



Universidad de La Laguna

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

**Estudio de la Reacción de Suzuki y su Aplicación a la Síntesis
de Fármacos**

Autor: María Carolina Dias Méndez

Tutor: José Luis Ravelo Socas

Cotutor: Carmen M^a Rodríguez Pérez

Acrónimo	Aclaración
Pd (II)	Paladio con estado de oxidación +2
Pd (0)	Paladio con estado de oxidación 0
L	Ligando unido a la esfera de coordinación del metal
R-X	Haluro de alquilo
Ar-X	Haluro de arilo
R₂Zn	Dialquil-cinc
R-B(OH)₂	Ácido Alquil-borónico
-OTf	Trifluorometansulfonato (grupo protector)
Bu-	Butilo
Ph-	Fenilo
PPh₃	Trifenilfosfina
Pd(PPh₃)₄	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfina) de paladio
NaOEt	Etóxido de sodio
NaOMe	Metóxido de sodio
Hex-	Hexilo
<i>i</i>-Pr-	<i>iso</i> -Propilo
R-BBN	alquil-borabicyclo[3,3,1]nonano
PdCl₂(dppf)	Dicloruro <i>bis</i> -(difenilfosfinoferroceno) de paladio
C₈H₁₇-	Octilo-
THF	Tetrahidrofurano
NaBH₄	Borohidruro de sodio
PdCl₂	Cloruro de Paladio (II)
Pd(OAc)₂	Acetato de Paladio (II)
Pd(acac)₂	<i>bis</i> (acetilacetonato) de Paladio (II)
Pd₂(dba)₃	<i>tris</i> (dibencilidenacetona) dipaladio (0)
Ph₃P=O	Óxido de trifenilfosfina
Ac₂O	Anhídrido acético
Na B(OH)₄	Tetrahidroxiborato de sodio
EtOH	Etanol
B₂(OH)₄	Tetrahidroxidiborano
KHF₂	Bifluoruro de potasio
X-Phos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropyl-bifenilo
Cy-	Ciclohexilo

KOAc	Acetato de potasio
Receptor AT1	Receptor de angiotensina II tipo 1
Tol.	Tolueno
Ph₃CCl	Cloruro de trifenilmetano
DME	1,2-dimetoxietano
THF	Tetrahidrofurano
ARA II	Antagonista de los receptores de angiotensina II
S_N2	Sustitución nucleofílica bimolecular
<i>t</i>-Bu	<i>terc</i> -butilo
Bn-	Bencilo
Boc-	<i>terc</i> -butoxicarbonil (grupo protector)
MeO-	Metoxilo (grupo protector)
CBz-	Benciloxicarbonil (grupo protector)
B₂(NPG)₂	<i>bis</i> (neopentilglicolato) de diboro
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOAc	Acetato de etilo
IBCF	<i>iso</i> -butil cloroformato
NMM	<i>n</i> -metil morfolina
[Pd(<i>t</i>-Bu₃P)crotly]Cl	Cloruro <i>tris</i> (<i>ter</i> butil)fosfino crotil de paladio
CH₃CN	Acetonitrilo
<i>p</i>-Tol –SO–CH₂-	Metil, <i>para</i> (toluil) sulfóxido
S-Phos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo
Pd(<i>dba</i>)₂	<i>bis</i> (<i>dib</i> encilidenacetona) de paladio
TBS-	<i>terc</i> -butildimetilsililo (grupo protector)
TES-	Trietilsililo (grupo protector)
Et₃N	Trietilamina
DMAP	Dimetilaminopiridina
B₂Pin₂	<i>bis</i> (pinacolato) de diboro
TIOEt	Etóxido de talio
TBDPS-	<i>terc</i> -butildifenilsililo (grupo protector)
MOM-	<i>para</i> -metoximetilo (grupo protector)
PMB-	<i>para</i> -metoxibencilo (grupo protector)
DMF	Dimetilformamida

Abstract

Transition metal catalyzed cross coupling reactions have proven to be one of the simplest and most widely used forms in Organic Synthesis for carbon-carbon bond formation. In particular, the Suzuki reaction whose purpose is the palladium-catalyzed cross-coupling of boronic acids or derivatives thereof, with alkyl or aryl halides or pseudohalides, has achieved great relevance in research worldwide, especially in the pharmaceutical and chemical industries.

The objective of this work is to carry out an updated review of the Suzuki reaction, as well as to deepen its mechanism and scope, and study its usefulness in drug synthesis.

The fact that the Suzuki reaction is so efficient and selective is thanks to the palladium catalysts. In addition, it should be noted as relevant fact that the stereochemistry present in the coupling alkyl or aryl groups is preserved and that it admits the presence of various functional groups, which indicates the great versatility of the reaction.

The application of this reaction has been studied in depth in the synthesis of drugs such as antihypertensive drugs, anticancer drugs, antibiotics, among others.

Resumen

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición han demostrado ser una de las formas más simples y a su vez más empleadas en la Síntesis Orgánica para la formación de enlaces carbono- carbono. En concreto, la reacción de Suzuki cuyo propósito es el acoplamiento cruzado catalizado por paladio de ácidos borónicos o derivados de estos, con haluros o pseudohaluros de alquilo ó arilo, ha logrado una gran relevancia en investigación a nivel mundial, especialmente en industrias farmacéuticas y químicas.

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión actualizada de la reacción de Suzuki, así como profundizar en el mecanismo y alcance de ésta, a la vez que estudiar su utilidad en la síntesis de fármacos. El hecho de que la reacción de Suzuki sea tan eficaz y selectiva, es gracias a los catalizadores de paladio. Además, se debe destacar como hechos relevantes que la estereoquímica presente en los grupos alquilo ó arilo que se acoplan se conserva y que admite la presencia de diversos grupos funcionales, lo que indica la gran versatilidad de la reacción.

Se ha profundizado en la aplicación de esta reacción en la síntesis de fármacos como antihipertensivos, anticancerígenos, antibióticos, entre otros.

Índice

1. Introducción	6
2. Objetivos	7
3. Antecedentes históricos	8
4. Mecanismo de la Reacción de Suzuki	10
5. Aplicación a la síntesis de fármacos	14
5.1. Antihipertensivos	15
5.1.1. Valsartán	15
5.1.2. Losartán	16
5.1.3. Telmisartán	17
5.2. Antibióticos	19
5.2.1. Arilomicina	19
5.2.2. Vancomicina	21
5.2.3. Tiacumicina B	23
5.3. Anticancerígenos	24
5.3.1. Diazonamida A	25
5.3.2. Sorafenib	26
5.3.3. Gymnocina A	27
6. Conclusiones	29
7. Bibliografía	30

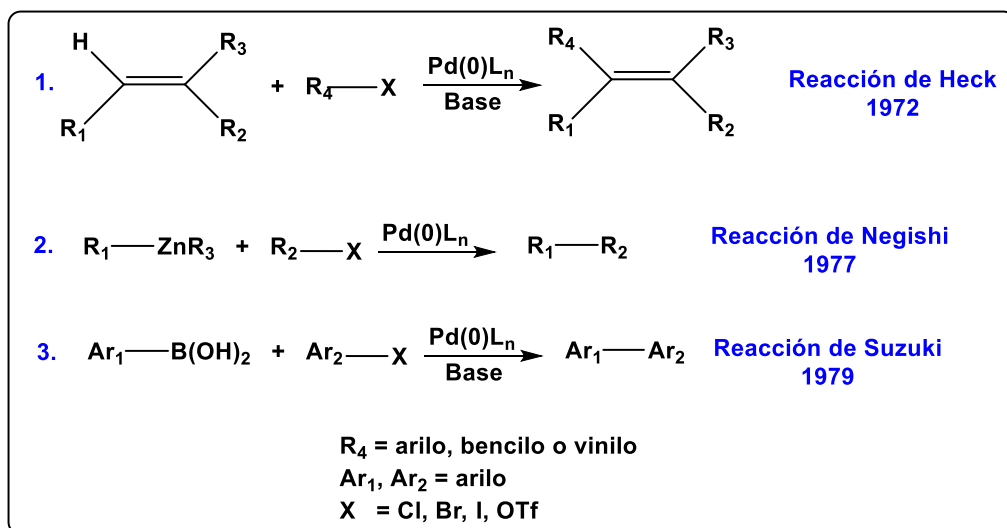
1. Introducción.

Uno de los procesos más importantes en Química Orgánica y que ha permitido la evolución de la Síntesis Orgánica moderna, son las reacciones de formación de enlaces carbono-carbono, con especial interés en los enlaces entre átomos de carbono insaturados,¹ cuyo objetivo era difícil de conseguir por métodos clásicos. Sin embargo, la aparición de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio ha sido clave en lograr la formación de estructuras complejas, productos naturales de elevada actividad y compuestos de enorme interés farmacológico.²

La reacción de acoplamiento cruzado o cross-coupling, consiste en la reacción de un nucleófilo orgánico (generalmente un compuesto organometálico) con un electrófilo orgánico (generalmente un halogenuro de alquilo, arilo o vinilo) catalizada por un complejo de un metal de transición para proporcionar el producto de acoplamiento.³

Cabe destacar que dentro de los metales de transición el paladio es el más utilizado, debido a su selectividad, desarrollo y elevada actividad catalítica. Los complejos de paladio pueden catalizar numerosas reacciones, con una variedad de propiedades, entre ellas, su versatilidad y estabilidad (al aire, humedad, así como también los ácidos), tolerancia, baja toxicidad, selectividad y su enantioselectividad.⁴ Así mismo, las reacciones orgánicas llevadas a cabo por paladio pueden realizarse en presencia de numerosos grupos funcionales, tales como carbonilo o hidroxilo, lo que permite realizarlas sin utilizar grupos protectores.⁵ De hecho, predomina aún más su empleo puesto que a pesar de ser un metal noble, su coste es relativamente barato en comparación con otros metales de transición.

Gracias al importante impacto que han tenido estas reacciones en la práctica de la Síntesis Orgánica, así como a los numerosos estudios realizados en este campo y a la gran relevancia de los mismos, ha dado lugar a que en el 2010 se le otorgara el Premio Nobel de Química conjuntamente a los Profesores Richard Heck, Akira Suzuki y Ei-ichi Negishi,⁶ consiguiendo que cada una de las reacciones llevaran sus nombres.



Esquema 1. Reacciones originales de Heck, Negishi y Suzuki

Estas reacciones de acoplamiento cruzado se han convertido en una herramienta imprescindible como solución a numerosos problemas surgidos en la síntesis de determinados compuestos de gran valor estratégico. Se trata de una metodología en constante evolución, ya que el objetivo de la misma es lograr llevar a cabo los procesos en condiciones más sostenibles.

2. Objetivos.

- Revisión bibliográfica actualizada de la reacción de Suzuki.
- Conocer el mecanismo y alcance de dicha reacción.
- Valorar su utilidad en la Síntesis de compuestos de interés farmacológico.

3. Antecedentes históricos.

Una de las reacciones más utilizadas y de gran importancia en la formación de enlaces carbono-carbono es la reacción de Suzuki-Miyaura. Tiene como objetivo el acoplamiento cruzado, catalizado por paladio, de ácidos borónicos o derivados como trifluoroboratos de potasio y ésteres borónicos, con haluros o pseudohaluros orgánicos. Esta reacción permitió inicialmente obtener sistemas biarílicos con elevados rendimientos, ampliándose posteriormente a sistemas alquínilo, alquénilo y alquilo.^{7,8}

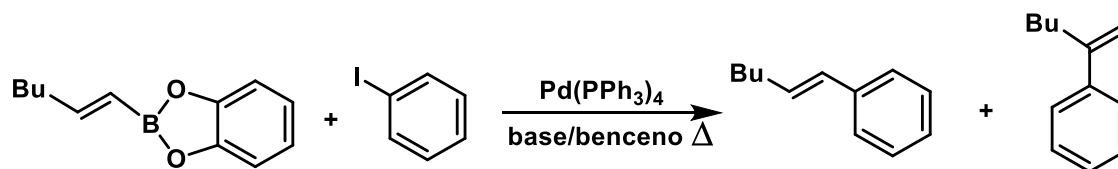
Este método predomina frente a otros, dado que posee grandes ventajas: fácil disponibilidad de reactivos, condiciones de reacción suaves y elevado rendimiento, posibilidad de realizarla en condiciones acuosas, en fase heterogénea ó “one-pot”, tolerancia de distintos grupos funcionales, alta regio- y estereoselectividad, efectos estéricos insignificantes, se utilizan cantidades catalíticas de paladio, estabilidad al agua de los organoboranos y seguridad desde el punto de vista medioambiental, facilidad de separación de los subproductos sobrantes.

El primer investigador que trabajó con compuestos alquilboros fue el Profesor Negishi en 1978, observando que un alquínilbora se acoplaba con un haluro orgánico en presencia de paladio cero, pero abandonó esta línea por el acoplamiento en presencia de complejos de cinc.⁹

Un año más tarde, el Profesor Suzuki retomó esta línea de investigación y la desarrolló, demostrando que era acertada para la obtención de enlaces carbono-carbono, dado que ciertos organoboranos en medio básico podían acoplarse con haluros de arilo o vinilo.¹⁰

En estos procesos tenía lugar una transmetalación que facilitaba la transferencia del grupo orgánico desde el boro hacia el paladio, gracias a la activación del organoborado por la base.

Los primeros ejemplos sintéticos fueron de acoplamientos entre vinil-boranos y haluros de arilo, los cuales transcurrían con rendimientos cuantitativos en presencia de base y cantidades catalíticas de Pd(0), obteniéndose vinil-arenos.



Base	Tiempo	Rendimiento	Proporción
Ninguna	6 hr	0	---
NaOEt	2 hr	100%	100 : 0
NaOMe	2 hr	100%	100 : 0
NaOH	2 hr	100%	100 : 0

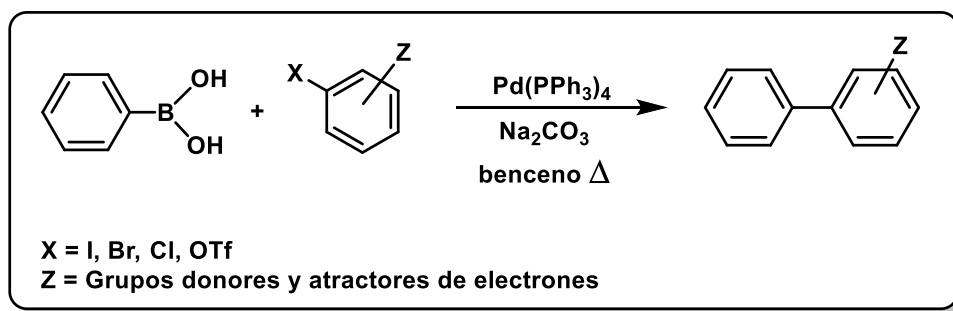
Esquema 2. Primera propuesta de la reacción de Suzuki

Cuando el acoplamiento se producía entre vinil-boranos y haluros de vinilo en condiciones similares se obtenían dienos conjugados con excelentes rendimientos, de manera estereo y regioselectiva.¹¹

Borano	Haluro	Producto	Rendimiento (pureza)
			86% (98%)
			86% (98%)
			87% (>99%)
Condiciones de reacción: Pd(PPh ₃) ₄ , NaOEt, Benceno, Δ 2 hr.			

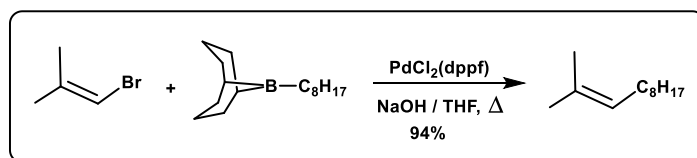
Tabla 1. Primeros acoplamientos para obtener dienos regioselectivamente

Los primeros acoplamientos de haluros de arilo con cobre y a alta temperatura llevados a cabo por Ullmann, sólo se utilizaban para obtener compuestos simétricos, dado que cuando se intentaba acoplar haluros diferentes se obtenían mezclas. Sin embargo, al utilizar el acoplamiento de Suzuki, la reacción se producía con excelentes rendimientos y selectividad bajo condiciones heterogéneas.¹²



Esquema 3. Primer acoplamiento de Suzuki de biarilos

Poco tiempo después, la reacción también se aplicó a alquil-boranos, produciéndose con excelentes rendimientos cuando se utilizaba un catalizador de paladio (II) más complejo, siendo necesario un alquil-borano más impedido estéricamente tipo R-BBN.¹³



Esquema 4. Reacción de Suzuki utilizando alquil-boranos

Gracias a la reacción de Suzuki-Miyaura, la síntesis de una gran diversidad de compuestos orgánicos ha sido posible, centrándose no solo en acoplamientos Csp^2 - Csp^2 sino más allá, Csp^2 - Csp^3 y Csp^3 - Csp^3 .

4. Mecanismo de la Reacción de Suzuki.

El paladio es un elemento de transición que posee 10 electrones en su capa de valencia ($5s^24d^8$), por lo que necesita coordinarse con ligandos que le cedan 8 electrones, para adquirir la configuración de gas noble ($s^2p^6d^{10}$).

Los complejos de paladio utilizados en síntesis orgánica como catalizadores son de dos tipos: sales de paladio (II) y complejos de paladio (0), siendo más estables los primeros. Por lo que aquellas reacciones que requieran paladio (0), deben formar el complejo activo “in situ”, por reducción de un complejo de paladio (II) con NaBH_4 o con las fosfinas.

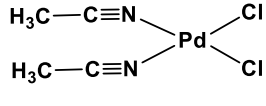
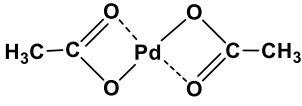
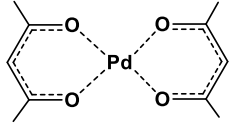
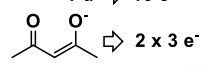
Los complejos de Pd(II):		
PdCl ₂ disuelto en acetonitrilo	Pd(OAc) ₂ soluble en disolventes orgánicos	Pd(acac) ₂ soluble en disolventes orgánicos
		
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Pd ⇌ 10 e⁻ CH₃-C≡N ⇌ 2 x 2 e⁻ Cl ⇌ 2 x 1 e⁻ <hr style="border-top: 1px dashed red;"/> Pd(CH₃-C≡N)₂Cl₂ ⇌ 16 e⁻ </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Pd ⇌ 10 e⁻ CH₃-COO⁻ ⇌ 2 x 3 e⁻ <hr style="border-top: 1px dashed red;"/> Pd(OAc)₂ ⇌ 16 e⁻ </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Pd ⇌ 10 e⁻  ⇌ 2 x 3 e⁻ <hr style="border-top: 1px dashed red;"/> Pd(acac)₂ ⇌ 16 e⁻ </div>

Tabla 2. Catalizadores de paladio(II) más habituales

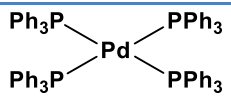
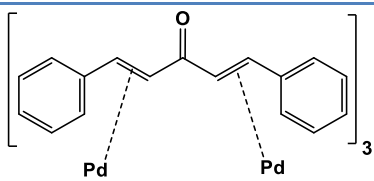
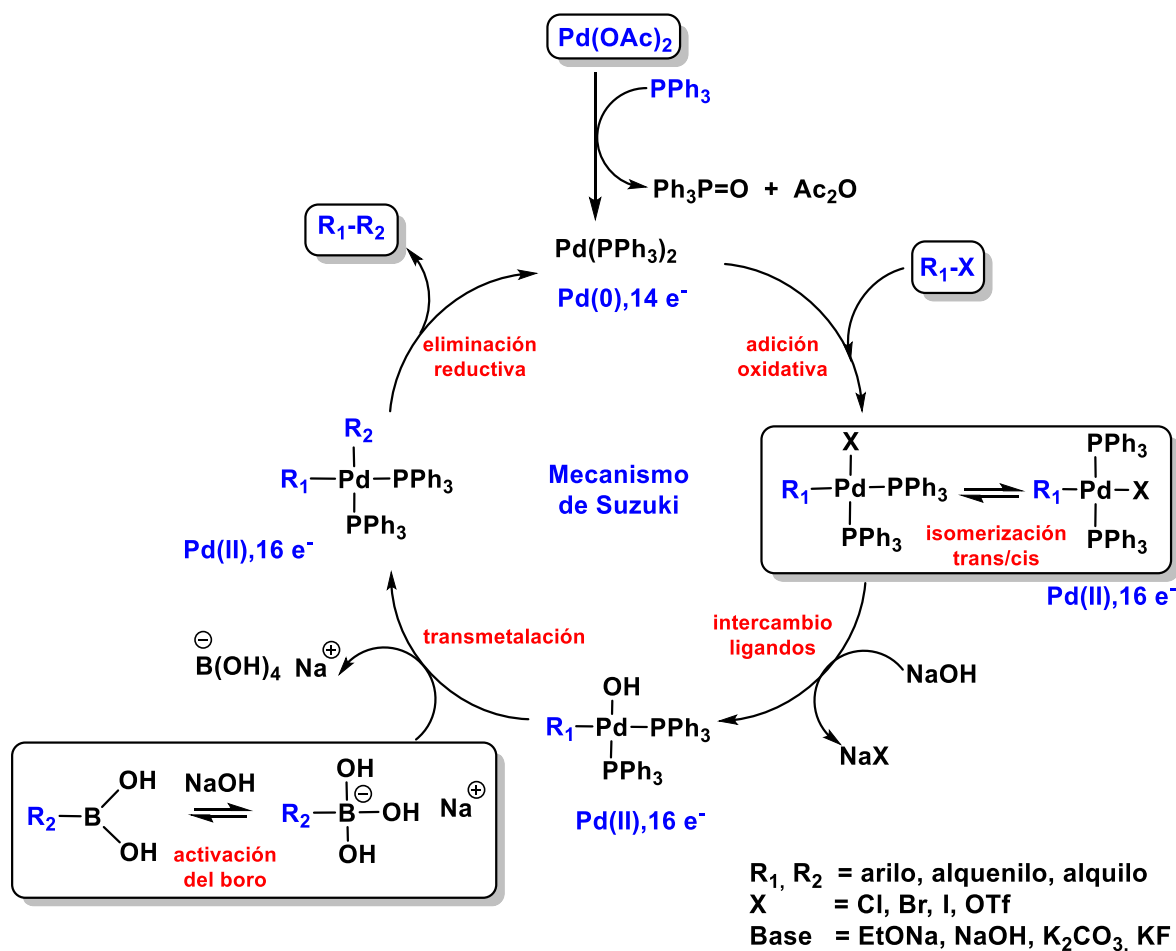
Los complejos de Pd(0):	
Tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio(0), Pd(Ph ₃ P) ₄	Tris-(dibencilidenacetona) dipaladio(0), Pd ₂ (dba) ₃
	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Pd ⇌ 10 e⁻ Ph₃P ⇌ 4 x 2 e⁻ <hr style="border-top: 1px dashed red;"/> Pd(Ph₃P)₄ ⇌ 18 e⁻ </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Pd ⇌ 10 e⁻ dba ⇌ 3 x 2 e⁻ <hr style="border-top: 1px dashed red;"/> Pd₂(dba)₃ ⇌ 16 e⁻ </div>

Tabla 3. Catalizadores de paladio(0) más habituales

El ciclo catalítico consta de 4 reacciones bien diferenciadas: la adición oxidativa, el intercambio de ligandos, la transmetalación y la eliminación reductiva.¹⁴ Partiendo de un producto comercial, como es el acetato de paladio, *precatalizador* que genera *in situ* el verdadero catalizador mediante una reacción de oxido-reducción, es decir, el Paladio en estado de oxidación +2 se reduce a Pd(0) gracias a la trifenilfosfina, siendo éste el que inicia el ciclo mecanístico, ya que el complejo formado tiene 14 electrones de valencia y es extremadamente reactivo.

La adición oxidativa es una de las etapas determinantes de la velocidad de reacción, dicho proceso permite la incorporación de un electrófilo R₁-X (R₁ = arilo, alqueno o alquilo y X = cloro, bromo, yodo o trifluorometansulfonato) para formar un intermedio de Pd (II). La reactividad relativa decrece en el orden I > OTf > Br >> Cl.



Esquema 5. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de Suzuki

El intermedio de Pd (II) de 16 electrones formado, permite la isomerización *trans/cis*. Siendo el estereoisómero *cis*, el que está favorecido para dar lugar al intercambio de ligandos, el ión halogenuro es desplazado por la base (NaOH, EtONa, K₂CO₃, KF), generando un alcóxido de organopaladio (R-Pd-OR) o hidróxido de organopaladio (R-Pd-OH), dependiendo de la base que se emplee.

En la siguiente etapa del ciclo, es importante el uso de un boronato sódico, puesto que éste activa el complejo de paladio, favoreciendo la reacción de transmetalación, el grupo arilo, alquilo o alquenilo se transfiere del boronato al paladio sustituyendo al grupo hidroxilo o alcóxido, adicionado en el paso anterior.¹⁵ Los organoboros presentan baja nucleofilia debido al carácter covalente del enlace carbón-boro, por lo que es imprescindible el uso de una base para la obtención del boronato, el cual favorece el proceso de transmetalación.

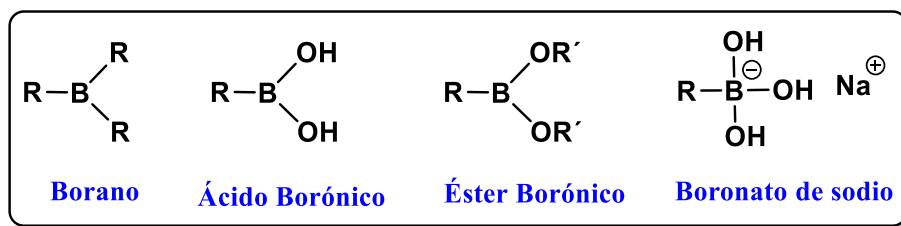
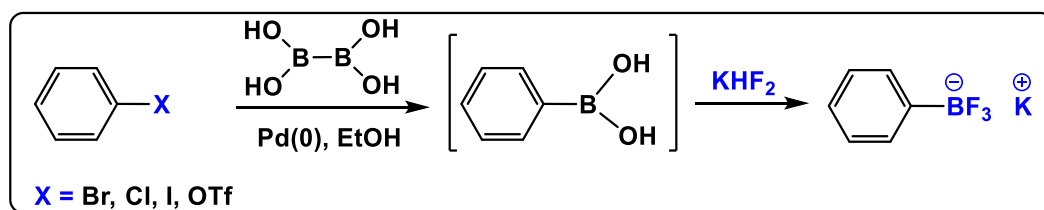


Figura 1. Derivados de boro más habituales

Por último, se produce la eliminación reductiva obteniéndose el producto de acoplamiento deseado y regenerando el catalizador.

Los organoboranos utilizados para esta reacción son fácilmente accesibles por hidroboração de alquenos y alquinos, o por borilación de haluros de arilo con tetrahidroxidiborano en presencia de Paladio(0), método simple utilizado por el grupo de Molander.¹⁶



Esquema 6. Reacción de formación de boronatos de Molander

En este proceso, el ácido borónico se forma *in situ* a partir del haluro correspondiente, que al extraer en presencia de bifluoruro de potasio genera el boronato potásico, sal muy estable. El Paladio(0) necesario para la borilación se genera en el medio de reacción cuando se adicionan ligandos de fosfina voluminosos, como el XPhos.

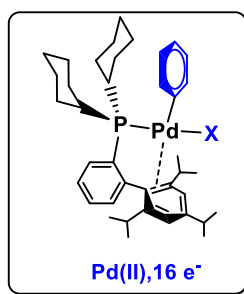
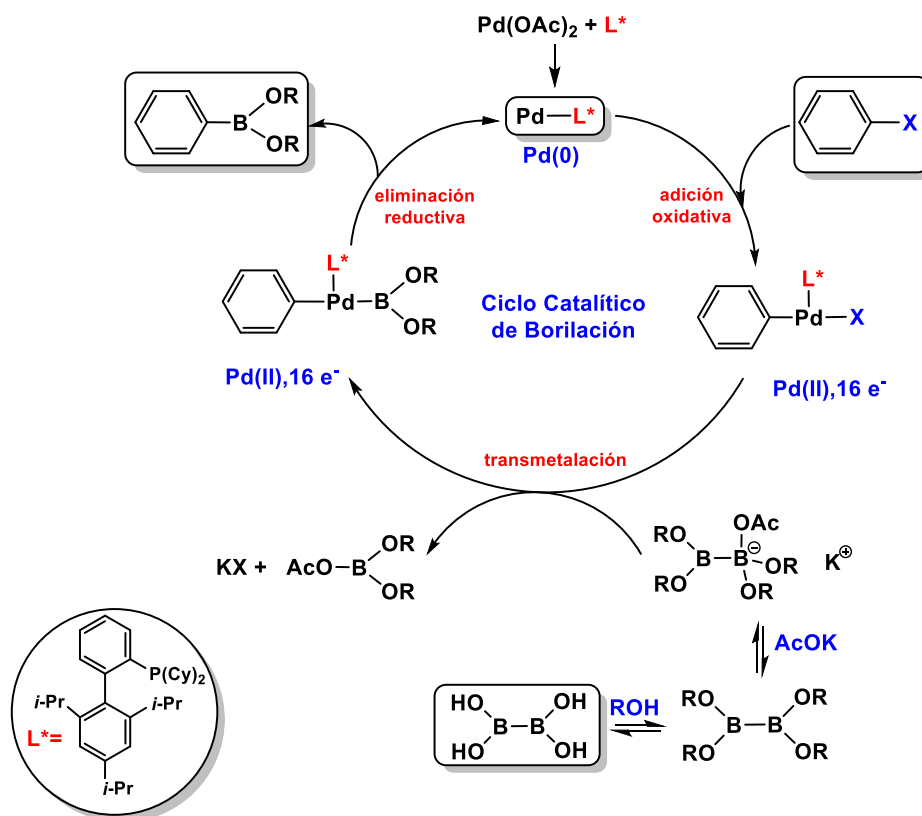


Figura 2. Complejo de Pd(II) con X-Phos

La borilación sigue un ciclo catalítico análogo a la reacción de Suzuki (ver figura). Se debe destacar que en esta reacción, la estereoquímica de los grupos alquilo ó alquenilo situados en el organoboro o en el electrófilo de partida se retiene en el producto final, por lo que se trata de una reacción muy versátil, de ahí que exista un interés generalizado en las aplicaciones de este acoplamiento.



Esquema 7. Ciclo catalítico propuesto para la borilación

5. Aplicación a la Síntesis de Fármacos.

El estudio de la reacción de Suzuki ha supuesto un gran impacto en la industria farmacéutica y en medicina, siendo una potente herramienta en la búsqueda de nuevos fármacos, estructuras moleculares, productos naturales y compuestos de interés biológico y farmacológico, con el fin de generar un nuevo enfoque en el tratamiento de enfermedades que hasta la fecha eran difíciles de combatir.

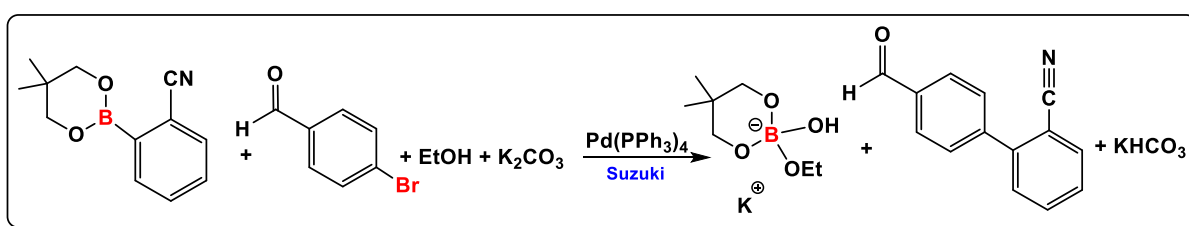
5.1 Antihipertensivos:

La hipertensión arterial es una patología crónica considerada como una de las principales causas de enfermedad cardiovascular, en la cual los vasos sanguíneos poseen una tensión constantemente elevada, lo que puede desencadenar un daño de estos, así como también la aparición de una serie de enfermedades.¹⁷

5.1.1. Valsartán:

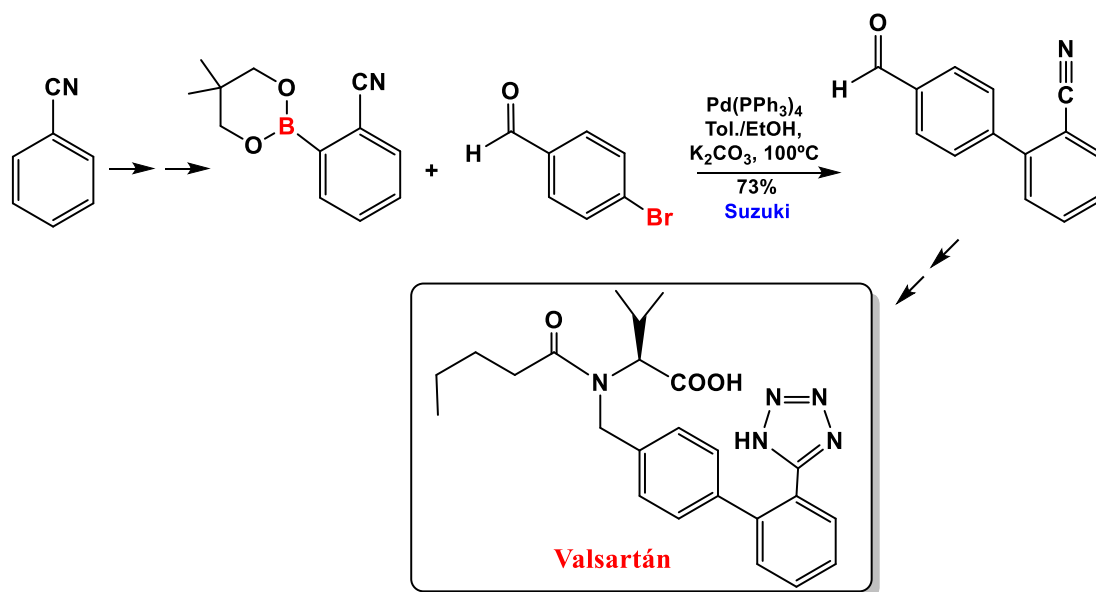
A final de 1980, se comercializaron algunos ARA II, como el Valsartán, el cual pertenece a una clase terapéutica conocida como los sartanes,¹⁸ muy utilizados y eficaces puesto que ayudan a tratar la presión arterial alta y la insuficiencia cardiaca congestiva. Además, inhibe de forma selectiva los efectos de la angiotensina II en el subtipo de receptor AT1, que es el responsable de la mayoría de las acciones conocidas de la angiotensina II.¹⁹ Fue comercializado por Novartis bajo la presentación comercial Diovan®.

La mayoría de los sartanes tienen una estructura común, se trata de una unidad de bifenilo. La síntesis de este tipo de sustratos había presentado una gran dificultad debido al bajo rendimiento, hasta que se utilizó el acoplamiento de Suzuki. Este tenía lugar entre un éster borónico y el p-bromobenzaldehído, en presencia de carbonato de potasio en una mezcla tolueno/etanol y utilizando cantidades catalíticas de Pd(PPh₃)₄.



Esquema 8. Síntesis del núcleo del Valsartán

Partiendo de benzonitrilo comercial se prepara fácilmente el éster borónico, el cual se acopla en las condiciones anteriormente citadas con buen rendimiento,²⁰ obteniéndose el compuesto bifenílico, núcleo básico de toda la familia de los sartanes, modificaciones posteriores nos conducen al Valsartán.



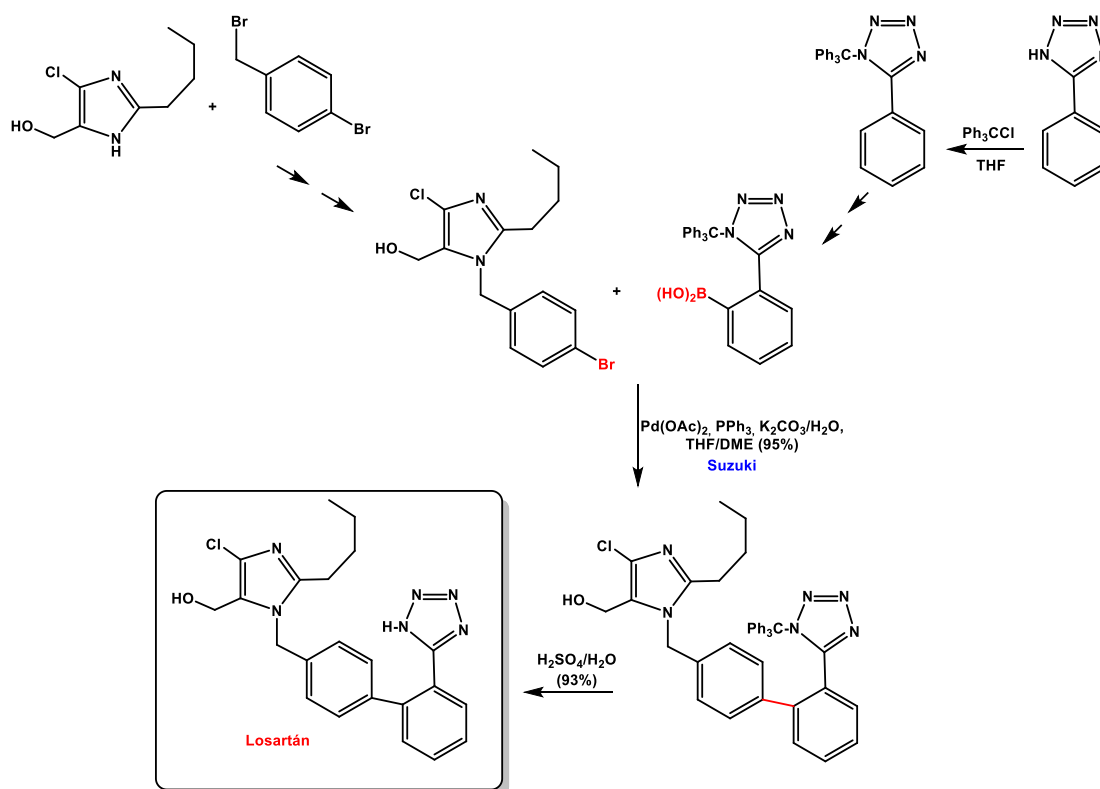
Esquema 9. Síntesis del Valsartán

5.1.2. Losartán:

Es el primer ARA disponible por vía oral.²¹ Su objetivo es reducir la presión arterial. En cuanto a su mecanismo de acción, se produce una reducción de los efectos de la angiotensina II, puesto que bloquea selectivamente el receptor AT1.

Cabe destacar, que el losartán pertenece a la familia de los imidazoles, dado que en este caso el grupo benzonitrilo ha sido sustituido por fenil-tetrazol.²² El paso clave en la síntesis es el acoplamiento arilo-arilo cuya reacción permite obtener el agrupamiento bifenilo. Al igual que en el caso anterior, se emplea la reacción de Suzuki para la síntesis de este sistema.

El acoplamiento de Suzuki se realiza empleando como pre-catalizador el acetato de paladio $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, el cual se reduce in situ a paladio(0) en presencia de un exceso de trifenilfosfina, utilizando como disolvente 1,2-dimetoxietano, entre un derivado del bromobenceno y el ácido borónico del fenil-tetrazol,²³ con excelente rendimiento.



Esquema 10. Síntesis del Losartán

5.1.3. Telmisartán:

Es un antihipertensivo no peptídico de tipo ARA II. Destaca por su elevada unión a proteínas plasmáticas, así como por una vida media larga, rápida absorción vía oral y dosis diaria baja. En el mercado se comercializa bajo el nombre de Micardis® y además de la hipertensión, proporciona beneficios contra el daño vascular y renal causado por diabetes y enfermedades cardiovasculares.²⁴

El Telmisartán, a diferencia de los sartanes anteriores, no contiene en su estructura la unidad de fenil-tetrazol, sino un núcleo difenil-imidazol. Este se ha obtenido mediante la reacción de Suzuki, por una estrategia convergente que implica el ensamblaje de tres subunidades principales: dos fenil-imidazoles sustituidos diferencialmente y un ácido bifeníl-2-carboxílico.

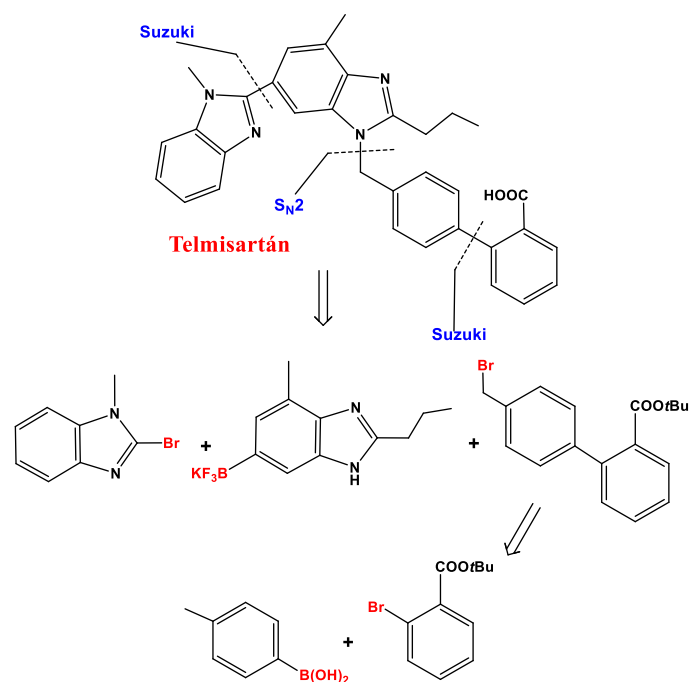
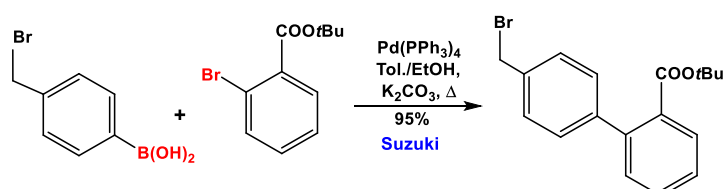


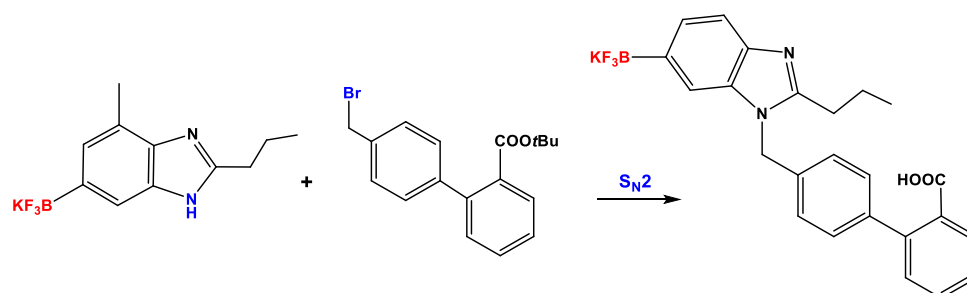
Figura 3. Retrosíntesis del Telmisartán

La primera reacción de acoplamiento de Suzuki ocurre entre el ácido fenil-borónico adecuadamente sustituido y el 2-bromobenzoato de t-butilo, obteniéndose el sistema bifenílico con un rendimiento muy elevado.²⁵



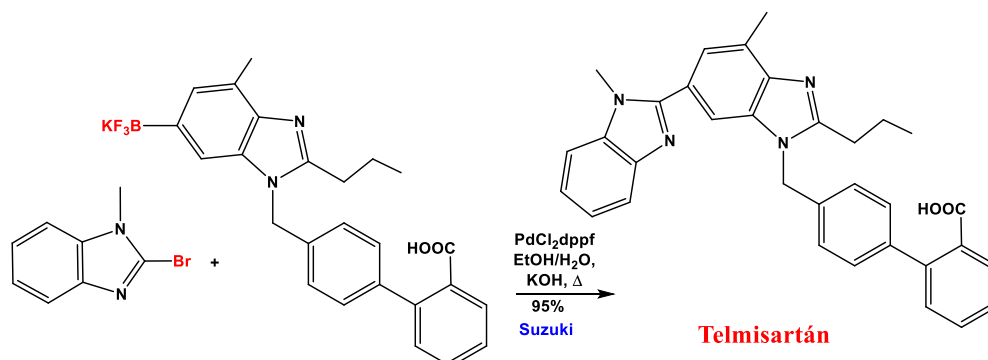
Esquema 11. Primer acoplamiento de Suzuki

Posterior sustitución nucleofílica promovida por el derivado del fenil-imidazol da lugar al boronato-tetracíclico adecuado para llevar a cabo una segunda reacción de acoplamiento de Suzuki.



Esquema 12. Síntesis del boronato

El acoplamiento del boronato tetracíclico con el bromo fenil-imidazol utilizando como catalizador el $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, ocurre con un rendimiento impensable hasta el momento.



Esquema 13. Segundo acoplamiento de Suzuki en la síntesis del Telmisartán

5.2 Antibióticos:

Recientemente, ha ido aumentando la necesidad de descubrir nuevos agentes antimicrobianos con nuevos mecanismos de acción, que sean seguros y eficaces con el fin de reducir notablemente la mortalidad por infecciones bacterianas. Sin embargo, el uso excesivo e indebido de estos mismos ha generado la aparición y la propagación de resistencias bacterianas a múltiples fármacos.²⁶

5.2.1 Arilomicina:

En 2002, se aisló una nueva clase de productos naturales, las arilomicinas, de la cepa *Streptomyces Tü 6075* y se demostró que inhiben el crecimiento de varias bacterias Grampositivas. Estudios posteriores demostraron que su actividad antibiótica resulta de la inhibición de la peptidasa de señal de tipo I bacteriana (SPase), una serina proteasa esencial requerida para procesar las preproteínas unidas a la superficie celular.²⁶

Se ha demostrado que las arilomicinas pueden ser tan potentes como el antibiótico contra el *Staphylococcus epidermidis*, una bacteria grampositiva, anaerobia facultativa, la cual forma parte de la microbiota normal humana.²⁷

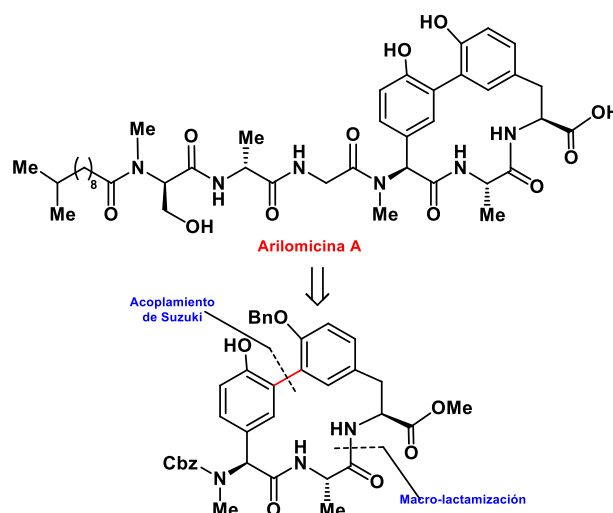
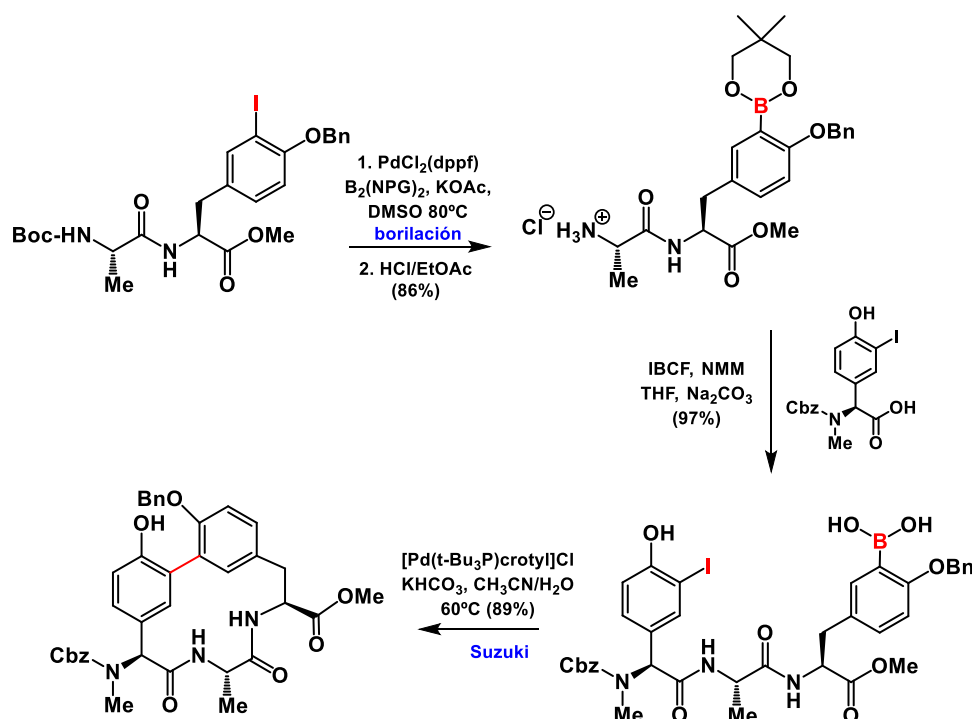


Figura 4. Retrosíntesis del núcleo de la Arilomicina

Hay dos series relacionadas de arilomicinas: A y B. La estructura central de ambas series de compuestos consisten en un macrociclo tripéptido con una unidad biarilo, entre un residuo de hidroxifenilglicina y un residuo de tirosina.²⁸ El mecanismo de acción que muestran ha atraído el interés de los químicos sintéticos en el desarrollo de nuevos antibióticos basados en el núcleo de arilomicina.



Esquema 14. Síntesis del núcleo de la Arilomicina

A partir del adecuado yoduro de arilo, y mediante la borilación de Molander se obtiene con excelente rendimiento el sintón, que transformado en su correspondiente amida, da lugar al sustrato sobre el que realizar la reacción de Suzuki intramolecular con elevado rendimiento, paso esencial para el núcleo de las Arilomicinas, impensable por otra metodología, que implica la formación de una macrolactama.²⁹

5.2.2 Vancomicina:

Es un antibiótico glucopéptido derivado del microorganismo *Nocardia orientalis*. Se emplea para el diagnóstico hospitalario y en el tratamiento de infecciones debidas a estafilococos resistentes a la meticilina, *Corynebacterium jeikeium* y cepas resistentes a múltiples *Streptococcus pneumoniae*. La vancomicina es un tratamiento alternativo a los beta-lactámicos (antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular como las penicilinas) en el tratamiento de infecciones graves producidas por microorganismos grampositivos, como los abscesos cerebrales, endocarditis bacteriana, infecciones óseas, meningitis, septicemia, cuando la alergia impide el uso de esos antibióticos.³⁰

Si se estudia el núcleo central de la Vancomicina, se puede observar de que se trata de tres anillos macrolactámicos pegados: el A-B, el C-O-D y el D-O-E, lo cual dificulta enormemente su obtención sintética.

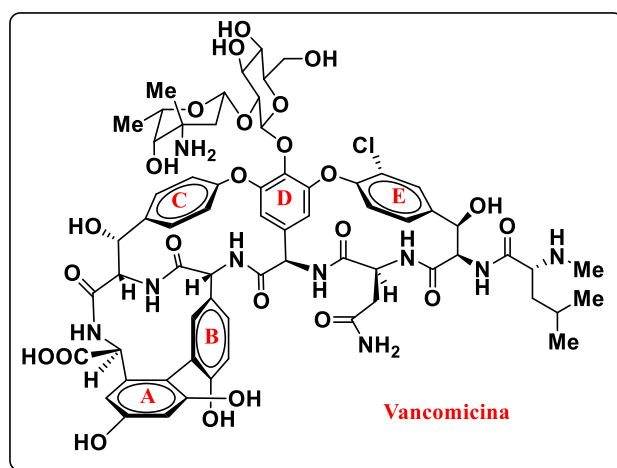
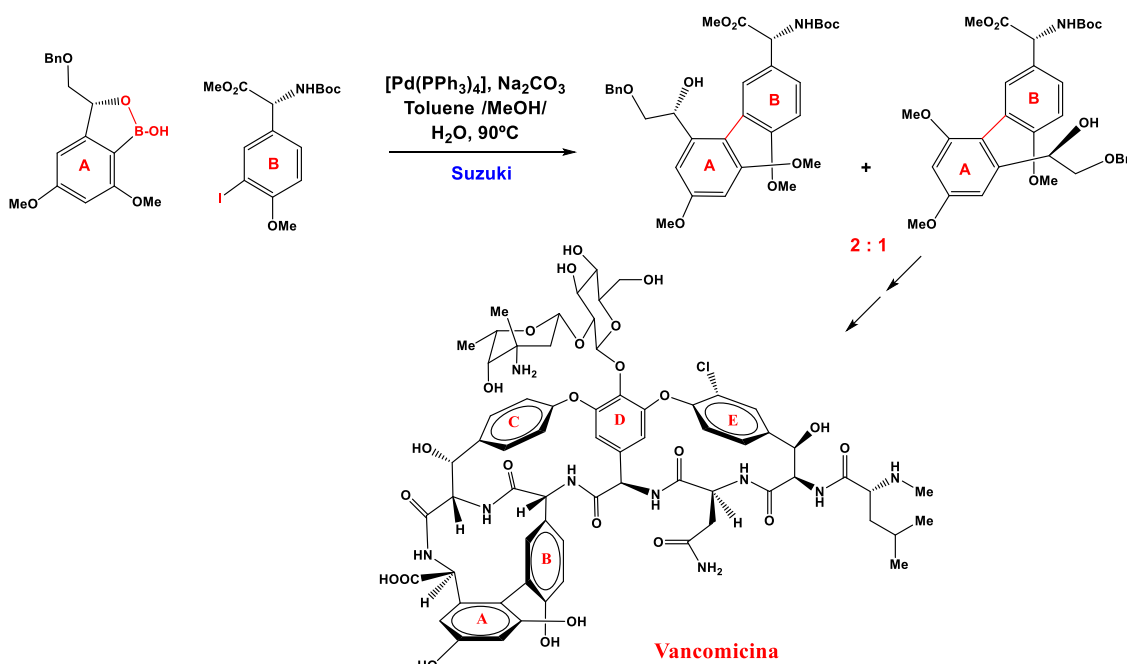


Figura 5. Vancomicina

La síntesis del núcleo de la vancomicina fue lograda por el grupo del Profesor Nicolaou. Una vez obtenido el núcleo macrolactámico central C-O-D mediante métodos sintéticos convencionales, la única forma de construir el anillo macrolactámico inferior

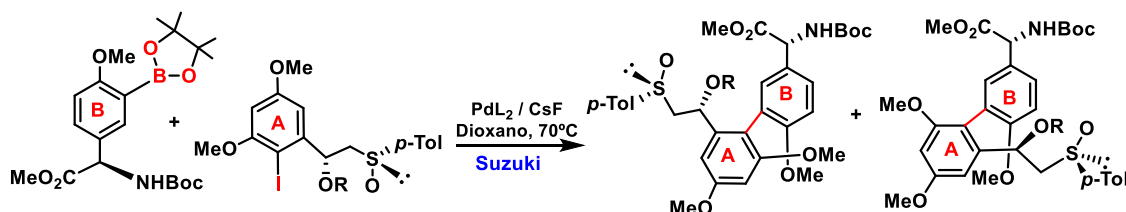
A-B, fue obtener el sistema biarílico mediante un acoplamiento de Suzuki, dado que la estructura de este sistema facilitaba el proceso de formación de la macrolactama inferior.

El acoplamiento de Suzuki entre los adecuados yoduro de arilo y arilboronato fue logrado con éxito utilizando paladio cero y carbonato potásico en un sistema bifásico de disolventes, para proporcionar una mezcla 2:1 de los dos atropoisómeros, con un rendimiento del 80%.³¹



Esquema 15. Síntesis del núcleo de la Vancomicina

Posteriormente, fue obtenido el sistema biarílico A-B mediante un acoplamiento de Suzuki atropo-diastereoselectivo, utilizando un auxiliar sobre el haluro de arilo, un β -hidroxi sulfóxido quiral, soslayando así el problema de la selectividad.³²



Borano:Iodado	Pd/Ligando	Tiempo	Rendimiento	Diastereoselección
2 : 1 (R=OAc)	Pd(OAc) ₂ /S-Phos	2 hr	65%	>> 98 : 2
2 : 1 (R=OAc)	Pd(dba) ₂ /S-Phos	2 hr	69%	>> 98 : 2
2 : 1 (R=OMe)	Pd(OAc) ₂ /S-Phos	2 hr	68%	85 : 15
2 : 1 (R=OMe)	Pd(dba) ₂ /S-Phos	2 hr	71%	85 : 15

Esquema 16. Acoplamiento de Suzuki atropo-diastereoselectivo

5.2.3 Tiacumicina B:

La Tiacumicina B, conocida como Fidaxomicina y Lipiarmicina A3, constituye un antibiótico macrólido utilizado para el tratamiento de infecciones por *Clostridium difficile*, responsables de un número significativo de infecciones hospitalarias y la causa más frecuente de infecciones diarreicas nosocomiales en el mundo. La unión de la Tiacumicina B, evita la formación del complejo abierto de ARN polimerasa y el inicio de la transcripción. Se demostró su actividad contra *Mycobacterium tuberculosis*, incluidas las cepas resistentes a los medicamentos, lo que implica un mayor interés por esta clase de antibióticos.³³

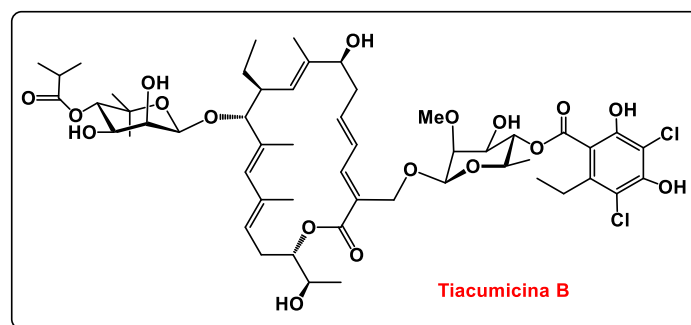


Figura 6. Tiacumicina B

La síntesis del núcleo macrolactónico se logra mediante reacción intramolecular de Suzuki, paso altamente eficaz, en este caso promovida por etóxido de talio como base.³⁴

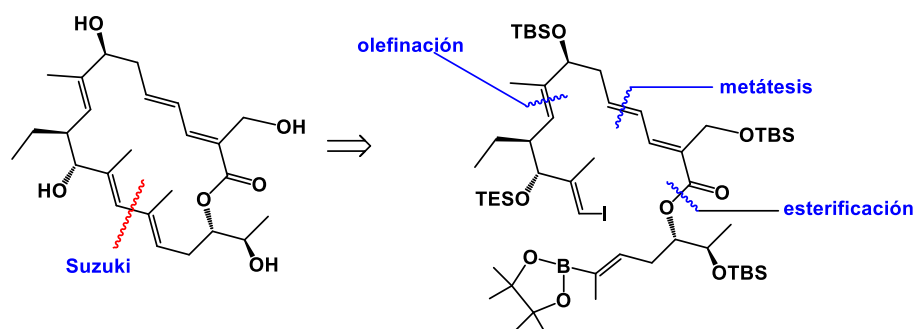
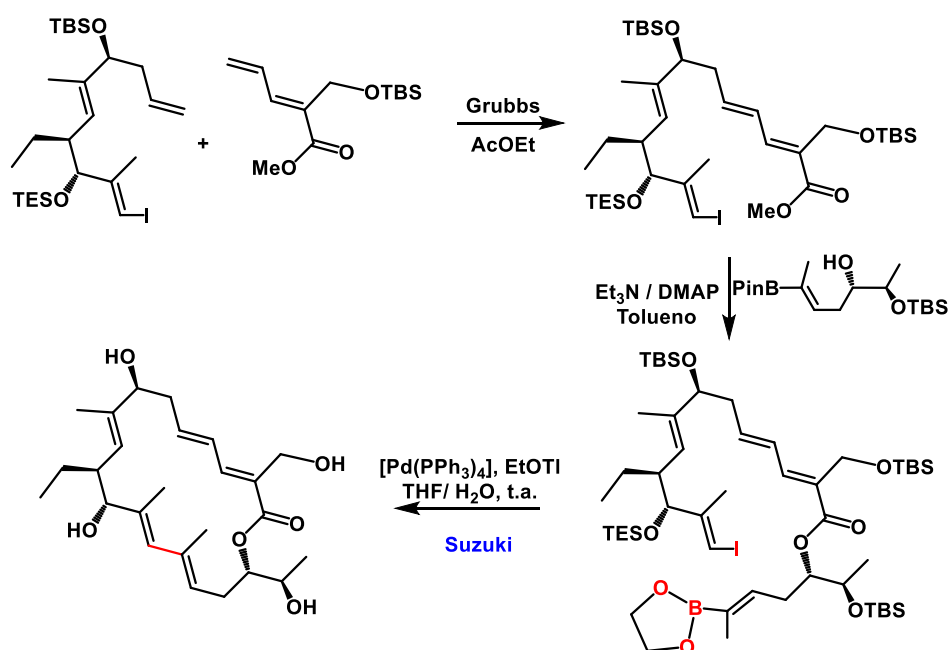


Figura 7. Retrosíntesis del anillo macrolactónico de la Tiacumicina B

Partiendo de un derivado iodado y gracias a una metátesis de Grubbs se obtiene el correspondiente éster-diénico, el cual se somete a trans-esterificación con un alcohol adecuadamente sustituido con un éster borónico, dando lugar al sintón sobre el que realizar el acoplamiento de Suzuki intramolecular con excelente rendimiento, para formar el anillo macrolactónico de la Tiacumicina B.



Esquema 17. Síntesis del anillo macrolactónico de la Tiacumicina B

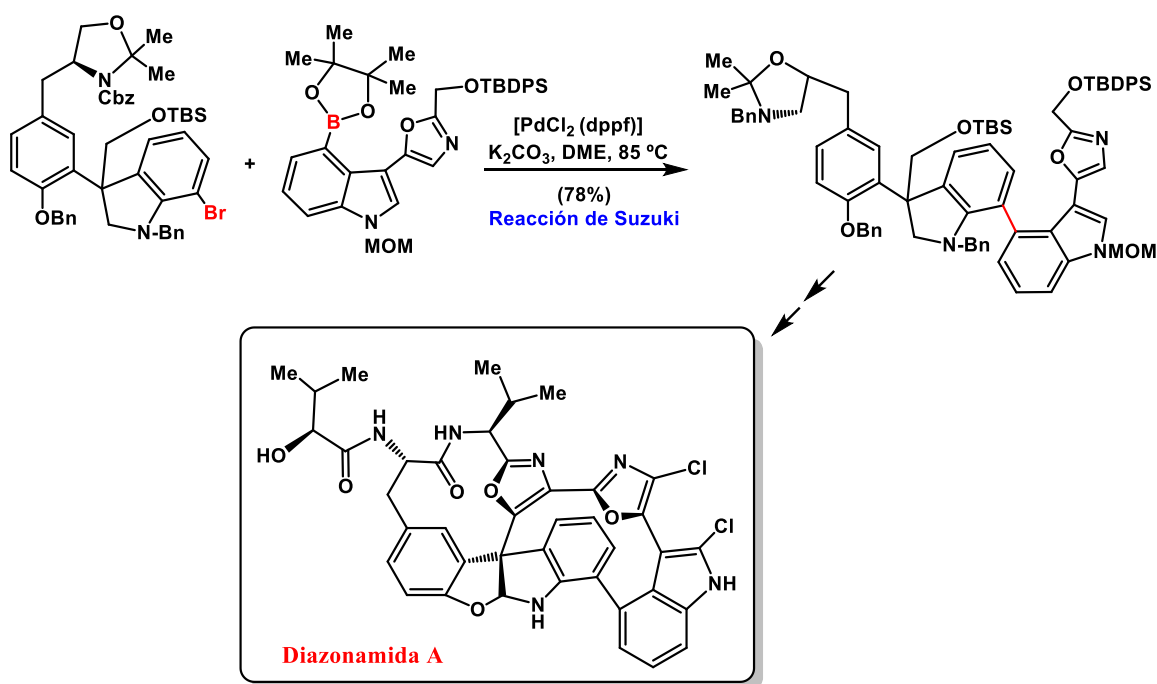
5.3 Anticancerígenos:

El cáncer se encuentra entre las enfermedades con mayor tasa de mortalidad en el mundo y engloba no solo a una enfermedad sino a un conjunto de enfermedades relacionadas. Se caracteriza por un crecimiento descontrolado de las células por encima

de las células normales, por tanto, dificulta el correcto funcionamiento del organismo o los mecanismos de control de los mismos.³⁵

5.3.1 Diazonamida A:

Entre los compuestos aislados de animales marinos en las aguas de las Islas Filipinas, destaca la ascidia *Diazona chinensis* una nueva clase de agentes anticancerígenos, llamados diazonamidas, potentes inhibidores del crecimiento de células cancerosas, consiguiendo este efecto mediante un mecanismo de acción durante mucho tiempo desconocido. Dentro de este grupo de metabolitos destaca la Diazonamida A,³⁶ debido a su citotoxicidad in vitro contra células tumorales humanas. Presenta también actividad antimitótica, bloqueando la división celular durante la mitosis, al igual que el Taxol o la Vinblastina, lo que indica que podría ser un agente activo de tubulina.³⁷ Sin embargo, estos dos últimos medicamentos compiten por la unión a la tubulina, mientras que la Diazonamida A no se une a esta proteína.



Esquema 18. Síntesis de la Diazonamida A

La síntesis del núcleo central de este compuesto fue lograda con muy buen rendimiento mediante un acoplamiento de Suzuki, por el Profesor Nicolaou, entre los adecuados bromuro de fenilo y éster borónico, en presencia del catalizador $PdCl_2(dppf)$.

Como se observa la síntesis de esta estructura, es un método efectivo para la formación de enlaces arilo-arilo, con sustratos sensibles, funcionalizados y sistemas con una determinada estereoquímica.³⁸

5.3.2 Sorafenib:

Es un derivado de diarilurea que se ha utilizado ampliamente en ensayos clínicos. Fármaco inhibidor de quinasas múltiples aprobado para el tratamiento del carcinoma avanzado de células renales, carcinoma hepatocelular que no se puede tratar con cirugía, y carcinoma de tiroides avanzado que no se puede tratar con yodo radioactivo.³⁹ Además es un potente agente antiinflamatorio debido a la inhibición de la enzima epóxido hidrolasa soluble. Se ha comercializado con el nombre de Nexavar®.

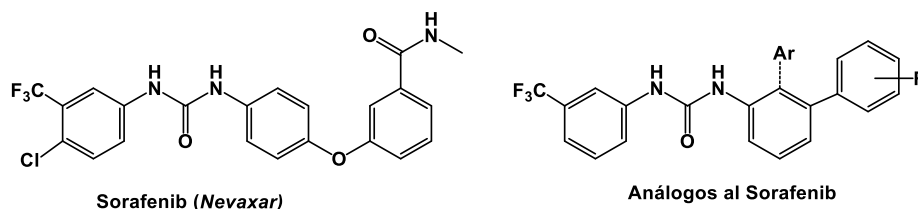
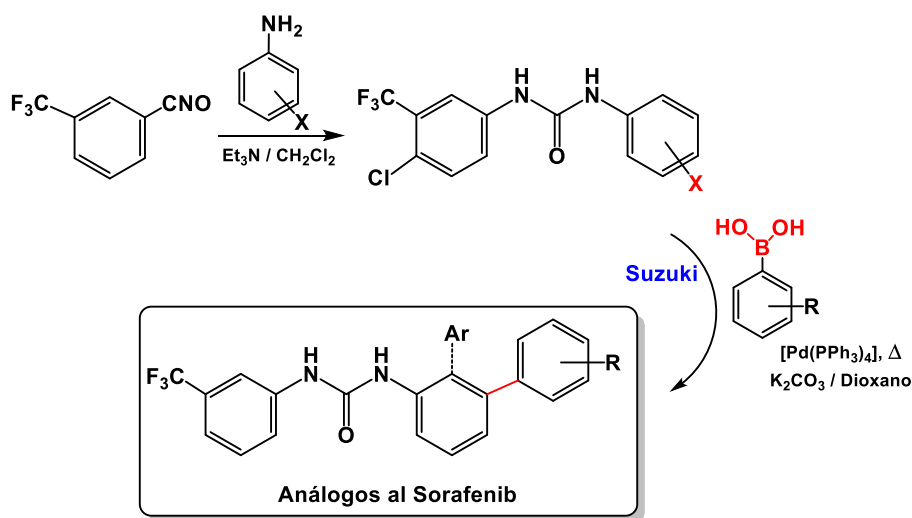


Figura 8. Sorafenib y derivados de urea análogos farmacológicamente

La síntesis de derivados de urea arilados relacionados con el sorafenib, que presentan igual o mayor actividad farmacológica, se ha logrado mediante la formación de enlaces C-C mediante el acoplamiento de Suzuki-Miyaura.⁴⁰



Esquema 19. Síntesis de derivados de urea análogos al Sorafenib

Partiendo de reactivos comerciales se logra sintetizar fácilmente el haluro de diarilurea, el cual se hace reaccionar con el ácido borónico en condiciones de reacción de Suzuki, logrando el paso clave de esta síntesis con excelente rendimiento.

5.3.3 Gymnocina A:

La Gymnocina A es un éter policíclico aislado del extracto de células cultivadas del dinoflagelado de marea roja *Karenia mikimotoi*, aislada por Satake, presentando una citotoxicidad potente contra las células P388 de leucemia de ratón.⁴¹

Un rasgo característico de este compuesto es el conjunto lineal de 14 anillos *trans-fusionados*, el tercer sistema de anillos fusionados más largo entre los éteres policíclicos conocidos.

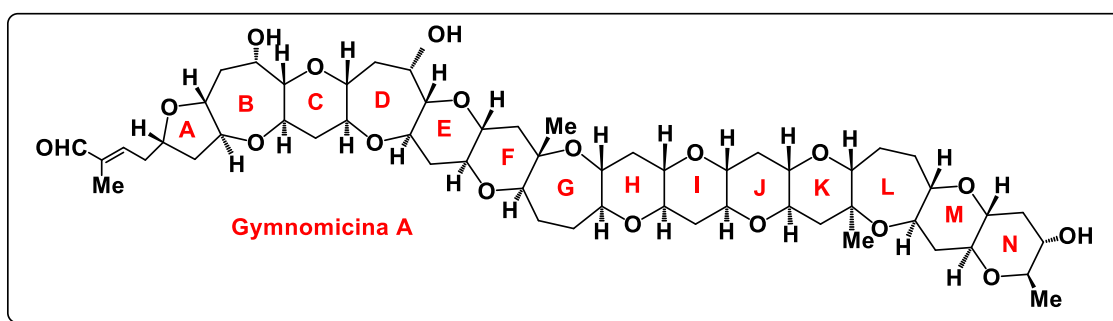
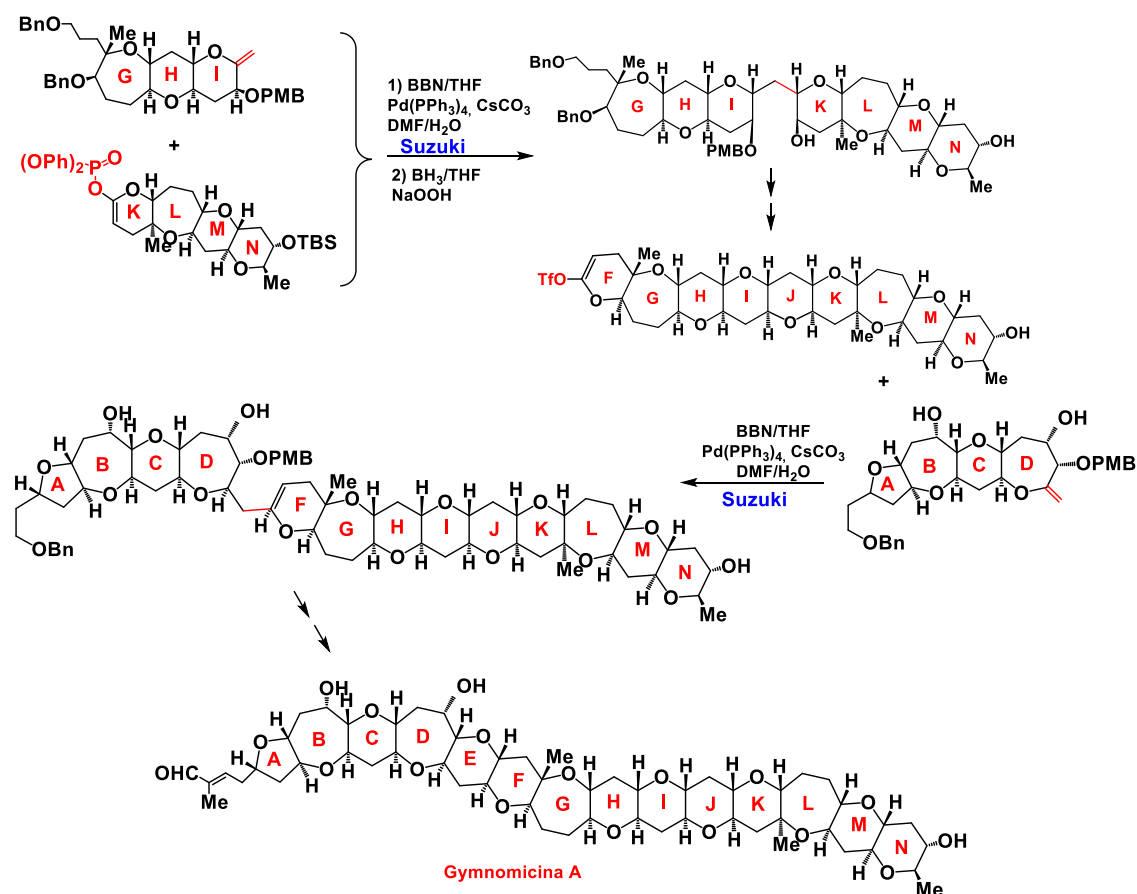


Figura 8. Gymnocina A

La primera síntesis total de la Gimnocina A, fue lograda por Sukano y Sasaki basada en dos acoplamientos sucesivos de Suzuki.⁴² La estrategia se basó en elaborar el enol-éter exocíclico G-H-I, el cual se sometió a hidroborcación regio y estereoselectiva con BBN, y sin purificación, el alquilborano resultante se hizo reaccionar con el acetal protegido como fosfato K-L-M-N en condiciones de acoplamiento de Suzuki, seguido nuevamente de hidroborcación-oxidación del enol-éter obtenido, para llegar al producto de acoplamiento con el alcohol adecuadamente dispuesto para la formación del anillo J.

Posteriormente, una vez formado el anillo F como enol-éter, este se transformó en su acetal protegido como triflato, el cual se hizo reaccionar en condiciones de acoplamiento de Suzuki nuevamente, con el alquil-borano obtenido por hidroborcación regio y estereoselectiva con BBN a partir del enol-éter exocíclico A-B-C-D. El poliéter fue logrado con un excelente rendimiento del 81% a pesar de la complejidad estructural,

y con la disposición adecuada para la formación del anillo E. Por último, transformación de la cadena lateral dio lugar a la Gymnomicina A. Tuvieron que pasar más de 10 años para que el Profesor Mori lograra mejorar las condiciones de reacción de esta compleja estructura polietérica.⁴³



Esquema 20. Síntesis de la Gymnomicina A

6. Conclusiones

- Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio muestran una gran importancia en la síntesis orgánica, debido a su versatilidad y quimioselectividad, siendo la reacción de Suzuki una de las más empleadas en la formación de enlaces carbono-carbono.
- El ciclo catalítico se desarrolla siguiendo 4 reacciones, la adición oxidativa, el intercambio de ligandos, la transmetalación y la eliminación reductiva, partiendo en la mayor parte de los casos de un precatalizador como el acetato de paladio.
- La reacción de Suzuki abre la puerta a la obtención de nuevas sustancias y productos naturales con especial interés farmacológico, lo que resulta de enorme interés para el desarrollo de medicamentos, como antihipertensivos, antibióticos y anticancerígenos, entre otros.

7. Bibliografía

1. Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.
2. Arismendi-Romero, G.; *Revista de Química PUCP.* **2010**, *24*, 17-21.
3. Avendaño Lopez, M.C.; *An. R. Acad. Nac. Farm.* **2010**, *76*, 541-571.
4. Echavarren, A.; *An. Quím.* **2010**, *106*, 293-295.
5. Herradón, B.; *Química e Industria* **2011**, *593*, 28-32.
6. Magano, J.; Dunetz, J. R.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-2250.
7. Suzuki, A.; *Journal of Organometallic Chemistry* **2002**, *653*, 83-90.
8. Miyaura, N.; *Journal of Organometallic Chemistry* **2002**, *653*, 54-57.
9. Negishi, E.; *Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry*, Ed. J.H. Brewster, New York, **1978**.
10. a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3447. b) Miyaura, N.; Suzuki, A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866-867.
11. Miyaura, N.; Satoh, M.; Suzuki, A.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3745-3748.
12. Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A.; *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519.
13. a) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Ishikawa, M.; Suzuki, A.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6369-6372. b) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314-321.
14. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972-980.
15. a) Carrow, B. P.; Hartwig, J.F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116-2119. b) Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G.; *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492-2503.
16. a) Molander, G.A.; Trice, S.L.J.; Kennedy, S.M.; Dreher, S.D.; Tudge, M.T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11667-11673. b) Billingsley, K.L.; Barder, T.; Buchwald, S.L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5359-5363.
17. Hong, K.; Yu, E. S.; Chun, B. C.; *Plos One* **2020**, *15*, 1-11.
18. Pandarus, V.; Desplantier-Giscard, D.; Gingras, G.; Béland, F.; Ciriminna, R.; Pagliaro, M.; *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1492-1497.
19. Markham, A.; Goa, K. L.; *Drugs* **1997**, *54*, 299-311.
20. Bühlmayer, P.; Furet, P.; Criscione, I.; De Gasparo, M.; Whitebread, S.; Schmidlin, T.; Lattmann, R.; Wood, J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 29-34.
21. Sica, D. A.; Gehr, T. W. B.; Ghosh, S.; *Clin. Pharmacokinet* **2005**, *44*, 797-814.

22. Duncia, J. V.; Chiu, A. T.; Carini, D. J.; Gregory, G. B.; Johnson, A. L.; Price, W. A.; Wells, G. J.; Wong, P. C.; Calabrese, J. C.; Timmermans, P.; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1312-1329.
23. Larsen, R. O.; King, A. O.; Chen, C. Y.; Corley, E. G.; Foster, B. S.; Roberts, F. E.; Yang, C.; Lieberman, D. R.; Reamer, R. A.; Tschaen, D.M.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391-6394.
24. Martin, A. D.; Siamaki, A. R.; Belecki, K.; Gupton, B. F.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1915-1919.
25. Martin, A. D.; Siamaki, A. R.; Belecki, K.; Gupton, B. F.; *J. Flow. Chem.* **2015**, *5*, 145-147.
26. Smith, P. A.; Koehler, M. F. T.; Girgis, H. S.; Yan, D.; Chen, Y.; Chen, Y.; Crawford, J. J.; Durk, M. R.; Higuchi, R. I.; Kang, J.; Murray, J.; Paraselli, P.; Park, S.; Phung, W.; Quinn, J. G.; Roberts, T. C.; Rougé, L.; Schwarz, J. B.; Skippington, E.; Wai, J.; Xu, M.; YU, Z.; Zhang, H.; Tan, M. W.; Heise, C.E.; *Nature* **2018**, *561*, 189-194.
27. Roberts, T. C.; Smith, P. A.; Cirz, R. T.; Romesberg, F. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15830-15838.
28. Dufour, J.; Neuville, L.; Zhu, J.; *Chem. Eur. J.* **2010**; *16*, 10523-10534.
29. a) Lim, N. K.; Linghu, X.; Wong, N.; Zang, H.; Sowell, C. G.; Gosselin, F.; *Organic Lett.* **2019**, *21*, 147-151. b) Wong, N.; Petronijević, F.; Hong, A. Y.; Linghu, X.; Kelly, S. M.; Hou, H.; Cravillion, T.; Lim, N. K.; Robinson, S. J.; Han, C.; Molinaro, C.; Sowell, C. G.; Gosselin, F.; *Organic Lett.* **2019**, *21*, 9099-9103.
30. Wilhelm, M. P.; *Mayo Clin. Proc.* **1991**, *66*, 1165-1170.
31. a) Nicolaou, K. C.; Ramanjulu, J. M.; Natarajan, S.; Brase, S.; Li, H.; Boddy, C. N. C.; Rubsam, F.; *Chem. Commun.* **1997**, 1899-1990. b) Nicolaou, K. C.; Koumbis, A. E.; Takayanagi, M.; Natarajan, S.; Jain, N. F.; Bando, T.; Li, H.; Hughes, R.; *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2622-2647.
32. Leermann, T.; Broutin, P. E.; Leroux, F. R.; Colobert, F.; *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4095-4102.
33. Hattori, H.; Kaufmann, E.; Miyatake-Ondozabal, H.; Berg, R.; Gademann, K.; *J. Org. Chem.* **2018**; *83*, 7180-7205.
34. Glaus, F.; Altmann, K. H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1937-1940.
35. Benedí, J.; Gomez del Río, M. A.; *Farmacia Profesional* **2006**, *20*, 60-64.

36. Lindquist, N.; Fenical, W.; Gregory, D.; Duyne, V.; Clardy, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2303-2304.
37. Wang, G.; Shang, L.; Burgett, A. W. G.; Harran, P. G.; Wang, X.; *PNAS* **2007**, *104*, 2068-2073.
38. a) Nicolaou, K. C.; Chen, D. Y.; Huang, X.; Ling, T.; Bella, M.; Snyder, S. A.; *J. Am. Chem.* **2004**, *126*, 12888-12896. b) Nicolaou, K. C.; Hao, J.; Reddy, M.V.; Rao, P.B.; Rassias, G.; Snyder, X. H.; Chen, D. Y.; Brenzovich, W. E.; Giuseppone, N.; Giannakakou, P.; O'Brate, A.; *J. Am. Chem.* **2004**, *126*, 12897-12906.
39. Wilhelm, S.; Carter, C.; Lynch, M.; Dumas, J.; Smith, R. A.; Schwartz, B.; Simantov, R.; Kelley, S.; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 835.
40. Al-Masoudi, N. A.; Essa, A. H.; Alwaaly, A. A. S.; Saeed, B. A.; Langer, P.; *J. Mol. Struct.* **2017**, *1146*, 522-529.
41. a) Satake, M.; Shoji, M.; Oshima, Y.; Naoki, H.; Fujita, T.; Yasumoto, T.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *42*, 5829-5832. b) Tanaka, Y.; Satake, M.; Yotsu-Yamashita, M.; Oshima, Y.; *Heterocycles* **2013**, *87*, 2037-2046.
42. a) Tsukano, C.; Sasaki, M.; *J. Am. Chem.* **2003**, *125*, 14294-14295. b) Tsukano, C.; Ebine, M.; Sasaki, M.; *J. Am. Chem.* **2005**, *127*, 4326-4335.
43. a) Sakai, T.; Matsushita, S.; Arakawa, S.; Mori, K.; Tanimoto, M.; Tokumasu, A.; Yoshida, T.; Mori, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14513-14516. b) Mori, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **2019**, *67*, 1-17.