

# La Química como herramienta interdisciplinar

David Garayalde, Teresa de Haro, Karine Lafleur, Cristina Nevado

**Resumen:** Este artículo recoge las principales líneas de trabajo que nuestro grupo de investigación ha puesto en marcha en la Universidad de Zürich. Durante estos cuatro últimos años nuestro objetivo ha sido explorar las sinergias entre el desarrollo de nuevas metodologías catalizadas por metales de transición y su posible aplicación a la síntesis de moléculas orgánicas complejas con potencial actividad biológica.

**Palabras clave:** Síntesis Orgánica, Catálisis Homogénea, Oro, Productos naturales, Química Médica.

**Abstract:** This work summarizes the main research lines of our group at the University of Zürich. Over the past four years we have aimed to exploit the synergy between new methodology developments based on late transition metals and their application into the synthesis of complex organic molecules with potential biological activities.

**Keywords:** Organic Synthesis, Homogeneous Catalysis, Gold, Natural Products, Medicinal Chemistry.

## Introducción

La química, y más concretamente la síntesis orgánica, está íntimamente ligada al desarrollo de otras disciplinas tan distintas como puedan ser la biología, la medicina, la farmacología o la ingeniería de materiales. Los químicos orgánicos son llamados a ser los arquitectos moleculares, es decir, aquellos con la capacidad de generar artificialmente moléculas complejas de vital importancia para el progreso de las ciencias anteriormente mencionadas. Sin embargo, el hecho de ser capaces de sintetizar compuestos de extrema complejidad estructural no oculta la gran ineficacia que la mayoría de dichos procesos presentan en el laboratorio en comparación con sus análogos en la naturaleza. Es esta dicotomía, entre la potencialidad y las limitaciones de la química de síntesis, la que estimula el desarrollo de métodos nuevos y más eficaces para la creación de enlaces C-C y C-heteroátomo. Durante los últimos cuatro años, el objetivo de nuestro grupo de investigación en la Universidad de Zürich ha sido explorar las sinergias entre el desarrollo de nuevas metodologías catalizadas por metales de transición y su aplicación a la síntesis de moléculas orgánicas complejas con potencial actividad biológica.

A continuación pasamos a resumir las tres principales líneas de trabajo del grupo que incluyen: el desarrollo de nuevas reacciones catalizadas por oro, la síntesis de productos naturales y las aportaciones de la química computacional al diseño de nuevos inhibidores de quinasas con potencial actividad anticancerígena.

## Uso de complejos de oro como ácidos de Lewis

El carácter ácido de Lewis de los complejos de oro les permite activar de una manera eficiente carboxilatos propargílicos (**I**) para dar lugar a migraciones 1,2 del grupo acilo y/o transposiciones [3,3]-sigmatrópicas de tipo Claisen. El trabajo de muchos grupos de investigación en este contexto (Malacria, Ue, Oemura, Nolan, Toste, etc...) ha permitido entender mejor los principales mecanismos que operan en este tipo de transformaciones.<sup>1,2</sup> Así, alquinos terminales o sustituidos con grupos electroceptores dan lugar a intermedios de tipo carbeno (**III**) via migración 1,2 del grupo acilo. Por el contrario, alquinos internos dan lugar a alenilacetatos (**V**) por la migración del grupo carboxilato al carbono terminal del triple enlace. Una segunda migración de dicho grupo en **III** también podría dar lugar a intermedios de tipo **V** conectando ambos mecanismos (Esquema 1). Sin embargo, también se han encontrado excepciones a este comportamiento, tal y como describimos a continuación.<sup>3</sup>



D. Garayalde

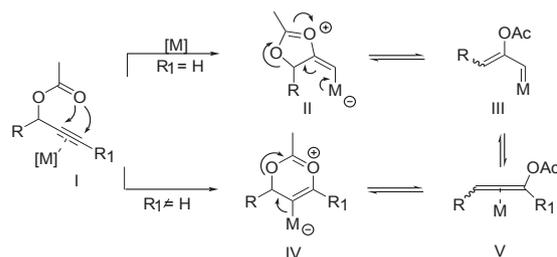
T. de Haro

K. Lafleur

C. Nevado

University of Zürich.  
Organic Chemistry Department.  
Winterthurerstrasse 190; CH-8057 Zürich, Suiza.  
C-e: [nevado@oci.uzh.ch](mailto:nevado@oci.uzh.ch)

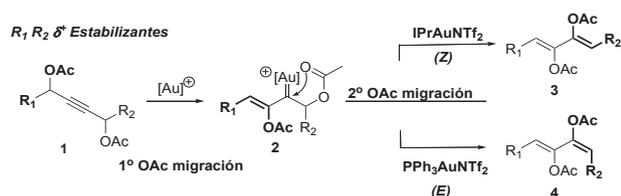
Recibido: 19/07/2011. Aceptado: 02/09/2011.



**Esquema 1.** Reactividad de carboxilatos propargílicos en presencia de metales de transición.

## Síntesis de 2,3-bis-acetoxi-1,3-dienos catalizada por oro

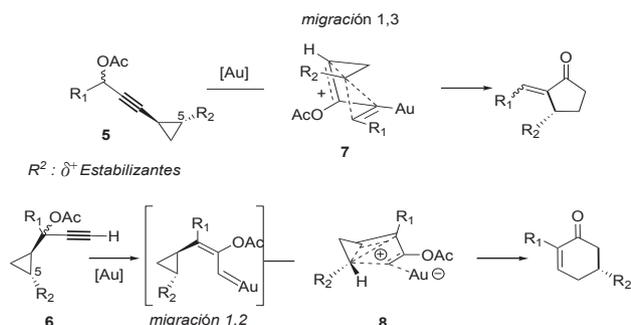
En este contexto decidimos explorar la reactividad de 1,4-bisacetatos propargílicos (**1**) en presencia de cantidades catalíticas de oro. Estos sustratos reaccionan por una doble migración de los grupos carboxilo para dar 2,3-bis-acetoxi-1,3-dienos de manera estereocontrolada. A través de una cuidadosa selección de las características electrónicas y estéricas del ligando es posible obtener (1*Z*, 3*Z*)-**3** ó (1*Z*, 3*E* y 1*E*, 3*Z*)-1,3-dienos (**4**) utilizando IPrAuNTf<sub>2</sub> ó Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> como catalizadores respectivamente (Esquema 2).<sup>4</sup> En estas transformaciones, aún tratándose de alquinos terminales, los intermedios de tipo carbeno (**2**) son los responsables de la formación de los productos observados en contraste con el comportamiento general recogido en el Esquema 1.



Esquema 2. Síntesis de 2,3-bis-acetoxi-1,3-dienos.

## Reacciones de cicloisomerización de ciclopropil alquil acetatos catalizadas por oro

El potencial sintético de los acetatos propargílicos nos llevó a estudiar en detalle la reactividad de sustratos que incorporaban además un sustituyente ciclopropilo en las posiciones 1- y 3-respectivamente (**5** y **6**, Esquema 3).<sup>5</sup> Estos productos de partida nos permitieron obtener ciclos de cinco y seis miembros respectivamente en presencia de cantidades catalíticas de oro. Experimentalmente se ha podido demostrar que la transposición [3,3]-sigmatrópica del grupo carboxilo es un proceso reversible. Asimismo, estudios computacionales revelaron que estas transformaciones son intrínsecamente estereoespecíficas en base a la estabilización del carbocatión generado por la apertura del ciclo de tres miembros por parte del oro en los intermedios **7** y **8**. Sin embargo, la transferencia de la información estereoquímica del C-5 en el producto de partida al producto final a veces no es total, debido a que existe una etapa de epimerización en el anillo de ciclopropilo competitiva con la ciclación.



Esquema 3. Cicloisomerizaciones de 3- y 1-ciclopropilpropargil acetatos.

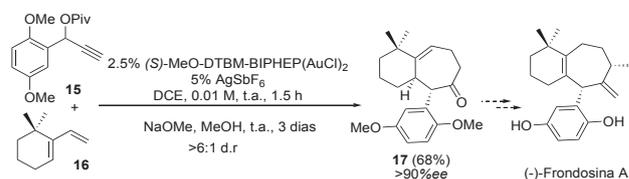
## Reacciones en cascada de ciclopenta- y cicloheptanulación catalizadas por oro<sup>6</sup>

En base a los resultados expuestos anteriormente, decidimos intentar utilizar los carbocationes *no clásicos* estabilizados por oro (**7** y **8** en el Esquema 3) para la síntesis de moléculas más complejas. Recientemente otros grupos de investigación han demostrado que se puede ciclopropanar alquenos (**10**) en presencia de carbenos de oro generados a partir de acetatos propargílicos (**9**, Esquema 4).<sup>7</sup> A partir de esta idea diseñamos una secuencia de reacción en la que el oro no solo catalizara la migración 1,2 del grupo acetilo y la ciclopropanación posterior sino que además, pudiese reactivar *in situ* el acetato vinílico, para de este modo inducir una reacción de transposición homo-Cope dando lugar a anillos de siete miembros (**13**) en una sola operación sintética en el caso de dienos (Esquema 4, vía a). Asimismo, los correspondientes ciclopentenilacetatos sustituidos **14** se pudieron obtener con excelentes rendimientos utilizando los correspondientes alquenos (Esquema 4, vía b).



Esquema 4. Diseño de reacción de migración 1,2 de acilo/ciclopropanación/cicloisomerización en cascada.

La complejidad estructural generada en estas anulaciones inspiró la aplicación de esta metodología en la síntesis de la Frondosina A, un sesquiterpeno de origen marino con actividad anti-inflamatoria. El esquema sintético que seguimos implicaba la reacción entre el pivalato **15** y el 6,6-dimetil-1-vinil ciclohexeno (**16**) en presencia de un catalizador quiral de oro dando lugar, tras hidrólisis y una equilibración del grupo aromático en posición  $\alpha$  a la cetona formada, al compuesto **17**. Este precursor inmediato del producto final pudo ser aislado con un rendimiento del 68% y un exceso enantiomérico superior al 90% (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis formal de la Frondosina A.

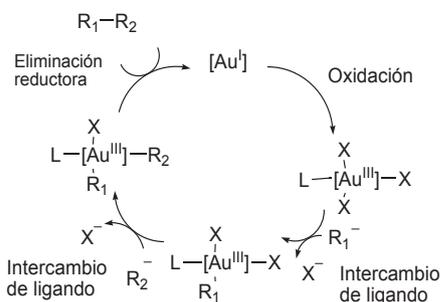
## Uso de complejos de oro en reacciones redox

La formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo mediante reacciones catalizadas por metales de transición es una de las principales herramientas para la síntesis de moléculas complejas altamente funcionalizadas a partir

de productos de partida relativamente sencillos. En particular, las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio (Heck, Stille, Negishi, Suzuki, Sonogashira, etc...) han revolucionado la química orgánica y el pasado año fueron reconocidas con la concesión del premio Nobel de Química a tres de los pioneros en su desarrollo (los Profesores Richard Heck, Akira Suzuki y Ei-ichi Negishi).<sup>8</sup> Estas reacciones transcurren a través de ciclos catalíticos  $M^n/M^{n+2}$ , en los que el metal de transición se oxida y se reduce en las condiciones de reacción. Aunque el paladio es el metal más versátil en este tipo de transformaciones, otros metales de transición como el níquel, el hierro y el cobre, han demostrado poseer en algunos casos, una reactividad similar o complementaria a la del paladio.<sup>8a</sup> Sin embargo, el uso de complejos de oro en este tipo de transformaciones todavía no se ha estudiado en profundidad.

En condiciones de catálisis homogénea, el oro puede existir en los estados de oxidación +1 y +3, aunque es raro que su estado de oxidación cambie durante el transcurso de una reacción. Esto puede ser debido al alto potencial de oxidación del par Au(I)/Au(III) ( $E_0 = +1,41$  V).<sup>9</sup>

Aunque los acoplamientos de Suzuki-Miyaura y Sonogashira también han sido descritos utilizando complejos de oro como catalizadores,<sup>10</sup> la etapa de adición oxidante del complejo de Au(I) en el haluro para formar una especie de Au(III) no parece ser favorable.<sup>11</sup> Una estrategia alternativa para obtener ciclos redox de Au(I)/Au(III) catalíticos en condiciones de catálisis homogénea es utilizar un fuerte oxidante que dé lugar a la etapa de oxidación del metal seguida de la coordinación de los fragmentos por intercambio de ligandos y por último, la etapa de eliminación reductora que daría lugar al acoplamiento carbono-carbono o carbono-heteroátomo (Esquema 6).<sup>12</sup>



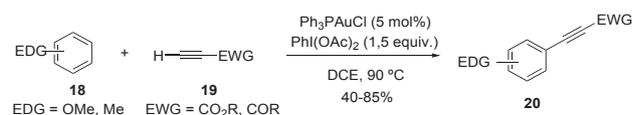
**Esquema 6.** Propuesta mecanística aplicable a las reacciones de acoplamiento catalizadas por oro.

## Reacciones de etinilación de arenos catalizadas por oro

En este contexto, decidimos explorar las reacciones de formación de enlaces  $Csp-Csp^2$ . La reacción de Sonogashira, si bien es considerada un clásico en este tipo de acoplamientos, presenta limitaciones en algunos casos: anillos aromáticos ricos en electrones así como alquinos electrónicamente deficientes suelen ser problemáticos y reaccionan con malos rendimientos para dar los correspondientes aductos. Basándonos en la idea expuesta en el Esquema 6, hemos desarrollado un nuevo método de acoplamiento entre

compuestos aromáticos (**18**) y alquinos (**19**) cuyo mecanismo procede a través de la funcionalización directa de los enlaces  $Csp^2-H$  y  $Csp-H$  en presencia de Au(+1) como pre-catalizador y diacetato de iodobenceno como oxidante para conseguir el deseado ciclo catalítico (Esquema 7).<sup>13</sup>

La reacción es compatible con anillos aromáticos y heteroaromáticos ricos en electrones y con alquinos terminales deficientes en electrones dando lugar a los correspondientes productos de acoplamiento (**20**) con buenos rendimientos.

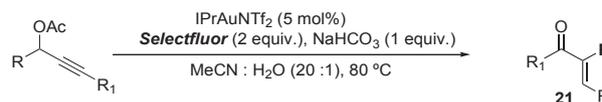


**Esquema 7.** Acoplamientos de compuestos aromáticos y alquinos terminales catalizados por oro. (EDG=electrodador y EDW=electroceptor, en sus siglas inglesas).

## Formación de enlaces C-F a través de procesos dominó catalizados por oro

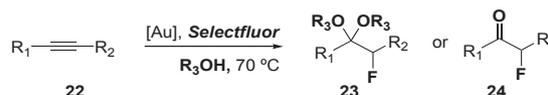
La formación de enlaces carbono-heteroátomo y más concretamente de enlaces carbono-flúor tiene un gran interés en la química orgánica moderna debido a las propiedades únicas que presentan los compuestos fluorados.<sup>14</sup> Durante los últimos años, las estrategias para la construcción de enlaces  $Csp^2-F$  basadas en reacciones catalizadas por metales de transición han cobrado especial importancia.<sup>15</sup>

En base a la experiencia adquirida con la química de transposiciones en acetatos propargílicos, decidimos explorar la reactividad de estos compuestos en presencia de catalizadores de oro y distintos agentes fluorantes en cantidad estequiométrica. En presencia de IPrAuNTf<sub>2</sub>, tras la migración del grupo acilo y en presencia de *Selectfluor* se observó la formación de  $\alpha$ -fluoroenonas **21** en excelentes rendimientos (Esquema 8).<sup>16</sup>



**Esquema 8.** Esquema de síntesis de  $\alpha$ -fluoroenonas.

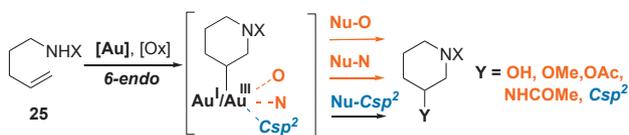
Análogamente, las reacciones de alquinos (**22**) en presencia de oro y *Selectfluor* con alcoholes como disolvente dieron lugar a  $\alpha$ -fluoroacetales (**23**) y  $\alpha$ -fluorocetonas (**24**) (Esquema 9).<sup>17</sup> Esta reacción se pudo aplicar tanto a alquinos internos como terminales mostrando un alto grado de regioselectividad.



**Esquema 9.** Esquema de síntesis de  $\alpha$ -fluoroacetales y  $\alpha$ -fluorocetonas.

## Difuncionalización regioselectiva de alquenos

Por último, decidimos aplicar los ciclos redox catalíticos de Au(I)/Au(III) anteriormente descritos en la difuncionalización de alquenos no activados. Con 4-penten-1-aminas (**25**) como productos de partida, ensayamos la reacción en presencia de cantidades catalíticas de Au(I) y un oxidante en cantidad estequiométrica. Se pensó que se podrían incorporar nucleófilos externos como agua, alcoholes o incluso acetonitrilo en los correspondientes productos de ciclación para dar lugar a amino-alcoholes, -éteres, -ésteres o incluso -amidas (Esquema 10).<sup>18</sup> Estas transformaciones resultaron ser altamente 6-*endo*-regioselectivas. Actualmente estamos investigando aspectos mecanísticos de estas transformaciones para intentar determinar si la formación de los enlaces carbono-oxígeno o carbono-nitrógeno ocurre a través de un proceso de eliminación reductora sobre el centro de Au(III) ó a través de dos reacciones de sustitución nucleófila consecutivas a través de un intermedio tipo aziridina.



Esquema 10. Ciclación regioselectiva de alquenos.

## Síntesis total de productos naturales

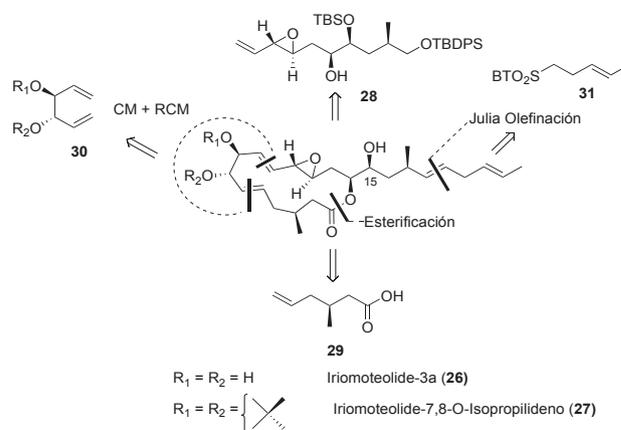
Algunos metabolitos primarios como péptidos u oligonucleótidos pueden ser sintetizados en el laboratorio de manera “rutinaria”. No ocurre lo mismo en la preparación de metabolitos secundarios, aquellos más comúnmente conocidos como productos naturales. La razón está directamente relacionada con la inmensa complejidad y diversidad estructural que la naturaleza ha sido capaz de introducir en estos compuestos.

Hay muchos factores que explican por qué el campo de la síntesis de productos naturales continúa activo después de tantos años.<sup>19</sup> Más del 70% de los medicamentos que actualmente están en el mercado están basados en productos naturales o en derivados de estos. Por otro lado, estas moléculas se obtienen en pequeñas cantidades a partir de las fuentes naturales de las que proceden, por lo que su síntesis en el laboratorio es necesaria para su posterior aplicación biológica en la mayoría de los casos. La química también juega un papel importante en la optimización de estos compuestos para lograr un perfil farmacológico adecuado para su posterior utilización como medicamentos.<sup>20</sup>

El mar es una fuente muy prolífica de metabolitos secundarios. Recientemente, se encontró que la cepa HAY024 de una especie llamada *Amphidinium* producía un macrólido de 15 miembros bautizado como Iriomoteolide-3a (**26**).<sup>21</sup> Esta molécula presenta una estructura novedosa con ocho centros quirales, donde cuatro de ellos están situados en posiciones alílicas y seis de ellos dentro de la estructura carbocíclica. Además de sus características estructurales, las propiedades fisiológicas preliminares de **26** y de su acetónido derivado **27** son muy prometedoras como agentes anticancerígenos (Esquema 11). Para confirmar la estructura asignada y poder evaluar en detalle su actividad biológica decidimos emprender la síntesis de ambas moléculas.

## Síntesis total de Iriomoteolide-3a

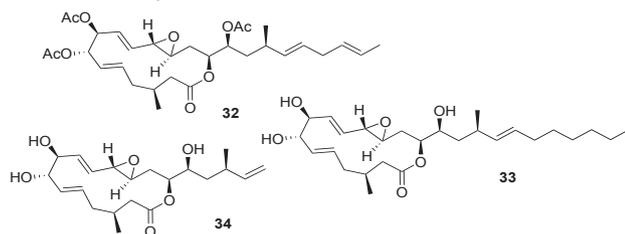
Nuestra retrosíntesis de **26** implica cuatro desconexiones que dan lugar a los fragmentos clave **28-31** mostrados en el Esquema 11. La incorporación del fragmento **31** mediante una reacción de olefinación tipo Julia-Kocienski se planteó en las últimas etapas de la ruta sintética para evitar la conjugación del 1,4-dieno. De este modo se garantizó también la posible diversificación de la molécula mediante la introducción de distintas cadenas laterales. Para la unión de los fragmentos **28** y **29** se pensó en una reacción de esterificación intermolecular. Finalmente, la naturaleza C<sub>2</sub>-simétrica del diol en el fragmento **30** inspiró un estrategia para la construcción del 1,5-dieno a través de una secuencia de metátesis cruzada con metátesis de formación de olefinas cíclicas (*cross-metathesis*, *CM/ring-closing metathesis RCM*) en un solo paso para dar lugar al macrólido (Esquema 11).



Esquema 11. Análisis retrosintético del Iriomoteolide-3a (**26**).

Una vez establecida la ruta para la síntesis de **26**, nuestro siguiente objetivo fue la evaluación de la influencia de los grupos polares presentes en la estructura en su actividad biológica. De este modo, se protegió el 1,2-diol como un acetal (**27**) y se acetilaron todos los grupos hidroxilo en **26** para dar lugar al compuesto **32**. Como estaba planeado, la cadena lateral se utilizó para diversificar el compuesto: cadenas laterales más lipofílicas (**33**) y cadenas más cortas (**34**) se pudieron introducir vía reacción de Julia y Wittig respectivamente.

La actividad inhibidora del crecimiento celular de los compuestos **26**, **27**, **32**, **33** y **34** fue evaluada en dos tipos diferentes de células cancerígenas: DAUDI (linfoma) y HL-60 (leucemia) (Tabla 1). Los compuestos sintéticos **26** y **27** mostraron una alta actividad contra las células de linfoma (GI<sub>50</sub> = 0,05 y 0,03 μg/ml respectivamente) confirmando los resultados preliminares publicados en el trabajo original de aislamiento de las moléculas. A partir de la observación de un descenso dramático en la actividad del compuesto peracetilado **32**, asumimos que la función hidroxilo en el C-15 juega un papel destacado en la bioactividad de esas moléculas. El truncamiento de la cadena lateral en el compuesto **34** provoca la pérdida total de la actividad anti-proliferativa, poniendo de relieve la importancia de esta en la actividad biológica de este tipo de compuestos.<sup>22</sup>

**Tabla 1.** Actividad inhibitoria de los Irio-derivados sintetizados en células DAUDI y HL-60.

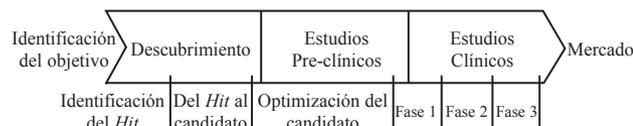
Líneas Celulares	26	27	32	33	34
DAUDI	0,05	0,03	0,9	0,04	n.d.
HL-60	1,6	1,4	n.d.	2,0	n.d.

<sup>[a]</sup> valores  $IG_{50}$  en rango  $\mu\text{g/ml}$ . <sup>[b]</sup> n.d. = no determinado; no se observó actividad por encima de  $10 \mu\text{M}$ .

En resumen, hemos logrado la primera síntesis total del iriomoteolide-3a (**26**), confirmando su estructura. La reacción clave para la formación del ciclo de 15 miembros implica una secuencia altamente estereoselectiva de metátesis cruzada con metátesis de formación de olefinas cíclicas (CM)/RCM). Asimismo, se ha conseguido preparar una pequeña colección de análogos sintéticos y se ha comprobado su actividad anti-proliferativa, revelando cuales son los mejores puntos para modificaciones estructurales en la molécula original.

### Diseño de inhibidores de quinasas con potencial actividad anticancerígena

Descubrir un medicamento es un proceso largo y costoso donde las decisiones tomadas al principio del proceso son cruciales para minimizar el fracaso en las etapas posteriores. Uno de los primeros pasos que se requieren es la identificación de la molécula objetivo tomando como punto de partida, en la mayoría de los casos, bibliotecas de compuestos. Si la diana es conocida, por ejemplo una proteína, se intentará encontrar ya sea de forma experimental o computacional, compuestos que interactúen con la diana en cuestión. Los compuestos obtenidos en esta parte del ensayo se denominan *hits* y a lo largo del proceso serán sintetizados y modificados para mejorar propiedades tales como su afinidad con la diana, su selectividad o su permeabilidad celular entre otros. Estos compuestos mejorados se denominan *leads*: moléculas líderes capaces de demostrar su actividad en sucesivos ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo* antes de llegar a la evaluación en humanos (Figura 1).

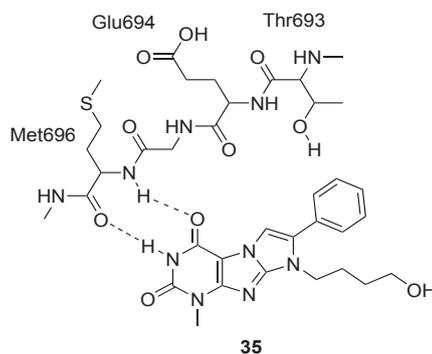
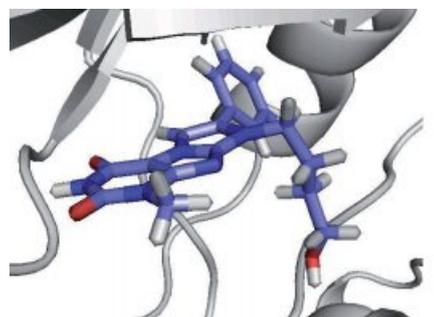
**Figura 1**

En colaboración con el grupo de investigación del Profesor Amedeo Caffisch, en el departamento de Bioquímica de la Universidad de Zürich, fijamos nuestro interés en procesos de angiogénesis, que son parte importante del crecimiento y la metástasis en tumores sólidos.<sup>23</sup> De hecho, la formación

de nuevos vasos sanguíneos es vital para permitir la expansión del tumor en busca de nuevos nutrientes y excretar los residuos generados durante los procesos de división celular descontrolada. En concreto nuestra diana es un receptor con actividad quinasa llamado EphB4. Investigaciones recientes han demostrado que este receptor y sus ligandos (ephrin-B2) desempeñan un papel esencial en la maduración de vasos sanguíneos de las células tumorales.<sup>24</sup> Nuestro objetivo consiste en la inhibición de este receptor para mermar la actividad angiogénica de las células cancerígenas al ser EphB4 una diana ampliamente reconocida para frenar los procesos de metástasis en tumores sólidos.

### Identificación de *Hits* mediante *screening* virtual

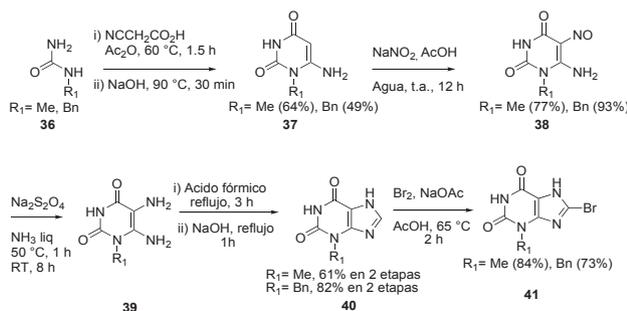
El grupo del Profesor Caffisch tiene una amplia experiencia en la identificación de *hits* utilizando procesos *docking* virtual (*in silico screening*). Recientemente su grupo ha desarrollado un método computacional (denominado ALTA, *Anchor-Based Library Tailoring*) que consigue focalizar librerías químicas mediante la priorización de fragmentos moleculares en base a su energía de enlace. Utilizando una librería de compuestos relativamente pequeña (ZINC:  $10^6$  moléculas), el compuesto **35** (Figura 2, parte inferior) pudo ser identificado como un potencial inhibidor del receptor EphB4 (Figura 2).<sup>25</sup>

**Figura 2**

### Optimización del candidato

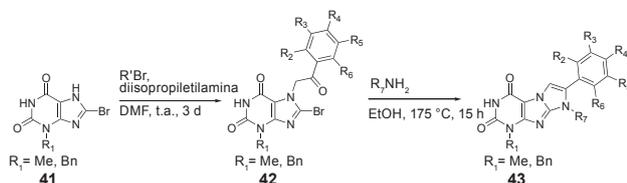
Nuestro grupo comienza entonces a desarrollar una síntesis flexible de dicha molécula. La ruta comienza mediante una condensación entre el ácido cianoacético y metil- o benzilurea (**36**) para dar lugar al correspondiente intermedio cianoacetilurea, el cual después del tratamiento con base da lugar a los correspondientes 1-alkil-6-aminouracilos (**37**).<sup>26</sup> Tras la introducción del grupo nitroso en la posición 5 del anillo de pirimidina utilizando nitrito sódico en ácido acé-

tico, la reducción utilizando ditionito sódico da lugar a los correspondientes 1-alkil-5,6-diaminouracilos **39**.<sup>27</sup> Estos diamino-derivados, tras tratamiento con ácido fórmico a alta temperatura dan lugar a intermedios tipo amida, que tras ciclación en medio básico, forman las correspondientes xantinas **40**. La bromación con Br<sub>2</sub> y acetato sódico en la posición 8 del imidazol permite la formación de las 8-bromoxantinas (**41**) con buen rendimiento global (Esquema 12).<sup>28</sup>



**Esquema 12.** Esquema de síntesis de los intermedios 8-bromoxantinas.

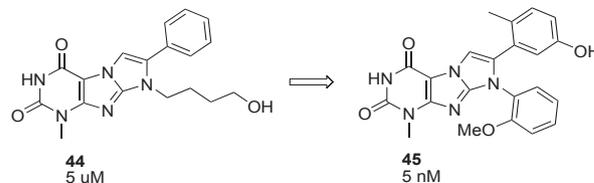
La alquilación de la posición N<sub>7</sub> del anillo de xantina con la  $\alpha$ -haloacetona apropiada se llevó a cabo utilizando *N,N*-diisopropiletilamina en dimetilformamida. El tratamiento de estas 8-bromo-3-alkil-7-(2-oxo-2-fenil-etil)-xantinas (**42**) con aminas alquílicas primarias o aminas aromáticas en un tubo cerrado a 180 °C en etanol dio lugar a las imidazo[1,2-*f*]xantinas tipo **43** (Esquema 13).



**Esquema 13.** Esquema de síntesis de imidazo[1,2-*f*]xantinas tipo **43**.

La actividad inhibitoria del derivado **44** (Esquema 14) en el correspondiente ensayo enzimático con la proteína EphB4 recombinada resultó estar comprendida en el rango  $\mu$ M, demostrando así el buen funcionamiento de la aproximación virtual utilizada en las primeras etapas del proyecto.

De acuerdo con el diseño de la ruta sintética, de manera sencilla pueden ser llevadas a cabo modificaciones estructurales en el anillo aromático. Estudiando el modo de interacción del compuesto **44** con la proteína, se diseñaron y posteriormente se sintetizaron, usando la ruta anteriormente descrita, una pequeña librería de aproximadamente 50 derivados utilizando distintos agentes alquilantes (transformación **41-42**) y aminas primarias (transformación **42-43**). Tras evaluar la inhibición de la actividad fosforilante de la proteína EphB4 mediante los ensayos enzimáticos mencionados anteriormente, pudimos comprobar que la combinación de un grupo metilo y un grupo hidroxilo en las posiciones R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> del anillo aromático respectivamente, incrementaba la afinidad del inhibidor con la quinasa hasta niveles nM (Esquema 14, derecha).<sup>29</sup>



**Esquema 14.** Modificaciones en el anillo de benceno.

La selectividad del compuesto **45** ha sido ensayada en un panel que contiene un total de 143 quinasas (de un total de más de 600 conocidas), evidenciando una alta especificidad. De hecho, el compuesto mostró una inhibición significativa para solamente un 5% de quinasas del quinoma humano. Así pues, **45** es comparable, o más específico, que muchos de los inhibidores de quinasas de tipo I actualmente en uso clínico como pueden ser Dasatinib<sup>30</sup> y Sunitinib.<sup>31</sup>

La combinación de métodos computacionales y síntesis orgánica ha resultado un procedimiento eficiente para desarrollar una serie de nuevos inhibidores de la quinasa EphB4 con un rango de actividad nM. Sin embargo, otras propiedades como la solubilidad en agua y la permeabilidad celular tienen que mejorar si queremos convertir nuestro compuesto en un candidato clínico. De este modo, estamos intentando sintetizar otros compuestos con mejores propiedades farmacológicas que esperamos poder publicar en un futuro.

## Conclusiones

La combinación de nuevas metodologías sintéticas y computacionales con herramientas clásicas de la síntesis orgánica ofrece una plataforma inmejorable para el diseño y la elaboración de moléculas complejas con interesante actividad biológica. Nuestro grupo de investigación pretende continuar aplicando una aproximación multidisciplinar para hacer de la química una herramienta fundamental en el estudio de procesos biológicos relevantes.

## Agradecimientos

Nos gustaría agradecer el continuo apoyo que el Instituto de Química Orgánica de la universidad de Zürich nos ha proporcionado para el desarrollo de nuestra investigación así como a las distintas fuentes de financiación que incluyen la Swiss National Science Foundation, el Forschungskredit y el Forderung des Akademisches Nachwuchses de la Universidad de Zürich, Givaudan AG y Novartis.

## Bibliografía

1. Para revisiones generales, véase: a) A Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; b) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarrén, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350.
2. Para revisiones de la química de acetatos propargílicos: a) N. Marion, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750–2752; b) J. Marco-Contelles, E. Soriano, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1350–1357.
3. C. Nevado, *Chimia* **2010**, *64*, 247–251.
4. X. Huang, T. de Haro, C. Nevado, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5904–5908.

5. a) Y. Zou, D. Garayalde, Q. Wang, C. Nevado, A. Goeke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10110–10113; b) D. Garayalde, E. Gómez-Bengoia, X. Huang, A. Goeke, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4720–4730.
6. D. Garayalde, K. Krüger, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 911–915.
7. M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002–18003.
8. a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions 2<sup>nd</sup> ed* (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) *Transition Metals for Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> ed.* (Eds.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) L. S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules, 2<sup>nd</sup> ed*, University Science Books, Sausalito, **1999**; d) A. Echavarren, *An. Quím.* **2010**, *106*, 293–295.
9. S. G. Bratsch, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1989**, *18*, 1–21.
10. a) C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *J. Catal.* **2006**, *238*, 497–501; b) A. Corma, E. Gutiérrez-Puebla, M. Iglesias, A. Monge, S. Pérez-Ferreras, F. Sánchez, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1899–1907; c) C. González-Arellano, A. Abad, A. Corma, H. García, M. Iglesias, F. Sánchez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1536–1538; d) P. Li, L. Wang, M. Wang, F. You, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5946–5951; e) C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 1107–1115.
11. a) T. Lauterbach, M. Livendahl, A. Rosell, P. Espinet, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3006–3009; b) A. Corma, R. Juárez, M. Boronat, F. Sánchez, M. Iglesias, H. García, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1446–1448.
12. Algunas revisiones recientes: a) H. A. Wegner, *Chimia* **2009**, *63*, 44–48; b) P. García, M. Malacria, C. Aubert, V. Gandon, L. Fensterbank, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 493–497; c) M. N. Hopkinson, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 675–690. d) M. N. Hopkinson, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8248–8262.
13. T. de Haro, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1512–1513.
14. P. Kirsch en *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis Reactivity Applications* (Ed.: P. Kirsch), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
15. K. M. Engle, T. S. Mei, X. Wang, J. Q. Yu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1478–1491.
16. T. de Haro, C. Nevado, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 248–249.
17. T. de Haro, C. Nevado, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2767–2772.
18. T. de Haro, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 906–910.
19. a) K. C. Nicolau, E. J. Sorensen en *Classics in Total Synthesis*, Weinheim, Wiley-VCH, **1996**; b) K. C. Nicolau, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, Weinheim, Wiley-VCH, **2003**.
20. W. R. Strohl, *Drug Discovery Today* **2000**, *5*, 39–41.
21. a) J. Kobayashi, M. Tsuda, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 77–93; b) J. Kobayashi, T. Kubota, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 451–460.
22. a) R. Cribiú, C. Jäger, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8780–8783; b) Para la síntesis del esqueleto de Iriomoteolide-3a, ver: C. R. Reddy, G. Dharmapuri, N. N. Rao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5730–5733.
23. A. Quesada, R. Munoz-Chapuli, M. Medina, *Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 483–530.
24. R. H. Adams, *Semin. Cell Dev. Biol.* **2002**, *13*, 55–60.
25. P. Kolb, C. B. Kipouros, D. Z. Huang, A. Caflisch, *Proteins-Structure Function and Bioinformatics* **2008**, *73*, 11–18.
26. V. Papesch, E. F. Schroeder, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1879–1890.
27. M. Merlos, L. Gomez, M. L. Vericat, J. Bartoli, J. Garciaarafanell, J. Forn, *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 653–658.
28. P. G. Baraldi, D. Preti, M. A. Tabrizi, F. Fruttarolo, R. Romagnoli, N. A. Zaid, A. R. Moorman, S. Merighi, K. Varani, P. A. Borea, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4697–4701.
29. K. Lafleur, D. Z. Huang, T. Zhou, A. Caflisch, C. Nevado, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6433–6446.
30. L. J. Lombardo, F. Y. Lee, P. Chen, D. Norris, J. C. Barrish, K. Behnia, S. Castaneda, L. A. M. Cornelius, J. Das, A. M. Doweiko, C. Fairchild, J. T. Hunt, I. Inigo, K. Johnston, A. Kamath, D. Kan, H. Klei, P. Marathe, S. H. Pang, R. Peterson, S. Pitt, G. L. Schieven, R. J. Schmidt, J. Tokarski, M. L. Wen, J. Wityak, R. M. Borzilleri, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6658–6661.
31. L. Sun, C. Liang, S. Shirazian, Y. Zhou, T. Miller, J. Cui, J. Y. Fukuda, J. Y. Chu, A. Nematalla, X. Y. Wang, H. Chen, A. Sista, T. C. Luu, F. Tang, J. Wei, C. Tang, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1116–1119.

