

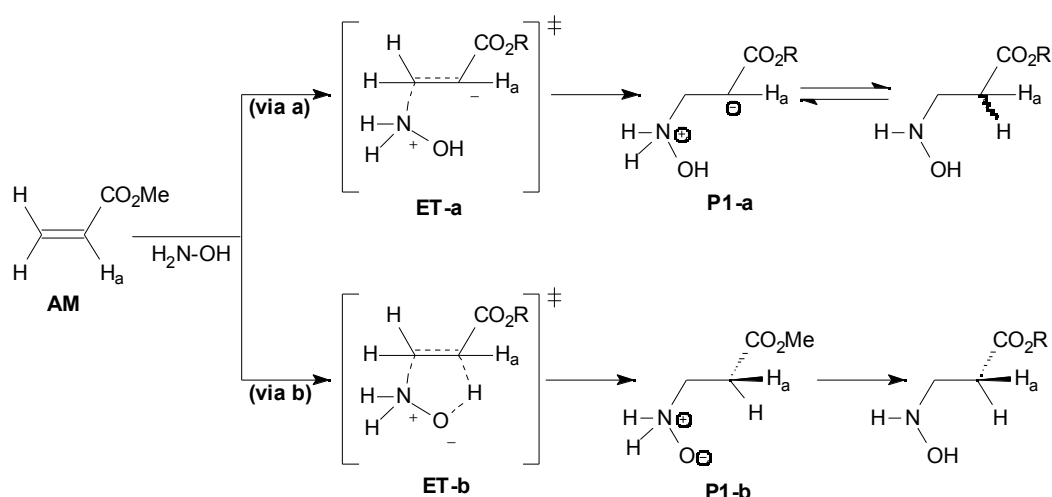
CAPÍTOL 6

1 ESTUDI MECANÍSTIC DE L' ADDICIÓ DE N-ALQUILHIDROXILAMINES A ÈSTERS α,β -INSATURATS.

En el Capítol 1 d'aquesta memòria, ja s'ha explicat que l'addició de *N*-alquilhidroxilamines a èsters α,β -insaturats constitueix un mètode general per a la síntesi de isoxazolidin-5-ones. Donada la versatilitat d'aquesta reacció, i la importància dels compostos a que aquesta ens permet accedir amb total estereocontrol, ens vam proposar la realització d'un estudi a nivell teòric per tal de racionalitzar la gran diastereoselectivitat α,β -facial amb que ocorrien aquestes reaccions i analitzar la influència de factors com la presència de l'anell de dioxolà, l'isomeria *Z/E* del doble enllaç o la di- o trisubstitució de l'olefina.

1.1 Estudi teòric de l'addició d'hidroxilamina a etilè i acrilat de metil

L'estudi teòric d'aquesta reacció es va realitzar amb el mètode del funcional de la densitat BPW91 i amb la base 6-31G*. Primerament es va estudiar l'atac d'hidroxilamina a etilè i acrilat de metil com a sistemes model, per tal d'esbrinar si la reacció ocorria per etapes (**Esquema 1, via a**) o bé a través d'un estat de transició concertat (**Esquema 1, via b**).



Esquema 1. *via a*: Mecanisme no concertat, *via b*: mecanisme concertat.

Els intents d'optimitzar la geometria de l'intermedi zwitteriònic, **P1-a**, provenint d'un mecanisme en dues etapes (*via a*), van conduir a la separació de fragments per l'etilè o a l'obtenció d'un producte del tipus **P1-b**, per l'acrilat de metil.

Així doncs, la formació de l'intermedi zwitteriònic **P1-b**, ocorre en una sola etapa (*via b*), a través d'un estat de transició cíclic on el protó de l'OH és transferit intramolecularment a l'olefina. Aquesta transferència protònica constitueix el component majoritari del vector de transició. Aquests resultats es troben d'acord amb el mecanisme concertat proposat a la bibliografia per Niu i Zhao¹. A la **Figura 1**, es mostren les geometries optimitzades, així com alguns dels paràmetres geomètrics més importants de les estructures que intervenen en aquest mecanisme (hidroxilamina, acrilat de metil, **ET-b**, **P1-b**). La barrera energètica d'aquest procés a nivell BPW91/6-31G* és de 7.1 kcal·mol⁻¹ i l'energia de reacció és de 3.0 kcal·mol⁻¹.

¹ D. Niu, K. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2456.

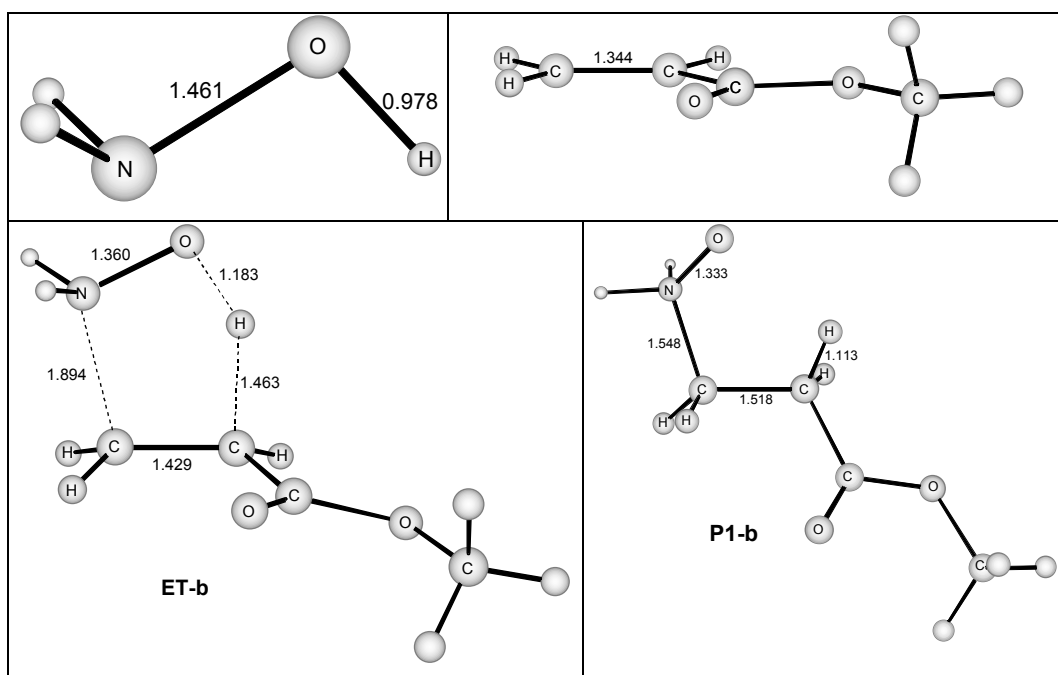


Figura 1. Estructures de mínima energia per l'addició d'hidroxilamina a acrilat de metil.

A partir de l'intermedi zwitteriònic, **P1-b**, la transferència protònica del grup amino a l'OH per donar el α -hidroxiaminoèster, suposa una energia de reacció de $-18.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, calculada a nivell BPW91/6-31G*.

D'acord amb els resultats obtinguts anteriorment, als estudis posteriors només es considerarà el mecanisme concertat.

1.2 Estudi teòric de l'addició d'hidroxilamina i N-metilhidroxilamina a pentenoats 3-Z/E.

Les geometries de mínima energia dels substrats olefínics ja es van presentar a la [pàgina 1](#). En el seu moment, ja es va comentar que per l'isòmer **3-E** existien dos

mínims conformacionals molt propers en energia (només diferien en $0.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). En el cas de les addicions de diazocompostos ja es va veure que no sempre la geometria de mínima energia dels estats de transició corresponia a un atac del dipol a la conformació de mínima energia del substrat olefínic aïllat. En referència a les addicions d'hidroxilamines, es va considerar l'atac *sin* i *anti* als isòmers **3-Z** i **3-E**, tenint en compte que per **3-E** es va considerar l'atac de l'hidroxilamina a totes dues conformacions de mínima energia. En tots els casos, i a diferència dels resultats que es van obtenir amb els diazocompostos, tots els estats de transició de mínima energia van correspondre a un atac de la hidroxilamina a una conformació **Tipus I**, que recordem que corresponia a aquella on l'enllaç C3-H es trobava eclipsat amb el doble enllaç. (¡Error!No se encuentra el origen de la referencia. pàgina ¡Error!Marcador no definido.)

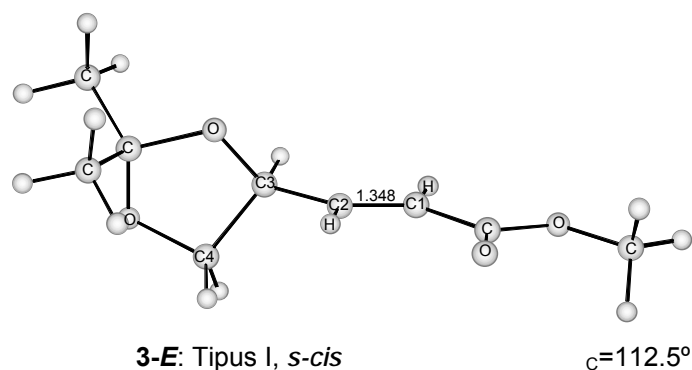


Figura 2. Estructura optimitzada per l'olefina **3-E** amb conformació del dioxolà **Tipus I**.

Es van localitzar els estats de transició corresponents a l'addició de *N*-hidroxilamina i *N*-metilhidroxilamina als pentenoats **3**. A la **Figura 3**, només es presenten les estructures dels estats de transició corresponents a les reaccions amb *N*-metilhidroxilamina.

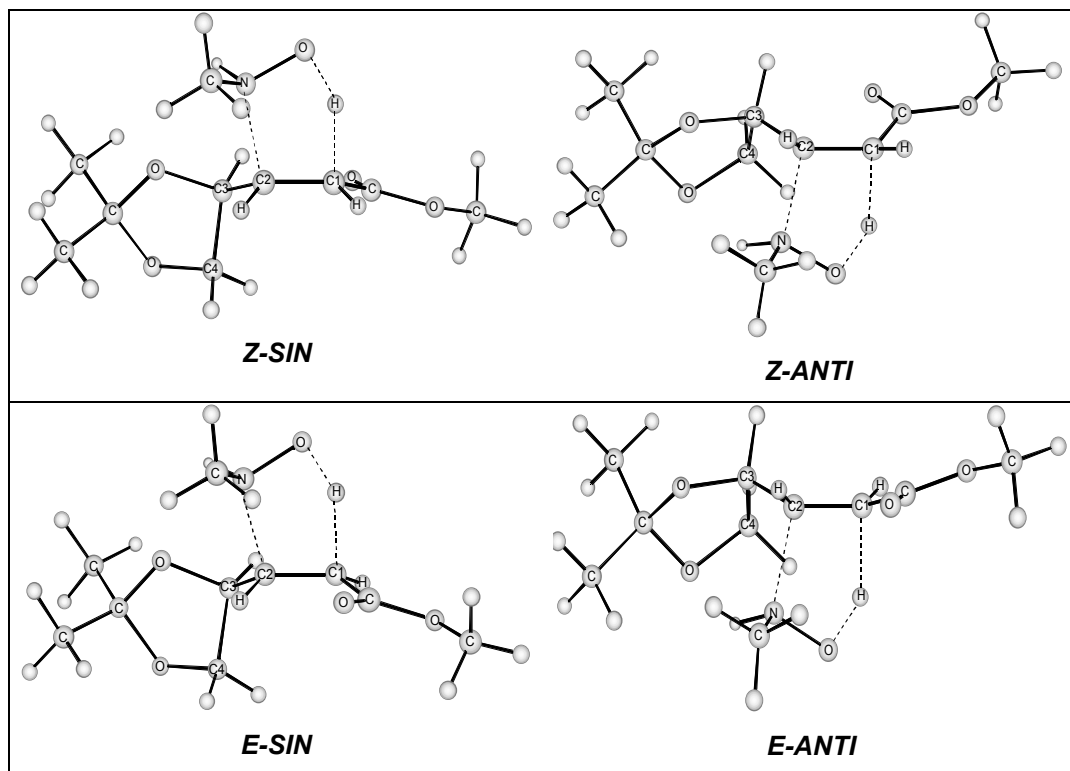


Figura 3. Estructures dels estats de transició per l'addició de N-metilhidroxilamina als pentenoats **3-Z/E**.

A la **Taula 1** es presenten els valors dels paràmetres energètics més rellevants dels estats de transició, així com les barreres energètiques i els paràmetres termodinàmics d'activació recalculats amb una base més gran (TZP), per les reaccions d'hidroxilamina i metilhidroxilamina amb els pentenoats **3-Z** i **3-E**.

Taula 1. Paràmetres geomètrics més rellevants, barreres energètiques i paràmetres d'activació termodinàmics dels estats de transició de les reaccions de R-NH-OH amb **3-E** i **3-Z**.

R	ET	C2-N	C1-H	O-H	τ^a	τ^b	E^c	H^c	S^d	G^c
H	Z-SIN	1.880	1.451	1.193	82.3	-1.3	11.0	10.0	-44.2	23.2
	Z-ANTI	1.865	1.500	1.159	67.7	-9.5	11.3	10.8	-50.7	25.9
	E-SIN	1.872	1.475	1.175	89.8	6.8	9.9	9.0	-44.2	22.2
	E-ANTI	1.875	1.516	1.147	60.5	-7.3	11.3	10.7	-47.6	24.9
Me	Z-SIN	1.878	1.453	1.188	81.3	5.4	9.4	8.5	-46.6	22.4
	Z-ANTI	1.860	1.522	1.146	67.3	-13.3	9.7	9.3	-53.0	25.1
	E-SIN	1.842	1.511	1.151	86.7	13.7	7.6	7.0	-45.9	20.7
	E-ANTI	1.873	1.571	1.115	61.2	-12.3	9.1	9.0	-49.9	23.9

^a Angle diedre (C4,C3,C2,C1), ^b Angle diedre (C1,C2,N,O), ^c kcal·mol⁻¹, ^d cal K⁻¹mol⁻¹

Els valors de les barreres energètiques mostren que per l'isòmer **3-Z** un atac *sin* és una mica més favorable que un atac *anti*. Quan es consideren les energies de Gibbs d'activació, aquesta preferència es troba augmentada. En referència a les reaccions amb **3-E**, les barreres energètiques corresponents a un atac *sin* són també més baixes, però la diferència d'energia entre els estats de transició *sin* i *anti* és més gran que la corresponent als isòmers **3-Z**. En aquest cas, la preferència per un atac *sin* també augmenta quan es consideren les energies de Gibbs d'activació.

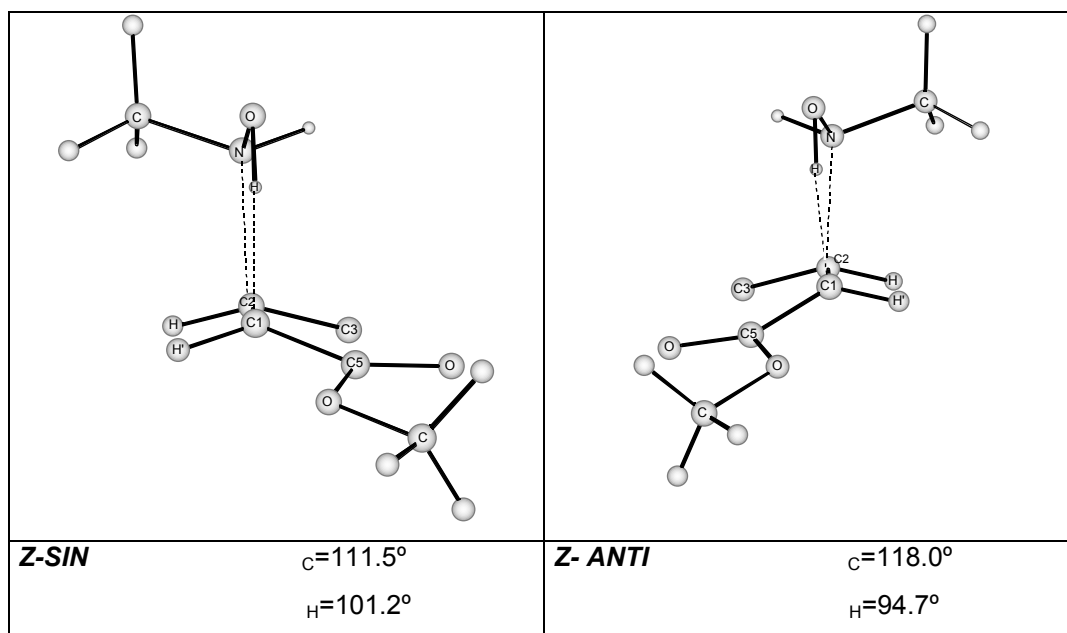
Per tant, en tots els casos, un atac *sin* és el cinèticament més favorable, en excel·lent acord amb la selectivitat que s'observa a nivell experimental. A més, els càlculs prediuen que l'isòmer *E* és una mica més reactiu que l'isòmer *Z*.

L'anàlisi de les geometries dels estats de transició mostra que la distància d'enllaç C2-N varia molt poc entre els diferents estats de transició trobats, mentre que per les distàncies C1-H i H-O, s'observen diferències més significatives. Els valors d'aquestes dues distàncies mostren que el grau de transferència del protó és més gran als estats de transició *sin* que als estats de transició *anti*, ja que als estats de transició *sin* la distància de l'enllaç O-H és major i la distància C1-H és menor que als estats de transició *anti*. Donat que aquesta transferència protònica constitueix la major contribució al vector de transició, els estats de transició *sin* apareixen com estats de transició més tardans a la coordenada de reacció. Malgrat tot, aquest fet no té una relació directa amb els valors de les entropies d'activació, ja que els valors més negatius corresponen als estats de transició *anti*.

Quan la molècula d'hidroxilamina s'aproxima al substrat olefinic, es produeixen repulsions estèriques entre els dos fragments. Una manera de disminuir aquestes repulsions és la rotació al voltant de l'enllaç C2-C3 (representat pel diedre τ_C). La comparació entre els valors de l'angle de torsió τ_C a l'olefina aïllada ($\tau_C(\mathbf{3-Z})=89.7^\circ$ i $\tau_C(\mathbf{3-E})=112.5^\circ$), i als estats de transició (**Taula 1**) mostren que la variació d'aquest angle és més gran pels estats de transició *anti* que pels estats de transició *sin*, per tant mostra que l'atac *anti* suposa una major demanda estèrica que l'atac *sin*. Per tant, pel que fa als diedres τ_C , la presència del grup metil a la metilhidroxilamina no sembla que tingui un paper gaire rellevant.

Una altra manera de disminuir la repulsió estèrica és mitjançant una torsió al voltant de l'eix C2-N (representada pel diedre τ_{CN}). A la **Taula 1**, els valors de τ_{CN} ens mostren que hi ha desviacions de la planaritat. A més, podem veure que la presència del grup metil de la metilhidroxilamina, si que té un efecte notable sobre els valors de τ_{CN} , ja que condueix a uns angles de torsió més grans, i per tant provoca una major desviació

de la planaritat. Per **3-Z** l'angle de torsió al voltant de l'eix C2-N mou l'àtom d'oxigen de la hidroxilamina cap al costat on es troba el grup èster, mentre que per l'isòmer **3-E**, l'àtom d'oxigen s'allunya de l'èster. Aquest diferent comportament dels dos isòmers geomètrics pot relacionar-se amb la piramidalització de C1. A la **Figura 4** es presenten les projeccions de l'enllaç C1-C2 corresponents a les reaccions de metilhidroxilamina amb **3-Z** i **3-E**. La piramidalització de C1, pot relacionar-se amb la desviació dels diedres $\tau_C(C5,C1,C2,N)$ i $\tau_H(H',C1,C2,N)$ de la situació de planaritat (que correspondria a uns valors d'aquests angles de $\pm 90^\circ$) corresponents a la geometria d'equilibri dels reactius. A la **Figura 4** es mostra que la piramidalització implica majoritàriament la variació de l'angle diedre corresponent al grup *cis* respecte l'anell de dioxolà (*cis* respecte C3). En aquest sentit, pels estats de transició provenint de l'isòmer Z, l'atac del protó es produeix pel mateix costat on es troba el grup èster, mentre que pels estats de transició de l'isòmer E l'atac es produeix per l'altre costat.



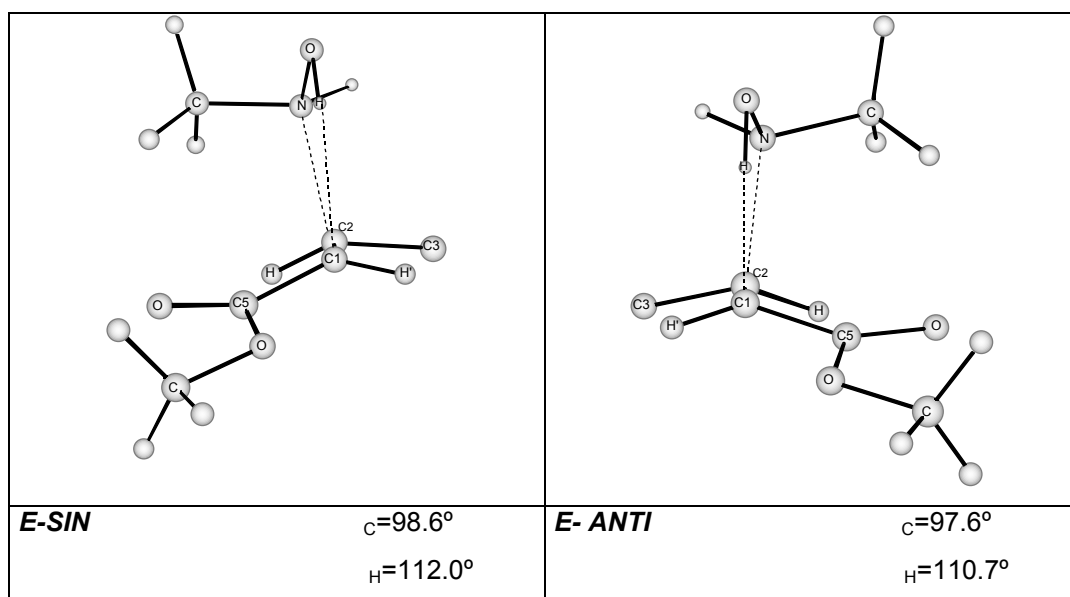


Figura 4. Projeccions dels estats de transició de les reaccions de *N*-metilhidroxilamina amb **3-Z** i **3-E**. El grup dioxolà ha estat omès per claredat. $\angle_{C5,C1,C2,N}$ i $\angle_{H',C1,C2,N}$

Per tant, els càlculs estan d'acord amb la viabilitat d'un mecanisme concertat per l'addició de *N*-alquilhidroxilamines als substrats olefínics estudiats a través d'un estat de transició cíclic, enlloc d'un procés en dues etapes mitjançant un intermedi **P1a**. A més, els càlculs també mostren que sempre els estats de transició *sin* resulten cinèticament més favorables que els estats de transició *anti*, fet que es troba en excel·lent acord amb els resultats que s'obtenen experimentalment a partir d'olefines quirals derivades de D-gliceraldehid.

CAPÍTOL 7

1 APLICACIONS SINTÈTIQUES: β -AMINOÀCIDS I NUCLEÒSIDS CICLOPROPÀNICS.

En aquest capítol s'abordarà la síntesi d'un β -aminoàcid ciclopropànic, així com la síntesi de diferents nucleòsids carbocíclics amb gem-disubstitució, com aplicacions sintètiques dels productes que han estat obtinguts prèviament.

1.1 β -aminoàcids

1.1.1 Introducció

Els β -aminoàcids constitueixen un tipus d'aminoàcids no proteïnogènics que es troben a la natura en forma lliure o com a part de productes peptídics amb propietats antibiòtiques, antifúngiques, citotòxiques i altres. Són també components estructurals clau d'importants productes com ara les estatines, inhibidors enzimàtics potents, o bé l'agent anticancerígen taxol (Paclitaxel[®])¹.

Aquest tipus d'aminoàcids han estat recentment objecte d'un interès renovat des dels treballs pioners de Seebach² i Gellman³ que mostraven que els β -pèptids, polímers compostos per β -aminoàcids, podien plegar-se formant una estructura estable d'hèlix secundària anàloga a l'hèlix α de les proteïnes⁴. Així doncs, en els últims quatre anys,

¹ T. C. Boge, G. I. Georg, J. Tamariz, *An Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*; E. Juaristi, Ed.; Wiley-VCH: New York, 1997; pp 1 i 45 i referències allà esmentades.

² D. Seebach, M. Overhand, F. N. M. Kühnle, B. Martinoni, L. Oberer, U. Hommel, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 913.

³ D. Appella, L. A. Christianson, I. L. Karle, D. R. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13071.

⁴ (a) B. L. Iverson, *Nature* **1997**, *385*, 113; (b) D. H. Apella, L. A. Christianson, D. A. Klein, M. R. Richards, D. R. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7574.

s'ha demostrat que tant els pèptids cíclics com acíclics compostos per residus de α -aminoàcids adopten conformacions helicoïdals i de làmines ⁵. A més, alguns α -pèptids han manifestat propietats biològiques interessants, així com una gran estabilitat enfront de la degradació per proteases^{2,6}, que els converteix en candidats molt importants com a fàrmacs potencials⁷.

Aquests fets justifiquen que en els darrers anys hi hagi hagut un gran interès en la síntesi de les unitats que els constitueixen, és a dir, dels α -aminoàcids⁸.

Alguns α - i β -aminoàcids conformacionalment restringits han estat incorporats a anàlegs de pèptids per tal de ser utilitzats en estudis estructurals i biomecanístics així com per obtenir pèptids amb noves o millors propietats⁹. A diferència dels α -aminoàcids, la utilització de β -aminoàcids havia estat força limitada fins fa uns anys, i hi havia pocs exemples d'incorporació de residus contenint anells ciclopropànics¹⁰, ciclopentànics^{4b} o ciclohexànics³ en cadenes peptídiques. A més, entre el gran nombre de procediments

⁵ Per una revisió recent dels girs dels α -pèptids, mirar: W. F. De Grado, J. P. Schneider, Y. Hamuro, *J. Peptide Res.* **1999**, *54*, 206.

⁶ (a) T. Hintermann, D. Seebach, *Synlett* **1997**, 437; (b) D. Seebach, S. Abele, J. V. Schreiber, B. Martinoni, A. K. Nussbaum, H. Schild, H. Schulz, H. Hennecke, R. Woessner, F. Bitsch, *Chimia* **1998**, *52*, 734. Estudis farmacocinètics amb α -pèptids.

⁷ Per inhibidors de la proteasa HIV-1 formats per α -hidroxi- α -aminoàcids, mirar: E. Takashiro, I. Hayakawa, T. Nitta, A. Kasuya, S. Miyamoto, Y. Ozawa, R. Yagi, I. Yamamoto, T. Shibayama, I. Yabe, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2063.

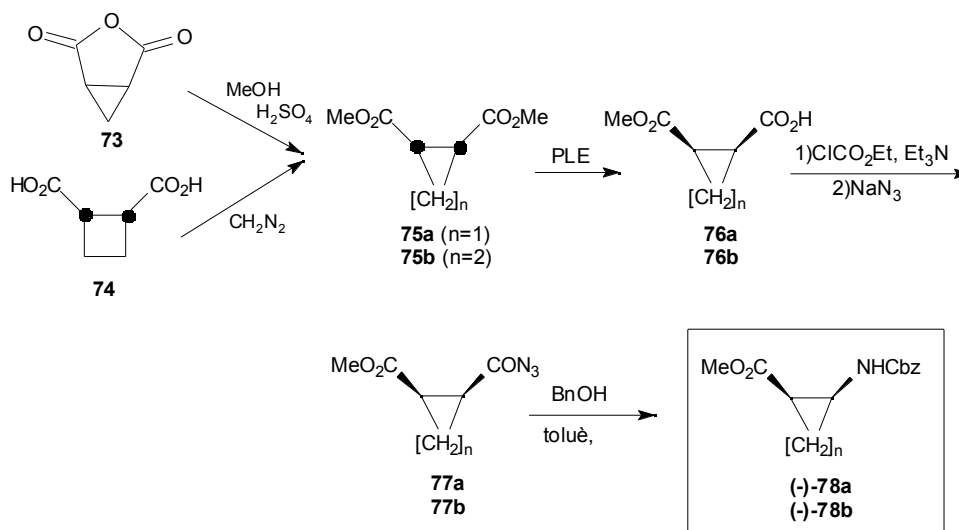
⁸ S. A. Hopkins, T. A. Ritsema, J. P. Konopelski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7885; G. Cardillo, A. Tolomelli, C. Tomasini, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 155; D. Seebach, A. Boog, W. B. Schweizer, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 335.

⁹ Y. Hayashi, J. Katade, T. Harada, A. Tachiki, K. Iijima, Y. Takiguchi, M. Muramatsu, H. Miyazaki, T. Asari, T. Okazaki, Y. Dato, E. Yasuda, M. Yano, I. Uno, I. Ojima, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2345.

¹⁰ (a) J. Voigt, M. Noltemeyer, O. Reiser, *Synlett* **1997**, 202; (b) C. Bubert, C. Cabrele, O. Reiser, *Synlett* **1997**, 827.

sinètics generals per a la preparació de β -aminoàcids¹¹, els àcids 2-aminociclopropancarboxílics havien estat sintetitzats només en forma racèmica^{10,12}.

En el nostre grup de recerca, Marta Martín-Vilà va aconseguir la síntesi de β -aminoàcids ciclopropànics i ciclobutànics mitjançant una aproximació sintètica que consistia en la desimetrització de dièsters carboxílics meso, mitjançant una resolució enzimàtica que conduïa a l'obtenció dels derivats *cis*¹³. Així doncs, seguint la seqüència sintètica que es mostra a l'**Esquema 1** es va arribar als compostos **78a** i **78b**.



Esquema 1. Síntesi dels àcids 2-amino-(1*R*,2*S*)-ciclopropan- i 2-amino-(1*R*,2*S*)-ciclobutan-1-carboxílics (-)-**78a** i (-)-**78b** mitjançant una aproximació sintètica enzimàtica.

Els dièsters racèmics **75a** i **75b**, es van obtenir a partir d'anhidrid maleic mitjançant una esterificació de Fischer per la sèrie ciclopropànica, i a partir d'una

¹¹ (a) E. Juaristi, D. Quintana, J. Escalante, *Aldrichim. Acta* **1994**, 27, 3; (b) D. C. Cole, *Tetrahedron* **1994**, 50, 917; (c) G. Cardillo, C. Tomasini, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 117; (d) *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, E. Juaristi, Ed.; Wiley-VCH: New York, 1997.

¹² F. Avotins, *Russ. Chem. Rev.* **1993**, 62, 897.

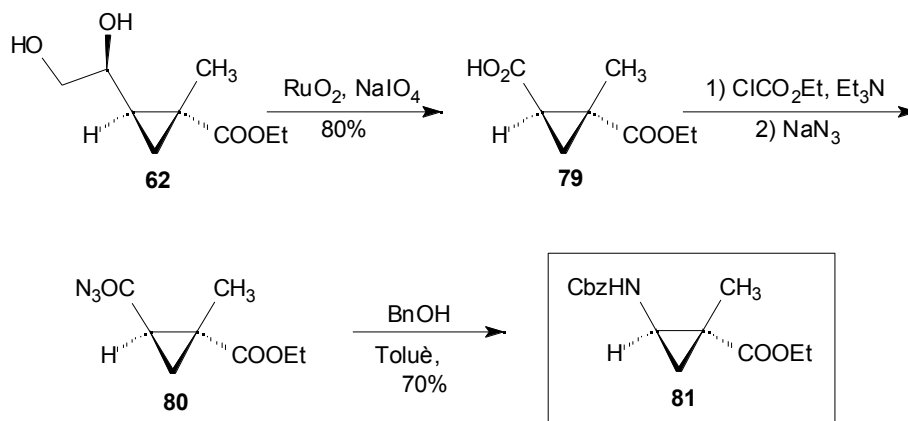
¹³ M. Martín-Vilà, C. Minguillón, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4291-4294.

metilació amb diazometà del diàcid ciclobutànic **74** per la sèrie ciclobutànica. Els dièsters **75a** i **75b** es van hidrolitzar quimiosselectivament mitjançant l'enzim esterasa de fetge de porc (PLE), per rendir els hemièsters **76a** i **b** amb un 91% de rendiment i un excés enantiomèric superior al 97%. Els següents passos sintètics suposaven la conversió del grup carboxil en un grup amino via un intermedi d'acilazida. Així, l'hemièster **76a** es va fer reaccionar amb cloroformiat d'etil en presència de trietilamina seguit de reacció amb azida sòdica per acabar donant **77a**. Així mateix, **76b** es va convertir en **77b**. La transposició de Curtius d'aquests compostos es va dur a terme escalfant respectives solucions de **77a** i **b** en toluè, en presència d'alcohol benzílic per tal d'arribar a les amines corresponents protegides com a *N*-Cbz. La temperatura de reacció va resultar ser un factor crucial per a l'obtenció dels carbamats **78** amb bons excessos enantiomèrics. En escalfar una solució de **77b** a reflux de toluè durant 16 h., es va obtenir (-)-**78b** amb un 91% e.e., mentre que en les mateixes condicions, **77a** va rendir **78a** com a racèmic. El millor excés enantiomèric (63% e.e.), es va aconseguir escalfant una solució de **77a** a 50 °C durant 3 h.

El modest excés enantiomèric obtingut pel derivat ciclopropànic (-)-**78a** van fer-nos pensar en altres rutes sintètiques que ens conduïssin a l'obtenció dels β -aminoàcids ciclopropànics.

1.1.2 Síntesi de (1R,2R)-1-[N-(benziloxicarbonil)-amino]-2-metil-2-ciclopropancarboxilat d'etil **81**.

En aquest apartat es detallarà la seqüència sintètica alternativa que es va dissenyar (**Esquema 2**), i que constitueix una aplicació sintètica del compost ciclopropànic **62** que s'havia obtingut anteriorment de manera diastereoselectiva.



Esquema 2. Síntesi del β-aminoàcid **81** convenientment protegit. Rendiments en %.

El diol ciclopropànic **62** havia estat obtingut anteriorment amb un 85% d'e.d. mitjançant l'addició de diazometà a l'olefina **49-E** i la posterior hidròlisi de l'acetònid (veure **¡Error!No se encuentra el origen de la referencia.** pàgina **¡Error!Marcador no definido.**). El compost **62** es va amb diòxid de ruteni catalític en presència de periodat sòdic, en una mescla de dissolvents, CCl₄: CH₃CN: H₂O (2:2:3), per acabar obtenint l'àcid ciclopropànic **79**, com a oli marronós, amb un 80% de rendiment. Aquest compost es va identificar per la banda ampla entre 2300 i 3500cm⁻¹, característica de les absorcions d'enllaços O-H d'àcids carboxílics, en l'espectre d'IR.

L'àcid **79** es va fer reaccionar amb cloroformiat d'etil en presència de trietilamina i posteriorment es va afegir azida sòdica obtenint-se l'acilazida **80**. La transposició de Curtius d'aquesta acilazida escalfant una solució d'aquest compost i alcohol benzílic a

reflux de toluè durant 1.5 h., va conduir al compost ciclopropànic **81** amb un 53% de rendiment des del diol **62** i de manera enantiomèricament pura, com es va poder deduir de l'anàlisi per HPLC¹⁴. En aquest cas, la presència d'un centre quaternari al C2 del ciclopropà segurament impedeix la isomerització d'aquestes molècules, a diferència del que s'observava en el cas de **77a** i **78a**, en que C2 és terciari.

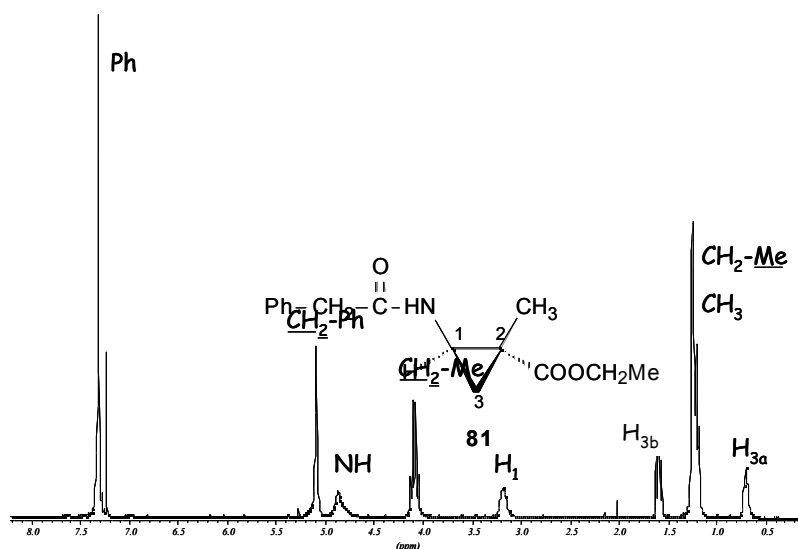
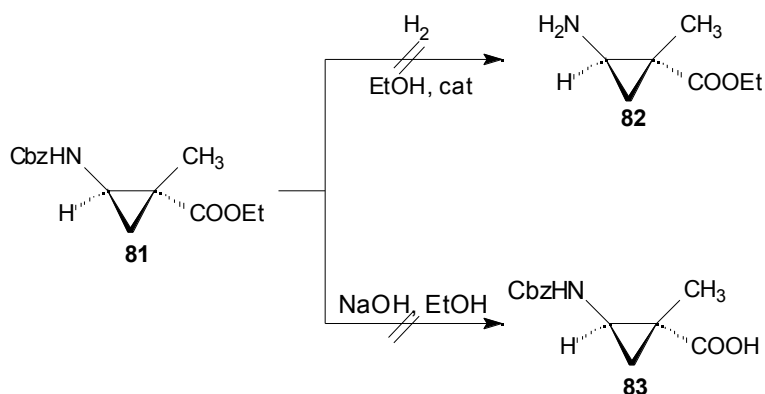


Figura 1. Espectre de ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) de l'aminoàcid protegit **81**.

1.1.3 Intents de desprotecció de (1R,2R)-1-[N-(benziloxicarbonil)amino]-2-metil-2-ciclopropanocarboxilat d'etil **81**.

La presència de grups protectors ortogonals a **81** és interessant per a la desprotecció selectiva de l'àcid carboxílic o de la funció amino, amb la finalitat d'obtenir derivats susceptibles de ser incorporats a pèptids.

¹⁴ M. Martín-Vilà, E. Muray, G. P. Aguado, A. Alvarez-Larena, V. Branchadell, C. Minguillón, E. Giralt, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3569-3584.



Esquema 3. Intents de desprotecció del grup carbamat de benzil i del grup èster. Cat: Pd/C, Pd(OH)₂/C.

En el cas de **81** es va intentar la desprotecció selectiva del grup amino mitjançant una hidrogenació catalítica. Es van fer diferents proves, que es detallen a la part experimental d'aquest treball, utilitzant Pd/C i Pd(OH)₂/C com a catalitzadors, però en cap d'elles es va aconseguir aïllar el derivat **82**. La causa d'això pot ser deguda a la presència d'un grup electroattractiu i un grup electrodonador en posicions relatives 1,2 a l'anell de ciclopropà. Aquests sistemes capto-dadors, tenen la capacitat de reorganitzar-se a través d'espècies intermèdies de cadena oberta que es generen sota condicions diverses, especialment en medis àcids¹⁵.

Com es mostra a l'**Esquema 3**, també es va intentar la saponificació de l'èster etílic amb hidròxid de sodi en el si d'etanol durant 7 h., però no es va poder aïllar l'àcid ciclopropànic desitjat **83**. Tot i que no s'observava producte de partida, en els espectres de RMN realitzats al cru de la reacció, no va ser possible identificar els senyals que s'obtenien, que podrien correspondre a espècies de cadena oberta, ja que el tractament de la reacció implicava una lleugera acidificació del medi per acabar obtenint l'àcid protonat. Les raons que explicarien l'absència del producte **83** serien les mateixes que

¹⁵ J. G. Cannon, J. E. Garat, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 182.

s'han comentant anteriorment, ja que en medis àcids, l'efecte capto-dador dels substituents del ciclopropà pot provocar l'obertura de l'anell. És per aquesta raó que es van abandonar els intents d'obtenir el β -aminoàcid ciclopropànic desprotegit.

1.2 Nucleòsids carbocíclics ciclopropànics

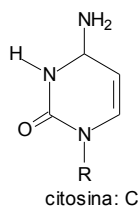
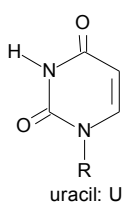
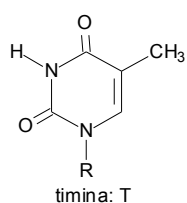
1.2.1 Introducció

La química dels nucleòsids d'origen natural ha generat un gran interès en l'àmbit de la síntesi orgànica en els últims anys, donada la seva activitat potencial com a agents antivírics, antifúngics i anticancerígens.

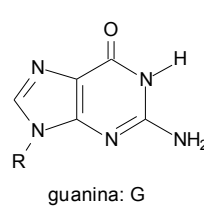
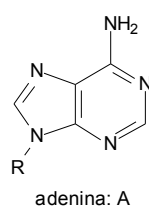
L'estructura dels nucleòsids clàssics consta de dues parts (**Figura 2**):

- Pentosa en forma de β -furanosa.
- Base nitrogenada heterocíclica.

Bases pirimidíniques:



Bases púriques:



Pentoses:

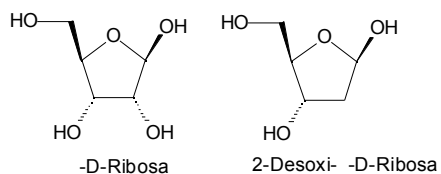


Figura 2. Parts constituents dels nucleòsids.

Els nucleòsids es troben enllaçats covalentment a un grup fosfat formant els nucleòtids, els quals s'uneixen entre ells creant les llargues seqüències dels àcids nucleics. L'ADN que emmagatzema tota la informació genètica de l'organisme, es troba format per una doble hèlix de cadenes de nucleòtids antiparal·leles.

Per tal de mantenir el funcionament de tots els mecanismes bioquímics que operen a cada virus o cèl·lula, és necessària l'exacta duplicació d'aquesta informació. Quan es substitueix algun component, base o carbohidrat, per un anàleg, el procés de duplicació pot resultar-ne alterat i, per tant, es poden generar greus desordres a l'organisme.

La importància dels anàlegs de nucleòsids com a fàrmacs potencials, radica en el fet d'impedir alguna de les funcions vitals dels microorganismes o cèl·lules malignes causants de les malalties que s'intenta combatre. La utilització d'aquests compostos com a fàrmacs però, es troba restringida pels efectes secundaris que poden causar en els humans.

Així doncs, des de l'aïllament de la (-)-aristeromicina¹⁶ **85** i (-)-neplanocina¹⁷ **86** d'origen natural (**Figura 3**), i de la verificació de la seva remarcable activitat biològica com antileucèmics, els anàlegs carbocíclics de nucleòsids han rebut una gran atenció en el món de la química orgànica.

¹⁶ T. Kusaka, H. Yamamoto, M. Shibata, M. Muroi, T. Kishi, K. Mizuno, *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 255.

¹⁷ S. Yaginuma, M. Tsujino, N. Muto, M. Otani, M. Hatashi, F. Ishimura, T. Fujii, S. Watanabe, T. Matsuda, T. Watanabe, J. Abe, *Curr. Chemother. Infec. Dis., Int. Congr.* **1980**, *2*, 1558.

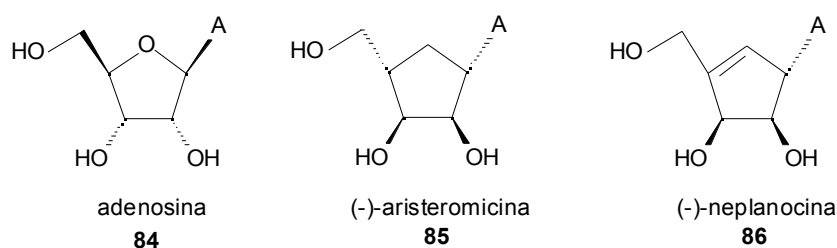
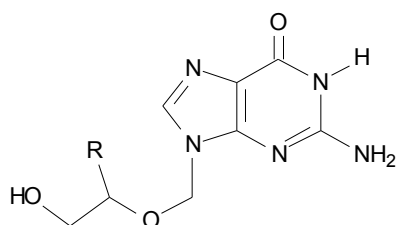


Figura 3. Primers nucleòsids carbocíclics aïllats i amb activitat biològica, comparada l'estructura amb la de l'adenosina **84**. A: Adenina.

Més recentment, es va descobrir que nucleòsids amb una estructura acíclica, com és el cas de l'aciclovir¹⁸ **87** i del ganciclovir¹⁹ **88** (**Figura 4**), tenien una potent activitat antiherpètica, especialment aquest últim amb un espectre antiviral més ampli que l'aciclovir.



87 R: H Aciclovir
88 R: CH₂OH Ganciclovir

Figura 4. Exemples de nucleòsids acíclics.

Amb aquests precedents, es va iniciar la recerca d'anàlegs carbocíclics d'aquests nucleòsids, per comprovar si la introducció d'una major rigidesa conformacional millorava les propietats antivirals d'aquests compostos. D'entre els

¹⁸ G. B. Elion, P. A. Furman, J. A. Fyfe, P. De Miranda, L. Beauchamp, H. J. Schaeffer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1997**, *74*, 5716.

¹⁹ J. C. Martin, C. A. Dvorak, D. F. Smee, T. R. Matthews, J. P. H. Verheyden, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 759.

diferents nucleòsids carbocíclics, els derivats ciclopropànics han centrat l'interès de molts químics i biòlegs. Amb la finalitat d'augmentar o millorar la seva activitat s'han dut a terme diferents modificacions estructurals, les més representatives de les quals es mostren a la **Figura 5**.

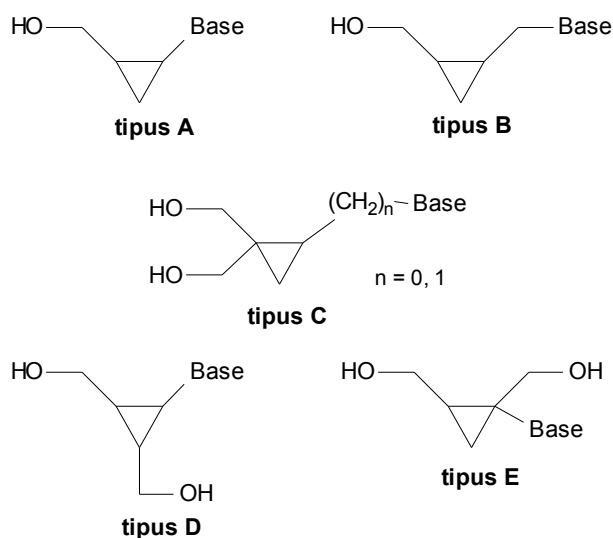


Figura 5. Tipus de nucleòsids ciclopropànics.

Una de les modificacions més habituals consisteix en la incorporació d'un segon grup hidroximetil, tant en posició geminal C1 de l'anell carbocíclic (Tipus C) com en posició vicinal C2 (Tipus D)²⁰.

Recentment, Tsuji i col·laboradors²¹ han presentat la síntesi d'un nou nucleòsid ciclopropànic (**Figura 6**), amb la particularitat de ser el primer amb una substitució geminal a C1 (Tipus E), que presenta una activitat 40 vegades més gran que l'aciclovir i també més selectivitat.

²⁰ H. Maag, J. T. Nelson, J. L. R. Steiner, E. J. Prisbe, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 431.

²¹ T. Sekiyama, S. Hatsuya, Y. Tanaka, M. Uchiyama, N. Ono, S. Iwayama, M. Oikawa, K. Suzuki, M. Okunishi, T. Tsuji, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1284.

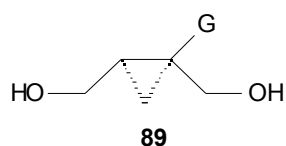


Figura 6. Nucleòsid ciclopropànic amb centre quaternari sintetitzat per Tsuji i col·laboradors, amb activitat biològica provada. G: Guanina.

També ha centrat un interès especial la introducció d'espaiadors, com per exemple un metilè addicional entre la base nitrogenada²² o el grup hidroximetil a C1²³ i l'anell ciclopropànic. Els nucleòsids ciclopropànics amb espaiadors del Tipus B o C, són més flexibles que els del Tipus A, ja que eviten la rigidesa conformacional que sembla resultar desfavorable tant per la interacció amb els enzims fosforiladors com per la interacció del corresponent trifosfat amb les polimerases de l'ADN víric. Finalment, també ha estat considerada la incorporació d'altres substituents com ara halògens²⁴.

Així doncs, s'han publicat diferents aproximacions sintètiques per a l'obtenció de distints tipus de nucleòsids ciclopropànics com a enantiòmers purs o en forma racèmica^{20-24,25}. Malgrat tot, moltes d'aquestes aproximacions suposen llargues seqüències sintètiques i mètodes de ciclopropanació amb baixa estereoselectivitat.

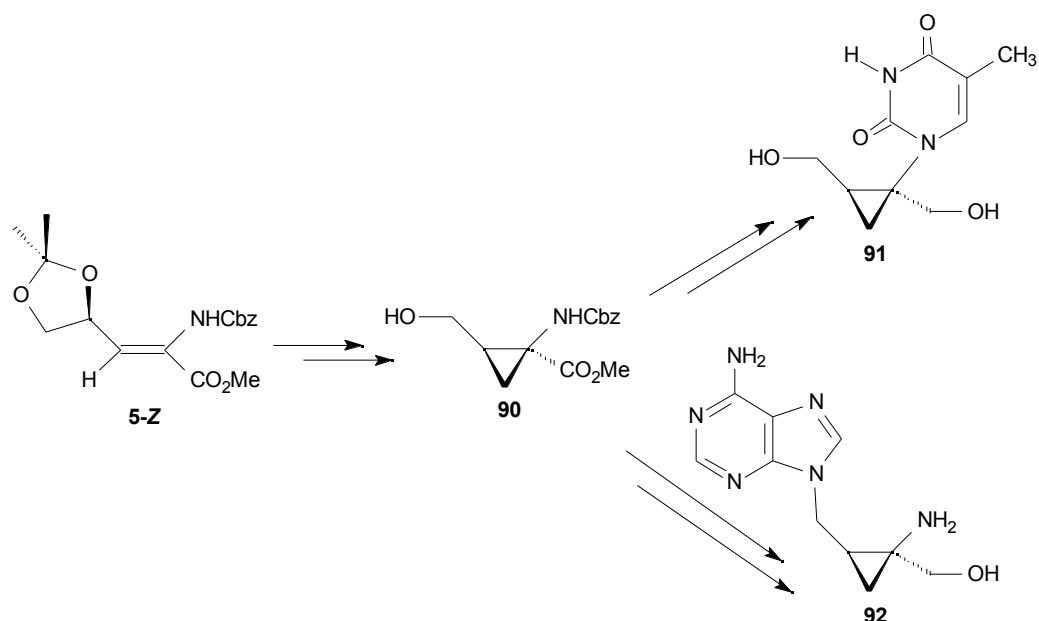
²² (a) L. Mévellec, F. Huet, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7441. (b) R. Csuk, A. Kern, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8409.

²³ T.-F. Yang, H. Kim, L. P. Kotra, C. K. Chu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *49*, 8849.

²⁴ (a) R. Csuk, L. Eversmann, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6445. (b) R. Csuk, G. Thiede, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 739.

²⁵ (a) N. Gauvry, F. Huet, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1321. (b) Y. Zhao, T. Yang, M. Lee, D. Lee, M. G. Newton, C. K. Chu, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5236. (c) G. Lee, J. F. Du, M. W. Chun, C. K. Chu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1991.

Al nostre grup de recerca es va desenvolupar la síntesi estereoselectiva i eficient dels nous nucleòsids carbocíclics ciclopropànics **91** i **92** que es representen a l'**Esquema 4**²⁶.



Esquema 4. Aproximacions sintètiques per a l'obtenció dels nucleòsids ciclopropànics **91** i **92**.

El compost **92** representa un nou tipus de nucleòsid amb gem-disubstitució d'una funció -aminoalcohol al centre C1 i un metilè espaiador entre la base i l'anell ciclopropànic. Com a característica estructural addicional, el grup hidroximetil es troba en *trans* respecte la cadena que, a C2 conté la base nitrogenada, i a més, el centre quaternari sosté el grup amino. D'altra banda, el nucleòsid **91** conté una base pirimidínica, i el nucleòsid **92** presenta una base del tipus purínic. Tots dos productes són enantiomèricament purs i s'han obtingut a partir de (-)-(*Z*)-2,3-metanhomoserina convenientment protegida **90**, com a precursor apropiat portador de la quiralitat dels centres estereogènics de l'anell ciclopropànic, i que presenta grups funcionals susceptibles de ser transformats per obtenir la molècula objectiu. La metanhomoserina

²⁶ J. Rifé, R. M. Ortuño, *Organic Letters* **1999**, *1*, 1221-1223.

90, es va sintetitzar en el nostre laboratori a escala multigram a partir de la ciclopropanació altament estereoselectiva d'un substrat olefínic convenient, accessible a partir de D-gliceraldehid, i que també s'ha utilitzat satisfactòriament per a la síntesi d' - aminoàcids ciclopropànics²⁷.

1.2.2 Síntesi de nous nucleòsids carbocíclics ciclopropànics.

A partir de derivats ciclopropànics convenients, obtinguts amb elevada estereoselectivitat en aquesta Tesi Doctoral, es va abordar la síntesi de nous nucleòsids ciclopropànics enantiomèricament purs, que es mostren a la **Figura 7**, i dels quals es destaquen com a característiques estructurals importants:

- La base nitrogenada es troba separada de l'anell ciclopropànic per un metilè, com els nucleòsids del Tipus B i C (**Figura 5**).
- Tots dos són derivats purínics d'adenina.
- Presenten un centre quaternari a l'anell de ciclopropà.
- Com es veurà a les aproximacions sintètiques, que es descriuen a continuació, ambdós provindrien dels dos isòmers *E* i *Z* dels pentenoats **49** que havien estat sintetitzats anteriorment. El nucleòsid **98** vindria de l'isòmer **49-E** i els nucleòsids **109** i **110** del **49-Z**.

²⁷ J. M. Jiménez, J. Rifé, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 537.

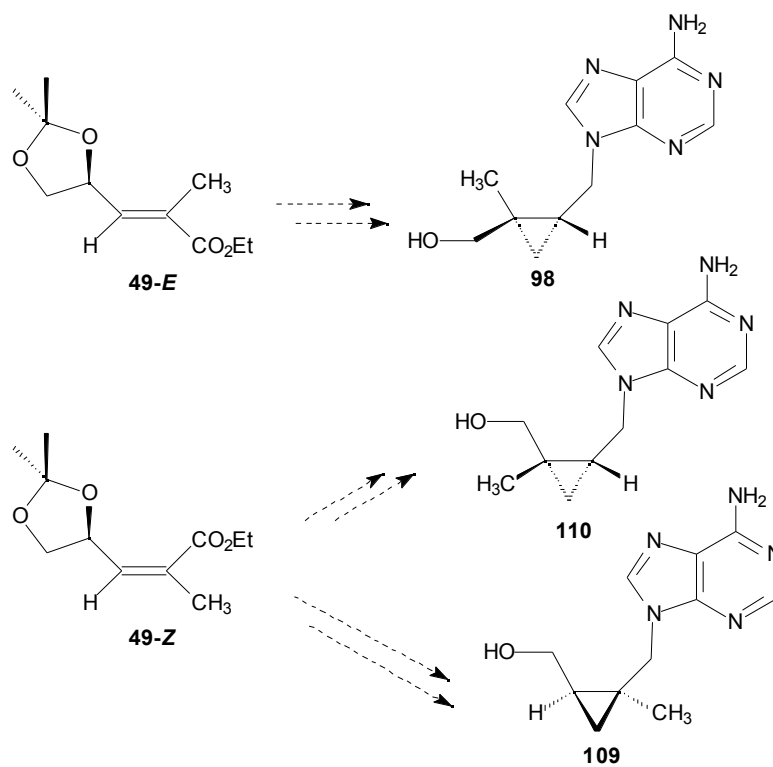
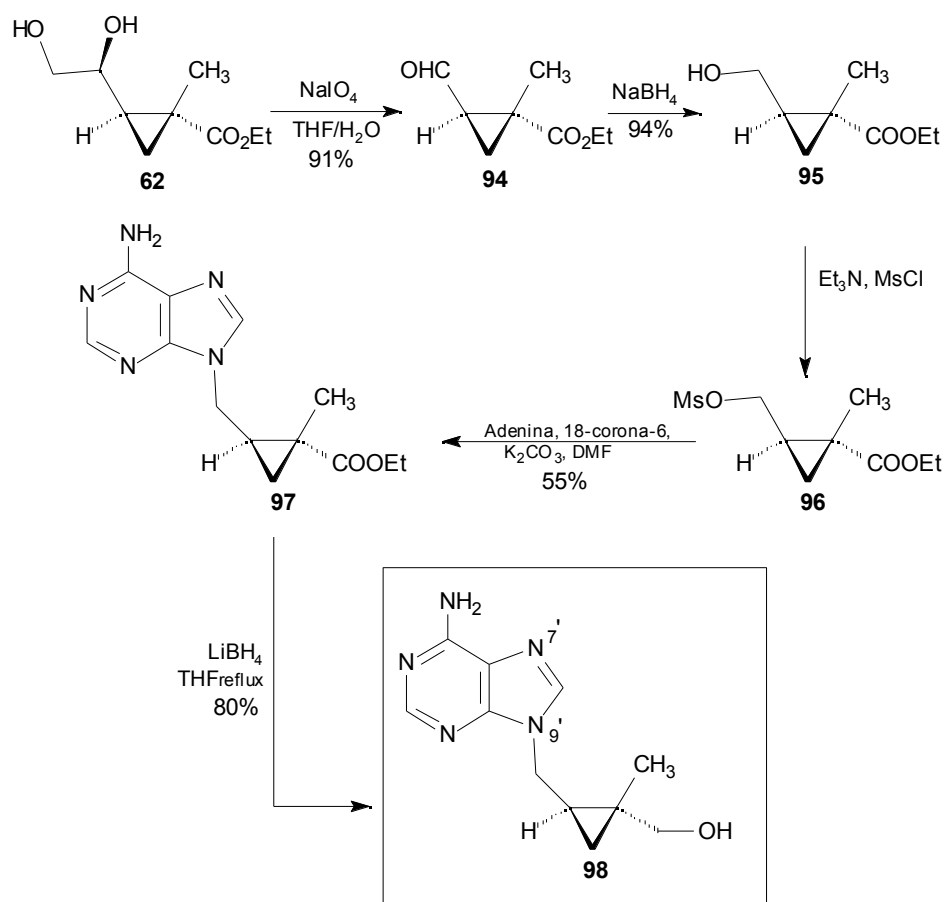


Figura 7. Nucleòsids objectiu.

1.2.2.1 Síntesi de (1*R*,2*R*)-2-(6-amino-9*H*-purinilmetil)-1-hidroximetil-1-metil ciclopropà **98**.

A partir del diol **62** que havia estat obtingut anteriorment (veure **¡Error!No se encuentra el origen de la referencia.** pàgina **¡Error!Marcador no definido.**), es va assolir la síntesi del nucleòsid ciclopropànic **98**. La seqüència sintètica que es va seguir per a l'obtenció d'aquest producte va ser la que es mostra a l'**Esquema 5**.



Esquema 5. Síntesi del nucleòsid ciclopropànic **98**. Rendiments en %.

Per a convertir la cadena d'1',2'-dihidroxietil en una cadena hidroximetílica, és necessari trencar oxidativament el diol, i posteriorment reduir l'aldehid obtingut tal i com es mostra a l'**Esquema 5**.

El trencament oxidatiu del diol **62**, es va realitzar amb metaperodat sòdic en el si d'una mescla de dissolvents THF:H₂O aproximadament 3:1 i a una temperatura de 0 °C. El temps de reacció va ser de 10 minuts. Es va obtenir l'aldehid **94** com un oli, amb un 91% de rendiment i una rotació òptica específica $[\alpha]_D = -231.2$ (c=1.47 en CHCl₃). Aquest aldehid va resultar ser altament volàtil, cosa que va fer difícil la seva purificació.

La reducció de l'aldehid a alcohol es va realitzar mitjançant tetrahidruoborat de sodi com a agent reductor, en el si d'etanol absolut i a 0 °C i durant 20 minuts. D'aquesta manera es va obtenir l'alcohol **95** com un oli amb punt d'ebullició de 65-70 °C (0.1 mmHg), una rotació òptica específica $[\alpha]_D = -40.55$ (c=1.09 en CHCl₃), i una anàlisi elemental correcta, amb un 95% de rendiment.

Per la introducció de la base nitrogenada es va emprar una metodologia que ja havia estat utilitzada en el nostre grup de recerca per J. Rifé per a la síntesi d'altres nucleòsids²⁶, que consistia en el desplaçament nucleofílic d'un bon grup sortint, com el grup metansulfonat, per part de l'anió de la base púrica, en el nostre cas adenina.

Per la mesilació de l'alcohol **95**, aquest es va fer reaccionar en el si de diclorometà, amb trietilamina com a base i clorur de metansulfonil a 0 °C. Al cap de 10 minuts la reacció es va donar per finalitzada i després del tractament del cru, es va obtenir el mesilat **96**, el qual no es va poder purificar totalment donada la seva poca estabilitat. Tot i així, es va poder mesurar la seva rotació òptica específica que va ser $[\alpha]_D = -41.47$ (c=1.50 en CHCl₃).

El mesilat **96** es va fer reaccionar amb adenina en presència de carbonat potàssic com a base, i d'èter 18-corona-6 a 80 °C durant 15 hores per acabar obtenint, amb un 55% de rendiment, un sòlid blanc que es va identificar com el compost **97** en

base als seus espectres de RMN i UV, i a que presentava una anàlisi elemental correcta.

És important destacar, que l'anió de l'adenina presenta dos nitrògens nucleòfils que poden donar lloc a la formació de dos productes diferents. J. Rifé²⁶ va trobar que les condicions per obtenir exclusivament el regioisòmer alquilat a N-9' enfront de l'alquilat a N-7' consistien en utilitzar K_2CO_3 com a base i èter 18-corona-6, ja que en utilitzar NaH la proporció de productes alquilats N-9':N-7' era de 85:15, fins i tot en presència d'èter corona. En el nostre cas, la comparació dels desplaçaments químics en l'espectre de 1H -RMN i ^{13}C -RMN dels protons H2' i H8' i els espectres d'UV realitzats ens van permetre comprovar que s'havia obtingut l'isòmer alquilat a N-9' únicament.

Una vegada introduïda la base nitrogenada només mancava la reducció total de l'èster etílic a grup hidroximetil, transformació que es va realitzar amb tetrahidruoborat de liti en el si de THF i a reflux, ja que a temperatura ambient no es va aconseguir la reducció total. Així doncs, es va obtenir el nucleòsid ciclopropànic **98** amb un 80% de rendiment (37% de rendiment des del diol **93**) com a sòlid blanc amb un punt de fusió de 145-150 °C i $[\alpha]_{280}$ de +2217.9 ($c=1.32$ en MeOH). Aquest sòlid va resultar ser bastant insoluble en els dissolvents orgànics convencionals, excepte en MeOH. Els seus espectres de 1H i ^{13}C -RMN es presenten a la **Figura 8**.

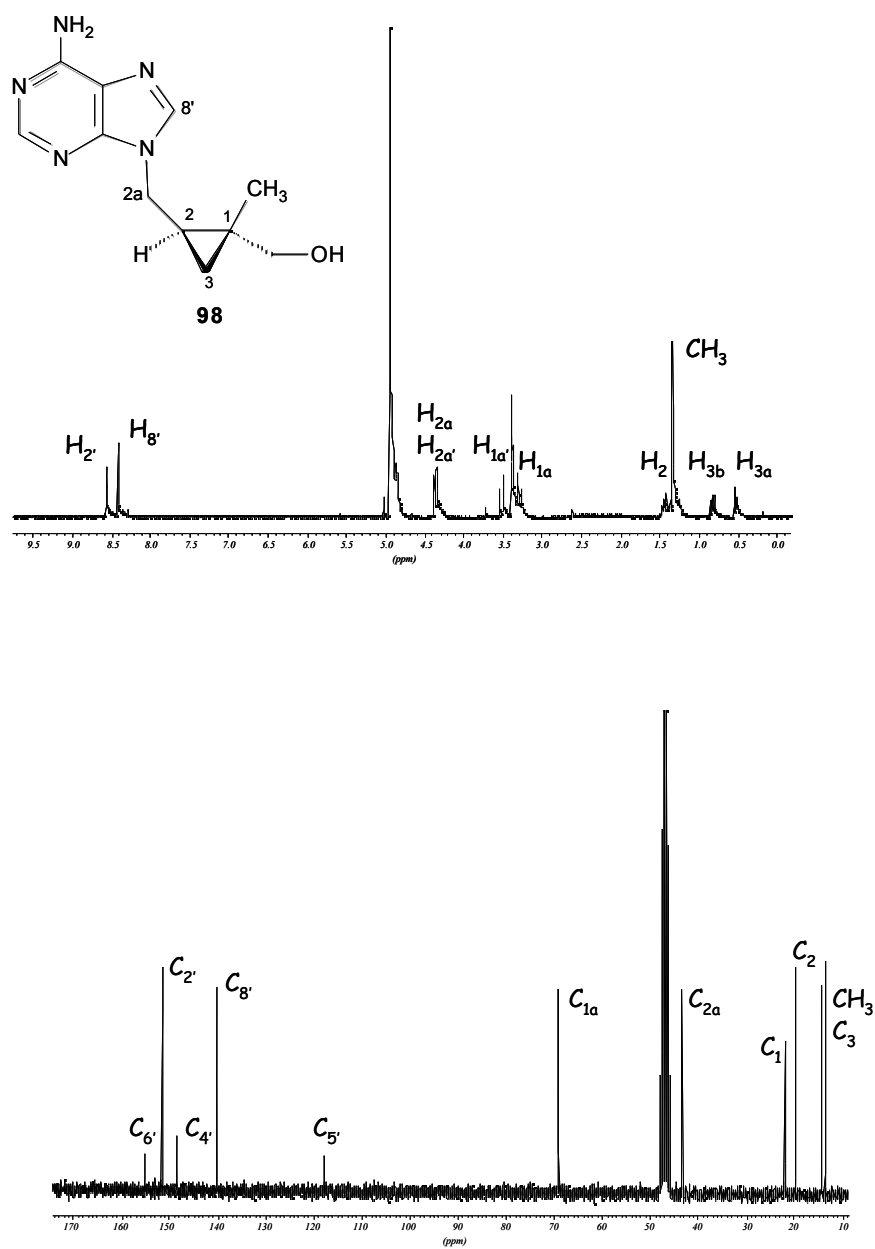
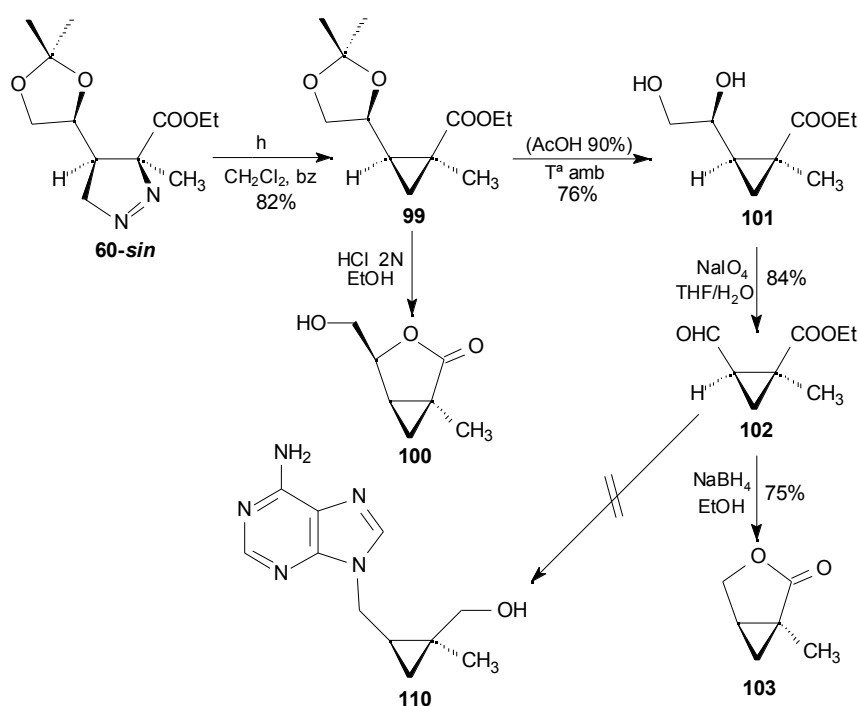


Figura 8. Espectres de ^1H (250 MHz, MeOH- d_4) i ^{13}C -RMN (62.5 MHz, MeOH- d_4) del nucleòsid **98**.

1.2.2.2 Intent de síntesi de (1*S*,2*R*)-2-(6-amino-9*H*-purinilmetil)-1-hidroximetil-1-metil ciclopropà 110.

La seqüència sintètica que ens vam plantejar per aquesta síntesi va ser la mateixa que s'ha presentat a l'**Esquema 5**, però amb els derivats que provindrien de la sèrie del pentenoat **49-Z**. Així doncs, es va procedir a la síntesi del diol **101** a partir de la pirazolina **60-sin** (**Esquema 6**), que s'havia obtingut per l'atac diastereoselectiu del diazometà sobre el substrat olefínic **49-Z** (**Error!No se encuentra el origen de la referencia.** pàgina **Error!Marcador no definido.**). La fotòlisi de l'esmentada pirazolina mitjançant les condicions que ja s'havien utilitzat en aquest treball per la fotòlisi d'altres substrats similars, va rendir de manera estereoespecífica el ciclopropà **99** com un oli amb una rotació òptica específica $[\alpha]_D = +19.6$ ($c=1.28$ en CHCl_3) amb un 82% de rendiment.



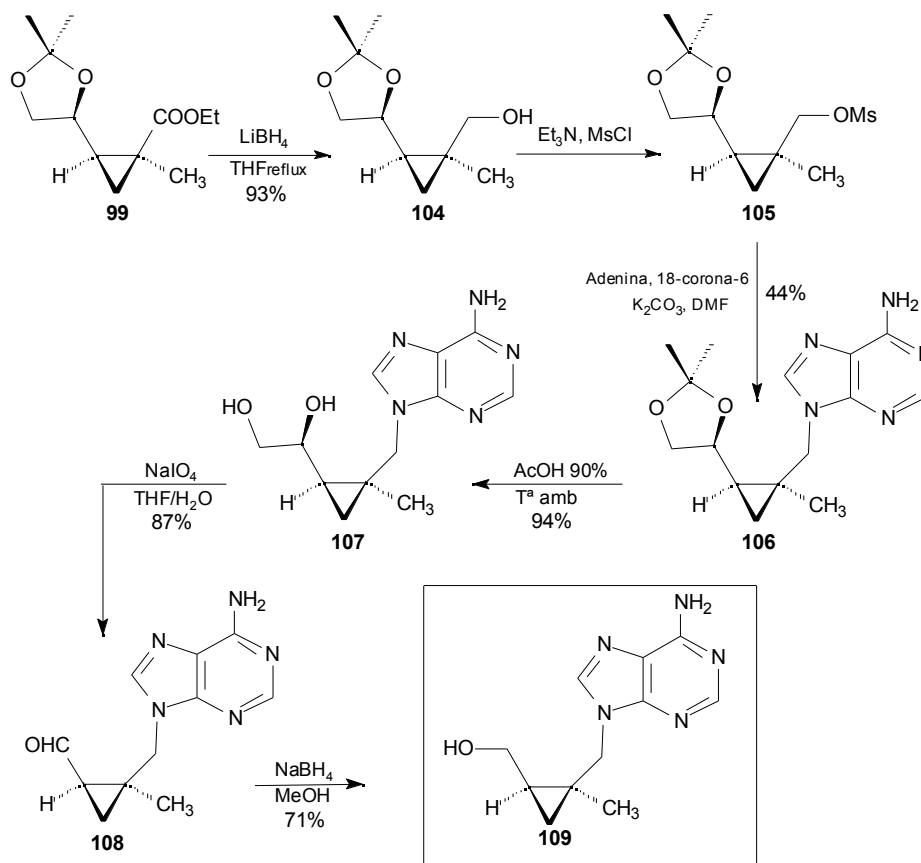
Esquema 6. Esquema sintètic proposat per a l'obtenció del nucleòsid ciclopropànic **110**.
Rendiments en %.

A partir del compost ciclopropànic **99** calia una desprotecció de l'acetònid per obtenir el diol **101**. Un tractament en el si d'EtOH amb unes gotes de HCl 2M durant 1.5 h. van donar lloc a la ciclització entre el grup hidroxil i el grup èster, que es troben en posició relativa *cis* a l'anell ciclopropànic. D'aquesta manera s'obtenia un anell de lactona no desitjat que no va ser possible obrir en diferents condicions. Per això es van assajar condicions més suaus. El tractament del compost **99** en el si d'àcid acètic 90% durant 4 h., va donar el diol ciclopropànic **101** amb un 76% de rendiment i només un 5% de lactonització. El diol i el producte lactonitzat es van separar satisfactòriament mitjançant un cromatografia en columna eluint amb una mescla d'AcOEt:Hexà (4:1).

El trencament oxidatiu del diol **101** va donar l'aldehid **102** amb un 84% de rendiment. El següent pas havia de consistir en una reducció del grup aldehid a un grup hidroximetil. El que es va observar experimentalment en tractar **102** amb tetrahidruroborat de sodi en el si d'EtOH i a 0 °C, va ser la lactonització entre l'alcohol primari i l'èster etílic. Es va pensar que el fet d'utilitzar NH₄Cl, lleugerament àcid, en el tractament del cru de la reacció, podria facilitar la formació de l'anell de lactona. És per això, que es va utilitzar H₂O en comptes de NH₄Cl aquós, però els resultats van ser els mateixos. En no poder solucionar aquest problema, i suposant que el fet d'obtenir la lactona en comptes de l'alcohol lliure era degut més a la naturalesa del producte, molt estable termodinàmicament, que no pas a les condicions de la reacció, es va decidir abandonar aquesta ruta sintètica i cercar noves alternatives per aconseguir sintetitzar nucleòsids ciclopropànics amb centres quaternaris.

1.2.2.3 Síntesi de (1*R*,2*S*)-2-(6-amino-9*H*-purinilmetil)-2-metil-1-hidroximetil ciclopropà 109.

A partir del derivat ciclopropànic **99** ens vam plantejar la síntesi del nucleòsid **109**, que presenta un centre quaternari el qual sosté un grup metil i la base nitrogenada separada de l'anell de ciclopropà per un metilè (**Esquema 8**).

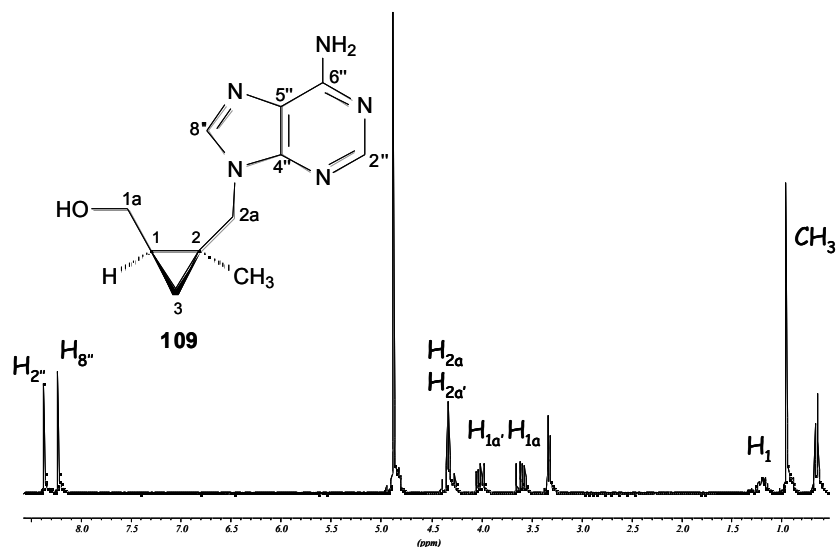


Esquema 8. Síntesi del nucleòsid ciclopropànic **109**. Rendiments en %.

El tipus de reaccions emprades van ser similars a les que s'havien utilitzat anteriorment per a l'obtenció del nucleòsid **97**. Així doncs, a partir del compost ciclopropànic **99** i mitjançant la reducció de l'èster amb tetrahidruroborat de liti en el si de THF a reflux durant 16 h, es va obtenir l'alcohol **104** amb un 93% de rendiment. Per introduir la base nitrogenada es va preparar el mesilat **105** utilitzant les condicions habituals, i es va fer reaccionar amb adenina, K_2CO_3 i èter 18-corona-6, en el si de DMF,

a 80 °C i durant 15 h. D'aquesta manera es va obtenir un sòlid blanc amb un 44% de rendiment que s'identificà com el producte **106** en base als seus espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN i a que presentà una anàlisi elemental correcta. La seva rotació òptica específica va ser $[\alpha]_D = -13.3$ ($c=0.75$ en CHCl_3).

Ara calia convertir l'anell de dioxolà en un grup hidroximetil. Primerament, una hidròlisi en condicions àcides suaus, AcOH 80% a temperatura ambient, va donar el diol **107** amb un 94% de rendiment i una rotació òptica específica $[\alpha]_D = +4.26$ ($c=2.35$ en CHCl_3) com a escuma blanquinosa. A continuació, el trencament oxidatiu del diol **107** mitjançant un tractament amb NaIO_4 va rendir l'aldehid **108** amb un 87% de rendiment, com a sòlid blanc amb punt de fusió de 145-148 °C i una rotació òptica específica $[\alpha]_D = -128.0$ ($c=0.93$ en CHCl_3). Finalment, només calia reduir l'aldehid a alcohol mitjançant una reacció amb tetrahidruroborat de sodi i a 0 °C. Així es va arribar satisfactòriament al nucleòsid ciclopropànic amb un centre quaternari **109**, amb un 24% de rendiment des del ciclopropà **99**. El seu punt de fusió és de 200 °C i presenta $[\alpha]_{300} = -117.81$ ($c=0.14$ en MeOH). Els seus espectres de ^1H i ^{13}C -RMN es presenten a la **Figura 9**.



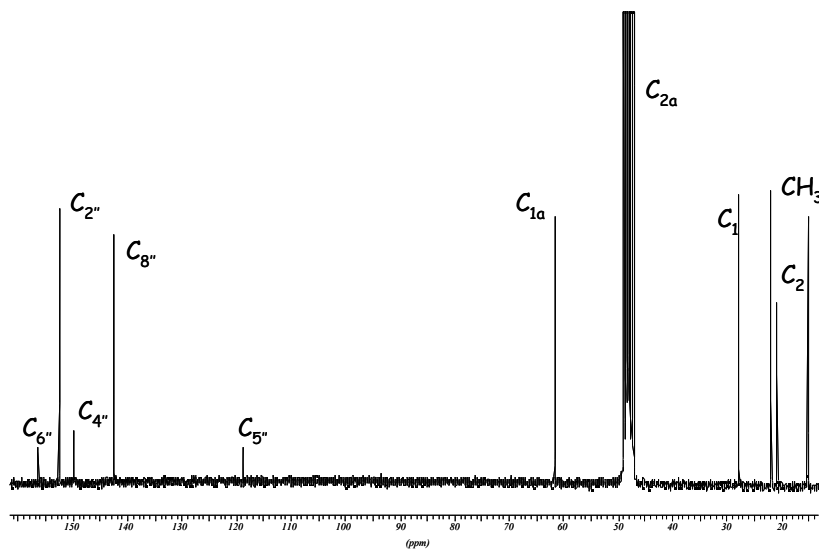


Figura 9. Espectres de ^1H (250 MHz, MeOH-d_4) i ^{13}C -RMN (62.5 MHz, MeOH-d_4) del nucleòsid **109**.

Així es va concloure l'aplicació sintètica d'alguns dels derivats ciclopropànics preparats en aquesta Tesi Doctoral, i mitjançant els quals s'ha aconseguit amb èxit la síntesi de productes d'interès com ara β -aminoàcids i nucleòsids ciclopropànics.

CAPÍTOL 8

1 Conclusions

Dels resultats obtinguts en la present Tesi Doctoral es pot concloure que:

1. La diastereoselectivitat facial de la cicloadició 1,3-dipolar de diazometà a diferents substrats olefínics derivats de D-gliceraldehid és preferentment *sin*, i independent de la isomeria *Z/E*, la di- o tri-substitució o la naturalesa dels substituents electroatraients del doble enllaç.
2. L'origen de la diastereoselectivitat facial d'aquestes cicloadicions, segons els càlculs teòrics, es troba principalment en la quiralitat del centre estereogènic del substrat. Els efectes estèrics constitueixen un factor rellevant en la determinació de l'estereoquímica dels adductes resultants.
3. La reactivitat de bis[(diisopropilamino)fosfino]diazometà **71** envers els èsters α,β -insaturats **3**, és inferior a la del diazometà respecte el mateix dipolaròfil. D'altra banda, l'isòmer *E* és menys reactiu que el *Z* amb el diazocompost fosforilat **71**, mentre que la reactivitat de tots dos isòmers amb diazometà és comparable.
4. La diastereoselectivitat α -facial de la cicloadició de **71** a l'èster **3** depèn de l'estereoquímica *Z/E* del doble enllaç. Per l'isòmer *Z* s'obté l'adducte *sin* amb un 94% e.d., mentre que per l'isòmer *E* la diastereoselectivitat α -facial és nul·la.
5. L'elevada temperatura i el llarg temps de reacció requerits per obtenir els adductes provinents de l'isòmer **3-E**, poden contribuir a aquesta manca de diastereoselectivitat facial. D'altra banda, els càlculs teòrics prediuen que la cicloadició del fosfinodiazometà **71** a l'olefina **3-E** ha de ser menys diastereoselectiva que l'addició a l'isòmer *Z*. No queda clar quins són els factors, estèrics o electrònics, que determinen aquest diferent comportament.

6. L'origen de l'estereoespecificitat de la fotòlisi de les ¹-pirazolines quirals obtingudes experimentalment, es troba en el fet que la rotació del diradical intermedi és més lenta que el col·lapse d'aquest diradical per donar l'anell de ciclopropà.

7. La reacció d'addició d'*N*-alquilihidroxilamines als èsters α,β -insaturats mitjançant un mecanisme concertat a través d'un estat de transició cíclic, és més favorable que un mecanisme per etapes, segons els càlculs teòrics. Els adductes *syn* són els majoritaris en els casos considerats, tant des d'un punt de vista teòric com experimental.

8. Com a culminació dels estudis previs realitzats en aquesta tesi doctoral, que han permès exercir el control de la diastereoselectivitat en les reaccions de ciclopropanació, s'ha assolit la síntesi altament estereoselectiva de nous α -aminoàcids i nucleòsids ciclopropànics enantiopurs.