

Nous dendrímers quirals multifuncionals New multifunctional chiral dendrimers

Raquel Gutierrez, Ona Illa i Rosa Maria Ortuño*

Departament de Química. Universitat Autònoma de Barcelona

Resum. Els dendrímers són (nano)arquitectures moleculars amb una mida i un nombre de grups terminals ben definits. Aquestes molècules tenen aplicacions potencials com a biomaterials, medicaments o hostes. En el present treball, s'ha dut a terme la síntesi d'uns nous dendrímers ciclobutànics quirals multifuncionals a través d'una estratègia convergent. Aquesta metodologia sintètica, que consisteix en la unió al nucli d'uns dendrons prèviament sintetitzats, condueix a dendrímers de pes molecular monodispers més fàcils de purificar. Al nostre laboratori s'han utilitzat, com a nuclis, benzens 1,3,5-trisubstituïts, mentre que, com a dendrons, s'han utilitzat un γ,ϵ -aminodiàcid ciclobutànic multifuncional i el tetrapèptid resultant de l'acoblament del γ,ϵ -aminodiàcid amb tres residus de GABA (àcid *gamma*-aminobutíric) convenientment funcionalitzats.

Les propietats estructurals d'aquestes molècules i llurs possibles aplicacions en el camp dels nous materials estan sent estudiades.

Paraules clau: dendrímers, ciclobutans, quiralitat, γ -aminoàcids, pèptids.

Abstract. Dendrimers are highly-branched molecular (nano)architectures of well defined size and number of terminal groups. These molecules have potential applications as biomaterials, drugs or hosts. In the present work, new chiral multifunctional cyclobutane dendrimers have been synthesized through a convergent approach. This synthetic methodology, which consists in the attachment of pre-synthesized dendrons to the core, leads to dendrimers of monodisperse molecular weight which are easier to purify. In our laboratory 1,3,5-trisubstituted benzenes have been used as cores, whereas a multifunctional cyclobutane γ,ϵ -amino diacid and the tetrapeptide resulting from the coupling of the γ,ϵ -amino diacid an three conveniently protected GABA (*gamma*-aminobutyric acid) residues, have been used as dendrons.

Structural properties of these molecules and their possible applications in the field of new materials are under study.

Keywords: dendrimers, cyclobutans, chirality, γ -amino acids, peptides.

Introducció

La nostra vida quotidiana està plena d'accions rutinàries sobre les quals no pensem cap mena d'atenció. Però com és capaç de transmetre el nostre cervell l'ordre de moure el braç o d'articular unes determinades paraules?

Si imaginem el cervell com una gran xarxa d'autopistes formada per neurones, podem fer-nos la idea del que està passant. A mesura que una neurona rep missatges de les cèl·lules que l'envolten, una càrrega elèctrica (o impuls nerviós) s'acumula. Aquesta descàrrega es desplaça a través de la neurona fins que arriba a l'axó. Allà es desencadena l'alliberament d'uns missatgers químics anomenats neurotransmissors, que es mouen des de l'axó fins a la part superior d'una neurona veïna (figura 1). Així, podríem dir que els neurotransmissors són els vehicles emprats pel nostre organisme per fer arribar els missatges d'un lloc a un altre.

Un tipus de neurotransmissor són els γ -aminoàcids i les estructures relacionades. Dins d'aquest grup, cal destacar l'àcid γ -aminobutíric (GABA), que és el neurotransmissor inhibitori per excel·lència. Aquest presenta efectes relaxants i anticonvulsius, i s'ha demos-

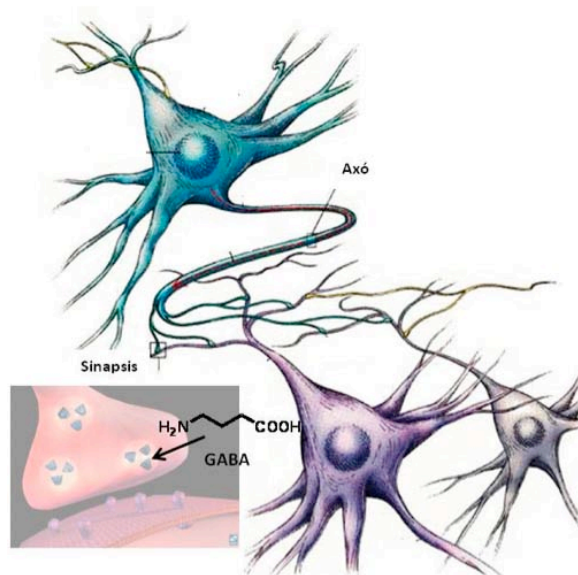


Figura 1. Representació esquemàtica del mecanisme de neurotransmissió neuronal o sinapsis.

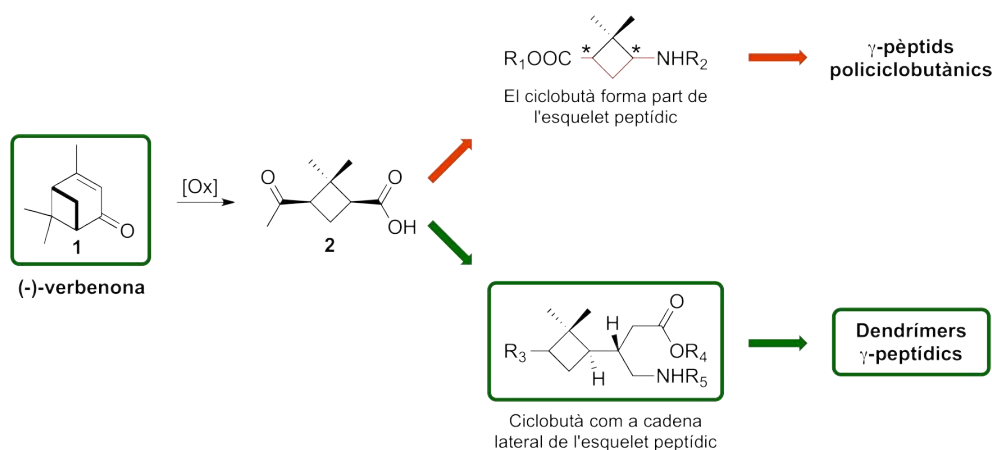
trat que els desordres en la seva biosíntesi estan relacionats amb l'ansietat, la depressió, l'epilèpsia i l'esquizofrènia. Per tant, sembla que els γ -aminoàcids, com a anàlegs del GABA que són, presenten una aplicació potencial com a fàrmacs. És per aquest motiu que el nostre grup de recerca està interessat en la preparació de molècules d'aquest tipus.

Tanmateix, abans d'endinsar-nos en els aspectes sintètics, caldrà considerar els aspectes estructurals. Els

Correspondència: Rosa Maria Ortuño. Departament de Química, Edifici Ciències Nord, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Cerdanyola del Vallès.

Tel.: +34 935811602. FAX:+34 935812477.

A/e: Rosa.Ortuno@uab.cat



Esquema 1.

aminoàcids i peptids petits presenten una elevada flexibilitat conformacional, motiu pel qual poden interaccionar amb múltiples receptors. Per evitar aquesta problemàtica, cal introduir alguna restricció conformacional, de tal manera que es potenciï l'activitat biològica com a conseqüència d'unes majors estabilitat metabòlica i selectivitat. Un bon mètode per restringir les conformacions accessibles és la introducció d'un carbocicle tensionat. Mitjançant l'ús d'aquest element, es pot accedir a diverses estructures secundàries, la qual cosa ens permetria establir una relació estructura-activitat. Aquesta informació pot ser emprada en el disseny racional de peptids com a fàrmacs. A l'hora de treballar amb molècules amb una activitat biològica potencial, no es pot obviar el fet que cada enantiòmer presenta una resposta diferent enfront d'un mateix receptor. És per aquest motiu que caldrà dur a terme una síntesi enantioselectiva.

Tal com ja s'ha comentat anteriorment, el nostre grup de recerca posseeix una àmplia experiència en la síntesi i l'estudi estructural de γ-aminoàcids i γ-peptids ciclobutànics quirals. En estudis previs, s'ha posat a punt una ruta sintètica en la qual, partint de (-)-verbenona com a precursor quiral, es preparava l'intermedi clau **2**, a partir del qual es podia accedir a dos tipus d'aminoàcids (esquema 1). D'una banda, es van preparar aminoàcids en els quals l'anell ciclobutànic forma part de l'esquelet;¹ l'acoblament peptídic d'aquests residus condueix a γ-peptids policiclobutànics. D'altra banda, es podia accedir a γ-aminoàcids en els quals l'anell ciclobutànic forma part de la cadena lateral (esquema 1); si parem atenció a l'estructura ramificada d'aquestes molècules, podem pensar en la seva aplicació en la síntesi de dendrims γ-peptídics. En el present treball, ens centrarem en aquest darrer tipus de molècules.

Els dendrims són molècules polimèriques formades per unitats monomèriques ramificades o dendrons que emanen radialment d'un cor central. Per tant, els dendrims presenten tres regions diferenciades: el nucli (o cor), l'interior (o branques) i la perifèria (o grups terminals) (figura 2).² El que fa més interessants aquestes molècules és la possibilitat de modular-ne i controlar-ne la mida, l'estructura, la solubilitat i les propietats químiques a través de la modificació d'alguna de les seves regions.

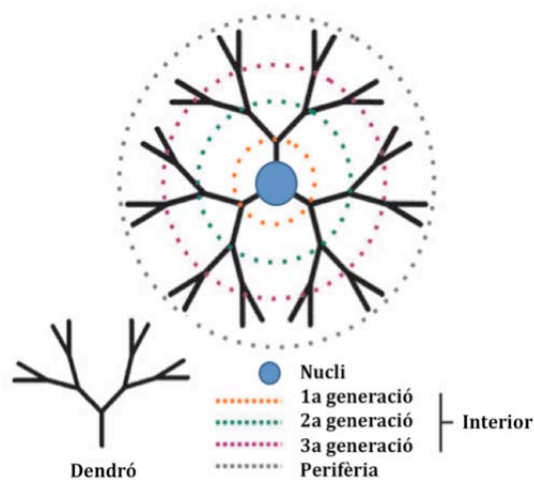
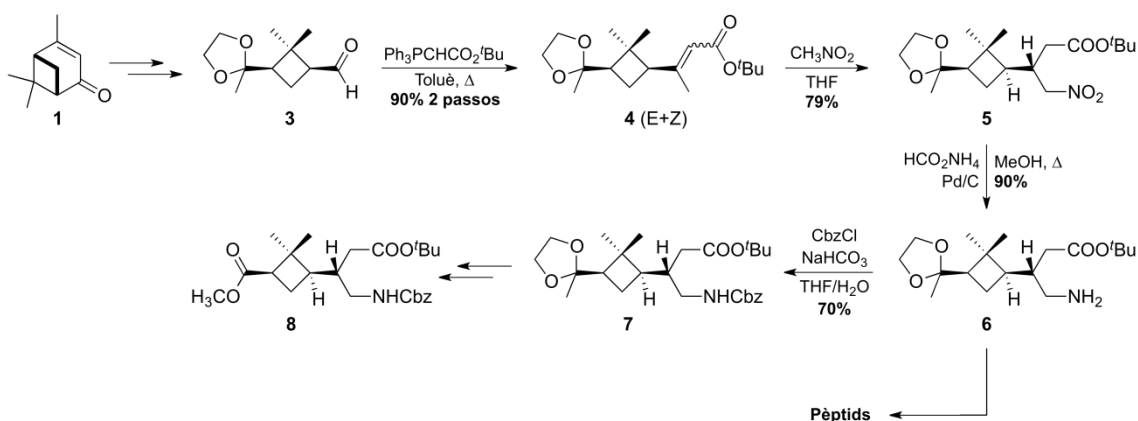


Figura 2. Morfologia d'un dendrimer.

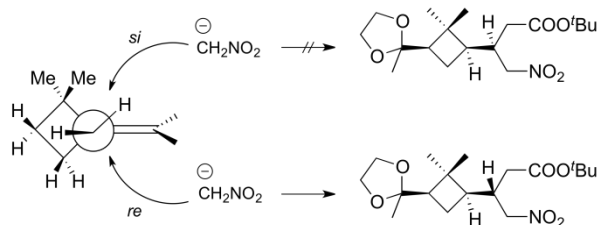
Síntesi de γ-aminoàcids ciclobutànics³

Tradicionalment, en el nostre grup d'investigació s'han usat terpens quirals com a producte de partida per a la síntesi de derivats ciclobutànics. En una primera etapa, té lloc el trencament oxidatiu del doble enllaç C-C de la (-)-verbenona, seguit de descarboxilació (esquema 2). La utilització de RuO₄ com a oxidant condueix quantitativament a l'àcid (-)-cis-pinonònic **2** sense que s'hi observi epimerització. A continuació, es procedeix a metilar l'àcid en condicions no epimeritzants. Seguidament, cal reduir selectivament el carbonil d'èster en presència del grup metilcetona. És per això que, primer de tot, s'ha de protegir el grup cetona en forma d'acetal. Un cop protegida la metilcetona, es procedeix a reduir l'èster a aldehyd. El compost obtingut **3**, que és poc estable, s'usa directament en la condensació de Wittig amb el (*t*-butoxicarbonilmetil)trifenilfosforà per obtenir la barreja isomèrica de les olefines **4** amb un 86 % de rendiment global. Aquesta barreja no se separa, ja que, a l'etapa següent, ambdós isòmers convergeixen en el mateix compost. D'aquesta forma, les olefines se sotmeten a una addició conjugada de tipus Michael de nitrometà. Tal com es veu a l'esquema 3, la substitució *gem*-dimetil de l'anell ciclobutànic indueix una diastereo-



Esquema 2.

selectivitat facial total. Així, l'atac del nitrometà està afavorit per la cara *re* de l'olefina, tot obtenint com a únic producte el nitroadducte **5** òpticament pur i generant un nou centre estereogènic de configuració absoluta *S*, la qual es va assignar per anàlisi estructural mitjançant difracció de raigs X.



Esquema 3

El grup nitro es redueix amb hidrogen molecular sota catalisi de pal·ladi (l'hidrogen es genera in situ a través de la descomposició tèrmica del formiat amònic) i s'obté, amb un 96 % de rendiment, el γ -aminoàcid **6**, que és un intermedi versàtil, atès que permet accedir tant a aminoàcids ciclobutànics com a pèptids amb nucli ciclobutànic. Així, si el grup amino es protegeix com a carbamat de benzil usant el corresponent cloroformat i NaHCO₃ com a base, s'obté, amb un 70% de rendiment, un γ -aminoàcid ortogonalment protegit (**7**).

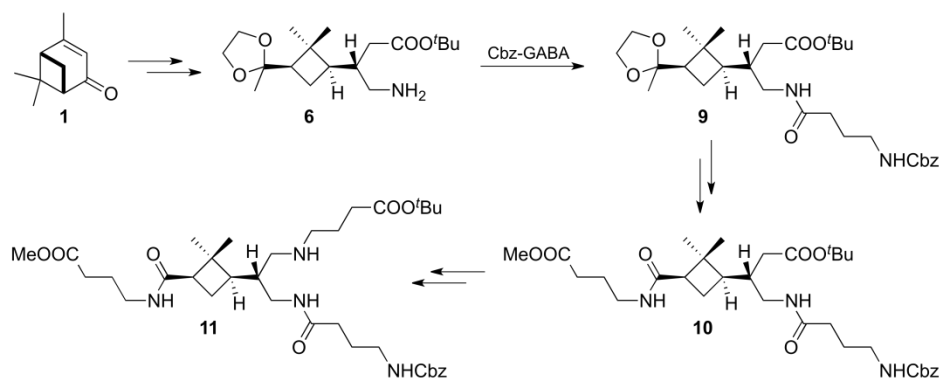
Tot seguit, es procedeix a modificar el «braç esquerre» del ciclobutà. Primer de tot, s'hidrolitza l'acetal d'etilenglicol alliberant el grup metilcetona amb un rendiment gairebé quantitatiu. A continuació, aquest se sotmet a una degradació de Lieben, de tal manera que s'obté el corresponent àcid carboxílic amb un rendiment

del 97%. Sense cap tipus de purificació, es destil·la el diazometà sobre l'àcid per aïllar, després de les purificacions pertinents, el γ,ϵ -aminodiàcid ciclobutànic **8** ortogonalment protegit amb un 17 % de rendiment global des de la (-)-verbenona.

Síntesi de γ -pèptids amb nucli ciclobutànic⁴

Tal com s'ha comentat anteriorment, l'amina **6** és un intermedi versàtil que ens permet accedir tant a aminoàcids com a pèptids amb nucli ciclobutànic. Per preparar aquest darrer tipus de productes (esquema 4), l'amina **6** es fa reaccionar amb un residu de CbzN-GABA en condicions d'acoblament peptídic, per tal d'assolir el dipèptid híbrid ortogonalment protegit **9**. De forma anàloga a la síntesi de l'aminoàcid, es modifica el «braç esquerre» del ciclobutà i s'obté l'àcid carboxílic corresponent, que es fa reaccionar, en condicions d'acoblament peptídic, amb un residu de GABA-OMe i s'aïlla el tripèptid **10**. A continuació, s'hidrolitza l'èster *tert*-butílic del tripèptid obtingut amb àcid trifluoroacètic usant Et₃SiH com a catalitzador. Aquest àcid carboxílic es fa reaccionar amb un residu de GABA-OMe, en condicions d'acoblament peptídic, per obtenir el tetrapèptid ramificat **11** ortogonalment protegit amb un 31 % de rendiment global des de la (-)-verbenona.

Si prenem atenció a l'estructura del tetrapèptid **11** veurem que aquest està format per dos tipus d'unitats. D'una banda, presenta un nucli ciclobutànic amb una elevada



Esquema 4.

restricció conformacional. D'aquest pegen tres residus de GABA, que són unitats amb una gran llibertat conformacional. És per aquest motiu que ens va semblar interessant determinar si la molècula presentava una estructura secundària definida, promoguda per la formació d'enllaços d'hidrogen intramoleculars. Amb aquest objectiu, es va dur a terme un estudi estructural en solució per a la sèrie del dipèptid **9**, tripèptid **10** i tetrapèptid **11** ortogonalment protegits.

Diversos experiments de RMN ens van aportar indicis de l'existència d'enllaços d'hidrogen intramoleculars a tota la sèrie de pèptids ortogonalment protegits (figura 3). Així, podríem dir que l'anell ciclobutànic és un bon inductor d'estructures secundàries. Si a això sumem el fet que les molècules preparades són ramificades i que presenten una naturalesa multifuncional, podríem pensar en aquestes com a bones candidates per a la síntesi de dendrímers.

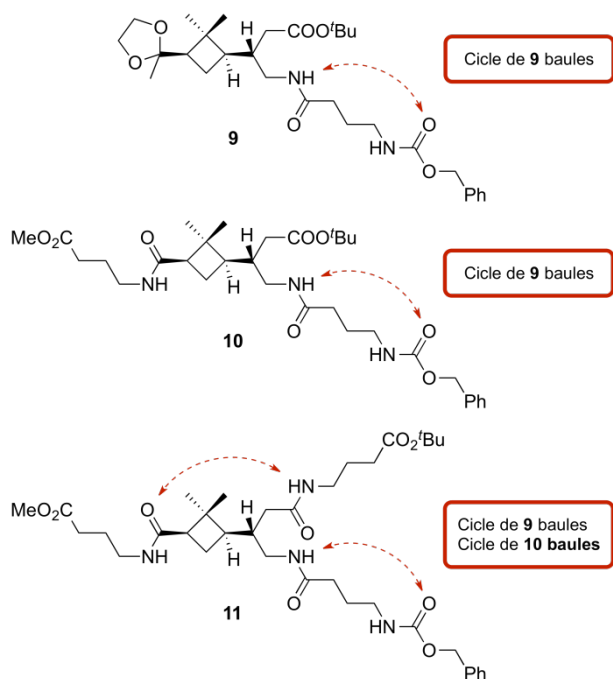


Figura 3. Representació dels enllaços d'hidrogen intramoleculars presents a la sèrie de pèptids ortogonalment protegits.

Síntesi de dendrímers peptídics

Els dendrímers són una nova varietat de polímers que es caracteritzen pel fet de presentar una estructura ramificada regular. Un tipus especial de dendrímers que ha creat moltes expectatives són aquells que contenen un eix de simetria C_3 . Recentment, ha aparegut un elevat nombre de referències a la literatura relacionades amb l'ús d'aquestes molècules com a agents de nucleació a polímers,^{5,6} com a additius per a vacunes o per al tractament del càncer,⁷⁻⁹ com a organocatalitzadors,¹⁰ com a organogeladors,¹¹ com a hostes supramoleculares,¹⁰ etc. Tenint en compte això, ens vam plantejar la síntesi de 1,3,5-benzotriamides i triurees, ja que es poden preparar a partir de productes disponibles comercialment i existeix un gran nombre de referències a la bibliografia sobre les seves propietats i aplicacions.

L'estratègia sintètica per la qual vam optar va ser la convergent, que consisteix en la unió a un nucli d'uns

monòmers preformats (figura 4). Com a conseqüència, s'obtenen productes amb un pes molecular monodispers que són més fàcils de purificar. En el nostre cas, vam usar, com a nucli, un anell benzènic 1,3,5-trifuncionalitzat, i com a monòmers, l'aminoàcid **8** i el tetrapèptid **11** prèviament sintetitzats (figura 5).

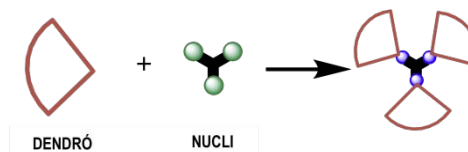


Figura 4. Representació esquemàtica de l'estratègia convergent

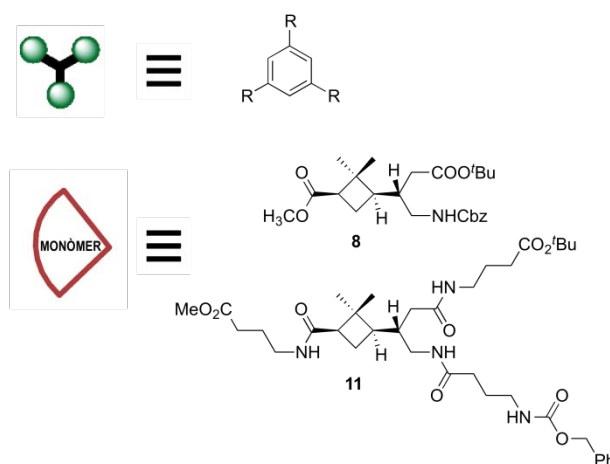


Figura 5. Materials de partida emprats en la síntesi de dendrímers C_3 -simètrics

Abans d'endinsar-nos en la síntesi, va caldre explorar la reactivitat dels diferents nuclis aromàtics i posar a punt una metodologia sintètica. D'aquesta forma, vam poder determinar que, en el cas que el dendrò presentés un grup amino, podíem accedir a triamides $C=O$ centrades, per reacció amb el clorur de trimesoïl, o a triurees, si aquests es feien reaccionar amb el corresponent triisocianat (figura 6). En canvi, si el dendrò presentava un grup carboxil, només podíem accedir a triamides N -centrades, per reacció amb l'1,3,5-triaminobenzè (figura 6).

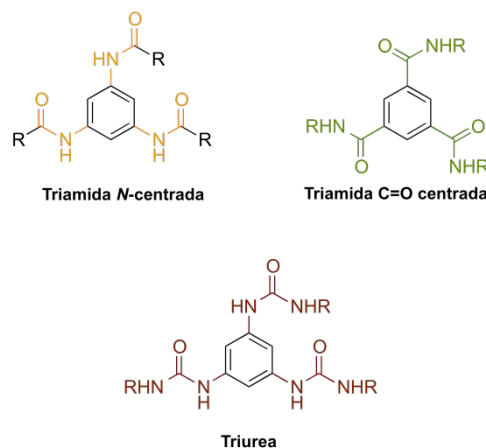


Figura 6. Representació del tipus de molècules a les quals es pot accedir partint de nuclis benzènic trifuncionalitzats

Així, quan ja disposàvem d'una ruta sintètica adequada, vam preparar una família de dendrímers C_3 simètrics de primera generació. Es van sintetitzar triamides N -

centrades, triamides C=O centrades i triurees. Pel que fa als monòmers, es va usar tant el γ,ϵ -aminodiàcid ciclobutànic (**8**) com el tetrapèptid amb nucli ciclobutànic (**11**). Per tant, disposem d'una varietat suficient de productes per poder determinar quins són els efectes del grup connector nucli-monòmer, així com de la longitud de l'espaiador nucli-monòmer. És per aquest motiu que actualment s'està duent a terme un estudi estructural complet de la família de productes sintetitzats. Així mateix, es preveu estudiar la seva aplicabilitat en el camp dels organogeladors i dels nous materials.

Conclusions

En el present treball s'ha descrit la síntesi enantioselectiva d'un γ,ϵ -aminodiàcid ciclobutànic i d'un tetrapèptid amb nucli ciclobutànic ortogonalment protegits (**8** i **11**). L'estudi estructural de **9**, **10** i **11** ens ha permès determinar que l'anell ciclobutànic és un bon inductor d'estructures secundàries. Finalment, s'ha aprofitat aquesta capacitat de l'anell ciclobutànic, a més de la naturalesa ramificada i multifuncional de les molècules prèviament descrites, per preparar una família d'1,3,5-benzotriamides i triurees que actualment s'està estudiant en l'àmbit estructural. Cal destacar que ens trobem davant dels primers exemples de síntesi de dendrímers ciclobutànics quirals.

Referències

1. Rouge, P. D.; Moglioni, A. G.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, 14, 193.
2. Lee, C. C.; MacKay, J. A.; Fréchet, J. M.; Szoka, F. C. *Nat. Biotechnol.* 2005, 23, 12.
3. Aguilera, J.; Gutiérrez-Abad, R.; Mor, A.; Moglioni, A. G.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19, 2864.
4. Gutiérrez-Abad, R.; Illa, O.; Ortuño, R. M. *Organic Letters*, 2010, 12, 3148.
5. Mohmeyer, N; et al. *Polymer* 2007, 48, 1612.
6. Blomenhofer, M; et al. *Macromolecules* 2005, 38, 3688.
7. Wieckowski, S; et al. *Biochemistry* 2007, 46, 3482.
8. Trouche, N; et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 13480.
9. Kornbluth, R.S; et al. *Journal of Leukocyte Biology* 2006, 80, 1084
10. Pintér, A; et al. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 2375.
11. a) Ito, H.; Yamanaka, H.; Tateiwa, J.-I.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 6821; b) Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* 2000, 29, 982.
12. Loos, M. et al. *Tetrahedron* 2007, 63, 7285.

Raquel Gutierrez va néixer a Tarragona l'any 1985. El juliol del 2007 va obtenir la llicenciatura en química per la UAB. Llavors va iniciar, a la mateixa universitat, els seus estudis de doctorat sota la tutela de la Professora Rosa Maria Ortuño i la Doctora Ona Illa. La seva tesi, que actualment es troba en curs, està centrada en la síntesi i l'estudi de gamma-pèptids ciclobutànics.

Ona Illa va néixer a Barcelona l'any 1978. Va obtenir la llicenciatura en química l'any 2000 per la UAB. Llavors va iniciar, a la mateixa universitat, els seus estudis de doctorat sota la tutela dels Professors Rosa Maria Ortuño i Vicenç Branchadell, treballant en la síntesi de fosfino(silil)carbèns i diazocompostos i en la seva reactivitat en front de compostos carbonílics i olefines. L'any 2006 va dur a terme una estada post-doctoral durant sis mesos al grup del Professor Antoine Baceiredo a Toulouse (França) on va treballar amb bisulurs de sofre i fòsfor. Al juny del mateix any va començar una estada de 2 anys al grup del Professor Varinder Aggarwal a Bristol (Regne Unit), on va treballar en la síntesi i aplicacions de nous sulfurs quirals. Actualment és Professora Lectora al Departament de Química de la UAB.

Rosa M. Ortuño va néixer a Barcelona l'any 1951. Va estudiar química a la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) obtenint el grau de Doctora l'any 1977. La seva tesi, dirigida pel Professor Fèlix Serratosa, es va centrar en l'estudi de la síntesi de l'alcohol de pàtxuli. Després es va traslladar a París on va fer una estada post-doctoral al grup de la Professora Jacqueline Ficini, a la Université Pierre et Marie Curie, treballant en la síntesi d'alcàloides relacionats amb la yohimbina i la reserpina. Seguidament es va reincorporar a la UAB, esdevenint Professora Titular l'any 1984 i Catedràtica de Química Orgànica el 1993. Els seus interessos científics són amplis i les línies de recerca en què treballa van des del disseny i síntesi de noves biomolècules i el seu estudi estructural amb l'objectiu de trobar candidats com a fàrmacs o nous biomaterials, fins al desenvolupament de noves metodologies sintètiques i la investigació dels mecanismes de reacció. Dirigeix el grup de Síntesi, Estructura, i Reactivitat Químiques al Departament de Química de la UAB on, des de l'any 2009, coordina els estudis de Màster i Doctorat.