



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
LAS REACCIONES DOMINÓ EN SÍNTESIS DE  
FÁRMACOS**

Autor: Alberto Rodríguez Toribio

Tutor: Giorgio Giorgi

Convocatoria: Febrero

## **ÍNDICE**

RESUMEN Y ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	4
METODOLOGÍA	5
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
CONCLUSIÓN	14
BIBLIOGRAFÍA	15

## **RESUMEN**

Las reacciones dominó son reacciones conocidas desde hace tiempo y a las que con los años se les ha ido buscando cada vez más aportaciones para la química farmacéutica. Muchas de ellas necesitan ser acompañadas de catalizadores.<sup>1</sup> La organocatálisis en concreto es una vía catalítica de gran ayuda para el desarrollo de las mismas con buenos rendimientos y apoyando la realización de una química verde eliminando metales de la síntesis.<sup>2</sup> En esta revisión se exponen diversas rutas sintéticas desarrolladas en la última década que ejemplifican el uso de la organocatálisis en las reacciones dominó.

## **ABSTRACT**

Domino reactions have been studied since long time ago, and over the year chemists have searched for applications for medical chemistry. Lots of them need catalysts to work properly.<sup>1</sup> Organocatalysis is a very helpful catalytic way to develop new domino reactions with good yields and support to realize “green chemistry” because it removes metals from the process.<sup>2</sup> In this review, it is illustrated several synthetic routes developed in the last decade which exemplifies the use of organocatalysis at domino reactions.

## **INTRODUCCIÓN**

En 1993, Tietze define las reacciones dominó con un enunciado bastante preciso, sentencia que son aquellas en las que se producen dos o más transformaciones químicas de forma consecutiva, sin que ello suponga la adición de más reactivos o catalizadores. Es decir, aquellas en las que la formación de una especie inicial da lugar a las sucesivas transformaciones que conducen al producto.

La importancia de estas reacciones en la química reside en una mejoría de la eficiencia de los procesos de síntesis, y con ello un ahorro económico importante durante el proceso. A menos horas necesarias para la síntesis de un producto, menos dinero es necesario invertir en el proceso, también son necesarios menos reactivos y se reducen los pasos de la reacción, en definitiva, suponen un ahorro respecto a que sean realizadas por pasos. Otro gran beneficio de estas reacciones, y por las que también se busca su desarrollo, es su mejoría a nivel ecológico. Si se usan menos compuestos, tanto reactivos como disolventes, se generan menos residuos. Así, se debe tener en cuenta la importancia de este tipo de reacciones pues ayudan a evitar en parte algunos de los grandes inconvenientes de la síntesis de moléculas. La conciencia de todo ello en gran cantidad de químicos en el mundo ha propiciado que se estudie en profundidad en esta área y se avance en el descubrimiento de nuevas vías sintéticas.

Además, desde el punto de vista químico, las reacciones dominó, que en muchas ocasiones se producen de forma asimétrica, favorecen la síntesis de compuestos con una estequiometría determinada, con un buen rendimiento.<sup>1</sup>

En relación con la importancia en disminuir el uso de reactivos y de tiempo en la síntesis se han desarrollado las llamadas reacciones “one-pot”, son reacciones en las que no en la misma operación, pero sí en el mismo recipiente de reacción y sin llevar a cabo una purificación de los reactivos, sino solamente llevando a cabo modificaciones en las condiciones de reacción, se puede conseguir alcanzar unos rendimientos óptimos que permiten ser llevadas a un escalado mayor, pudiendo ser usadas a nivel industrial al ser más eficientes. Una reacción dominó se puede producir a lo largo de un procedimiento sintético “one-pot”, pero ello no incluye que todas las reacciones dominó se encuentren en procesos

sintéticos del tipo “one-pot”. En definitiva, es un procedimiento muy buscado en estos momentos para la realización de rutas sintéticas por sus ventajas evidentes.<sup>2</sup>

Un gran número de estas reacciones se deben dar favorecidas por condiciones catalíticas, y muchas, en concreto organocatalíticas. La organocatálisis se fundamenta en el empleo de sustancias orgánicas para la activación de los sustratos de reacción. En los últimos años se ha alzado como una importante alternativa a las catálisis clásicas mediadas por metales. El uso de metales tiene ventajas, ya que presentan mayor diversidad estructural y molecular, patrones de reactividad fácilmente modificables, y su uso puede ser en una cantidad inferior al 1% presentando un elevado “turnover” (número de moles de sustrato que un mol de catalizador puede convertir antes de quedar inactivado). Sin embargo, no son la panacea, tienen una gran cantidad de inconvenientes como su elevado coste, su toxicidad y contaminación del medio ambiente que conlleva también unos tratamientos especiales a los productos de reacción. Frente a ello, ha surgido un desarrollo paralelo del estudio de síntesis mediante la organocatálisis. Las ventajas principales que se encuentran en la síntesis mediada por organocatalizadores son tales como no ser necesario el uso de atmósferas inertes ni disolventes anhidros; el precio de estas moléculas es menor y son más estables y reutilizables que las enzimas u otros biocatalizadores que también se usan. Todo ello resulta en una simplicidad operacional, muy interesante a nivel industrial, apoyado fuertemente en el ahorro en coste medioambiental y en la seguridad de la síntesis de fármacos que no admiten residuos de metales.<sup>3</sup>

## **OBJETIVOS**

### *Principal:*

- Ejemplificar diferentes rutas sintéticas en las que participan reacciones dominó mediadas por organocatalizadores de forma covalente o no.

### *Secundarios:*

- Ver y entender la importancia de las reacciones dominó en el panorama de la química sintética.

- Observar cómo la química sintética intenta buscar las vías más eficientes posibles, así como más respetuosas con el medio ambiente, en la síntesis de fármacos.

## **METODOLOGÍA**

Para esta revisión se han realizado búsquedas bibliográficas en base de datos como PubMed combinando las palabras clave “reacción dominó”, “organocatálisis”, “organocatalizador”, “síntesis”, o en organizaciones oficiales de química como la Real Sociedad Española de Química, en concreto en su base de datos de su revista Anales de Química usando palabras “reacciones dominó”. Se han seleccionado los artículos científicos que contenían estudios publicados sobre rutas sintéticas que incluyesen reacciones dominó mediadas por organocatalizadores o que estudiaran alguna de estas vías. Para la inclusión en el trabajo se han aceptado revisiones anteriores que nos permitiesen dar una visión general y encontrar artículos de investigación de los temas de reacciones dominó y organocatálisis, así como artículos de investigación publicados, tanto en castellano como en inglés. Se han excluido los artículos que desarrollan reacciones dominó sin catalizadores o catalizadores diferentes de los organocatalizadores o escritos en otros idiomas.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Existe una enorme diversidad de artículos publicados en este sentido, pero queriendo dar una muestra se han elegido reacciones dominó mediadas por organocatalizadores, con algunos ejemplos que han influido en el desarrollo de reacciones posteriores o que encuentran vías eficientes que mejoran las rutas desde un punto de vista ecológico.

Comenzaremos la revisión con reacciones dominó mediadas con nitroheterociclos orgánicos como catalizadores. Estas moléculas actúan como catalizadores mediante uniones covalentes con los reactivos, es decir reaccionando y generando nuevos enlaces y productos intermedios que luego se transforman en los productos buscados, liberando de nuevo el catalizador. El uso de nitroheterociclos como catalizadores en los últimos 20 años ha sido algo común, pero con una activación simple. No nos centraremos en ellas, sino que estudiaremos cómo con el tiempo se han ido desarrollando reacciones que transcurren con una doble activación, y que se clasifican en base a la combinación de los modos de activación. Las combinaciones posibles son muchas y variadas, a fin de poner un ejemplo, entre todas las vías que existen se expondrá a continuación unas reacciones descritas que se encuentran dentro de la clasificación de reacciones dominó por la vía del homoenolato-enolato y en concreto

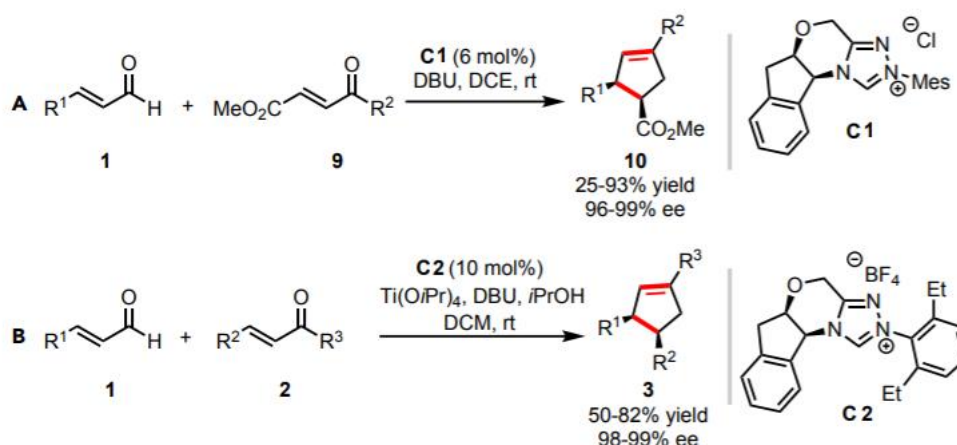
hablaremos de las que son iniciadas por una reacción Michael/Aldol, hay otras que son iniciadas por Michael/Mannich, Michael/Michael u Homo-Aldol/Michael entre otras muchas vías de activación.

A lo largo de las investigaciones se ha descubierto que los aceptores de Michael encajan como sustratos multifuncionales en procesos en los modos de activación vía homoenolato-enolato. El ejemplo con el que ejemplificaremos estas reacciones es la secuencia que reportaron Nair y su equipo en 2006 con una reacción dominó Mannich/aldol/lactonización/descarboxilación y las siguientes modificaciones que se han llevado a cabo por otros grupos posteriormente.

La reacción se llevó a cabo usando 1,3-dimesitilimidazol-2-ilideno como catalizador, en una reacción con un aldehído  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado (1) y una chalcona (2), llegando a los ciclopentanos deseados con unos buenos rendimientos. Se esperaba que se produjesen dos reacciones de forma paralela (reacción benzoínica y de Stetter), pero son suprimidas por el volumen de los sustituyentes añadidos al catalizador. En este trabajo se añadió una propuesta del mecanismo que seguía esta síntesis (esquema 1): El primer paso clave es la adición de Michael del homoenolato equivalente (4) a la chalcona (2), que forma un enlace carbono-carbono y genera el enolato azolio (5). Otro paso clave en el esquema sintético es la lactonización del aldol que genera una  $\beta$ -lactona inestable (8) y se regenera el NHC catalizador. Con una descarboxilación final se consigue el deseado ciclopentano (3).

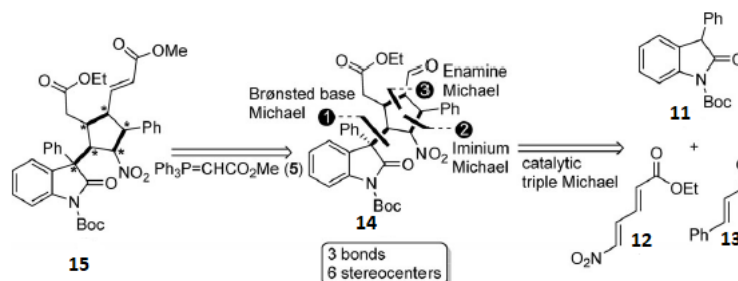






**Esquema 2.**

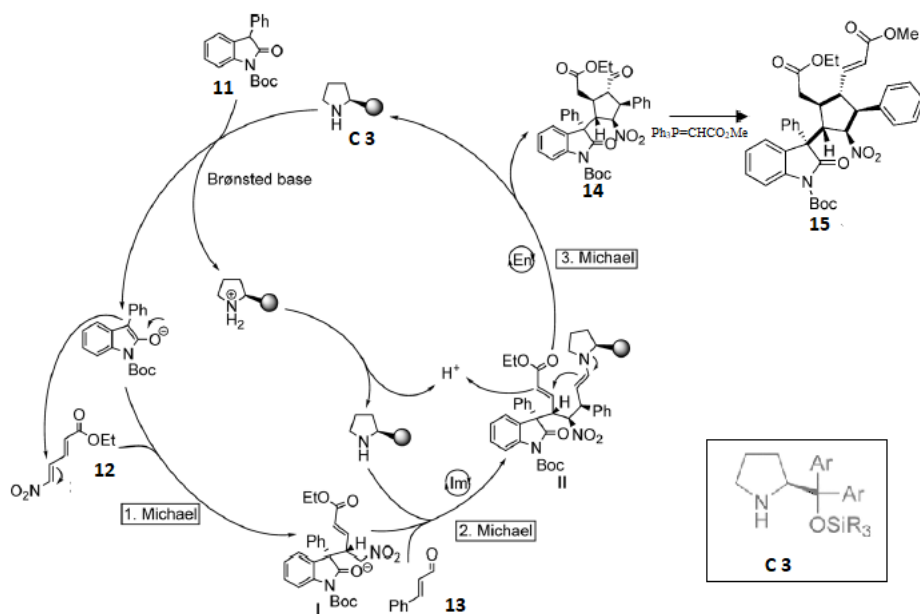
Por otra parte, Enders y su equipo realizaron en 2006 la primera reacción organocatalítica multicomponente triple dominó para la formación de derivados de ciclohexenos funcionalizados, reacción que posteriormente se ha querido desarrollar en varios procesos organocatalíticos para la síntesis asimétrica de derivados de ciclopentanos. Así, el equipo quiso dar un enfoque a sus investigaciones en este sentido, centrándose en la síntesis de ciclopentanos completamente sustituidos con múltiples estereocentros a través de una triple reacción dominó. Tras leer el trabajo de Björkling y su equipo en 2010 en el que se comprobaba que los ciclopentanos que contienen oxindoles poseen actividad antitumoral, pero no en forma racémica, sino que la configuración juega un papel importantísimo en su actividad farmacológica. Con esto en cuenta, el desarrollo de un proceso que generase el producto final con la configuración deseada era clave. A través de un análisis retrosintético como se muestra en el Esquema 3 se empieza configurar cómo realizar la reacción en la que se generarán 3 enlaces carbono-carbono junto a 3 estereocentros con una reacción triple de Michael catalítica.



**Esquema 3.**

Tras todos los estudios para llegar a la optimización de la reacción se propuso un posible esquema de reacción (Esquema 4). La primera adición de Michael del oxindol (11) al Etanoato de (E,E)-5-nitro-2,4-pentadieno (12) se inicia por diarilprolinol silil éter (C3) como

catalizador, que actúa como una base de Brønsted en el proceso, generando un intermedio I. Este reacciona rápidamente con cinamaldehído (13) a través de una segunda reacción de Michael vía la activación de catión iminio, generando el intermedio II, que se transforma en el producto 14 a través de una tercera reacción de Michael vía activación enamínica. Finalmente, el producto definitivo (15) se consigue a través de una olefinación usando el reactivo de Wittig ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ). Es importante destacar que se consigue la formación con una triple reacción de Michael, en un proceso “one-pot”, de tres enlaces carbono-carbono y seis estereocentros, además de un centro cuaternario usando cantidades equimolares de reactivos en condiciones suaves. Eso sí, de catalizador es necesario 0,5 equivalentes para la reacción de la mayoría de los sustratos para conseguir alta diastereoselectividad.<sup>6</sup>



Esquema 4.

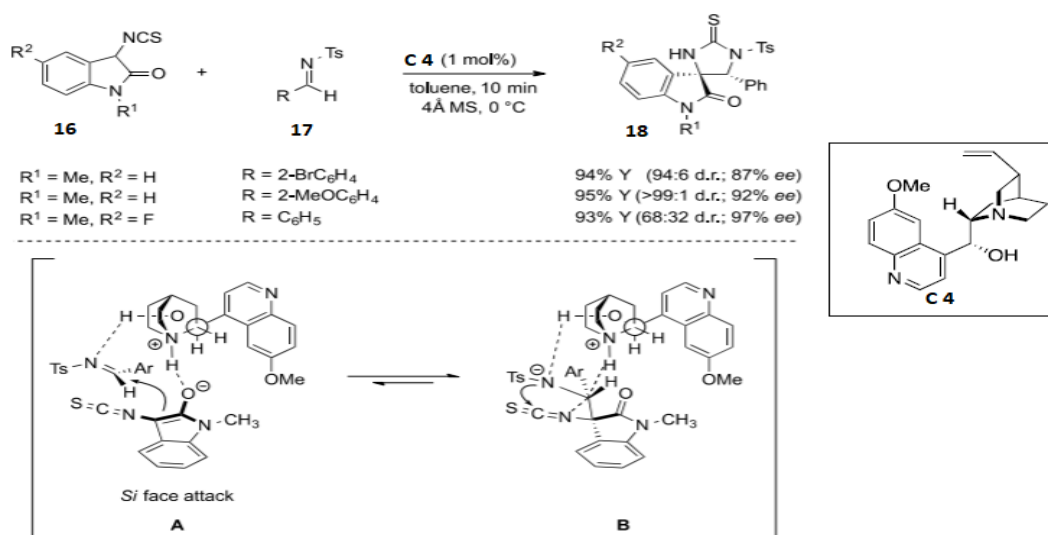
No todas las organocatálisis requieren de una unión covalente del catalizador en algún momento de la reacción, existen también descritas muchas reacciones que usan el catalizador de forma no covalente, a continuación, se expondrán reacciones de este tipo.

En 2015, Yuan y su equipo, consiguieron sintetizar un tipo de oxindol espirocíclico a través de un proceso de reacción dominó Mannich-ciclación. Concretamente, usaron varios tipos de 3-isotiocanato oxindol (1) y de iminas (2) como sustratos y la quinina más simple disponible en el mercado (I), haciendo posible unos niveles casi excelentes de diastereoisomería y enantioisomería en la síntesis de derivados del espiro[imidazolidin-2-tiona-4,30-oxindol] en las condiciones que se muestran en el Esquema 5. Cabe destacar que es

una reacción que se consigue llevar a cabo en diez minutos en condiciones con tolueno a 0°C como solvente y un tamiz molecular de tamaño 4 Å.<sup>7</sup>

El papel de la quinina (1mol %) como activador reside por un lado en activar la imina a través de un enlace de hidrógeno en el que participan el átomo de hidrógeno del C9-OH de la quinina y el átomo de nitrógeno de la imina protegida por el tosilo, y por otro, sincronizadamente, el 3-isotiocianato oxindol es enolizado por deprotonación en su posición 3 por el amino terciario de la quinina. La cara “Si” de la imina es atacada por la cara “Si” del enolato del nucleófilo que entra. A continuación, se produce el ataque nucleofílico del anión nitrógeno al átomo de carbono deficiente en electrones del grupo isotiocianato en el 3-isotiocianato oxindol desemboca en la conformación ópticamente activa del oxindol espirocíclico (Esquema 5).

Gracias al uso de la quinina este proceso se puede llevar a cabo como un proceso de alta reactividad, sin altas cantidades de catalizador y una buena-excelente diastereoselectividad y enantioselectividad favoreciendo la síntesis dominó que será de utilidad en diversas rutas sintéticas que se vayan a poder describir para moléculas biológicamente activas, y con ello, para la química farmacéutica.<sup>8</sup>

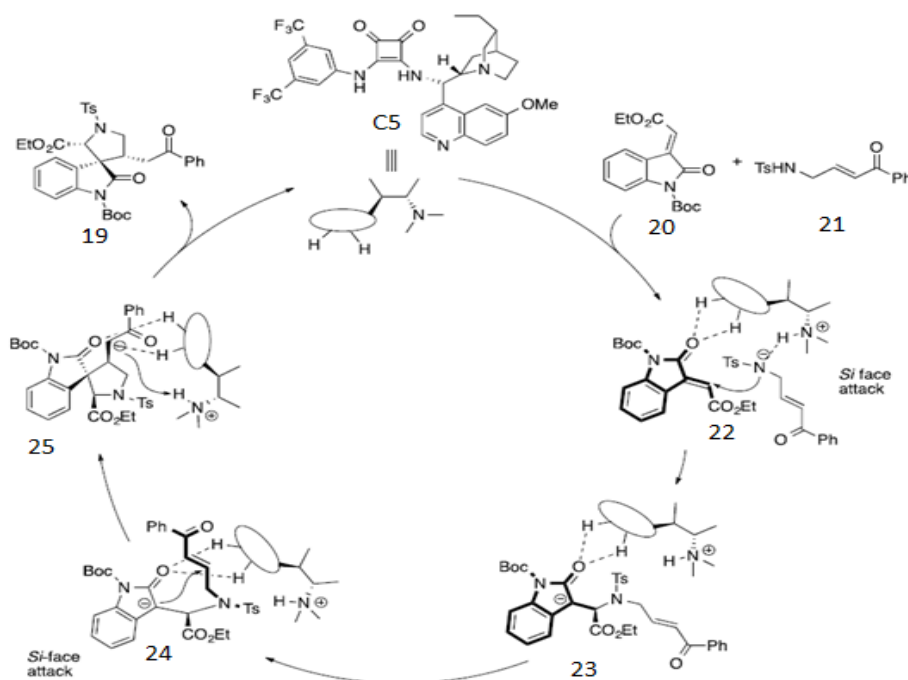


Esquema 5.

Zhao y Du con su equipo en 2015, presentaron el primer protocolo asimétrico con escuaramidas para la síntesis de un espirooxindol, en concreto del quiral espiro pirrolidina-3,3'-oxindol (**19**), una molécula cuyo esqueleto está presente en la naturaleza con funciones

antitumorales, y que puede ser utilizada como intermedio en síntesis de moléculas más complejas. Llevada a cabo con una optimizada secuencia de adición en cascada aza-Michael/Michael, la cual destaca por sus suaves condiciones ( $-10^{\circ}\text{C}$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) y solo un 5 mol% del catalizador C5 con unos rendimientos excelentes de diastereo y enantioselectividad (superiores al 93% en ambos casos).

Los autores razonaron que este stereocontrol debía ser a causa de la escuaramida, en concreto de la mitad que activa y orienta el (E)-terc-butil 3-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-oxindolin-1-carboxilato (20), así como la hidroquinina facilitaba la estabilización y mejora la nucleofilia de la tosilaminometilenona (21) (Esquema 6). En la adición aza-Michael la red de puentes de hidrógeno (22) que se establece dirige el ataque del nitrógeno desde la cara “Si” al sustrato para sintetizar el intermedio 23 donde la enona sufre una adición de Michael intramolecular en la cara “Si” resultando en el estado de transición 24 y que prosigue rápidamente en la transformación del producto 19 y con ello se regenera el catalizador C5.<sup>9</sup>

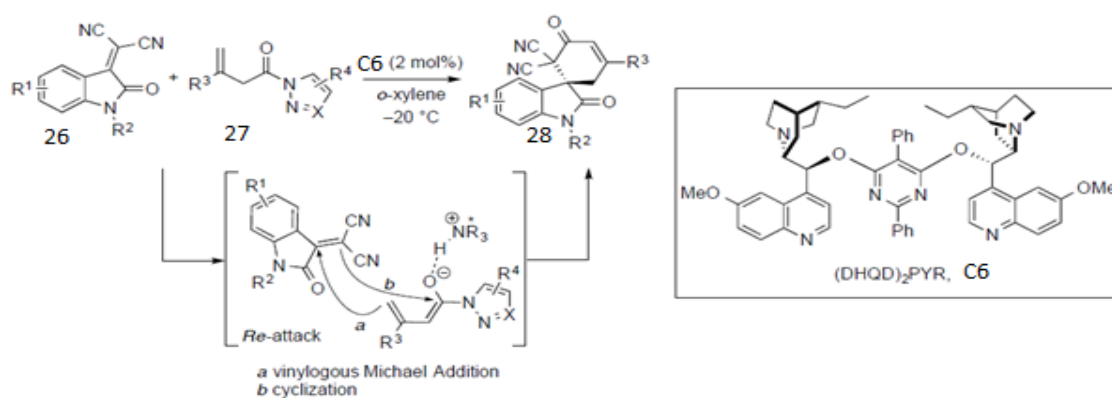


Esquema 6.

La reacción “viníloga” de Michael, es la adición de Michael de un nucleófilo vinílogo de tipo enolato (vinylogous enolate-type nucleophile) a un aceptor de Michael, es una herramienta importante para formar en la posición  $\gamma$  del donador un enlace carbono-carbono de forma enantioselectiva.

Igual que hemos comentado antes, en la síntesis de oxindoles espirocíclicos con quinina como catalizador, ahora se expondrá como también se han desarrollado síntesis de este tipo de moléculas con otros catalizadores como realizó Wu y su equipo, explotando la habilidad de la molécula (DHQD)<sub>2</sub>PYR (C6) en un proceso Michael-Ciclación para sintetizar diferentes tipos de oxindoles espirocíclicos. En este caso, a partir de derivados de isatiliden malonitrilo como electrófilo inicial. Precisamente el empleo de amidas acíclicas β, γ-insaturadas como enolatos vinílogos originó la síntesis de los oxindoles espirocíclicos con buenos rendimientos y una notable enantioselectividad, a pesar de que los resultados se vieron afectados por el impedimento estérico introducido en los reactivos tanto del donante como del aceptor.

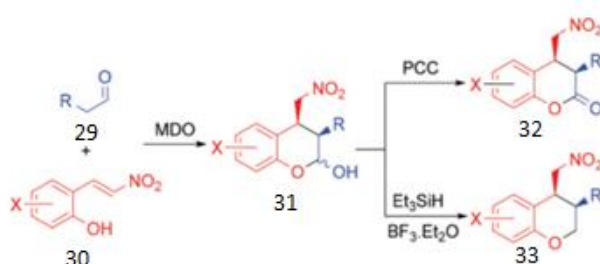
El estado de transición que favorece esta reacción se muestra en el Esquema 7. La quinuclidina del catalizador deprotona la amida alílica, formando un enolato, que se ve favorecido por puentes de hidrógeno y que va a generar un ataque al derivado de isatiliden malonitrilo (26) desde la cara “Re” llevándose a cabo la reacción viníloga (a). El carbanión resultante de esta reacción en la posición adyacente al grupo ciano, en su configuración @, ataca al grupo carbonilo (b) proporcionando el producto con configuración (R), seguido de la eliminación del benzotriazol.<sup>10</sup>



Esquema 7.

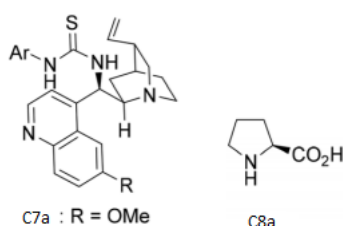
Las estructuras dihidroquinolina y cromano se encuentran en muchas moléculas tanto naturales como sintéticas que presentan en ocasiones actividad farmacológica, como antineoplásicos, antiherpéticos, antiVIH. Viendo esta gran variedad de posibilidades, la síntesis estereoselectiva de moléculas con cromanos formando parte de su estructura se ha

convertido en un tema de interés en la química sintética, habiendo sido desarrollados varios métodos diferentes para su síntesis. Recientemente, Zhao y colaboradores se plantearon desarrollar un método usando MDOs (modularly designed organocatalysts), que se autoensamblan en el medio de reacción a partir alcaloides derivados de cinchona y aminoácidos. Así, plantearon una reacción entre aldehídos alifáticos y (E)-2-(2-nitrovinil) fenoles que mediante una reacción dominó Michael/hemiacetalización y un posterior tratamiento de oxidación para formar 2-cromanonas o una deshidroxilación para la formación de cromanos. (Esquema 8)



**Esquema 8.**

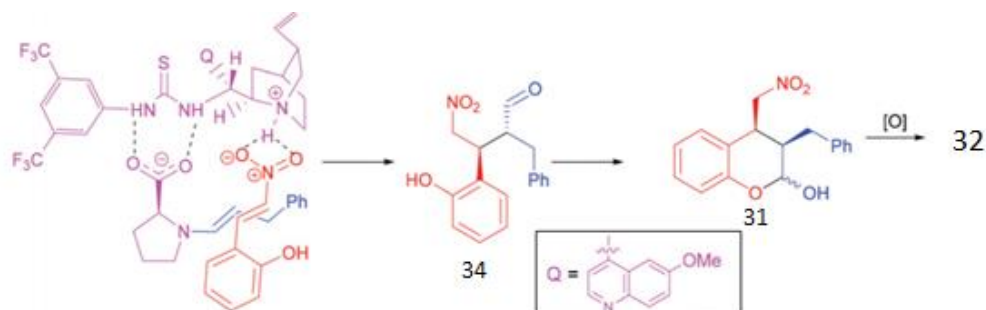
Hidrocinamaldehído y (E)-2-(2-nitrovinil) fenol son los sustratos modelos que usaron para el desarrollo de la reacción. Como módulos precatalizadores se buscaron diferentes alcaloides derivados de cinchona y aminoácidos, de los cuales tras hacer el screening determinaron que los más interesantes eran la quinidin tiourea (C7a) y la L-prolina(C8a). Cuando estos eran los utilizados, la reacción entre 29 y 30, el producto obtenido tras la oxidación con PCC tenía un rendimiento del 94% y una diastereo y enantioselectividad excelentes (96% y 99%).



**Figura 1.**

Se propuso un estado de transición que justificase la formación del estereoisómero mayoritario de la reacción dominó Michael/hemiacetalización. (Esquema 9) Como se muestra en el esquema, el ataque Si-Si del syn-(E)-enamino del hidrocinamaldehído en el (E)-2-(2-nitrovinil)fenol que produce el intermedio de la adición de Michael (34) con los dos centros

estereogénicos esperados con la estereoquímica esperada, que es el que sufre la hemiacetalización intramolecular, dando el producto 3a, que tras la reacción que se elija, la oxidación o la deshidroxilación darán el producto 32 o 33.<sup>11</sup>



Esquema 9.

## CONCLUSIONES

Viendo esta muestra de algunos de los estudios realizados en el campo de la organocatálisis asociada a las reacciones dominó, podemos extraer que es un campo en plena expansión por su gran cantidad de capacidades para las síntesis eficaces, económicas y responsables con el medio ambiente. Las reacciones dominó facilitan en general la síntesis de compuestos con estructuras presentes en la naturaleza, con ciclaciones que se producen que son mucho más complicadas de conseguir por otras vías. Y además nos demuestran que no existen vías exclusivas para la síntesis de las moléculas, con diferentes reacciones dominó se pueden obtener diferentes rutas sintéticas.

Si nos fijamos en la repercusión de las reacciones que hemos comentado, vemos que el desarrollo e investigación en las reacciones dominó abre camino a nuevas rutas sintéticas posibles, antes desconocidas, como es el ejemplo a partir de la ruta del homoenolato-enolato que propuso Nair en 2006 y que generó una nueva era de desarrollos en cuanto a reacciones a partir de homoenolatos. O como a partir del desarrollo de la reacción triple Mannich de Enders de 2006 para ciclohexenos funcionalizados luego permitió que se profundizase en el uso de esta reacción para la síntesis de ciclopentanos completamente sustituidos con múltiples estereocentros, consiguiendo con ello moléculas con potencial carácter antitumoral como son los ciclopentanos que contienen oxindoles.

Además, como vemos en el trabajo de Enders, son reacciones que se pueden usar en procesos “one-pot”, procesos que a día de hoy son de los más buscados para la química más ecológica que sea posible.

En definitiva, estamos ante un grupo de reacciones diverso y con muchas posibilidades en el mundo de la síntesis de la química farmacéutica por su gran capacidad de desarrollar estructuras heterocíclicas en el panorama actual del desarrollo de nuevos fármacos, con la indispensable función de los organocatalizadores. Unas reacciones que en muchas ocasiones se consigue que sean más eficientes, más económicas, más rápidas, con buenos rendimientos y enantio y estereoselectivas, tanto a nivel experimental como en muchos casos se puede llevar a un escalado a nivel industrial; y llevando a la química al siguiente nivel en cuanto a la responsabilidad civil de mejorar las condiciones medioambientales que tanta falta hacen para recuperar la imagen de contaminantes que tiene toda la industria química y en la sociedad.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Otero J., Granja, Granja J. R. Aprendiendo de la naturaleza: reacciones en cascada en síntesis. *An. Quím.* 2012; 108(2): 106–113
2. Hayashi Y. Pot economy and one-pot synthesis. *Chemical Science.* 2016; 7(2): 866-880.
3. Eugenia Marqués-López E., Herrera R. P. El renacer de un nuevo campo: la Organocatálisis Asimétrica. Tioureas como organocatalizadores *An. Quím.* 2009; 105(1): 05–12
4. Chen X, Li S, Vetica F, Kumar M, Enders D. N-Heterocyclic-Carbene-Catalyzed Domino Reactions via Two or More Activation Modes. *iScience.* 2018; 2: 1-26.
5. Menon R, Biju A, Nair V. Recent advances in employing homoenolates generated by N-heterocyclic carbene (NHC) catalysis in carbon–carbon bond-forming reactions. *Chemical Society Reviews.* 2015;44(15):5040-5052.



6. Zou L, Philipps A, Raabe G, Enders D. Asymmetric Synthesis of Fully Substituted Cyclopentane-Oxindoles through an Organocatalytic Triple Michael Domino Reaction. *Chemistry - A European Journal*. 2014; 21(3): 1004-1008.
7. Gasperi T, Miceli M, Campagne J, Marcia de Figueiredo R. Non-Covalent Organocatalyzed Domino Reactions Involving Oxindoles: Recent Advances. *Molecules*. 2017; 22(10): 1636.
8. Bai M, Cui B, Zuo J, Zhao J, You Y, Chen Y et al. Quinine-catalyzed asymmetric domino Mannich-cyclization reactions of 3-isothiocyanato oxindoles with imines for the synthesis of spirocyclic oxindoles. *Tetrahedron*. 2015; 71(6): 949-955.
9. Zhao B, Du D. Organocatalytic Enantioselective Cascade Aza-Michael/Michael Addition Sequence for Asymmetric Synthesis of Chiral Spiro[pyrrolidine-3,3'-oxindole]s. *Asian Journal of Organic Chemistry*. 2015;4(10):1120-1126.
10. Li T, Xie J, Jiang Y, Sha F, Wu X. Enantioselective Vinylogous Michael/Cyclization Cascade Reaction of Acyclic  $\beta,\gamma$ -Unsaturated Amides with Isatylidene Malononitriles: Asymmetric Construction of Spirocyclic Oxindoles. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2015; 357(16-17): 3507-3511.
11. Jakkampudi S, Parella R, Zhao J. Stereoselective synthesis of chromane derivatives via a domino reaction catalyzed by modularly designed organocatalysts. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2019;17(1):151-155.