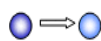




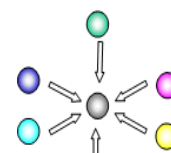
REACCIONES MULTICOMPONENTES EN LA BÚSQUEDA DE NUEVOS FÁRMACOS



1-CR



2-CR



6-CR



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

TÍTULO: REACCIONES MULTICOMPONENTES EN

PROYECTO TIPO REVISIÓN

KAOUTAR AKALAI

Comisión 2

Aula 4

19 septiembre 2016

TUTELADO POR EL DOCTOR: JOSE MANUEL VEGA

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVOS	8
3. METODOLOGÍA	9
3.1. Procedimiento.....	9
3.2. Análisis de datos	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10
4.1. Historia de reacciones multicomponentes.....	10
4.2. Isonitrilos y RMC	13
4.3. Reacciones multicomponente de Ugi y Passerini.....	16
4.3.1. Reacción de Passerini (P-3CR)	16
4.3.2. Reacción de Ugi (U-4CR).....	17
4.4. Los cambios en la reacción de Ugi	18
4.4.1. Variaciones en los ácidos.....	18
4.4.1.1. Los ácidos tiocarboxílicos.....	19
4.4.1.2. El ácido cianhídrico.....	20
4.4.1.3. El ácido hidrazoico.....	20
4.4.2. Variaciones en las aminas.....	20
4.4.3. Variaciones Intermoleculares.....	20
4.5. Nueva reacción multicomponente: el acoplamiento Ugi-Smiles	21
4.6. RMC en química farmacéutica	22
4.6.1. Enfermedad de malaria	22
4.6.2. Enfermedad de Alzheimer	27
4.6.2.1. Inhibidores de la colinesterasa	27
4.6.3. Otros ejemplos	28
4.6.3.1. Inhibidores de proteasas.....	28
4.6.3.2. Inhibidores de kinasas	28
5. CONCLUSIONES	30
6. BIBLIOGRAFÍA	31

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Principio de reacciones multicomponente.	6
FIGURA 2. Síntesis clásica y síntesis multicomponente.	7
FIGURA 3. Ventajas de las MCR	7
FIGURA 4. Reacción de Strecker.	10
FIGURA 5. Reacción de Hantzsch.	10
FIGURA 6. Reacción de Döbner.	11
FIGURA 7. Reacción de Biginelli.	11
FIGURA 8. Reacción de Mannich.	11
FIGURA 9. Reacción de Robinson en la síntesis de tropinona a través de la reacción de Mannich.	12
FIGURA 10. Síntesis de α -aminoácidos por la reacción de Petasis.	12
FIGURA 11. Reacción de Povarov.	13
FIGURA 12. Primera síntesis de isocianuros debida a Lieke	14
FIGURA 13. Síntesis de Hoffmann	14
FIGURA 14. Síntesis de isonitrilos a partir de formil-amidas.	14
FIGURA 15. Síntesis de Hoffmann mejorada por Ugi.	15
FIGURA 16. Síntesis de isonitrilos a partir de formil-amida y de $POCl_3$	15
FIGURA 17. Reacción de Passerini	16
FIGURA 18. Mecanismo de colaboración de Ugi de la reacción de Passerini.	17
FIGURA 19. Reacción de Ugi.	18
FIGURA 20. Variaciones en los ácidos usados en la reacción de Ugi	19
FIGURA 21. Síntesis de α -aminoamidas en presencia de CO_2	20
FIGURA 22. Síntesis de β -lactamo por reacción intermolecular de Ugi.	21
FIGURA 23. El mecanismo imaginado con el fenol.	22
FIGURA 24. Estructura de cloroquina	23
FIGURA 25. Obtención de 4,7-dicloroquinolina.	23
FIGURA 26. Obtención de nuevas β -lactamas.	23
FIGURA 27. El aumento de la basicidad del nitrógeno de la quinolina mediante la resonancia.	24
FIGURA 28. Síntesis de hexahidropirimido [5,4 -c] quinolina - 2,5- dionas	27
FIGURA 29. Síntesis de un intermediario clave de indinavir a través la reacción de Ugi.	28
FIGURA 30. Síntesis de componente SB220055 a través la reacción de Van Leusen.	29

RESUMEN

Las reacciones multicomponentes son reacciones de un solo mecanismo en el que participa al menos tres componentes en un solo recipiente para formar un producto final; éstas últimas se desarrollaron secuencialmente con procesos de elaboración o de ciclación adicionales, que aumentan en gran medida la complejidad molecular y la diversidad de los productos que se pueden obtener.

Las reacciones multicomponentes presentan múltiples ventajas en términos de tiempo, costes, seguridad, eficiencia, simplicidad experimental y economía atómica, por lo cual se ha introducido como una poderosa estrategia para maximizar estas características; las metodologías sintéticas más poderosas surgen cuando los aspectos prácticos están correctamente optimizados y toda la secuencia se puede realizar como una operación de un solo recipiente. Por eso este tipo de procesos se acercan mucho a los criterios de una síntesis “ideal”.

Las reacciones multicomponentes implican el uso de grupos funcionales diversos como los isonitrilos ($R-N\equiv C$) lo que les permite tener una utilidad especial en la química combinatoria, síntesis de productos naturales y desarrollo de nuevos fármacos.

Las MCRs son una herramienta habitual en química combinatoria y síntesis orientada a la diversidad estructural, que juegan actualmente un importante papel en el descubrimiento de nuevos fármacos.

La primera reacción multicomponente es la reacción de Strecker (1850); esta reacción se ha ido desarrollando a lo largo de los años hasta el descubrimiento del nuevo acoplamiento Ugi-Smiles que ha servido para el desarrollo de compuestos multi-dianas; estas reacciones fueron muy bien acogidos por los químicos farmacéuticos que buscan generar grandes bibliotecas combinatorias de compuestos para el cribado biológico.

1. INTRODUCCIÓN

Durante la próxima década, las compañías farmacéuticas tendrán que aumentar la productividad para satisfacer la creciente demanda de nuevos fármacos. Realizar múltiples reacciones en paralelo es una forma obvia para aumentar la eficiencia y maximizar la productividad. En este contexto, la química combinatoria se ha convertido en una fuente fundamental de las moléculas originales para el descubrimiento de nuevos fármacos. Por lo tanto, este procedimiento fue rápidamente adoptado por las industrias farmacéuticas con el objetivo de desarrollar procesos sistemáticos que condujeran a un gran número de moléculas estructuralmente relacionadas en un tiempo relativamente corto.

El descubrimiento de nuevas reacciones capaz de formar múltiples enlaces, en una sola etapa y con buenos rendimientos globales, respetando el medio ambiente, se ha convertido en un gran reto para el químico orgánico. En este sentido, las reacciones en las que participan múltiples componentes, cumplen con todos estos criterios y juegan un papel innovador. En Química Farmacéutica (*Medicinal Chemistry*), se deben obtener las moléculas deseadas a partir de precursores fácilmente accesibles y baratos, en menos tiempo y menor número de etapas y bajo óptimas condiciones eco-compatibles. Son principios intuitivos aplicados rigurosamente desde la escala del laboratorio académico a la industria farmacéutica.

Las reacciones de componentes múltiples (MCR) se definen como un proceso para ensamblar en una sola etapa, al menos, tres reactivos de partida, los cuales participarán en la formación del producto final, todo en un proceso que se denomina *one-pot* (Zhu y Bienaymé, 2005).

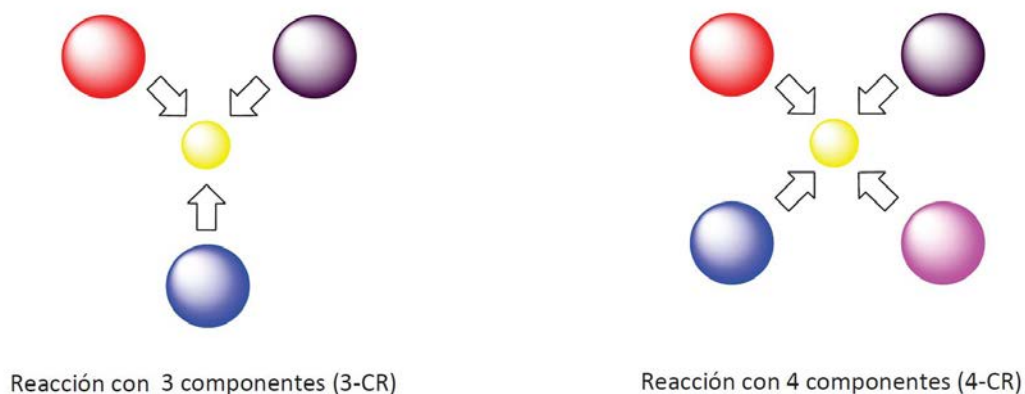


FIGURA 1. Principio de reacciones multicomponente.

En comparación con las síntesis convencionales los MCR presentan muchas ventajas:

Estas reacciones suponen métodos muy eficaces que cumplen los requisitos de velocidad, de diversidad molecular, por su capacidad para acceder a moléculas altamente funcionales en las transformaciones simples y directas de un solo paso, y porque cada componente añade un elemento de diversidad al producto final.

Características de estos procesos son:

- El producto final se obtiene a partir de una secuencia de multietapas que conduce, idealmente, a un solo compuesto.
- La accesibilidad a un gran número de compuestos y moléculas complejas.
- La sencillez de sus procedimientos, son procesos *one-pot*, que requieren un único recipiente, y un único proceso de purificación, por lo que hay gran ahorro de solventes y reactivos (Domling, 2006).
- Los MCR son de alto rendimiento (Zhu y Bienaymé, 2005).

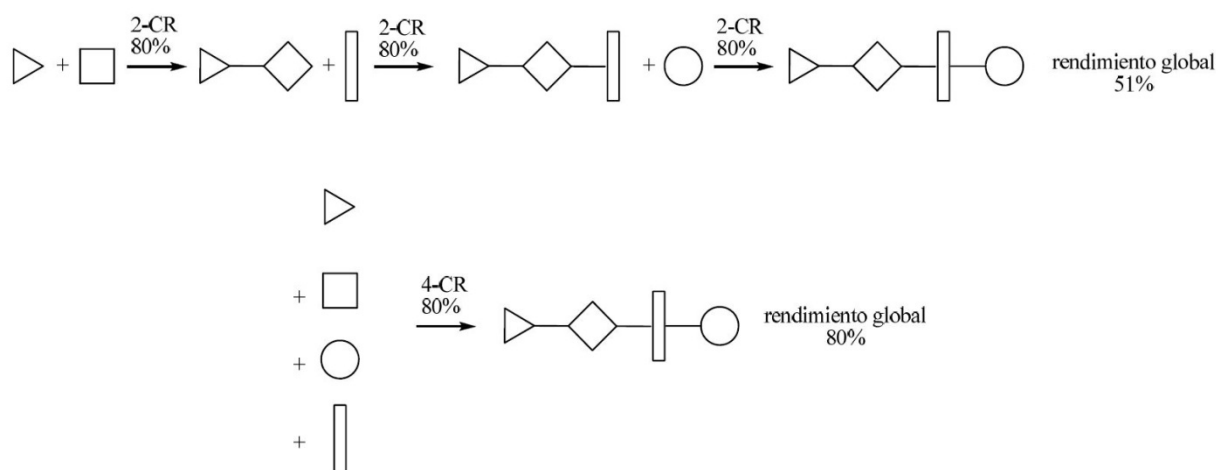


FIGURA 2. Síntesis clásica y síntesis multicomponente.

Cuando tales reacciones permiten la combinación de materiales de partida de origen comercial o fácilmente asequibles, la metodología constituye una gran herramienta para la industria farmacéutica, para crear Bibliotecas para el cribado de alto rendimiento (El Kaïm y Grimaud, 2009).

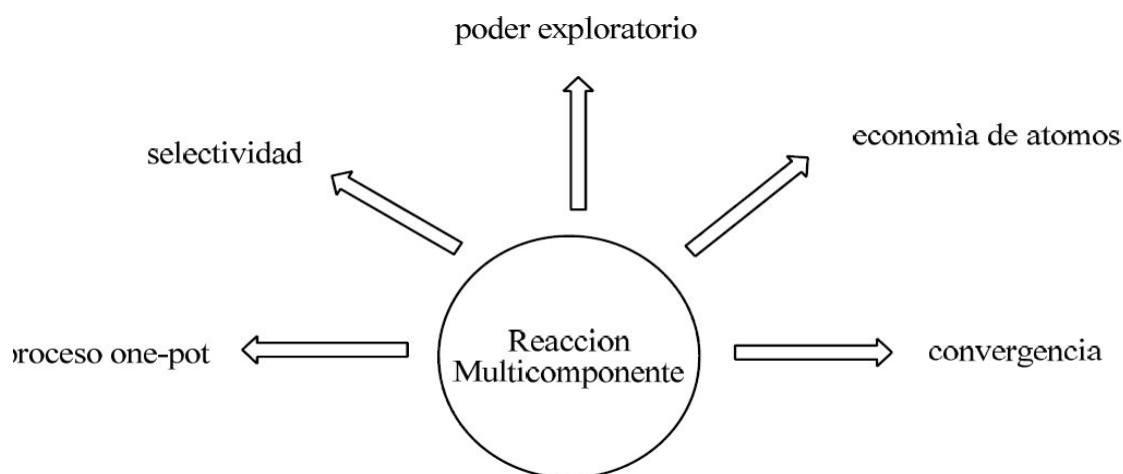


FIGURA 3. Ventajas de las MCR

Se consigue gran diversidad química, fácilmente accesible, a través de reacciones de componentes múltiples y, en particular, a través de las reacciones de Ugi y Passerini. A través de varios ejemplos de la literatura reciente, veremos que son perfectamente adecuados para el rápido diseño de bibliotecas químicas de aductos capaces de tratar

enfermedades con múltiples etiologías, como la enfermedad de Alzheimer, Malaria y otras.

Los fármacos actualmente en el mercado basados principalmente en inhibir la acetilcolinesterasa, permiten el tratamiento sintomático de la enfermedad de alzhéimer como por ejemplo la molécula < Inhibidor de la β - secretasa > (Ghosh y Osswald, 2014), o son fármacos a base de quinina en combinación con otros compuestos para tratar la malaria.

Son moléculas bioactivas que se centran exclusivamente en un solo proceso biológico en la etiología de estas. Este enfoque de " mono-objetivo " es la norma actualmente en la industria farmacéutica. Sin embargo, este tipo de estrategia ha demostrado, en parte, su ineficacia, dadas las numerosas moléculas cuyo desarrollo clínico fue detenido recientemente.

Una alternativa es el desarrollo de moléculas capaces de interactuar simultáneamente con múltiples dianas de interés, que pueden interactuar y modular la actividad de una amplia variedad de objetivos de interés (Cavalli y cols., 2008; León y cols., 2013; Bansal y Silakari, 2014; Anighoro y cols., 2014). Este enfoque ha servido para el diseño de compuestos multi- diana a través de reacciones multicomponentes de Ugi y Passerini.

Por lo tanto, vamos a ver las diferentes opciones sintéticas que ofrecen las reacciones de componentes múltiples, así como su utilidad en la química medicinal.

2. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo fin de grado es hacer una puesta al día bibliográfica de las metodologías de alto rendimiento y respetuosas para el medio ambiente con el uso de disolventes menos perjudiciales, para conseguir protocolos próximos a los requerimientos de una química sostenible y la preparación de nuevos compuestos obtenidos por reacciones multicomponentes con interés farmacéutico.

3. METODOLOGÍA

3.1. Procedimiento

La búsqueda de las diferentes investigaciones sobre las reacciones multicomponentes se realizó en la base de datos electrónica: SciFinder. Se emplearon como palabras claves in inglés: multicomponent reactions, alzheimer, malaria, inhibitors. Para combinar los términos de una búsqueda en SciFinder, se han utilizado los operadores AND, OR, NOT

3.2. Análisis de datos

Para alcanzar los objetivos se recogieron todos los datos cuantitativos ofrecidos en los artículos.

La búsqueda bibliográfica se realizó a través de SciFinder a partir del 18 de febrero de 2016 e incluye artículos de revistas, periódicos, libros y obras de consulta.

El trabajo se realizó, consultando 43 artículos científicos. 41 de las investigaciones aparecen en 29 revistas, mientras que hay solamente dos que aparecen en un libro.

La mayoría de artículos aparecen en:

- 1- "Tetrahedron Letters" (6).
- 2- "Angewandte Chemie International Edition in English" (4).
- 3- "European Journal of Medicinal Chemistry" (3).
- 4- "The Journal of Organic Chemistry" (3).

El libro referenciado es: "Multicomponent Reactions" de Jieping Zhu y Hugues Bienaymé.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Historia de reacciones multicomponentes

La preparación rápida y eficaz de una importante colección de moléculas que presente un máximo de diversidad estructural es un reto para la química y la industria. Por esta razón, se ha desarrollado, por ejemplo, la metodología de la síntesis combinatoria, que permite acceder a un gran número de moléculas con un mínimo de etapas. Para maximizar el objetivo de conseguir complejidad y diversidad rápidamente, se ha procedido a desarrollar y hacer evolucionar reacciones multicomponentes, que en algunos casos eran conocidas desde hace mucho tiempo.

Reacción de Strecker:

En 1850, Strecker descubrió la primera reacción multicomponente; esta reacción combina un aldehído, una amina y una fuente cianuro para formar α -amino nitrilos, que, después de hidrólisis ácida, conducen a α -amino ácidos (Figura 4) (Ganem, 2009).

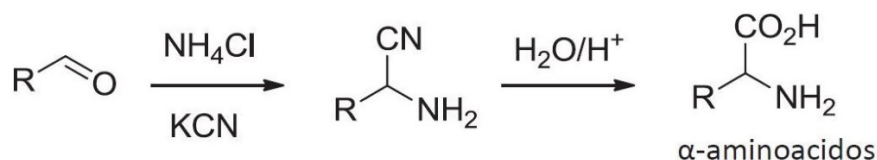


FIGURA 4. Reacción de Strecker.

Reacción de Hantzsch:

En 1882, Hantzsch describió por primera vez la síntesis de heterociclos a través de reacciones de múltiples componentes. La condensación de β -cetoéster en presencia de amoníaco, y aldehído proporciona 1,4-dihidropiridinas (Figura 5) (Vijesha y cols., 2011).

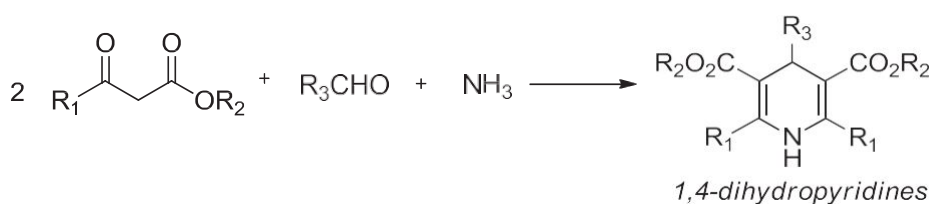


FIGURA 5. Reacción de Hantzsch.

Reacción de Döbner:

Döbner desarrolla un nuevo acceso a quinoleínas a partir de aminas, aldehídos y β -cetoésteres en 1887 (Figura 6) (Döbner, 1887).

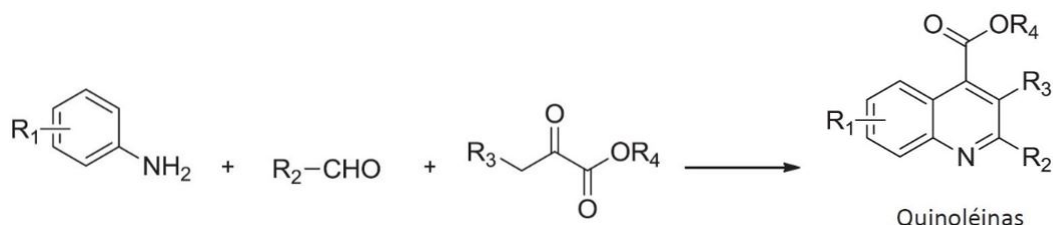


FIGURA 6. Reacción de Döbner.

Reacción de Biginelli:

Un cambio de la reacción de Hantzsch publicada más tarde por Biginelli, en la que se sustituye el amoníaco por urea para dar 3,4-dihidro-1H-pirimidin-2-onas (DHPM, Figura 7). Esta reacción es aun ampliamente utilizada en la química farmacéutica (*Medicinal Chemistry*) (Lewis y cols., 2011).

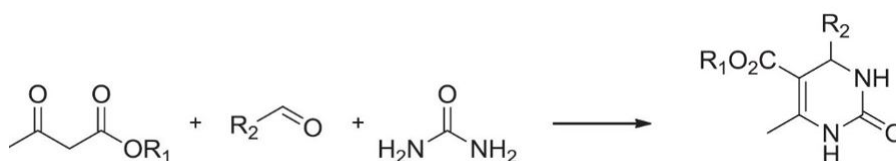


FIGURA 7. Reacción de Biginelli.

Reacción de Mannich:

La reacción más popular de los RMC clásicas, que implica un carbonilo, una amina secundaria y un aldehído para dar los β -amino cetonas es la reacción de Mannich, publicada en 1912. (Figura 8) (Stawińska y Buchowicz, 2014).

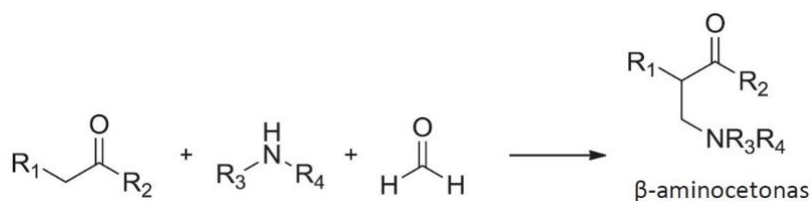


FIGURA 8. Reacción de Mannich.

Reacción de Robinson:

Robinson sintetizó magistralmente la tropinona, que es un alcaloide, como un precursor sintético de la atropina mediante una nueva RMC. Inusualmente, publicó un artículo en la Primera Guerra Mundial. Tropinona como la cocaína y atropina pertenecen a la misma familia estructural (Figura 9) Medley y Movassaghi, 2013).

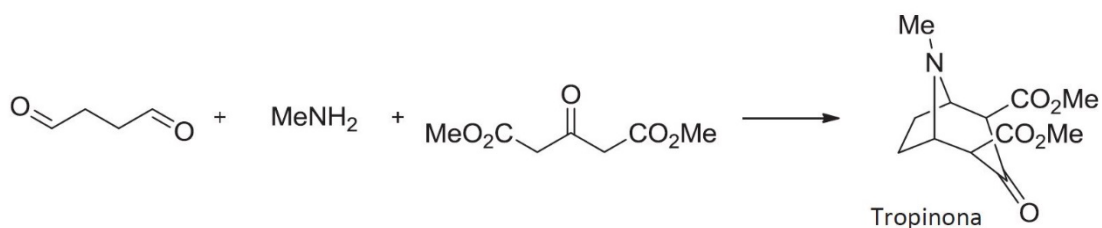


FIGURA 9. Reacción de Robinson en la síntesis de tropinona a través de la reacción de Mannich.

Reacción de Petasis:

Petasis varía la reacción de Mannich que se publicó en 1993, haciendo reaccionar un aldehído, una amina y un ácido borónico (Petasis y Akritopoulou, 1993). Esta reacción es un método de elección para acceder a un aminoácido N-sustituido a través del ácido glioxílico en un solo paso (Petasis y Zavialov, 1997). La gran ventaja de este método es que no utiliza cianuro de potasio, que es un potente veneno (Figura 10).

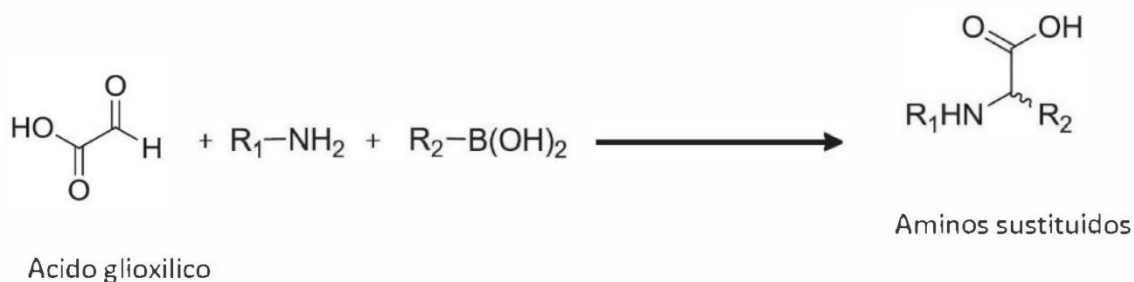


FIGURA 10. Síntesis de α -aminoácidos por la reacción de Petasis.

Reacción de Pavarov:

Por otra parte, Pavarov introduce una variante en la cicloadición de Diels -Alder que implica una amina conjugada, derivada de la condensación de una amina aromática con

un aldehído, y dienófilos muy diversos para formar, finalmente, tetrahidroquinolinas (Figura 11) (Guchhait y cols., 2009).

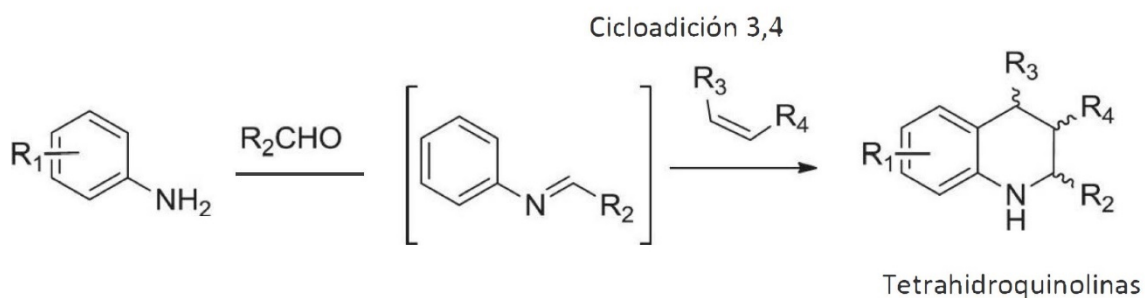


FIGURA 11. Reacción de Povarov.

Estas reacciones han despertado un gran interés en todo el siglo XX. El gran descubrimiento y el uso de nuevos compuestos químicos, isonitrilos, permitió el desarrollo de nuevas reacciones multicomponentes.

Esto se conoce como reacciones multicomponente basado en isonitrilos, RMCi". Entonces, aprovechamos las diversas oportunidades que ofrecen los isonitrilos sintéticos dentro del contexto de las reacciones de componentes múltiples, y en la síntesis dirigida hacia la diversidad aplicado a la Química Farmacéutica (Medicinal Chemistry).

4.2. Isonitrilos y RMC

La historia del desarrollo de las MCRs se haya estrictamente ligada a los estudios de reactividad de los isonitrilos. Este grupo funcional se caracteriza por tener una capacidad de interactuar con electrófilos y con nucleófilos. Consecuentemente, los isonitrilos representan un tipo estructural privilegiado en este tipo de procesos. Los ejemplos más representativos son las reacciones de Ugi y de Passerini.

La química de isocianuros comenzó en 1859, cuando Lieke sintetizó el primer isonitrilo mediante la adición de cianuro de plata a yoduro de alilo. Esta ruta fue sustituida rápidamente por otros métodos, debido al pequeño número de compuestos que, inicialmente, se podían obtener (Figura 12) (Lieke, 1859).



FIGURA 12. Primera síntesis de isocianuros debida a Lieke

Un nuevo enfoque sintético, denominado método de carbilamina desarrollado por Hoffmann obtiene los isocianuros a partir de aminas primarias, hidróxido de potasio y cloroformo. Años después, el mecanismo de esta síntesis se interpretó por Nef como una reacción entre una amina primaria y el diclorocarbeno, generado *in situ* a partir de cloroformo en presencia de hidróxido de potasio (Figura 13) (Hofmann, 1867).

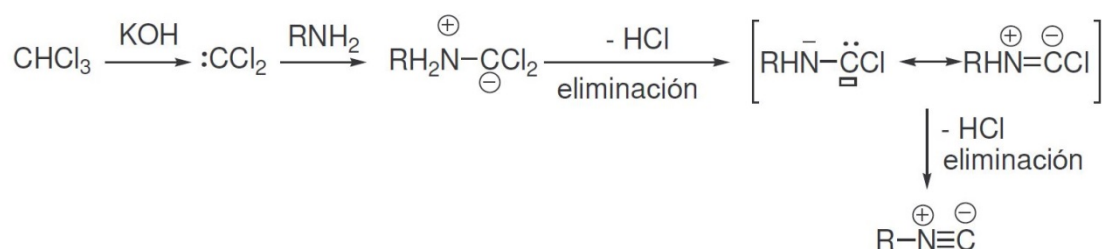


FIGURA 13. Síntesis de Hoffmann

Sin embargo, este método era poco reproducible y producía isonitrilos contaminados. Después de un siglo de su descubrimiento, sólo algunos isonitrilos se utilizaron de vez en cuando en algunas reacciones. Su olor característico y fuerte formaba un importante obstáculo para su desarrollo.

Es a partir de 1958, que se ha desarrollado la química de isocianuros cuando se hicieron más fácilmente asequibles por deshidratación de formil-amidas en presencia de fosgeno o de sus derivados (Dömling y Ugi, 2000). Esta ruta, ha sido adaptada especialmente para la síntesis de isonitrilos funcionales, y se requieren precauciones experimentales debido a la toxicidad del fosgeno (Figura 14).

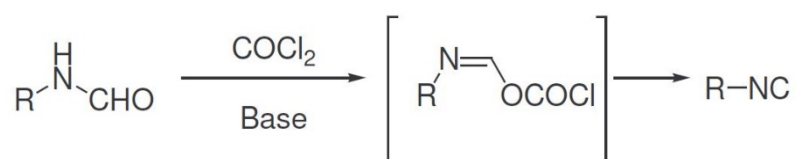


FIGURA 14. Síntesis de isonitrilos a partir de formil-amidas.

Durante los últimos 50 años, la síntesis de isonitrilos ha avanzado mucho. En primer lugar, en 1972, Ugi presenta una síntesis mejorada de Hoffman. Se trata de llevar a cabo esta reacción en una mezcla de diclorometano/agua con un catalizador de transferencia de fases, para mejorar la selectividad del ataque del diclorocarbena sobre la amina primaria (Figura 15) (Weber, 1972).

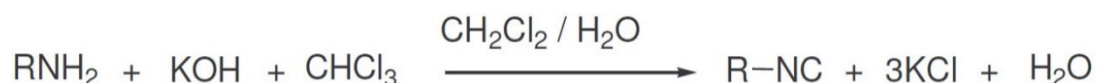


FIGURA 15. Síntesis de Hoffmann mejorada por Ugi.

Este último método es el más utilizado para sintetizar isocianuros en los laboratorios. Además, Ugi presenta una mejora a la deshidratación de N- formil-amidas, porque es un método considerado bastante tóxico. En esta alternativa se usa un agente inorgánico deshidratante, el oxiclورو de fósforo (POCl_3) que requieren menos precauciones que el fosgeno, en presencia de una base tal como una amina (triethylamina, piridina, diisopropilamina o DABCO) (Ugi y Meyr, 1960).

En la actualidad, el método más simple y el menos peligroso utiliza la mezcla de POCl_3 /piridina y permite la formación de isonitrilos con buenos rendimientos (Figura 16).

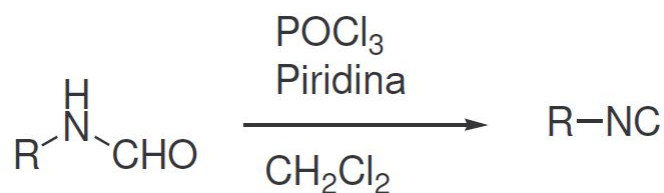


FIGURA 16. Síntesis de isonitrilos a partir de formil-amida y de POCl_3

Ambas rutas sintéticas, como se ha dicho, son los principales métodos de preparación de isonitrilos, que proporcionan acceso a un gran número de sustratos y por lo tanto permiten explorar a fondo la reactividad única de estos compuestos.

4.3. Reacciones multicomponente de Ugi y Passerini

En 1921, Passerini desarrolló la primera síntesis multicomponente, que implica un aldehído (o más generalmente un compuesto carbonílico), un ácido carboxílico y un isonitrilo, para la formación de α -hidroxiamida en un solo paso. Esta reacción se ha quedado mucho tiempo sin desarrollar por ausencia de una síntesis eficaz de isonitrilos. Hubo que esperar hasta 1958 una vez desarrollada la química de los isonitrilos cuando se hicieron más rápidamente asequibles por la deshidratación N- formil amidas.

Es al mismo tiempo que Ugi describió la variante más importante que presenta MCR con cuatro componentes, que implica una amina, un aldehído, un ácido carboxílico y un isonitrilo para formar un amidoamida.

Esta reacción, denominada ahora de Ugi, se extendió rápidamente y su evolución ha estado unida al desarrollo de los propios isonitrilos.

4.3.1. Reacción de Passerini (P-3CR)

Esta reacción implica un aldehído (o más generalmente un compuesto carbonilo), un ácido carboxílico y un isonitrilo, para formar α -hidroxiamida en un solo paso, (Figura 17) (Banfi y Riva, 2005).

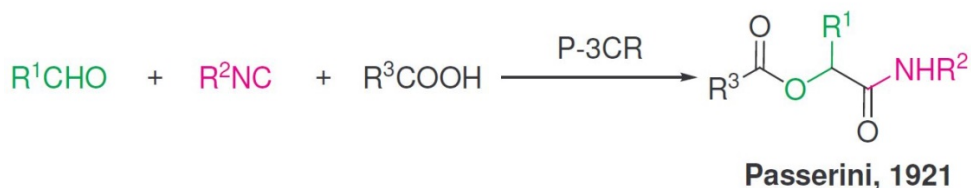


FIGURA 17. Reacción de Passerini

La reacción Passerini se lleva a cabo generalmente en disolventes apolares, temperatura ambiente y a altas concentraciones (1M). Los enlaces de hidrógeno que forman entre el ácido carboxílico y el compuesto de carbonilo pueden jugar un papel importante en la realización de esta reacción. De hecho, el paso a través de un mecanismo no iónico

puede ser confirmado por el uso de disolventes apolares que aceleran este acoplamiento.

En 1961, Ugi propone un mecanismo de colaboración basado en diferencias de reactividades en diferentes solventes (El Kaim y Grimaud, 2009). Este mecanismo comienza con la activación del compuesto de carbonilo por el ácido carboxílico mediante enlaces de hidrógeno, luego se inserta el isonitrilo para formar un estado de transición cíclico de 7 centros.

El compuesto intermedio, no aislado, en general, a continuación, se somete a una reordenación definitiva irreversible de tipo Mumm, que consiste en una transferencia intermolecular del grupo acilo, lo que conduce al producto final (Figura 18) (Mumm, 1910).



FIGURA 18. Mecanismo de colaboración de Ugi de la reacción de Passerini.

4.3.2. Reacción de Ugi (U-4CR)

Esta reacción implica un compuesto carbonilo, una amina, un ácido carboxílico y un isonitrilo, y permite el acceso a la α -amidoamidas en una sola etapa (Dömling y Ugi, 2000).

La reacción transcurre a temperatura ambiente con una alta concentración de los compuestos de partida. A diferencia de la reacción de Passerini, el uso de disolventes polares permite acelerar la cinética de reacción, Incluyen el uso de disolventes tal como metanol o etanol, también se puede utilizar el N,N-dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO) (Figura 19) (Ugi y cols., 2003).

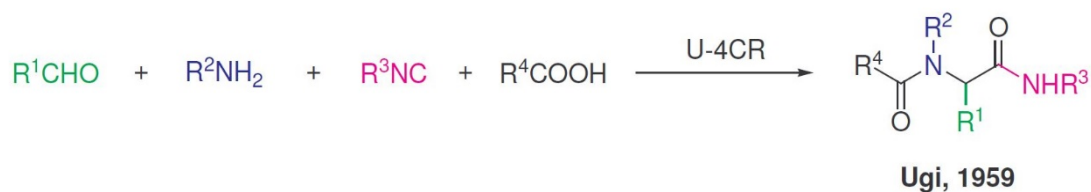


FIGURA 19. Reacción de Ugi.

La reacción Ugi es el método de elección para generar bibliotecas químicas de compuestos que potencialmente pueden ser probados en varios objetivos biológicos.

Muchos esfuerzos se han hecho en los últimos años para extender el ámbito de aplicación de estas reacciones, o por el uso de reactivos bifuncionales, o por transformaciones del producto de la reacción, o por reemplazo del ácido carboxílico con otros compuestos de ácido con el fin de ampliar la diversidad de estructuras accesibles (Marcaccini y Torroba, 2005).

4.4. Los cambios en la reacción de Ugi

4.4.1. Variaciones en los ácidos

Ugi amplió el posible campo reactivo, proponiendo otros ácidos (Orgánicos o inorgánicos) que sustituyen el ácido carboxílico con otro derivado de ácido; ha sido objetivo de importantes estudios por Ugi mismo (Marcaccini y Torroba, 2007).

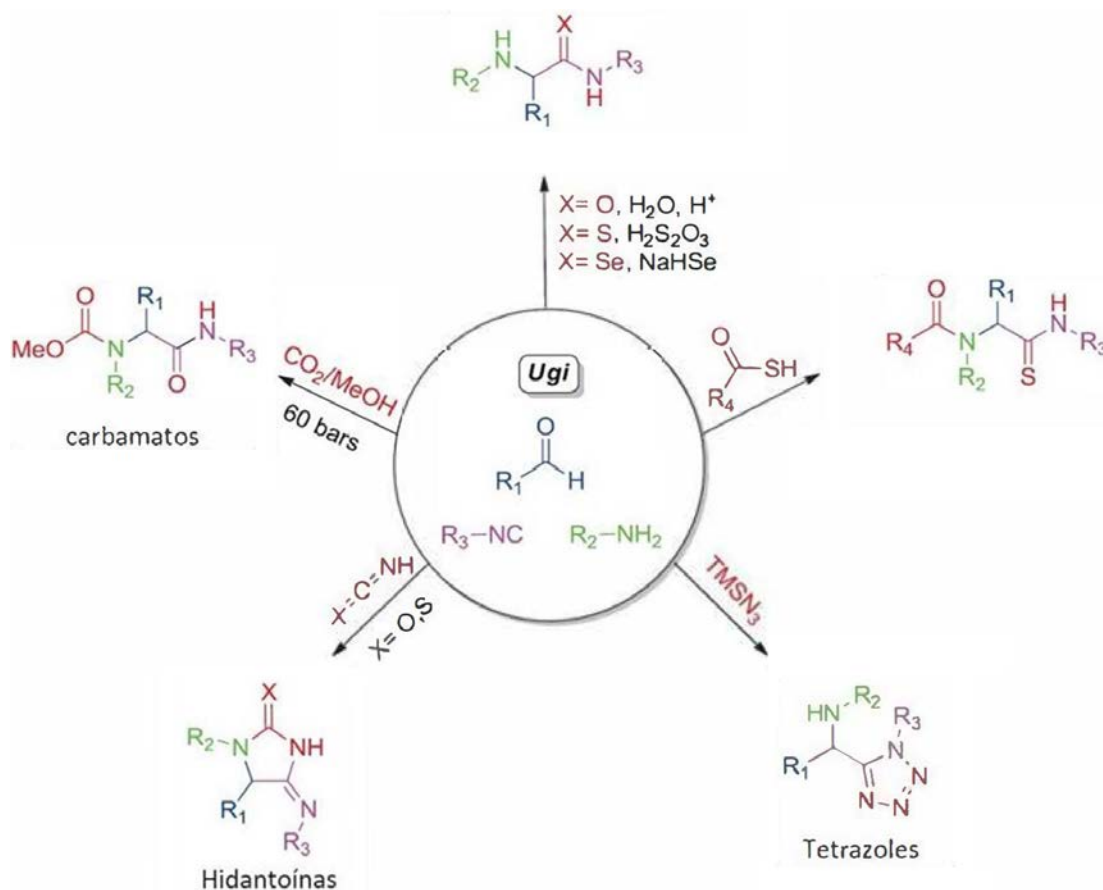


FIGURA 20. Variaciones en los ácidos usados en la reacción de Ugi

4.4.1.1. Los ácidos tiocarboxílicos

Reaccionan exactamente igual a los ácidos carboxílicos con una reordenación definitiva irreversible tales como Mumm.

Un método alternativo y complementario al acoplamiento de U-4CR para sintetizar α -aminoamidas se puso en marcha a través de una reacción entre un isonitrilo, un aldehído y una amina en solución en alcohol y en presencia de CO_2 bajo presión. En efecto, bajo una atmósfera de CO_2 , los alcoholes están en equilibrio con sus homólogos monoésteres de ácidos carbónicos, de este modo ácidos carboxílicos pueden reaccionar como en el acoplamiento U-4CR. (Figura 21) (Keating y Armstrong, 1998).

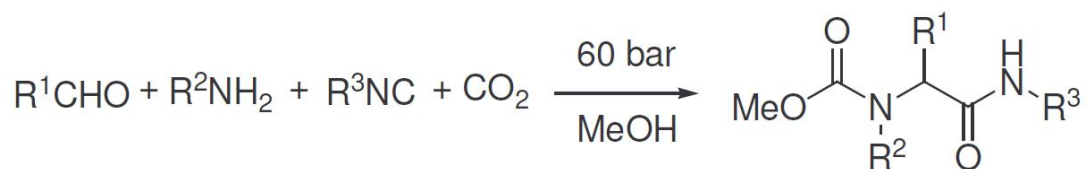


FIGURA 21. Síntesis de α -aminoamidas en presencia de CO_2

4.4.1.2. El ácido cianhídrico

Pueden reaccionar como ácidos en presencia de aldehídos, aminas e isonitrilo (El Kaïm y cols., 2005).

4.4.1.3. El ácido hidrazoico

También puede reaccionar como ácido con aminas primarias y secundarias, isocianuros y carbonilo, que permite la formación de tetrazoles 1,5-disustituido.

En este caso, una reacción final irreversible, electrocíclica conduce a un producto final estable (El Kaim y Grimaud, 2009).

4.4.2. Variaciones en las aminas

En general, se pueden usar otros equivalentes de aminas tales como hidracinas (Krasavin y cols., 2010), hidrazidas (Maghari y cols., 2013), hidrazonas (Ugi y Bodesheim, 1963), hidroxilaminas (Basso y cols., 2004), o ureas (Sañudo y cols., 2006), como socios en la reacción de Ugi.

4.4.3. Variaciones Intermoleculares

Se estudiaron varias variantes intermoleculares de la reacción de Ugi, permitiendo acceder a muchos heterociclos a partir de compuestos bifuncionales; entre éstos compuestos se incluyen oxácido (Hanusch-Kompa y Ugi, 1998), aminoácidos (Dömling y cols., 1995) o amino aldehídos (Maison y cols., 2000).

Por lo tanto, se ha desarrollado una síntesis de β -lactamas a través de oxácido (Figura 22) (Pirrung y Sarma, 2004).

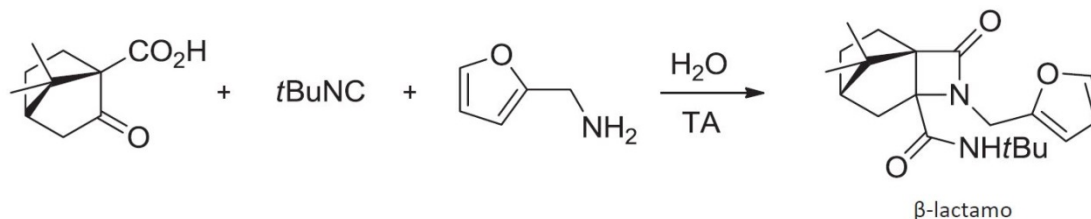


FIGURA 22. Síntesis de β -lactama por reacción intermolecular de Ugi.

Esta metodología es interesante debido a que muchos antibióticos (penicilinas) incluyen el anillo betalactamico.

Las primeras librerías generadas con las MCRs clásicas (las reacciones de Ugi o de Passerini, no produjeron los resultados esperados en biomedicina. Esto es principalmente debido al hecho que esos aductos no tenían las características adecuadas que hoy en día se buscan en los fármacos. Estas consideraciones evidenciaron la necesidad de descubrir nuevos procesos multicomponente que permitieran sintetizar, no solamente un número elevado de productos, sino también una gran diversidad en términos de tipología esquelética.

4.5. Nueva reacción multicomponente: el acoplamiento Ugi-Smiles

Al principio se esperaba lograr este acoplamiento con alcoholes, pero desafortunadamente, los alcoholes alifáticos tienen un pKa (15-20) mucho mayor que los ácidos carboxílicos, entonces no son suficientemente ácidos para activar la amina intermedia con respecto al ataque del isonitrilo.

Los alcoholes de bajo peso molecular, tal como el metanol o etanol, han sido ampliamente utilizados como disolventes en las reacciones de componentes múltiples en la presencia de isonitrilos. Ante la baja acidez de alcoholes alifáticos, consideramos el uso de fenoles que son más ácidos (pKa 6-9), para promover la activación de la amina (Bossio y cols., 1991).

Sin embargo, el mecanismo que podríamos imaginar con los fenoles, ninguna etapa final irreversible era posible.

Además, la hidrólisis del compuesto intermedio II.1 (no mencionado) habría proporcionado un compuesto II.2 amino amida, tampoco ha aportado muchas novedades al acoplamiento convencional de Ugi (Figura 23).

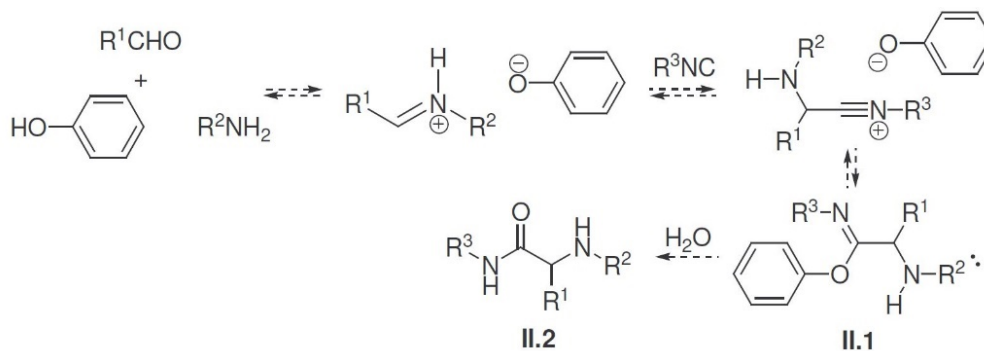


FIGURA 23. El mecanismo imaginado con el fenol.

4.6. RMC en química farmacéutica

Después de explicar los RMC y explorar las diferentes estrategias sintéticas que presentan estos últimos, ahora daremos ejemplos de la aplicación de los principios de RMC y que gracias a estas se obtiene un producto final en pocos pasos, que se emplean en el tratamiento contra la enfermedad de Alzheimer y malaria (Akritopoulou-Zanze, 2008; Dömling y cols., 2012), y otros más.

4.6.1. Enfermedad de malaria

El fármaco de elección contra la malaria es cloroquina que presenta una actividad rápida y eficiente contra la cepa de *Plasmodium falciparum* (Ibraheem y cols., 2015).

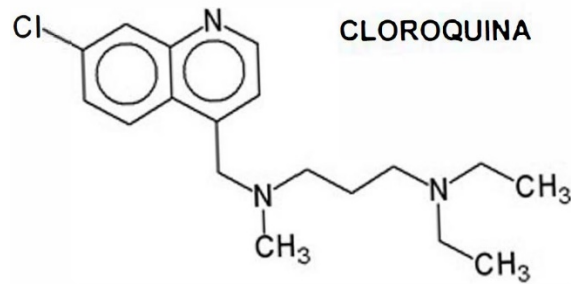


FIGURA 24. Estructura de cloroquina

Una nueva síntesis se basa en el diseño de nuevos beta-lactamas que presentan un grado de pureza mucho más alto que las cloroquinas.

La primera etapa consiste en la reacción de Ugi 3C/4C en la que reacciona diaminas obtenida de la reacción del compuesto 4,7-dicloroquinolina con alquilo amida (Figura 25), ácido levulinico, un cianuro para dar los 4-aminoquinolinas. (14-29) (figura 26).

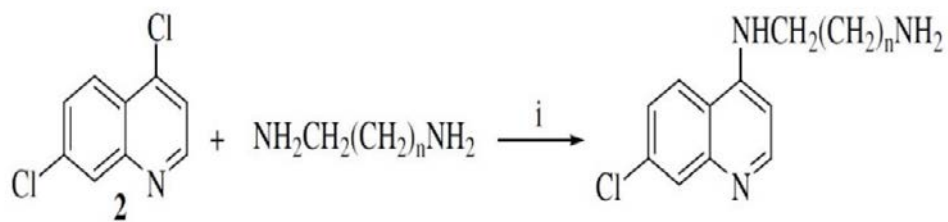


FIGURA 25. Obtención de 4,7-dicloroquinolina.

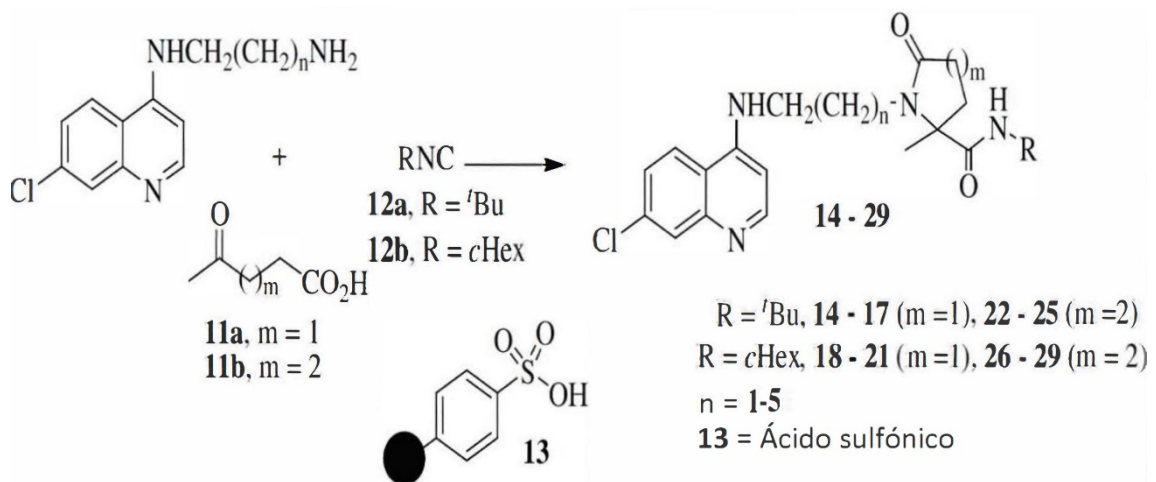


FIGURA 26. Obtención de nuevas β -lactamas.

La segunda etapa consiste en la purificación de nuestros compuestos por métodos de cromatografía.

Nuestro objetivo es obtener compuestos de alto rendimiento y alta pureza en menor número posible de etapas y menor tiempo.

Dos métodos importantes son: la síntesis orgánica en fase sólida; este método presenta la desventaja de que tiene 2 pasos adicionales en la secuencia de las reacciones, sin embargo, nosotros buscamos el menor número de etapas posibles. Una alternativa es el uso de reactivos unidos a polímeros o resinas, para ello, se sigue un protocolo de “captar y liberar”; consiste en que el compuesto diana se une selectivamente a la resina por un enlace covalente o iónico, luego el exceso del material de partida se elimina por filtración y lavado simple, finalmente los productos finales puros se eliminan de la resina.

Se piensa que la basicidad de del nitrógeno de quinolina podría ser explotada para captar los productos, para ello se aumenta la basicidad del nitrógeno de la molécula de quinolina debido a la resonancia, a mayor basicidad mejor captura conseguimos (Figura 27).

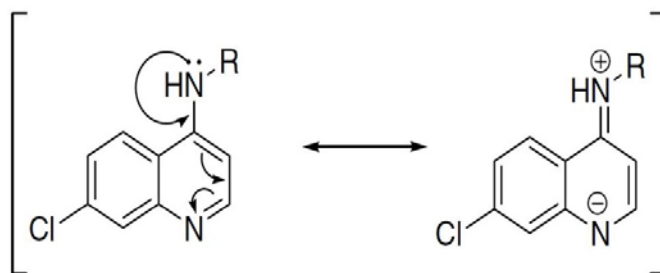


FIGURA 27. El aumento de la basicidad del nitrógeno endocíclico de la quinolina mediante la resonancia.

Las reacciones se tienen que realizar en exceso de cetoácidos (11^a y 11^b) y de isocionatos, pero en cantidad mínima de diaminas porque es el paso limitante de la reacción. Entonces para obtener productos puros se tiene que minimizar la cantidad de aminas utilizadas en las reacciones porque su exceso se considera una fuente de impurezas para los productos finales.

Para aumentar aún más la purificación se utiliza el ácido sulfónico (Siegel y cols., 1997) como una herramienta eficaz para aumentar el doble propósito de la purificación y el aislamiento de nuestro objetivo; su adición al final de la reacción alcanza una captura selectiva del compuesto diana.

Finalmente, se obtienen productos con un grado de pureza generalmente bueno a excelente y que les permite su uso en ensayos biológicos.

TABLA 1. Rendimientos y purezas de β -lactamos

Entry	Compound	m	n	R	Yield ^a (%)	Yield ^b (%)	Purity ^c (%)
1	14	1	1	^t Bu	57	60	91
2	15	1	2	^t Bu	84	79	92
3	16	1	3	^t Bu	77	73	90
4	17	1	5	^t Bu	75	69	94
5	18	1	1	^c Hex ^d	84	75	88
6	19	1	2	^c Hex ^d	67	70	91
7	20	1	3	^c Hex ^d	70	68	95
8	21	1	5	^c Hex ^d	84	77	94
9	22	2	1	^t Bu	65	75	91
10	23	2	2	^t Bu	76	71	96
11	24	2	3	^t Bu	75	69	87
12	25	2	5	^t Bu	70	74	93
13	26	2	1	^c Hex ^d	76	66	95
14	27	2	2	^c Hex ^d	80	72	94
15	28	2	3	^c Hex ^d	78	74	91
16	29	2	5	^c Hex ^d	79	72	93

Todas las lactamas “14-29” se ensayaron para determinar sus actividades frente a los parásitos resistentes a la cloroquina, y se encontró que las actividades de los compuestos dependen del tamaño del anillo de lactamas. Por lo tanto, los compuestos que contienen un anillo de 6 miembros son mucho más activos que los que tienen 5 miembros.

Finalmente se ha deducido que el compuesto 29 tenía la mejor actividad antipalúdica, siendo 2,5 veces más potente frente a este parásito que la cloroquina.

4.6.2. Enfermedad de Alzheimer

4.6.2.1. Inhibidores de la colinesterasa

Los inhibidores de la colinesterasa retrasan la degradación de acetilcolina liberada en el espacio sináptico.

A partir de la reacción de Biginelli usando el aldehído apropiado, urea y derivados de acetoacetato de etilo, se obtiene un compuesto intermediario que luego sufre una ciclación en presencia de amoníaco para dar hexahidropirimido[5,4-c]quinolina-2,5-dionas. Estos compuestos han demostrado ser inhibidores de la AChE selectiva, sino también antagonistas de los canales de calcio dependientes de voltaje (Figura 28) (Tomassoli y cols., 2010).

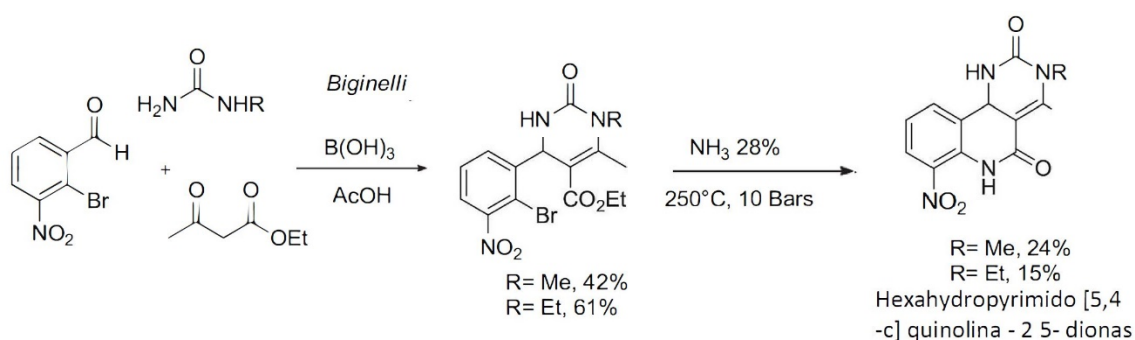


FIGURA 28. Síntesis de hexahidropirimido [5,4 -c] quinolina - 2,5- dionas

4.6.3. Otros ejemplos

4.6.3.1. Inhibidores de proteasas

Muchas proteasas de diferente origen taxonómico (humanos, parasitarias, virales o bacterianas) son dianas biológicas importantes para la industria farmacéutica. Las proteasas dividen a otras proteínas en fragmentos más pequeños para su uso en diversos procesos biológicos. La idea es diseñar moléculas no fragmentables que bloqueen el sitio activo.

Los inhibidores de la proteasa contienen casi siempre en su estructura unidades éter, carboxamido, o ácido hidroxámico fácilmente accesible por los RMC (Wensing y cols., 2010). Ponemos el ejemplo de la síntesis de un intermedio clave del indinavir, la piperazina (Crixivan®), un inhibidor de la VIH- 1 proteasa, usando la reacción de Ugi (Figura 29) (Li y cols., 1999).

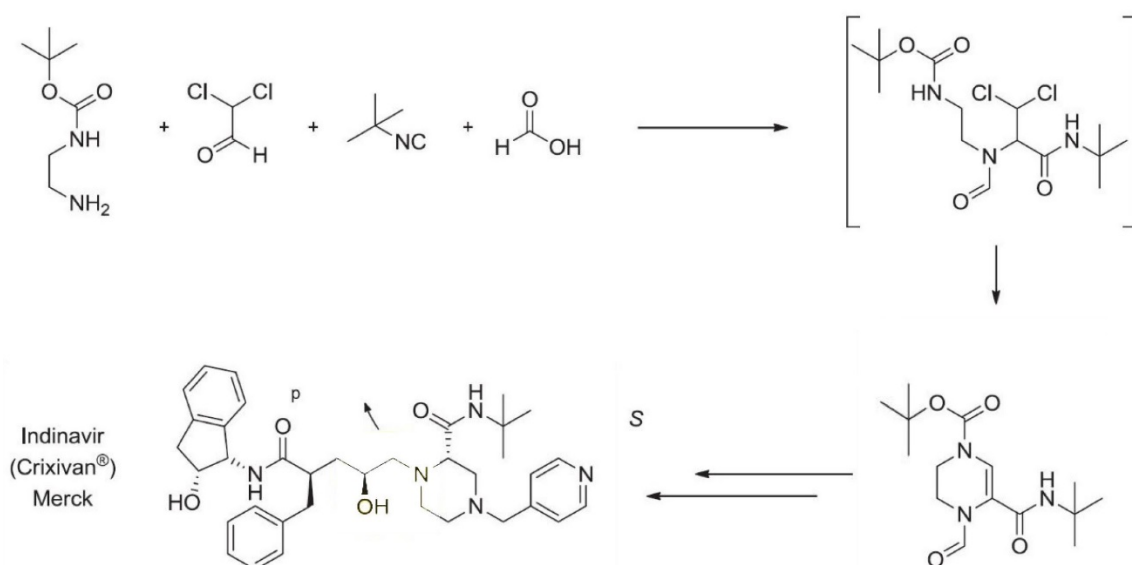


FIGURA 29. Síntesis de un intermediario clave de indinavir a través de la reacción de Ugi.

4.6.3.2. Inhibidores de kinasas

Las kinasas se consideran dianas terapéuticas extensamente estudiadas. Son un tipo de enzimas que tienen como función principal añadir grupos fosfato a proteínas diana.

Estas enzimas están implicadas en muchos procesos fisiopatológicos tales como el cáncer o las enfermedades neurodegenerativas (Knight y Shokat, 2005).

El esquema muestra la síntesis de la molécula de SB220055 a través de la reacción de Van Leusen. Este compuesto es un inhibidor de la p38 quinasa y se encuentra actualmente en la Fase III de estudio clínico para el tratamiento de la artritis reumatoide (Figura 26) (Foster y cols., 2000).

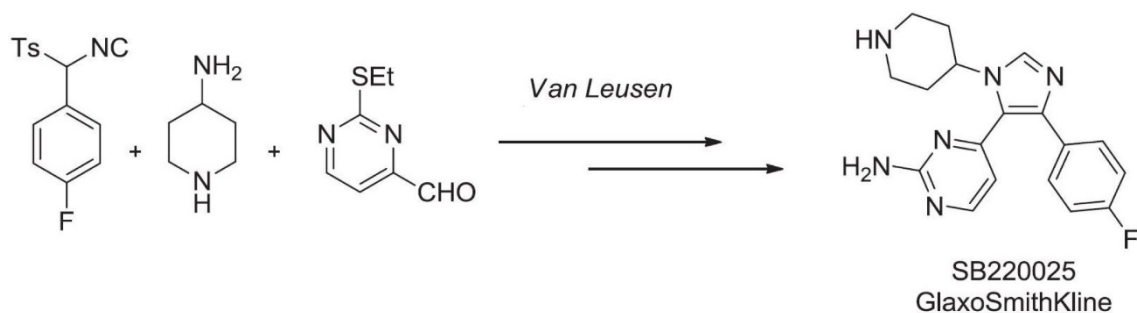


FIGURA 30. Síntesis de componente SB220055 a través la reacción de Van Leusen.

5. CONCLUSIONES

- 1- Las reacciones multicomponentes son capaces de formar múltiples enlaces, simplemente mediante la mezcla de tres o más reactivos, bajo óptimas condiciones eco-compatibles, en una sola etapa sin tener que llevar a cabo la reacción secuencialmente, y sin tener que aislar y purificar los intermedios, dando buenos rendimientos globales más altos que lo convencional, lo que aumenta la eficiencia y maximiza la productividad y ahorra tiempo y esfuerzo.
- 2- Las reacciones multicomponentes que utilizan isonitrilos como uno de los reactivos son de particular interés debido a la reactividad singular de los isonitrilos y a la gran cantidad de materiales de partida disponible y la variedad de las transformaciones que se pueden realizar.
- 3- La reacción de Ugi es la RMC más utilizada hoy en día para crear rápidamente diversas bibliotecas de compuestos. El uso de otros ácidos en lugar del ácido carboxílico, o las variaciones de las aminas utilizadas en la reacción, tuvieron poco éxito y está en su forma original que la reacción de Ugi sigue siendo la más utilizada.
- 4- La reacción de Ugi 3C/ facilita la síntesis de nuevas beta-lactamas que presentan un grado de pureza mucho más alto que la cloroquina, que es el fármaco de elección contra la malaria.
- 5- La reacción de Biginelli se usa en la síntesis de los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, que es uno de los tratamientos clínicos más promisorios para enfermedades neurodegenerativas
- 6- Las reacciones multicomponentes se usan con eficacia en la síntesis de otros potenciales inhibidores como los inhibidores de proteasas y los Inhibidores de kinasas.

6. BIBLIOGRAFÍA

Akritopoulou-Zanze I. Isocyanide-based multicomponent reactions in drug discovery. *Curr Opin Chem Biol.* 2008;12(3):324-331.

Anighoro A, Bajorath J, Rastelli G. Polypharmacology: challenges and opportunities in drug discovery. *J Med Chem.* 2014;57(19):7874-7887.

Banfi L, Riva R, The Passerini reaction. *Org React.* 2005; 65:1-140.

Bansal Y, Silakari O. Multifunctional Compounds: Smart Molecules for Multifactorial Diseases. *Eur J Med Chem.* 2014; 76:31-42.

Basso A, Banfi L, Guanti G, Riva R, Riu A. Ugi Multicomponent Reaction with Hydroxylamines: An Efficient Route to Hydroxamic Acid Derivatives. *Tetrahedron Lett.* 2004;45(32):6109-6111.

Bossio R, Marcaccini S, Paoli P, Pepino R, Polo C. Studies on isocyanides and related compounds. Synthesis of benzofuran derivatives. *Synthesis.* 1991; 11:999–1000.

Cavalli A, Bolognesi ML, Minarini A, Rosini M, Tumiatti V, Recanatini M et al. Multi-Target-Directed Ligands To Combat Neurodegenerative Diseases. *J Med Chem.* 2008;51(3):347-372.

De D, Byers LD, Krogstad DJ. Antimalarials: synthesis of 4-aminoquinolines that circumvent drug resistance in malaria parasites. *J Heterocyclic Chem.* 1997; 34:315–320.

Dömling, A. Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry. *Chem Rev.* 2006;106(1):17-89.

Dömling A, Starnecker M, Ugi I. The β -Lactam-Nucleoside Chimera. *Angew Chem Int Ed Engl.* 1995;34(20):2238-2239.

Dömling A, Ugi I. Multicomponent Reactions with Isocyanides. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2000;39(18):3168-3210.

Dömling A, Wang W, Wang K. Chemistry and biology of multicomponent reactions. *Chem Rev.* 2012;112(6):3083-3135.

Döbner O. Ueber α -Alkylcinchoninsäuren Und α -Alkylchinoline. *Liebigs Ann Chem.* 1887; 242:265-289.

El Kaim L, Grimaud L. Beyond the Ugi reaction: less conventional interactions between isocyanides and iminium species. *Tetrahedron.* 2009; 65:2153–2171.

El Kaïm L, Grimaud L, Oble J. Phenol Ugi-smiles systems: strategies for the multicomponent N-arylation of primary amines with isocyanides, aldehydes, and phenols. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2005;44(48):7961-7964.

Fahrenholz, F.; Postina, R. Alpha-Secretase Activation: An Approach to Alzheimer's Disease Therapy. *Neurodegener Dis.* 2006, 3, 255-261.

Foster ML, Halley F, Souness JE. Potential of p38 inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug News Perspect.* 2000;13(8):488-497.

Ganem B. Strategies for Innovation in Multicomponent Reaction Design. *Acc Chem Res.* 2009;42 (3):463–472.

Ghosh AK, Osswald HL. BACE1 (β -secretase) inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Chem Soc Rev.* 2014;43(19):6765-6813.

Guchhait SK, Jadeja K, Madaan C. A new process of multicomponent Povarov reaction–aerobic dehydrogenation: synthesis of polysubstituted quinolines. *Tetrahedron Lett.* 2009;50(49): 6861–6865.

Hanusch-Kompa C, Ugi I. Multi-Component Reactions 13: Synthesis of γ -Lactams as Part of a Multiring System via Ugi-4-Centre-3-Component Reaction. *Tetrahedron Lett.* 1998;39(18):2725-2728.

Hofmann AW. Ueber eine neue Reihe von Homologen der Cyanwasserstoffsäure. *Liebigs Ann Chem.* 1867;144(1): 114-120.

Ibraheem ZO, Roslani AM, Sabariah MN, Hasidah MS, Rusliza B. The Potential of β Carbolin Alkaloids to Hinder Growth and Reverse Chloroquine Resistance in Plasmodium falciparum. Iran J Parasitol. 2015; 10(4): 577–583.

Keating TA, Armstrong RW. The Ugi Five-Component Condensation Using CO₂, CS₂, and COS as Oxidized Carbon Sources. J Org Chem. 1998;63 (3):867–871.

Knight ZA, Shokat KM. Features of selective kinase inhibitors. Chem Biol. 2005;12(6):621-637.

Krasavin M, Bushkova E, Parchinsky V, Shumsky A. Hydrazinopeptide Motifs Synthesized via the Ugi Reaction: An Insight into the Secondary Structure. Synthesis. 2010, 2010(6):933-942.

León R, Garcia AG, Marco-Contelles J. Recent advances in the multitarget-directed ligands approach for the treatment of Alzheimer's disease. Med Res Rev. 2013;33(1):139-189.

Lewis RW, Hess GP, Ganem B. Use of multicomponent reactions in developing small-molecule tools to study GABA receptor mechanism and function. Future Med Chem. 2011; 3(2):243-250.

Li W, Coombs RW, Collier AC, Raisys VA. Determination of indinavir, a HIV-1 protease inhibitor, in human plasma using ion-pair reversed-phase high-performance liquid chromatography. Ther Drug Monit. 1999;21(3):360-366.

Lieke W. Ueber das Cyanallyl. Liebigs Ann Chem. 1859;112(3):316-321.

Maghari S, Ramezanpour S, Balalaie S, Darvish F, Rominger F, Bijanzadeh HR. Synthesis of Functionalized Pseudopeptides through Five-Component Sequential Ugi/Nucleophilic Reaction of N-Substituted 2-Alkynamides with Hydrazides. J Org Chem. 2013;78(13):6450-6456.

Maison W, Lützen A, Kosten M, Schlemminger I, Westerhoff O, Saak W et al. Multicomponent synthesis of tripeptides containing pipecolic acid derivatives: selective induction of cis- and trans-imide bonds into peptide backbones. J Chem Soc, Perkin Trans1. 2000; 12:1867-1871.

Marcaccini S, Torroba T. Post-condensation Modifications of the Passerini and Ugi reactions. En: Zhu J, Bienaymé H, eds. Multicomponent Reactions. 1^a ed. Weinheim: Wiley-VCH;2005; p.33-75.

Marcaccini S, Torroba T. The use of the Ugi four-component condensation. Nat Protoc. 2007;2(3):632-639.

Medleya JW, Movassaghi M. Robinson's landmark synthesis of tropinone. Chem Commun (Camb). 2013 Nov 28;49(92):10775-10777.

Mumm O. Umsetzung von Säureamid Chloridionen Mit Salzen Organischer Säuren Und Mit Cyankalium. Berichte Dtsch Chem Ges. 1910; 43:886-893.

Petasis NA, Akritopoulou I. The Boronic Acid Mannich Reaction: A New Method for the Synthesis of Geometrically Pure Allylamines. Tetrahedron Lett. 1993;34(4):583-586.

Petasis NA, Zavialov IA. A New and Practical Synthesis of α -Amino Acids from Alkenyl Boronic Acids. J Am Chem Soc. 1997; 119:445-446.

Pirrung MC, Sarma KD. β -Lactam Synthesis by Ugi Reaction of β -Keto Acids in Aqueous Solution. Synlett. 2004; 8:1425-1427.

Sañudo M, Marcaccini S, Basurto S, Torroba T. Synthesis of 3-Hydroxy-6-oxo [1,2,4]triazin-1-yl Alaninamides, a New Class of Cyclic Dipeptidyl Ureas. J Org Chem. 2006;71(12):4578-4584.

Short KM, Ching BW, Mjalli AMM. Exploitation of the Ugi 4CC reaction: Preparation of small molecule combinatorial libraries via solid phase. Tetrahedron. 1997; 53:6653–6679.

Siegel MG, Hahn PJ, Dressman BA, Fritz JF, Grunwell JR, Kaldor S. Rapid purification of small molecule libraries by ion exchange chromatography. Tetrahedron Lett. 1997;38(19):3357–3360.

Stawińska MK, Buchowicz W. Multicomponent reactions in nucleoside chemistry. Beilstein J Org Chem. 2014; 10: 1706–1732.

Tomassoli I, Ismaili L, Pudlo M, de Los Ríos C, Soriano E, Colmena I et al. Synthesis, biological assessment and molecular modeling of new dihydroquinoline-3-

carboxamides and dihydroquinoline-3-carbohydrazide derivatives as cholinesterase inhibitors, and Ca channel antagonists. *Eur J Med Chem.* 2011;46(1):1-10.

Tzschucke CC, Markert C, Bannwarth W, Roller S, Hebel R, Haag R. Modern separation techniques for the efficient workup in organic synthesis. *Angew Chem Int Ed.* 2002;41(21):3964–4000.

Ugi I, Bodesheim F. Isonitrile, XIV. Umsetzung von Isonitrilen Mit Hydrazonen Und Carbonsäuren. *Liebigs Ann Chem.* 1963; 666:61-64.

Ugi I, Meyr R. Isonitrile, I. Darstellung von Isonitrilen aus monosubstituierten Formamiden durch Wasserabspaltung. *Chem Ber.* 1960;93(1): 239-248.

Ugi I, Werner B, Dömling A. The Chemistry of Isocyanides, Their MultiComponent Reactions and Their Libraries. *Molecules.* 2003, 8:53-66.

Vijasha AM, Isloor AM, Peethambarc SK, Shivanandad KN, Arulmolia T, Isloor NA. Hantzsch reaction: Synthesis and characterization of some new 1,4-dihydropyridine derivatives as potent antimicrobial and antioxidant agents. *Eur J Med Chem.* 2011;46(11): 5591-5597.

Weber WP, Gokel GW, Ugi I. Phasenübergangs-Katalyse bei der Hofmannschen Carbylamin-Reaktion. *Angew Chem.* 1972; 84(12):587

Wensing AM, van Maarseveen NM, Nijhuis M. Fifteen years of HIV Protease Inhibitors: raising the barrier to resistance. *Antiviral Res.* 2010;85(1):59-74.

Zhu J, Bienaymé H. *Multicomponent Reactions.* 1st ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2005.