



Universidad de La Laguna

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

**Estudio de la Reacciones de Acoplamiento catalizadas por Paladio y su
Aplicación a la Síntesis de Fármacos**

Autor: Raúl Hernández Cabrera

Tutor: José Luis Ravelo Socas

Cotutor: Carmen M^a Rodríguez Pérez

Acrónimo	Aclaración
R-Li ó Ar-Li	Alquil litio ó Aril litio
R-MgX ó Ar-MgX	Haluro de Alquilmagnesio ó Haluro de Arilmagnesio
Pd(0)	Paladio con estado de oxidación 0
R-X ó Ar-X	Haluro de Alquilo ó Haluro de Arilo
L	Ligando unido a la esfera de coordinación del metal
R₂Zn	Dialquil-cinc
R-B(OH)₂ ó Ar-B(OH)₂	Ácido Alquil-borónico ó Ácido Aril-borónico
TfO-	Trifluorometansulfonato (grupo protector)
Cu-X	Haluro cuproso
R-SnR₃	Tetraalquil-estannano
R-SiR₃	Tetraalquil-silano
NaBH₄	Borohidruro de sodio
Pd(II)	Paladio con estado de oxidación +2
PdCl₂	Cloruro de Paladio (II)
Pd(OAc)₂	Acetato de Paladio (II)
Ph-	Fenilo
PPh₃	Trifenilfosfina (ligando)
Pd(acac)₂	<i>bis</i> (acetilacetato) de paladio (II)
Pd(PPh₃)₄	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfina) de paladio (0)
Pd₂(dba)₃	<i>tris</i> (dibencilidenacetona) dipaladio (0)
BINAP	<i>2,2'-bis</i> (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
PMP	1,2,2,6,6-pentametilpiperidina
THF	Tetrahidrofurano
CH₃CN ó MeCN	Acetonitrilo
DMF	N,N-dimetil-formamida
NMP	N-metil-2-pirrolidona
MeO-	Metoxilo (grupo protector)
Me-	Metilo
TBSO-	<i>terc</i> -butildimetilsililo (grupo protector)
AcO-	Acetato (grupo protector)
BnO-	Bencilo (grupo protector)
BzO- ó BzNH-	Benzoilo (grupo protector)
TrocO-	2,2,2-tricloroetoxicarbonil (grupo protector)

Et₃N	Trietilamina
CH₂Cl₂ ó DCM	Diclorometano
[Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂	<i>bis</i> -(alilcloropaladio)
Pd(dppf)(PPh₃)₂	<i>bis</i> -trifenilfosfino (difenilfosfinoferroceno) de paladio
Pd(PPh₃)₂(OTf)₂	<i>bis</i> -(trifluorometansulfonato) <i>bis</i> -trifenilfosfino de paladio
<i>t</i>-BuO-	<i>terc</i> -butoxido (grupo protector)
Bu₄NOAc	Acetato de <i>tetra</i> -butilamonio
TEBAC	Cloruro de trietilbencilamonio
<i>s</i>-Bu-Li	<i>sec</i> -butil litio
TMSO-	Trimetilsililo (grupo protector)
TES- ó Et₃SiO-	Trietilsililo (grupo protector)
TBDPSO-	<i>terc</i> -butildifenilsililo (grupo protector)
<i>o</i>-DCB	1,2-dicloro-benceno
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
LiBH₄	Borohidruro de litio
<i>t</i>-Bu₃P	Triterbutilfosfina (ligando)
Pd(<i>t</i>-Bu₃P)₂	<i>Bis</i> -(triterbutilfosfino) de paladio
HBF₄	Ácido tetrafluorobórico
NaHCO₂	Formiato de sodio

Abstract

Nature has been an important source of inspiration to treat diseases, since even before the discovery of penicillin, having passed through the use of medicinal plants even the remedies created from them, mankind has tried to find ways to cure illness.

With the development of new methods for extraction, purification and concentration; it has become possible to treat a large number of diseases that were disable or fatal in the past.

In the present days, the development of Organic Chemistry helps broaden this horizon, modifying chemical structures of these compounds to enhance their activity, improve their administration and eliminate unwanted side effects.

With the ingenuity of those who day by day continue to investigate in this field, our comprehension of their chemical structures and their reactivity has managed to develop new methods that not only modifies but also synthesizes new structures.

Particularly, formation of carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds has become key in the development of chemistry. The ability to create carbon skeletons that may have biological activity from cheap and easily accessible precursor, has led to the construction of molecules that did not exist before.

Two of these processes, used widely and frequently are the metathesis reactions and palladium-catalyzed coupling reactions who will be the focus of this report due to its important application in the creation of new potentially bioactive compounds.

Resumen

La naturaleza es fuente de inspiración para tratar las enfermedades, desde antes del descubrimiento de la penicilina, con el uso de plantas medicinales hasta remedios creados a partir de ellas, se ha tratado de buscar formas para curar los males que nos afectan.

Con el desarrollo de nuevos métodos para la extracción, purificación y concentración, se ha podido tratar una gran cantidad de afecciones que en el pasado eran incapacitantes o mortales.

En la actualidad, el desarrollo de la Química Orgánica ha ayudado a ampliar este horizonte, modificando las estructuras químicas de estos compuestos para potenciar su actividad, facilitar su administración o eliminar efectos secundarios.

Día tras día, la mejor comprensión de las moléculas orgánicas y su reactividad crean nuevos métodos que ya modifican y/o sintetizan nuevas estructuras.

En especial, la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo se ha convertido en una pieza clave para el desarrollo de la Química, la capacidad para crear esqueletos carbonados con potencial biológicamente activo a partir de precursores baratos y de fácil acceso, ha llevado a no solo poder crear sintéticamente estos principios activos naturales, sino a la construcción de moléculas que antes no existían.

Dos de los procesos que en la actualidad son ampliamente usados para la formación de enlaces carbono-carbono, son las reacciones de metátesis y las reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio. El objetivo de este trabajo de revisión bibliográfica se centra en esta última reacción, debido a su importante aplicación para la creación de nuevos esqueletos hidrocarbonados potencialmente bioactivos.

Índice

1. Introducción	6
1.1. Antecedentes históricos	6
1.2. Tipos de reacciones de acoplamiento cruzado por paladio	8
1.3. Catalizadores utilizados	9
2. Objetivos	10
3. Mecanismo de la Reacción de Heck	11
4. Aplicación a la síntesis de fármacos	13
• Egonol	13
• Taxol	14
• Galantamina	15
• Morfina	16
• Estrona	17
• <i>S</i> -(+)-XJP y <i>R</i> (-)-XJP	18
• Halenoquinol y Xestoquinol	19
5. Síntesis de sustancias a escala industrial	22
6. Conclusiones	23
7. Bibliografía	24

1. Introducción.

1.1. Antecedentes históricos.

Para la formación de enlaces carbono-carbono, la síntesis orgánica clásica utiliza como nucleófilos, compuestos que poseen un átomo de carbono con gran densidad de carga negativa. Los más frecuentes son organometálicos conteniendo un metal enlazado con un átomo de carbono, como los reactivos litiados (RLi o ArLi) o los reactivos de Grignard (RMgX o ArMgX), produciendo la adición de estas especies a aldehídos o cetonas. En muchas ocasiones estas reacciones eran imposibles debido al tipo de sustrato de partida, problema que se ha solucionado mediante el uso de complejos que contienen metales de transición.

Su desarrollo comenzó a mediados del siglo XX, aunque su papel no fue clave hasta que aparecieron las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, revolucionando la industria a finales de la década de 1970. Al inicio se pensó que ocurría en dos pasos, el primero en el que dos moléculas se unían al paladio a través de la formación de enlaces carbono-metal; y en el segundo paso los átomos de carbono se unían entre sí, formando un nuevo enlace carbono-carbono.

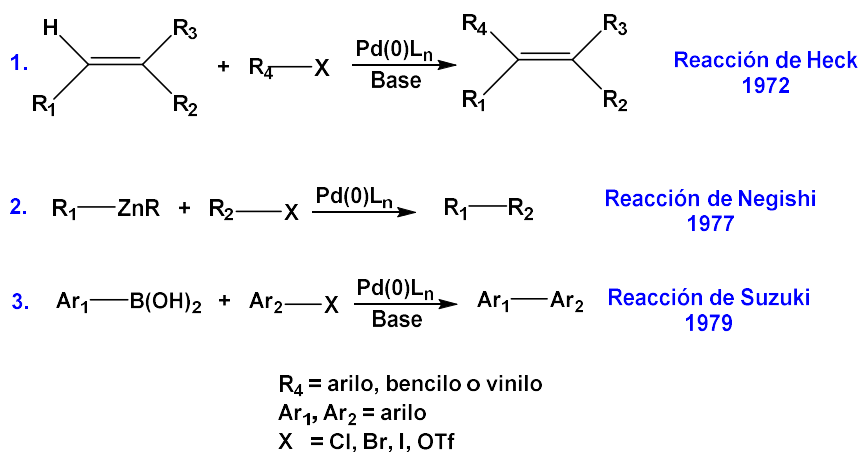
En 1968 Richard Heck se encontraba trabajando en los laboratorios de la compañía Hercules Corporation, en Wilmington (EE.UU.), donde preparó un tipo de compuesto organometálico de paladio que era muy reactivo frente a olefinas, aunque daba problemas a la hora de su manejo, por lo que buscó la manera de que estos complejos se formaran “in situ” en la reacción, al añadir cantidades catalíticas de una sal de paladio a una disolución de un compuesto organometálico de mercurio, mucho más estable y menos reactivo. De este modo, se controlaba la reactividad del compuesto de paladio que era el verdadero promotor de la reacción.

Heck comunicó sus resultados, publicando siete artículos en el Journal American Chemistry Society¹ como único autor. Dichos trabajos dieron lugar a que fuera contratado por la Universidad de Delaware, donde permaneció hasta su jubilación publicando ejemplos de su reacción en un capítulo de la serie Organic Reactions.^{2,3} En ellos quedaba patente el interés sintético de la reacción, aunque no produjeron un impacto inmediato en la síntesis orgánica debido a que las reacciones organometálicas resultaban difíciles de realizar. Fue a partir de la década de 1980, cuando se comprendió el potencial de esta reacción y se convirtió en una de las herramientas favoritas para la construcción de moléculas complejas.^{4,5}

Muchas industrias la utilizan de forma rutinaria, siendo el paladio el metal de transición más empleado debido a que catalizan una gran variedad de reacciones con menos limitaciones que otros (versatilidad), toleran la presencia de muchos grupos funcionales sin necesidad de protegerlos (tolerancia), suelen producirse con gran regio- y quimioselectividad (selectividad), y en presencia de ligandos quirales pueden generarse uno o más centros asimétricos (enantioselectividad).

Su mayor inconveniente era el precio, lo que ha dado lugar a tener que desarrollar catalizadores que posean una actividad catalítica elevada. Dadas las ventajas del paladio, la síntesis de la mayoría de las moléculas orgánicas complejas y con actividad farmacológica, implica en la actualidad su presencia en uno o más pasos.

En 2010 se volvió a reconocer el papel central de la química organometálica y la síntesis orgánica, cuando se concedió el Premio Nobel a los Profesores Richard **Heck**, Universidad de Delaware, Ei-ichi **Negishi**, Universidad de Purdue y Akira **Suzuki**, Universidad de Hokkaido, por sus aportaciones a las reacciones de acoplamiento catalizadas por complejos de paladio, permitiendo la preparación de miles de compuestos orgánicos útiles en todas las áreas, como salud, alimentación, agricultura, tecnología, materiales, etc.⁶



Esquema 1. Reacciones originales de Heck, Negishi y Suzuki

Heck utilizaba sales de paladio como reactivo clave para unir átomos de carbono, donde además se podían producir reacciones de sustitución de grupos vinilo. Posteriormente, Negishi utilizó compuestos de zinc para facilitar la mezcla de átomos de carbono sobre paladio. Por último, Suzuki encontró que los compuestos de boro funcionan aún mejor. Hay que destacar que los acoplamientos catalizados por paladio se pueden utilizar con otros organometálicos como Al, Zr, Li, Mg, In, Si Cu y Mn.

boro la reacción se conoce con el nombre de Suzuki-Miyaura. Finalmente, el profesor Hiyama introduce el uso de reactivos de silicio, cuya transformación recibe su nombre.

Procesos donde el nucleófilo es un reactivo organometálico

1. $\text{Ar}_1\text{---MgBr} + \text{Ar}_2\text{---X} \xrightarrow{\text{Pd(0)L}_n} \text{Ar}_1\text{---Ar}_2$ Reacción de Kumada
1972
2. $\text{R}_1\text{---ZnR} + \text{R}_2\text{---X} \xrightarrow{\text{Pd(0)L}_n} \text{R}_1\text{---R}_2$ Reacción de Negishi
1977
3. $\text{R}_1\text{---SnR}_3 + \text{R}_2\text{---X} \xrightarrow{\text{Pd(0)L}_n} \text{R}_1\text{---R}_2$ Reacción de Stille
1977
4. $\text{Ar}_1\text{---B(OH)}_2 + \text{Ar}_2\text{---X} \xrightarrow[\text{Base}]{\text{Pd(0)L}_n} \text{Ar}_1\text{---Ar}_2$ Reacción de Suzuki
1979
5. $\text{R}_1\text{---SiR}_3 + \text{R}_2\text{---X} \xrightarrow[\text{Base}]{\text{Pd(0)L}_n} \text{R}_1\text{---R}_2$ Reacción de Hiyama
1988

Esquema 3. Reacciones de acoplamiento con un organometálico como nucleófilo

1.3.Catalizadores utilizados.

El paladio es un elemento de transición que posee 10 electrones en su capa de valencia, por lo que necesita coordinarse con ligandos que le cedan 8 electrones, para alcanzar los 18 electrones y adquirir la configuración de gas noble.

Los complejos de paladio utilizados en síntesis orgánica como catalizadores son de dos tipos: sales de paladio (II) y complejos de paladio (0). Los complejos de paladio (II) son más estables que los de paladio (0), por lo que aquellas reacciones que requieran el metal en este estado de oxidación para iniciar el proceso catalítico, el complejo activo se forma “in situ” por reducción de un complejo de paladio (II) con reductores clásicos como NaBH_4 , o como las fosfinas que son las más ampliamente utilizadas. Entre los complejos de Pd(II) más utilizados están: PdCl_2 , Pd(OAc)_2 y Pd(acac)_2 disueltos. Entre los complejos de Pd(0) comerciales más usados están: $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ y $(\text{dba})_3\text{Pd}_2$.⁹

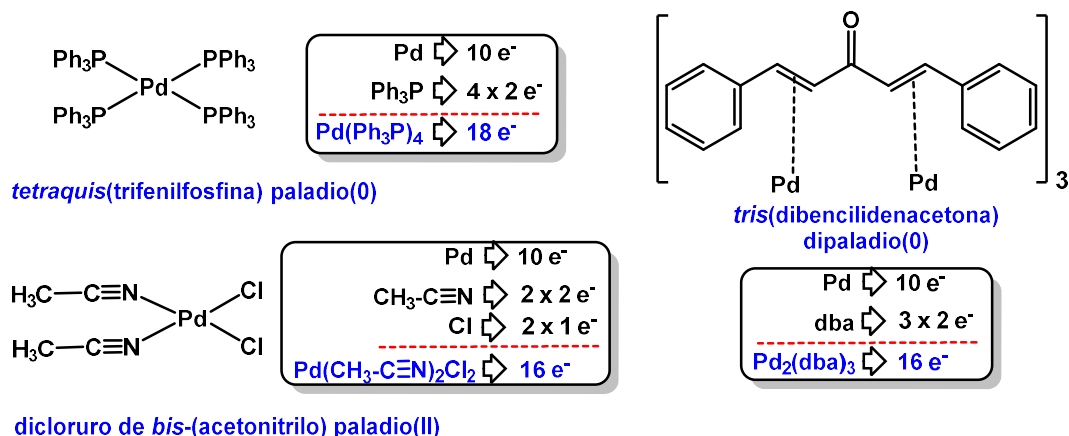


Figura 1. Catalizadores de paladio más habituales

Para lograr una reacción de Heck asimétrica, se utilizan fosfinas con ligandos quirales como BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), obteniéndose un enantiómero de una molécula quiral de manera preferente.

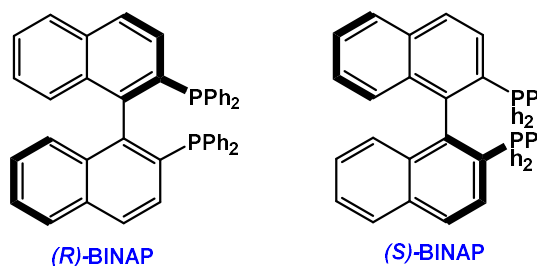


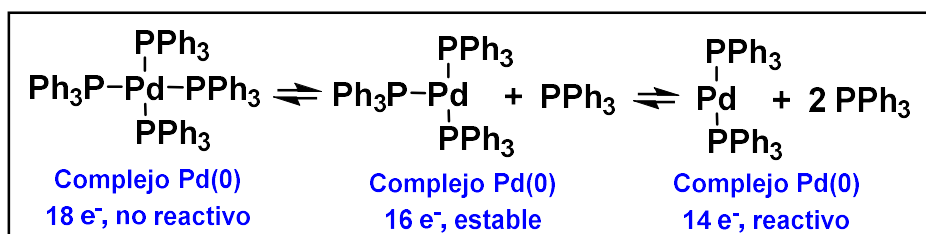
Figura 2. Ligandos quirales

2. Objetivos.

- Revisión bibliográfica actualizada de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Paladio, centrándonos en la reacción de Heck.
- Conocer el mecanismo y alcance de dicha reacción.
- Valorar su utilidad en la Síntesis de compuestos de interés farmacológico.

3. Mecanismo de la Reacción de Heck.

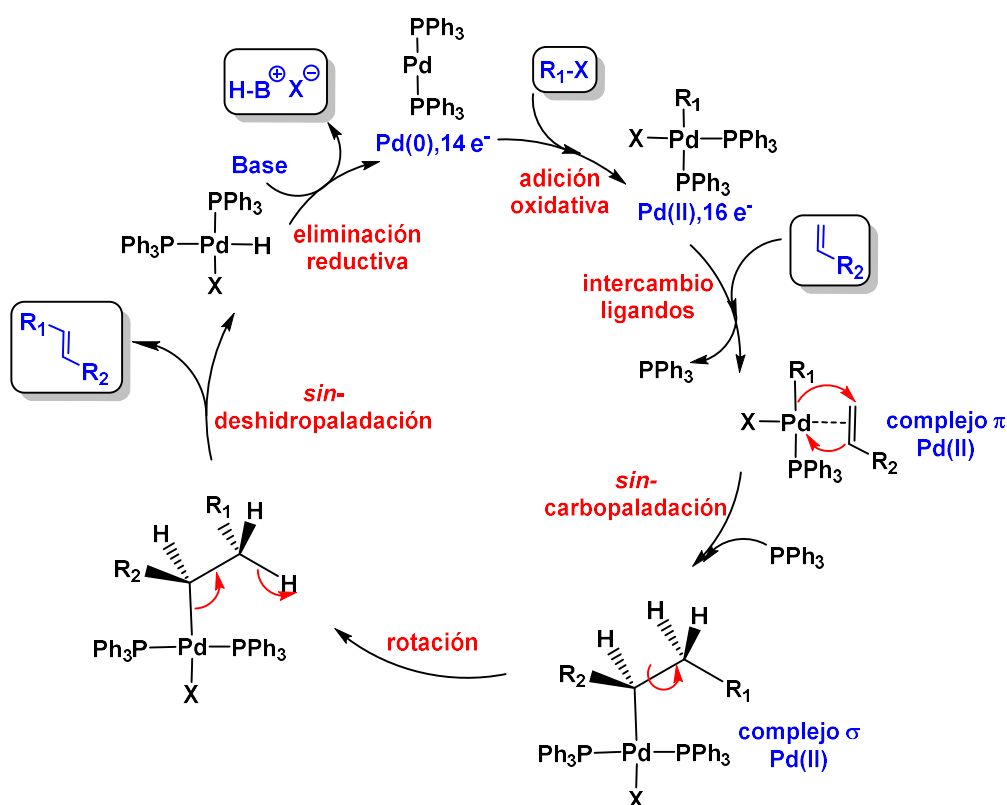
Los complejos de Pd(0) se activan por la pérdida sucesiva de dos ligandos para dar un complejo de $14e^-$, $L_2Pd(0)$ muy reactivo, que es el verdadero catalizador e iniciador del ciclo catalítico.



Esquema 4. Activación del complejo de Pd(0)

El ciclo catalítico consta de las siguientes etapas de reacción:

- En la primera etapa, se adiciona al complejo de Pd(0) como electrófilo un haluro de arilo, bencilo o vinilo por **adición oxidativa**, para dar un complejo de Pd(II) con $16e^-$.
- En la segunda etapa, **intercambio de ligandos**, este complejo de Pd(II) posee un lugar disponible en la esfera de coordinación para la inserción de la olefina, aun así la inserción del alqueno va precedida de una pérdida de un ligando, formándose un complejo.



Esquema 5. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de Heck

- En la tercera etapa, el complejo π evoluciona a través de un estado de transición de 4 centros, mediante un proceso de **sin-carbopaladación**, regio y diastereoselectivo, ya que la olefina se inserta en el enlace σ , R_1 -Pd, situándose la cadena R_1 y el Pd en configuración **sin**. La regioquímica está gobernada por motivos estéricos, ya que R_1 se enlaza al C menos impedido de la olefina. Con alquenos polarizados, el Pd se enlaza al C con mayor densidad de carga y R_1 se enlaza al C más pobre en e^- .
- En la cuarta etapa, se produce la **rotación** del enlace C-C para situar uno de los hidrógenos en posición β al Pd, en una conformación eclipsada **sin**.
- En la quinta etapa, la geometría del complejo de paladio permite la eliminación de hidruro de paladio, $L_2HXPd(II)$ y formación de la nueva olefina, mediante un proceso denominado **sin-deshidropaladación**.
- Por último, se regenera el complejo activo de Pd(0) por tratamiento básico del hidruro de paladio mediante una **eliminación reductiva**.^{10,11,12}

Hay que tener en cuenta en esta reacción:

- Las **condiciones de reacción** requieren en su mayoría atmósfera inerte (N_2 o Ar) en presencia de disolventes desgaseados, dado que los ligandos de fosfina se oxidan fácilmente a óxidos de fosfina en presencia de oxígeno y paladio.
- Las **bases** usadas pueden ser orgánicas, tipo trialkilaminas o PMP (1,2,2,6,6-pentametilpiperidina), base impedida y utilizada para la ciclación de Heck asimétrica, o bien bases inorgánicas como $NaHCO_3$ o K_2CO_3 .
- Los **aditivos** utilizados en muchos acoplamientos de Heck son las sales de plata, que aumentan la velocidad de reacción, facilitando la eliminación del haluro y favoreciendo la formación del intermedio de Pd de $16e^-$.
- Los **disolventes** utilizados son polares apróticos como THF, MeCN, DMF, NMP, y en algunos casos tolueno cuando se requiere reflujo a más de $100^\circ C$.

4. Aplicación a la Síntesis de Fármacos.

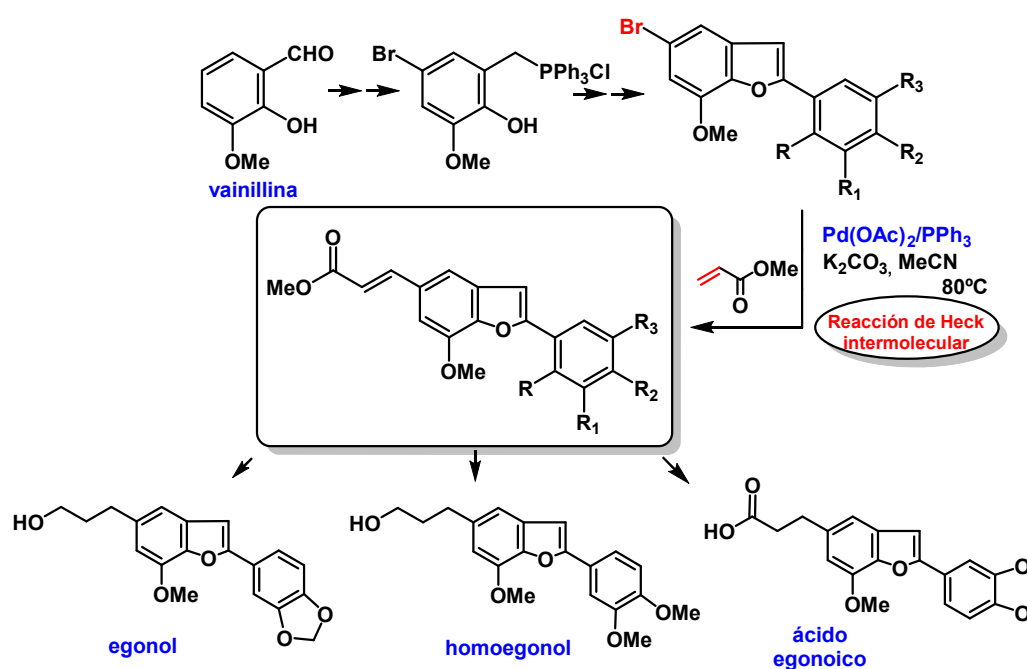
• Egonol y análogos.

El Egonol y análogos se encuentran en árboles de la familia *Styrax*, los cuales han demostrado amplia variedad de actividades biológicas tanto in-vitro como in-vivo, con potencial anti-inflamatorio, anti-oxidante, antimicrobiano y fungicida frente a *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, etc.¹³



Figura 3. *Styrax japonica*

Estos compuestos se habían sintetizado previamente por otros métodos de acoplamiento convencionales mucho más complejos y con rendimientos bajos, por lo que el uso de la reacción de Heck intermolecular simplifica los pasos sintéticos y mejora el rendimiento.¹⁴



Esquema 6. Síntesis del Egonol

● Taxol®.

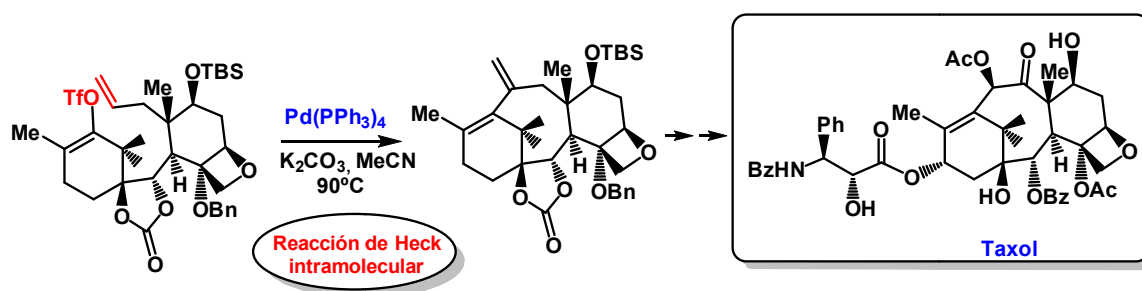
Una de las más destacadas aplicaciones de la reacción de **Heck intramolecular** es la síntesis del Taxol, un importante agente antitumoral, también llamado paclitaxel.



Figura 4. Taxus brevifolia

Se trata de un fármaco utilizado para el tratamiento del cáncer, descubierto por el Research Triangle Institute (RTI) en 1968 cuando aislaron el compuesto de la corteza del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*, observando su actividad en diversos tipos de tumores. En 1970 se determinó su estructura. Desde entonces, ha sido eficaz para el cáncer de pulmón, mama, ovario, próstata, melanoma, esófago, entre otros.¹⁵

La capacidad de sintetizar el Taxol es fundamental, ya que el Taxol natural pudiera ser una amenaza para el tejo, se trata de un árbol de 13 metros de altura y 200 años del que se obtienen 0.5 mg de principio activo.



Esquema 7. Síntesis del Taxol

La clave en su síntesis está en la obtención del sistema tetracíclico con total control estereoquímico. Especialmente, en el cierre del anillo central de 8 miembros, el cual fue logrado con buen rendimiento por el grupo del Profesor Danishefsky, mediante una Heck intramolecular. Para

facilitar el cierre de este anillo impedido, se necesitan condiciones de reacción suaves, así como la presencia del grupo protector carbonato que favorece el acercamiento de las cadenas.¹⁶

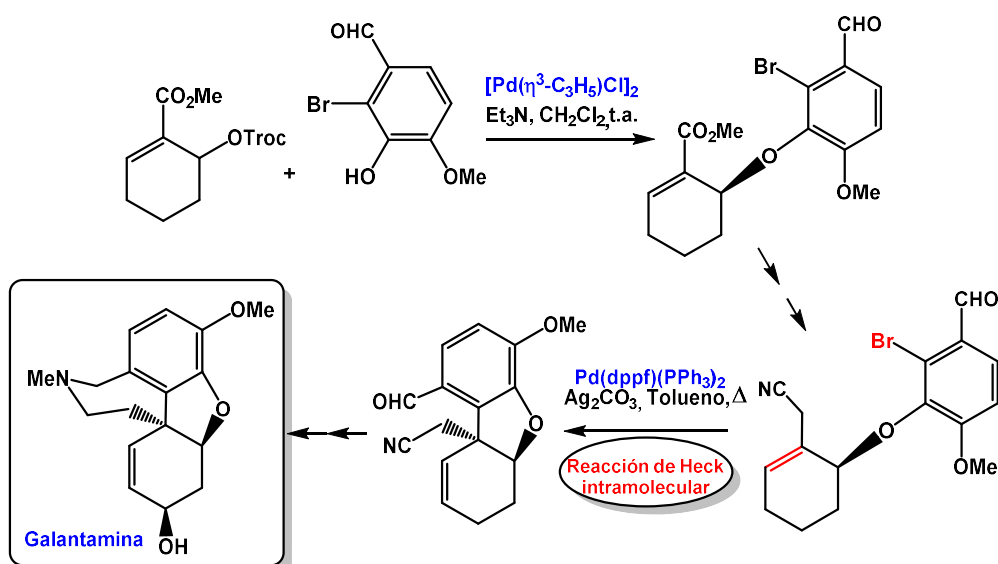
• Galantamina.

La galantamina es un alcaloide de la familia de las *Amaryllidaceae*, plantas usadas en la medicina tradicional de los países bálticos. Mikhail Davidovich Mashkovsky fue el primero en describirla durante los años 50, años más tarde se aisló e identificó su alcaloide principal.



Figura 5. *Amaryllidaceae*

La galantamina actúa como inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa, aumentando las funciones cognitivas de los pacientes que padecen distrofia muscular bajo el nombre de **Nivalin**[®], aunque más tarde sus aplicaciones fueron ampliadas para la debilidad o distrofia muscular y la enfermedad de Alzheimer.¹⁷



Esquema 8. Síntesis de la Galantamina

Dado su interés y la dificultad de aislamiento de fuentes naturales, su síntesis es prioritaria. El grupo de Trost logró la primera síntesis enantioselectiva de dicho compuesto con buenos rendimientos

mediante alquilación alílica asimétrica catalizada por paladio seguida de una ciclación intramolecular de Heck, con la que se logra la formación de un carbono cuaternario con total control estereoquímico.¹⁸

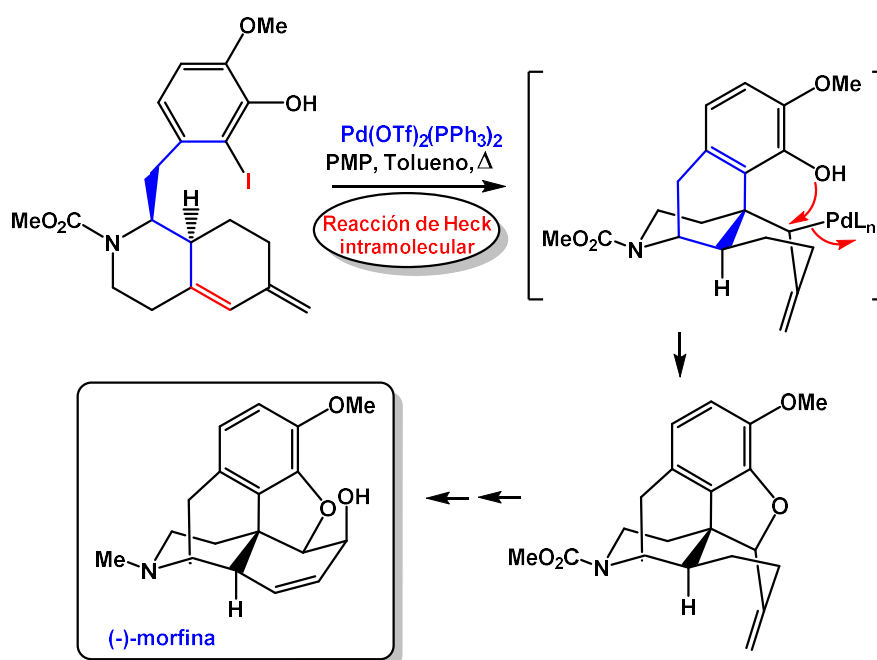
• Morfina.

Es el principal alcaloide de la *Papaver somniferum*, planta que se ha cultivado por más de 6.000 años, se trata de un potente agonista de los receptores opiáceos de efecto analgésico. Fue aislado por primera vez a principios del siglo XIX por Friedrich Wilhelm Adam Sertürner y desde que comenzó a comercializarse unos años después, ha sido ampliamente utilizada. Puede administrarse de forma oral y es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, siendo excretado por vía renal.¹⁹



Figura 6. *Papaver somniferum*

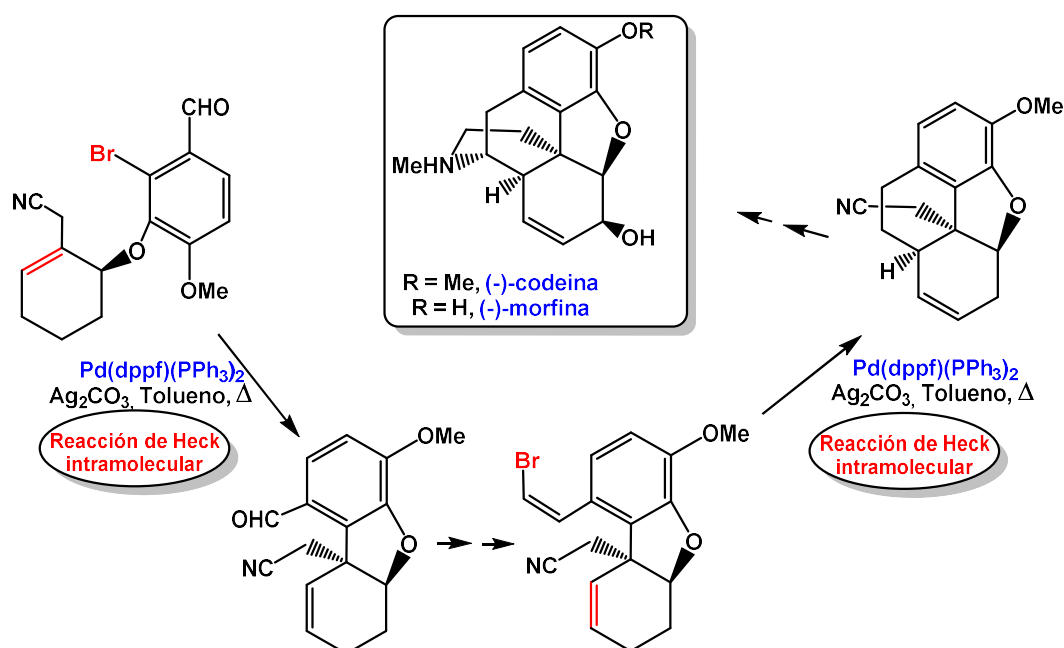
Son interesantes los procesos en cadena, como en el caso de la síntesis de la morfina llevada a cabo por Overman.²⁰



Esquema 9. Síntesis de la (-)-Morfina

Se inicia con una reacción de Heck intramolecular que da lugar a un intermedio π -alilpaladio, al que se adiciona el grupo hidroxilo, formándose dos anillos que completan el esqueleto de los alcaloides opiáceos en una única reacción.

El grupo de Trost logró también la síntesis de la morfina y otros alcaloides derivados del opio, utilizando un intermedio de la galantamina, dado que como se observa presentan un núcleo tricíclico común. En este caso, los pasos clave de la síntesis son las dos ciclaciones intramoleculares de Heck.¹⁸



Esquema 10. Síntesis de la (-)-Morfina y (-)-Codeina

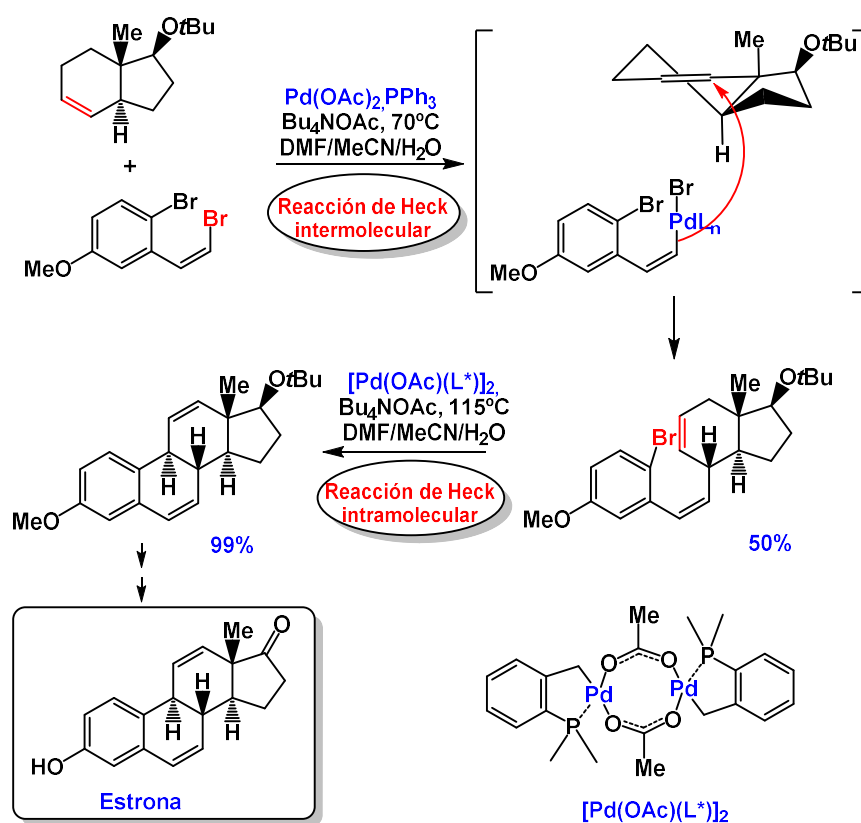
● Estrona.

Hormona sexual, agonista estrogénico creado en los ovarios y tejido adiposo. Aislada por primera vez en 1929 por Doisy, Butenandt y Laqueur en la orina de una mujer embarazada. La estrona, junto al resto de hormonas femeninas como el estradiol y la progesterona son moduladores del metabolismo. Gracias a su liposolubilidad, pueden administrarse por cualquier tipo de vía; sufren un importante efecto de primer paso que ha llevado a administrarse como profármacos.

Usada para el control y la prevención asociada a la privación estrogénica como irregularidades menstruales, terapia hormonal sustitutiva o el tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos; además de servir como anticonceptivos orales. Entre los efectos secundarios destaca el riesgo de

tromboembolia venosa y carcinogénesis, son amplios y bien conocidos; aunque la incidencia varía depende de la dosis, duración, edad o sexo de quien la recibe.²¹

Un ejemplo clásico de la síntesis de esta hormona sexual femenina, la llevó a cabo el grupo de Tietze mediante dos reacciones consecutivas de Heck, la primera intermolecular y la segunda intramolecular en presencia de un complejo de paladio con un ligando de fosfina voluminoso, obteniéndose con excelente rendimiento y control estereoquímico.²²



Esquema 11. Síntesis de la Estrona

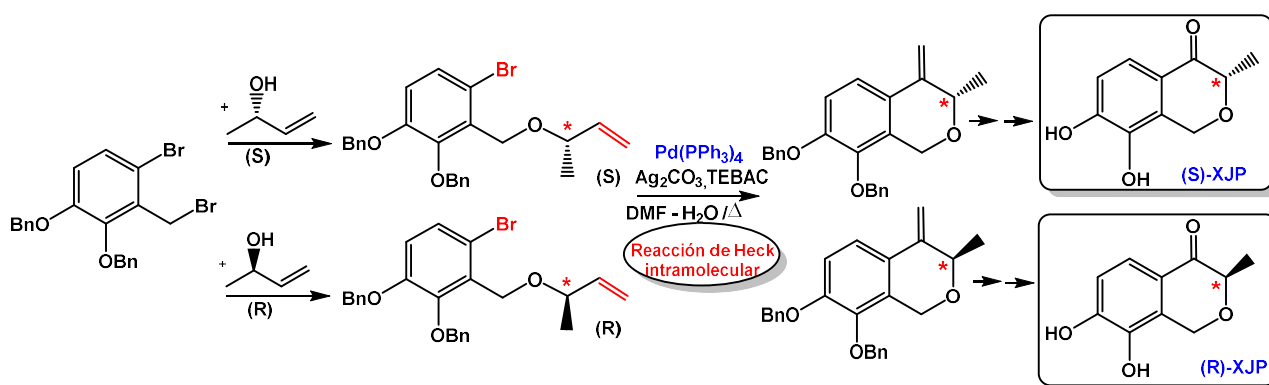
- **S-(+)-XJP y R(-)-XJP.**

En 2007 se aislaron de la *Musa sapientum L.* la cual crece en los países tropicales, siendo sus frutos utilizados en la medicina tradicional para el tratamiento de la úlcera péptica, cicatrizante y antibacteriano, activo frente a *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Este alcaloide ha demostrado tener propiedades antihipertensivas y antiinflamatorias, que se piensan que podrían venir de su estructura fenólica.²³



Figura 7. *Musa sapientum* L.

La etapa clave de la síntesis de estos antihipertensivos naturales implica una reacción de Heck intramolecular. Una vez lograda la síntesis de ambos enantiómeros se evaluaron los efectos hipertensivos, observándose que el *R*(-)-XJP muestra mayor efecto antihipertensivo que el otro enantiómero o que la mezcla racémica.²⁴



Esquema 12. Síntesis del *(R)*-XJP y *(S)*-XJP

● Halenaquinol y xestoquinol.

Esta familia de productos naturales encontrados en esponjas marinas del género *Xestospongia*, presentan una amplia variedad de actividades biológicas, como antibióticas, cardiotónicas, antineoplásicas, antifúngicas, antimaláricas e incluso se ha demostrado efectos sobre la osteoclastogénesis.²⁵



Figura 9. *Xestospongia*

Debida a su interesante estructura, numerosos grupos de investigación han realizado esfuerzos en la síntesis de dichos compuestos. Los mejores resultados se obtuvieron mediante el uso de la ciclación de Heck intramolecular, en el paso clave de formación del núcleo central de estos sustratos con buenos rendimientos en todos los casos.²⁶

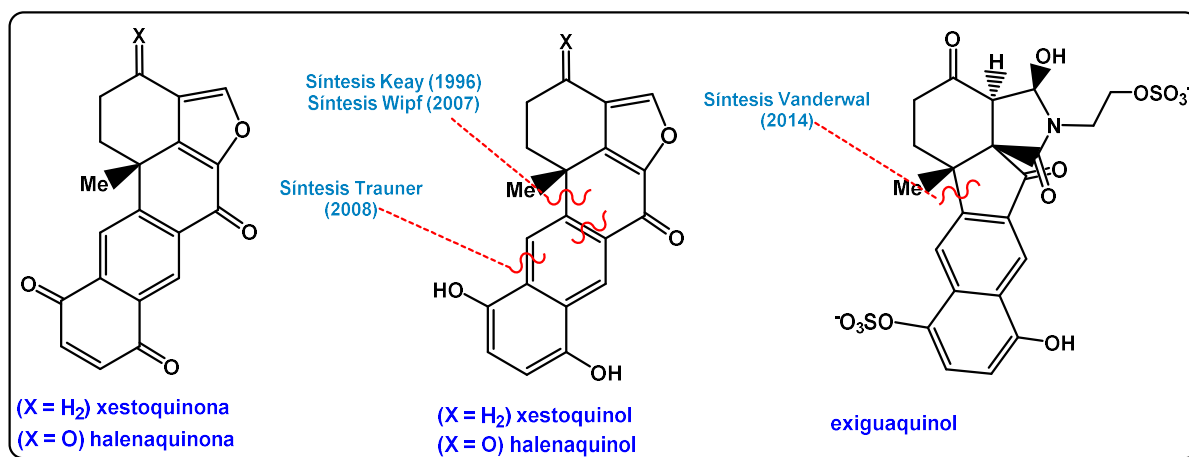
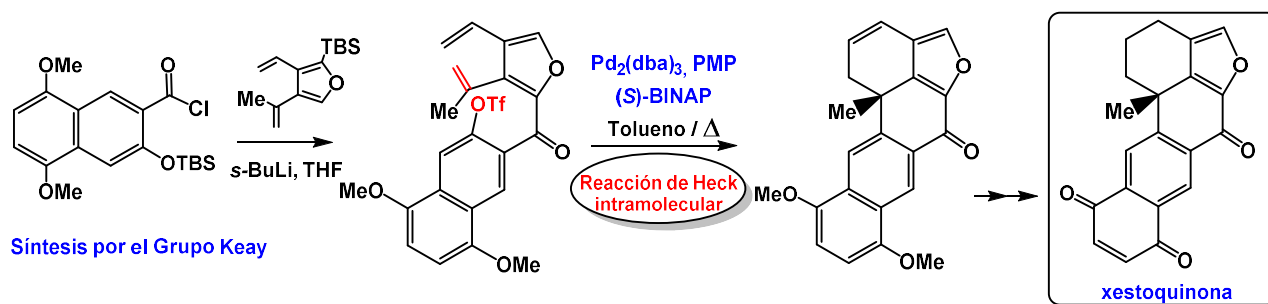


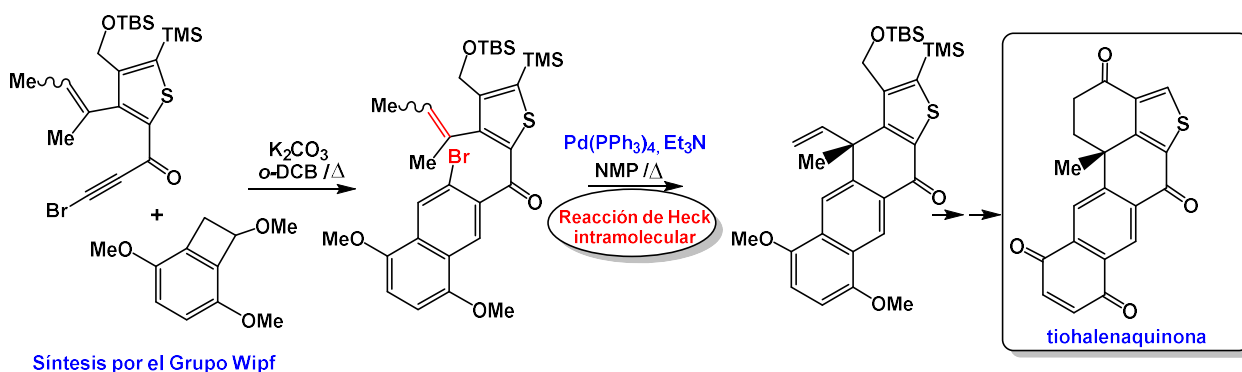
Figura 10. Familia del halenaquinol y xestoquinol

En 1985, la xestoquinona fue aislada de la *Xestospongia sapra* por el grupo de Nakamura. Y no fue hasta 1996, cuando el **grupo de Keay** logra su síntesis con excelente rendimiento haciendo uso en la etapa clave de una reacción de Heck intramolecular asimétrica, obteniéndose 2 anillos en un solo paso mediante el uso de un catalizador de Paladio en presencia de un ligando quiral.²⁷



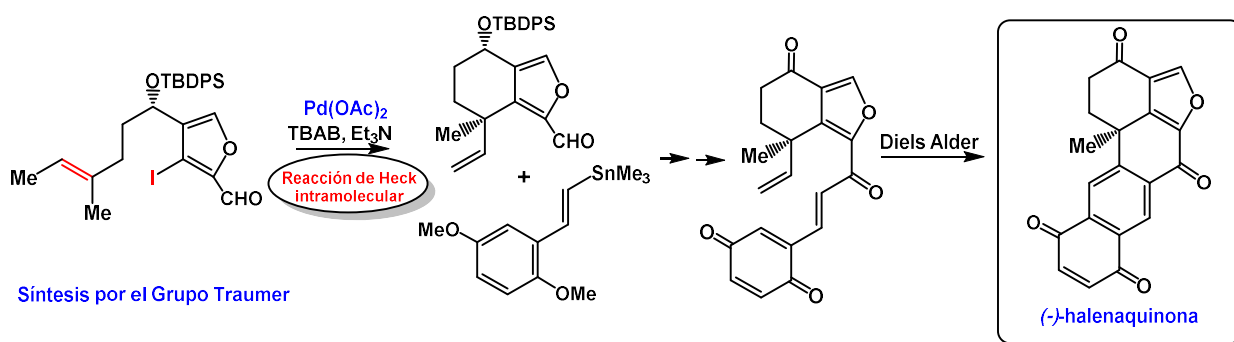
Esquema 13. Síntesis de la Xestoquinona de Keay

El **grupo de Wipf** logró obtener un análogo de esta familia en 2007, la tiohalenaquinona, ya que los derivados azufrados presentan una mayor actividad biológica. La estrategia sintética parte de un anillo de tiofeno funcionalizado que se somete a una reacción de Diels Alder con benzociclobuteno, obteniéndose el sintón adecuado para llevar a cabo una ciclación intramolecular de Heck con muy buenos resultados.²⁸



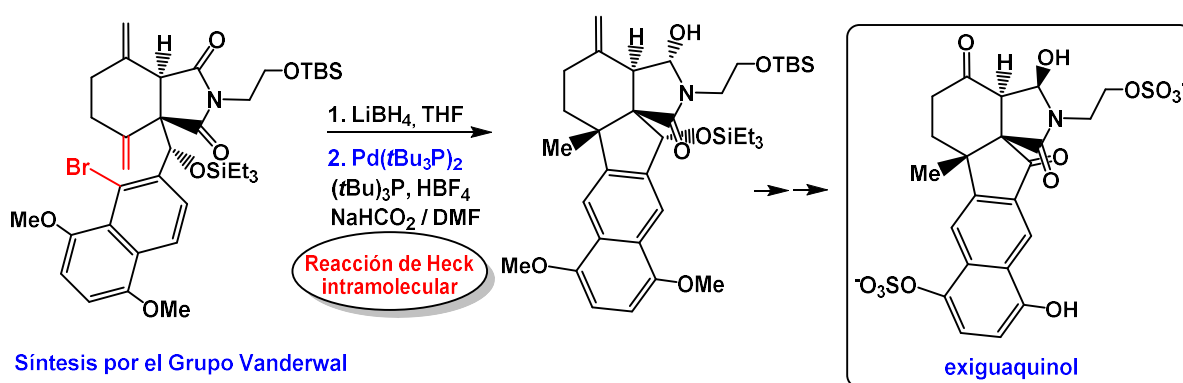
Esquema 14. Síntesis de la Tihalaquinona de Wipf

En 2008, el **grupo de Traumer** desarrolló una síntesis asimétrica concisa de la (-)-halaquinona con muy buenos rendimientos, mediante una estrategia diferente a las anteriores que implica una reacción de Diels Alder para lograr el anillo policíclico final, para lo cual se preparó uno de los dos sintones enantioméricamente enriquecido gracias al uso de la reacción intramolecular de Heck.²⁹



Esquema 15. Síntesis de la Halaquinona de Traumer

En 2014, el **grupo de Vanderwal** también hizo uso de una reacción intramolecular de Heck en la etapa clave de la síntesis del policiclo exiguaquinol, la cual fue lograda con muy buenos rendimientos y selectividad, teniendo en cuenta el grado de funcionalización del mismo.³⁰



Esquema 16. Síntesis del Exiguaquinol de Vanderwal

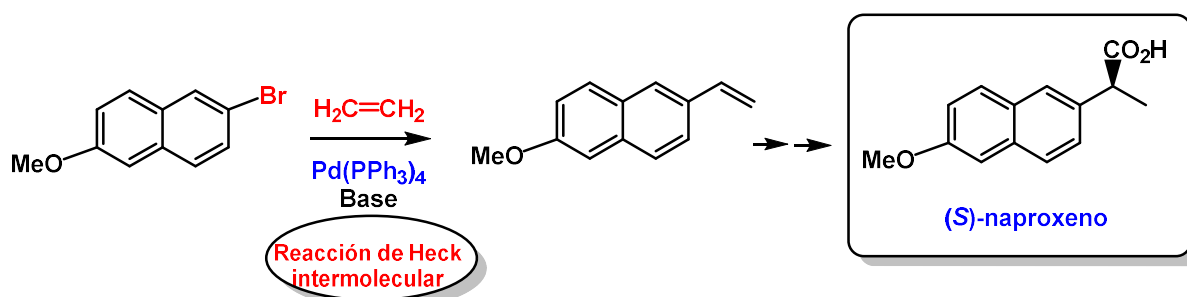
5. Síntesis de sustancias a escala industrial

El impacto de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio y en particular la reacción de Heck, ha tenido repercusión en numerosos campos y particularmente en la industria farmacéutica, veamos un par de ejemplos.

● Naproxeno

Se trata de un antiinflamatorio no esteroideo perteneciente al grupo de los ácidos arilpropiónicos, de amplio uso comercial. Entre sus actividades, destaca su capacidad analgésica, antiinflamatoria y antipirética mediante la competición reversible y no selectiva de las enzimas ciclooxigenasas, disminuyendo la síntesis periférica de prostaglandinas. De rápida absorción y tiempo de vida media relativamente alto, tiene menor incidencia de efectos adversos gástricos, hematológicos y neurológicos.

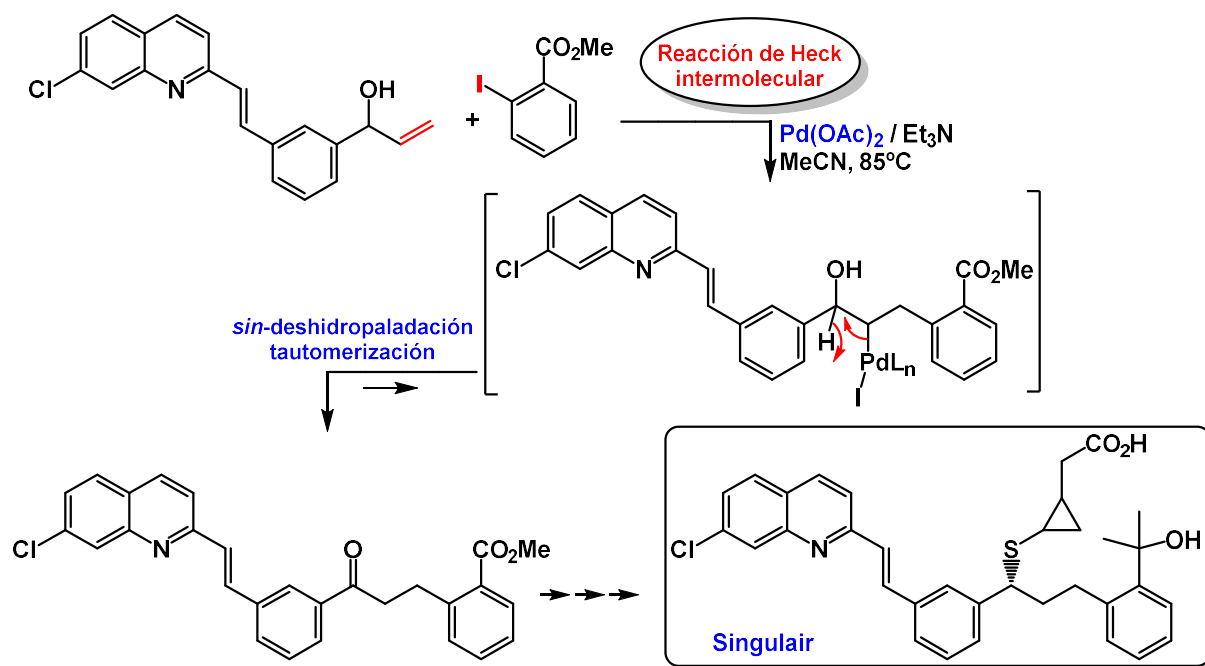
Su síntesis a escala industrial (Albermarle, Hoechst AG, 1994) hace uso de la reacción de Heck intermolecular conduciendo al producto deseado de manera sencilla y con excelentes rendimientos.³¹



Esquema 17. Síntesis Industrial del Naproxeno

● Singulair®.

El montelukast es un antagonista reversible, competitivo y selectivo del receptor bronquial de leucotrienos cisteinílicos-LTD4. Impidiendo la unión de estos eicosanoides derivados del ácido araquidónico, inhibe la inflamación a nivel bronquial, produciendo una broncodilatación prolongada, útil en el tratamiento del asma en la fase tardía. Pueden ser usados en monoterapia o asociados a otros antiasmáticos gracias a su buen perfil de seguridad, administrándose cada 24 horas.



Esquema 18. Síntesis Industrial del Singulair

El paso clave en la síntesis industrial de este compuesto (Merck 1993), implica el uso de la reacción intermolecular de Heck entre dos fragmentos adecuadamente sustituidos, para dar lugar a un complejo β -hioxipaladio intermedio, el cual por eliminación del hidruro de paladio mediante *syn*-deshidropaladación origina un enol, que por equilibrio tautomérico produce la correspondiente cetona. Trasformación sencilla de la misma conduce con excelentes rendimientos al singulair.³²

6. Conclusiones

- Se realiza una revisión bibliográfica de las reacciones de acoplamiento cruzado por paladio.
- Se presentan los distintos tipos de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.
- Se explica con detalle el mecanismo de la reacción de Heck.
- Se señalan los catalizadores más utilizados.
- Se estudian algunos ejemplos de la aplicación de dicha reacción a la formación de productos naturales de gran interés farmacológico con altos rendimientos y selectividad.
- Se muestran algunas aplicaciones de esta reacción para la obtención de sustancias a escala industrial.

7. Bibliografía

- 1.- (a) Heck, R.F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518-5526. (b) Heck, R.F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5526- 5531. (c) Heck, R.F.; *Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5531-5534. (d) Heck, R.F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5535-5538. (e) Heck, R.F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5538-5542. (f) Heck, R.F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5542-5546. (g) Heck, R.F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5546-5548.
- 2.- (a) Heck, R.F.; *Org. React.* **1982**, 27, 345-390. (b) Heck, R.F.; *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press: London, **1985**.
- 3.- Link, J.T.; *Org. React.* **2002**, 60, 157-561.
- 4.- Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A.V.; *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009-3066.
- 5.- Dounay, A.B., Overman, L.E.; *Chem. Rev.* **2003**, 2945-2964.
- 6.- Negishi, E., Wang, G., Rao, H. y Xu, Z.; *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3151-3182.
- 7.- *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2 vols., A. de Meijere, F. Diederich, Eds. Wiley-VCH, **2004**.
- 8.- a) Negishi, E.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 34-40. b) Yamamoto, A.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 5-10. c) Kochi, J.K.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 11-19. d) Corriu R.J.P.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653 20-22. e) Tamao, K.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 23-26. f) Murahashi, S.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 27-33. g) Hayashi, T.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 41-45. h) Sonogashira, K.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46-49, i) Kosugi, M., Fugami, K.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 50-53, j) Miyaura, N.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 54-57. k) Hiyama, T.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 58-61. l) M. Kumada, M.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 62. n) Suzuki, A.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 83-90.
- 9.- Avendaño, M.C.; *An. R. Acad. Nac. Farm.* **2010**, 76, 541-571.
- 10.- Geoghegan, K.; *Selectivity in the Synthesis of Cyclic Sulfonamides. Application in the Synthesis of Natural Products* **2014**, capítulo 2, Ed. Springer, ISBN 978-3-319-10337-2.
- 11.- Overman, L.E., Dounay, A.B.; *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2945-2963.
- 12.- Echavarren, A.M.; *An. Quim.* **2010**, 106, 293-295.
- 13.- a) Shin, I.S., Ahn, K.S., Shin, N.R., Jeon, C.M., Kwon, O.K., Chin, Y.W. Lee, K., Oh, S.R.; *Arch. Pharm. Res.* **2014**; 37, 1201-1210. b) Francielli, P., Lopes, J., Diniz, H., Spereta, C., Mendonca, P., Tavares, D.C.; *Biol. Pharm. Bull.* **2016**, 39, 1839-1845. c) Karagoz, A.C., Reiter, C., Seo, E.J., Gruber, L., Hahn, F., Leidenberger, M., Klein, V., Hampel, F., Friedrich, O., Marschall, B.K., Efferth, T., Tsogoeva, S.B.; *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 3610-3618.
- 14.- More, K.R., Mali, R.S.; *Tetrahedron* **2016**, 72, 7496-7504.
- 15.- Horwitz, S.B.; *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 136-138.

- 16.- Danishefsky, S.J., Masters, J.J., Young, W.B., Link, J.T., Snyder, L.B., Magee, T.V., Jung, D.K., Isaacs, R.C.A., Bornmann, W.G., Alaimo, C.A., Coburn, C.A., Di Grandi, M.J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843-2859.
- 17.- Contelles, J.M., Carmo-Carreiras, M., Rodríguez, C., Villarroya, M., García, A.C.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 116-133.
- 18.- Trost, B.M., Tang, W., Toste, F.D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14785-14803.
- 19.- Patrick, G.L.; *An Introduction to Medicinal Chemistry*; 6th.; Ed. Oxford University Press, Oxford **2017**, cap. 24.
- 20.- Overman, L.E.; *Pure & Applied Chem.* **1994**, *66*, 1423-1430.
- 21.- Anstead, G.M.; Carlson, K.E.; Katzenellenbogen, J.A., *Steroids* **1997**, *62*, 268-303.
- 22.- Tietze, L.F., Thomas, Nöbel T., Spescha, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8971-8977.
- 23.- Fu, R., Chen, Z.; Wang, Q., Guo, Q., Xu, J., Wu, X., *Atherosclerosis* **2011**, *219*, 40-48.
- 24.- Wang, Ch., Wei, G., Yang, X., Yao, H., Jiang, J., Liu, J., Shen, M., Wu, X., Xu, J., *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7338-7344.
- 25.- a) Longeon, A.; Copp, B.R.; Roué, M.; Dubois, J., Valentin, A., Petek, S., Debitus, C., Bourguet-Kondracki, M.L., *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *10*, 2585-2588. b) De Almeida, P.L., Carroll, A.R., Towerzey, L., King, G., Mc Ardle, B.M., McArdele, B.M., Kern, G., Fisher, S., Hooper, J.N.A., Quinn, R.J.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2585-2588.
- 26.- Schwarzwaldner, G.M., Vanderwal, C.D., *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1567-1577.
- 27.- a) Maddaford, S.P., Andersen, N.G., Cristofoli, W.A., Keay, B.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10766-10773. b) Andersen, N.G., Maddaford, S.P., Keay, B.A., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2885-2887.
- 28.- a) Wakefield, B., Halter, R.J., Wipf, P., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3121-3124. b) Wipf, P., Minion, D.J., Halter, R.J., Berggren, M.I., Ho, C.B., Chiang, G.G., Kirkpatrick, L., Abraham, R., Powis, G., *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1911-1920.
- 29.- Kienzler, M.A., Suseno, S., Trauner, D., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8604-8605.
- 30.- a) Schwarzwaldner, G.M., Steinhardt, S.E., Pham, H.V., Houk, K.N., Vanderwal, C.D., *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6014-6017. b) Schwarzwaldner, G.M., Scott, D.R., Vanderwal, C.D., *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17953-18957.
- 31.- García, J.J.; *Educ. Quím.* **2011**, *22*, 69-71.
- 32.- a) Nicolaou, K.C., Bulger, P.G., Sarlah, D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489. b) Jarvis, B., Marklam, A.; *Drugs* **2000**, *59*, 891-928.