

## GENERACIÓN DE DIVERSIDAD MOLECULAR MEDIANTE CICLOISOMERIZACIONES CATALÍTICAS DE ENINOS.

Denis N. Prada Gori, Carina M.L. Delpiccolo.

Instituto de Química Rosario (IQUIR), Universidad Nacional de Rosario – CONICET.  
Suipacha 531, S2002LRK Rosario. Argentina.  
delpiccolo@iquir-conicet.gov.ar

### Introducción:

Uno de los mayores desafíos de la química orgánica y de la química medicinal actual, es la obtención de nuevos compuestos orgánicos estructuralmente diversos, de manera rápida y eficiente, para estudiar sistemas biológicos y acelerar el proceso de descubrimiento de drogas.<sup>1</sup> La síntesis orientada a la diversidad (DOS) descrita por Schreiber,<sup>2</sup> que está dirigida a desarrollar metodologías que nos permitan obtener moléculas pequeñas con alta complejidad y diversidad estructural, ha surgido en los últimos años para responder a esta demanda.

Con el advenimiento de nuevos, y cada vez más robustos catalizadores de metales de transición, la aplicación de los mismos en síntesis orgánica ha aumentado enormemente. En general, este tipo de catalizadores presentan una buena tolerancia a una gran variedad de grupos funcionales lo que les otorga actividad catalítica en un amplio rango de transformaciones químicas. Las reacciones de cicloisomerización de eninos (Figura 1) catalizadas por metales de transición como oro, platino, rutenio o paladio, permiten obtener de manera eficaz y en condiciones suaves, compuestos cíclicos de alto valor agregado a partir de precursores simples.



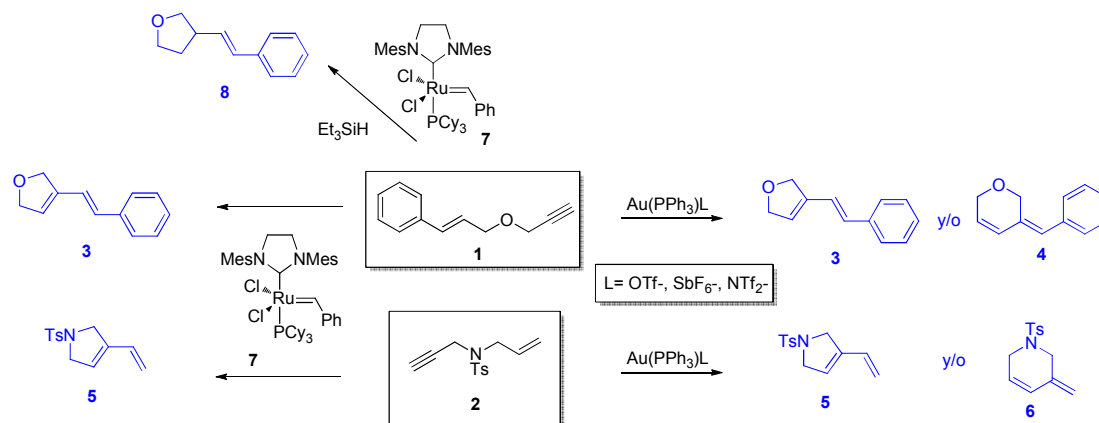
Figura 1

Sumar a las técnicas de catálisis metálica, la aplicación de inmovilización mediante una matriz polimérica,<sup>3</sup> brinda varias ventajas, además de la clásica de facilitar el paso de purificación, como la de evitar la formación de dímeros del sustrato,<sup>4</sup> en los casos en donde lo que se quiere es la cicloisomerización del monómero.

El objetivo final de este trabajo será la implementación de estas estrategias de cicloisomerizaciones catalíticas sobre soporte sólido de moléculas complejas, en busca de obtener procedimientos eficientes para la síntesis de bibliotecas estructuralmente diversas, fácilmente automatizables, y con la posibilidad de lograr en algunos casos, un mejor control de la selectividad, respecto a la reacción equivalente en medio homogéneo.

### Resultados:

En el Esquema 1 se muestra un primer acercamiento a la metodología de cicloisomerizaciones de eninos mediante catálisis con metales de transición, con los sustratos **1** y **2** en solución. Se probaron diferentes condiciones de reacción con catalizadores de Au(I), a diferentes temperaturas, en microondas, y con distintos ligandos. Los productos obtenidos se pueden explicar mediante la formación de un complejo metal-alquino (Figura 1), que luego podría sufrir el ataque nucleofílico del alqueno dando dos productos posibles, uno resultante de una ciclación 5-*exo-dig* (**3** y **5**) y el otro por una ciclación 6-*endo-dig* (**4** y **6**). Pruebas realizadas con estos mismos sustratos utilizando catalizadores de Grubbs (**7**), dieron como resultado la obtención de los compuestos **3** y **5** únicamente, por lo que cambiando los catalizadores y las condiciones, podemos cambiar la selectividad de la reacción hacia el producto deseado (diversidad por el reactivo). Un resultado interesante, es la cicloisomerización y reducción selectiva del enlace endocíclico generando el compuesto **8**, al tratar **1** con el catalizador **7** en presencia de trietilsilano.



Esquema 1.

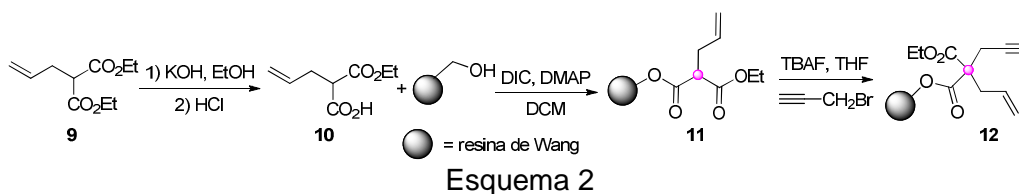
En la Tabla 1, se muestran algunos resultados remarcables de las transformaciones realizadas con el sustrato **1**. Cuando intentamos esta reacción, con el agregado único del catalizador o del cocatalizador (entrada 2 y 3), no obtuvimos producto de cicloisomerización, aplicando las mismas condiciones de la entrada 1. Los ligandos unidos al Au(I) son muy importantes, ya que modifican las propiedades electrónicas y estéricas del centro metálico, cambiando la reactividad del mismo. Por ejemplo, en un solvente débilmente coordinante como DCM, el complejo de AuPPh<sub>3</sub>NTf<sub>2</sub> de mayor carácter covalente que el de AuPPh<sub>3</sub>SbF<sub>6</sub>, va a ser menos electrófilo y menos reactivo que el segundo, necesitando mayores temperaturas y tiempos de reacción o el uso de microondas, y generando mezclas de los compuestos **3** y **4** (entradas 4 y 5), mientras que con AuPPh<sub>3</sub>SbF<sub>6</sub>, sólo se observa la formación de **4** como único producto, al realizar la reacción a temperatura ambiente y en 1 h. (entrada 1).

Tabla 1

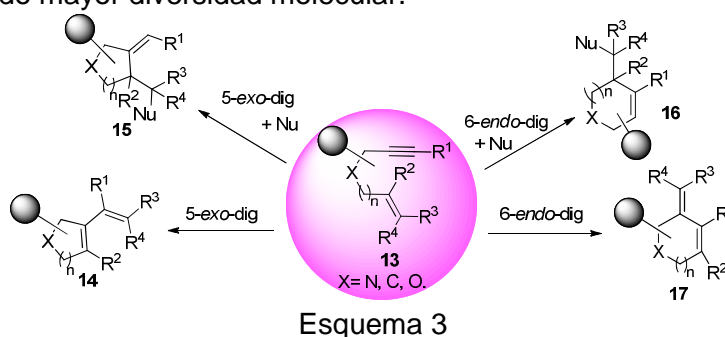
Entrada	Condiciones	Catalizador	Cocatalizador	Producto (proporción)
1	5%mol, DCM, 1h t. a.	Au(PPh <sub>3</sub> )Cl	AgSbF <sub>6</sub>	<b>4</b>
2	5%mol, DCM, 2h t. a.	Au(PPh <sub>3</sub> )Cl	-	- <sup>1</sup>
3	5%mol, DCM, 2h t. a.	-	AgSbF <sub>6</sub>	- <sup>2</sup>
4	5%mol, DCM, MW, 100°C, 5 min.	Au(PPh <sub>3</sub> )Cl	AgNTf <sub>2</sub>	<b>4</b> (3) – <b>3</b> (1) <sup>1</sup>
5	5%mol, DCM, MW, 100°C, 5 min.	Au(PPh <sub>3</sub> )Cl	AgSbF <sub>6</sub>	<b>4</b> (2) – <b>3</b> (1)
6	5%mol, DCM, MW, 100°C, 5 min.	Au(PPh <sub>3</sub> )Cl	AgTfO	- <sup>3</sup>
7	10%mol, DCM, 8h, reflujo	<b>7</b>	-	<b>3</b>
8	10%mol, DCM, 8h, reflujo, Et <sub>3</sub> SiH	<b>7</b>	-	<b>8</b>

1) Se recuperó material de partida. 2) Se obtuvo productos de descomposición no identificables. 3) Se obtiene un 22% de un isómero no identificado. Estamos trabajando en su elucidación estructural.

En una siguiente etapa, se planea trasladar esta estrategia a soporte polimérico. En el Esquema 2, se muestra la estrategia utilizada para la síntesis del enino **12**. Para ello, monohidrolizamos el derivado alílico del éster malónico **9** dando **10**, que luego fue acoplado a resina de Wang, usando DIC como activante. Por último el producto resultante **11** fue alquilado con el halogenuro correspondiente utilizando TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio) como base, obteniéndose de esta manera **12** con un 67% de rendimiento (rendimiento calculado luego de escindir dicho compuesto de la resina). Para asegurar la transformación completa del compuesto **11** a **12**, se monitoreó la desaparición de la señal a 61.7 Hz, debido al desplazamiento de la misma, correspondiente al carbono terciario en **11**, en RMN de <sup>13</sup>C en fase gel.



Con los diferentes eninos soportados, utilizando una variedad de catalizadores metálicos y distintas condiciones de reacción, se planea estudiar la obtención una diversidad de compuestos,<sup>5</sup> algunos de los cuales se muestran de manera general en el Esquema 3. Los productos **14** y **15** resultarían de la ciclación 5-*exo*-dig de **13**, mientras **16** y **17** son el resultado de la ciclación 6-*endo*-dig de **13**. En el caso de los compuestos **15** y **16**, luego de sufrir la ciclación, la carga positiva en formación podría ser atrapada por un nucleófilo externo presente en el medio de reacción. Recordemos que estos productos, pueden a su vez sufrir nuevas transformaciones, como por ejemplo en el caso particular de los dienos, se pueden realizar reacciones de Diels-Alder, generando mayor diversidad molecular.



### Conclusiones:

Presentamos los primeros resultados obtenidos por nuestro grupo en la aplicación de técnicas de catálisis con metales de transición sobre sustratos altamente funcionalizados, para la obtención de una diversidad de productos, variando catalizadores y condiciones de reacción, planteando un enfoque diferente al que en general se realiza en los laboratorios de síntesis orgánica, que es el diseño apuntando a la diversidad molecular.

### Referencias:

- 1) Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 46. b) Schreiber, S. L. *Nature* **2009**, *457*, 153.
- 2) Schreiber, S. L., *Science*, **2000**, *287*, 1964.
- 3) Para consultar algunos antecedentes de reacciones catalíticas soportadas, ver: a) Testero, S.A.; Mata, E.G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4783. b) Poeylout-Palena, A.A.; Testero, S.A.; Mata, E.G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2024. c) La-Venia, A.; Testero, S. A.; Mischne, M.P.; Mata, E. G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2514.
- 4) Para consultar algunos casos de dimerización de eninos con metales de transición, ver: a) Zhang; Y-Q.; Chen, Z-H.; Tu, Y-Q.; Chun-An Fan, C-A.; Zhang, F-M.; Wang, A-X.; Yuan, D-Y. *Chem. Commun.*, **2009**, 2706. b) Ez-Zoubir, M.; Le Boucher d'Herouville, F.; Brown, J.A.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6332.
- 5) a) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 813. b) Diver, S.T.; Giessert, A.J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317. b) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326. c) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326. d) Lee, S.I.; Chatani, N. *Chem. Comm.* **2009**, *37*, 371.