

Reacciones de Multicomponentes y Radicales Libres desde México.

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA*

El descubrimiento de pequeñas moléculas capaces de modular el funcionamiento de las macromoléculas biológicas, es de importancia central para el tratamiento de las enfermedades. Así pues, la búsqueda de nuevos medicamentos útiles para combatir los padecimientos de la humanidad, hace necesaria la producción de una amplia distribución de compuestos químicos, incluyendo aquellos que son poco conocidos e incluso aquellos aún no conocidos. La Síntesis Orientada a la Diversidad Estructural (DOS – Diversity Oriented Synthesis) tiene como objetivo, diseñar estrategias sintéticas para construir colecciones de moléculas que tengan complejidad estructural diversa (Una secuencia sintética para producir familias de moléculas con estructuras diferentes). Con estos protocolos se facilita el acceso a una número mayor de moléculas estructuralmente diversas, de manera eficiente en un número menor de pasos. Adicionalmente, la planeación de rutas sintéticas incluyendo conceptos tales como economía atómica y en purificaciones, y la máxima convergencia de sustratos, combinadas con el uso de condiciones de reacción catalíticas y en transformaciones en cascada o consecutivas, sin duda da lugar al desarrollo de protocolos más poderosos y con un impacto menor al medio ambiente.

En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha trabajado en el desarrollo de metodologías utilizando una reacción de multicomponentes de Ugi, en donde al variar uno de los componentes (materias primas) y pasando por dos o tres procesos químicos posteriores, se pueden construir familias de moléculas con diferente estructura (Figura 1). Las moléculas preparadas son de tipo-productos naturales o con posible actividad farmacológica. Hemos explorado la combinación de una reacción de Ugi con reacciones vía radicales libres, o en cascada catalizadas por paladio o tipo Pictet-Spengler/metilación reductiva. En un ejemplo de los trabajos realizados, dependiendo de la amina que se utiliza en la

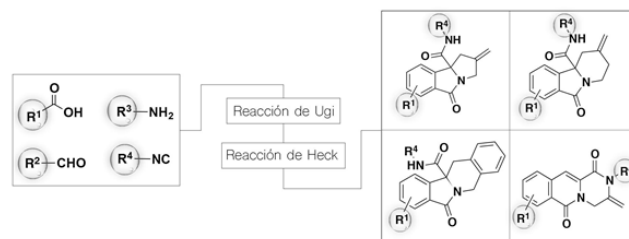


Figura 1. Combinación programada de dos ó tres procesos químicos, con materias primas variables en estructura.

Reacción de Ugi, el intermediario que se genera permite protocolos conceptualmente diferentes de formación de enlaces C-C catalizados por paladio. Cuando se usó alil- o homoalilamina se obtuvieron familias de benzopirrolizidinonas y benzoindolizidinonas, a través de una reacción en cascada de Heck 5-exo/5-exo o 5-exo/6-exo. Cuando se utilizó benzilamina, se obtuvieron diferentes sistemas tetracíclicos fusionados a través de una reacción en cascada 5-exo/inserción oxidativa C-H. Con propargilamina en la reacción de Ugi, se generaron pirazinoisoquinolonas mediante un proceso de Heck 6-endo. En este contexto, la variación de la estructura del ácido carboxílico en la Reacción de Ugi, permite también la modificación estructural de los productos finales.

* Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S.N., Ciudad Universitaria, Coyoacán, CDMX. 04510, México.
email: lmiranda@unam.mx