



**Universidad de La Laguna**

**Facultad de Farmacia**

**Trabajo Fin de Grado**

---

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

Autor: Aarón Baz Figueroa

Tutor: José Luis Ravelo Socas

Cotutor: Carmen M<sup>a</sup> Rodríguez Pérez

**Acrónimos** (por orden de aparición)

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
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
R-X	Haluro de alquilo
OTf	Trifluorometansulfonato (grupo protector)
R-M	Organometálico
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tetraquis(trifenilfosfina) de paladio
Pd(OAc) <sub>2</sub>	Acetato de paladio
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dicloruro bis(trifenilfosfina) de paladio
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	Dicloruro bis(difenilfosfino)ferroceno de paladio
Pd(binap)Cl <sub>2</sub>	Dicloruro 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo de paladio
Ar-X	Haluro de arilo
Ar-MgBr	Bromuro de arilmagnesio (organomagnesiano)
R $\equiv$ Cu	Alquínilcobre
R-ZnR	Dialquílzinc (organocinc)
R-SnR <sub>3</sub>	Organoestaño
R-B(OH) <sub>2</sub>	Dihidroxi organoborano
R-SiR <sub>3</sub>	Organosilicio
CuX	Haluro de cobre
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	Diisopropilamina
Et <sub>2</sub> NH	Dietilamina

$K_2CO_3$	Carbonato de potasio
$Ph_3P=O$	Óxido de trifenilfosfina
$Ac_2O$	Anhidrido acético
$R_3NH^+ X^-$	Haluro de trialquilamonio
$\eta^1$ ó $\eta^2$	Ligando que aporta 1 o 2 electrones a la esfera de coordinación
ADN	Ácido desoxirribonucléico
$n-BuNH_2$	<i>n</i> -Butilamina
$C_6H_6$	Benceno
TMS	Trimetilsilano (grupo protector)
TES	Trietilsilano (grupo protector)
THF	Tetrahidrofurano
$Cl_3C_6H_2COCl$	Cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo
DMAP	Dimetilaminopiridina
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsilano (grupo protector)
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propilo
AcOEt	Acetato de etilo
PMB	<i>para</i> -metoxibencilo (grupo protector)
MeCN	Acetonitrilo
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
BOC	<i>tert</i> -Butiloxycarbonilo (grupo protector del nitrógeno)
Py	Piridina
$POCl_3$	Oxicloruro de fósforo
Cy	Ciclohexilo
Ruphos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo

## Abstract

Thanks to organic synthesis it's posible to obtain in the laboratory numerous chemical structures of great interest, that by natural source could only be obtained on a small scale. However, there are chemical compounds that present great difficulty to be obtained by classical methods, and require the use of new methods of synthesis.

The formation of classical carbon-carbon links, used as carbon nucleophilic, organolithium or Grignard reagents, and as carbon electrophilic, deficient species carbonyl type (nucleophilic addition), or halides or alkyl trifluoromethansulphonates (nucleophilic substitution). However, the reactions on aryls, heteroaryls, alkenes and alkynes were not produced or had many limitations.

The transition metal complexes have greatly expanded the horizon of synthetic organic chemistry, by successfully achieving carbon-carbon couplings that were so far reduced, being the "**palladium**" the most used transition metal.

Within the wide variety of carbon-carbon coupling reactions catalyzed by palladium, one of the most used is the reaction of Sonogashira, with implies the alkynes coupling. This reaction has been applied to the synthesis of a large number of complex molecules, natural products and biologically active compounds, with excellent yields and selectivity, it's therefore interesting to study when it comes to meeting the growing demand for new substances for the development of drugs.

## Resumen

Gracias a la Síntesis Orgánica se puede acceder a obtener en el Laboratorio numerosas estructuras químicas de gran interés, que de fuente natural sólo podría obtenerse a pequeña escala. Sin embargo, existen compuestos químicos que presentan una enorme dificultad de obtención por métodos clásicos, y requieren el uso de nuevos métodos de síntesis.

La formación de enlaces carbono-carbono clásica, utilizaba como nucleófilos de carbono, organolitio o reactivos de Grignard, y como electrófilos de carbono, especies deficientes tipo carbonilos (adiciones nucleofílicas), o bien haluros o trifluorometansulfonato de alquilo (sustituciones nucleofílicas). Sin embargo, las reacciones sobre arilos, heteroarilos, alquenos y alquinos, no se producían o tenían muchas limitaciones.

Los complejos con metales de transición han ampliado enormemente el horizonte de la Química Orgánica sintética, al lograr con éxito los acoplamientos carbono-carbono que hasta el momento eran reducidos, siendo el "Paladio" el metal de transición más utilizado.

Dentro de la amplia variedad de reacciones de acoplamiento carbono-carbono catalizadas por paladio, una de las más usadas es la reacción de Sonogashira, la cual implica el acoplamiento de alquinos sustituidos. Esta reacción ha sido aplicada a la síntesis de un gran número de moléculas complejas, productos naturales y compuestos biológicamente activos, con excelente rendimiento y selectividad, por lo que resulta de interés su estudio a la hora de atender la creciente demanda de nuevas sustancias para el desarrollo de medicamentos.

## Índice

1. Introducción	6
2. Objetivos	9
3. Antecedentes históricos	9
4. Mecanismo de la Reacción de Sonogashira	11
5. Aplicación a la síntesis de fármacos	14
• Calicheamicina $\gamma$ 1	15
• Dinemicina A	16
• Tetrodotoxina	18
• Eniluracilo	20
• Disorazol C	21
• Fingolimod	22
• Intomicina A	23
• Gimnopalina A	25
6. Conclusiones	26
7. Bibliografía	27

## 1. Introducción.

Desde el punto de vista práctico, los momentos determinantes de la historia en el desarrollo de la síntesis orgánica, no fueron la síntesis de la urea llevada a cabo por Wöhler (1828), ni la del ácido acético por Kolbe (1845), ni siquiera la de la glucosa llevada a cabo por Fischer (1890), sino las que implicaron nuevos métodos de construcción de enlaces carbono-carbono, aquellos que implicaron descubrimientos como los reactivos de Grignard (1900)<sup>1</sup>, la cicloadición de Diels-Alder (1928)<sup>2</sup> o la reacción de Wittig (1950)<sup>3</sup>, estos son los que contribuyeron realmente a definir la síntesis orgánica tal y como la conocemos en la actualidad, y que ha llegado a su esplendor con dos nuevos tipos de procesos que son las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio<sup>4</sup> y la reacción de metátesis<sup>5</sup>, cada una de ellas en todas sus variantes.

Las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición suponen una de las metodologías más empleadas en la Química Orgánica moderna, hasta el punto de convertirse en herramienta indispensable en la actualidad. En los últimos años, su aplicación en la síntesis de fármacos o productos con potencial actividad biológica<sup>6</sup> y nuevos materiales<sup>7</sup> ha sido habitual.

Hay que recordar que los nuevos materiales obtenidos por métodos físicos pueden no ser idénticos a los que se encuentran en la naturaleza, pero la síntesis orgánica si es capaz de producir estructuras idénticas a las naturales.

Para llevar a cabo las reacciones de acoplamiento se ha utilizado un amplio espectro de metales de transición, en el que, sin lugar a dudas, el paladio se muestra como el metal más usado debido a la elevada actividad catalítica de los complejos formados, así como a su selectividad.

Los reactivos y complejos que contienen metales de transición han ampliado muchísimo el horizonte de la síntesis orgánica al permitir los acoplamientos carbono-carbono cuya formación estaba muy limitada en la Química Orgánica clásica. De hecho, en la actualidad, muchísimas industrias los utilizan de forma

rutinaria, siendo sin duda el paladio el más empleado. Es decir que el paladio cataliza una gran variedad de reacciones con menos limitaciones que otros métodos (versatilidad), tolera la presencia de muchos grupos funcionales sin necesidad de protegerlos y desprotegerlos (tolerancia), las reacciones se llevan a cabo con gran regio- y quimio-selectividad (selectividad), y en presencia incluso de ligandos quirales, lo cual puede dar lugar a generar uno o más centros estereogénicos (enantioselectividad). Dado que su mayor inconveniente es el precio, ha sido necesario desarrollar catalizadores o precatalizadores que posean una actividad catalítica elevada, próxima a la de las reacciones enzimáticas.

Lo que está claro es que el paladio es caro, pero mucho más barato que el rodio, platino y osmio, su toxicidad es muy baja en comparación con los demás. Además es estable al aire, humedad e incluso a los ácidos, y muy bien tolerado por numerosos grupos funcionales, lo cual lo hace único.

En síntesis orgánica, se usan dos tipos principales de reactivos de paladio, las sales de Pd(II) y complejos de Pd(0). Los compuestos de Pd(II) se emplean en cantidades estequiométricas o en cantidades catalíticas, mientras que los complejos de Pd(0) se usan siempre en forma catalítica.

Desde el descubrimiento de la reacción de Heck<sup>8</sup> se han desarrollado una gran cantidad de reacciones de homoacoplamiento y acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. Estas reacciones son muy variadas con respecto a los sustratos que se acoplan, así como a la tolerancia que muestran hacia muchos grupos funcionales. La presencia de olefinas, biarilos y alquinos en moléculas de alto valor añadido como fármacos, productos naturales y nuevos materiales es muy frecuente.

La gran variedad de reacciones de acoplamiento carbono-carbono y carbono-heteroátomo catalizadas por paladio ha provocado que haya aparecido una cantidad enorme de publicaciones en revistas científicas a nivel internacional. La



importancia de estos procesos se ha visto premiada en los últimos años con la concesión de varios Premios Noveles a investigadores en este campo.

En resumen, en los años ochenta se descubrió un nuevo tipo de reacción en Química Orgánica denominada acoplamiento cruzado (cross-coupling), que consiste en la reacción de un nucleófilo orgánico (generalmente un compuesto organometálico) con un electrófilo orgánico (generalmente un halogenuro) catalizada por un complejo de un 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. De este modo, esta nueva metodología sintética ha posibilitado desde su descubrimiento, la preparación de un amplio número de compuestos naturales y no naturales con una amplia diversidad estructural.

Por lo que respecta a la síntesis de alquinos existe un proceso que requiere una mención especial por el elevado número de estudios llevados a cabo y es la reacción de Sonogashira-Hagihara<sup>9</sup>, que consiste en un acoplamiento cruzado carbono-carbono entre electrófilos o pseudoelectrófilos aromáticos u olefínicos y alquinos terminales catalizado por paladio y cocatalizada en sus inicios por una sal de cobre, y que es el objetivo de este trabajo.

Además se han llevado a cabo multitud de estudios dirigidos hacia la mejora de las diversas variables de las que depende el éxito de este tipo de procesos, entre ellas podemos destacar la reducción de los tiempos de reacción mediante el empleo de técnicas como la irradiación por microondas<sup>10</sup>, ya que una de las desventajas de las reacciones de acoplamiento son los largos tiempos que suelen precisar cuándo se emplea calentamiento convencional. Por otro lado, durante los últimos años se han diseñado sistemas catalíticos de paladio altamente activos, a la vez que estables, que han permitido llevar a cabo acoplamientos con sustratos poco reactivos. Otro avance que cabe destacar, es el empleo de disolventes menos perjudiciales para el medio ambiente, como el agua<sup>11</sup>, o incluso el llevar a

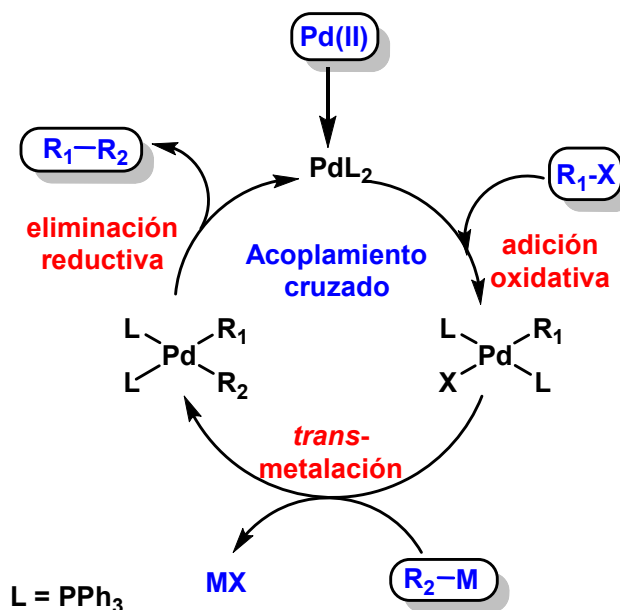
cabo las reacciones en ausencia de disolvente<sup>12</sup>. También otros medios de reacción como los líquidos iónicos<sup>13</sup>, así como el empleo de catalizadores soportados<sup>14</sup> han permitido que las reacciones sean más limpias y que los productos y/o catalizadores sean fácilmente recuperables del medio de reacción.

## 2. Objetivos.

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

## 3. Antecedentes históricos.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición suponen una de las metodologías más utilizadas en Síntesis Orgánica.

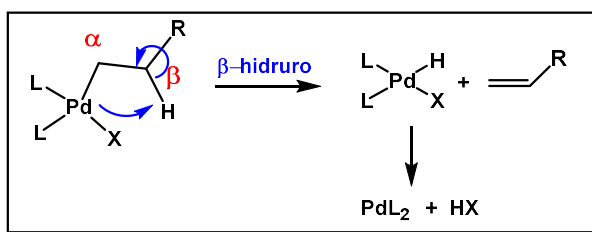


### *Ciclo catalítico propuesto para las reacciones de acoplamiento cruzado*

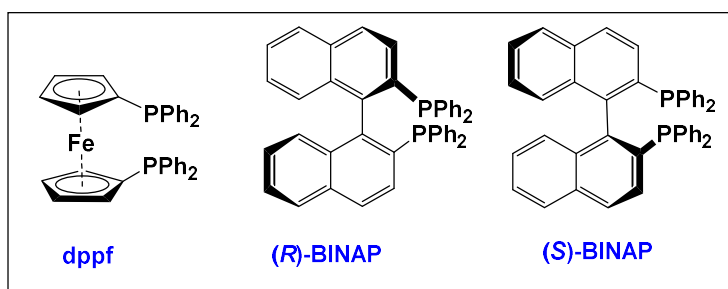
Todas ellas transcurren mediante un ciclo catalítico de tres etapas: adición oxidativa (adición del electrófilo al complejo de paladio, con cambio del estado de oxidación del metal), trans-metalación (el nucleófilo unido a un metal, se intercambia a la esfera de coordinación del paladio) y eliminación reductiva

(eliminación del nucleófilo enlazado al electrófilo, con regeneración de la especie catalítica activa, lo que implica un cambio del estado de oxidación del metal).<sup>15</sup>

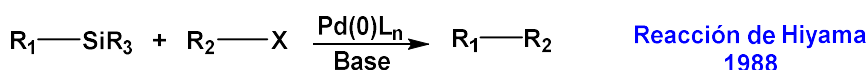
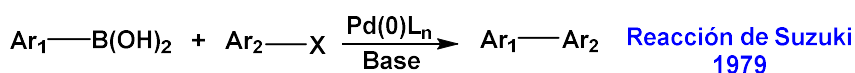
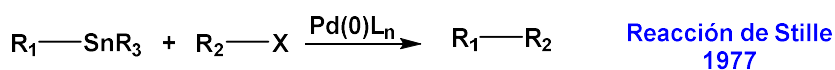
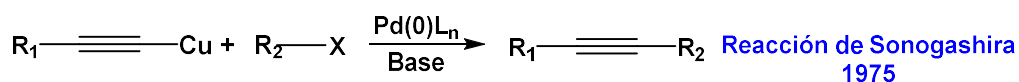
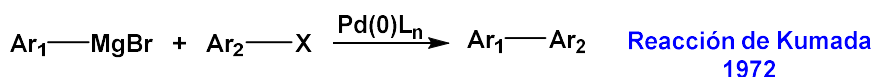
- El electrófilo ( $R_1-X$ ). Participan haluros o *pseudo*-haluros (Cloro, Bromo, Iodo, OTf) orgánicos, pueden ser compuestos con carbonos  $sp^2$  (alquenos, arilos, heteroarilos), o bien compuestos con carbonos  $sp^3$  (alilo, bencilo, propargilo), que no tengan átomos de hidrógeno en el carbono  $\beta$  ( $H_\beta$ ), para evitar la reacción competitiva al acoplamiento cruzado, la eliminación de  $\beta$ -hidruro del electrófilo.<sup>16</sup> En este caso, en la etapa de *trans*-metalación se origina un alqueno a partir del electrófilo que impide que la reacción de acoplamiento tenga lugar.



- Los catalizadores más utilizados son complejos de **Pd(0)** como  $Pd(PPh_3)_4$ , o de **Pd(II)** como  $Pd(OAc)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ,  $Pd(dppf)Cl_2$ ,  $Pd(binap)Cl_2$ , que se reducen fácilmente a  $Pd(0)$ . Suelen portar ligandos aniónicos tipo acetato, cloruro o yoduro; o bien ligandos neutros tipo fosfinas monodentadas ( $PPh_3$ ) o bidentadas, bis(difenilfosfino)ferroceno (*dppf*) o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (*binap*), de extraordinario interés ya que la geometría *cis* de los ligandos favorece la eliminación reductiva, obligando a los grupos orgánicos a situarse en *cis*.

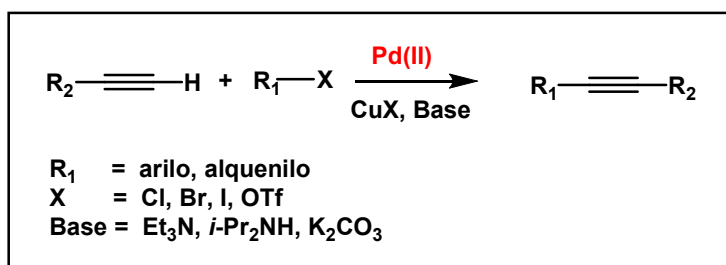


- El nucleófilo. Existe una gran cantidad de compuestos organometálicos (**R<sub>2</sub>-M**) a utilizar en las reacciones de acoplamiento como los derivados de magnesio (Kumada), cobre (Sonogashira), zinc (Negishi), estaño (Stille), boro (Suzuki) y silicio (Hiyama), entre otros. Según el tipo de organometálico utilizado será la variante de la reacción.



#### 4. Mecanismo de la Reacción de Sonogashira.

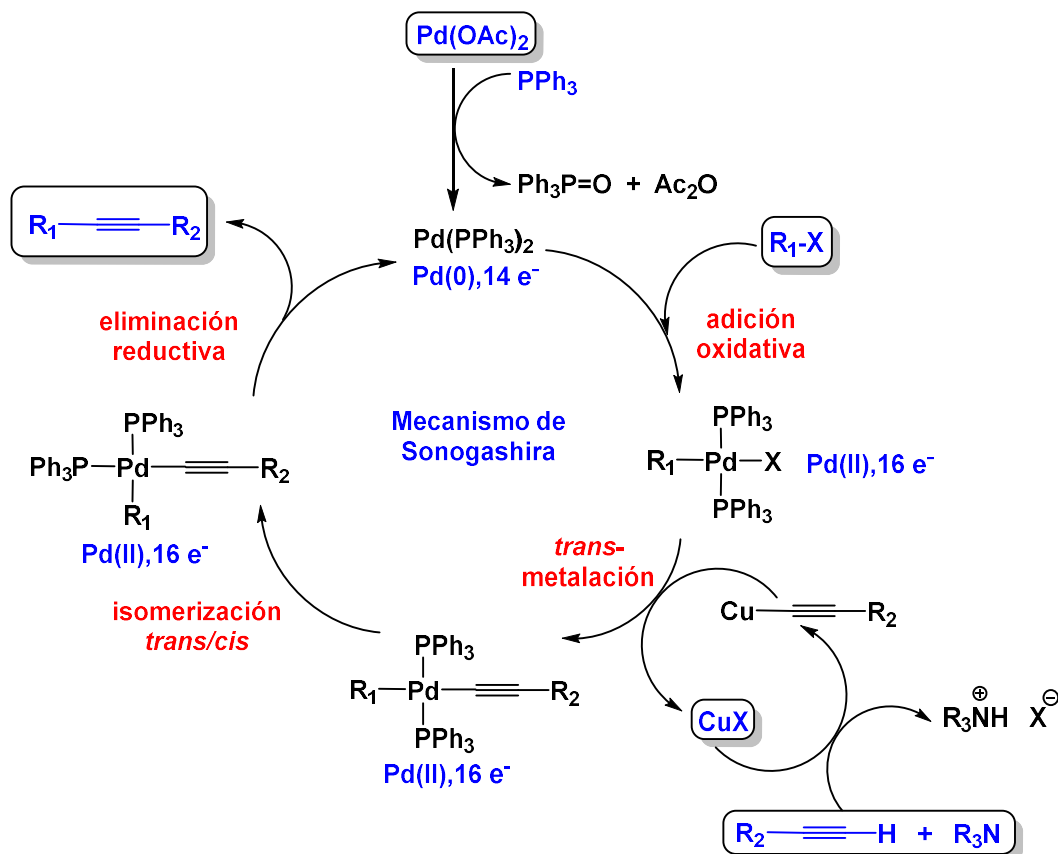
La reacción de Sonogashira clásica, consiste en el acoplamiento de un alquino terminal con un haluro o *pseudo*-haluro (Cloro, Bromo, Iodo, OTf) de arilo o alqueno bajo catálisis bimetálica (paladio y cobre) en medio básico y condiciones suaves.<sup>9, 17</sup>



Esta reacción se trata de un proceso de *trans*-metalación cobre/paladio en medio básico, en cuyo mecanismo coexisten dos ciclos catalíticos, un ciclo catalizado por paladio de formación de enlaces carbono-carbono similar al de cualquier

acoplamiento cruzado, y otro ciclo catalizado por cobre de formación de un alquínilcobre.<sup>18</sup>

La base juega un papel importante en la generación del acetiluro de cobre, ya que cuanto más fuerte sea ésta, más rápidamente se desprotonará el alquino y se obtendrá el organometálico de cobre. Así, la velocidad de reacción disminuye en el orden:  $\text{Et}_3\text{N} > i\text{-Pr}_2\text{NH} > \text{Et}_2\text{NH} > \text{K}_2\text{CO}_3$ .

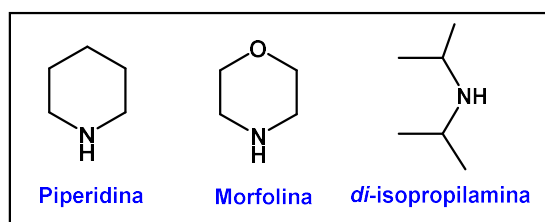


### Ciclo catalítico propuesto para la reacción de Sonogashira clásica

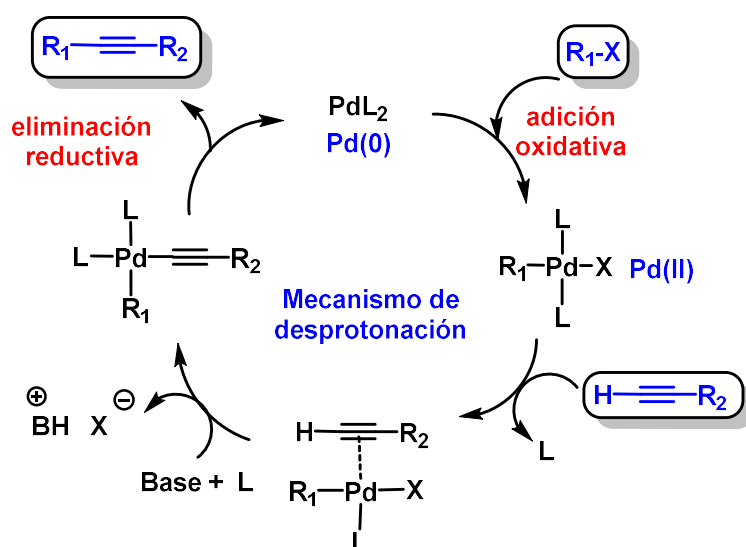
Durante los últimos años, se han desarrollado metodologías para llevar a cabo la reacción en ausencia del cocatalizador de cobre, con el objetivo de evitar el homoacoplamiento de Glaser del alquino, que disminuye notablemente el rendimiento de la reacción, para lo cual se han diseñado nuevos catalizadores de paladio con ligandos fosforados más activos y paladaciclos.

La reacción de Sonogashira catalizada por paladio también se puede realizar en ausencia del cocatalizador de cobre (I), para lo cual se usan como bases aminas

como: piperidina (azaciclohexano), morfolina (1-oxa-4-azaciclohexano) y *di*-isopropilamina, en exceso o como disolvente de la reacción.<sup>19</sup>



En este caso, se plantean dos posibles mecanismos mediante desprotonación, o mediante carbopaladación.



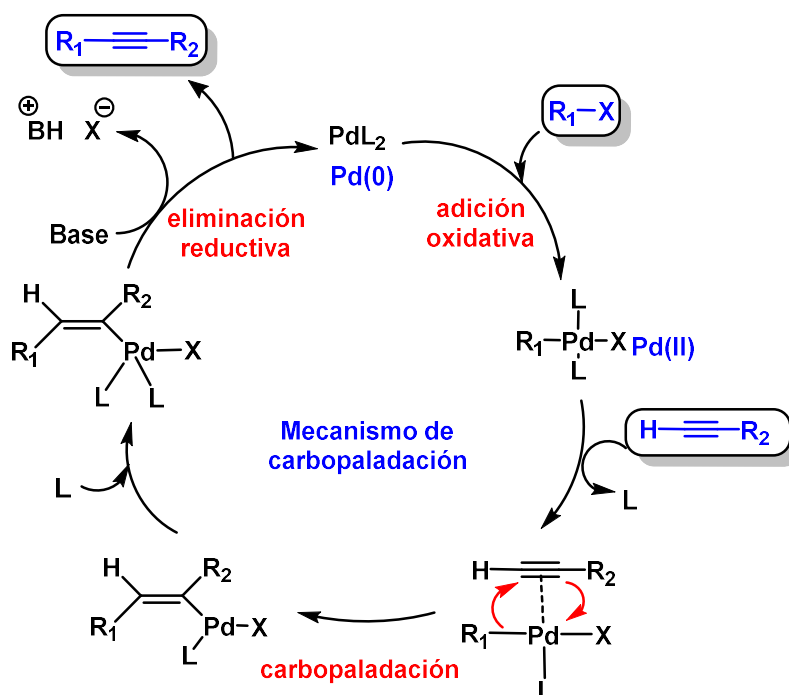
### *Ciclo catalítico propuesto para la Sonogashira en ausencia de cobre (desprotonación)*

Ambos mecanismos comparten las dos primeras etapas: adición oxidativa del electrófilo al catalizador de Pd(0) y formación de un nuevo complejo por coordinación del acetileno con desplazamiento de un ligando. A partir de ese punto, ambos mecanismos difieren hasta obtener el producto de acoplamiento final.

En el mecanismo de **desprotonación**,<sup>20</sup> la base actúa desprotonando el alquino, produciéndose una inserción migratoria del alquino en la esfera de coordinación del metal ( $\eta^2 \rightarrow \eta^1$ ) con intercambio de ligando, para obtener un complejo plano

cuadrado, el cual por eliminación reductiva da lugar al producto final de acoplamiento con recuperación del catalizador.

En el otro mecanismo, se produce un proceso inicial de **carbopaladación**<sup>21</sup> regioselectiva (adición de carbono y paladio sobre el triple enlace), que tras adición de un ligando a la esfera de coordinación, genera un complejo de paladio (II), el cual sufre eliminación reductiva con participación de la base generando el producto final y recuperación del catalizador.



**Ciclo catalítico propuesto para la Sonogashira en ausencia de cobre  
(carbopaladación)**

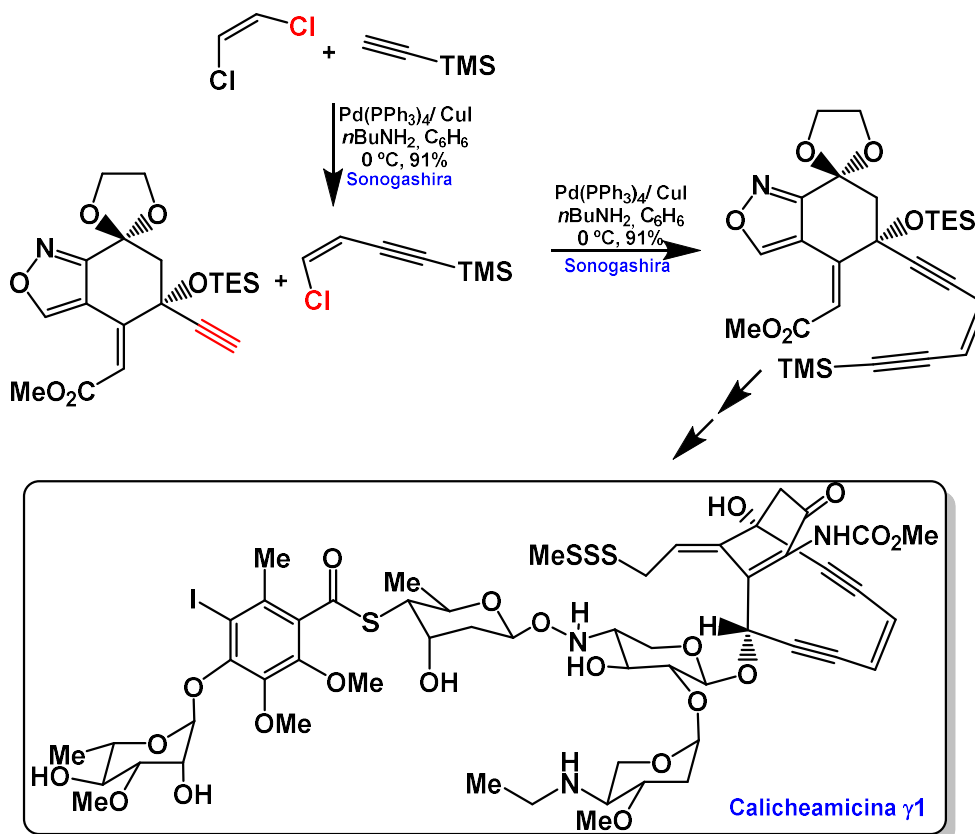
## 5. Aplicación a la Síntesis de Fármacos.

La reacción de Sonogashira posee una amplia quimioselectividad frente a numerosos grupos funcionales como hidroxilos, carbonilos, aminas, ésteres y amidas entre otros, los alquinos más empleados son aquellos que poseen grupos dadores de carga. Esta reacción proporciona una metodología eficaz para la obtención de sistemas acetilénicos conjugados presentes en muchos productos naturales y fármacos.

- **La Calicheamicina  $\gamma$ 1.**

En 1987, los químicos de los laboratorios Bristol-Meyers y Lederle aislan de la *Micronospora echinospora ssp. calichensis* y determinan las estructuras de las calicheamicinas.<sup>22</sup> Se trata de una nueva clase de antibióticos endiánicos que presentan unas extraordinarias propiedades químicas y biológicas, elevadísima potencia frente a todo tipo de bacterias, y muy especialmente frente a Gram+, en cantidades de "picogramos"; extraordinaria potencia frente a un gran número de tumores en animales, 1000 veces más activas que la adriamicina (uno de los fármacos antitumorales más usados), en cantidades de 0,5-1,5  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  de peso.

Su modo de acción reside en el componente no protéico, habiéndose demostrado que provocan la ruptura del ADN por interacción con el núcleo bicíclico a través del sistema endiino. Su mecanismo de acción consiste en unirse específicamente al surco menor del ADN y provocar la escisión de las hebras del mismo.



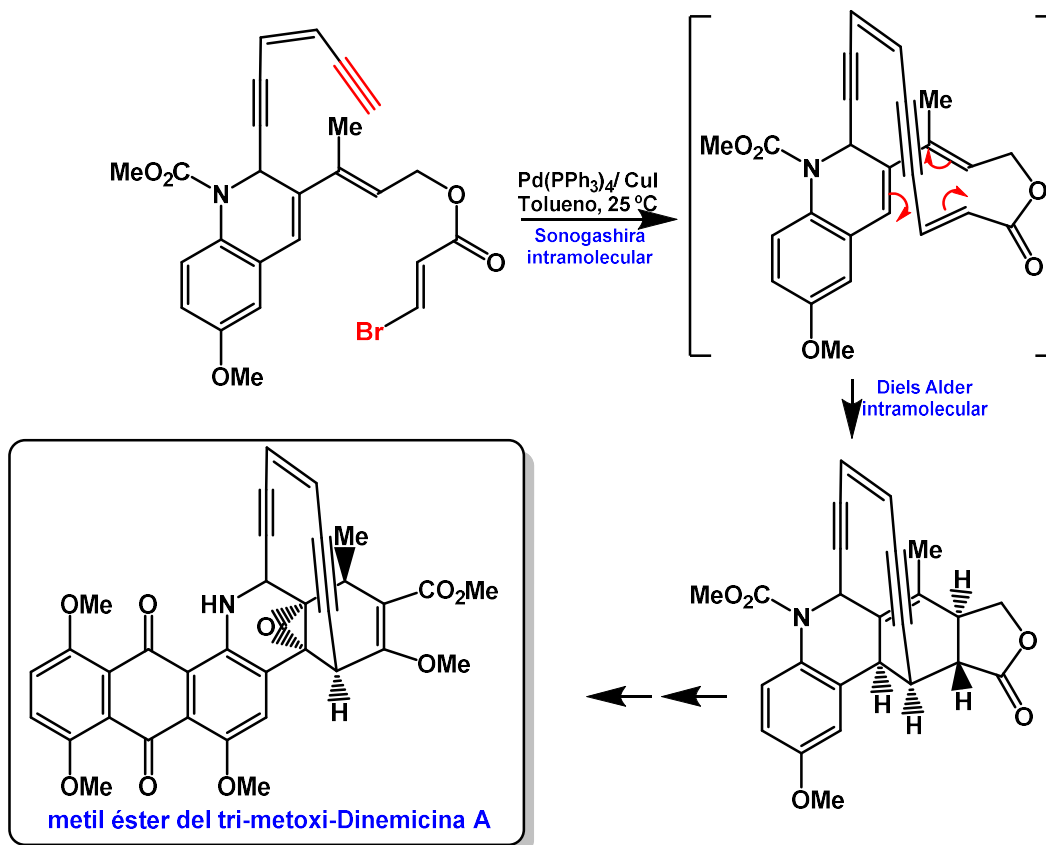


Debido a esta potente actividad citotóxica es utilizado para el tratamiento de la leucemia mieloide bajo la presentación comercial Mylotarg®. Este medicamento consiste en la conjugación de un anticuerpo monoclonal y la calicheamicina, presentando una gran especificidad para el antígeno CD33, que expresan las células de la leucemia mieloide.

Esta familia de productos naturales presenta un agrupamiento muy característico, el (Z)-3-en-1,5-diino, con una enorme dificultad de obtención, que el Profesor Nicolaou resolvió brillantemente mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.<sup>23</sup> Este agrupamiento se obtiene por 2 acoplamientos sucesivos de Sonogashira, el primero entre el *cis*-1,2-dicloroetileno con trimetilsilil-acetileno, y el segundo acoplamiento entre el cloruro de vinilo formado con un ciclohexil-alquino densamente funcionalizado. Ambos procesos sucesivos se realizaron con un elevadísimo rendimiento, manteniendo la geometría Z del producto inicial.

- **La Dinemicina A.**

Es una potente citotoxina<sup>24</sup> frente al melanoma B16, al carcinoma de colon humano y células de leucemia P388 normales y resistentes a vincristina. Por otro lado, también presenta una potente capacidad inhibitoria del crecimiento de bacterias Gram+. El mecanismo de acción de esta sustancia consiste en la rotura de la doble hélice de ADN, y por tanto, induce la inhibición de la replicación así como la activación de proteínas quinasas dependientes del ADN. Su síntesis fue lograda con excelentes rendimiento por Schreiber y colaboradores mediante dos estrategias sintéticas diferentes, en ambos casos utilizando la reacción de Sonogashira como paso clave.<sup>25</sup>

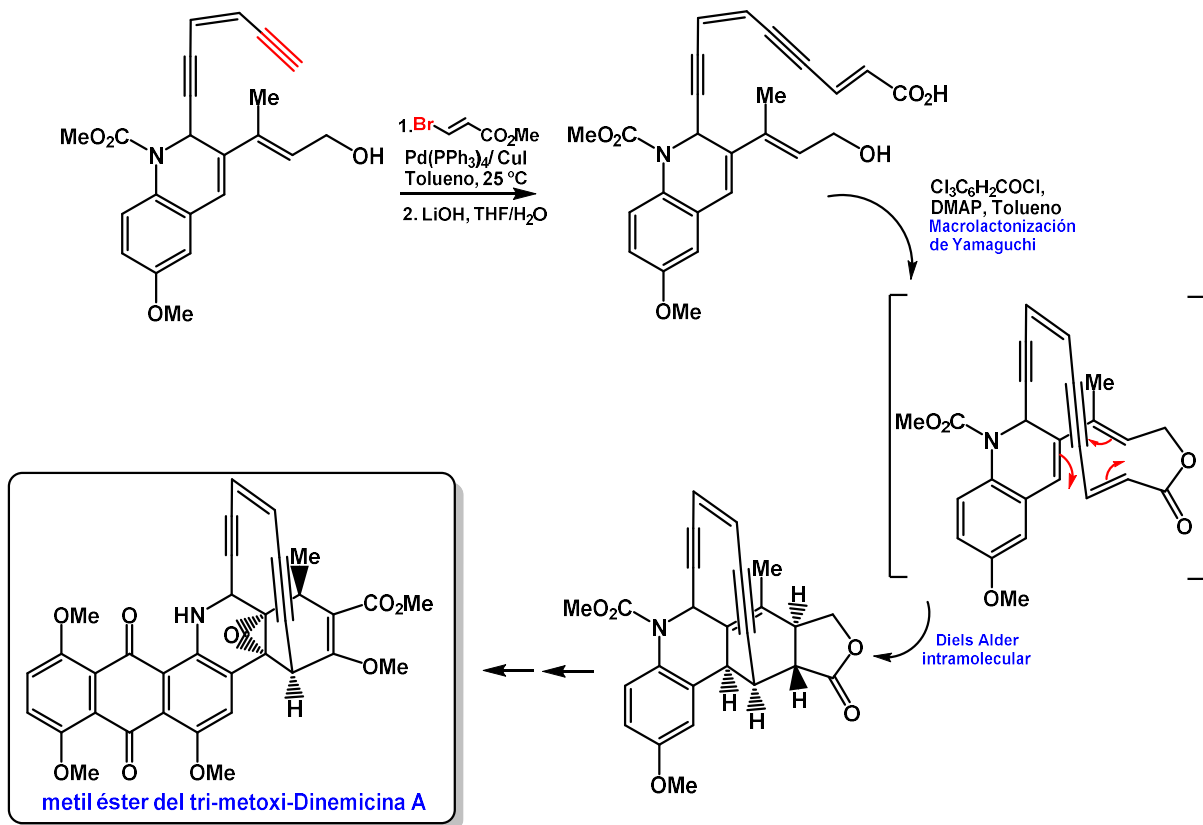


La **estrategia 1** para acceder al núcleo de la **Dinemicina A** implicó una reacción de Sonogashira intramolecular. El anillo macrocíclico que presenta se genera mediante el acoplamiento de un alquino terminal y un bromuro de vinilo de la propia molécula con excelente rendimiento. Tras esta reacción se origina un intermedio que tiene la disposición adecuada para que tenga lugar de forma espontánea una reacción de Diels-Alder.

Como producto final de estas dos reacciones en tándem, se obtienen tres anillos de la molécula final y cuatro estereocentros contiguos, con excelente rendimiento.

La **estrategia 2** para acceder al núcleo de la **Dinemicina A** hace uso de una reacción de Sonogashira intermolecular entre el sistema endiino adecuado y 3-bromopropanoato de metilo, con muy buen rendimiento en condiciones suaves.

El producto obtenido se sometió a dos reacciones en tándem, una macrociclación de Yamaguchi en la cual se obtiene una lactona con la geometría adecuada, para dar lugar en el mismo medio de reacción al núcleo de este antibiótico mediante una reacción de Diels-Alder intramolecular, generando por esta variante también los tres anillos de la molécula final y cuatro estereocentros contiguos.



#### • La Tetrodotoxina.

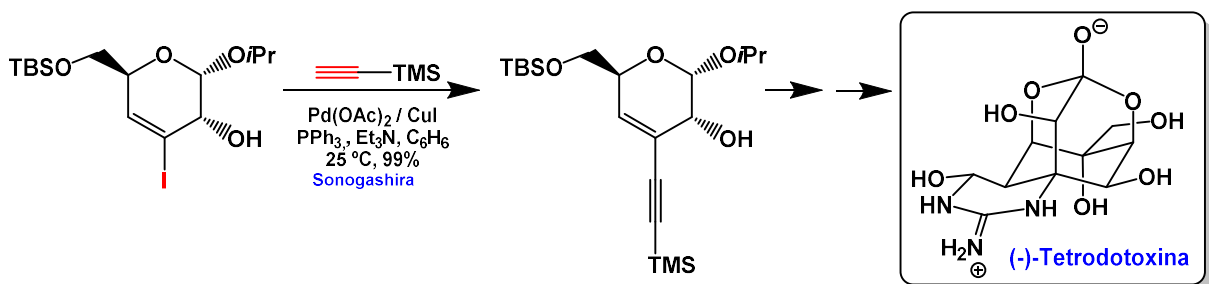
Es un sustancia natural tóxica producida por el pez globo y que ha acarreado graves problemas de salud pública, sobre todo en Japón, dado que este país es el principal consumidor de este animal. Aunque en 1909 se aisló este compuesto por primera vez de los ovarios de dicho pez, fue muy difícil elucidar su estructura debido a la complejidad estructural de la misma.<sup>26</sup>



Desde el descubrimiento en 1960 de su potente toxicidad, este compuesto se ha utilizado en múltiples estudios farmacológicos y neurofisiológicos, así como estudios adicionales para determinar la proteína del canal de sodio a la cual se une y la secuencia de aminoácidos de la misma. Esta toxina actúa bloqueando específicamente los canales de sodio del nervio y del músculo, hecho que produce la inhibición del potencial de acción en dichos sistemas.

Debido a su carencia de efecto sobre los canales de sodio del músculo cardíaco, y a su gran potencia como analgésico, se presenta como un candidato a utilizar como fármaco en el dolor neuropático y alternativo a la morfina, pues es tres mil veces más potente y carece de los efectos secundarios nocivos de la misma.

El máximo exponente de fármaco que utiliza la tetrodotoxina como principio activo es el Tectin<sup>®</sup>, que actualmente se encuentra en fase III de su ensayo clínico.

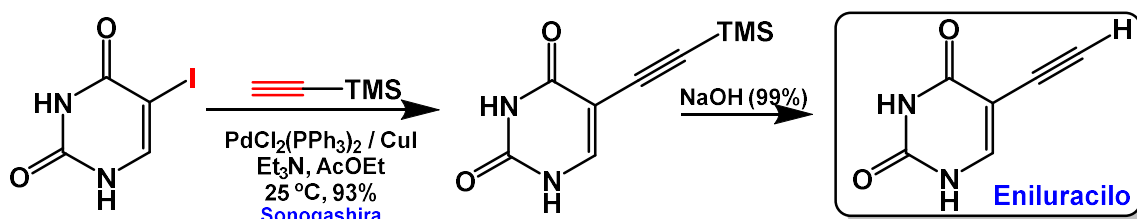


En este caso, el grupo del Profesor Isobe hace uso de la reacción de acoplamiento de Sonogashira para la elongación de la cadena carbonada y obtener posteriormente la ciclohexenona, logrando de esta manera el esqueleto oxigenado que constituye la molécula.<sup>27</sup>

El trimetilsilil acetileno utilizado en esta síntesis sirve como un análogo de acetileno que presenta la ventaja de tener un extremo bloqueado del alquino, dando lugar de esta forma los productos de monoacoplamiento. El acoplamiento de Sonogashira realizado entre el yoduro de vinilo y el trimetilsil acetileno se llevo a cabo en condiciones suaves, a temperatura ambiente, originando el enino correspondiente con un rendimiento cuantitativo del 99%.

- **El Eniluracilo.**

El 5-fluorouracilo es un fármaco anticancerígeno muy utilizado en la actualidad, sobre todo en el tratamiento de tumores sólidos. Este fármaco presenta una biodisponibilidad oral baja y muy variable debido a que es metabolizado por el enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Para paliar este problema, el 5-fluorouracilo se administra conjuntamente con el **Eniluracilo**, un inhibidor irreversible del enzima DPD.<sup>28</sup> Este último fármaco fue obtenido fácilmente por el Profesor Cooke haciendo uso del acoplamiento de Sonogashira, para lo cual se parte del 5-iodouracilo, como haluro de vinilo, y acetileno.<sup>29</sup>



Sin embargo, la síntesis de este producto presentaba varios inconvenientes importantes, la formación in situ del catalizador, las grandes cantidades de catalizador de paladio y de cobre que se necesitaban, así como la temperatura de reacción. Cuando se formaba in situ el catalizador,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ , la obtención del mismo era deficiente debido a la baja solubilidad del  $\text{PdCl}_2$  en acetato de etilo, por lo que se decidió utilizar el catalizador ya preformado, teniendo además como ventaja que la cantidad de catalizador utilizada se redujera a la

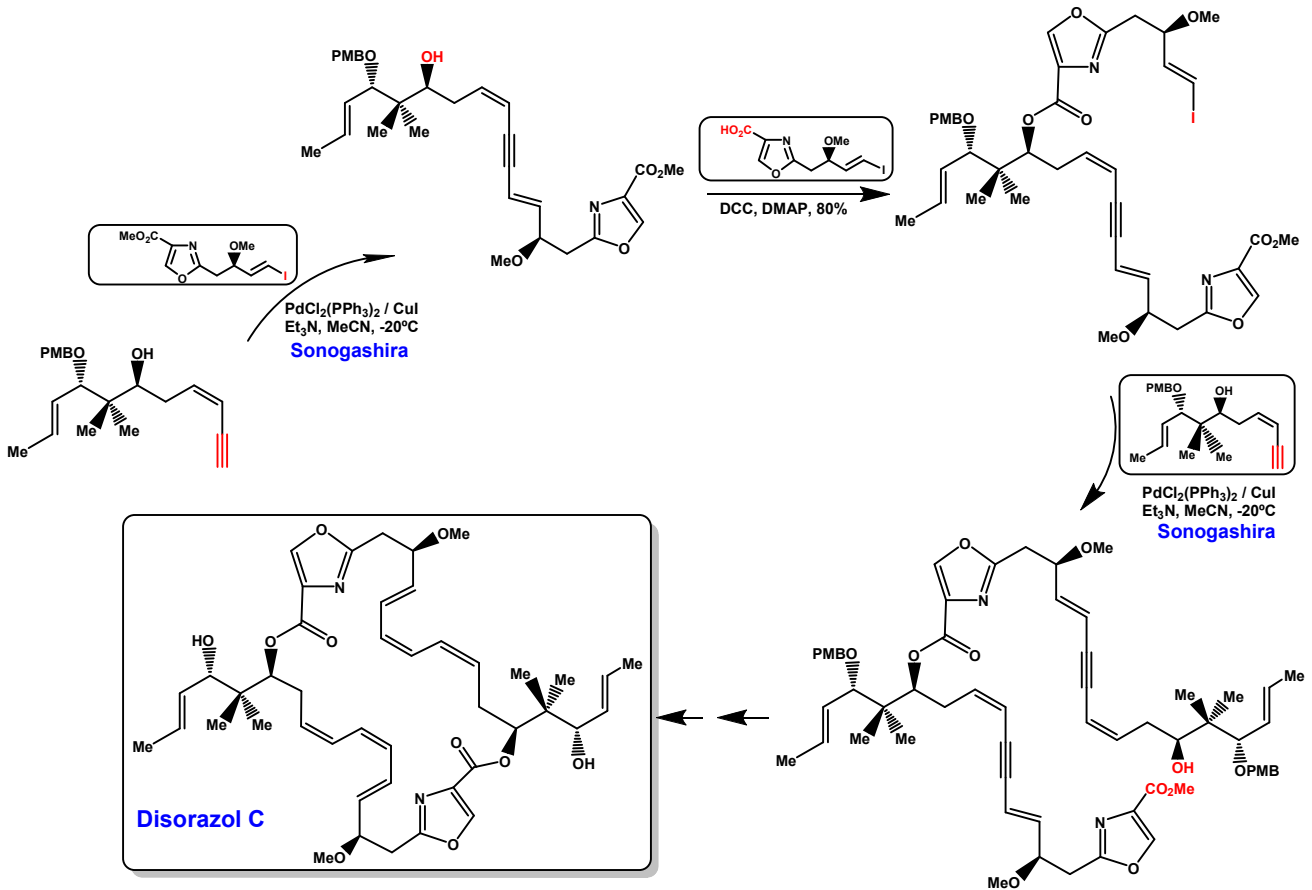
tercera parte, al igual que ocurría con la cantidad de la sal de cobre. Como beneficio, se redujo el coste de los catalizadores, así como la contaminación por metales pesados. En cuanto al problema de la temperatura era la pérdida de catalizador, lo que provocaba productos de contaminación. Esto fue obviado llevando a cabo la reacción a 25°C, con lo que se obtenía un elevado rendimiento, 95%, a pesar de ser un proceso más lento.

- **El Disorazol C.**

Los Disorazoles son compuestos que inhiben la estabilización del citoesqueleto en una variedad de líneas celulares transformadas, incluyendo las células resistentes a múltiples fármacos. En 1994 se aislaron unos metabolitos secundarios de la *mixobacteria Sorangium cellulosum*, estos compuestos presentaban diversas funciones, tales como anticancerígenos, antifúngicos, antibacterianos e inmunomoduladores.<sup>30</sup> El **Disorazol C** forma parte de estos macrociclos aislados y actúa inhibiendo la estabilización del citoesqueleto en diversas líneas celulares transformadas. La síntesis de este compuesto resulta un reto desafiante pues su estructura de macroheterociclo presenta diversos segmentos lábiles.

Tras realizar la retrosíntesis de la molécula de **Disorazol C**, el Profesor Wipf observó que está formada por dos unidades sencillas que tras un doble acoplamiento de Sonogashira y una esterificación daban como resultado el macroheterociclo.<sup>31</sup> La extensión de la cadena se inició con el acoplamiento catalizado por el paladio entre el haluro de vinilo y el alquino adecuado, que presentaba el grupo hidroxilo secundario desprotegido, este acoplamiento se realizó rápidamente y con un elevado rendimiento, 94%. Una vez lograda la formación del endiino, el grupo hidroxilo se esterificó con un ácido carboxílico adecuadamente sustituido, para obtener un sintón que presenta en uno de sus extremos un agrupamiento de yoduro de vinilo, adecuado para llevar a cabo el

segundo acoplamiento de Sonogashira, con un rendimiento excelente, posterior esterificación, da lugar al esqueleto completo del macrociclo objetivo, la síntesis se logra de forma estereoespecífica y en condiciones suaves.

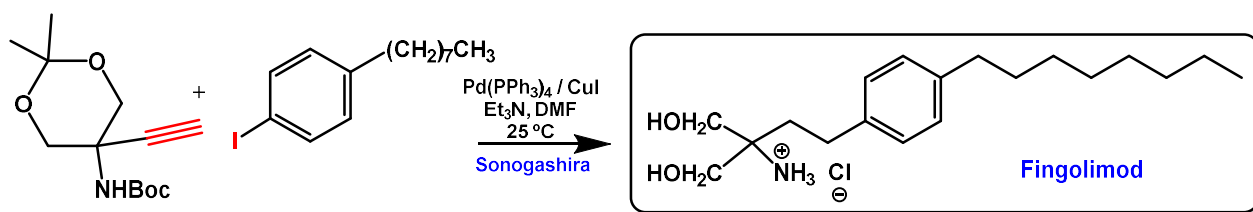


- **El Fingolimod.**

Este fármaco es usado desde el 2010 para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Este presenta una gran similitud con la esfingosina, un metabolito de la esfingomielina, cuya función es reducir la infiltración de linfocitos T reactivos en el sistema nervioso central y, por tanto, evitar daños debido a procesos inflamatorios en este.

El **Fingolimod** se obtuvo por la modificación química de la myriocina, un metabolito fúngico del hongo *Isaria sinclairii* y que es conocido como "hongo de la eterna juventud" en la medicina tradicional china. La obtención de este fármaco permitió eliminar los efectos adversos de la myriocina y evitar la

inhibición de la proliferación y activación de los linfocitos T y B causada por este compuesto. El compuesto biológicamente activo del **Fingolimod** es su metabolito fosforilado, este se une a los receptores de esfingosina-1-fosfato de tipo 1 en los timocitos y linfocitos, proceso que desencadena la internalización de dichos receptores. Esto hecho origina que las células no presenten receptores para la esfingosina, que es el ligando endógeno, y por tanto evita la migración de los linfocitos.<sup>32</sup>

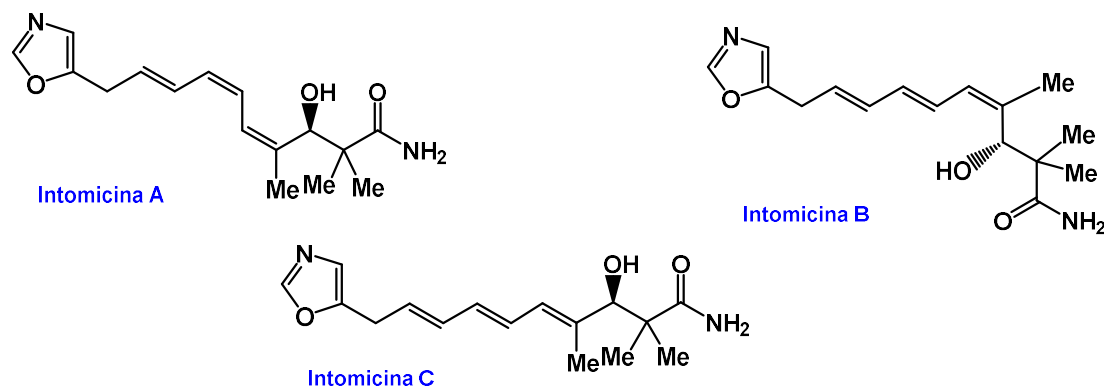


Partiendo de los compuestos *tris*-hidroximetil-aminometano, que se transforma en el alquino adecuadamente protegido, y 4-iodobenzaldehído el Profesor Kim obtuvo los intermedios adecuados para llevar a cabo el acoplamiento de Sonogashira con excelente rendimiento, obteniendo un compuesto que por hidrogenación y desprotección da lugar al **Fingolimod**.<sup>33</sup>

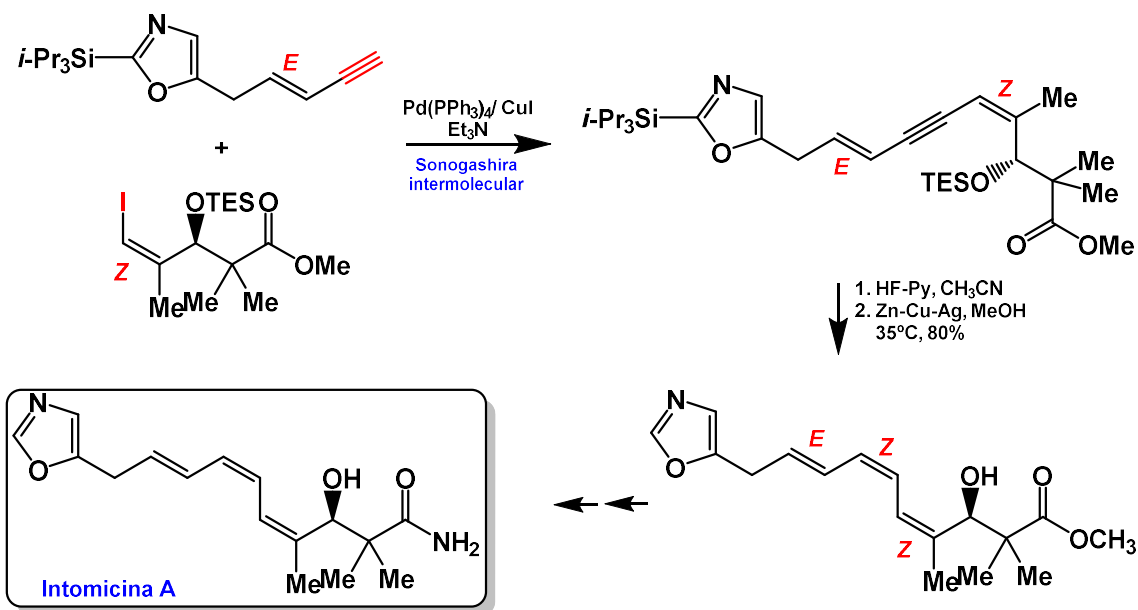
- **La Intomicina A.**

Las **intomicinas** son productos naturales aislados de *Streptomyces sp.* que presentan un fragmento oxazolil-trieno. Este grupo de moléculas ha atraído la atención de los químicos sintéticos puesto que presentan estructuras interesantes y una amplia variedad de actividades biológicas. El primer miembro de esta familia aislado fue la **Intomicina A** en 1990 por Omura en un cribado realizado para detectar los inhibidores de biosíntesis de celulosa.<sup>34</sup> Además de producir esta inhibición, también presenta una actividad antimicrobiana frente a *Phytophthora parasítica* y *Phytophthora capsici*, así como herbicida. En 1991, Henkel y Zeeck aislaron otras intomicinas isómeras B y C.<sup>35</sup>





Tanto la **Intomicina A** como la B, presentan in vitro actividad inhibitoria del crecimiento del cáncer de próstata. Recientemente se ha observado que la Intomicina C presenta cierta actividad citotóxica frente a líneas celulares, concretamente, un análogo de la misma ha demostrado tener una sorprendente actividad inhibitoria del proteosoma, lo que pone de relevancia su importancia en el campo de la oncología.<sup>36</sup>



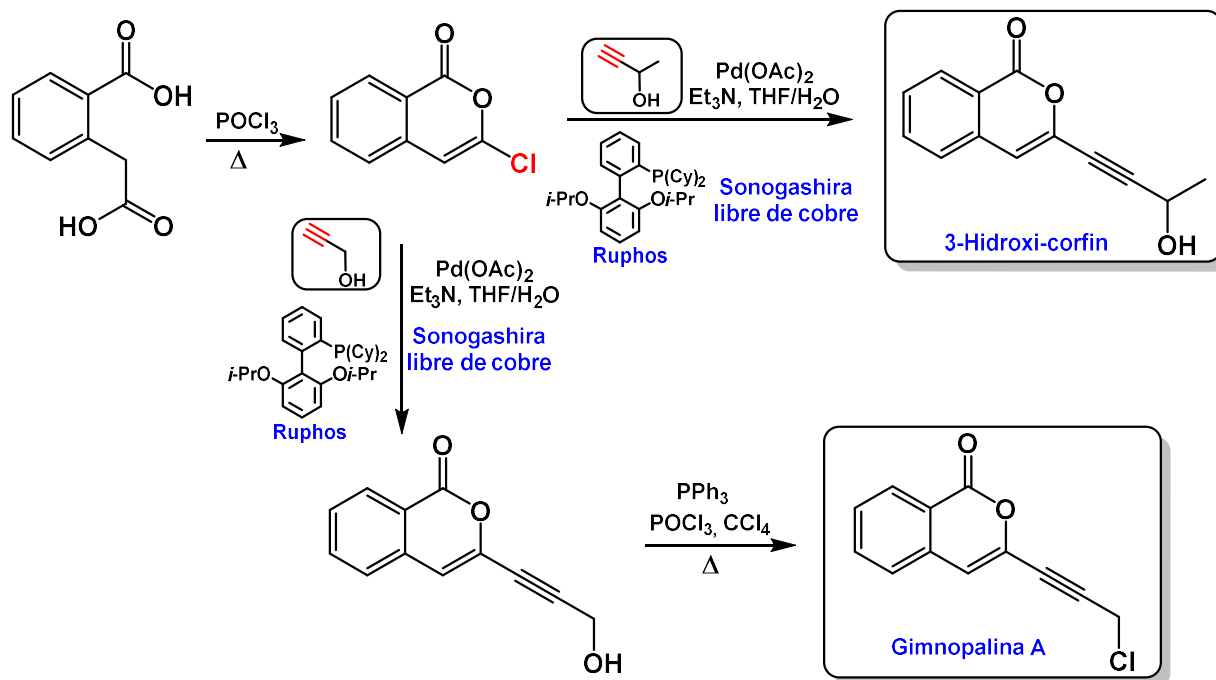
La **Intomicina A**, B y C se intentaron sintetizar mediante un acoplamiento cruzado de Suzuki. Sin embargo, se obtuvieron los derivados borónicos intermedios con un bajo rendimiento, inferior al 40%. La síntesis fue lograda por el Profesor Burton con gran éxito haciendo uso de la reacción de Sonogashira, para lo cual se partió del enino-oxazol protegido, el cual se hizo reaccionar con el adecuado ioduro de alqueno de estereoquímica (*Z*) con buen

rendimiento en condiciones suaves, dando lugar al producto acoplado, el cual de sometió a semi-hidrogenación para obtener el deseado trieno (*Z,Z,E*) requerido en la estructura de la **Intomicina A**. Hay que destacar que todas las condiciones ensayadas en la semi-hidrogenación daban mezclas, a excepción de cuando se utilizaba la aleación de cinc con cobre-plata en metanol, logrando exclusivamente la reducción al alqueno (*Z*), con rendimiento bastante elevado del 80%.<sup>37</sup>

- **Gimnopalina A.**

De los extractos lípidos de las partes aéreas y de las raíces de *Chamaemelum spp.* se aisló el **3-Hidroxicorfin**,<sup>38</sup> y de los cultivos del hongo *Gymnopus sp.* el antibiótico **Gimnopalina A**,<sup>39</sup> ambos productos naturales presentan un núcleo de isocromen-1-ona sustituida en 3, de enorme relevancia ya que forman parte de un grupo de moléculas con actividades muy interesantes como diuréticos, antihipertensivos, laxantes, fitotóxicos, actividad anti-VIH in vitro, antimaláricos, antimicrobianos, inmunomoduladores, antifúngicos, antiinflamatorios, fitotóxicos, citotóxicas y mutagénicas, de ahí el interés de su síntesis.<sup>40</sup>

Para lo cual el Profesor Yeong, diseña un sistema catalítico de paladio altamente activo que se genera *in situ* a partir de acetato de paladio y rufhos (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo), ligando de fosfina bidentado, que en presencia de base y un sistema mixto de disolventes a temperatura ambiente da lugar a una reacción de Sonogashira libre de cobre con excelentes rendimientos. La temperatura fue esencial en esta reacción, se observó que la óptima oscilaba entre 20-30°C, pues por debajo de esta temperatura no había un rendimiento adecuado de la reacción, y por encima de esta temperatura, los sustratos se descomponían y daban lugar a productos no deseados de autoacoplamiento.<sup>41</sup>



## 6. Conclusiones

- Se realiza un estudio de los antecedentes históricos de las reacciones de acoplamiento cruzado con paladio en general.
- Se explica en detalle el mecanismo de la reacción de Sonogashira clásico.
- Se especifican los 2 mecanismos propuestos para la reacción de Sonogashira en ausencia de cobre.
- Se presentan algunos ejemplos de la aplicación de dicha reacción a la formación de productos naturales de gran interés farmacológico.

## 7. Bibliografía

1. *Grignard Reagents: New Developments*; Ed. H. G. Richey, Wiley, Chichester, 2000, 418.
2. a) Diels, O.; Alder, K.; *Ann.* **1928**, 460, 98-122; b) Diels, O.; Alder, K.; *Ann.* **1929**, 470, 62-103; c) Diels, O.; Alder, K.; *Ber.* **1929**, 62, 2081-2087 y 2087-2090.
3. a) Wittig, G.; Schöllkopf, U.; *Ber.* **1954**, 87, 1318-1330; b) Wittig, G.; Haag, W.; *Ber.* **1955**, 88, 1654-1666.
4. Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442-4489.
5. Fürstner, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 112, 3012-3043.
6. Magano, J.; Dunetz, J. R.; *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2177.
7. Okamoto, K.; Zhang, J.; Housekeeper, J. B.; Maeder, S. R.; Luscombe, C. K.; *Macromolecules* **2013**, 46, 8059.
8. a) Heck, R. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518. b) Mizoroki, T., Mori, K., Ozaki, A.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581. c) Heck, R. F.; Nolley Jr.; *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320.
9. a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tet. Lett.* **1975**, 16, 4467. b) Chinchilla, R.; Nájera, C.; *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874. c) Chinchilla, R.; Nájera, C.; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084. (d) Chinchilla, R.; Nájera C.; *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 114, 1783.
10. a) Perreux, L.; Loupy, A.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199. b) Getwoldsen, G. S.; Elander N.; Stone-Elander, S. A.; *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2255. c) Farina, V. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1553. d) Appukkuttan, P.; Van der Eycken, E.; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1133. e) Mehta, V. P.; Van der Eycken, V.; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4925.

11. a) Li, C. J.; Chen, L.; *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 68. b) Alonso D. A.; Nájera C.; *Science of Synthesis. Water in Organic Synthesis*; Ed. Kbayashi, S., George Thieme Verlag KG, Stuttgart **2012**, Vol. 2011/7, 535.
12. Testero, S. A.; Mata, E. G.; *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 487.
13. Liu, Y., Wang, S. S.; Liu, W.; Wan, Q. X.; Wu, H. H.; Gao, G.H.; *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1322.
14. Monguchi, Y.; Sakai, K.; Endo, K.; Fujita, Y.; Niimura, M.; Yoshimura, M.; Mizusaki, T.; Sawama, Y.; Sajiki, H.; *Chem. Cat. Chem.* **2012**, *4*, 546.
15. a) Amatore, C.; Jutland, A.; *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Ed. Willey, New York **2002**, 943. b) Espinet, P.; Echavarren, A.M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704.
16. Negishi, E.; Gagner, S.; *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E.; Ed. Willey, New York **2002**, 597.
17. Sonogashira, K.; *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E.; Ed. Willey, New York **2002**, 543.
18. Bertus, P.; Fercourt, F.; Bauder, C.; Pale, P.; *New. J. Chem.* **2004**, *28*, 12-14.
19. Houpis, I. N.; Choi, W. B.; Reider, P. J.; Molina, A.; Churchill, H.; Lynch, J.; Volante, R. P.; *Tet. Lett.* **1994**, *35*, 9355.
20. a) García-Melchor, M.; Pacheco, M.C.; Nájera, C.; Lledós, A.; Ujaque, G.; *A. C. S. Catal.* **2012**, *2*, 135. b) Soheili, A.; Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4191-4194.
21. Dick, H. A.; Heck, F.R.; *J Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259.
22. Lee, M. D.; Dunne, T. S.; Chang, C. C.; Siegel, M. M.; Morton, G. O.; Ellestad, G. A.; McGahren, W. J.; Borders, D. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 985-997.
23. Nicolaou, K. C.; Hummel, C. W.; Pitsinos, E. N.; Nakada, M.; Smith, A. L.; Shibayama, K.; Saimoto, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10082-10084.

24. Konishi, M.; Ohkuma, H.; Matsumoto, K.; Tsuno, T.; Kamei, H.; Miyaki, T.; Oki, T.; Kawaguchi, H.; VanDuyne, G. D.; Clardy, J.; *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1449-1452.
25. Taunton, J.; Wood, J. L.; Schreiber, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10378-10379.
26. *Tetrodotoxin, Saxitoxin and the Molecular Biology of the Sodium Channel*; Kao, C. Y.; Levinson, S. R.; Ed. New York Academy of Sciences, New York **1986**, vol. 479.
27. a) Ohyabu, N.; Nishikawa, T.; Isobe, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798-8805. b) Hinman, A.; Du Bois, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511.
28. a) Heggie, D.; Sommdossi, J. P.; Cross, D. S.; Huster, W. J.; Diasio, R.; *Cancer Res.* **1987**, *47*, 2203. b) Porter, D. J. T.; Chesnut, W. G.; Merrill, B.M.; Spector, T.; *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 5236.
29. Cooke, J.W.B.; Bright, R.; Coleman, M. J.; Jenkins, K. P.; *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 383-386.
30. a) Reichenbach, H.; *J. Ind. Microbiol. Biotech.* **2001**, *27*, 149. b) Irschik, H.; Jansen, R.; Gerth, K.; Höfle, G.; Reichenbach, H.; *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 31.
31. Wipf, P.; Graham, T. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15346-15347.
32. Mulakayala, N.; Rao, P.; Iqbal, J.; Bandichhor, R.; Oruganti, S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 170-186.
33. Kim, S.; Lee, H.; Lee, M.; Lee, T.; *Synthesis* **2006**, 753-755.
34. Omura, S.; Tanaka, Y.; Kanaya, I.; Shinose, M.; Takahashi, Y.; *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1034-1036.
35. Henkel, T.; Zeeck, A.; *Liebigs Ann.Chem.* **1991**, 367-373.
36. a) Kawada, M.; Yosshimoto, Y.; Minaniguchi, K.; Kumagai, H.; Someno, T.; Masuda, T.; Ishizuka, M.; Ikeda, D.; *Anticancer Res.* **2004**, *24*, 1561-1568; b) Kawada, M.; Inoue, H.; Usami, I.; Ikeda, D.; *Cancer Sci* **2009**, *100*, 150-157.

37. Kumar, M.; Bromhead, L.; Anderson, Z.; Overy, A.; Burton, J.W.; *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 16753-16756.
38. Engelmeier, D.; Hadacek, F.; Hofer, O.; Lutz-Kutschera, G.; Nagl, M.; Wurz, G.; Greger, H.; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 19-25.
39. Thongbai, B.; Surup, F.; Mohr, K.; Kuhnert, E.; Hyde, K. D.; Stadler, M.; *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 229-260.
40. a) Pal, S.; Chatare, V.; Pal, M.; *Curr, Org. Chem.* **2011**, *15*, 782-800. b) Barry, R. D.; *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 229-260.
41. Dasaradhan, Ch.; Kumar, Y. S.; Nawaz Khan, F. R.; Jeong, E. D.; Chung, E. H.; *Tet. Lett.* **2015**, *56*, 187-191.