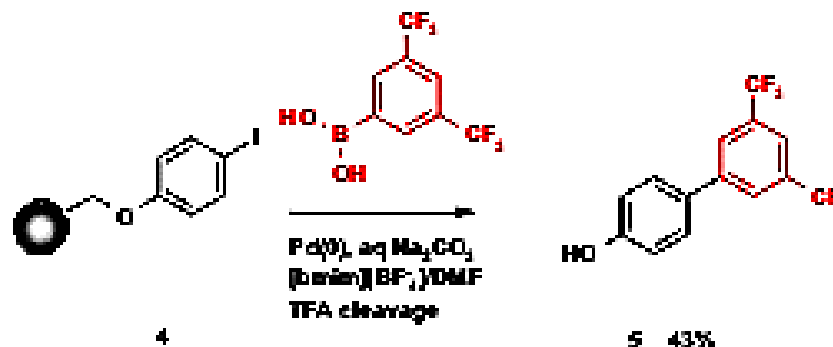
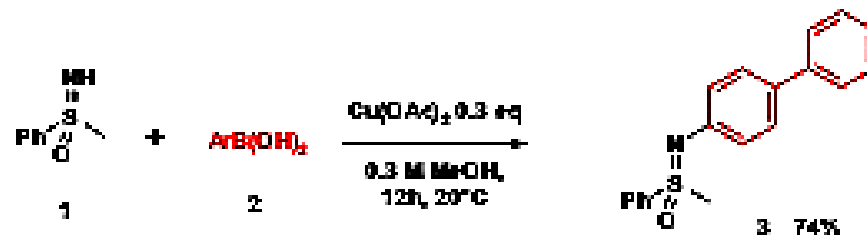


Una porción del universo químico de MCR muy grande representado por 12 estructuras ejemplares. Hasta la fecha, se han descrito más de 500 estructuras de MCR en la literatura.



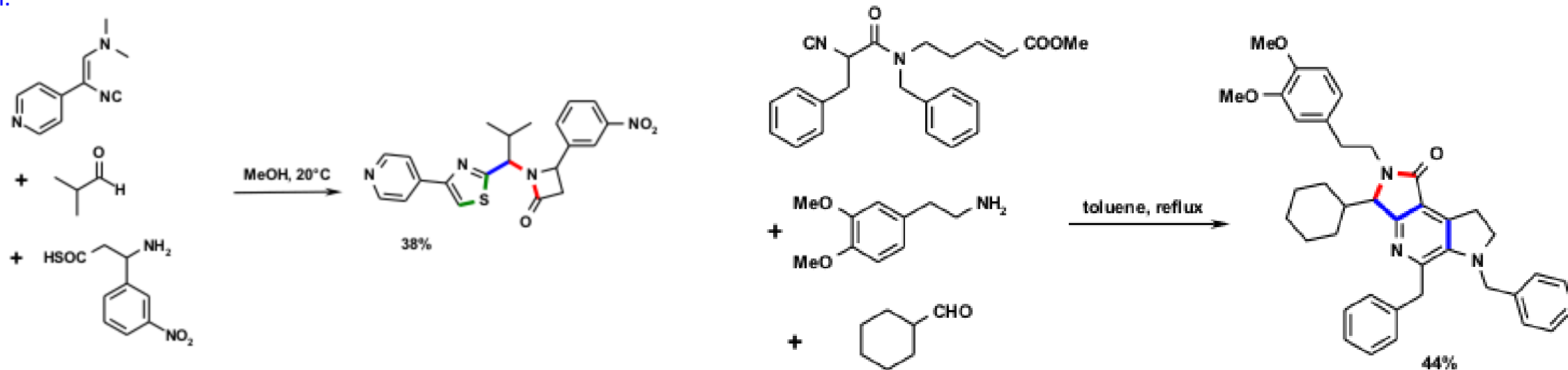
La química del MCR en el descubrimiento de fármacos.

3 aplicaciones recientes, que incluyen la síntesis de inhibidores de las interacciones proteína-proteína, nuevos ligandos de GPCR, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la polimerización de tubulina e inhibidores de la quinasa, pero de ninguna manera están restringidos a ninguna clase objetivo





Hay muchos tipos diferentes de reacciones de MCR, según diferentes clasificaciones, pero entre las más útiles se encuentran las MCR basadas en isocianuro (IMCR). Las IMCR permiten la síntesis del mayor número de bloques estructurales diferentes. Además, muchos de estos bloques estructurales se ensamblan a partir de materiales de partida disponibles comercialmente, por lo que se puede acceder a bibliotecas de compuestos potencialmente grandes a través de un tipo de reacción.

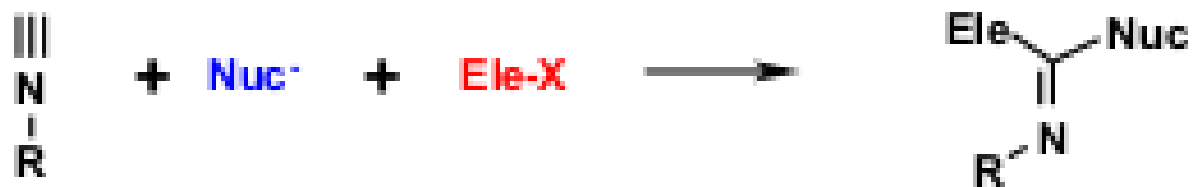
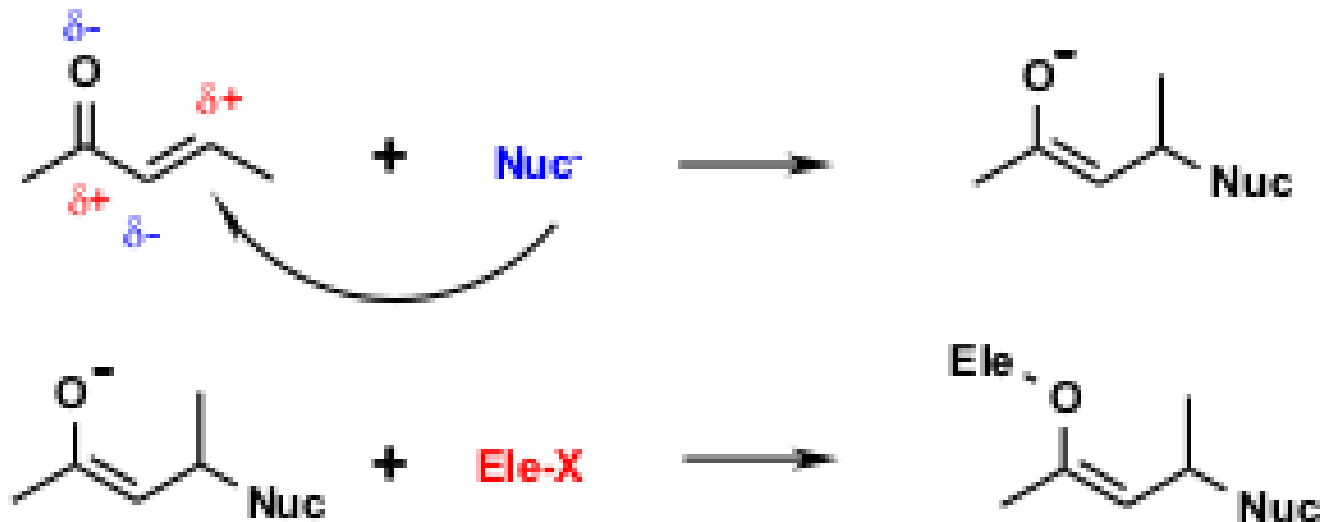


¿Qué distingue entre los IMCR y otros tipos de MCR? Las principales diferencias entre los MCR y los IMCR surgen de la reactividad particular y la naturaleza topológica única de los isocianuros. A diferencia de la mayoría de los grupos funcionales en química orgánica, los isocianuros reaccionan con nucleófilos y electrófilos en el mismo átomo. El carbono del isocianuro, para formar un intermedio de aducto  $\alpha$  reactivo. Este aducto  $\alpha$  forma la base para todas las posteriores reordenaciones y etapas de formación del producto. Los isocianuros comparten esta característica única en común con el monóxido de carbono y los carbenos. Durante la adición  $\alpha$ , el carbono formalmente divalente se oxida a un carbono tetravalente (CII  $\Rightarrow$  CIV).

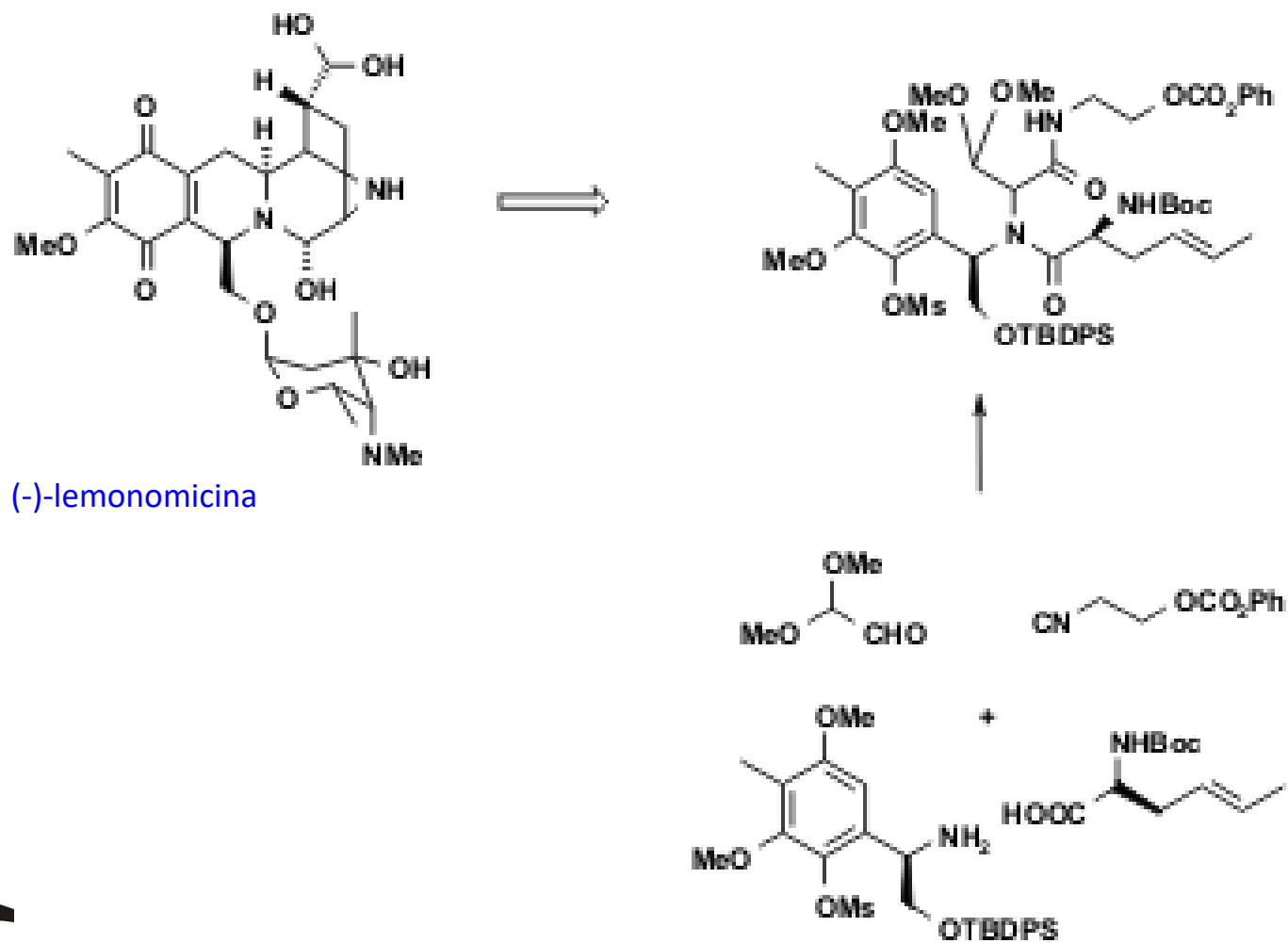


## LA DIFERENTE REACTIVIDAD DE LOS ISOCIANUROS FRENTE A OTROS GRUPOS FUNCIONALES.

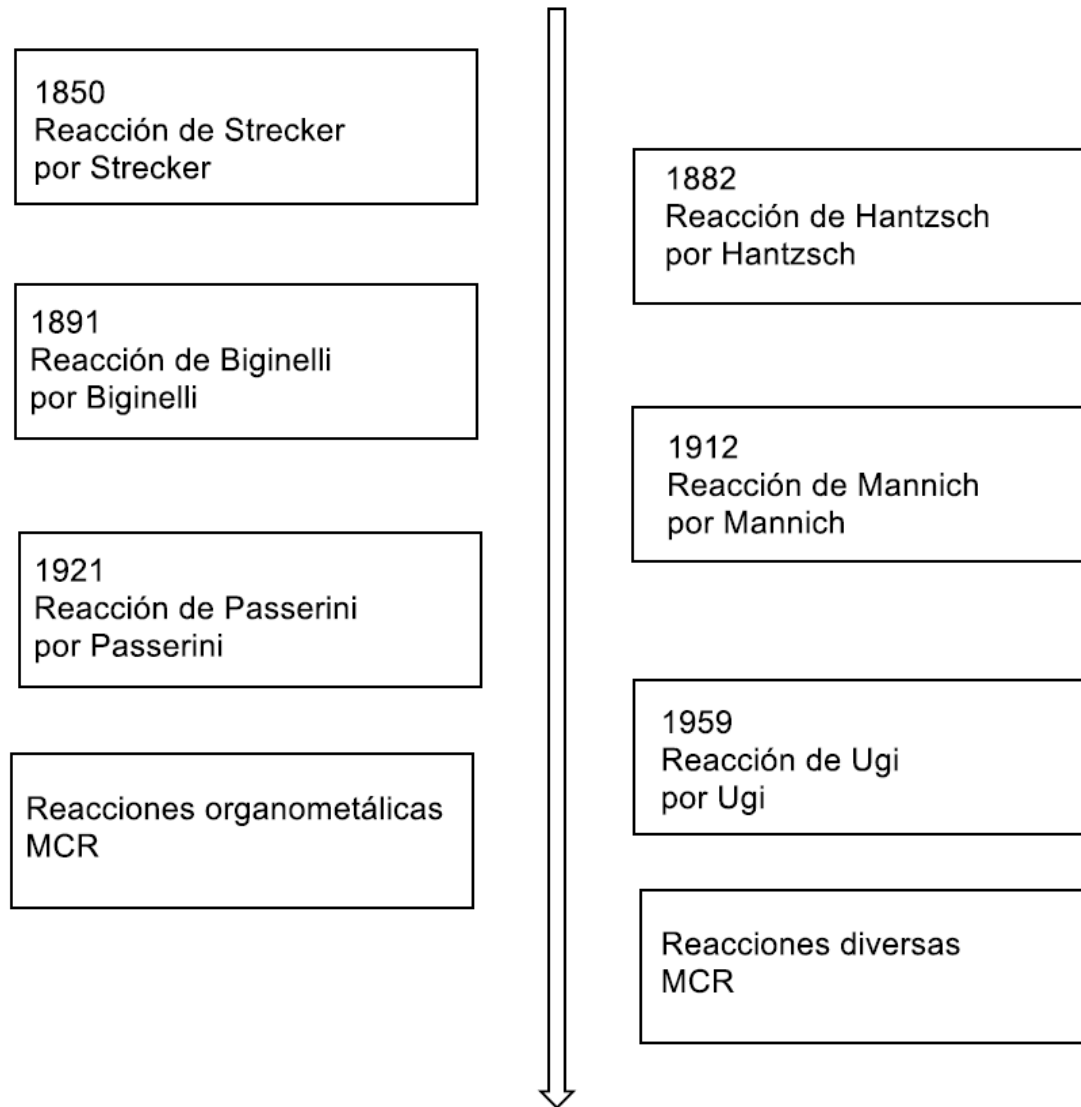
En la parte superior se muestra la adición de Michael de un nucleófilo con un carbonilo  $\alpha, \beta$ -insaturado. El anión enolato intermedio es entonces el sustrato para una reacción con un electrófilo. En general, el electrófilo se suma al átomo de O, mientras que el nucleófilo se une al átomo de C. Los isocianuros se comportan de manera diferente: los nucleófilos y los electrófilos reaccionan en el átomo de C para formar un aducto  $\alpha$ .

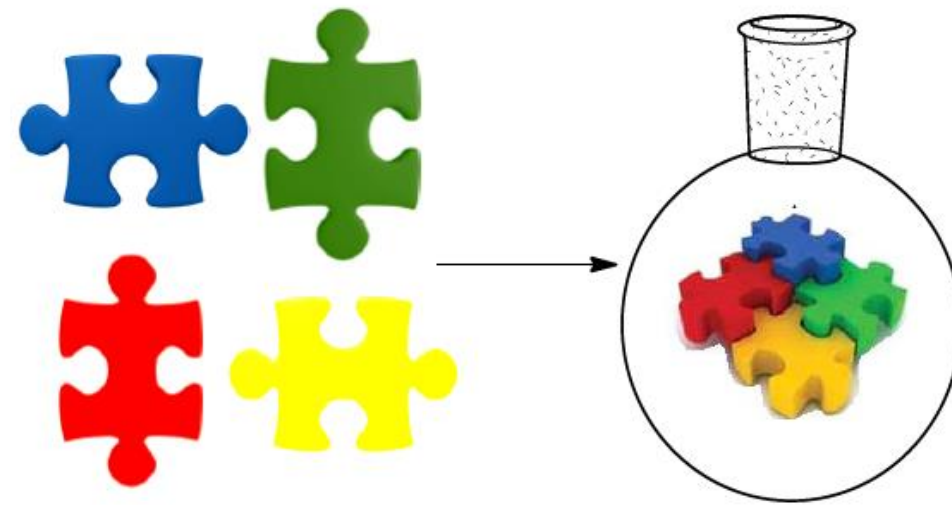


Las nuevas reacciones deben demostrar su utilidad en la síntesis eficiente de productos complejos, y una aplicación particularmente ventajosa de los IMCR es en la síntesis de productos naturales. Muchos grupos han aprovechado sus proyectos en síntesis total de productos naturales con el poder de MCR, p. Ej. Ugi, Jouillé, Fukuyama, Hofheinz, Banfi, Semple, Armstrong, Hatanaka y Schmidt. IMCR en la síntesis total del producto natural (-)-lemonomicina. Fukuyama *et al.* Usaron una reacción U-4CR para ensamblar el producto natural de una manera altamente convergente. (Chem. Commun. **2005**, 394.DOI: 10.1039 / b415030a)



## Breve historia de las reacciones multicomponentes (MCR)



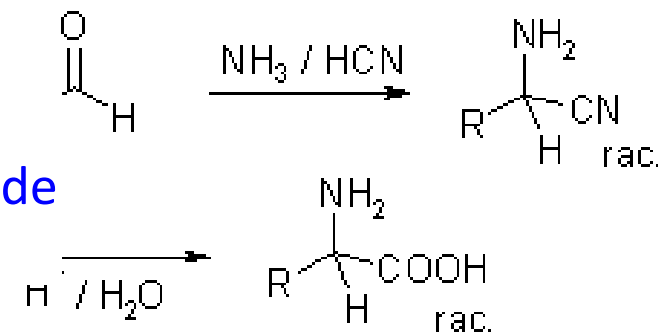


REACCIÓN MULTICOMPONENTE



## SÍNTESIS DE STRECKER

La síntesis de Strecker es una preparación de  $\alpha$ -aminonitrilos, que son intermediarios versátiles para la síntesis de aminoácidos a través de la hidrólisis del nitrilo.

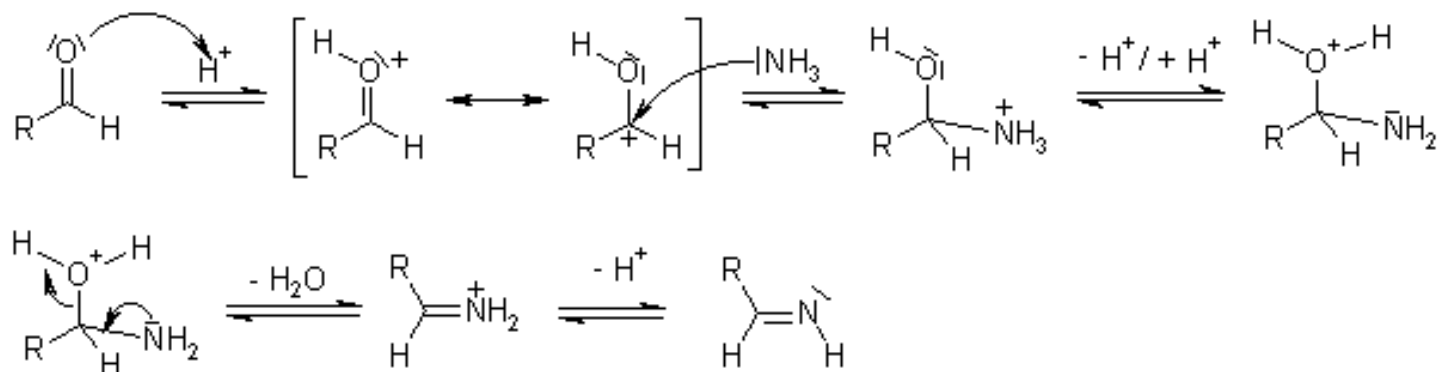


**Adolph Strecker**  
(1822 –1871)  
Químico alemán

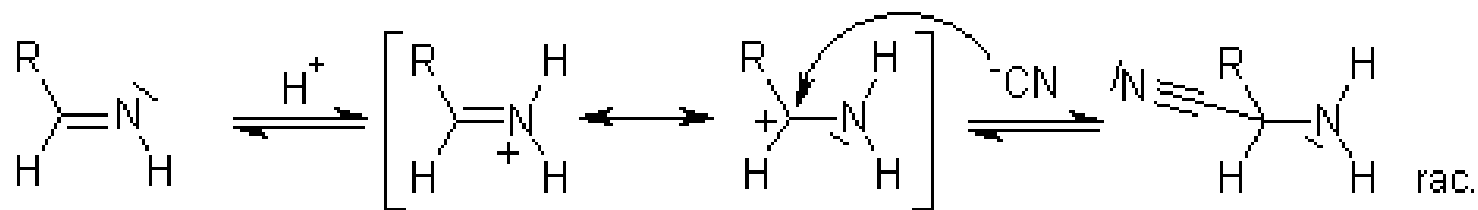


## MECANISMO DE LA SÍNTESIS DE STRECKER

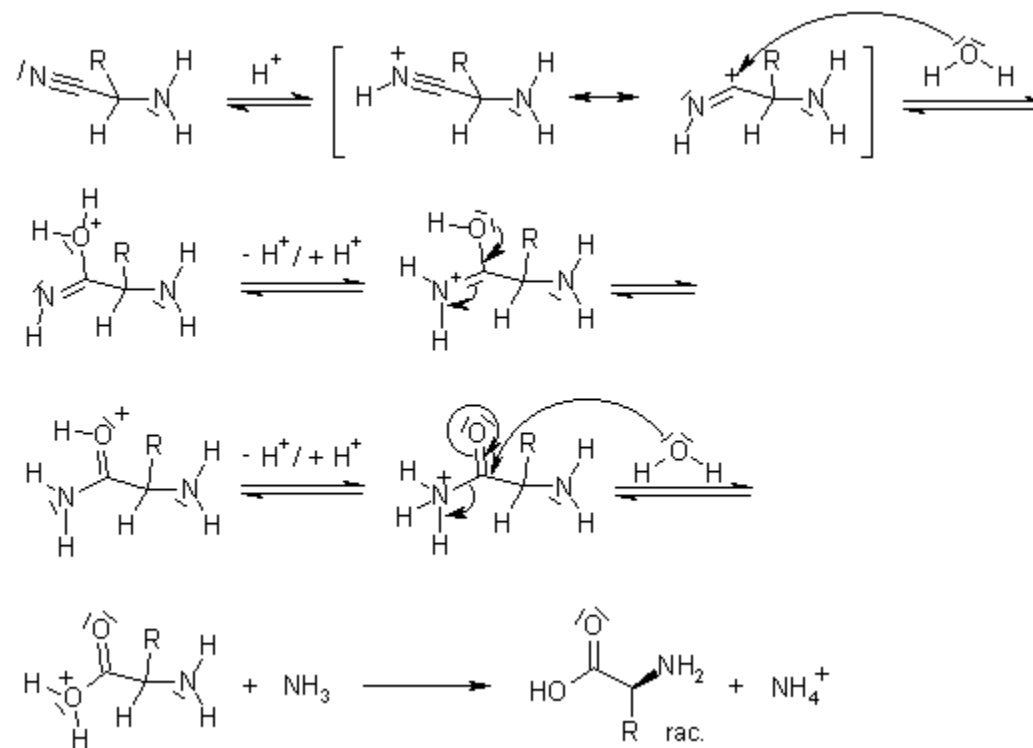
La reacción es promovida por el ácido, y el HCN debe suministrarse o generarse in situ a partir de sales de cianuro; en el último caso, se consume un equivalente de ácido en la reacción. El primer paso es probablemente la condensación del amoníaco con el aldehído para formar una imina:



El cianuro se agrega como nucleófilo al carbono de imina, generando el  $\alpha$ -aminonitrilo.



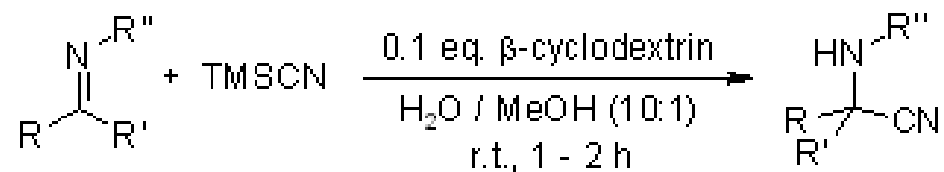
Este producto se puede hidrolizar al  $\alpha$ -aminoácido correspondiente:

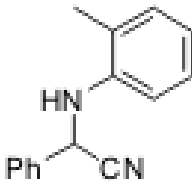
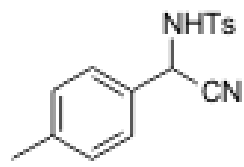
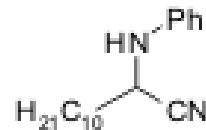
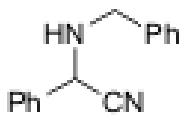
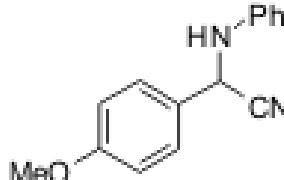
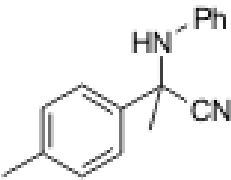
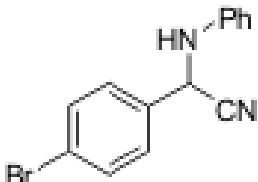
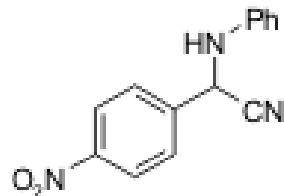
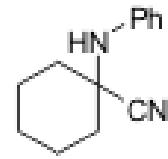


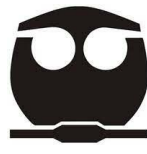


## Supramolecular Catalysis of Strecker Reaction in Water under Neutral Conditions in the Presence of $\beta$ -Cyclodextrin

K. Surendra, N. S. Krishnaveni, A. Mahesh, K. R. Rao, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2532-2534.

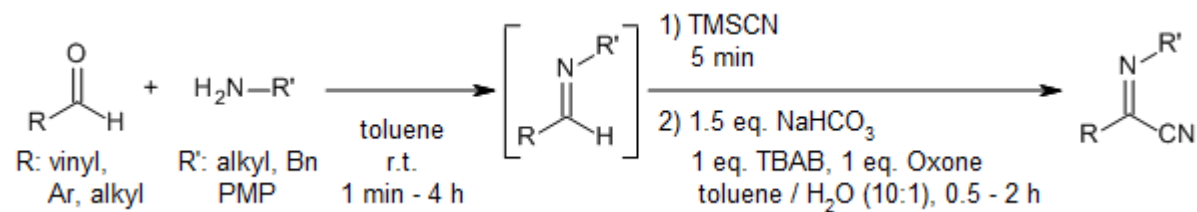


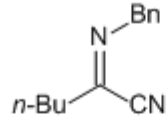
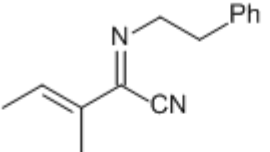
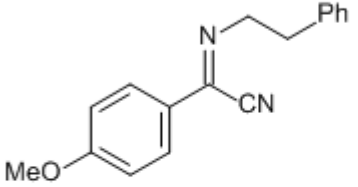
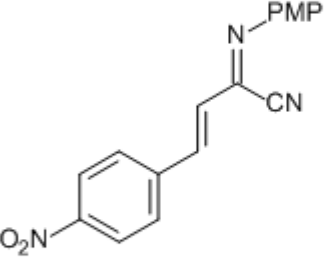
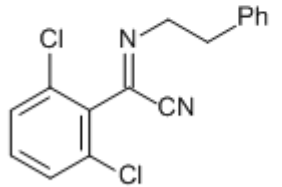
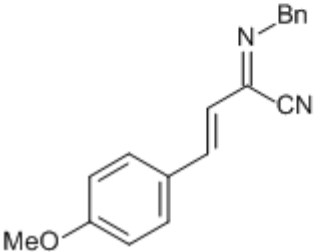
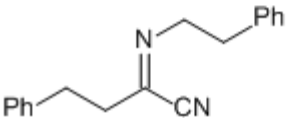
Product	t (h)	yield (% isol.)	Product	t (h)	yield (% isol.)	Product	t (h)	yield (% isol.)
	1.0	96		1.0	94		2.0	90
	1.5	92		1.0	96		2.0	94
	1.0	98		2.0	90		2.0	90



# Synthesis of Iminonitriles by Oxone/TBAB-Mediated One-Pot Oxidative Three-Component Strecker Reaction

J.-B. Gualtierotti, X. Schumacher, Q. Wang, J. Zhu, *Synthesis*, **2013**, *45*, 1380-1386.

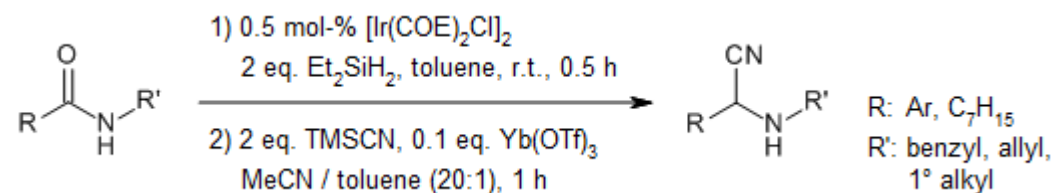


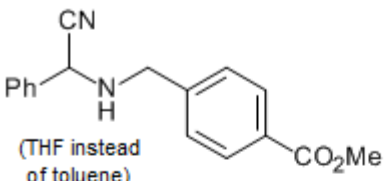
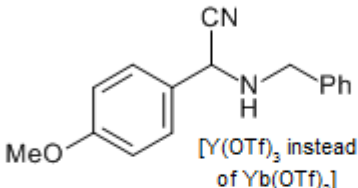
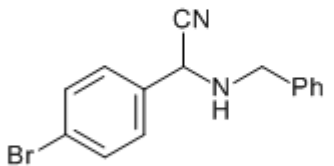
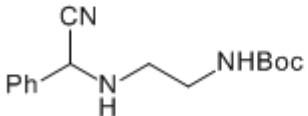
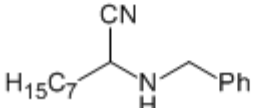
product	yield (% isol.)	product	yield (% isol.)
	78		63
	70		93
	84		77
	95		



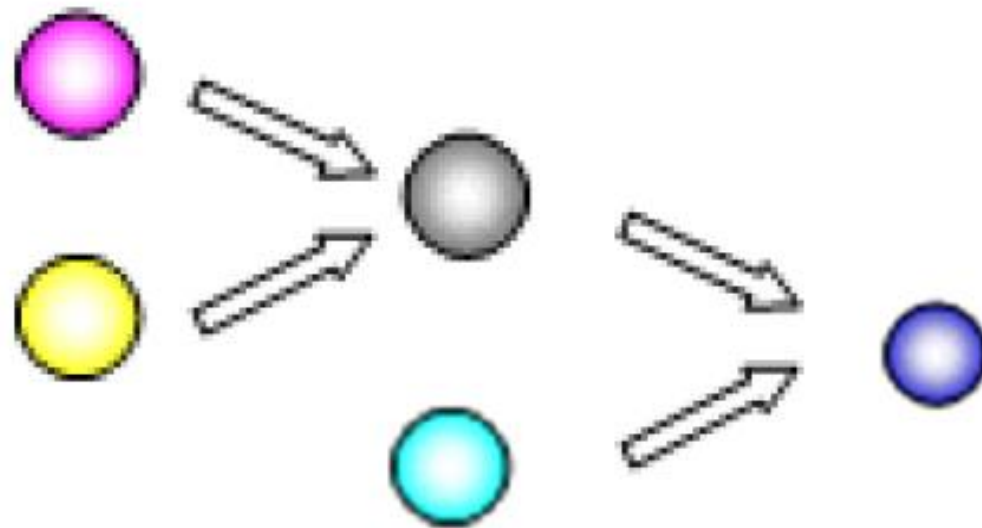
# Iridium-Catalyzed Reductive Nucleophilic Addition to Secondary Amides

Y. Takahashi, R. Yoshii, T. Sato, N. Chida, *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 5705-5708.



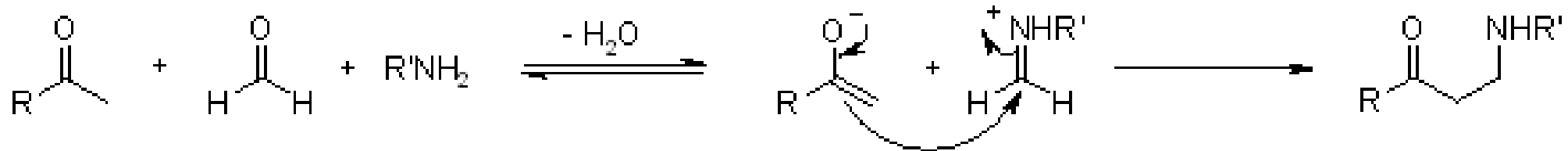
product	yield (% isol.)
 (THF instead of toluene)	95
 [ $Y(OTf)_3$ instead of $Yb(OTf)_3$ ]	87
	86
	70
 (0.1 mol-% $[Ir(COE)_2Cl]_2$ , 0.2 eq. $Yb(OTf)_3$ , 2nd step without MeCN at $-20^\circ C \rightarrow$ r.t., 6 h)	84





## REACCIONES MULTICOMPONENTE CON COMPUESTOS CARBONÍLICOS

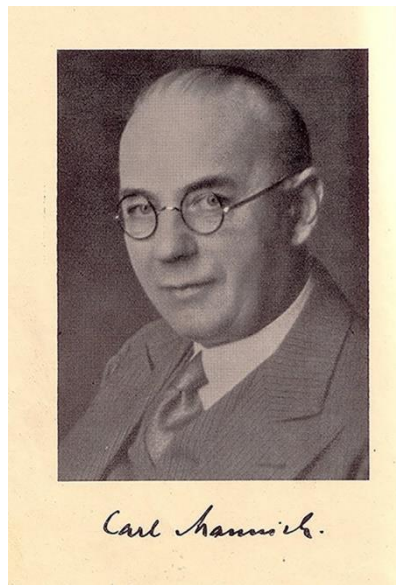
Algunas de las primeras reacciones multicomponente de las que se informa funcionan a través de la derivatización de compuestos de carbonilo en intermedios más reactivos, que pueden reaccionar más con un nucleófilo. Un ejemplo es la reacción de Mannich:



Obviamente, esta reacción solo ocurre si un compuesto de carbonilo reacciona más rápido con la amina para dar una imina, y el otro compuesto carbonílico actúa como un nucleófilo.

En los casos en los que ambos compuestos carbonílicos pueden reaccionar como nucleófilos o dar lugar a iminas con la misma velocidad de reacción, la preformación de los intermedios es una alternativa, lo que da lugar a una síntesis estándar de varios pasos.

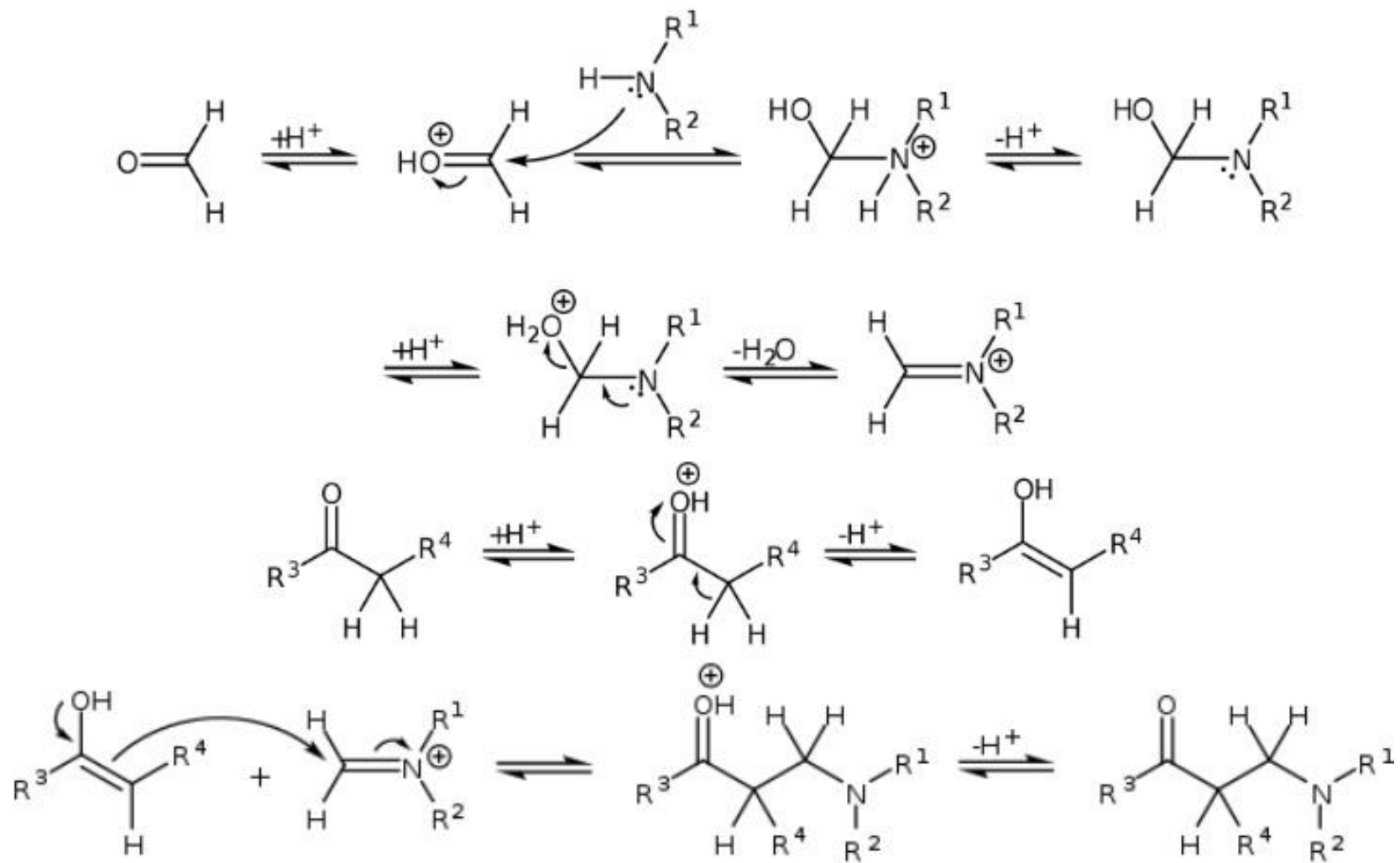




**Carl Ulrich Franz Mannich**  
(1877 –1947)

Mannich, C.; Krosche, W. "UebereinKondensationsproduktausFormaldehyd, AmmoniakundAntipyrin".  
*ArchivderPharmazie*.**1912**, 250,: 647–667  
<https://www.emaze.com/@ALLTLFRO>



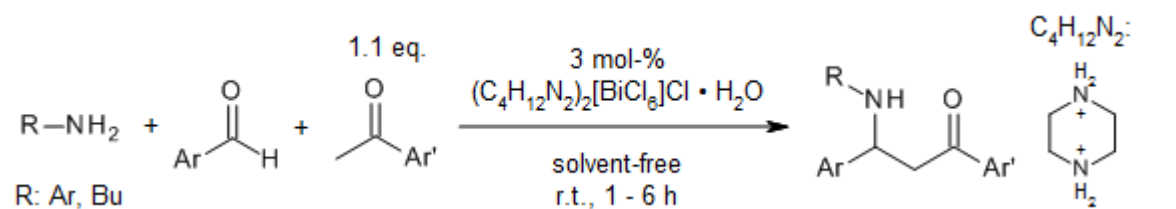


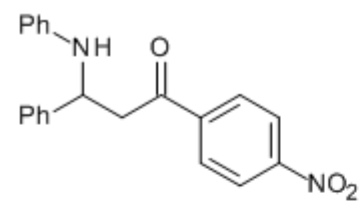
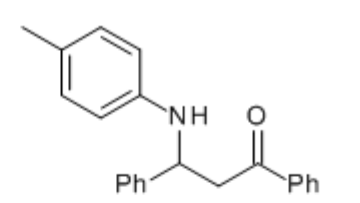
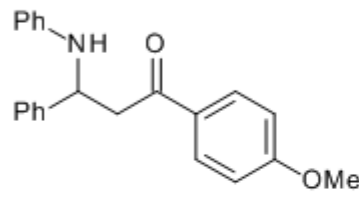
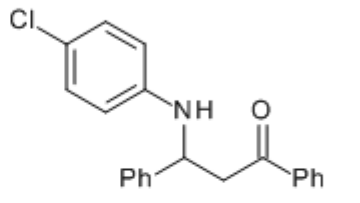
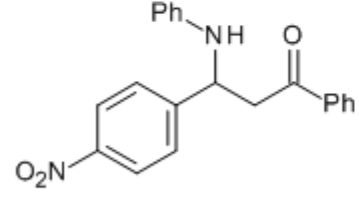
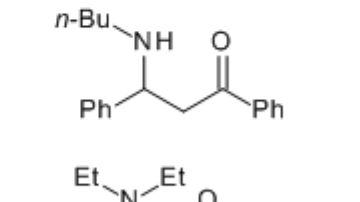
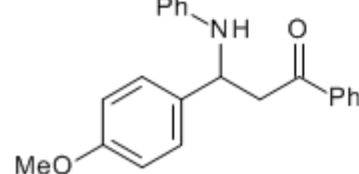
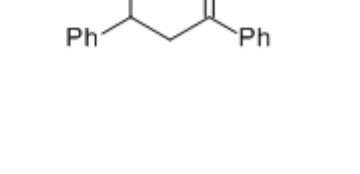
Li, J.J. *Name Reactions*. 2. Springer 2003.



# An Efficient, Mild, Solvent-Free, One-Pot Three-Component Mannich Reaction Catalyzed by $(C_4H_{12}N_2)_2[BiCl_6]Cl \cdot H_2O$

H. Lu, R. Wu, H. Cheng, S. Nie, Y. Tang, Y. Gao, Z. Luo, *Synthesis*, **2015**, *47*, 1280-1290.



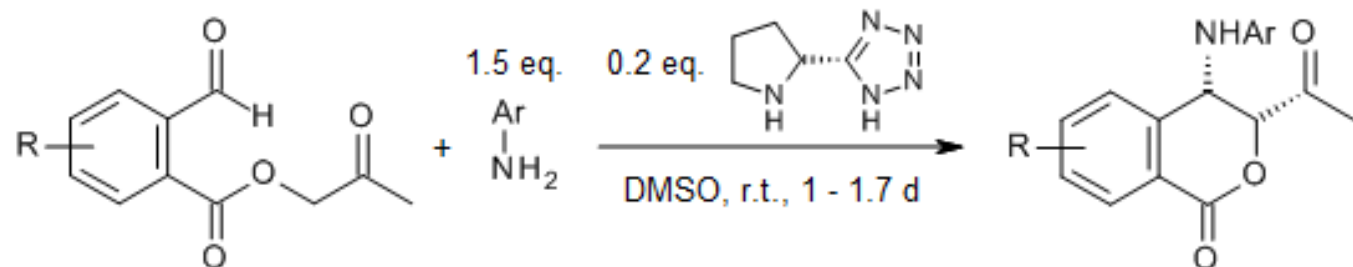
product	t (h)	yield (% isol.)	product	t (h)	yield (% isol.)
	4	86		2	88
	2	92		2	93
	4	87		2	90
	2	91		2	75





# Asymmetric Organocatalytic Synthesis of 4-Aminoisochromanones via a Direct One-Pot Intramolecular Mannich Reaction

F. Vetica, J. Fronert, R. Puttreddy, K. Rissanen, D. Enders, *Synthesis*, **2016**, *48*, 4451-4458.

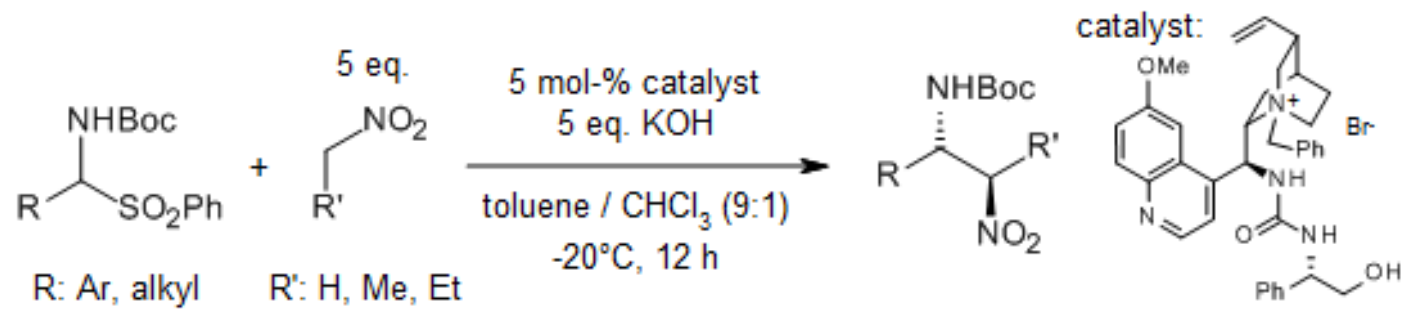


product	t (d)	yield (% (%, isol.))	dr	ee (%)	product	t (d)	yield (% (%, isol.))	dr	ee (%)
	1	85	98:2	99		1	83	94:6	98
	1.7	81	95:5	99		1	75	98:2	99
	1.7	84	97:3	92					



# Asymmetric Phase-Transfer Catalysts Bearing Multiple Hydrogen-Bonding Donors: Highly Efficient Catalysts for Enantio- and Diastereoselective Nitro-Mannich Reaction of Amidosulfones

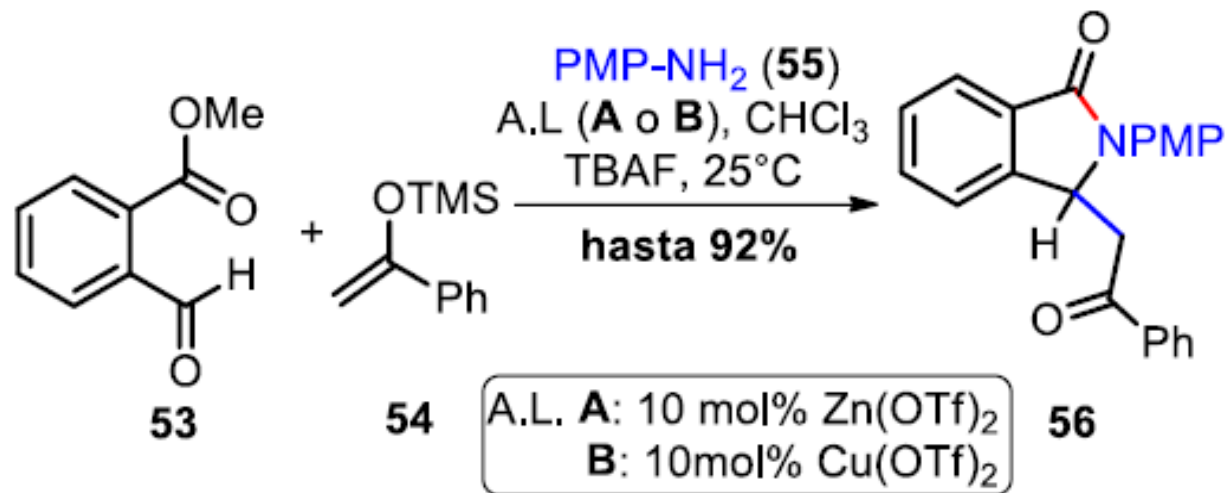
B. Wang, Y. Liu, C. Sun, Z. Wei, J. Cao, D. Liang, Y. Lin, H. Duan, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 6432-6435.



product	yield (% isol.)	ee (%)	product	yield (% isol.)	ee (%)
	85	95		99	90
	70	90		81	91
	98	91		95	97
	90	92			

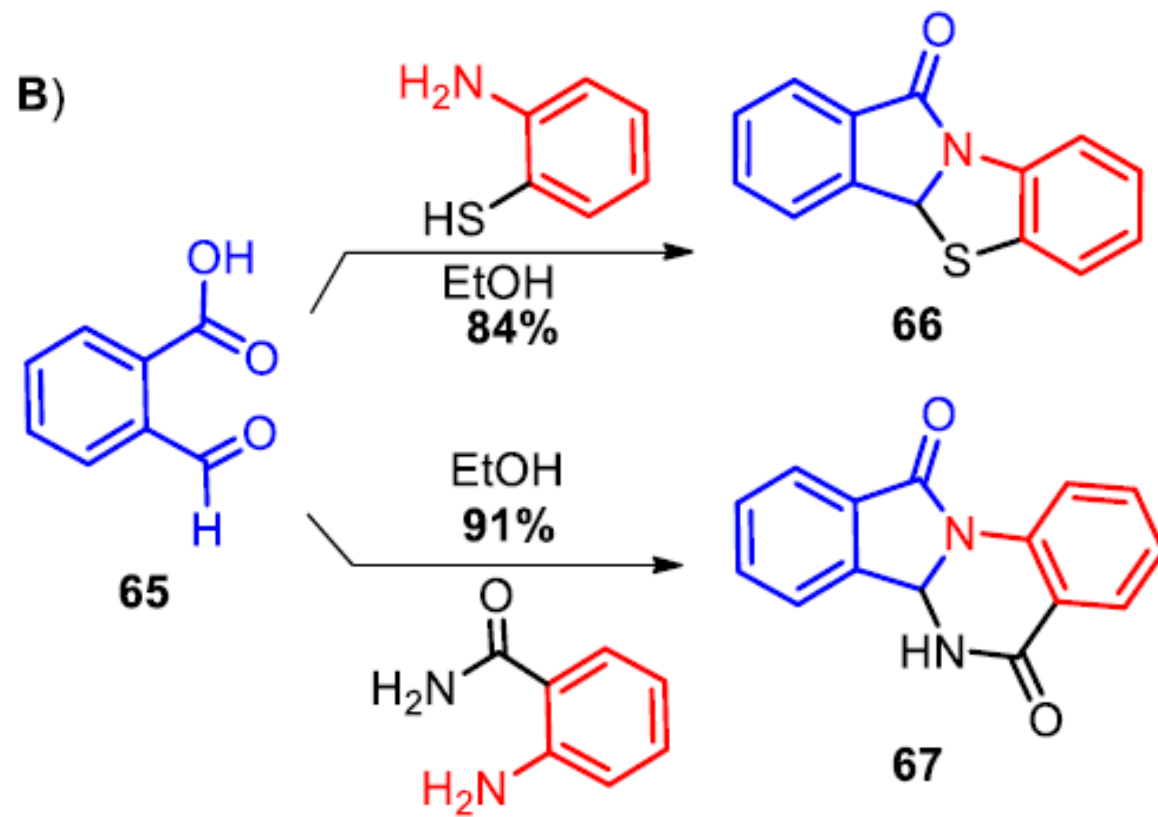


A) Singh, 2015



Dhanasekaran, S.; Kayet, A.; Suneja, A.; Bisai, V.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2780–2783

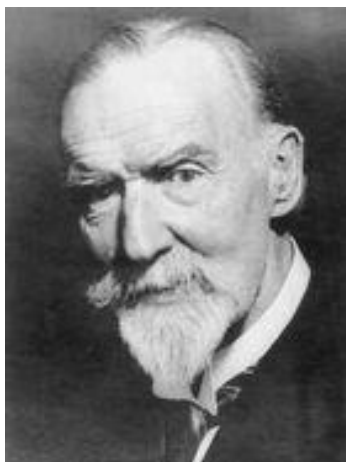




Sashidhara, K. V.; Singh, L. R.; Palnati, G. R.; Avula, S. R.; Kant, R. *Synlett* **2016**, 27, 2384-2390



# REACCIÓN DE BUCHERER-BERGS

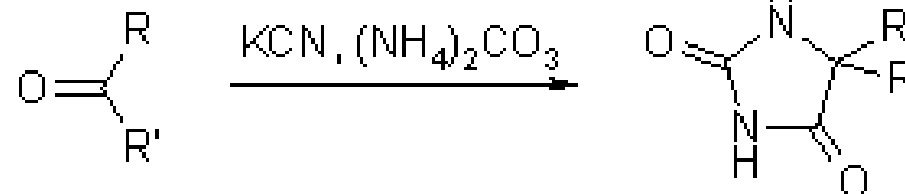


Hans Theodor Bucherer  
(1869 - 1949)  
Químico alemán

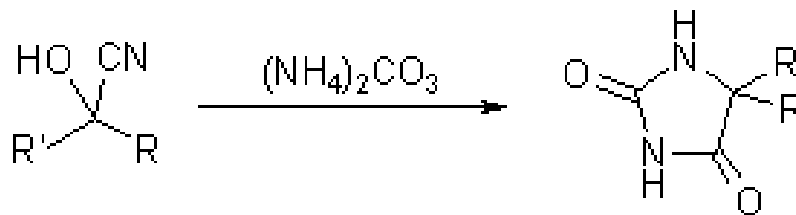
Hermann Bergs  
(1924 - 2010)  
Químico-físico alemán

**Hermann Bergs**  
Patent DE566094: *Verfahren zur Darstellung von Hydantoinen*. Angemeldet am 26. Mai 1929, Erfinder: Hermann Bergs (Bergs war Chemiker bei I.G.Farben)

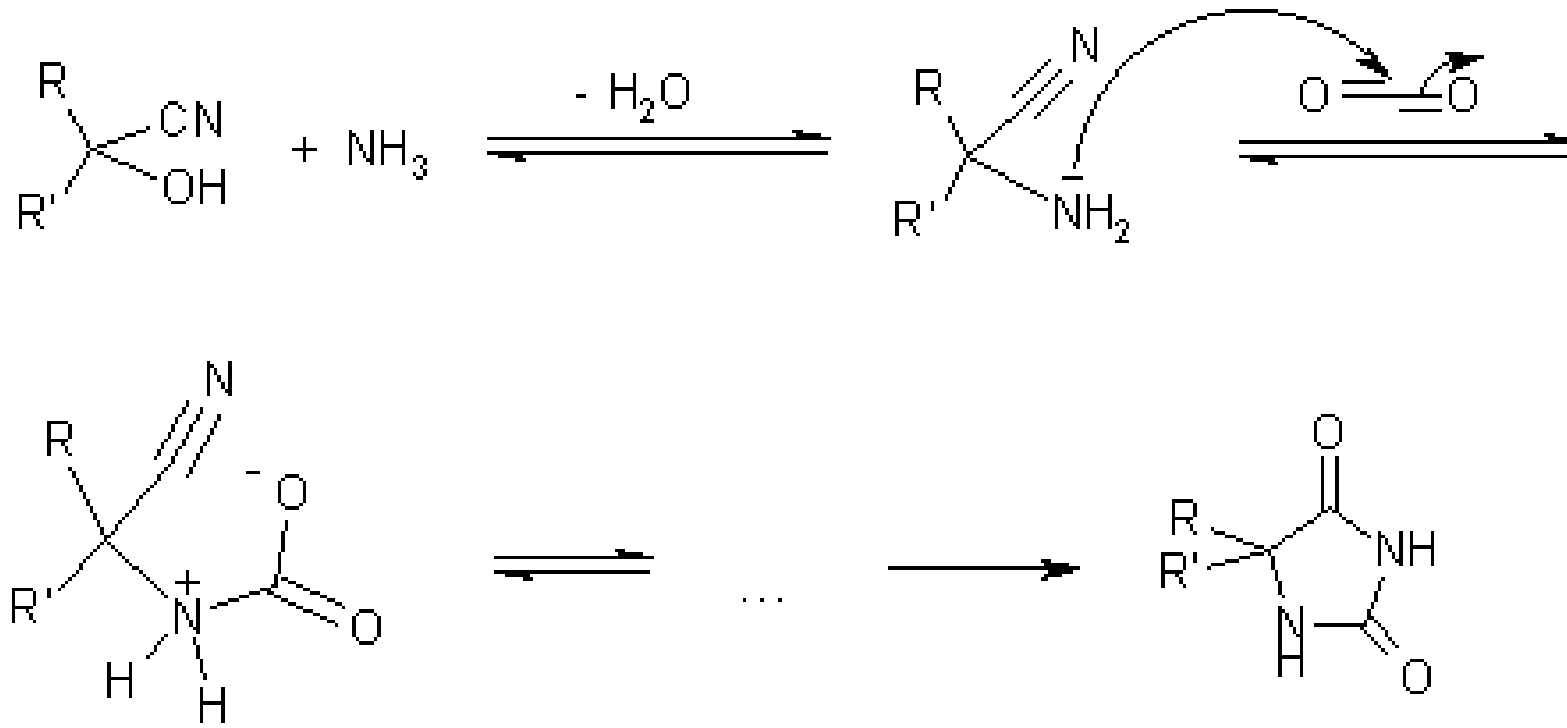
Una reacción multicomponente entre una cetona, cianuro de potasio y carbonato de amonio, lo cual da lugar a la formación de hidantoínas



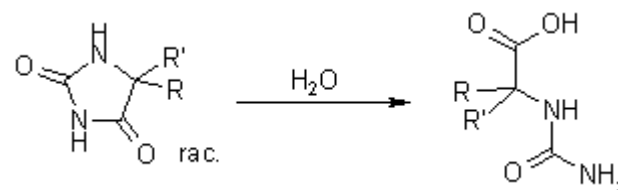
Una cianohidrina preformada, puede reaccionar con carbonato de amonio para dar el mismo producto



## Mecanismo de la reacción de Bucherer-Bergs

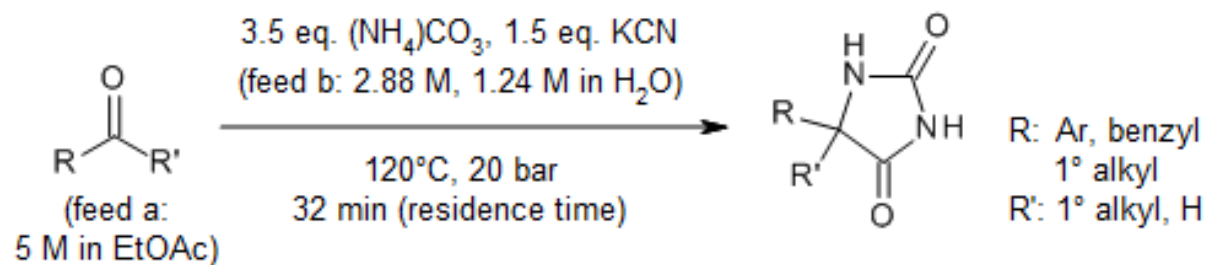


La reacción de Bucherer-Bergs Reaction es equivalente a la síntesis de Strecker, con "CO<sub>2</sub> adicional". Las hidantoína se pueden abrir para formar *N*-carbamoilamino ácidos, los cuales pueden formar aminoácidos si se tartan con un ácido, o bien con una enzima apropiada:



### Continuous Synthesis of Hydantoins: Intensifying the Bucherer-Bergs Reaction

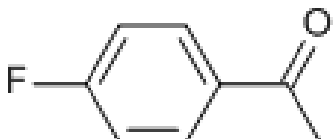
J. L. Monteiro, B. Pieber, A. G. Corrêa, C. O. Kappe, *Synlett*, **2016**, *27*, 80-82.

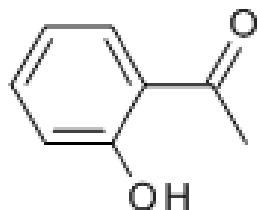


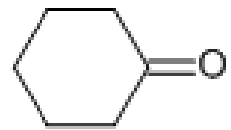
substrate      yield (% , isol.)

Ph—CHO      91

Bn—CHO      72

      78

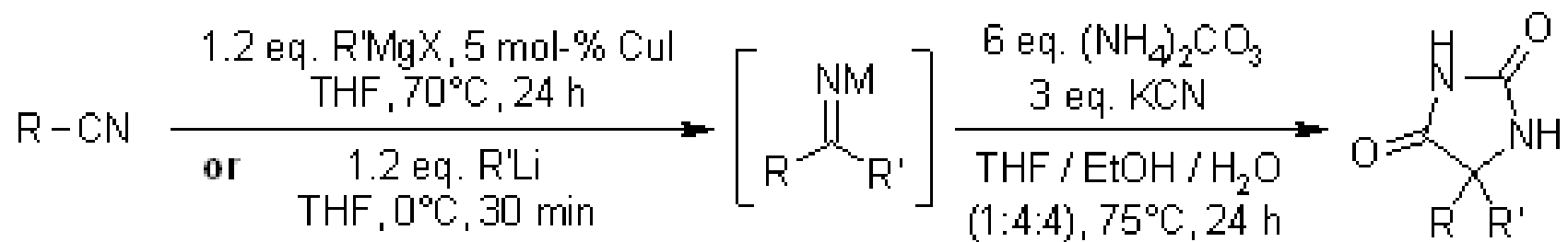
      95

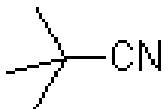
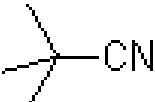
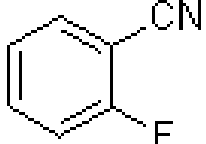
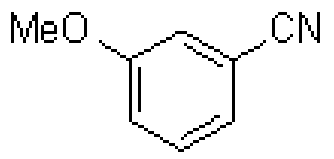
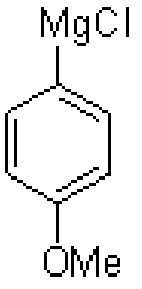
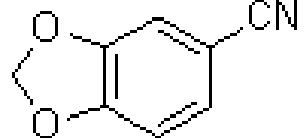
      99  
(2 M in EtOAc)



## Modified Bucherer-Bergs Reaction for the One-Pot Synthesis of 5,5'-Disubstituted Hydantoins from Nitriles and Organometallic Reagents

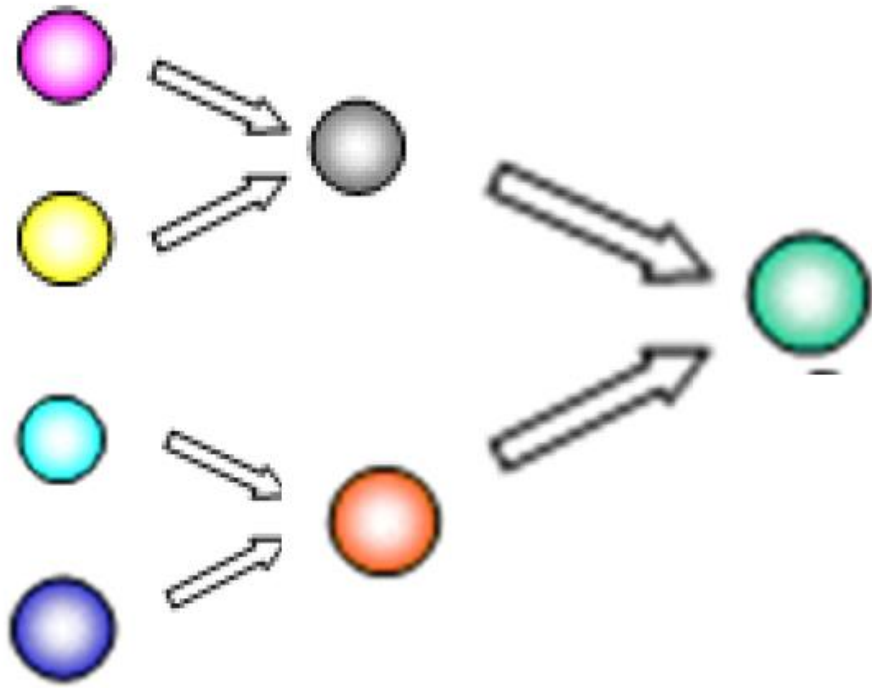
C. Montagne, M. Shipman, *Synlett*, **2006**, 2203-2206.



RCN	R'M	Yield (% , isol.)	RCN	R'M	Yield (% , isol.)
$\text{H}_{11}\text{C}_5\text{-CN}$	PhLi	61		$\text{Ph-CH}_2\text{-MgCl}$	74
	MeLi	75	Ph-CN	$\text{Ph-CH}_2\text{-MgCl}$	77
	BuLi	84			65
	PhLi	88			



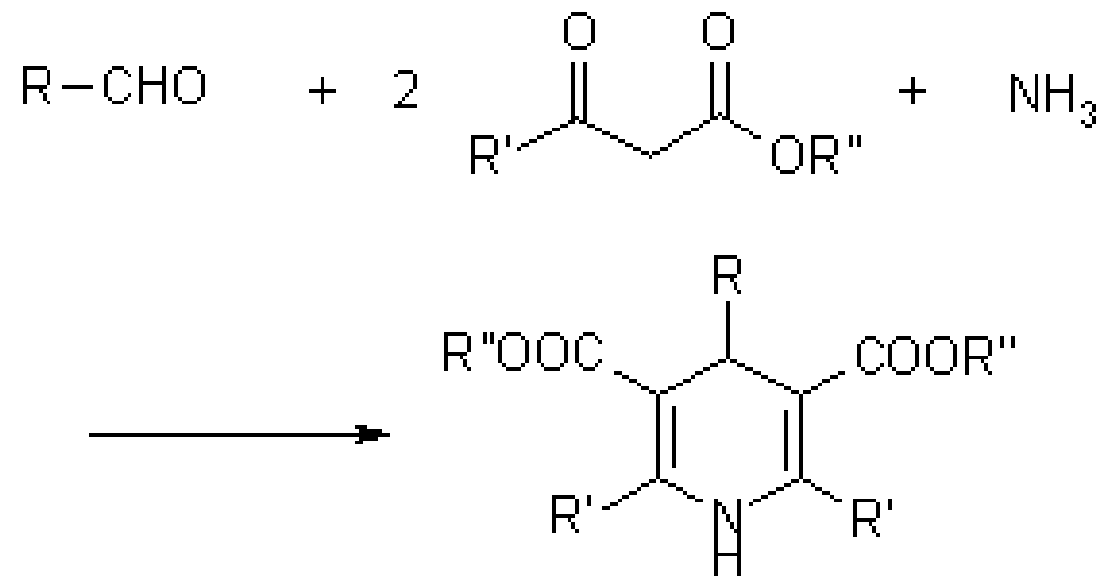




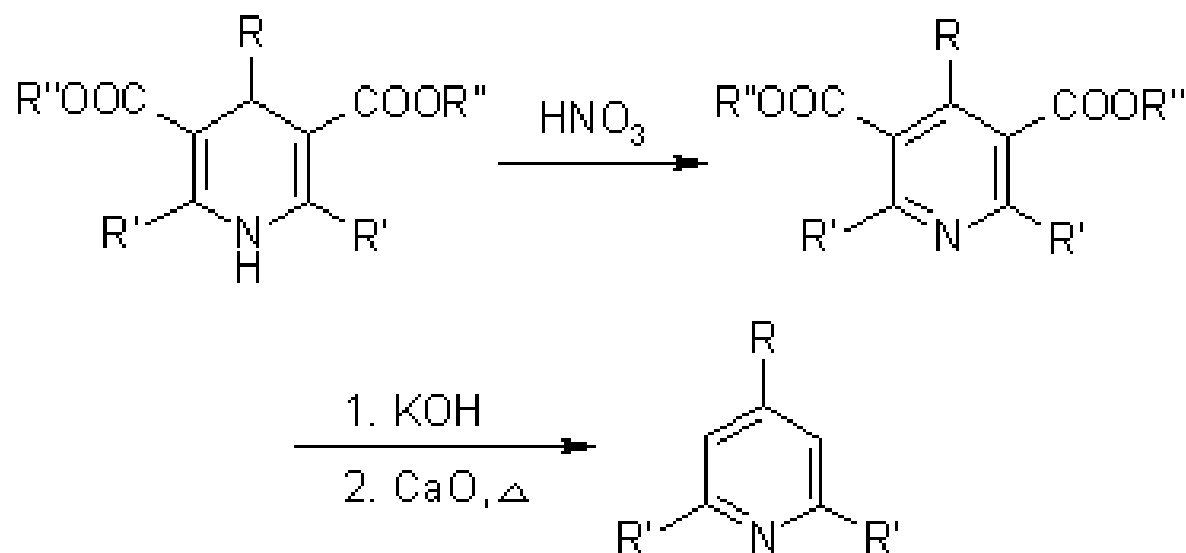
# SÍNTESIS DE HANTZSCH DE 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS (PIRIDINAS)



Arthur Rudolf Hantzsch  
(1857 – 1935)  
Químico alemán

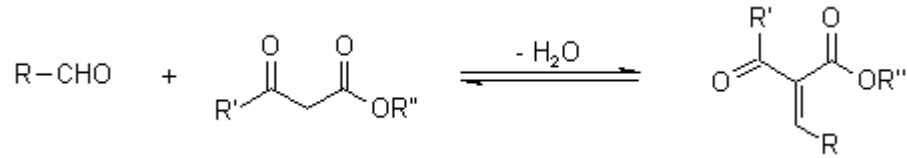


Esta reacción permite la preparación de derivados de 1,4-dihidropiridinas a través de la condensación de un aldehído con dos equivalentes de un  $\beta$ -cetoéster en presencia de amoníaco. Una posterior oxidación (o una deshidrogenación) permite obtener una piridina sustituida en 3 y 5 con grupos carboxilatos, los cuales pueden ser descarboxilados para formar las piridinas correspondientes



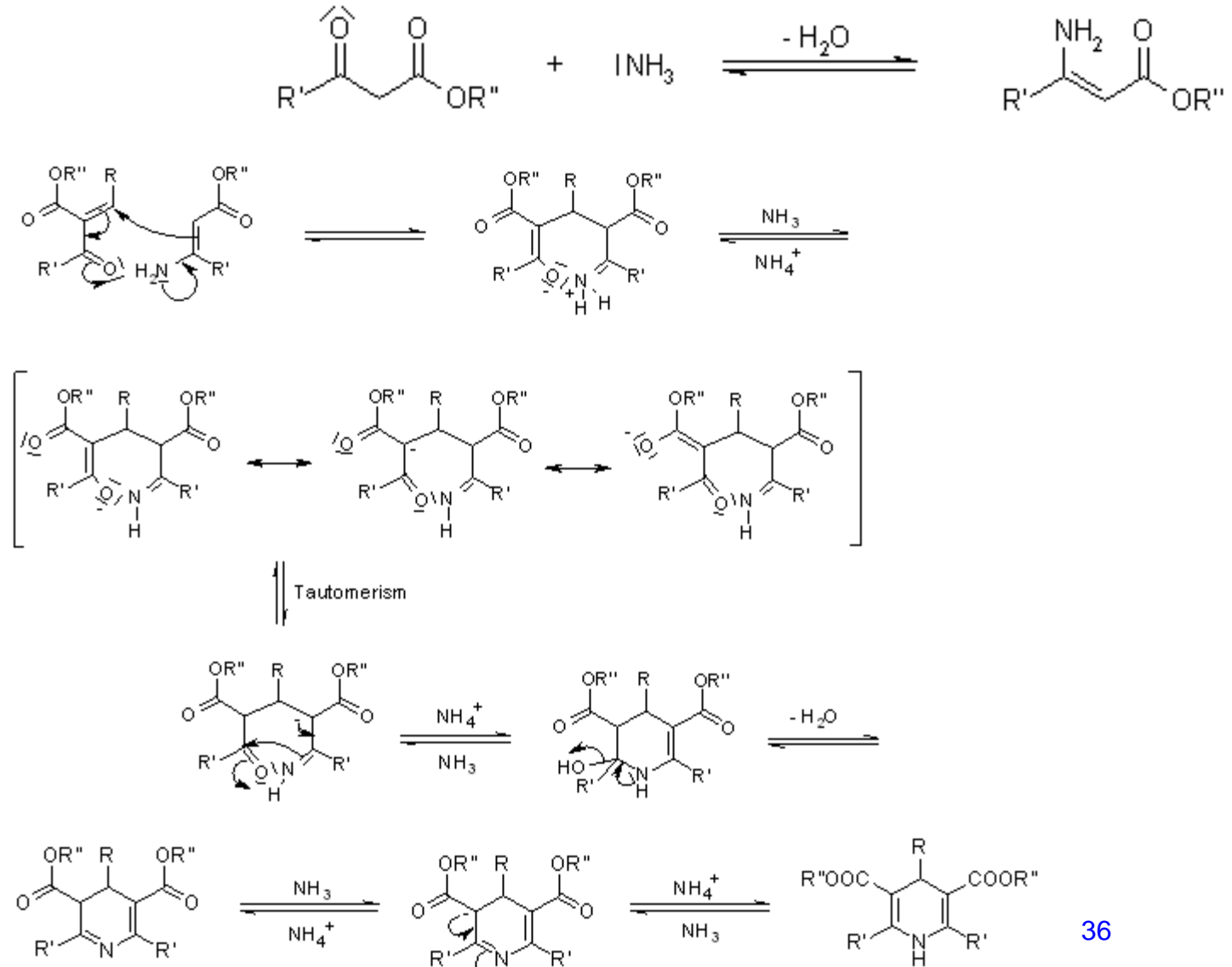
## Mecanismo de la síntesis de Hantzsch de 1,4-dihidropiridinas.

La primera reacción es una condensación tipo Knoevenagel, para obtener el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado, como primer intermediario clave



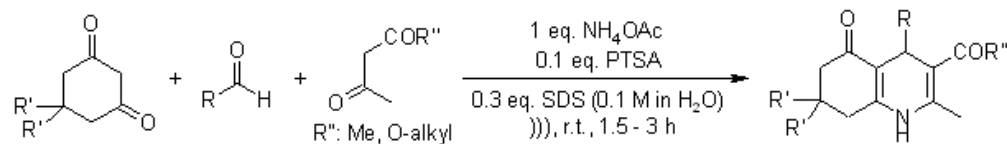
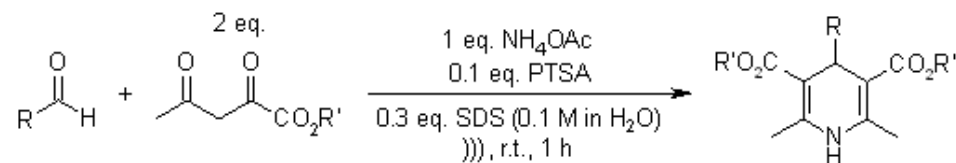
La posterior condensación entre los dos intermediarios clave (adición de Michael y posterior ciclización), da el derivado correspondiente de la 1,4-dihidropiridina

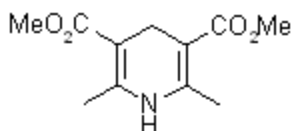
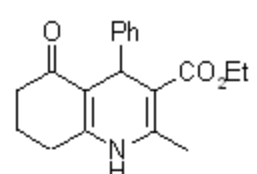
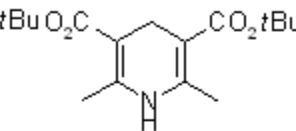
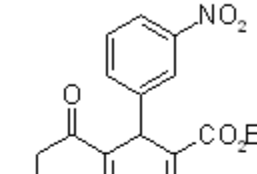
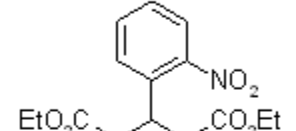
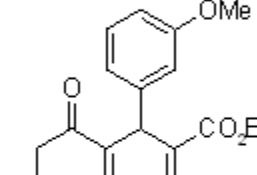
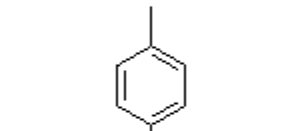
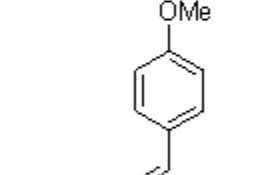
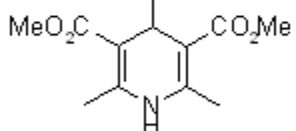
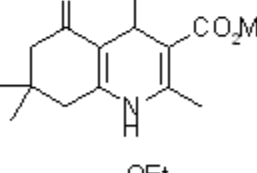
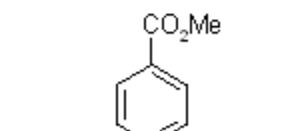
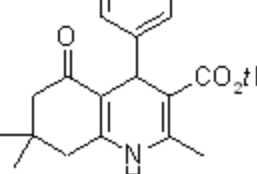
Un Segundo intermediario clave es una enamina-éster, la cual es producida a través de la condensación de la segunda molécula del  $\beta$ -cetoéster con amoníaco



# Efficient Synthesis of Hantzsch Esters and Polyhydroquinoline Derivatives in Aqueous Micelles

A. Kumar, R. A. Maurya, *Synlett*, **2008**, 883-885.



product	yield (% isol.)	product	t (h)	yield (% isol.)
	97		1.5	92
	96		1.5	93
	93		1.5	90
	94		1.5	93
	90		1.5	88
	91		1.5	88

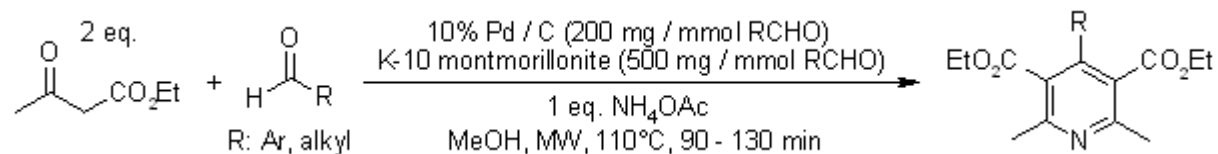


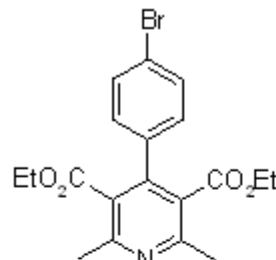
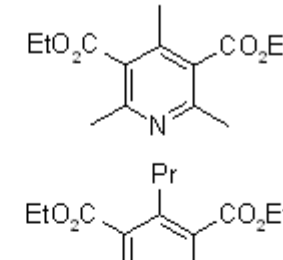
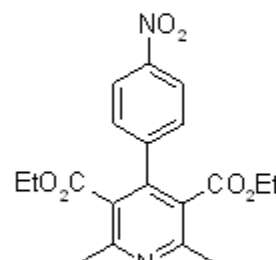
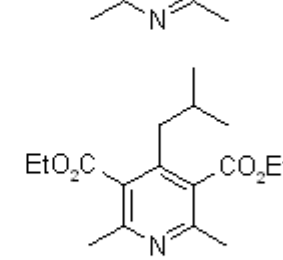
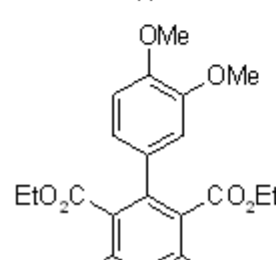
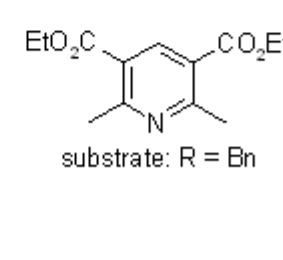

Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Química  
Dr. Fernando León Cedeño



# Multicomponent Domino Cyclization-Oxidative Aromatization on a Bifunctional Pd/C/K-10 Catalyst: An Environmentally Benign Approach toward the Synthesis of Pyridines

O. De Paolis, J. Baffoe, S. M. Landge, B. Török, *Synthesis*, **2008**, 3423-3428.



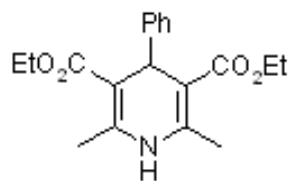
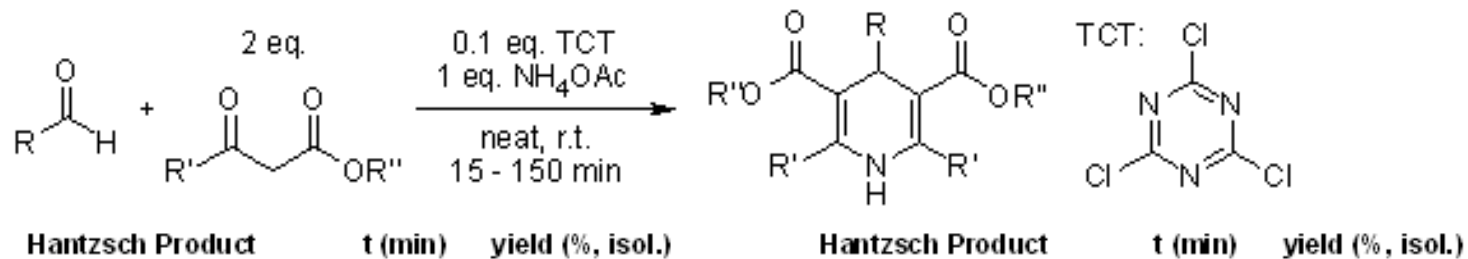
product	t (min)	yield (% , isol.)	product	t (min)	yield (% , isol.)
	110	95		90	80
	110	95		90	45
	110	70		90	95
				90	95

substrate: R = Bn



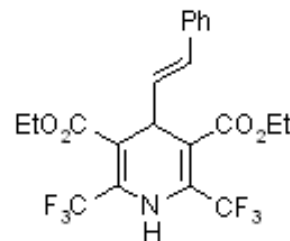
# 'In situ'; Generated 'HCl'; - An Efficient Catalyst for Solvent-Free Hantzsch Reaction at Room Temperature: Synthesis of New Dihydropyridine Glycoconjugates

G. V. M. Sharma, K. L. Reddy, P. S. Lakshmi, P. R. Krishna, *Synthesis*, **2006**, 55-58.



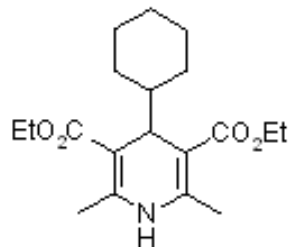
30

94



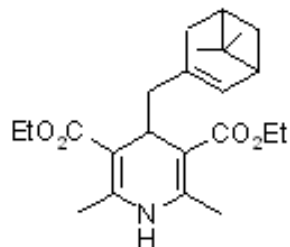
30

89



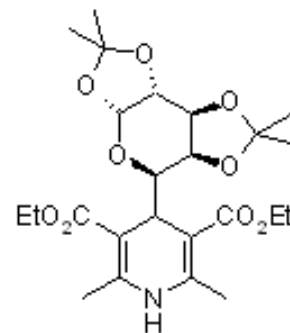
30

86



30

88



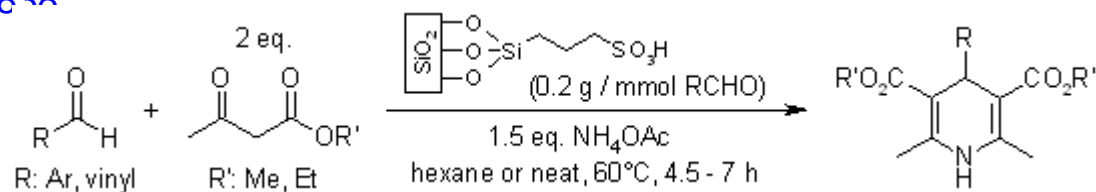
120

88



# Covalently Anchored Sulfonic Acid on Silica Gel as an Efficient and Reusable Heterogeneous Catalyst for the One-Pot Synthesis of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines under Solvent-Free Conditions

R. Gupta, R. Gupta, S. Paul, A. Loupy, *Synthesis*, **2007**, 2835-2838



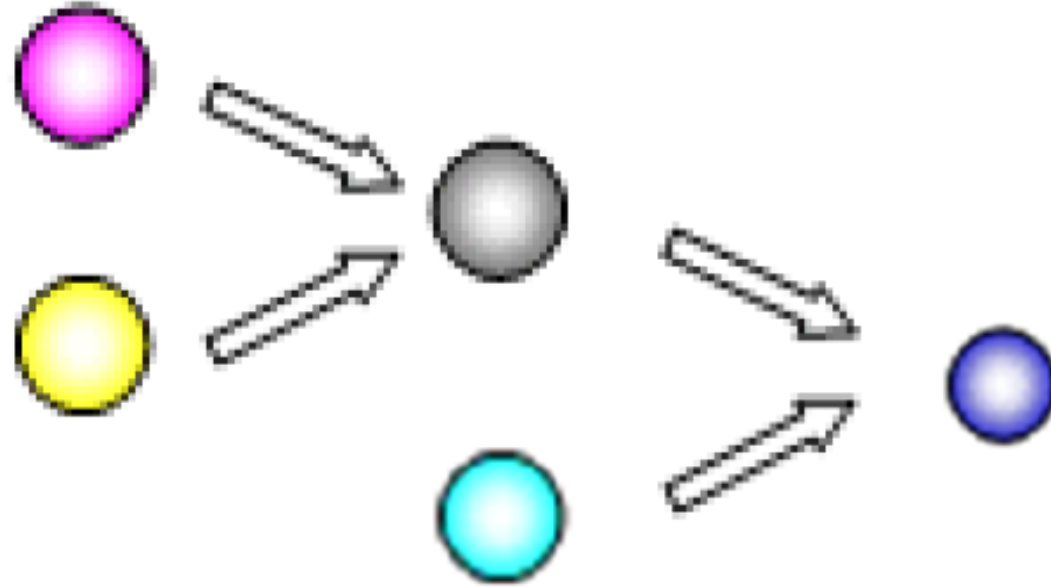
Product	Solvent	t (h)	Yield (% , isol.)	Product	Solvent	t (h)	Yield (% , isol.)
	hexane	6	86		neat	5	95
	hexane	5.5	85		hexane	5	85
	neat	7	86		neat	4.5	89



Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Química  
Dr. Fernando León Cedeño

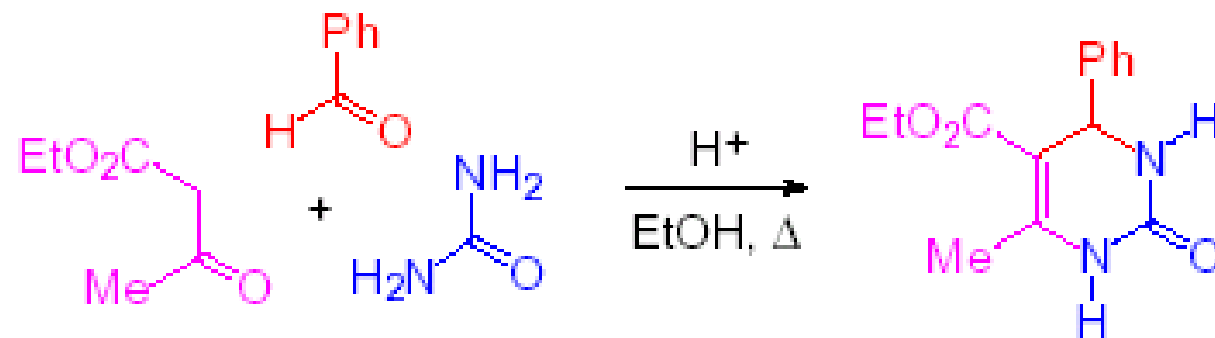






## Reacción de Biginelli

Esta es una reacción entre tres componentes U3RC, un aldehído, un  $\beta$ -cetoéster y urea (o una  $\alpha$ -cianoamida), la cual se lleva a cabo con catálisis ácida. Esta reacción permite obtener con facilidad dihidropirimidonas, las cuales son compuestos interesantes con una potencial aplicación farmacéutica.



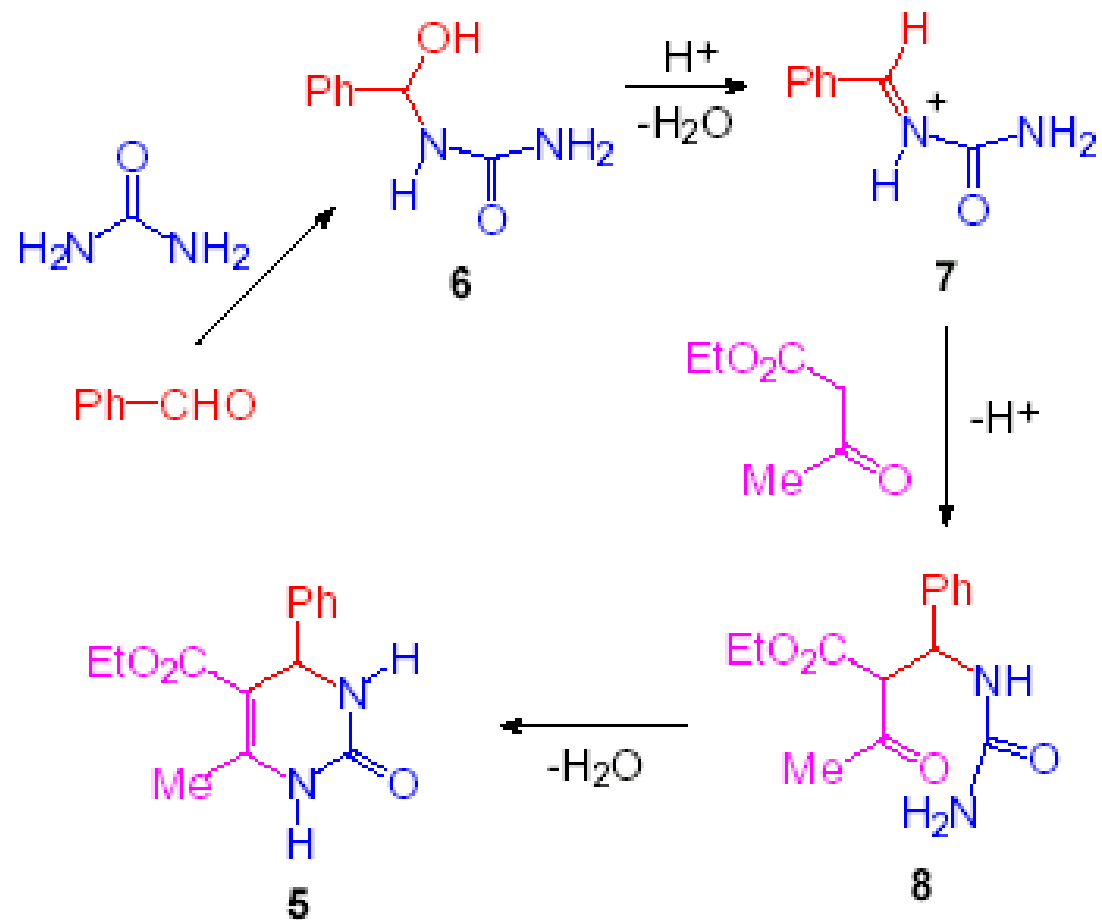
**Pietro Biginelli**  
(1860 –1937)  
Químico italiano

Biginelli, P. "Ueber Aldehyduramides des Acetessigäthers". *Chemische Berichte.*, **1891**, 24: 1317.  
Biginelli, P. "Ueber Aldehyduramides des Acetessigäthers. II". *Chemische Berichte.* **1891**, 24: 2962.



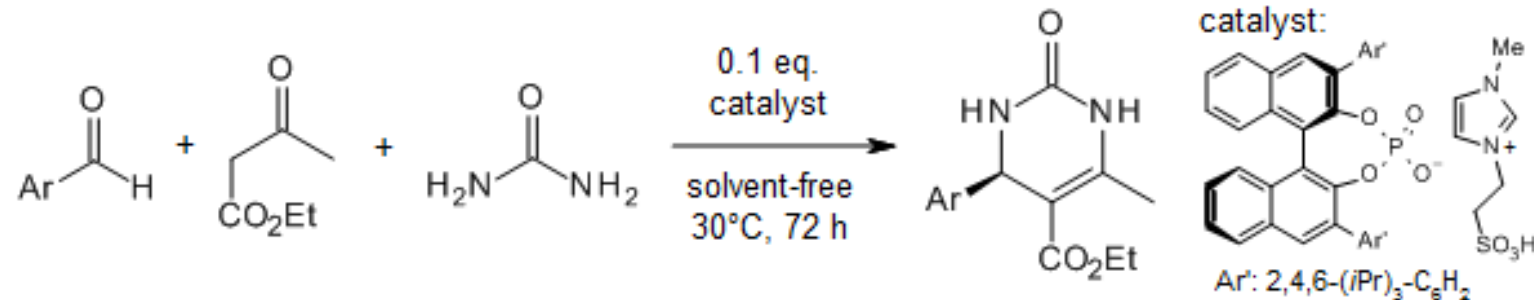
## Mecanismo de la reacción de Biginelli

El primer paso consiste en la condensación entre el aldehído y la urea, con bastante similitudes con la condensación de Mannich. La sal de iminio que se forma como intermediario, actúa como electrófilo para la adición nucleofílica del enol del  $\beta$ -cetoéster. Sobre el carbonilo de la cetona que se forma como intermediario, ocurre la condensación del grupo amino de la urea, para formar el producto ciclizado.



# Combined Role of the Asymmetric Counteranion-Directed Catalysis (ACDC) and Ionic Liquid Effect for the Enantioselective Biginelli Multicomponent Reaction

H. G. O. Alvim D. L. J. Pinheiro, V. H. Carvalho-Silva, M. Fioramonte, F. C. Gozzo, W. A. da Silva, G. W. Amarante, B. A. D. Neto, *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 12143-12153.

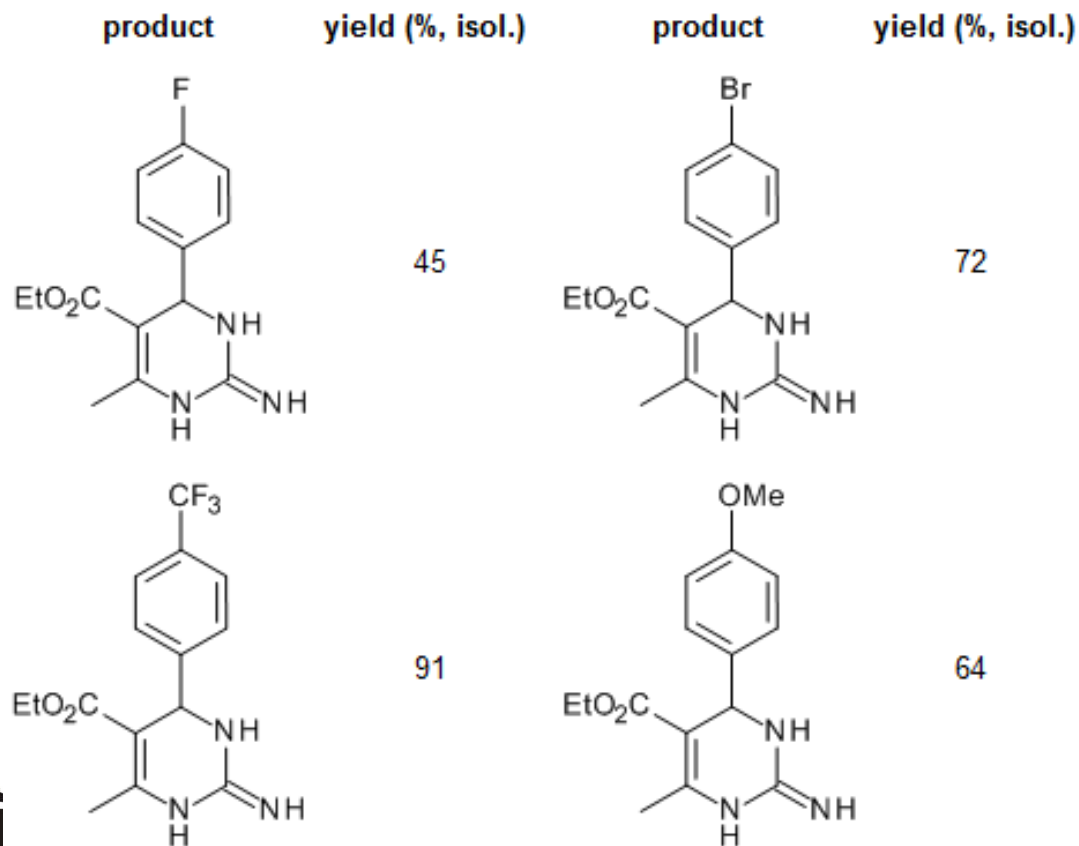
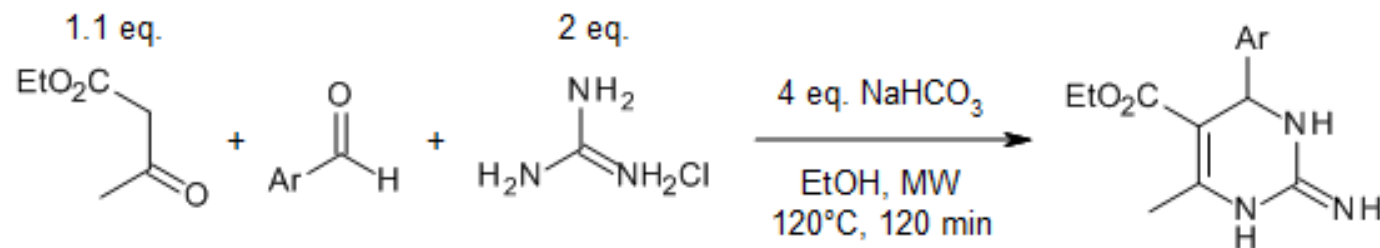


product	yield (% isol.)	ee (%)
	99	99
	77	99
	68	96



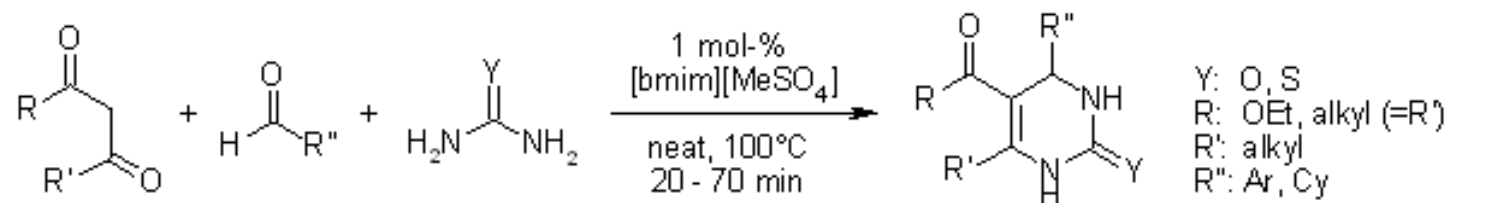
## Efficient Biginelli Synthesis of 2-Aminodihydropyrimidines under Microwave Irradiation

F. Felluga, F. Benedetti, F. Berti, S. Drioli, G. Regini, *Synlett*, **2018**, 29, 986-99



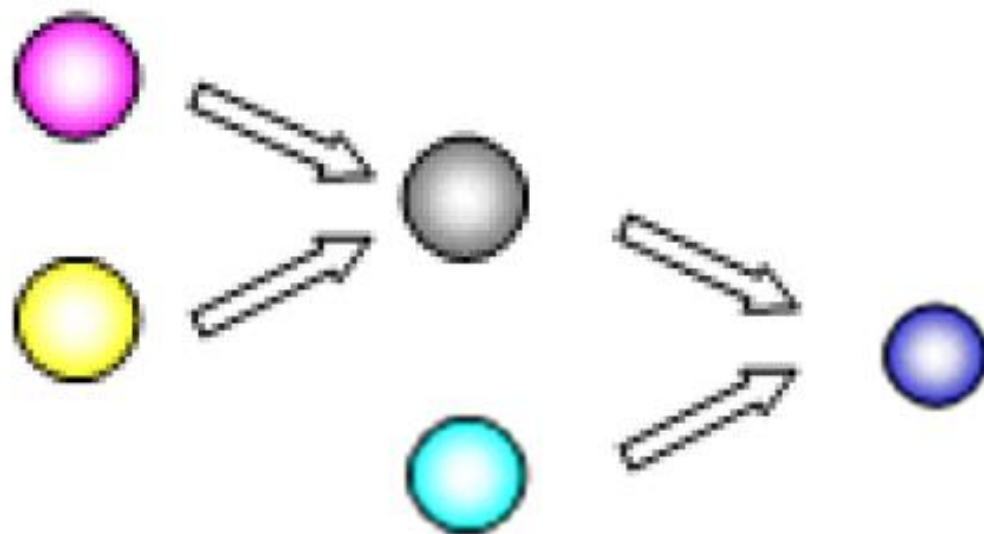
## Organocatalytic Application of Ionic Liquids: [bmim][MeSO<sub>4</sub>] as a Recyclable Organocatalyst in the Multicomponent Reaction for the Preparation of Dihydropyrimidinones and -thiones

S. R. Roy, P. S. Jadhavar, K. Seth, K. K. Sharma, A. K. Chakraborti, *Synthesis*, **2011**, 2261-2267.



product	t (min)	yield (% , isol.)	product	t (min)	yield (% , isol.)
	30	87		35	89
	30	85		30	88
	25	90		20	82

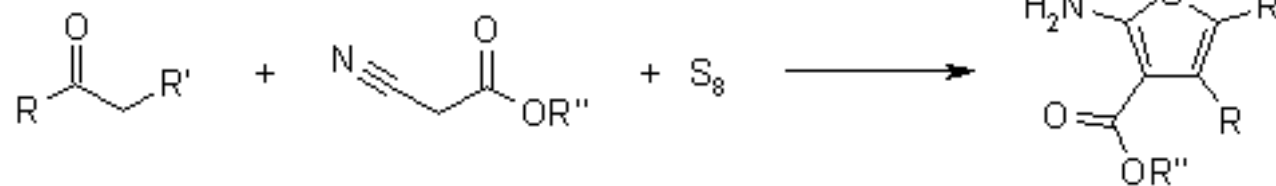




## REACCIÓN DE GEWALD

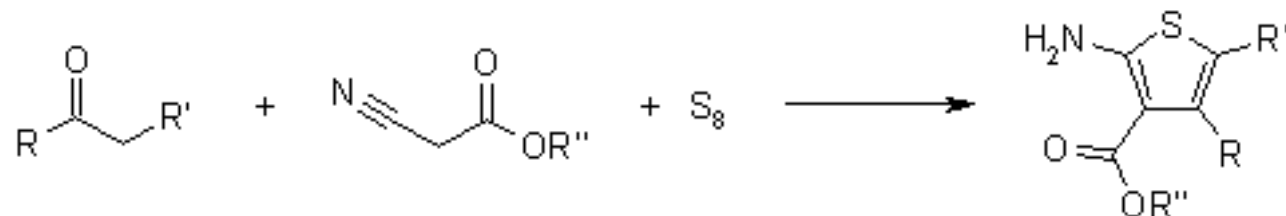


Karl Friedrich Gewald  
(1930 - 2017)  
Químico alemán



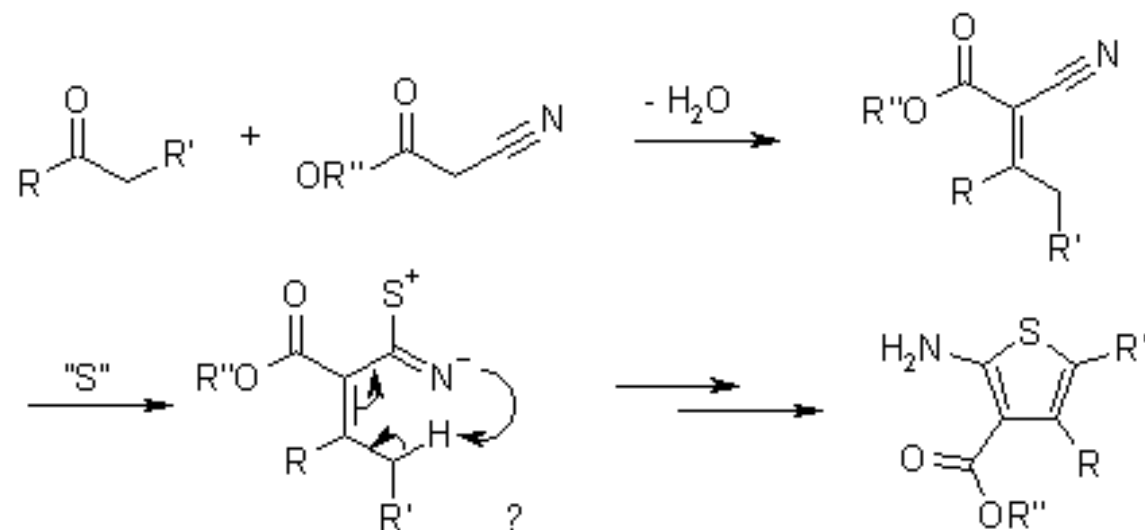


La reacción de Gewald permite obtener 2-aminotiofenos, en una reacción multicomponente U-3RC, entre azufre, u compuesto carbonílico con un metileno en  $\alpha$  y un  $\alpha$ -cianoéster



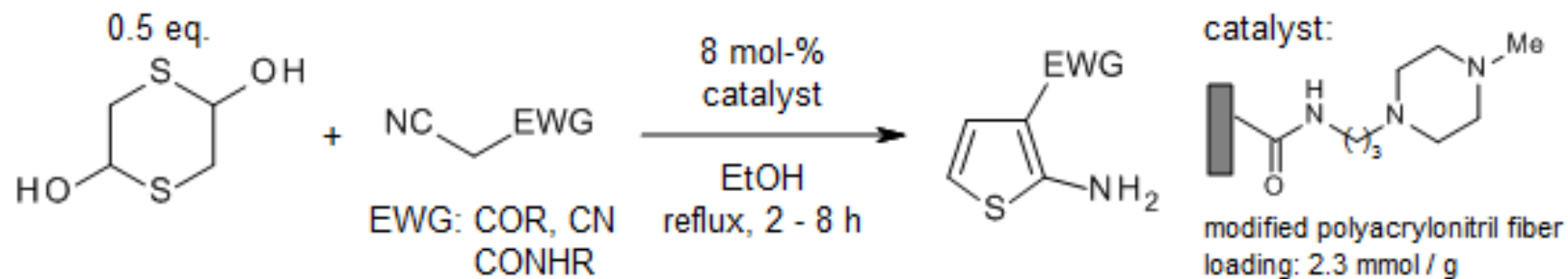
### Mecanismo de la reacción de Gewald

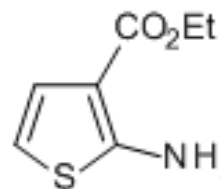
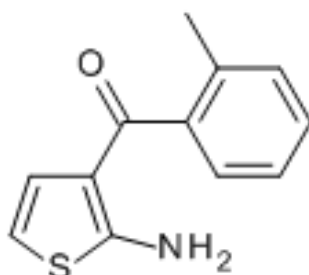
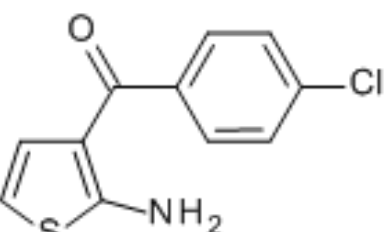
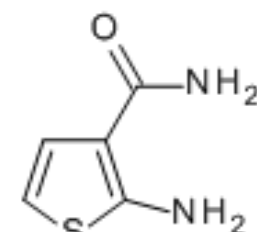
El primer paso en la reacción consiste en una condensación de Knoevenagel, pero el resto de la secuencia no se conoce con detalle:



# An Efficient Synthesis of 2-Aminothiophenes via the Gewald Reaction Catalyzed by an *N*-Methylpiperazine-Functionalized Polyacrylonitrile Fiber

L. Ma, L. Yuan, C. Xu, G. Li, M. Tao, W. Zhang, *Synthesis*, **2013**, *45*, 45-52.

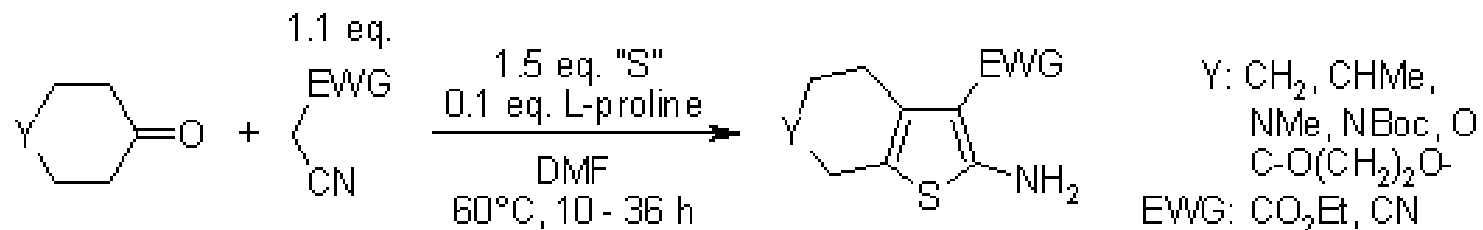


product	run:	t (h)	yield (% , isol.)	product	t (h)	yield (% , isol.)
	1	4	89		6	81
	4	4	87			
	7	4	86		5	85
	10	4	85			
		4	87			



## An Efficient One-Pot Synthesis of Substituted 2-Aminothiophenes via Three-Component Gewald Reaction Catalyzed by L-Proline

T. Wang, X.-G. Huang, J. Liu, B. Li, J.-J. Wu, K.-X. Chen, W.-L. Zhu, X.-Y. Xu, B.-B. Zeng, *Synlett*, **2010**, 1351-1354.

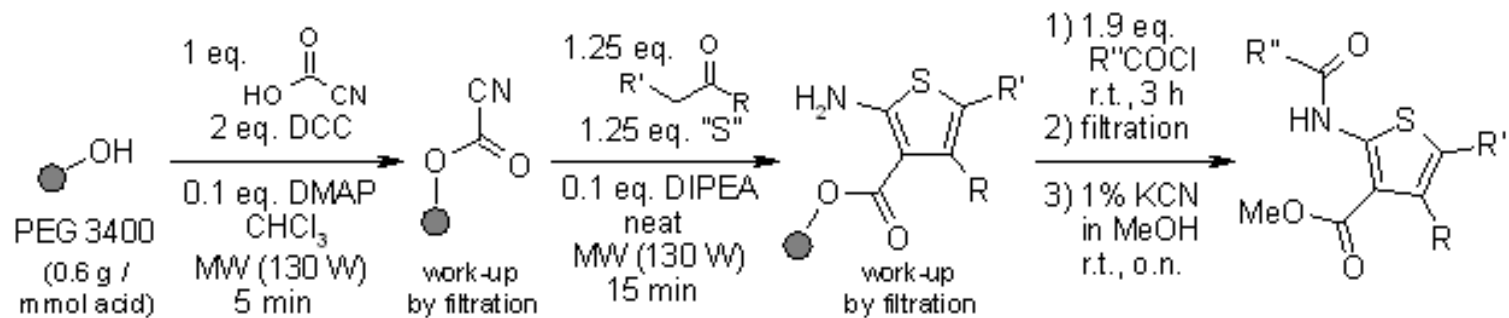


product	EWG	t (h)	yield (% , isol.)
	CO <sub>2</sub> Et	36	64
	CN	10	94
	CO <sub>2</sub> Et	20	96
	CN	10	98
	CO <sub>2</sub> Et	31	81
	CN	10	98
	CO <sub>2</sub> Et	30	29
	CN	10	79



# Synthesis of Thiophene Derivatives on Soluble Polymer-Support Using Gewald Reaction

H. Zhang, G. Yang, J. Chen, Z. Chen, *Synlett*, **2004**, 3055-3059

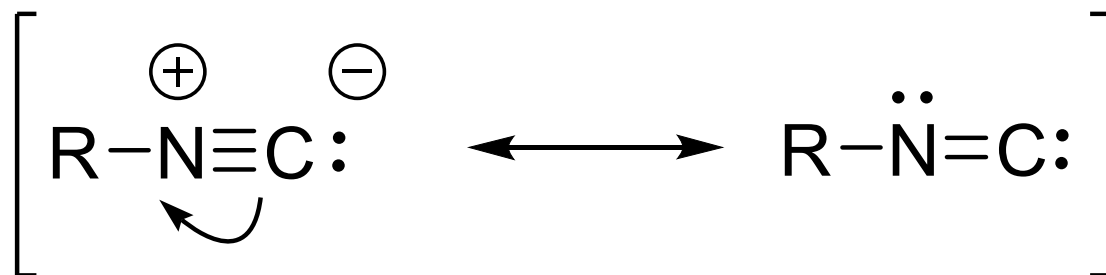


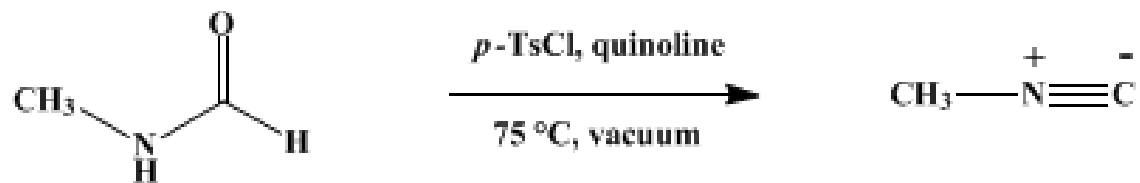
Product	R''	Yield (% , isol.)	Product	R''	Yield (% , isol.)
	Me	73		Me	48
	Ph	86		Ph	60
	Me	65		Me	79
	Ph	78		Ph	92



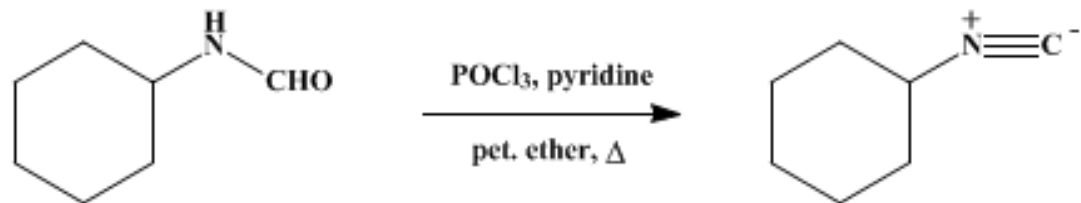
## REACCIONES MULTICOMPONENTE BASADAS EN ISOCIANURO (ISONITRILO)

Los isocianuros desempeñan un papel doble como nucleófilo y electrófilo, lo que permite llevar a cabo interesantes reacciones multicomponente. Una de las primeras reacciones multicomponente que utilizó isocianuros fue la reacción de Passerini. El mecanismo muestra cómo el isocianuro muestra reactividad ambiental. La fuerza impulsora es la oxidación de CII a CIV, lo que conduce a compuestos más estables.

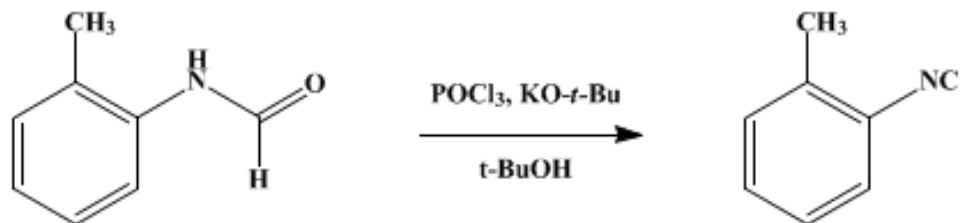




R. E. Schuster, James E. Scott, and Joseph Casanova, Jr  
*Org. Synth.* **1966**, *46*, 75  
 DOI: 10.15227/orgsyn.046.0075



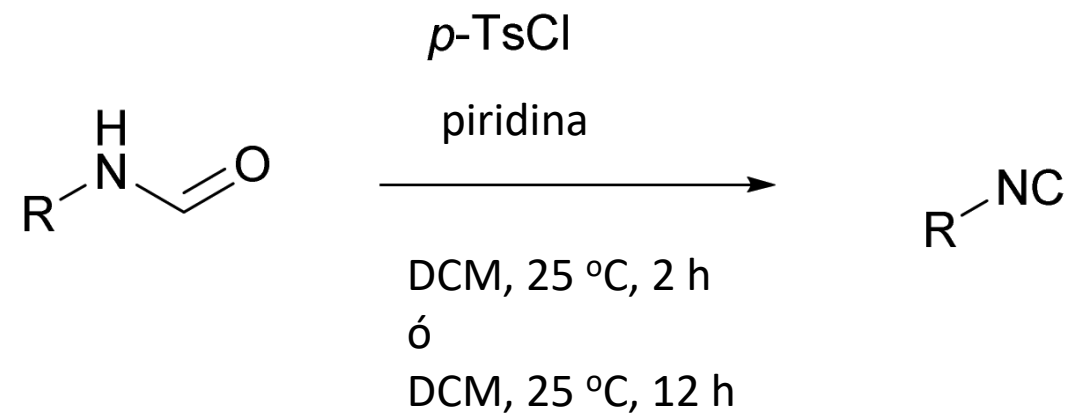
Ivar Ugi, Rudolf Meyr, Martin Lipinski, Ferdinand Bodesheim, and Friedrich Rosendahl  
*Org. Synth.* **1961**, *41*, 13  
 DOI: 10.15227/orgsyn.041.0013



Ivar Ugi and Rudolf Meyr  
*Org. Synth.* **1961**, *41*, 101  
 DOI: 10.15227/orgsyn.041.0101



## A more sustainable and highly practicable synthesis of aliphatic isocyanides



K. A. Waibel, R. Nickisch, N. Möhl, R. Seim, M. A. R. Meier  
*Green Chem.*, 2020, **22**, 933-941



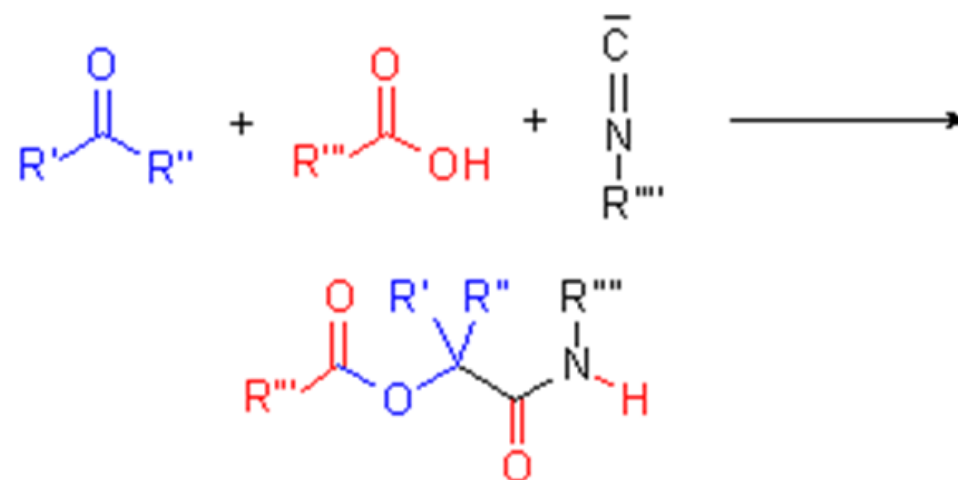
## Mario Passerini



1881-1962

## REACCIÓN DE PASSERINI

Esta reacción fue descubierta por Mario Passerini en 1921, en Florencia, Italia



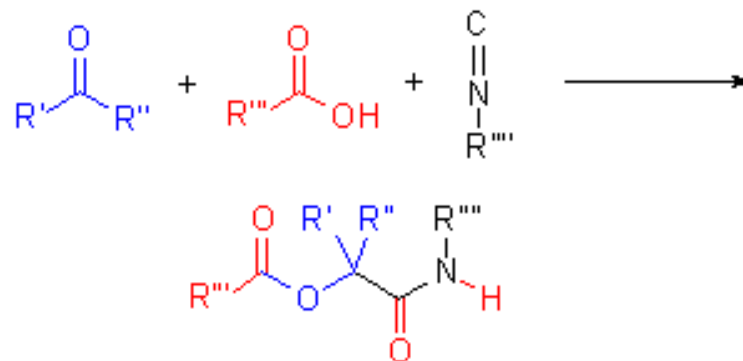
Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126–29  
Passerini, M.; Ragni, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, *61*, 964–69.





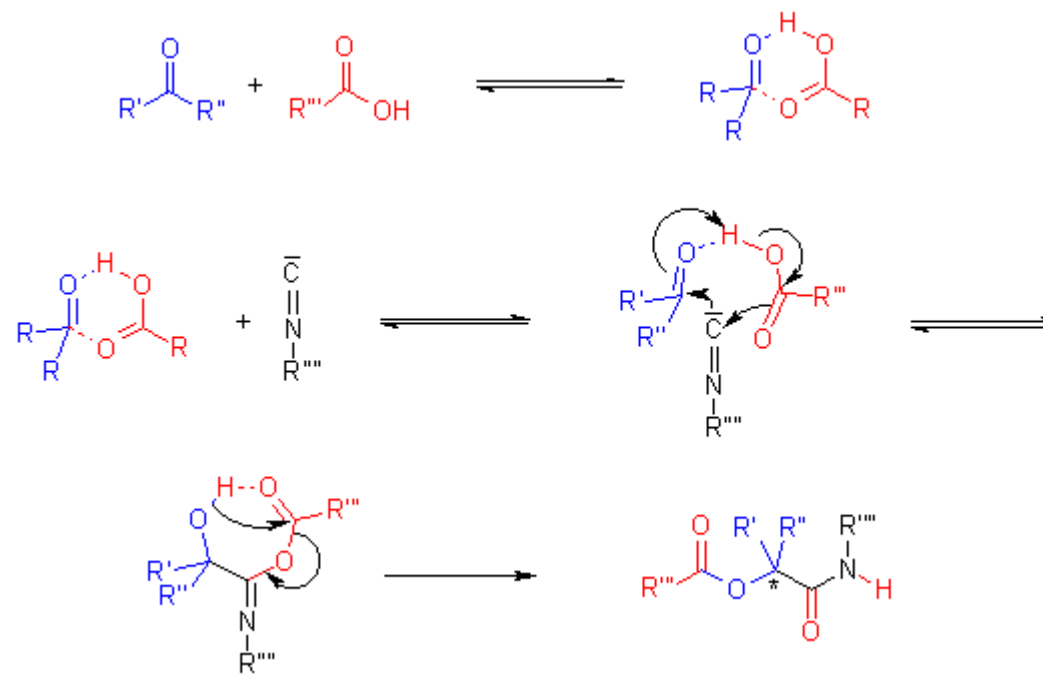
# REACCIÓN DE PASSERINI

Esta es una reacción de 3 componentes, U-3RC, entre un ácido carboxílico, un compuesto carbonílico y un isocianuro (isonitrilo) para formar  $\alpha$ -hidroxicarboxamidas



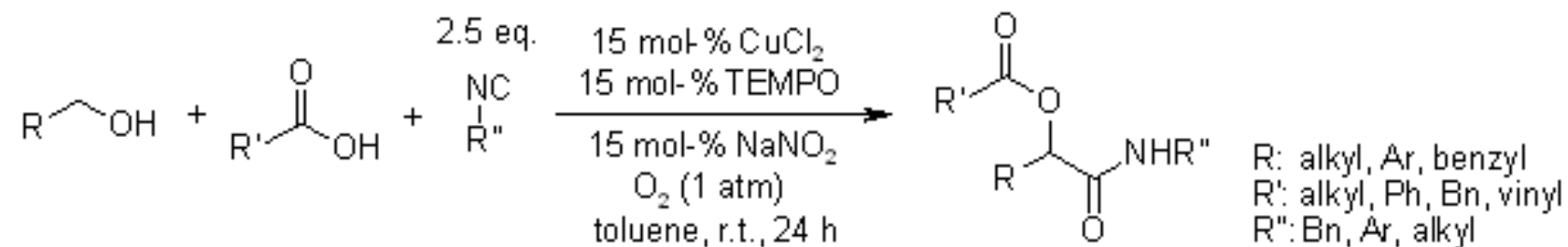
## MECANISMO DE LA REACCIÓN DE PASSERINI

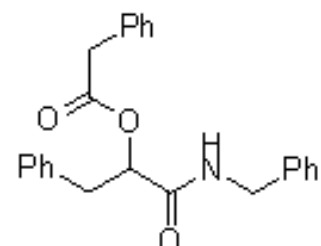
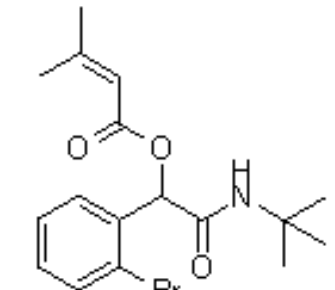
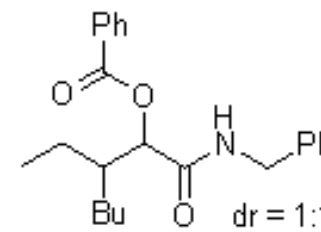
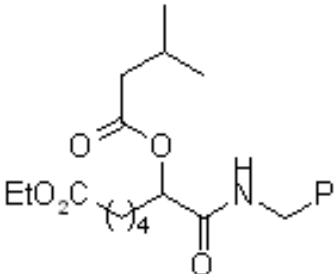
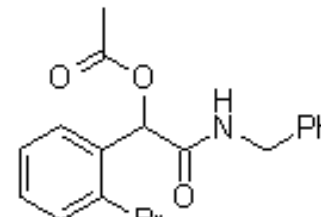
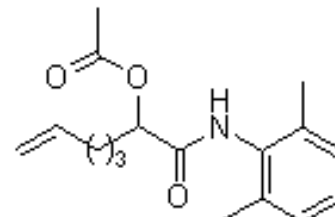
La reacción de Passerini procede rápidamente si la reacción se realiza en disolventes apróticos a temperatura ambiente. Se obtienen altos rendimientos con altas concentraciones de los materiales de partida en la mezcla de reacción. A partir de estos hallazgos, se asume que la reacción de Passerini no sigue una vía iónica. Se cree que los enlaces de hidrógeno juegan un papel crucial en la formación del supuesto estado de transición cíclico para esta reacción.



## Passerini Three-Component Reaction of Alcohols under Catalytic Aerobic Oxidative Conditions

J. Brioché, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1432-1435

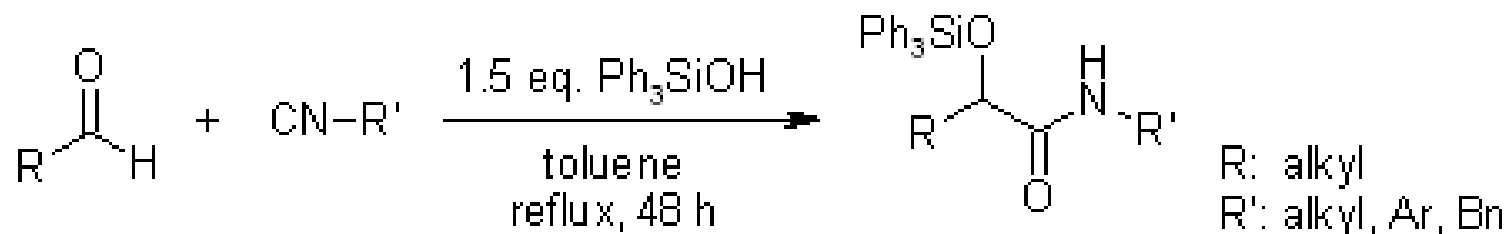


product	yield (% , isol.)	product	yield (% , isol.)
	75		61
	81		60
	80		60



## O-Silylative Passerini Reaction: A New One-Pot Synthesis of $\alpha$ -Siloxyamides

T. Soeta, Y. Kojima, Y. Ukaji, K. Inomata, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4280-4283.

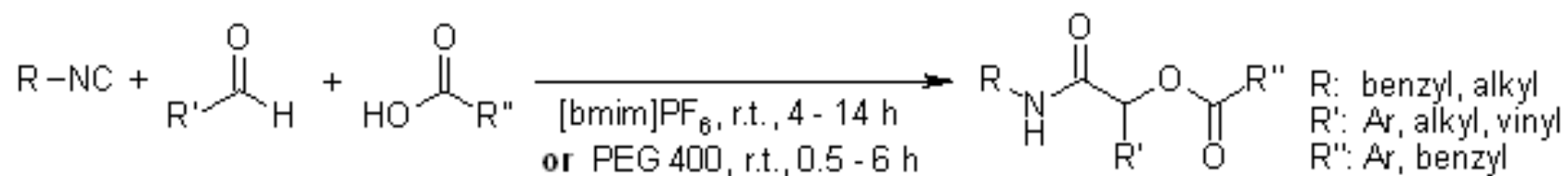


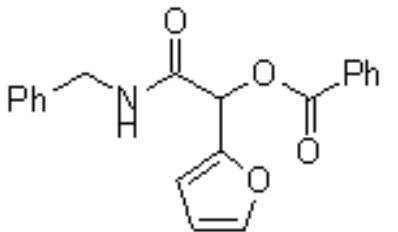
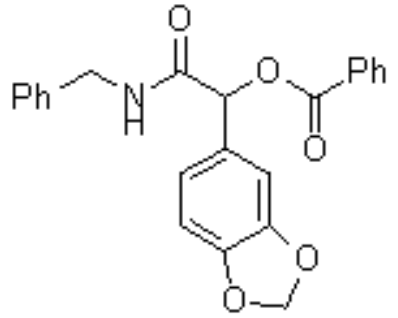
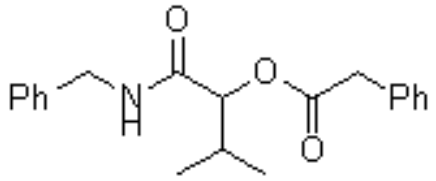
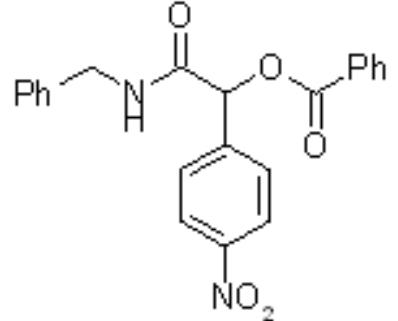
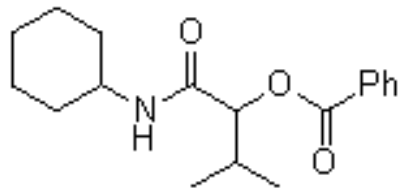
product	yield (% , isol.)	product	yield (% , isol.)
	83		85
	89		84
	61		



## Revisiting the Passerini Reaction under Eco-Friendly Reaction Conditions

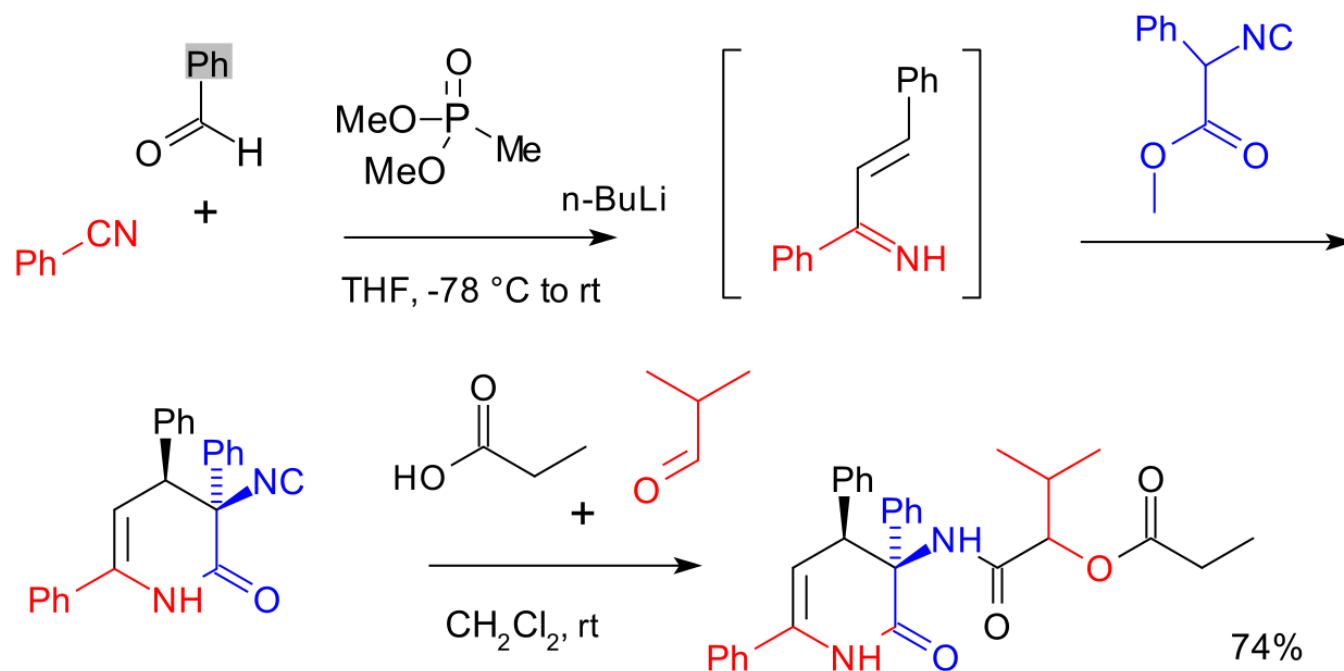
C. K. Z. Andrade, S. C. S. Takada, P. A. Z. Suarez, M. B. Alves, *Synlett*, **2006**, 1539-1541.



Product	Solvent	t (h)	Yield (% , isol.)	Product	Solvent	t (h)	Yield (% , isol.)
	[bmim]PF <sub>6</sub>	14	58		[bmim]PF <sub>6</sub>	14	56
	PEG 400	6	70		PEG 400	6	60
	[bmim]PF <sub>6</sub>	14	86		[bmim]PF <sub>6</sub>	14	35
	PEG 400	6	93		PEG 400	6	70
	[bbim]BF <sub>4</sub>	4	78				
	PEG 400	0.5	92				



La reacción de Passerini se utiliza en muchas reacciones multicomponente. Por ejemplo, en la síntesis de un depsipéptido, la reacción de Passerini fue precedida por una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons:



*A Flexible Six-Component Reaction To Access Constrained Depsipeptides Based on a Dihydropyridinone Core* Monica Paravidino, Rachel Scheffelaar, Rob F. Schmitz, Frans J. J. de Kanter, Marinus B. Groen, Eelco Ruijter, and Romano V. A. Orru *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10239–42

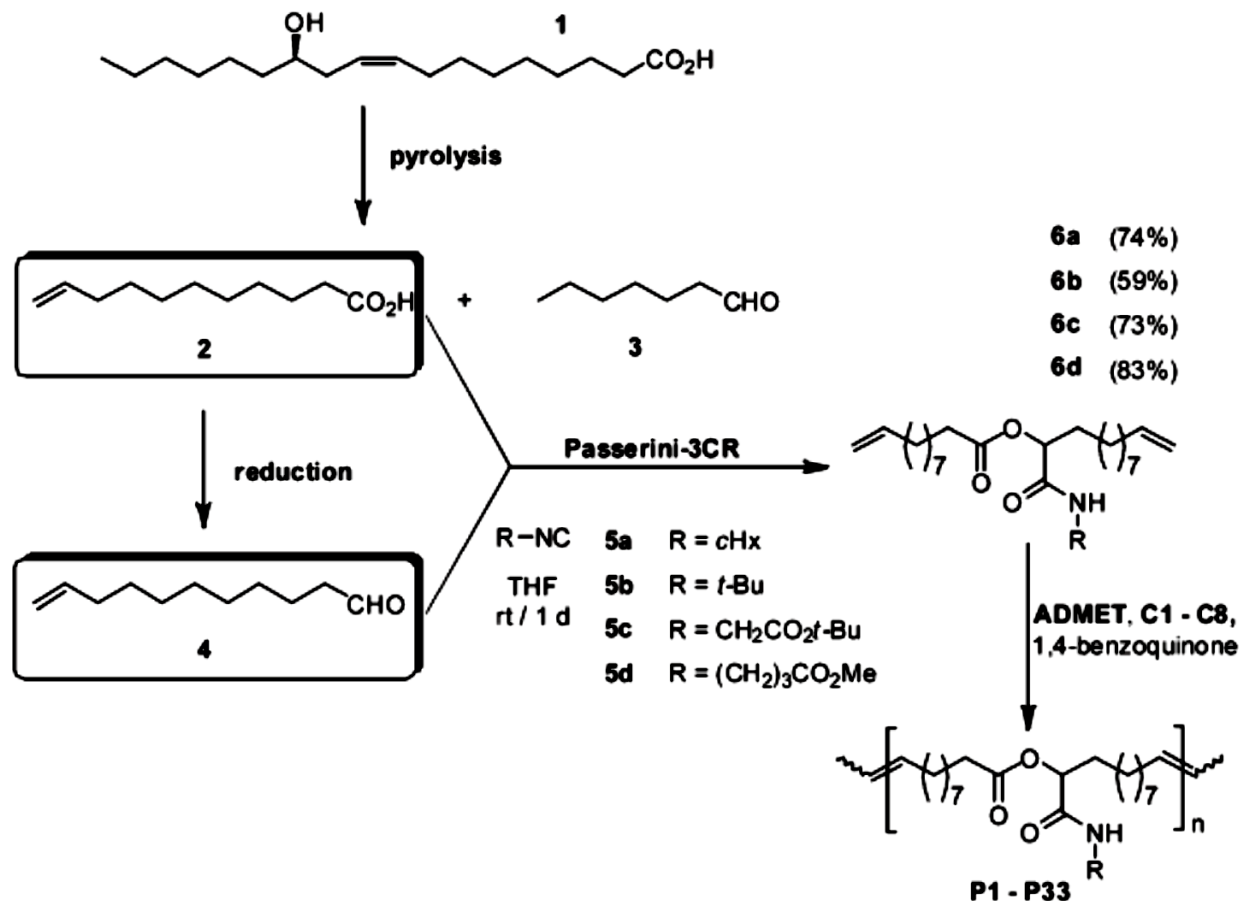
SEMINARIO



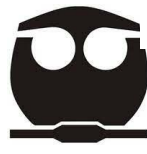
# Introducing Multicomponent Reactions to Polymer Science: Passerini Reactions of Renewable Monomers

Kreye, O.; Tóth, T.; Meier,  
M. J. Am. Chem. Soc., **2011**,  
133 (6), pp 1790–  
1792 doi:[10.1021/ja1113003](https://doi.org/10.1021/ja1113003)

SEMINARIO



**Figure 1.** Products of pyrolysis of ricinoleic acid (1), their use for Passerini-3CRs to prepare monomers 6a–d, and subsequent ADMET polymerization of these monomers.

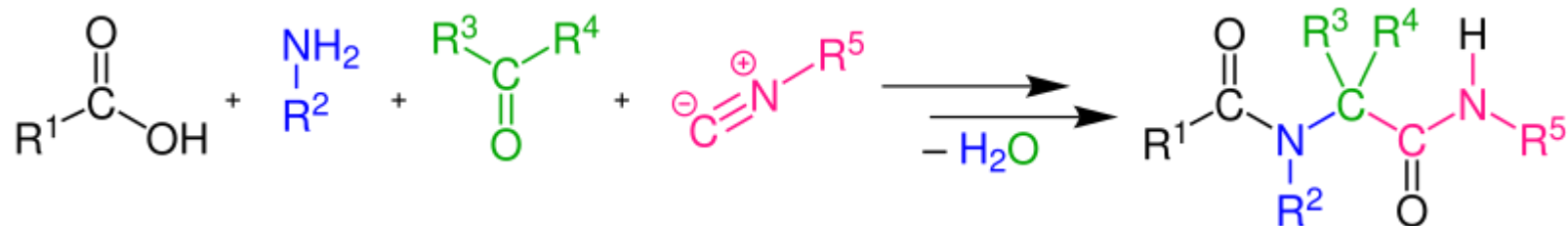
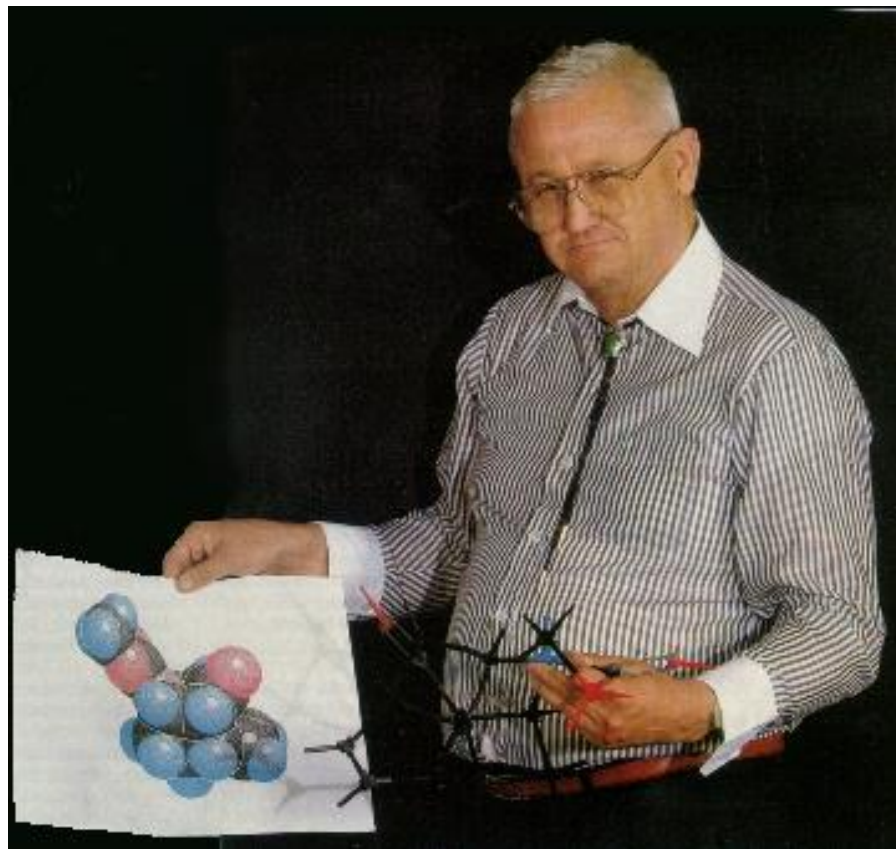


# REACCIÓN DE UGI



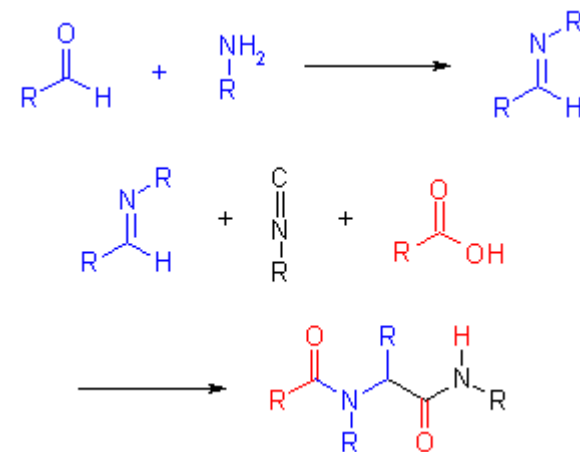
**Ivar Karl Ugi**  
(1930 – 2005)

Químico alemán nacido en Estonia



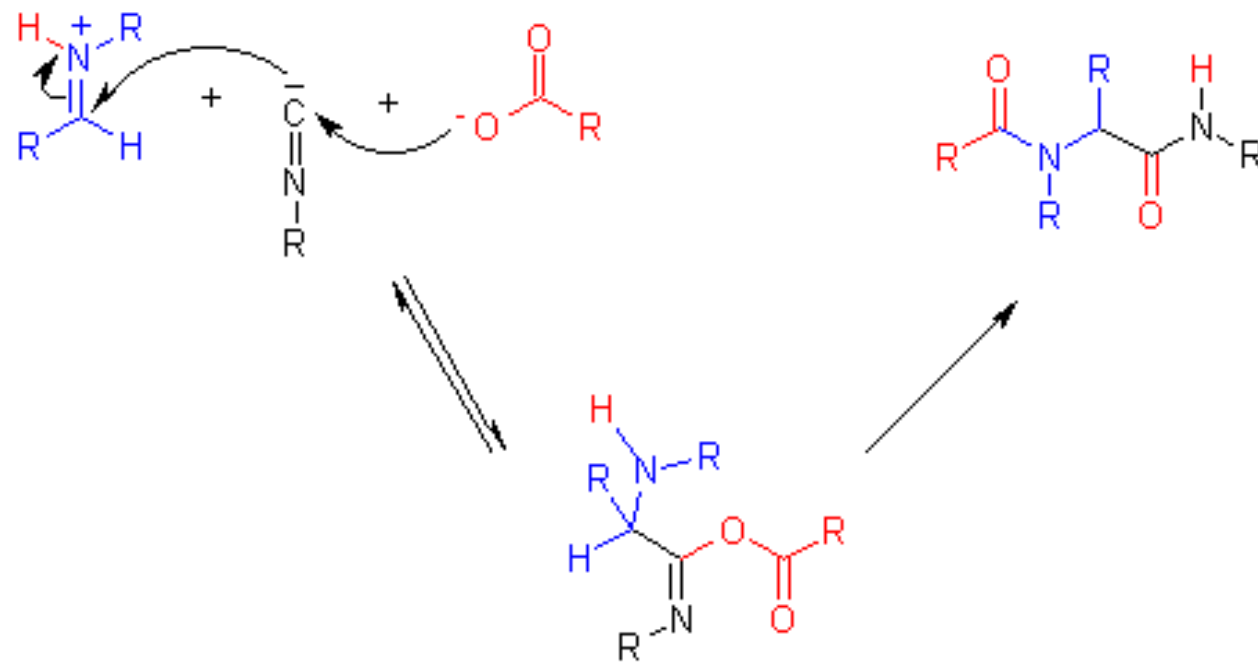
## REACCIÓN DE UGI

La condensación Ugi de cuatro componentes (U-4RC) entre un aldehído, una amina, un ácido carboxílico y un isocianuro, permite la preparación rápida de derivados de  $\alpha$ -amino-acilamida. Los productos de la reacción de Ugi pueden ejemplificar una amplia variedad de patrones de sustitución y constituyen peptidomiméticos que tienen aplicaciones farmacéuticas potenciales. Por tanto, esta reacción es muy importante para generar bibliotecas de compuestos para llevar a cabo DOS (síntesis orgánica dirigida a la diversidad)

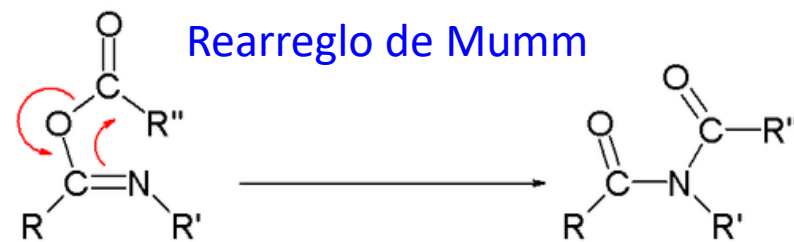
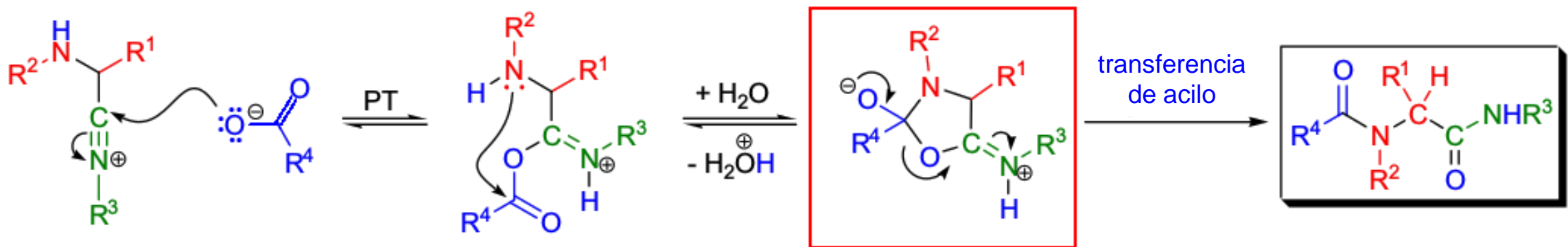
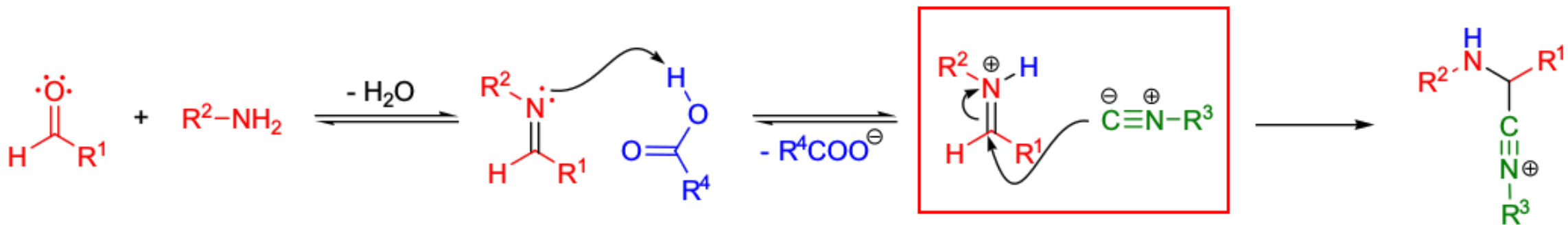


## MECANISMO DE LA REACCIÓN DE UGI

Se cree que el mecanismo implica la formación previa de una imina por condensación de la amina con el aldehído, seguida de la adición del oxígeno del ácido carboxílico y del carbono imino a través del carbono del isocianuro; la isoamida acilada resultante se reorganiza mediante transferencia de acilo para generar el producto final.







El rearrreglo de **Mumm** describe una transferencia de grupo acilo [1.3] (O-N) de un acilamidato (o isoimida) para formar una amida:

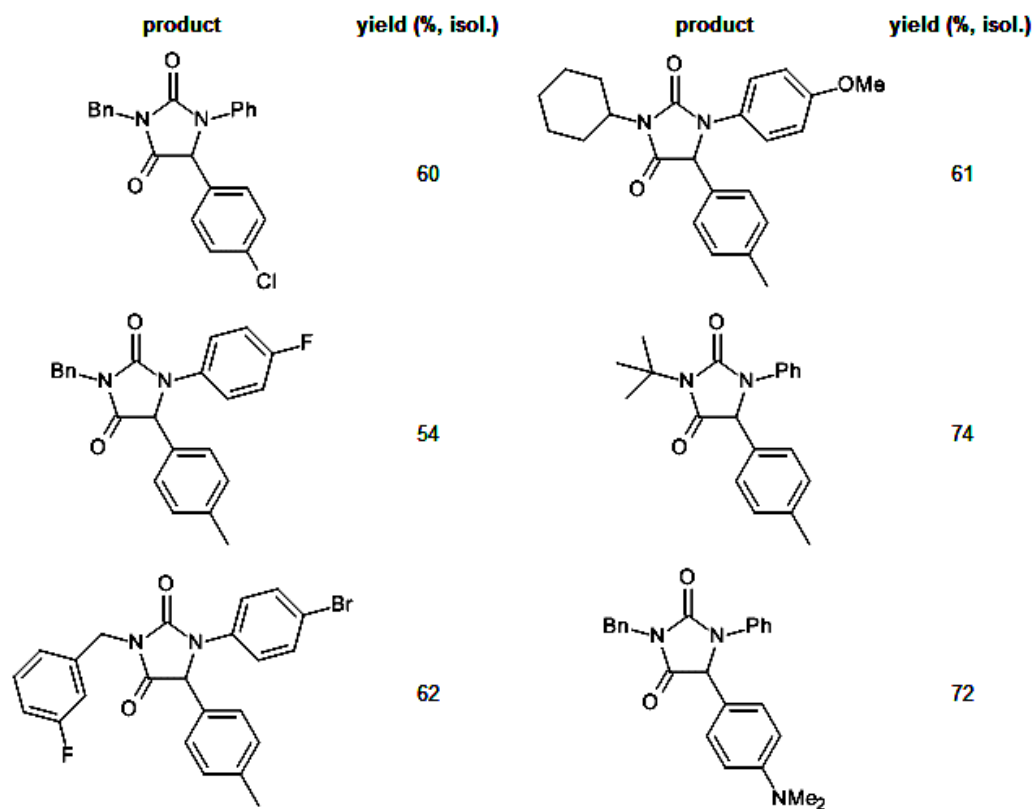
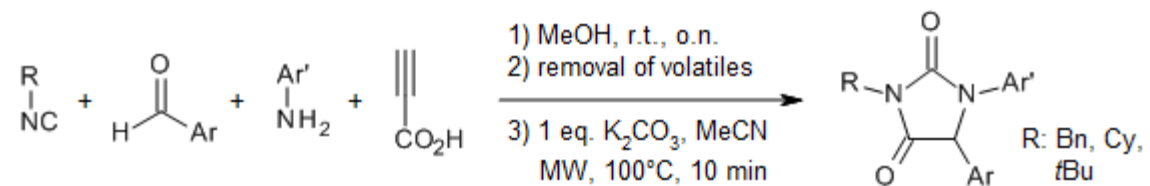


- Mumm, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 886-893
- S. Paul Schwarz *Preparation of acyclic isoimides and their rearrangement rates to imides* *J. Org. Chem.*; **1972**; 37(18), 2906 - 2908



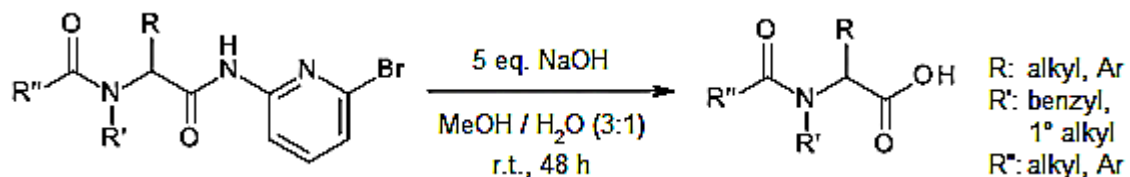
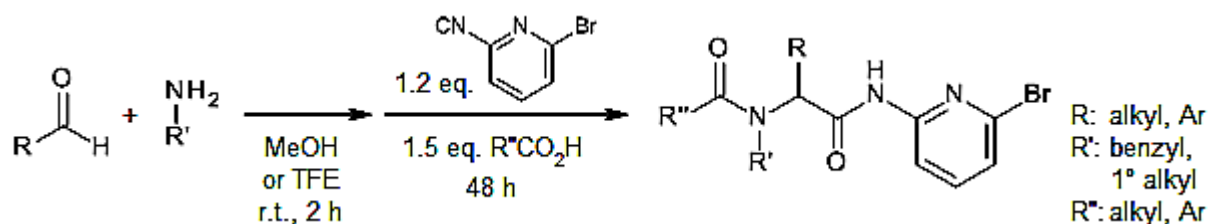
## Facile Construction of Hydantoin Scaffolds via a Post-Ugi Cascade Reaction

Z.-G. Xu, Y. Ding, J.-P. Meng, D.-Y. Tang, Y. Li, J. Lei, C. Xu, Z.-Z. Chen, *Synlett*, **2018**, 29, 2199-2202.



## 2-Bromo-6-isocyanopyridine as a Universal Convertible Isocyanide for Multicomponent Chemistry

G. van der Heiden, J. A. W. Jong, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 984-987.

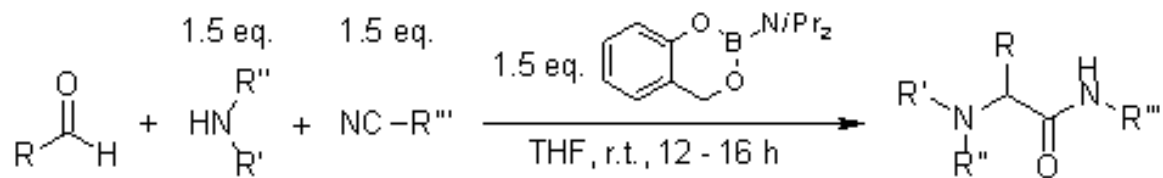


Ugi product	solvent	yield (% (%, isol.)	acid (% (%, isol.)
	TFE	80	99
	MeOH	58	99
	TFE	70	99



## Acid-Free, Aminoborane-Mediated Ugi-Type Reaction Leading to General Utilization of Secondary Amines

Y. Tanaka, T. Hasui, M. Suginome, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4407-4410.



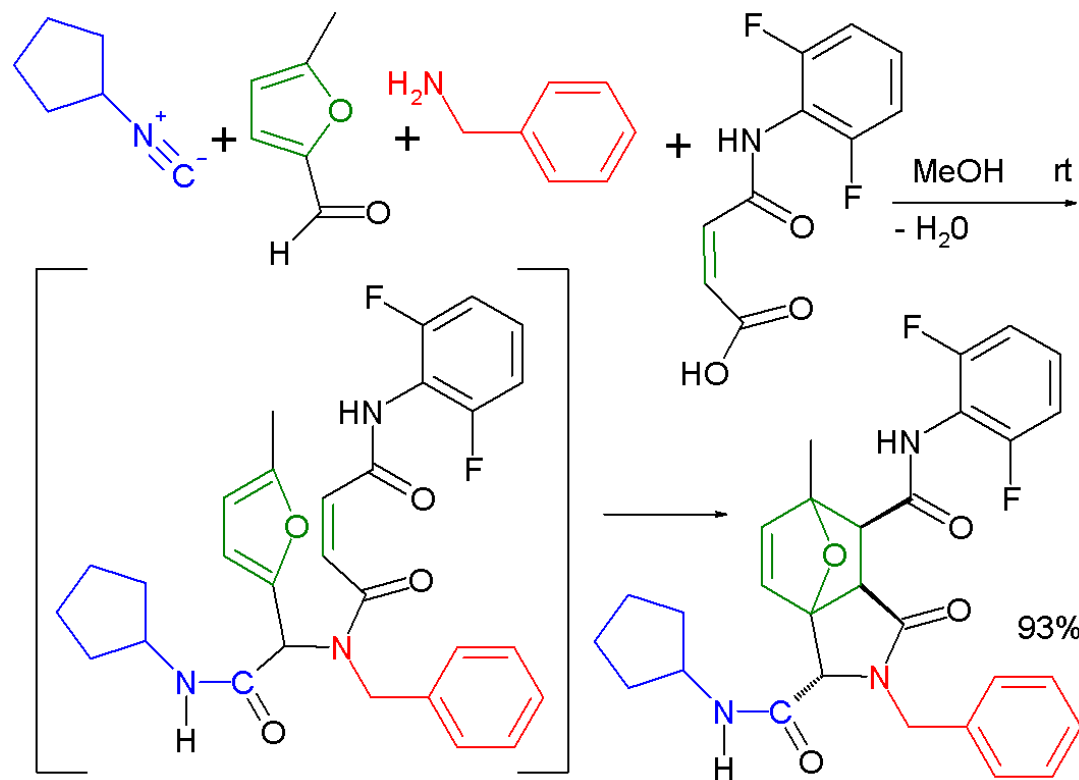
product	yield (% , isol.)	product	yield (% , isol.)
	94		83
	87		96
	61		65
	85		94
	58		96
			88



## Ugi–Diels–Alder reaction

Ilyin A, Kysil V, Krasavin M, Kurashvili I, Ivachtchenko AV. "Complexity-enhancing acid-promoted rearrangement of tricyclic products of tandem Ugi 4CC/intramolecular Diels-Alder reaction". *The Journal of Organic Chemistry*. **2006**, 71 (25): 9544–7

SEMINARIO



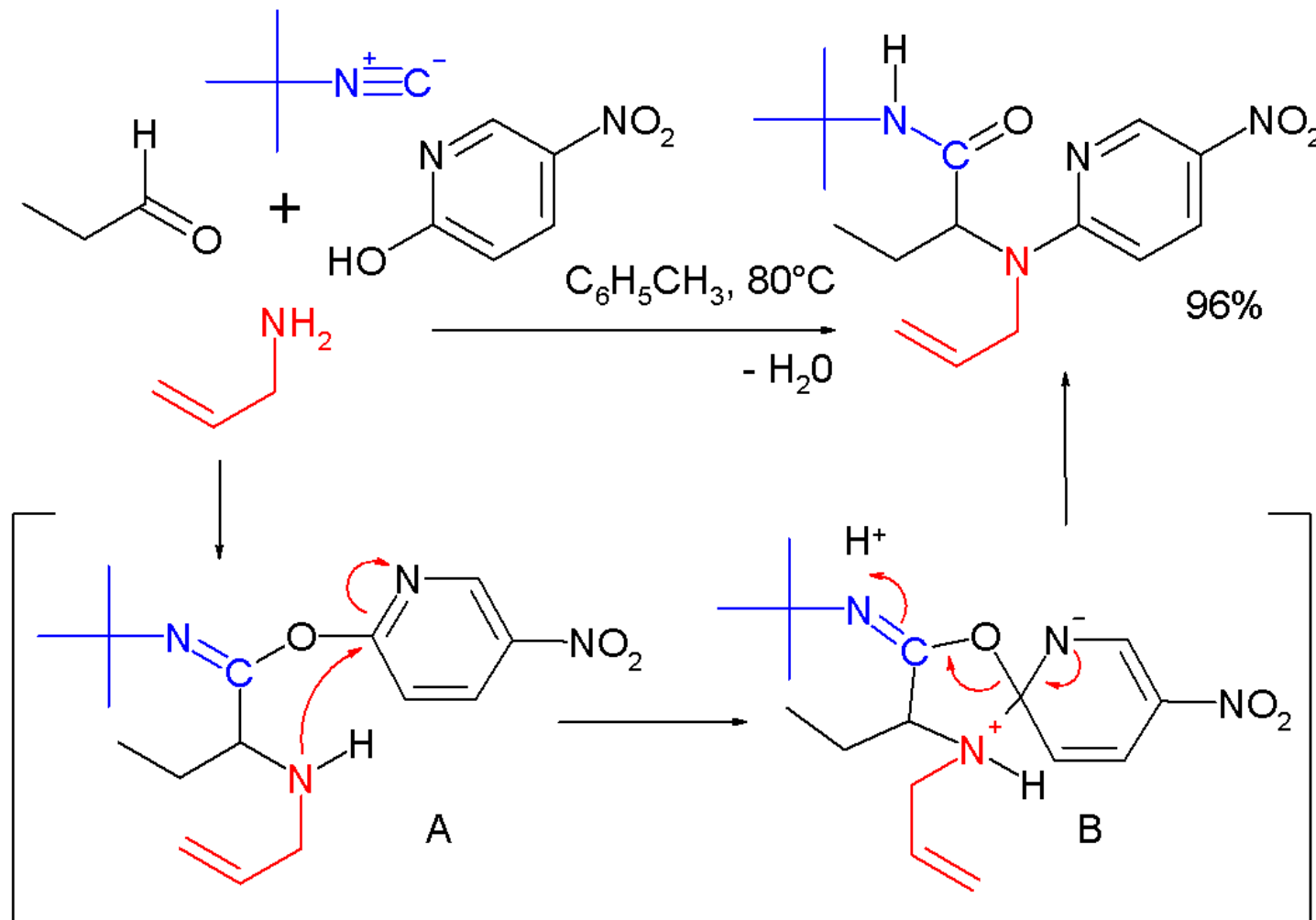
[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8c/Ugi\\_Diels\\_Alder\\_reaction.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8c/Ugi_Diels_Alder_reaction.png)



## Ugi–Smiles reaction

El Kaim L, Gizolme M, Grimaud L, Oble J. "Direct access to heterocyclic scaffolds by new multicomponent Ugi–Smiles couplings". *Organic Letters*, 2006, 8 (18): 4019–21.

SEMINARIO



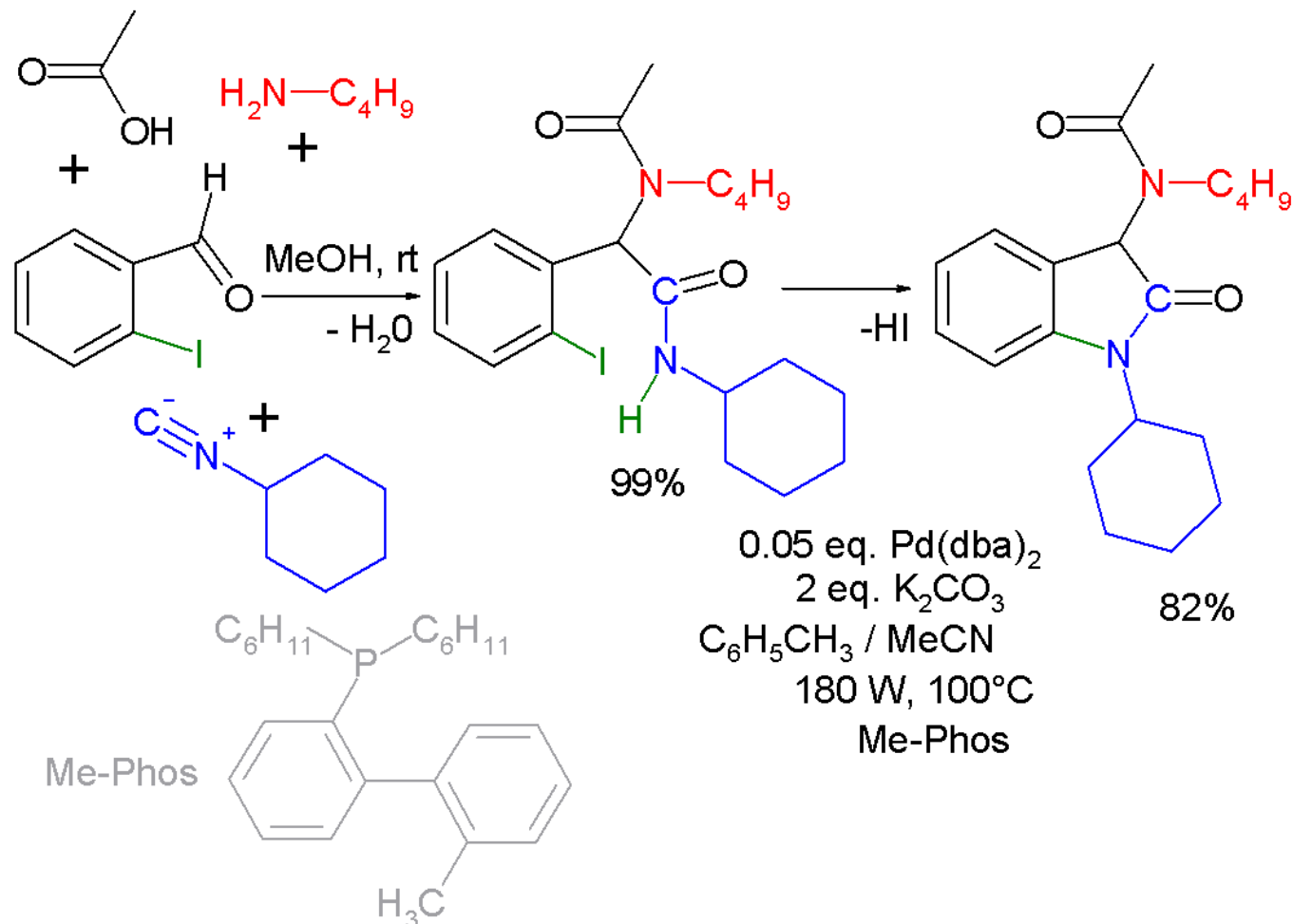
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/53/Ugi-Smiles-reaction.png>



## Ugi-Buchwald-Hartwig reaction

Bonnaterre F, Bois-Choussy M, Zhu J. "Rapid access to oxindoles by the combined use of an Ugi four-component reaction and a microwave-assisted intramolecular Buchwald-Hartwig amidation reaction". *Organic Letters*. 2006, 8 (19): 4351-4.

SEMINARIO



[https://en.wikipedia.org/wiki/Ugi\\_reaction#/media/File:Ugi\\_Buchwald-Hartwig\\_reaction.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Ugi_reaction#/media/File:Ugi_Buchwald-Hartwig_reaction.png)



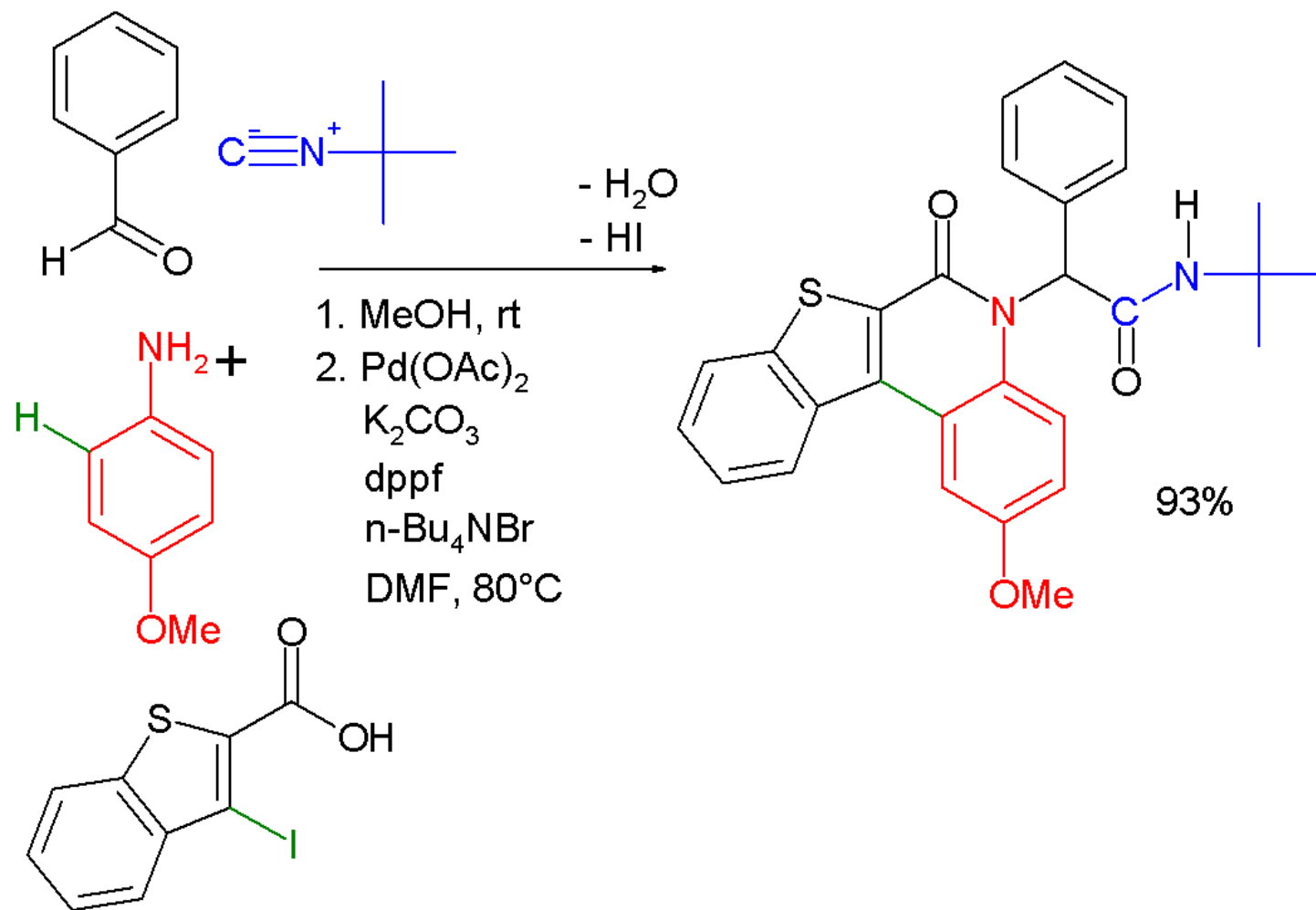


## Ugi-Heck reaction

Ma Z, Xiang Z, Luo T, Lu K, Xu Z, Chen J, Yang Z. "Synthesis of functionalized quinolines via Ugi and Pd-catalyzed intramolecular arylation reactions".

Journal of Combinatorial Chemistry, **2006**, 8 (5): 696–704.

SEMINARIO



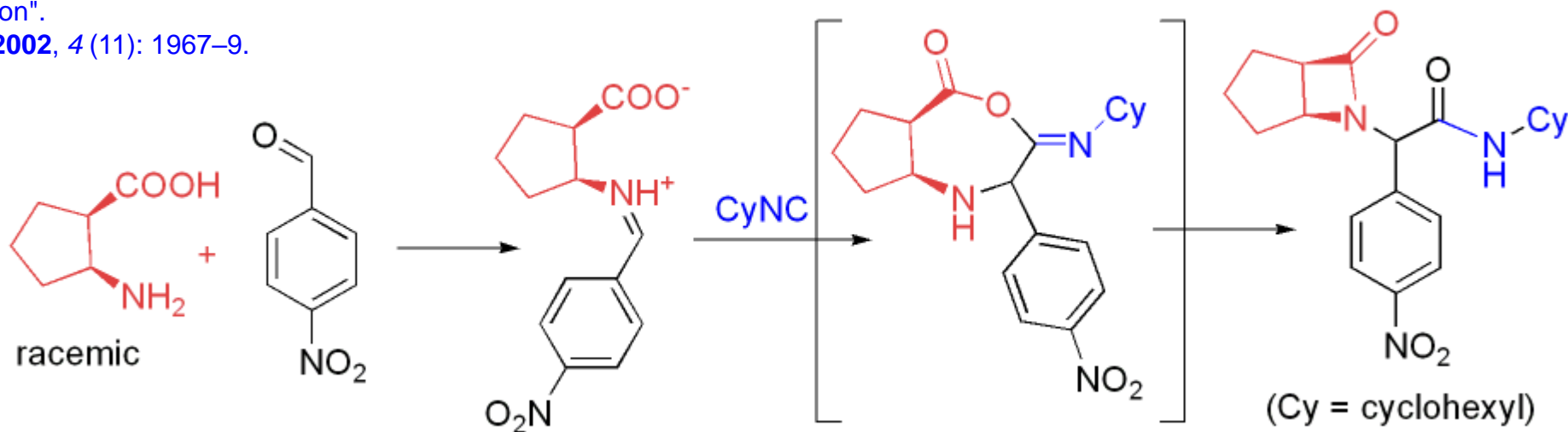
[https://en.wikipedia.org/wiki/Ugi\\_reaction#/media/File:Ugi-Heck-reaction.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Ugi_reaction#/media/File:Ugi-Heck-reaction.png)



## COMBINACIÓN DE AMINA Y ÁCIDO CARBOXÍLICO ( $\alpha$ -AMINOÁCIDO)

Varios grupos de investigación han utilizado  $\beta$ -aminoácidos en la reacción de Ugi para preparar  $\beta$ -lactámicos. Este enfoque se basa en la transferencia de acilo en el reordenamiento de Mumm para formar el anillo de cuatro miembros. La reacción transcurre con un rendimiento moderado a temperatura ambiente en metanol, con formaldehído o una variedad de aril aldehídos. Por ejemplo, el *p*-nitrobenzaldehído reacciona para formar la  $\beta$ -lactama que se muestra con un rendimiento del 71% como una mezcla diastereomérica 4: 1:

Gedey S, Van der Eycken J, Fülöp F.  
"Liquid-phase combinatorial synthesis  
of alicyclic  $\beta$ -lactams via Ugi four-  
component reaction".  
Organic Letters. **2002**, 4 (11): 1967–9.



[https://en.wikipedia.org/wiki/Ugi\\_reaction#/media/File:UgiBetaLactam.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Ugi_reaction#/media/File:UgiBetaLactam.png)

SEMINARIO



Srivastava y colaboradores reportaron la síntesis *one-pot* de quinolinas fusionadas **A** por medio de una reacción tipo Povarov en medio ácido.<sup>1</sup>

El grupo de investigación de Xu documentó la obtención de oxazepino-isoquinolinas **B** por medio de una ciclación intramolecular en medio básico asistido por irradiación en microondas.<sup>2</sup>

El Kaïm, Miranda y colaboradores reportaron la obtención de lactamas de 8 miembros **C** a partir de una reacción radicalaria empleando aductos de Ugi que poseen un grupo xantato. De igual manera, se han reportado *post*-transformaciones para la obtención de pirrolo-benzodiazepinas **D** vía una reducción de grupo nitro y una posterior ciclación intramolecular por el grupo de García-Valverde,<sup>3</sup>

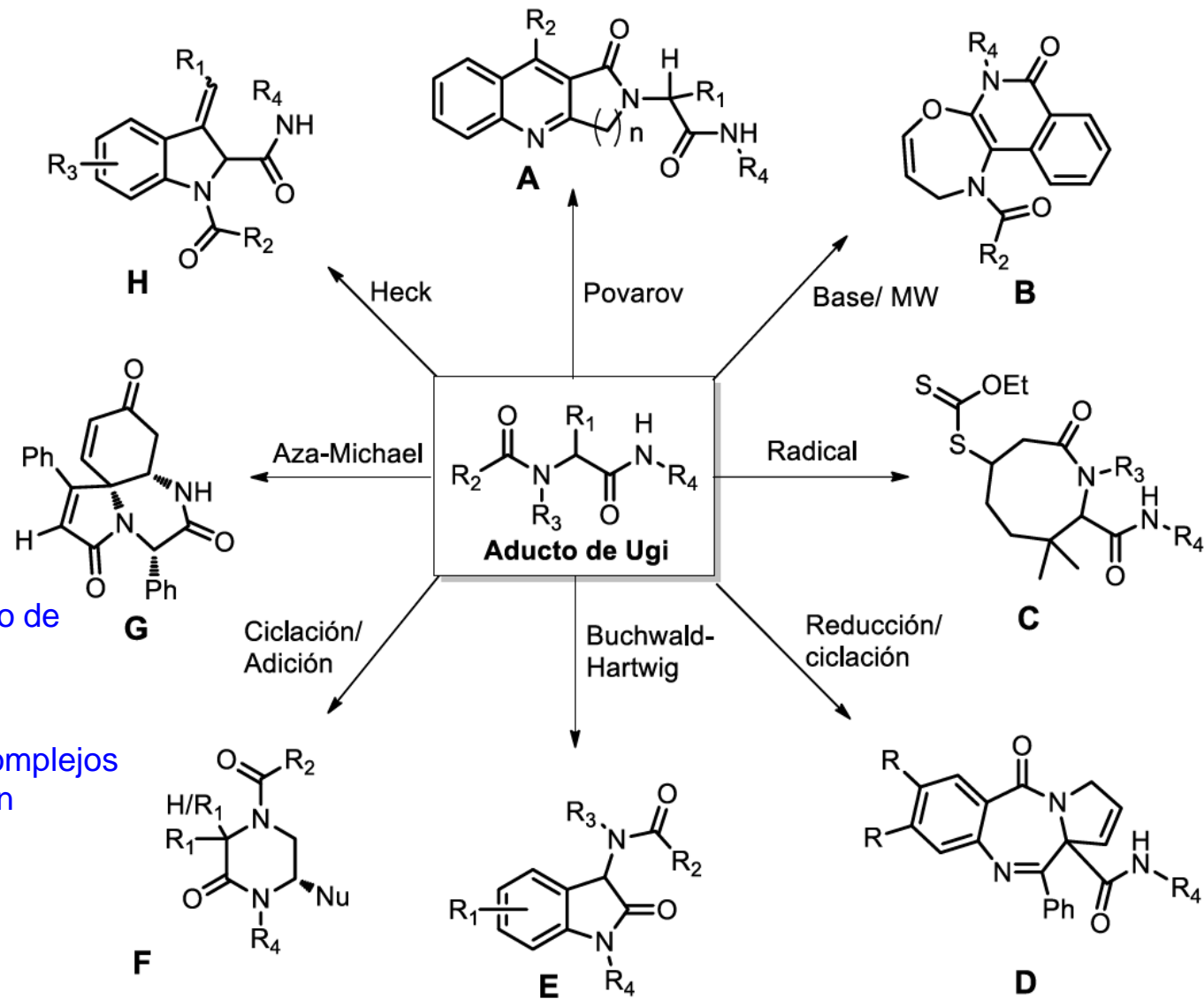
El acceso a 2-indolonas **E** mediante una reacción de amidación intramolecular de Buchwald-Hartwig por el grupo de Zhu,<sup>4</sup>

Además de la obtención de piperazinonas **F** empleando un proceso de ciclación y adición nucleofílica.<sup>5</sup>

De manera complementaria, en 2016 Srivastava y colaboradores reportaron un protocolo para la obtención de sistemas tricíclicos complejos **G** que involucra un proceso en cascada regioselectiva Ugi/ciclación *ipso*/ciclación Aza-Michael<sup>6</sup>

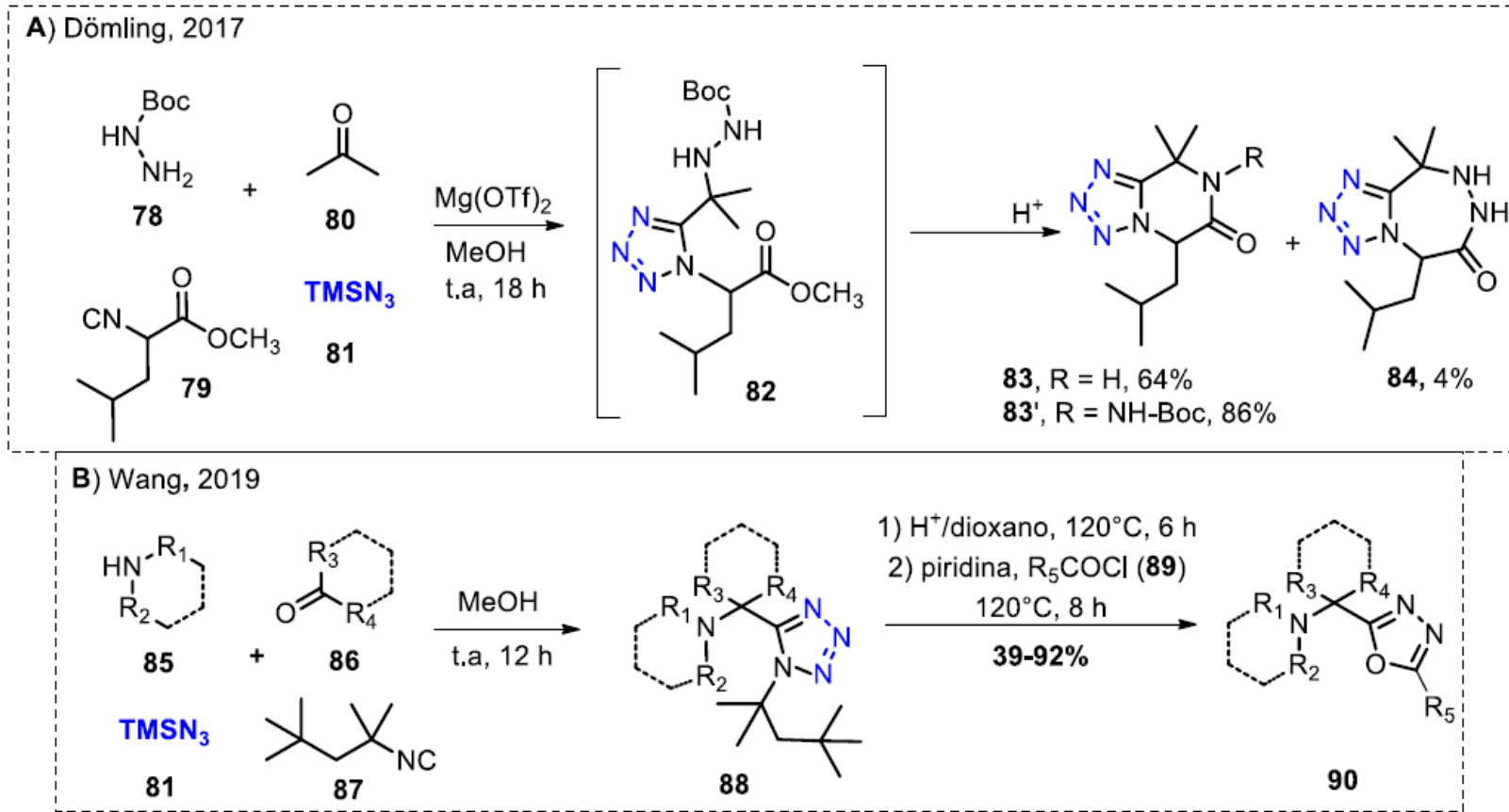
En 2006, Kalinski reportó una metodología que involucra una secuencia Ugi/Heck para la obtención de 3-alquenil-indolinas poli-sustituidas **H**.<sup>7</sup>

## VERSATILIDAD DE LA REACCIÓN DE UGI



1. Ghoshal, A.; Yugandhar, D.; Nanubolu, J. B.; Srivastava, A. K. *ACS Comb. Sci.* **2017**, *19*, 600-608.
2. Li, Y.; Meng, J.-P.; Lei, J.; Chen, Z.-Z.; Tang, D.-Y.; Zhu, J.; Zhang, J.; Xu, Z.-G. *ACS Comb. Sci.* **2017**, *19*, 324-330.
3. Pertejo, P.; Carreira-Barral, I.; Peña-Calleja, P.; Quesada, R.; García-Valverde, M. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2291-2302.
4. Bonnaterre, F.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Org. Lett.* **2006**, *8*, 4351-4354.
5. Tripathi, S.; Ambule, M. D.; Srivastava, A., K. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6910–6923.
6. Yugandhar, D.; Kuriakose, S.; Nanubolu, J. B.; Srivastava, A. K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1040-1043.
7. Kalinski, C.; Umkeher, M.; Schmidt, J.; Ross, G.; Burdack, C.; Hiller, W.; Hoffman, S. D.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4683-4687





Una variante interesante en este campo es la reacción de **Ugi-tetrazol**, la cual emplea trimetilsililazida **81** como reactivo clave. Por ejemplo, el grupo de investigación de Dömling utilizó esta reacción para construir el aducto de Ugi **82**, el cual fue transformado a un tetrazol fusionado **83** y **83'** en buen rendimiento vía un proceso de desprotección/ciclación intramolecular en medio ácido (Esquema 15, **A**).<sup>1</sup> Posteriormente, el mismo autor documentó la obtención de 1,3,4-oxadiazoles **90** empleando un proceso de hidrólisis/cicloadición de Huisgen mediado por ácido y cloruros de ácido **89** a partir del aducto de Ugi **88** (Esquema 15, **B**).<sup>2</sup>

1) Wang, Y.; Patil, P.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tluscik, J.; Dömling, A. *ACS Comb. Sci.* **2017**, *19*, 193-198.

2) Wang, Q.; Mgimpatsang, K. C.; Konstantinidou, M.; Shishkina, S. V.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7320- 7323.



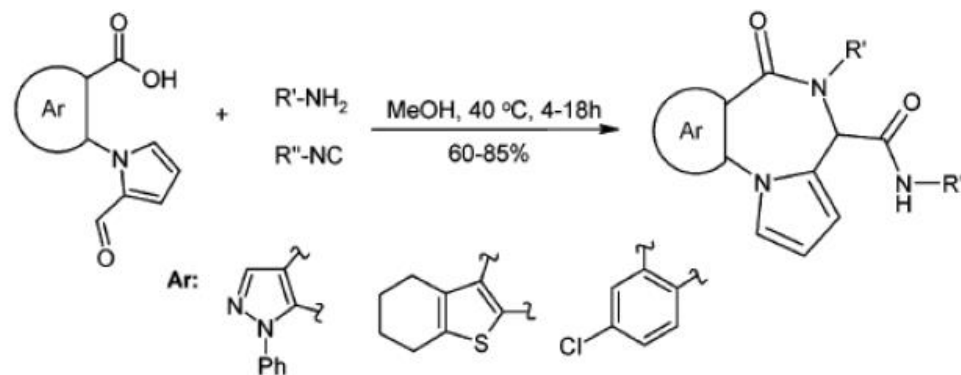
# New Four-Component Ugi-Type Reaction. Synthesis of Heterocyclic Structures Containing a Pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepine Fragment

Alexey P. Ilyn,<sup>†</sup> Andrey S. Trifilenkov,<sup>‡</sup>  
Julia A. Kuzovkova,<sup>‡</sup> Sergey A. Kutepov,<sup>‡</sup>  
Alexandre V. Nikitin,<sup>‡</sup> and Alexandre V. Ivachtchenko<sup>\*,†</sup>

*ChemDiv, Inc., 11558 Sorrento Valley Rd., Suite 5,  
San Diego, California, 92121, and Department of Organic  
Chemistry, Chemical Diversity Research Institute,  
114401 Khimki, Moscow Reg., Russia*

*av@chemdiv.com*

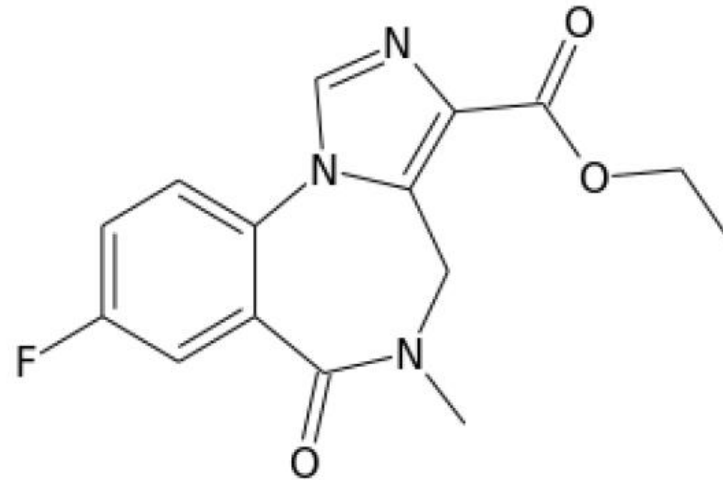
*Received October 12, 2004*



Ilyn, A. P. ; Trifilenkov S. A.; Kuzovkova, J. A.; Kutepov, S. A. ; Nikitin, A. V. & Ivachtchenko, A. V. (2005), *J. Org. Chem.*, 70, 1478-1481



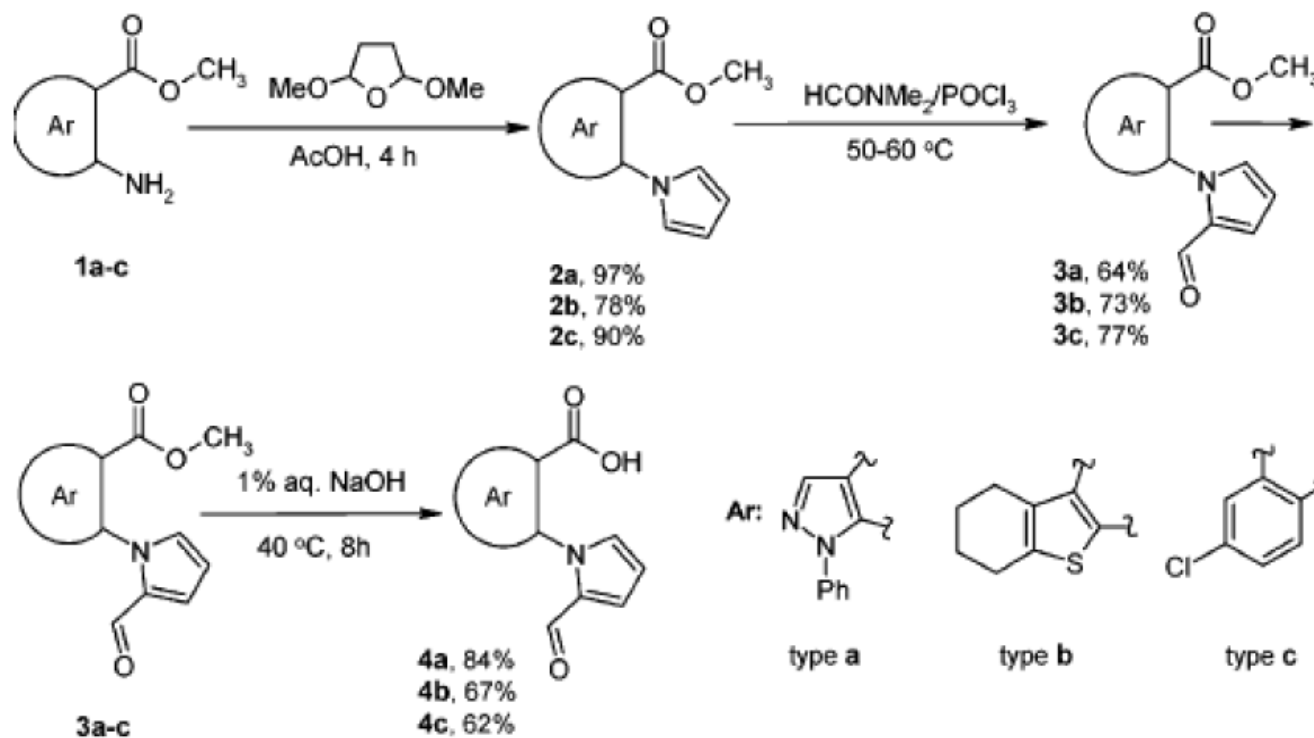
# Flumazenil



Ilyn AP, Trifilenkov AS, Kuzovkova JA, Kutepov SA, Nikitin AV, Ivachtchenko AV  
**New four-component Ugi-type reaction. Synthesis of heterocyclic structures containing a pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepine fragment**  
**The Journal of Organic Chemistry**, 31 Jan 2005, 70(4):1478-1481  
DOI: 10.1021/jo048204b

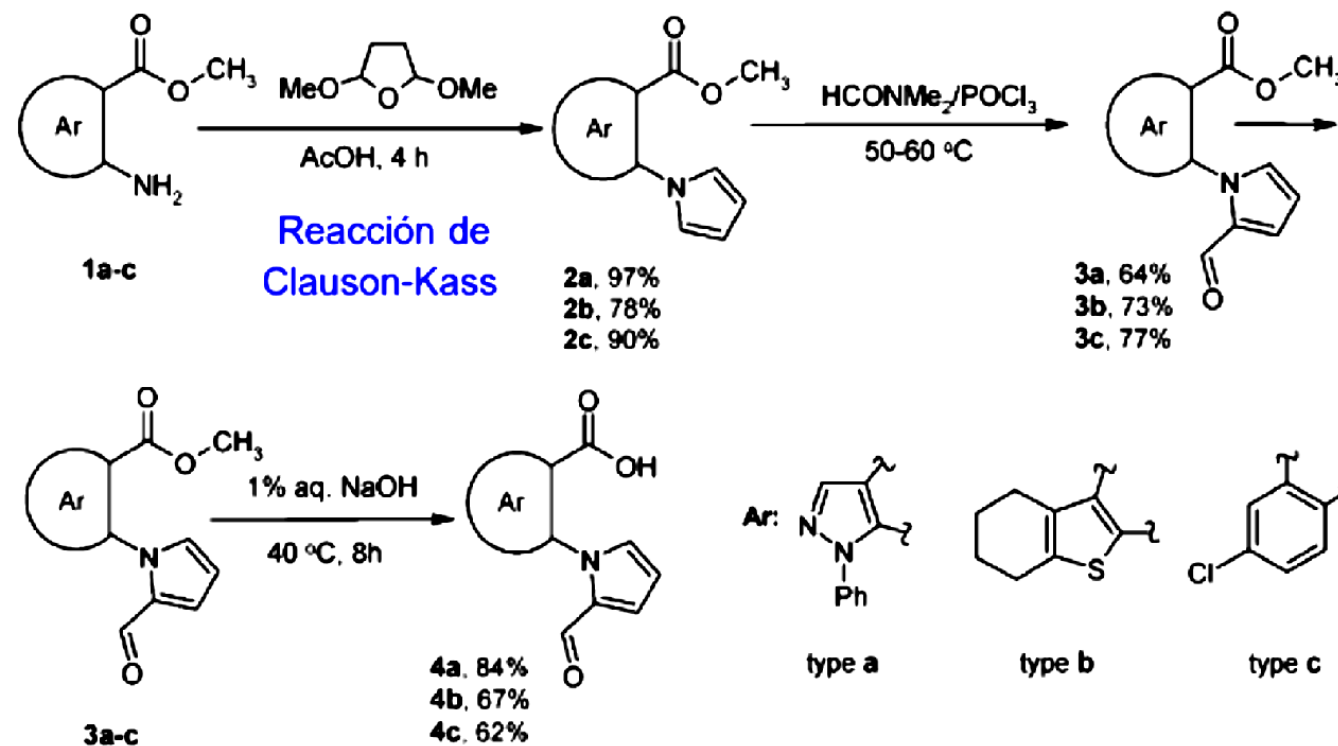


# Síntesis de reactivos bifuncionales

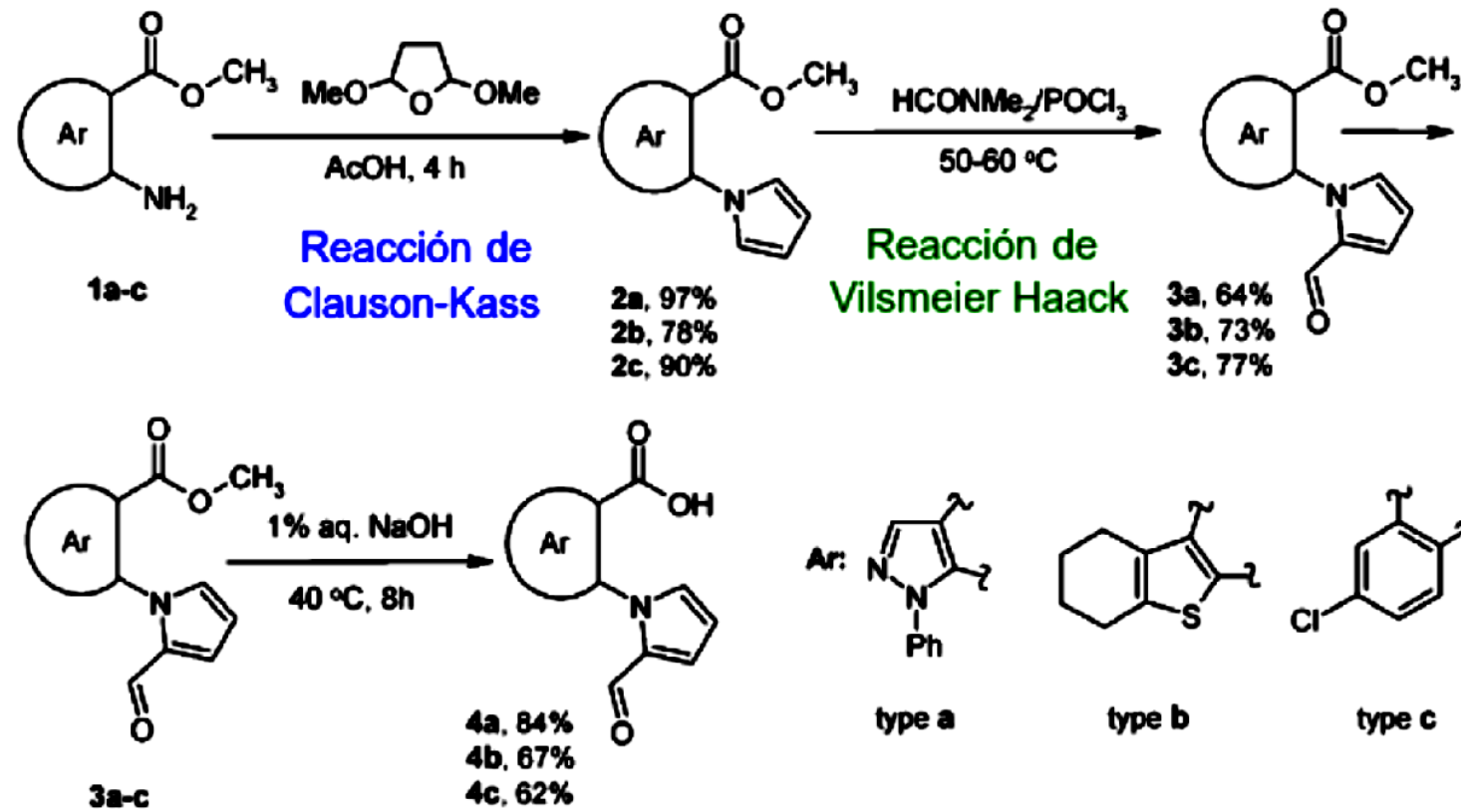




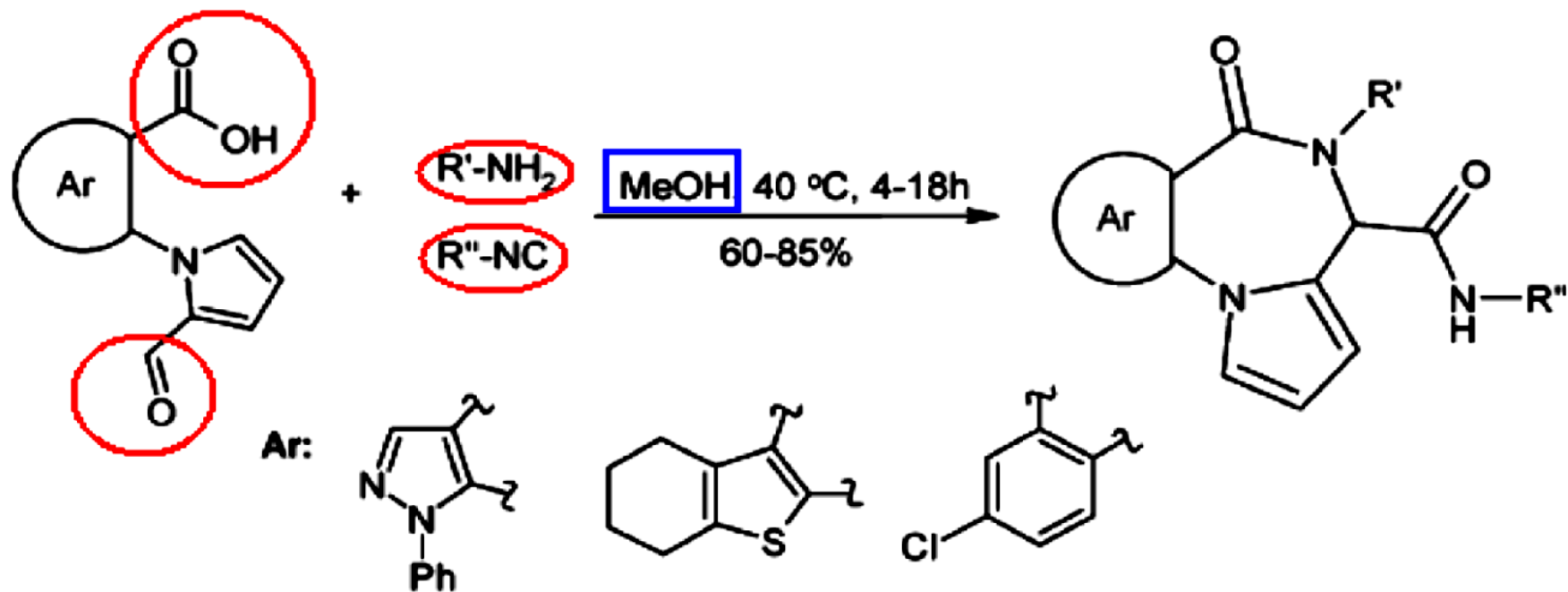
# Síntesis de reactivos bifuncionales



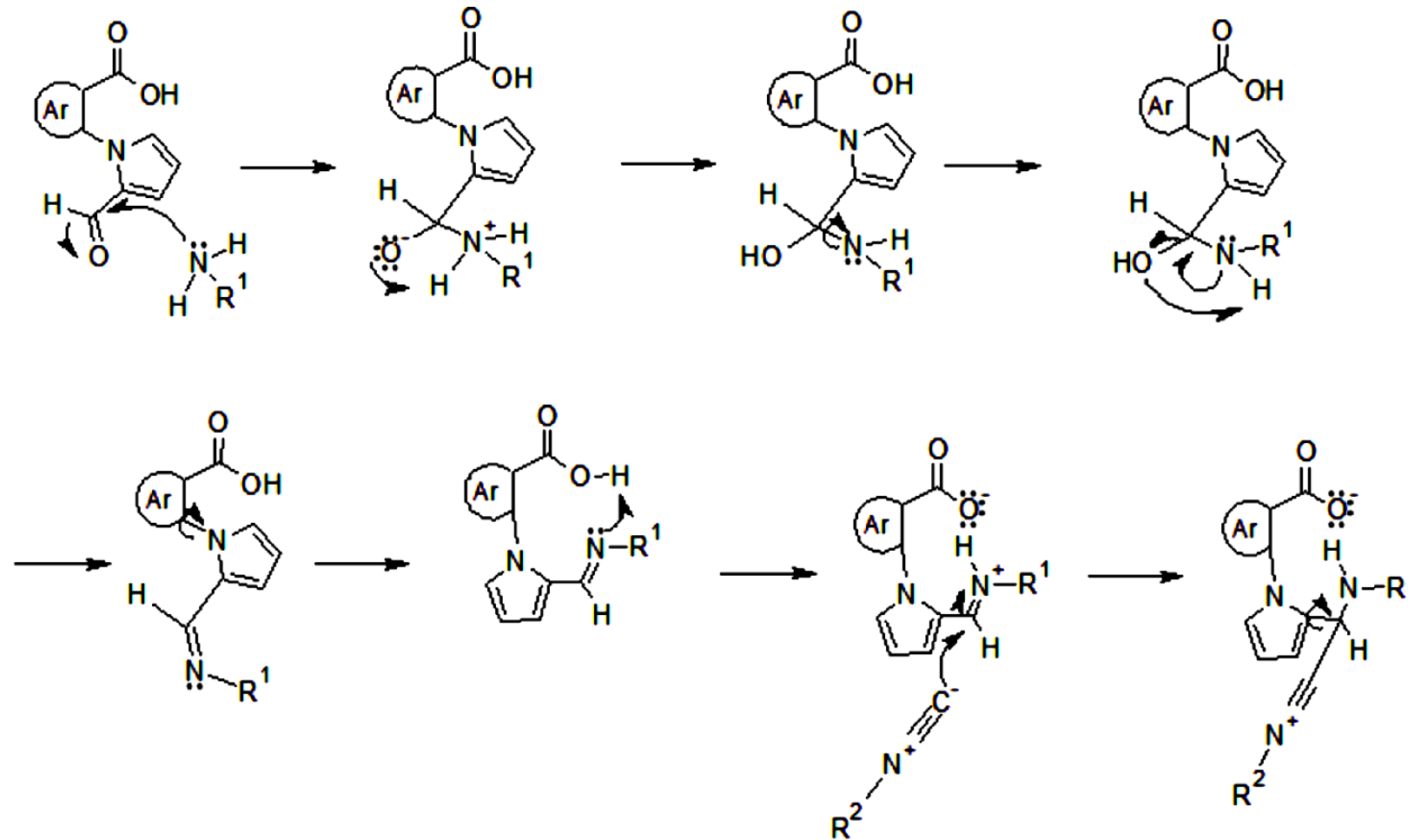
# Síntesis de reactivos bifuncionales

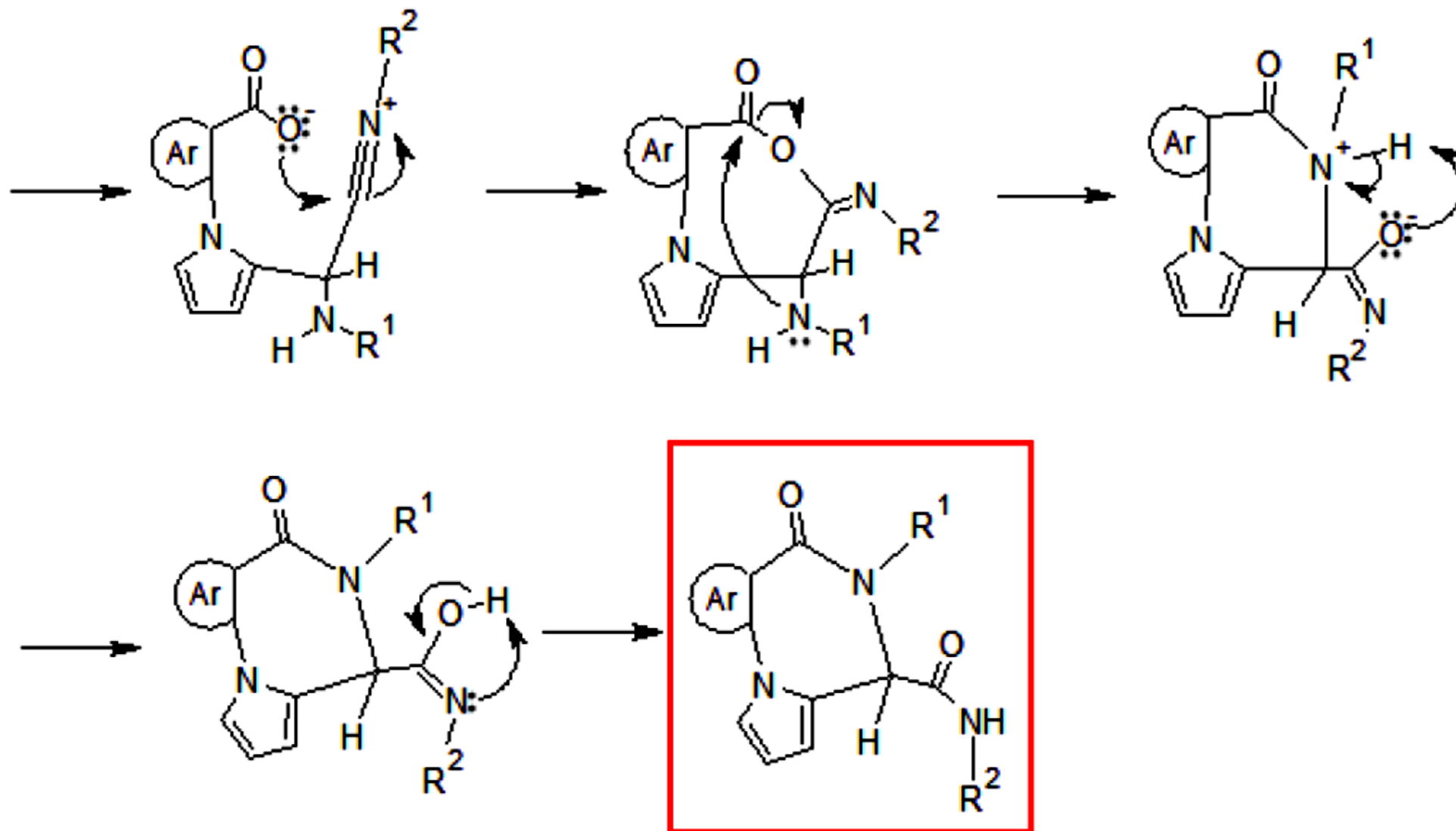


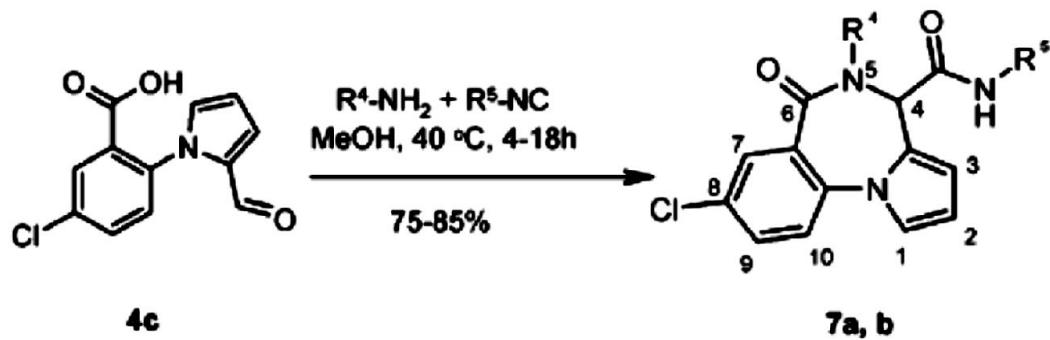
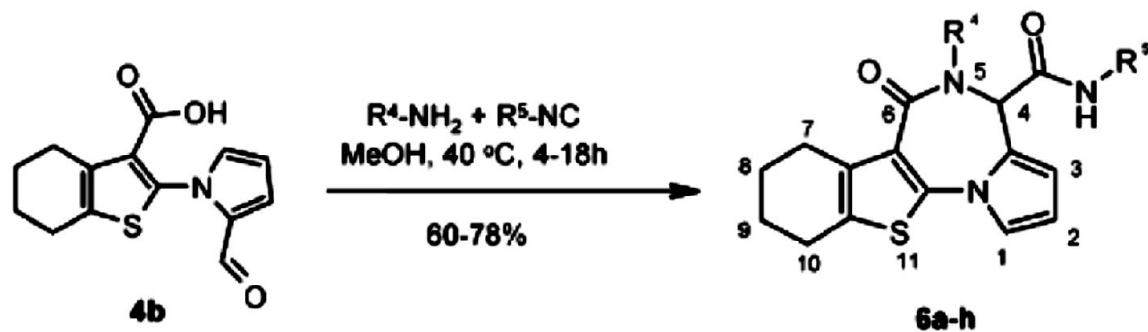
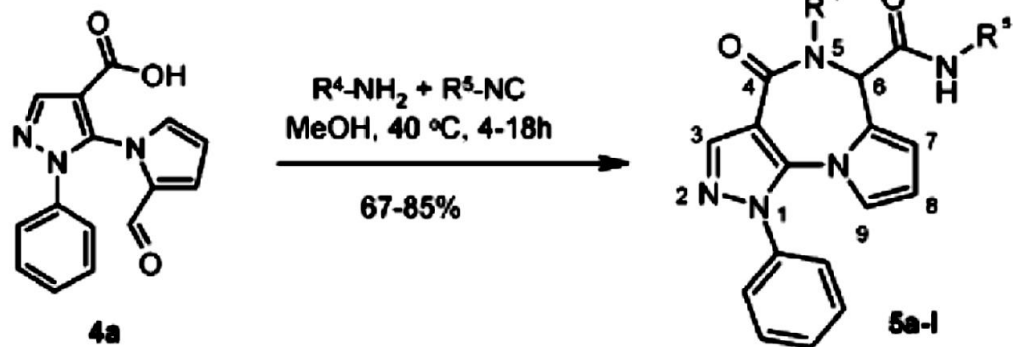
# Reacción de Ugi

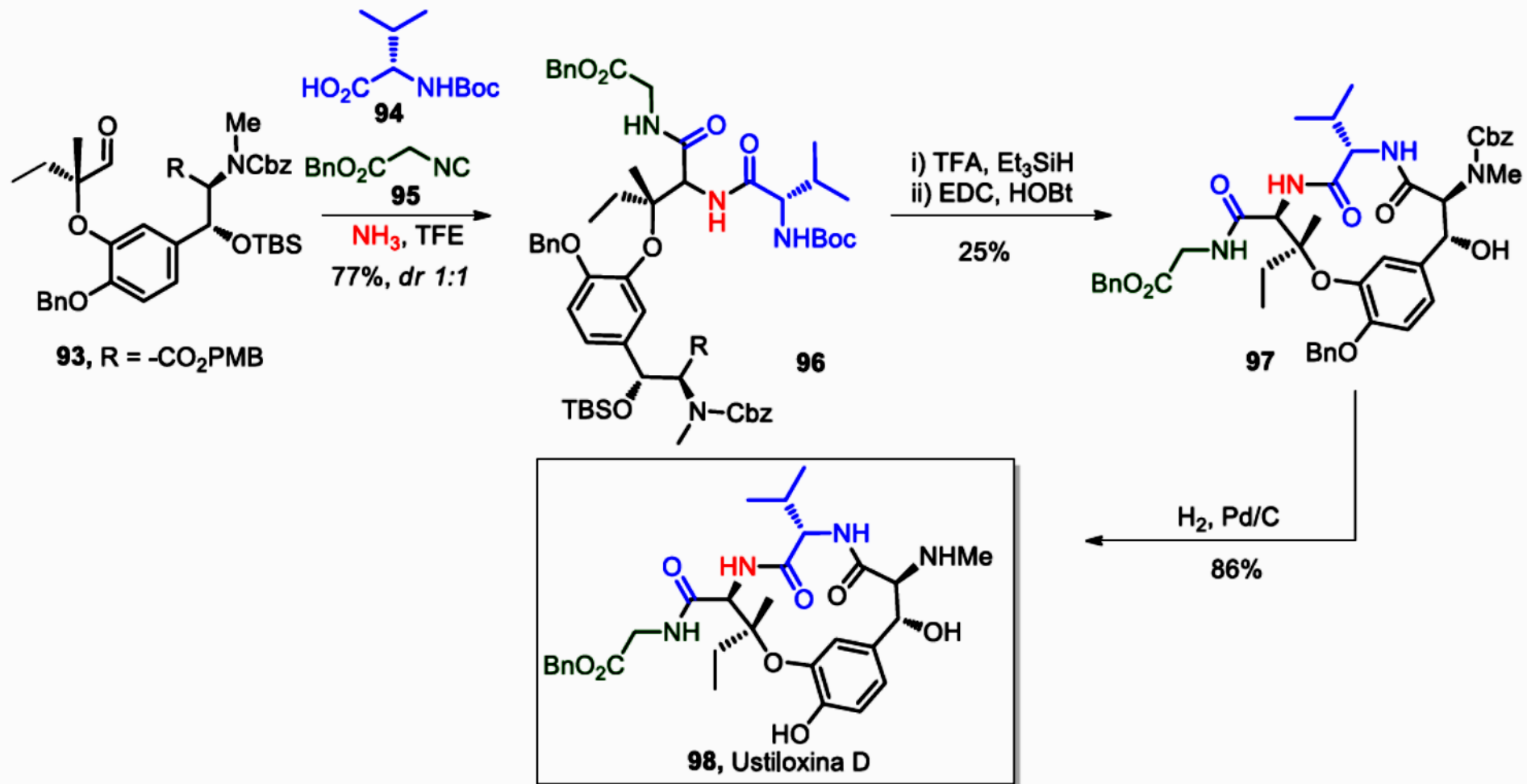


# Mecanismo de reacción







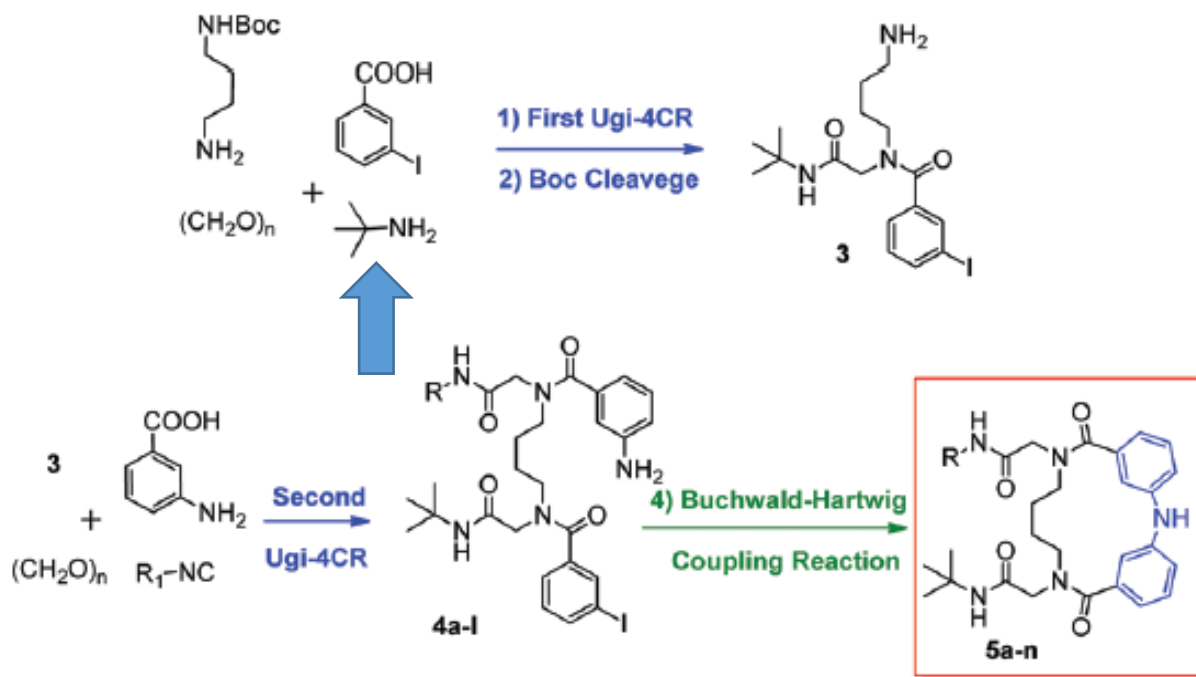


En 2015, Hutton y colaboradores reportaron la síntesis total de un péptido cíclico altamente funcionalizado llamado Ustiloxina D (**98**). La estrategia involucró la transformación del intermediario avanzado  $\beta$ -hidroxidopa **93** al tripeptido lineal **96** a través de una reacción Ugi- 4CR-Amoniaco. Una subsecuente desprotección/macrolactamización permitió el acceso al intermediario **97**, el cual luego de ser sometido a una hidrogenación heterogénea permitió el acceso al macrociclo Ustiloxina D (**98**).



Synthesis of diphenylamine macrocycles and their anti-inflammatory effects†  
 Alejandra Chávez-Riveros,\* Eduardo Hernández-Vázquez,  
 Antonio Nieto-Camacho, Teresa Ramírez-Apan and Luis D. Miranda \*

Org. Biomol. Chem., **2019**, *17*, 1423



**Scheme 1** General synthesis of diphenylamine macrocycles.

The proposed synthetic approach involves a practical short four-step protocol (Scheme 1): an initial Ugi-4CR (the components are: 3-iodobenzoic acid, a mono-Boc protected diamine, an isocyanide and paraformaldehyde), and then a Boc cleavage to reveal the second amine which might participate in a second Ugi-4CR using 3-aminobenzoic acid and different isocyanides as the elements of structural diversification. For the last step, a Buchwald–Hartwig coupling is chosen for both as the macrocyclization tactic and a method to introduce the diphenylamine structure (Scheme 1). It is important to note that the Buchwald–Hartwig coupling process has been scarcely utilized in a macrocyclization process to produce diphenylamine derivatives.<sup>16</sup>

Results and discussion

Chemistry

For the first Ugi-4CR, the 1,4-diaminobutane was mono-protected using the procedure already reported by our group.<sup>10</sup> At this stage, paraformaldehyde was introduced as the aldehyde component in order to avoid mixtures of diastereomers in the product. Similarly, the choice of 3-iodobenzoic acid as the carboxylic acid component was deliberately made to introduce the aryl halide, necessary for the final macrocyclization process. Thus, the first Ugi-4CR was optimized using monoprotected 1,4-butanediamine and *tert*-butylisocyanide as presented in Table 1. When the reaction was activated under microwave irradiation (MW) for 2 h using methanol as the solvent at 75 °C, the yield obtained was 36% (entry 1) and after 4 h, it rose to 67% (entry 2). Then, we focussed our attention on the recently described mechanical ball mill conditions under solvent-free conditions (entries 3, 4 and 5).<sup>17</sup>





Click chemistry

## References

Kolb, H. C., Finn, M. G. & Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 40, 2004–2021 (2001).

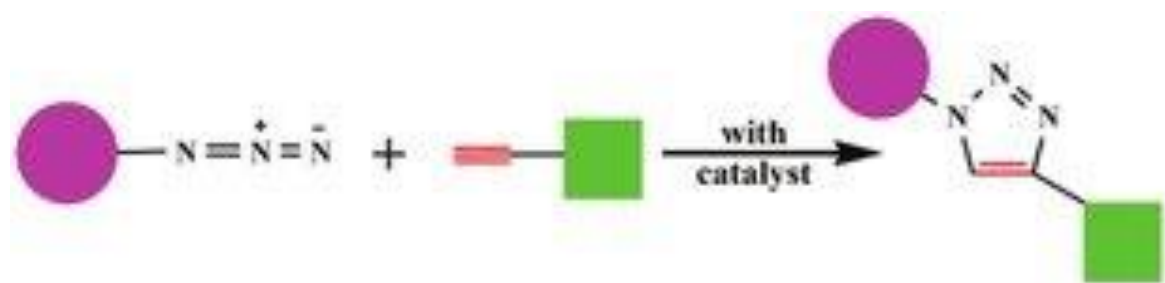
Tornøe, C. W. & Meldal, M. In *Peptides 2001*, *Proc. Am. Pept. Symp.* 263–264 (Kluwer Academic Publishers, 2001).

Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, 2596-2599 (2002).

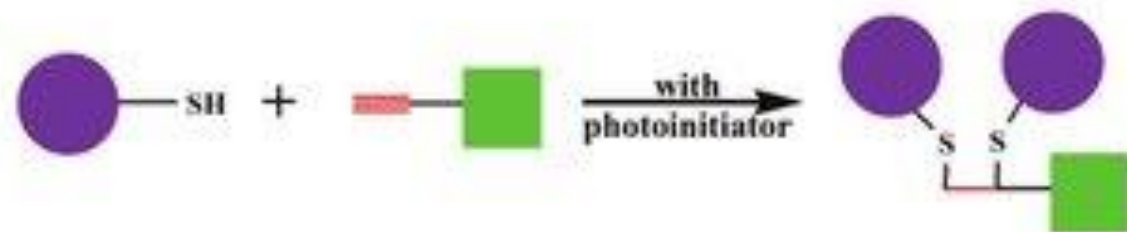
Agard, N. J., Prescher, J. A., Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* 126, 15046-15047 (2004)



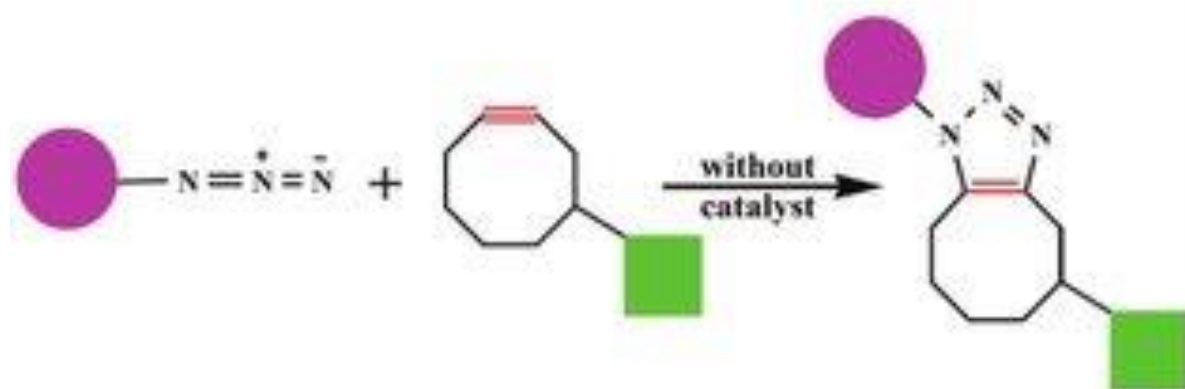




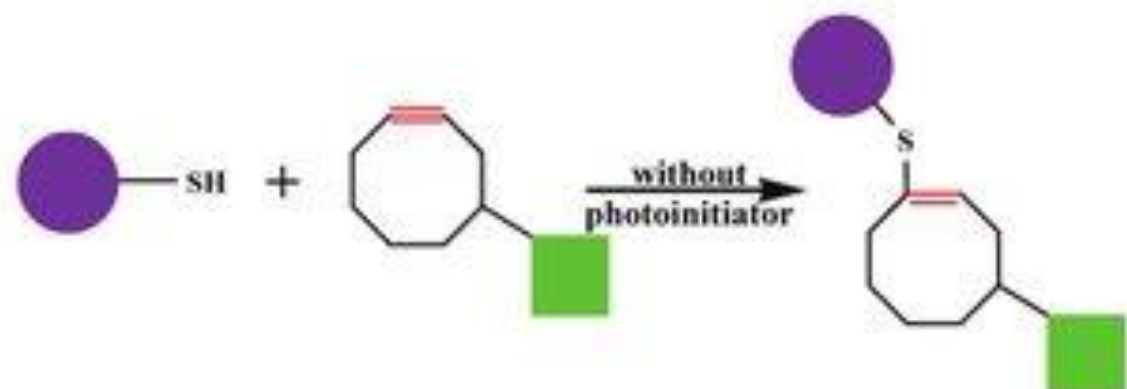
(a)



(c)



(b)



(d)

En la síntesis química, la química de "clic" es una clase de reacciones biocompatibles de moléculas pequeñas comúnmente utilizadas en la bioconjugación, lo que permite la unión de sustratos de elección con biomoléculas específicas. La química del clic no es una única reacción específica, sino que describe una forma de generar productos que siguen ejemplos en la naturaleza, que también genera sustancias al unir pequeñas unidades modulares. En muchas aplicaciones, las reacciones de clic unen una biomolécula y una molécula informadora. La química del clic no se limita a las condiciones biológicas: el concepto de una reacción de "clic" se ha utilizado en aplicaciones quimioproteómicas, farmacológicas y biomiméticas. Sin embargo, se han hecho notablemente útiles en la detección, localización y cualificación de biomoléculas.

Las reacciones de clic ocurren en un recipiente, no se ven perturbadas por el agua, generan subproductos mínimos e inofensivos y están "cargadas por resorte", caracterizadas por una alta fuerza impulsora termodinámica que las conduce rápida e irreversiblemente a un alto rendimiento de un solo producto de reacción, con alta especificidad de reacción (en algunos casos, con especificidad tanto regio como estereo). Estas cualidades hacen que las reacciones de clic sean especialmente adecuadas para el problema de aislar y seleccionar moléculas en entornos biológicos complejos. En tales entornos, los productos deben ser fisiológicamente estables y cualquier subproducto debe ser no tóxico (para sistemas *in vivo*).

Mediante el desarrollo de reacciones bioortogonales específicas y controlables, los científicos han abierto la posibilidad de alcanzar objetivos específicos en lisados celulares complejos. Recientemente, los científicos han adaptado la química del clic para su uso en células vivas, por ejemplo, utilizando sondas de moléculas pequeñas que encuentran y se adhieren a sus objetivos mediante reacciones de clic. A pesar de los desafíos de la permeabilidad celular, la bioortogonalidad, el etiquetado de fondo y la eficiencia de la reacción, las reacciones de clic ya han demostrado ser útiles en una nueva generación de experimentos desplegables (en los que se pueden aislar objetivos particulares utilizando, por ejemplo, moléculas indicadoras que se unen a una determinada columna) y espectrometría de fluorescencia (en la que el fluoróforo se une a un objetivo de interés y el objetivo se cuantifica o localiza). Más recientemente, se han utilizado métodos novedosos para incorporar compañeros de reacción clic sobre y dentro de biomoléculas, incluida la incorporación de aminoácidos no naturales que contienen grupos reactivos en proteínas y la modificación de nucleótidos. Estas técnicas representan una parte del campo de la biología química, en el que la química del clic juega un papel fundamental al acoplar intencional y específicamente unidades modulares para varios fines.

El término "química del clic" fue acuñado por K. Barry Sharpless en 1998, y Sharpless, Hartmuth Kolb y M.G. Finn del Instituto de Investigación Scripps en 2001.[1][2]

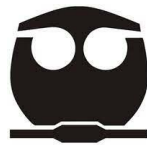


La química de clic es un método para unir una sonda o sustrato de interés a una biomolécula específica, un proceso llamado bioconjugación. La posibilidad de unir fluoróforos y otras moléculas indicadoras ha convertido a la química del clic en una herramienta muy poderosa para identificar, localizar y caracterizar biomoléculas antiguas y nuevas.

Uno de los primeros y más importantes métodos de bioconjugación fue expresar un reportero en el mismo marco de lectura abierto que una biomolécula de interés. En particular, GFP se expresó primero (y aún se expresa) de esta manera en el extremo N o C de muchas proteínas. Sin embargo, este enfoque presenta varias dificultades. Por ejemplo, GFP es una unidad muy grande y, a menudo, puede afectar el plegamiento de la proteína de interés. Además, al expresarse en cualquiera de los extremos, el aducto de GFP también puede afectar el direccionamiento y la expresión de la proteína deseada. Finalmente, con este método, las GFP solo se pueden unir a las proteínas y no después de la traducción, dejando fuera de alcance otras clases biomoleculares importantes (ácidos nucleicos, lípidos, carbohidratos, etc.).

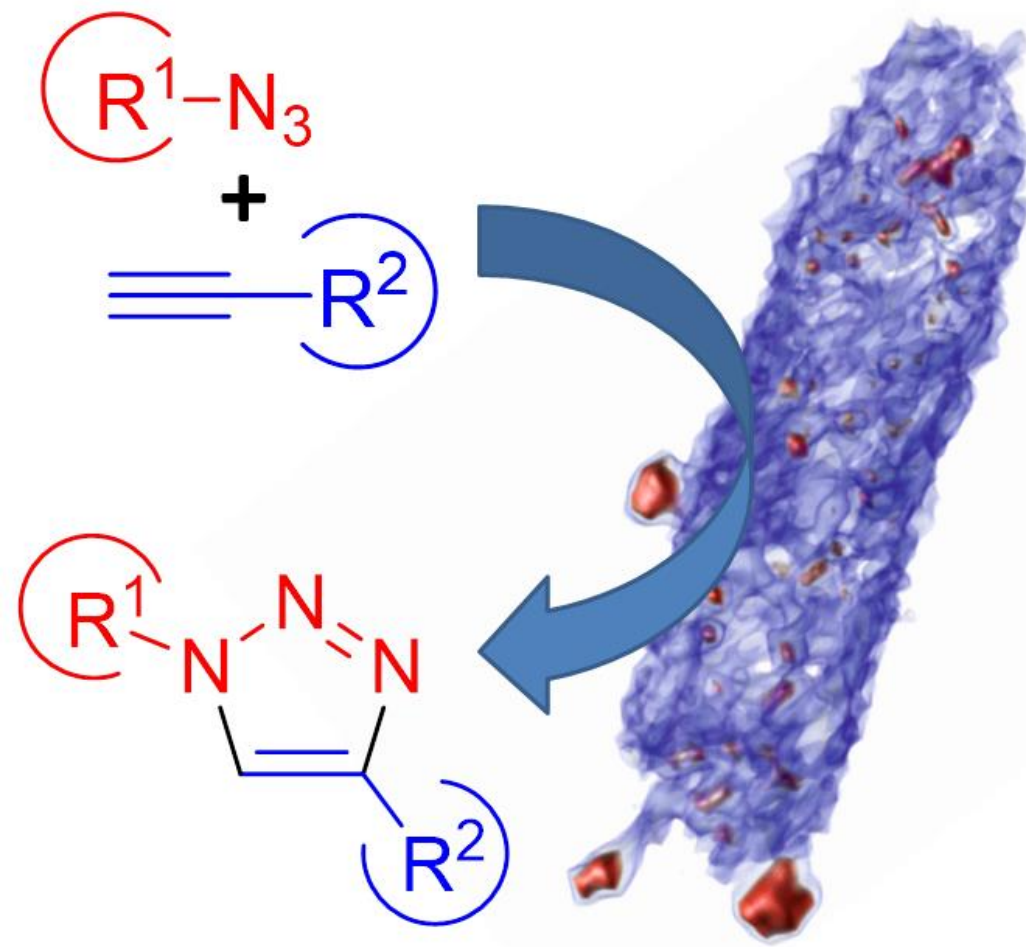
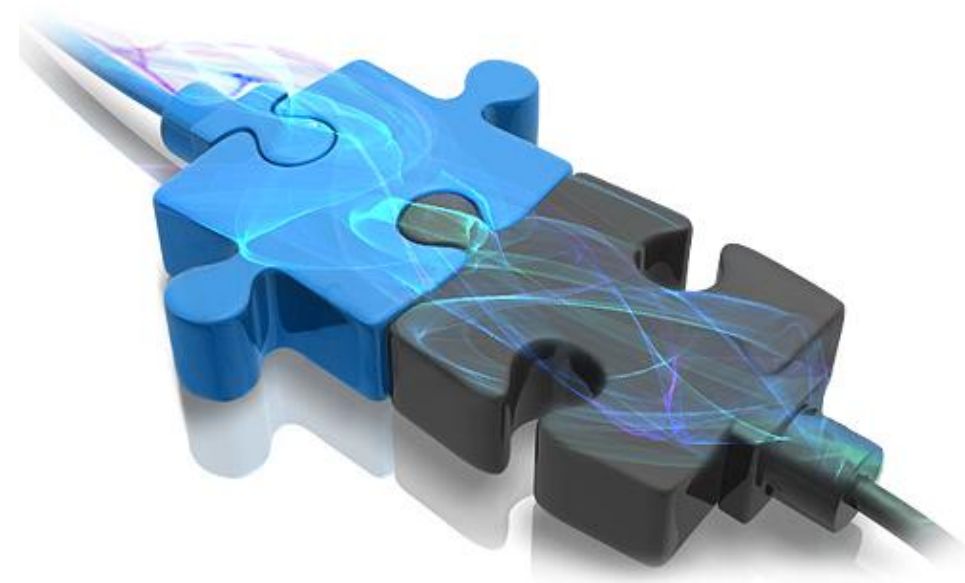
Para superar estos desafíos, los químicos han optado por identificar pares de compañeros de reacción bioortogonales, lo que permite el uso de pequeñas moléculas exógenas como sondas biomoleculares. Se puede unir un fluoróforo a una de estas sondas para dar una señal de fluorescencia al unirse la molécula indicadora al objetivo, al igual que la GFP emite fluorescencia cuando se expresa con el objetivo.

Ahora surgen limitaciones de la química de la sonda a su objetivo. Para que esta técnica sea útil en los sistemas biológicos, la química del clic debe ejecutarse en condiciones biológicas o cerca de ellas, producir subproductos pequeños e (idealmente) no tóxicos, tener (preferiblemente) productos únicos y estables en las mismas condiciones y proceder rápidamente a alto rendimiento en una olla. Las reacciones existentes, como la ligadura de Staudinger y la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen, se han modificado y optimizado para tales condiciones de reacción. Hoy en día, la investigación en el campo se refiere no solo a la comprensión y el desarrollo de nuevas reacciones y la reutilización y la recomprensión de las reacciones conocidas, sino también a la expansión de los métodos utilizados para incorporar compañeros de reacción en los sistemas vivos, la ingeniería de nuevos compañeros de reacción y el desarrollo de aplicaciones para la bioconjugación.



El término química bioortogonal se refiere a cualquier reacción química que pueda ocurrir dentro de los sistemas vivos sin interferir con los procesos bioquímicos nativos.[1][2][3] El término fue acuñado por Carolyn R. Bertozzi en 2003.[4][5] Desde su introducción, el concepto de reacción bioortogonal ha permitido el estudio de biomoléculas como glicanos, proteínas[6] y lípidos[7] en tiempo real en sistemas vivos sin toxicidad celular. Se han desarrollado varias estrategias de ligamiento químico que cumplen con los requisitos de bioortogonalidad, incluida la cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y ciclooctinos (también denominada química de clic sin cobre),[8] entre nitronas y ciclooctinos,[9] oxima /formación de hidrazona a partir de aldehídos y cetonas,[10] la ligadura de tetrazina,[11] la reacción de clic basada en isocianuro,[12] y, más recientemente, la ligadura de cuadríciclorano.[13]





## QUÍMICA DEL CLIC DE LA AZIDA

A un "clic" del descubrimiento

El proceso tradicional de descubrimiento de fármacos basado en metabolitos secundarios naturales a menudo ha sido lento, costoso y laborioso. Incluso con el advenimiento de la química combinatoria y el cribado de alto rendimiento en las últimas dos décadas, la generación de pistas depende de la fiabilidad de las reacciones individuales para construir el nuevo marco molecular.

## HAGA CLIC EN EL MECANISMO QUÍMICO

La química de clics es un enfoque más nuevo para la síntesis de moléculas similares a fármacos que pueden acelerar el proceso de descubrimiento de fármacos utilizando algunas reacciones prácticas y fiables. Sharpless y sus colaboradores definieron lo que hace que una reacción de clic sea de amplio alcance y fácil de realizar:

Utiliza solo reactivos fácilmente disponibles

Es insensible al oxígeno y al agua.

De hecho, en varios casos, el agua es el disolvente de reacción ideal, proporcionando los mejores rendimientos y las tasas más altas. El tratamiento y la purificación de la reacción utilizan disolventes benignos y evitan la cromatografía.<sup>1</sup>

Haga clic en Procesos de reacción química

- Sencillo de realizar
- Modular
- Amplio alcance
- alto rendimiento
- Estereoespecífico
- Adherirse a los 12 principios de la química verde al generar solo subproductos inofensivos que pueden eliminarse mediante métodos no cromatográficos



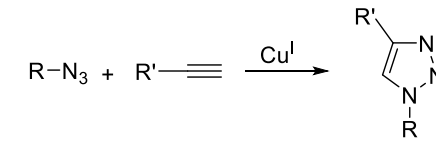




## Clasificación principal de reacciones bajo la química Click

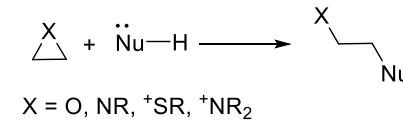
Nu = Nucleófilo; EWG = grupo electroattractor

### CICLOADICIONES

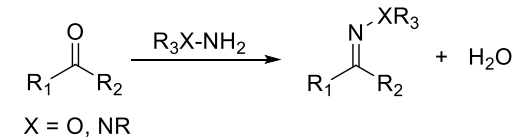


CICLOADICIÓN DE HUSIGENM 1,3-DIPOLAR DE AZIDAS Y ALQUINOS TERMINALES

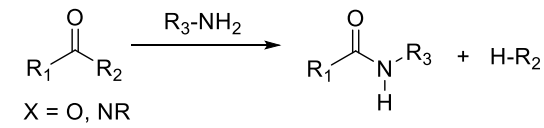
### APERTURA NUCLEOFÍLICA DE ANILLOS



### QUÍMICA DEL GRUPO CARBONILO (NO ALDÓLICA)

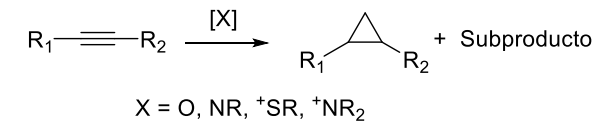


FORMACIÓN HIDRAZONA / FORMACIÓN DEL ÉTER DE UNA OXIMA

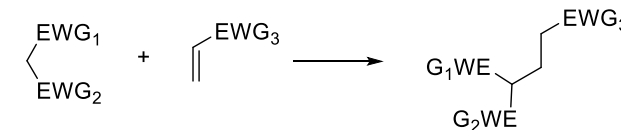


FORMACIÓN AMIDA / ISOUREA

### ADICIÓN A ENLACES MÚLTIPLES CARBONO-CARBONO



FORMACIÓN DE DIVERSOS ANILLOS DE 3 ÁTOMOS



CIERTAS ADICIONES DE MICHAEL

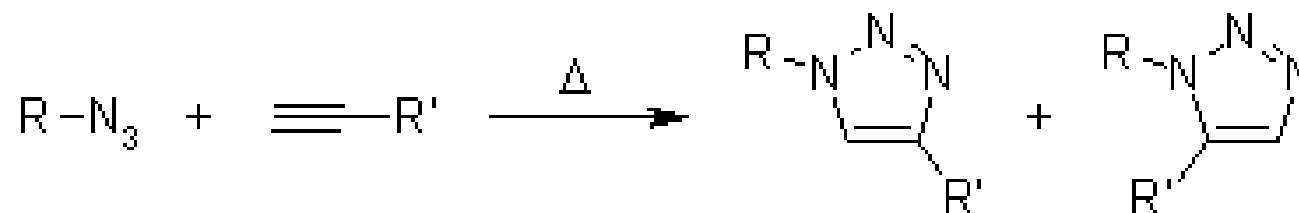


Haga clic en Química

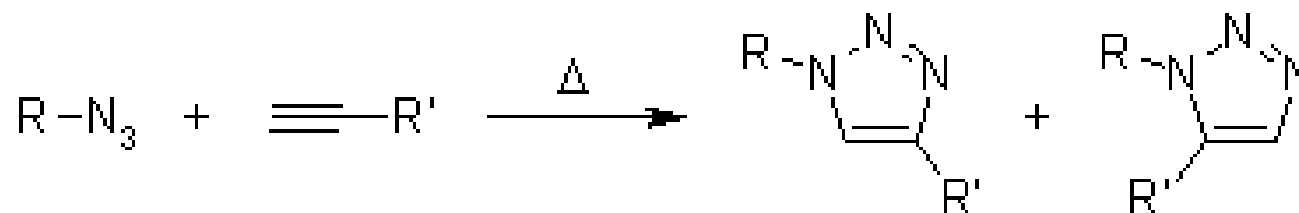
Cicloaddición de azida-alquino

"Click Chemistry" es un término introducido por K. B. Sharpless en 2001 para describir reacciones que son de alto rendimiento, de amplio alcance, crean sólo subproductos que pueden eliminarse sin cromatografía, son estereoespecíficas, simples de realizar y pueden realizarse en condiciones fáciles. solventes removibles o benignos. Este concepto se desarrolló en paralelo con el interés dentro de las industrias farmacéutica, de materiales y otras industrias en las capacidades para generar grandes bibliotecas de compuestos para la detección en la investigación de descubrimiento. Se han identificado varios tipos de reacciones que cumplen estos criterios, reacciones termodinámicamente favorecidas que conducen específicamente a un producto, como reacciones de apertura de anillos nucleofílicos de epóxidos y aziridinas, reacciones carbonílicas de tipo no aldólico, como la formación de hidrazonas y heterociclos, adiciones a enlaces múltiples carbono-carbono, como la formación oxidativa de epóxidos y adiciones de Michael, y reacciones de cicloaddición.

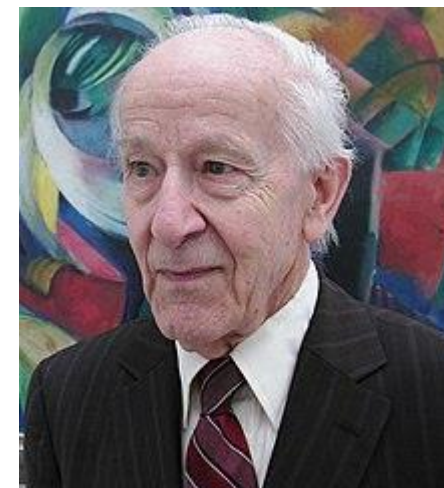
Por ejemplo, un examen de la cicloaddición de azida-alquino muestra que cumple muchos de los requisitos previos. Muchos de los alquinos monosustituídos y azidas orgánicas de partida están disponibles comercialmente, muchos otros pueden sintetizarse fácilmente con una amplia gama de grupos funcionales y su reacción de cicloaddición da selectivamente 1,2,3-triazoles.



Por ejemplo, un examen de la cicloadición de azida-alquino muestra que cumple muchos de los requisitos previos. Muchos de los alquinos monosustituídos y azidas orgánicas de partida están disponibles comercialmente, muchos otros pueden sintetizarse fácilmente con una amplia gama de grupos funcionales y su reacción de cicloadición da selectivamente 1,2,3-triazoles.

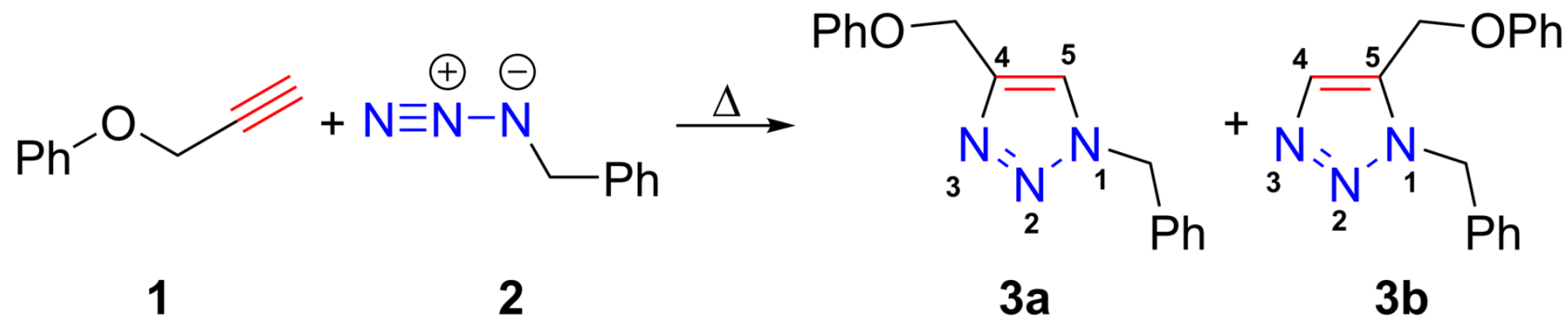


Rolf Huisgen fue el primero en realizar una investigación sobre esta reacción química mediante la variación del 1,3-dipolo y considerar su importancia en la síntesis de heterocíclicos de cinco eslabones (átomos).<sup>3</sup>



Rolf Huisgen  
Químico alemán  
(1920 – 2020)





### Mecanismo de la reacción

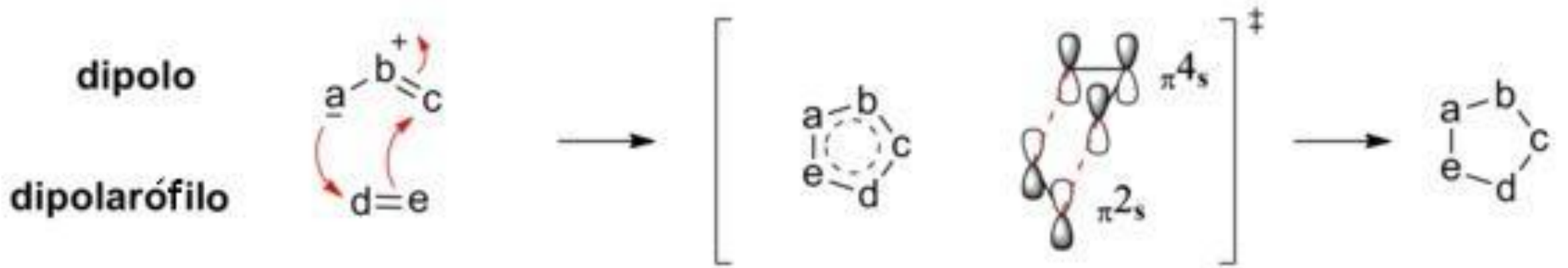
Originalmente había dos propuestas que describen el mecanismo de la cicloadición 1,3-dipolar: en primer lugar, el mecanismo de cicloadición pericíclica concertada, propuesto por Rolf Huisgen;<sup>4</sup> y en segundo lugar, un mecanismo por etapas con un intermedio biradical, propuesto por Firestone<sup>5</sup> Después de mucho debate, la propuesta que es ahora generalmente aceptada<sup>6</sup> consiste en una reacción concertada entre el 1,3-dipolo y el dipolarófilo, a menudo de forma asíncrona, y la simetría permitida es  $\pi^4_s + \pi^2_s$  térmica de 6 electrones a través de un estado de transición aromático. Aunque también existen muchos ejemplos de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar por pasos.<sup>7,8</sup>



- Huisgen, Rolf). «Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions». *Angewandte Chemie International Edition* **1963**, 2 (11): 633-645. doi:10.1002/anie.196306331.
- Fireston, R «Mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions». *Journal of Organic Chemistry* **1968**, 33: 2285-2290. doi:10.1021/jo01270a023.
- Huisgen, Rolf «1,3-Dipolar cycloadditions. Concerted nature of 1,3-dipolar cycloadditions and the question of diradical intermediates». *Journal of Organic Chemistry* **1976**. 41: 403-419. doi:10.1021/jo00865a001.
- Huisgen, Rolf «First Two-Step 1,2-Dipolar Cycloadditions: Nonstereospecificity». *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108: 6401-66402. doi:10.1021/ja00280a053.
- Blanco-Ania, Daniel. «Synthesis of Dihydrouracils Spiro-Fused to Pyrrolidines: Druglike Molecules Based on the 2-Arylethyl Amine Scaffold». *Molecules* **2010**,15: 2269-2301. doi:10.3390/molecules15042269.

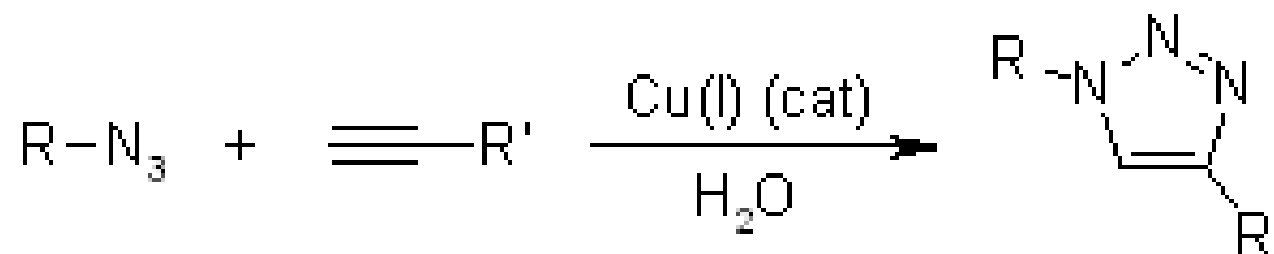


El mecanismo general se describe en la siguiente imagen de forma esquemática:

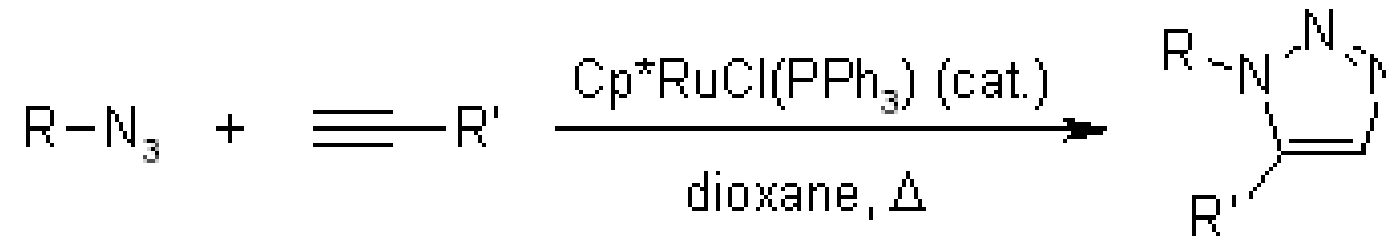


Desafortunadamente, la cicloadición térmica Huisgen 1,3-Dipolar de alquinos a azidas requiere temperaturas elevadas y, a menudo, produce mezclas de los dos regioisómeros cuando se utilizan alquinos asimétricos. En este sentido, la clásica cicloadición 1,3-dipolar falla como una verdadera reacción de clic.

Una variante catalizada por cobre que sigue un mecanismo diferente se puede realizar en condiciones acuosas, incluso a temperatura ambiente. Además, mientras que la cicloadición 1,3-dipolar clásica de Huisgen a menudo produce mezclas de regioisómeros, la reacción catalizada por cobre permite la síntesis de regioisómeros 1,4-disustituidos específicamente.



Por el contrario, una reacción catalizada por rutenio desarrollada posteriormente produce la regioselectividad opuesta con la formación de triazoles 1,5-disustituídos. Por lo tanto, estas reacciones catalizadas cumplen plenamente con la definición de química de clic y se han centrado en la cicloadición de azida-alquino como un prototipo de reacción de clic.



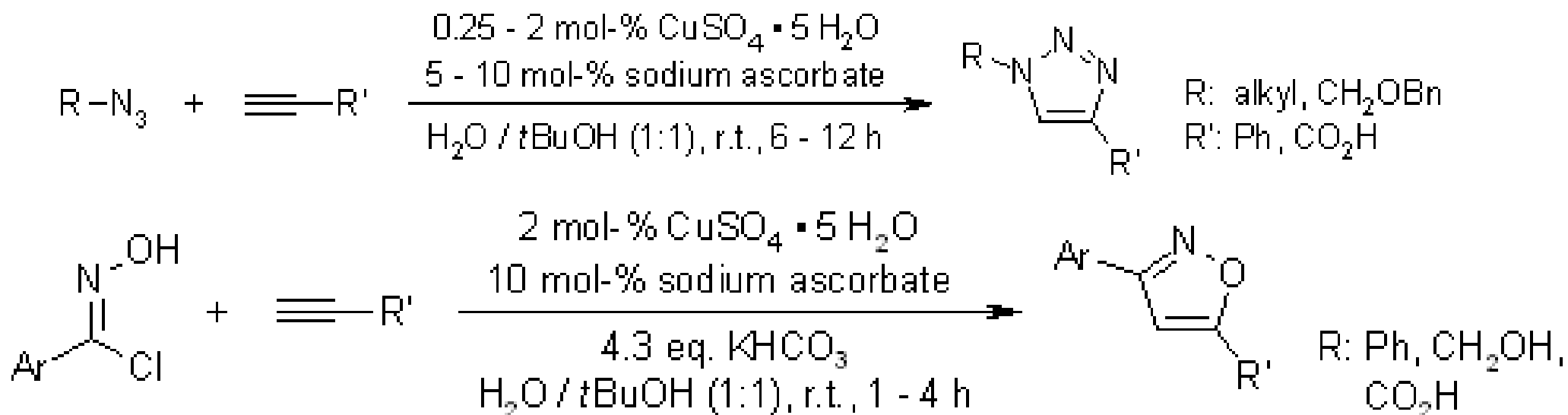


## Mecanismo de cicloadición de azida-alquino catalizada por cobre (CuAAC)

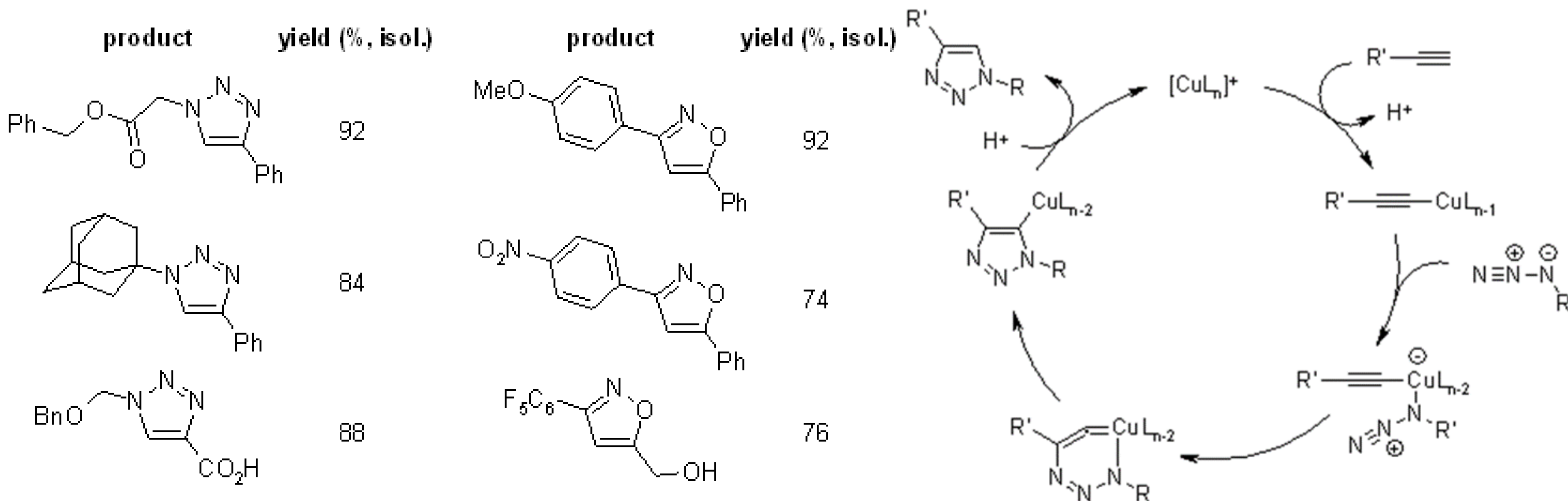
Como una de las mejores reacciones de clic hasta la fecha, la cicloadición azida-alquino catalizada por cobre presenta una enorme aceleración de  $10^7$  a  $10^8$  en comparación con la cicloadición 1,3-dipolar no catalizada. Tiene éxito en un amplio rango de temperaturas, es insensible a condiciones acuosas y a un rango de pH superior a 4 a 12, y tolera una amplia gama de grupos funcionales. Los productos puros se pueden aislar mediante simple filtración o extracción sin necesidad de cromatografía o recristalización.

## Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates

F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 210-216.



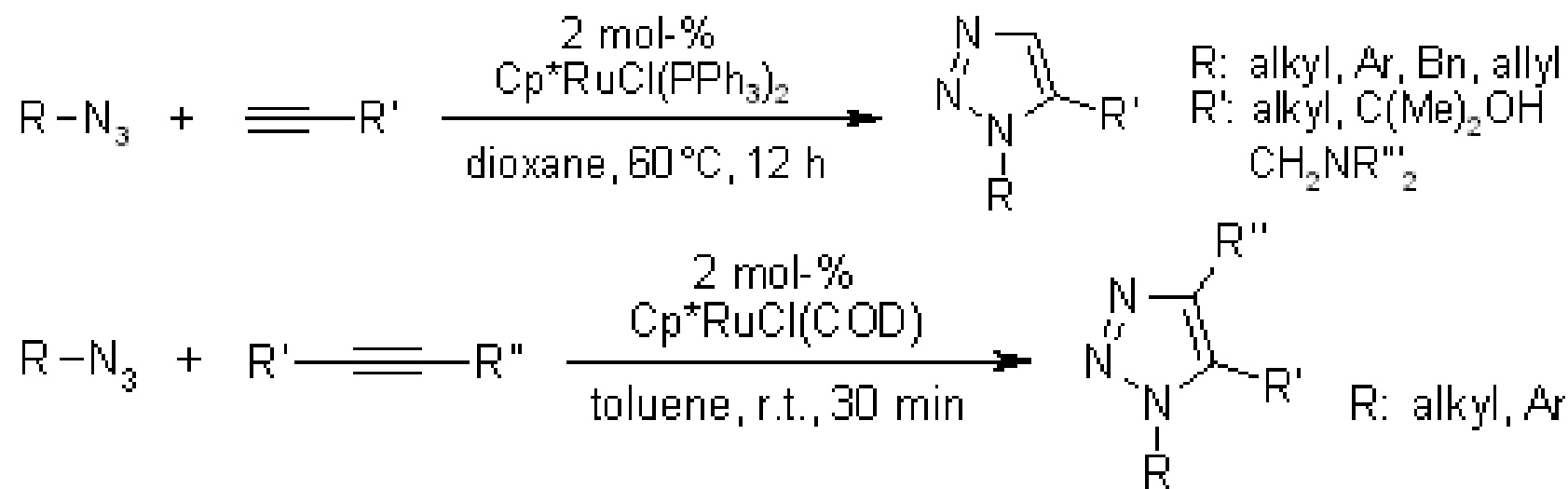
Las cicloadiciones de acetiluros de cobre (I) a azidas y óxidos de nitrilo proporcionan un fácil acceso a 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos e isoxazoles 3,4-disustituidos, respectivamente. El proceso es altamente fiable y presenta un alcance inusualmente amplio con respecto a ambos componentes. Los estudios computacionales revelaron un mecanismo no concertado que involucra intermediarios de metalaciclo sin precedentes.



## Mechanism of the Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (RuAAC)

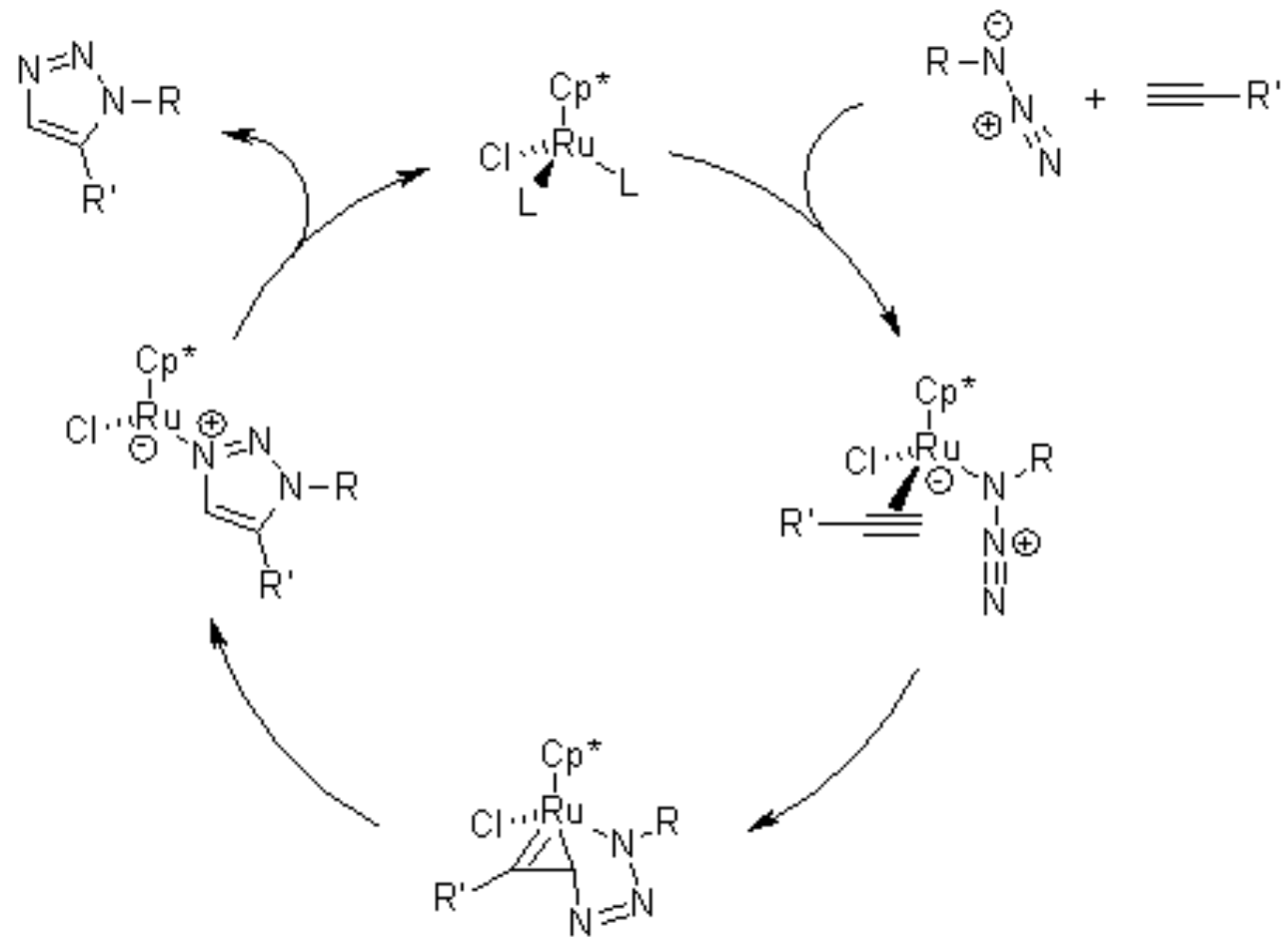
B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8923-8930.

Una búsqueda de catalizadores reveló que los complejos de cloruro de pentametilciclopentadienil rutenio [Cp\**RuCl*] son capaces de catalizar la cicloadición de azidas a alquinos terminales regioselectivamente, lo que conduce a 1,5-disustituidos-triazoles. Además, **RuAAC** también se puede utilizar con alquinos internos, proporcionando 1,2,3-triazoles totalmente sustituidos, a diferencia del **CuAAC**.



La cicloadición azida-alquino catalizada por rutenio (**RuAAC**) parece proceder mediante acoplamiento oxidativo de la azida y el alquino para dar un rutenaciclo de seis miembros, en el que el primer nuevo enlace carbono-nitrógeno se forma entre el carbono más electronegativo del alquino. y el nitrógeno electrófilo terminal de la azida. A este paso le sigue la eliminación reductora, que forma el producto triazol. Los cálculos de DFT respaldan esta propuesta mecanicista e indican que el paso de eliminación reductiva determina la tasa.



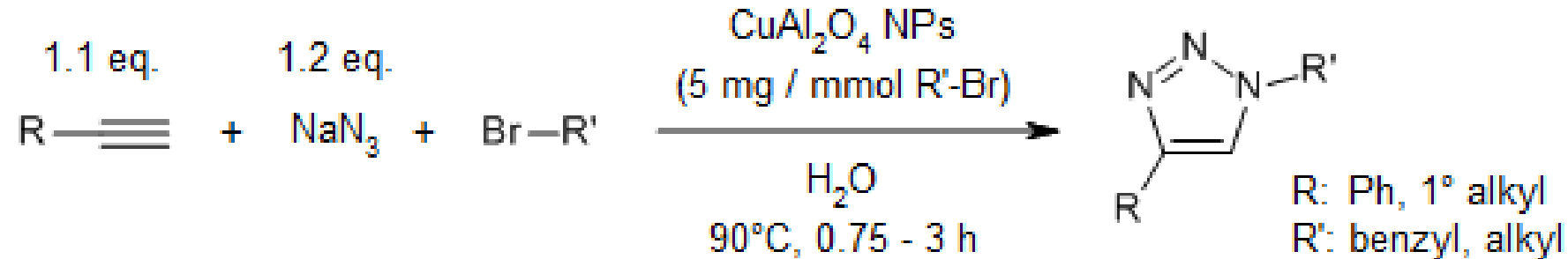


B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 8923-8930.



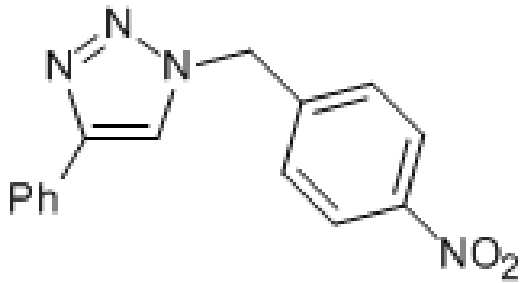
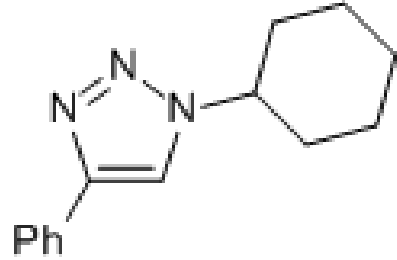
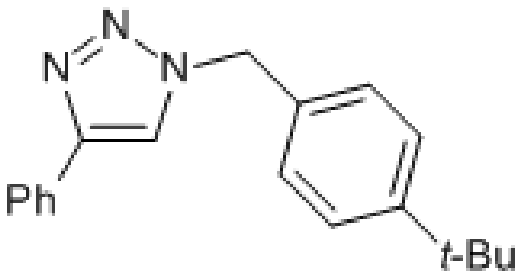
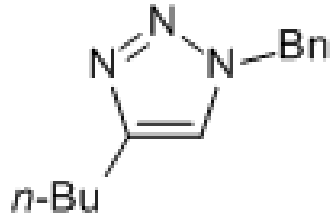
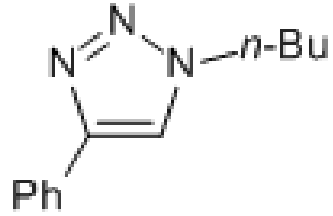
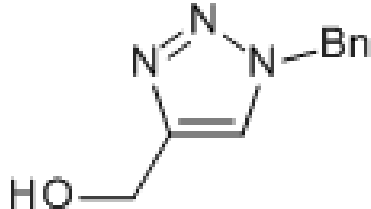
# Copper Aluminate Spinel in Click Chemistry: An Efficient Heterogeneous Nanocatalyst for the Highly Regioselective Synthesis of Triazoles in Water

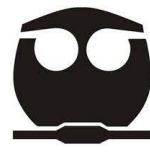
D. Khalili, L. Kavooosi, A. Khalafi-Nezhad, Synlett, 2019, 30, 2136-2142.



Las nanopartículas de aluminato de cobre catalizan una reacción de clic multicomponente entre azidas orgánicas (generadas *in situ* a partir de epóxidos o haluros) y alquinos alifáticos o aromáticos terminales para proporcionar ( $\beta$ -hidroxi)-1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos con muy buenos rendimientos, en medio acuoso sin necesidad de utilizar un agente reductor. El catalizador podría separarse fácilmente mediante una simple filtración, reciclarse y reutilizarse.

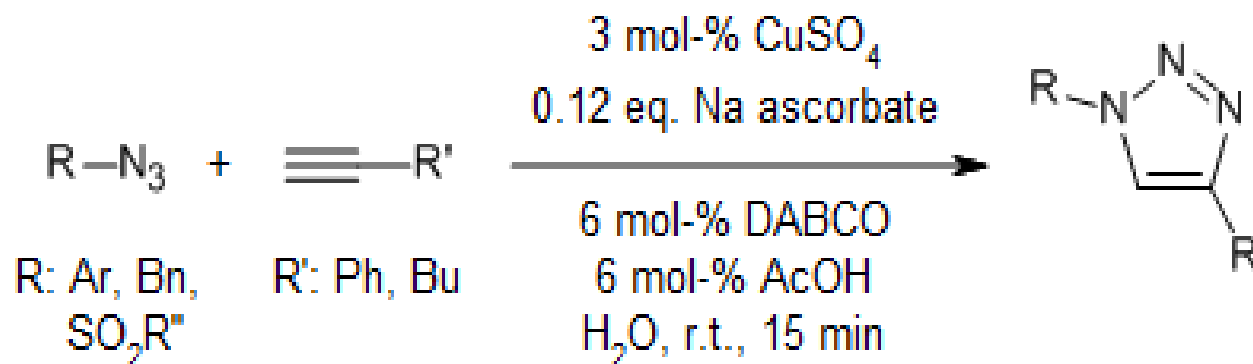


product	t (h)	yield (% isol.)	product	t (h)	yield (% isol.)
	1.5	83		3	81
	2.5	96		3	79
	2.5	85		2	87



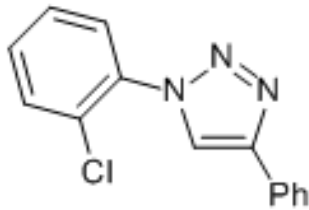
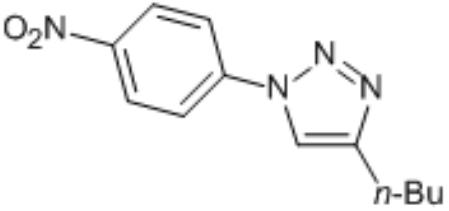
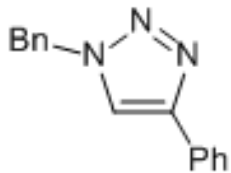
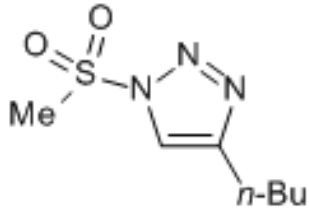
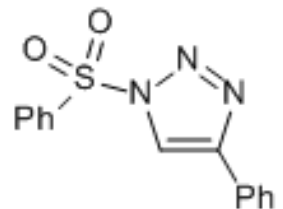
# DABCO/AcOH Jointly Accelerated Copper(I)-Catalysed Cycloaddition of Azides and Alkynes on Water at Room Temperature

P. B. Sarode, S. P. Bahekar, H. S. Chandak, *Synlett*, **2016**, 27, 2681-2684.



Una combinación de ascorbato de CuSO<sub>4</sub>/1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano/ácido acético permite una síntesis rápida a temperatura ambiente de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos a partir de alquinos terminales y diversas azidas, como la arilo, alquil y sulfonil azidas. El ácido acético acelera la protonación del triazol cuprato y evita así posibles reacciones secundarias. Al carecer de ácido acético, la vía de reacción da como resultado la formación de sulfonamidas.



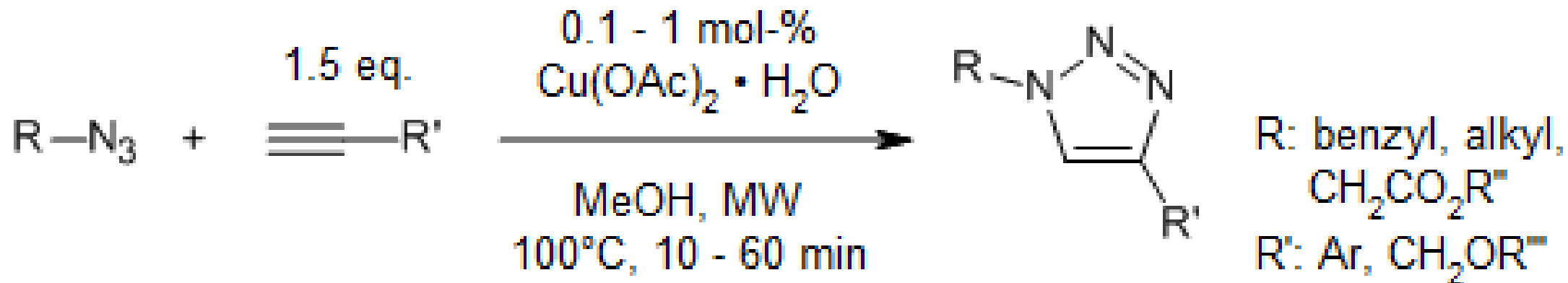
product	yield (% , isol.)
	87
	89
	86
	86
	77



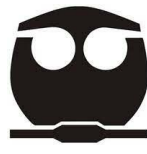


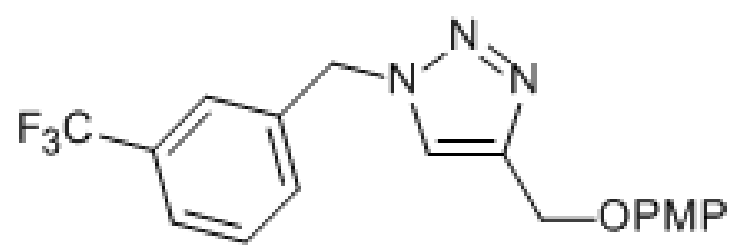
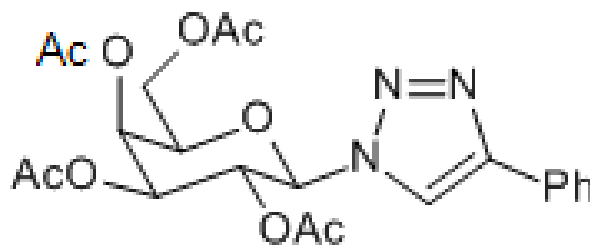
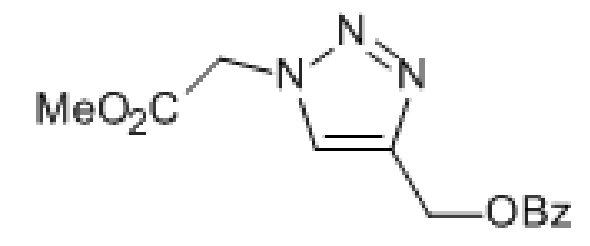
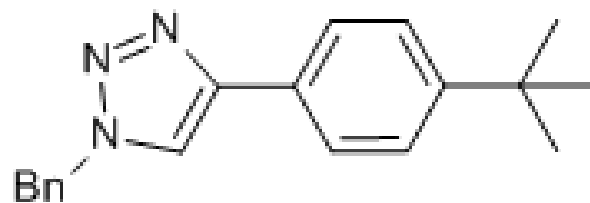
## A New Simplified Protocol for Copper(I) Alkyne-Azide Cycloaddition Reactions Using Low Substoichiometric Amounts of Copper(II) Precatalysts in Methanol

B. R. Buckley, M. M. P. Figueres, A. N. Khan, H. Heaney, *Synlett*, **2016**, 27, 51-56.



Los carboxilatos de cobre (II) se reducen eficientemente con metanol en presencia de alquinos para formar intermedios poliméricos de alquinilcobre (I) amarillos que reaccionan con azidas para proporcionar 1,4-disustituidos-triazoles.



product	catalyst (mol-%)	t (min)	yield (% <sub>2</sub> , isol.)
	0.1	10	70
	1.0	60	92
	0.1	20	70
	1.0	30	65



## Características de una reacción química Click

- Condiciones de reacción simples
- Materiales de partida y reactivos fáciles y disponibles
- Uso de ningún solvente, un solvente benigno (como el agua) o uno que se elimine fácilmente
- Aislamiento sencillo del producto
- El producto debe ser estable en condiciones fisiológicas.

La química de clic implica el uso de un enfoque modular y tiene importantes aplicaciones en el campo del descubrimiento de fármacos, la química combinatoria, la química in situ con plantillas de diana y la investigación del ADN.<sup>1</sup>

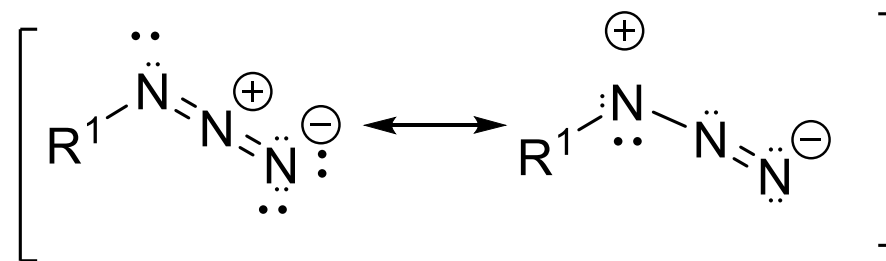
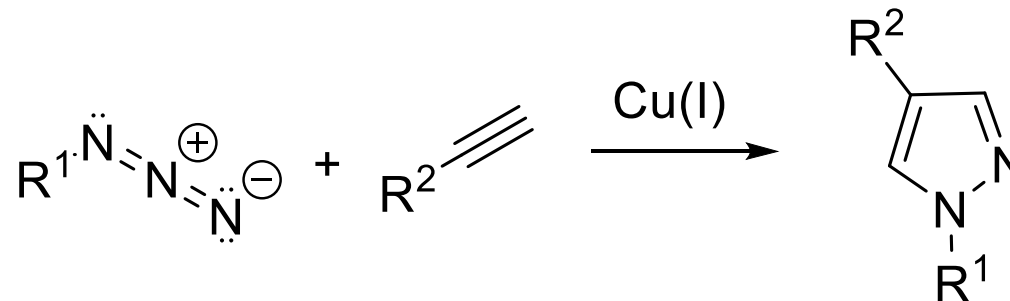
De las reacciones que componen el universo clic, el ejemplo "perfecto" es la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen de alquinos a azidas para formar 1,4-disustituidos-1,2,3-triazoles (Esquema 1). La reacción catalizada por cobre (I) es suave y muy eficiente, no requiere grupos protectores y, en muchos casos, no requiere purificación. Cicloadición 1,3-dipolar en la síntesis guiada por objetivos<sup>3</sup> y el perfil de proteínas basado en la actividad.<sup>4</sup> El triazol tiene similitudes con el resto amida ubicuo que se encuentra en la naturaleza, pero a diferencia de las amidas, no es susceptible de escisión. Además, son casi imposibles de oxidar o reducir.



En el núcleo de la química del 'clic' se encuentra una reacción que se utiliza en muchos de los esquemas para conectar pequeñas unidades entre sí para construir moléculas mucho más complicadas y es a través de la cicloadición-1.3 dipolar catalizada por cobre de una azida a un alquino terminal.

### CuAAC = copper-catalysed azide-alkyne cycloaddition

La reacción de CuAAC es sencilla de realizar, tolera una amplia gama de grupos funcionales, ofrece altos rendimientos y se ha utilizado en la ciencia de los materiales, las ciencias de la vida y la síntesis orgánica.



## CuAAC = copper-catalysed azide-alkyne cycloaddition

Guy Bertrand de la Universidad de California en San Diego, EE. UU., y sus colegas han aislado intermediarios clave de bis(cobre) de la reacción CuAAC, lo que sugiere un mecanismo plausible. Señalan que se había propuesto que las especies catalíticas mononucleares apuntalaban la reacción. Sin embargo, su aislamiento de un p,s-bis(cobre) acetiluro postulado previamente y un complejo bis(metalado) triazol que nunca se había discutido antes, junto con experimentos cinéticos, apunta a que los complejos bis-cobre están involucrados en la promoción de la Reacción CuAAC.

