



Universidad de La Laguna

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

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

Autor: M^a José Díaz Hernández

Tutor: José Luis Ravelo Socas

Cotutor: Carmen M^a Rodríguez Pérez

Acrónimo	Aclaración
M	Metal
Cat.	Catalizador
R-X	Haluro de alquilo
Ar-X	Haluro de arilo
-BR₂	Dialquil-borano
-ZnR	Alquil-cinc
-SnR₃	Trialkuil-estannano
-SiR₃	Trialkuil-silano
-InR₂	Dialquil-indio
-OTf	Trifluorometansulfonato (grupo protector)
Pd(OAc)₂	Acetato de Paladio (II)
THF	Tetrahidrofurano
TBAF	Fluoruro de <i>tetra</i> -butilamonio
TMAF	Fluoruro de <i>tetra</i> -metilamonio
TASF	Difluorotrimetilsilicato de <i>tris</i> (dimetilamino)sulfonio
L	Ligando unido a la esfera de coordinación del metal
DIBAL	<i>di</i> -Isobutil aluminio hidruro
MeLi	Metil litio
Et₂O	Diethyl éter
MeO-	Metoxilo (grupo protector)
Pd(dba)₂	<i>bis</i> (<i>di</i> -bencilidenacetona) de paladio (0)
t.a.	Temperatura ambiente
<i>n</i>-Bu-	<i>n</i> -butilo
B	Base
Pd (II)	Paladio con estado de oxidación +2
Pd (0)	Paladio con estado de oxidación 0
PdCl₂	Cloruro de Paladio (II)
[(alil)PdCl]₂	<i>bis</i> -Alil dicloro dipaladio (II)
Pd(PPh₃)₄	<i>tetraquis</i> (Trifenilfosfina) de paladio (0)
Pd₂(dba)₃	<i>tris</i> (<i>di</i> -bencilidenacetona) dipaladio (0)
NaBH₄	Borohidruro de sodio
Ph-	Fenilo
PPh₃	Trifenilfosfina
Ph₃P=O	Óxido de trifenilfosfina
Ac₂O	Anhídrido acético

Bu₄N⁺ R₄FSi⁻	<i>tetra</i> -Alquilfluorosilicato de <i>tetra</i> -butilamonio
R₃SiOH	<i>tri</i> -Alquilsilanol
R₃SiOK	<i>tri</i> -Alquilsilanoxido de potasio
R₂SiO	Dimetilsiloxano
<i>t</i>-BuLi	<i>terc</i> -Butil litio
(Me₂SiO)₃	<i>tris</i> -(Dimetilsiloxano)
(<i>i</i>-Pr)₂SiHCl	Cloruro de <i>di</i> -isopropilsilano
(EtO)₃SiH	Hidruro de trietoxisilano
Et₃N	Trietilamina
DMF	Dimetilformamida
-OPMB	<i>para</i> -Metoxibencilo (grupo protector)
-TES	Trietilsilano (grupo protector)
-OBn	Bencilo (grupo protector)
-OPiv	Pivaloilo (grupo protector)
Tol.	Tolueno
(EtO)₂PO-	Dietilfosfato (grupo protector)
-OTHP	Tetrahidropirano (grupo protector)
BnMe₂SiH	Hidruro de bencil,dimetilsilano
(EtO)Me₂SiH	Hidruro de etoxi,dimetilsilano
<i>t</i>-BuP	<i>Terc</i> -butilfosfina
TMSOK	Trimetilsilanoato de potasio
AcOH	Ácido acético
AcONa	Acetato sódico
MoP-	Fosfuro de Molibdeno (III)
Py	Piridina

Abstract

It's hard not to overstate the impact that transition metal catalyzed carbon-carbon cross coupling reactions have had on the field of organic synthesis, not only in research laboratories but also in the chemical and pharmaceutical industry. This novel methodology is capable of preparing synthetic compounds as good as natural ones, with identical structures and in very mild conditions, which has even allowed the development of new structures that have greater activity, which has even allowed the development of new structures that have greater activity than natural ones, allowing a double track.

The present work focuses on the reaction of Hiyama, which consists of cross coupling reaction of organosilanes with organic alkyl or aryl halides. This type of reaction arose as an alternative to others that implied a high toxicity due to the transition metal used, as well as the reaction conditions used. Instead, this new reaction involved the use of a metal with very low toxicity and softer reaction conditions with very high yields, aspects unthinkable with the classic methodologies of Organic Chemistry.

The development of this new methodology has allowed the preparation of thousands of organic compounds of diverse structures, useful in very varied areas such as health, food, agriculture, technology, new materials, etc. In this work we have focused mainly on drugs such as antibiotics, antihyperglycemic and antiproliferative, among others.

Resumen

Es difícil no exagerar el impacto que han tenido las reacciones de acoplamiento cruzadas carbono-carbono catalizadas por metales de transición en el campo de la síntesis orgánica, no sólo en los laboratorios de investigación sino también en la industria química y farmacéutica. Esta novedosa metodología es capaz de preparar compuestos sintéticos tan buenos como los naturales, con estructuras idénticas y en condiciones muy suaves, lo que ha permitido incluso desarrollar nuevas estructuras que presentan mayor actividad que las naturales, permitiendo una doble vía.

El presente trabajo, se centra en la reacción de Hiyama, la cual consiste en una reacción de acoplamiento cruzado de organosilanos con haluros orgánicos de alquilo o arilo. Este tipo de reacción surgió como alternativa a otras que implicaban una alta toxicidad por el metal de transición utilizado, así como las condiciones de reacción empleadas. En cambio esta nueva reacción implicaba el uso de un metal con muy baja toxicidad y condiciones de reacción más suaves con altísimos rendimientos, aspectos impensables con las metodologías clásicas de Química Orgánica.

El desarrollo de esta nueva metodología ha permitido la preparación de miles de compuestos orgánicos de estructuras diversas, útiles en áreas muy variadas como la salud, alimentación, agricultura, tecnología, nuevos materiales, etc. En este trabajo nos hemos centrado fundamentalmente en fármacos como antibióticos, antihiper glucémicos y antiproliferativos, entre otros.

Índice

1. Introducción	6
2. Objetivos	7
3. Materiales y métodos	8
4. Antecedentes históricos	8
5. Mecanismo de la Reacción de Hiyama	11
6. Aplicación a la síntesis de fármacos	16
6.1. Brasilenino	16
6.2. Papulacandín D	17
6.3 RK-397	18
6.4 Exiguolido	19
6.5 Zeaxantina y β -Criptoxantina	21
6.6 Dapaglifozina	23
7. Conclusiones	24
8. Bibliografía	24

1. Introducción.

Actualmente, una de las metodologías sintéticas más empleadas en Química Orgánica son las reacciones de acoplamiento carbono-carbono y carbono-heteroátomo catalizadas por metales de transición. La formación de estos enlaces carbono-carbono ha surgido como una reacción general y poderosa en síntesis orgánica y como paso esencial en la obtención de fármacos.

Las reacciones de acoplamiento cruzado son reacciones basadas en un nucleófilo orgánico (organometálico, R-M) con un electrófilo orgánico (haluro de alquilo, R'-X, donde X es un buen grupo saliente) catalizado por un complejo de metal de transición para proporcionar el producto de acoplamiento. Las características más destacadas de esta reacción son su versatilidad, y su capacidad para formar enlaces carbono-carbono entre especies insaturadas.¹

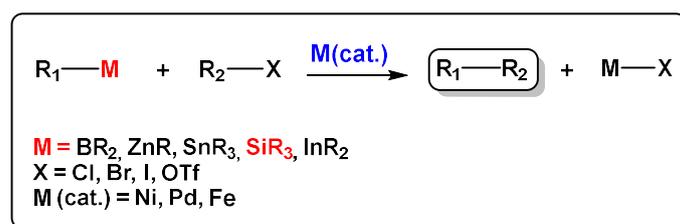


Figura 1. Reacción general de acoplamiento cruzado

Entre las diversas variantes existentes de esta reacción, se encuentra la de Hiyama, reacción de acoplamiento cruzado de organosilanos con haluros orgánicos catalizada por metales de transición. La cual implica la transmetalación de organosilanos a organopaladio, siendo necesaria para su activación la presencia de iones fluoruro o hidróxido, generando los productos de acoplamiento deseados, donde la velocidad de la reacción de este proceso queda determinada a través de un estado de transición de cuatro centros.²

Los organosilanos han surgido como reactivos fundamentales debido a su gran estabilidad en diversas condiciones, gran tolerancia y bajísima toxicidad, por lo que suponen una alternativa a otras reacciones similares como la de Stille, por la toxicidad de los derivados de estaño.

Se descubrió que estas reacciones de organosilanos en presencia de activadores de flúor eran un éxito, ya que facilitaban la formación de sistemas de carbono conjugado, con una maravillosa quimio y estereoespecificidad.³ Sin embargo, en algunos procesos en los que se requería calentamiento en presencia de flúor, se veían afectados algunos grupos protectores de la molécula, lo cual fue resuelto brillantemente con la utilización de organosilanoles. Estos reactivos de silicio representan una alternativa simple a la activación clásica basada en fluoruro, lo que ha implicado un gran avance en la síntesis de compuestos con muchos grupos protectores presentes, mejorando enormemente el proceso de transmetalación en esta reacción.⁴

Más tarde, se descubrió que el uso de bases era más efectivo que el de sales de fluoruro en estas reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, debido a que cuando los organosilanos se activan en medio básico aumenta significativamente la reactividad, transcurriendo en condiciones más suaves. Este método es útil como ruta general ya que funciona en medio acuoso disminuyendo drásticamente los costos y haciendo menos contaminante el proceso.⁵

En la actualidad, la reacción de Hiyama es empleada en infinidad de aplicaciones sintéticas, sobre todo en la síntesis de productos naturales y de interés industrial. Entre ellas se encuentran las reacciones en medio básico que se utilizan para preparar un gran número de productos aromáticos de interés, como polímeros, cristales líquidos y productos naturales que presentan grupos arilos. O también las reacciones sin fluoruro catalizadas por paladio que se emplean para obtener intermedios en la síntesis de fármacos y moléculas bioactivas.⁶

2. Objetivos.

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

3. Materiales de Métodos.

Con el fin de responder a los objetivos planteados se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos, incluyendo Dialnet, PubMed y la Plataforma Punto Q de la Universidad de La Laguna. Se empezó con la lectura de diferentes artículos tanto en español, como en inglés, utilizando las siguientes palabras claves: “*Hiyama’s reaction*”, “*Drug synthesis*”, “*cross-coupling*”.

Todos las tablas, figuras y esquemas han sido realizadas con el Programa Chem Draw Professional de Perkin Elmer Informatics.

4. Antecedentes históricos.

Las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio tienen una enorme importancia dado el elevado éxito en la formación de enlaces carbono-carbono especialmente en estructuras insaturadas y compuestos aromáticos. Entre las más utilizadas están la de Stille, que utiliza como nucleófilo un organoestaño (son compuestos muy tóxicos), y la de Suzuki, donde el nucleófilo es un organoborano (compuestos no disponibles comercialmente, difíciles de preparar y no muy estables). Por lo que el uso de organosilanos en este tipo de acoplamientos, fáciles de preparar, más estables y no tóxicos prometía ser una alternativa interesante.

El primero que informó de una reacción de acoplamiento en presencia de paladio de organopentafluorosilicatos de potasio (preparados desde los tricloroorganosilanos con exceso de fluoruro de potasio) con olefinas activadas fue el grupo del Profesor Kumada en 1982, obteniendo rendimientos moderados.⁷

Organosilano	Olefina	Producto	Rendimiento
			61%
			69%
Condiciones de reacción: Pd(OAc) ₂ , THF, t.a.			

Tabla 1. Primeros acoplamientos del Profesor Kumada

Pero fue el profesor Hiyama en 1988, quien desarrolló ampliamente el uso de organometálicos de silicio como un método para formar enlaces carbono-carbono sintéticamente con quimio y regioselectividad. Esta reacción de acoplamiento suponía el uso de un organosilano como nucleófilo, y un halogenuro de alquilo como electrófilo, en presencia de un catalizador de paladio y un agente activador, habitualmente sales de fluoruro (TBAF, TMAF, TASF, KF o CsF), necesarias dada la gran estabilidad de estos organometálicos.^{2a}

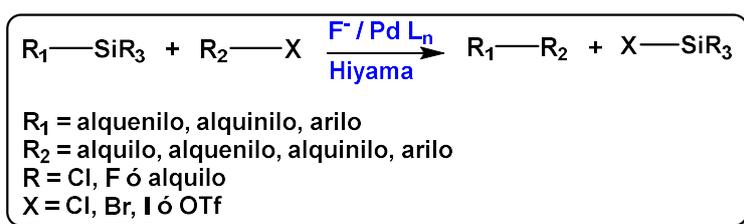


Figura 2. Reacción de acoplamiento de Hiyama

Una limitación de este acoplamiento, eran las condiciones en las que se realizaba la reacción, ya que implicaban altas temperaturas y largos períodos de reacción, como consecuencia de la pequeña diferencia de electronegatividad entre el silicio y el carbono (baja reactividad). Esta limitación fue superada gracias al uso de fluoruro ya que hace más reactivo al organosilano.

No obstante, el uso de fluoruro como activador presentaba algunos problemas en presencia de ciertos sustratos:

- Si en el sustrato había grupos protectores de silicio, habituales en síntesis orgánica, el fluoruro favorecía la ruptura de los mismos.
- Si en el sustrato había grupos protectores sensibles a bases podían verse afectados, dado que el fluoruro tiene carácter básico.

Otra de las opciones utilizadas fue la desarrollada por el Profesor Denmark que implicaba el uso de organosilanos más reactivos, tipo silaciclobutanos en condiciones mucho más suaves (t.a. y tiempos cortos de reacción), dado que su estructura favorecía la etapa clave de la reacción de acoplamiento, formando el centro de silicio pentavalente en la transmetalación.

Los alquenilsilaciclobutanos E y Z se prepararon fácilmente a partir de alquinos comerciales por química convencional como se muestra en la figura 3.

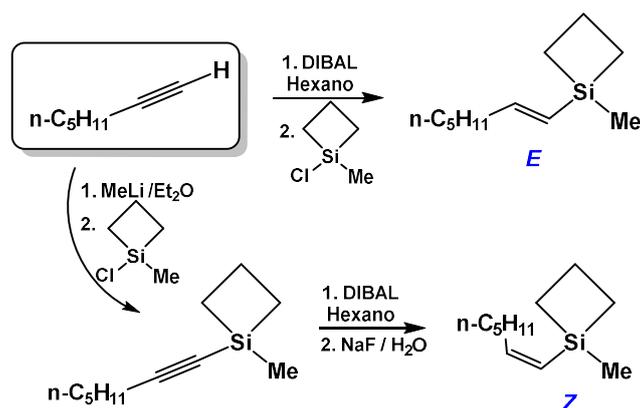


Figura 3. Preparación de silaciclobutanos

Una vez obtenidos los silaciclobutanos, era posible realizar el acoplamiento en presencia de paladio con una gran variedad de sustratos con total control de la estereoquímica del doble enlace y excelentes rendimientos, en condiciones suaves.

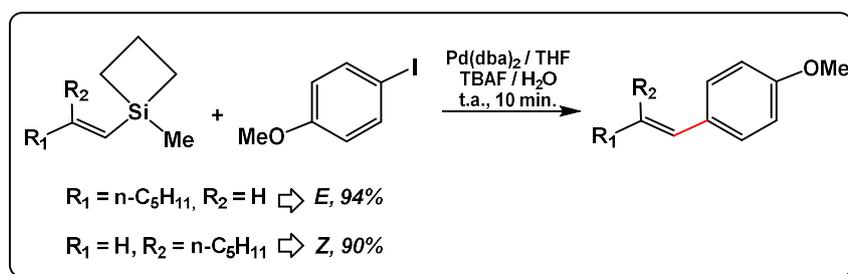


Figura 4. Reacción de Hiyama utilizando silaciclobutanos

Esta modificación del acoplamiento de Hiyama utiliza un anillo de silaciclobutano y una fuente de fluoruro hidratado, que genera un silanol intermedio, verdadero nucleófilo de la reacción,⁸ lo que dio lugar a una variante de la Reacción de Hiyama que no utilizaba la activación de fluoruro.

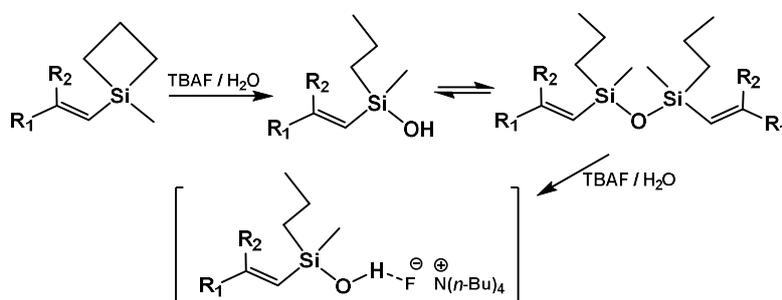


Figura 5. Silanol intermedio en la Reacción de Hiyama con fluoruro-hidratado

El acoplamiento de Hiyama-Denmark implica el uso de un organosilanol y haluros orgánicos, sin necesidad de utilizar activadores de fluoruro, obteniéndose excelentes

rendimientos en condiciones suaves y en presencia de grupos protectores lábiles en los sustratos.⁹

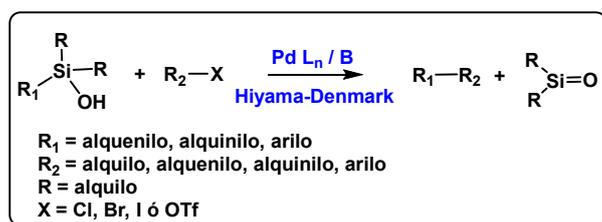


Figura 6. Reacción de acoplamiento de Hiyama-Denmark

5. Mecanismo de la Reacción de Hiyama.

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 Pd(II):		
PdCl ₂ disuelto en acetonitrilo	Pd(OAc) ₂ soluble en disolventes orgánicos	[(alil)PdCl] ₂ soluble en disolventes orgánicos
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: auto;"> 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; width: fit-content; margin: auto;"> 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; width: fit-content; margin: auto;"> Pd ⇌ 10 e⁻ ⇌ 1 x 3 e⁻ Cl ⇌ 2 x 1 e⁻ <hr style="border-top: 1px dashed red;"/> [Pd(allyl)Cl]₂ ⇌ 14 e⁻ </div>

Tabla 2. Catalizadores de paladio (II) más habituales

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).

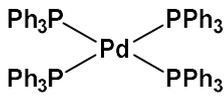
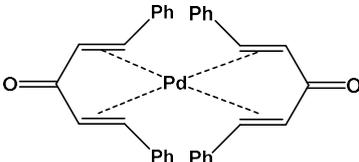
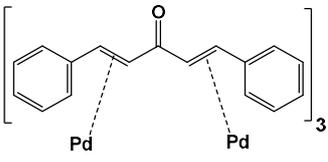
Los complejos de Pd(0):		
<i>tetraquis</i> -(trifenilfosfina) paladio (0), Pd(Ph ₃ P) ₄	<i>bis</i> -(dibencilidenacetona) paladio (0), Pd(dba) ₂	<i>tris</i> -(dibencilidenacetona) dipaladio (0), Pd ₂ (dba) ₃
		
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Pd ⇨ 10 e⁻ Ph₃P ⇨ 4 x 2 e⁻ <hr style="border-top: 1px dashed red;"/> Pd(Ph₃P)₄ ⇨ 18 e⁻ </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Pd ⇨ 10 e⁻ dba ⇨ 2 x 4 e⁻ <hr style="border-top: 1px dashed red;"/> Pd(dba)₂ ⇨ 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 varias etapas de reacción bien diferenciadas: la adición oxidativa, la transmetalación, la isomerización *cis-trans* y la eliminación reductiva. 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, ó a cualquier agente reductor, siendo éste el que inicia el ciclo mecanístico.

- La **adición oxidativa**, en dicho proceso se incorpora el electrófilo R₁-X (R₁ = arilo, alquenilo, alquinilo o alquilo y X = cloro, bromo, yodo o trifluorometansulfonato) a la esfera de coordinación del paladio, con el consiguiente cambio en el estado de oxidación del metal, formando un intermedio de Pd (II) de 16 electrones, el cual permite la isomerización *cis/trans*.

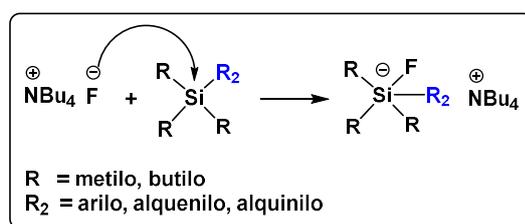
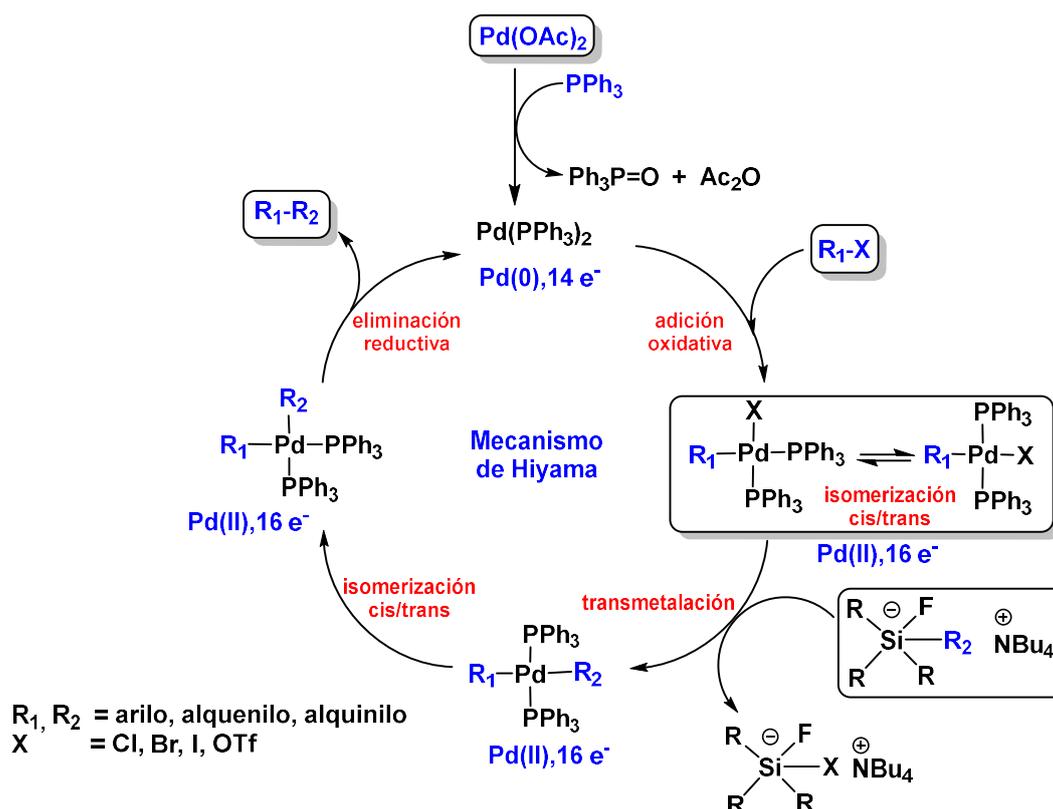


Figura 7. Activación del organosilano

- La **trans-metalación**, en dicho proceso el nucleófilo R₂ unido al silicio se intercambia a la esfera de coordinación del paladio, etapa determinante de la velocidad de esta reacción, con salida del haluro. El organosilano utilizado en esta etapa, se activa con fluoruro (usando algún tipo de sal como TBAF ó TASF) para formar un centro de

silicio pentavalente, lo suficientemente lábil como para permitir la ruptura de un enlace carbono-silicio.¹⁰

- Por último, se produce una **isomerización cis/trans**, siendo el isómero cis el que sufre la **eliminación reductiva** final, obteniéndose el producto de acoplamiento deseado y regenerando el catalizador.¹¹



Esquema 1. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de Hiyama

El acoplamiento de Hiyama está limitado por la necesidad de utilizar fluoruro para activar el reactivo de organosilicio. El problema de utilizar fluoruro en esta reacción está en que por un lado escinde cualquier grupo protector de silicio usado, y por otro lado al tener carácter básico, también escinde cualquier grupo protector presente sensible al medio básico. Por esta razón, la mayoría de los grupos de investigación se han centrado en buscar modificaciones para superar este problema, como el uso de otros aditivos básicos para la activación, o bien utilizando un reactivo de organosilano distinto, lo que lleva a las múltiples variantes del acoplamiento original de Hiyama, una de las más conocidas y de amplia aplicación en síntesis orgánica es la variante del Prof. Denmark.¹²

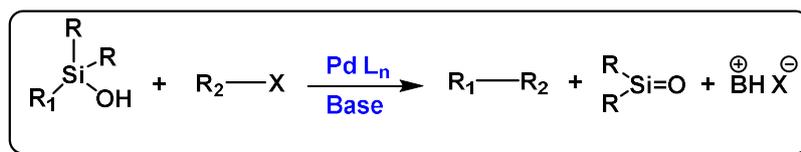
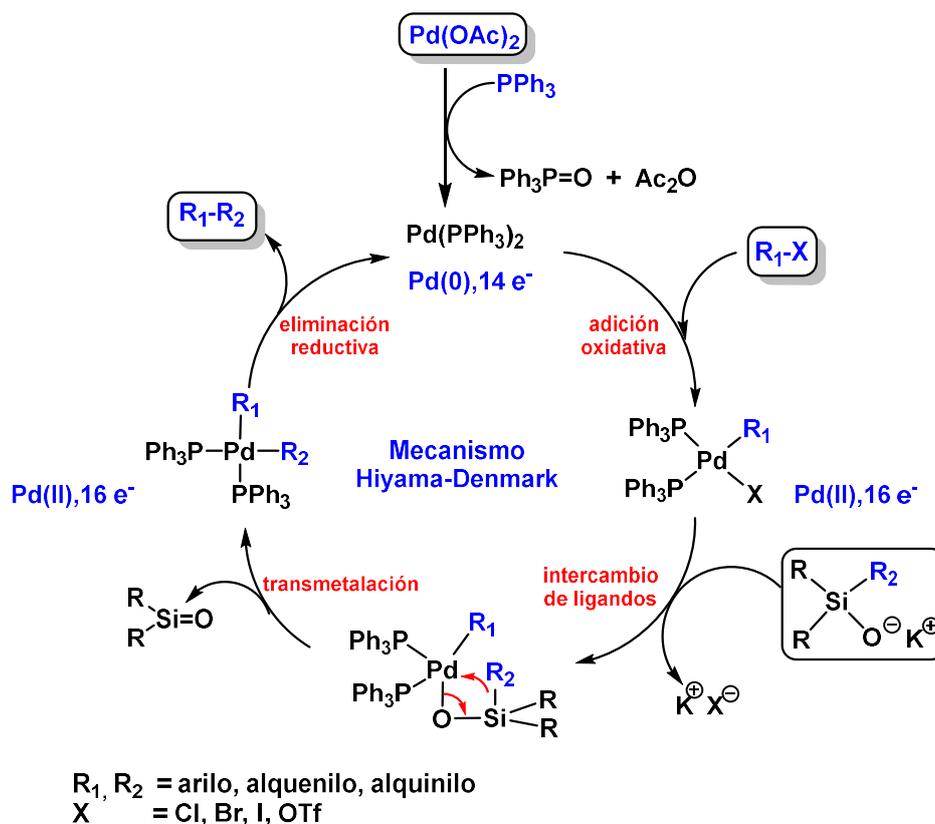


Figura 8. Acoplamiento de Hiyama-Denmark

Esta modificación del acoplamiento de Hiyama no requiere de un aditivo de fluoruro para activar el organosilano, en su lugar utiliza en la **etapa de *trans*-metalación** organosilanoles en medio básico. Por lo cual, tras la adición oxidativa tiene lugar un intercambio de ligando, el haluro por el silanoato, formándose un enlace paladio-oxígeno, el cual permite la transferencia del fragmento de carbono (R_2) al centro de paladio mediante un estado de transición de cuatro centros. La formación de este enlace sería la etapa clave de la velocidad de la reacción.

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



Esquema 2. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de Hiyama-Denmark

Los organosilanos utilizados en estas reacciones se preparan fácilmente por tres métodos distintos¹³:

- Reacción de reactivos organometálicos como organolitios, seguido por reacción ciclosiloxanos, para obtener alquenilsilanoles con total control en la estereoquímica del doble enlace.

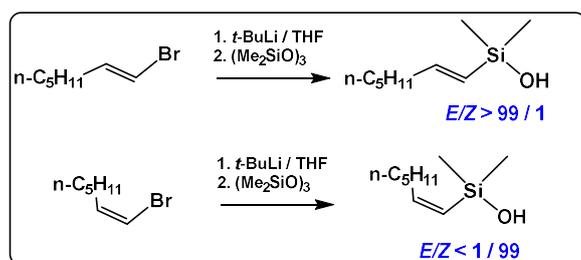


Figura 9. Preparación de silanoles por reacción de organolitios y ciclosiloxanos

- Hidrosililación de alquinos con cloruro de diisopropilsilano en presencia de platino, seguida por hidrólisis alcalina.

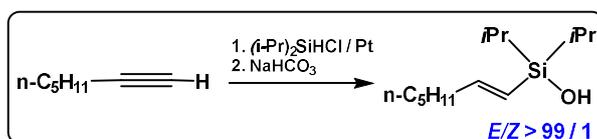


Figura 10. Preparación de silanoles por hidrosililación de alquinos

- Acoplamiento catalizado por rodio de hidruro de trietoxisilano en presencia de aminas y haluros de arilo.

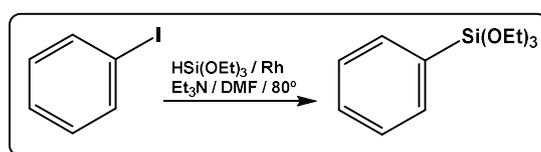


Figura 11. Preparación de organosilanos por acoplamiento con hidruros de organosilicio

6. Aplicación a la Síntesis de Fármacos.

El estudio de la reacción de Hiyama y sus variantes 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, permitiendo generar un nuevo enfoque en la síntesis de nuevos fármacos, lo que ha permitido disponer de éstos para el tratamiento de enfermedades que hasta la fecha eran difíciles de combatir. De hecho ha proporcionado una metodología eficaz para la obtención de sistemas conjugados complejos presentes en muchos productos naturales y fármacos.

6.1 Brasilenino.

Fue aislado de las glándulas digestivas de un molusco gasterópodo del género *Aplysia brasiliana* que se encuentra en el Atlántico norte, el cual se alimenta mayoritariamente de algas, acumulando en sus glándulas digestivas metabolitos secundarios que actúan como mecanismo de defensa, ante los depredadores marinos. Entre estos pueden encontrarse éteres cíclicos halogenados como el brasilenino y derivados, los cuales actúan como agentes antialimentarios, siendo producidos por las plantas para inhibir el ataque de diferentes tipos de peces.¹⁴

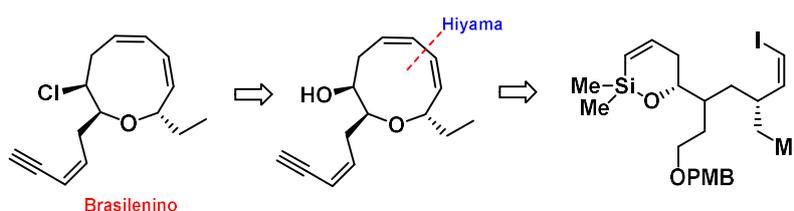
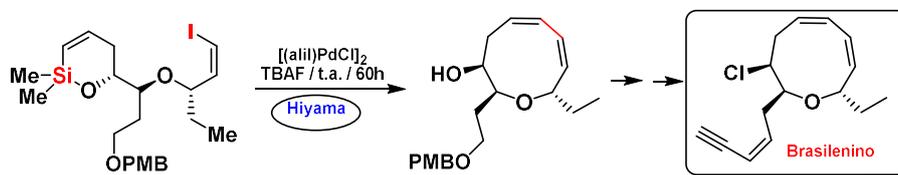


Figura 12. Retrosíntesis del Brasilenino

Este compuesto podría sintetizarse mediante un acoplamiento cruzado intramolecular de Hiyama, obteniéndose fácilmente el anillo heterocíclico con total control estereoquímico de los centros y del 1,3-*cis,cis*-dieno.

La etapa clave en la síntesis del Brasilenino, lograda por el grupo del Profesor Denmark, era cuando el silil-éter derivado obtenido por química convencional, se sometió a acoplamiento cruzado en presencia de un complejo de paladio (II) y utilizando como agente activador la sal de fluoruro de tetrabutylamonio, obteniéndose el correspondiente

anillo de 9 miembros en condiciones suaves con muy buen rendimiento sin verse afectadas las cadenas laterales presentes. Por último, se requiere la transformación del éter en la cadena endiánica e introducción del cloro.¹⁵



Esquema 3. Síntesis del Brasilenino

6.2 Papulacandín D.

Las Papulacandinas son una familia de glicolípidos aisladas de la *Papularia sphaerosperma* por Traxler, con actividad antibiótica, así como una potente actividad antifúngica in vitro contra algunos microorganismos como la *Candida albicans* y la *Candida tropicalis*. Presentan también actividad frente a la neumonía producida por *Pneumocystis carinii*, una de las principales enfermedades que causan problemas en la leucemia infantil, así como la muerte en pacientes con SIDA.¹⁶

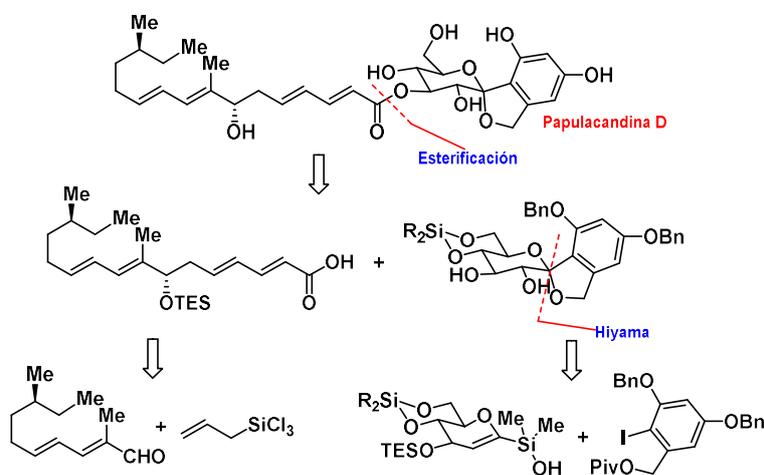
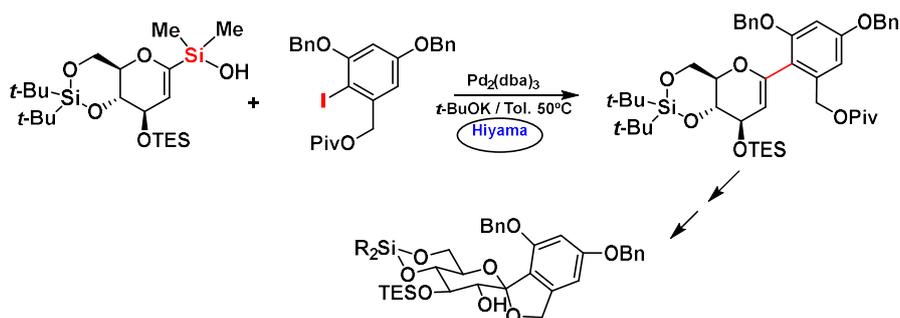


Figura 13. Retrosíntesis de la Papulacandina D

Desconexión del enlace éster de este compuesto da lugar al ácido correspondiente y al alcohol glucopiranosídico adecuadamente protegido, cuya obtención a partir de productos comerciales o sintones adecuados, supone un gran reto sintético y podría obtenerse por acoplamiento cruzado catalizado por paladio a partir del silanol y del aril-ioduro correspondiente.



Esquema 4. Síntesis del espirociclo de la Papulacandina D

La síntesis del núcleo central de este compuesto sólo fue posible realizarla mediante un acoplamiento cruzado de Hiyama en presencia de paladio (0) y *t*-BuOK como activante con control de los centros estereogénicos presentes y excelente rendimiento, en lugar de fluoruro para evitar la desprotección de los grupos protectores.¹⁷

6.3 RK-397.

El RK-397 es un nuevo antibiótico aislado del microorganismo *Streptomyces sp.* por Osada y colaboradores en 1993 y pertenece a la familia de macrólidos poliénicos altamente conjugados, al igual que otros antibióticos como anfotericinas, nistatinas, micoticinas y roxaticinas. Presenta una importante actividad antitumoral, siendo citotóxico contra las células HL-60 y K-562 de la leucemia humana. También es antibacteriano y antifúngico contra levaduras, hongos filamentosos y bacterias.¹⁸

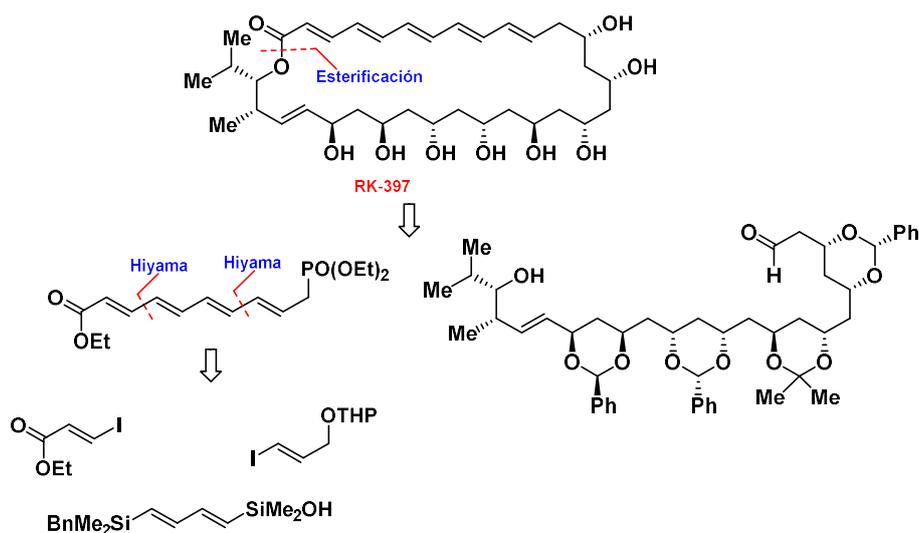
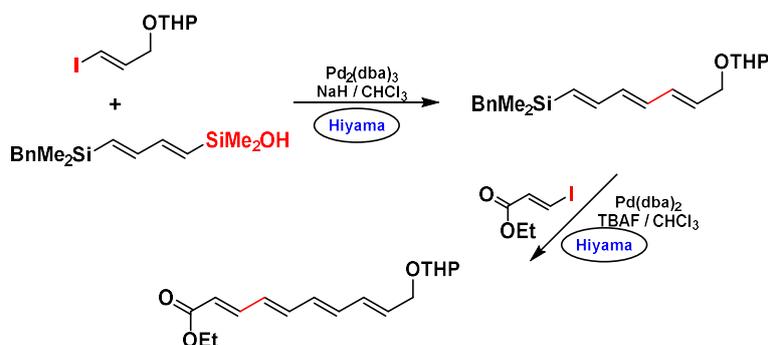


Figura 14. Retrosíntesis del RK-397

La desconexión de este compuesto da lugar a dos fragmentos complejos, uno de ellos un aldehído con varios alcoholes adecuadamente protegidos y un segundo fragmento poliénico cuya obtención con control estereoquímico de los dobles enlaces sólo es posible con dos acoplamientos cruzados de Hiyama sucesivos.

La síntesis del fragmento poliénico del antibiótico RK-397 fue obtenida mediante dos acoplamientos cruzados de manera secuencial: en el primero, el dieno silanol fue tratado en medio básico con el 3-iodo-2-propenol adecuadamente protegido, en presencia del complejo *tris*-(dibencilidenacetona) de dipaladio (0) con buen rendimiento, y en el segundo acoplamiento, el bencilorganosilano obtenido se trató con (E)-3-iodo-propenoato de etilo en presencia de TBAF como activador y *bis*-(dibencilidenacetona) de paladio (0) como catalizador obteniéndolo con un excelente rendimiento.¹⁹



Esquema 5. Síntesis del fragmento poliénico del RK-397

6.4 Exiguolido

El Exiguolido fue aislado de la esponja marina *Geodia exigua* por el grupo del Profesor Otha en 2006. Su estructura presenta una inusual macrolactona de 20 miembros unida a una cadena triénica conjugada (*E, Z, E*). Exhibe una actividad antiproliferativa en muchas líneas celulares de cáncer humano en concentraciones micromolares. Los estudios realizados por Fuwa y colaboradores muestran que su modo de acción podría ser distinto de los conocidos agentes anticancerígenos paclitaxel, vincristina y doxorubicina, por lo que su síntesis resulta de enorme interés.²⁰

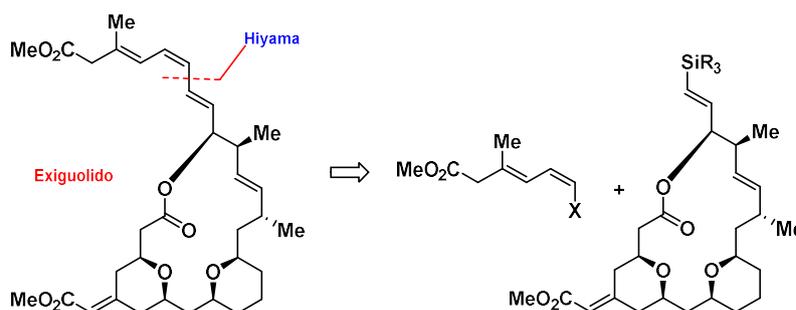
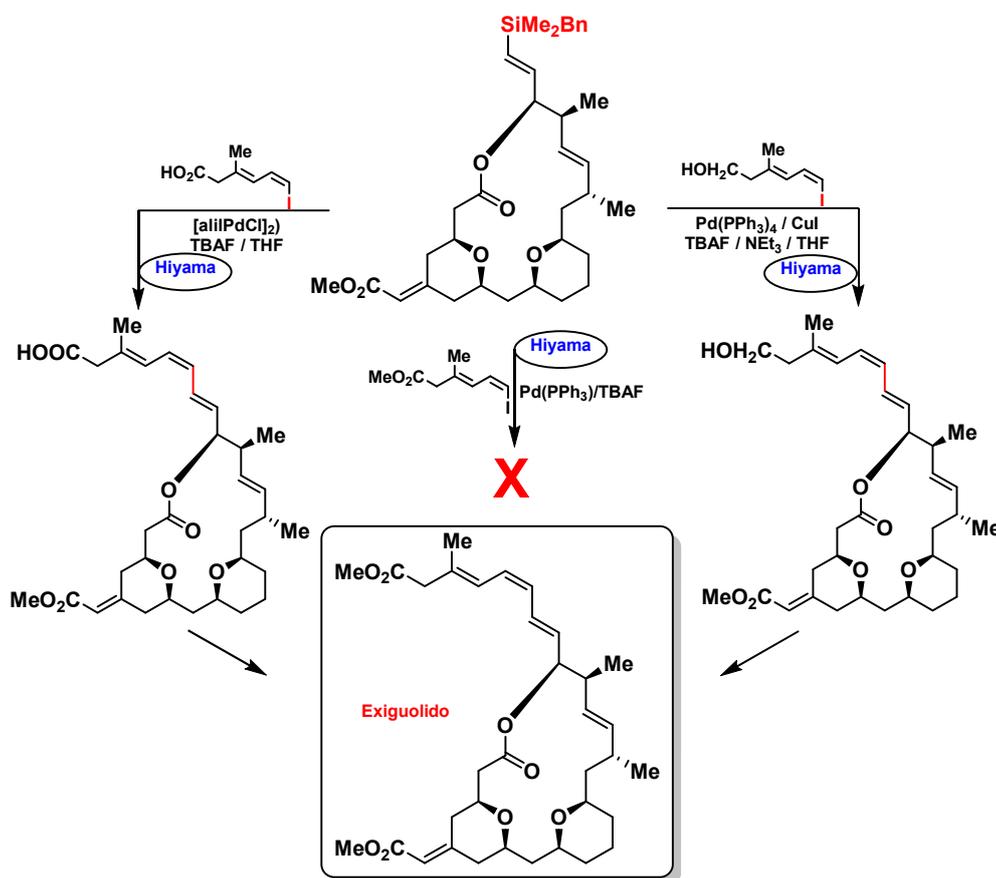


Figura 15. Retrosíntesis del Exiguolido

Desconexión de este producto natural nos conduce a dos fragmentos, una vinilsilano-lactona y a un iododieno, cuya obtención con control estereoquímico de los dobles enlaces sólo es posible mediante acoplamiento cruzado de Hiyama.



Esquema 6. Síntesis del Exiguolido

La etapa clave de la síntesis era la introducción de la cadena triénica conjugada (*E*, *Z*, *E*), la cual fue llevada a cabo por el grupo del Profesor Song, cuando el vinilsilano de la lactona de 20 miembros obtenido por química convencional, se sometió a acoplamiento cruzado de Hiyama. A pesar de que los autores no lograron inicialmente buenos

resultados cuando la hacían reaccionar directamente con el éster-iododieno, por ser éste último inestable en presencia de yoduro. Sin embargo, estos mejoraron cuando la reacción se llevó a cabo con el ácido-iododieno en presencia de un complejo de paladio (II) y TBAF, el cual posteriormente se sometía a esterificación. Y los resultados fueron excelentes, cuando la reacción se realizaba con el alcohol-iododieno derivado en presencia de un complejo de paladio (0) en medio básico y TBAF, seguida de transformación al correspondiente éster.²¹

6.5 Zeaxantina y β -Criptoxantina

Los carotenoides son una familia de productos aislados de fuentes naturales responsables de funciones biológicas importantes como la fotosíntesis de las plantas, la visión de los animales o ciertas actividades bacterianas como el bombeo de protones.²²

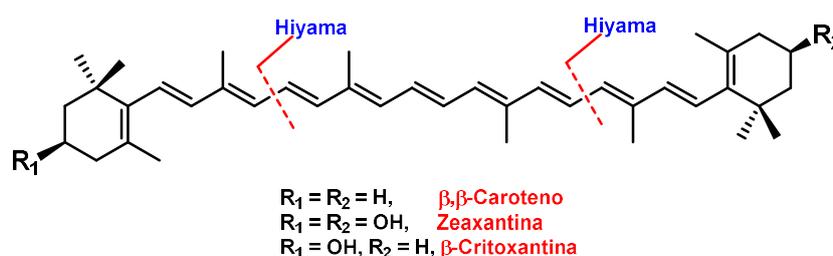


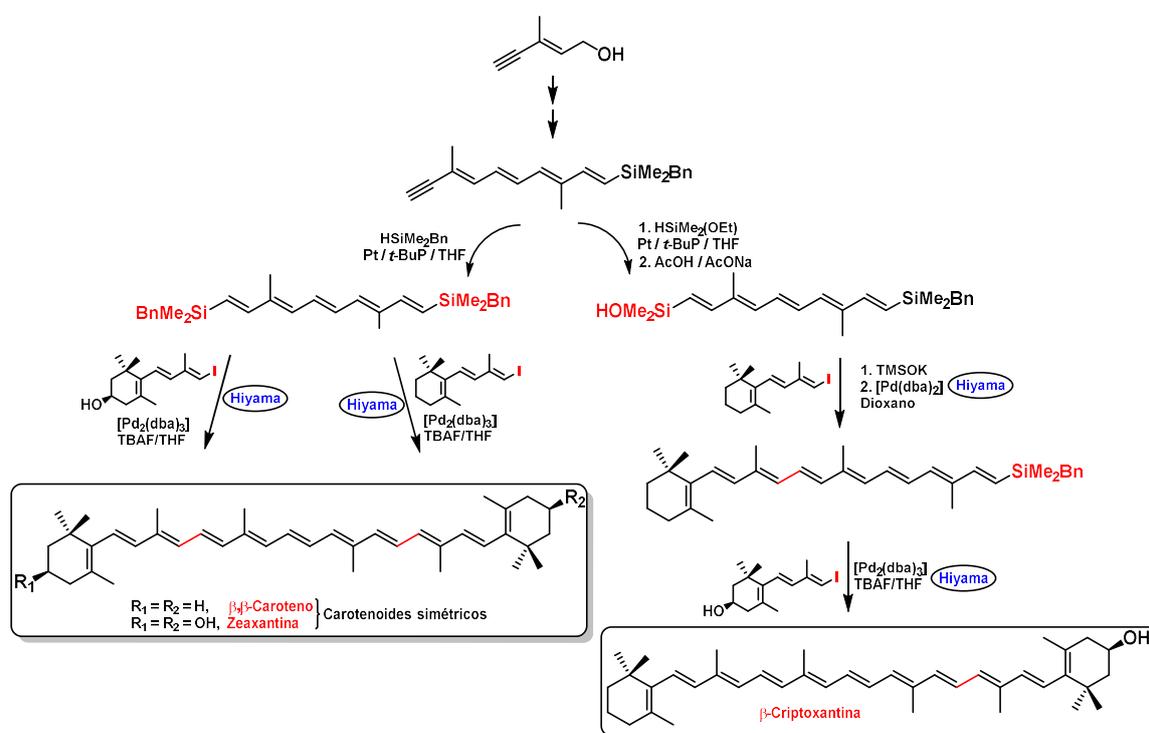
Figura 16. Retrosíntesis de Carotenoides

La obtención de estas estructuras poliénicas de fuentes naturales resulta compleja dado los inconvenientes que implica, como la isomerización de los numerosos dobles enlaces presentes y la laboriosa purificación que requiere. Por lo que su síntesis con total control de los centros estereogénicos presentes resulta del máximo interés. Esta ha sido posible gracias a las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, ya que son procesos tolerantes con la mayoría de grupos funcionales presentes y requieren de condiciones de reacción muy suaves. Se han utilizado diversas variantes, pero los mejores resultados se han obtenido empleando la reacción de Hiyama, dado que los organosilanos son fáciles de preparar, son más estables que otros organometálicos y presentan baja toxicidad.

El grupo del Profesor Rodríguez de Lera logra obtener diversos carotenoides simétricos y no simétricos con excelente rendimiento y total control utilizando la variante de Hiyama-Denmark. Así, partiendo del comercial 3-metil-pent-2-en-4-inol y utilizando

química convencional se obtiene el intermedio siltetraenino clave para la preparación de carotenoides.²³

Por un lado, la hidrosililación regio- y estereoselectiva del alquino derivado catalizada por platino con hidruro de trialquilsilano da lugar con excelente rendimiento al 1,10-bis-silildeca-1,3,5,7,9-pentaeno simétrico. El cual cuando se somete a doble acoplamiento cruzado de Hiyama bidireccional con el adecuado compuesto iodado en presencia de paladio cero como catalizador y TBAF como activador, da lugar al β , β -caroteno con muy buen rendimiento. Mientras que cuando se realiza el doble acoplamiento cruzado de Hiyama modificando el derivado iodado en las mismas condiciones, se obtiene la Zeaxantina con excelente rendimiento.



Esquema 7. Síntesis de la Zeaxantina y β -Criptoxantina

Por otro lado, la hidrosililación regio- y estereoselectiva del alquino-derivado catalizada por platino con hidruro de dialquiletosisilano, seguida por tratamiento con el tampón acético-acetato, genera con muy buen rendimiento el 10-trialquilsilildeca-1,3,5,7,9-pentaen-1-silanol asimétrico. El cual se somete a dos acoplamientos cruzados de Hiyama de manera secuencial para obtener carotenoides no simétricos. El primer acoplamiento implica la presencia de paladio (0) y trimetilsilanoato de potasio como activante según la variante de Denmark, mientras que el segundo acoplamiento se llevo a

cabo con paladio (0) y sales de fluoruro como activador obteniendo con excelente rendimiento y total control la β -Zeaxantina.

6.7 Dapaglifozina

Dapaglifozina (forxiga) pertenece a un grupo de medicamentos antihiper glucémicos orales que se denominan "inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT2)", funciona bloqueando la proteína SGLT2 en el riñón. Al bloquear esta proteína, el azúcar en la sangre (glucosa), la sal (sodio) y el agua se eliminan del cuerpo a través de la orina. Se utiliza para tratar la diabetes mellitus tipo 2, logrando una disminución de los niveles de glucosa, ayudando a prevenir enfermedades del corazón debido a la disminución de la presión arterial y de los parámetros lipídicos en sangre.²⁴

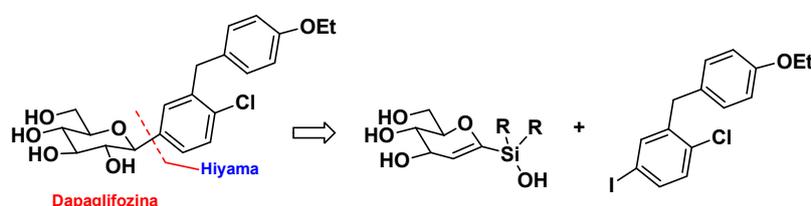
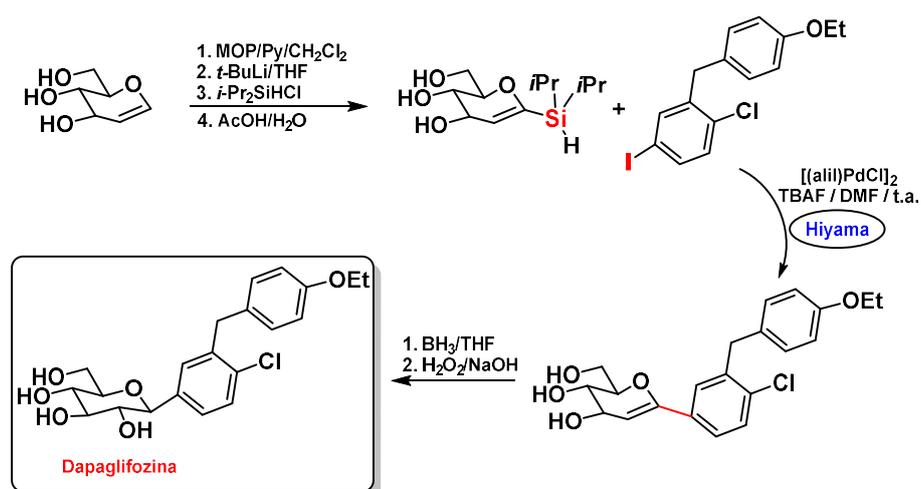


Figura 17. Retrosíntesis de la Dapaglifozina

Desconexión de este producto natural nos conduce a dos fragmentos, el 1-silil-*D*-glucal y el yoduro de arilo adecuado con control estereoquímico del carbono anomérico sólo es posible mediante acoplamiento cruzado de Hiyama.



Esquema 8. Síntesis de la Dapaglifozina

La síntesis fue llevada a cabo por el Profesor Parkan utilizando el D-glucal comercial, el cual se sometió a total protección de los grupos alcohólicos, seguida por formación del intermedio litiado el cual reacciona con cloruro de *diiso*-propilsilano, seguido de desprotección en medio ácido, para obtener el 1-silil-*D*-glucal. Este compuesto se sometió a acoplamiento cruzado de Hiyama con el iodo-aril derivado en presencia de un complejo de paladio (II) y utilizando como agente activador la sal fluoruro de tetrabutilamonio, obteniéndose el producto de acoplamiento en condiciones suaves, hidroboraición-oxidación del mismo da lugar a la Dapaglifozina con excelente rendimiento y obteniéndose del β -anómero exclusivamente.²⁵

7. 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 Hiyama una de las más empleadas en la formación de enlaces carbono-carbono.
- El ciclo catalítico se desarrolla siguiendo 4 etapas de reacción, 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 Hiyama 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.

8. Bibliografía

1. Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 4442-4489, **2005**.
2. a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T.; *J. Org. Chem.* **53**, 918-920, **1988**. b) Denmark, S.E.; Regens, C.S.; *Acc. of Chem. Res.* **41**, 1486-1499, **2008**.
3. a) Hiyama, T.; Obayashi, M.; Mori, I.; Nozaki, H.; *J. Org. Chem.* **48**; 912-914, **1983**. b) Fujita, M.; Hiyama, T.; *J. Org. Chem.* **53**, 5415-5421, **1988**.
4. Hagiwara, E.; Gouda, K.; Hatanaka, Y.; Hiyama, T.; *Tet. Lett.* **38**, 439-442, **1997**.
5. a) Shi, S.; Zhang, Y.; *J. Org. Chem.* **72**, 5927-5930, **2007**. b) Wolf, C.; Lerebours, R.; *Org. Lett.* **6**, 1147-1150, **2004**.

6. Noor, R.; Zahoor, A. F.; Irfan, M.; Hussain, S. M.; Ahmad, S.; Irfan, A.; Kotwica-Mojzych, K.; Mojzych, M.; *Molecules* 27, 5654, **2022**.
7. Yoshida, J.; Tamao, K.; Yamamoto, H.; Kakui, T.; Uchida, T.; Kumada, M.; *Organometallics* 1, 542-549, **1982**.
8. (a) Denmark, S. E.; Wehrli, D.; Choi, J. Y.; *Org. Lett.* 2, 2491-2494, **2000**. (b) Denmark, S. E.; Wang, Z.; *Synthesis* 999-1003, **2000**.
9. (a) Denmark, S. E.; Sweis, R. F.; *Acc. Chem. Res.* 35, 835-846, **2002**. (b) Denmark, S. E.; Ober, M. H.; *Aldrichimica Acta* 36, 75-85, **2003**.
10. Hiyama, T.; *J. Organom. Chem.* 653, 58-61, **2002**.
11. Hiyama, T.; Hatanaka, Y.; *Pure & Appl. Chem.* 66, 1471-1478, **1994**.
12. Denmark, S.E.; Regens, C.S.; *Acc. of Chem. Res.* 41, 1486-1499, **2008**.
13. a) Denmark, S.E.; Wehrli, D.; *Org. Lett.* 2, 565-568, **2000**. b) Murata, M.; Ishikura, M.; Nagata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y.; *Org. Lett.* 4, 1843-1845, **2002**.
14. a) Kinnel, R.B.; Dieter, R.K.; Meinwald, J.; Engen, D.V.; Clardy, J.; Eisner, T.; Stallard, M.O.; Fenical, W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 76, 3576-3579, **1979**. b) Fenical, W.; Sleeper, H.L.; Paul, V.J.; Stallard, M.O.; Sun, H. H. *Pure Appl. Chem.* 51, 1865-1874, **1979**.
15. Denmark, S.E.; Yang, S.M.; *J. Am. Chem. Soc.* 126, 12432-12440, **2004**.
16. a) Traxler, P.; Fritz, H.; Fuhrer, H.; Richter, W.; *J. Antibiotics* 33, 967-978, **1980**. b) Schmatz, D. M.; Romancheck, M. A.; Pittarelli, L. A.; Schwartz, R. E.; Fromtling, R. A.; Nollstadt, K. H.; Vanmiddlesworth, F. L.; Wilson, K. E.; Turner, M. J.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87, 5950-5954, **1990**.
17. Denmark, S. E.; Regens, C. S.; Kobayashi, T.; *J. Am. Chem. Soc.* 129, 2774-2776, **2007**.
18. (a) Kobinata, K.; Koshino, H.; Kudo, T.; Isono, K.; Osada, H. *J. Antibiot.* 46, 1616, **1993**. (b) Koshino, H.; Kobinata, K.; Isono, K.; Osada, H. *J. Antibiot.* 46, 1619-1621, **1993**.
19. Denmark, S. E.; Fujimori, S.; *J. Am. Chem. Soc.* 127, 8971-8973, **2005**.
20. Fuwa, H.; Mizunuma, K.; Sasaki, M.; Suzuki, T.; Kubo, H.; *Org. Biomol. Chem.* 11, 3442-3450, **2013**.
21. Li, H.; Xie, H.; Zhang, Z.; Xu, Y.; Lu, J.; Gao, L.; Song, Z.; *Chem. Commun.* 51, 8484-8487, **2015**.
22. Palczewski, K.; *J. of Biol. Chem.* 287, 1612-1619, **2012**.

23. Rivas, A.; Pérez-Revenga, V.; Álvarez, R.; de Lera, A. R.; *Chem. Eur. J.* 25, 14399-14407, **2019**.
24. (a) Hsia, D. S.; Grove, O.; Cefalu, W. T.; *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 24, 73-79, **2017**. (b) Aguillón, A. R.; Mascarello, A.; Segretti, N. D.; de Azevedo, H. F. Z.; Guimaraes, C. R. W.; Miranda, L. S. M.; de Souza, R. O. M. A.; *Org. Process Res. Dev.* 22, 467–488, **2018**.
25. Vaňková, K.; Rahm, M.; Choutka, J.; Pohl, R.; Parkan, K.; *Chem. Eur. J.* 27, 10583-10588, **2021**.