

Nous substrats per a la reacció de Pauson-Khand. Aplicació a la síntesi de productes biològicament actius New substrates for the Pauson-Khand reaction. Application to the synthesis of biologically active products

Nuria Aiguabella Font i Antoni Riera Escalé

Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona. Unitat de Recerca en Síntesi Asimètrica
Universitat de Barcelona. Departament de Química Orgànica

Resum: Els compostos ciclopentànics són elements estructurals importants en diferents productes naturals, farmacèutics i de química fina. La reacció de Pauson-Khand (PKR) ha demostrat que és un mètode molt eficaç per sintetitzar aquests tipus de compostos. La nostra aproximació sintètica a productes biològicament actius amb un anell de ciclopentenona a la seva estructura parteix de l'exploració de nous substrats per a la PKR: els alquins propargílics amb grups sortints potencials. La metodologia desenvolupada en el nostre grup ha permès l'accés a l'èster metílic del 13-epi-12-oxo PDA, l'epímer termodinàmicament més estable del 12-oxo PDA, un bioprecursor de l'àcid jasmònic en plantes.

Paraules clau: Pauson-Khand, prostaglandina, fitoprostà, síntesi asimètrica.

Abstract: Cyclopentanic compounds are a very important structural element in a wide range of natural products, drugs and fine chemicals. The Pauson-Khand reaction (PKR) has shown itself to be a very efficient method of accessing this kind of compounds. Our synthetic approach to biologically-active products containing a cyclopentenone ring in their structure stems from the exploration of new PKR substrates: propargylic alkynes with potential leaving groups. The methodology developed by our research group has provided the access to 13-epi-12-oxo PDA methyl ester, the thermodynamically more stable epimer of 12-oxo PDA, a bioprecursor of jasmonic acid in plants.

Keywords: Pauson-Khand, prostaglandin, phytoprostane, asymmetric synthesis.

Introducció

Els compostos ciclopentànics són elements estructurals molt abundants en camps tan dispersos com els productes naturals, la indústria farmacèutica i la química fina, i en molts casos presenten una important i interessant activitat biològica.

Alguns d'aquests productes són, per exemple, l'estrona (una hormona femenina), el TEI-9826 (un anàleg de prostaglandina amb una potent activitat contra el càncer de còlon) o el conjugat jasmonat-isoleucina (el responsable de la resposta d'algunes plantes al tacte o als predadors).

Probablement uns dels compostos ciclopentànics naturals més coneguts són les prostaglandines.

El terme *prostaglandina* deriva de *pròstata*. Això es deu al fet que el primer material del qual es va aïllar una prostaglandina

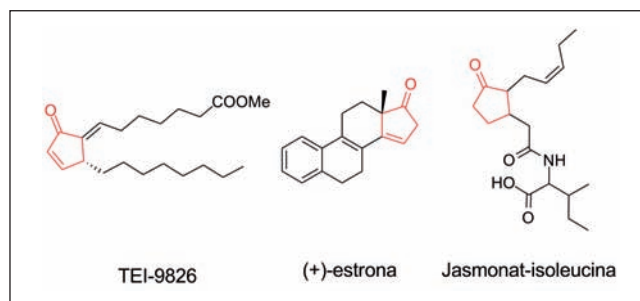


FIGURA 1. Alguns compostos ciclopentànics d'interès.

va ser del semen. Era l'any 1935 i van ser els premis Nobel Ulf von Euler¹ i M. W. Goldblatt² els qui la van aïllar simultàniament. Inicialment, es va pensar que només se sintetitzaven prostaglandines a la glàndula seminal, però després es va descobrir que molts altres teixits secretaven prostaglandines amb diferents estructura i funcions.

Les prostaglandines es generen com a producte de l'acció de la ciclooxigenasa (COX) sobre els àcids grassos de la membrana cel·lular.³ En el cos humà, el metabòlit més comú per a aquest procés és l'àcid araquidònic (figura 2).

Un procés similar té lloc en les plantes, amb l'àcid linolènic com a substrat i els fitoprostans com a producte. L'àcid jasmònic, un dels productes d'aquesta ruta metabòlica, des-

Correspondència: Nuria Aiguabella Font
Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona
Parc Científic de Barcelona
C. de Baldori Reixach, 10. 08028 Barcelona
Tel.: +34 934 037 096. Fax: +34 934 937 095
A/e: nuria.aiguabella@irbbarcelona.org

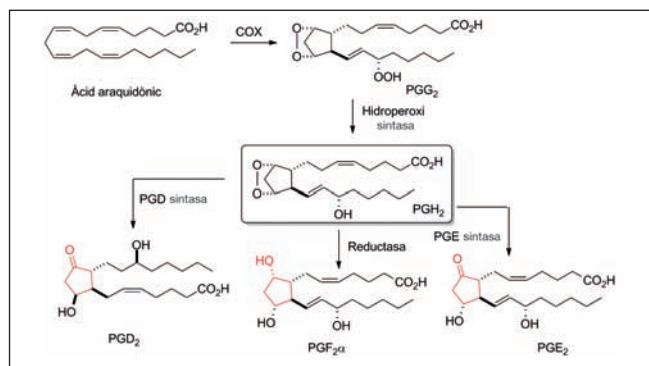


FIGURA 2. Síntesi enzimàtica de prostaglandines.

envolupa un paper crucial en els esdeveniments d'estrès i en processos tan importants com la defensa contra els predadors o la maduració dels fruits.⁴ L'àcid 12-oxo-fitodienoic (12-oxo PDA) és un dels precursors naturals de l'àcid jasmònic.

La funció de molts dels metabòlits involucrats en aquests processos no està ben establerta. Aquest fet, juntament amb el fet que derivats no naturals de prostaglandines hagin presentat activitat antitumoral⁵ i la dificultat per aïllar prostaglandines i fitoprostans de fonts naturals, ha fet que en els últims anys molts químics sintètics hagin dirigit esforços creixents a sintetitzar-los d'una manera senzilla i eficient.⁶ En aquest context, cal destacar la reacció de Pauson-Khand, un procés idoni per obtenir ciclopentenones.

Reacció de Pauson-Khand

La reacció de Pauson-Khand (PKR) va ser descoberta per P. L. Pauson i I. U. Khand l'any 1973.⁷ Aquesta reacció és, formalment, una cicloaddició 2 + 2 + 1 entre un alquí, un alquè i una molècula de CO mediada o catalitzada per cobalt (0). En el transcurs d'aquesta reacció, es formen tres nous enllaços carboni-carboni i fins a dos centres estereogènics en funció de la substitució de l'alquè (figura 3).

En funció de si l'alquè i l'alquí pertanyen o no a la mateixa molècula, parlem de la PKR intramolecular o intermolecular. La versió intramolecular de la PKR es du a terme, normal-

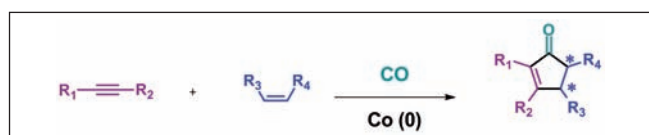


FIGURA 3. Esquema general de la reacció de Pauson-Khand.

ment, en etapes avançades de la síntesi i dona lloc a estructures policícliques complexes en un sol pas. D'altra banda, la versió intermolecular de la PKR ha estat menys estudiada, però es tracta d'una metodologia molt versàtil. En els últims anys, se n'han desenvolupat, amb èxit, versions catalítiques i enantioselectives.⁸ Però cal dir que la PKR intermolecular presenta certes limitacions, com són ara el rang d'alquens al qual es pot aplicar (calen alguns tensionats, com, per exemple, el norbornadiè o el ciclopropè) i el fet que encara no existeix un mètode que sigui alhora enantioselectiu i catalític.

El nostre grup de recerca té una gran experiència en l'estudi i les aplicacions de la PKR,⁹ per la qual cosa vam considerar que l'aplicació dels nostres coneixements a la síntesi de prostaglandines i derivats era un repte molt interessant. En aquest context s'emmarca el present treball, en el qual vam desenvolupar una nova metodologia sintètica per a la síntesi d'aquests productes a partir d'alquins amb grups sortints potencials. Per assajar la nostra aproximació, es va sintetitzar el 13-*epi*-12-oxo PDA, l'epímer termodinàmicament més estable del 12-oxo PDA.

Primeres aproximacions: l'adducte de PK del norbornadiè i el trimetilsililacetilè

La nostra primera aproximació a la síntesi de prostaglandines i fitoprostans mitjançant la PKR va consistir en l'ús de l'adducte de PK del norbornadiè i el trimetilsililacetilè com a producte de partida per tres raons: en primer lloc, perquè el norbornadiè funciona com a grup protector d'una enona, mentre que l'altra queda lliure per fer química sobre ella; en segon lloc, perquè el norbornadiè dirigeix els atacs nucleòfils sobre l'enona lliure, i, finalment, perquè es pot obtenir molt fàcilment i a gran escala d'una manera òpticament activa.

El nostre plantejament consistia a realitzar una addició conjugada sobre l'enona per, després de la desililació del TMS, alquilar la posició en α al carbonil. Després d'això, i amb les dues cadenes d'interès instal·lades, només caldria fer una reacció de *retro* Diels-Alder per obtenir les ciclopentenones α , β disubstituïdes desitjades (figura 4).

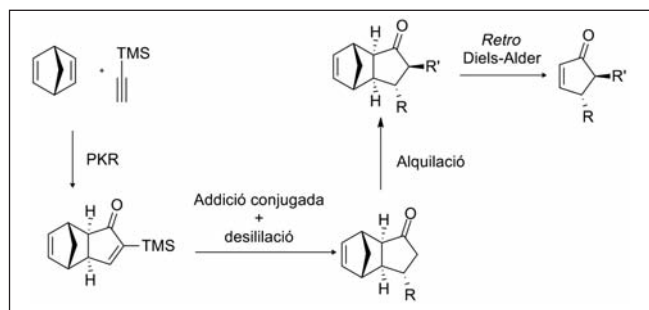


FIGURA 4. Primeres aproximacions a la síntesi de prostaglandines i fitiprostans.

Aquesta aproximació, però, va presentar un escull insalvable: la reacció d'alquilació portava a mescles del producte monoalquilat, dialquilat i producte de partida, amb rendiments del producte desitjat, en general, molt baixos.

Ja que el problema principal que presentava aquesta síntesi era la introducció de la cadena en α al carbonil, es va decidir canviar l'estratègia. En lloc de fer servir el trimetilsililacetilè, empràrem un alquí amb un grup sortint potencial en posició propargílica, de manera que poguéssim eliminar-lo a voluntat per obtenir una nova enona exocíclica sense la necessitat d'incorporar cap àtom de carboni addicional sobre l'adducte de PK.

Nova aproximació sintètica: alquins propargílics amb grups sortints potencials

Un cop decidida la nova estratègia a seguir (figura 5), es va passar a avaluar una sèrie d'alquins per decidir quin era el més adient per als nostres interessos.

De tots els substrats sintetitzats, es va decidir emprar el derivat del norbornadiè i l'*N*-*boc*-propargilamina, tant per raons

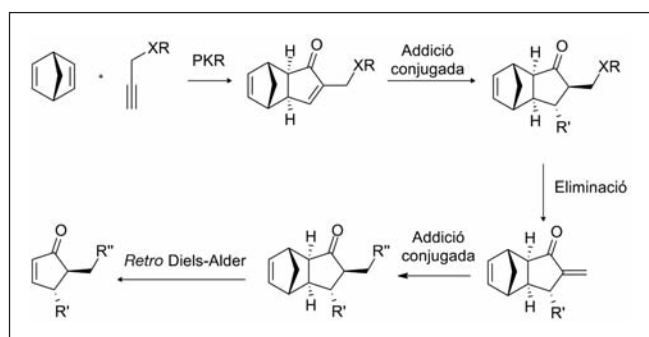


FIGURA 5. Una nova estratègia sintètica.

de reactivitat com per la facilitat de preparació del producte en la seva forma tant racèmica com òpticament activa.

Un cop vam tenir el producte desitjat a la mà, vam passar a examinar la metodologia. Es van fer addicions conjugades de diferents tipus (addicions de dialquil cuprats de liti, addicions fotoquímiques, addicions de nucleòfils no organometàl·lics, etc.) sobre l'adducte de PK, amb uns molt bons rendiments i una total diastereoselectivitat en tots els casos. Sobre alguns d'aquests productes, es va assajar la desprotecció del grup *boc* de l'amina seguida de l'eliminació de la mateixa per tractament amb MeI, de nou amb uns rendiments excel·lents. Les corresponents enones exocíclics obtingudes es van sotmetre a noves addicions conjugades i, finalment i després d'una reacció de *retro* Diels-Alder, es va poder obtenir tot un conjunt de ciclopentenones α , β disubstituïdes.

En aquest punt, es va decidir aplicar aquesta metodologia a la síntesi del producte natural objectiu: el 13-*epi*-12-oxo PDA.

Síntesi del 13-*epi*-12-oxo PDA

L'estructura del 13-*epi*-12-oxo PDA, així com l'anàlisi retrosintètica que vam plantejar, es mostra a la figura 6.

Els passos clau d'aquesta aproximació serien els següents: la reacció de *retro* Diels-Alder, l'obtenció de l'enona exocíclica i les reaccions d'addició conjugada.

Els primers passos de la síntesi van transcórrer sense cap complicació. El producte de partida va ser sintetitzat satisfactòriament mitjançant una PKR amb un complex de cobalt unit a un dels lligands PNSO desenvolupats en el nostre grup de recerca. Un cop vam tenir el producte al nostre abast, vam

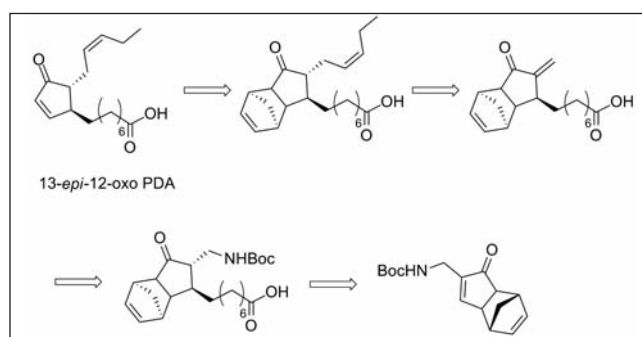


FIGURA 6. Anàlisi retrosintètica del 13-*epi*-12-oxo PDA.

addicionar la cadena en β al carbonil. Aquest producte es va desprotegir amb HCl/MeOH per, després de protegir-lo de nou, tractar-lo amb Mel i NaHCO₃ per tal d'eliminar l'amina i obtenir així l'enona exocíclica desitjada (figura 7).

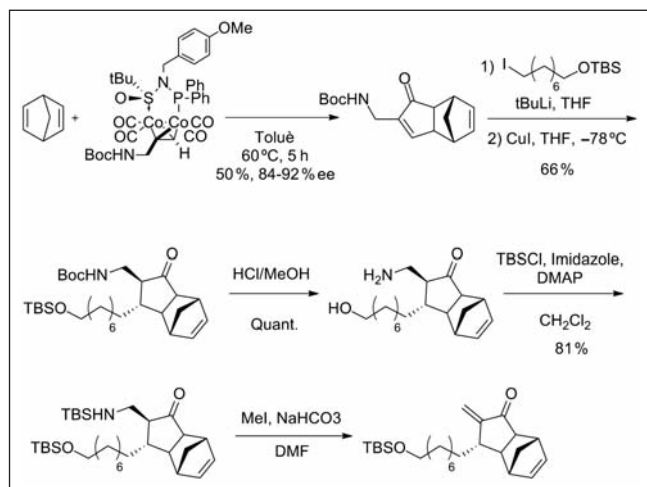


FIGURA 7. Primers passos de la síntesi.

Un cop obtinguda l'enona exocíclica, aquesta es va tractar amb el cuprat mixt derivat del 2-tienilcianocuprat de liti i el *cis*-1-butenil liti. Això va portar a l'adducte de PK disubstituint desitjat satisfactòriament. L'alcohol va ser desprotegert i oxidat a àcid carboxílic. Un cop en aquest punt, es va detectar que aquest àcid era difícil de manipular, de manera que vam decidir derivatitzar-lo en forma d'èster metílic. Aquest èster es va

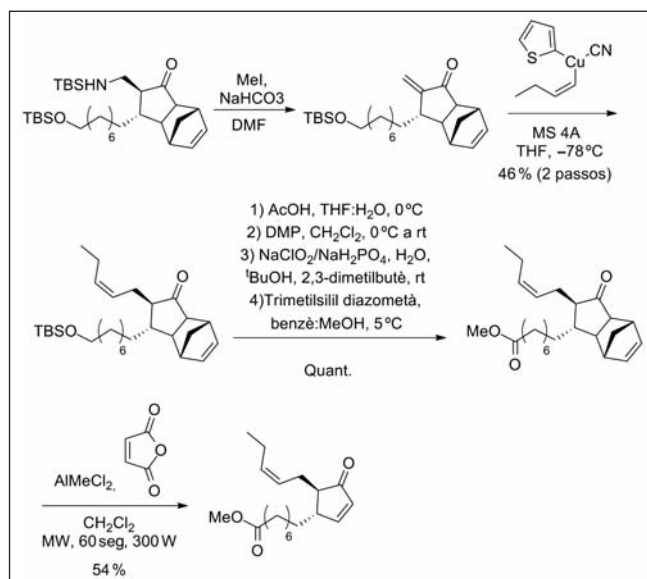


FIGURA 8. Part final de la síntesi.

tractar en condicions de *retro* Diels-Alder per fornir, finalment, l'èster metílic del 13-*epi*-12-oxo PDA amb un total del 8 % de rendiment i onze passos de síntesi (figura 8).

Conclusions

En aquest treball s'ha aconseguit sintetitzar productes ciclo-pentànics α , β disubstituits mitjançant la PKR i s'ha trobat una solució al problema de la introducció de la cadena en α al carbonil. Aquesta metodologia s'ha avaluat mitjançant la introducció de diferents cadenes en α , β de l'adducte de PK del norbornadiè i l'*N*-boc-propargilamina i, finalment, s'ha aplicat satisfactòriament a la síntesi del 13-*epi*-12-oxo PDA.

Agraïments

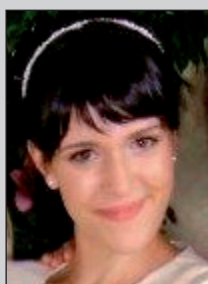
Els autors volen agrair el suport econòmic del Govern espanyol, la Generalitat de Catalunya i l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona.

Referències i altres fonts

1. Euler, U. S. *Journal of Molecular Medicine* 1935, 14(33), 1182.
2. Goldblatt, M. W. *Journal of Physiology* 1935, 84(2), 208.
3. Marks, F.; Fürstenberg, G. *Prostaglandins, leukotrienes and other eicosanoids*. Weinheim: Wiley-VCH, 1999.
4. Creelman, R. A.; Mullet, J. E. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* 1997, 48, 355.
5. Fukushima, S.; Takeuchi, Y.; Kishimoto, S.; Yamashita, S.; Uetsuki, K.; Shirakawa, S.; Suzuki, M.; Furuta, K.; Noyori, R.; Sasaki, H.; Kikuchi, Y.; Kita, T.; Yamori, T.; Sawada, J.; Kojima, M.; Hazato, A.; Kurozumi, S.; Fukushima, M. *Anti-Cancer Drugs* 2001, 12, 221.
6. a) Grieco, P. A.; Abood, N. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 6008. b) Ernst, M.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 4054. c) Kobayashi, Y.; Matsuomi, M. *Tetrahedron Letters* 2002, 43, 4361. d) Ainai, T.; Matsuomi, M.; Kobayashi, Y. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 7825. e) Nonaka, H.; Ogawa, N.; Maeda, N.; Wang, Y. G.; Kobayashi, Y. *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 5212.
7. Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* 1973, 1, 977.

8. a) Solà, J.; Revés, M.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Angewandte Chemie, International Edition* 2007, 46, 5020. b) Lledó, A.; Solà, J.; Riera, A.; Verdaguer, X.; Maestro, M. A. *Advanced Synthesis Et Cataysis*. 2007, 349, 2121.

9. a) Vázquez-Romero, A.; Rodríguez, J.; Lledó, A.; Verdaguer, X.; Riera, A. *Org. Lett.* 2008, 10, 4509. b) Vázquez-Romero, A.; Cárdenas, L.; Blasi, E.; Verdaguer, X.; Riera, A. *Org. Lett.* 2009, 11, 3104.



N. Aiguabella Font



A. Riera Escalé

Nuria Aiguabella Font (Cartagena, 1987) va obtenir la llicenciatura en química l'any 2009 per la Universitat de Barcelona. Després dels estudis de màster en química avançada a la mateixa Universitat, va començar la tesi doctoral, sota la direcció del professor Antoni Riera, a l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona. Actualment, continua la seva recerca en aquest centre, focalitzada en la síntesi asimètrica i el desenvolupament de noves metodologies per a l'obtenció de productes d'interès biològic.

Antoni Riera Escalé (Balsareny, 1957) va estudiar química a la Universitat de Barcelona (UB), on va realitzar la tesi doctoral sota la direcció dels professors Fèlix Serratosa i Miquel À. Pericàs. Després d'una estada postdoctoral a la Universitat de Pennsilvània (Filadèlfia) amb el professor Amos B. Smith III, es va incorporar al Departament de Química Orgànica de la UB, primer com a professor titular (1988), i després com a catedràtic (2003). El 2002 va traslladar la seva recerca al Parc Científic de Barcelona, on és investigador principal de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona. La seva àrea prioritària de recerca és la síntesi asimètrica, tant en el desenvolupament de noves metodologies com en la síntesi de molècules d'interès farmacològic. Ha dirigit disset tesis doctorals i és coautor de més de cent seixanta publicacions científiques en revistes internacionals.