

INVESTIGACIÓN  
QUÍMICA



F. García-Tellado

D. Tejedor

Dpto. Ciencias Moleculares  
Instituto de Productos Naturales  
y Agrobiología del CSIC  
Astrofísico Francisco Sánchez 3,  
38206 La Laguna, Tenerife  
E-mail: fgarcia@ipna.csic.es  
E-mail: dtejedor@ipna.csic.es  
Recibido: 23/11/2022  
Aceptado: 16/02/2023  
ORCID: 0000-0001-6470-6289  
ORCID: 0000-0003-3262-0776

# Control de la reactividad en plataformas moleculares multifuncionales y su aplicación a la construcción molecular orientada a la diversidad. Éteres propargílicos vinílicos como un caso de estudio

David Tejedor y Fernando García-Tellado

**Resumen:** En este tutorial se muestra con el ejemplo de los éteres propargílicos vinílicos, bloques sintéticos multifuncionales, como es posible instrumentalizar la reactividad emergente de la combinación de sus grupos funcionales para el diseño y desarrollo de procesos dominó (cascada) ramificados para la generación de complejidad molecular orientada a la diversidad.

**Palabras clave:** Dominó, control reactividad, bloque sintético multifuncional, DOS, éteres propargílicos vinílicos

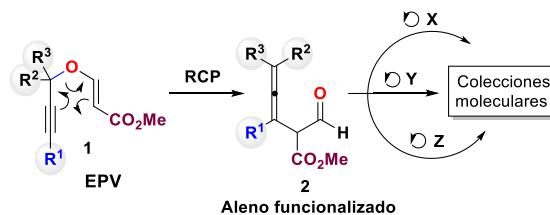
**Abstract:** We'll show in this tutorial, using propargyl vinyl ethers as examples of multifunctional synthetic blocks, how the reactivity arising from the combination of the molecular multi-functional array can be instrumentalized for the design and development of branched domino (cascade) processes focused to diversity-oriented molecular complexity generation.

**Keywords:** Domino, reactivity control, multi-functional synthetic block, DOS, propargyl vinyl ethers.

## Introducción

La reactividad química inherente a una determinada entidad molecular viene determinada por su estructura y composición, así como por las funcionalidades presentes en la misma (reactividad específica de un grupo funcional) y su combinación (reactividad emergente de un agrupamiento funcional). La estructura molecular, propiedad geométrica emergente de la naturaleza y conectividad de los átomos que la forman, modula tanto la reactividad de los grupos funcionales que incorpora como sus posibles interacciones (efectos estereoelectrónicos), y por ende, determina la reactividad molecular resultante. Este aspecto es importante a la hora de diseñar bloques sintéticos multifuncionales para la generación de complejidad molecular mediante procesos dominó.<sup>[1]</sup> Dentro de estos procesos, los reagrupamientos moleculares (procesos dominó unimoleculares o procesos cascada)<sup>[2]</sup> constituyen una avenida sintética eficiente y económica para la generación de complejidad molecular, principalmente cuando suceden mediante un estímulo externo (p.ej. temperatura) sin necesidad de material químico adicional (p. ej. catalizador). En estos casos, los procesos transcurren con economía atómica (todo el material de partida se incorpora en el producto final de la reacción) y por su propia constitución, con economía de etapas (varias reacciones consecutivas en el mismo matraz) y de recursos (no hay necesidad de purificar los intermedios de cada reacción). Dentro de la enorme variedad de reagrupamientos moleculares que cumplen con esta condición, el

reagrupamiento de Claisen propargílico (en adelante RCP; Esquema 1) ocupa un lugar preminente por su versatilidad para generar alenos funcionalizados.<sup>[3]</sup> Como veremos en esta perspectiva, la transformación de unidades de éteres propargílicos vinílicos **1** (en adelante EPVs) en alenos tipo **2** mediante este reagrupamiento puede ser instrumentalizada para la generación de complejidad molecular siguiendo el plan de construcción mostrado en el Esquema 1.<sup>[4]</sup>



**Esquema 1.** Reagrupamiento de Claisen propargílico (RCP) de éteres propargílicos vinílicos **1** (EPVs). Plantilla de construcción molecular. X, Y, Z = procesos dominó

## Reagrupamiento de Claisen propargílico de EPV 1

### Un reagrupamiento, tres intermedios, tres caminos diferentes para la construcción molecular

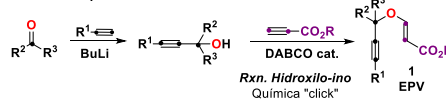
El RCP de los EPVs **1** requiere activación térmica en ausencia de otros factores que lo catalicen.<sup>[3]</sup> En estas condiciones, la plataforma **1** reagrupa al intermedio 3,4-dienal **2**, el cual,

a su vez, reagrupa al 2,4-dienal **3** a través de una migración [1,3] de hidrógeno ([1,3]-H; Esquema 2b). La unidad de 2,4-dienal **3**, a su vez, coexiste en un equilibrio de isomería de valencia con su forma cerrada **4** (2-*H* pirano, en adelante 2HP),<sup>[5]</sup> a través de una reacción de oxa-electrociclación 6π. Como se observa en el Esquema 2, el RCP transforma una plataforma sintética de conectividad atómica **CCCCC** en los bloques sintéticos **2** y **3** que presentan una misma conectividad atómica **CCCCCO** pero soportando diferentes patrones de conectividad funcional.<sup>[6]</sup> Es importante notar que las unidades de 2,4-dienal **3** generadas en este RCP incorporan un patrón de sustitución funcional difícil de acceder usando otras metodologías al uso (p. ej., acoplamiento cruzado Csp<sup>2</sup>-Csp<sup>2</sup>).<sup>[7]</sup> El control de la reactividad de cada uno de estos intermedios permite generar diferentes estructuras moleculares (productos) mediante el desarrollo de procesos dominó específicos y selectivos para cada intermedio (procesos **a-c** en el Esquema 2b). El diseño y desarrollo de estos procesos dominó requiere la instrumentalización efectiva del patrón de reactividad de cada intermedio, así como el control de las condiciones de reacción para su procesamiento. Mientras el RCP está favorecido por el grado y naturaleza de la sustitución en el EPV **1** (más favorecido cuánto más sustitución y más conjugación),<sup>[8]</sup> el reagrupamiento [1,3] de hidrógeno transcurre fácilmente bajo las condiciones térmicas requeridas para el RCP, y no requiere aporte térmico adicional para generar el 2,4-dienal **3**.<sup>[9]</sup> El equilibrio 2,4-dienal **3** ⇌ 2HP **4** suele estar desplazado hacia la forma abierta excepto en aquellos casos en que los impedimentos estéricos (doble sustitución en C2) y la conjugación electrónica (grupo electrón atrayente en C3, anillo aromático fusionado) favorecen la forma cerrada.<sup>[10]</sup> En el caso concreto de un EPV totalmente sustituido (R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup>/R<sup>3</sup> ≠ H), la forma cerrada **4** constituye el isómero de valencia más estable, desplazando el equilibrio hacia su formación.<sup>[5]</sup> Por último, señalar que la naturaleza modular de la síntesis de los EPVs (Esquema 2a) confiere a estos procesos un amplio margen de diversidad funcional adornando las estructuras generadas en cada proceso dominó. A este respecto, es interesante notar que el segundo paso en la síntesis de los EPVs, la que hemos denominado reacción *hidroxilo-ino*, es una reacción extremadamente eficiente para cualquier patrón de sustitución del EPV;<sup>[11]</sup> de ahí su categorización como reacción "*click*".<sup>[12]</sup>

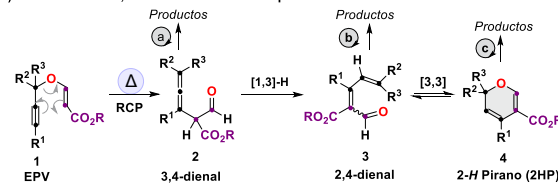
### Control de la reactividad del intermedio 3,4-dienal 2. Síntesis de furanos 5

El patrón de reactividad del intermedio **2** está definido por las funciones aleno/aldehído, las cuales mantienen una proximidad espacial que puede ser convenientemente instrumentalizada para desarrollar procesos dominó sobre esta plataforma. Uno de estos procesos dominó podría iniciarse a partir de una reacción de cierre de anillo 5-*exo* digonal (O-ciclación) aldehído/aleno (Esquema 3).<sup>[13]</sup> Aunque la disposición espacial relativa de las dos funcionalidades permite la transformación (control entrópico), la interacción aldehído/aleno requiere una activación del aleno para ser químicamente viable (control entálpico).<sup>[14]</sup> La activación

#### a) Síntesis en dos etapas de las unidades de EPVs 1.



#### b) Tres intermedios, tres caminos diferentes para la construcción molecular.

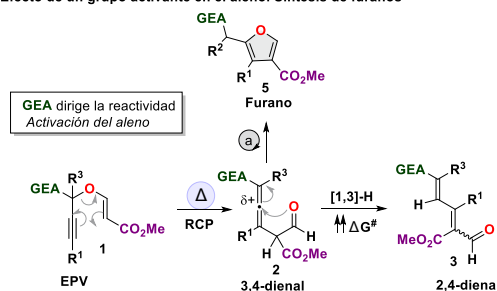


	Conectividad atómica	Patrón de reactividad	Conectividad funcional
EPV 1	CCCCC	Alquino/enal	A través de enlace/espacio
3,4-dienal 2	CCCCCO	Aleno/aldehído	A través de enlace/espacio
2,4-dienal 3	CCCCCO	Dieno/aldehído/éster	A través de enlace/espacio Sistema conjugado
2- <i>H</i> pirano 4	CCCCCO	<i>S-cis</i> -dieno	A través de enlace Sistema conjugado

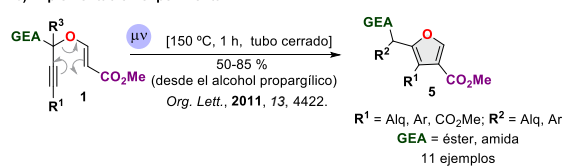
Esquema 2. Síntesis de éteres propargílicos vinílicos y cartografía del reagrupamiento de Claisen propargílico.

del aleno puede ser acometida mediante el uso de agentes externos (generalmente de catalizadores metálicos) (reactividad inducida), o mediante la instalación en la molécula una función orgánica que lo active (reactividad innata). Un grupo electrón atrayente (GEA) en posición propargílica del EPV cumpliría esta tarea. El RCP generaría un aleno conjugado, con un carbono central activado para la reacción de O-ciclación. En estas condiciones, el proceso dominó debería conducir al furano **5** a través una reacción tandem de cierre de anillo (O-ciclación) 5-*exo* digonal / aromatización (Esquema 3). El desarrollo experimental de este concepto se realizó mediante irradiación en horno de microondas ( $\mu$ v) y en tubo cerrado de una disolución de **1** en xilenos durante 1 h a 150 °C para generar los correspondientes furanos trisustituidos **5** en rendimientos del 50-85% (rdto. global de las dos etapas: reacción hidroxilo-ino / reagrupamiento dominó).<sup>[15]</sup> El proceso resultó eficiente, rápido, compatible

#### a) Efecto de un grupo activante en el aleno. Síntesis de furanos



#### b) Implementación experimental



Esquema 3. Ruta  $\alpha$ : síntesis de furanos trisustituidos **5** con cadena lateral funcionalizada.

con un amplio patrón de funcionalidades en el EPV y selectivo: no se observaron productos derivados de la ruta del 2,4- dienal **3** (Ruta b.)

### Control de la reactividad del intermedio 2,4-dienal **3**

En ausencia de grupos activantes del aleno, el 3,4-dienal **2**, una vez se forma, reagrupa a su isómero 2,4-dienal **3**, el cual coexiste en equilibrio con el 2HP **4**. El perfil de reactividad del intermedio **3** está gobernado por la conectividad funcional a través de enlace que mantienen los grupos éster/aldehído con la cadena diénica (sistema  $\pi$  extendido y totalmente conjugado) (Esquema 2).

## Reacción dominó con adición de nucleófilos externos

### Aminas

La incorporación de una amina primaria ( $R^4NH_2$ ) en el medio de reacción resultó determinante en el devenir del proceso dominó. Mientras el RCP no se ve afectado por la presencia de una amina en el medio de reacción, una vez éste sucede y se genera un aldehído, la influencia de la amina en el curso de la reacción pasa a ser determinante. En presencia de una amina primaria, el 3,4-dienal **2** debería coexistir en equilibrio con su imina correspondiente **6**, la cual, a su vez, por isomerización del aleno, podría generar la imina conjugada **7**; alternativamente, el 3,4-dienal **2** podría reagrupar al 2,4-dienal **3** y reaccionar con la amina para generar también la imina conjugada **7** (Esquema 4). Ambas rutas deberían converger en la formación de la imina **7**, la cual mediante un proceso de aza-electrociclación  $6\pi$  debería generar la 1,2-dihidropiridina **8**. La formación de la imina **7** consume aldehído **3**, y por ende, desplaza el equilibrio de isomería de valencia **3**  $\leftrightarrow$  **4** hacia la forma abierta **3** (principio de

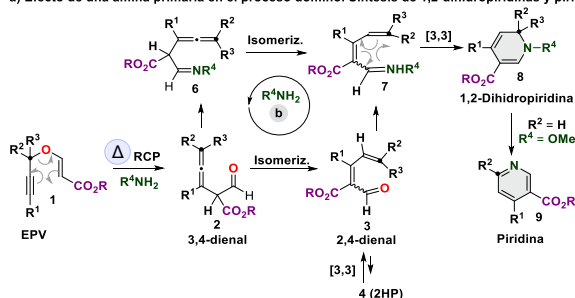
Le Chatelier). En este escenario, la amina primaria debería ejercer una función doble: además de actuar como un nucleófilo externo para generar las iminas **6/7**, también cabría esperar que se comportara como una base, favoreciendo el proceso de isomerización del aleno **2** al sistema diénico **3**; esto es, transformando la migración [1,3] de hidrógeno en un proceso iónico catalizado por base y de perfil energético mucho más favorable. Esto es lo que se observó experimentalmente. Así, la irradiación en horno de microondas y en tubo cerrado de una disolución de EPV **1** en tolueno (o metanol según el caso) durante 1 h a 120 °C generó las correspondientes 1,2-dihidropiridinas **8** con buenos rendimientos (hasta un 90%) y buena tolerancia al perfil de sustitución tanto del EPV **1** como de la amina ( $R^4$ ) (Esquema 4).<sup>[16]</sup>

El proceso se extendió a la síntesis de piridinas **9** (nicotinas) mediante la utilización de *O*-metilhidroxilamina como nucleófilo externo y EPVs **1** secundarios ( $R^2 = H$ ) como sustratos (Esquema 4).<sup>[17]</sup>

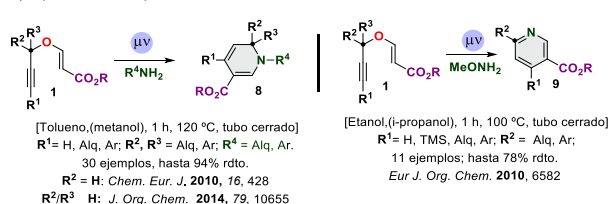
### Alcoholes

La influencia de un alcohol como nucleófilo externo sobre el curso de la reacción dominó se descubrió de manera inesperada mientras trabajábamos en el desarrollo del RCP con diferentes EPVs **1**. Se observó que, en presencia de un alcohol, el proceso dominó generaba la olefina trisustituida **11** (Esquema 5), y además, lo hacía de manera estereoselectiva: solo se generaba la olefina con las dos cadenas alquílicas en disposición *trans*. Este resultado pudo ser racionalizado (Esquema 5a) y posteriormente instrumentalizado para la construcción estereoselectiva de olefinas trisustituidas **11** (Esquema 5b). El mecanismo propuesto para esta transformación requiere la adición del alcohol sobre el aldehído **3** para generar el correspondiente hemiacetal **10** (Esquema 5a). Este hemiacetal presenta un patrón de reactividad gobernado por factores estereoelectrónicos y por la conectividad funcional hemiacetal/dieno. La disposición antiperiplanar de los orbitales *p* de los oxígenos hemiacetálicos permite deslocalizar la carga a través del enlace  $\sigma^*_{C-H}$ , incrementando el carácter hídrico de este hidrógeno,<sup>[18]</sup> y por ende, permitiendo procesos redox internos que involucren su migración como un hidruro. La formación de la olefina **11** requiere la migración de un hidruro desde el carbono hemiacetálico a la posición terminal del dieno conjugado y el reordenamiento del mismo. Ambos procesos son energéticamente permitidos: el primero por efectos estereoelectrónicos, y el segundo, el reordenamiento del sistema diénico, por la generación de un carbanión de bajo pKa (alílico y en posición alfa con respecto a dos grupos éster). Esta combinación productiva de química dominó y química redox pudo ser implementada experimentalmente para la construcción estereoselectiva de olefinas trisustituidas **11**.<sup>[19]</sup> La implementación se realizó utilizando EPVs **1** secundarios ( $R^2 = H$ ;  $R = Me$ ) como materiales de partida. Así, se encontró que la irradiación en horno de microondas y en tubo cerrado de una disolución del EPVs **1** en metanol durante 1 h a 175 °C generó las correspondientes olefinas **11** con rendimientos excelentes (hasta 94%),

a) Efecto de una amina primaria en el proceso dominó. Síntesis de 1,2-dihidropiridinas y piridinas.



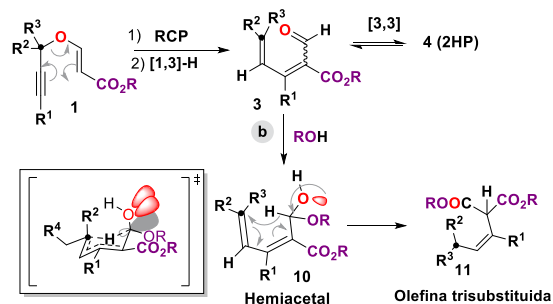
b) Implementación experimental



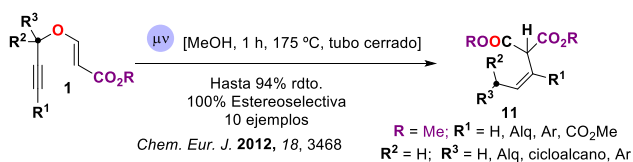
Esquema 4. Ruta b: Incorporación de una amina primaria. Síntesis de 1,2-dihidropiridinas **8** y piridinas **9**.

de manera totalmente estereoselectiva (100%) y con buena tolerancia funcional (Esquema 5b).

a) Efecto de un alcohol en el proceso dominó. Síntesis de olefinas trisustituidas



b) Implementación experimental.



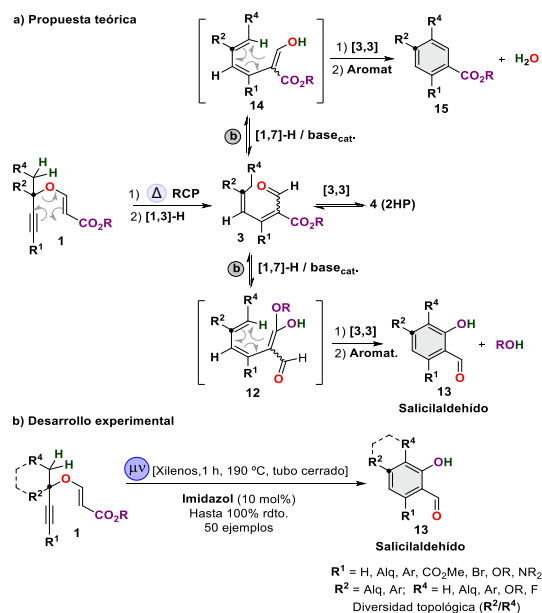
**Esquema 5. Ruta b:** Incorporación de un alcohol como disolvente. Síntesis estereoselectiva de olefinas trisustituidas **11**.

## Reacción dominó en presencia de una base. Hidrógenos en posición homopropargílica

### Dos hidrógenos

Los resultados experimentales obtenidos con EPVs **1** llevando dos hidrógenos en posición homopropargílica permitieron definir un perfil de reactividad nuevo en estas plataformas, y diseñar e implementar un proceso experimental muy eficiente para la síntesis de salicilaldehídos **13** (Esquema 6). Los primeros resultados experimentales con estos EPVs condujeron a mezclas ~ equimolares de olefinas **11** y salicilaldehídos **13**.<sup>[20]</sup> Este resultado se racionalizó asumiendo la formación y reagrupamiento del trienol éster **12** a salicilaldehído **13** (ruta b), con generación de un equivalente de alcohol por equivalente de salicilaldehído formado (la aromatización requiere la eliminación del alcohol que esterifica al éster de partida), que a su vez, como ya hemos visto, en presencia de 2,4-dienal **3**, genera la olefina **11** (Esquema 5). La disponibilidad de dos hidrógenos alílicos en el intermedio **3** permite la generación del trienol éster **12** mediante un proceso de migración [1,7] de hidrógeno ([1,7]-H) desde la posición alílica al oxígeno carbonílico (Esquema 6a).<sup>[9]</sup> Aunque esta migración [1,7] de hidrógeno puede suceder mediante un reagrupamiento sigmatrópico permitido por la simetría (térmico), la barrera de activación asociada al mismo es muy alta,<sup>[9]</sup> lo que lo convierte en la etapa determinante de la velocidad del proceso dominó, permitiendo la acumulación de intermedio **3** en el medio de reacción. Para evitar esta pérdida de material por formación de la olefina **11**, la formación del intermedio **12**

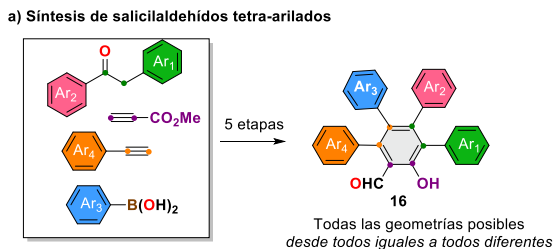
necesita ser rápida para no acumular 2,4-dienal **3** en el medio de reacción (la formación del alcohol en la etapa de aromatización del salicilaldehído es inevitable). Para ello, la migración [1,7] de hidrógeno necesita rebajar su barrera de activación mediante el uso de algún aditivo que la catalice. Mirada desde un punto de vista iónico, la transformación constituye un proceso de enolización molecular involucrando un hidrógeno relativamente ácido (alílico) y debería ser susceptible de catálisis básica general. La aceleración de esta etapa resultaría determinante para conducir selectivamente el proceso dominó hacia la formación del salicilaldehído **13**. Del conjunto de bases ensayadas en busca de un catalizador básico, el imidazol resultó la base más conveniente tanto en términos de eficiencia como de economía y procesado de la reacción. Con esta base como catalizador, la reacción se implementó experimentalmente para la síntesis de salicilaldehídos di- y trisustituidos **13** (Esquema 6b). Así, la irradiación en horno de microondas y en tubo cerrado de una disolución del EPV **1** e imidazol (10 mol%) en xilenos durante 1 h a 190 °C generó los correspondientes salicilaldehídos **13** en rendimientos de buenos a prácticamente cuantitativos.<sup>[9]</sup> La reacción mostró buena tolerancia funcional y un poder excelente de generación de diversidad topológica. Es de notar la selectividad del proceso con respecto a la enolización del 2,4-dienal **3**. La ruta alternativa vía trienol **12** no es competitiva y no se observa en la mayoría de los casos estudiados.<sup>[21]</sup>



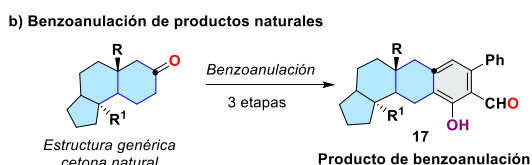
**Esquema 6. Ruta b:** Reactividad en presencia de cantidades catalíticas de base. Dos hidrógenos homopropargílicos. Síntesis de salicilaldehídos **13**.

El poder de generación de complejidad/diversidad de esta transformación lo hemos instrumentalizado para generar colecciones de salicilaldehídos tetra-arilados con todas las geometrías posibles en base al criterio igual/diferente (Esquema 7a),<sup>[22]</sup> y como una metodología tipo “plug and play” para fusionar unidades de salicilaldehídos (benzoanulación)

a estructuras moleculares de metabolitos secundarios con una función cetona en su esqueleto (Esquema 7b).<sup>[23]</sup>



Chem. Commun. 2020, 56, 4019



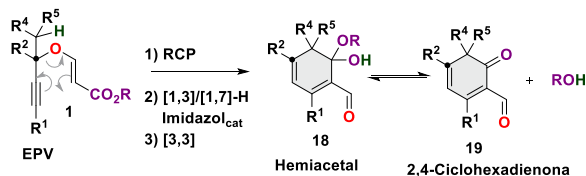
J. Org. Chem. 2017, 82, 5328

Esquema 7. Síntesis de salicilaldehídos tetra-arilados **16** y reacción de benzoanulación en cetonas naturales.

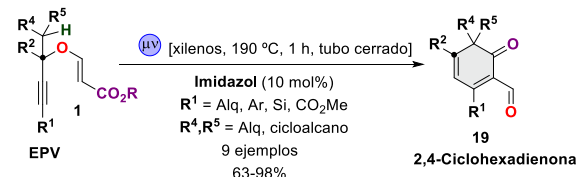
## Un hidrógeno

La presencia de un grupo metino alílico en lugar de un grupo metileno debería mantener el mismo patrón de reactividad molecular del intermedio **3**, pero escenificado de manera diferente, ya que en este caso hay un solo hidrógeno disponible para participar en el proceso dominó. La ausencia de un segundo hidrógeno para la aromatización del intermedio hemiacetal **18** debería dirigir el curso del proceso hacia la formación de las 2,4-ciclohexadienonas **19** (Esquema 8a). La hipótesis mecanística fue confirmada experimentalmente mediante la irradiación en horno de microondas y en tubo cerrado de una disolución del EPV **1** e imidazol (10 mol%) en xilenos durante 1 h a 190 °C. Las correspondientes 2,4-ciclohexadienonas **19** fueron obtenidas en rendimientos de buenos a excelentes y con buena tolerancia funcional (Esquema 8b).<sup>[24]</sup>

### a) Propuesta teórica



### b) Confirmación experimental

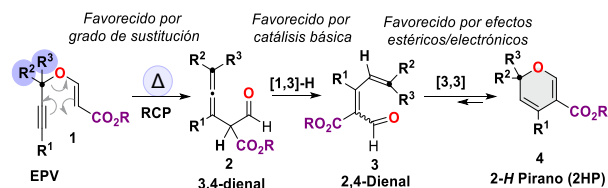


Esquema 8. Ruta b: Reactividad en presencia de cantidades catalíticas de base. Un hidrógeno homopropargílico. Síntesis de 2,4-ciclohexadienonas **19**.

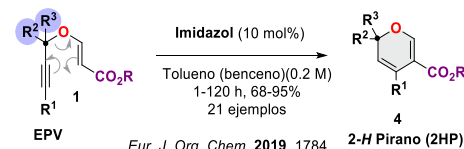
## Reacción dominó en presencia de una base. Reactividad dirigida por el grado de sustitución molecular y la temperatura

Como ya se comentó, para el caso de los 2,4-dienales **3**, el equilibrio  $3 \leftrightarrow 4$  está desplazado hacia el correspondiente 2HP **4**,<sup>[5]</sup> el cual constituye el isómero de valencia más estable (estabilización por factores estéricos y electrónicos).<sup>[10]</sup> La estabilidad de **4** pudo ser instrumentalizada para dirigir el proceso dominó hacia su formación, tal y como se indica en el Esquema 9a. La catálisis (imidazol) y el grado de sustitución del EPV **1** (totalmente sustituido) permitieron desarrollar el proceso de manera muy eficiente a temperaturas muy inferiores a las requeridas para los procesos descritos a través de las rutas alternativas **a** y **b**. Así, el calentamiento en condiciones de reflujo de una disolución 0.2 M del EPV **1** e imidazol (10 mol%) en tolueno (o benceno en los casos más complicados que necesitaron menor temperatura para la selectividad del proceso) generó los correspondientes 2HP **4** en rendimientos de buenos a excelentes y con buena tolerancia funcional (Esquema 9b).<sup>[24]</sup> La reacción requirió tiempos de reacción muy diversos (de 1 h a 5 días) en función de la reactividad de los distintos intermedios involucrados en la reacción.

### a) Proceso dominó controlado por la temperatura. Síntesis 2-H piranos



### b) Implementación experimental



Esquema 9. Síntesis de 2-H piranos **4**.

## Instrumentalizando la reactividad del 2HP **4** como S-cis-dieno

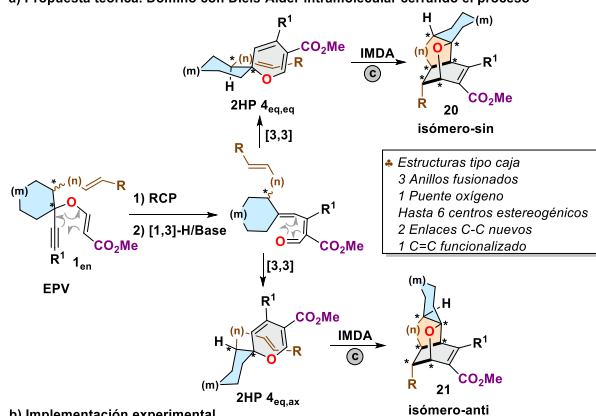
### Diels-Alder intramolecular

El agrupamiento funcional S-cis-diénico que presenta la molécula de 2HP **4** pudo ser instrumentalizado para la realización de reacciones de Diels-Alder (DA) sobre esta molécula. Su perfil de reactividad como dieno está gobernado por el oxígeno anular, que suministra carga al dieno y debería aumentar la energía de su orbital HOMO, y por el grupo éster, que retira carga del mismo y debería rebajar la energía de su orbital LUMO. La combinación de estos dos efectos debería permitir su uso como S-cis-dieno en reacciones

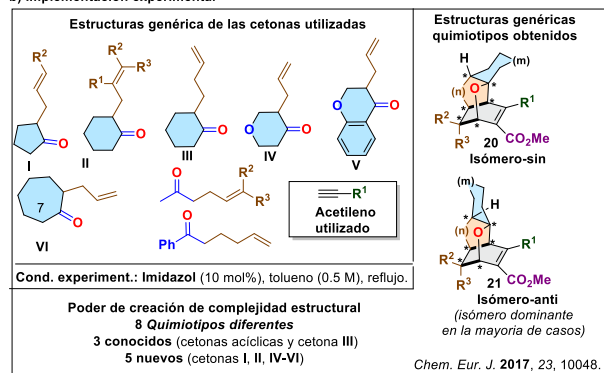
de DA. La introducción de un doble enlace en la estructura del EPV inicial debería permitir, bajo ciertas restricciones geométricas, cerrar el proceso dominó con una reacción de DA intramolecular (IMDA), lo que aumentaría el poder de generación de complejidad molecular del proceso, y añadiría tridimensionalidad y estereogenicidad al proceso de construcción molecular (Esquema 10a).

La demostración experimental del poder de generación de complejidad estructural de estos procesos dominó se realizó con los EPV **1<sub>en</sub>** sintetizados a partir de las cetonas que se indican en el Esquema 10b. El calentamiento bajo condiciones de reflujo de una disolución 0.2 M del EPV **1<sub>en</sub>** en tolueno y en presencia de imidazol (10 mol%) generó los correspondientes policiclos **20/21** en buenos rendimientos, y con predominio del isómero anti en la mayoría de los casos.<sup>[26]</sup> Se generaron 8 familias de quimiotipos policíclicos diferentes a partir de las 8 familias de cetonas mostradas en el Esquema 10b. Las familias de cada quimiotipo estuvieron representadas bien por un único miembro o por varios miembros soportando decoraciones periféricas diversas. De los 8 quimiotipos obtenidos, 3 resultaron conocidos (los provenientes de las dos cetonas acíclicas y de la cetona III), y 5 resultaron nuevos (los resultantes de las cetonas I, II, IV-VI). En conjunto, el proceso dominó toleró diversidad topológica y funcional en el anillo cetónico, pero restringió las posibles geometrías a aquellas derivadas de relaciones carbonilo/olefina 1,4 ó 1,5.

#### a) Propuesta teórica. Dominó con Diels-Alder intramolecular cerrando el proceso



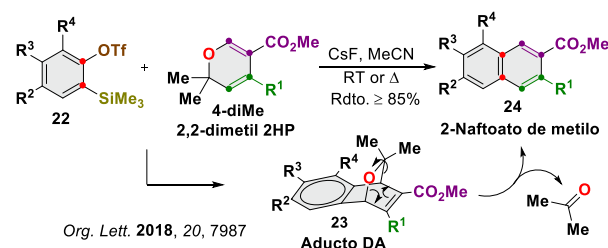
#### b) Implementación experimental



**Esquema 10. Ruta c:** Incorporando una reacción de Diels-Alder intramolecular (IMDA) al proceso dominó. Síntesis de policiclos **20/21**.

### Diels-Alder intermolecular. Procesos Diels-Alder/retro-Diels-Alder (DA/rDA)

La instrumentalización de los DHPs **4** como equivalentes sintéticos de *S-cis* dienos disustituídos con conformación restringida se extendió a procesos DA/rDA<sup>[27]</sup> tal y como se indica en el Esquema 11. La reacción de DA de 2,2-dimetil-2HP (**4-diMe**)<sup>[25]</sup> con arinos formados *in situ* a partir de sus precursores **22** (reacción con CsF) generó los correspondientes aductos de DA **23**, que por extrusión de acetona (reacción de rDA) aromatizaron a los correspondientes 2-naftoatos **24**.<sup>[28]</sup> La reacción es eficiente (con rendimientos superiores al 85% de media), tolerante con el patrón de sustitución tanto del arino como del 2,2-dimetil-2HP, y regioselectiva en los casos de sustitución asimétrica en el arino. En su conjunto, el proceso global puede considerarse una síntesis de 2-naftoatos de metilo **24** mediante una cicloadición formal [2+2+2] regioselectiva de un arino, propiolato de metilo y un alquino terminal.



**Esquema 11.** 2,2-dimetil 2-*H* Piranos como *S-cis* dienos en procesos DA/retro-DA. Cicloadición formal [2+2+2] regioselectiva.

## Conclusiones

En resumen, en este tutorial hemos querido mostrar con el ejemplo de los éteres propargílicos vinílicos, bloques sintéticos multifuncionales, como es posible instrumentalizar la reactividad emergente de la combinación de sus grupos funcionales para el diseño y desarrollo de procesos dominó (cascada) enfocados a la generación de complejidad molecular orientada a la diversidad. El reagrupamiento de Claisen propargílico de estas plataformas inicia un proceso dominó que involucra tres intermedios, cada uno generando, a su vez, un punto de ramificación (diversificación) en el proceso. Ajustando la reactividad de cada uno de estos tres intermedios, hemos demostrado que es posible desarrollar procesos dominó específicos para cada uno de ellos, lo que nos ha permitido ramificar de manera controlada y eficiente el proceso global de construcción molecular. Como ejemplo de máxima generación de complejidad a partir de bloques de construcción estructuralmente simples y sintéticamente accesibles, hemos generado las estructuras policíclicas tipo caja **20/21**, incorporando al menos 6 centros estereogénicos y mostrando una proporción  $C_{\text{sp}3}/C_{\text{total}} \sim 6$ .

Finalmente, pero no menos importante, esperamos que este tutorial haya sido capaz de trasladar a los miembros más jóvenes de la comunidad científica hispano-parlante nuestra pasión por el control de la reactividad química en sistemas

multifuncionales y su instrumentalización para el desarrollo de procesos dominó eficientes.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos PID2021-128047NB-I00 y PDC2022-133706-I00, MCIN/AEI/10.13039/501100011033 y “FEDER una manera de hacer Europa” y “European Union NextGenerationEU/PRTR”, respectivamente.

## Bibliografía

- [1] V. Eschenbrenner-Lux, H. Waldmann, K. Kumar. Domino Reactions in Library Synthesis en *Domino Reactions: Concepts for Efficient Organic Synthesis*; (Ed.: L. Tietz) Wiley-VCH, 2014, Cap. 13, pp. 497-522.
- [2] Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014; pp 497-522. Para una revisión, véase: K. C. Nicolaou, J. S. Chen. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993-3009.
- [3] Para una revisión, véase: D. Tejedor, G. Méndez-Abt, L. Cotos, F. García-Tellado, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 458-471.
- [4] D. Tejedor, S. López-Tosco, G. Méndez-Abt, L. Cotos, F. García-Tellado, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 703-713.
- [5] D. Tejedor, S. Delgado-Hernández, R. Diana-Rivero, A. Díaz-Díaz, F. García-Tellado, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1784-1790.
- [6] La conectividad funcional se refiere al modo en que los grupos funcionales que definen la reactividad molecular se relacionan entre sí. Esta relación puede ser a través de enlace, definida por la conectividad atómica (topología), o a través del espacio, definida por la disposición espacial relativa (geometría).
- [7] Para un ejemplo, véase: T. Sakaguchi, Y. Okuno, Y. Tsutsumi, H. Tsuchikawa, S. Katsumura, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4292-4295.
- [8] En los casos más favorables ( $R^1/R^2/R^3 = Ar$ ), el EPV se obtiene como una mezcla con el 2,4-dienal **3** correspondiente.
- [9] La energía requerida para la versión sigmatrópica de este reagrupamiento es muy elevada (superiores a 50 Kcal/mol), lo que sugiere que otro mecanismo debe estar operativo en este reagrupamiento. De otra manera, una energía de activación tan elevada debería permitir aislar el 3,4-dienal **2**, cosa que no hemos podido corroborar experimentalmente en ningún caso. D. Tejedor, L. Cotos, D. Márquez-Arce, M. Odriozola-Gimeno, M. Torrent-Sucarrat, F. P. Cossío, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18280-18289.
- [10] Para avances recientes en la síntesis de estos heterociclos, véase: D. Tejedor, S. Delgado-Hernández, R. Diana-Rivero, A. Díaz-Díaz, F. García-Tellado, *Molecules* **2019**, *24*, 2904-2919.
- [11] D. Tejedor, S. J. Álvarez-Méndez, J. M. López-Soria, V. S. Martín, F. García-Tellado, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 198-205.
- [12] a) Para su definición, véase: H. C. Klöb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021; b) para una revisión de reacciones click de adición nucleofílica sobre alquinos activados, véase: J. C. Worch, C. J. Stubbs, M. J. Price, A. P. Dove, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 6744-6776; c) para un uso reciente de la reacción hidroxilo-ino en química covalente dinámica, véase: T. Santos, Y. Pérez-Pérez, D. S. Rivero, R. Diana-Rivero, F. García-Tellado, D. Tejedor, R. Carrillo, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8401-8405.
- [13] Para ejemplos seminales, véase: a) J. A. Marshall, E. D. Robinson, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3450-3451. b) A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285-2288. c) T. Schwier, A. W. Sromek, D. M. L. Yap, D. Chernyak, V. Gevorgyan. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9868-9878.
- [14] Para revisiones sobre la síntesis de furanos catalizada por metales, ver: a) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *ARKIVOC* **2007**, *10*, 121-141. b) S. F. Kirsch, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2076-2080. c) R. C. D. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 850-852.
- [15] D. Tejedor, L. Cotos, F. García-Tellado, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4422-4425.
- [16] a) D. Tejedor, L. Cotos, G. Méndez-Abt, F. García-Tellado, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10655-10661; b) D. Tejedor, G. Méndez-Abt, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 428-431.
- [17] D. Tejedor, G. Méndez-Abt, F. García-Tellado, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6582-6587.
- [18] Para otros ejemplos, ver: M. Alajarin, B. Bonillo, M.-M. Ortin, P. Sanchez-Andrada, A. Vidal, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1896-1913.
- [19] D. Tejedor, G. Méndez-Abt, L. Cotos, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3468-3472.
- [20] D. Tejedor, G. Méndez-Abt, L. Cotos, M. A. Ramírez, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3318-3321.
- [21] Aunque los benzoatos no son accesibles por esta ruta, se pueden obtener directamente a partir de las 1,2-dihidropiridinas mediante un proceso de edición molecular. D. Tejedor, M. C. Prieto-Ramírez, M. Ingold, M. Chicón, F. García-Tellado. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2770-2773.
- [22] D. Tejedor, S. Delgado-Hernández, B. Santamaría-Pérez, F. García-Tellado, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 4019-4022.
- [23] D. Tejedor, S. Delgado-Hernández, R. M. Carballo, R. Dapuzo, G. J. Mena-Rejón, F. García-Tellado, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5328-5336.
- [24] D. Tejedor, S. Delgado-Hernández, R. Diana-Rivero, A. Díaz-Díaz, F. García-Tellado, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1784-1790.
- [25] D. Tejedor, S. Delgado-Hernández, R. Diana-Rivero, A. Díaz-Díaz, F. García-Tellado, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1784-1790.
- [26] Solo en el caso de las cetonas tipo I se invirtió la relación de isómeros. D. Tejedor, S. Delgado-Hernández, J. Peyrac, J. González-Platas, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 10048-10052.
- [27] D. L. Boger, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781-793.
- [28] D. Tejedor, A. Díaz-Díaz, R. Diana-Rivero, S. Delgado-Hernández, F. García-Tellado, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7987-7990.