



LAS REACCIONES DOMINÓ EN SÍNTESIS DE FÁRMACOS ORGANOCATÁLISIS

Autor: Alberto Rodríguez Toribio

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las reacciones dominó 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. La importancia de estas reacciones en la química reside en una mejora de la eficiencia de los procesos de síntesis, y con ello, un ahorro económico importante durante el proceso, así como que aportan una mejora a nivel ecológico. Si se usan menos compuestos, tanto reactivos como disolventes, se generarán menos residuos. gran número de estas reacciones se deben dar favorecidas por reacciones catalíticas, y muchas, en concreto organocatalíticas. La organocatálisis se fundamenta en el empleo de sustancias orgánicas para la activación de los sustratos de reacción.

OBJETIVOS

- Ver y entender la importancia de las reacciones dominó en el panorama de la química sintética actual.
- Ejemplificar rutas sintéticas en las que participan reacciones dominó mediadas por organocatalizadores.
- Observar cómo la química sintética intenta buscar vías más eficientes, así como más respetuosas con el medio ambiente.

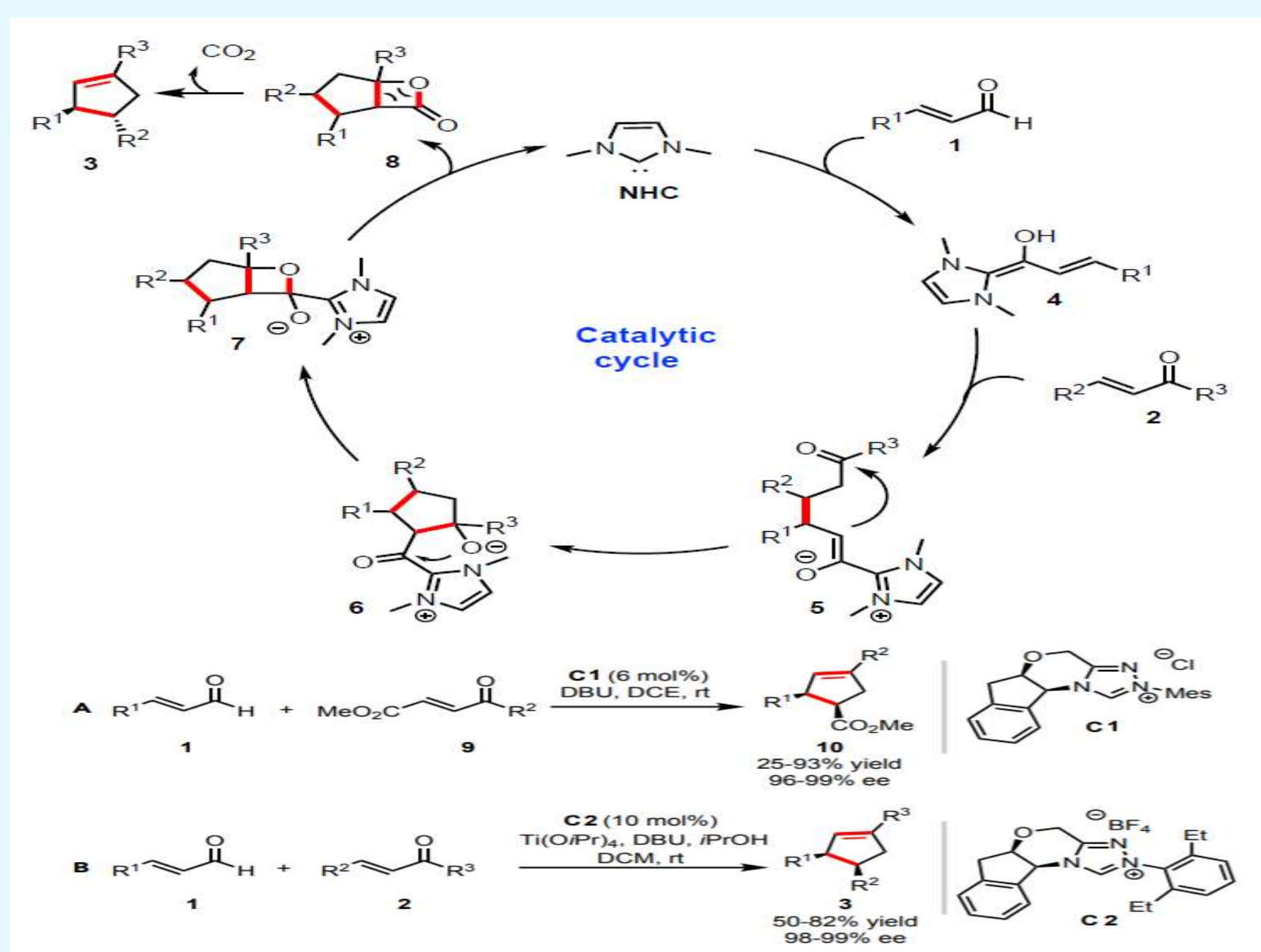
METODOLOGÍA



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Nitroheterociclos orgánicos como catalizadores → uniones covalentes con los reactivos. Ejemplo: reacción dominó Mannich/aldol/lactonización/descarboxilación de Nair

(A) Bode, en 2007, versión enantioselectiva del proceso arriba explicado usando como catalizador un derivado de aminoindanol. Y en 2010, Scheidt (B) han mejorado este esquema usando además un ácido de Lewis junto con el NHC, desarrollando una co-catálisis → mejor estereoselectividad y rendimientos mínimos mayores. Se consigue el diastereoisómero cis, a diferencia de con el protocolo del trabajo de Nair.

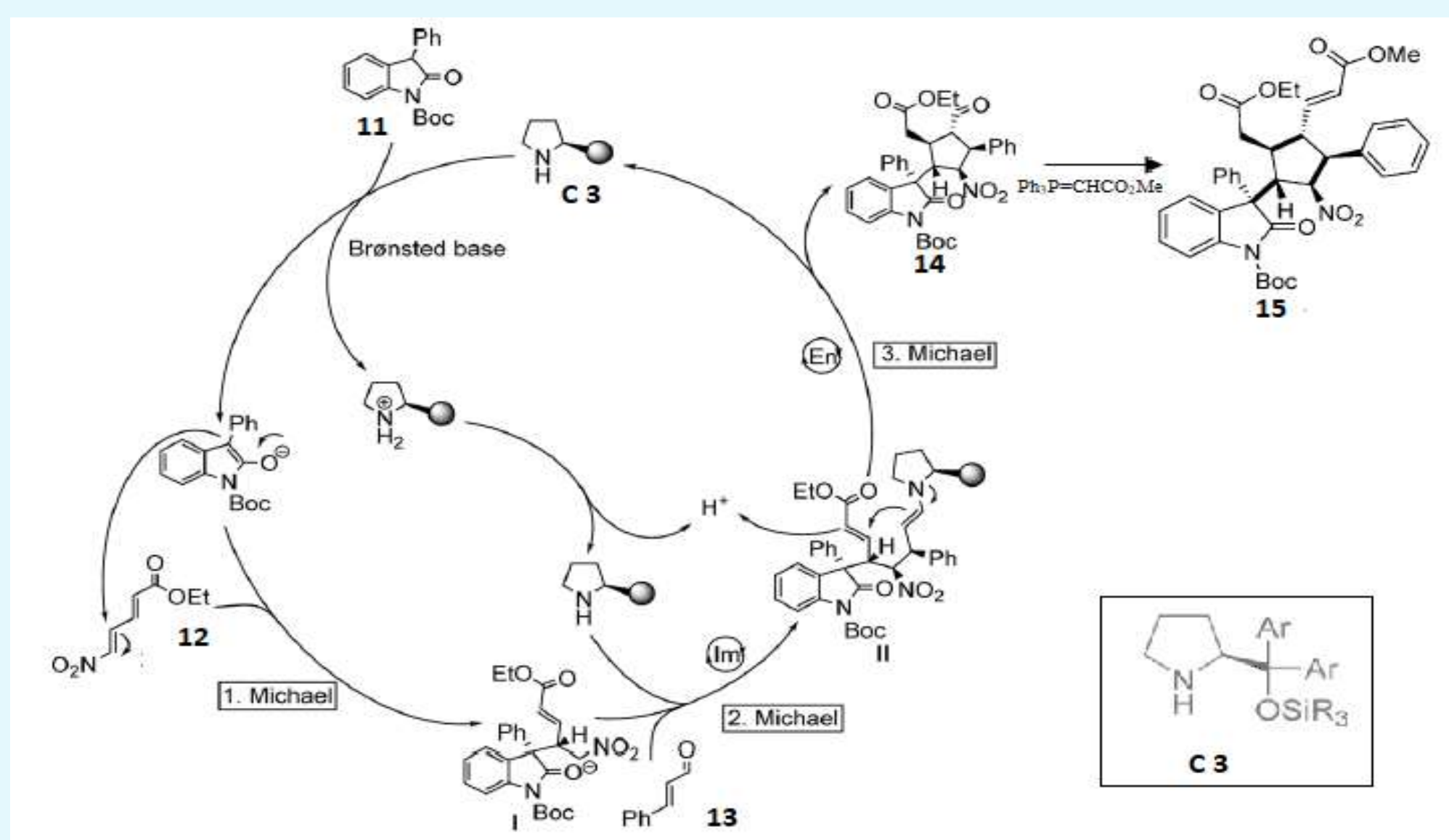


1º: Reacción organocatalítica multicomponente triple dominó para ciclohexenos funcionalizados

2º: Lectura del trabajo de Björkling en el que se comprueba que los ciclopentanos que contienen oxindoles con determinada configuración poseen actividad antitumoral.

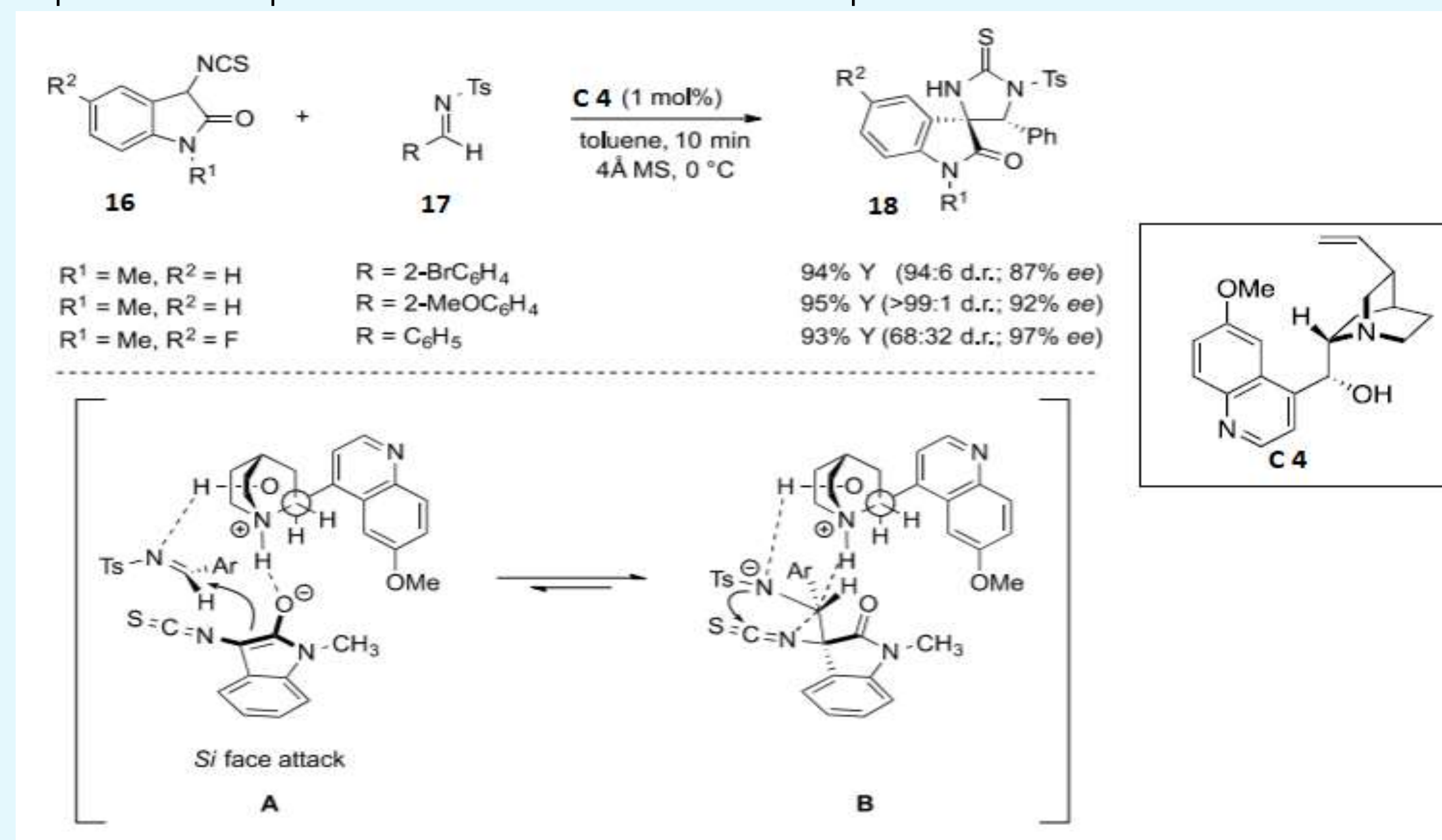
3º: Desarrollo del proceso para la síntesis de ciclopentanos con la configuración deseada.

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.



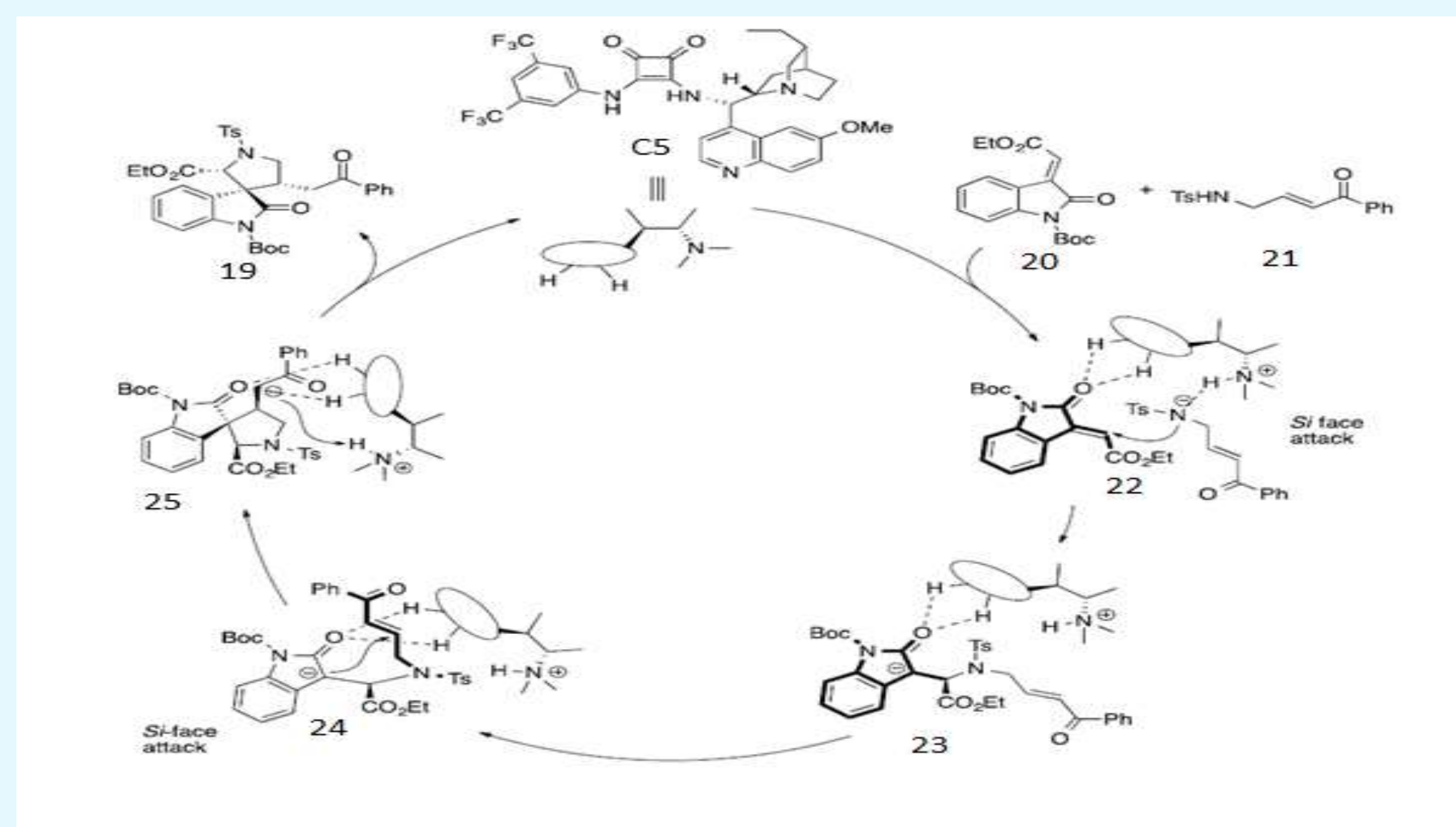
No todas las organocatálisis requieren de una unión covalente del catalizador, también hay descritas muchas reacciones con catalizador de forma no covalente: En 2015, Yuan, síntesis de un tipo de oxindol espirocíclico a través de un proceso de reacción dominó Mannich-ciclación, con quinina como catalizador.

Papel de la quinina: activador, por un lado de 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.



Zhao y Du en 2015, presentaron el primer protocolo asimétrico con escuaramidas para la síntesis del quiral espiro pirrolidina-3,3'-oxindol, a través de una secuencia de adición en cascada aza-Michael/Michael, rendimientos superiores al 93% de diastereo y enantioselectividad.

Este estereocontrol es a causa de la escuaramida, que activa y orienta gracias a puentes de H el (E)-terc-butyl 3-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-oxindolin-1-carboxilato, así como el nitrógeno terciario de la hidroquinina mejora la nucleofilia de la tosilaminometileno.



CONCLUSIONES

- Plena expansión por su gran cantidad de capacidades para las síntesis eficaces, económicas y responsables con el medio ambiente.
- Desarrollo e investigación en las reacciones dominó abre camino a nuevas rutas sintéticas posibles, antes desconocidas → Nair → una nueva era de desarrollos en cuanto a reacciones a partir de homoenolatos.
- Reacciones que se pueden usar en procesos "one-pot" → Ecoógicas
- En definitiva, reacciones que en muchas ocasiones se consigue que sean más eficientes, más económicas, más rápidas, con buenos rendimientos y enantio y estereoselectivas, y más ecológicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Otero J., Granja J. R. Aprendiendo de la naturaleza: reacciones en cascada en síntesis. An. Quím. 2012; 108(2): 106-113
- Hoyashi Y. Pot economy and one-pot synthesis. Chemical Science. 2016; 7(2): 866-880.
- Eugenio 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
- Chen X., Li S., Vellica F., Kumar M., Enders D. N-Heterocyclic-Carbene-Catalyzed Domino Reactions via Two or More Activation Modes. Science. 2018; 2: 1-26.
- 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.
- Zou L., Phillips 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.
- Gasperi T., Miceli M., Campagne J., Marcia de Figueiredo R. Non-Covalent Organocatalyzed Domino Reactions Involving Oxindoles: Recent Advances. Molecules. 2017; 22(10): 1636.
- 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.
- 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.
- Li T., Xie J., Jiang Y., Sha F., Wu X. Enantioselective Vinylogous Michael/Cyclization Cascade Reaction of Acyclic β,γ-Unsaturated Amides with Isatylidene Malonitriles: Asymmetric Construction of Spirocyclic Oxindoles. Advanced Synthesis & Catalysis. 2015; 357(16-17): 3507-3511.
- 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.