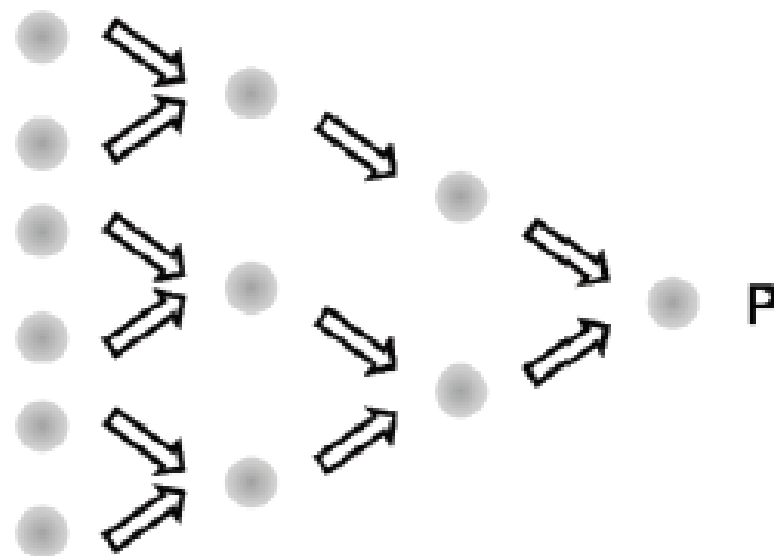
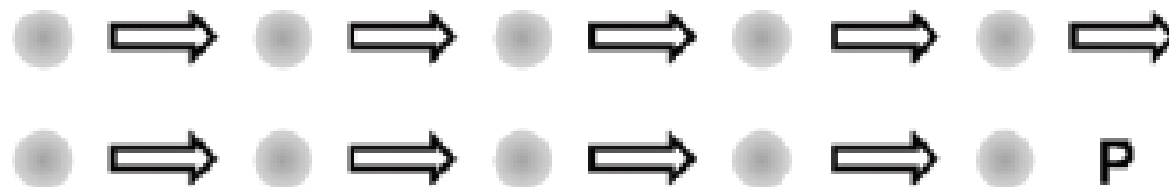
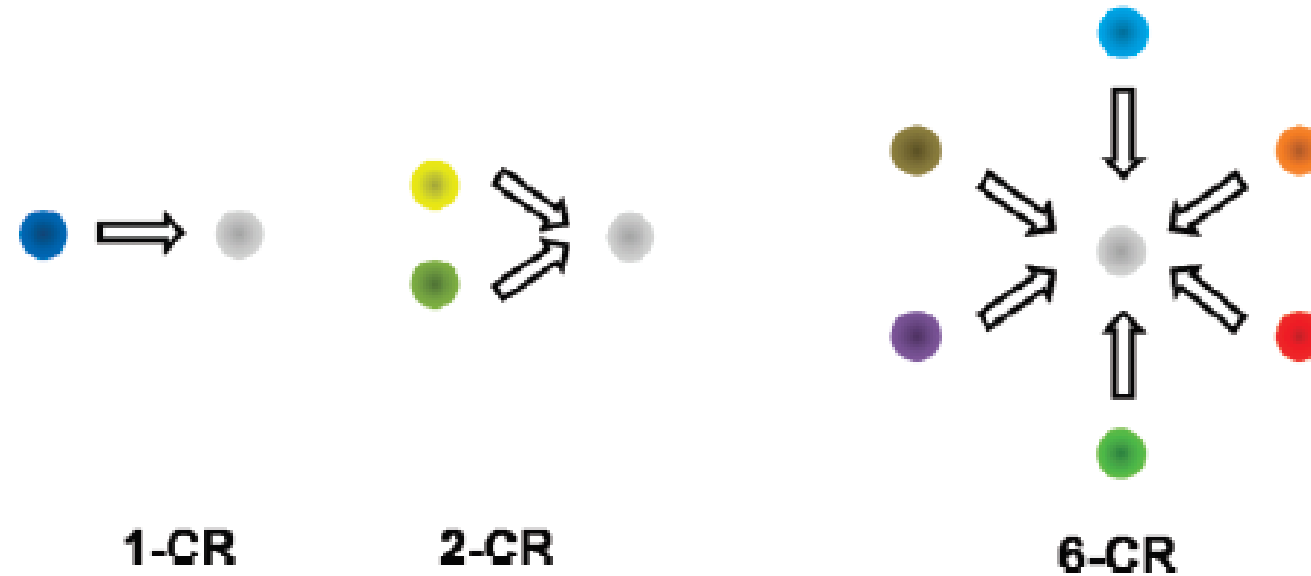


# REACCIONES MULTICOMPONENTES





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

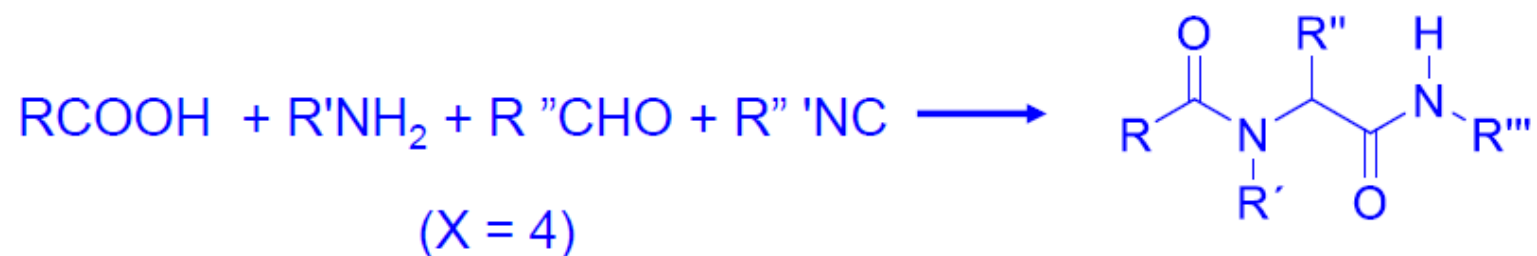


El desafío es realizar una MCR de tal manera que todas las reacciones pre-equilibradas se canalicen hacia el producto principal y no se produzcan productos secundarios

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.



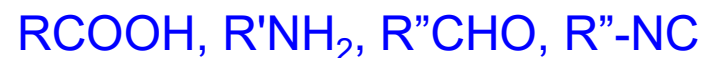
N = 1,000 materiales de partida de cada clase en el Ugi-4CR

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

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:

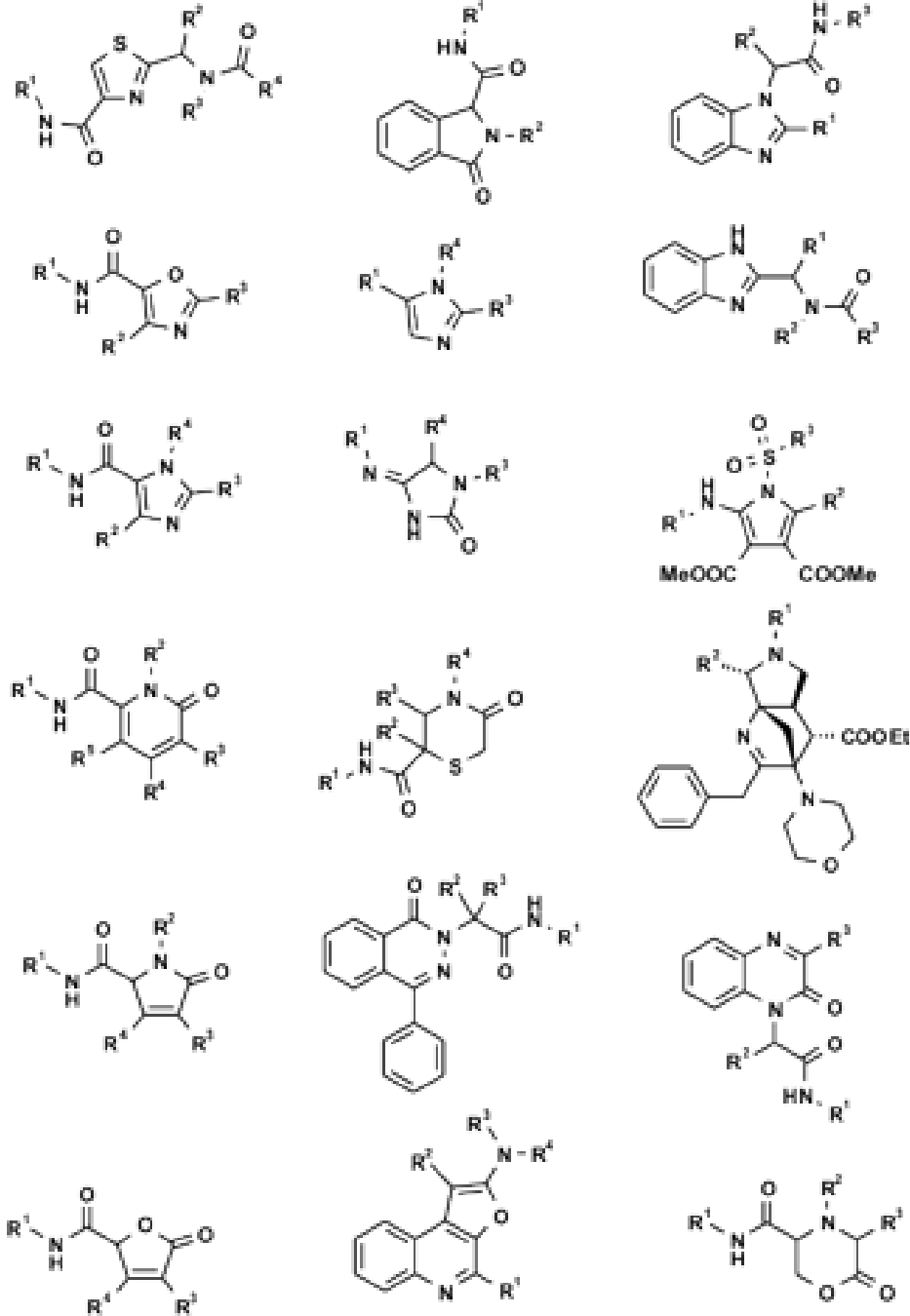
- a) Disolvente
- b) Temperatura
- c) Catalizador
- d) Concentración
- e) el tipo de materias primas y grupos funcionales

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.

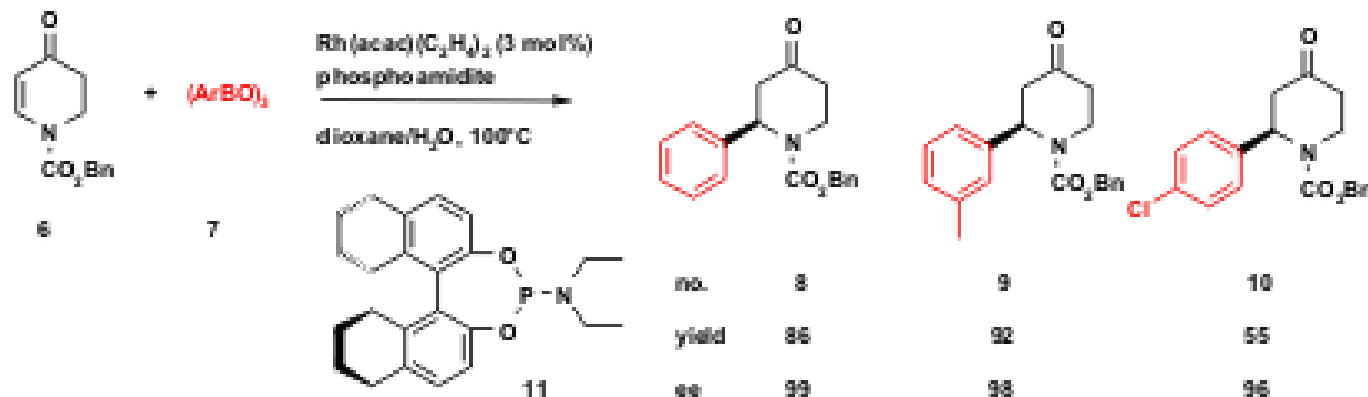
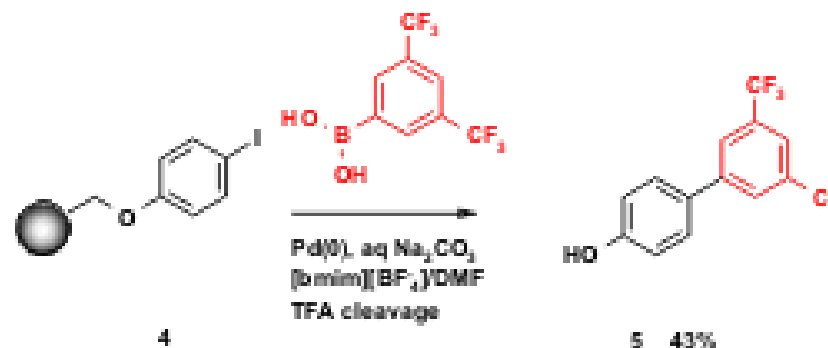


Una porción del universo químico de MCR muy grande representado por 12 estructuras ejemplares Hasta la fecha, se han descrito más de 500 estructuras de MCR en la literatura



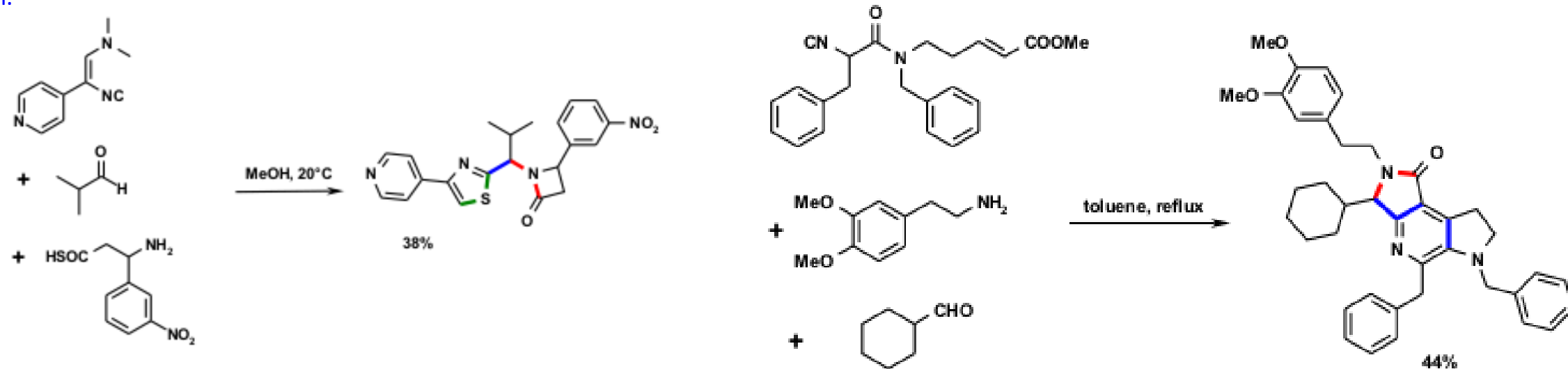
La química del MCR en el descubrimiento de fármacos.

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.

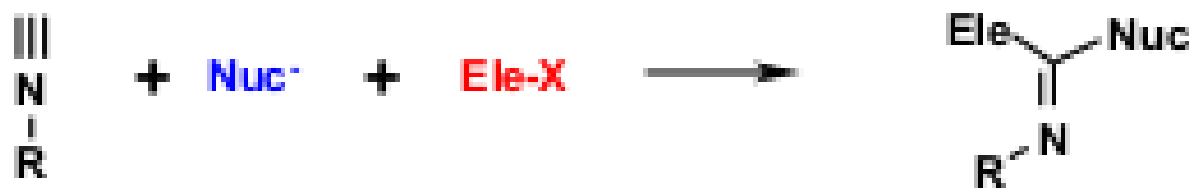
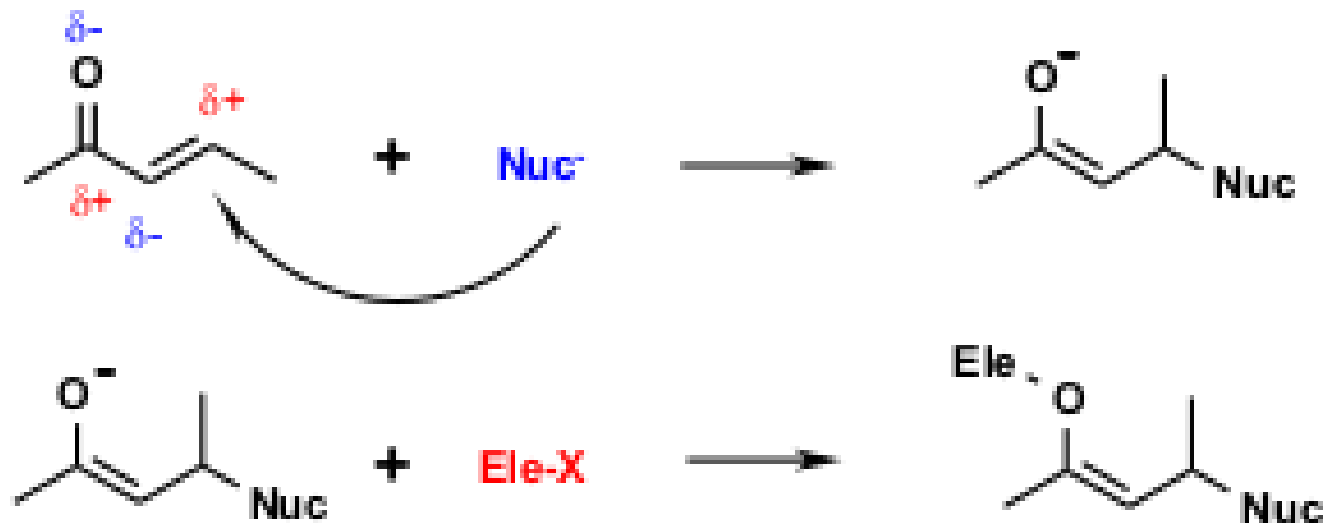


¿Qué distingue entre los IMCR y otros tipos de MCR? Las principales diferencias entre los MCR y los IMCR surgen de la reactividad particular y la naturaleza topológica única de los isocianuros. A diferencia de la mayoría de los grupos funcionales en química orgánica, los isocianuros reaccionan con nucleófilos 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).

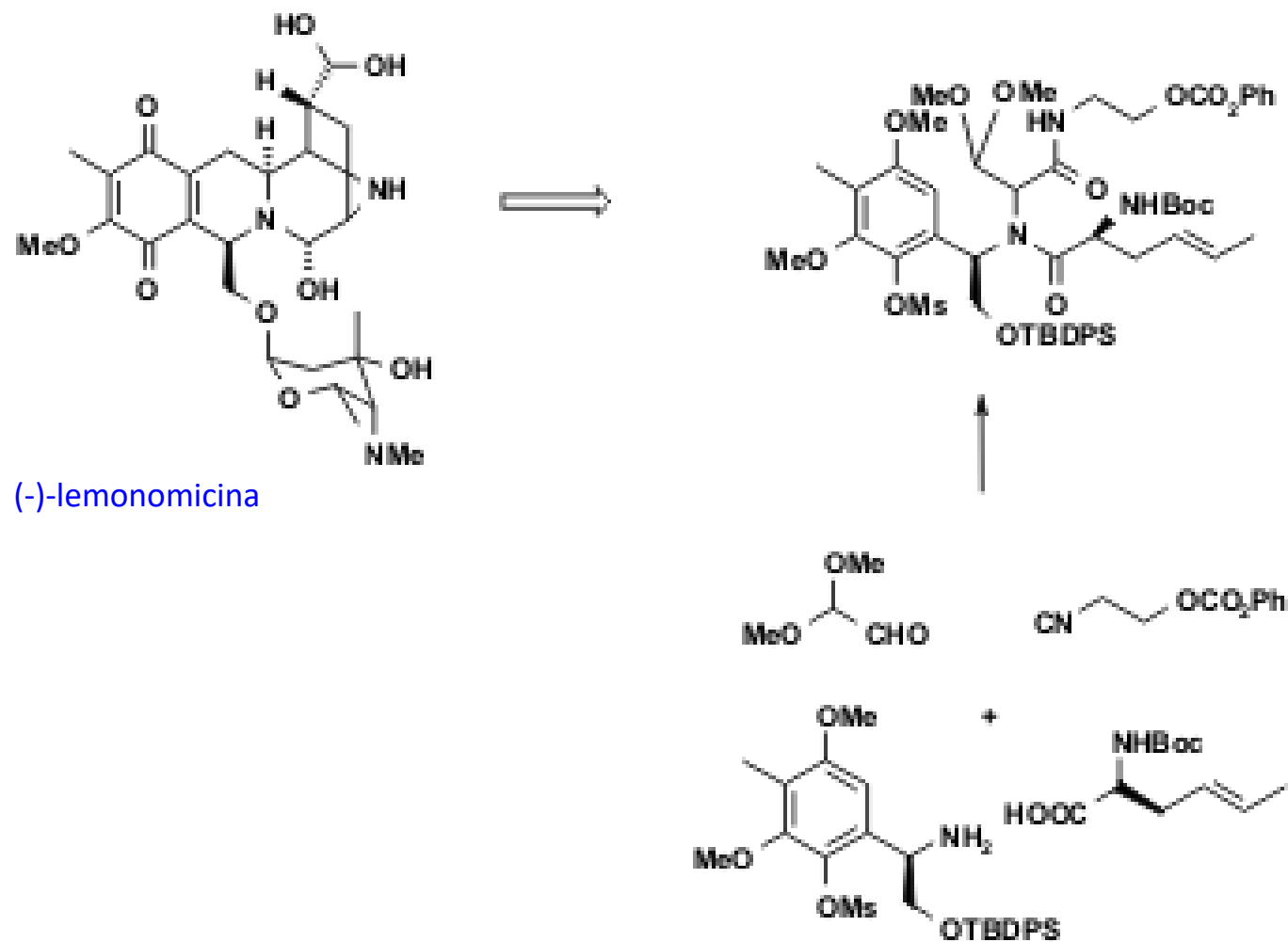


### LA DIFERENTE REACTIVIDAD DE LOS ISOCIANUROS FRENTE A OTROS GRUPOS FUNCIONALES.

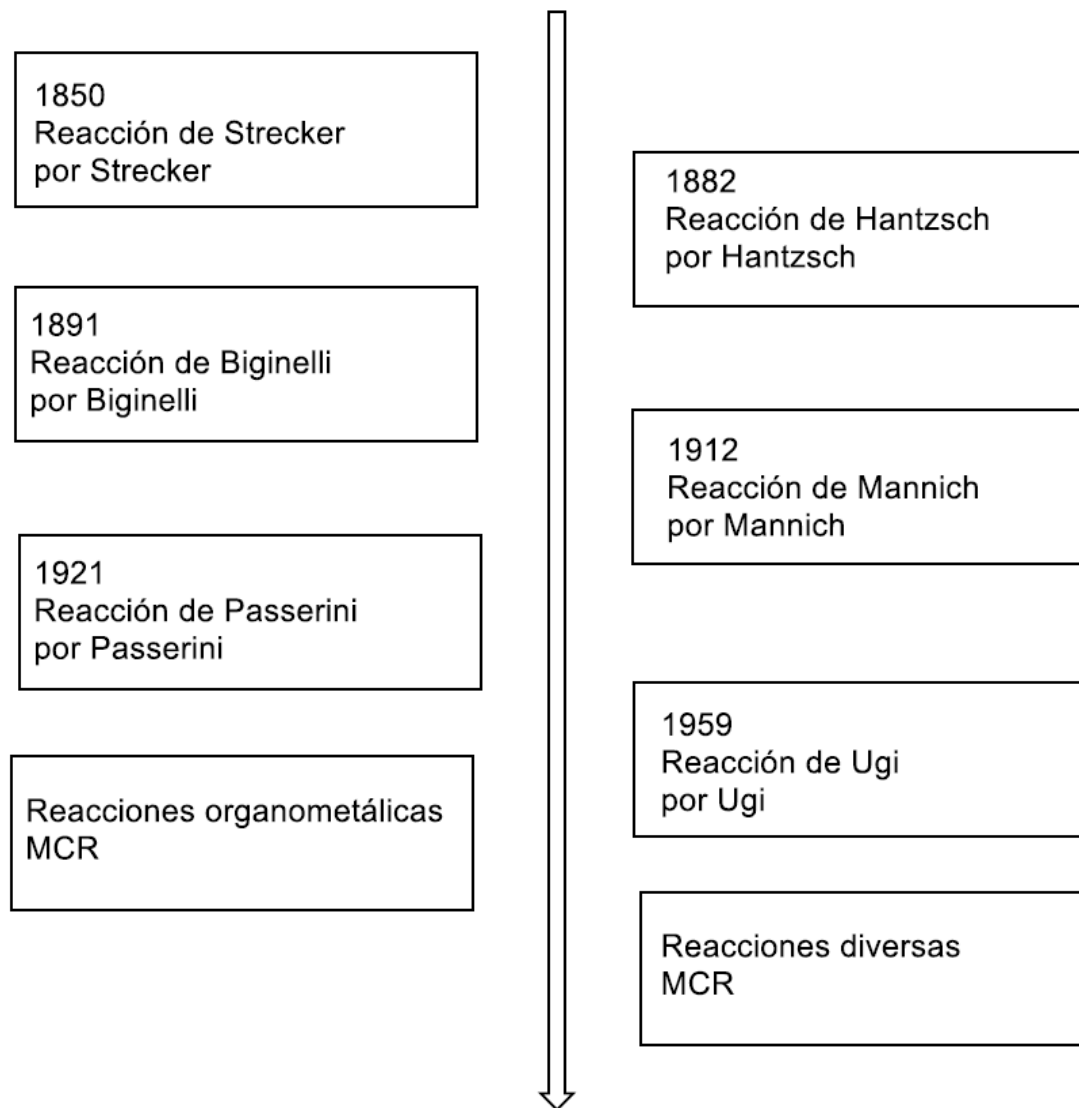
En la parte superior se muestra la adición de Michael de un nucleófilo con un carbonilo  $\alpha, \beta$ -insaturado. El anión enolato intermedio es entonces el sustrato para una reacción con un electrófilo. En general, el electrófilo se suma al átomo de O, mientras que el nucleófilo se une al átomo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

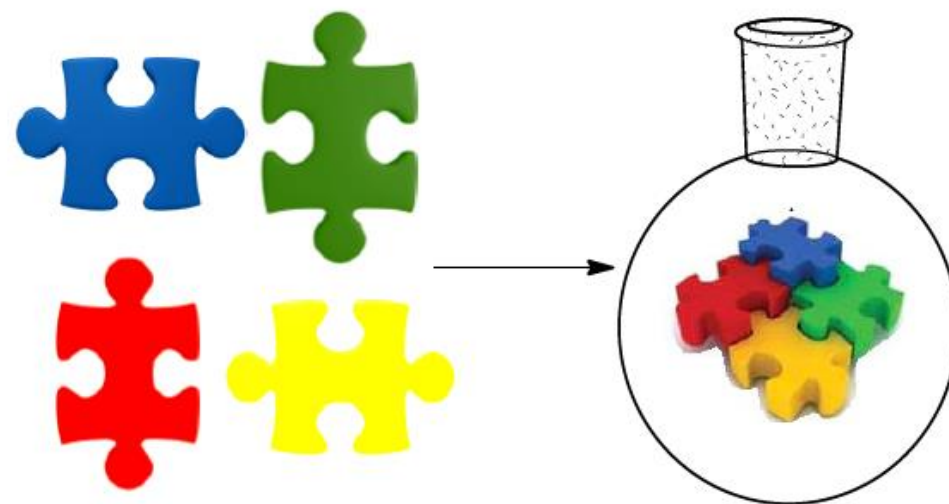


Las nuevas reacciones deben demostrar su utilidad en la síntesis eficiente de productos complejos, y una aplicación particularmente ventajosa de los IMCR es en la síntesis de productos naturales. Muchos grupos han aprovechado sus proyectos en síntesis total de productos naturales con el poder de MCR, 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

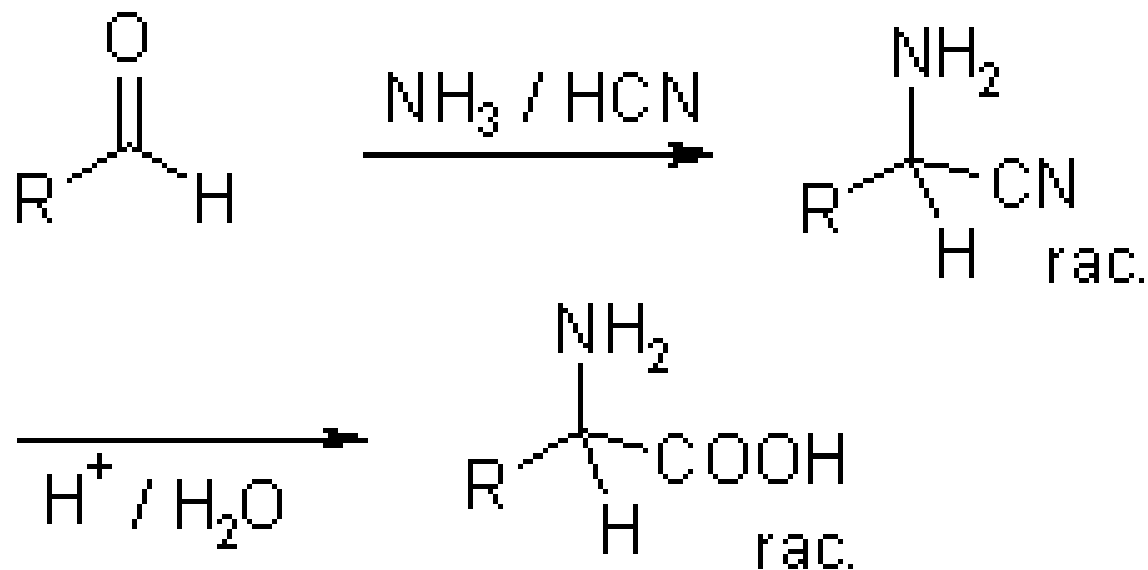


## SÍNTESIS DE STRECKER

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.

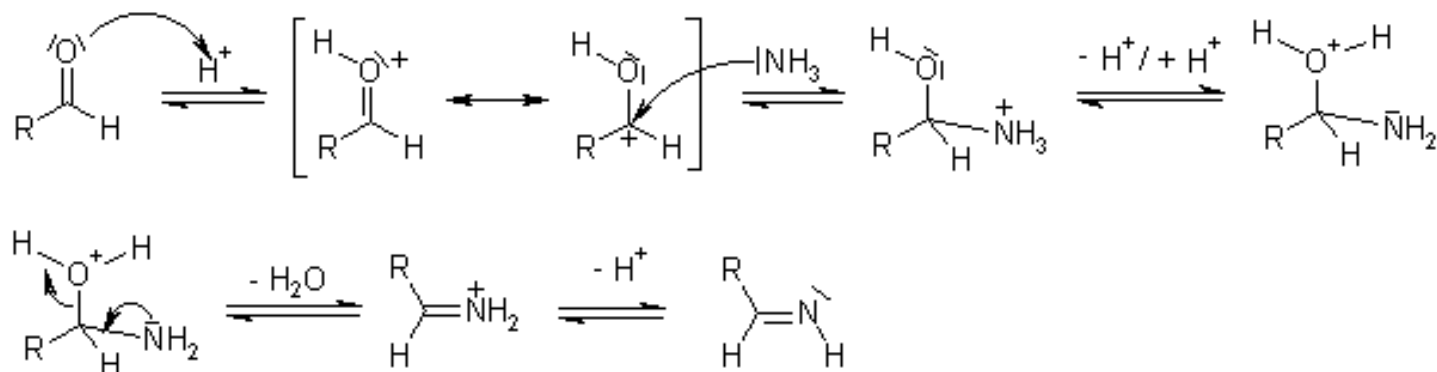


**Adolph Strecker**  
(1822–1871)  
Químico alemán

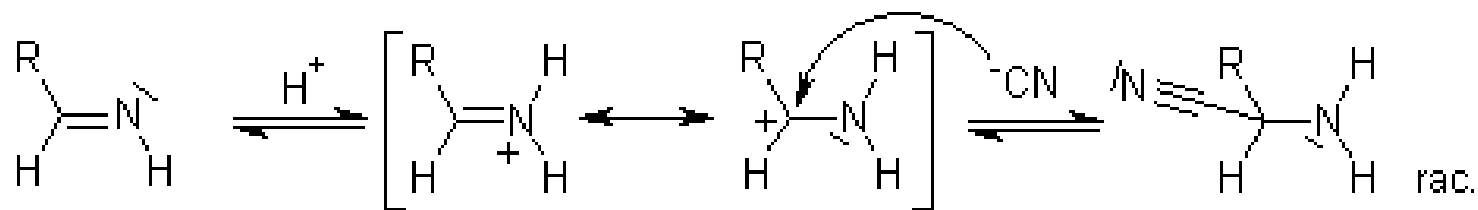


## MECANISMO DE LA SÍNTESIS DE STRECKER

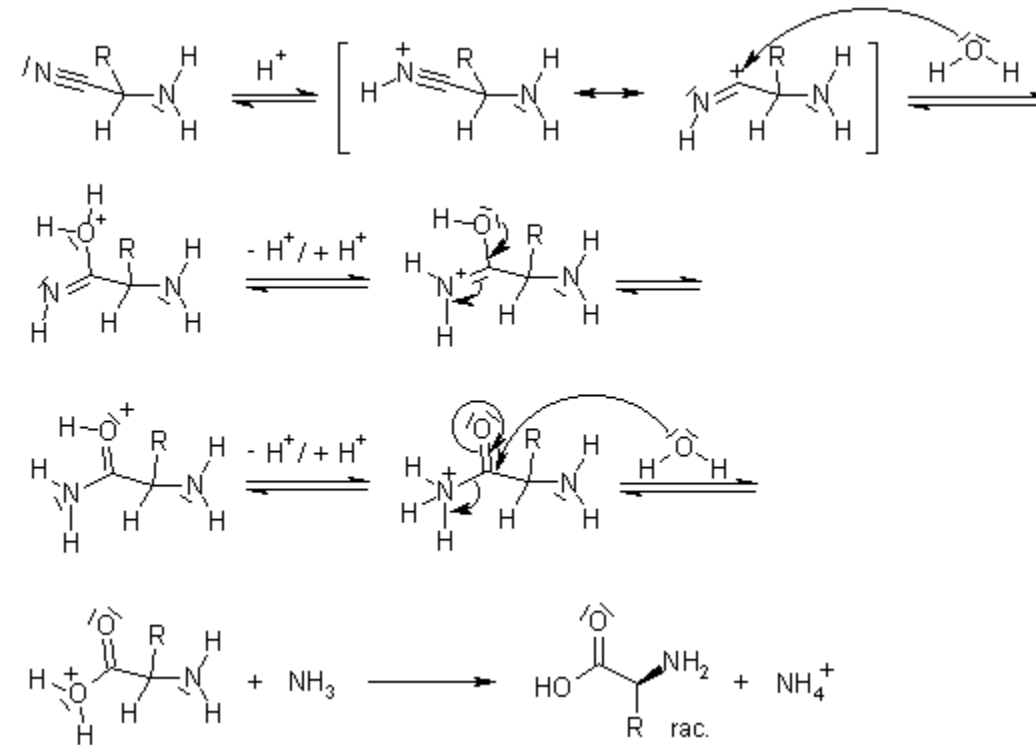
La reacción es promovida por el ácido, y el HCN debe suministrarse o generarse in situ a partir de sales de cianuro; en el último caso, se consume un equivalente de ácido en la reacción. El primer paso es probablemente la condensación del amoníaco con el aldehído para formar una imina:



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



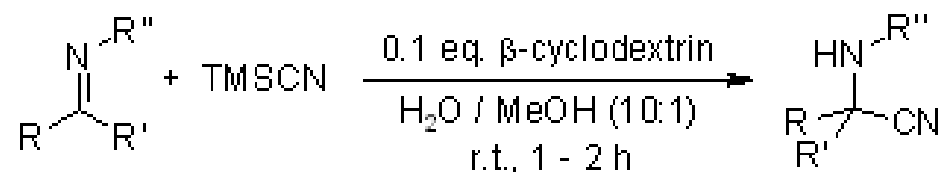
Este producto se puede hidrolizar al  $\alpha$ -aminoácido correspondiente:

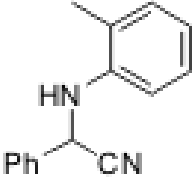
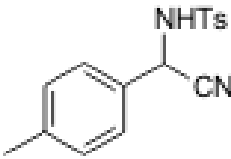
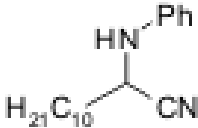
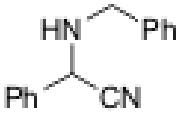
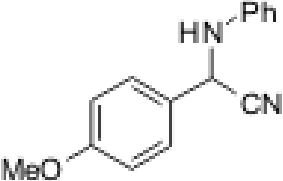
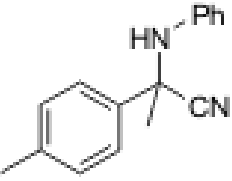
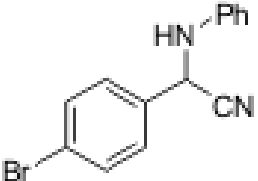
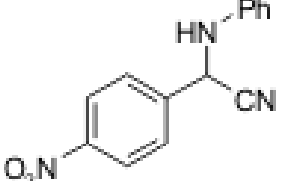
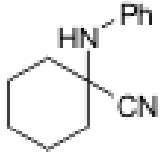




# Supramolecular Catalysis of Strecker Reaction in Water under Neutral Conditions in the Presence of $\beta$ -Cyclodextrin

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

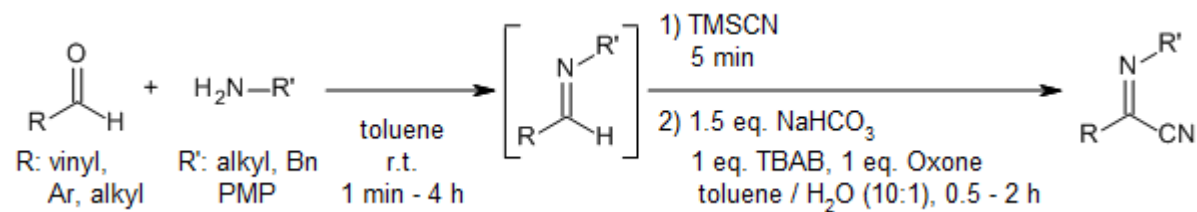


| Product   | t (h) | yield (% isol.) | Product   | t (h) | yield (% isol.) | Product   | t (h) | yield (% isol.) |
|---|-------|-----------------|---|-------|-----------------|---|-------|-----------------|
|    | 1.0   | 96              |    | 1.0   | 94              |    | 2.0   | 90              |
|    | 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.



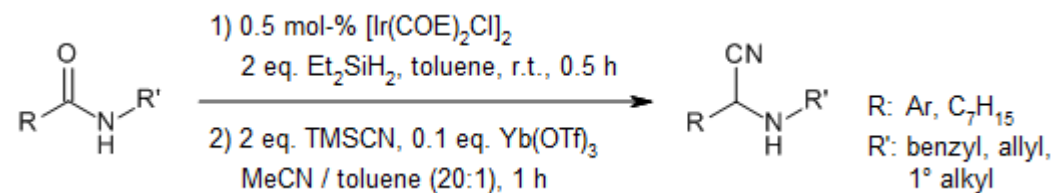
| product | yield (% isol.) | product | yield (% isol.) |
|---------|-----------------|---------|-----------------|
|         | 78              |         | 63              |
|         | 70              |         | 93              |
|         | 84              |         | 77              |
|         |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

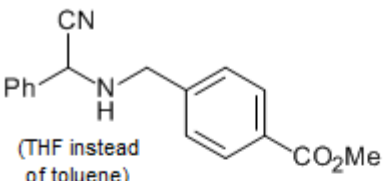
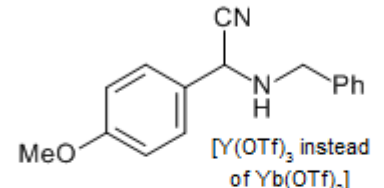
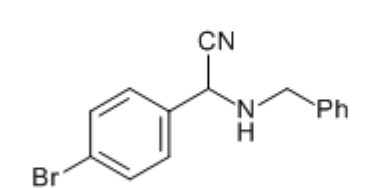
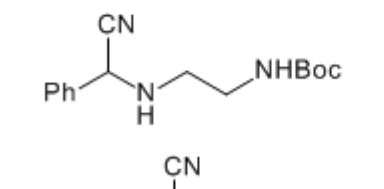
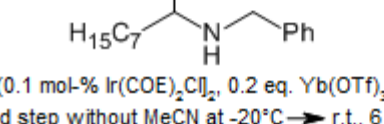
TAREA 1



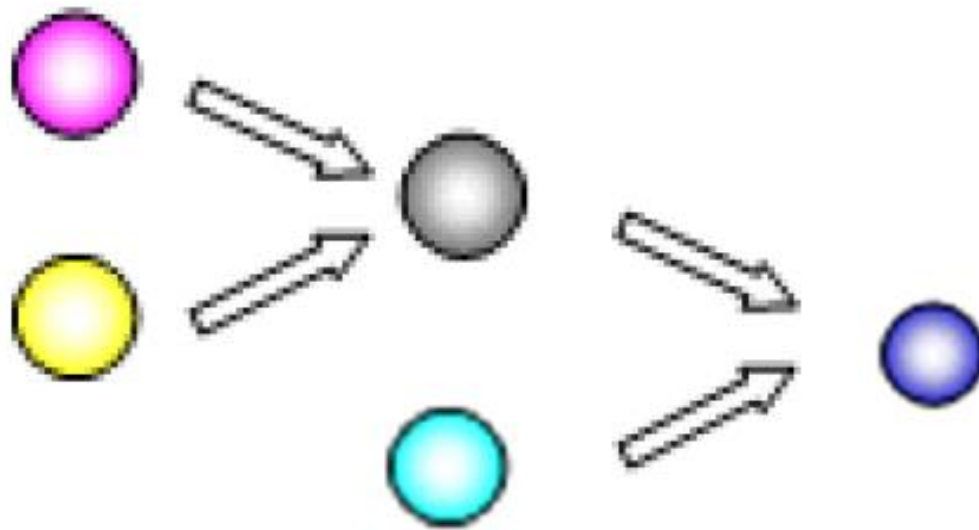
# Iridium-Catalyzed Reductive Nucleophilic Addition to Secondary Amides

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



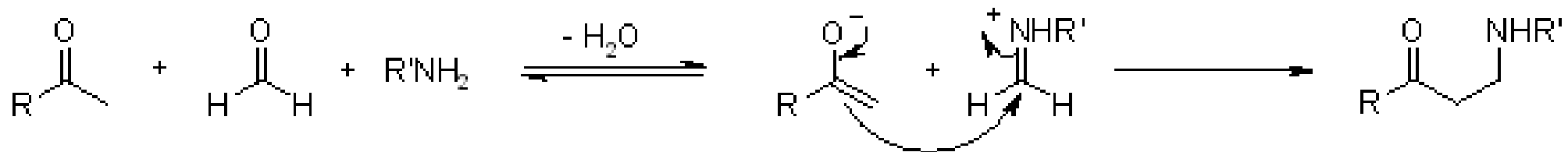
| product  | yield (% isol.) |
|--|-----------------|
| <br>(THF instead of toluene)  | 95              |
| <br>[Y(OTf) <sub>3</sub> instead of Yb(OTf) <sub>3</sub> ]  | 87              |
|    | 86              |
|   | 70              |
| <br>(0.1 mol-% Ir(COE) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0.2 eq. Yb(OTf) <sub>3</sub><br>2nd step without MeCN at -20°C → r.t., 6 h) | 84              |





## REACCIONES MULTICOMPONENTE CON COMPUESTOS CARBONÍLICOS

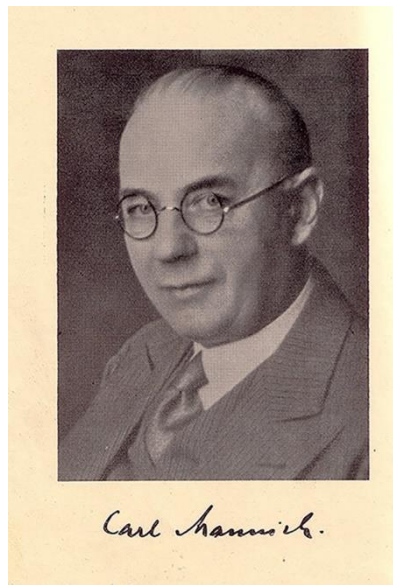
Algunas de las primeras reacciones multicomponente de las que se informa funcionan a través de la derivatización de compuestos de carbonilo en intermedios más reactivos, que pueden reaccionar más con un nucleófilo. Un ejemplo es la reacción de Mannich:



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.

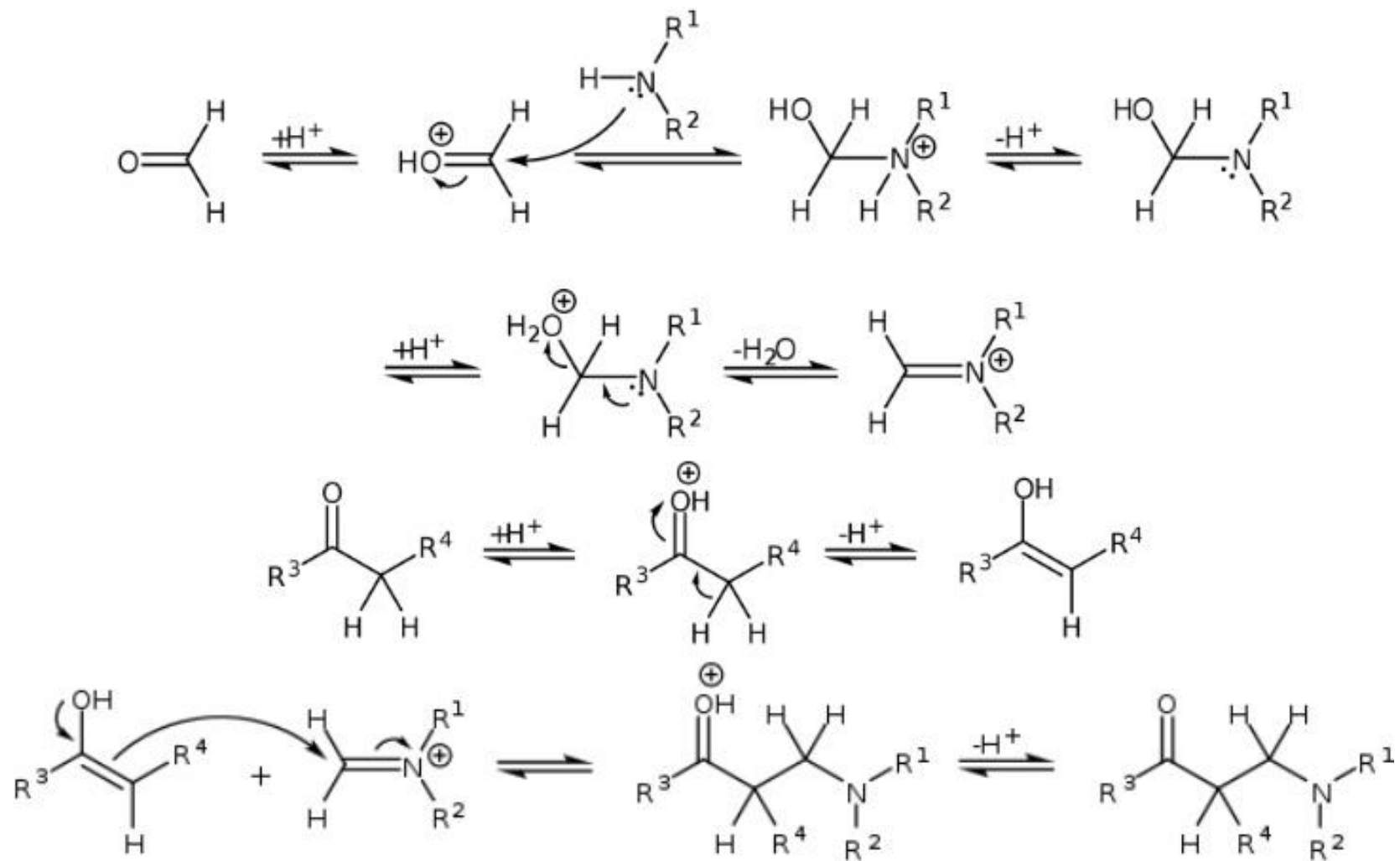




**Carl Ulrich Franz Mannich**  
(1877 –1947)

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



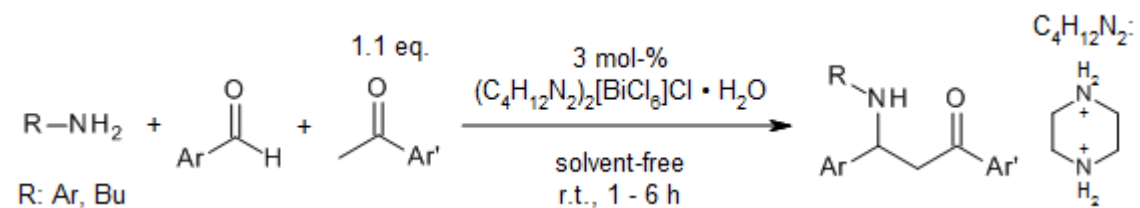


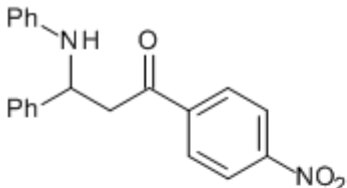
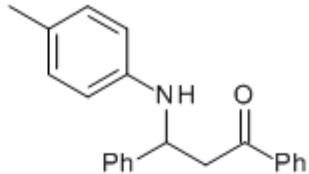
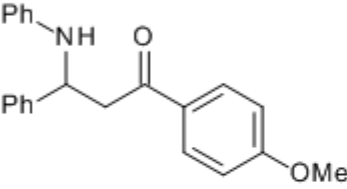
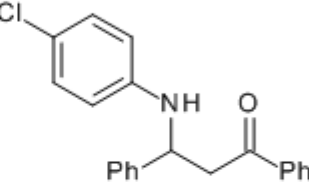
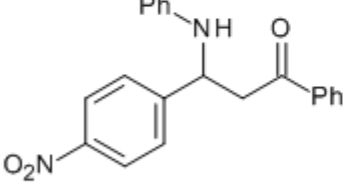
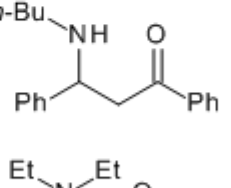
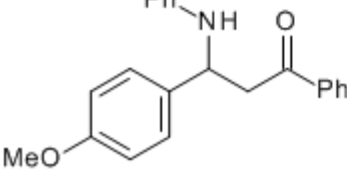
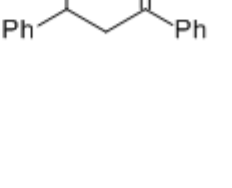
Li, J.J. *Name Reactions*. 2. Springer **2003**.



# 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.



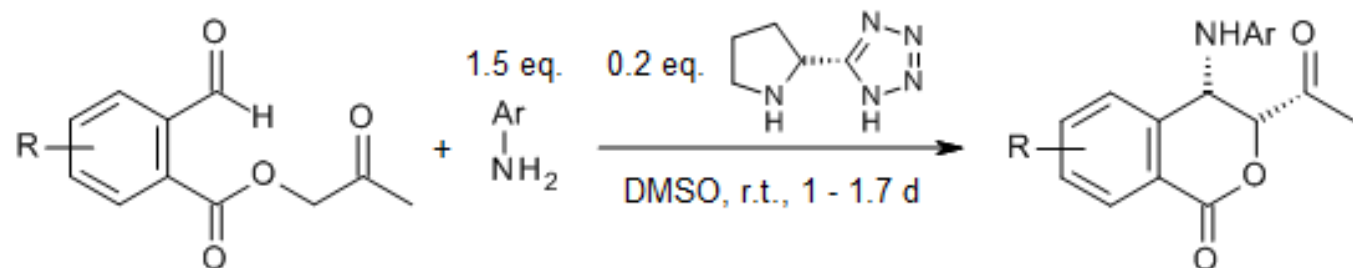
| product   | t (h) | yield<br>(%, isol.) | product   | t (h) | yield<br>(%, isol.) |
|---|-------|---------------------|---|-------|---------------------|
|    | 4     | 86                  |    | 2     | 88                  |
|    | 2     | 92                  |    | 2     | 93                  |
|   | 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.

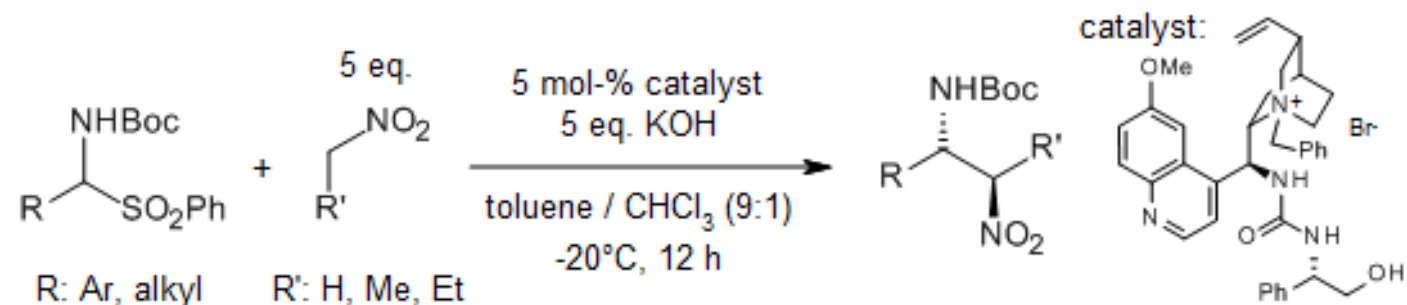


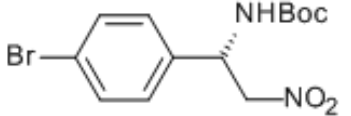
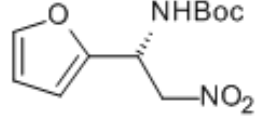
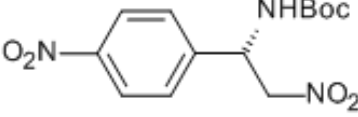
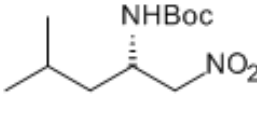
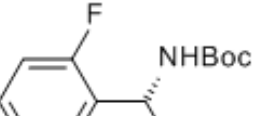
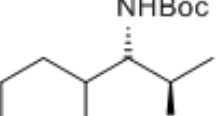
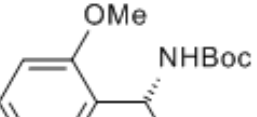
| product | t (d) | yield<br>(%, isol.) | dr   | ee (%) | product | t (d) | yield<br>(%, isol.) | dr   | ee (%) |
|---------|-------|---------------------|------|--------|---------|-------|---------------------|------|--------|
|         | 1     | 85                  | 98:2 | 99     |         | 1     | 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.



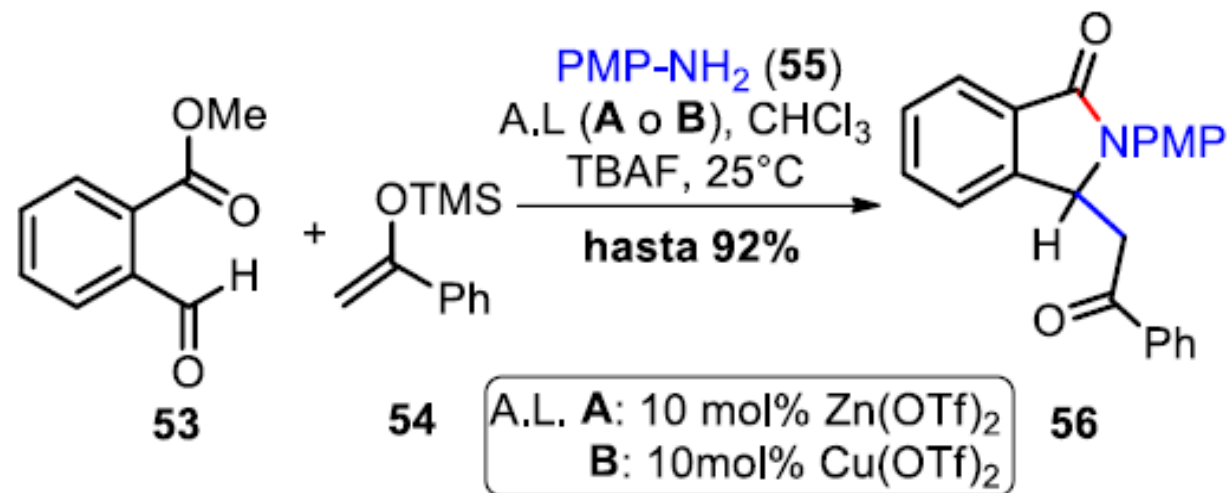
| product   | yield<br>(%, isol.) | ee (%) | product  | yield<br>(%, isol.) | ee (%) |
|---|---------------------|--------|--|---------------------|--------|
|    | 85                  | 95     |   | 99                  | 90     |
|    | 70                  | 90     |   | 81                  | 91     |
|   | 98                  | 91     |  | 95                  | 97     |
|  | 90                  | 92     |  |                     |        |

Reaction conditions for the products on the right: (toluene /  $CHCl_3$  [0:1]).

TAREA 2

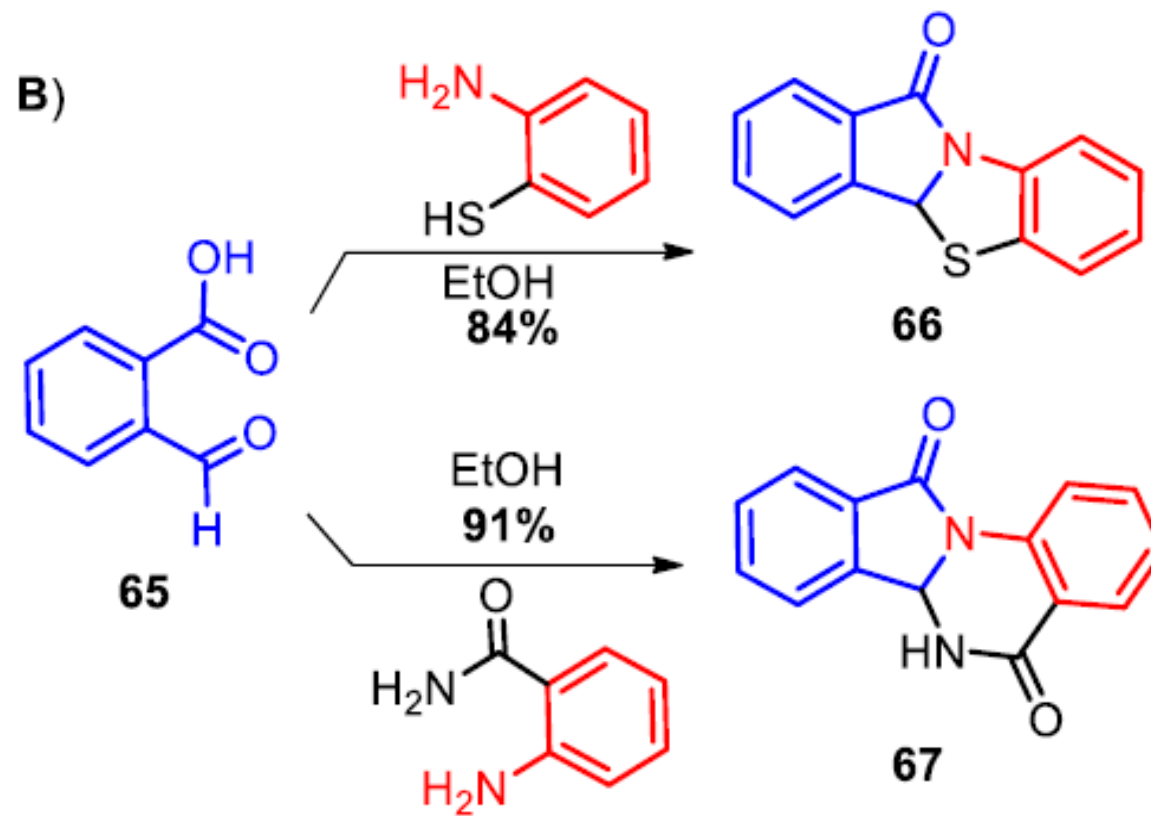


A) Singh, 2015



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

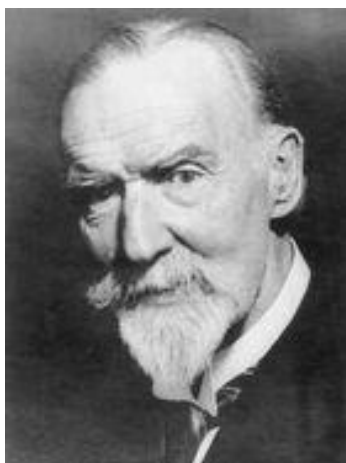




Sashidhara, K. V.; Singh, L. R.; Palnati, G. R.; Avula, S. R.; Kant, R. *Synlett* **2016**, 27, 2384-2390



# REACCIÓN DE BUCHERER-BERGS

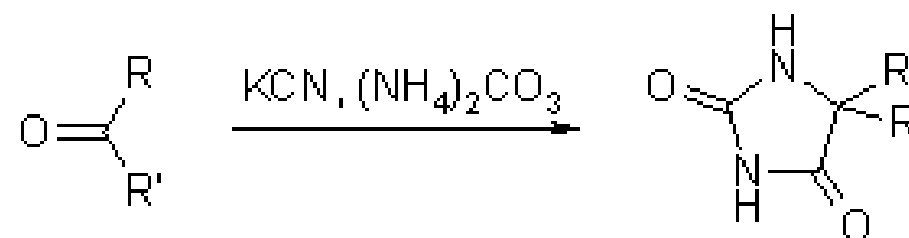


Hans Theodor Bucherer  
(1869 - 1949)  
Químico alemán

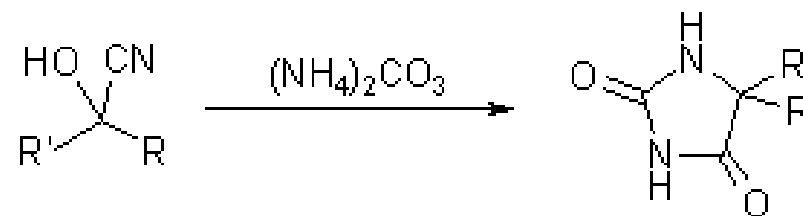
Hermann Bergs  
(1924 - 2010)  
Químico-físico alemán

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

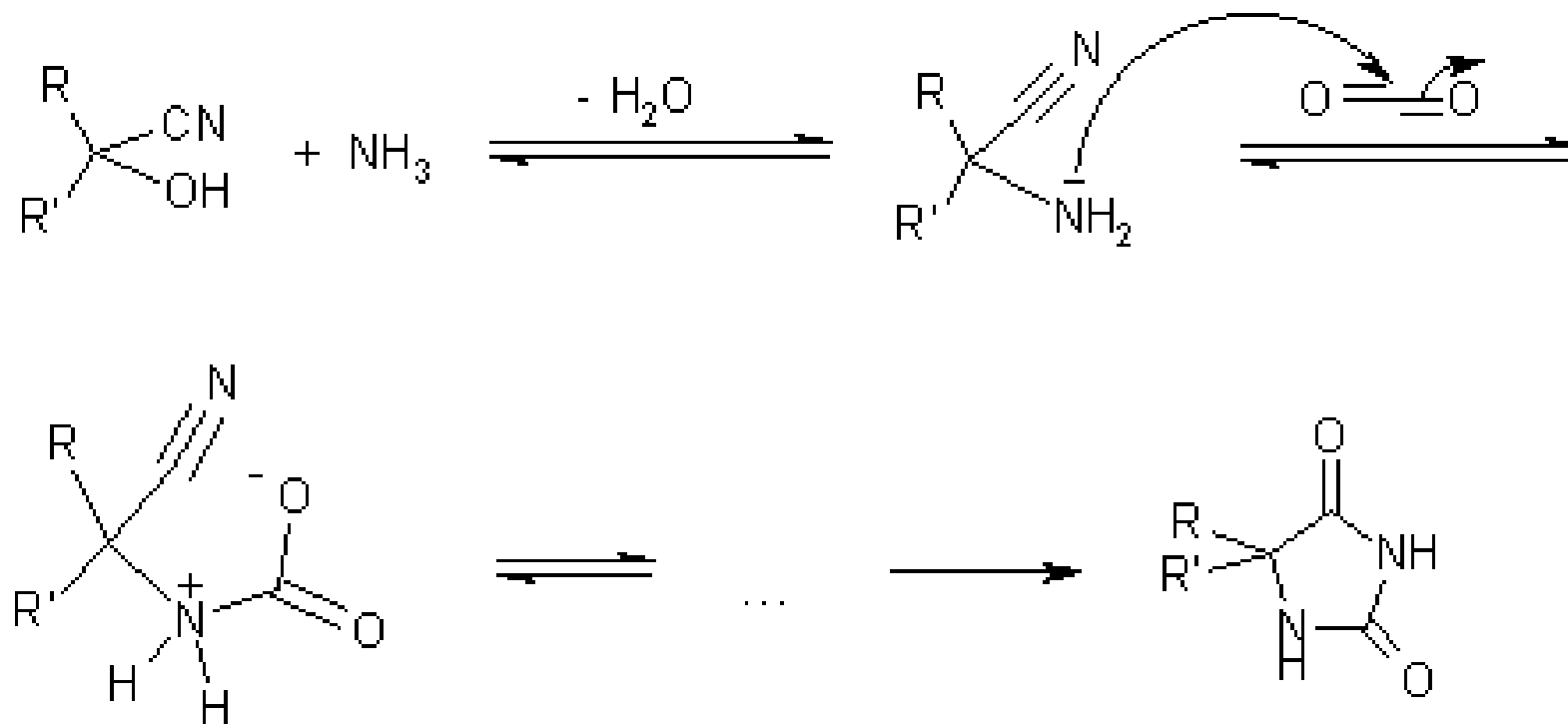
Una reacción multicomponente entre una cetona, cianuro de potasio y carbonato de amonio, lo cual da lugar a la formación de hidantoínas



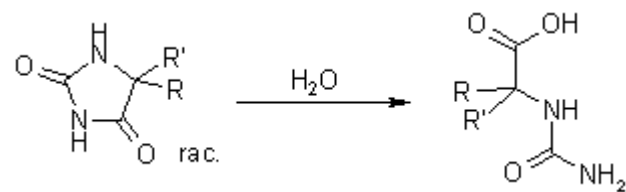
Una cianohidrina preformada, puede reaccionar con carbonato de amonio para dar el mismo producto



## Mecanismo de la reacción de Bucherer-Bergs

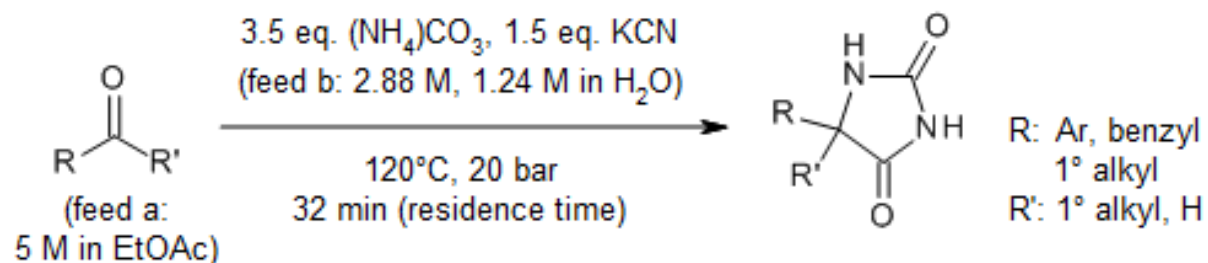


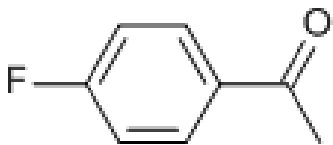
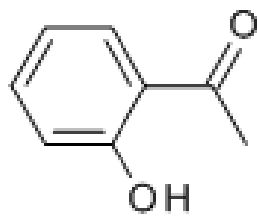
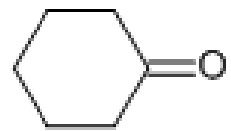
La reacción de Bucherer-Bergs Reaction es equivalente a la síntesis de Strecker, con "CO<sub>2</sub> adicional". Las hidantoína se pueden abrir para formar *N*-carbamoilamino ácidos, los cuales pueden formar aminoácidos si se tartan con un ácido, o bien con una enzima apropiada:



### 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.

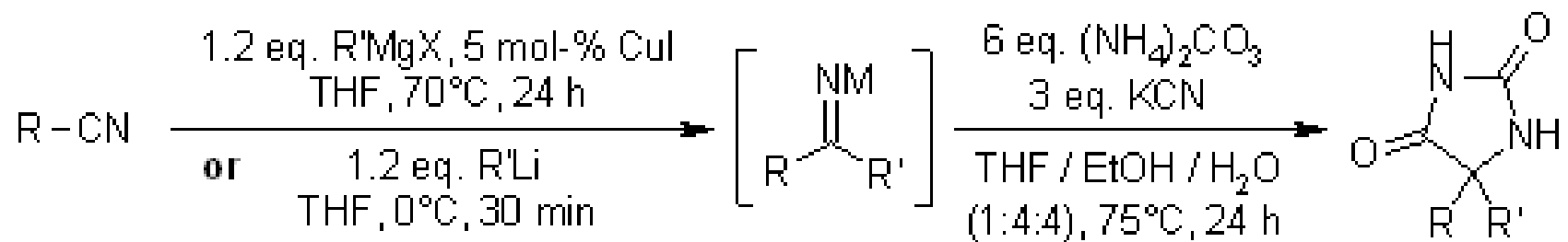


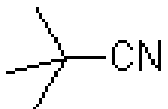
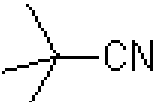
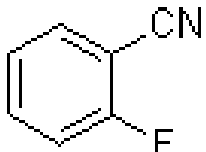
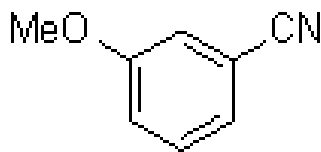
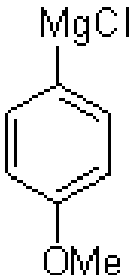
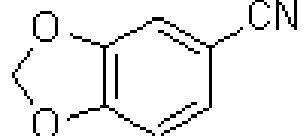
| substrate   | yield (% <sub>i</sub> , isol.) |
|---|--------------------------------|
| Ph—CHO  | 91                             |
| Bn—CHO  | 72                             |
|                      | 78                             |
|                     | 95                             |
| <br>(2 M in EtOAc) | 99                             |



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

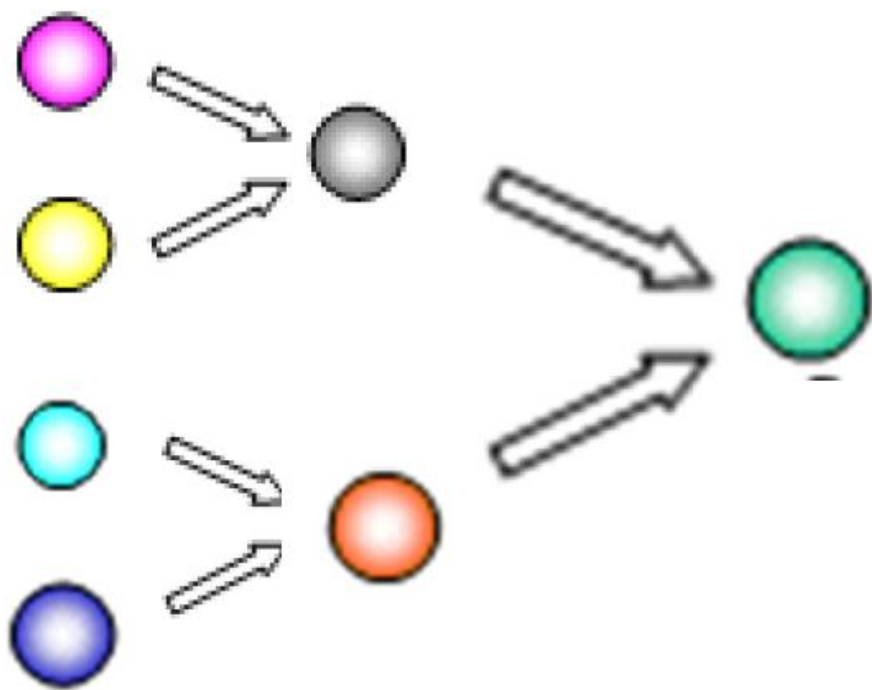
C. Montagne, M. Shipman, *Synlett*, **2006**, 2203-2206.



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



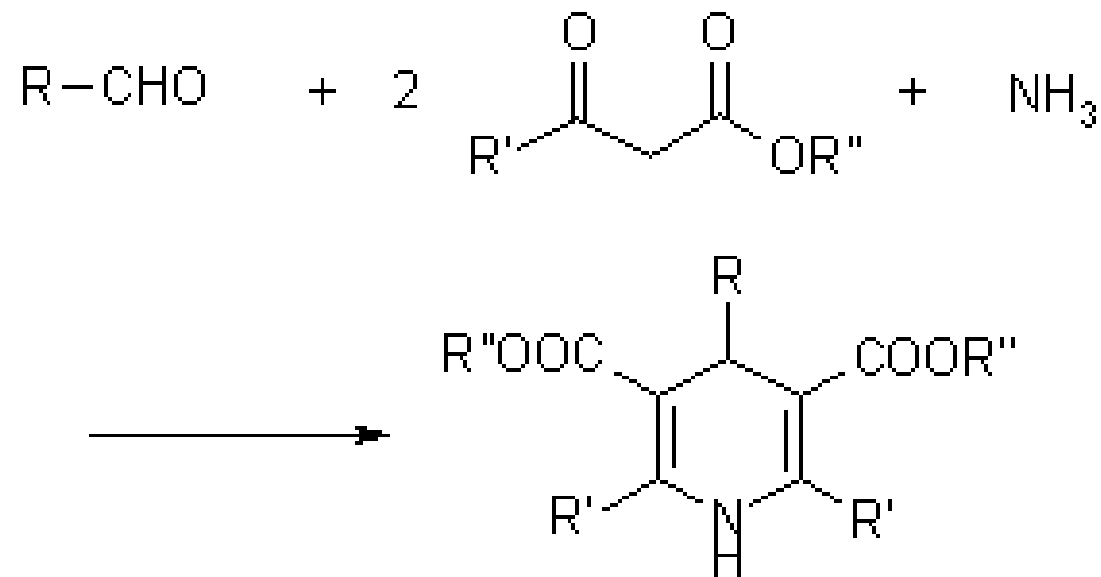




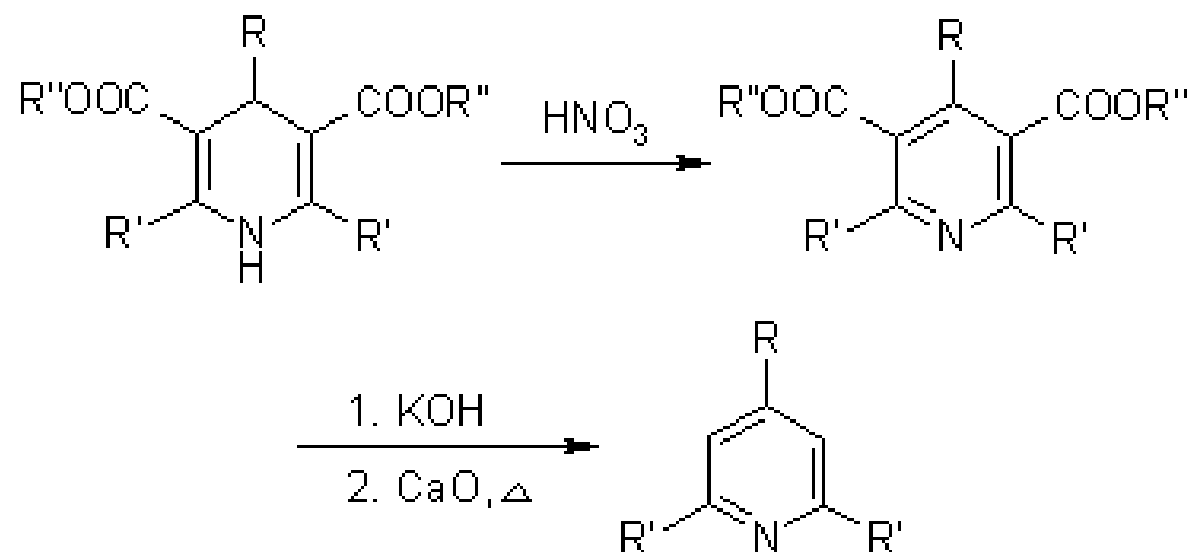
# SÍNTESIS DE HANTZSCH DE 1,4-DIHIDROPIRIDINAS (PIRIDINAS)



Arthur Rudolf Hantzsch  
(1857 – 1935)  
Químico alemán

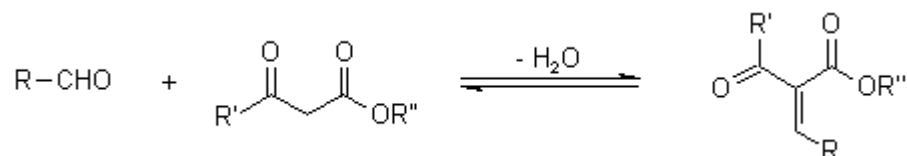


Esta reacción permite la preparación de derivados de 1,4-dihidropiridinas a través de la condensación de un aldehído con dos equivalentes de un  $\beta$ -cetoéster en presencia de amoníaco. Una posterior oxidación (o una deshidrogenación) permite obtener una piridina sustituida en 3 y 5 con grupos carboxilatos,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



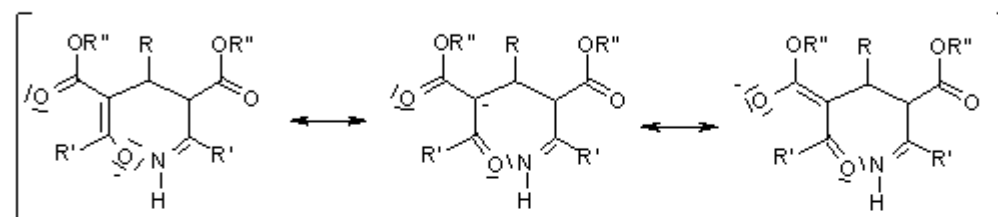
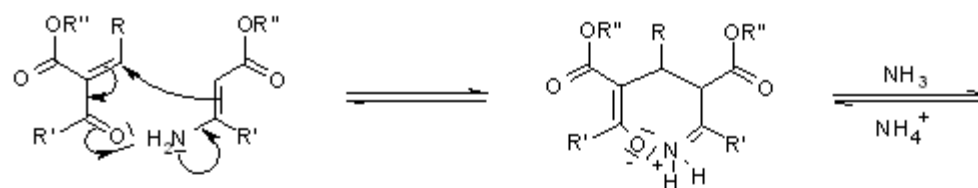
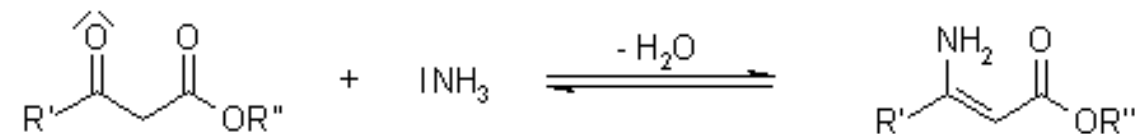
## Mecanismo de la síntesis de Hantzsch de 1,4-dihidropiridinas.

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

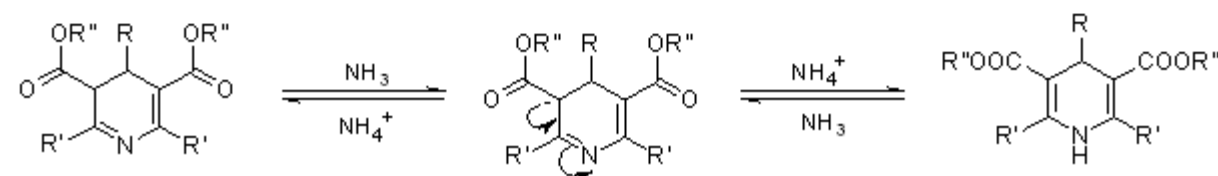
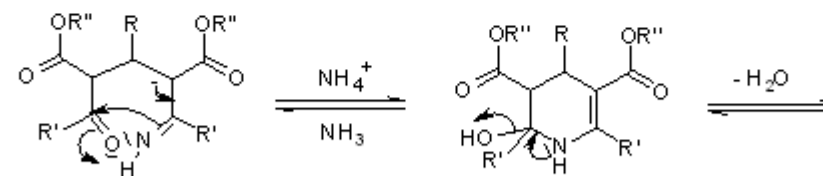


La posterior condensación entre los dos intermediarios clave (adición de Michael y posterior ciclización), da el derivado correspondiente de la 1,4-dihidropiridina

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

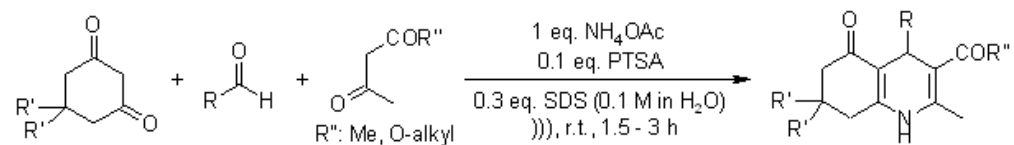
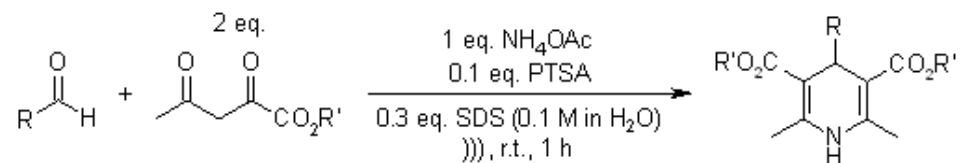


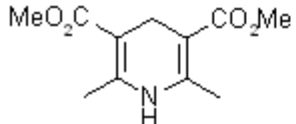
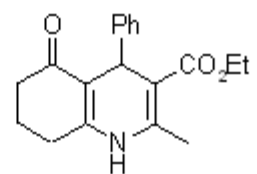
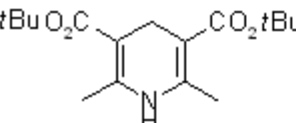
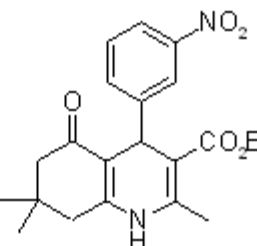
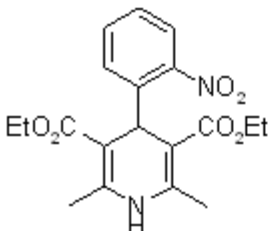
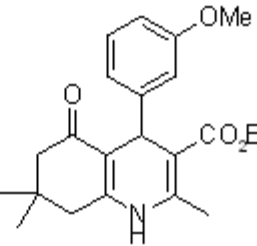
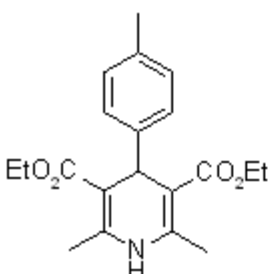
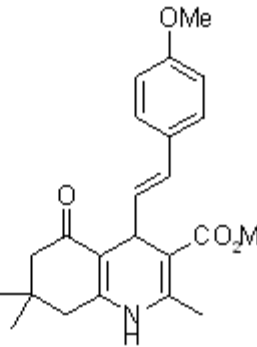
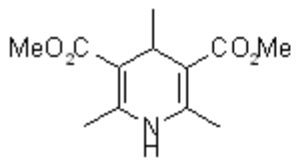
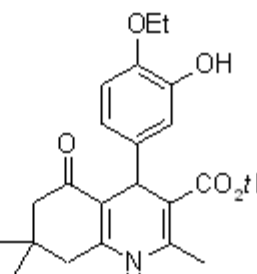
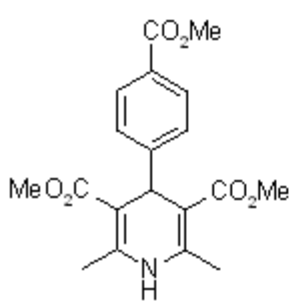
Tautomerism



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

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

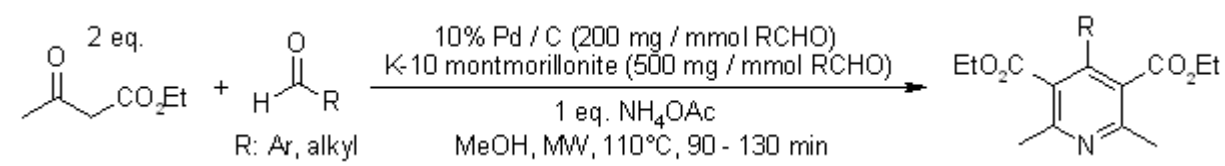


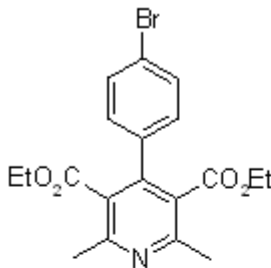
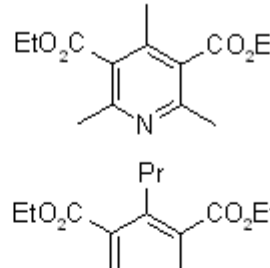
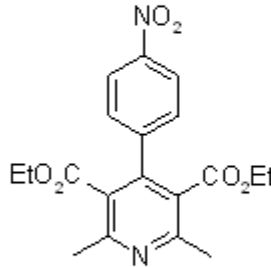
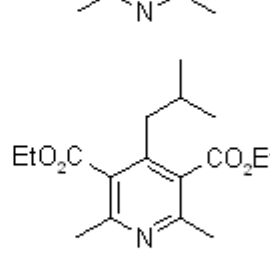
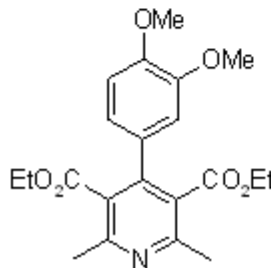
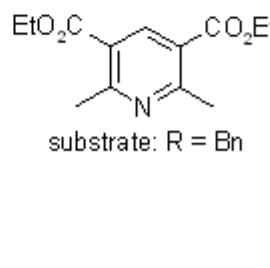
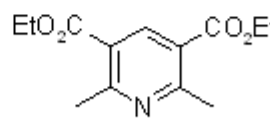
| product   | yield (% , isol.) | product   | t (h) | yield (% , isol.) |
|---|-------------------|---|-------|-------------------|
|     | 97                |     | 1.5   | 92                |
|    | 96                |    | 1.5   | 93                |
|    | 93                |    | 1.5   | 90    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



# 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.

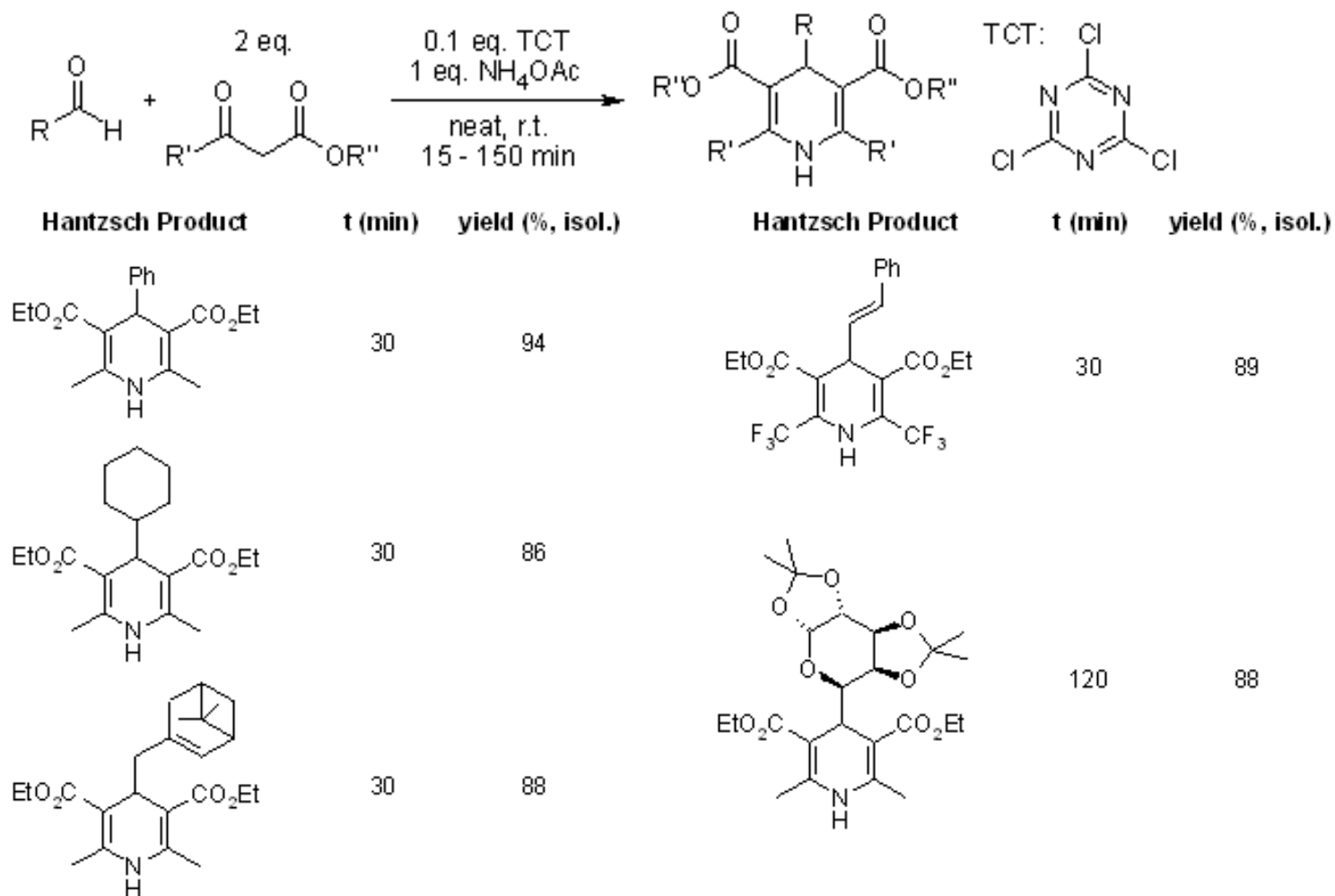


| product   | t (min) | yield<br>(%, isol.) | product   | t (min) | yield<br>(%, isol.) |
|---|---------|---------------------|---|---------|---------------------|
|    | 110     | 95                  |    | 90      | 80                  |
|   | 110     | 95                  |   | 90      | 45                  |
|  | 110     | 70                  |  | 90      | 95                  |
|   |         |                     |  | 90      | 95                  |
|   |         |                     | substrate: R = Bn   |         |                     |



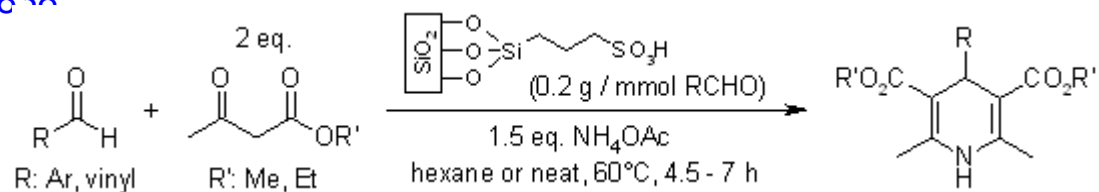
# 'In situ'; Generated 'HCl'; - An Efficient Catalyst for Solvent-Free Hantzsch Reaction at Room Temperature: Synthesis of New Dihydropyridine Glycoconjugates

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



# 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

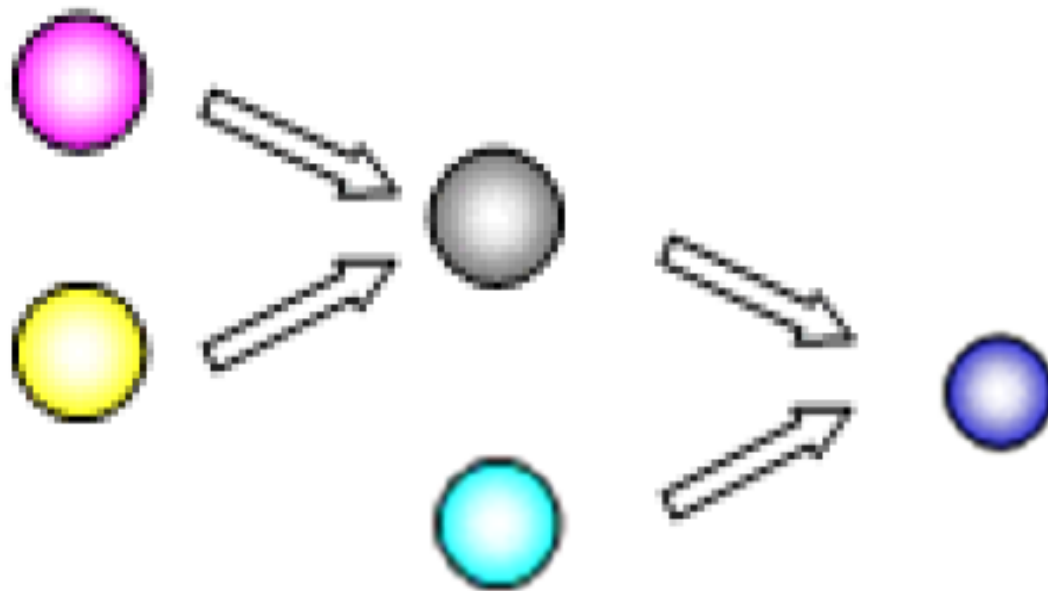
R. Gupta, R. Gupta, S. Paul, A. Loupy, *Synthesis*, **2007**, 2835-2838



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

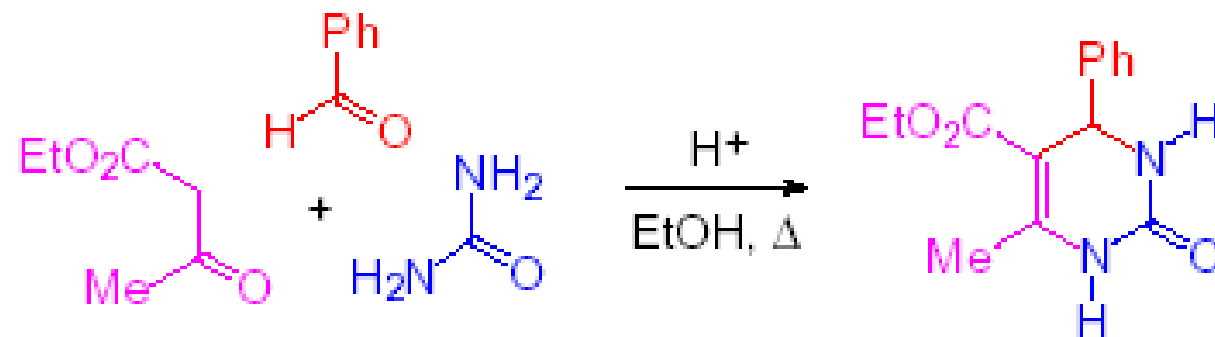






## Reacción de Biginelli

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.



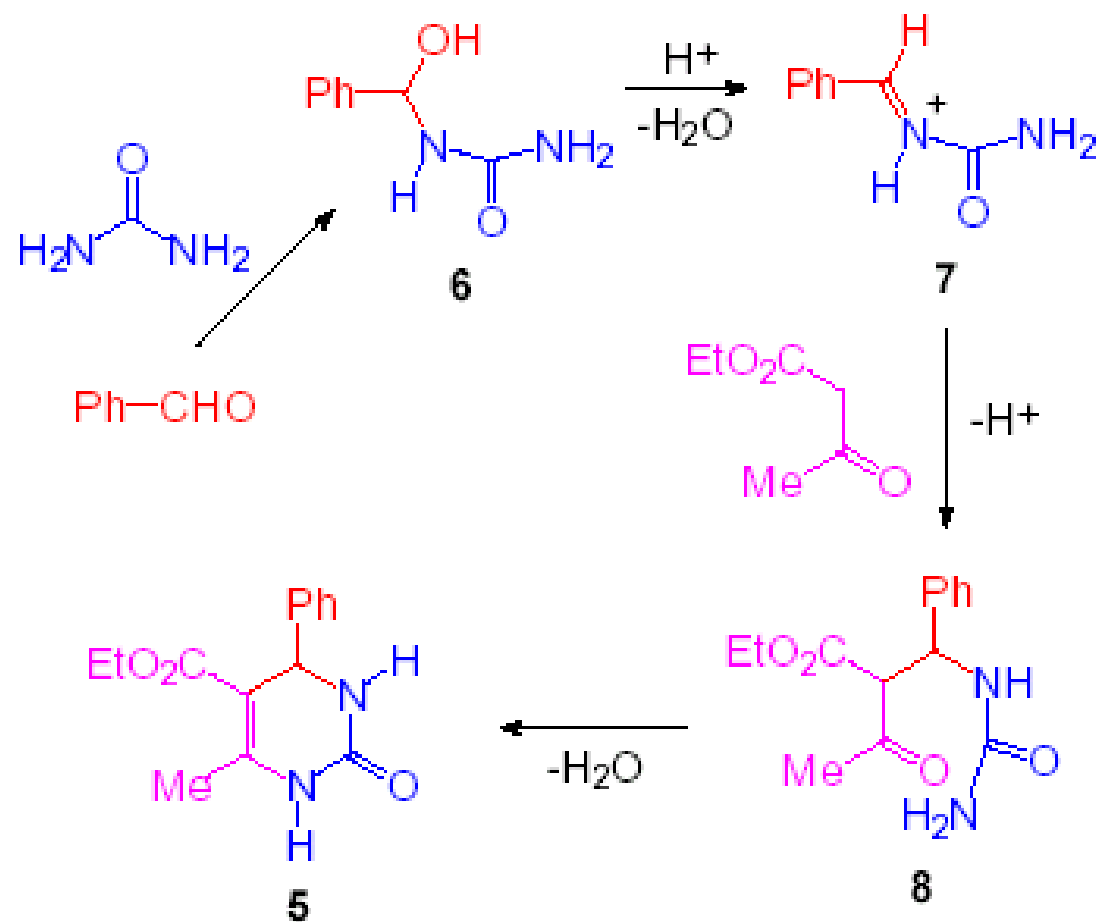
**Pietro Biginelli**  
(1860 –1937)  
Químico italiano

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



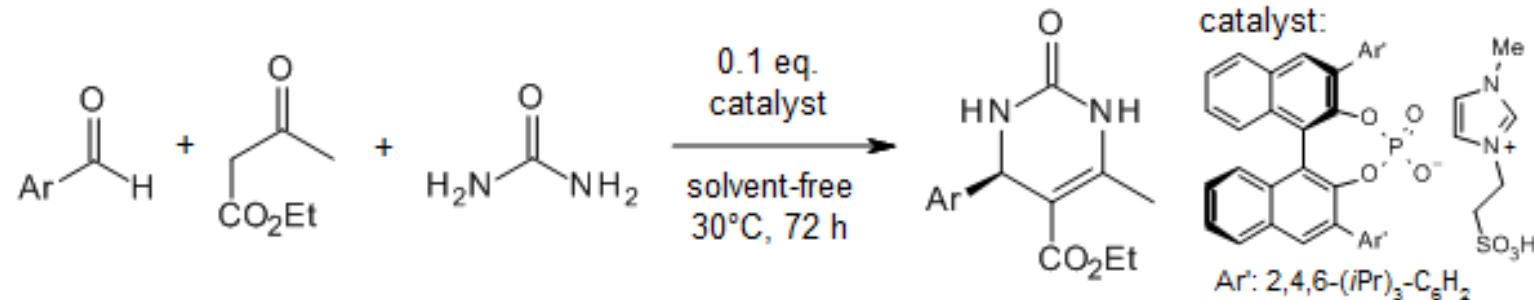
## Mecanismo de la reacción de Biginelli

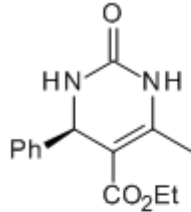
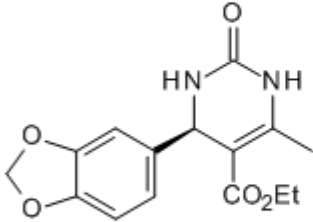
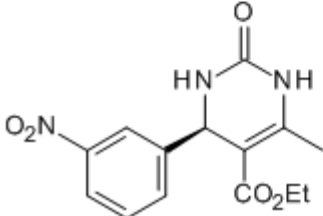
El primer paso consiste en la condensación entre el aldehído y la urea, con bastante similitudes con la condensación de Mannich. La sal de iminio que se forma como intermediario, actúa como electrófilo para la adición nucleofílica del enol del  $\beta$ -cetoéster. Sobre el carbonilo de la cetona que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



# 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.

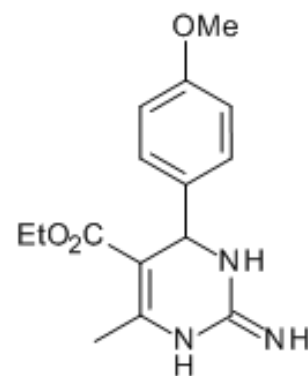
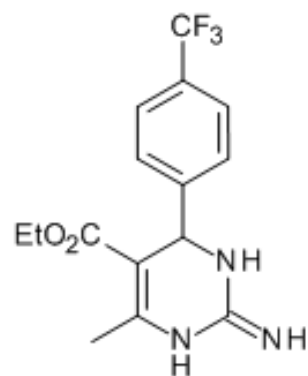
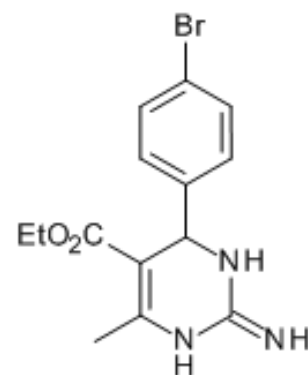
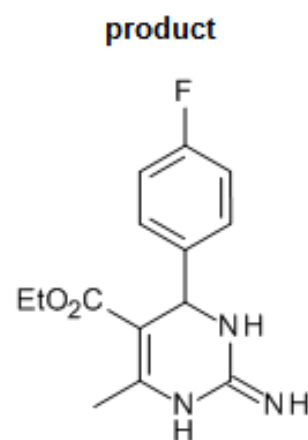
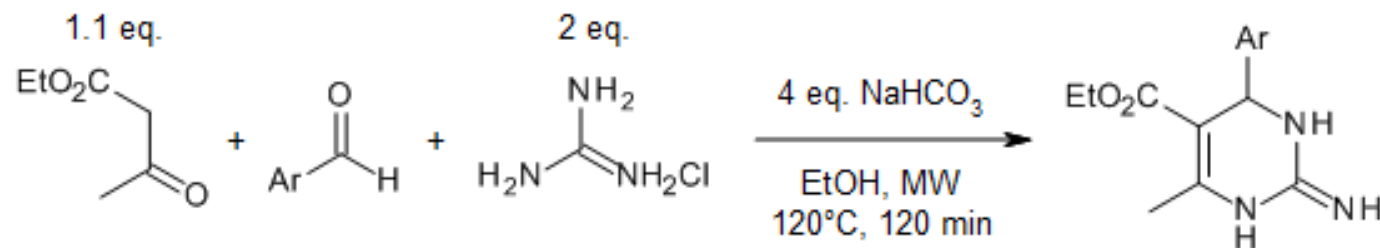


| product   | yield (% isol.) | ee (%) |
|---|-----------------|--------|
|    | 99              | 99     |
|   | 77              | 99     |
|  | 68              | 96     |



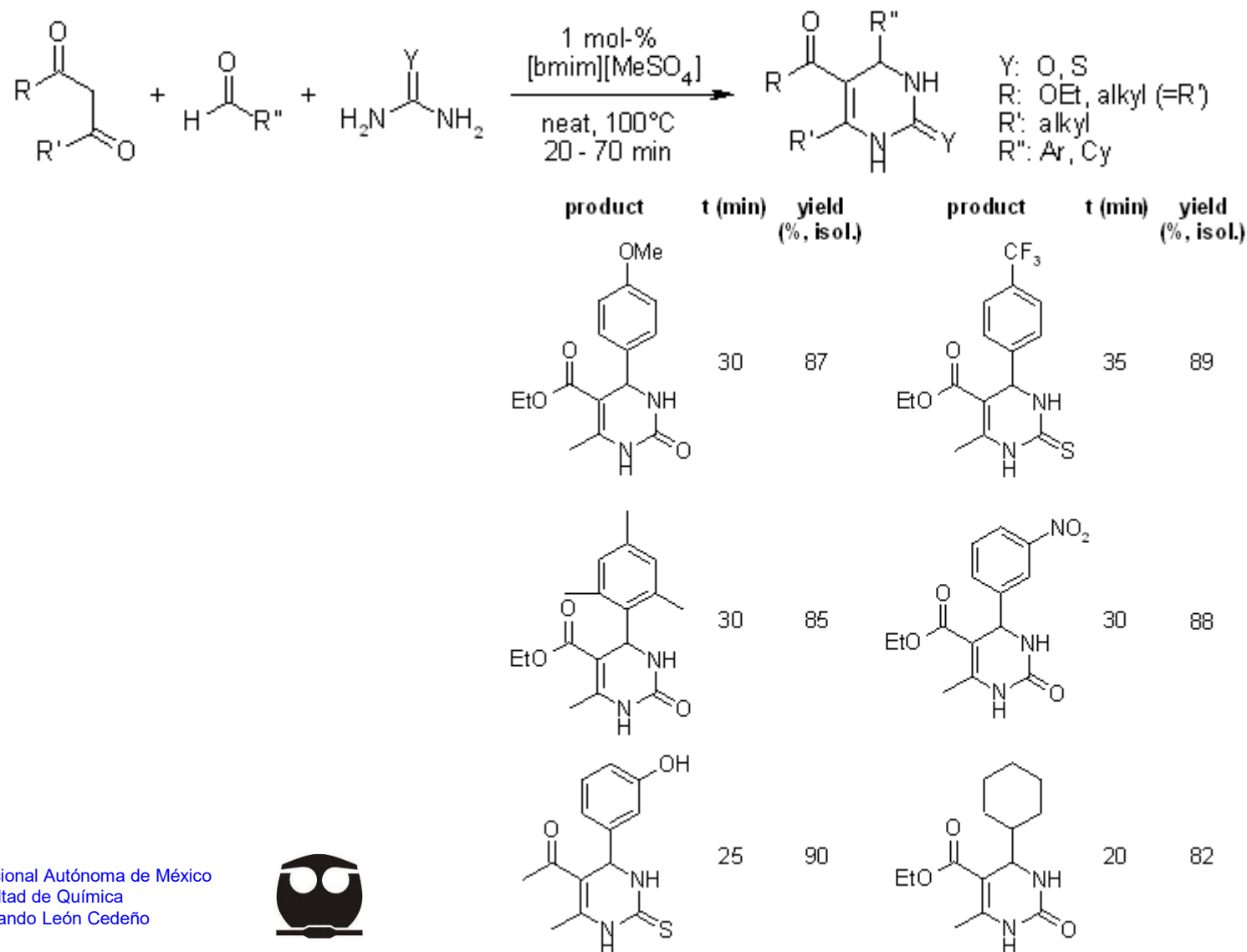
## Efficient Biginelli Synthesis of 2-Aminodihydropyrimidines under Microwave Irradiation

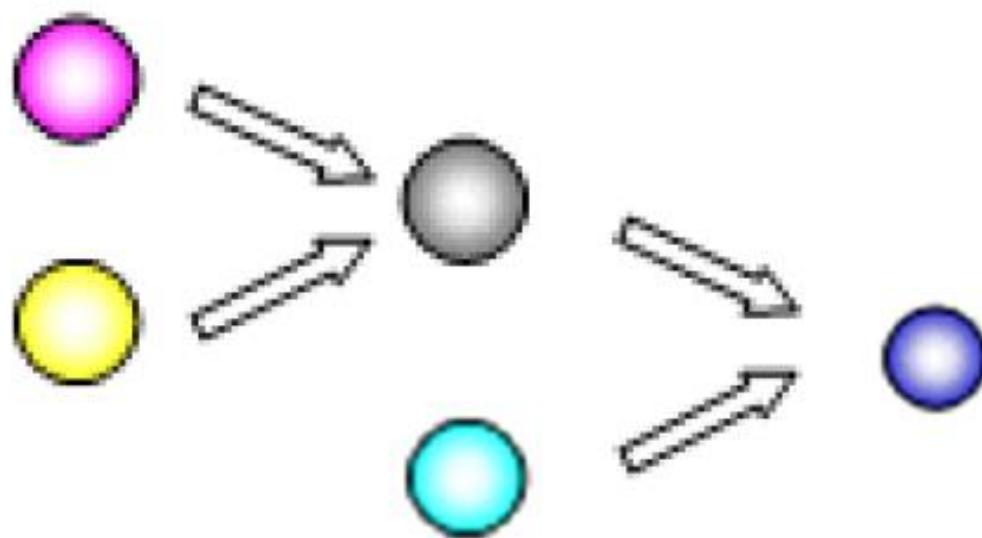
F. Felluga, F. Benedetti, F. Berti, S. Drioli, G. Regini, *Synlett*, **2018**, 29, 986-99



## 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.

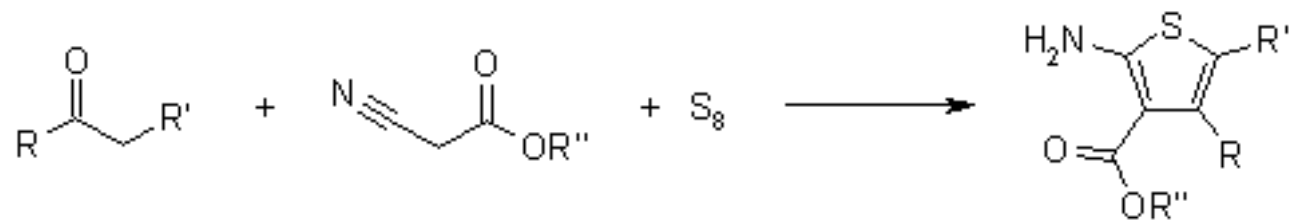




## REACCIÓN DE GEWALD

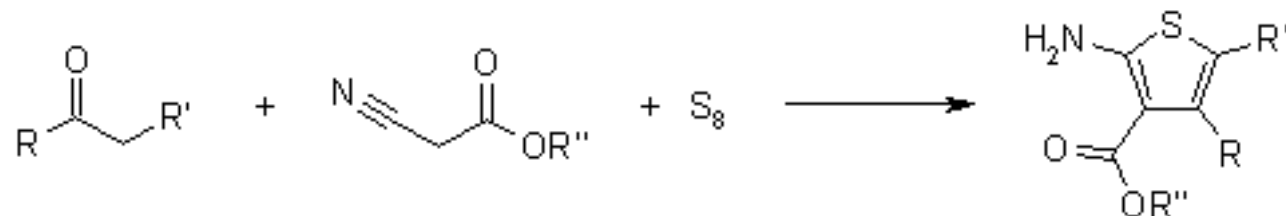


Karl Friedrich Gewald  
(1930 - 2017)  
Químico alemán



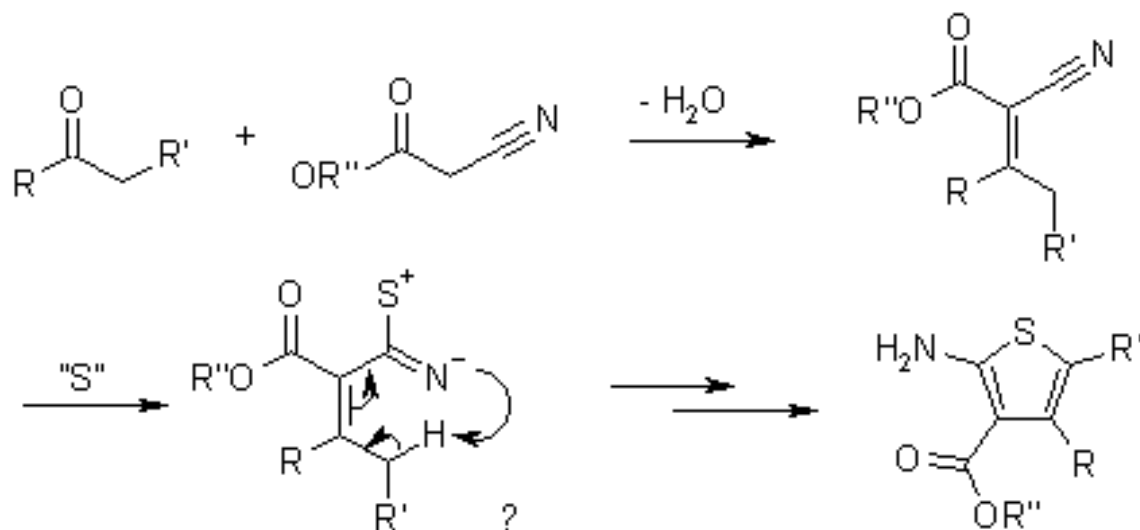


La reacción de Gewald permite obtener 2-aminotiofenos, en una reacción multicomponente U-3RC, entre azufre, u compuesto carbonílico con un metileno en  $\alpha$  y un  $\alpha$ -cianoéster

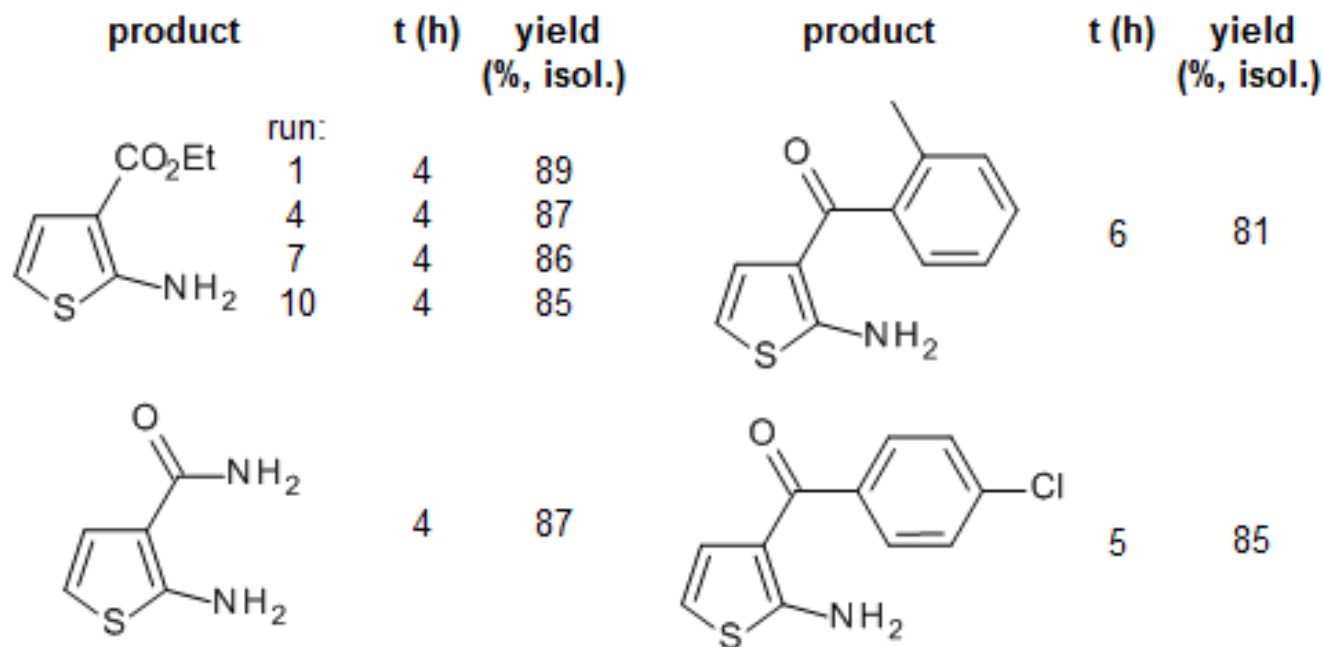


### Mecanismo de la reacción de Gewald

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

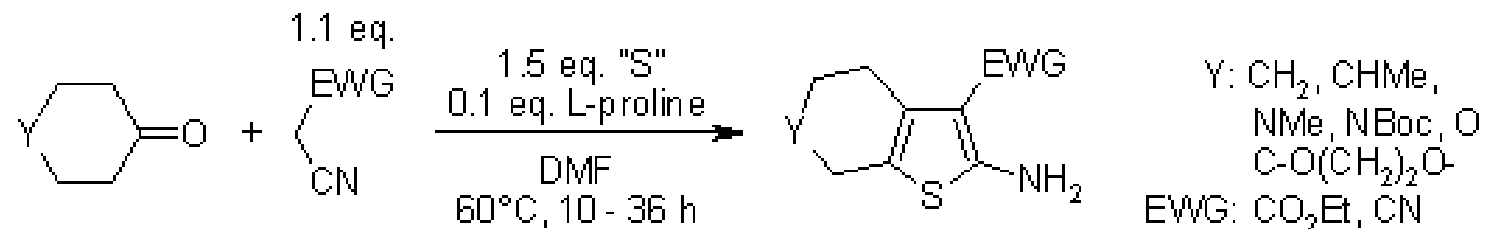


L. Ma, L. Yuan, C. Xu, G. Li, M. Tao, W. Zhang, *Synthesis*, **2013**, 45, 45-52.



## 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.

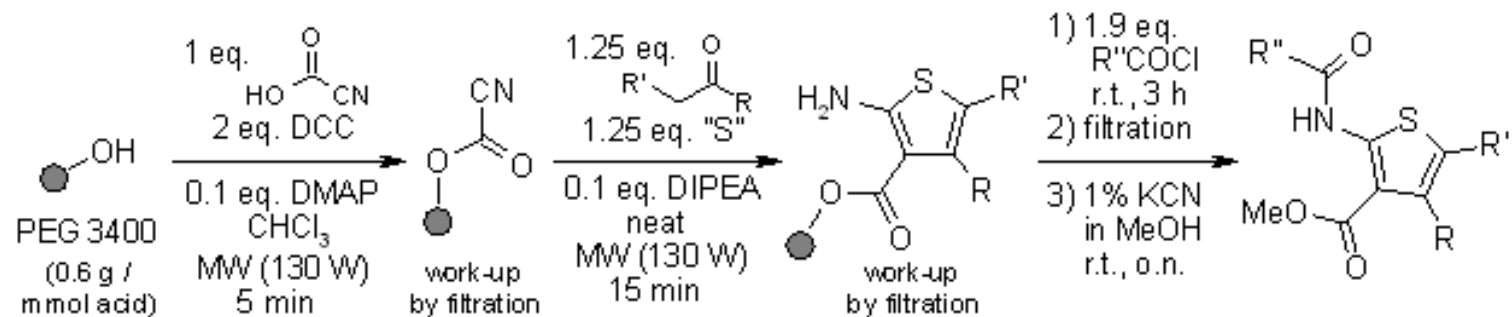


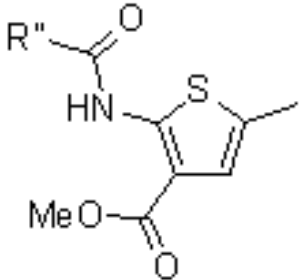
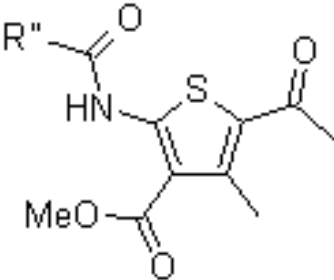
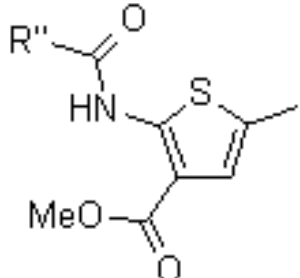
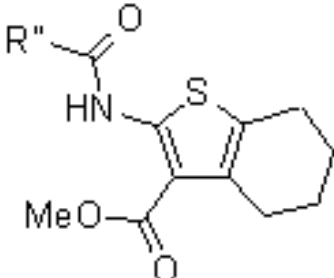
| product | EWG                | t (h) | yield (% , isol.) |
|---------|--------------------|-------|-------------------|
|         | CO <sub>2</sub> Et | 36    | 64                |
|         | CN                 | 10    | 94                |
|         | CO <sub>2</sub> Et | 20    | 96                |
|         | 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

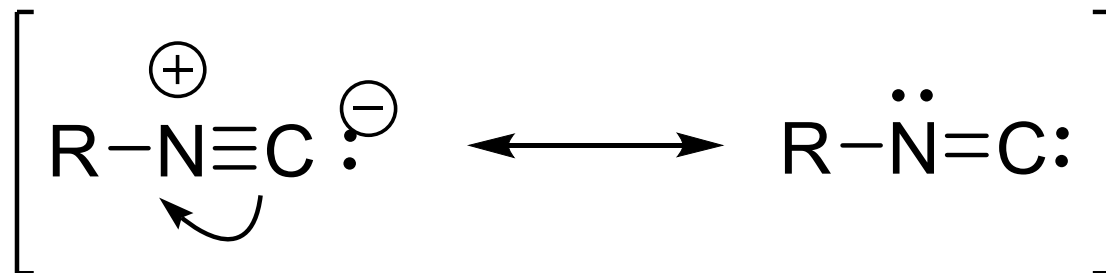


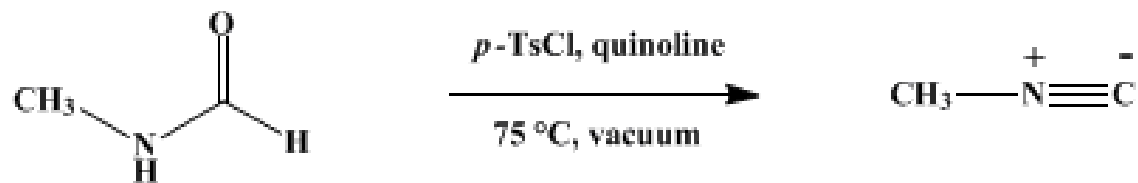
| Product  | R'' | Yield (% , isol.) | Product  | R'' | Yield (% , isol.) |
|--|-----|-------------------|--|-----|-------------------|
|   | Me  | 73                |   | Me  | 48                |
|  | Ph  | 86                |  | Ph  | 60                |
|  | Me  | 65                |  | Me  | 79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



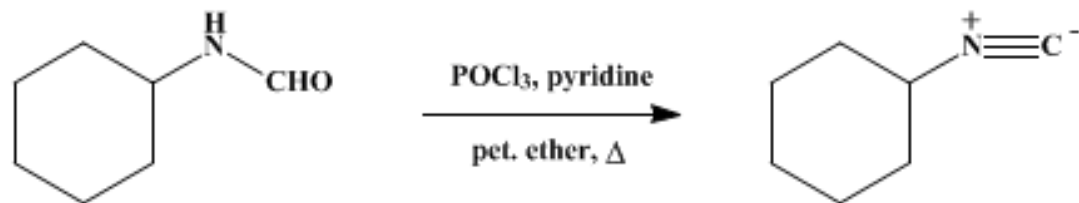
# REACCIONES MULTICOMPONENTE BASADAS EN ISOCIANURO

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.

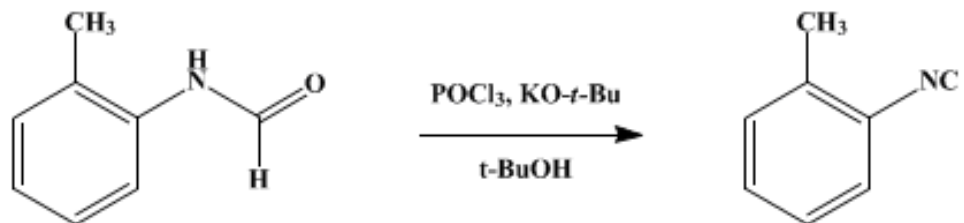




R. E. Schuster, James E. Scott, and Joseph Casanova, Jr  
*Org. Synth.* **1966**, 46, 75  
 DOI: 10.15227/orgsyn.046.0075



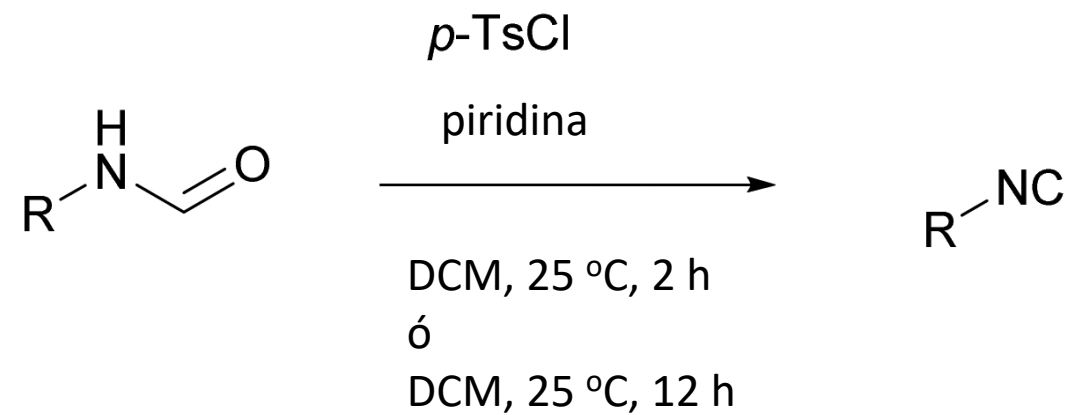
Ivar Ugi, Rudolf Meyr, Martin Lipinski, Ferdinand Bodesheim, and Friedrich Rosendahl  
*Org. Synth.* **1961**, 41, 13  
 DOI: 10.15227/orgsyn.041.0013



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



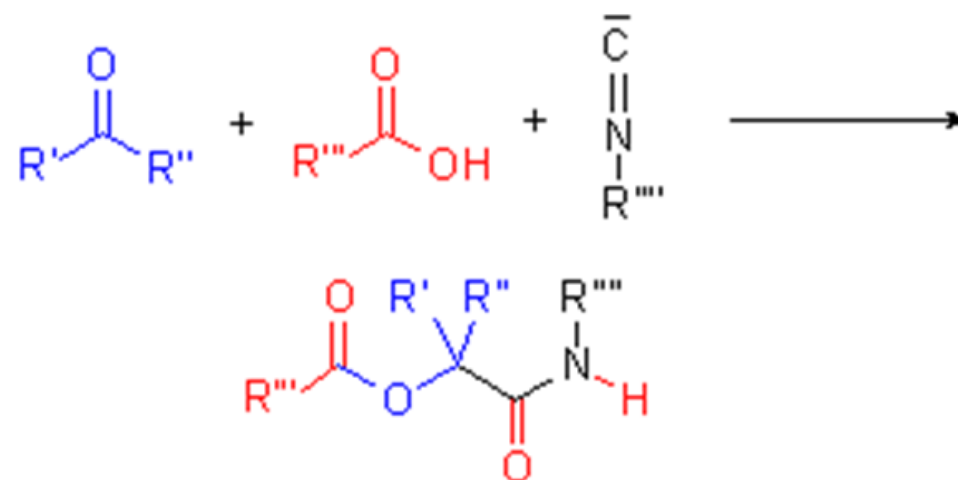
## Mario Passerini



1881-1962

## REACCIÓN DE PASSERINI

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



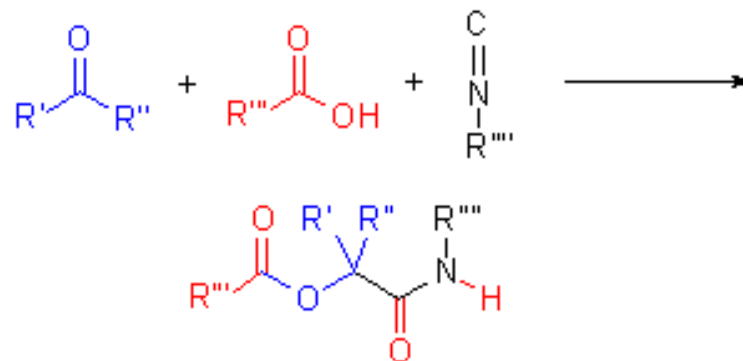
Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126–29  
Passerini, M.; Ragni, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, 61, 964–69.





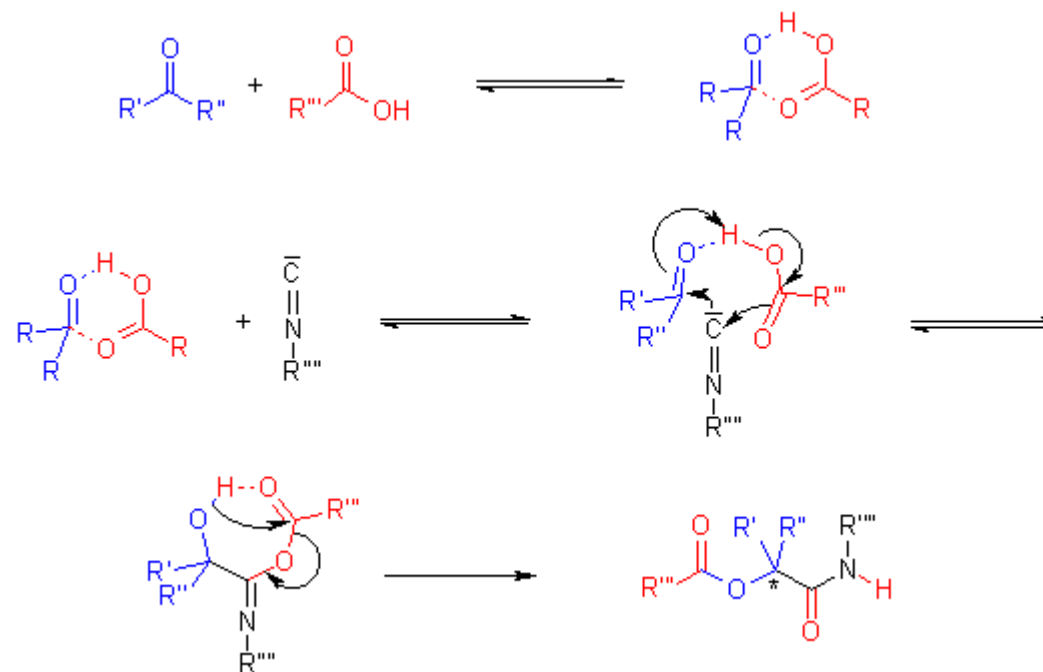
# REACCIÓN DE PASSERINI

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



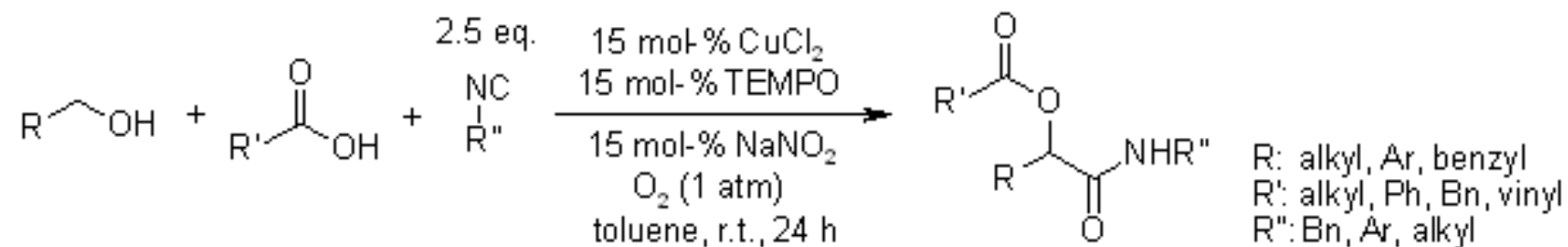
## MECANISMO DE LA REACCIÓN DE PASSERINI

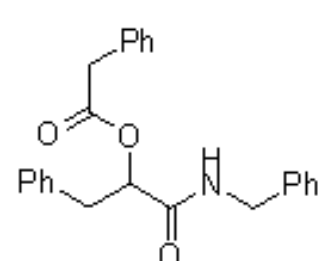
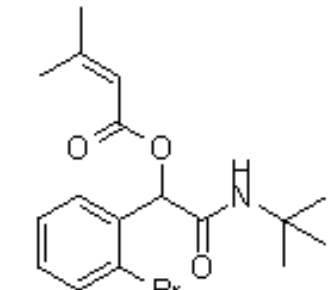
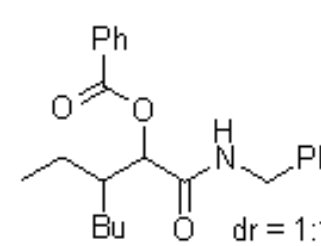
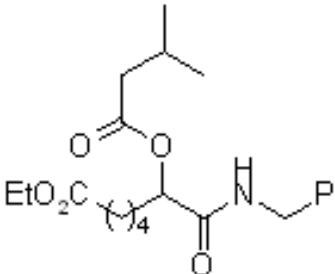
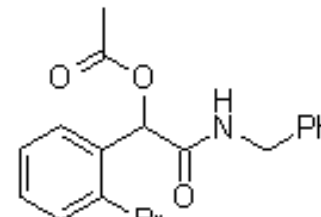
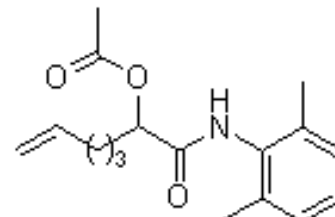
La reacción de Passerini procede rápidamente si la reacción se realiza en disolventes apróticos a temperatura ambiente. Se obtienen altos rendimientos con altas concentraciones de los materiales de partida en la mezcla de reacción. A partir de estos hallazgos, se asume que la reacción de Passerini no 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

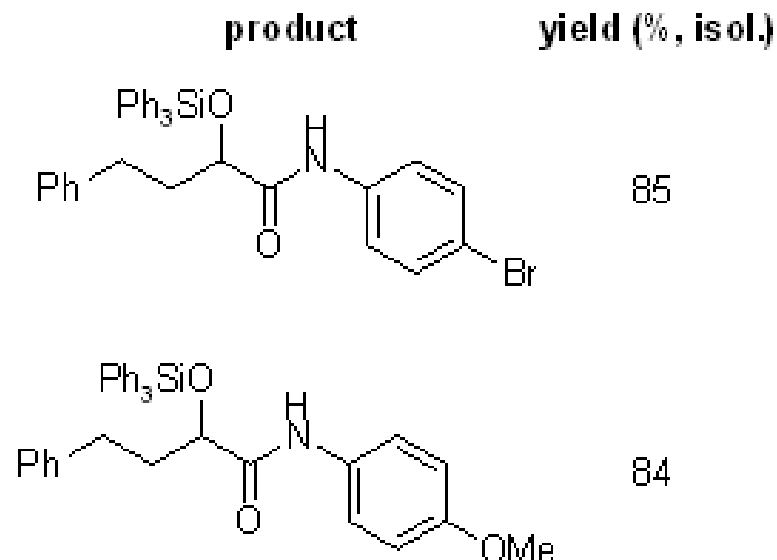
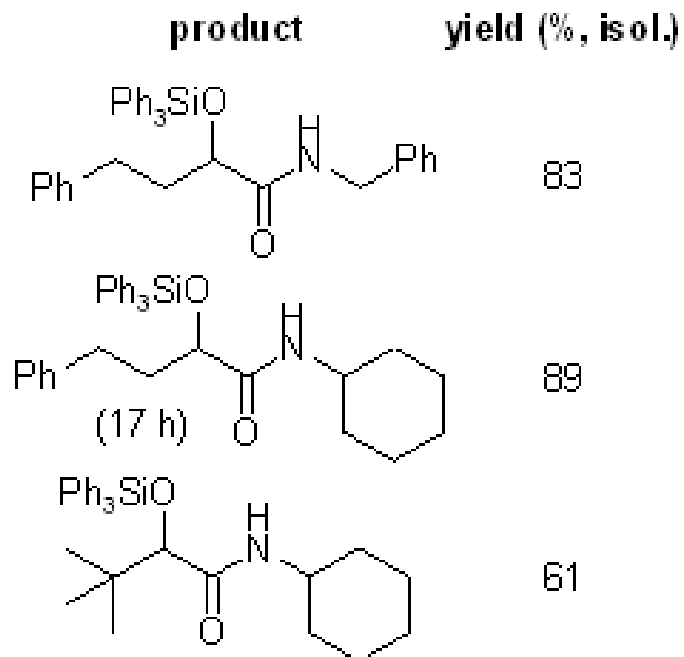
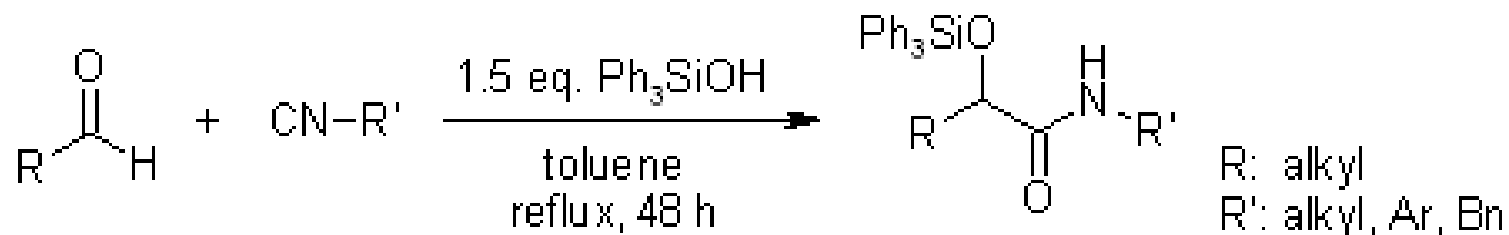


| product   | yield (% , isol.) | product   | yield (% , isol.) |
|---|-------------------|---|-------------------|
|    | 75                |    | 61                |
|   | 81                |   | 60                |
|  | 80                |  | 60                |



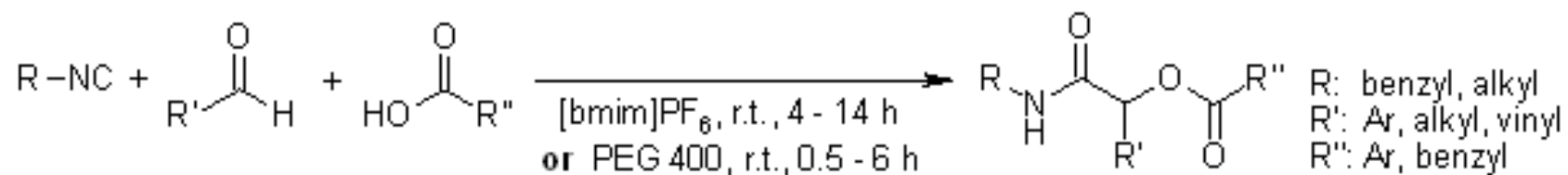
## O-Silylative Passerini Reaction: A New One-Pot Synthesis of $\alpha$ -Siloxyamides

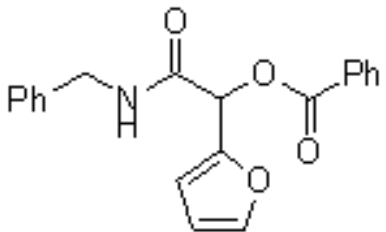
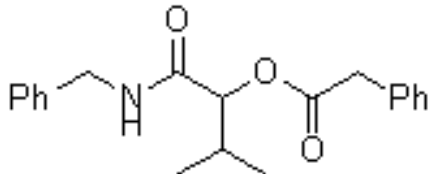
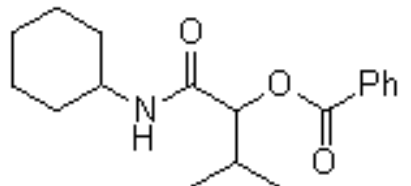
T. Soeta, Y. Kojima, Y. Ukaji, K. Inomata, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 4280-4283.

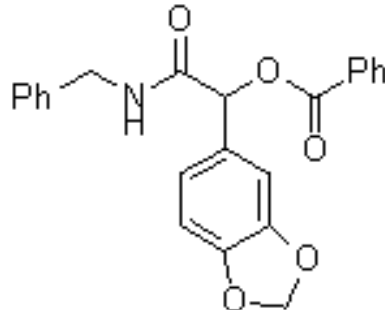
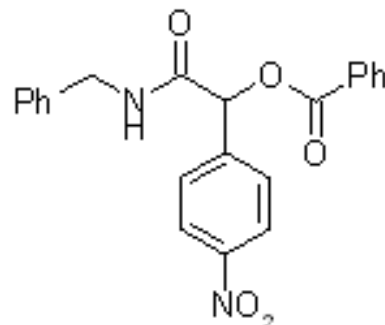


## Revisiting the Passerini Reaction under Eco-Friendly Reaction Conditions

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

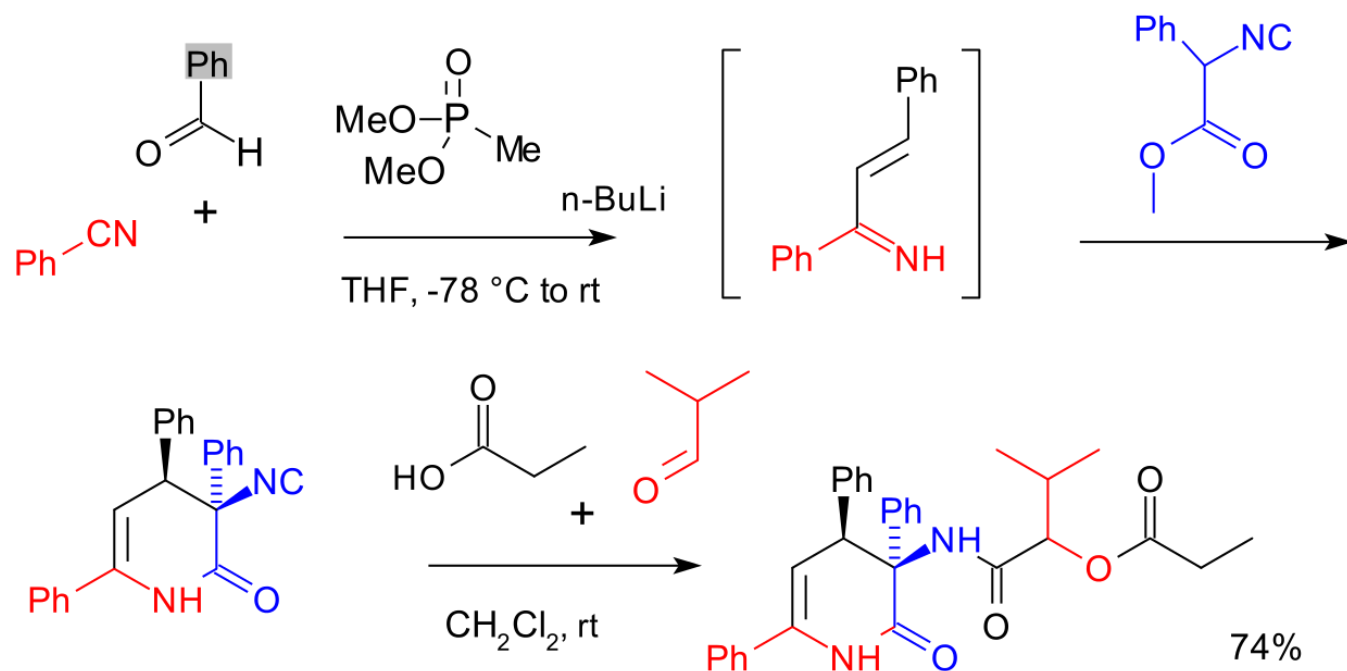


| Product   | Solvent               | t (h) | Yield<br>(%, isol.) |
|---|-----------------------|-------|---------------------|
|    | [bmim]PF <sub>6</sub> | 14    | 58                  |
|   | PEG 400               | 6     | 70                  |
|    | [bmim]PF <sub>6</sub> | 14    | 86          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

| Product  | Solvent               | t (h) | Yield<br>(%, isol.) |
|--|-----------------------|-------|---------------------|
|   | [bmim]PF <sub>6</sub> | 14    | 56                  |
|  | PEG 400               | 6     | 60                  |
|  | [bmim]PF <sub>6</sub> | 14    | 35                  |
|  | PEG 400               | 6     | 70                  |



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

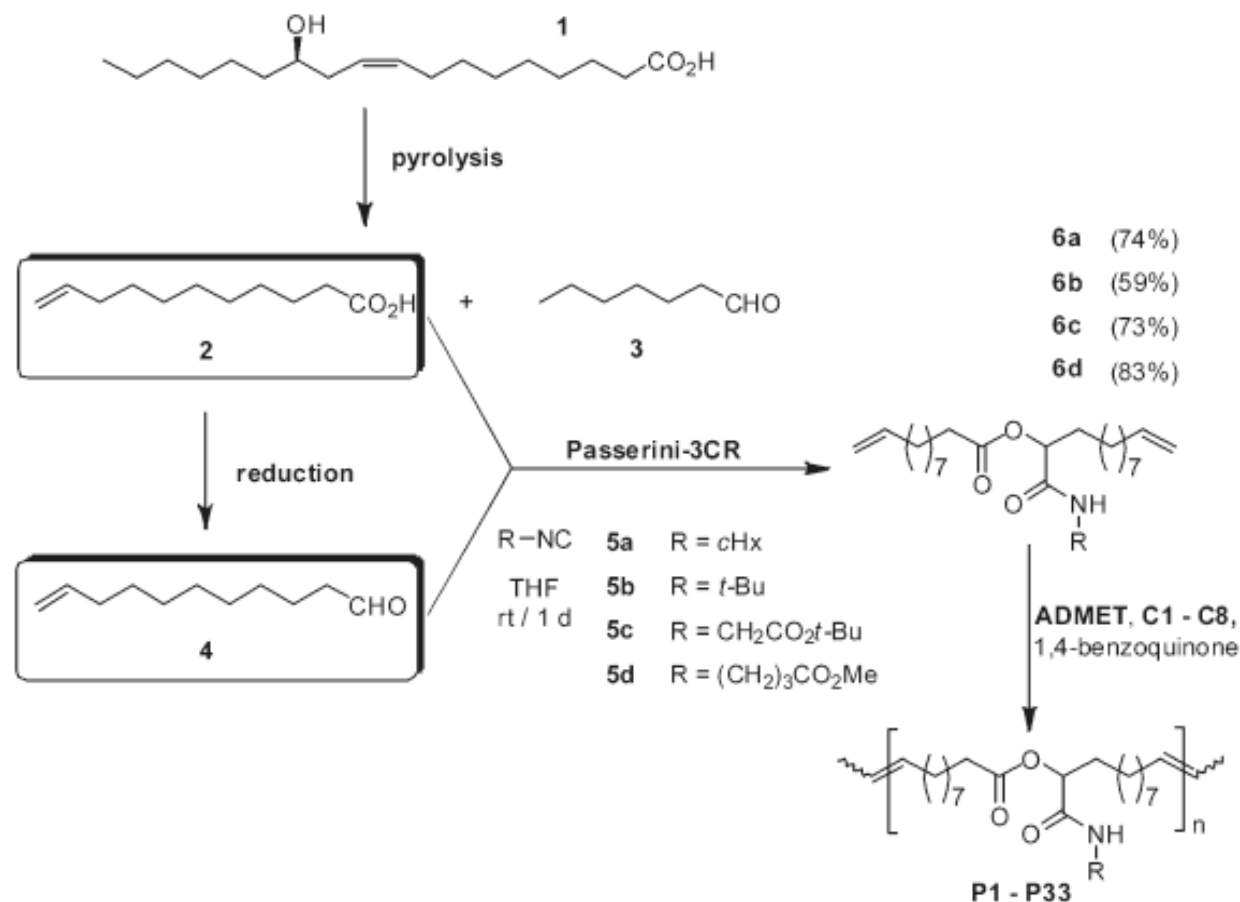
SEMINARIO



# 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.



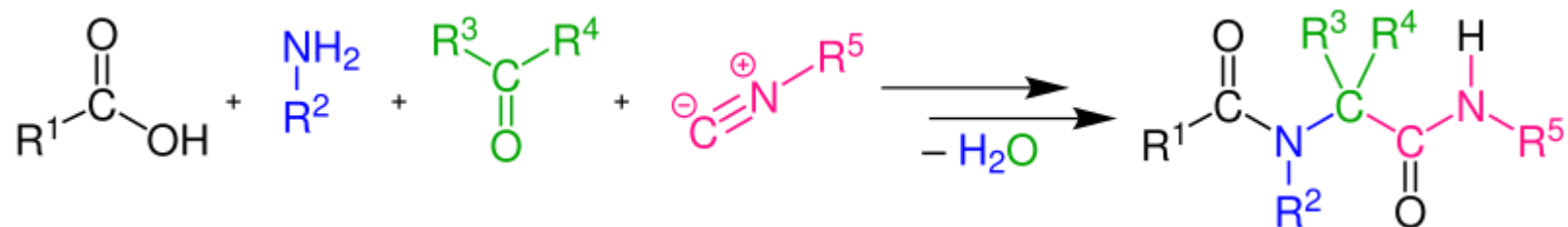
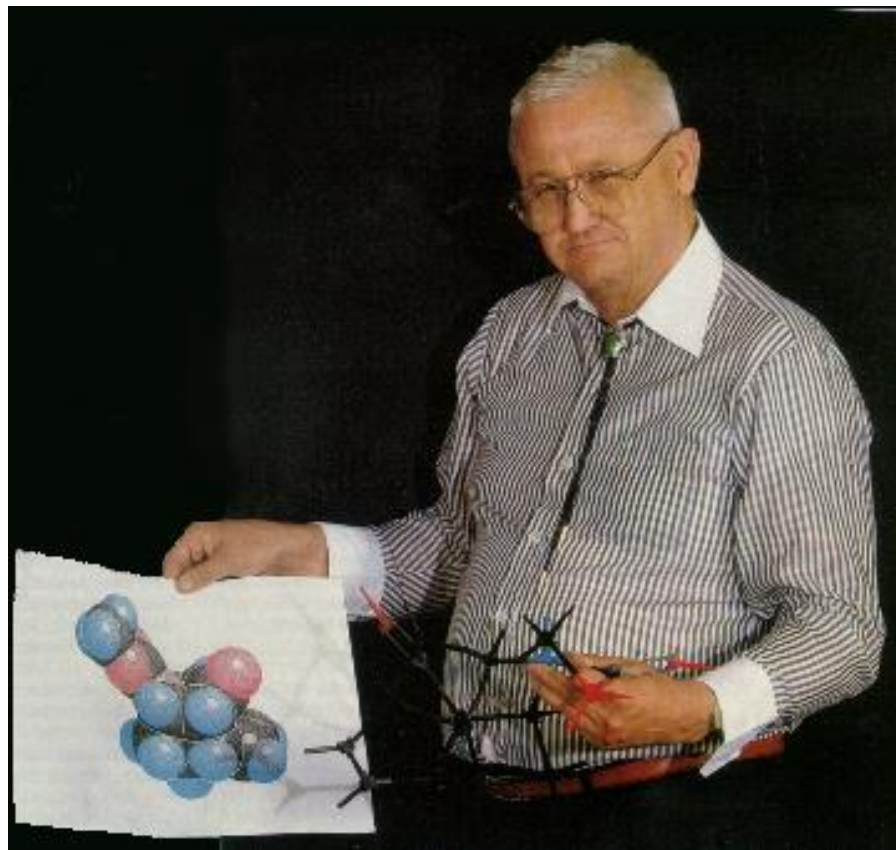
# REACCIÓN DE UGI



**Ivar Karl Ugi**

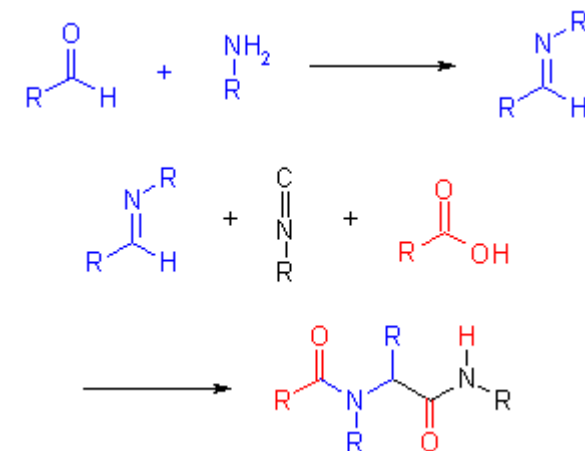
(1930 – 2005)

Químico alemán nacido en Estonia



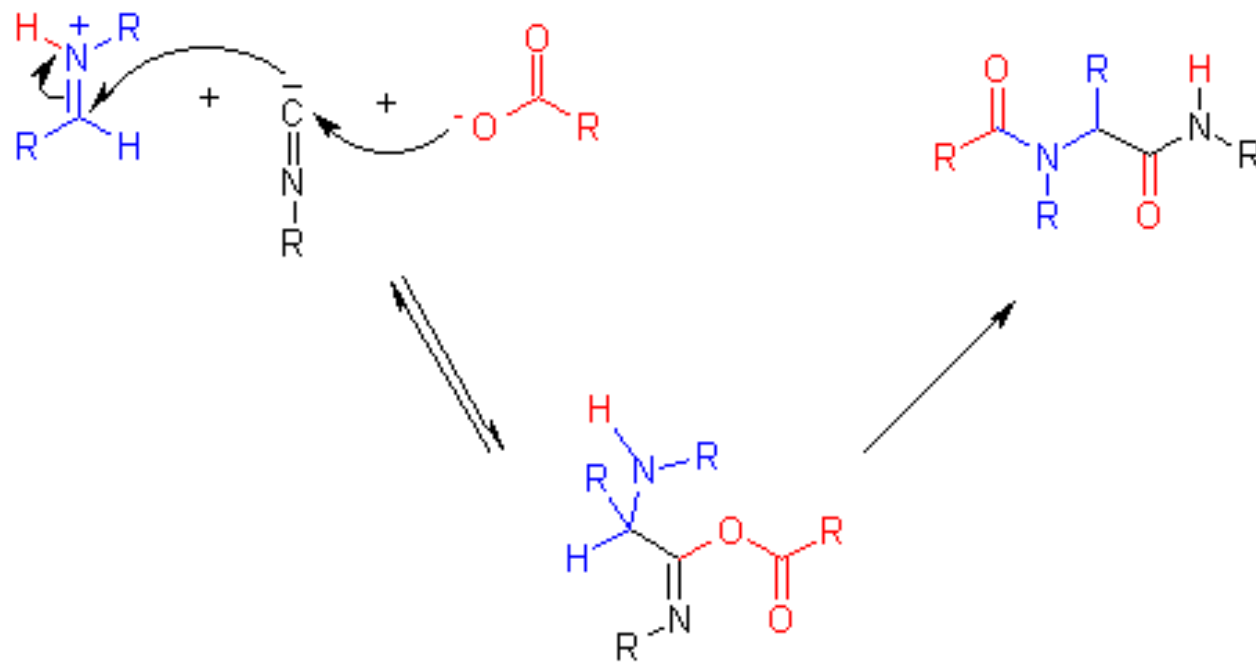
## REACCIÓN DE UGI

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)

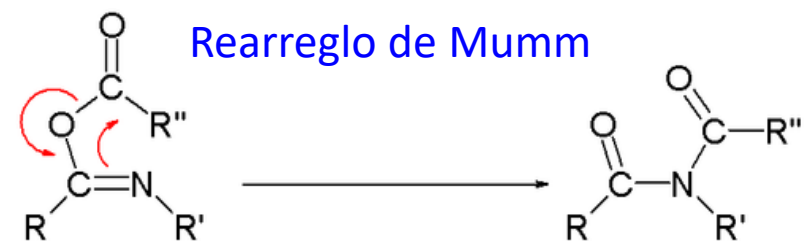
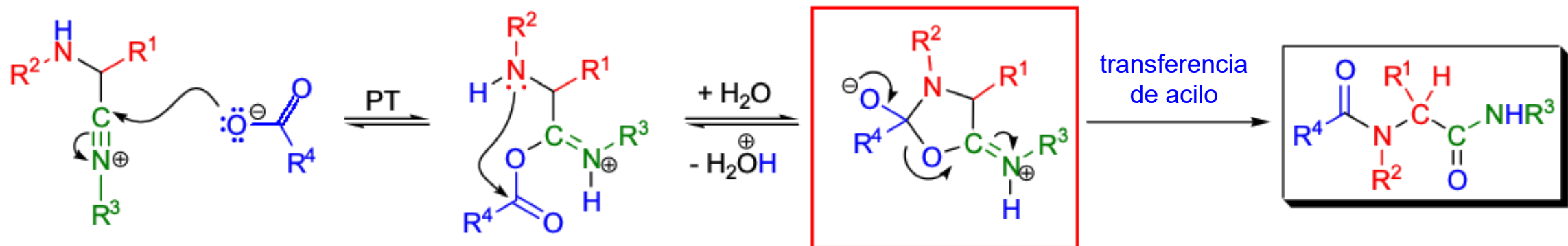
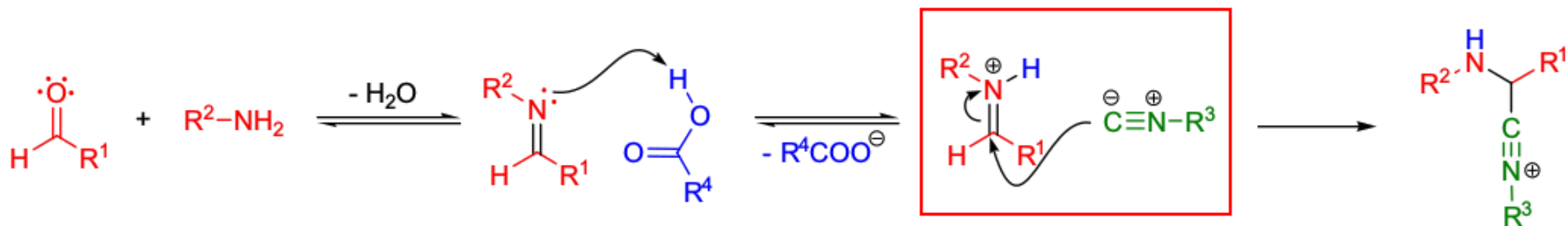


## MECANISMO DE LA REACCIÓN DE UGI

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:

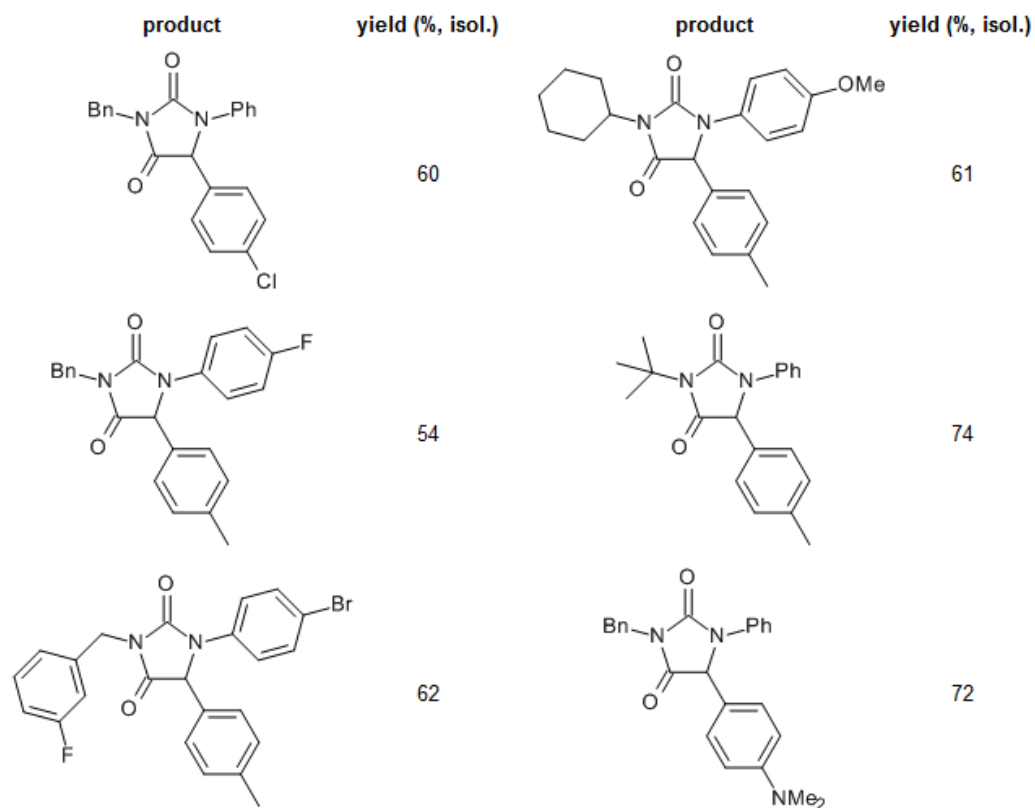
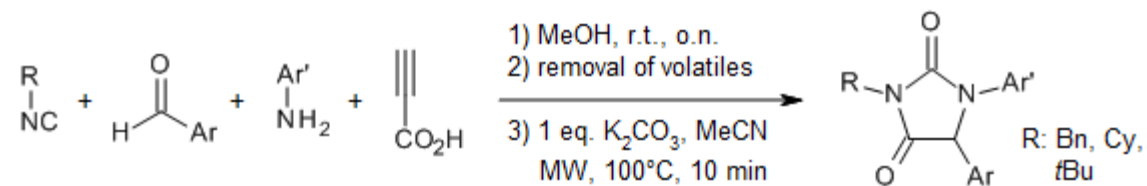


- Mumm, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 886-893
- S. Paul Schwarz *Preparation of acyclic isoimides and their rearrangement rates to imides* *J. Org. Chem.*; **1972**; 37(18), 2906 - 2908



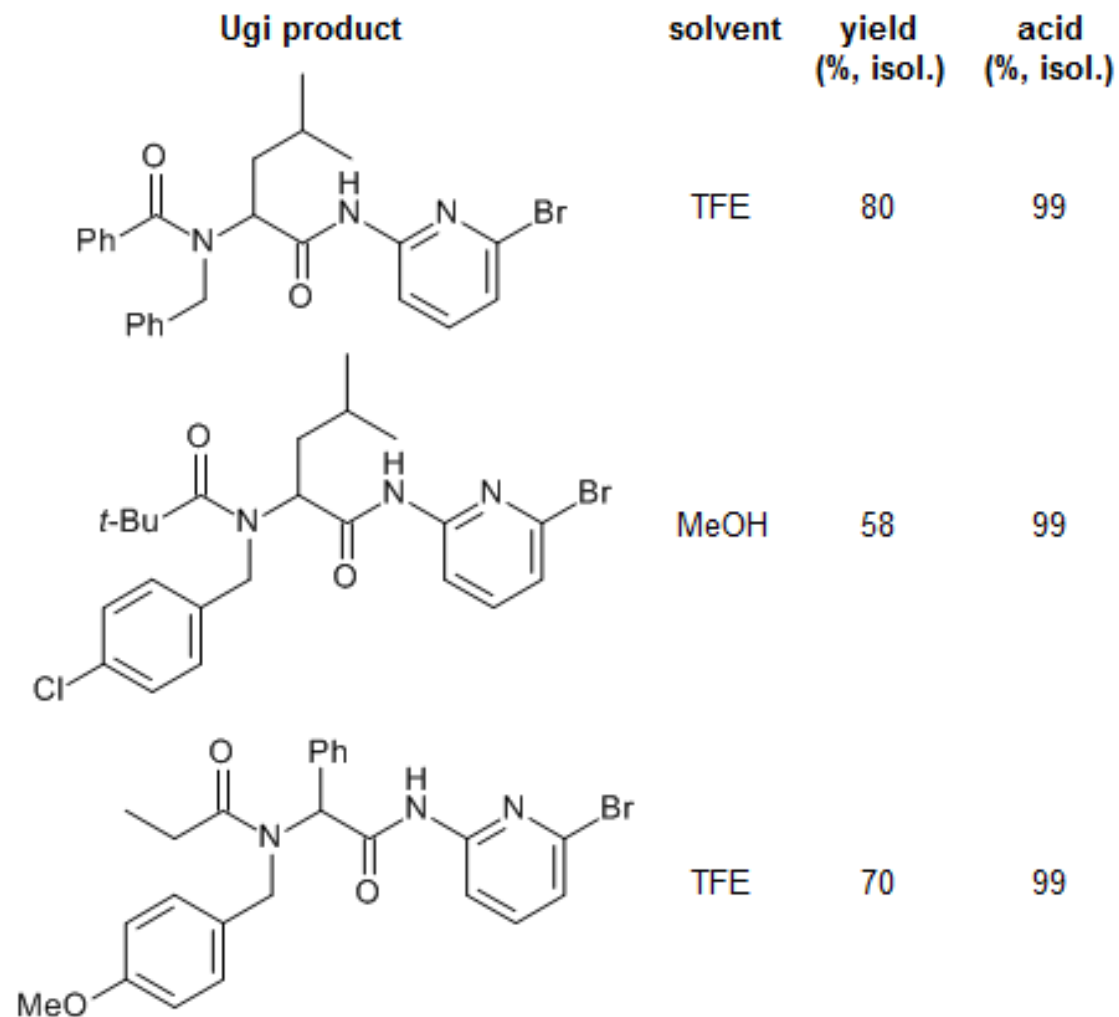
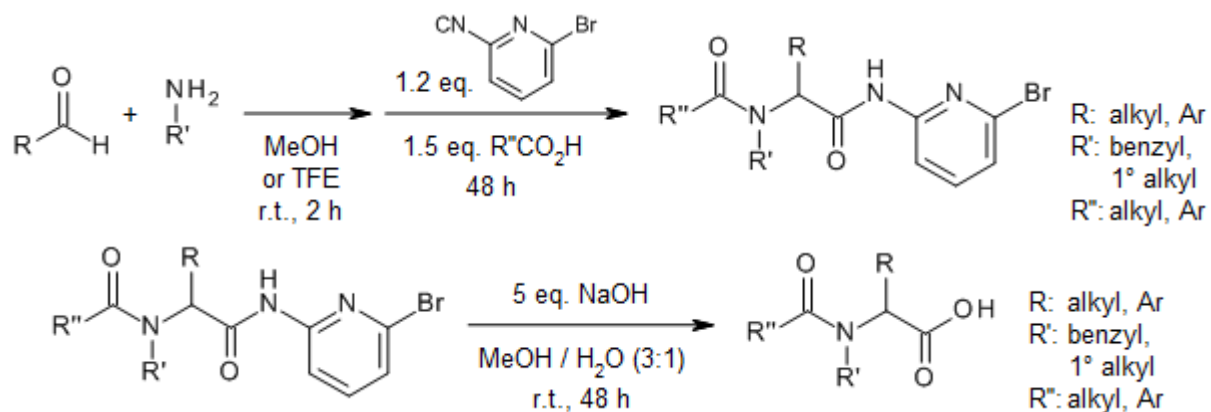
## Facile Construction of Hydantoin Scaffolds via a Post-Ugi Cascade Reaction

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.



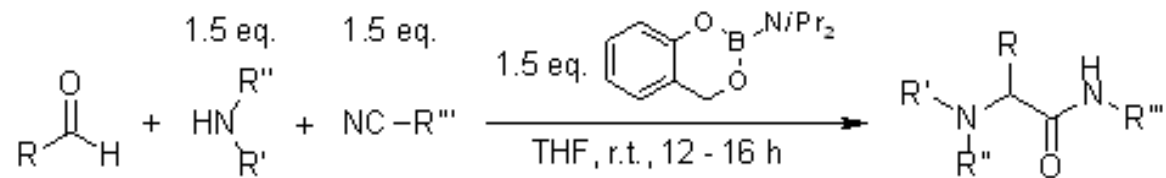
## 2-Bromo-6-isocyanopyridine as a Universal Convertible Isocyanide for Multicomponent Chemistry

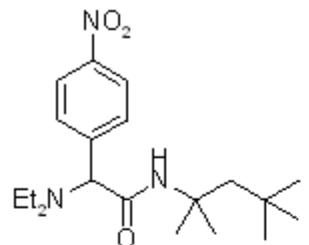
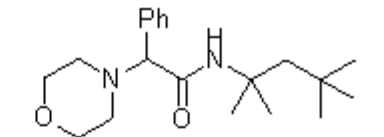
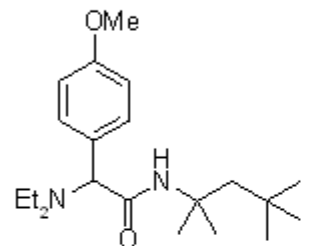
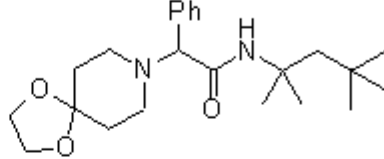
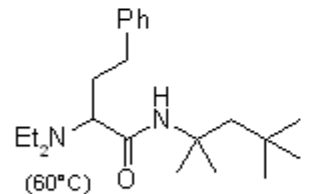
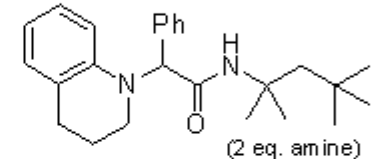
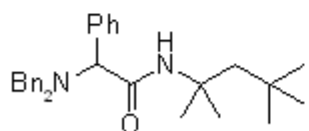
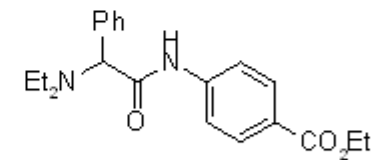
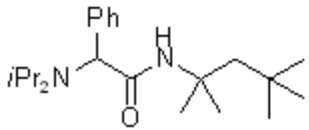
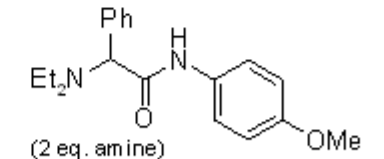
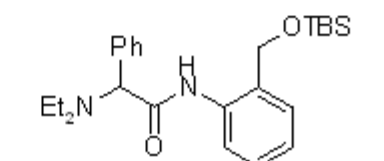
G. van der Heiden, J. A. W. Jong, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Org. Lett.*, **2016**, 18, 984-987.



# 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.



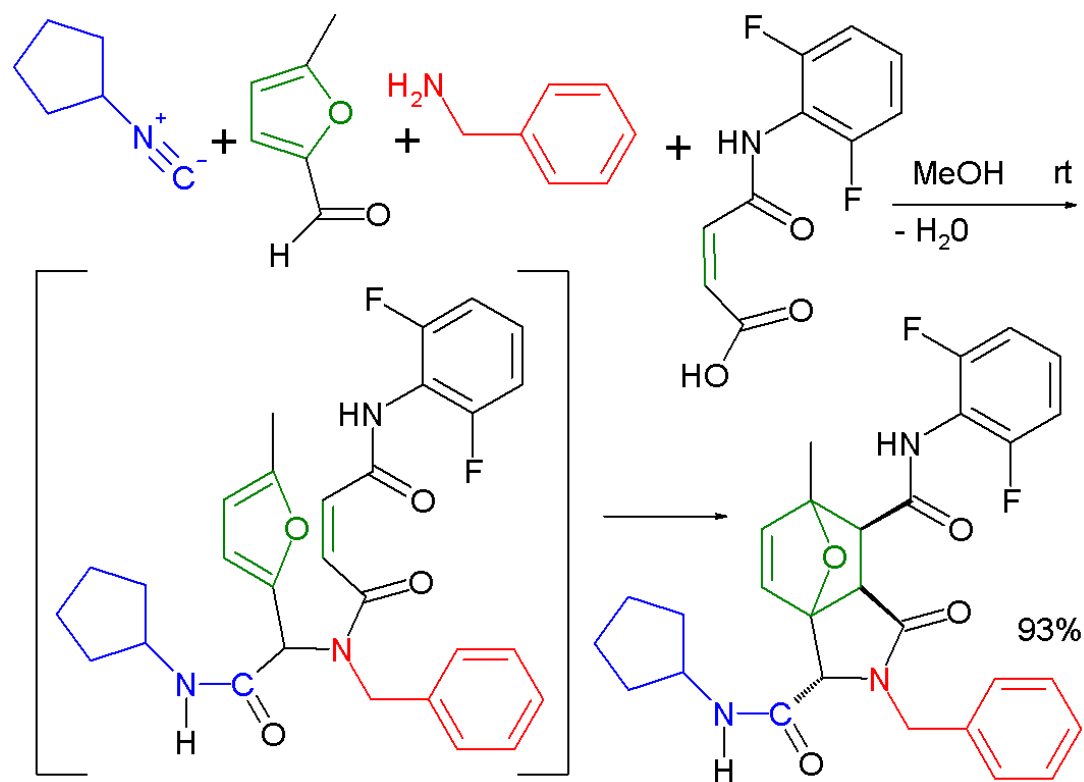
| product   | yield (% , isol.) | product   | yield (% , isol.) |
|---|-------------------|---|-------------------|
|    | 94                |                    | 83                |
|    | 87                |                    | 96                |
|    | 61                | <br>(2 eq. amine)  | 65                |
|   | 85                |                    | 94                |
|  | 58                | <br>(2 eq. amine) | 96                |
|   |                   | <br>(OTBS)       | 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



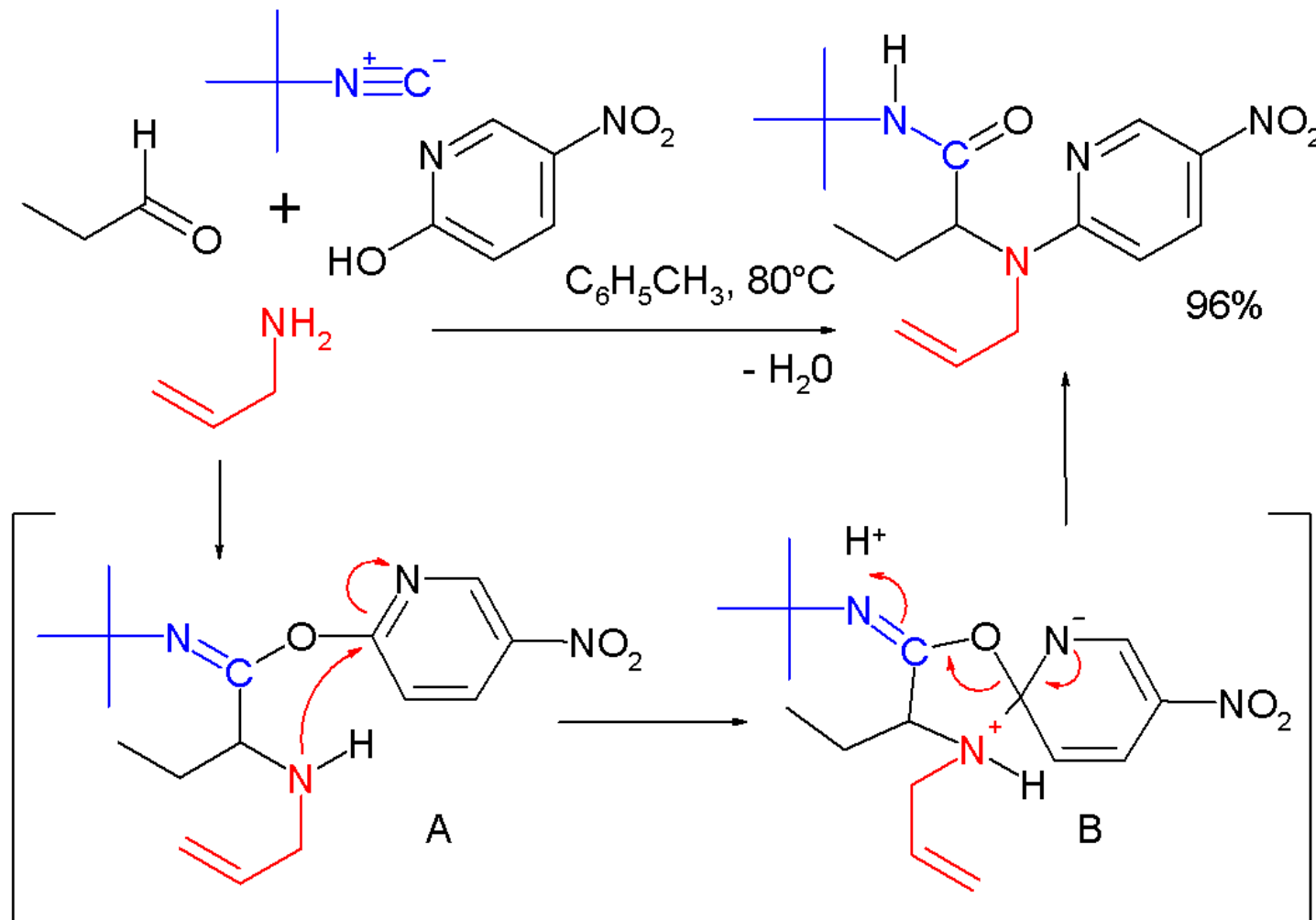
[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8c/Ugi\\_Diels\\_Alder\\_reaction.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8c/Ugi_Diels_Alder_reaction.png)



## 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



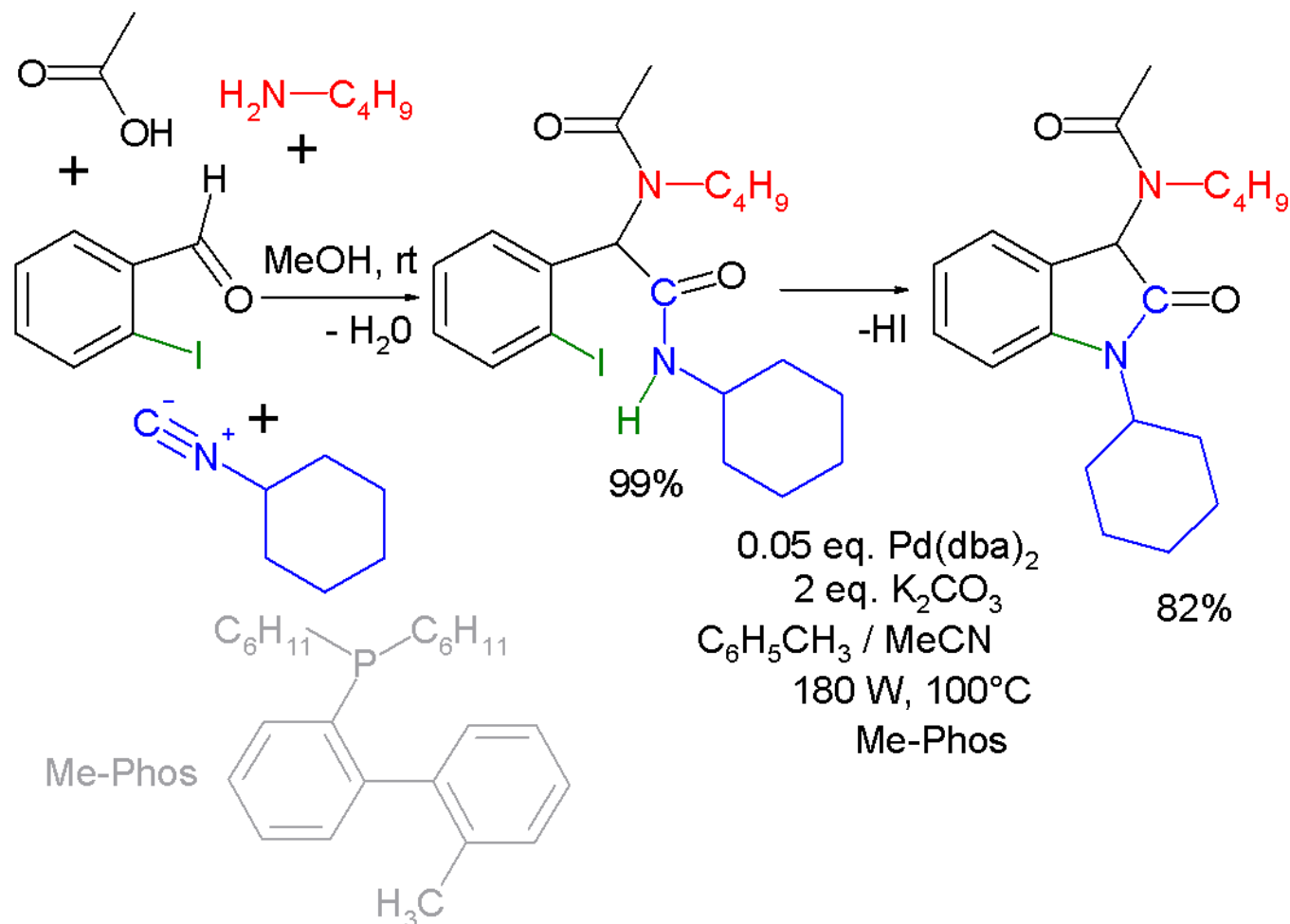
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/53/Ugi-Smiles-reaction.png>



## 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)



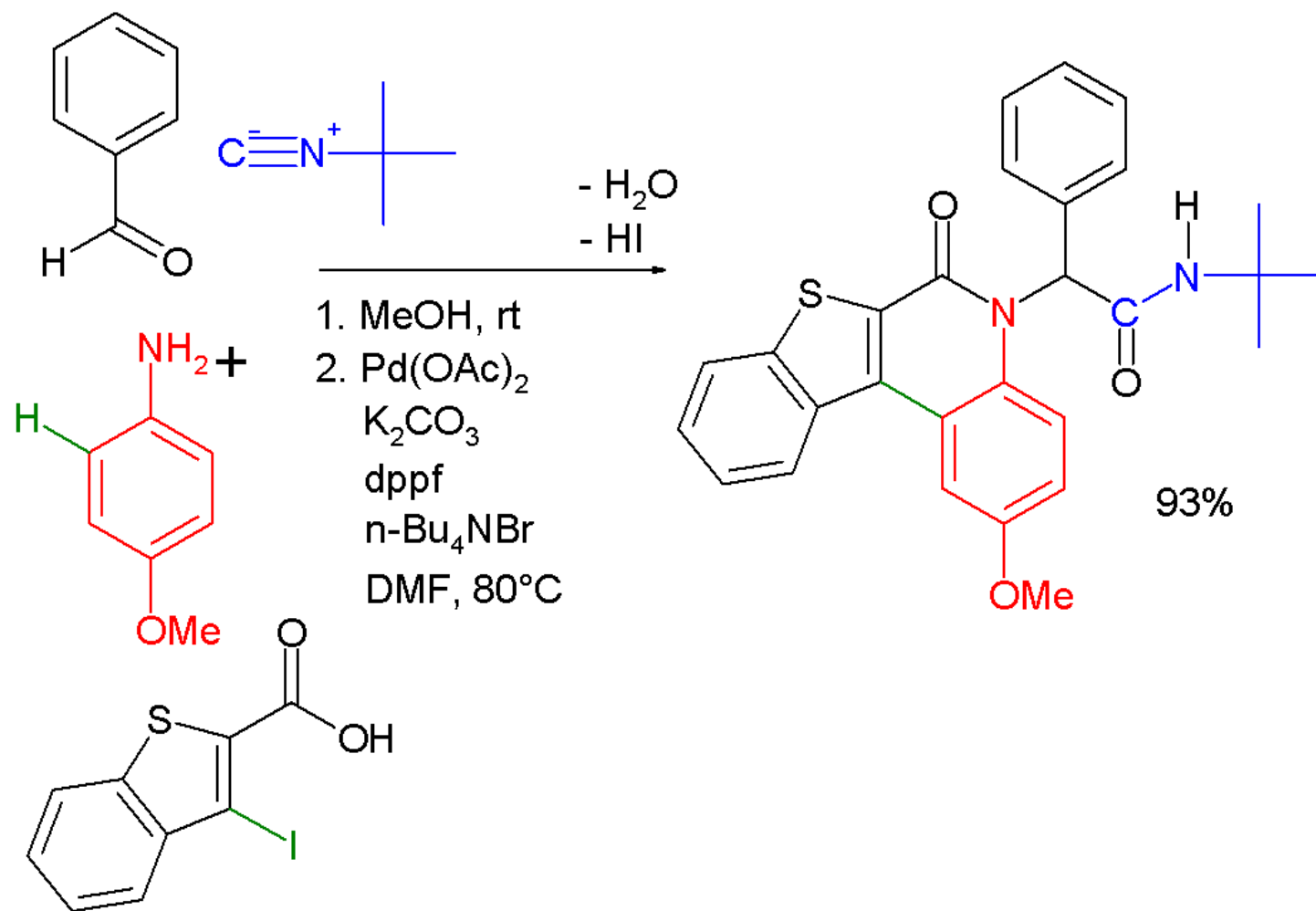


## Ugi-Heck reaction

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



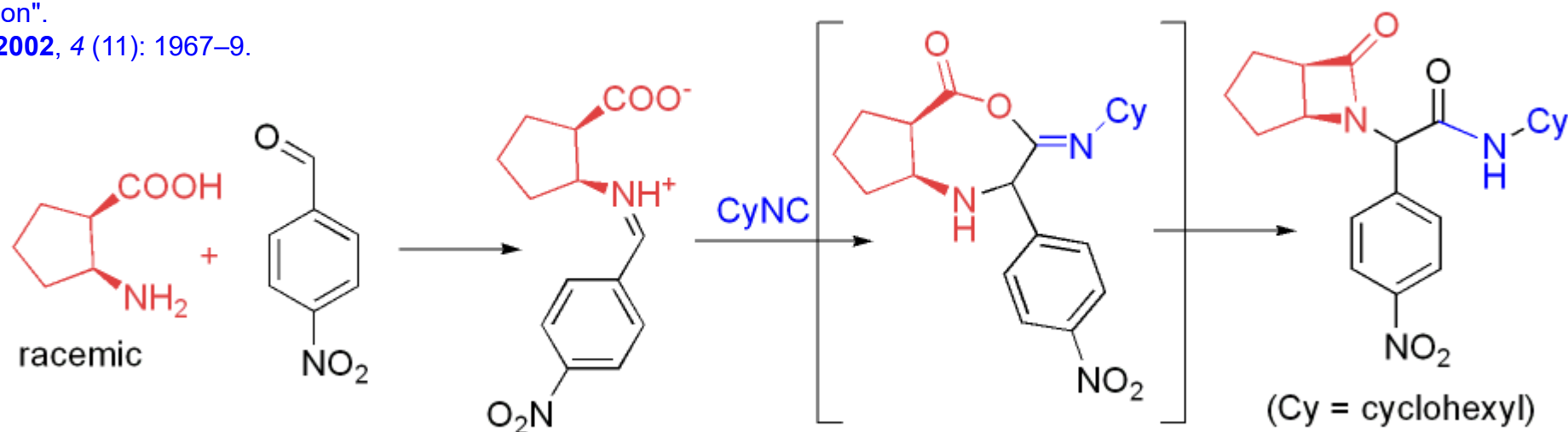
[https://en.wikipedia.org/wiki/Ugi\\_reaction#/media/File:Ugi-Heck-reaction.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Ugi_reaction#/media/File:Ugi-Heck-reaction.png)



## 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 Ka'im, 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>

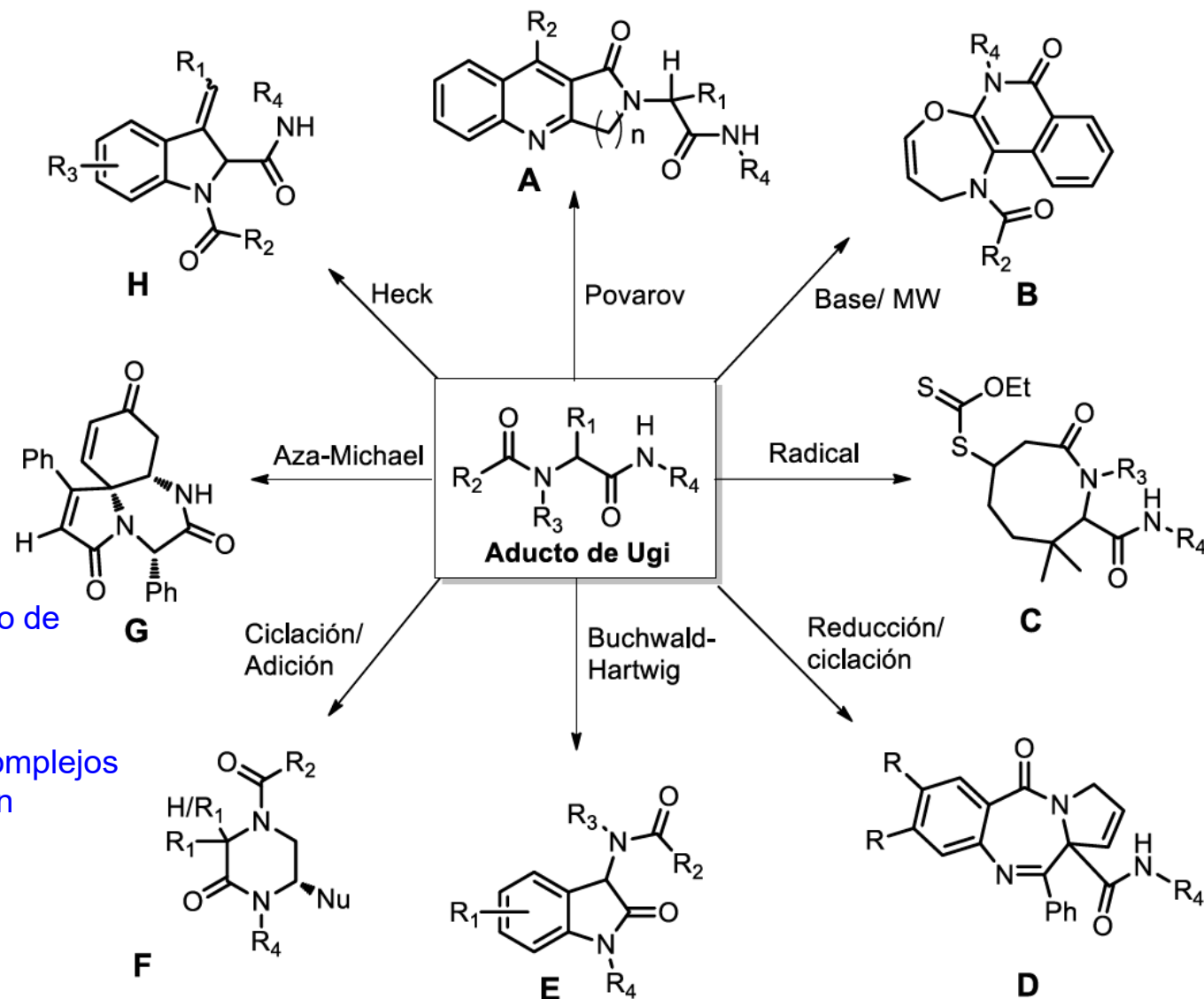
El acceso a 2-indolonas **E** mediante una reacción de amidación intramolecular de Buchwald-Hartwig por el grupo de Zhu,<sup>4</sup>

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>

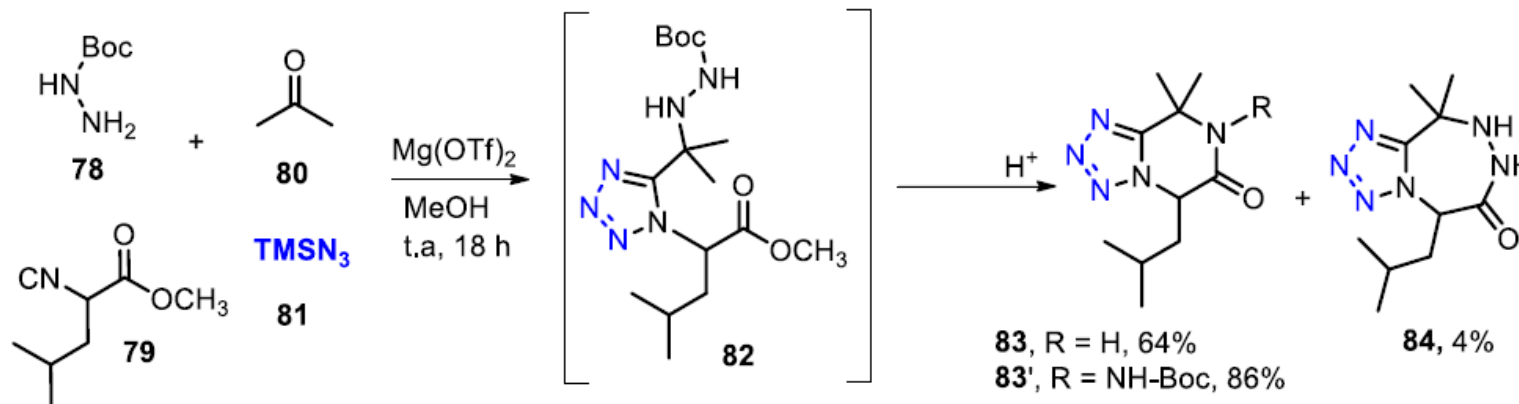
## VERSATILIDAD DE LA REACCIÓN DE UGI



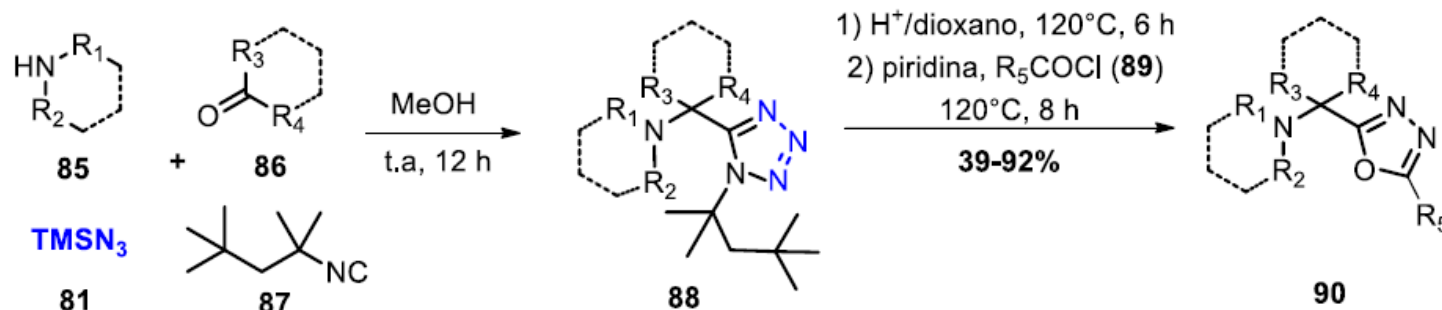
1. Ghoshal, A.; Yugandhar, D.; Nanubolu, J. B.; Srivastava, A. K. *ACS Comb. Sci.* **2017**, *19*, 600-608.
2. Li, Y.; Meng, J.-P.; Lei, J.; Chen, Z.-Z.; Tang, D.-Y.; Zhu, J.; Zhang, J.; Xu, Z.-G. *ACS Comb. Sci.* **2017**, *19*, 324-330.
3. Pertejo, P.; Carreira-Barral, I.; Peña-Calleja, P.; Quesada, 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



A) Dömling, 2017



B) Wang, 2019



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.



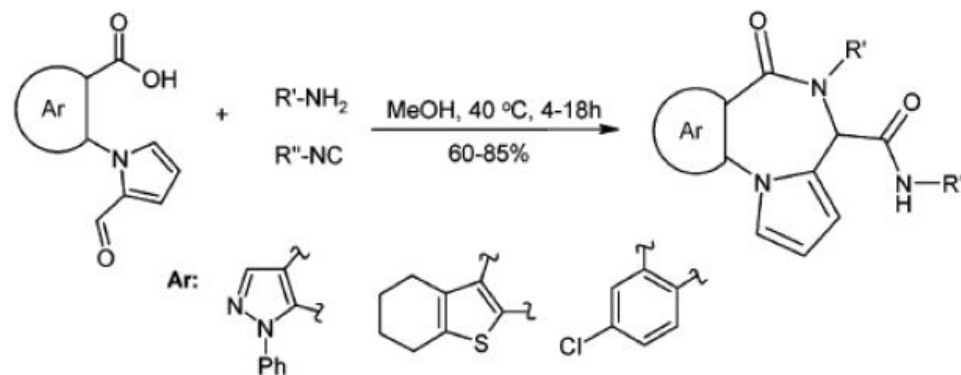
# New Four-Component Ugi-Type Reaction. Synthesis of Heterocyclic Structures Containing a Pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepine Fragment

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*

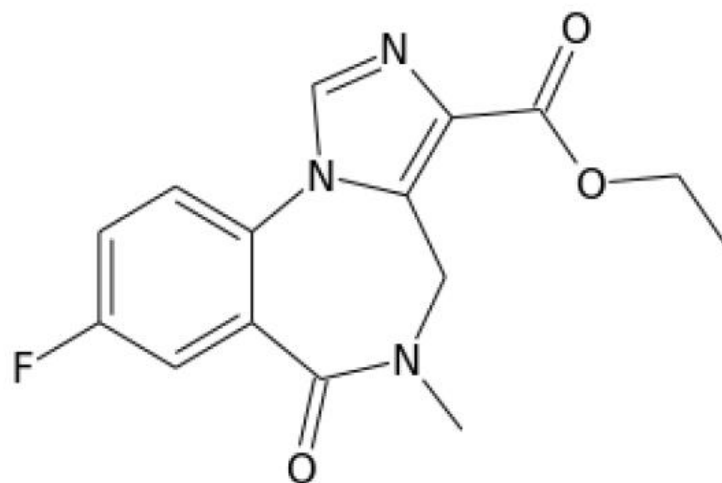
*Received October 12, 2004*



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



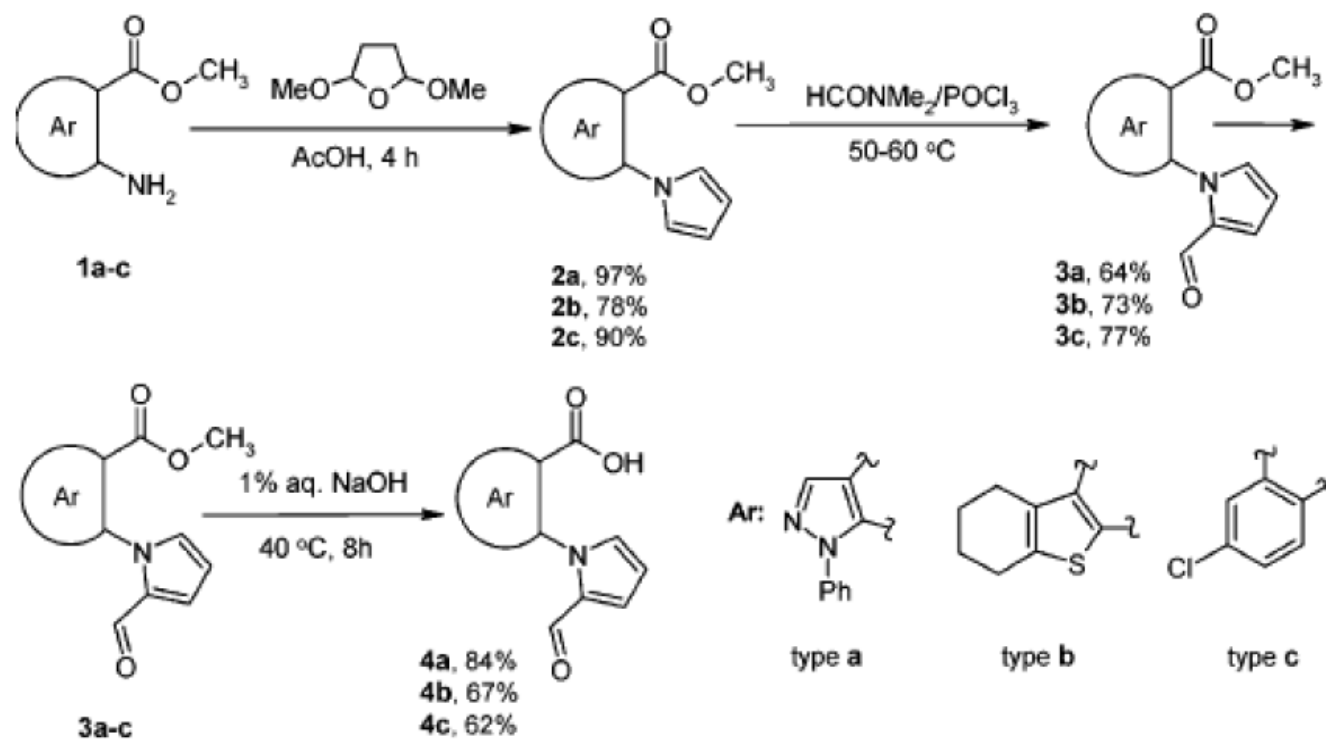
# Flumazenil



Ilyn AP, Trifilenkov AS, Kuzovkova JA, Kutevov 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

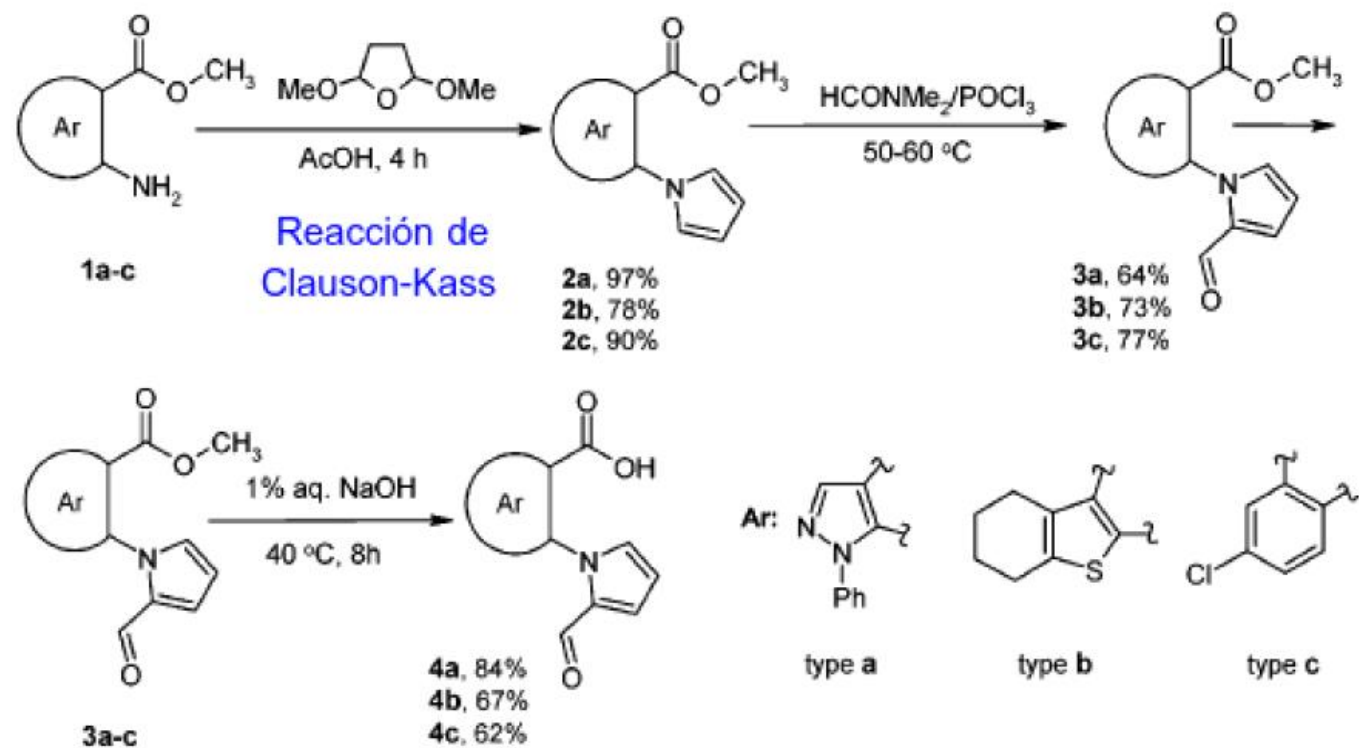


# Síntesis de reactivos bifuncionales

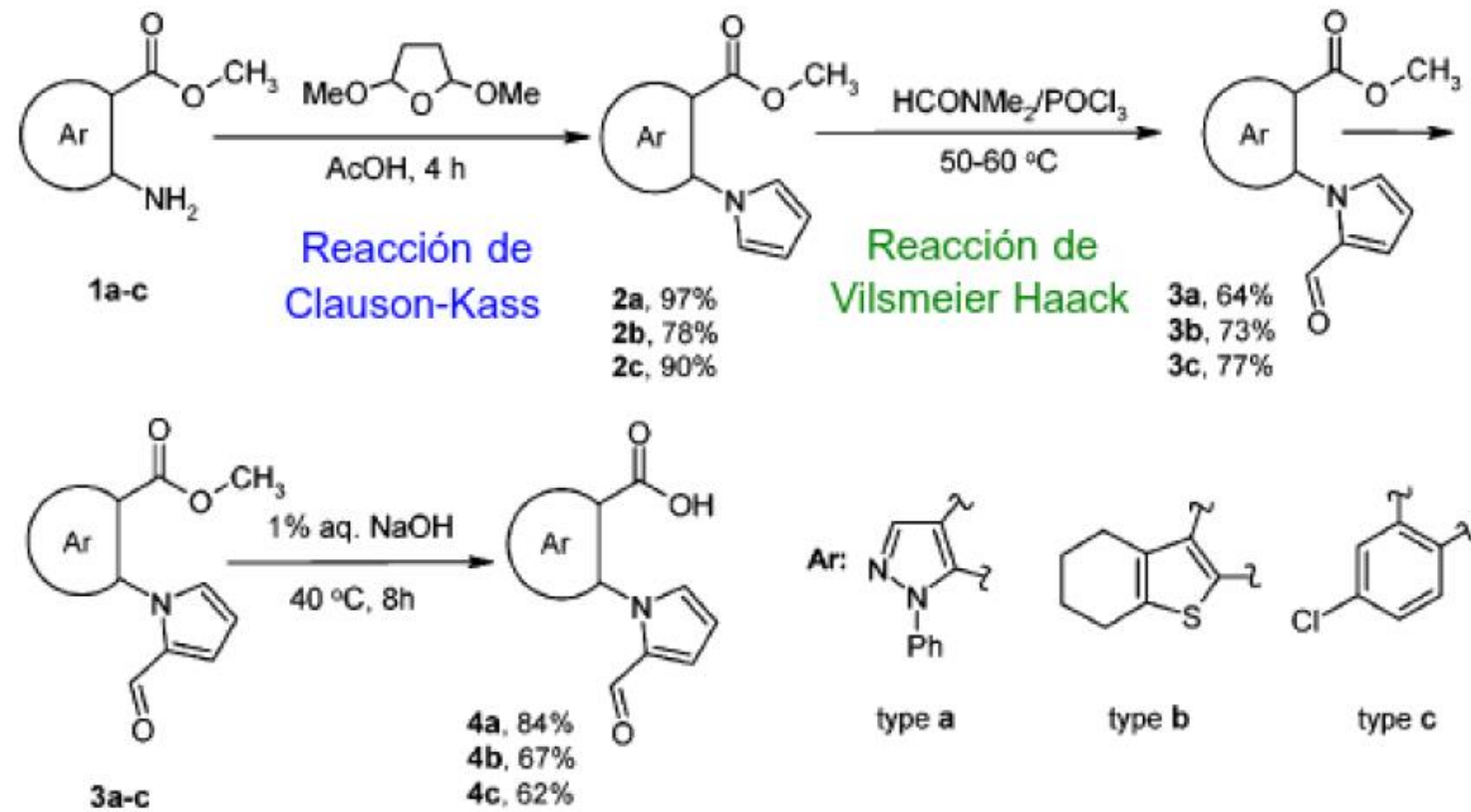




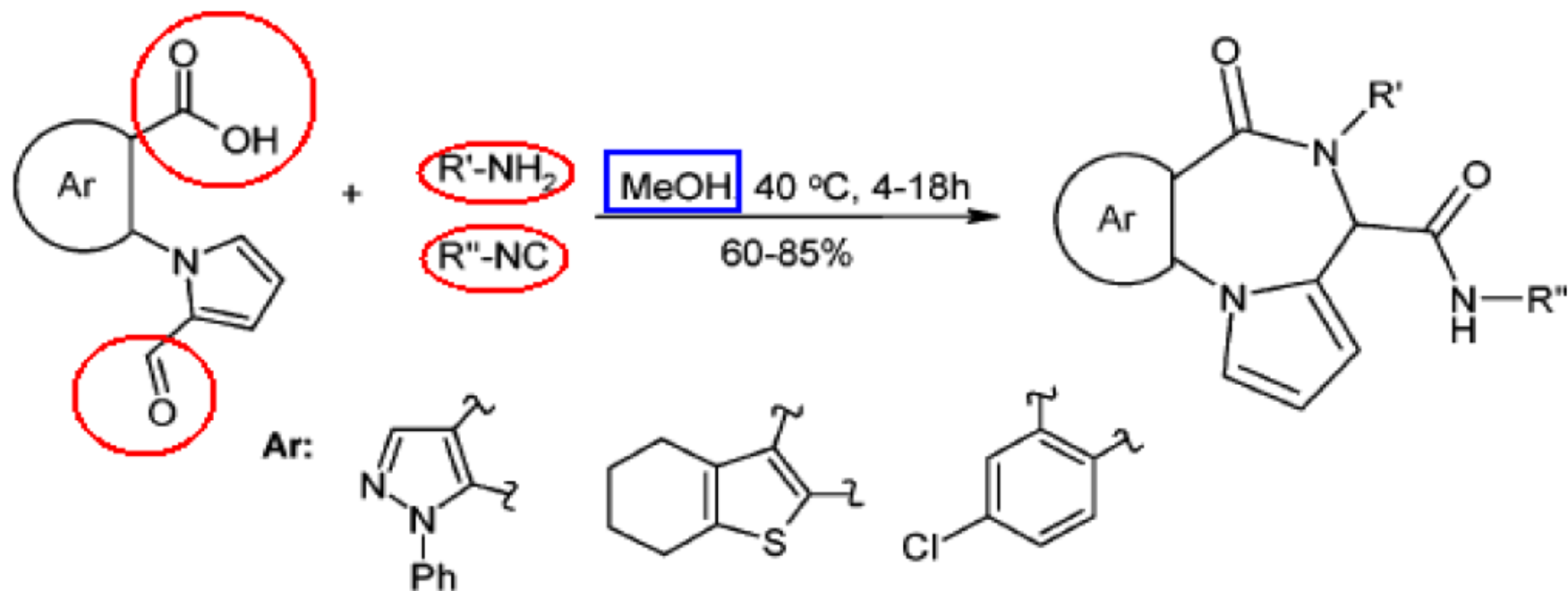
# Síntesis de reactivos bifuncionales



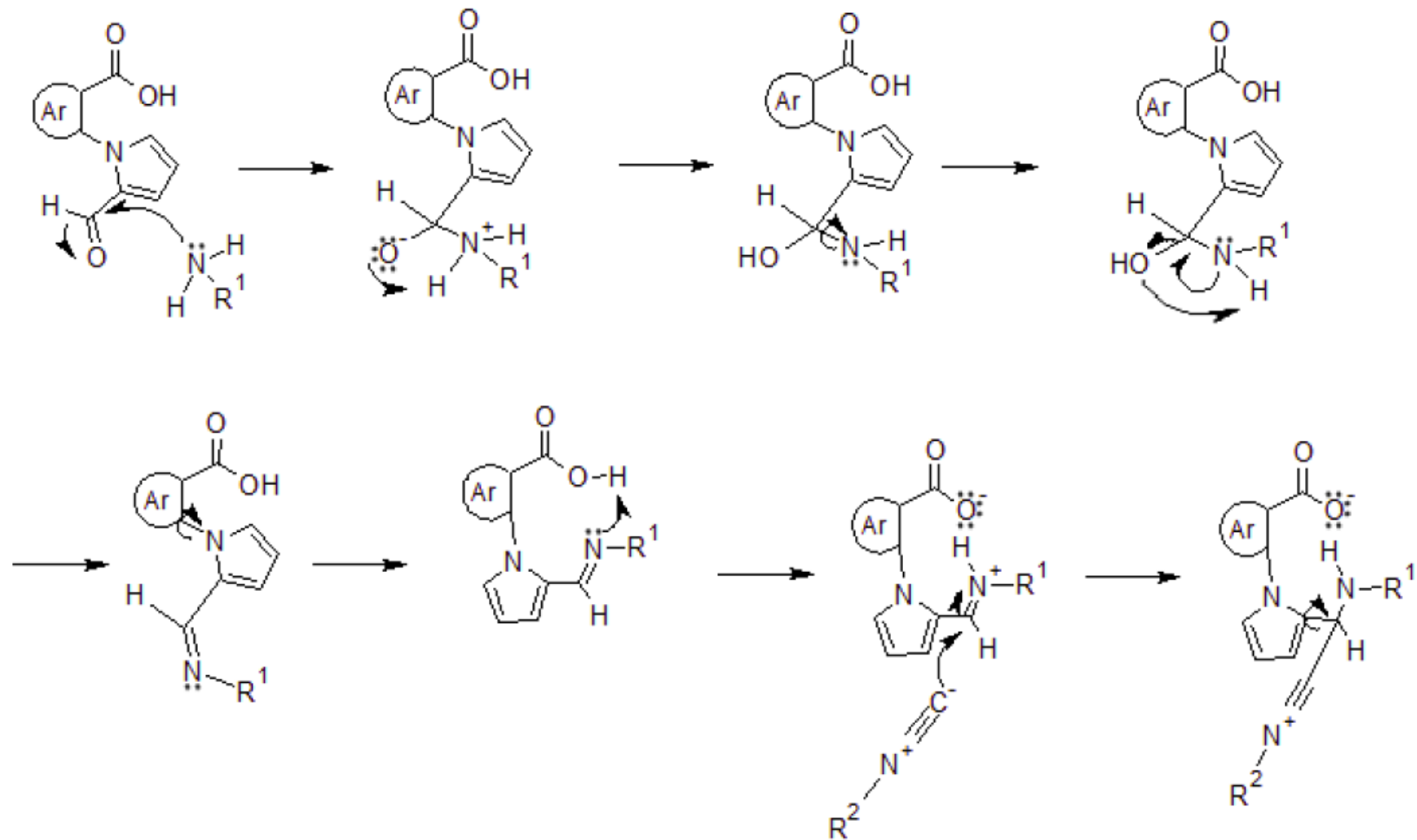
# Síntesis de reactivos bifuncionales

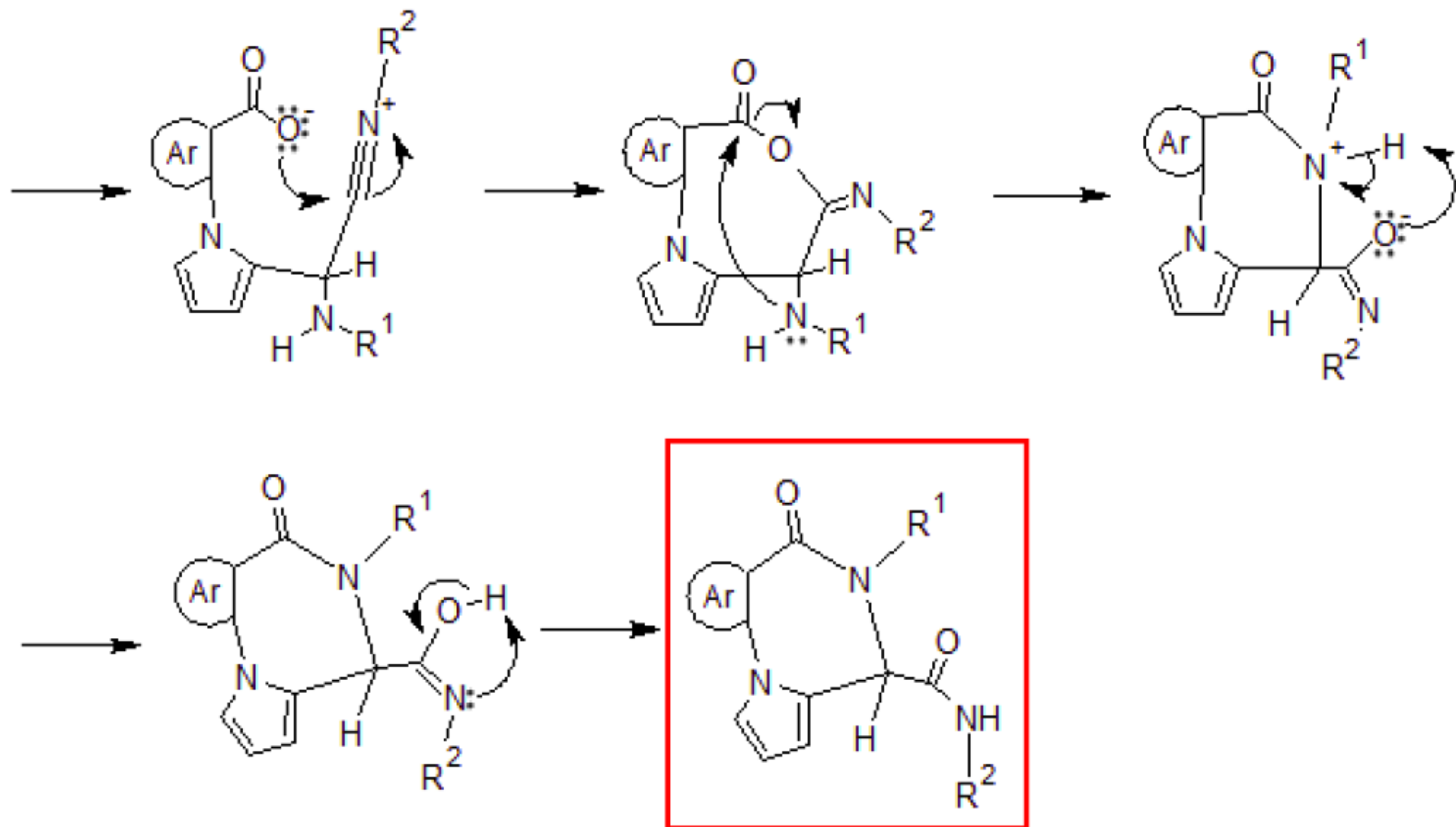


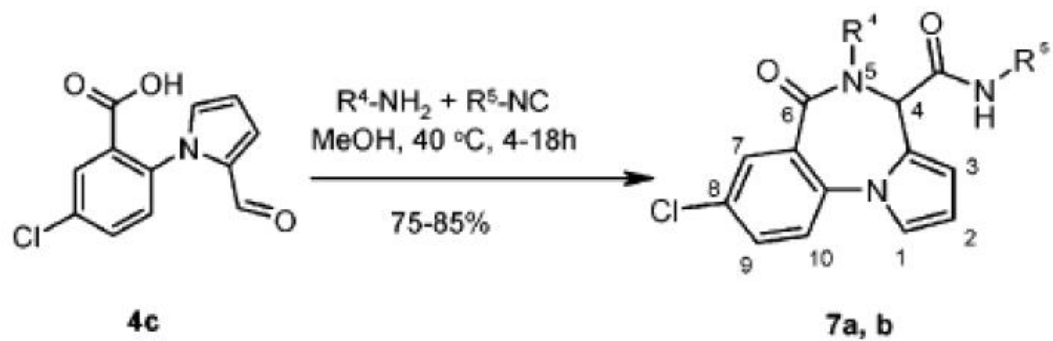
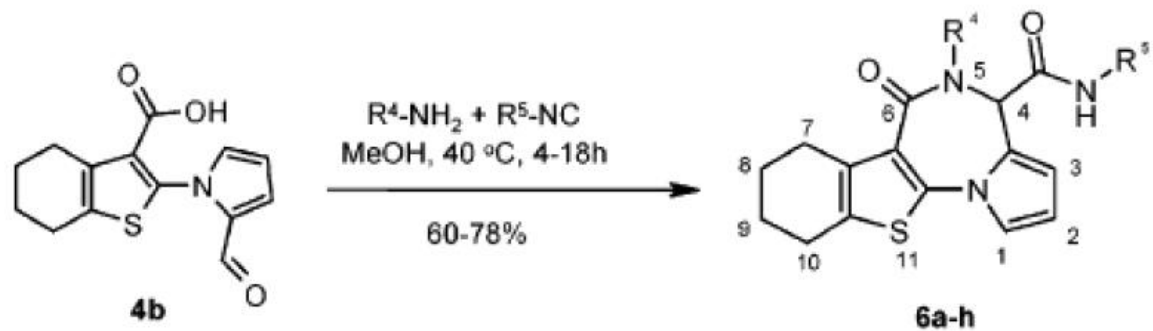
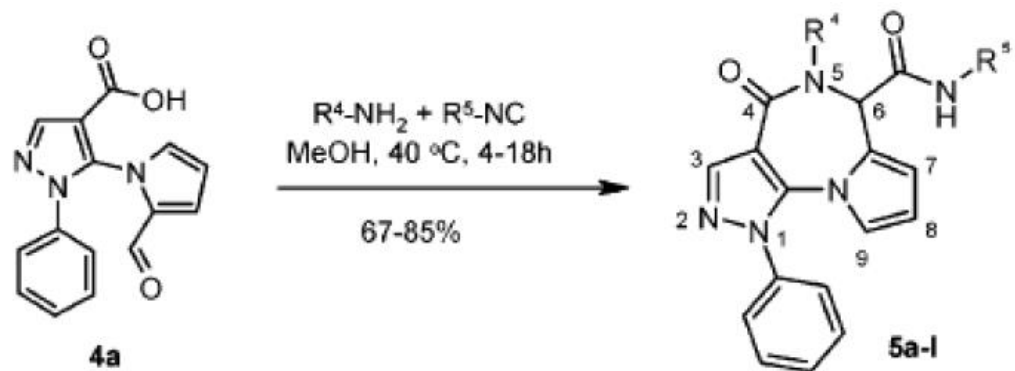
# Reacción de Ugi

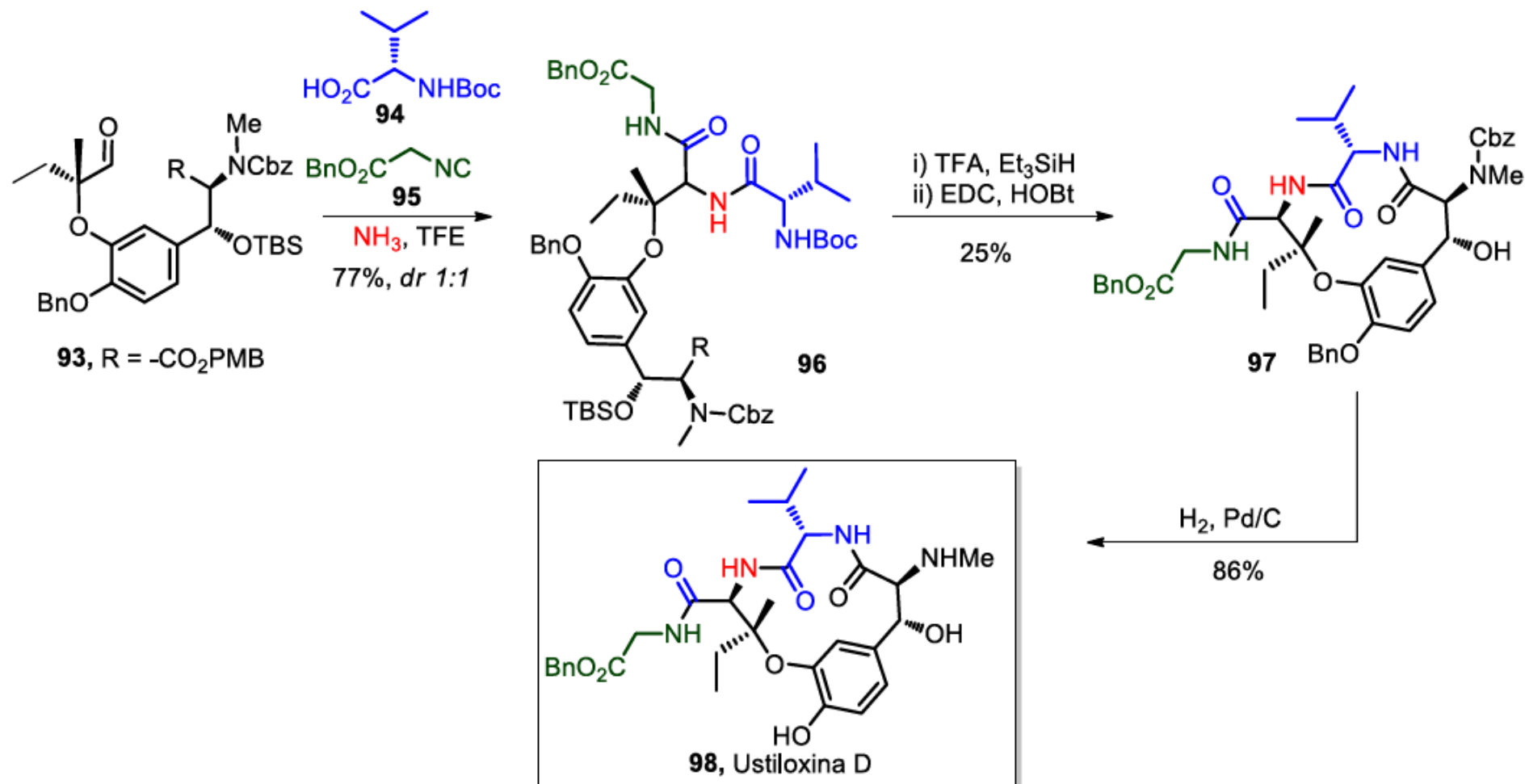


# Mecanismo de reacción









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 tripéptido 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**).

Brown, A. L.; Churches, Q. I.; Hutton, C. A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9831-9837.

