



Catàlisis Asimétrica con complejos de rodio e iridio. Aplicación en síntesis de compuestos biológicamente activos

Edgar Cristóbal Lecina

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**Catálisis Asimétrica con complejos de rodio e iridio.
Aplicación en síntesis de compuestos
biológicamente activos.**

EDGAR CRISTÓBAL LECINA

Programa de doctorado de Química Orgánica

Director de tesis: Dr. Antoni Riera Escalé y Dr. Xavier Verdaguer i Espauella

Departamento de Química Orgánica

Universidad de Barcelona



INSTITUTE
FOR RESEARCH
IN BIOMEDICINE



UNIVERSITAT DE BARCELONA



Memoria presentada por Edgar Cristóbal Lecina para optar al grado de doctor por la
Universidad de Barcelona.

Edgar Cristóbal Lecina

Revisada por

Dr. Antoni Riera Escalé

Dr. Xavier Verdaguer i Espauella

Barcelona, julio de 2014

Este trabajo se ha realizado con el soporte económico del ministerio de Ciencia e Innovación (beca predoctoral del programa nacional de Formación de Personal Investigador, FPI). El trabajo ha sido financiado mediante el proyecto de investigación CTQ 2008-00763 de referencia BES (2009-024873).

El trabajo experimental se ha llevado a cabo en el laboratorio de la unidad de investigación en síntesis asimétrica (URSA-PCB) del “Institute for Research in Biomedicine” (IRB), ubicado en el Parque Científico de Barcelona.

También se realizó una estancia de cuatro meses en el laboratorio de Michael Willis, (*University of Oxford*, Oxford, England), financiada por el proyecto EEBB-I-13-06442 del Ministerio de Ciencia e Innovación.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer al doctor Antoni Riera la oportunidad de haberme dejado formar parte de su grupo de investigación. Además, quiero mostrar mi gratitud sobre el interés que ha mostrado durante todos estos años tanto a nivel profesional como personal, siempre exponiendo una ayuda constante e interesándose por distintos aspectos. Quisiera también mencionar de un modo especial al Dr. Xavier Verdaguer, mi co-director de tesis, por su apoyo, seguir de cerca mi proyecto y su disponibilidad en todo momento ante cualquier cuestión durante la tesis.

También quisiera agradecer a la Dra. María Jesús Macías, al Dr. Francesc Rabanal y al Dr. Ernest Giralt, por acceder a formar parte de mi comisión de doctorado así como por las conversaciones y consejos siempre enriquecedores fuera de las reuniones.

Esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin la participación, soporte y ayuda mostrada por parte del personal de los servicios técnicos del Parc Científic de Barcelona. Concretamente, quisiera mencionar los doctores Miguel Feliz, Maria Antònia Molins y Vicky Muñoz-Torero de la unidad de Resonancia Magnética Nuclear. A la Dra. Montse Alcón, Esther y Belén de Enantia S.L. por su ayuda en los análisis de HPLC y CG. A la Dra Marta Vilaseca, Núria Omeñaca y, más recientemente a Mar Vilanova del servicio de Espectrometría de masas del IRB. También quiero agradecer la ayuda mostrada a Regina, por el servicio de análisis elemental y por su excelente trato personal.

My most sincere thanks to Prof. Michael Willis for giving me the opportunity to work several months in his laboratory at Oxford University. Of course, thanks to my lab colleagues over there: Manjeet, Charlie, Ed, Matt, Milan, Alex, Liyuang, Elena, Nate and so on; for all nice moments in the small city of dreams. También, a la comunidad de paisanos conocidos allí: Miguel H., Álvaro SM., Manolo, Manuel, Camilo, Fer, Macarena, Pau y a todos los demás que bien sabéis quien sois. Gracias por vuestra ayuda y por la cantidad de buenos momentos pasados juntos.

Llegados a este punto intento repasar a toda la gente que he conocido durante los más de cuatro años que he estado haciendo la tesis. Mis compañeros de laboratorio son una parte importante de este trabajo, algunos de los cuales hemos compartido casi todo el tiempo y hemos pasado muy buenos momentos: l'Àlex de la Font; gràcies per la teva ajuda enginyer, sempre ens quedaran els dies laborables; la Núria, que ha decidit recentment començar una nova aventura en terres Germanes, la Helea, la francesa más linda y agradable pero, a la vez directa ;), la Sílvia, amb la que he compartit mil riures mentre dinàvem tant a la vella com a la nova cafeteria. A Sean Doran y a Pablito, dos viejas glorias de U.R.S.A. sin duda, por los viejos tiempos y la cantidad de cosas que hicimos juntos; a Daniel Lord Byrom, coming from the UK, toda una leyenda en U.R.S.A., con el que he compartido tanta vida dentro como fuera del lab; i a l'Agustí, el que he conegut en la seva etapa com a post-doc i sempre ha estat disposat a aclarar-me qualsevol cosa; a més, d'haver compartit algún que altre vespre on els dos hem rejuenit. Otros con los que he coincidido menos tiempo: l'Aida Mocky, la Dra Flores, suerte en la nueva aventura colombiana, Chris TW-Pang y Toni T., los post-doc expertos del lab, el señor Rol, un castizo de hábitos y costumbres en toda regla; l'Anna Escolà, más maja que las pesetas; así como la Carla, Gisela, Antonio, Helena, La poulette, l'Elsa i el Rrronald.

Finalmente, no quisiera olvidarme de mis inicios: doy las gracias a Cati por sus infinitos consejos y ayudas iniciales en el laboratorio. A altres els quals també em van ajudar y també hem

compartit: Ferran, Thierry, Charo, María (mi primera compañera de muro, nunca mejor dicho), a Yining (la chinita más lista y guapa), al “Marek” Réves (claro que sí chico, amb el que he compartit lab i terreny de joc, tot i que anirà a l’infern). También a Karolina y a Andrea por compartir tantas horas en estos proyectos comunes.

Por toda la gente y amigos que también me han apoyado y/o ayudado tanto dentro como fuera del laboratorio: Rodolfo (eres único macho), Luca (ya desde los inicios en cristalografía, siempre a tope), Peter-Paul Fransen (por todas la risas por infinitos temas), Gonzalo (hemos estado codo a codo en la recta final y, en la elaboración de cerveza artesana de primer nivel ;), a l’Albert Escobedo (tu ets el següent nano), l’Anna-Iris (després d’una vida plegats els nostres camins es separen), la Marta (Pometes, gràcies per la teva ajuda i paciència), a la Laia Miret (Laia, perdona’m pero ara no recuerdo si m’havies ajudat en algo) y a todos los miembros del laboratorio de UQC, por su amabilidad y excelente trato personal; así como muchos otros por vuestra ayuda y olvidé mencionarlos: muchas gracias.

Y, no quisiera olvidarme de la Dra. Miriam Royo; por su ayuda absoluta siempre que la he necesitado; y por disfrutar de su inigualable sentido del humor.

Tampoco me puedo olvidar de mi mentor inicial el Prof. Mark Damen con el que empecé a trabajar en Holanda cada vez hace más años... así como de Daniel Blanco, Andrés, Paco, Gemma, Mònica, Elena, Heather y tantos otros por aquellos inicios y por su ayuda también en los tiempos actuales.

Pienso a menudo en estos días en mis amigos de la Facultad: l’Àngel, el Joan i el Ferran, entre d’altres del grup amb els que últimament la distancia fa que ens veiem menys. La Roser, benvinguda en aquesta aventura de la tesi, espero que seguim tant units com sempre. También a la Marta H., Marta P., Núria y Cristal, con los que después de la carrera decidimos seguir en esta andanza de la tesis, a veces incomprensible, cada uno de nosotros en un lugar distinto.

A mis amigos de toda la vida: Martí, Josep, Torres, Godys y Dolça. Per tots els moments viscuts i per les moltes bromes respecte la tesi que han sabut donar-me energia. També al Sergi, Sebas, Bastida i a la Gemma, per prestar-me el seu enginy ;). A Célia, Berta y Marta, por sus ánimos y por la comprensión ante estos últimos meses algo ajetreados.

Y por supuesto a ti Ana. Por haber estado siempre cerca, por haberme animado en tantos y tantos momentos y por poder disfrutar junto a tí durante estos años; sólo puedo darte las gracias por haber compartido gran parte de esta tesis.

Finalmente quisiera dar las gracias a toda mi familia. Especialmente a mis padres, por haber estado ahí en situaciones de todo tipo durante estos años. También a mi hermana Anna, con la que últimamente nos vemos menos pero hablamos más. A mis tíos Pepe y Roser, a la Laia i als seus pares, a la iaia Elvira, a la pequeña Irene y a los que ya se fueron. Finalmente, a mi abuela Marta, por su apoyo y amor incondicional y, por el regalo de todos esos años vividos juntos. Gracias.

**“Nosotros querríamos poder hablar para encontrarte
bajo un árbol y cerca del puerto,
en la familiaridad de nuestra casa
y detrás de tu sonrisa curativa”**

Contenido

Capítulo 1: Introducción y objetivos	1
Capítulo 2: Síntesis de aminas quirales mediante hidrogenación enantioselectiva catalizada por rodio	23
2.1-Introducción	25
2.2- Antecedentes	28
2.2.1- Hidrogenación asimétrica de <i>N</i> -acil-enamidas	28
2.2.2- Mecanismo de la hidrogenación asimétrica catalizada por rodio	31
2.3- Síntesis de complejos de rodio	38
2.3.1- Síntesis del complejo [Rh(MaxPHOS)(COD)]BF ₄ , Rh-7	38
2.3.2- Síntesis del complejo [Rh(MaxPHOS)(COD)]BAr _F , Rh-9	41
2.3.3- Estabilidad de sal MaxPHOS	42
2.3.4- Estabilidad de los complejos de rodio: Rh7 vs Rh-TCFP-8	43
2.4- Estudio de la velocidad de hidrogenación de Rh-7 vs Rh-TCFP-8	44
2.4.1- Comparación con el sustrato Z-MAC, 10	45
2.4.2- Comparación con el sustrato 2-acetamidoacrilato de metilo	48
2.4.3- Comparación con el sustrato 2-acetamidoacrilato de metilo con una carga de catalizador del 0.01%	49
2.5- Hidrogenación asimétrica de <i>N</i> -acil-enamidas	49
2.5.1- Síntesis de los sustratos escogidos	49
2.5.2- Hidrogenación asimétrica de β-cetoenamidas	51
2.5.3- Hidrogenación asimétrica de enamidas cíclicas tri-sustituidas	55
2.5.4- Hidrogenación asimétrica de α-heteroaril-enamidas	57
2.6- Resumen de los sustratos hidrogenados	59
2.7- Conclusiones	60
2.8- Referencias	62
Capítulo 3: Hidrogenación asimétrica de iminas y dobles enlaces catalizada por complejos Ir-MaxPHOS	
3.1- Introducción	67
3.2- Antecedentes	71
3.2.1- Hidrogenación enantioselectiva de iminas acíclicas mediante catalizadores de iridio	71

3.2.2- Hidrogenación enantioselectiva de iminas cíclicas mediante catalizadores de iridio	75
3.2.3- Hidrogenación enantioselectiva de enlaces C=C mediante catalizadores de iridio	76
3.2.4- Efecto del contra-anión en la hidrogenación asimétrica	78
3.2.5- Mecanismo de la hidrogenación asimétrica catalizada por iridio	80
3.2.6- Hidrogenación asimétrica de cetonas	84
3.3- Síntesis y estabilidad de complejos de iridio	86
3.3.1- Síntesis del complejo [Ir(MaxPHOS)(COD)]BF ₄ , Ir-42	86
3.3.2- Síntesis del complejo [Ir(MaxPHOS)(COD)]BAr _F , Ir-44	87
3.3.3- Estabilidad de las sales y complejos de iridio	88
3.4- Exploración y reactividad de los complejos de iridio	89
3.4.1- Reactividad del complejo Ir-42	89
3.4.2- Formación de complejos tipo Ir ₂ (μ-X) ₂	90
3.4.3- Reacción del complejo Ir-42 con fosfinas aquirales	91
3.4.2- Formación del complejo Ir-42 con halógenos	92
3.5- Hidrogenación asimétrica de iminas	94
3.5.1- Síntesis de los sustratos	94
3.5.2- Hidrogenación enantioselectiva de iminas acíclicas	96
3.5.3- Hidrogenación enantioselectiva de iminas cíclicas	102
3.5.4- Hidrogenación enantioselectiva de enamidas	103
3.5.5- Hidrogenación enantioselectiva de olefinas tri-sustituidas con un grupo polar coordinante adyacente	104
3.6- Hidrogenación asimétrica de cetonas	111
3.6.1- Hidrogenación asimétrica empleando aminas aquirales	111
3.6.2- Hidrogenación asimétrica empleando aminas quirales	112
3.7- Resumen del capítulo 3	114
3.8- Conclusiones	116
3.9- Referencias	118

Capítulo 4: Exploración de la reacción de Pauson-Khand (PK) Intramolecular catalizada por complejos Rh-MaxPHOS


4.1- Introducción	123
4.2. Antecedentes	128
4.2.1- La reacción de PK catalizada por otros metales	128
4.2.2- Mecanismo de la reacción de PK catalizada por rodio	133

4.3- Reacción de Pauson-Khand catalizada por el complejo Rh-7	134
4.3.1- Síntesis de los 1,6-eninos	134
4.3.2- Pauson-Khand intramolecular con sustratos N-Ts	136
4.3.3- Pauson-Khand intramolecular con sustratos tipo éter	141
4.3.4- Pauson-Khand intramolecular con sustratos tipo malonato	142
4.4- Síntesis del complejo [Rh(MaxPHOS)(CO) ₂]BF ₄ , Rh-102	143
4.5- Resumen de los compuestos obtenidos	145
4.6- Conclusiones	147
4.7- Referencias	148
Capítulo 5: Síntesis enantioselectiva de 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA)	
5.1- Introducción	153
5.2- Antecedentes	157
5.2.1- Síntesis previas de MDMA	157
5.3- Síntesis enantioselectiva de MDMA mediante hidrogenación asimétrica de β-arilenamidas	158
5.3.1- Condensación directa	158
5.3.2- Triflatos de enol	159
5.3.3- Acoplamientos mediante bromuros vinílicos	162
5.3.4- Hidrogenación de β-arilenamidas	164
5.3.5- Vía dehidroaminoácido	166
5.4- Síntesis de anfetaminas mediante un auxiliar quiral	167
5.4.1- Síntesis de la metanfetamina	167
5.4.2- Síntesis de MDMA	168
5.5- Estudios de interacción de ambos enantiómeros con el subtipo α4β2 de receptor nicotínico	171
5.5.1- Afinidad de unión experimental de los dos enantiómeros del MDMA	171
5.5.2- “Up-regulation” de nAChR heteromérico por los dos enantiómeros del MDMA	172
5.6- Modo de unión del MDMA	173
5.6.1- Base estructural de la unión enantioselectiva del MDMA.	174
5.6- Resumen de la secuencia sintética	177
5.7- Conclusiones	178
5.8- Referencias.	179

Capítulo 6: Síntesis del ácido 2-aminosubérico y su aplicación en análogos de somatostatina	
6.1- Introducción	185
6.2- Antecedentes	191
6.2.1- Síntesis previas del ácido 2-aminosubérico	191
6.2.2- Análogos de somatostatina	192
6.3- Síntesis asimétrica del ácido 2-aminosubérico	197
6.3.1- Hidrogenación enantioselectiva de cadenas alifáticas con dobles enlaces con grupos coordinantes	197
6.3.2- Síntesis de dehidroaminoácidos	198
6.3.3- Hidrogenación de los dehidroaminoácidos 150a-150b	201
6.3.4- Optimización de la ruta sintética	206
6.3.5- Derivación del ácido 2-aminosubérico para su uso en química de péptidos	207
6.4- Síntesis de péptidos	209
6.4.1- Síntesis de los análogos 159 y 160	209
6.4.2- Análisis de los análogos de somatostatina por RMN	213
6.5- Resumen de la secuencia sintética	218
6.6- Conclusiones	219
6.7- Referencias	220
Capítulo 7: Conclusiones	223
Capítulo 8: Parte experimental	227
Apéndice I: Selección de espectros	305
Apéndice II: Índice de estructuras	317
Apéndice III: Publicaciones	327

Abreviaturas y acrónimos

AA	Aminoácido	DMSO	Dimetilsulfóxido
Ac	acetilo	DPPF	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
Ac ₂ O	Anhídrido acético	ee	Exceso enantiomérico
ACN	acetonitrilo	EI	Impacto electrónico
AcOEt	Acetato de etilo	EM	Espectrometría de masas
AE	Análisis elemental	equiv.	equivalentes
anh.	Anhidro	ESI	Ionización por <i>electrospray</i>
aq	acuoso	Et	Etilo
Ar.	Arilo	Et ₂ O	Éter dietílico
atm.	Atmosférico	Et ₃ N	Trietilamina
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	Fmoc	9H-Fluorenil-9-metoxicarbonilo
^t Bu	<i>tert</i> -butilo	g	Gramos
^t BuOH	<i>tert</i> -butanol	h	Horas
c	concentración	HATU	(1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-]piridinium 3-oxid hexafluorofosfato
calc.	calculado	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
cat	catalizador	HPLC	Cromatografía de líquidos de alta eficacia
CCF	Cromatografía en capa fina	HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
IQ	Ionización química	HSQC	<i>Heteronuclear single quantum correlation</i>
col.	colaboradores	IGF	Intercambio de grupos funcionales
conc.	concentrado	IR	Infrarrojo
conv.	conversión	IPA	Alcohol isopropílico
DCM	Diclorometano	<i>J</i>	Constante de acoplamiento
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno	KHMDS	Hexametilendisilazano de potasio
DEPT	<i>Distortionless enhancement by polarization transfer</i>	KH	Hidruro de potasio
DIPEA	<i>N,N'</i> -diisopropiletilamina	L	Litros
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina	Me	Metilo
DMA	Dimetilacetamida		
DME	1,2-dimetoxietano		
DMF	Dimetilformamida		

min.	Minutos
Msa	Mesitilalanina
m/z	Relación masa/carga
NOESY	Espectroscopía de efecto nuclear Overhauser 2D
NPhTf ₂	N-Fenil-bis(trifluorometansulfonimida)
Pf	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón.
rend.	rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
t.amb.	Temperatura ambiente
TFA	Ácido Trifluoroacético
TIS	Triisopropilsilano
THF	Tetrahidrofurano
t _R	Tiempo de retención
δ	Desplazamiento químico
	Soporte polimérico

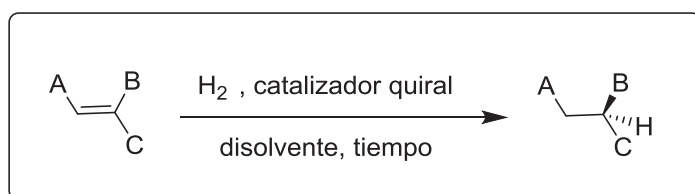
1

Introducción y objetivos

1.1- Introducción y objetivos

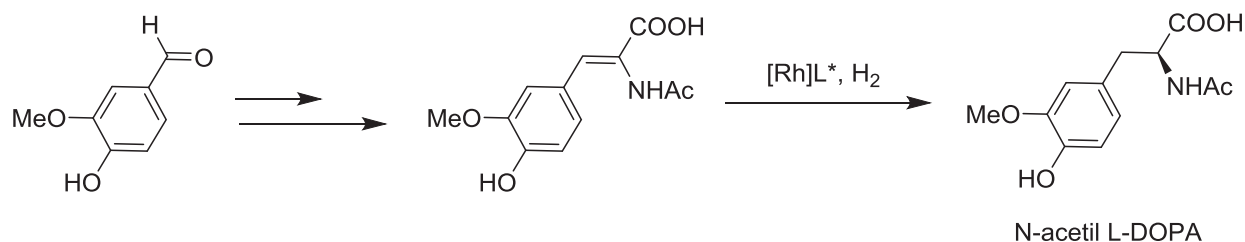
Uno de los retos de la química orgánica es la síntesis de compuestos, de origen natural o no, que presenten interés biológico. La obtención de estos productos enantioméricamente puros es imprescindible, puesto que cada enantiómero puede tener una actividad biológica distinta. La catálisis asimétrica es una herramienta de la química orgánica que nos permite la obtención de compuestos enriquecidos enantioméricamente partiendo de un sustrato aquiral y empleando un catalizador homoquiral, generando selectivamente uno de los enantiómeros. Mediante síntesis asimétrica se puede llegar a la preparación de moléculas de interés biológico, sintetizar los compuestos deseados con las configuraciones apropiadas, y, en última instancia, aplicar metodologías semejantes para la obtención de familias de productos con características estructurales comunes.

La hidrogenación enantioselectiva es una de las metodologías más utilizadas en transformaciones asimétricas en los últimos treinta años.^[1] Estas hidrogenaciones requieren el empleo de complejos metálicos que contienen ligandos quirales y se presentan como un método muy atractivo desde el punto de vista de su economía atómica. Otras de las características más relevantes que presenta la hidrogenación asimétrica son: elevadas enantioselectividades, rendimientos elevados, bajas cargas de catalizador y condiciones suaves de reacción.



Esquema 1.1. Hidrogenación asimétrica.

En 1968, Knowles y L. Horner describieron de forma independiente la primera hidrogenación asimétrica catalítica homogénea de olefinas con complejos Rh-fosfina quiral, obteniendo una pureza óptica baja.^[2,3] A partir de esta investigación, se prosiguió con la exploración en la síntesis de ligandos quirales. Poco tiempo después, los mismos autores sintetizaron la difosfina quiral DIPAMP^[4,5] (ver figura 1.1) mediante la dimerización de la fosfina quiral PAMP (ver figura 1.1). Dicha difosfina se aplicó en la hidrogenación asimétrica de varios ácidos α -acetamidoacrílicos obteniendo excesos enantioméricos (ee) de hasta el 96%. Esta síntesis resultó tan eficiente que se llevó a cabo a escala industrial en la síntesis de L-DOPA (ácido (S)-2-acetamido-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)propanoico), un fármaco utilizado en el tratamiento de la enfermedad del Parkinson.



Esquema 1.2. Proceso Monsanto para la síntesis de L-DOPA.

Posteriormente, el grupo de H.B. Kagan llevó a cabo la hidrogenación enantioselectiva del (*Z*)- α -acetilaminocinámico con complejos de rodio (I) con el ligando DIOP^[6] (difosfina C_2 quiral derivada del ácido tartárico, ver figura 1.1), obteniendo 72% de ee. La aparición de los ligandos DIOP y DIPAMP desencadenó el desarrollo de un número considerable de ligandos difosfina quirales (ver figura 1.1) útiles para la hidrogenación enantioselectiva de α -enamidas.

Dentro de los catalizadores empleados en catálisis asimétrica, los complejos metálicos con ligandos fosfina juegan un papel esencial. Dos de los metales de transición más empleados son rodio y rutenio. En cuanto a las fosfinas, las bidentadas presentan una elevada eficacia y se han descrito más ejemplos en comparación con las fosfinas monodentadas. Tanto es así que más de un centenar de las fosfinas bidentadas quirales están patentadas, lo que demuestra el interés industrial de estos catalizadores.

Los ligandos con un fragmento quiral difosfina con simetría C_2 han sido ampliamente utilizados en los últimos años en reacciones de hidrogenación. El origen de la enantioselectividad de estas reacciones remite al ordenamiento de los sustituyentes arilo unidos al fósforo que rodean el metal.

En 1980 el grupo de Noyori sintetizó la difosfina BINAP con quiralidad axial en la cadena carbonada. Cabe destacar que Knowles, el propio Noyori y Sharpless recibieron el Premio Nobel de Química en 2001 por su contribución al desarrollo de catalizadores quirales. En 1993 Burk^[7,8] y colaboradores describieron la síntesis de un ligando difosfina que recibió el nombre de DuPHOS. El complejo de rodio con este ligando C_2 coordinado cataliza la hidrogenación de α -enamidas más eficazmente (purezas ópticas del 99%). Esta excelente selectividad se atribuye a que los ligandos con simetría C_2 (DuPHOS o BPE) proporcionan un entorno asimétrico donde la quiralidad del ligando está situada más próxima a la esfera de coordinación favoreciendo de este modo su interacción con el metal.

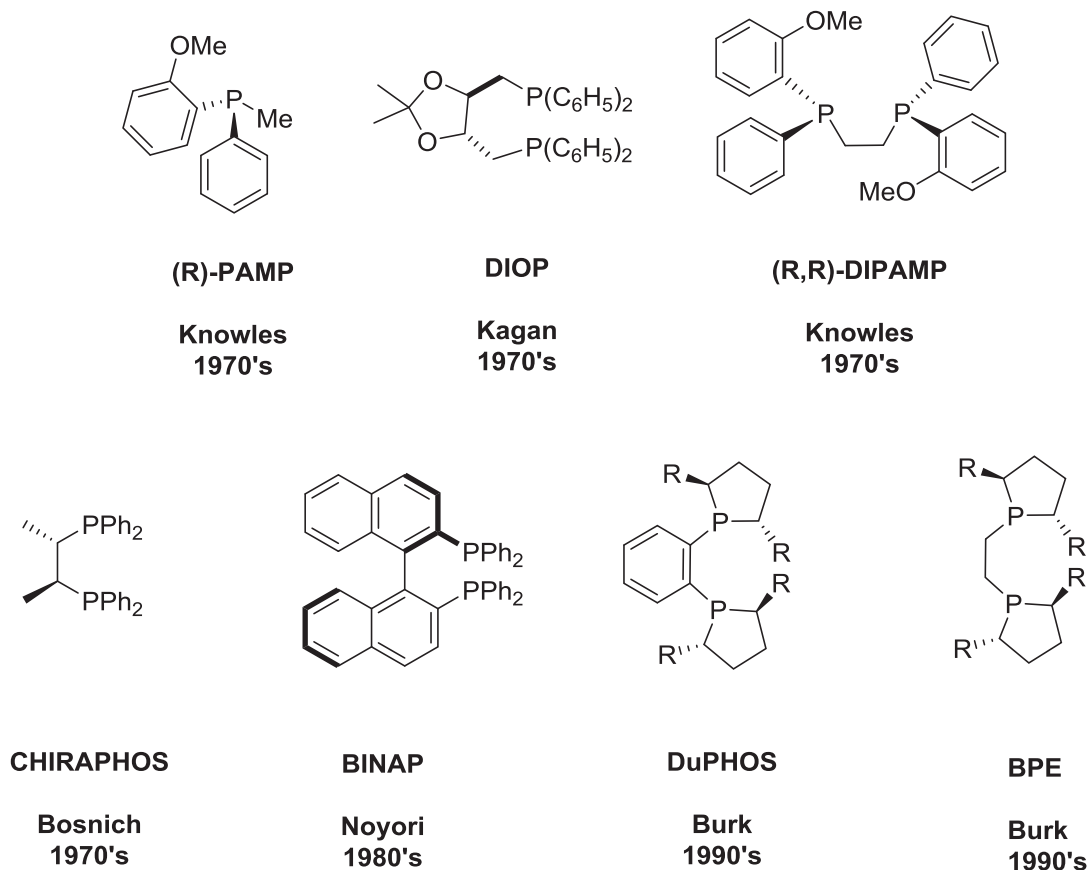


Figura 1.1. Ligandos tipo fosfina sintetizados en los años 70, 80 y 90.

En los años noventa Evans y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de difosfinas *P*-estereogénicas mediante la desprotonación enantioselectiva de dimetil aril fosfinas con la presencia de (-)-esparteína. Este trabajo resultó pionero y dio lugar posteriormente a la síntesis de los ligandos BisP*^[9] y el QuinoxP* con simetría C₂ desarrollados por Imamoto y colaboradores (ver figura 1.2). Fue en este momento cuando los ligandos *P*-estereogénicos volvieron a adquirir una gran relevancia.

Es conocido que la síntesis de ligandos *P*-estereogénicos puede resultar compleja y, seguramente por este motivo, su desarrollo pasó a un segundo plano durante dos décadas. En su lugar, los ligandos con quiralidad en la cadena orgánica ocuparon un puesto más representativo durante este período. Más recientemente, con el trabajo de Evans y colaboradores las difosfinas con quiralidad en el átomo de fósforo han vuelto a un primer plano.

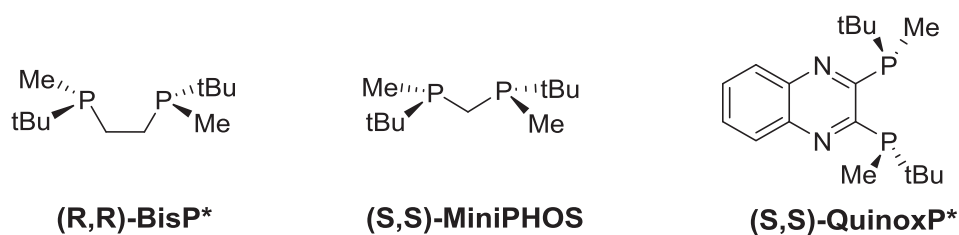


Figura 1.2. Fosfinas quirales *P*-estereogénicas.

Los buenos resultados obtenidos a lo largo de los años con fosfinas con simetría C_2 ha popularizado el diseño de ligandos con esta geometría. Uno de los conceptos más conocidos en el diseño de ligandos es el modelo empírico basado en el “diagrama de cuadrantes” de complejos ligando-metal (ver figura 1.3). Se ha aceptado que los ligandos quirales con simetría C_2 (como el ligando BisP*) que contienen dos cuadrantes bloqueados en el complejo de Rh, son un buen modelo para obtener elevadas selectividades en la hidrogenación asimétrica de distintos sustratos.

En el año 2004 Hoge y colaboradores publicaron la síntesis del ligando trichickenfootPHOS^[10,11] (TCFP), un ligando con simetría C_1 y *P*-estereogénico que presenta tres cuadrantes altamente impedidos y resulta ser extremadamente activo y selectivo en la hidrogenación catalizada por Rh de α -dehidroaminoácidos. No obstante, este catalizador descrito por Hoge, aunque es un ligando muy eficiente, necesita de una separación por HPLC preparativo quiral en su síntesis. Este hecho limita sin duda su producción a gran escala y su aplicación industrial. Además, cabe mencionar que la variedad de sustratos hidrogenados publicados en la literatura para el TCFP es muy pequeña.

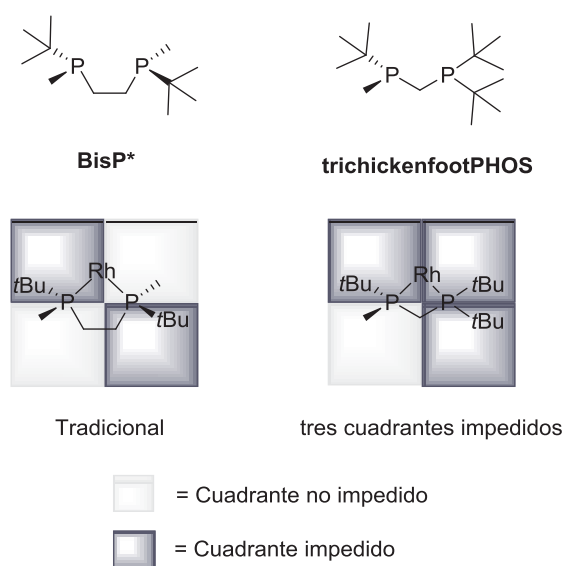
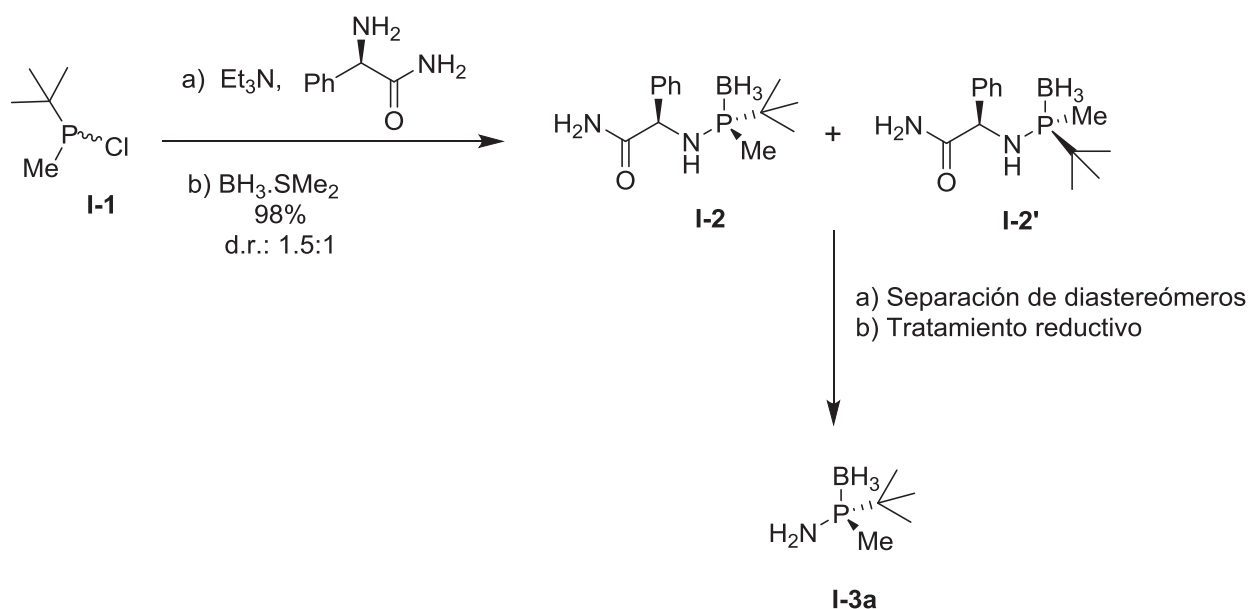


Figura 1.3. “Diagrama de cuadrantes” de complejos ligando-metal.

Una de las líneas de trabajo en nuestro grupo de investigación es la síntesis de fosfinas quirales. Uno de los proyectos más recientes fue diseñar y sintetizar ligandos con quiralidad en el átomo de fósforo. Se estudiaron diversas metodologías para obtener estos sintones *P*-estereogénicos que nos permitieran posteriormente obtener ligandos quirales con relativa facilidad.

La síntesis del sintón **I-3a** (esquema 1.3) se llevó a cabo mediante una resolución cinética haciendo reaccionar cloro fosfinas racémicas con distintas aminas quirales dando lugar a una mezcla diastereomérica de aminofosfinas secundarias protegidas con borano (**I-2**, **I-2'**). La separación de los diastereómeros y la posterior ruptura reductiva con Li/NH₃ permitía obtener el sintón quiral deseado (**I-3a**). Las aminofosfinas primarias se utilizaron como fragmentos quirales en la preparación de ligandos PNP.^[12]

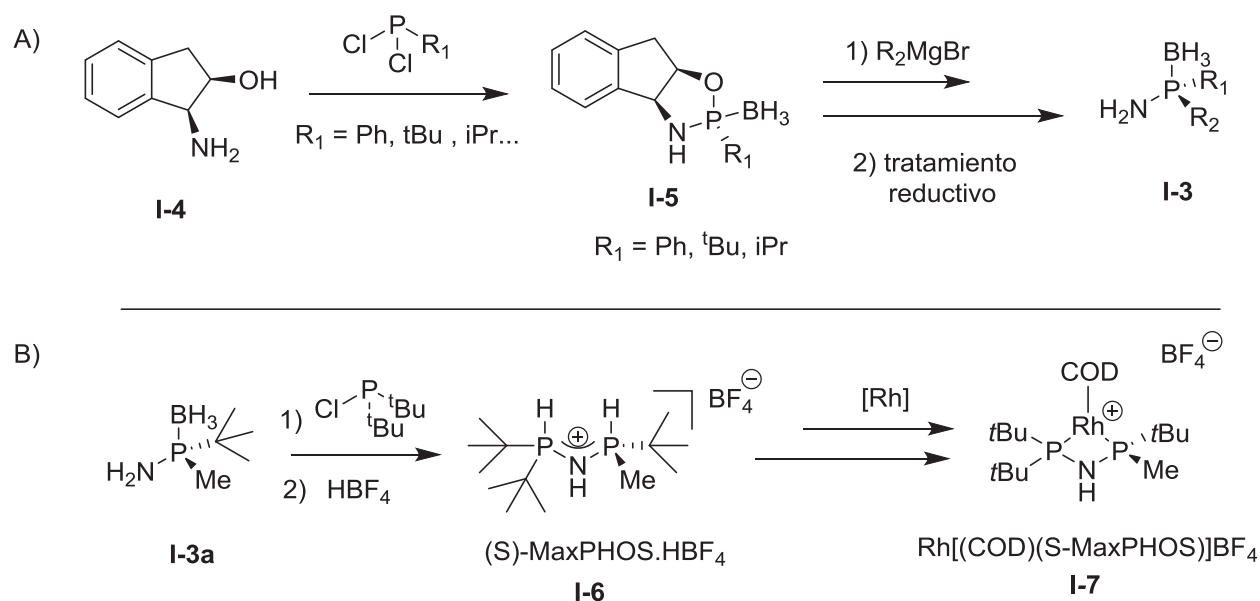


Esquema 1.3. Síntesis del sintón quiral **I-3a** vía resolución cinética.

Posteriormente se llevó a cabo la optimización del sintón quiral **I-3a** basada hasta la fecha en la separación de diastereómeros con un ratio de 1:1.5.^[13] Se desarrolló un método en el que esta aminofosfina primaria **I-3a** enantioméricamente pura se podía obtener a partir de la condensación de la *tert*-butildiclorofosfina con el *cis*-1-amino-2-indanol **I-4** (esquema 1.4) dando lugar a la formación de un anillo de cinco miembros con una elevada diastereoselectividad, donde el diastereómero mayoritario se obtiene fácilmente mediante cristalización.

La apertura del diastereómero mayoritario tipo **I-5**, se puede llevar a cabo con un excelente rendimiento y con una selectividad completa utilizando varios reactivos tipo Grignard. El posterior tratamiento reductivo permite obtener la aminofosfina pura **I-3** con

buenos rendimientos. Así, de un modo eficiente, el sintón quiral **I-3** se puede obtener para la posterior síntesis de ligandos con un elevado rendimiento y alta enantioselectividad.

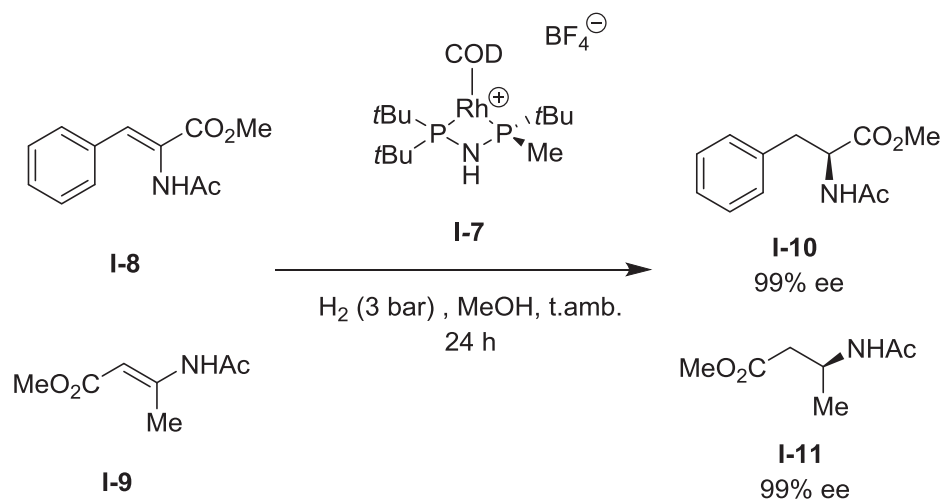


Esquema 1.4. a) síntesis del sintón quiral **I-3** vía intermedio heterocíclico. b) síntesis de la sal de MaxPHOS **I-6** y del complejo de rodio **I-7**.

A partir del sintón quiral **I-3** se han llevado a cabo distintas aminodifosfinas quirales en nuestro grupo de investigación. La mayor parte de estos compuestos se han sintetizado metilando previamente la amina primaria del compuesto **I-3** y formando posteriormente las aminodifosfinas mediante una reacción con clorofosfinas. La única excepción en la reactividad del sintón quiral en **I-3** como amina primaria, se observó al hacerlo reaccionar con la $(\text{tBu})_2\text{PCl}$, que presentaba una elevada congestión estérica. La posterior desprotección del grupo borano con HBF_4 dio lugar al compuesto **I-6**, denominado sal de MaxPHOS.^[12] Precisamente, este último paso de desprotección del grupo borano resultó infructuoso para la mayoría de aminodifosfinas sintetizadas siendo el compuesto **I-6** uno de los destacados.

En último lugar, se procedió con la formación de los complejos de rodio (I) y las aminodifosfinas correspondientes dando lugar al complejo **I-7** en el caso de la sal de MaxPHOS. Dado que este compuesto es un análogo del trichickenfootPHOS (TCFP) descrito por Hoge se decidió probarlo en catálisis asimétrica.

En nuestro grupo de investigación se realizó posteriormente una breve exploración del complejo **I-7** en la hidrogenación asimétrica de los sustratos modelo Z-MAC **I-8** y 2-(*E*)-metilacrilato **I-9** obteniendo en ambos casos excelentes excesos enantioméricos.



Esquema 1.5. Hidrogenación catalítica asimétrica con el complejo **I-7**.

Estos buenos resultados abrían la puerta a una exploración más detallada sobre la capacidad de hidrogenación del complejo **I-7** ante diversos tipos de sustratos. Así, el primer objetivo de la presente tesis doctoral consistió en ampliar el abanico de sustratos en la hidrogenación asimétrica para este nuevo catalizador sintetizado. En este sentido, nos centramos en buscar intermedios que dieran lugar a productos biológicamente activos.

El primer tipo de sustrato que decidimos analizar es la β -amino cetona **I-12** (ver figura 1.4), ya que este tipo de compuestos son útiles intermedios bifuncionales que pueden servir como precursores de *sin/anti*-1,3-amino alcoholes, γ -aril aminas y *sin/anti*-1,3-aminas.^[14,15] Otro tipo de compuesto que se escogió para hacer el estudio fue la *N*-(1-(5-fluoropiridin)-2-il)vinil)acetamida **I-13**, puesto que es un intermedio clave en inhibidores de JACK2 en el tratamiento contra el cáncer así como también un inhibidor de las tirosina quinasas.^[16,17]

Posteriormente, se decidió probar con otros sustratos de elevada dificultad como es el caso de las enaminas cíclicas **I-15**, **I-16** y **I-17**. Es conocida la dificultad que presenta obtener estos compuestos mediante la hidrogenación asimétrica con ligandos quirales, obteniendo normalmente bajas conversiones y moderados excesos enantioméricos. Cabe mencionar que las enaminas cíclicas presentan un gran interés farmacológico, como es por ejemplo el caso del fármaco rotigotina (derivado del sustrato **I-16**), un agonista transdermal de la dopamina aplicado en el tratamiento contra el Parkinson.^[18]

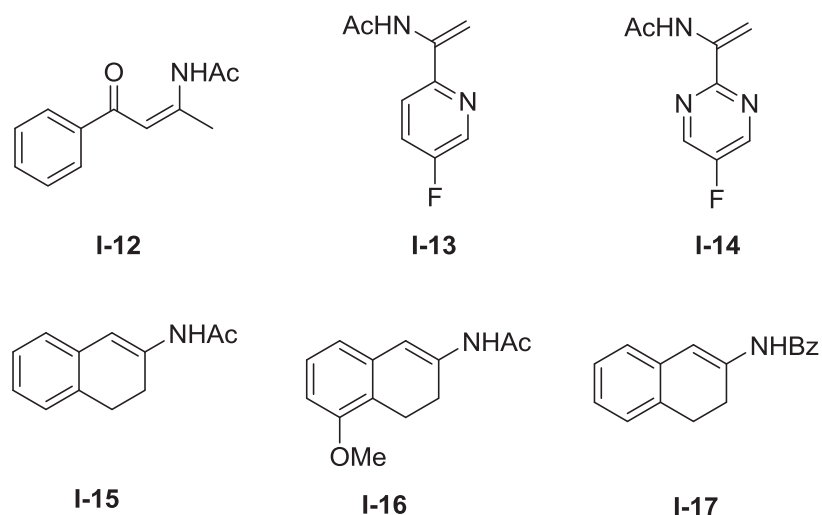
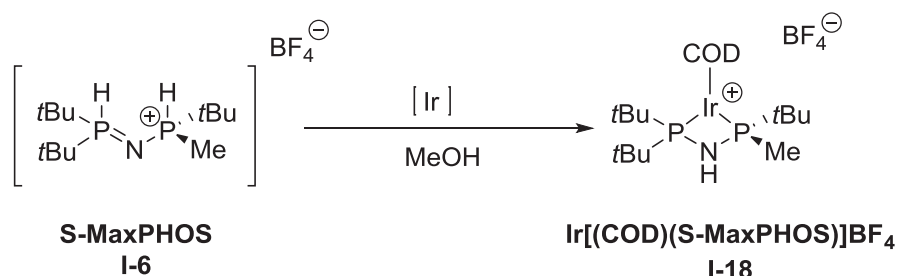


Figura 1.4. Sustratos seleccionados para la hidrogenación asimétrica con el complejo I-7.

Primer objetivo

Ampliar el alcance del catalizador $\text{Rh}[(\text{COD})(\text{MaxPHOS})]\text{BF}_4$ I-7 en la reacción de hidrogenación asimétrica en sustratos que den lugar a productos con interés farmacológico.

Una vez sintetizado el compuesto de rodio (I) con la difosfina **S-MaxPHOS** I-6 coordinada y explorar su reactividad, se pensó en preparar otros compuestos metálicos con la misma aminodifosfina. En nuestro grupo de investigación y, en colaboración con el doctor Arnald Grabulosa (Facultad de Química de la Universidad de Barcelona), se han sintetizado recientemente complejos con distintos metales como rutenio o paladio y la difosfina **S-MaxPHOS** I-6, obteniendo sus estructuras por difracción de rayos-X.^[19] Así pues, se pensó en coordinar la difosfina **S-MaxPHOS** I-6 en este caso con iridio como metal y aplicar el compuesto en catálisis asimétrica.



Esquema 1.6. Metodología planteada para la obtención del $\text{Ir}[(\text{COD})(\text{MaxPHOS})]\text{BF}_4$ I-18.

En la última década se ha incrementado el uso de compuestos de iridio con distintos ligandos en el campo de la hidrogenación asimétrica, logrando cada vez mejores resultados.^[20] Estos compuestos se han aplicado principalmente a sustratos no activados (o no funcionalizados) como olefinas, donde la hidrogenación con rodio no permite reducir u obtener los productos finales deseados con elevada pureza óptica. Además, aunque en menor medida, los complejos de iridio también han demostrado un gran potencial en la hidrogenación de enlaces C=N (tales como iminas cíclicas o acíclicas), donde muy pocos catalizadores han manifestado una eficacia significativa. En los últimos años se ha ampliado el estudio a sustratos tales como fosfonatos vinílicos, ésteres fosfínicos de enol o sustratos heteroaromáticos que den lugar a productos de un gran interés farmacológico.

Así pues, se planteó un estudio de hidrogenación con los siguientes sustratos: quinolinas, enamidas, iminas con distintas funcionalizaciones y olefinas tri-sustituidas con grupo polar adyacente (ver figura 1.5). El uso de aditivos se muestra como un parámetro clave para obtener conversiones completas y purezas ópticas elevadas en el caso de las iminas.

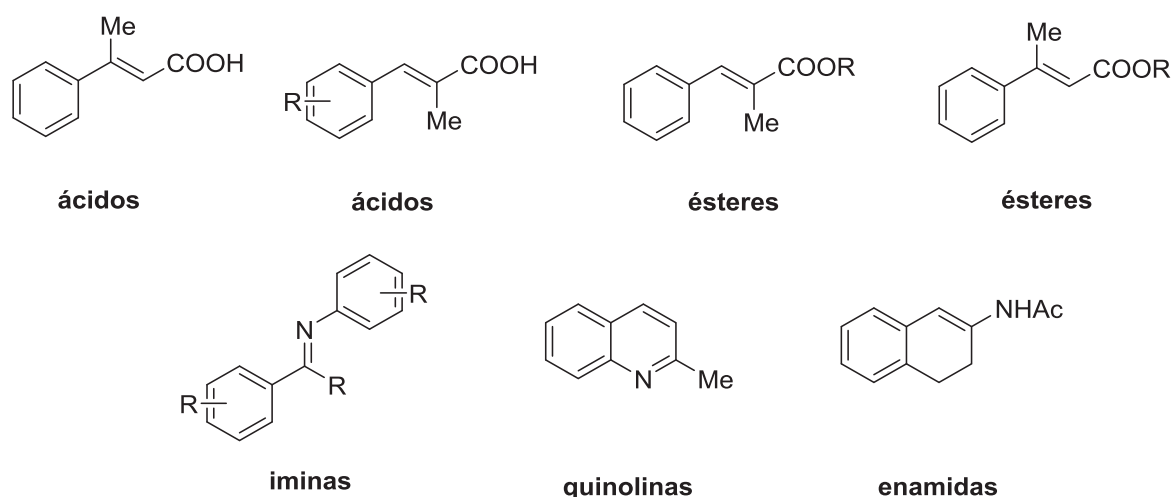
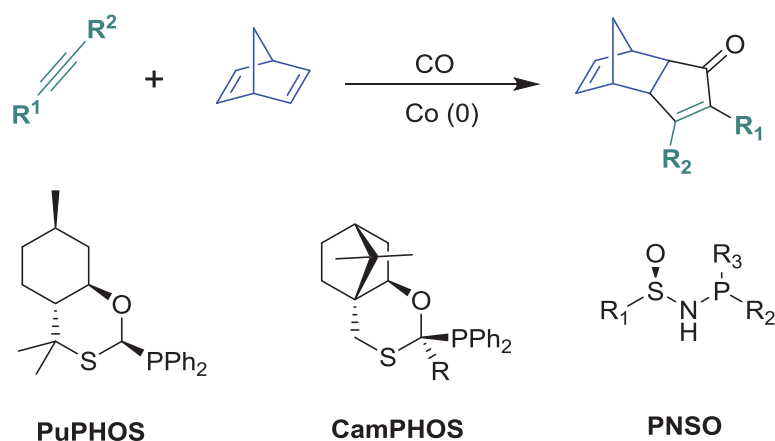


Figura 1.5 Patrones de sustratos seleccionados para la hidrogenación asimétrica con el compuesto $\text{Ir}[(\text{COD})(\text{MaxPHOS})]\text{BF}_4$ I-18.

Segundo objetivo

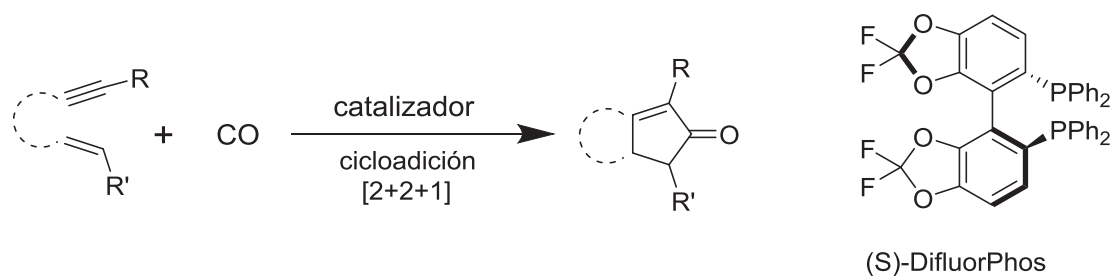
Síntesis de compuestos de iridio con el complejo $\text{Ir}[(\text{COD})(\text{MaxPHOS})]\text{BF}_4$ I-18 y evaluación de su reactividad así como su estabilidad. Finalmente, examinar el alcance de estos complejos en la hidrogenación asimétrica de enlaces C=N y C=C.

Además de los ligandos quirales *P*-estereogénicos, nuestro grupo de investigación tiene una larga trayectoria en el campo de los ligandos quirales tanto *S* como *C* estereogénicos, dando lugar a ligandos tales como el CamPHOS,^[21] PuPHOS^[22] o más recientemente la familia de ligandos PNSO (ver esquema 1.7).^[23,24] Todos estos ligandos han sido empleados con éxito en la reacción de Pauson-Khand intermolecular obteniendo elevadas enantioselectividades.



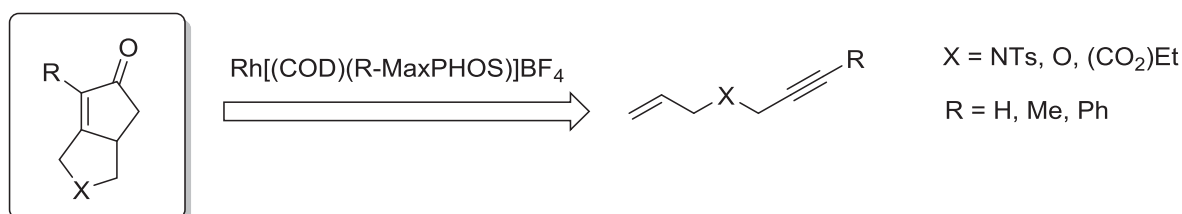
Esquema 1.7. Reacción de Pauson-Khand intermolecular promovida por cobalto con los ligandos sintetizados en nuestro grupo de investigación.

En el año 2000 se llevó a cabo la primera reacción de Pauson-Khand intramolecular catalizada por rodio.^[25] Se probaron distintas difosfinas quirales tales como (*S*)-Binap, (-)-Diop, (-)-ChiralPHOS, (*R,R*)-NorPHOS, (-)-Me-DuPHOS y (-)-BinaPHOS) y los mejores resultados se obtuvieron con la difosfina (*S*)-BINAP con rendimientos sobre el 80% y excesos enantioméricos alrededor del 70% para el caso de los eninos. Posteriormente se probaron otro tipo de difosfinas como los fosforamiditos pero únicamente se mejoraron los resultados iniciales para determinado tipo de sustratos. A lo largo de la última década se han mejorado los resultados iniciales obteniendo rendimientos cuantitativos y excesos enantioméricos de hasta el 99%. Probablemente la difosfina DifluorPHOS^[26] (ver esquema 1.8) es uno de los ligandos más eficientes junto al BINAP.



Esquema 1.8. Reacción de Pauson-Khand intramolecular catalizada por rodio juntamente con una de las difosfinas más eficientes empleadas en este sistema catalítico.

Hasta la fecha, todos los ligandos utilizados en reacciones Pauson-Khand, catalizadas por rodio descritas en la literatura son de tipo difosfina con atropisomería en el esqueleto carbonado (tipo BINAP o DifluorPHOS). Al no haber precedentes en la literatura de ligandos con simetría C_1 aplicados a esta reacción, nos planteamos una exploración de la reactividad del complejo $\text{Rh}[(\text{COD})(\text{MaxPHOS})]\text{BF}_4$ I-7 en la reacción intramolecular de Pauson-Khand de eninos con distintas funcionalizaciones.



Esquema 1.9. Formación de ciclopentenonas mediante la reacción de Pauson-Khand con el compuesto metálico $\text{Rh}[(\text{COD})(\text{MaxPHOS})]\text{BF}_4$ I-7.

Tercer objetivo

Evaluación de la reactividad del complejo $\text{Rh}[(\text{COD})(\text{MaxPHOS})]\text{BF}_4$ I-7 en la reacción intramolecular de Pauson-Khand de eninos.

El grupo de la profesora Elena Escubedo (Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona) estaba interesado en el estudio de los efectos biológicos de cada enantiómero del éxtasis, más conocido como MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina), en los receptores nicotínicos acetilcolina. Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos con el complejo $\text{Rh}[(\text{COD})(\text{MaxPHOS})]\text{BF}_4$ I-7 en la hidrogenación enantioselectiva catalizada por rodio, se decidió proyectar su utilidad en una síntesis asimétrica en la cual en pocas etapas y con la hidrogenación como etapa clave se pudiera obtener el producto final ópticamente puro. Por este motivo, se planteó la necesidad de una colaboración para una síntesis enantioselectiva de ambos enantiómeros.

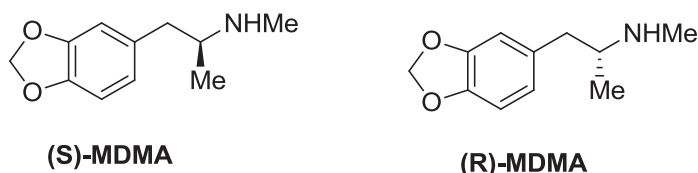
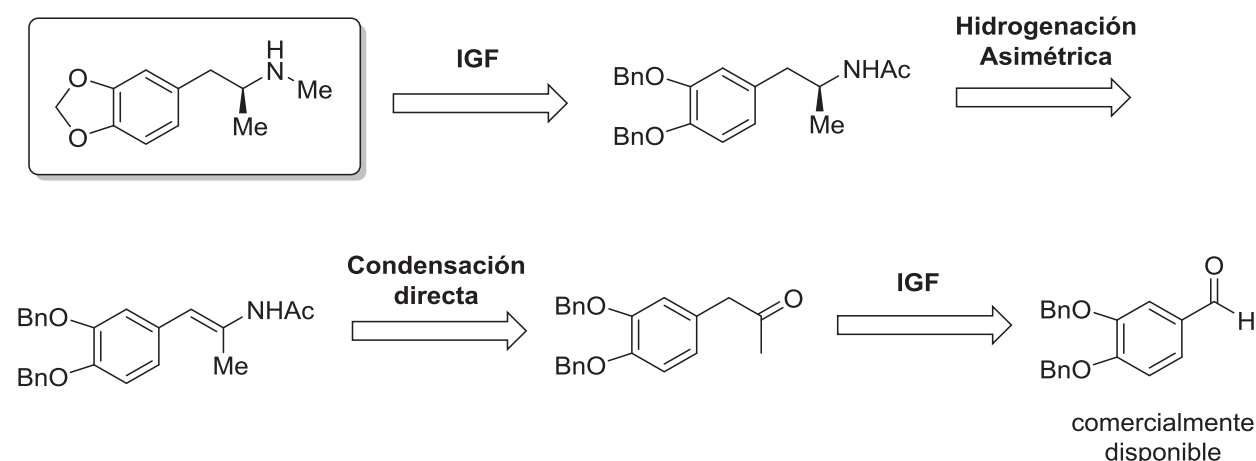


Figura 1.6. Enantiómeros del MDMA.

El propósito del estudio era analizar el efecto de cada uno de los enantiómeros del MDMA en su interacción con el $\alpha 4\beta 2$ nAChR para entender el papel de este receptor tanto en adicciones nicotínicas como psicoestimulantes. Además de comparar sus valores de interacción, también resultaba interesante estudiar la afinidad experimental de los dos enantiómeros con $\alpha 4\beta 2$ nAChR mediante ensayos de unión con radioligandos.

Diseñamos, por lo tanto, una síntesis de aminas quirales mediante la hidrogenación enantioselectiva de β -aril-enaminas catalizada por rodio con el complejo $\text{Rh}[(\text{COD})(\text{MaxPHOS})]\text{BF}_4$ I-7 (esquema 1.10).



Esquema 1.10. Análisis retrosintético planteado para la obtención de MDMA ópticamente puro mediante la reacción de hidrogenación asimétrica con el complejo $\text{Rh}[(\text{COD})(\text{MaxPHOS})]\text{BF}_4$ I-7.

Cuarto objetivo

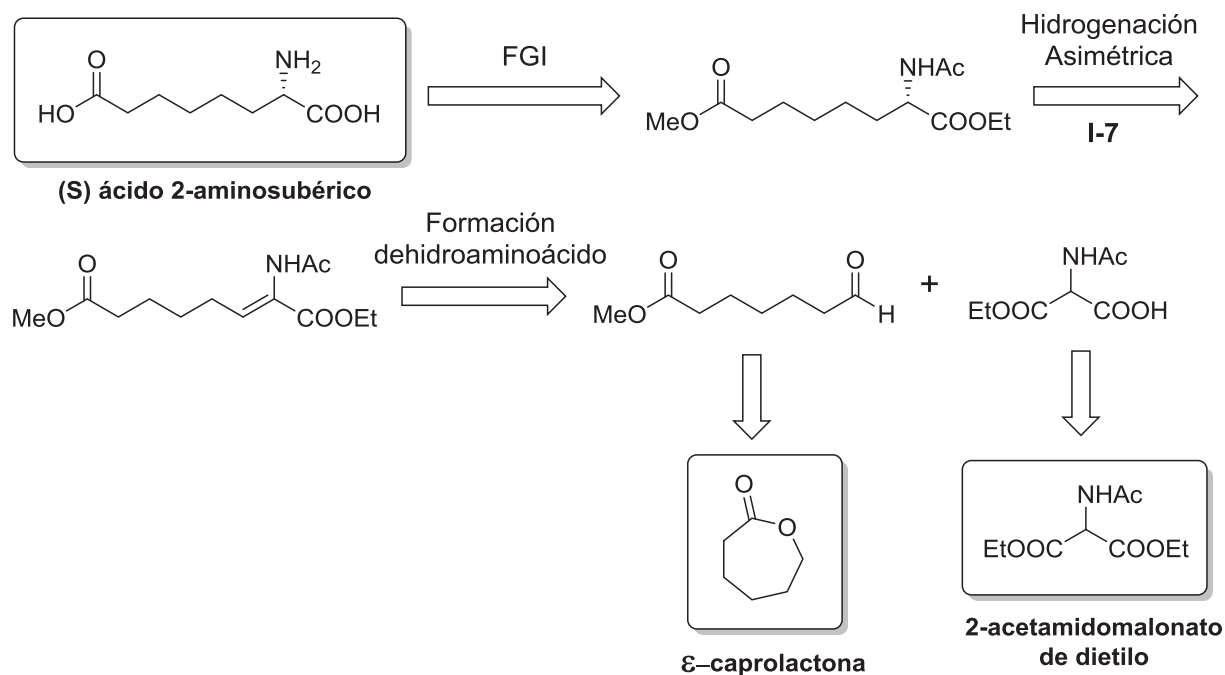
Llevar a cabo la síntesis enantioselectiva de MDMA mediante la reacción de hidrogenación asimétrica de β -arilenamidas para poder caracterizar la interacción de los dos enantiómeros del MDMA con el subtipo de receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$.

Los aminoácidos no naturales o modificados tienen una importancia creciente, pues a pesar de no ser componentes estructurales de las proteínas, sus aplicaciones biológicas y terapéuticas^[27,28] en la síntesis de fármacos^[29] (como parte estructural) y en la síntesis de péptidos^[30] (modificando las propiedades estéricas, conformacionales y electrónicas) son cada vez más frecuentes. En el marco del estudio de la hidrogenación asimétrica con

nuestro catalizador quiral **I-7**, se decidió extender esta metodología a otro tipo de compuestos que, a su vez, también dieran lugar a productos de interés farmacológico.

El ácido 2-aminosubérico se utiliza actualmente en la síntesis de análogos de péptidos bioactivos como la oxitocina^[31,32], vasopresina^[33], somatostatina^[34] o calcitonina^[35] como cadena metilénica metabólicamente estable en la sustitución de puentes disulfuro entre cisteínas. En 1976 se llevó a cabo un estudio introduciendo el aminosubérico en forma racémica en la secuencia sintética de la somatostatina en lugar del puente disulfuro entre cisteínas.^[34]

En concreto, pensamos que el ácido 2-aminosubérico se podría sintetizar a partir de la hidrogenación asimétrica del dehidroaminoácido correspondiente (ver esquema 1.11). Hasta la fecha, a pesar de haber una ruta asimétrica descrita para su síntesis a nivel de laboratorio, este aminoácido se sintetiza a escala comercial mediante un proceso de resolución enzimática. En definitiva y atendiendo a que este tipo de procesos no resultan atractivos desde el punto de vista de economía atómica, la hidrogenación asimétrica podría representar una metodología eficaz e interesante.



Esquema 1.11. Análisis retrosintético planteado para la obtención del ácido 2-aminosubérico mediante la hidrogenación asimétrica catalizada por rodio.

Por otro lado, una de las líneas abiertas en nuestro grupo de investigación es la síntesis de derivados de somatostatina. Esta hormona peptídica con estructura de tetradecapéptido cíclico, fue aislada del hipotálamo ovino en 1973 (ver figura 1.7).^[36,37]

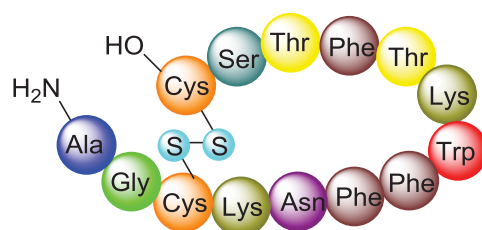


Figura 1.7. Somatostatina.

La actividad biológica de la somatostatina está relacionada por su unión a cinco receptores transmembrana específicos.^[38–40] Inicialmente se describió como un inhibidor de la liberación de la hormona del crecimiento pero, posteriormente, se detectó que presentaba una actividad reguladora de una amplia variedad de funciones fisiológicas en el hipotálamo, la glándula pituitaria anterior, el tracto gastrointestinal, el páncreas, la tiroides, los riñones y el sistema inmunitario. Asimismo, su distribución en varias regiones del cerebro y la médula espinal sugieren que tiene un papel en la neurotransmisión.^[41]

Pese a que su amplia funcionalidad le proporciona un importante papel en el tratamiento de numerosas enfermedades, el uso clínico de la somatostatina es limitado debido a un tiempo de vida media muy corto y la baja selectividad frente a varios receptores. A causa de esto, se están dedicando numerosos esfuerzos para el diseño de nuevos análogos más estables y selectivos.^[42–44]

En el trabajo realizado por Pablo Martín Gago en nuestro grupo de investigación se sintetizaron diversos análogos de somatostatina, introduciendo aminoácidos modificados en la secuencia sintética. Los análogos que presentaban mayor actividad eran los que presentaban una mesitilalanina (Msa) en posición 7 y D-Triptófano en posición 8.^[45]

En este sentido, nos planteamos el diseño y posterior síntesis de péptidos análogos de somatostatina mediante la introducción del ácido 2-aminosubérico en la cadena peptídica, manteniendo la Msa en posición 7 y el D-Trp en posición 8. Se pensó en sustituir el puente disulfuro por dicho aminoácido y formar de este modo el ciclo mediante un enlace amida. A pesar que este diseño de síntesis implica eliminar los dos primeros aminoácidos de la secuencia, no resulta un inconveniente, puesto que, estos dos residuos son los primeros en ser degradados por las proteasas. Por otro lado, quisimos también estudiar la importancia de la longitud de la cadena metilénica en este péptido cíclico. Así, se decidió sintetizar otro análogo peptídico mediante la introducción de un aminoácido natural comercialmente disponible (como el Fmoc-D-Glutámico) en lugar del ácido 2-aminosubérico y de este modo, poder comparar sus estructuras por RMN.

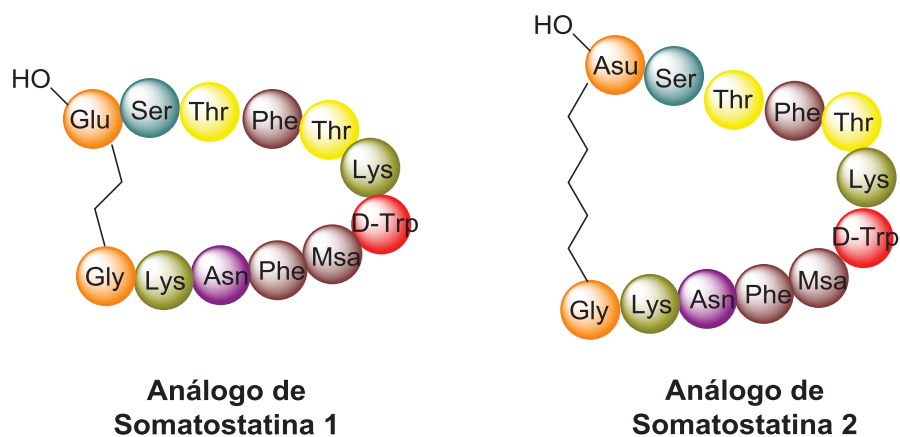


Figura 1.8. Estructura de los nuevos análogos con puentes metilénicos.

Quinto objetivo

Llevar a cabo la síntesis del ácido 2-aminosubérico mediante la reacción de hidrogenación asimétrica. Posteriormente, aplicar este aminoácido ópticamente puro a la síntesis de análogos de somatostatina.

1.2- Objetivos

- I) Ampliar el alcance del catalizador **Rh[(COD)(MaxPHOS)]BF₄ I-7** en la reacción de hidrogenación asimétrica en sustratos que den lugar a productos con interés farmacológico.
- II) Síntesis de compuestos de iridio con el complejo **Ir[(COD)(MaxPHOS)]BF₄ I-18** y evaluación de su reactividad así como su estabilidad. Finalmente, examinar el alcance de estos complejos en la hidrogenación asimétrica de enlaces C=N y C=C.
- III) Evaluación de la reactividad del complejo **Rh[(COD)(MaxPHOS)]BF₄ I-7** en la reacción intramolecular de Pauson-Khand de eninos.
- IV) Llevar a cabo una síntesis enantioselectiva de MDMA mediante la reacción de hidrogenación asimétrica de β-arilenamidas para poder caracterizar la interacción de los dos enantiómeros del MDMA con el subtipo de receptor nicotínico α4β2.
- V) Llevar a cabo la síntesis del ácido 2-aminosubérico mediante la reacción de hidrogenación asimétrica. Posteriormente, aplicar este aminoácido ópticamente puro a la síntesis de derivados de somatostatina.

1.3- Referencias.

- [1] P. Etayo, A. Vidal-Ferran, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 728–54.
- [2] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, *22*, 1445–1446.
- [3] W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1999–2007.
- [4] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, *1*, 10–11.
- [5] D. J. Darensbourg, D. Drew, J. A. Froeiich, P. Pino, H. C. Clark, W. J. Jacobs, D. E. Hendriksen, W. B. Perry, L. J. Todd, D. L. Cronin, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952.
- [6] H. B. Kagan, T. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429–6433.
- [7] M. J. Burk, J. E. Feaster, W. a. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125–10138.
- [8] M. J. Burk, M. F. Gross, J. P. Martinez, N. Carolina, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9375–9376.
- [9] T. Imamoto, J. Watanabe, Y. Wada, H. Masuda, H. Yamada, H. Tsuruta, R. Material, D. Laboratories, R. V October, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635–1636.
- [10] G. Hoge, H.-P. Wu, W. S. Kissel, D. a Pflum, D. J. Greene, J. Bao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5966–7.
- [11] I. D. Gridnev, T. Imamoto, G. Hoge, M. Kouchi, H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2560–2572.
- [12] M. Revés, C. Ferrer, T. León, S. Doran, P. Etayo, A. Vidal-Ferran, A. Riera, X. Verdaguer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 9452–5.
- [13] T. Leon, A. Riera, X. Verdaguer, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 5740–5743.
- [14] H. Geng, W. Zhang, J. Chen, G. Hou, L. Zhou, Y. Zou, W. Wu, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 6052–4.
- [15] H. Geng, K. Huang, T. Sun, W. Li, X. Zhang, L. Zhou, W. Wu, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 332–4.
- [16] K. Thress, T. Macintyre, H. Wang, D. Whitston, Z.-Y. Liu, E. Hoffmann, T. Wang, J. L. Brown, K. Webster, C. Omer, et al., *Mol. Cancer Ther.* **2009**, *8*, 1818–27.
- [17] S. Ioannidis, M. L. Lamb, T. Wang, L. Almeida, M. H. Block, A. M. Davies, B. Peng, M. Su, H.-J. Zhang, E. Hoffmann, et al., *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 262–76.
- [18] M. Y. Splinter, *Ann. Pharmacother.* **2007**, *41*, 285–95.
- [19] A. Grabulosa, S. Doran, G. Brandariz, G. Muller, J. Benet-Buchholz, A. Riera, X. Verdaguer, *Organometallics* **2014**, *33*, 692–701.
- [20] N. Fleury-Brégeot, V. de la Fuente, S. Castillón, C. Claver, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1346–1371.

- [21] A. Lledó, J. Solà, X. Verdaguer, A. Riera, M. A. Maestro, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2121–2128.
- [22] X. Verdaguer, A. Lledó, C. López-Mosquera, M. A. Maestro, M. a Pericàs, A. Riera, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8053–61.
- [23] M. Revés, A. Riera, X. Verdaguer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 29, 4446–4453.
- [24] J. Solà, M. Revés, A. Riera, X. Verdaguer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, 46, 5020–3.
- [25] N. Jeong, B. K. Sung, Y. K. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6771–6772.
- [26] D. E. Kim, C. Choi, I. S. Kim, S. Jeulin, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, N. Jeong, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1999–2006.
- [27] J. E. Rivier, J. Porter, C. L. Rivier, M. Perrin, A. Corrigan, W. A. Hook, R. P. Siraganian, W. W. Vale, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1846–51.
- [28] L. Cheng, C. A. Goodwin, M. F. Schully, V. V. Kakkar, G. Claeson, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3364–3369.
- [29] S. Kukolja, S. E. Draheim, J. L. Pfeil, R. D. G. Cooper, B. J. Graves, R. E. Holmes, D. A. Neel, G. W. Huffman, J. A. Webber, M. D. Kinnick, et al., *J. Med. Chem.* **1985**, 1, 1886–1896.
- [30] T. Hohsaka, M. Sisido, *Biopolymers.* **2002**, 809–815.
- [31] K. Jost, J. Rudinger, *Chem. Commun. (Camb).* **1967**, 32, 1229–1241.
- [32] K. Jost, F. Sorm, *Chem. Commun. (Camb).* **1971**, 36, 234–245.
- [33] S. Hase, T. Morikawa, S. Sakakibara, *Experientia* **1969**, 25, 1239–1240.
- [34] D.F. Veber; R. G. Strachan; S. J. Bergstrand; F. W. Holly; C. F. Homnick; R. Hirschmann; M. Torchiana; R. Saperstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2367–2369.
- [35] T. Morikawa, E. Munekata, S. Sakakibara, T. Noda, M. Otani, *Experientia* **1976**, 32, 1104–1106.
- [36] P. Brazeau, W. Vale, R. Burgus, N. Ling, M. Butcher, J. Rivier, R. Guillemin, *Science.* **1973**, 179, 77–79.
- [37] R. Burgus, N. Ling, M. Butcher, R. Guillemin, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1973**, 70, 684–8.
- [38] Y. Yamada, S. R. Post, K. Wang, H. S. Tager, G. I. Bell, S. Seino, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, 89, 251–5.
- [39] K. Raynor, a M. O'Carroll, H. Kong, K. Yasuda, L. C. Mahan, G. I. Bell, T. Reisine, *Mol. Pharmacol.* **1993**, 44, 385–92.
- [40] T. Reisine, G. I. Bell, *Endocr. Rev.* **1995**, 16, 427–442.
- [41] J. Epelbaum, *Prog. Neurobiol.* **1986**, 27, 63–100.
- [42] M. Afargan, E. T. Janson, G. Gelerman, R. Rosenfeld, O. Ziv, O. Karpov, a Wolf, M. Bracha, D. Shohat, G. Liapakis, et al., *Endocrinology* **2001**, 142, 477–86.

- [43] R. Z. Cai, B. Szoke, R. Lu, D. Fu, T. W. Redding, a V Schally, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1986**, *83*, 1896–900.
- [44] T. J. Gillespie, a Erenberg, S. Kim, J. Dong, J. E. Taylor, V. Hau, T. P. Davis, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, *285*, 95–104.
- [45] P. Martín-Gago, M. Gomez-Caminals, R. Ramón, X. Verdaguer, P. Martin-Malpartida, E. Aragón, J. Fernández-Carneado, B. Ponsati, P. López-Ruiz, M. A. Cortes, et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 1820–5.

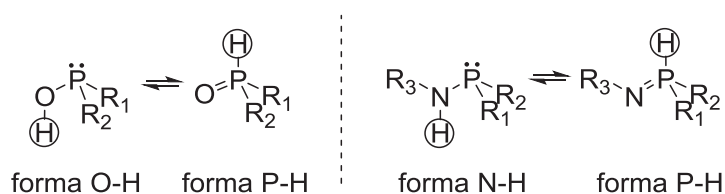
2

Síntesis de aminas quirales mediante hidrogenación enantioselectiva catalizada por rodio

2.1- Introducción	25
2.2- Antecedentes	28
2.3- Síntesis de complejos de rodio	38
2.4- Estudio de la velocidad de hidrogenación	44
2.5- Hidrogenación asimétrica de <i>N</i> -acil-enamidas	49
2.6- Resumen de los sustratos hidrogenados	59
2.7- Conclusiones	60
2.8- Referencias	62

2.1- Introducción

La preparación de fosfinas *P*-estereogénicas ha contribuido al desarrollo de numerosos procesos en catálisis asimétrica. En concreto, las alquifosfinas *P*-estereogénicas han demostrado una gran eficacia en la hidrogenación asimétrica juntamente con otros procesos industriales relevantes.^[1-5] Una de las desventajas más comunes que presenta esta clase de compuestos es su tendencia a oxidarse cuando son expuestos al aire, necesitando así una estricta atmósfera de nitrógeno.^[6] Los óxidos de fosfina secundarios *P*-estereogénicos (SPOs) y los iminofosforanos secundarios *P*-estereogénicos (SIPs) no presentan esta limitación ya que tienen un equilibrio tautomérico entre el iminofosforano pentavalente y el correspondiente aminofosfano (ver esquema 2.1).^[7-10] El equilibrio está mayoritariamente desplazado hacia su forma de P^V, lo cual hace a los SPOs y a los SIPs estables a la oxidación. Sin embargo, cuando actúa como ligando su modo de coordinación más habitual es como P^{III}. En nuestro grupo de investigación así como en otros trabajos publicados, se ha demostrado que los SIPs son configuracionalmente estables debido al tautomerismo PH/NH y que los SIPS *P*-estereogénicos son pre-ligandos valiosos en catálisis asimétrica.^[11-13]

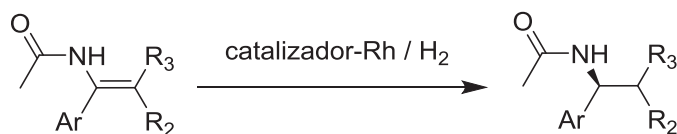


Esquema 2.1. Tautomerismo del óxido de fosfina secundario SPO_s (izquierda) y tautomerismo de los iminofosforanos SPI_s (derecha).

Como se ha comentado en el capítulo 1, en nuestro grupo de investigación se llevó a cabo la síntesis del ligando MaxPHOS con una estructura PNP y posteriormente se aplicó en catálisis asimétrica.^[14,15] En concreto, se utilizó en la reacción de hidrogenación catalítica asimétrica de dos sustratos modelo obteniendo conversiones completas y purezas ópticas excelentes. La hidrogenación catalítica asimétrica de dobles enlaces catalizada por rodio es una herramienta sintética muy poderosa en la industria farmacéutica, utilizada en la síntesis de intermedios quirales para la fabricación de fármacos.^[16-18]

Un tipo importante de compuestos orgánicos que pueden ser sintetizados mediante esta vía sintética son las aminas quirales. La hidrogenación asimétrica de enaminas catalizada por complejos metálicos de transición que contienen ligandos quirales ha representado uno de los métodos más eficientes y convenientes para la preparación de este tipo de compuestos (ver esquema 2.2). La dificultad que presenta su síntesis hace que esta ruta sintética sea muy interesante desde el punto de vista de su economía atómica.

Introducir un fragmento nitrogenado en un intermedio avanzado de reacción, mediante un procedimiento simple y preferiblemente en una única etapa con buena quimio-, regio-, diastereo- y enantioselectividad, resulta todavía un reto.



Esquema 2.2. Hidrogenación enantioselectiva de *N*-acil-enamidas catalizada por rodio.

Los alcaloides naturales presentan en su estructura aminas secundarias o terciarias enmascaradas en muchas ocasiones como amidas y este hecho hace que la hidrogenación asimétrica de enamidas sea de gran relevancia para su síntesis. Además, numerosos fármacos (utilizados en tratamientos para la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal etc.) contienen en su estructura fragmentos nitrogenados. La obtención de estos fragmentos quirales a partir de la hidrogenación asimétrica de *N*-acil-enaminas representa pues una estrategia eficaz para obtener estos intermedios clave de un modo enantioselectivo en una única etapa de reacción. En la figura 2.1, se muestran los distintos tipos de *N*-acil-enaminas susceptibles de ser hidrogenados enantioselectivamente.

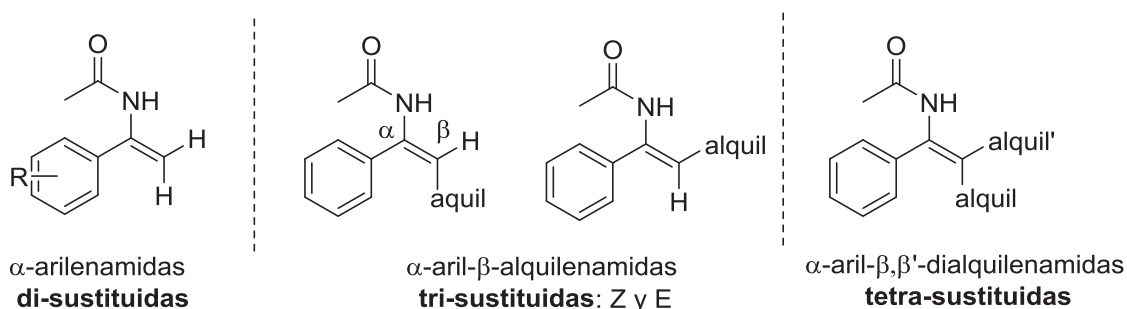
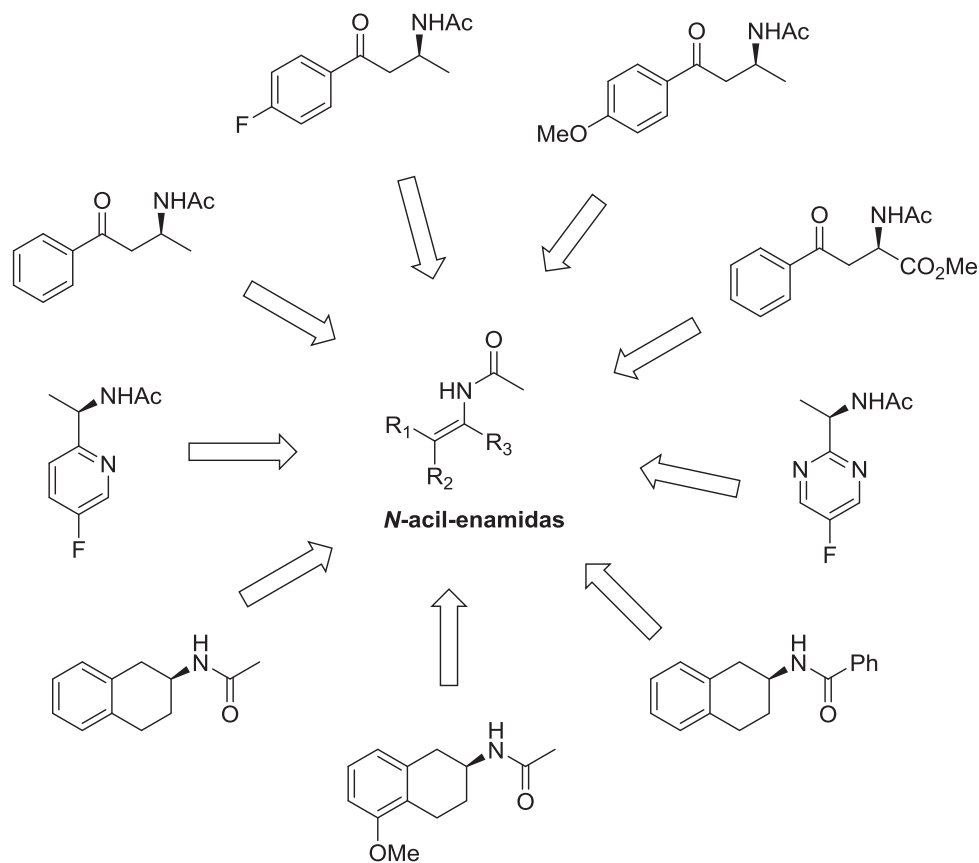


Figura 2.1. Distintas categorías de *N*-acil-enamidas.

En nuestro grupo de investigación estábamos interesados en buscar intermedios quirales de moléculas biológicamente activas que pudieran ser sintetizados mediante la hidrogenación enantioselectiva de *N*-acil-enamidas. Los catalizadores de rodio con ligandos mono o difosfina (también con rutenio e iridio en muchos casos) son capaces de hidrogenar enantioselectivamente una amplia galería de *N*-acil-enaminas. Sin embargo, todavía existen diversos ejemplos que implican una dificultad conocida.

Así, algunos de los compuestos que corresponden a este tipo de sustratos son las β -cetoenamidas, las α -heteroaril-enamidas y las enamidas endocíclicas tri-sustituidas dando lugar todos ellos a importantes productos farmacéuticos (explicado en el siguiente apartado de antecedentes).

Por lo tanto, decidimos aplicar el complejo $\text{Rh}[(\text{COD})(\text{MaxPHOS})]\text{BF}_4$ en la hidrogenación asimétrica de varios sustratos seleccionados con distintas funcionalizaciones y ver si podían reducirse con una conversión completa y una elevada pureza óptica (ver esquema 2.3).

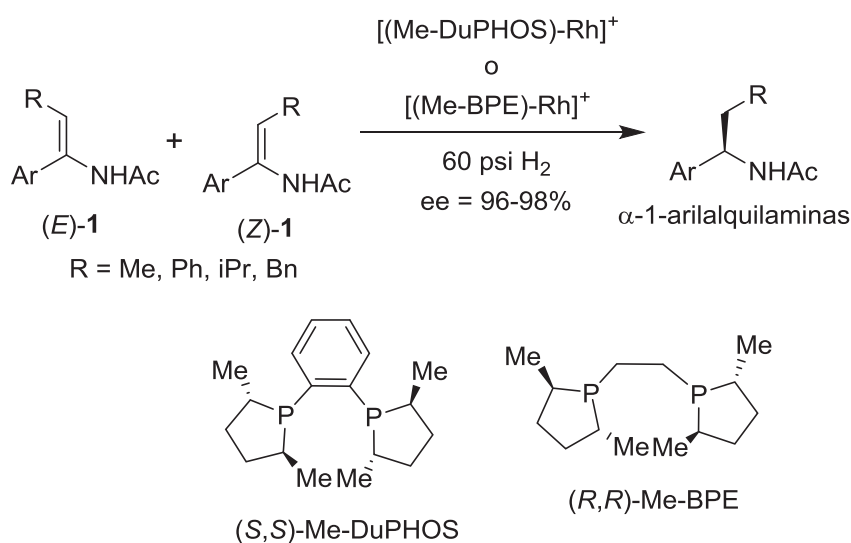


Esquema 2.3. N-acil-enamidas seleccionadas para el estudio de hidrogenación con $\text{Rh}[(\text{COD})(\text{MaxPHOS})]\text{BF}_4$

2.2- Antecedentes

2.2.1- Hidrogenación Asimétrica de *N*-acil-enaminas

La primera hidrogenación enantioselectiva de *N*-acil-enaminas fue publicada en 1972 por Kagan y Dang con un complejo de rodio (I) y el ligando DIOP obteniendo un 78% de ee.^[19] Posteriormente, Noyori aplicó un complejo de rutenio con el ligando BINAP y mejoró sustancialmente el ee llegando a un 99%.^[20] Sin embargo, únicamente pudo hidrogenar el isómero *Z*, dejando el isómero *E* sin reaccionar. Diez años más tarde, Burk y colaboradores^[21] aplicaron nuevos catalizadores, empleando rodio como metal, juntamente con los ligandos Me-DuPHOS y Me-BPE en la hidrogenación asimétrica de mezclas de isómeros *Z/E* de *N*-acil- α -aril-enamidas con sustituyente en posición β obteniendo excesos enantioméricos muy elevados (ver esquema 2.4). Este hecho demostró que ambos isómeros podían ser reducidos sin necesidad de una separación previa. A partir de ese momento, diversos ligandos quirales con difosfinas catalizados por complejos de rodio (I) mostraron una elevada eficiencia reduciendo *N*-acil-enaminas.

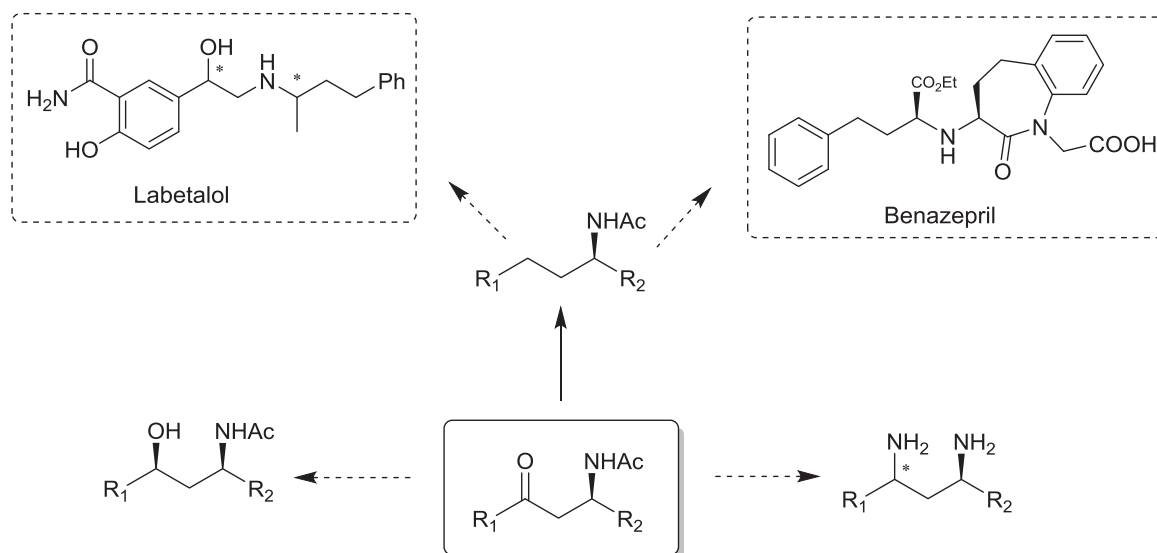


Esquema 2.4. Hidrogenación de *N*-acil- α -aril-enamidas con sustituyentes en posición β .

En el año 2002, Zhou y colaboradores^[22] publicaron el primer ejemplo de hidrogenación enantioselectiva de *N*-acil-enaminas catalizadas por rodio con ligandos fosfina monodentados obteniendo excesos enantioméricos parecidos e incluso superiores a las difosfinas en algunos sustratos. Desde ese momento, varios ligandos monodentados con fósforo fueron desarrollados con distintas cadenas carbonadas y aplicados satisfactoriamente en la hidrogenación enantioselectiva de *N*-acil-enaminas.

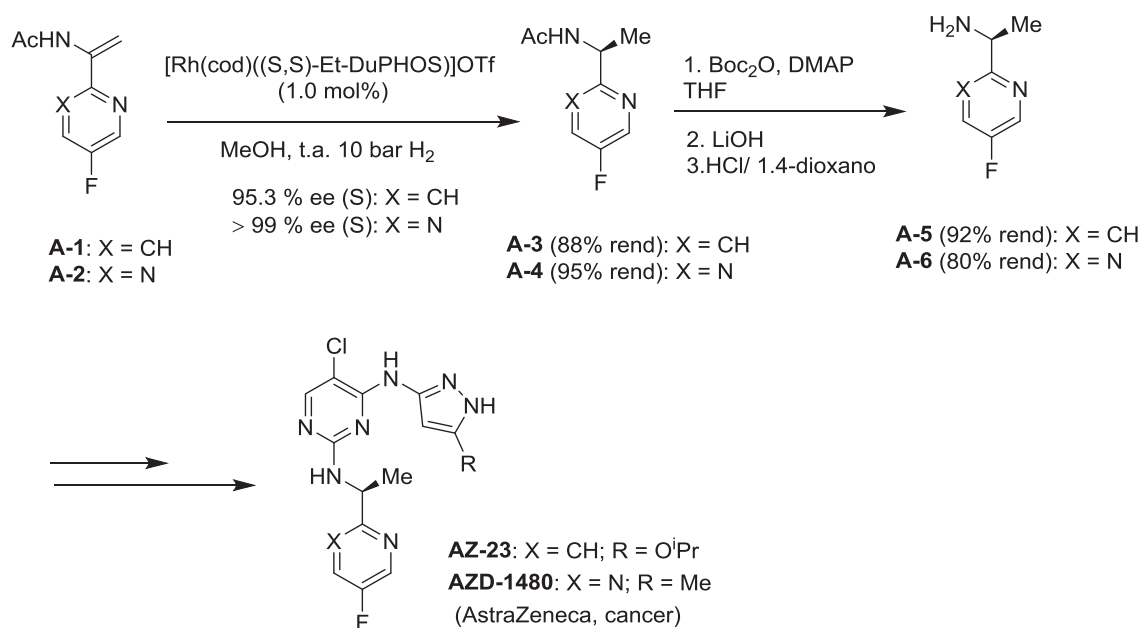
Como se ha comentado en el apartado anterior, uno de los ejemplos que representan más dificultad son las β -cetoenamidas (ver esquema 2.5). Zhang y colaboradores publicaron en el año 2011 la primera síntesis de este tipo de compuestos mediante la hidrogenación asimétrica catalizada de nuevo por complejos de rodio (I).^[3,23] Diversos ligandos muy eficientes fueron aplicados en su hidrogenación pero sólo el ligando DuanPHOS mostró una elevada reactividad y enantioselectividad. Cabe mencionar que con ligandos tales como el Me-DuPHOS, Et-DuPHOS, TunePHOS o BINAP difícilmente se obtenía conversión en la reacción.

La β -aminocetona es un intermedio bifuncional clave para la síntesis de varias moléculas biológicamente activas (ver esquema 2.5). Por ejemplo, algunos productos farmacéuticos importantes son el Labetalol (utilizado en el tratamiento para la hipertensión arterial) y el benazepril (utilizado para la insuficiencia cardíaca y renal).



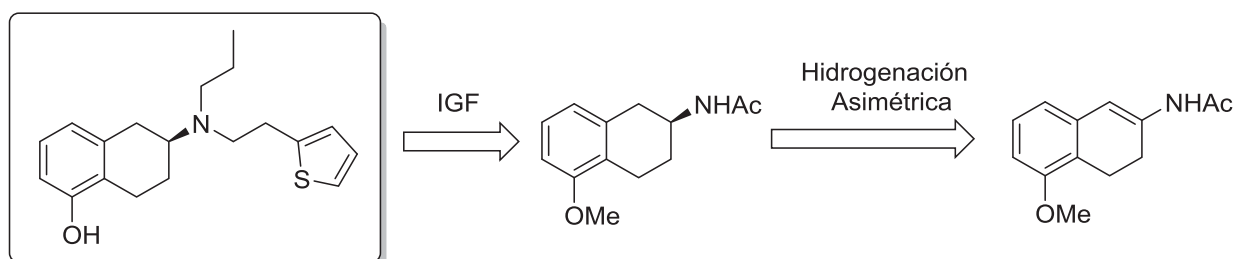
Esquema 2.5. Aplicaciones potenciales de β -aminocetonas ópticamente puras.

Otro de los compuestos con interés farmacológico son las α -heteroaril-enamidas. Wang y colaboradores publicaron en el año 2008 una nueva síntesis para este tipo de compuestos mediante la hidrogenación asimétrica catalizada por un complejo de rodio (I) con el ligando DuPHOS (ver esquema 2.6).^[24] Estos intermedios claves permiten sintetizar con elevada pureza óptica dos fármacos en fases clínicas: el AZ-23, un inhibidor de las tirosina Quinasas biodisponible de forma oral, y el AZD1480, un potente inhibidor de la JACK2 indicado en el tratamiento de la mielofibrosis. Los estudios realizados por investigadores de AstraZeneca, mostraron, tanto en estudios *in vitro* como *in vivo* una mayor selectividad frente a otros compuestos.^[25,26]



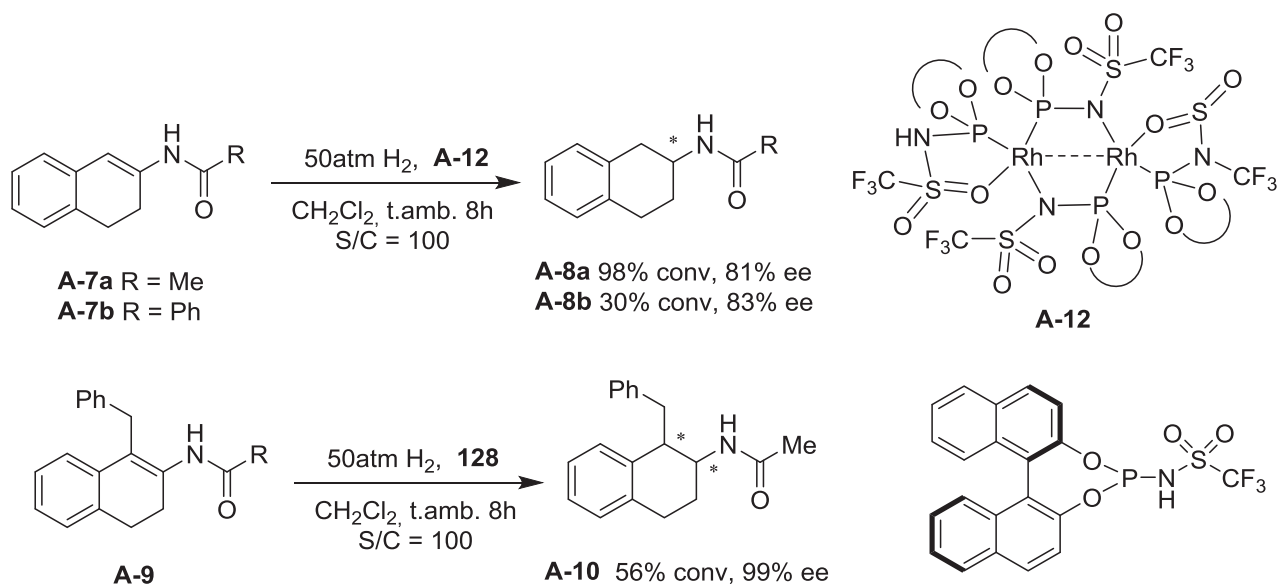
Esquema 2.6. Aproximación sintética a Trk y Jack2 mediante los inhibidores AZ-23 y AZD1480.

Las enamidas endocíclicas tri-sustituidas representan una estructura común en el esqueleto de varios fármacos. Uno de los ejemplos más citados es el rotigotina, un agonista transdermal de la dopamina que se utiliza en el tratamiento del cáncer (ver esquema 2.7).^[27]



Esquema 2.7. Análisis retrosintético del fármaco rotigotina.

Actualmente en la literatura aparecen escasos catalizadores empleando rodio como metal capaces de hidrogenar este tipo de compuestos con óptimos resultados^[28–30] (sí existen, sin embargo, ejemplos descritos con rutenio^[31–33]). El primer ejemplo destacado se publicó en el año 2009, cuando Reek y colaboradores sintetizaron un catalizador de rodio quiral dinuclear unido con dos fosforamiditos aniónicos. Este catalizador **A-12**, de tipo sulfonamida, permitía obtener elevadas purzas ópticas (ver esquema 2.8).^[34]

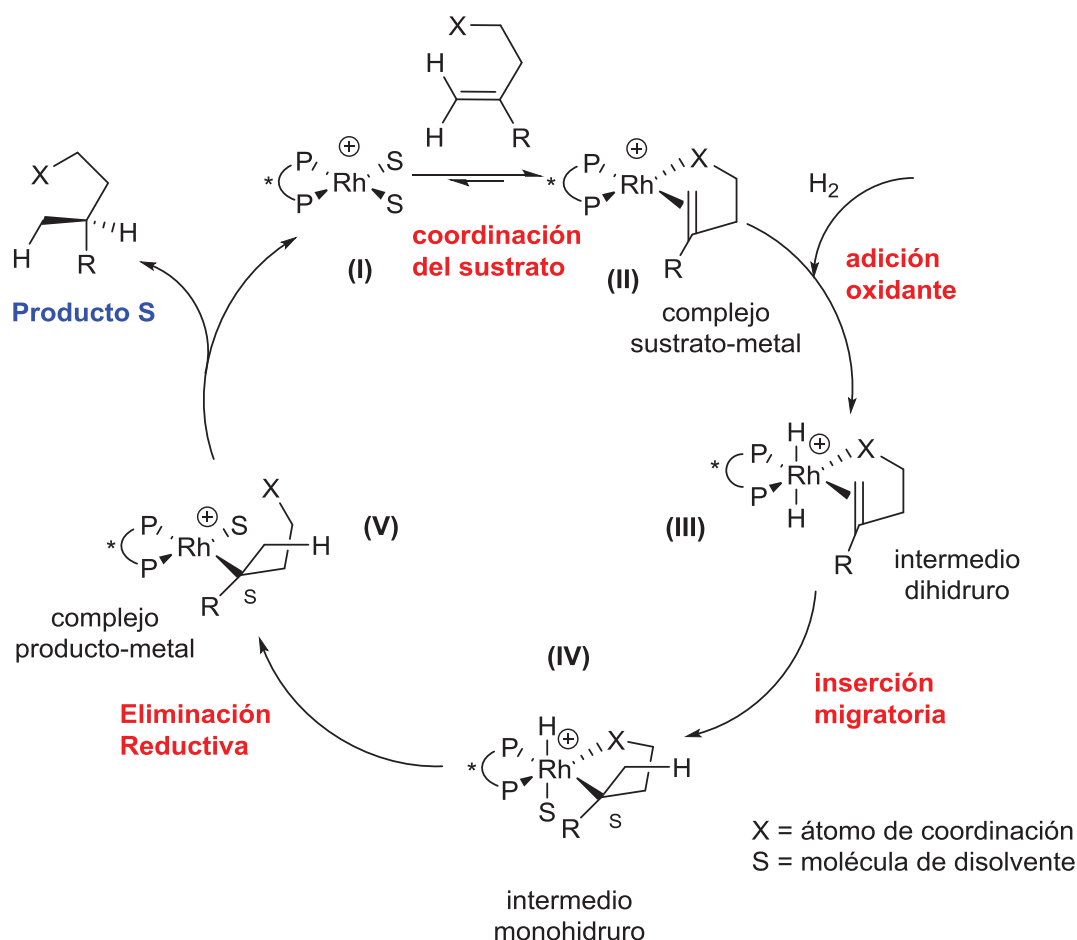


Esquema 2.8. Hidrogenación asimétrica de *N*-acil-enamidas cíclicas.

2.2.2- Mecanismo de la Hidrogenación Asimétrica catalizada por rodio

El mecanismo de hidrogenación asimétrica catalizada por rodio ha sido estudiado en detalle durante las últimas tres décadas incluyendo el ciclo catalítico y la etapa clave en el origen de la enantioselectividad. Después de la caracterización del complejo de dihidruro, formado después de la adición oxidante de H₂ al catalizador de Wilkinson, se postuló obtener intermedios similares en la hidrogenación catalizada por rodio. No obstante, no se observaron complejos de hidruro en las primeras pruebas realizadas mediante complejos de rodio catiónicos con ligandos diarilalquifosfina con simetría C₂. Paralelamente, sí se pudieron caracterizar complejos catiónicos de 16 electrones en los cuales una o dos moléculas de disolvente estaban unidas al átomo de rodio (complejo solvatado (I) en el esquema 2.9).

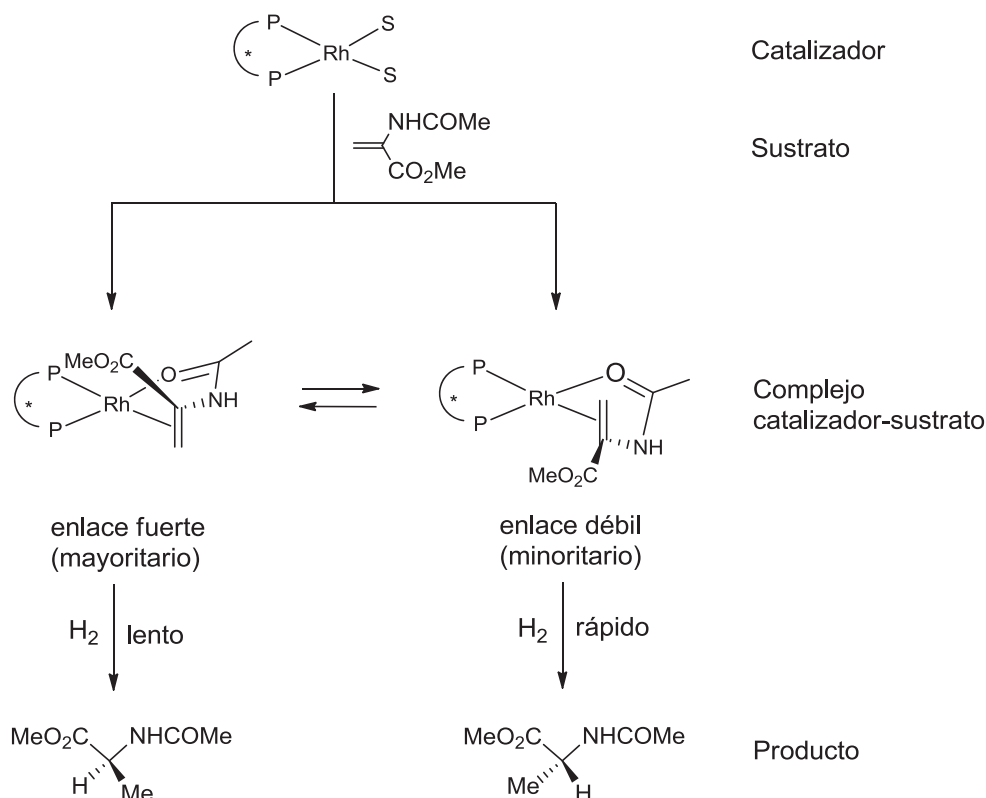
Halpern y Brown propusieron el primer mecanismo aceptado en la hidrogenación asimétrica catalizada por rodio conocido como “unsaturated mechanism”, donde la coordinación del sustrato tiene lugar antes de la adición oxidante de hidrógeno (esquema 2.9).



Esquema 2.9. Mecanismo de la hidrogenación asimétrica propuesto por Halpern y Brown.

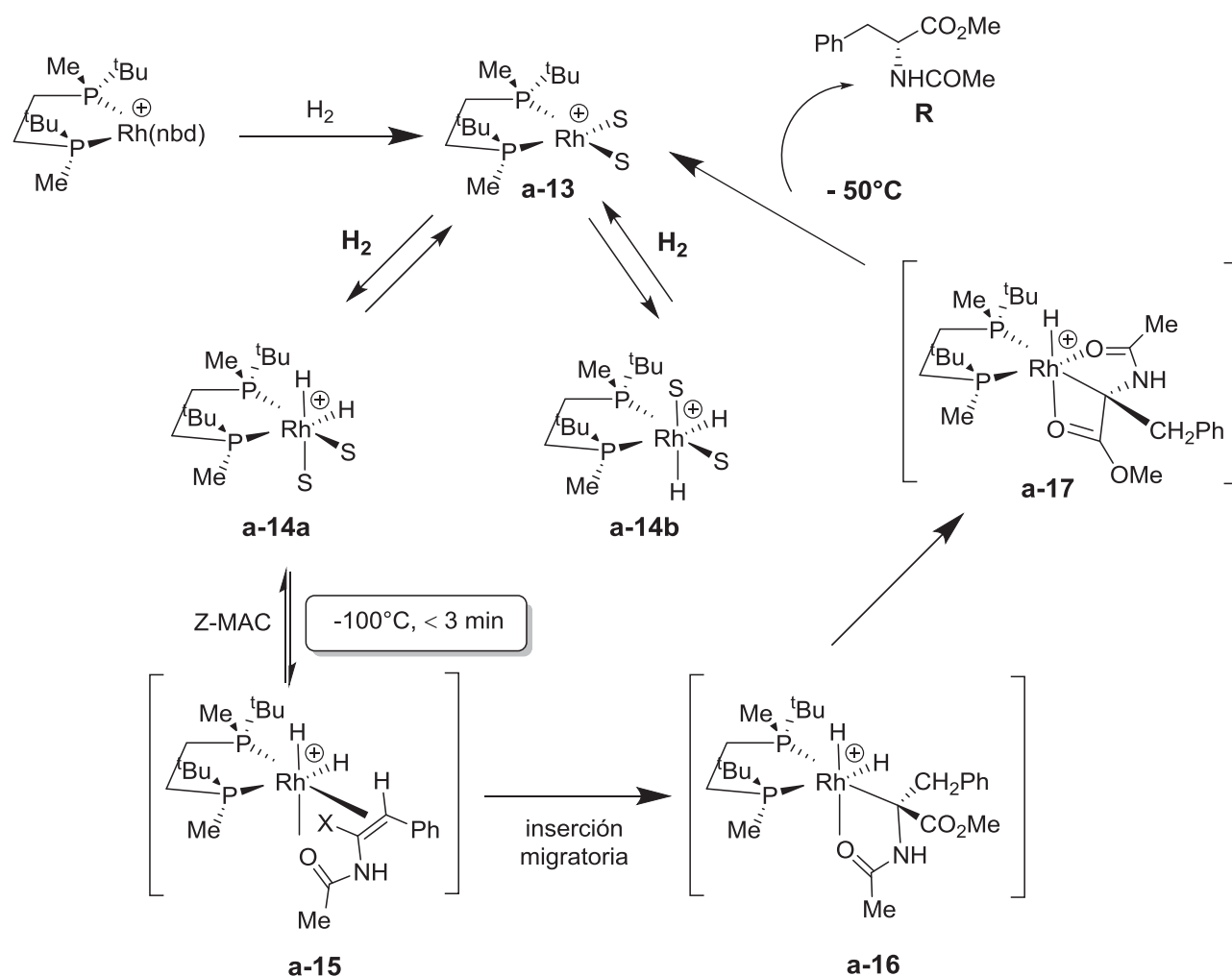
El complejo solvatado, formado por la hidrogenación del pre-catalizador, reacciona con el sustrato proquiral generando dos especies diastereoméricas sustrato-metal con una selectividad elevada (esquema 2.10). La estereoselectividad de la reacción es debida a la diferente reactividad de estos complejos sustrato-metal planocuartados diastereoméricos con el hidrógeno. La mayor reactividad del diastereómero minoritario es la que marcará la estereoquímica del producto final. Por consiguiente, la adición oxidante de hidrógeno al complejo sustrato-metal es irreversible y, además, indicará la enantioselectividad de la reacción. Este mecanismo fue considerado como único y distinto al de otros mecanismos en procesos catalíticos asimétricos.

El desarrollo de nuevas fosfinas ricas en electrones y, su posterior aplicación en la hidrogenación asimétrica catalizada por rodio de diversos dehidroaminoácidos y enamidas obteniendo casi perfectas enantioselectividades, impulsó a considerar nuevas opciones respecto al mecanismo de la reacción.



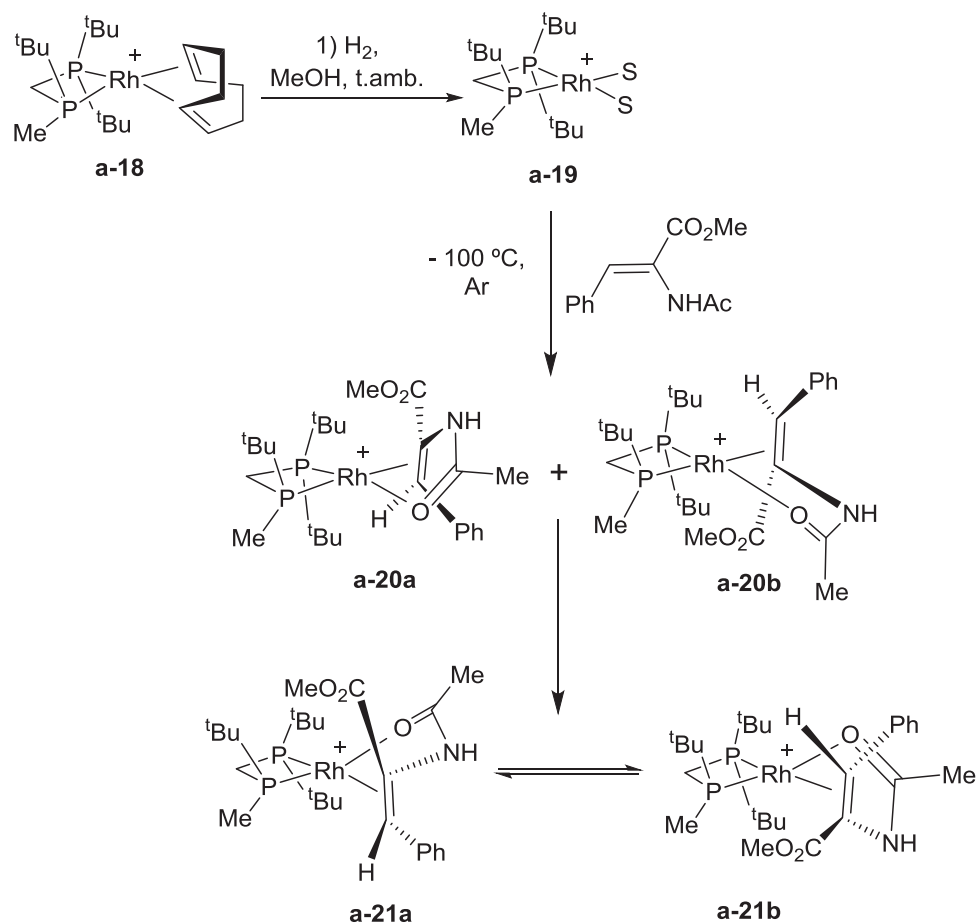
Esquema 2.10. Mecanismo de la hidrogenación asimétrica con coordinación del sustrato previa a la adición oxidante de hidrógeno.

En el año 2000 Gridnev y colaboradores llevaron a cabo un estudio del mecanismo de la reacción con el complejo $[\text{Rh}(\text{tBu-BisP}^*)(\text{nbd})]\text{BF}_4$ y pudieron aislar y caracterizar complejos dihidruro **a-14a** y **a-14b**, haciendo reaccionar el complejo solvatado **a-13** con hidrógeno a -90°C (ver esquema 2.11).^[35] Estos complejos dihidruro se hicieron reaccionar incluso a más baja temperatura (-100°C) con el sustrato Z-MAC y se observó la formación de un complejo octaédrico dihidruro **a-15** coordinado con el sustrato, el cual evoluciona con una inserción migratoria para dar el compuesto **a-16**. Finalmente, una eliminación reductiva es capaz de proporcionar el producto final con un 99% de pureza óptica. Este mecanismo, donde la coordinación de sustrato tiene lugar después de la adición oxidante de H_2 , se conoce como “dihydride mechanism”. Los mismos autores postularon que la etapa clave que determina la enantioselectividad de la reacción se establecía en la inserción migratoria ya que todos los intermedios anteriores están en equilibrio. Una vez aislados y caracterizados estos complejos dihidruros, el camino mediante el “dihydride mechanism” fue considerado una alternativa viable respecto al “unsaturated mechanism”.^[36]



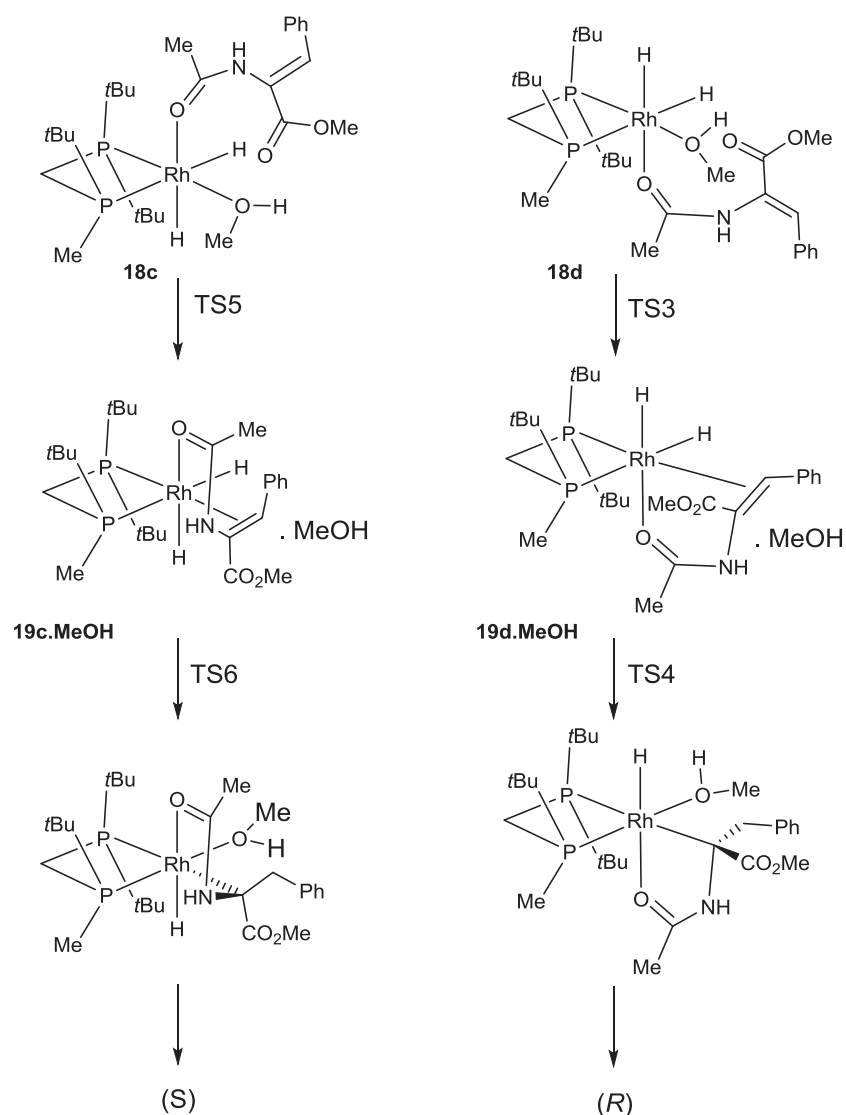
Esquema 2.11. Reacción del complejo solvatado **a-13** con el sustrato Z-MAC y los correspondientes complejos formados.

El descubrimiento de nuevos complejos dihidruro dio pie a continuar realizando estudios sobre el proceso que origina la enantioselectividad en los distintos complejos del ciclo catalítico. En el año 2008, Gridnev, Imamoto y Hoge llevaron a cabo un estudio detallado del mecanismo de la hidrogenación asimétrica catalizada por rodio con el ligando TrichickenfootPHOS (ver esquema 2.12).^[37] El primer experimento que realizaron fue hidrogenar el complejo TCFP y hacerlo reaccionar con el sustrato Z-MAC a baja temperatura. De los cuatro productos que se formaron como mezclas de equilibrio ligando-sustrato planocuatros, vieron que dos de ellos eran los más estables y correspondían a los que la olefina estaba coordinada por el costado del *P*-estereogénico (**a-21a** y **a-21b**). Después de la investigación, la primera conclusión importante que confirmaron los estudios computacionales es que la mitad no quiral del catalizador no contribuye en el proceso catalítico ya que la aproximación de la olefina está del todo bloqueada por ese lado (esquema 2.12).



Esquema 2.12. Reacción del complejo solvatado **a-19** con el sustrato Z-MAC y los correspondientes complejos formados.

Como segundo experimento se emprendieron estudios a baja temperatura con las dos especies más estables (**a-21a** y **a-21b**). Estos estudios a baja temperatura de mezclas de equilibrio entre estos dos compuestos plano-cuadrados conducían siempre al mismo enantiómero con elevada selectividad (supuestamente el complejo ligando-sustrato coordinado por la cara *re* debería dar el enantiómero S, mientras que el complejo ligando-sustrato coordinado por la cara *si* debería dar el R). Este hecho juntamente con las elevadas barreras de activación en la etapa de adición oxidante a complejos plano-cuadrados indicaba que el origen de la enantioselectividad ocurría en una etapa posterior de la reacción. Estudios computacionales indicaron que la adición oxidante de hidrógeno no tiene lugar sobre especies plano-cuadradas ligando-sustrato, sino sobre especies octaédricas no queladas donde el sustrato queda unido al metal únicamente por el grupo carboxiamida. Los cálculos realizados a nivel de DFT del sistema catalítico real con una molécula de metanol muestran que la selectividad se genera durante la formación del complejo octaédrico, que precede a la inserción migratoria irreversible de la olefina (TS3 vs TS5) y favorece el quelato **19d.MeOH** (ver esquema 2.13).



Esquema 2.13. Caminos alternativos para la asociación y la inserción migratoria.

El diagrama energético calculado por Imamoto y colaboradores muestra que la barrera de activación más baja en la etapa de asociación es la que transcurre a través de TS3. Aparentemente, esta diferencia energética entre TS3 y TS5 es la causante de la enantioselectividad, puesto que las barreras de activación en la etapa de inserción migratoria para los dos caminos son muy bajas y los correspondientes estados de transición TS4 y TS6 son prácticamente igual de estables (ver figura 2.2).

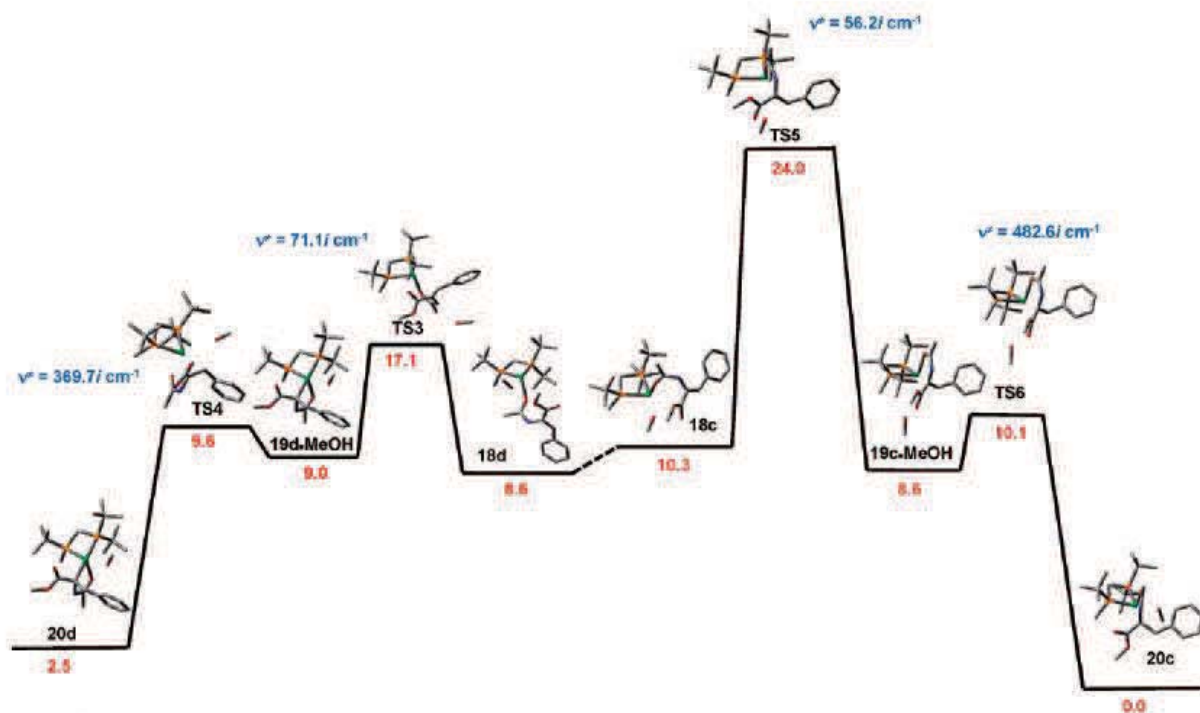


Figura 2.2. Diagrama energético calculado por Imamoto.

A partir de estos resultados, numerosos estudios computacionales y experimentales con di- o monofosfinas en complejos de rodio han aportado evidencias suficientes para creer que la selectividad tiene lugar en complejos de Rh (III) octaédricos en lugar de complejos de Rh (I) plano-cuadrados.^[38]

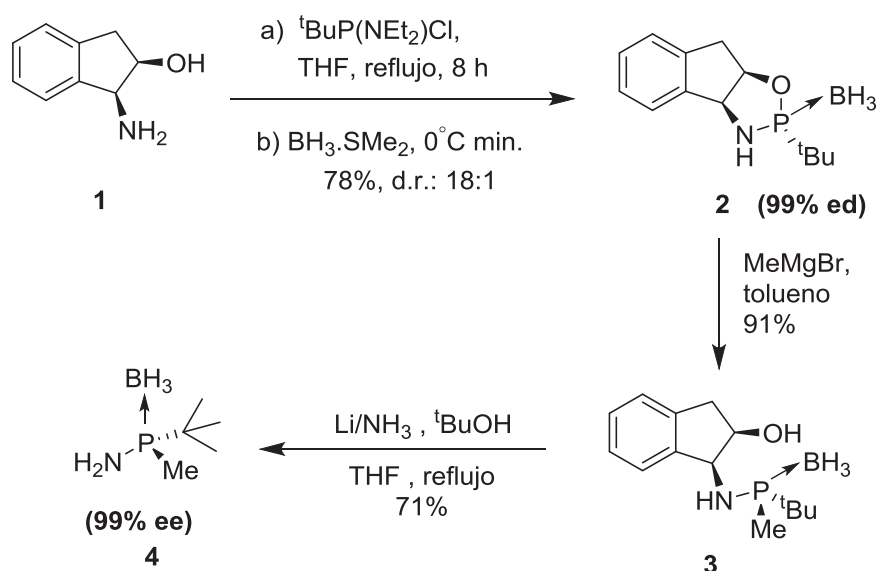
Recientemente, en el año 2014, estos estudios fueron ampliados por el mismo Imamoto y Gridnev, utilizando el complejo $[\text{Rh}((R,R)\text{-BenzP}^*)(\text{nbd})]\text{BF}_4$ con β -dehidroaminoácidos.^[39] Se postuló que para los (*E*)- β -dehidroaminoácidos la coordinación del sustrato no tiene lugar hasta una etapa avanzada del ciclo catalítico, donde se produce la inserción migratoria en complejos de Rh (III) octaédricos. Asimismo, los estudios computacionales y experimentales demuestran que en los (*Z*)- β -dehidroaminoácidos la diferencia de energías entre los dos posibles mecanismos es menor, lo que implica la competencia del “unsaturated mechanism”. Los autores concluyen que el hecho de que el “unsaturated mechanism” sea menos estereoselectivo explicaría el menor exceso enantiomérico obtenido para estos sustratos.

2.3- Síntesis de complejos de rodio

2.3.1- Síntesis del complejo $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{MaxPHOS})]\text{BF}_4$

El primer paso que se realizó fue la síntesis del complejo de rodio (I) con la difosfina MaxPHOS empleando la ruta sintética optimizada previamente en el grupo de investigación.^[15] La síntesis se empezó haciendo reaccionar el del *cis*-1-amino-2-indanol **1** con la *tert*-butil dietilaminoclorofosfina racémica en THF y se mantuvo a reflujo durante 8 horas (ver esquema 2.14). Una vez protegida la fosfina con borano, se obtuvo el producto deseado **2** con un 78% de rendimiento y con una diastereoselectividad de 18:1. Este producto resultó un sólido blanco y se pudo recrystalizar el diastereómero mayoritario mediante etanol en caliente.

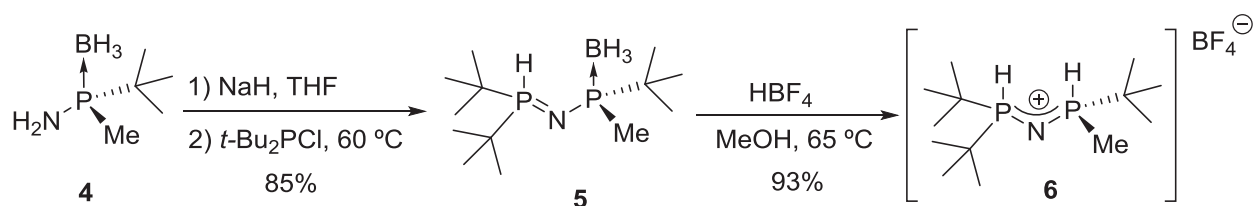
La apertura del oxazafosfolidina **2** se llevó a cabo con MeMgBr en tolueno calentando a 100°C durante 2 horas. En estas condiciones, se obtuvo el fosfino-alcohol **3** con un excelente rendimiento y con una selectividad de 96:1. El tratamiento reductivo del compuesto **3** con Li/NH₃ a -33°C en THF y *tert*-butanol durante 3 horas condujo a **4** con un 71% de rendimiento. Así, de un modo eficiente, el sintón quiral **4** se puede obtener para la posterior síntesis del ligando MaxPHOS con un elevado rendimiento y elevada pureza óptica.



Esquema 2.14. Síntesis de aminodifosfinas vía intermedio heterocíclico.

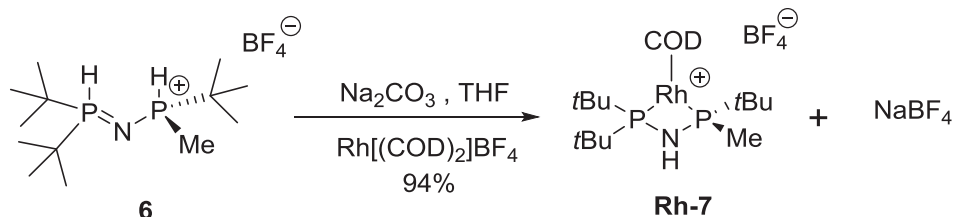
La desprotonación de **4** con NaH y la posterior adición de la *tert*-Bu₂PCl nos condujo al intermedio iminofosforano **5**, en el cual el equilibrio tautomérico está totalmente desplazado hacia su forma de P^V. La desprotección del grupo borano se llevó a cabo en un

medio fuertemente ácido con HBF_4 en metanol calentando a 65°C para obtener la sal de fosfonio **6** con un 79% de rendimiento (2 pasos). El equilibrio PH/NH en **6** hace que este compuesto sea estable al aire como pre-ligando de tipo fosfina (ver esquema 2.15).



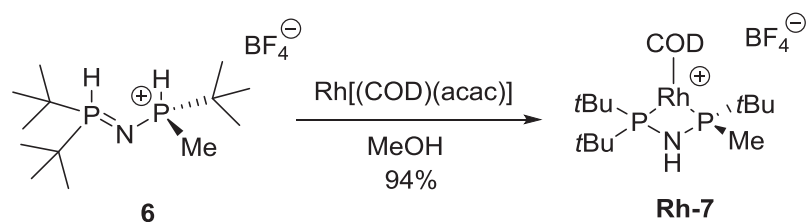
Esquema 2.15. Síntesis de la aminodifosfina **6** (sal de MaxPHOS).

La primera aproximación a la preparación del complejo de rodio **Rh-7** se llevó a cabo mediante la sal de fosfonio MaxPHOS.HBF_4 **6** y un equivalente de $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ con un equivalente de Na_2CO_3 en THF. El disolvente fue eliminado a presión reducida después de mantener la reacción en agitación durante 12 horas y el residuo resultante se suspendió en diclorometano y se filtró para eliminar las sales formadas. El filtrado se eliminó de nuevo a presión reducida y se obtuvo un sólido naranja que fue recristalizado posteriormente.



Esquema 2.16. Síntesis del complejo **Rh-7** con la aminodifosfina **6**.

A pesar del buen rendimiento obtenido mediante este procedimiento, la precipitación de diversas sales en el medio de reacción juntamente con el elevado precio del $\text{Rh}[(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ nos condujo a pensar en una alternativa para la formación del complejo **Rh-7**. La optimización de la ruta sintética se llevó a cabo con una especie de rodio más económica como el $\text{Rh}[(\text{COD})(\text{acac})]$, donde a su vez, el ligando acetilacetonato realizaba la función de base para desprotonar la sal de fosfonio. La reacción se efectuó con un equivalente de MaxPHOS.HBF_4 **6**, un equivalente de $\text{Rh}[(\text{COD})(\text{acac})]$ y utilizando metanol como disolvente (ver esquema 2.17). Esta metodología permitía obtener el complejo **Rh-7** de un modo más limpio y rápido y con rendimiento cuantitativo. Además, el contra-anión BF_4 presente en la sal de fosfonio es transferido al complejo final resultante **Rh-7**.



Esquema 2.17. Síntesis del complejo **Rh-7** con la aminodifosfina **6**.

En la introducción del presente trabajo de investigación se ha comentado la parecida similitud entre la difosfina **6** y la difosfina **TCFP** desarrollada por Hoge, cuya diferencia se halla en situar un átomo nitrógeno en lugar de un metileno entre los dos átomos de fósforo (ver figura 2.3). La evaluación de los efectos estéricos y electrónicos de cada difosfina en particular contribuyen a un mejor entendimiento de su estructura y actividad.

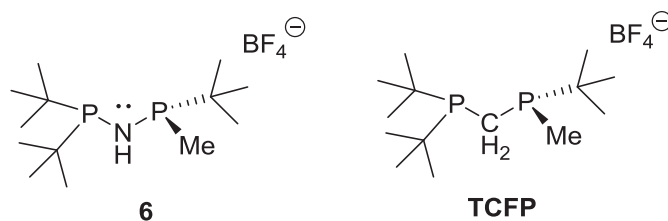


Figura 2.3. Aminodifosfina **6** y su análogo **TCFP**.

En la tesis de Sean Doran se realizó un estudio comparativo de la riqueza electrónica de ambas difosfinas preparando los complejos plano-cuadrados $[\text{Rh}(\text{MaxPHOS})(\text{CO})_2]\text{BF}_4$ y $[\text{Rh}(\text{TCFP})(\text{CO})_2]\text{BF}_4$ y midiendo las frecuencias stretching IR simétricas de los grupos CO coordinados a los ligandos (este método fue descrito por Tolman y otros grupos para cuantificar el carácter donador y aceptor de las fosfinas).^[40-42] Las frecuencias observadas para el complejo $[\text{Rh}(\text{MaxPHOS})(\text{CO})_2]\text{BF}_4$ (2091 cm^{-1}) fueron ligeramente superiores a las del complejo TCFP $[\text{Rh}(\text{TCFP})(\text{CO})_2]\text{BF}_4$ (2085 cm^{-1}), lo que indica un carácter del metal más rico en electrones en el caso del ligando **TCFP**. Se concluyó que el efecto inductivo del nitrógeno prevalece sobre el efecto resonante del par de electrones no enlazantes del nitrógeno y, por lo tanto, el cambio de un $-\text{CH}_2-$ por un grupo $-\text{NH}-$ da lugar a un ligando menos rico electrónicamente.

La síntesis de los complejos de rodio (I) **Rh-7** y su análogo sintetizado por Hoge **Rh-TCFP-8** a partir de las difosfinas **6** y **TCFP** permitió realizar un estudio comparativo en catálisis asimétrica (ver figura 2.4).

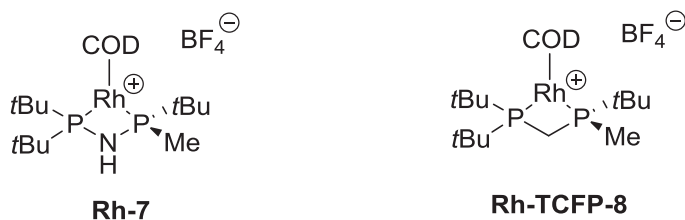


Figura 2.4. Catalizadores **Rh-7** y su correspondiente análogo **Rh-TCFP-8**.

2.3.2- Síntesis del complejo $\text{Rh}[(\text{COD})(\text{MaxPHOS})]\text{BAR}_F^-$

El efecto del contra-anión en la hidrogenación asimétrica catalizada por complejos de iridio ha resultado determinante para alcanzar elevadas purzas ópticas. Concretamente, los mejores resultados se han obtenido mediante el uso de tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato (BAR_F^-), un anión voluminoso, apolar y un coordinante extremadamente débil (ver figura 2.5). A pesar de que en las reacciones de hidrogenación catalizadas por rodio no se ha observado una influencia notoria en este sentido, quisimos evaluar en que medida afectaría el cambio de contra-anión al complejo **Rh-7**.

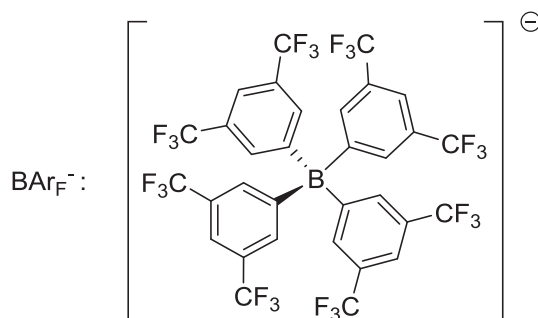
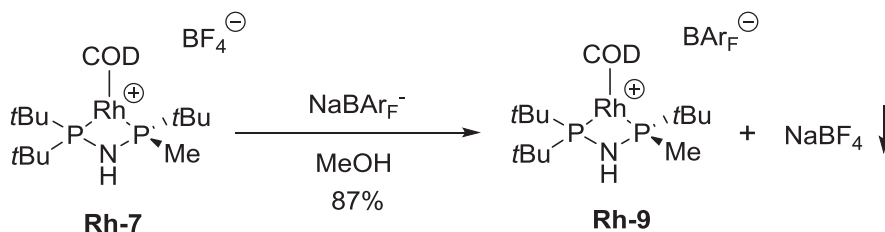


Figura 2.5. tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato (BAR_F^-)

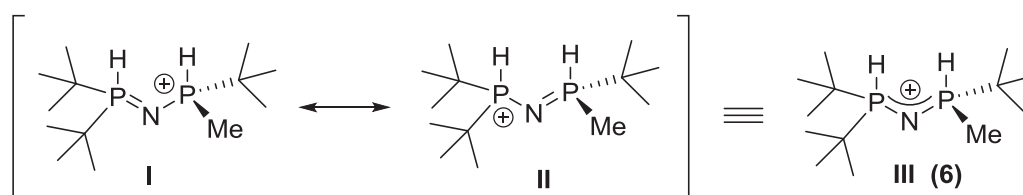
Para efectuar el cambio de contra-anión, se partió de un equivalente de **Rh-7** y se hizo reaccionar con un equivalente de NaBAR_F^- en diclorometano durante 2 horas. Pasado este tiempo, se filtró la reacción para eliminar el precipitado formado y, una vez evaporado el disolvente se obtuvo el complejo final **Rh-9**. Este compuesto se cristalizó en éter dietílico/heptano y se obtuvo un 87% de rendimiento (ver esquema 2.18).



Esquema 2.18. Síntesis del complejo **Rh-9**.

2.3.3- Estabilidad de la sal MaxPHOS.HBF₄, **6**

La sal de MaxPHOS **6** (esquema 2.19) presenta varias ventajas respecto a otras fosfinas no-protegidas ricas electrónicamente. **6** es un sólido cristalino estable al aire que puede ser almacenado indefinidamente sin la necesidad de una atmósfera de nitrógeno y sin apreciarse síntomas de descomposición tanto por ¹H-RMN como por ³¹P-RMN. Su equilibrio tautomérico PH-NH, totalmente desplazado hacia su forma de P^V, hace que esta sal no se oxide al aire libre. Por otro lado, resulta soluble en una variedad amplia de disolventes tales como: metanol, diclorometano o acetato de etilo.



Esquema 2.19. Formas resonantes de la sal de MaxPHOS.HBF₄, **6**.

Con la finalidad de analizar con más exactitud la estabilidad de la sal **6**, se decidió llevar a cabo un pequeño estudio que, por una parte, evaluara la velocidad de descomposición en solución acuosa y que, por otra, comprobara su nivel de acidez haciendo reaccionar **6** con dos bases distintas. La primera prueba se realizó en un tubo de RMN, donde se disolvió la sal de MaxPHOS **6** en CDCl₃ (sin desoxigenar) y se dejó durante un mes sin atmósfera de nitrógeno. Pasado este tiempo, no se observó descomposición apreciable por ¹H-RMN ni por ³¹P-NMR.

La segunda prueba se efectuó paralelamente en dos tubos de RMN. Se disolvió **6** en CDCl₃ y se añadieron 2 equiv. de Et₃N en el primer tubo de RMN y 2 equiv de DBU en el segundo. La reacción se siguió por ¹H-RMN y por ³¹P-RMN a tiempo inicial, después de 30 minutos y finalmente después de 48 horas. A tiempo inicial no se observó ninguna señal de descomposición en el tubo con Et₃N mientras que en el tubo de DBU ya se apreciaba una descomposición notable por debajo del cincuenta por ciento. Después de 30 minutos tampoco se detectó descomposición de **6** en el tubo con Et₃N pero, sin embargo, ya se reconoció que la descomposición en el tubo con DBU superaba el cincuenta por ciento. Por último, se volvió a analizar la sal después de 48 horas y se apreció una notable descomposición en el tubo con Et₃N mientras que el tubo con DBU prácticamente no presentaba señal de **6** inicial.

De ahí se dedujo que la sal de MaxPHOS **6**, es por lo tanto, menos ácida que la correspondiente [HNEt₃]⁺, la cual presenta un pKa = 9.

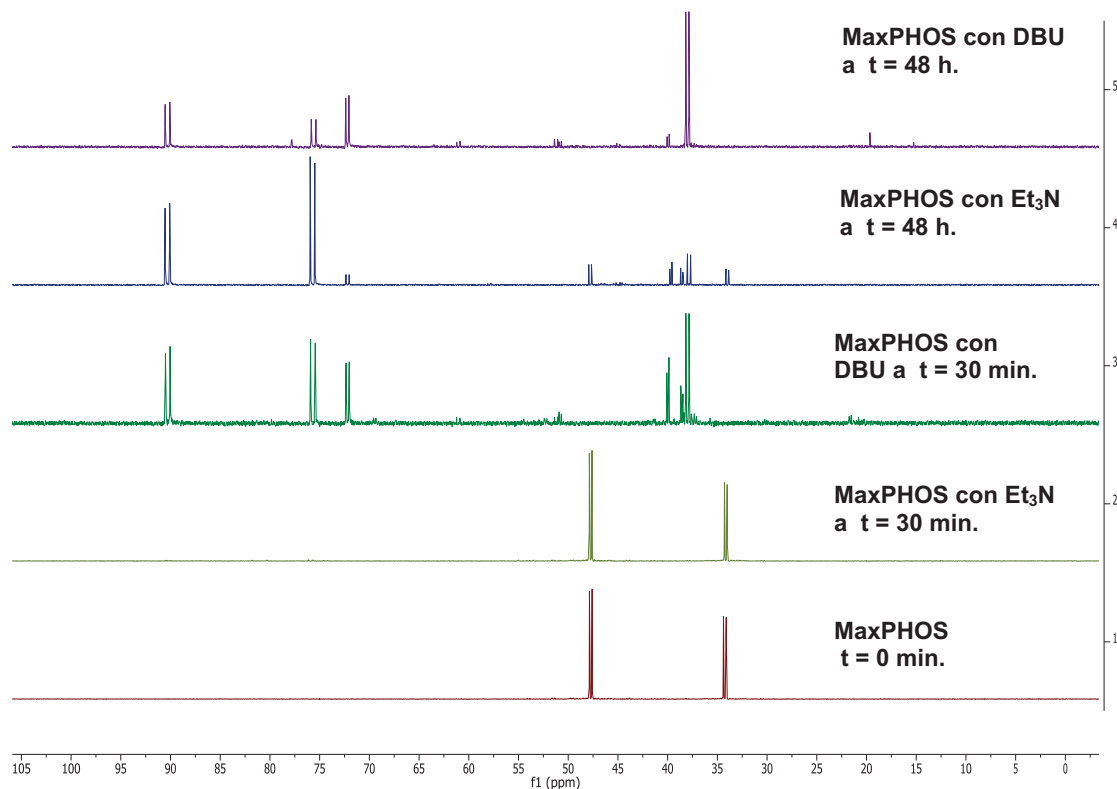


Figura 2.6. Espectros de ^{31}P -RMN de la sal de MaxPHOS con Et_3N y DBU después de 30 min y 48 h.

La sal de MaxPHOS **6**, presenta por lo tanto, una estabilidad en estado sólido marcadamente superior a su análogo **TCFP**. Mientras que el **TCFP** debe manipularse en una estricta atmósfera de nitrógeno al ser oxidado rápidamente en contacto con la atmósfera, la sal de MaxPHOS **6** puede emplearse al aire libre sin ninguna precaución. Incluso en solución, después de 30 minutos en contacto con una base como la Et_3N , la aminodifosfina **6** se mantiene estable y no resulta oxidada.

2.3.4- Estabilidad de los complejos de rodio: Rh-7 vs Rh-TCFP-8

Una vez comparada la estabilidad de ambas difosfinas, se pensó en hacer un estudio comparativo sobre la estabilidad de los complejos **Rh-7** y su análogo **Rh-TCFP-8** en estado sólido y en solución. En un experimento en paralelo, se disolvieron dos muestras del complejo **Rh-7** y **Rh-TCFP-8** en CDCl_3 no-desoxigenado. Pasado una semana, no se detectaron señales de descomposición por ^{31}P -RMN para el complejo **Rh-7**, mientras que, para el sustrato **Rh-TCFP-8**, se observó una descomposición aproximada entre un 5-10% al visualizar distintas señales en el espectro de ^{31}P -RMN (ver figura 2.7).

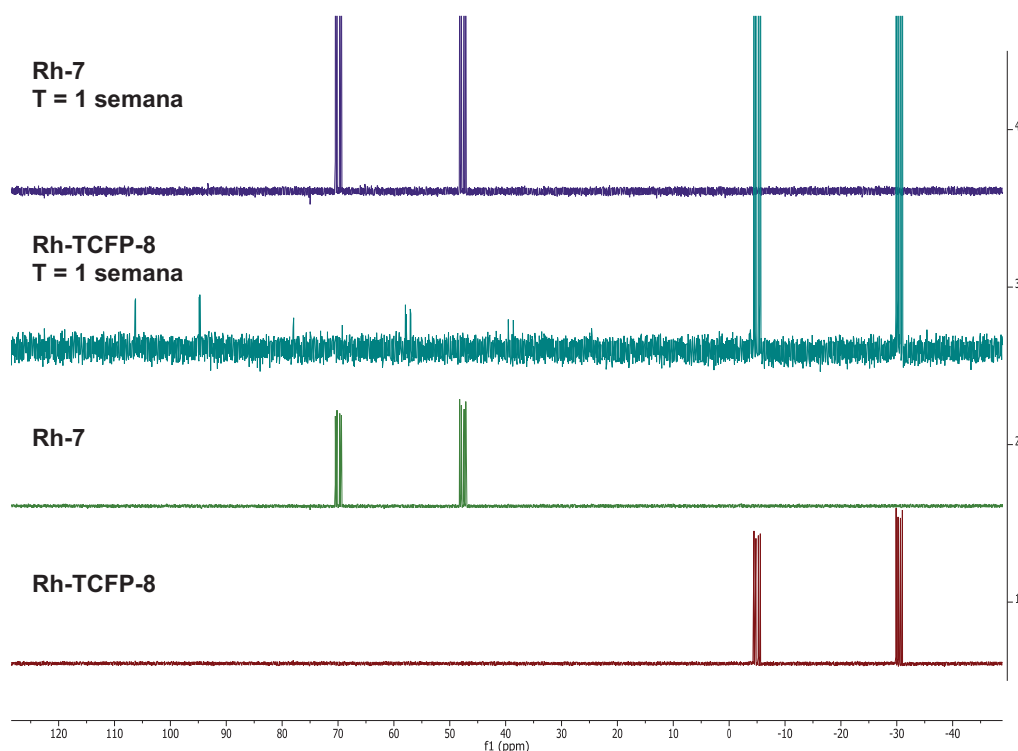


Figura 2.7. Espectros de ^{31}P -RMN los complejos **Rh-7** y **Rh-TCFP-8** en solución a tiempo inicial y tras una semana.

A raíz de estos experimentos, se concluye que la estabilidad de los complejos de rh (I) con las difosfinas **MaxPHOS.HBF₄** **6** y **TCFP** es superior a la estabilidad de sus respectivas difosfinas cuando no están coordinadas al metal. En referencia a la comparación entre ambos complejos, también existe una estabilidad superior para el complejo **Rh-7** frente a su análogo **Rh-TCFP-8**, aunque en este caso no existe una diferencia tan significativa como al comparar los precursores.

2.4- Estudio de la velocidad de hidrogenación de Rh7 vs Rh-TCFP-8

En la tesis de M. Revés se describió la hidrogenación asimétrica de los sustratos (*E*)-2-acetamido-3-fenilacrilato de metilo (**Z-MAC**) **10** y (*E*)-3-acetamido-2-butenato de metilo **11** con el complejo **Rh-7** obteniendo en ambos casos una pureza óptica del 99%.

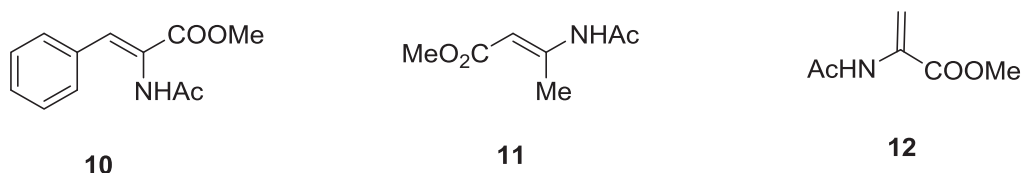
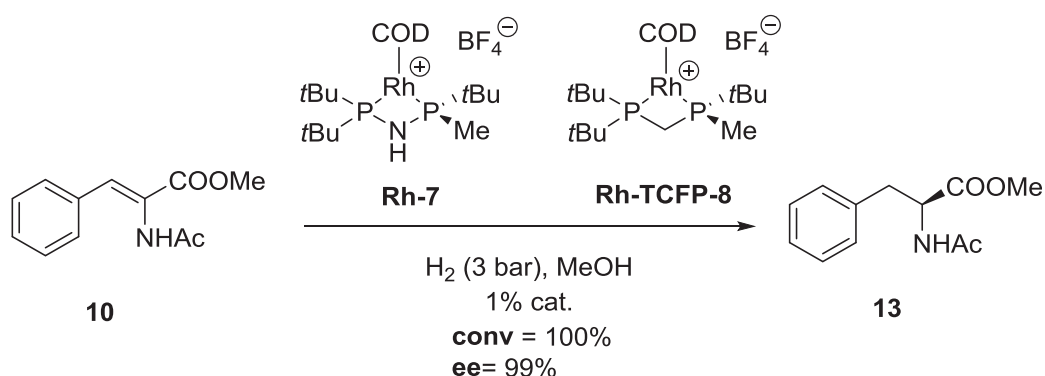


Figura 2.8. Sustratos modelo en la hidrogenación asimétrica catalítica catalizada por rodio.

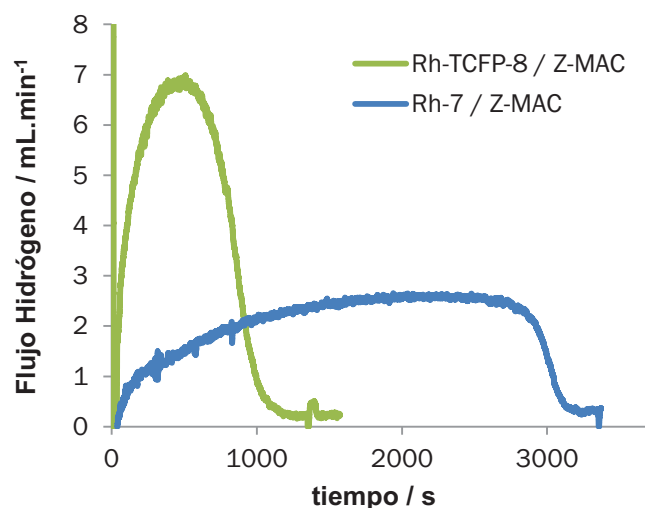
En este sentido, no disponíamos de medidas cinéticas de la velocidad que transcurrían las reacciones y nos planteamos la necesidad de un estudio comparativo de la velocidad de hidrogenación entre los dos catalizadores **Rh-7** y **Rh-TCFP-8** para los sustratos **10** y **12**. Un modo efectivo de realizar este estudio se planeó midiendo el consumo de hidrógeno durante las reacciones hasta observar que dicho consumo había cesado. En este caso, se escogieron como sustratos modelo el mismo Z-MAC **10** y el 2-acetamidoacrilato de metilo **12** debido a su bajo coste y a su disponibilidad comercial. Además, ambos productos se hidrogenan a bajas presiones y en tiempos de reacción cortos.

2.4.1- Comparación de Rh-7 vs Rh-TCFP-8 con el sustrato Z-MAC, 10

La síntesis del sustrato Z-MAC, **10** se efectuó tal y como está descrita en la literatura, obteniendo un rendimiento cuantitativo.^[43] Las reacciones de hidrogenación catalíticas asimétricas con los catalizadores **Rh-7** y **Rh-TCFP-8** se llevaron a cabo a una presión de 3 bares, utilizando metanol como disolvente y con una carga de catalizador del 1%. En el caso del complejo **Rh-7**, la reacción transcurrió en un tiempo de 50 min (3000 segundos), mientras que la reacción para el complejo **Rh-TCFP-8** procedió en 20 minutos (ver esquema 2.20 y gráfica 2.1). El tiempo de activación para ambos catalizadores es prácticamente el mismo necesitando tan solo 1 minuto de reacción. Las reacciones se detuvieron en el tiempo estimado obteniendo un rendimiento cuantitativo, y en ambos casos, se alcanzó un 99% de pureza óptica analizado por cromatografía de gases.

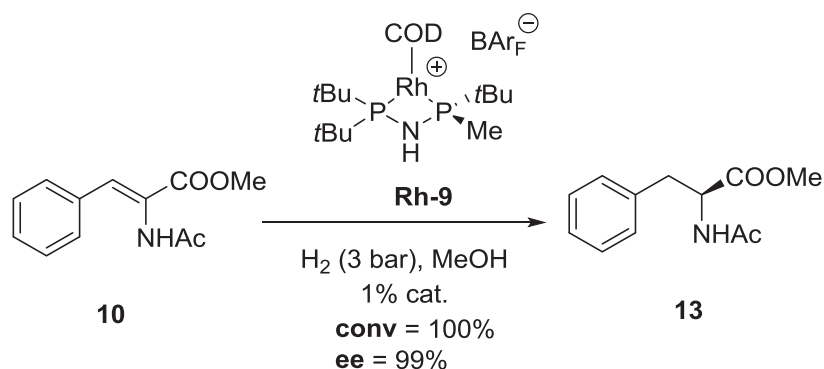


Esquema 2.20. Hidrogenación enantioselectiva del sustrato Z-MAC **10** con los complejos **Rh-7** y **Rh-TCFP-8**



Gráfica 2.1. Hidrogenación del sustrato Z-MAC, **10** con los catalizadores **Rh-7** y **Rh-TCFP-8** analizada mediante el consumo de hidrógeno.

Después de estudiar el complejo **Rh-7**, se decidió analizar el complejo **Rh-9**, sintetizado previamente con BAR_F^- como contra-anión. Se repitieron las mismas condiciones de reacción que en el estudio anterior y, en este caso, también se observó una conversión completa y una pureza óptica del 99%. La reacción también tuvo lugar en 50 minutos y no identificamos ninguna diferencia entre el distinto tipo de contra-aniones empleados en la reacción de hidrogenación catalizada por rodio del sustrato modelo Z-MAC, **10**.

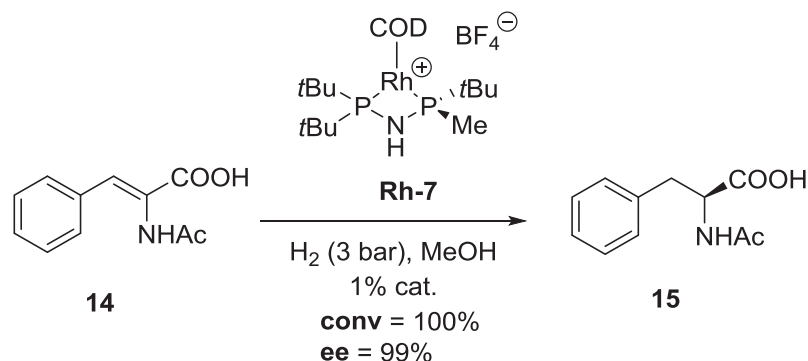


Esquema 2.21. Hidrogenación enantioselectiva del sustrato Z-MAC con el complejo **Rh-9** analizada mediante el consumo de hidrógeno.

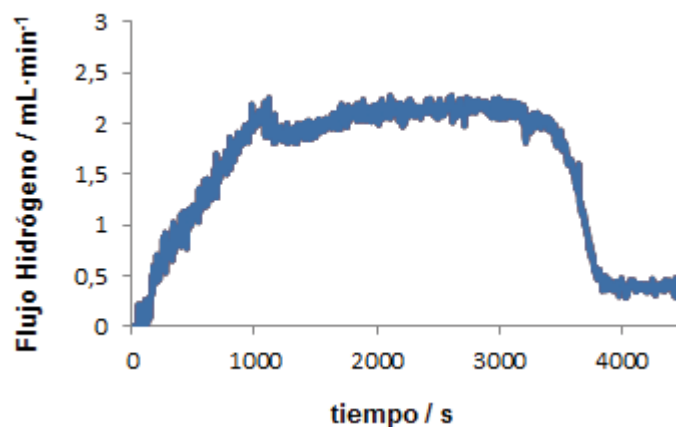
El Z-MAC se utiliza generalmente como sustrato modelo para analizar la eficacia de los ligandos en la hidrogenación asimétrica. Dependiendo de la metodología empleada para su síntesis, hemos observado distintos valores de purezas ópticas en su reducción.^a Con el

^a En la tesis de Sean Doran se sintetizó **10** a partir del ácido (Z)-2-acetamido-3-fenilacrilico, empleando K_2CO_3 , MeI y DMF o alternativamente, mediante TMSCH_2N_2 . La hidrogenación de **10** empleando la primera metodología daba lugar a productos con ee ligeramente inferiores a los obtenidos mediante TMSCH_2N_2 .

propósito de evitar este inconveniente y con el objetivo de ampliar nuestro repertorio de sustratos en la hidrogenación asimétrica, se decidió llevar a cabo una pequeña prueba con el ácido (*E*)-2-acetamido-3-fenilacrílico mediante el consumo de hidrógeno a una presión de 3 bares. A temperatura ambiente con un 1% de carga de catalizador, la reacción transcurrió en 2 horas con una conversión completa y un exceso enantiomérico del 99%.



Esquema 2.22. Hidrogenación enantioselectiva del ácido (*E*)-2-acetamido-3-fenilacrílico **14** con el complejo **Rh-7** analizada mediante el consumo de hidrógeno.

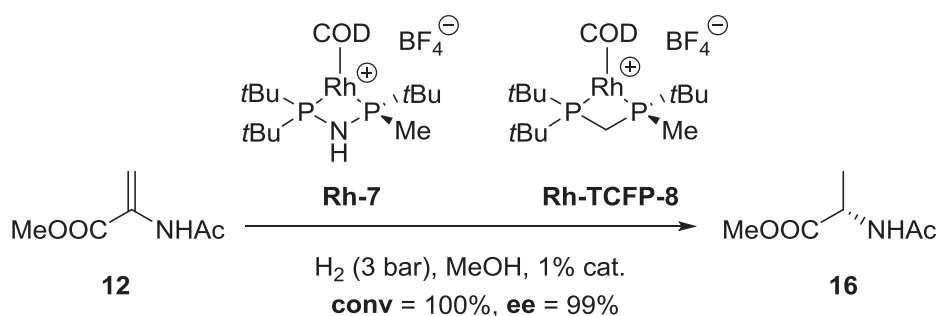


Gráfica 2.2. Flujo de hidrógeno de la reacción de hidrogenación del sustrato (*E*)-2-acetamido-3-fenilacrílico **14** con el catalizador **Rh-7**.

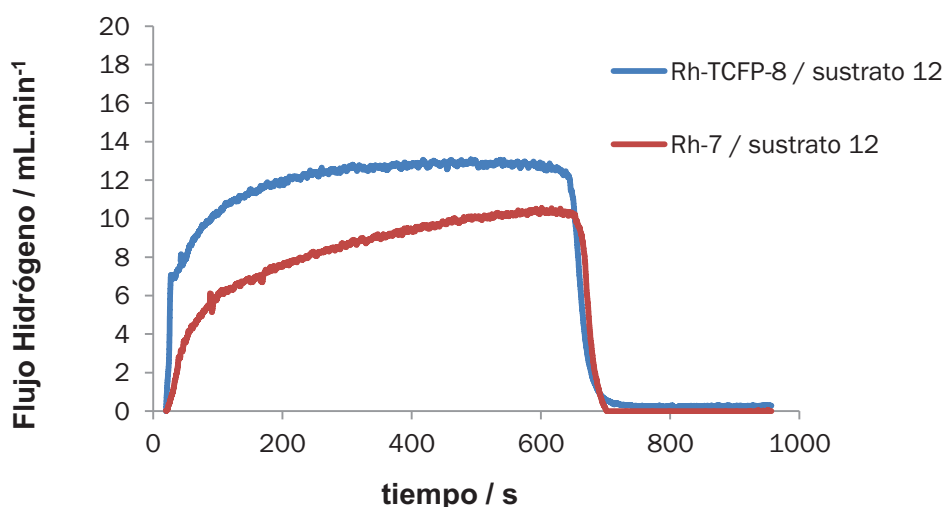
La reacción de hidrogenación asimétrica con el sustrato (*E*)-2-acetamido-3-fenilacrílico **14** transcurre, por lo tanto, 15 minutos más lenta que la correspondiente al sustrato Z-MAC empleando el complejo **Rh-7**.

2.4.2- Comparación de Rh-7 vs Rh-TCFP-8 con el sustrato 2-acetamidoacrilato de metilo, 12

El estudio de hidrogenación del 2-acetamidoacrilato de metilo **12** se realizó empleando una escala de medio gramo de sustrato, con un 1% de carga de catalizador (**Rh-7** o **Rh-TCFP-8**) y empleando metanol como disolvente. La primera prueba con el complejo **Rh-7** transcurrió en tan solo 19 minutos (700 segundos) de reacción obteniendo una pureza óptica del 99%. La segunda reacción se llevó a cabo con el catalizador **Rh-TCFP-8** y la reacción de hidrogenación también tuvo lugar en 19 min (ver gráfica 2.3). Ante estos resultados, se deduce que no existe una diferencia en la velocidad de reacción de los catalizadores **Rh-7** y **Rh-TCFP-8** frente al 2-acetamidoacrilato de metilo. Una vez más, se vuelve a apreciar que el tiempo de activación para ambos catalizadores es muy corto, empezando la reacción prácticamente al mismo tiempo que se añade hidrógeno. La reacción se detuvo en el tiempo estimado obteniendo un rendimiento cuantitativo y con un 99% de pureza óptica analizado por cromatografía de gases.



Esquema 2.23. Hidrogenación enantioselectiva del ácido 2-metilacetamidoacrilato **12** con los complejos **Rh-7** y **Rh-TCFP-8**.



Gráfica 2.3. Hidrogenación del sustrato **12** con los catalizadores **Rh-7** y **Rh-TCFP-8** analizada mediante el consumo de hidrógeno.

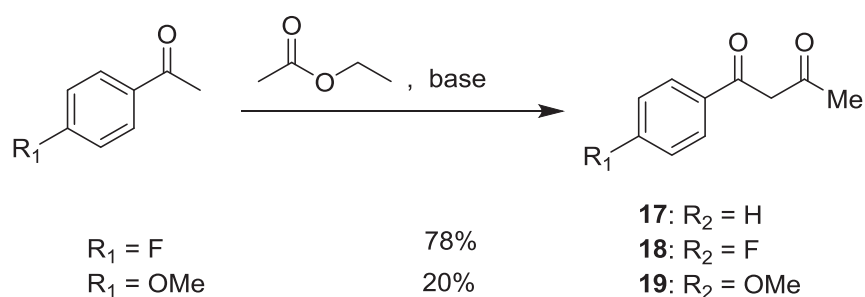
2.4.3- Comparación con el sustrato 2-acetamidoacrilato de metilo (12) con un carga de catalizador del 0.01%

Debido a su disponibilidad comercial se escogió también el 2-acetamidoacrilato de metilo **12** como sustrato modelo para llevar a cabo experimentos con bajas cargas de catalizador. De este modo, se hizo un estudio comparativo entre los catalizadores **Rh-7** y **Rh-TCFP-8** al 0.01%. La primera reacción catalítica asimétrica se realizó en un reactor a presión a una escala de 10 g del sustrato **12**, en metanol y con el catalizador **Rh-7** a 5 bares de presión. Se siguió la reacción observando el consumo de hidrógeno en el manómetro del reactor a presión hasta que se apreció que dicho consumo había cesado. La hidrogenación transcurrió en 11 horas con una conversión completa y pureza óptica del 99%. La siguiente reacción catalítica asimétrica se efectuó en la misma escala, presión y disolvente pero, con el catalizador **Rh-TCFP-8**. Se siguió la reacción a través del manómetro del reactor a presión, tal y como se había hecho para el complejo **Rh-7**. El consumo de hidrógeno en la reacción de hidrogenación transcurrió a la misma velocidad para ambos catalizadores, deteniendo la reacción después de 11 horas y observando conversión completa por $^1\text{H-RMN}$ con una pureza óptica también del 99% analizada por cromatografía de gases.

2.5- Hidrogenación Asimétrica de *N*-acil-enaminas

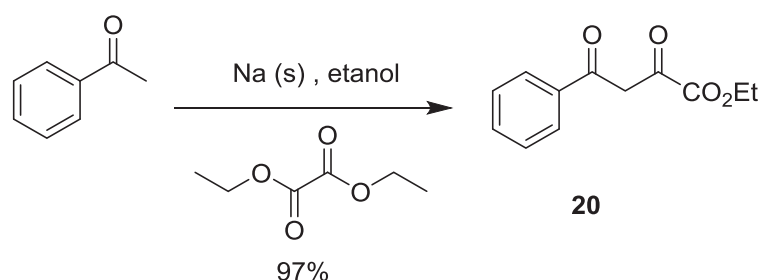
2.5.1- Síntesis de los sustratos escogidos

Los primeros tipos de sustrato que se sintetizaron fueron las β -cetoenaminas, a partir de las 1,3-dionas correspondientes. La 1-fenil-1,3-butandiona **17** era la única diona comercialmente disponible, así que se procedió con la preparación de los otros tres compuestos. La síntesis de la 1-(4-fluorofenil)-1,3-butandiona **18** se llevó a cabo a partir de la 1-(4-fluorofenil)-1-etanona y KHMDS en acetato de etilo calentado a reflujo durante 16 horas. La síntesis de la 1-(4-metoxifenil)-1,3-butandiona **19** se realizó siguiendo el mismo procedimiento genérico descrito en la literatura, pero utilizando esta vez amiduro sódico como base.



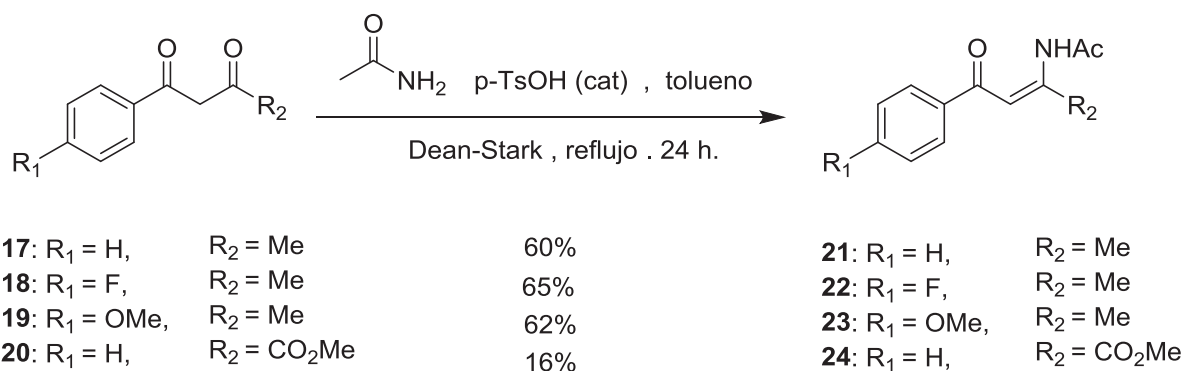
Esquema 2.24. Síntesis de las 1,3-butandiones **18** y **19**.

La síntesis del 2,4-dioxo-4-fenilbutanoato de etilo **20** se llevó a cabo mediante una metodología descrita por Yang y colaboradores donde utilizaban etóxido sódico formado *in situ* y obtenían un rendimiento prácticamente cuantitativo.^[44]



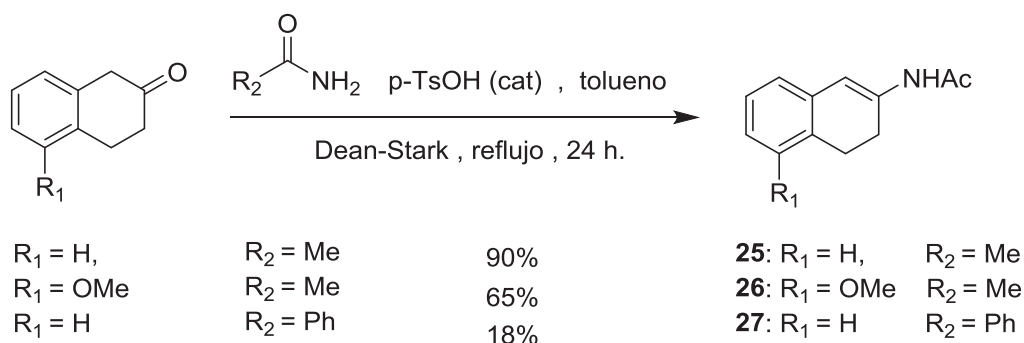
Esquema 2.25. Síntesis de la 1,3-butandiona **20**.

La formación de las enamidas se efectuó mediante un procedimiento estándar acorde con la literatura,^[3,23] en el que en un aparato “Dean-Stark” se hace reaccionar la 1,3-diona correspondiente (**17**, **18**, **19** y **20**) con acetamida y cloruro del ácido *p*-toluensulfónico, utilizando tolueno como disolvente y manteniendo la reacción a reflujo durante 24 horas (ver esquema 2.26). Las reacciones transcurrieron con rendimientos buenos-moderados excepto para el sustrato **20**. El grupo carboxilo adicional genera otro centro electrófilo en la molécula, dificultando la formación de una única especie tal y como se aprecia por CCF y produce un rendimiento sustancialmente menor en la reacción.



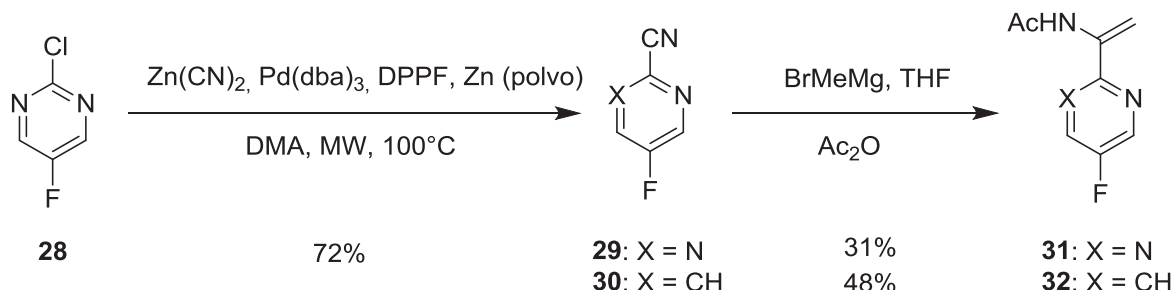
Esquema 2.26. Síntesis de las β-cetoenamidas **21**, **22**, **23** y **24**.

Las síntesis de las enamidas cíclicas tri-sustituidas **25**, **26** y **27** se efectuaron del mismo modo que las β-cetoenamidas **21**, **22**, **23** y **24**. En un “Dean Stark” se hace reaccionar en este caso las β-tetralonas correspondientes con acetamida o bencilacetamida y el cloruro del ácido *p*-toluensulfónico en tolueno y se mantiene a reflujo durante 24 horas (ver esquema 2.27).



Esquema 2.27. Distintas de las enamidas cíclicas tri-sustituidas **25**, **26** y **27**.

La síntesis de las α -heteroarilenamidas se realizó de acuerdo con el protocolo mostrado en el esquema 2.28. La α -heteroarilenamida **32** se sintetizó a partir del 5-fluoropicolinonitrilo **30** y una solución de MeMgBr en THF. Posteriormente se añadió anhídrido acético en diclorometano para obtener la enamida **32** con un rendimiento del 48%. La síntesis del análogo **31** empezó con un acoplamiento de Negishi donde se hizo reaccionar en un tubo de microondas a **28** con $Zn(CN)_2$, $Pd(dba)_3$, DPPF y Zn utilizando DMA como disolvente activado por microondas a $100^\circ C$ durante 1 hora obteniendo finalmente **29** con un 72% de rendimiento. El paso final de síntesis se efectuó del mismo modo que el sustrato **32** obteniendo un rendimiento moderado del 31% (ver esquema 2.28).

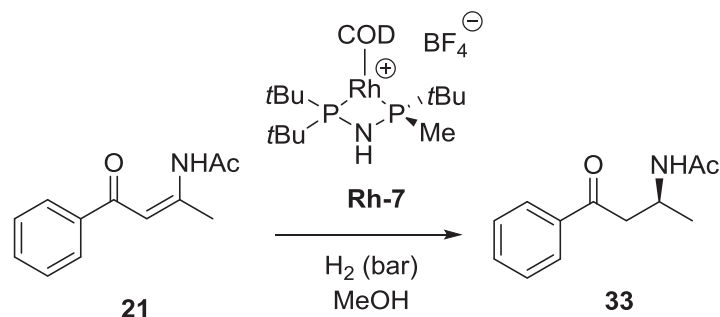


Esquema 2.28. Síntesis de las α -heteroarilenamidas **31** y **32**.

2.5.2- Hidrogenación asimétrica de β -cetoenamidas

Después de sintetizar todos los sustratos se procedió a la hidrogenación de las β -cetoenamidas. El estudio de la reacción de hidrogenación asimétrica se llevó a cabo con el compuesto **21**, empleando las diferentes condiciones que se resumen en la tabla 2.1. Se estudió la reacción a 6 bares de presión con dos disolventes distintos a temperatura ambiente en 24 horas de reacción (tabla 2.1, entradas 1 y 2). El mejor resultado se obtuvo utilizando metanol con una conversión completa y un 74% de pureza óptica. Llevando a cabo experimentos a presiones más bajas y con tiempos de reacción más cortos, se

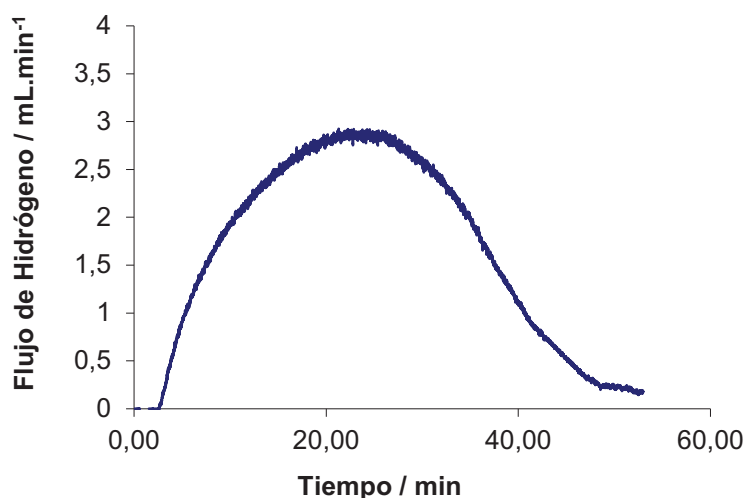
consiguió mejorar sustancialmente el exceso enantiomérico (tabla 2.1, entradas 3, 4 y 5). En tan solo 1 hora de reacción a 3 bares de presión se obtuvo el mejor resultado con un 92% de pureza óptica. Realizando la reacción con una carga de catalizador del 1%, se advirtió de un detrimento del exceso enantiomérico obteniendo un 88% (tabla 2.1, entrada 6).



Entrada	H ₂ (bar)	Disolvente	Tiempo (h)	Cat (%)	Conv (%)	ee (%)
1	6	MeOH	24	3	100	74 (S)
2	6	AcOEt	24	3	75	91 (S)
3	5	MeOH	4.5	3	100	87 (S)
4	3	MeOH	6.5	3	100	89 (S)
5	3	MeOH	1	3	100	92 (S)
6	3	MeOH	1	1	100	88 (S)
7	1.5	MeOH	50 min	1	100	92 (S)

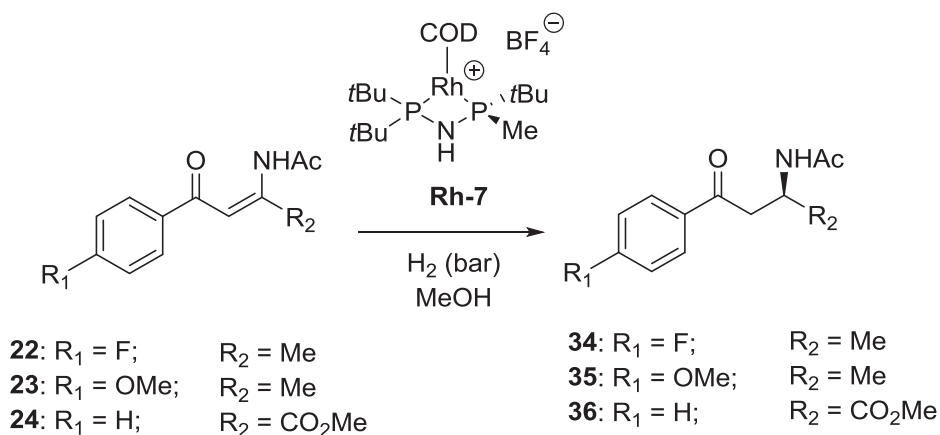
Tabla 2.1. Optimización de la β-cetoenamida **21**.

En tiempos largos de reacción se observó (analizando el crudo por ¹H-RMN) la formación del correspondiente 1,3-acetamido alcohol como subproducto de la reacción. Se decidió monitorizar la reacción mediante el consumo de hidrógeno y detenerla justo en el instante en que la hidrogenación de la β-cetoenamida **21** había terminado. En la gráfica 2.1 se puede apreciar como la activación del complejo y el inicio de la hidrogenación se produce en solo un minuto y medio de reacción. La reacción se llevó a cabo con un 1% de catalizador en metanol a 1,5 bares de presión consiguiendo un 92% de exceso enantiomérico (tabla 2.1, entrada 7).



Gráfica 2.1. Hidrogenación catalítica asimétrica de la β -cetoenamida **21** monitorizada por el consumo de H_2 .

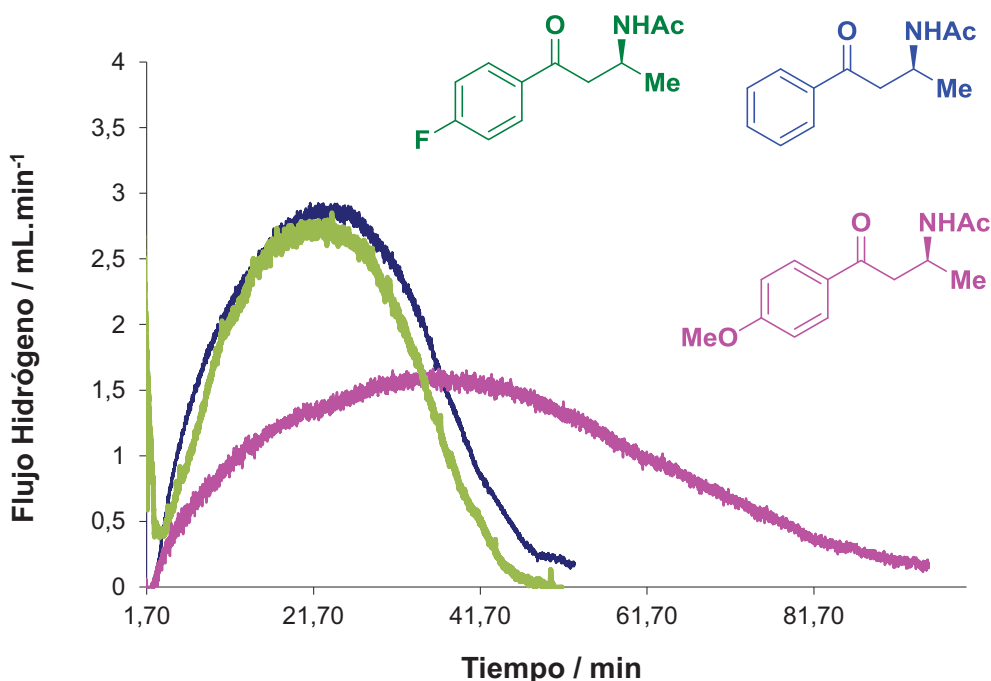
Después de realizar la optimización de condiciones y de procesar el consumo de hidrógeno de la reacción para la β -cetoenamida **21**, se prosiguió con el resto de sustratos de la misma familia. La *p*-fluoro- β -cetoenamida **22** y la metoxi- β -cetoenamida **23** se llevaron a cabo del mismo modo, midiendo el consumo de hidrógeno a una presión de 1,5 bares utilizando metanol como disolvente (tabla 2.2, entradas 2 y 3). Parece relevante remarcar que la β -cetoenamida **24** necesitó presiones mucho más elevadas para obtener conversiones completas. Por ese motivo, no se pudo realizar el estudio mediante el flujo continuo de hidrógeno a una presión baja. Tanto es así que, finalmente, la reacción tuvo que llevarse a cabo en un reactor a presión a 30 bares, obteniendo una conversión total con un 64% de exceso enantiomérico. Se trató de incrementar la presión hasta 50 bares utilizando el mismo disolvente, pero, después de 64 horas sólo se alcanzó una ligera mejora en la pureza óptica llegando al 68% (tabla 2.2, entrada 5).



Entrada	Sustrato	H ₂ (bar)	Tiempo (h)	Cat (%)	Conv (%)	ee (%)
1	22	3	1	3	100	94 (S)
2		1.5	50 min	1	100	96 (S)
3	23	1.5	1.5 h	1	100	97 (S)
4	24	30	64	3	100	64 (S)
5		50	64	3	100	68 (S)

Tabla 2.2. Hidrogenación asimétrica de las β-acetoenamidas **22**, **23** y **24**.

Por lo tanto, las β-cetoenamidas **22**, **23** y **24** se pudieron hidrogenar con conversiones completas y purezas ópticas elevadas. Cabe mencionar que estos resultados son incluso mejores que los obtenidos con el Me-DuPHOS, Binapine, TunePHOS o BINAP. El sustrato **24** es conocido por ser uno de los más complejos de hidrogenar dentro de la misma familia de compuestos. En nuestro caso, se obtuvo un resultado moderado llegando al 68% de exceso enantiomérico. Se demuestra que este tipo de ligando, con simetría C₁ y con tres cuadrantes altamente impedidos en su estructura, se presenta como un método eficaz al ser capaz de hidrogenar satisfactoriamente β-cetoenamidas con distintos sustituyentes en el anillo aromático.

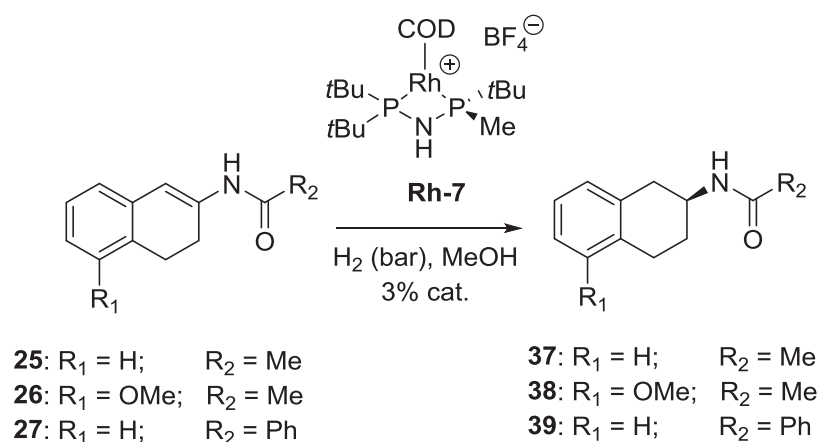


Gráfica 2. Hidrogenación catalítica asimétrica de las β-cetoenamidas **22**, **23** y **24** monitorizada por el consumo de H₂.

2.5.3- Hidrogenación asimétrica de enamidas cíclicas tri-sustituidas

La reacción de hidrogenación asimétrica catalítica de las enamidas cíclicas se empezó con el sustrato **25**, a temperatura ambiente empleando metanol y acetato de etilo como disolventes y a una presión de hidrógeno de 37 bares. Se observó que el mejor resultado se obtenía en metanol con una conversión total y un exceso enantiomérico del 22%, mientras que en acetato de etilo no se observaba enantioselectividad (tabla 2.3, entradas 1 y 2). Disminuyendo la presión hasta 14 bares en las mismas condiciones de reacción, se observó un ligero aumento de la pureza óptica llegando a un 26% (tabla 2.3, entrada 3). Se decidió seguir disminuyendo la presión hasta 8 bares utilizando metanol y también acetonitrilo como disolventes. En el caso de metanol, únicamente se obtuvo un 33% de conversión, mientras que en acetonitrilo se recuperó material de partida (estos resultados no se muestran en la tabla). Analizando estos resultados se decidió establecer como óptima la presión de la reacción a 14 bares. En este sentido, se procedió con la reacción de hidrogenación en metanol aumentando la temperatura hasta 45°C y, de este modo, se consiguió aumentar la pureza óptica hasta un 33% (tabla 2.3, entrada 4). A raíz de estos experimentos, se aumentó la temperatura hasta los 65°C empleando tiempos de reacción menores pero, no obstante los esfuerzos no se observó una mejora en el exceso enantiomérico (tabla 2.3, entrada 5). A bajas presiones y calentando hasta los 45°C tampoco

se consiguió mejorar el resultado obtenido (tabla 2.3, entrada 6). En último lugar, se llevó a cabo una prueba utilizando diclorometano como disolvente a 20 bares de presión y, a pesar que la conversión fue completa, se consiguió una pureza óptica nula (tabla 2.3, entrada 7).



Entrada	Sustrato	H ₂ (bar)	Disolvente	Tiempo (h)	Temp (°C)	Conv (%)	ee (%)
1		37	MeOH	24	t.amb.	100	22 (S)
2		37	AcOEt	24	t.amb.	100	0
3		14	MeOH	24	t.amb.	100	26 (S)
4	25	14	MeOH	24	45	100	33 (S)
5		14	MeOH	15	65	100	31 (S)
6		6.5	MeOH	24	45	100	29 (S)
7		20	CH ₂ Cl ₂	17	t.amb.	100	1 (S)
8	26	6	MeOH	24	45	100	14 (S)
9		15	MeOH		t.amb.	77	20 (S)
10	27	30	MeOH	20	60	100	11

Tabla 2.3. Hidrogenación de α -Arlenamidas di-sustituidas.

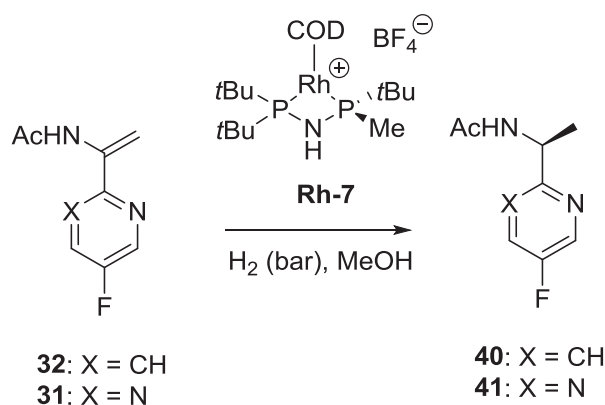
La hidrogenación asimétrica catalítica de las enamidas cíclicas **26** y **27** se llevó a cabo empleando las condiciones optimizadas para el sustrato **25**. La enamida **26** se hidrogenó a 14 bares de presión, en metanol y a 45°C, obteniendo, en este caso y tras 24 horas de reacción, una conversión completa y una pureza óptica del 11% (ejemplo no mostrado en la tabla 2.3). Se realizaron dos pruebas modificando la presión y la temperatura pero, con estos cambios, únicamente se logró mejorar ligeramente la pureza óptica llegando a un 14% (tabla 2.3, entrada 8). Para el sustrato **27** se estudió la reacción en metanol a una presión de 15 y 20 bar respectivamente, pero, en ninguno de los casos, la reacción fue

completa: sólo se consiguieron conversiones del 77 y 60% respectivamente (tabla 2.3, entrada 9, se muestra uno de los ejemplos). Se necesitó una presión más elevada de 30 bares de hidrógeno para poder obtener el producto final con conversión completa pero, sin embargo, este hecho implicó un detrimento de la pureza óptica (tabla 2.3, entrada 10).

En este caso, tenemos que decir que no se ha conseguido hidrogenar satisfactoriamente enamidas cíclicas tri-sustituidas con el complejo **Rh-7**. Si bien se han logrado conversiones completas en cada uno de los sustratos, los excesos enantioméricos obtenidos son bajos.

2.5.4- Hidrogenación asimétrica de α -heteroaril enaminas

La hidrogenación asimétrica catalítica de la α -arilenamida **32** se realizó a temperatura ambiente, en metanol a diferentes presiones y con una carga de catalizador del 3% durante 24 horas (tabla 2.4, entradas 1, 2 y 3).



Entrada	Sustrato	H ₂ (bar)	Tiempo (h)	Cat (%)	Conv (%)	ee (%)
1		3	24	3	-	-
2		7	24	3	100	99 (S)
3	32	12	24	3	100	99 (S)
4		12	7	3	100	99 (S)
5		12	7	1	100	99 (S)
6	31	12	6.5	3	100	99 (S)

Tabla 2.4. Hidrogenación de α -heteroaril-enamidas di-sustituidas.

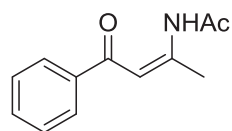
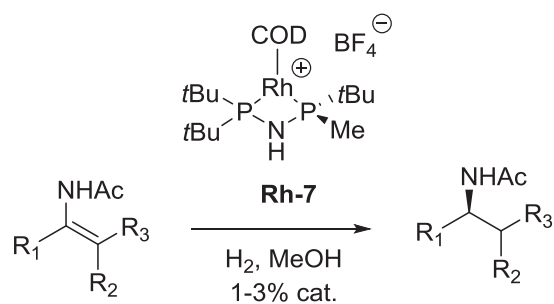
A una presión de 7 u 12 bar la hidrogenación transcurrió satisfactoriamente con conversión completa y una pureza óptica del 99%, mientras que a presiones inferiores no se

apreció conversión analizando el crudo por ^1H -RMN. En tiempos menores de reacción no se observó disminución de la conversión ni del exceso enantiomérico (tabla 2.4, entrada 4). Disminuyendo la carga de catalizador al 1%, tampoco se detectó ningún cambio ni en la conversión ni en la pureza óptica (tabla 2.4, entrada 5). La α -arilenamida **31** hidrogenó con las condiciones de reacción ya optimizadas, obteniendo también una conversión total y un exceso enantiomérico del 99% (tabla 2.4, entrada 6).

En el caso de las α -heteroarilenamidas, con uno o dos átomos de nitrógeno en su esqueleto, también se demuestra que la difosfina **6** es capaz de obtener los productos finales con un 99% de pureza óptica.

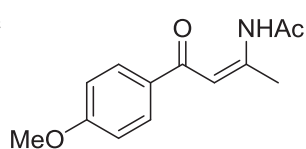
2.6- Resumen de los sustratos hidrogenados

El siguiente esquema muestra los sustratos hidrogenados mediante la hidrogenación asimétrica catalítica con el complejo **Rh-7** con sus respectivos excesos enantioméricos.



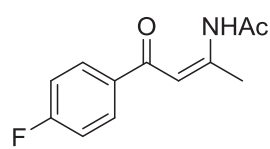
21

conv = 100%
ee = 92% ee



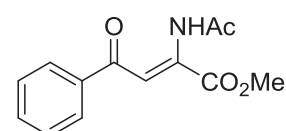
22

conv = 100%
ee = 97% ee



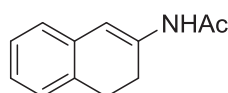
23

conv = 100%
ee = 96% ee



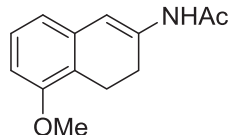
24

conv = 100%
ee = 68% ee



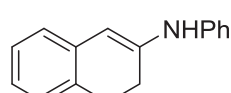
25

conv = 100%
ee = 33% ee



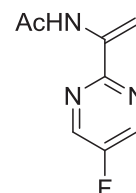
26

conv = 100%
ee = 14% ee



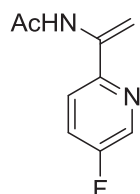
27

conv = 100%
ee = 11% ee



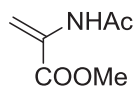
31

conv = 100%
ee = 99% ee



32

conv = 100%
ee = 99% ee



12

conv = 100%
ee = 99% ee

2.7- Conclusiones

La aminodifosfina *P*-estereogénica MaxPHOS **6** es un nuevo ligando quiral que presenta varias propiedades interesantes. La presencia de un nitrógeno como unión entre dos átomos de fósforo hace que **6** sea un ligando menos rico electrónicamente que su análogo carbonado **TCFP** y, permite además, que exista un tautomerismo NH-PH que hace que **6** sea completamente estable en la atmósfera. Por otro lado, **6** es un precursor conveniente para la preparación de complejos de rodio (I) por un intercambio directo de ligando con [Rh(COD)(acac)] para obtener **Rh-7**. En este sentido, se ha promovido un detallado estudio sobre la capacidad de hidrogenación enantioselectiva del catalizador **Rh-7**.

En primer lugar se ha realizado un estudio de la velocidad de hidrogenación del catalizador **Rh-7** frente a su análogo **Rh-TCFP-8**, utilizando dos sustratos modelo y midiendo el consumo de hidrógeno de la reacción. Para el caso del sustrato Z-MAC **10**, la reacción con el catalizador **Rh-TCFP-8** tiene lugar en la mitad de tiempo que para el catalizador **Rh-7**. Asimismo, en ambos casos las conversiones son completas y la pureza óptica alcanza el 99% también para los dos catalizadores. En referencia al sustrato 2-acetamidoacrilato de metilo **12**, ambos catalizadores llevan a cabo la reacción en el mismo tiempo obteniendo conversiones completas y purezas ópticas del 99%. Con el mismo sustrato **12**, se ha realizado un estudio disminuyendo la carga de catalizador hasta el 0.01%. En estas condiciones se ha podido llevar a cabo la reacción de hidrogenación en el mismo tiempo de reacción para ambos catalizadores **Rh-7** y **Rh-TCFP-8** sin afectar la conversión ni a la pureza óptica.

En segundo lugar, se ha realizado una exploración sobre la capacidad de hidrogenación enantioselectiva del catalizador **Rh-7** frente a distintos tipos de *N*-acil-enamidas que presentaban una dificultad conocida y dan lugar a productos de interés farmacológico. El primero de la gama de ejemplos analizados fueron distintas β -cetoenamidas y se obtuvieron conversiones completas y excelentes excesos enantioméricos. El segundo ejemplo, lo constituyeron las enamidas cíclicas tri-sustituidas, donde se cosecharon conversiones completas pero con una baja pureza óptica. Finalmente, hicimos hincapié en las α -heteroaril-enamidas ya que constituyen una familia muy importante en intermedios clave en la síntesis de moléculas con actividad biológica. En los dos ejemplos analizados, se logró obtener los productos reducidos con conversiones completas y excesos enantioméricos del 99%.

En último lugar, se ha realizado el intercambio de contra-anión BF_4^- por BAR_F^- en el complejo **Rh-7**, mediante el uso de NaBAR_F^- y de este modo obtener el complejo **Rh-9** para

analizar su eficiencia en la hidrogenación asimétrica catalítica. La prueba realizada se efectuó con el sustrato Z-MAC, **10** obteniendo una conversión completa y la misma pureza óptica en el mismo tiempo de reacción que el complejo **Rh-7**.

En conclusión, se demuestra que el complejo **Rh-7** resulta muy activo en la hidrogenación asimétrica catalítica de una gama de sustratos. Si bien resulta ligeramente menos activo que su análogo **Rh-TCFP-8** para determinados sustratos, su estabilidad es tenuemente mayor. Por otro lado, la síntesis de la aminodifosfina MaxPHOS.HBF₄ **6**, resulta notablemente más estable que su análogo **TCFP**. Asimismo, la optimización en la síntesis de la sal de MaxPHOS.HBF₄ **6**, corresponde a un proceso viable con elevada selectividad y, a diferencia de su análogo **TCFP**, no necesita de una separación por HPLC preparativo quiral en su síntesis. Los resultados de este capítulo han sido publicados recientemente.^[45]

2.8- Referencias

- [1] F. Maienza, F. Spindler, M. Thommen, B. Pugin, C. Malan, A. Mezzetti, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5239–49.
- [2] M. Stankevic, K. M. Pietrusiewicz, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 816–22.
- [3] H. Geng, W. Zhang, J. Chen, G. Hou, L. Zhou, Y. Zou, W. Wu, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 6052–4.
- [4] D. Noh, H. Chea, J. Ju, J. Yun, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 6062–4.
- [5] A. M. Taylor, R. a Altman, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9900–1.
- [6] T. E. Barder, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5096–101.
- [7] X.-B. Jiang, A. J. Minnaard, B. Hessen, B. L. Feringa, A. L. L. Duchateau, J. G. O. Andrien, J. a F. Boogers, J. G. de Vries, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1503–6.
- [8] N. V Dubrovina, A. Börner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 5883–6.
- [9] E. Y. Y. Chan, Q.-F. Zhang, Y.-K. Sau, S. M. F. Lo, H. H. Y. Sung, I. D. Williams, R. K. Haynes, W.-H. Leung, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 4921–6.
- [10] A. Leyris, D. Nuel, L. Giordano, M. Achard, G. Buono, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8677–8680.
- [11] T. León, M. Parera, A. Roglans, A. Riera, X. Verdaguer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 6951–5.
- [12] F. W. Patureau, M. Kuil, A. J. Sandee, J. N. H. Reek, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 3180–3.
- [13] F. W. Patureau, M. a Siegler, A. L. Spek, A. J. Sandee, S. Jugé, S. Aziz, A. Berkessel, J. N. H. Reek, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *3*, 496–503.
- [14] M. Revés, C. Ferrer, T. León, S. Doran, P. Etayo, A. Vidal-Ferran, A. Riera, X. Verdaguer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 9452–5.
- [15] T. Leon, A. Riera, X. Verdaguer, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 5740–5743.
- [16] T. C. Nugent, M. El-Shazly, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 753–819.
- [17] J.-H. Xie, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713–60.
- [18] P. Etayo, A. Vidal-Ferran, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 728–54.
- [19] H. B. Kagan, T. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429–6433.
- [20] R. Noyori, M. Ohta, Y. Hsiao, M. Kitamura, T. Ohta, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *6*, 7117–7119.
- [21] M. J. Burk, Y. M. Wang, J. R. Lee, D. U. V, N. Carolina, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5142–5143.

- [22] A.-G. Hu, Y. Fu, J.-H. Xie, H. Zhou, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2348–50.
- [23] H. Geng, K. Huang, T. Sun, W. Li, X. Zhang, L. Zhou, W. Wu, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 332–4.
- [24] T. Wang, M. L. Lamb, D. a Scott, H. Wang, M. H. Block, P. D. Lyne, J. W. Lee, A. M. Davies, H.-J. Zhang, Y. Zhu, et al., *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4672–84.
- [25] K. Thress, T. Macintyre, H. Wang, D. Whitston, Z.-Y. Liu, E. Hoffmann, T. Wang, J. L. Brown, K. Webster, C. Omer, et al., *Mol. Cancer Ther.* **2009**, *8*, 1818–27.
- [26] S. Ioannidis, M. L. Lamb, T. Wang, L. Almeida, M. H. Block, A. M. Davies, B. Peng, M. Su, H.-J. Zhang, E. Hoffmann, et al., *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 262–76.
- [27] M. Y. Splinter, *Ann. Pharmacother.* **2007**, *41*, 285–95.
- [28] X.-B. Jiang, L. Lefort, P. E. Goudriaan, A. H. M. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, J. G. de Vries, J. N. H. Reek, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 1223–7.
- [29] J. Meeuwissen, M. Kuil, A. M. van der Burg, A. J. Sandee, J. N. H. Reek, *Chemistry* **2009**, *15*, 10272–9.
- [30] J. Meeuwissen, R. J. Detz, A. J. Sandee, B. de Bruin, J. N. H. Reek, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 1929–31.
- [31] J. L. Renaud, P. Dupau, a.-E. Hay, M. Guingouain, P. H. Dixneuf, C. Bruneau, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 230–238.
- [32] C. Pautigny, C. Debouit, P. Vayron, T. Ayad, V. Ratovelomanana-Vidal, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1382–1388.
- [33] Z. Wu, T. Ayad, V. Ratovelomanana-Vidal, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3782–5.
- [34] F. W. Patureau, S. de Boer, M. Kuil, J. Meeuwissen, P.-A. R. Breuil, M. a Siegler, A. L. Spek, A. J. Sandee, B. de Bruin, J. N. H. Reek, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6683–5.
- [35] I. D. Gridnev, N. Higashi, K. Asakura, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7183–7194.
- [36] I. D. Gridnev, T. Imamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 633–644.
- [37] I. D. Gridnev, T. Imamoto, G. Hoge, M. Kouchi, H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2560–2572.
- [38] I. D. Gridnev, T. Imamoto, *Chem. Commun. (Camb)*. **2009**, *48*, 7447–64.
- [39] I. D. Gridnev, Y. Liu, T. Imamoto, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 203–219.
- [40] C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1976**, *77*, 313–348.
- [41] R. C. Taylor, D. Horrocks, *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 723–727.
- [42] A. Fabrello, C. Dinoi, L. Perrin, P. Kalck, L. Maron, M. Urrutigoity, O. Dechy-Cabaret, *Magn. Reson. Chem.* **2010**, *48*, 848–56.
- [43] J. Lee, S. Bernard, X.-C. Liu, *React. Funct. Polym.* **2009**, *69*, 650–654.

- [44] Y. Sun, H. Qiao, Y. Ling, S. Yang, C. Rui, P. Pelosi, X. Yang, *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 2456–61.
- [45] E. Cristóbal-Lecina, P. Etayo, S. Doran, M. Revés, P. Martín-Gago, A. Grabulosa, A. R. Costantino, A. Vidal-Ferran, A. Riera, X. Verdaguer, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 795–804.

3

Hidrogenación asimétrica de iminas y dobles enlaces catalizada por complejos Ir-MaxPHOS

3.1- Introducción	67
3.2- Antecedentes	71
3.3- Síntesis y estabilidad de complejos de iridio	86
3.4- Exploración y reactividad de los complejos de iridio	89
3.5- Hidrogenación de iminas	94
3.6- Hidrogenación de cetonas	111
3.7- Resumen del capítulo 3	114
3.8- Conclusiones	116
3.9- Referencias	118

3.1- Introducción

El desarrollo de catalizadores con complejos de rodio y ligandos fosfina empezó a principios de los años 70 y marcó el inicio de una nueva era en el campo de la catálisis asimétrica (ver introducción del capítulo 1). Por primera vez, se podían obtener buenas enantioselectividades mediante el uso de catalizadores quirales. Asimismo, numerosos ligandos con distintos tipos de mono y difosfinas quirales fueron desarrollados induciendo elevada enantioselectividad utilizando rutenio y rodio como metales. El proceso del fármaco L-Dopa desarrollado por Monsanto demostró que estos catalizadores podían ser empleados en procesos industriales y, desde entonces, la hidrogenación asimétrica ha tenido un papel predominante en la síntesis de compuestos quirales en la industria farmacéutica. Actualmente, la hidrogenación asimétrica, continúa siendo una metodología muy utilizada para la síntesis de compuestos ópticamente puros.^[1,2]

No obstante, el rango de olefinas que pueden ser hidrogenadas con elevada pureza óptica está todavía limitada a un determinado tipo de sustratos. Los catalizadores de rutenio y rodio requieren la presencia de grupos funcionales coordinantes adyacentes al enlace C=C para llevar a cabo la hidrogenación, siendo los dehidroaminoácidos, las enamidas o los alcoholes alílicos la clase de sustratos más comunes e utilizados.^[3] Estos catalizadores, por lo tanto, no son capaces de reducir olefinas con únicamente un grupo polar coordinante u olefinas no funcionalizadas y, generalmente, presentan baja reactividad y enantioselectividad en la hidrogenación de enlaces C=N, tales como iminas.^[4]

Numerosos esfuerzos fueron empleados en el diseño y en la síntesis de nuevos catalizadores capaces de sobreponerse a esta limitación. Así, en el año 1997, Pfaltz desarrolló una nueva clase de catalizadores^[5] empleando iridio como metal y, con ligandos P,N, estructuralmente muy similares al catalizador diseñado por Crabtree, un complejo aquiral de iridio de fórmula $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{Py})(\text{PCy}_3)]\text{PF}_6$. Estos catalizadores diseñados por Pfaltz, contenían una estructura con ligandos bidentados que se enlazan al metal por un átomo de fósforo (como una fosfina como grupo P-dador), y otro de nitrógeno perteneciente a un heterociclo (como una oxazolina) tal y como se aprecia en la figura 3.1. Este sistema Ir(I)-P,N permitió, por primera vez, hidrogenar enlaces C=N y dobles enlaces no funcionalizados con buenas enantioselectividades.^[6] Sin embargo, únicamente eran capaces de hidrogenar un rango limitado de alquenos e iminas.

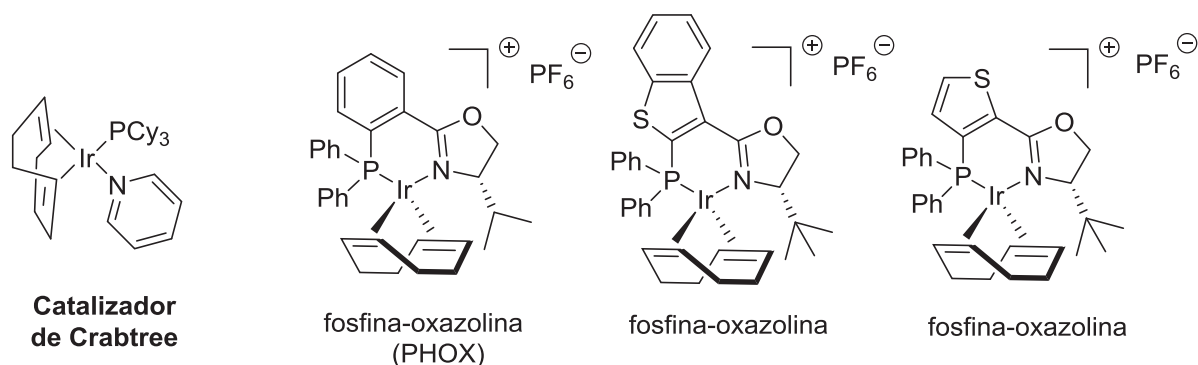
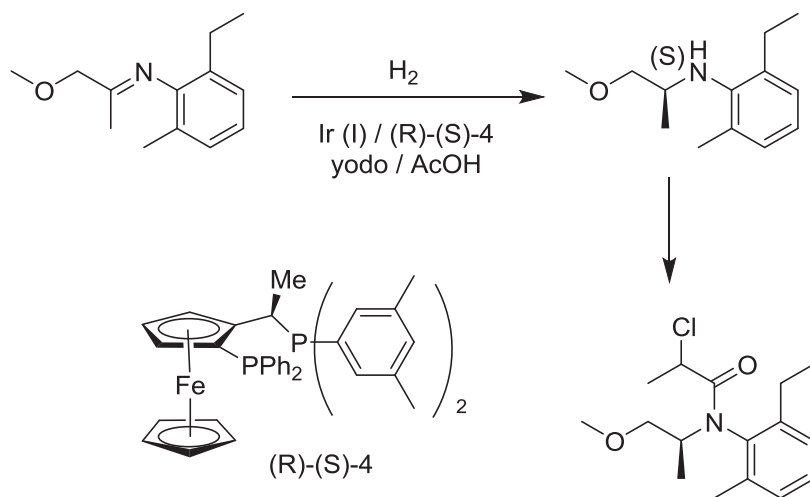


Figura 3.1. Catalizadores diseñados por Pfaltz en 1997 empleados en la hidrogenación de iminas y de dobles enlaces no funcionalizados.

A partir de entonces, nuevos complejos de iridio con ligandos P,N fueron sintetizados, introduciendo modificaciones en sus estructuras y mejorando los resultados obtenidos tanto para iminas como para dobles enlaces no funcionalizados.^[7]

Además de los catalizadores de iridio con ligandos P,N en la última década, otro tipo de ligandos fueron también aplicados con éxito en la reducción de iminas y dobles enlaces no funcionalizados. Un ejemplo relevante lo constituye el complejo de difosfina iridio-ferrocenil, el cual, en presencia de ácido acético y yodo, constituye un estable y eficiente sistema catalítico para la hidrogenación de iminas. Este sistema catalítico ha sido aplicado como paso clave en la síntesis industrial del pesticida (S)-Metolachlor, el cual se produce en cantidades mayores a 10.000 toneladas al año con un 79% de enantioselectividad (ver esquema 3.1).^[8]

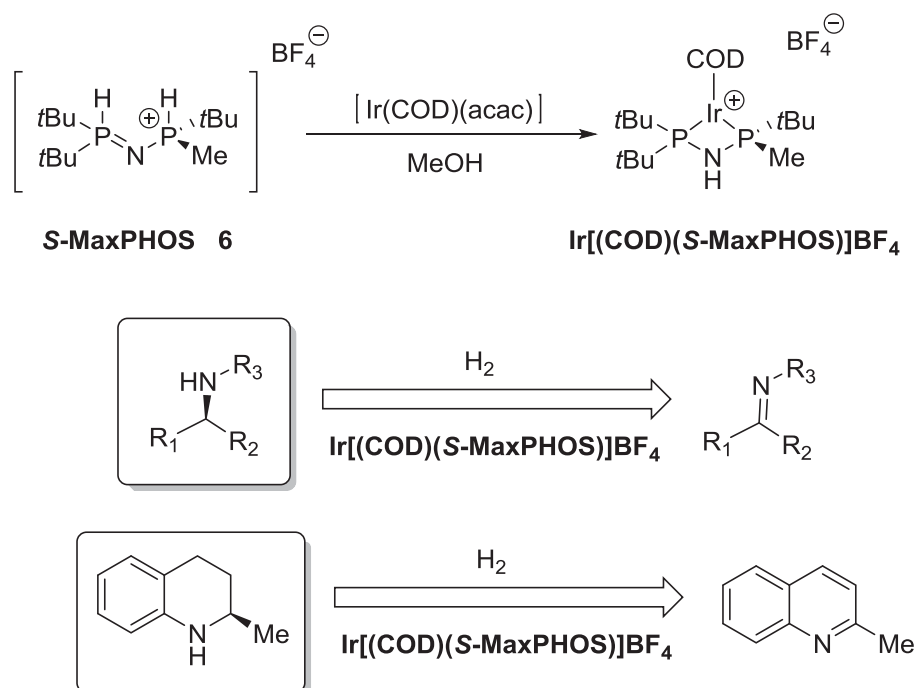


Esquema 3.1. Síntesis industrial del (S)-Metolachlor (Syngenta).

Hidrogenación asimétrica de enlaces C=N: iminas

Las aminas quirales son importantes intermedios sintéticos debido a su aplicación en la industria química, farmacéutica y agroquímica. Una vía para la síntesis de estos compuestos es mediante la hidrogenación enantioselectiva de iminas. La hidrogenación de sustratos que contienen un grupo C=N se pueden clasificar según su estructura sea cíclica o acíclica. Las iminas acíclicas han sido más exploradas y en general, requieren presiones y temperaturas menos elevadas así como tiempos de reacción más cortos. Las iminas cíclicas las constituyen principalmente los compuestos *N*-heteroaromáticos tales como quinolinas, quinoxalinas, piridinas, pirroles e indoles entre otros. Estos sustratos requieren condiciones de reacción mucho más drásticas debido a la mayor estabilidad que presentan por sus formas resonantes y en general presentan conversiones y perezas ópticas más bajas. Estudios recientes, han conseguido aumentar el *turnover* así como la enantioselectividad de distintos compuestos aromáticos mediante el uso de aditivos.^[9,10]

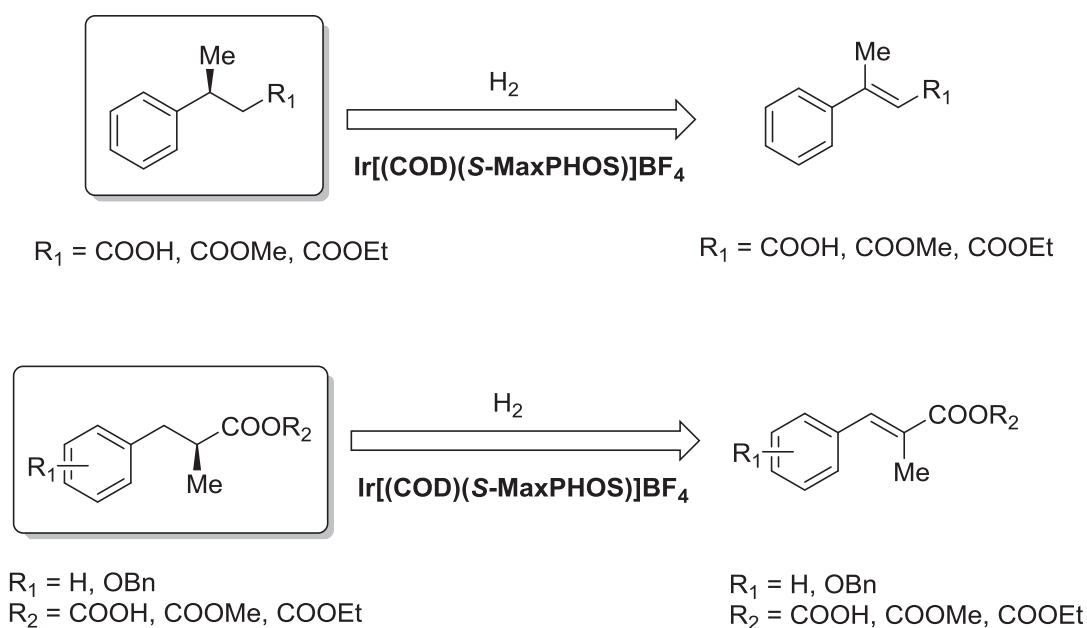
Una vez sintetizado el compuesto de rodio (I) con la difosfina **S-MaxPHOS 6** y explorada su reactividad en la hidrogenación asimétrica obteniendo excelentes resultados con distintos sustratos, se pensó en preparar otros compuestos metálicos con la misma difosfina. De esta manera, se pensó en coordinar la difosfina **6** con iridio como metal y aplicar el compuesto a la hidrogenación asimétrica de iminas y dobles enlaces no funcionalizados.



Esquema 3.2. Síntesis de aminas quirales mediante la hidrogenación asimétrica catalizada por iridio.

Hidrogenación asimétrica de dobles enlaces C=C con un grupo polar adyacente

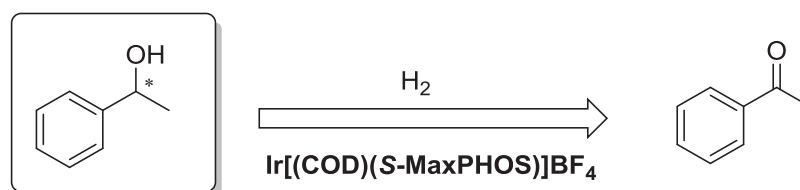
La hidrogenación de dobles enlaces C=C es una de las transformaciones más poderosas en catálisis asimétrica para preparar compuestos ópticamente activos. La hidrogenación asimétrica de sustratos conteniendo únicamente un grupo polar coordinante o sin funcionalización alguna mediante complejos de iridio ha permitido avanzar en el campo de la catálisis asimétrica.^[11] Por consiguiente, nos planteamos también la reducción de sustratos con un grupo coordinante adyacente al doble enlace mediante el complejo **Ir-MaxPHOS**.



Esquema 3.3. Sustratos seleccionados para el estudio de la hidrogenación asimétrica.

Hidrogenación asimétrica de dobles enlaces C=O

La hidrogenación de compuestos carbonílicos tales como cetonas ha sido ampliamente explorada con complejos de rutenio.^[12,13] Sin embargo, nuevos complejos de iridio han sido capaces de llevar a cabo esta transformación en los últimos años.^[14] En este sentido, se propuso una primera inspección con el catalizador **Ir-MaxPHOS** en la reducción de la acetofenona.

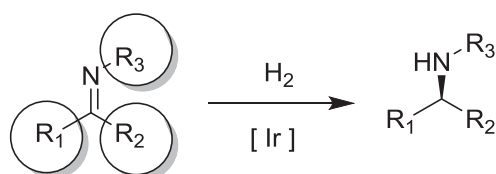


Esquema 3.4. Aplicación del catalizador Ir-MaxPHOS en la reducción de la acetofenona.

3.2- Antecedentes

3.2.1- Hidrogenación enantioselectiva de iminas acíclicas mediante catalizadores de iridio

La hidrogenación enantioselectiva de iminas resulta especialmente compleja ya que hasta la fecha se han encontrado pocos catalizadores capaces de llevar a cabo reducciones con elevadas enantioselectividades. En el esquema 3.5 se muestran las consideraciones generales en este campo según los ejemplos descritos hasta la fecha en la bibliografía.



Esquema 3.5. Esquema general de la hidrogenación de iminas.

R₁ y R₂: Son cruciales para obtener elevadas enantioselectividades. Los ejemplos más destacados en la hidrogenación de iminas contienen un grupo arilo en la posición R¹ y un grupo metilo en la posición R². Las cadenas alquílicas en la posición R¹ y grupos distintos al metilo en posición R² conllevan reactividades muy pobres.

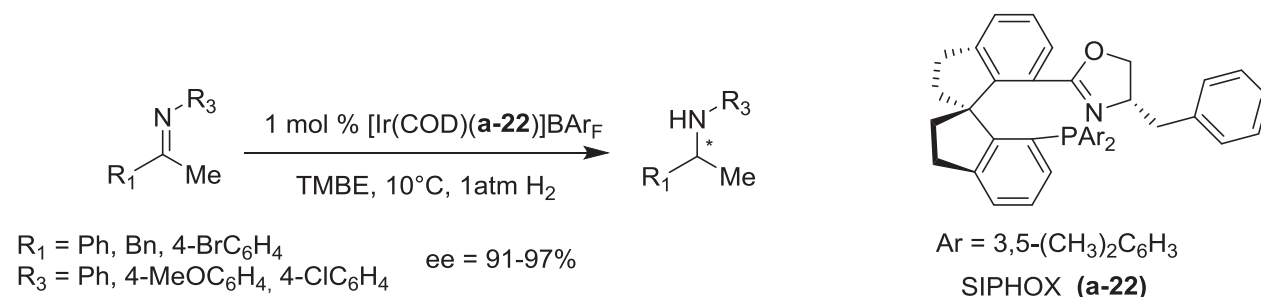
R₃: Es también clave para obtener elevada pureza óptica. Los ejemplos más destacados contienen un grupo arilo en esta posición. La introducción de un grupo bencilo disminuye drásticamente la conversión y la pureza óptica para la mayoría de los catalizadores.

El iridio es el metal de transición más empleado en la hidrogenación asimétrica de iminas. La mayor parte de los sistemas catalíticos utilizan complejos de iridio con estado de oxidación +1 coordinado a un ligando quiral bidentado P,P o P,N. Estos catalizadores se basan principalmente en: complejos neutros de iridio (I), complejos catiónicos de iridio (I) y complejos catiónicos de iridio (III); dependiendo del tipo de sustrato a emplear (aminas cíclicas o acíclicas).^[15]

3.2.1.1- Catalizadores basados en ligandos P,N

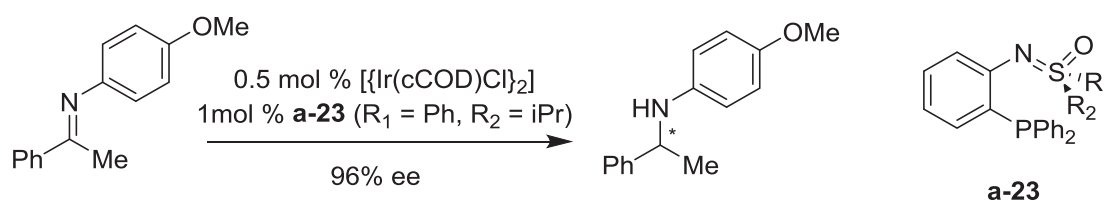
A partir de la síntesis de los catalizadores de iridio con ligandos P,N diseñados por Pfaltz (ver figura 3.1), diversos grupos de investigación prosiguieron en la búsqueda de nuevos ligandos. Entre los resultados más recientes está la contribución llevada a cabo por el grupo de Zhou, con un ligando fosfina-oxazolona (SIPHOX) **a-22** que contiene una cadena carbonada espiránica (ver esquema 3.6).^[16] La hidrogenación de diferentes *N*-feniliminas a

una presión de 1 atmósfera de hidrógeno ha proporcionado las mejores enantioselectividades para esta familia de ligandos alcanzando el 90% de ee.



Esquema 3.6. Ligando fosfina-oxazolona con cadena carbonada espiránica (SIPHOX).

Otro sistema catalítico que constituye un nuevo e interesante tipo de ligandos P,N ha sido descrito recientemente por Bolm y colaboradores.^[17,18] Han sintetizado ligandos fosfina-sulfoximina (**a-23**) donde la quiralidad reside en el átomo de azufre y lo han aplicado en la reducción de alguna iminas. Los catalizadores correspondientes producen, al igual que los últimos ejemplos, diversas aminas quirales con valores de enantioselectividad elevados entre un 79-96% dependiendo de los sustituyentes empleados en las posiciones R₁ y R₂ de la sulfoximina (ver esquema 3.7).



Esquema 3.7. Ejemplo más destacado en la hidrogenación de iminas con el ligando quiral de tipo sulfoximina **a-23**.

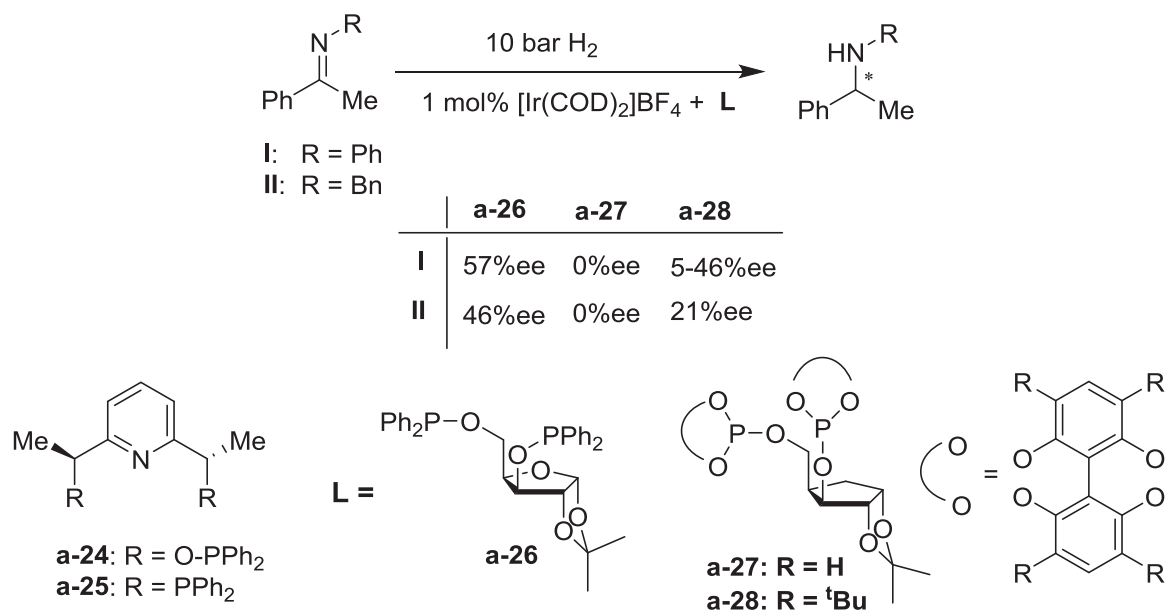
3.2.1.2- Catalizadores basados en ligandos con otros grupos P-donadores

Otro de los sistemas catalíticos basados en ligandos que poseen grupos P-donadores distintos de las fosfinas, son los fosfitos y fosfinitos. Este tipo de ligandos (como se comenta en el siguiente punto de la introducción) resultan principalmente eficientes en la hidrogenación enantioselectiva de olefinas no funcionalizadas. Aún así, existe algún ejemplo descrito en la bibliografía en el cual se obtienen resultados moderados en la hidrogenación enantioselectiva de iminas.

Una primera contribución interesante fue publicada por Osborn y colaboradores,^[19] que describieron la aplicación de los ligandos tipo *pincer* difosfinito (**a-24**) y difosfina (**a-25**) en la hidrogenación de iminas (ver esquema 3.8). Los valores de enantioselectividad fueron

modestos para ambos ligandos llegando a un 53% ee para el ligando **a-24** y a un 34% ee para el ligando **a-25**.

El grupo de Carmen Claver ha realizado diversas contribuciones en este campo. En el año 2003, desarrollaron la síntesis de una serie de ligandos fosforados derivados de fragmentos de tipo carbohidrato con grupos fosfino, fosfito y fosfito y analizaron su aplicación en reacciones de hidrogenación enantioselectiva (ver esquema 3.8).^[20] En particular, los compuestos derivados de la xilofuranosa **L** han sido examinados en la hidrogenación asimétrica de las iminas **I** y **II**, produciendo las aminas correspondientes con valores de enantioselectividad moderados.



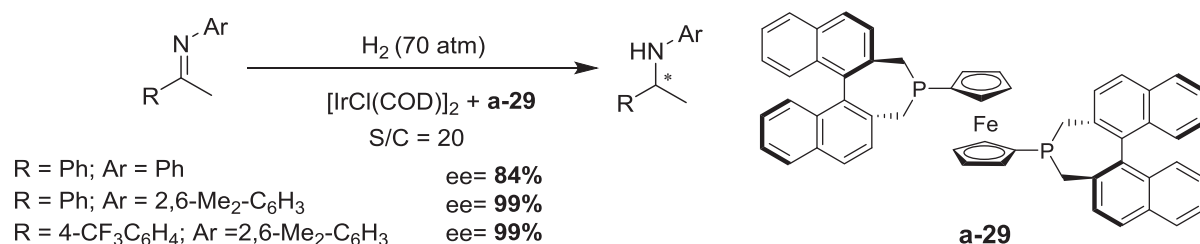
Esquema 3.8. Ligando quirales tipo pincer (**a-24** y **a-25**) y ligandos **a-26**, **a-27** y **a-28** derivados de la xilofuranosa.

3.2.1.3- Catalizadores basados en ligandos difosfina

Los primeros estudios sobre la hidrogenación enantioselectiva de iminas acíclicas se llevaron a cabo con un complejo de iridio y la difosfina quiral DIOP obteniendo enantioselectividades moderadas.^[21]

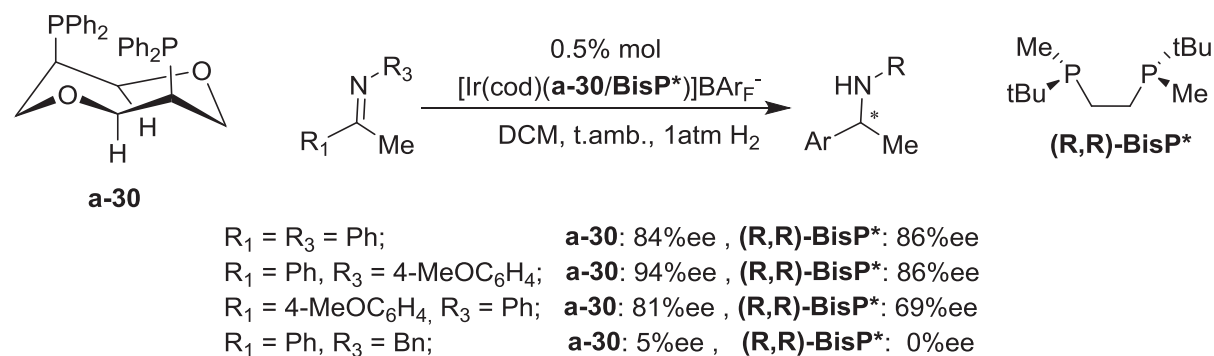
En el año 2001, Zhang y colaboradores publicaron un sistema altamente enantioselectivo para la hidrogenación de *N*-ariliminas que contenía la fosfina quiral ferrocenil (*R,R*)-f-binaphane **a-29** como ligando.^[22] Las purezas ópticas obtenidas llegaron hasta el 99% para determinados sustratos. Además, observaron que la adición de I₂ como aditivo producía un aumento en la enantioselectividad de la reacción, mientras que otros

aditivos usados habitualmente (aminas, imidas y sales de yodo) no producían una mejora apreciable (ver esquema 3.9).



Esquema 3.9. Hidrogenación de *N*-ariliminas con el complejo de iridio y **a-29**.

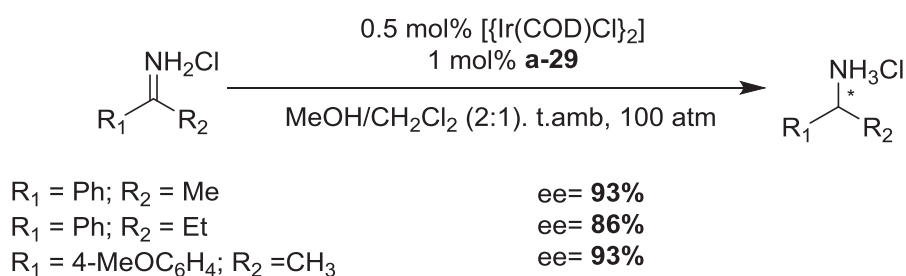
Otros sistemas catalíticos con Ir-difosfinas han obtenido también buenas enantioselectividades en la hidrogenación de iminas acíclicas. Por ejemplo el ligando quiral **a-30** permitió hidrogenar una serie de iminas con rendimientos cuantitativos y purezas ópticas entre el 80 y el 94% (ver esquema 3.10).^[23] Los estudios realizados indicaron una influencia significativa de la capacidad coordinante del contra-anión en la actividad del catalizador. Así, el cloruro da lugar a catalizadores menos activos que los derivados de BF₄⁻ o PF₆⁻.



Esquema 3.10. Hidrogenación de *N*-ariliminas con las difosfinas **a-30** y **BisP***.

En el año 2006, Imamoto y colaboradores investigaron el comportamiento del complejo [Ir(^tBu-BisP*)(COD)][BAR_F]⁻ en la hidrogenación de *N*-ariliminas (ver esquema 3.10).^[24] Únicamente consiguieron buenos resultados empleando un grupo fenilo con distintas funcionalizaciones en la posición R₃ (comprobaron, por ejemplo, que al introducir un grupo bencilo no se obtenía conversión). Los mismos autores también observaron una influencia importante en los valores de pureza óptica dependiendo del contra-anión empleado en el catalizador. Así, la sustitución del BAR_F⁻ por otros aniones como el BF₄⁻, el TfO⁻ o el PF₆⁻ condujo a catalizadores con menor actividad.^[24]

Un tipo de sustrato muy interesante que ha sido mucho menos explorado es el caso de las iminas no sustituidas.^[25,26] Recientemente, Zhang y colaboradores publicaron el primer ejemplo eficiente de hidrogenación enantioselectiva de iminas primarias.^[27] Los primeros experimentos iniciales se llevaron a cabo con difosfinas quirales tales como TangPHOS, DuanPHOS, Binap o MeDuPHOS obteniendo en todas ellas unos valores muy pobres de pureza óptica. Sin embargo, el complejo **a-29** Ir/(S,S)-f-binaphane pudo obtener conversiones completas y una pureza óptica de hasta el 95% empleando una mezcla de metanol/diclorometano como disolventes (ver esquema 3.11)



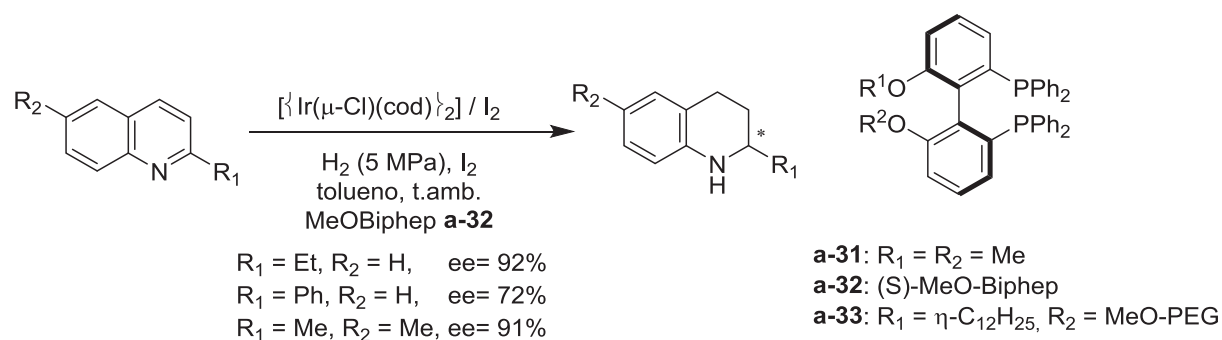
Esquema 3.11. Hidrogenación de *N*-ariliminas con el complejo **a-29**.

3.2.2- Hidrogenación enantioselectiva de iminas cíclicas mediante catalizadores de iridio

3.2.2.1- Catalizadores basados en ligandos difosfina

La hidrogenación asimétrica de iminas cíclicas, y más particularmente de anillos *N*-heteroaromáticos, ha sido menos explorada que sus análogos acíclicos. El iridio también es el metal más estudiado y eficiente en la hidrogenación enantioselectiva de estos sustratos. Los sistemas catalíticos se forman normalmente mediante la adición *in situ* de los ligandos quirales y el precursor de iridio correspondiente. En el caso de las iminas cíclicas, los complejos neutros de iridio con fosfinas bidentadas son los más estudiados ya que han demostrado una gran eficacia en este tipo de reducciones promoviendo excelentes enantioselectividades.^[28,29]

En concreto, las difosfinas con atropoisomería en el esqueleto carbonado han demostrado una gran eficacia en la hidrogenación enantioselectiva de iminas cíclicas.^[29–31] El grupo de Zhou desarrolló un sistema catalítico que consistía en utilizar $[\{\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})\}_2]$ como precursor, MeOBiphep **a-32** como ligando y yodo como aditivo.^[32] Este sistema proporcionó excelentes resultados con conversiones completas y purezas ópticas de hasta un 96% para la hidrogenación de quinolinas (ver esquema 3.12)



Esquema 3.12. Difosfinas con atropoisomería en la cadena carbonada empleadas como ligandos eficientes en la hidrogenación de iminas cíclicas.

Algunas de las difosfinas empleadas en la hidrogenación de iminas cíclicas han mostrado gran actividad catalítica en otras transformaciones enantioselectivas como la reacción de Pauson-Khand catalizada por rodio.^[28,29] Así, se explica la versatilidad de estos compuestos siendo utilizados en distintos procesos asimétricos con elevada eficiencia catalítica. A pesar de haber otros sistemas catalíticos en los cuales se han obtenido buenas enantioselectividades en la reducción de anillos *N*-heteroaromáticos, los complejos neutros de iridio con fosfinas bidentadas son los ejemplos más destacados.

3.2.3- Hidrogenación enantioselectiva de enlaces C=C mediante catalizadores de iridio

3.2.3.1- Catalizadores basados en ligandos con grupos P-donadores

Las primeras modificaciones llevadas a cabo por el mismo grupo de Pfaltz consistieron en reemplazar los grupos fosfina por fosfinitos^[33] o grupos carbeno^[34] y, las oxazolinas, por otros grupos N-dadores como piridinas, tiazoles u oxazoles (ver figura 3.2). Al mismo tiempo, también se modificaron las cadenas carbonadas de los distintos ligandos quirales. De todos ellos, los mejores compuestos para ser utilizados como ligandos en la hidrogenación de dobles enlaces no funcionalizados fueron los compuestos de tipo **a-34**, **a-35** y **a-36** siendo los fosforo-oxazolinas los que han presentado un papel más importante.

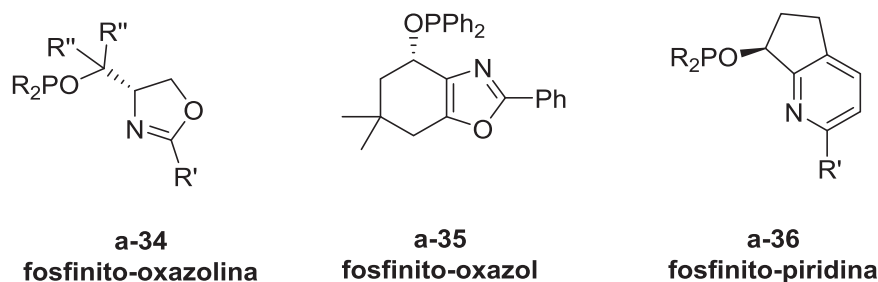
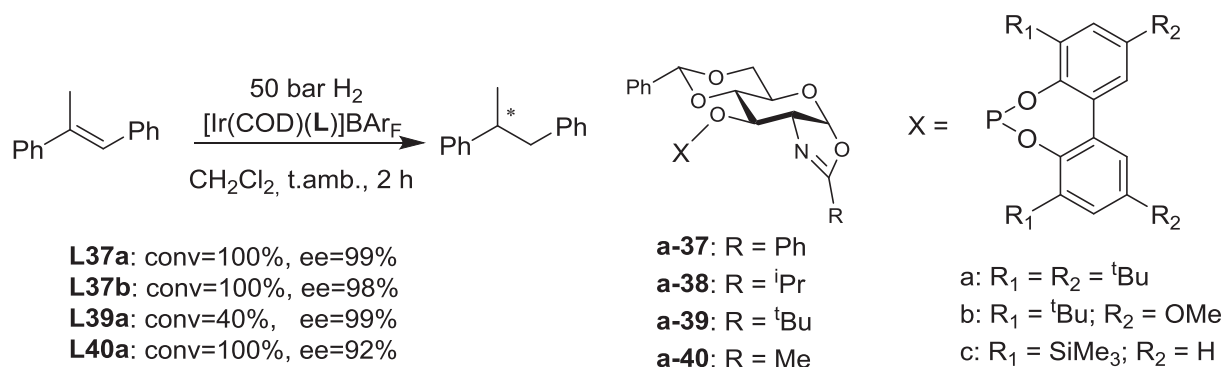


Figura 3.2. Ligandos P,N para la hidrogenación de alquenos catalizada por iridio.

A diferencia de la hidrogenación enantioselectiva de iminas, (como se ha especificado en el apartado anterior) donde se obtuvieron bajas purezas ópticas, los catalizadores de iridio que contienen ligandos tales como fosfitos o fosfinitos, con un átomo de fósforo de carácter más donador, resultan mucho más activos en la hidrogenación asimétrica de dobles enlaces no funcionalizados o con un grupo coordinante.

En el año 2008, el grupo de Andersson en colaboración con el grupo de Diéguez, diseñaron nuevos ligandos P,N con fosfinas menos ricas en electrones introduciendo fosfitos en lugar de fosfinitos (ver esquema 3.13).^[35] Las ventajas que presentaban eran una síntesis más asequible y una mayor resistencia a la oxidación. Los resultados obtenidos demostraron que los complejos de iridio con fosfito-oxazolina proporcionaban mayores enantioselectividades que los correspondientes fosfina-oxazolina o fosfinito-oxazolina para complejos de tipo 1,2-difenil-1-propeno.

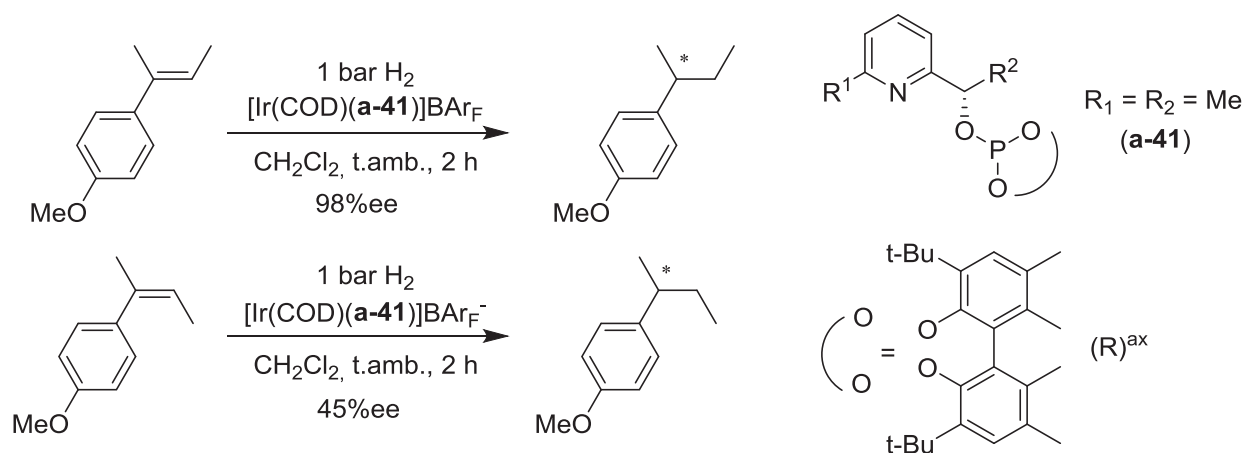


Esquema 3.13. Ligandos piranosido fosfito-oxazolina diseñados por Andersson.

Un año después, el grupo de Diéguez diseñó y amplió la síntesis de ligandos fosfito-oxazolina introduciendo distintas modificaciones en las cadenas carbonadas de los fosfitos así como de las oxazolinas.^[36] Continuando en esta línea de investigación, los mismos autores desarrollaron una amplia síntesis de ligandos furanósidos fosfito-tioéter (introduciendo el grupo tioéter N-no dador en lugar de oxazolinas) con distintas funcionalizaciones en el tioéter.^[37] Este grupo tioéter presentaba la ventaja de tener el átomo de azufre más cerca del metal y además presentaban más estabilidad que las correspondientes oxazolinas.

En el año 2013, el grupo de M. Diéguez realizaron una nueva aproximación con la síntesis de nuevos ligandos fosfito-piridina. La sustitución de piridinas por tiazoles permitía aprovechar las ventajas que habían representado ambos ligandos (ver esquema 3.14).^[38] Por un lado, los fosfitos, estaban menos expuestos a la oxidación que los correspondientes fosfinas o fosfinitos y, además, eran más fáciles de sintetizar a partir de alcoholes

disponibles comercialmente. Por otro lado, las piridinas, eran también más estables que las oxazolinas.



Esquema 3.14. Hidrogenación de *N*-ariliminas con el complejo [Ir(COD)(**a-41**)]BARF⁻.

3.2.4- Efecto del contra-anión en la hidrogenación asimétrica

Los primeros estudios prometedores en la hidrogenación enantioselectiva de iminas y dobles enlaces se efectuaron con fosfinooxazolinas quirales (ligando PHOX) y con sustratos tales como (*E*)-1,2-difenil-1-propeno. Además, se empleaba un 4% de catalizador y utilizando PF₆ como contra-anión a una presión entre 10 y 50 bares. Estos primeros resultados presentaban unos *turnovers* realmente bajos.

Estudios cinéticos demostraron que, con un 4% mol de catalizador a una concentración de 0.3M y a una presión de 7 bares, la reacción transcurría extremadamente rápida y alcanzaba una conversión completa en menos de 1 minuto. Sin embargo, cuando se empleaban bajas cargas de catalizador se observaba generalmente una disminución de la conversión. Este hecho se atribuía a la desactivación del catalizador; un problema conocido del catalizador de Crabtree. Para explicar este proceso de desactivación, se atribuye la formación de complejos inactivos trinucleares con un puente hidruro que inactivaban el catalizador. Estos compuestos fueron aislados y caracterizados por RMN.^[39]

Estudios posteriores fueron diseñados para tratar de aumentar la conversión variando el disolvente, la presión de hidrógeno, el catalizador y la concentración del sustrato pero todos estos experimentos resultaron infructuosos. Los disolventes coordinantes, aditivos (tales como aminas), y aniones coordinantes (como haluros, carboxilatos y el anión triflato aunque sea un coordinante débil) resultaron desactivar el catalizador.

Después de una extensiva experimentación, se descubrió una solución para evitar la desactivación del catalizador mediante el uso de tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato

(BAr_F^-) como contra-anión empleando un complejo de Ir-PHOX. Los complejos de iridio con este anión voluminoso, apolar y coordinante extremadamente débil no padecían desactivación y se podían obtener conversiones completas con cargas de catalizador del 0.02%. Además, las sales de BAr_F^- resultaron ser mucho menos sensibles a la humedad que los correspondientes hexafluorofosfonatos.

A raíz de estos estudios realizados, cada catalizador de iridio de fórmula $[\text{Ir}(\text{L}^*)(\text{COD})]^+[\text{X}]^-$ empleados en la hidrogenación asimétrica de olefinas se ha basado en el anión BAr_F^- como opción preferible.

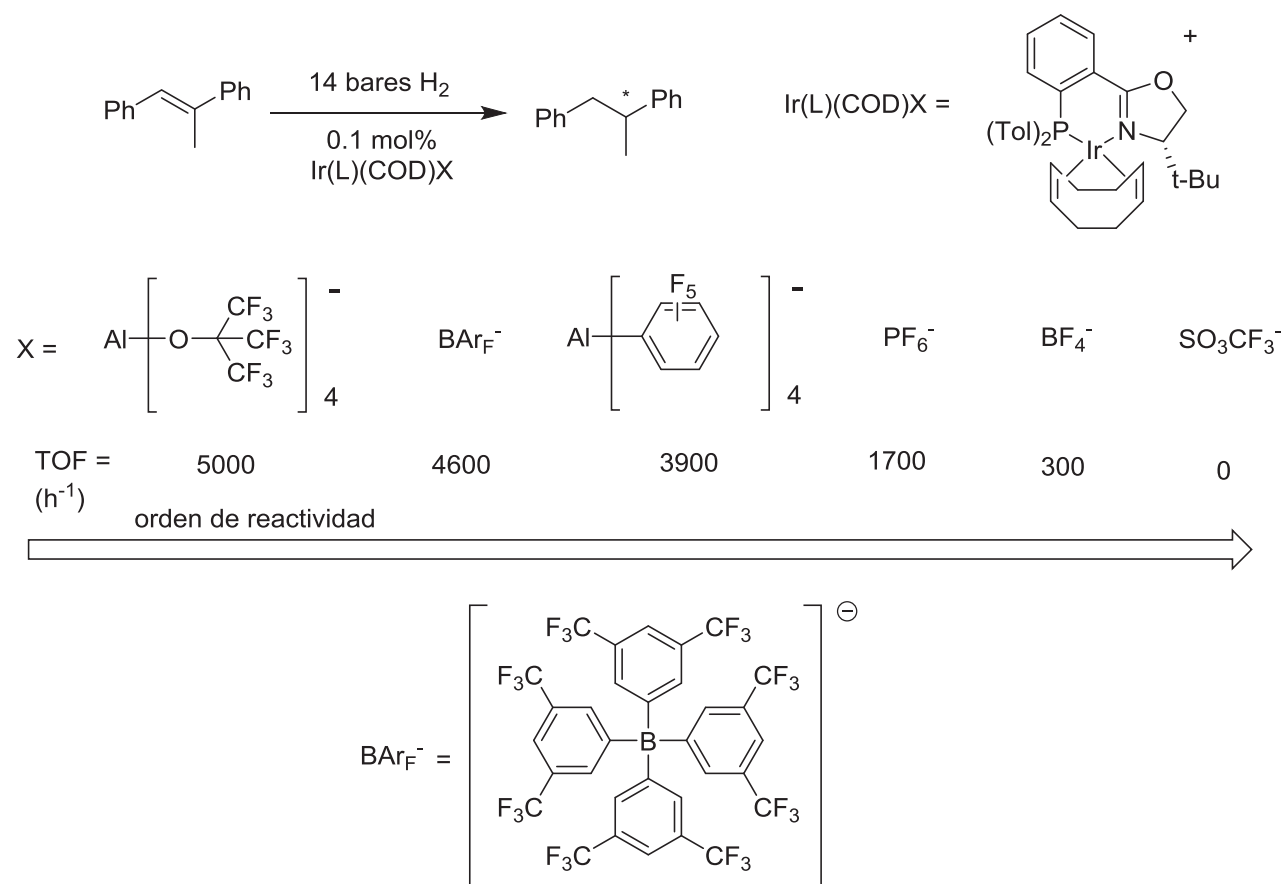
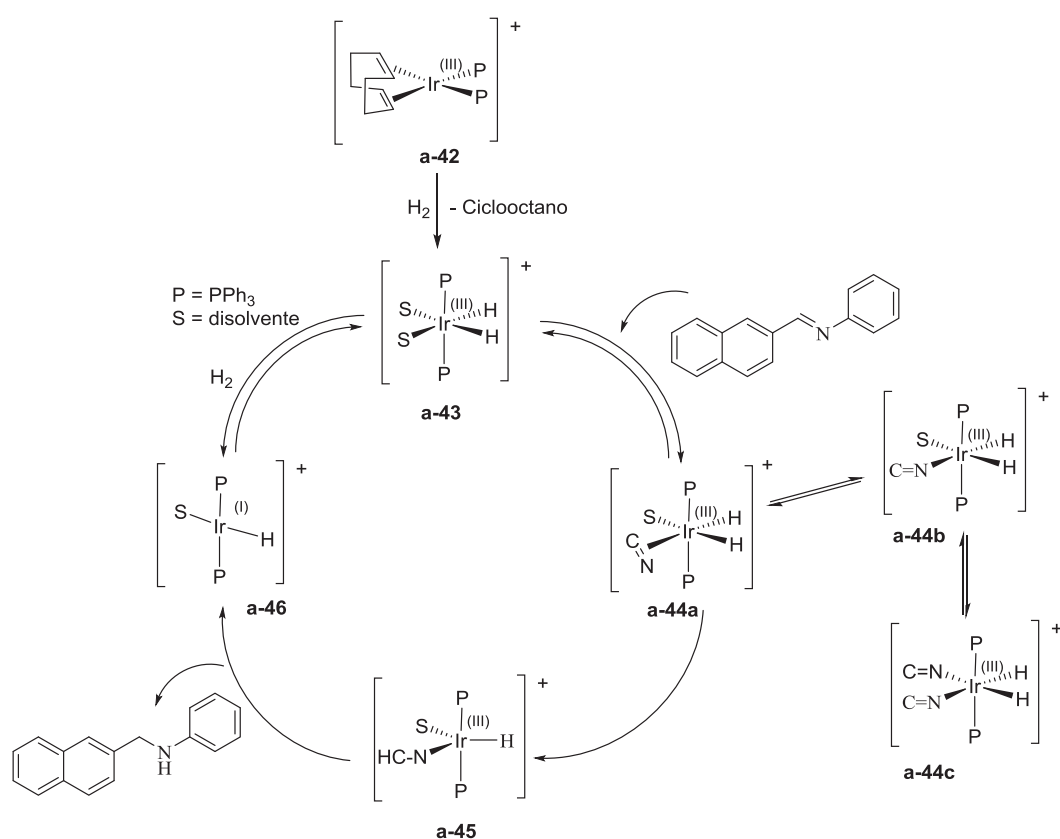


Figura 3.3. Orden de reactividad de los complejos $[\text{Ir}(\text{PHOX})(\text{COD})]\text{X}$ medido por TOF a 4°C con (*E*)-metilestilbeno como sustrato.

3.2.5- Mecanismo de la reacción de Hidrogenación asimétrica catalizada por iridio

3.2.5.1- Mecanismo para la hidrogenación de iminas acíclicas

Varios mecanismos han sido propuestos en la hidrogenación de iminas para explicar el efecto de las ligeras modificaciones de sustrato, aditivos, disolvente utilizado o a la acidez del medio.^[15] Uno de los primeros mecanismos aceptados se basó en un estudio cinético de la reacción de hidrogenación de la *N*-(β-naftilmetileno)anilina utilizando el complejo catiónico de iridio $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{PPh}_3)_2]\text{PF}_6$ **a-42** como precursor catalítico. El mecanismo detallado se muestra en el esquema 3.15 y se ve que el precursor catalítico reacciona con hidrógeno para dar el complejo **a-43**, que es el que inicia propiamente el ciclo catalítico. La primera etapa es la coordinación de la especie catalítica con el sustrato, que puede suceder a través del átomo de nitrógeno (η^1) o de $\text{C}=\text{N}$ (η^2) para formar las especies **a-44a-c**. En el intermedio **a-44a** se produce una transferencia de hidrógeno para generar el intermedio de iridio alquilamonio **a-45**, en el cual se produce una eliminación reductiva para dar la amina quiral deseada y el intermedio **a-46** a través del cual se regenera la especie catalítica mediante la adición de hidrógeno.



Esquema 3.15. Ciclo catalítico propuesto para la hidrogenación de *N*-(β-naftilmetileno)anilina.

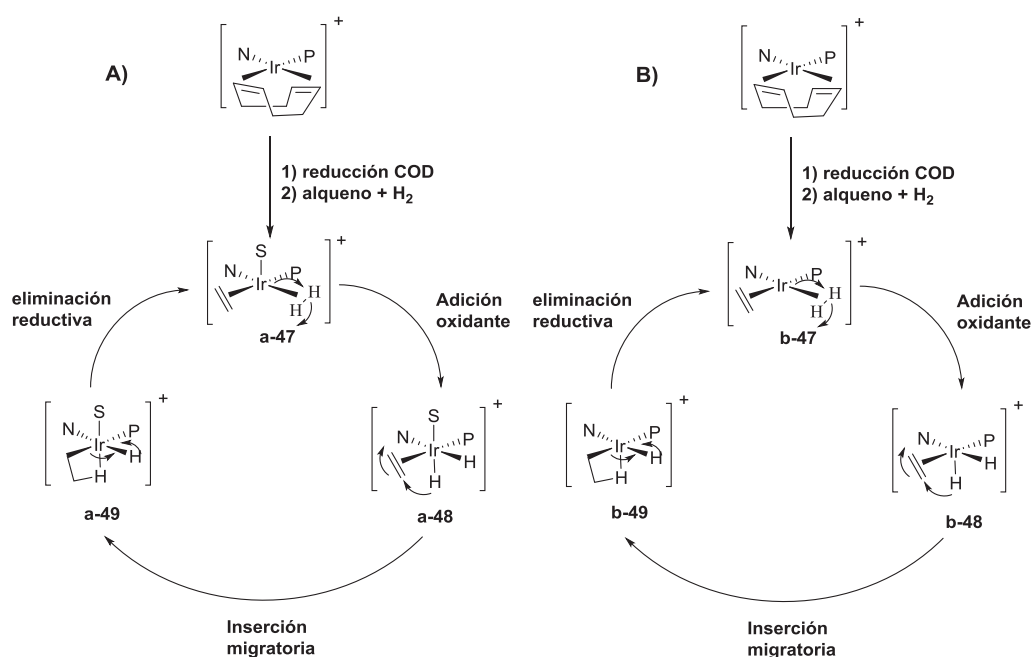
Una desventaja de esta reacción es la desactivación del catalizador debido a la formación de estructuras puente-hidruro análogas a las propuestas por Crabtree. Para prevenir la desactivación del catalizador se han probado varios aditivos, entre los que destaca el yodo.^[39]

3.2.5.2- Mecanismo para la hidrogenación de dobles enlaces insaturados

El mecanismo de la hidrogenación de dobles enlaces catalizada por rodio ha sido ampliamente estudiado y se ha aceptado que pasa a través de complejos de Rh^I y Rh^{III} en el cual la coordinación del sustrato con el metal juega un papel importante (como se ha explicado en el capítulo 2).

Por el contrario, el mecanismo de reacción cuando se emplea un catalizador quiral de iridio no está del todo definido y, continúa actualmente, como motivo de debate a pesar de los múltiples estudios computacionales realizados a lo largo de los últimos años. Así, se han propuesto 4 mecanismos distintos, dos de ellos pasando a través de especies de Ir^I/Ir^{III} ^[40] y otros dos implicando especies de Ir^{III}/Ir^V .^[41]

El primer mecanismo fue propuesto por el grupo de Pfaltz y consiste en un ciclo catalítico pasando a través de especies de Ir^I/Ir^{III} (esquema 3.16a). La especie catalítica es el complejo dihidruro- Ir^{III} **a-47** que se forma después de la adición oxidante de hidrógeno. Posteriormente se produce una inserción migratoria del sustrato entre el enlace metal-hidruro y finalmente una eliminación reductiva para la regeneración de la especie de Ir^I **a-47**.

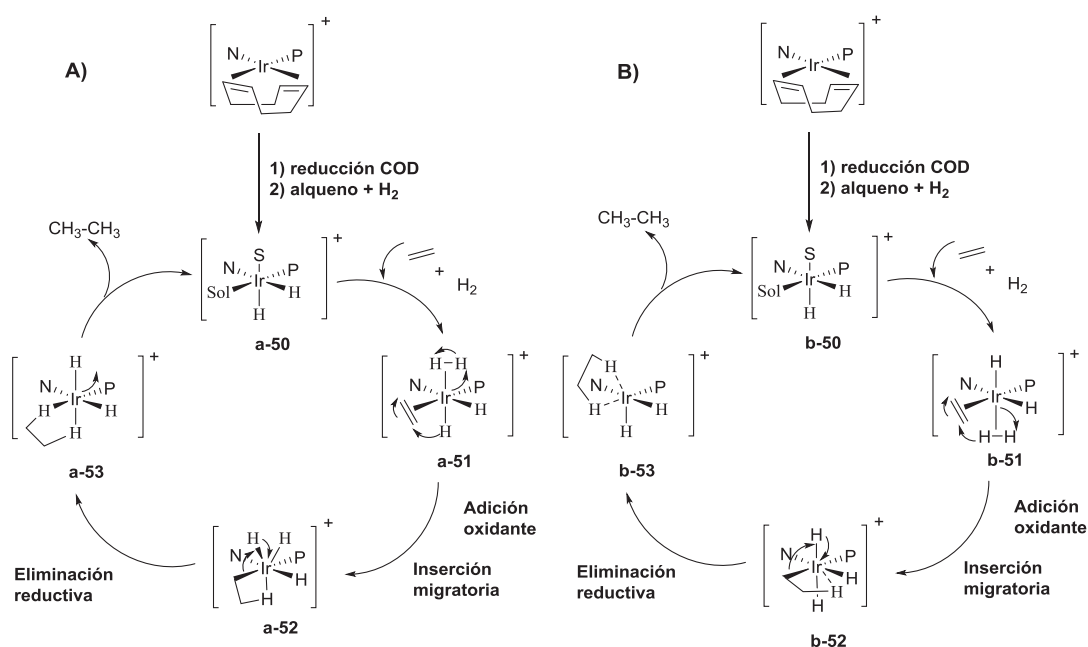


Esquema 3.16. Mecanismo Ir^I/Ir^{III}

Un mecanismo alternativo implicando también especies de Ir^I/Ir^{III} fue propuesto por Dieteker y Chan (ver esquema 3.16b). El estudio se llevó a cabo empleando espectrometría de masas en fase gaseosa con el catalizador Ir-(PHOX) utilizando estireno como olefina y con H₂ y D₂. La información extraída por los autores explica el mismo mecanismo propuesto por Pfaltz pero sin moléculas coordinadas de disolvente, posiblemente debido a que las reacciones fueron estudiadas en fase gaseosa.

Estudios posteriores a nivel de DFT llevados a cabo por el grupo de Brandt indicaron sin embargo, que los ciclos catalíticos a través de especies de Ir^I/Ir^{III} eran improbables y, en su lugar, propusieron un ciclo alternativo a través de especies de Ir^{III}/Ir^V (esquema 3.17a). El ciclo catalítico propuesto consiste en una primera etapa de adición oxidante de hidrógeno dando lugar al complejo **a-50**. La inserción migratoria del sustrato viene acompañada de una segunda adición oxidante de otra molécula de hidrógeno al mismo tiempo obteniendo como resultado el complejo trihidruro de Ir^V **a-51**. Una transferencia de protón viene acompañada de la regeneración de la especie de Ir^{III}.

Estos estudios computacionales llevados a cabo por Brandt fueron cuestionados por varios grupos de investigación. El sistema aquiral fuertemente truncado Ir-PHOX empleado en los cálculos teóricos, era incapaz de describir los efectos estéricos y electrónicos de un sistema real apropiadamente.



Esquema 3.17. Mecanismo Ir^{III}/Ir^V (3/5 MI) Mecanismo Ir^{III}/Ir^V (3/5-Meta).

Así, Burgess y colaboradores propusieron otro mecanismo estudiado a partir de un complejo de Ir-oxazolona pasando también a través de un ciclo catalítico de Ir^{III}/Ir^V, pero sugiriendo un mecanismo ligeramente distinto en el cual el sustrato no se inserta en un enlace metal-hidruro sino en la molécula de H₂ coordinada al iridio (ver esquema 3.17b). Los mismos autores también llevaron a cabo un estudio detallado de los mecanismos A y B con el complejo Ir-PHOX con eteno como olefina y, concluyeron, que la diferencia de energía entre estos dos ciclos era tan solo de 0.3 Kcal mol⁻¹.

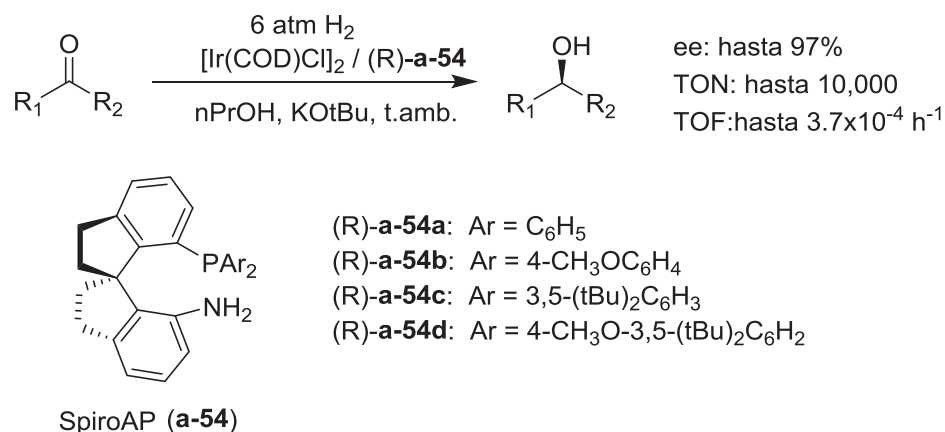
Andersson y colaboradores han realizado estudios a nivel de DFT con una combinación de ligandos (mayoritariamente fosfina/fosfinito) y sustratos para estudiar todas las posibles rutas diastereoméricas de los cuatro mecanismos.^[42] Estos estudios coinciden con otro estudio llevado a cabo por Bayer y colaboradores donde el ciclo catalítico pasa a través de los intermedios de Ir^{III}/Ir^V. Sin embargo, estos estudios no eran capaces de distinguir entre los dos mecanismos propuestos.

A pesar de los múltiples estudios realizados en la hidrogenación de dobles enlaces catalizada por iridio, no se puede eliminar como hipótesis ninguno de los ciclos catalíticos citados anteriormente.^[43]

3.2.6- Hidrogenación asimétrica de cetonas

3.2.6.1- Introducción

Los complejos de rutenio con ligandos aminofosfina (ligandos P,N con un átomo de nitrógeno sp^3) han demostrado ser unos catalizadores altamente eficientes en la hidrogenación asimétrica de compuestos carbonílicos tales como cetonas.^[44-46] En cambio, los catalizadores de iridio que contienen un ligando quiral aminofosfina han sido menos explorados. Aún así, hay varios ejemplos descritos en la bibliografía obteniendo un moderado nivel de enantioselectividad (20-75%ee) en la hidrogenación asimétrica de cetonas.^[14,47,48] En el año 2011, Zhou y colaboradores publicaron un complejo de iridio con un ligando quiral espiro aminofosfina (**a-54**) con un grupo amino aromático.^[49] Los alcoholes quirales se obtuvieron con excelentes ee y elevados números de TON y TOF. (ver esquema 3.18).



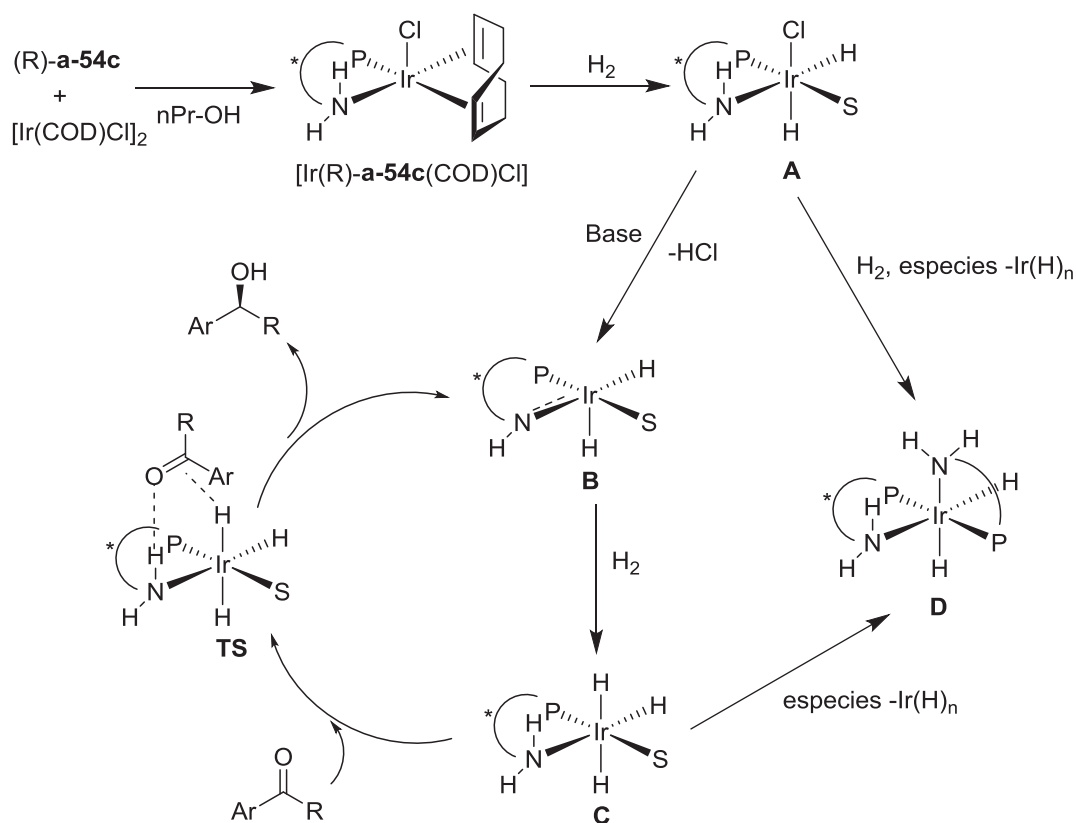
Esquema 3.18. Hidrogenación asimétrica de cetonas simples con el complejo Ir-SpiroAP.

Este hecho resultó sorprendente ya que se ha publicado que los complejos de iridio quirales con ligandos tipo fosfina-oxazolona (con un átomo de nitrógeno sp^2) hidrogenan preferentemente dobles enlaces C=C aunque coexistan un grupo carbonilo de cetonas α,β -insaturadas.^[50-52]

A pesar del constante progreso que se ha desarrollado en la hidrogenación asimétrica catalítica de cetonas en la pasada década, la búsqueda de catalizadores más simples y eficientes es todavía un reto en este área.

3.2.6.2- Mecanismo en la hidrogenación enantioselectiva de cetonas

Una propuesta del mecanismo de la hidrogenación enantioselectiva de cetonas es el ciclo catalítico propuesto por Zhou y colaboradores^[49] en la aplicación del ligando quiral espiro aminofosfina **a-54** (ver esquema 3.19).



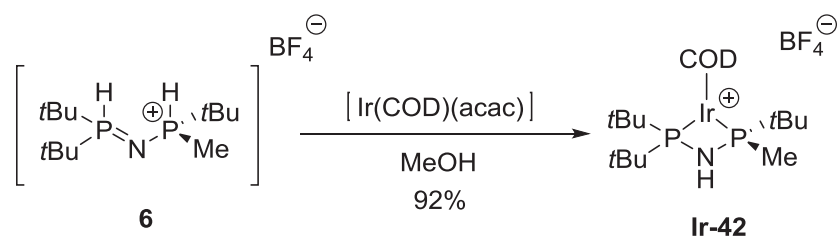
Esquema 3.19. Hidrogenación asimétrica de cetonas simples con el complejo de Ir/a-54.

La difosfina espiro-aminofosfina (R)-a-54c reacciona en primer lugar con $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ para formar el complejo $[\text{Ir}((\text{R})\text{-a-54c})(\text{COD})\text{Cl}]$. Este complejo de iridio se transforma en el complejo dihidruro **A** mediante atmósfera de H_2 . Mediante la ayuda de una base como el KOtBu , el complejo de dihidruro **A** pierde una molécula de HCl para generar el complejo Ir-amida **B**, que será la especie activa catalítica implicada en el ciclo catalítico. Este paso explica el hecho que el grupo NH_2 del ligando espiro-aminofosfina **a-54** es clave para el catalizador para obtener elevadas enantioselectividades y reactividad en la reacción. El Ir-amida **B** se hidrogena para obtener el complejo de iridio tri-hidruro **C**. Este iridio tri-hidruro transfiere una unidad Ir-H y una N-H al grupo carbonilo de la cetona formando un estado de transición de seis miembros para producir el alcohol quiral correspondiente y regenerar el complejo **B**.

3.3- Síntesis y estabilidad de complejos de iridio

3.3.1- Síntesis del complejo $[\text{Ir}(\text{MaxPHOS})(\text{COD})]\text{BF}_4^-$, Ir-42

Debido a los buenos resultados obtenidos en la formación del complejo **Rh-7** con la fuente $\text{Rh}[(\text{COD})(\text{acac})]$, se propuso aplicar la misma metodología para la síntesis del complejo de iridio. En este caso, se hizo reaccionar 1 equivalente de $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{acac})]$ disponible comercialmente con 1 equivalente de la sal MaxPHOS **6** en metanol y se mantuvo en agitación durante 24 horas. Pasado este tiempo no se observó material de partida por ^{31}P -RMN (esquema 3.20).



Esquema 3.20. Síntesis del complejo $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{S-MaxPHOS})]\text{BF}_4^-$ Ir-42.

La cristalización del complejo **Ir-42** se llevó a cabo con una mezcla de diclorometano y éter dietílico que nos permitió obtener cristales óptimos para la difracción de rayos X (figura 3.4). La estructura obtenida confirmó que el ligando aminodifosfina funciona como ligando bidentado. El complejo de iridio presenta valores muy similares tanto en ángulos como en distancias de enlace a su complejo análogo $\text{Rh}[(\text{COD})(\text{S-MaxPHOS})]\text{BF}_4^-$ **Rh-7**. El ángulo P1-N1-P2 es de 103.4° ; un valor prácticamente idéntico al complejo **Rh-7** (103.04°). Las distancias de enlace P-N en este complejo de iridio son muy similares a las obtenidas en su análogo (1.691 y 1.689 Å por 1.701 y 1.688 Å) lo cual hace que el *bite angle* (70.17°) sea también prácticamente idéntico al observado para el compuesto **Rh-7** (70.0°).

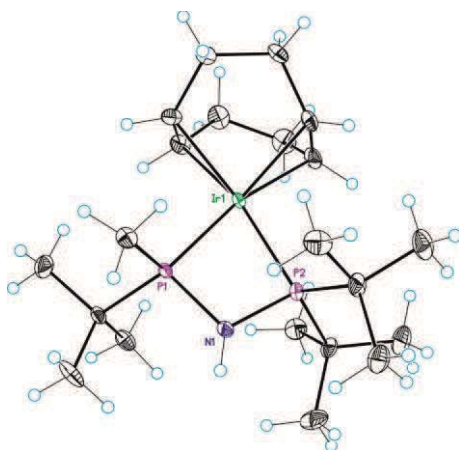
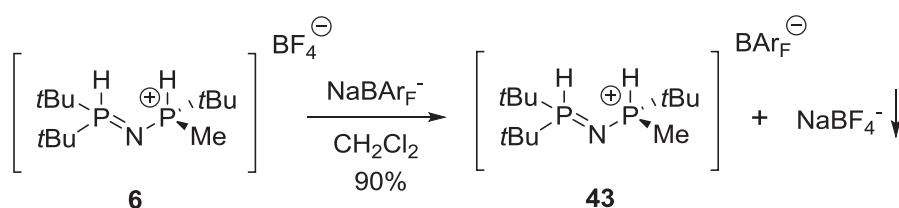


Figura 3.4. Estructura del complejo **Ir-42** obtenida por rayos X.

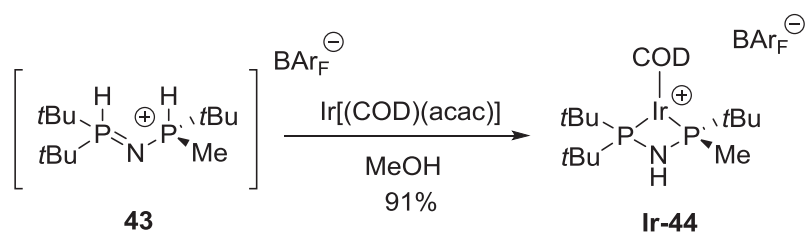
3.3.2- Síntesis del complejo $[\text{Ir}(\text{MaxPHOS})(\text{COD})]\text{BAR}_F^-$, Ir-44

Se visualizaron dos metodologías alternativas para llevar a cabo la síntesis del complejo $[\text{Ir}(\text{MaxPHOS})(\text{COD})]\text{BAR}_F^-$. La primera opción, se realizó haciendo reaccionar 1 equivalente de la sal $\text{MaxPHOS}.\text{HBF}_4$ **6** con 1 equivalente NaBAR_F^- utilizando diclorometano como disolvente. La mezcla se dejó en agitación durante 25 minutos y pasado este tiempo se observó la precipitación de NaBF_4 . Después de una filtración para eliminar las sales formadas, se obtuvo la sal $\text{MaxPHOS}.\text{BAR}_F^-$ **43** con un 90% de rendimiento como un sólido blanco.



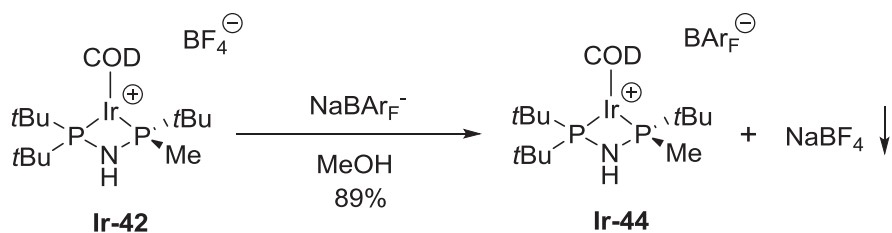
Esquema 3.21. Síntesis de la sal (S)-MaxPHOS. BAR_F^- **43**.

El siguiente paso consistió en hacer reaccionar 1 equivalente de **43** con 1.5 equivalentes de $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{acac})]$ en metanol y manteniendo la agitación durante 24 horas (ver esquema 3.22). Se evaporó el disolvente a presión reducida y se obtuvo un sólido granate como crudo de la reacción. A diferencia de su análogo $[\text{Ir}((\text{S})\text{-MaxPHOS})(\text{COD})]\text{BF}_4$, los complejos con BAR_F^- como contra-anión resultan ser solubles en dietil éter. Por este motivo, la cristalización del complejo se llevó a cabo mediante un *layering* en éter dietílico/heptano y permitió obtener el correspondiente complejo catiónico **Ir-44**. Este complejo, al igual que el **Ir-42**, también será utilizado en reacciones de catálisis asimétrica como se comentará en apartados posteriores.



Esquema 3.22. Síntesis del complejo $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{S}\text{-MaxPHOS})]\text{BAR}_F^-$ **44**.

La segunda metodología aplicada se efectuó mediante un cambio de contra-anión en el complejo **Ir-42**. Se hizo reaccionar 1 equivalente de **Ir-42** con 1 equivalente de NaBAR_F^- en diclorometano durante 5 horas. Pasado este tiempo, se filtró la reacción para eliminar el precipitado formado y se evaporó el disolvente. El complejo final se cristalizó en éter dietílico/heptano y se obtuvo un 89% de rendimiento (ver esquema 3.23).



Esquema 3.23. Síntesis del complejo Ir[(COD)((S)-MaxPHOS)]BARF **Ir-44**.

3.3.3- Estabilidad de las sales y complejos de iridio

Del mismo modo que en el capítulo 2 se realizó un estudio sobre la estabilidad de los complejos de rodio, en este caso se quiso evaluar la estabilidad en estado sólido y en solución de los complejos de iridio. Así, los complejos **Ir-42** y **Ir-44** mostraron una gran estabilidad en estado sólido pudiéndose almacenar durante semanas sin atmósfera de nitrógeno. Para evaluar su estabilidad en solución, se llevaron cabo dos experimentos paralelos disolviendo los compuestos **Ir-42** y **Ir-44** en CDCl_3 no-desoxigenado y tras de una semana no mostraron señales de descomposición analizado por ^1H RMN y ^{31}P RMN (ver figura 3.5).

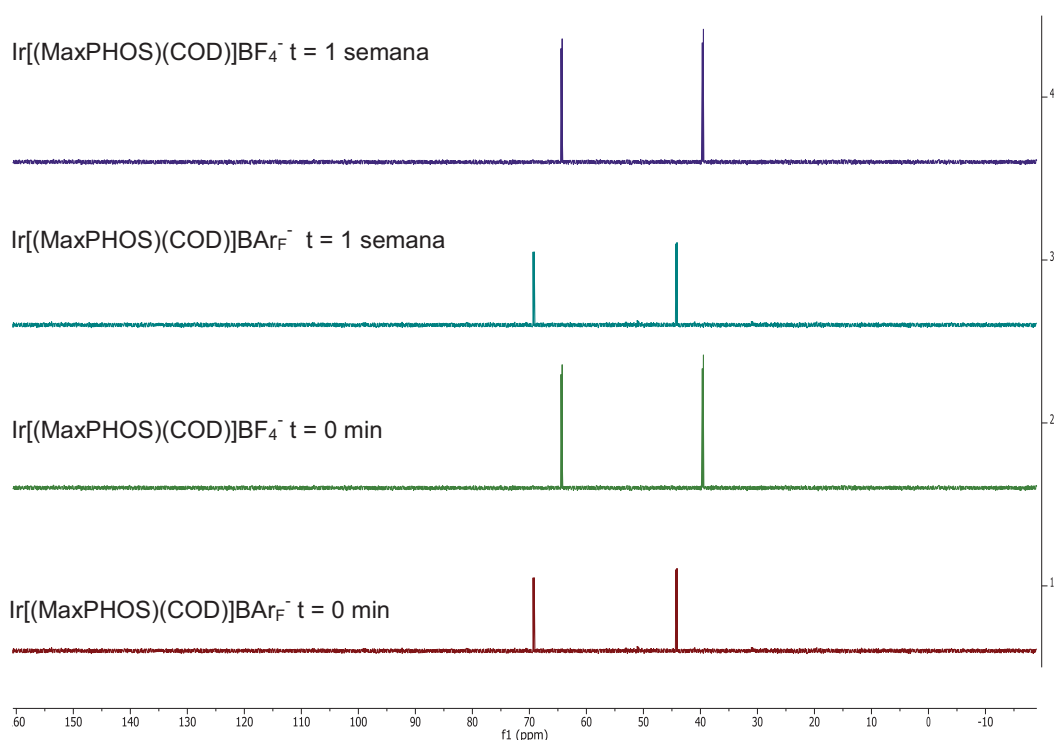


Figura 3.5. Espectros de ^{31}P -RMN donde se analiza la estabilidad de los complejos **Ir-42** y **Ir-44** en solución.

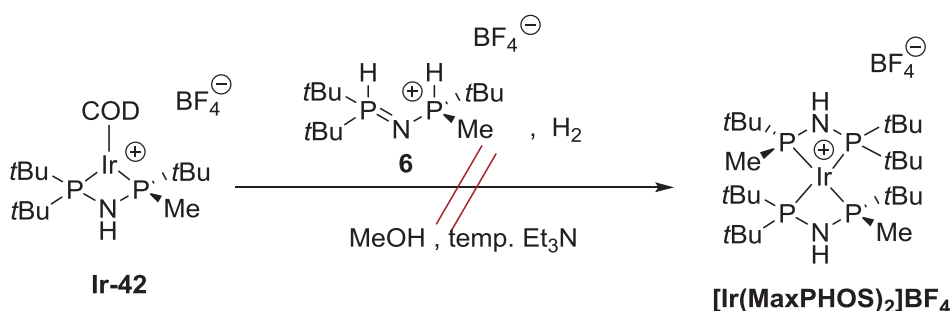
Otro punto de interés fue analizar la sal MaxPHOS.BAr_F⁻ **43** y examinar si el cambio de contra-anión afectaba a la estabilidad. Del mismo modo que la sal de MaxPHOS **6**, en estado sólido no presentaba ninguna diferencia pudiéndose almacenar durante meses sin atmósfera de nitrógeno. Las pruebas realizadas en solución con CDCl₃ no-desoxigenado tampoco produjeron ninguna diferencia remarcable analizada por ³¹P-RMN.

3.4- Exploración y reactividad de los complejos de iridio

3.4.1- Reactividad del complejo Ir[(MaxPHOS)(COD)]BF₄, Ir-42

La síntesis de **Ir-42** nos abrió la puerta a la exploración de nuevos complejos con la finalidad de obtener compuestos activos y valiosos en catálisis asimétrica. En concreto, se propuso la síntesis de [Ir(MaxPHOS)₂]BF₄ con dos unidades de la difosfina coordinadas directamente al metal (ver esquema 3.24).

Partiendo de nuestro complejo **Ir-42**, llevamos a cabo la primera prueba mediante la hidrogenación del complejo en metanol a una presión de 6 bares y a 0°C de temperatura dando lugar a una mezcla compleja de señales por ¹H-RMN y ³¹P-RMN (ejemplo no mostrado en el esquema). El siguiente experimento se efectuó añadiendo 1 equivalente de **Ir-42**, 1 equivalente de la difosfina MaxPHOS **6** y 1 equivalente de base en metanol a 40°C. Transcurridas 16 horas de reacción sólo se observaron las señales correspondientes a la difosfina **6** como producto mayoritario analizado por ¹H-RMN y ³¹P-RMN. Finalmente se llevó a cabo esta última reacción bajando la temperatura a 0°C aunque una vez más no fue posible asignar por ¹H-RMN y ³¹P-RMN los complejos formados.

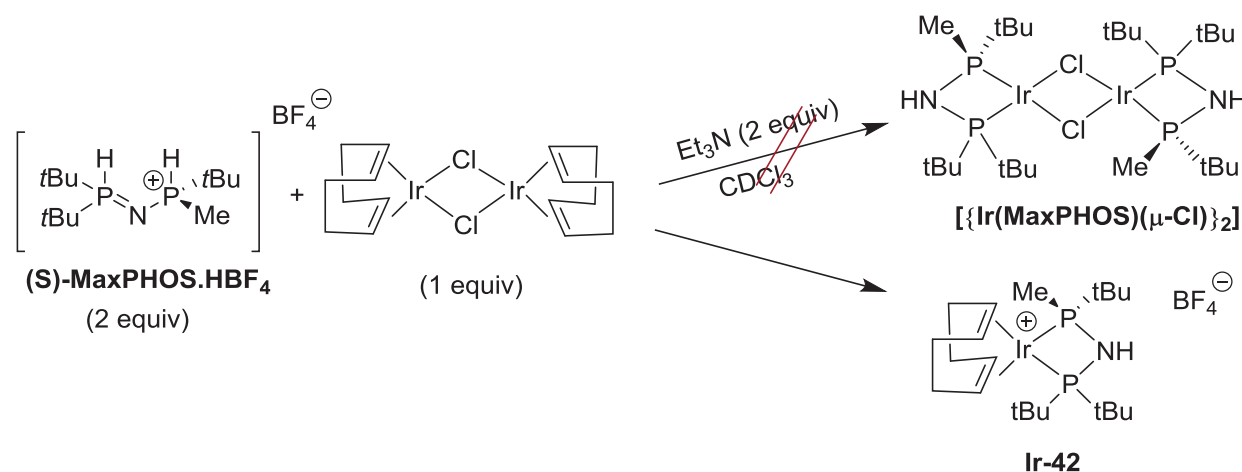


Esquema 3.24. Método general aplicado para la síntesis de complejos de iridio con dos unidades de la difosfina **6**.

3.4.2- Formación de complejos tipo $\text{Ir}_2(\mu\text{-X})_2$

Observando la dificultad en la formación de un complejo de iridio con dos unidades de la difosfina MaxPHOS **6** coordinada directamente al metal, se postuló estudiar la síntesis de dímeros y estructuras de tipo $[\text{Ir}(\text{MaxPHOS})(\mu\text{-Cl})_2]$.

Jones y colaboradores estudiaron anteriormente este tipo de sistemas con iridio y la difosfina dippe mostrando cierta dificultad en su síntesis y en la estabilidad de este tipo complejos.^[53,54] Del mismo modo que procedieron los autores mencionados, se hizo reaccionar 1 equivalente del dímero $[\text{Ir}_2(\text{COD})_2\text{Cl}_2]$ con 2 equivalentes de la sal de MaxPHOS.HBF₄ **6** en medio básico utilizando 2 equivalentes de Et₃N. La reacción se llevó a cabo en un tubo de RMN y se analizó por ¹H-RMN y ³¹P-RMN obteniéndose el compuesto **Ir-42** en lugar del dímero $[\text{Ir}(\text{MaxPHOS})(\mu\text{-Cl})_2]$ (ver esquema 3.25).

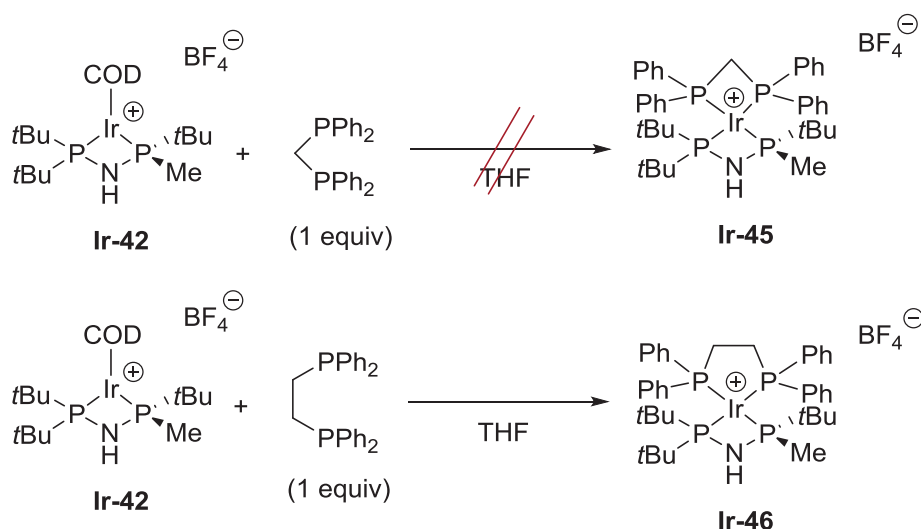


Esquema 3.25. Síntesis de compuestos de iridio con la sal de MaxPHOS.HBF₄ **6**.

Al contrario de lo que sucede con la difosfina dippe, en nuestro caso no fue posible obtener un complejo de iridio unido por dos átomos de cloro como puente y dos unidades de nuestra difosfina MaxPHOS **6**. Este hecho, fue atribuido principalmente, al gran impedimento estérico que representan los tres grupos *terc*-butilo de la fosfina. En este sentido, un aumento de la distancia entre los grupos *terc*-butilo mediante los dos átomos de cloro (en comparación también con la estructura de tipo $[\text{Ir}(\text{MaxPHOS})_2]$), no parece suficiente para llevar a cabo la coordinación de estructuras con sistemas altamente impedidos.

3.4.3- Reacción del complejo Ir[(MaxPHOS)(COD)]BF₄ con fosfinas aquirales

Con el propósito de examinar la posibilidad de coordinación de la aminodifosfina **6** con otras fosfinas, se llevaron a cabo reacciones de intercambio de ligando con dppm y dppe y se monitorizaron los experimentos por ³¹P-RMN. En primer lugar, se hizo reaccionar el complejo **Ir-42** con 1 equivalente de dppm en THF durante 5 horas. La reacción en estas condiciones, dio lugar a una mezcla compleja de señales por ¹H-RMN y ³¹P-RMN. En cambio, cuando se hizo reaccionar el complejo **Ir-42** con 1 equivalente de dppe se produjo una mezcla de compuestos en el que destacaba un sistema correspondiente al esperado [Ir(MaxPHOS)(dppe)] **Ir-46** como compuesto mayoritario.



Esquema 3.26. Síntesis del complejo **Ir-46**.

La purificación del complejo **Ir-46** frente a los otros sub-productos observados, se realizó mediante cristalización con distintas combinaciones de disolventes como: diclorometano/éter dietílico, diclorometano/heptano, tetrahidrofurano/éter dietílico y tetrahidrofurano/heptano. Empleando diclorometano/éter dietílico en pequeñas cantidades se logró obtener cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos-X obteniendo la estructura del compuesto **Ir-46** (ver figura 3.6). A pesar de obtener la estructura de rayos-X, no se consiguió reproducir las condiciones de cristalización para escalar la reacción.

La estructura obtenida confirmó que el ligando aminodifosfina funciona como ligando bidentado de simetría C₁. El complejo **Ir-46** presenta valores muy similares tanto en ángulos como en distancias de enlace a los complejos **Rh-7** e **Ir-42**. El ángulo P1-N1-P2 del complejo **Ir-46** es de 103.1°; muy parecido al complejo Ir[(MaxPHOS)(COD)]BF₄ **Ir-42** (103.4°) y a su análogo Rh[(MaxPHOS)(COD)]BF₄ **Rh-7** (103.04°). Las distancias de enlace P-N en este complejo de iridio son 1.702 y 1.682 Å; parecidas también a los complejos

mencionados: **Ir-42** (1.691 y 1.689Å) y **Rh-7** (1.701 y 1.688Å). El *bite angle* del compuesto **Ir-46** (70.0°) es el mismo que el complejo **Rh-7** (70.0°) y muy similar al complejo **Ir-42** (70.17°).

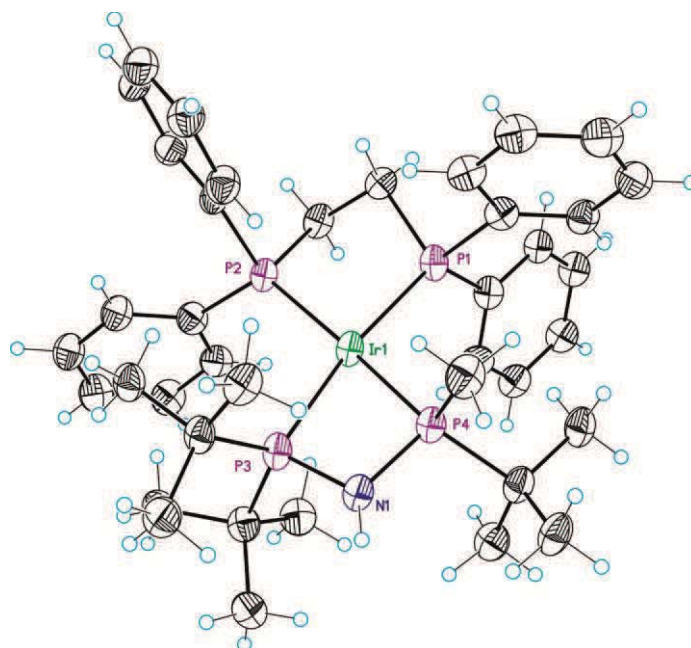


Figura 3.6. Estructura del complejo **Ir-46** obtenida por difracción de rayos X.

3.4.4- Formación de complejos con Ir[(MaxPHOS)(COD)]BF₄ con halógenos

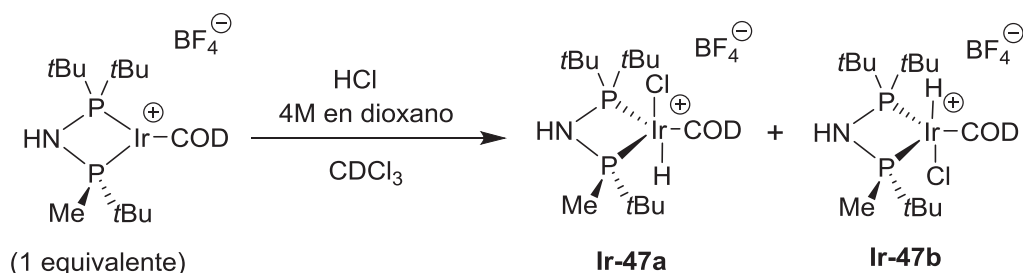
Uno de los procesos industriales más conocidos en catálisis asimétrica con complejos de iridio es la hidrogenación de la imina (*S*)-MEA llevado a cabo por Syngenta para sintetizar el pesticida (*1S*)-Metolachlor (ver introducción del presente capítulo). El catalizador empleado para llevar a cabo este proceso se basa en una fuente de iridio, un ligando quiral, yoduro y una fuente de hidruro originalmente proveniente de un ácido de Brønsted. Esta composición química es conocida como “mezcla mágica de catalizador” ya que representa el mejor proceso enantioselectivo catalítico descrito a más gran escala a nivel industrial y con un TOF más alto.^[8]

Este catalizador de iridio empleado contiene halógenos unidos directamente al metal y ha demostrado una gran actividad catalítica.^[55] La formación de estos complejos se ha llevado a cabo mediante la adición de especies yodadas tales como NBU₄I o NaI.

Así, decidimos llevar a cabo una prueba para introducir un halógeno en el complejo **Ir-42** y poder probar su actividad catalítica. Las dos primeras pruebas se efectuaron haciendo reaccionar el complejo **Ir-42** con NaI y NBU₄I según las condiciones estándar descritas en la bibliografía aunque, en este caso, no se observó la formación del complejo final una vez analizado por ³¹P-RMN.

Se decidió cambiar la fuente de halógeno haciendo reaccionar en este caso 1 equivalente de **Ir-22** y 2 equivalentes de NBu_4Cl aunque sin observar ningún producto como consecuencia de la adición del halógeno. A raíz de estos experimentos, se efectuaron otras pruebas para la formación de complejos hidruro-halógeno que también han representado gran actividad catalítica.^[55] En dos tubos de RMN se llevaron a cabo dos pruebas paralelas con 1 equivalente de **Ir-22**, 1 equivalente de NBu_4I o NBu_4Cl y 2 equivalentes de $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (no se muestra en el esquema). A pesar del cambio de color observado una vez añadido el ácido, pasadas tres horas de reacción se observó la descomposición del producto.

Finalmente, se decidió utilizar otras fuentes de halógeno y se escogió el HCl 4M en dioxano (ver esquema 3.27). La reacción se llevó a cabo en un tubo de RMN con 1 equivalente de **Ir-42** y 2 equivalentes de HCl 4M en dioxano y CDCl_3 como disolvente. Inmediatamente después de la adición de ácido la solución adquirió un color amarillento. El tubo de RMN se dejó tres horas a temperatura ambiente y se analizó por ^{31}P -RMN detectando la formación de nuevas especies y la desaparición completa del material de partida. Se observó la aparición de dos nuevas señales por ^{31}P -RMN que fueron atribuidas a los dos diastereómeros posibles (**Ir-47a** e **Ir-47b**).



Esquema 3.27. Formación de complejos Ir-MaxPHOS-Halógeno.

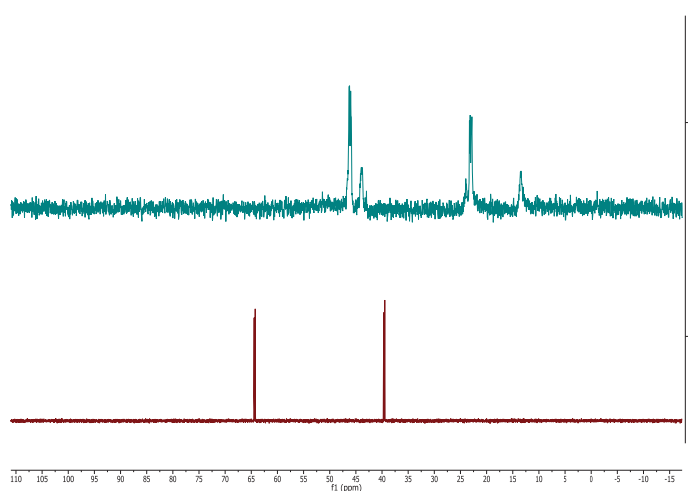


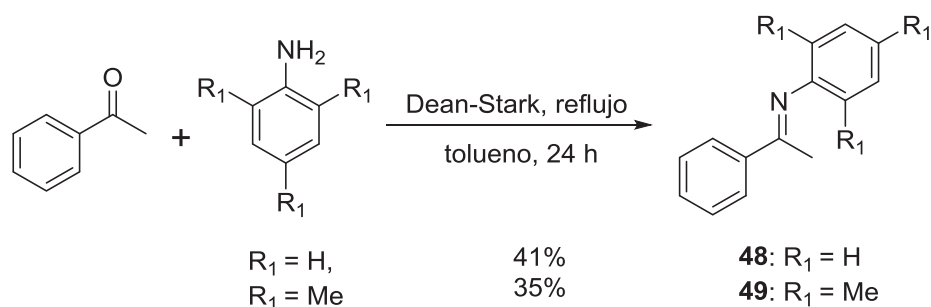
Figura 3.7. Espectro de ^{31}P -RMN de los compuestos **Ir-47a** e **Ir-47b**.

La separación de ambos compuestos se intentó mediante una cristalización en tetrahidrofurano/éter dietílico dando lugar a un precipitado amarillo claro. El sólido resultante correspondió, a la mezcla de diastereómeros; no pudiendo por lo tanto separar los dos productos. Se decidió utilizar la mezcla de diastereómeros como catalizador en la reacción de hidrogenación asimétrica catalítica.

3.5- Hidrogenación asimétrica de iminas

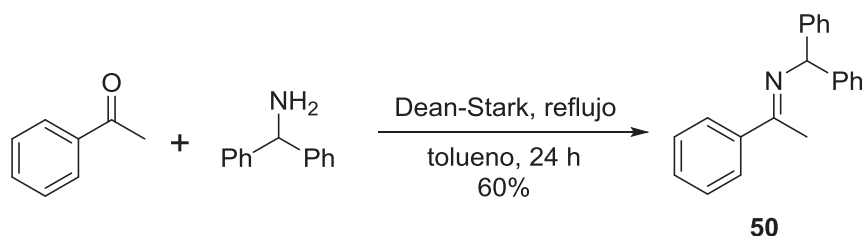
3.5.1- Síntesis de los sustratos

La preparación de las iminas **48** y **49** se realizó mediante un procedimiento descrito en la bibliografía.^[56,57] La imina **48** se preparó en un “Dean Stark” a partir de la acetofenona (disponible comercialmente) y anilina en tolueno tras 24 horas de reacción con un rendimiento del 41%. La imina **49** se sintetizó del mismo modo pero en este caso partiendo de la 2,4,6-trimetilanilina en diclorometano tras 60 horas de reacción.



Esquema 3.28. Síntesis de las iminas **48** y **49**.

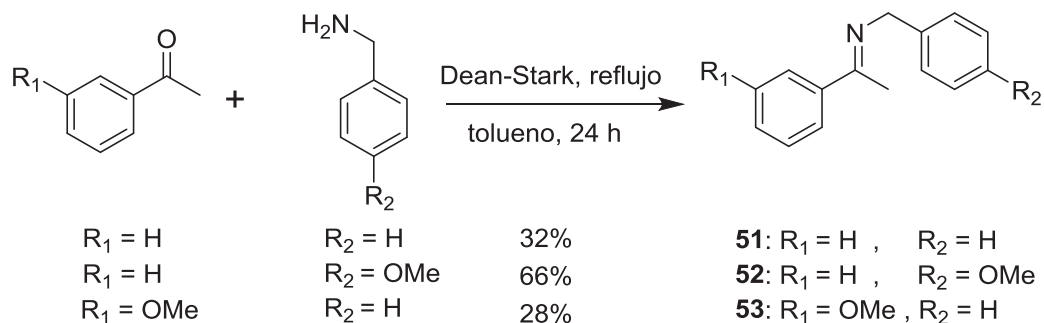
La imina **50** se sintetizó del mismo modo a partir de la acetofenona y de la difenilmetanamina (disponible comercialmente) en tolueno y tras 10 horas de reacción.^[58] La purificación del producto se llevó a cabo mediante destilación obteniendo un 60% de rendimiento (ver esquema 3.29).



Esquema 3.29. Síntesis de la imina **50**.

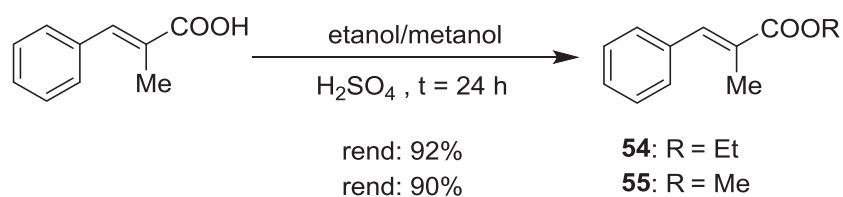
Adicionalmente se probaron iminas con un sustituyente bencílico. La imina **51** se preparó a partir de acetofenona y bencilamina en tolueno y tras 63 horas de reacción se

obtuvo un rendimiento del 32% (ver esquema 3.30).^[59] De igual modo, se prepararon dos derivados con un grupo metoxi en dos posiciones de los dos anillos aromáticos.^[60,61] Estos sustratos se llevaron a cabo a partir de productos disponibles comercialmente y se obtuvieron los resultados que se muestran en el esquema 3.30.



Esquema 3.30. Síntesis de las iminas **51**, **52** y **53**.

La preparación de los cinamatos de etilo y metilo **54** y **55** se llevó a cabo por esterificación de Fischer del ácido α -metil cinámico mediante un protocolo descrito en la bibliografía.^[62]



Esquema 3.31. Síntesis de los compuestos **54** y **55**.

Los compuestos **56** y **57** también resultaban interesantes en el presente estudio donde se posicionaba el metilo en la posición β de los ésteres cinámicos. El compuesto **56** estaba disponible comercialmente y el compuesto **57** se sintetizó del mismo modo que los compuestos **54** y **55** partiendo en este caso del ácido (*E*)-3-fenil-2-butenóico **58**.



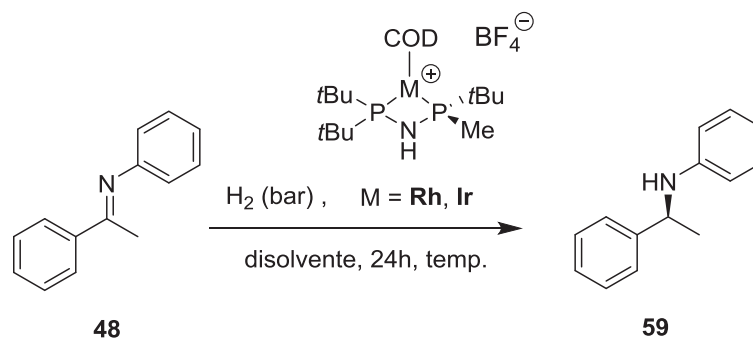
Esquema 3.32. Síntesis de los acrilatos **56** y **57**.

3.5.2- Hidrogenación enantioselectiva de iminas acíclicas

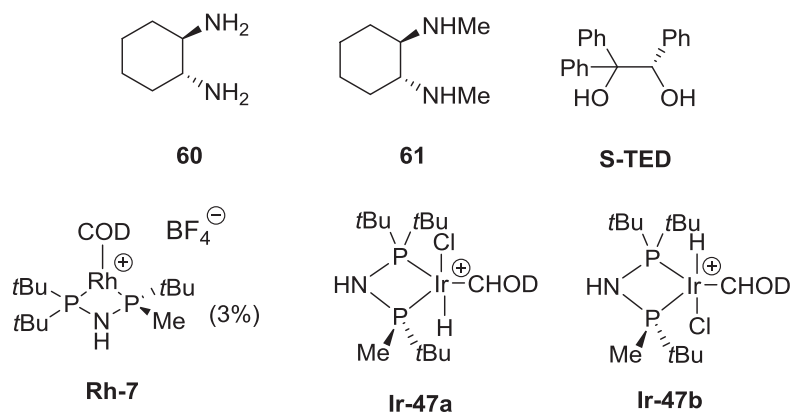
Empleando el compuesto **48** como sustrato modelo, se probaron distintas condiciones de reacción que se resumen en las tablas 3.1 y 3.2. En la primera de ellas se estudió la reacción con el complejo **Ir-42**. Los dos primeros experimentos se llevaron a cabo a una presión de 10 bares, en metanol y diclorometano como disolventes a temperatura ambiente y tras 24 horas de reacción (tabla 3.1, entradas 1 y 2). En ambos casos se obtuvo una conversión completa obteniendo mejor exceso enantiomérico empleando diclorometano como disolvente. Calentando ligeramente la reacción a 40°C en las mismas condiciones se obtuvo un 48% de ee (ejemplo no descrito en la tabla). Teniendo en cuenta este resultado, se decidió bajar la carga de catalizador hasta un 1% manteniendo la temperatura a 40°C y comprobar de este modo si podíamos mejorar el TON de la reacción. Se logró una conversión completa con una pureza óptica un punto superior llegando al 49% ee (tabla 3.1, entrada 3).

Posteriormente, se decidió probar la reacción de hidrogenación asimétrica catalítica a una presión más elevada de 52 bares y comprobar de este modo si obteníamos mejores excesos enantioméricos. A temperatura ambiente se probaron distintos disolventes y se vio una vez más que en diclorometano se obtenía la mejor pureza óptica llegando hasta un 50% (tabla 3.1 entradas 4, 5 y 6). El uso de compuestos yodados como aditivos ha sido previamente estudiado en la reacción de hidrogenación enantioselectiva de iminas cíclicas y acíclicas.^[15] Empleando yodo y piridina no se logró una mejora significativa en el ee. Únicamente en el caso de la piridina se consiguió obtener una conversión completa aunque con una pureza óptica baja de un 18% (tabla 3.1, entrada 7). Otro tipo de aditivos empleados fueron la amina primaria (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina **60** (figura 3.8) sin obtener el producto de reducción; la amina secundaria (1*R*,2*R*)-*N*¹,*N*²-dimetilciclohexano-1,2-diamina **61**, obteniendo conversión completa y una pureza óptica del 34% (tabla 3.1, entrada 8) y en última instancia, el S-TED, manteniendo una conversión completa y logrando una pureza óptica del 39%.

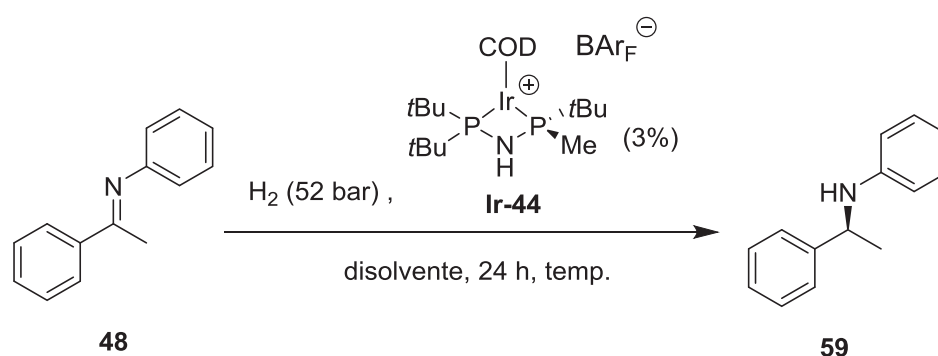
Finalmente, se quiso evaluar la capacidad de hidrogenación del complejo **Rh-7** en la hidrogenación de la imina **48**. Como se podía plantear en una primera instancia, se obtuvo una conversión nula analizado por ¹H-RMN (tabla 3.2, entrada 10). En último lugar, se realizó una prueba con la mezcla de diastereómeros **Ir-47a/Ir-47b** obtenida tras la adición HCl al complejo **Ir-42**. El resultado obtenido empleando las condiciones optimizadas en la reacción de hidrogenación fue prácticamente el mismo que para **Ir-42** (tabla 3.1, entrada 11). Este hecho pareció indicar que el ion cloruro no afectaba de manera significativa a la reacción dando lugar probablemente a la misma especie catalítica.



Entrada	H ₂ (bar)	Disolvente	Cat (%)	Aditivo	Temp (°C)	Conv (%)	ee (%)
1	10	MeOH	Ir-42 (3%)	-	t.amb.	100	30 (S)
2	10	CH ₂ Cl ₂	Ir-42 (3%)	-	t.amb.	100	47 (S)
3	10	CH ₂ Cl ₂	Ir-42 (1%)	-	40	100	49 (S)
4	52	MeOH	Ir-42 (3%)	-	t.amb.	100	30 (S)
5	52	dioxano	Ir-42 (3%)	-	t.amb.	100	6 (S)
6	52	CH₂Cl₂	Ir-42 (3%)	-	t.amb.	100	50 (S)
7	52	CH ₂ Cl ₂	Ir-42 (3%)	Piridina (5%)	t.amb.	100	18 (S)
8	52	CH ₂ Cl ₂	Ir-42 (3%)	61	t.amb.	100	34 (S)
9	52	CH ₂ Cl ₂	Ir-42 (3%)	S-TED	t.amb.	100	39 (S)
10	52	CH ₂ Cl ₂	Rh-7 (3%)	-	t.amb.	0	-
11	52	CH ₂ Cl ₂	Ir-47a/Ir-47b (3%)	-	t.amb.	93	50

 Tabla 3.1. Hidrogenación del sustrato **48**.

 Figura 3.8. Aditivos **60**, **61** y **S-TED** y complejos **Rh-7** y **Ir-47a/Ir-47b** aplicados en la hidrogenación asimétrica de la imina **48**.

Los mejores resultados en la hidrogenación de iminas con complejos catiónicos se han descrito en la bibliografía utilizando generalmente BAr_F^- como contra-anión. Así, se probó el complejo **Ir-44** con el sustrato **48** a una presión de 10 bares con 1% de catalizador en diclorometano; logrando incrementar la pureza óptica hasta un 62% y manteniendo una conversión completa (tabla 3.2, entrada 1). Utilizando metanol como disolvente se comprobó que la pureza óptica obtenida disminuye drásticamente hasta un 28%, a pesar del cambio de contra-anión (tabla 3.2, entrada 2). Del mismo modo que para el complejo **Ir-42**, se quiso probar el complejo **Ir-44** a presiones más elevadas. A 52 bares, en diclorometano y a temperatura ambiente se logró una pureza óptica de un 59% manteniendo una conversión completa (tabla 3.2, entrada 3).



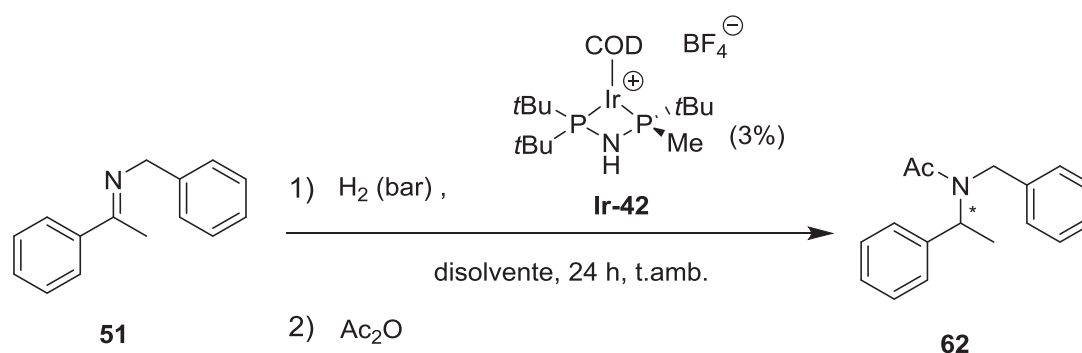
Entrada	Cat (%)	H ₂ (bar)	Disolvente	Temp (°C)	Conv (%)	ee (%)
1	Ir-44 (1%)	10	CH₂Cl₂	40	100	62 (S)
2	Ir-44 (1%)	10	MeOH	40	100	28 (S)
3	Ir-44 (3%)	52	CH ₂ Cl ₂	t.amb.	100	59 (S)

Tabla 3.2. Hidrogenación de la imina **48** con el complejo **Ir-44**.

En algunos sistemas catalíticos descritos en la bibliografía, se ha producido descenso drástico en la reactividad y en la pureza óptica al introducir un grupo bencilo directamente al nitrógeno de la imina.^[24] Así, decidimos analizar el efecto del grupo bencilo unido directamente al nitrógeno de la amina en nuestro sistema catalítico con el sustrato **51**. Se materializó un estudio a 10 bares de presión con dos nuevos disolventes (iPrOH y THF), a temperatura ambiente en 24 horas de reacción. En el primer caso se obtuvo una conversión completa con un bajo ee, mientras que en el segundo caso, se obtuvo una conversión pobre de un 31% (tabla 3.3, entradas 1 y 2). En el caso de la imina **48** estudiada anteriormente, no se observó ninguna diferencia entre reacciones realizadas a bajas o elevadas presiones. En este sentido, se examinó el sustrato **51** a 25 bares de presión en

tres disolventes distintos y a temperatura ambiente tras 24 horas de reacción (tabla 3.3, entradas 3-5). El mejor resultado se obtuvo de nuevo en diclorometano con una conversión completa y una pureza óptica del 47% (tabla 3.3, entrada 5). Debido a la dificultad en la separación de los dos enantiómeros por HPLC quiral, se acetiló la amina mediante anhídrido acético y piridina para obtener el producto **62**, para el cual sí se encontraron condiciones de separación mediante HPLC. Por lo tanto, el hecho de introducir un grupo bencilo en el nitrógeno de la imina, no ha afectado a la reactividad ni a la pureza óptica obtenida en nuestro sistema catalítico.

El uso de aditivos tales como isobutilamonio, yoduro de sodio, yodo y piridina para el caso de la imina **51** no dio lugar a conversiones completas de la reacción (no determinándose por lo tanto la pureza óptica). En las iminas modelo estudiadas **48** y **51**, no se ha observado una influencia marcada de ninguno de los aditivos estudiados. Se puede concluir que el uso de aditivos es muy dependiente del tipo de sustrato y sistema catalítico.



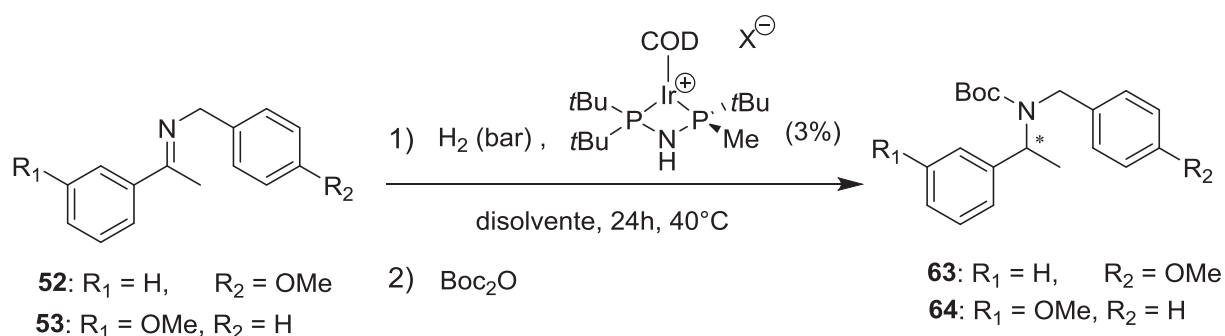
Entrada	H ₂ (bar)	Disolvente	Conv (%)	ee (%)
1	10	iPrOH	100	23
2	10	THF	31	n.d.
3	25	Tolueno	82	n.d.
4	25	MeOH	100	16
5	25	CH₂Cl₂	100	47

Tabla 3.3. Hidrogenación del sustrato **51** con el complejo **Ir-42**.

Posteriormente, se analizó el efecto en la selectividad al introducir sustituyentes ($R_1 = R_2 = \text{OMe}$) en distintas posiciones de ambos anillos aromáticos empleando **52** y **53** como sustratos modelo.

La reacción con el sustrato **52** se llevó a cabo a 52 bares de presión utilizando diclorometano como disolvente, a temperatura ambiente y en 20 horas de reacción obteniendo una conversión completa y una pureza óptica del 55% (tabla 3.4, entrada 1). La importancia una vez más de ser capaces de llevar a cabo la reacción de hidrogenación a una presión más baja, nos condujo a una prueba a 10 bares de presión obteniendo conversión completa y una pureza óptica del 56% (tabla 3.4, entrada 2). Empleando el complejo **Ir-44** (con BAr_F^- como contra-anión) en distintos disolventes, únicamente se logró aumentar ligeramente la pureza óptica empleando diclorometano (tabla 3.4, entradas 3-6). Una vez más, vimos como el diclorometano se postulaba como el disolvente más adecuado indistintamente del tipo de contra-anión empleado. A diferencia de la imina **48**, donde se apreció un aumento del 13% en el ee, en la imina **52** no se apreció prácticamente diferencia en el cambio de contra-anión.

El sustrato **53** se analizó en las condiciones optimizadas obteniendo una conversión completa con una pureza óptica del 52% (tabla 3.4, entrada 7).



Entrada	Sustrato	X^-	H_2 (bar)	Disolvente	Tiempo	Conv (%)	ee (%)
1	52	BF_4^-	52	CH_2Cl_2	20	100	55
2		BF_4^-	10	CH_2Cl_2	24	100	56
3		BAr_F^-	10	CH_2Cl_2	24	100	57
4		BAr_F^-	10	MeOH	24	100	14
5		BAr_F^-	10	Tolueno	24	100	50
6		BAr_F^-	10	THF	21	100	15
7	53	BF_4^-	52	CH_2Cl_2	24	100	52

Tabla 3.4. Hidrogenación asimétrica de las iminas **52** y **53**.

A continuación se analizaron otras iminas con distintas propiedades estéricas y electrónicas (ver figura 3.10). En los sustratos **49** y **50** se quiso investigar el efecto de introducir sustituyentes más voluminosos en el anillo aromático unido al nitrógeno; mientras que para el sustrato **65** se quiso examinar la influencia de los sustituyentes en las posiciones R₁ y R₂.

La imina **50** se hidrogenó satisfactoriamente con conversiones completas a distintas presiones y en distintos disolventes. A día de escritura de la presente tesis doctoral, no se han encontrado condiciones de separación del producto final, a pesar de llevar a cabo las reacciones clásicas de acetilación con anhídrido acético y piridina. La imina **49** con un grupo mesitil altamente impedido, únicamente se logró alcanzar un 5% de conversión después de probar distintas presiones, disolventes y temperaturas.

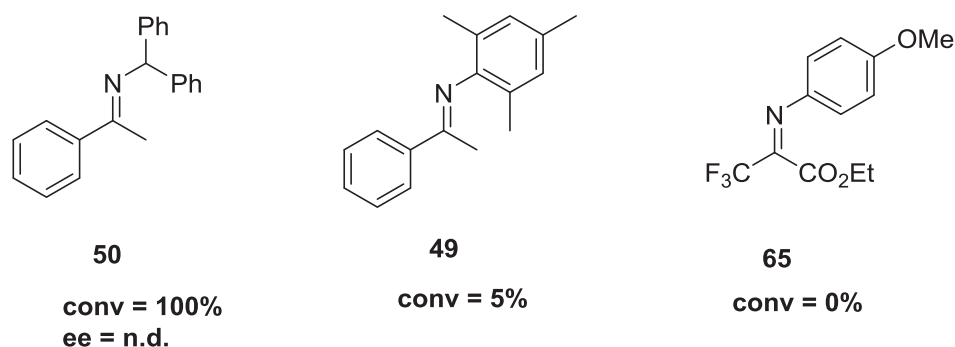


Figura 3.10. Hidrogenación de asimétrica de las iminas **49**, **50** y **65** con el complejo Ir-22.

Del mismo modo, la imina **65** (proporcionada por el grupo de Santos Fustero de la Universidad de Valencia) tampoco se pudo reducir satisfactoriamente una vez explorada la reacción en las distintas condiciones empleadas anteriormente.

Resulta interesante considerar el mecanismo enantioselectivo en la hidrogenación asimétrica de iminas y de este modo, explicar la enantioselectividad observada. Estudios experimentales y cálculos teóricos sugieren que la enantioselectividad se determina en el paso de la inserción migratoria.^[15] A pesar que el ciclo catalítico detallado de la presente hidrogenación asimétrica no ha sido todavía esclarecido, el resultado de la estereoquímica obtenida se puede explicar en términos estéricos y electrónicos. Por consiguiente, suponemos que la reacción transcurre a través de un estado de transición de cuatro miembros; en el cual específicamente, el grupo C=N interacciona con el Ir-H coordinándose de forma que el nitrógeno se sitúa cerca del fósforo menos impedido (ver figura 3.11)

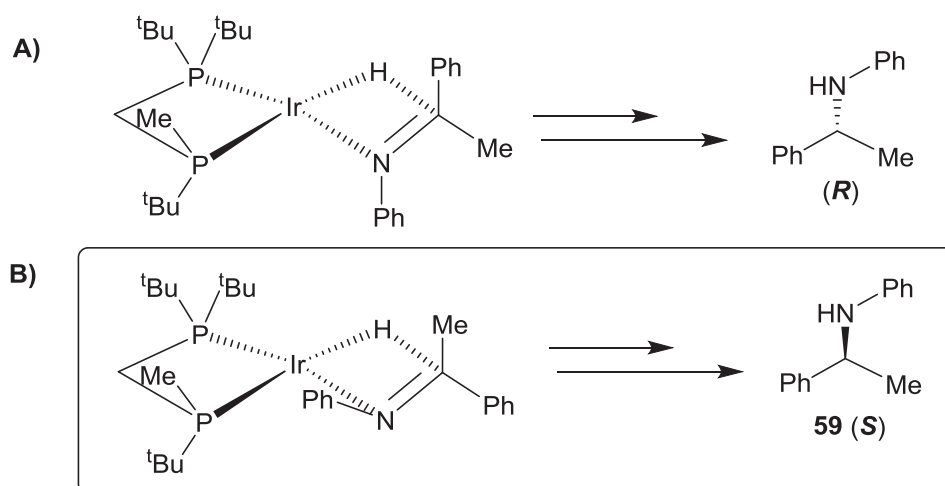


Figura 3.11. Posibles estados de transición dando lugar a aminas secundarias.

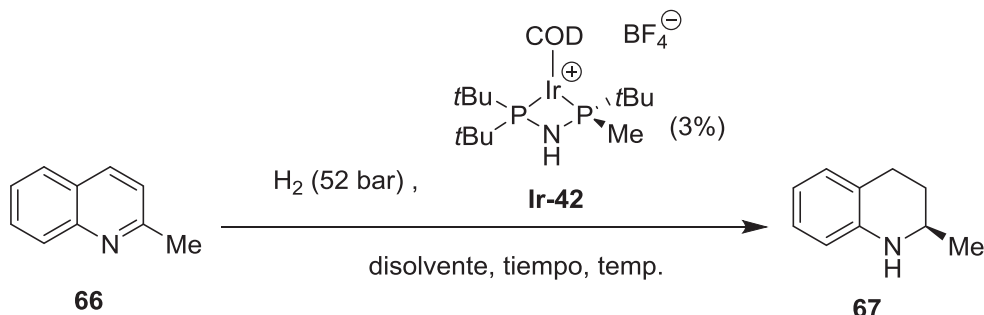
De los dos estados de transición posibles (**A** y **B**) en esta coordinación; **B** es más estable que **A** debido a las repulsiones estéricas que se producen entre el grupo *N*-arilo y el grupo *tert*-butilo del átomo de fósforo en el estado de transición **A**. Esta propuesta respecto al mecanismo concuerda con el resultado experimental observado al obtener el isómero **S** de la amina **59** partiendo del catalizador con configuración **S**.

3.5.3- Hidrogenación enantioselectiva de iminas cíclicas

El estudio de la hidrogenación enantioselectiva de iminas cíclicas se realizó con la 2-metilquinolina **66** como patrón empleando las diferentes condiciones que se resumen en la tabla 3.5. Como se ha comentado en la introducción del presente capítulo, este tipo de compuestos requieren de unas condiciones más drásticas de reacción debido a la gran estabilidad que presenta el anillo aromático. Se estudió la reacción a 52 bares de presión en distintos disolventes y a temperatura ambiente (tabla 3.5, entradas 1-3). Tanto en metanol, tolueno como con THF se obtuvieron unas conversiones bajas.

El grupo de Anton Vidal entre otros, han obtenido un efecto directo en el ee en la hidrogenación de quinolinas y quinoxalinas mediante el uso de HCl como aditivo.^[10] Así, en nuestra reacción al emplear HCl al 10%^[63,64] se observó un aumento de la conversión utilizando tetrahidrofurano y metanol como disolventes (tabla 3.5, entradas 5 y 6). Posteriormente, se efectuó la combinación de aditivos con un 10% de HCl y IBu₄N a temperatura ambiente y calentando la reacción a 60°C; obteniendo en el segundo caso un aumento de la conversión hasta un 52% (tabla 3.5, entradas 8 y 9). En última instancia se estudió el uso de aditivos yodados sin la presencia de ácido en la reacción. De este modo, el IBu₄N no condujo al producto final; pero sin embargo, el uso de yodo, dio lugar a un aumento de la conversión hasta un 62% (tabla 3.5, entrada 11).

Al no obtener conversiones completas se decidió no proseguir con este tipo de sustratos. Diversos autores, han publicado en el caso de anillos N-heteroaromáticos, la necesidad de llevar a cabo la hidrogenación a presiones de hasta 100 bares para conseguir conversiones completas.



Entrada	Disolvente	Aditivo 1	Aditivo 2	Temp.	Tiempo	Conv (%)
1	MeOH	-	-	t.amb.	96	10
2	Tolueno	-	-	t.amb.	24	11
3	THF	-	-	t.amb.	24	19
4	Tolueno	-	HCl 10%	t.amb.	24	6
5	THF	-	HCl 10%	t.amb.	24	28
6	MeOH	-	HCl 10%	t.amb.	24	24
7	CH ₂ Cl ₂	-	HCl 10%	t.amb.	24	4
8	MeOH	IBu ₄ N	HCl 10%	t.amb.	24	13
9	MeOH	IBu ₄ N	HCl 10%	60	24	52
10	MeOH	IBu ₄ N	-	t.amb.	24	-
11	THF	I₂	-	t.amb.	24	62

Tabla 3.5. Reacción de hidrogenación para el sustrato **66** catalizada por el complejo **Ir-42**.

3.5.4- Hidrogenación enantioselectiva de enamidas

Las enamidas cíclicas han sido uno de los sustratos más estudiados en la hidrogenación enantioselectiva catalizada por rodio. A pesar de las pruebas realizadas con el sustrato **25** y el complejo **Rh-7**, no se obtuvieron unos resultados muy prometedores (ver capítulo 2). Por este motivo, decidimos efectuar varias pruebas con el complejo **Ir-42** y el sustrato **25** empleando diclorometano y metanol como disolventes a temperatura ambiente y

a distintas presiones. En todos los casos se lograron conversiones completas aunque la pureza óptica lograda fue baja (ver figura 3.12)

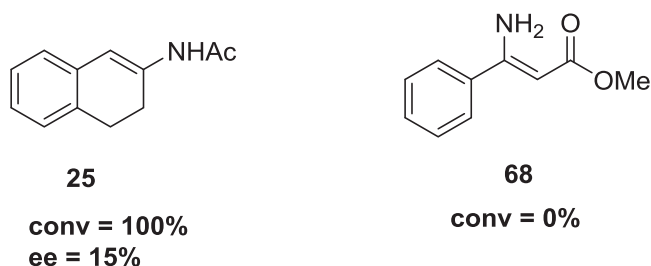


Figura 3.12. Hidrogenación de asimétrica de la enamida **25** y la enamina **68** con el complejo **Ir-42**.

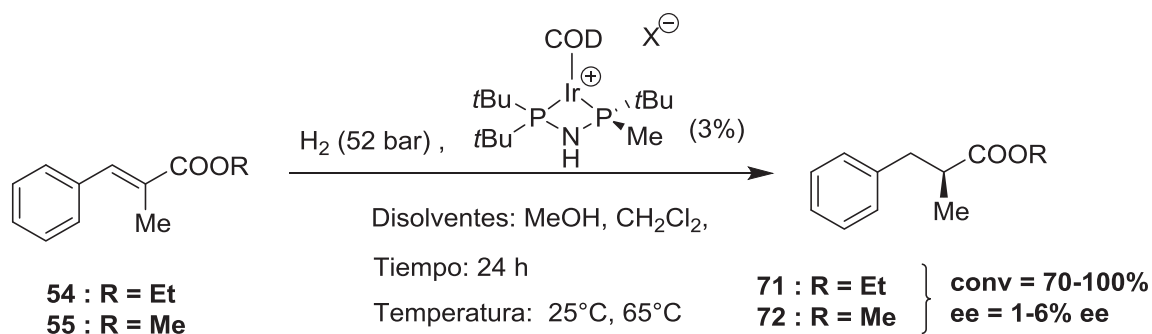
Actualmente se han descrito muy pocos sistemas catalíticos capaces de hidrogenar enaminas no protegidas. En este sentido, se efectuaron varias pruebas con el sustrato **68** y el catalizador **Ir-42** en distintas condiciones de reacción (disolventes, temperaturas y presiones) sin obtener conversión. El uso de aditivos no produjo una mejora en los resultados obtenidos previamente (ver figura 3.12).

3.5.5- Hidrogenación enantioselectiva de olefinas tri-sustituidas con un grupo polar coordinante adyacente

3.5.5.1- Ésteres α,β - insaturados

La reacción de hidrogenación enantioselectiva de ésteres insaturados se estudió con los sustratos **54** y **55** con el carboxilato de metilo como único sustituyente coordinante en el doble enlace.

Las primeras pruebas se realizaron con el complejo **Ir-42** (con BF_4^- como contra-anión) y el sustrato **54** a temperatura ambiente tras 24 horas de reacción con tres disolventes distintos (metanol, isopropanol y tetrahidrofurano), obteniendo un 71, 18 y 16% de conversión respectivamente (en ninguno de ellos se midió la pureza óptica). El siguiente experimento se efectuó en metanol (comprobado como el mejor disolvente), a 65°C y en 65 horas alcanzando prácticamente una conversión completa con una pureza óptica del 6%. A continuación, se hicieron varias pruebas aumentando el tiempo hasta 6 días de reacción logrando una conversión completa (obteniendo una pureza óptica de un 1%). La última prueba se realizó con el complejo **Ir-44** (con BAr_F^- como contra-anión) a 52 bares de presión, 65°C y en 65 horas de reacción obteniendo un 71% de conversión con una pureza óptica nula (ver esquema 3.34). Las mismas pruebas fueron realizadas para el sustrato **55** obteniendo resultados muy similares.



Esquema 3.34. Hidrogenación de los sustratos **54** y **55** con un grupo coordinante en el doble enlace.

Con el propósito de explicar los valores de enantioselectividad obtenidos se utilizó el diagrama modelo cualitativo de Andersson. Este modelo ha sido aplicado a la hidrogenación de olefinas con complejos de iridio que contienen un cuadrante impedido y uno semi-impedido para predecir que sustratos resultan más favorables. De este modo, hemos aplicado el complejo **Ir-42** (con tres cuadrantes altamente impedidos) al modelo descrito por Andersson, teniendo en cuenta la regla de los cuadrantes así como los efectos estéricos y electrónicos de los sustratos. En la figura 3.13 se muestra el ejemplo de la aplicación del modelo con los sustratos **54** y **55** (ésteres α -metilcinámicos) con el complejo **Ir-42**.

Este complejo presenta tres cuadrantes altamente impedidos (correspondientes a los tres grupos *terc*-butilo) y uno de no impedido (correspondiente al metilo). El lado de coordinación de la olefina ocurrirá supuestamente, por el costado menos impedido, que corresponde al lado opuesto de los dos grupos *terc*-butilo. De este modo, de los tres grupos *terc*-butilo presentes en el catalizador, se ha seleccionado como el más impedido el que contiene la olefina coordinada por ese costado (cuadrante inferior izquierdo de la figura superior en la figura 3.13).

Analizando los efectos estéricos, la olefina puede coordinarse por ambas caras dejando cuatros modos distintos de coordinación dependiendo de la posición de los sustituyentes. La interacción más favorable se producirá cuando el sustituyente menos voluminoso del sustrato, en este caso el hidrógeno, coincida con el cuadrante más impedido del catalizador. Esta situación se produce en la opción b (arriba a la derecha) situando el hidrógeno en el cuadrante inferior izquierdo.

En los efectos electrónicos, se debe tener en cuenta la densidad electrónica del sustrato y la densidad electrónica del complejo. La opción más conveniente se producirá cuando el carbono (con densidad electrónica negativa) se sitúe cerca del átomo de iridio, que presenta una densidad de carga positiva.

Analizando las cuatro posibles opciones, está situación favorable se produce en a y d, donde los efectos estéricos no son favorables. Por lo tanto, en ninguna de las situaciones de coordinación se produce la disposición más favorable donde coincidan los efectos estéricos y electrónicos. Teniendo en cuenta este modelo, este tipo de sustratos no se postula como óptimo para obtener ee elevados lo que coincide con los resultados obtenidos.

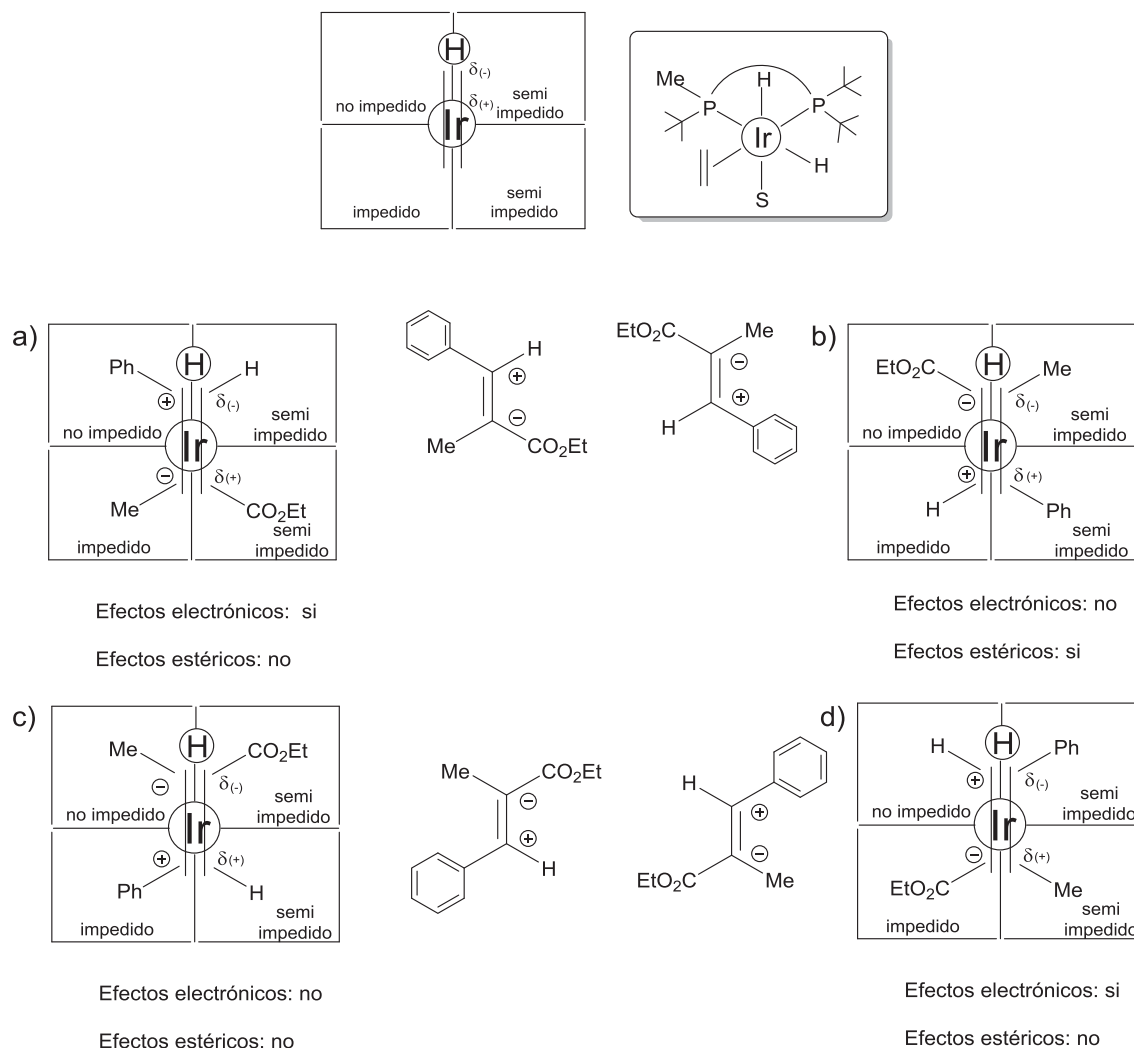
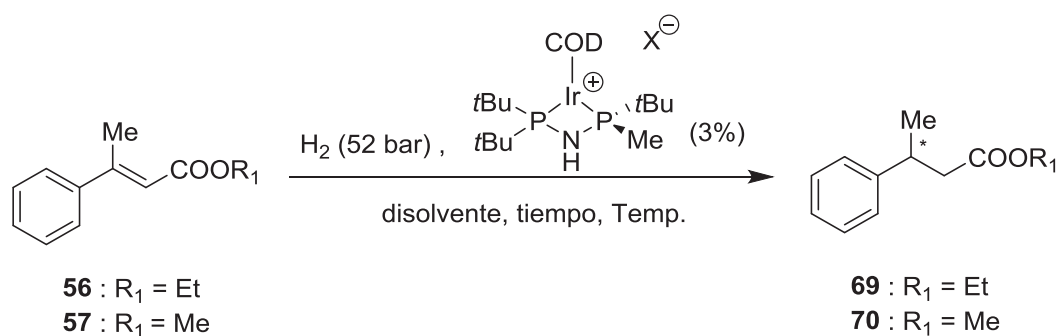


Figura 3.13. Modelo de cuadrantes de Andersson aplicado al complejo Ir-42 con el sustrato 54.

Una vez estudiados los sustratos 54 y 55, se procedió al estudio de los ésteres *trans*- β -metilcinámicos 56 y 57.

Las primeras pruebas se realizaron con el sustrato 56 y el complejo Ir-42 (con BF₄⁻ como contra-anión) a temperatura ambiente tras 40 horas de reacción con diclorometano y metanol como disolventes (tabla 3.6, entradas 1 y 2). En ninguno de los dos disolventes se obtuvo una conversión completa aunque en metanol se observó el mejor resultado (no se midió el ee en ninguno de los dos casos). Se decidió aumentar la temperatura a 65°C y

alargar el tiempo de reacción hasta 65 horas utilizando metanol como disolvente y se obtuvo una conversión del 72% con un 28% ee (tabla 3.6, entrada 3). En el caso de la hidrogenación de iminas acíclicas habíamos obtenido ee ligeramente superiores cuando empleábamos BAr_F^- como contra-anión. En este caso, decidimos llevar a cabo el correspondiente experimento con el complejo **Ir-44** en las condiciones citadas anteriormente aunque, sorprendentemente, obtuvimos una conversión más moderada del 43% (tabla 3.6, entrada 4). Al observar la dificultad en obtener conversiones completas se decidió calentar ligeramente la reacción a 35°C y aumentar el tiempo de reacción hasta 5 días para los complejos **Ir-42** e **Ir-44** (tabla 3.6, entradas 5 y 6). En estas condiciones, utilizando BF_4^- como contra-anión, se logró una conversión completa y una pureza óptica del 31% (tabla 3.6, entrada 5). Por el contrario, empleando BAr_F^- como contra-anión, únicamente se obtuvo un 80% de conversión obteniendo una pureza óptica del 29%. En el apartado anterior se realizaron pruebas con el complejo de **Rh-7** en la hidrogenación de enlaces C=N, obteniendo una conversión completa pero sin lograr enantioselectividad en la reacción. A modo de comparación se utilizó el complejo **Rh-7** llevando a cabo la reacción de hidrogenación a 35°C tras 65 horas (tabla 3.6, entrada 7). Una vez más, se alcanzó una conversión completa aunque con enantioselectividad nula.



Entrada	Sustrato	Anión	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Conv (%)	ee (%)
1		BF_4^-	CH_2Cl_2	t.amb.	40	45	n.d.
2		BF_4^-	MeOH	t.amb.	40	65	n.d.
3		BF_4^-	MeOH	65	65	72	28
4	56	BAr_F^-	MeOH	65	65	43	n.d.
5		BF_4^-	MeOH	35	5 días	100	31
6		BAr_F^-	MeOH	35	5 días	80	29
7		$(\text{Rh})\text{BF}_4^-$	MeOH	65	65	100	0
8		BF_4^-	MeOH	65	65	100	33
9	57	BF_4^-	MeOH	35	5 días	100	40
10		BAr_F^-	MeOH	65	5 días	52	31
11		$(\text{Rh})\text{BF}_4^-$	MeOH	65	5 días	100	6

Tabla 3.6. Hidrogenación de los sustratos **56** y **57** con un grupo coordinante en el doble enlace.

Para ver si el impedimento estérico del éster tenía alguna influencia se analizó también el éster metílico **57** a 65°C en 65 horas de reacción y, en este caso, sí se obtuvo conversión completa con una pureza óptica del 33% (tabla 3.6, entrada 8). Las mejores condiciones para el sustrato **56** fueron aplicadas al sustrato **57** también con el **Ir-42** obteniendo del mismo modo conversión completa con un 40% de ee (tabla 3.6, entrada 9). Este resultado ha sido el más elevado con nuestro catalizador para ésteres α,β -insaturados. Empleando el complejo **Ir-44** únicamente se alcanzó una conversión del 52% y una pureza óptica del 31% (tabla 3.6, entrada 10). La última prueba se efectuó con el complejo **Rh-7** obteniendo una conversión completa pero sin mostrar enantioselectividad.

Para justificar los valores de enantioselectividad observados para los sustratos **56** y **57** se utilizó de nuevo el diagrama modelo cualitativo de Andersson como ya se hizo en el

caso de los ésteres **54** y **55**. En la figura 3.14 se muestra el ejemplo de la aplicación del modelo con los sustratos **56** y **57** (ésteres trans β -metilcinámicos) con el complejo **Ir-42**.

De las cuatro posibles opciones de coordinación de la olefina, en la opción **a** el hidrógeno se sitúa en la posición más impedida respecto al catalizador (cuadrante inferior izquierdo). En los efectos electrónicos, la opción más favorable se producirá también en la opción **a**, al dejar el carbono con densidad de carga negativa del sustrato cerca del átomo de iridio, con densidad de carga positiva.

Analizando las cuatro posibles opciones, en la opción **a** se aprecia como coinciden tanto los factores estéricos como electrónicos y, por lo tanto, se postula como el modo de coordinación más favorable.

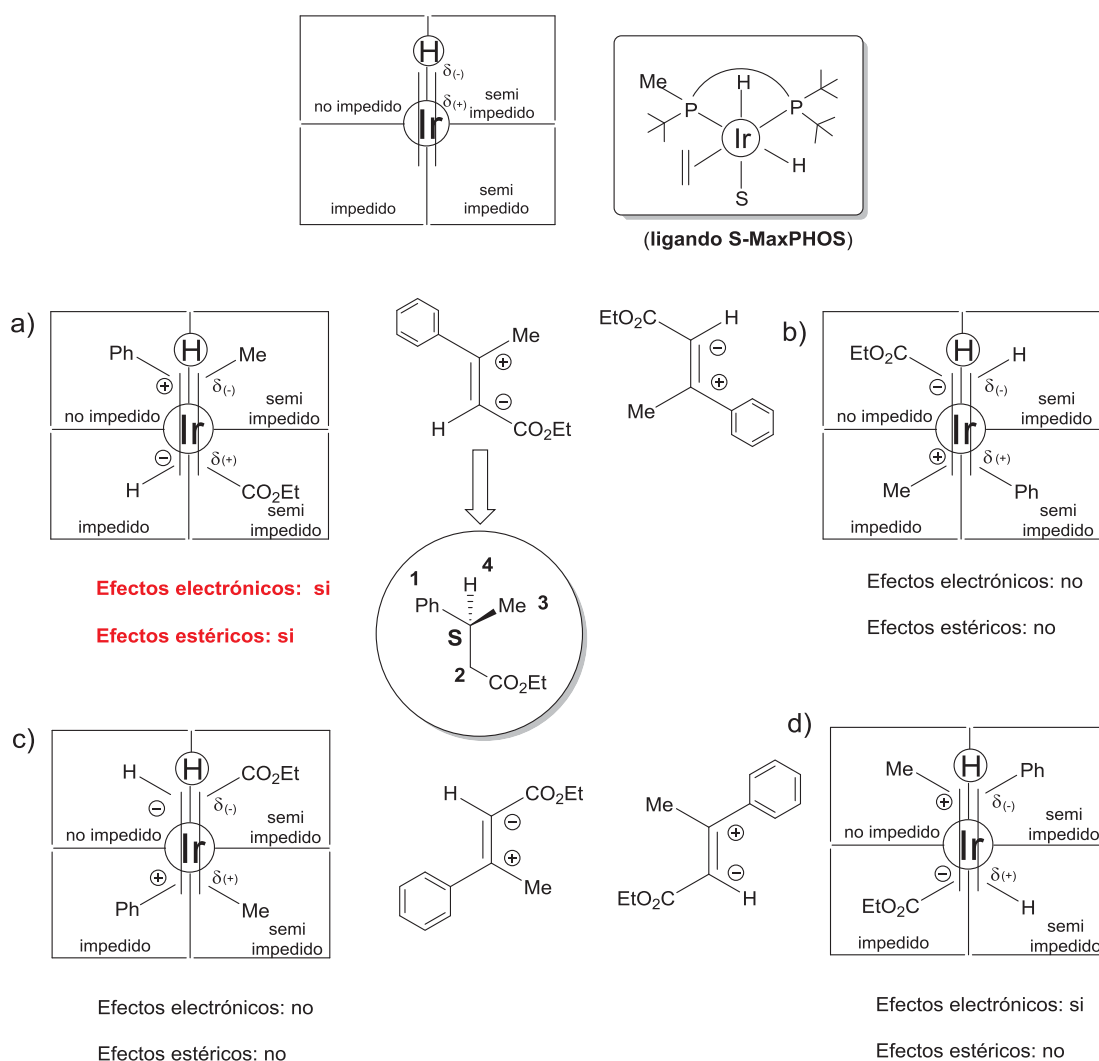
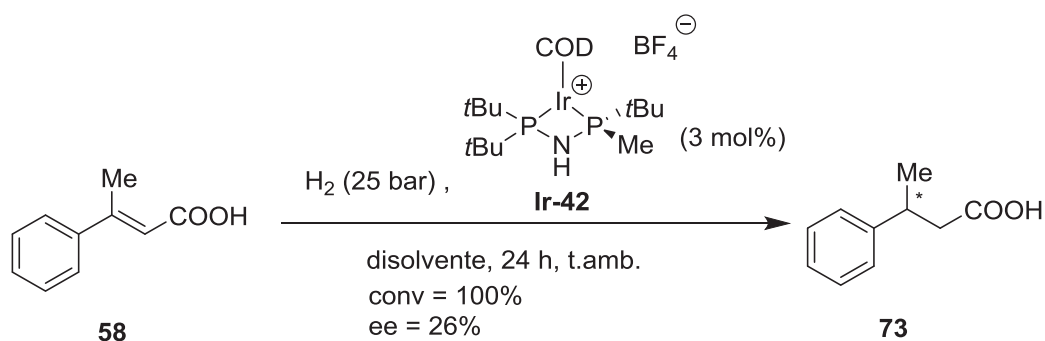


Figura 3.14. Modelo de cuadrantes de Andersson aplicado al complejo **Ir-22** con los sustratos **56** y **57**.

En última instancia, comprobamos que la opción más favorable (donde coinciden tanto los factores estéricos como electrónicos), da lugar a formación del isómero S (ver figura 3.14). Este hecho, coincide con el valor experimental obtenido al llevar a cabo la hidrogenación de la imina **49** con el catalizador S-MaxPHOS. El modelo explica por tanto, porqué los ésteres β -metilcinámicos dan mejores resultados que los α -metilcinámicos con nuestro sistema catalítico.

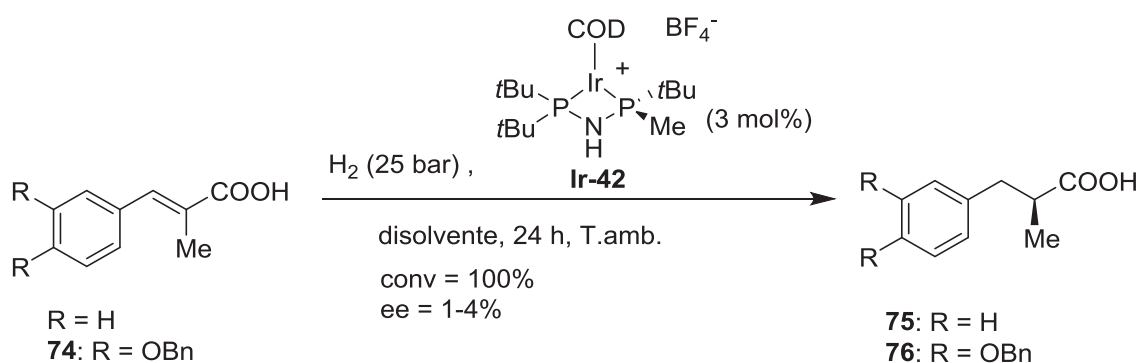
3.5.5.2- Ácidos α,β - insaturados

La hidrogenación enantioselectiva de ácidos α,β -insaturados ha sido también motivo de estudio en el presente trabajo. La optimización del disolvente se realizó para el sustrato **58** a una presión de 25 bares obteniendo en metanol el mejor resultado con una conversión completa. A temperatura ambiente y tras 24 horas de reacción se obtuvo una pureza óptica del 26%.



Esquema 3.35. Hidrogenación del sustrato **58**.

Como era previsible según el modelo de Andersson, la hidrogenación enantioselectiva del ácido α -metilcinámico y de **74** (ambos con el grupo metilo situado en la posición contigua al doble enlace) dio lugar a los productos **75** y **76** con conversiones completas aunque con una pureza óptica nula.



Esquema 3.36. Hidrogenación del ácido α -metil cinámico y de **74**.

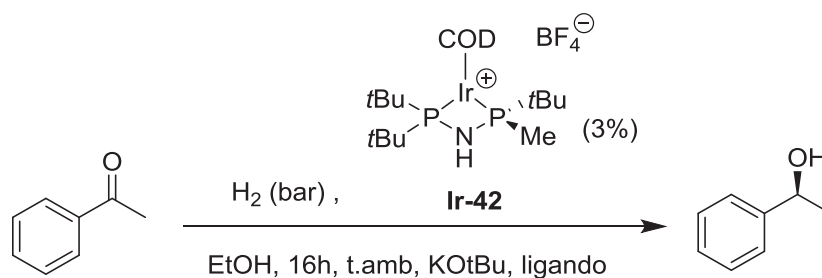
3.6- Hidrogenación asimétrica de cetonas

3.6.1- Hidrogenación asimétrica empleando aminas aquirales

Analizando el mecanismo propuesto por Zhou y colaboradores (antecedentes del presente capítulo) decidimos añadir una serie de aminas primarias a la reacción para favorecer la formación de un anillo de seis miembros entre la cetona y la amina unida al metal. Se pensó en añadir aminas aquirales y aminas quirales y ver la distinta reactividad que podían ofrecer. En el caso de las aminas aquirales, la enantioselectividad del producto final vendrá directamente relacionada por el catalizador empleado; por el contrario, en el caso de las aminas quirales la quiralidad vendrá determinada tanto por la amina empleada como por la quiralidad del catalizador. En este último caso, podremos hablar de producto “matched” cuando ambas quiralidades vayan en la misma dirección; y producto “mismatched” cuando las quiralidades vayan en sentidos opuestos y, por lo tanto, se contraresten.

Se escogió la acetofenona como ejemplar para examinar la capacidad catalítica del complejo **Ir-42**. El primer estudio de la reacción de hidrogenación enantioselectiva se llevó a cabo con distintas aminas aquirales. Se escogieron la 1,2-etandiamina **77**, la 2-metilpropan-2-amina **78**, la 2-propanamina **79** y por último, la (1*R*,2*S*)-1,2-difeniletan-1,2-diamina **80**.

La primera hidrogenación enantioselectiva se llevó a cabo con la amina aquiral **79** a una presión de 8 bares, a temperatura ambiente en 16 horas de reacción obteniendo una conversión del 64% y una pureza óptica del 2% (tabla 3.7, entrada 1). Al observar que no obteníamos una conversión completa, se decidió aumentar la presión hasta 25 bares en las mismas condiciones de reacción probando también las aminas **77** y **78** (tabla 3.7, entradas 2-4). Únicamente se obtuvo una conversión completa con la amina **77** aunque con un bajo ee (tabla 3.7, entrada 2). En el caso de la amina **79** se observó un aumento de la conversión aún teniendo un bajo ee (tabla 3.7, entrada 3). La amina **78** obtuvo una conversión moderada con una pureza óptica de un 21% (tabla 6.5, entrada 3). Al observar que los mejores ee se obtenían en las aminas **78** y **79**, se decidió aumentar la presión hasta 52 bares y ver si de este modo se podían obtener conversiones completas. Llevando a cabo este experimento se obtuvo una conversión completa en ambos casos pero en detrimento de la enantioselectividad (tabla 3.7, entradas 5 y 6). Finalmente, se decidió añadir un exceso de amina y ver si se lograba aumentar la pureza óptica manteniendo la presión a 52 bares (tabla 3.7, entradas 7 y 8) pero en ambos casos se observó un detrimento de la conversión. La amina **80**, más impedida que las empleadas anteriormente, dio lugar a una pureza óptica baja sin lograr una conversión completa.



Entrada	Presión (bar)	Ligando	Conv (%)	ee (%)
1	8	79	64	2 (S)
2	25	77	100	9 (S)
3	25	78	59	21 (S)
4	25	79	83	11 (S)
5	52	78	100	8 (S)
6	52	79	100	9 (S)
7	52	78 (10 equiv)	43	7 (S)
8	52	79 (10 equiv)	61	15 (S)
9	52	80	78	29 (S)

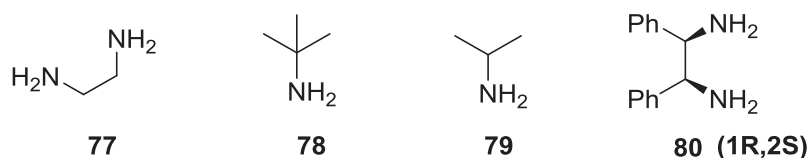


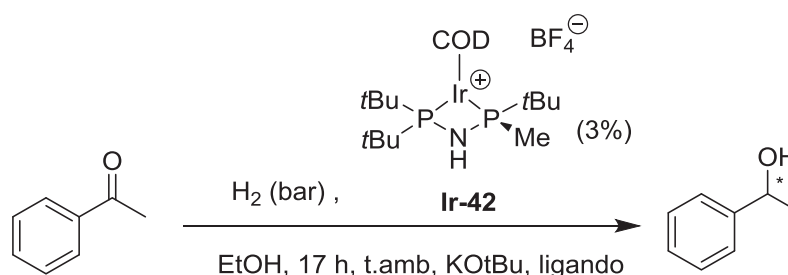
Tabla 3.7. Hidrogenación asimétrica catalítica de la acetofenona con el catalizador **Ir-42**.

Resumiendo, con el catalizador **Ir-42** se logró reducir totalmente la acetofenona aunque obteniendo una pureza óptica baja. A continuación, se decidió probar también el uso de aminas quirales en la hidrogenación enantioselectiva.

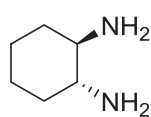
3.6.2- Hidrogenación asimétrica empleando aminas quirales

La hidrogenación de la acetofenona con el catalizador **Ir-42** y la amina quiral **81** se efectuó a 25 bares de presión y empleando KOtBu como base obteniendo una conversión completa y una pureza óptica del 9% (entrada tabla 3.8, entrada 1). Empleando el otro enantiómero del catalizador se logró obtener una pureza óptica del 40%. Se disminuyó la presión hasta 6 bares en las mismas condiciones obteniendo prácticamente el mismo ee (entrada tabla 3.8, entrada 3). Al no haber una diferencia significativa entre las pruebas

realizadas a diferentes presiones, se llevó a cabo una prueba con la amina secundaria **82** y ambos enantiómeros del catalizador **Ir-42**, obteniendo un 11% de pureza óptica en el mejor de los experimentos (tabla 3.8, entradas 4 y 5).

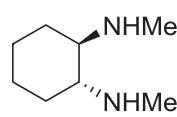


Entrada	Presión (bar)	Catalizador	Ligando	Conv (%)	ee (%)
1	25	S	81	100	9 (S)
2	25	R	81	100	40 (R)
3	6	R	81	83	42 (R)
4	6	R	82	100	11 (R)
5	6	S	82	100	4 (S)



(R,R)
81

amina primaria
no impedida



(R,R)
82

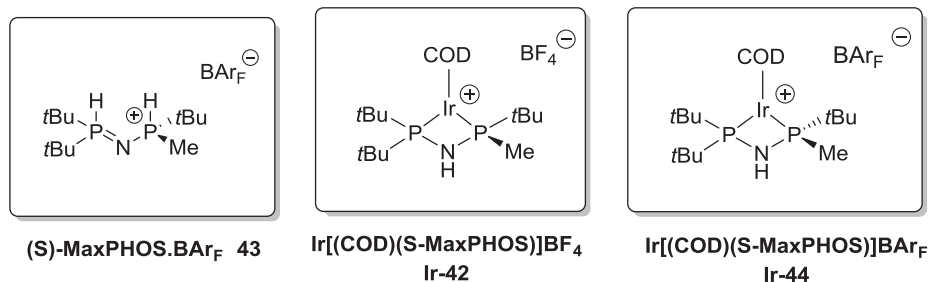
amina secundaria

Tabla 3.8. Hidrogenación asimétrica catalítica de la acetofenona con el catalizador **Ir-42**.

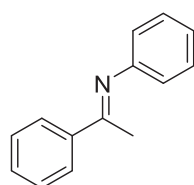
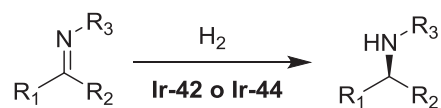
La exploración de la hidrogenación asimétrica de grupos carbonilo con el catalizador **Ir-42** con distintas aminas quirales y aquirales se ha realizado obteniendo conversiones completas pero, sin embargo, los ee obtenidos no fueron del todo satisfactorios. Por este motivo, se decidió no proseguir con el estudio de este tipo de compuestos.

3.7- Resumen del capítulo 3

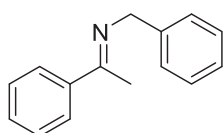
Formación de complejos Ir-MaxPHOS



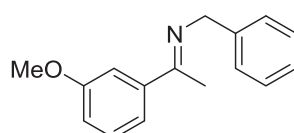
Hydrogenación de enlaces C=N (iminas acíclicas)



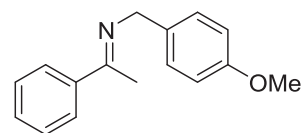
conv = 100%
ee = 62%



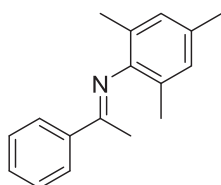
conv = 100%
ee = 47%



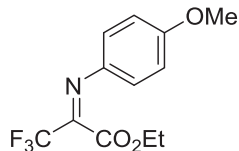
conv = 100%
ee = 52%



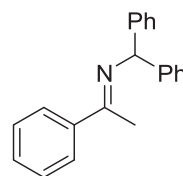
conv = 100%
ee = 57%



conv = 5%

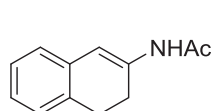


conv = 0%

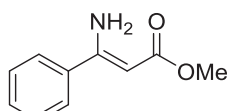


conv = 100%
ee = n.d.

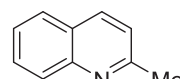
Hydrogenación de enlaces C=N (iminas cíclicas) y enamidas



conv = 100%
ee = 15%

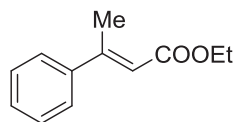
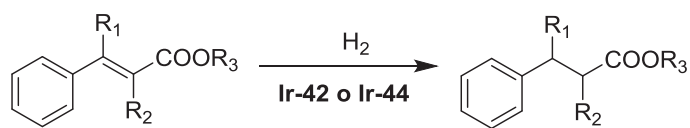


conv = 0%

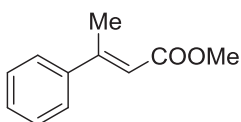


conv = 52%
ee = n.d.

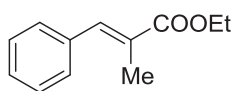
Hidrogenación de enlaces C=C (con un grupo polar coordinante)



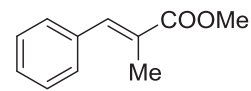
conv = 100%
ee = 31%



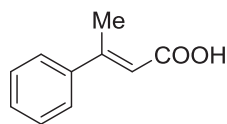
conv = 100%
ee = 40%



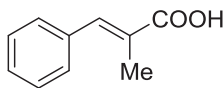
conv = 100%
ee = 6%



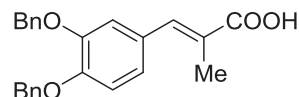
conv = 88%
ee = 3%



conv = 100%
ee = 26%

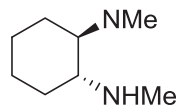
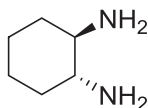
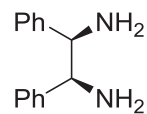
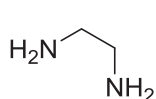
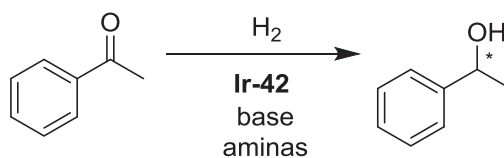


conv = 100%
ee = 3%



conv = 100%
ee = 4%

Hidrogenación de enlaces C=O (grupos carbonilo)



3.8- Conclusiones

La aminodifosfina *P*-estereogénica MaxPHOS **6** también ha resultado ser un precursor adecuado para la preparación de complejos de iridio (I) por un intercambio directo con el ligando COD mediante la especie de iridio [Rh(COD)(acac)] y, obtener de este modo **Ir-42**. Una vez el producto fue caracterizado, también se pudo adquirir su estructura por difracción de rayos de X. Debido al uso de catalizadores de iminas y dobles enlaces con BAR_F como contra-anión, se ha llevado a cabo la síntesis de la sal MaxPHOS. BAR_F **43** mediante un intercambio directo de contra-anión con NaBAR_F a partir de la sal MaXPHOS. BF_4 **6**. De igual modo, se ha realizado la síntesis del complejo Ir-MaxPHOS. BAR_F **44**. Consecuentemente, se ha estudiado la estabilidad de la sal **43** así como de los complejos de **Ir-42** e **Ir-44** en estado sólido y en solución. También se ha realizado una exploración de la reactividad de **Ir-42** con el objetivo de sintetizar nuevos catalizadores valiosos en catálisis asimétrica. Seguidamente, se ha promovido un detallado estudio sobre la capacidad de hidrogenación enantioselectiva de los catalizadores **Ir-42** e **Ir-44**.

El primer lugar se ha realizado un estudio del complejo **Ir-42** (con BF_4 como contra-anión) en la hidrogenación de iminas acíclicas. Para el caso de la imina **48** ($R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \text{Ph}$) se obtuvo una conversión completa con una pureza óptica del 50%. Empleando el complejo **Ir-44** (con BAR_F como contra-anión; un anión voluminoso, apolar y un coordinante extremadamente débil) se logró aumentar la pureza óptica hasta un 62% con una carga de catalizador de un 1%. La introducción de un grupo bencilo en la posición R_3 en la imina **51**, no produjo un descenso significativo en la conversión ni en la pureza óptica (al contrario de la mayoría de ejemplos descritos en la bibliografía). La introducción de sustituyentes electroatrayentes en ambos anillos aromáticos (R_1 y R_3) no significó un descenso de la conversión ni pureza óptica. Por otro lado, la introducción de grupos voluminosos en R_3 dificultó generalmente la reacción de hidrogenación. Finalmente, la introducción de otros grupos en posiciones R_1 y R_2 , respectivamente, no dio lugar al producto de reducción.

En segundo lugar se inspeccionó la hidrogenación enantioselectiva de iminas cíclicas. A pesar del uso de distintos aditivos, no se consiguió obtener conversiones completas. Se postula la necesidad de emplear presiones más elevadas como parámetro clave para conseguir mejores resultados.

En tercer lugar, se realizó la hidrogenación de dobles enlaces con un grupo polar coordinante en el doble enlace. La hidrogenación de ésteres trans β -metilcinámicos con el complejo **Ir-42** dio lugar a conversiones completas y ee de alrededor de un 30-40%

necesitando, sin embargo, tiempos de reacción muy largos. En el caso de los ésteres α -metilcinámicos también logró obtener conversiones completas empleando del mismo modo, tiempos de reacción largos. Sin embargo, los ee conseguidos fueron prácticamente nulos. Del mismo modo, la hidrogenación asimétrica de ácidos β -metilcinámicos ofreció mejores valores de pureza óptica que los correspondientes ácidos α -metilcinámicos. Se ha aplicado el diagrama de Andersson a nuestro catalizador **Ir-42** para estos sustratos donde se ha justificado los distintos valores de enantioselectividad obtenidos.

En último lugar, se realizó la hidrogenación asimétrica de grupos carbonilo empleando distintas aminas quirales y aquirales como ligando, obteniendo conversiones completas aunque con bajos ee.

En conclusión, los complejos **Ir-42** e **Ir-44** han mostrado actividad catalítica en la hidrogenación asimétrica de iminas y olefinas α,β -insaturadas obteniendo conversiones completas y enantioselectividades moderadas.

3.9- Referencias

- [1] P. Etayo, A. Vidal-Ferran, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 728–54.
- [2] J.-H. Xie, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713–60.
- [3] T. C. Nugent, M. El-Shazly, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 753–819.
- [4] T. L. Church, P. G. Andersson, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 513–531.
- [5] P. Schnider, G. Koch, R. Pretot, G. Wang, F. M. Bohnen, C. Kriiger, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 887–892.
- [6] A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pfaltz, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897–2899.
- [7] F. Menges, A. Pfaltz, *ChemInform* **2001**, *344*, 40–44.
- [8] H. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17–31.
- [9] T. Nagano, A. Jimuro, R. Schwenk, T. Ohshima, Y. Kita, A. Togni, K. Mashima, *Chem. a Eur. J.* **2012**, *18*, 11578–92.
- [10] J. L. Núñez-Rico, H. Fernández-Pérez, J. Benet-Buchholz, A. Vidal-Ferran, *Organometallics* **2010**, *29*, 6627–6631.
- [11] X. Cui, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3272–3296.
- [12] R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 40–73.
- [13] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2008–22.
- [14] L. Dahlenburg, R. Götz, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 888–905.
- [15] K. H. Hopmann, A. Bayer, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *268*, 59–82.
- [16] S. Zhu, J. Xie, Y. Zhang, S. Li, Q. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12886–12891.
- [17] H. Okamura, C. Bolm, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 482–487.
- [18] C. Moessner, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 7564–7.
- [19] R. Sablong, J. a. Osborn, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4937–4940.
- [20] C. Claver, S. Castellón, E. Guiu, B. Muñoz, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 169–171.
- [21] R. Sablong, J. A. Osborn, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3059–3062.
- [22] H. E. Blackwell, L. Pe, D. Xiao, X. Zhang, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2001**, *40*, 3425–3428.
- [23] A. Dervisi, C. Carcedo, L. Ooi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 175–183.

- [24] T. Imamoto, N. Iwadate, K. Yoshida, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2289–2292.
- [25] G. Chen, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4217–4218.
- [26] F. Gosselin, P. D. O'Shea, S. Roy, R. a Reamer, C.-Y. Chen, R. P. Volante, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 355–8.
- [27] G. Hou, F. Gosselin, W. Li, J. C. McWilliams, Y. Sun, M. Weisel, P. D. O. Shea, C. Chen, I. W. Davies, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9882–9883.
- [28] N. Fleury-Brégeot, V. de la Fuente, S. Castellón, C. Claver, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1346–1371.
- [29] Y.-G. Zhou, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1357–66.
- [30] X. Wang, Y. Zhou, R. V April, S. Cheme, **2008**, 5640–5642.
- [31] D.-W. Wang, X.-B. Wang, D.-S. Wang, S.-M. Lu, Y.-G. Zhou, Y.-X. Li, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2780–7.
- [32] W.-B. Wang, S.-M. Lu, P.-Y. Yang, X.-W. Han, Y.-G. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10536–7.
- [33] S. Kaiser, S. P. Smidt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 5194–7.
- [34] M. C. Perry, X. Cui, M. T. Powell, D.-R. Hou, J. H. Reibenspies, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113–23.
- [35] M. Diéguez, J. Mazuela, O. Pàmies, J. J. Verendel, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7208–9.
- [36] J. Mazuela, J. J. Verendel, M. Coll, B. Schöffner, A. Börner, P. G. Andersson, O. Pàmies, M. Diéguez, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12344–53.
- [37] M. Coll, K. Ahlford, O. Pàmies, H. Adolfsson, M. Diéguez, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 415–427.
- [38] J. Mazuela, O. Pàmies, M. Diéguez, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2569–2583.
- [39] H.-U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, A. Togni, *Comptes Rendus Chim.* **2002**, *5*, 379–385.
- [40] S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Comptes Rendus Chim.* **2007**, *10*, 178–187.
- [41] X. Cui, Y. Fan, M. B. Hall, K. Burgess, *Chemistry* **2005**, *11*, 6859–68.
- [42] T. L. Church, T. Rasmussen, P. G. Andersson, *Organometallics* **2010**, *29*, 6769–6781.
- [43] K. H. Hopmann, A. Bayer, *Organometallics* **2011**, *30*, 2483–2497.
- [44] R. Guo, A. J. Lough, R. H. Morris, D. Song, *Organometallics* **2004**, *23*, 5524–5529.
- [45] R. Guo, R. H. Morris, D. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 516–7.

- [46] W. Chen, W. Mbafor, S. M. Roberts, J. Whittall, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1161–1164.
- [47] L. Dahlenburg, R. Gotz, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *619*, 88–98.
- [48] L. Dahlenburg, R. Götz, *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 443–446.
- [49] J.-B. Xie, J.-H. Xie, X.-Y. Liu, Q.-Q. Zhang, Q.-L. Zhou, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 899–908.
- [50] S.-M. Lu, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 8920–3.
- [51] S.-M. Lu, C. Bolm, *Chemistry* **2008**, *14*, 7513–6.
- [52] W.-J. Lu, Y.-W. Chen, X.-L. Hou, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 103–107.
- [53] S. S. Oster, W. D. Jones, *Inorganica Chim. Acta* **2004**, *357*, 1836–1846.
- [54] S. S. Oster, W. D. Jones, *Polyhedron* **2004**, *23*, 2959–2965.
- [55] R. Dorta, D. Broggini, R. Stoop, H. Rügger, F. Spindler, A. Togni, *Chemistry* **2004**, *10*, 267–78.
- [56] K. S. Coleman, M. L. H. Green, S. I. Pascu, N. H. Rees, a. R. Cowley, L. H. Rees, *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **2001**, 3384–3395.
- [57] A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. De Vries, **2009**, 8358–8359.
- [58] J. Capra, T. Le Gall, *Synlett* **2010**, *2010*, 441–444.
- [59] Z. Han, Z. Wang, X. Zhang, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 5345–9.
- [60] C. Wang, X. Wu, L. Zhou, J. Sun, *Chemistry* **2008**, *14*, 8789–92.
- [61] J. Bakos, A. Orosz, B. Heil, M. Laghmari, P. Lhoste, D. Sinou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1684–1685.
- [62] M. Schönleber, R. Hilgraf, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2033–2038.
- [63] N. Mršić, L. Lefort, J. a. F. Boogers, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1081–1089.
- [64] D.-S. Wang, Y.-G. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3014–3017.

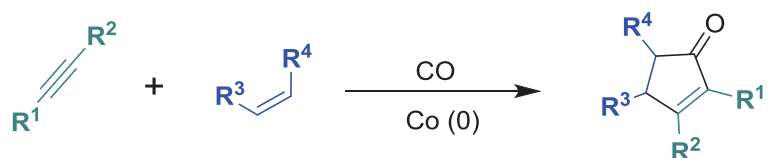
4

Exploración de la reacción de Pauson-Khand intramolecular catalizada por complejos Rh-MaxPHOS

4.1- Introducción	123
4.2- Antecedentes	128
4.3- Reacción de PK catalizada por el complejo Rh-7	134
4.4- Síntesis del complejo $[\text{Rh}(\text{MaxPHOS})(\text{CO})_2]\text{BF}_4$	143
4.5- Resumen de los compuestos obtenidos	145
4.6- Conclusiones	147
4.7- Referencias	148

4.1- Introducción

La reacción de Pauson-Khand (PK) descubierta en 1973 por P.L. Pauson e I.U. Khand,^[1-4] es formalmente una cicloadición [2+2+1] entre un alquino, un alqueno y una molécula de monóxido de carbono promovida típicamente por un complejo de cobalto (0), en cantidad estequiométrica o catalítica. La reacción conduce a una ciclopentenona α,β -insaturada en un único paso, lo cual implica la formación de tres nuevos enlaces carbono-carbono y en el caso de una olefina disustituida, la generación de dos nuevos estereocentros.



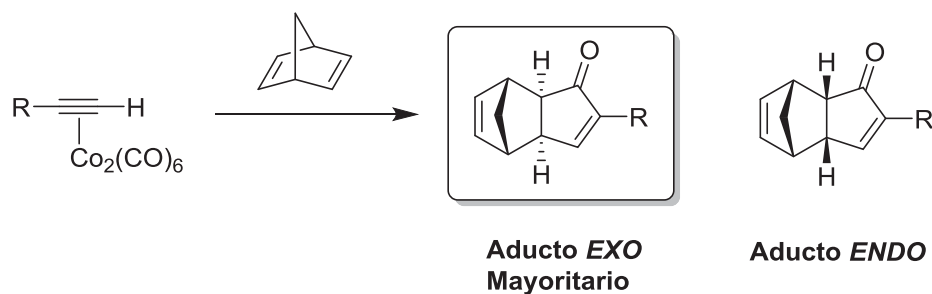
Esquema 4.1. Reacción de Pauson-Khand intermolecular.

La reacción de Pauson-Khand es una de las metodologías más empleadas para la construcción de anillos de cinco miembros y se ha utilizado para sintetizar un gran número de productos naturales con interés biológico que pueden derivar de una ciclopentenona, como son las prostaglandinas, fitoprostanos, y carbanucleósidos.^[5,6]

Esta reacción consta a grandes rasgos de dos pasos: la formación del complejo de dicobalto hexacarbonilo del alquino (por reacción entre el acetileno y una fuente de cobalto, generalmente $\text{Co}_2(\text{CO})_8$) y la posterior reacción de este complejo con una olefina.

Las olefinas empleadas en la reacción de Pauson-Khand intermolecular son el etileno y alquenos altamente tensionados como el norbornadieno, norborneno, ciclopropeno o ciclobuteno los cuales reaccionan térmicamente con relativa facilidad.^[7] Por el contrario, los ciclopentenos, los ciclohexenos y los dobles enlaces acíclicos requieren temperaturas de reacción muy elevadas,^[8] que pocos grupos funcionales pueden soportar.

La estereoselectividad de la reacción viene determinada, en parte, por el comportamiento de la olefina; la cual puede coordinarse por ambas caras dando lugar a los productos *exo* y *endo* (ver esquema 4.2). En este sentido, la olefina se coordina por la cara menos impedida del enlace π con el complejo hexacarbonílico obteniéndose el aducto con estereoquímica *exo* de manera mayoritaria. Por otro lado, la reacción es estereoespecífica respecto a la olefina obteniéndose ciclopentenonas sustituidas en *trans* cuando partimos de alquenos *E* y en *cis* cuando partimos de alquenos *Z*.

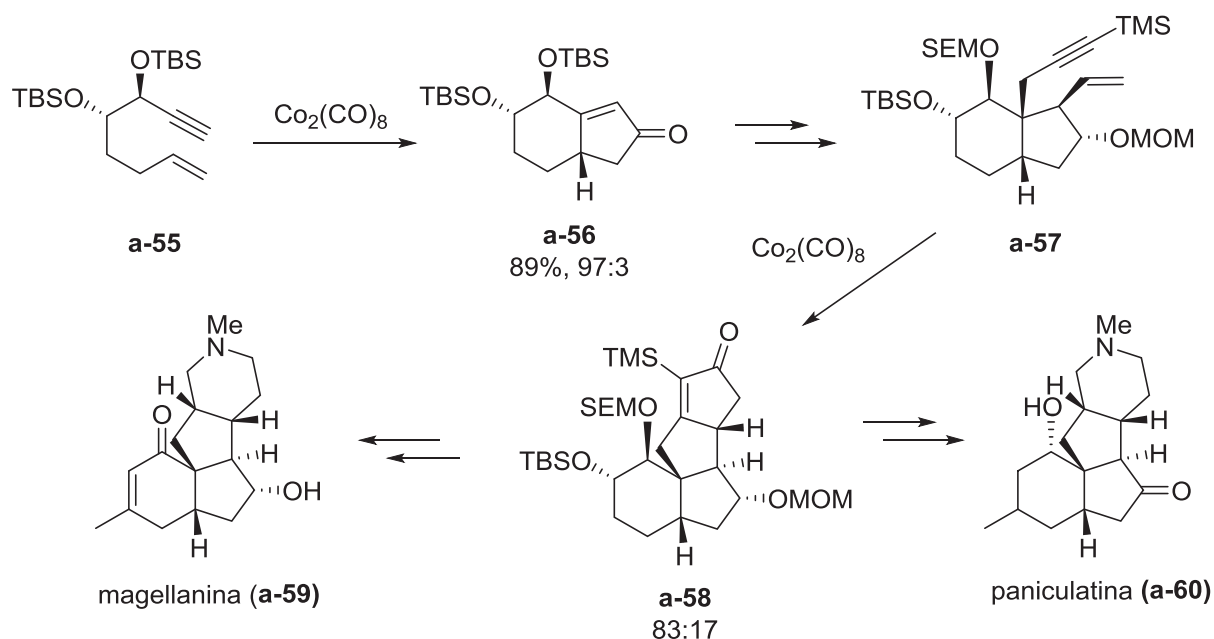


Esquema 4.2. Estereoselectividad de la reacción de Pauson-Khand.

La regioselectividad de la reacción viene determinada tanto por el alquino como por el alqueno. Los acetilenos terminales proporcionan únicamente ciclopentenonas con sustitución en α al carbonilo de la ciclopentenona. En el caso de los alquinos internos, el grupo más voluminoso es el que ocupa mayoritariamente la posición adyacente al carbonilo. La regioselectividad será mayor cuanto más grande sea la diferencia de volumen existente entre los dos sustituyentes del triple enlace. Por otro lado, el empleo de alquinos internos asimétricos puede conducir a la obtención de mezclas de regioisómeros.

Las olefinas son regioselectivamente más complejas que los acetilenos ya que confluyen efectos estéricos y electrónicos. En general, los grupos aril o vinil tienden a situarse en α al carbonilo. A grandes rasgos, la regioquímica de la reacción de Pauson-Khand depende de los factores estéricos y electrónicos de los sustituyentes tanto de los acetilenos como de las olefinas de partida.

La versión intramolecular de la reacción, aunque desarrollada posteriormente, es la que ha encontrado más aplicaciones en síntesis total de moléculas complejas que serían difícilmente accesibles por vías convencionales de síntesis. En este sentido, presenta una serie de ventajas frente a la forma intermolecular, como es el hecho que requiere unas condiciones de reacción más suaves, se evita el problema de la regioselectividad ya que esta vendrá determinada por la estructura del enino y, por lo general, las diastereoselectividades son muy altas y se generan dos ciclos en una sola etapa. Este último punto es muy relevante a la hora de realizar síntesis de sistemas policíclicos condensados, ya que permite conseguir la síntesis de moléculas de gran complejidad estructural. Un buen ejemplo es la síntesis estereoselectiva de dos alcaloides, la megellanina **a-59** y la paniculatina **a-60** (ver esquema 4.3).



Esquema 4.3. Ejemplo de aplicación sintética de la reacción de PK intramolecular.

Mediante esta reacción se puede preparar un gran número de estructuras bicíclicas. Se han publicado ciclaciones de eninos de cadena carbonada,^[9] de eninos que contienen un heteroátomo puente entre el alquino y el alqueno^[10,11] y de precursores de sistemas espiránicos (ver figura 4.1).^[12] Esta adaptabilidad a los diferentes grupos funcionales contrasta con la gran restricción existente en la distancia de enlace entre el doble y el triple enlace. En general, solo ciclan con buenos rendimientos los eninos que están separados por tres o cuatro átomos de carbono, obteniéndose, así, sistemas biciclo[3.3.0]octánicos o biciclo[4.3.0]nonánicos. El resto de sistemas o bien no reaccionan o lo hacen con mucha dificultad.

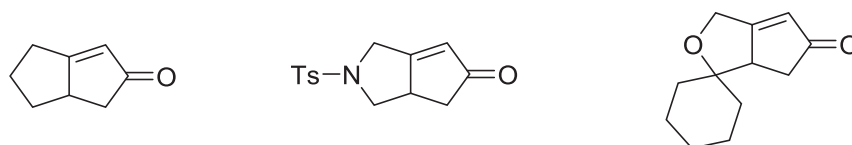


Figura 4.1. Estructuras bicíclicas obtenidas por la reacción de PK intramolecular.

Versiones asimétricas

Como se ha comentado anteriormente, la reacción de Pauson-Khand conduce en un único paso a una ciclopentenona α,β -insaturada la cual contendrá hasta dos nuevos estereocentros si la olefina de partida es disustituida. Numerosos esfuerzos han ido dirigidos hacia el desarrollo de versiones enantioselectivas de la reacción. Para llevar a cabo la

reacción de manera asimétrica existen tres posibles alternativas para introducir la quiralidad en la molécula:

- El uso de auxiliares quirales en el alqueno.
- El uso de auxiliares quirales en el alquino.
- El uso de ligandos quirales sobre el clúster de cobalto.

El uso de ligandos quirales, es la aproximación más atractiva y ventajosa ya que no se requieren los pasos de introducción y eliminación del auxiliar quiral. Además, esta opción podría conducir a una versión catalítica y asimétrica de la reacción.

La mayoría de reacciones de Pauson-Khand asimétricas se han basado en la aproximación del auxiliar quiral y, en este sentido, nuestro grupo de investigación ha contribuido en mejoras notables de la selectividad en la reacción de Pauson-Khand intermolecular.^[13-18] En referencia al uso de ligandos quirales, nuestro grupo de investigación también ha aportado una mejora notable de la selectividad mediante el uso de ligandos bidentados P,S^[19,20] y posteriormente PNSO.^[21,22] Esta aproximación abre la perspectiva de desarrollar una versión asimétrica y catalítica de la reacción intermolecular de Pauson-Khand.

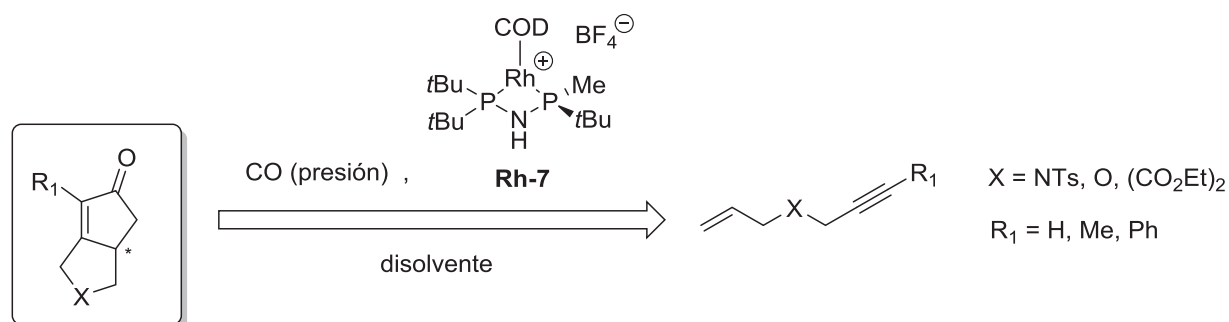
Versiones catalíticas

Como consecuencia de la mayor conciencia medioambiental actual, hoy toda transformación química mediada por metales necesita del desarrollo de una versión catalítica. Desarrollar la reacción a nivel industrial requiere el uso de cantidades no estequiométricas de metales dada su toxicidad y su elevado coste. Desde su descubrimiento, la reacción de Pauson-Khand ha sido estudiada en este modo. Los primeros ejemplos de cicloadición catalítica fueron descritos por el propio Pauson, empleando dicobalto octacarbonilo y una fuente continua de acetileno. Aún así, la mayoría de aplicaciones de la reacción de Pauson-Khand están centradas en la versión estequiométrica. Ha sido a lo largo de los últimos años cuando se han desarrollado metodologías más novedosas y prometedoras para la reacción catalítica. Se han diseñado nuevos catalizadores al original $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ basados en otros metales de transición tales como titanio, rodio, rutenio e iridio.

Versiónes catalíticas y catálisis asimétrica

Los ejemplos descritos de la reacción catalítica y asimétrica de la reacción de Pauson-Khand están limitados a la forma intramolecular. Actualmente, a pesar de los numerosos avances, la versión intermolecular catalítica asimétrica no se ha desarrollado con éxito.

El estudio de la reactividad del complejo **Rh-7** en la reacción de hidrogenación asimétrica de distintas enamidas (realizada en el capítulo 2), nos incitó a extender la aplicación de dicho complejo a otras reacciones catalíticas asimétricas. Actualmente, no existen precedentes en la literatura del empleo de un ligando con simetría C_1 (y tres cuadrantes altamente impedidos) con quiralidad en el átomo de fósforo en la reacción de Pauson-Khand catalizada por rodio. Por este motivo, se decidió llevar a cabo un estudio con distintos 1,6-eninos y analizar su reactividad así como su selectividad (ver esquema 4.4)

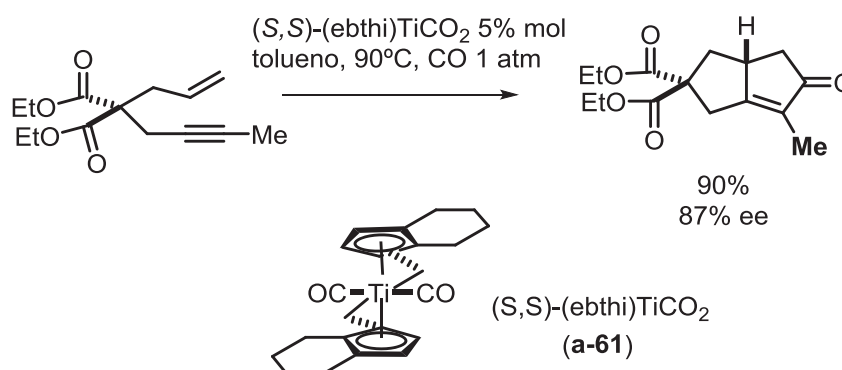


Esquema 4.4. Reacción intramolecular de Pauson-Khand catalizada por el complejo **Rh-7**.

4.2- Antecedentes

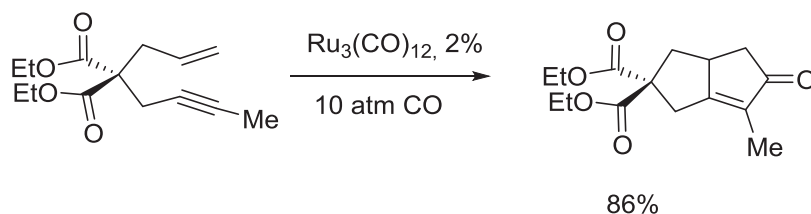
4.2.1- La reacción de Pauson-Khand catalizada por otros metales

En 1996 Buchwald y Hicks publicaron el primer ejemplo de una versión asimétrica de Pauson-Khand empleando cantidades catalíticas de un complejo quiral de titanio (ver esquema 4.5).^[23] Este catalizador convertía una variedad de 1,6-eninos en las correspondientes ciclopentenonas con elevados rendimientos y elevada pureza óptica aunque, encontraron limitaciones importantes en cuanto al sustrato a emplear.



Esquema 4.5. Reacción de Pauson-Khand intramolecular asimétrica catalítica empleando el catalizador de titanio diseñado por Buchwald y Hicks.

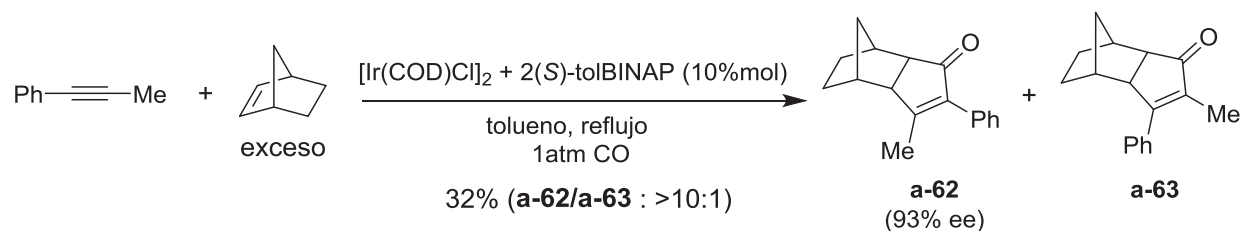
En el año 1997, dos grupos de investigación de forma independiente, mostraron que el complejo $Ru_3(CO)_{12}$ podía catalizar la reacción de PK (ver esquema 4.6).^[24,25] Murai y colaboradores mostraron que cantidades catalíticas de $Ru_3(CO)_{12}$ podían ciclar un rango amplio de eninos con grupos alquilo no terminales. Recientemente, Mastrorilli i Braustein^[26] han descrito clústers tri- y tetranucleares de fórmula $NEt_4(RuCO_3(CO)_{12})$ efectivos como precatalizadores en la reacción de Pauson-Khand.



Esquema 4.6 Reacción catalítica intramolecular de Pauson-Khand con $Ru_3(CO)_{12}$.

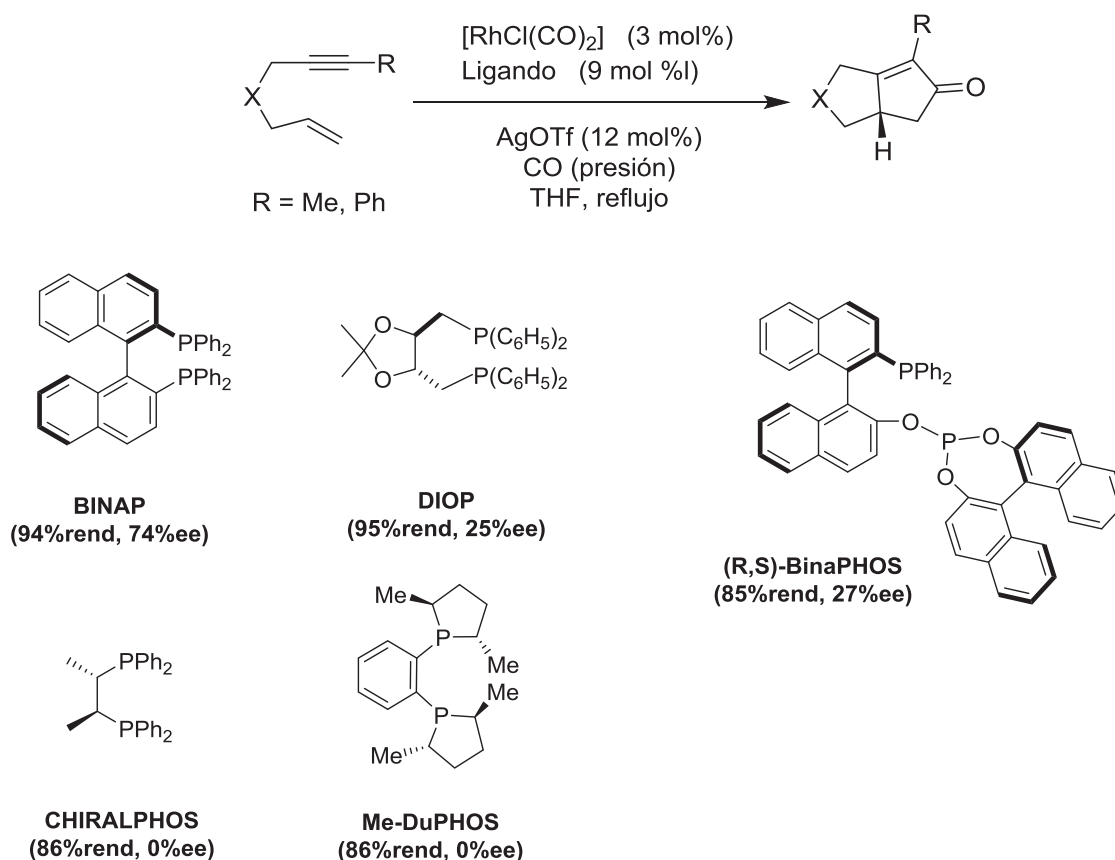
El mismo año 2000, Shibata y Takagi fueron los primeros en aplicar un complejo quiral de iridio con ligandos de tipo BINAP en ciclaciones inter e intramoleculares de alquinos y alquenos para dar las correspondientes enonas cíclicas (esquema 4.7). Los

rendimientos obtenidos fueron pobres y se detectaron mezclas de regioisómeros en el caso de la versión intermolecular.^[27]



Esquema 4.7. Reacción catalítica intermolecular de Pauson-Khand catalizada por iridio.

La primera reacción de Pauson-Khand asimétrica empleando cantidades catalíticas de un complejo de rodio se publicó en el año 2000 y se llevó a cabo por Jeong y colaboradores.^[28] De todos los ligandos estudiados, el (S)-BINAP se mostró como el más activo, obteniéndose buenos excesos enantioméricos aunque presentaba ciertas limitaciones para algunos sustratos de partida (ver esquema 4.8). Otras difosfinas quirales utilizadas también con simetría C_2 pero, sin atropoisomería en el esqueleto carbonado, ofrecieron selectividades mucho más bajas o nulas (Me-DuPHOS, ChiralPHOS o DIOP).



Esquema 4.8. Primera reacción de Pauson-Khand catalizada por un complejo de rodio (I).

En el año 2001, Narasaka y colaboradores^[29] llevaron a cabo reacciones de PK intermoleculares con complejos de rodio aunque sin la presencia de ligandos quirales. Se probaron tanto alquenos no reactivos como alquenos tensionados y etileno; pero se obtenían conversiones moderadas y mezclas de regioisómeros.

Uno de los estudios más detallados sobre el tipo de fosfinas más adecuadas para emplear en la reacción de Pauson-Khand catalizada por rodio (I) se llevó a cabo por Jeong, Ratovelomanana-Vidal y colaboradores en el año 2007.^[30] En concreto, se analizó la influencia de los efectos estéricos y electrónicos en ligandos quirales biaril difosfinas así como la influencia del ángulo diedro de las mismas difosfinas y, finalmente, la densidad electrónica de los 1,6-eninos de partida. Las difosfinas seleccionadas para el estudio fueron las que mejores resultados habían proporcionado hasta la fecha. Se estudió una familia de ligandos de tipo Binap juntamente con las difosfinas SynPHOS y DifluorPHOS que fueron aplicadas por primera vez a la reacción de Pauson-Khand (ver figura 4.2).

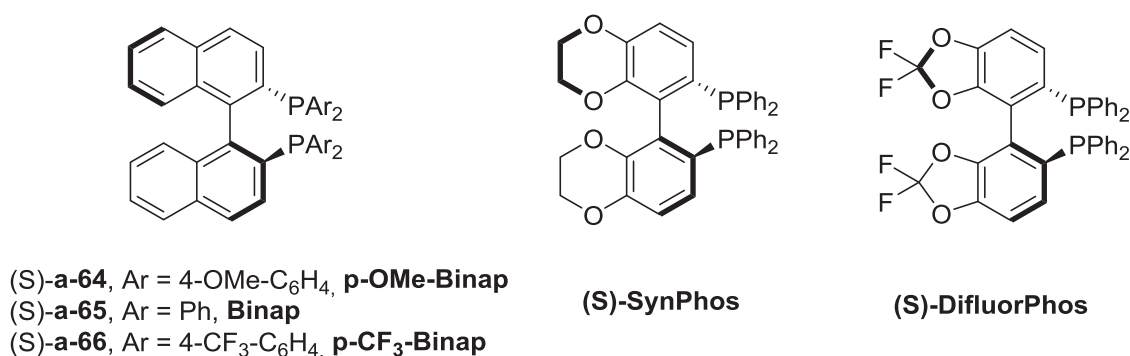
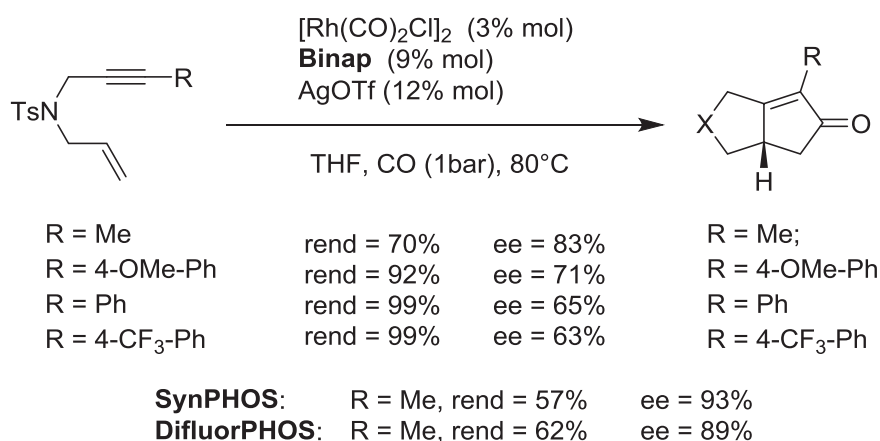


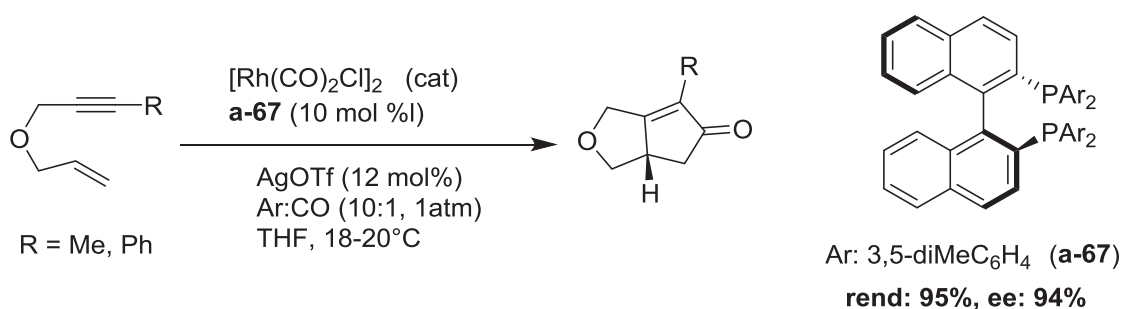
Figura 4.2. Nuevas difosfinas aplicadas por primera vez a la reacción de Pauson-Khand catalizada por complejos de Rh (I).

De este estudio se pudieron extraer varias conclusiones. En la primera de ellas se observó que en los 3 ligandos de tipo Binap con distintos grupos funcionales (**p-OMe-Binap**, **Binap**, **p-CF₃-Binap**), los más pobres en electrones ofrecían una enantioselectividad ligeramente más elevada (entre un 2-5%). La siguiente conclusión condujo a que los ligandos con ángulos diedros más pequeños ofrecían mejores selectividades (siendo los ligandos SinPHOS y DifluorPHOS los más destacados). Finalmente analizaron varios sustratos de partida y de un modo general, concluyeron que los 1,6-eninos más ricos electrónicamente ofrecían las mejores enantioselectividades pero en detrimento de los rendimientos (ver esquema 4.9).



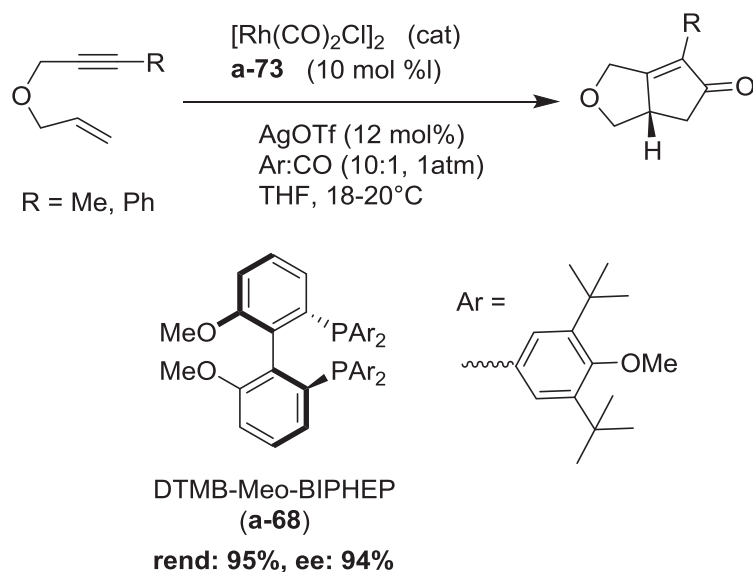
Esquema 4.9. Estudio comparativo de distintos eninos en la reacción de Pauson-Khand catalizada por un complejo de rodio (I).

Los mismos autores hicieron dos importantes contribuciones en este campo en los últimos años. En el año 2008, llevaron a cabo estudios con nuevos ligandos tipo Binap introduciendo grupos más voluminosos a temperatura ambiente y con presiones reducidas de monóxido de carbono (0.1atm).^[31] Los mejores resultados obtenidos fueron con el ligando (*R*)-3,5-diMeC₄H₄-BINAP (**a-67**) con 1,6-eninos con oxígeno como unión mejorando los rendimientos obtenidos con las difosfinas SynPHOS y DifluorPHOS; aunque, la enantioselectividad obtenida fue prácticamente la misma para las tres difosfinas (ver esquema 4.10). Sin embargo, la introducción de un grupo N-tosilo o malonato como unión de los 1,6-eninos condujo a resultados más moderados.



Esquema 4.10. Reacción de Pauson-Khand intramolecular con el ligando (*R*)-3,5-diMeC₄H₄-BINAP (**a-67**) catalizada por rh (I).

En el año 2010, Ratovelomanana-Vidal y colaboradores^[32] volvieron a aportar una mejora sustancial a los resultados anteriores. Aplicaron un ligando derivado del MeO-Biphep pero con sustituyentes altamente impedidos y con un ángulo diedro menor que la difosfina **a-67** (ver esquema 4.11). Consiguieron mejorar la selectividad en sustratos que contenían sustituyentes arilo en la posición del alquino. A pesar de este avance, en los 1,6-eninos con uniones tipo N-tosil y N-malonato no obtuvieron resultados tan prometedores.



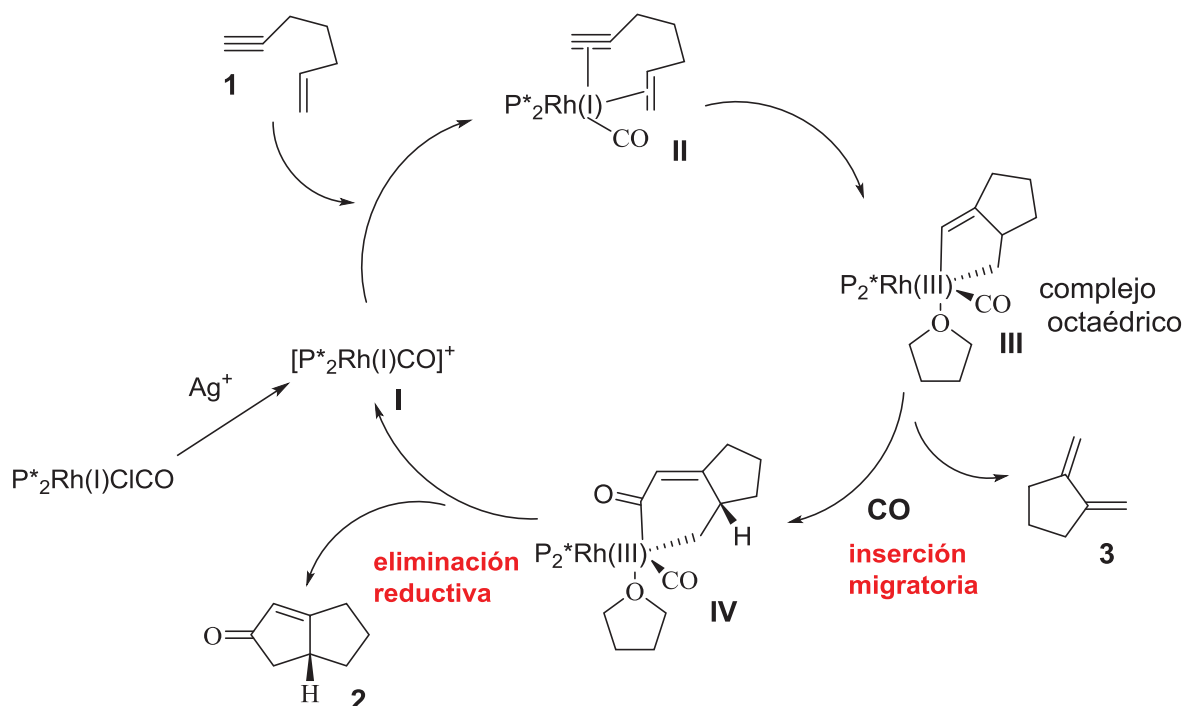
Esquema 4.11. Reacción de Pauson-Khand intramolecular con el ligando DTMB-Meo-BIPHEP catalizada por Rh (I).

Recapitulando, los mejores resultados se han obtenido empleando difosfinas con atropisomería en el esqueleto carbonado (tipo Binap o DifluorPHOS) con simetría C_2 . Dentro de este tipo de difosfinas, funcionan mejor las que llevan sustituyentes electroatrayentes y/o voluminosos con ángulos diedros menores que el BINAP.

A pesar de importantes resultados obtenidos en la versión catalítica asimétrica con rodio (I), todavía quedan ciertas limitaciones por analizar. Los mejores rendimientos y purezas ópticas se han obtenido principalmente con 1,6-eninos ricos electrónicamente. Además, los grupos arilo en la posición del alquino ofrecen en general bajos rendimientos independientemente del tipo de sustituyente que conlleven. Finalmente, los 1,6-eninos con unión de tipo malonato ofrecen resultados sustancialmente más bajos en cuanto a rendimiento y pureza óptica.

4.2.2- Mecanismo de la reacción de Pauson-Khand catalizada por rodio

El mecanismo de la reacción de Pauson-Khand catalizada por rodio consiste en un ciclo catalítico donde la primera etapa es la coordinación de la especie catalítica con el 1,6-enino (especie **II**). Este intermedio (**II**) se convierte en un metalociclopenteno octaédrico de Rh (**III**) con la coordinación de THF como disolvente (complejo **III**). Posteriormente se produce una inserción migratoria de CO para dar en intermedio **IV** y, finalmente, una eliminación reductiva donde se obtiene el aducto de Pauson-Khand correspondiente.



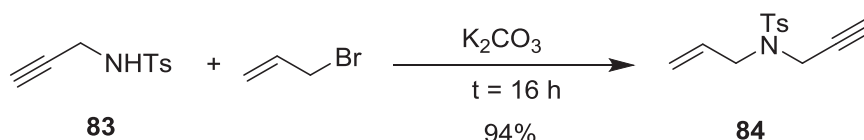
Esquema 4.12. Mecanismo de la reacción de Pauson-Khand catalizada por rodio propuesto por Jeong y colaboradores.

Una baja concentración de CO en el medio de reacción o una falta de energía en el intermedio (**III**) debido al impedimento estérico de los sustituyentes facilitaría la formación de productos secundarios tales como el dieno **3**. Estudios realizados con el (*S*)-BINAP demuestran que el origen de la enantioselectividad en la reacción de Pauson-Khand catalizada por rodio (I), se genera en la etapa de ciclación oxidante que lleva al complejo octaédrico **III**. Los impedimentos estéricos entre el sustituyente correspondiente del acetileno y los grupos fenilo del (*S*)-Binap demuestran que una de las dos estructuras posibles es claramente más estable.

4.3- Reacción de Pauson-Khand catalizada por el complejo Rh-7

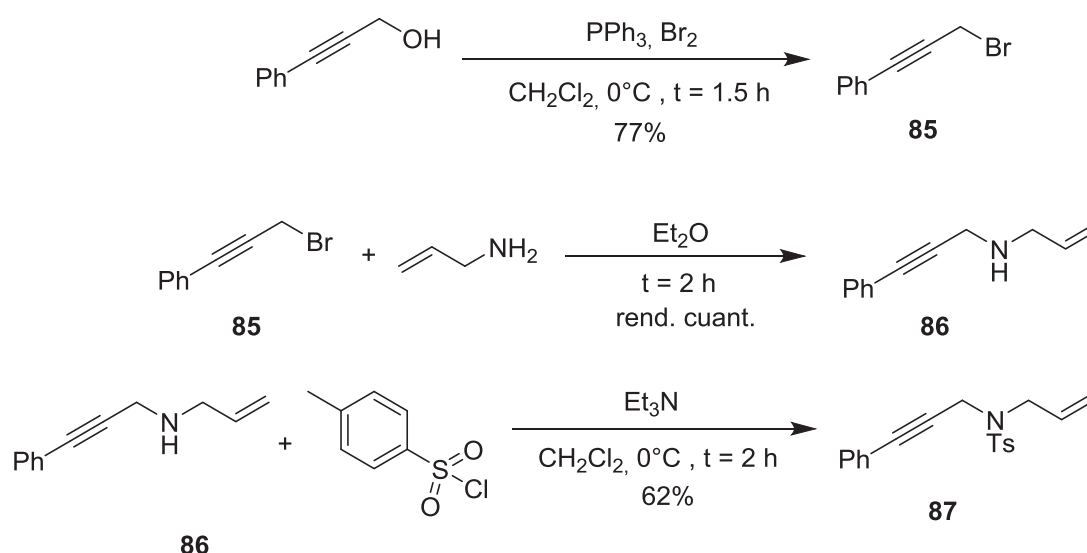
4.3.1- Síntesis de los 1,6-eninos

La reacción para obtener el 1,6-enino **84** se llevó a cabo mediante bromuro de alilo y propargilamina (protegida previamente con cloruro del ácido *p*-toluensulfónico) utilizando K_2CO_3 como base y, manteniendo la reacción a reflujo durante 16 horas; obteniéndose un 94% de rendimiento.^[33]



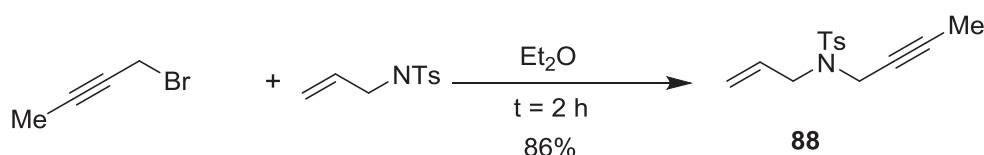
Esquema 4.13. Síntesis del *N*-*p*-toluensulfinil-(2-propinil)-2-propenamina **84**.

Para la síntesis del enino **87**, se partió del 3-fenil-2-propin-1-ol disponible comercialmente y se hizo reaccionar con una disolución de trifenilfosfina y bromo para dar el 3-bromo-1-fenil-1-propino **85**, como un aceite amarillo con un 77% de rendimiento. A este compuesto se añadió lentamente a una solución de alilamina en dietil éter (destilado previamente) a 0°C y se dejó reaccionar durante 2 horas para obtener la *N*-(3-fenil-2-propinil)-2-propenamina **86** con un rendimiento cuantitativo. Finalmente, se hizo reaccionar **86** con cloruro del ácido *p*-toluensulfónico y trietilamina en diclorometano durante 2 horas para obtener el enino deseado **87** (ver esquema 4.14).



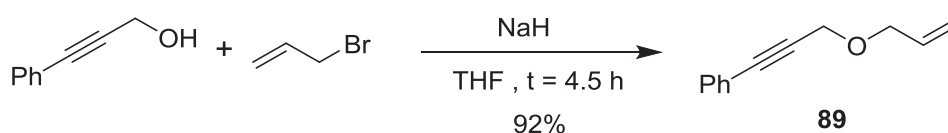
Esquema 4.14. Síntesis del *N*-*p*-toluensulfonyl-(3-fenil-2-propinil)-2-propenamina **87**.

La obtención del enino **88** se efectuó a partir del 1-bromo-2-butino disponible comercialmente y la *N*-*p*-toluensulfonilalilamina en éter dietílico obteniendo un 86% de rendimiento (ver esquema 4.15).



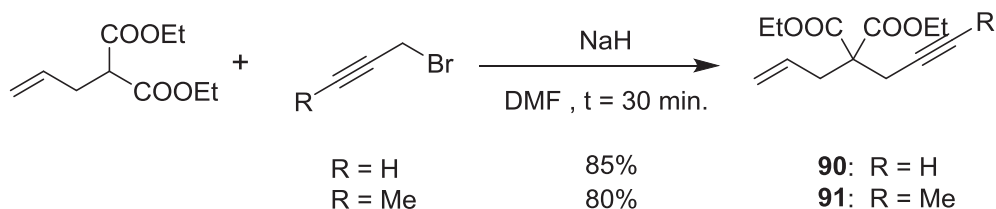
Esquema 4.15. Síntesis del *N*-*p*-toluensulfinil-(3-metil-2-propinil)-2-propenamina **88**.

La obtención del enino **89** se llevó a cabo mediante el 3-fenil-2-propin-1-ol disponible comercialmente y bromuro de alilo utilizando NaH como base y THF como disolvente; obteniendo un aceite incoloro con un 92% de rendimiento (ver esquema 4.16).^[34,35]



Esquema 4.16. Síntesis del 3-aliloxi-1-fenil-1-propino **89**.

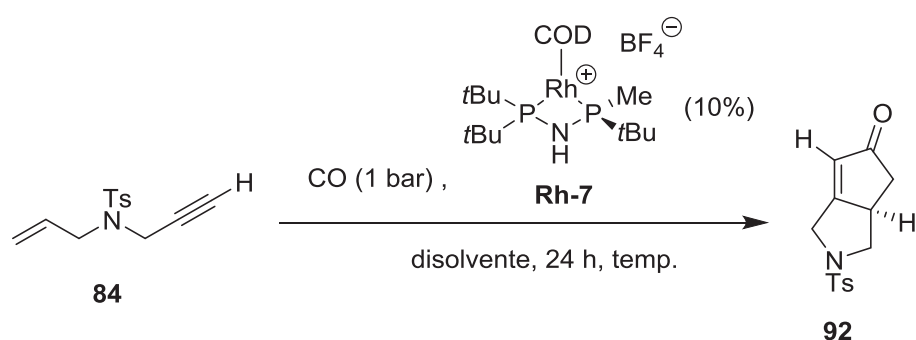
Los eninos **90** y **91** se sintetizaron mediante el 2-alilmalonato de dietilo y los correspondientes bromuros propargílicos (disponibles comercialmente) utilizando NaH como base y DMF como disolvente (ver esquema 4.17).^[36]



Esquema 4.17. Síntesis de los sustratos **90** y **91**.

4.3.2- Pauson-Khand intramolecular con sustratos N-Ts

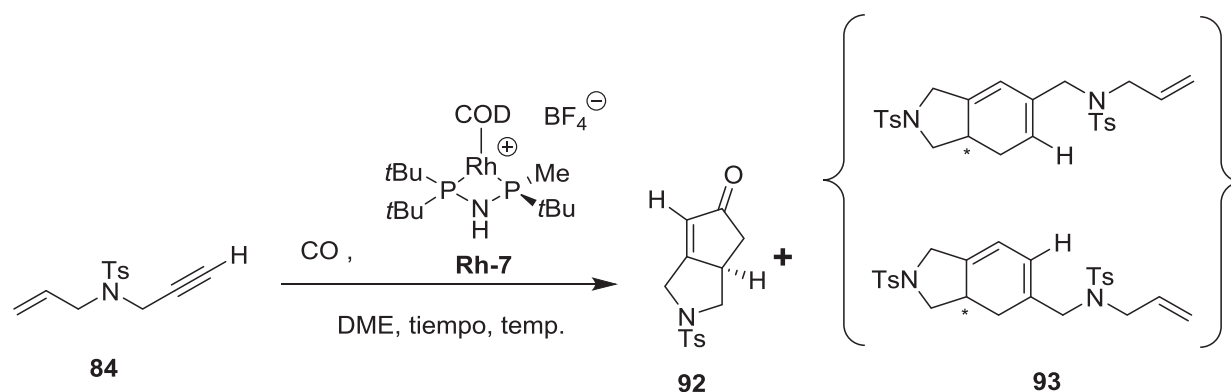
Una vez sintetizados los eninos de partida se procedió con las reacciones de Pauson-Khand catalíticas asimétricas. El estudio de la reacción se empezó con el sustrato **84** buscando en primer lugar la optimización del disolvente (tabla 4.1, entradas 1-5). La reacción a temperatura ambiente en tetrahidrofurano no dio lugar a ningún producto de reacción analizado por CCF y se recuperó el material de partida. El aumento de la temperatura hasta 100°C condujo a un 11% de rendimiento total después de una purificación por cromatografía en columna. A esta misma temperatura, se probaron los disolventes más utilizados en este tipo de reacciones obteniendo con DME el mejor resultado con un 50% de rendimiento y un 72% de pureza óptica.



Entrada	Disolvente	Temp (°C)	Rend (%)	ee (%)
1	THF	t.amb.	-	-
2	THF	100	11	74 (R)
3	Tolueno	100	48	64 (R)
4	DME	100	50	72 (R)
5	Dioxano	100	19	71 (R)

Tabla 4.1. Reacción de PK con distintos disolventes para el sustrato **84**.

En segundo lugar, una vez analizado el disolvente más adecuado, se procedió a la optimización de los distintos parámetros de reacción empleando las diferentes condiciones que se resumen en la tabla 4.2. Se estudió la reacción a 120°C a distintas presiones y distintos tiempos de reacción con una carga de catalizador del 10% (tabla 4.2, entradas 1-4). Se observó que los rendimientos a presiones más bajas (1-2 bar) eran más elevados mientras que la pureza óptica no variaba. El mejor resultado se obtuvo a 1 bar de presión con un 52% de rendimiento y un 72% de pureza óptica. Acortando los tiempos de reacción no se consiguió mejorar los resultados obtenidos (tabla 4.2, entrada 2).



Entrada	CO (bar)	Cat (%)	Temp (°C)	Tiempo (h)	Rend (92:93)(%)	ee (92) (%)
1	1	10		24	52 : n.d.	72 (R)
2	1	10	120	15	46 : n.d.	69 (R)
3	2	10		24	50 : n.d.	71 (R)
4	3	10		15	30 : n.d.	69 (R)
5	1	10		24	50 : n.d.	72 (R)
6	1	10(BAr _F ⁻)		24	55 : n.d.	68 (R)
7	1	5	100	24	Trazas	-
8	globo	10		24	30 : 58	86 (R)
9	1	10		24	46 : n.d.	73 (R)
10	1	10	85	24	8 : 57	84 (R)

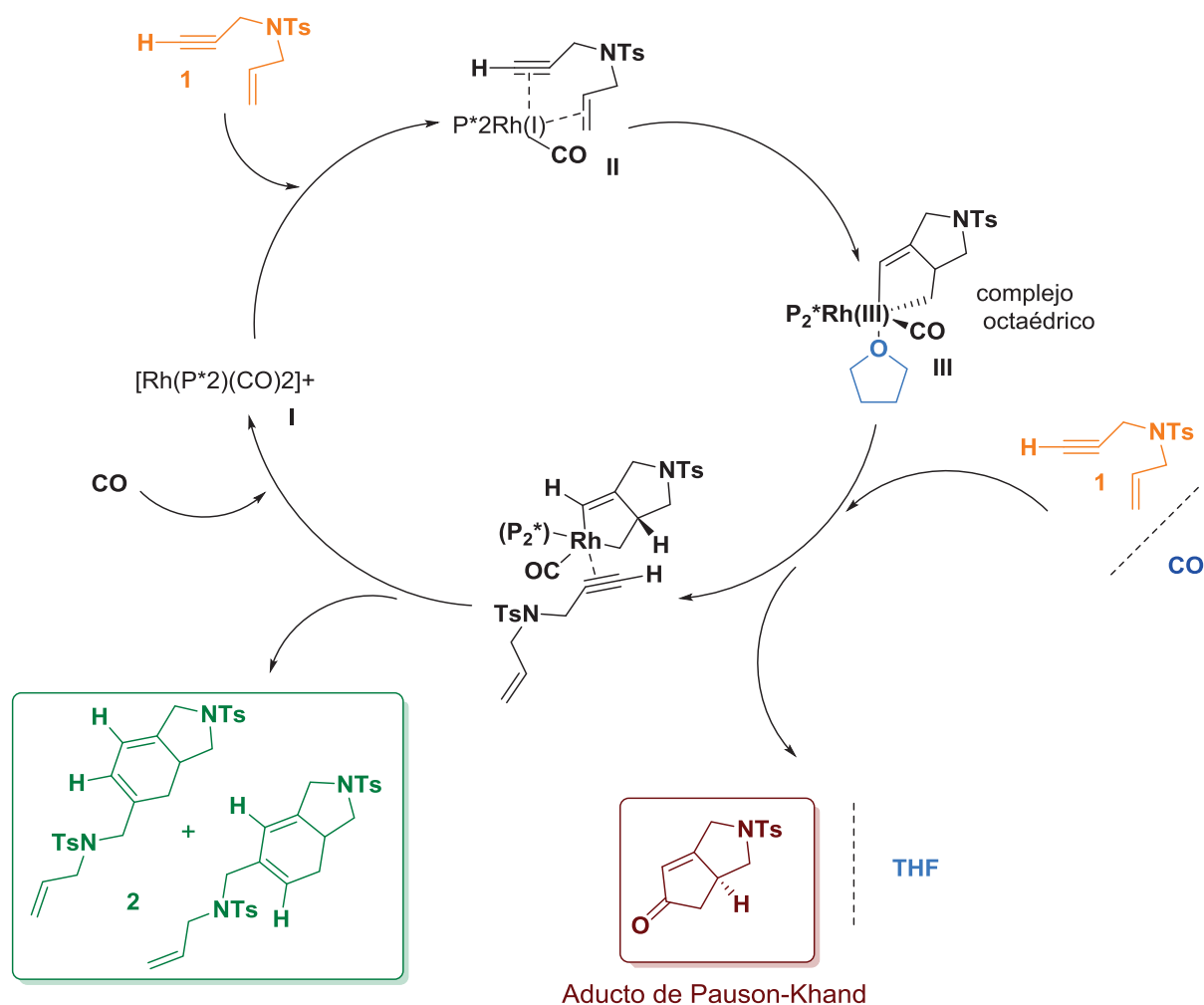
Tabla 4.2. Reacción de PK para el sustrato **84** catalizada por el complejo **Rh-7**.

Se ensayaron nuevas condiciones disminuyendo la temperatura hasta 100°C y se vio que la reacción transcurría satisfactoriamente manteniendo el rendimiento y la pureza óptica intacto (tabla 4.2, entrada 5). Decidimos analizar si el cambio de contra-anión presentaba alguna influencia significativa en la reacción introduciendo BAr_F⁻ en lugar de BF₄⁻ (tabla 4.2, entrada 6). El rendimiento y la pureza óptica obtenida fueron del mismo orden y no se pudo concluir con una hipótesis relevante. Disminuyendo la carga de catalizador hasta un 5% únicamente se obtuvieron trazas del aducto final de Pauson-Khand (tabla 4.2, entrada 7).

Intrigados por el hecho de que los rendimientos nunca superaban el 50% se decidió investigar a fondo los subproductos de la reacción. La siguiente prueba se llevó a cabo con un globo de monóxido de carbono a 100°C durante 24 horas manteniendo la carga de catalizador al 10%. Una vez terminada la reacción, se apreció la formación de varios

productos por CCF. El crudo obtenido se purificó con el procedimiento estándar mediante cromatografía en columna y se aisló el aducto de Pauson-Khand con una disminución en el rendimiento llegando tan sólo a un 30%. El segundo producto obtenido se analizó por ^1H -RMN aunque no dio lugar a una interpretación válida y fiable debido a la multitud de señales observadas. Así, se analizó mediante HPLC-Masas con columna aquiral y se observó la formación de una mezcla de regioisómeros (**93**) en proporciones 1:1 proveniente de la reacción de cicloadición [2+2+2] (tabla 4.2, entrada 8). Se estudió si el efecto de la concentración influía en la formación de estos productos competentes llevando a cabo un experimento doblemente concentrado pero no se observó ningún aumento de los productos de cicloadición y se obtuvo un 46% de rendimiento y un 73% de pureza óptica (tabla 4.2, entrada 9). Finalmente, se llevó a cabo otra prueba disminuyendo la temperatura a 85°C donde aquí sí se apreció un descenso en la formación de aducto de Pauson-Khand por un aumento del producto de cicloadición [2+2+2] (tabla 4.2, entrada 10).

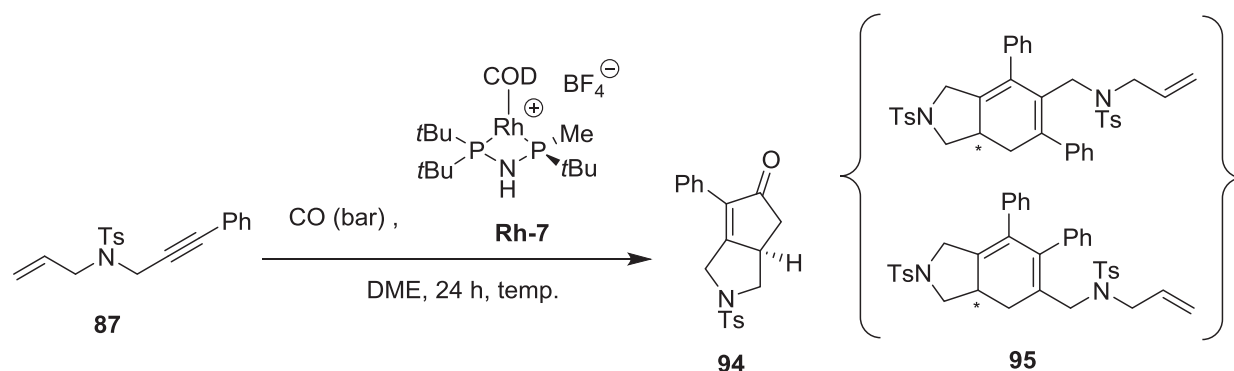
Así pues, vimos que a bajas presiones de monóxido de carbono y a bajas temperaturas se favorecía la formación de productos de cicloadición [2+2+2]. El mecanismo alternativo que proponemos es la coordinación de la segunda unidad de enino como consecuencia de un bajo nivel de moléculas de CO, que da lugar a una cantidad notablemente menor del aducto de Pauson-Khand **92** (ver esquema 4.18). Así, la reacción de cicloadición [2+2+2] se plantea como un mecanismo competitivo a la reacción de Pauson-Khand dependiendo de la presión de CO introducida en el sistema así como de la temperatura. Este tipo de compuestos (**93**) son importantes desde el punto de vista sintético ya que ofrecen la posibilidad de obtener sistemas policíclicos en tan solo un paso sintético y en un proceso con elevada economía atómica.



Esquema 4.18. Posible mecanismo de cicloadición [2+2+2].

El estudio de la reacción de Pauson-Khand intramolecular con el catalizador **Rh-7** continuó con el sustrato **87** y se efectuó en las mismas condiciones optimizadas para el sustrato **84**. La primera prueba, se llevó a cabo a 100°C con 1 bar de presión de CO pero se obtuvo una pobre conversión y únicamente trazas del aducto final de Pauson-Khand (tabla 4.3, entrada 1). De este experimento, se extrae que el grupo fenilo provoca un impedimento estérico que requiere temperaturas más elevadas para la obtención del aducto de Pauson-Khand. La siguiente reacción se ensayó a 1 bar de presión y a 120°C utilizando DME como disolvente obteniendo un 62% de rendimiento y una pureza óptica del 82% (tabla 4.3, entrada 2). Una vez más, se vio que una presión elevada de 3 bares de monóxido de carbono no se favorecía la formación del aducto de Pauson-Khand (tabla 4.3, entrada 3). El siguiente experimento, reafirmó el hecho que efectuando la reacción mediante un globo de monóxido de carbono se fomentaba la formación de productos de cicloadición [2+2+2] obteniéndose en este caso un rendimiento del 74% de **95** por sólo un 2% del aducto de Pauson-Khand **94** (tabla 4.3, entrada 4). Empleando una carga de catalizador de un 5% se

produjo una disminución del rendimiento obteniendo un 18% del aducto de Pauson-Khand (algo más elevado que para el sustrato **84**). (tabla 4.3, entrada 5).

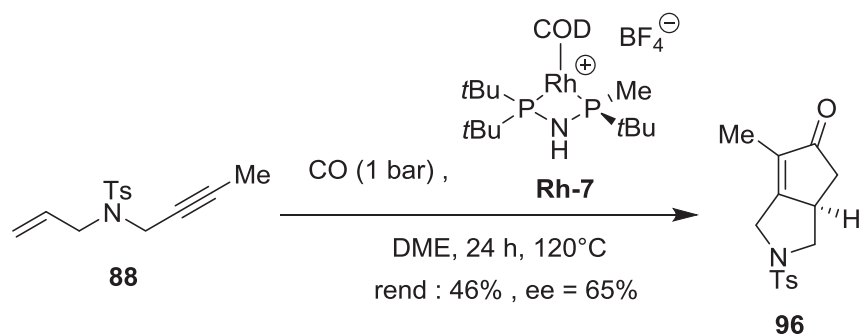


Entrada	CO (bar)	Cat (%)	Temp (°C)	Rend (94:95) (%)	Ee (94) (%)
1	1	10	100	trazas	n.d.
2	1	10	120	62 : n.d.	82 (R)
3	3	10	120	4 : n.d.	n.d.
4	globo	10	120	2 : 74	n.d.
5	1	5	120	18 : n.d.	87 (R)
6	-	10	80	0 : 66	-

Tabla 4.3. Reacción de PK para el sustrato **87** catalizada por el complejo **Rh-7**.

Debido a la facilidad observada a bajas presiones de obtener los productos de cicloadición [2+2+2], se llevó a cabo un experimento sin monóxido de carbono a 80°C durante 24 horas. La reacción procedió de forma satisfactoria y se obtuvo un 66% de rendimiento de los productos de cicloadición **95** como mezcla de regioisómeros analizado por HPLC-masas (tabla 4.3, entrada 6). De este modo, comprobamos que el hecho de no introducir CO en el sistema hace que la vía de reacción mayoritaria sea la formación del producto de cicloadición. En este sentido, a una temperatura algo más baja (80°C) vimos como el producto de cicloadición se forma adecuadamente con un rendimiento moderado aunque, probablemente, un aumento de la temperatura podría ayudar a aumentar el rendimiento a la hora de obtener estos compuestos.

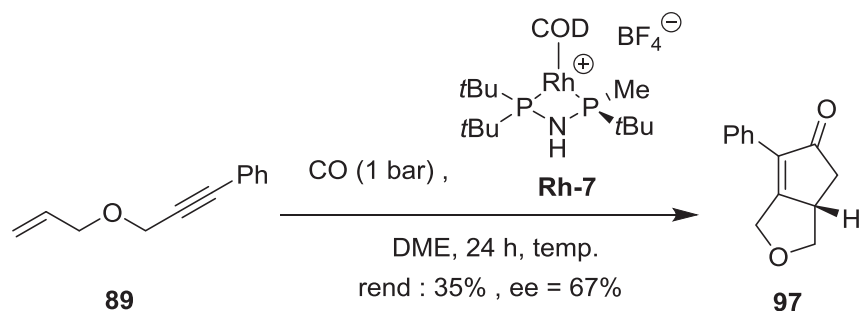
La reacción de Pauson-Khand intramolecular catalítica asimétrica para el enino **88** se realizó en las condiciones optimizadas para los dos sustratos anteriores. A 1 bar de presión y 120°C se obtuvo un 46% de rendimiento y un 65% de pureza óptica del aducto de Pauson-Khand correspondiente.



Esquema 4.19. Reacción de PK para el sustrato **88** catalizada por el complejo **Rh-7**

4.3.3- Pauson-Khand intramolecular con sustratos tipo éter

El enino **89** con un oxígeno como heteroátomo entre el alqueno y el alquino, se estudió en las condiciones optimizadas a 1 bar de presión, 120°C y con un 10% de catalizador. El aducto de Pauson-Khand se obtuvo con un 35% de rendimiento y un 67% de exceso enantiomérico.

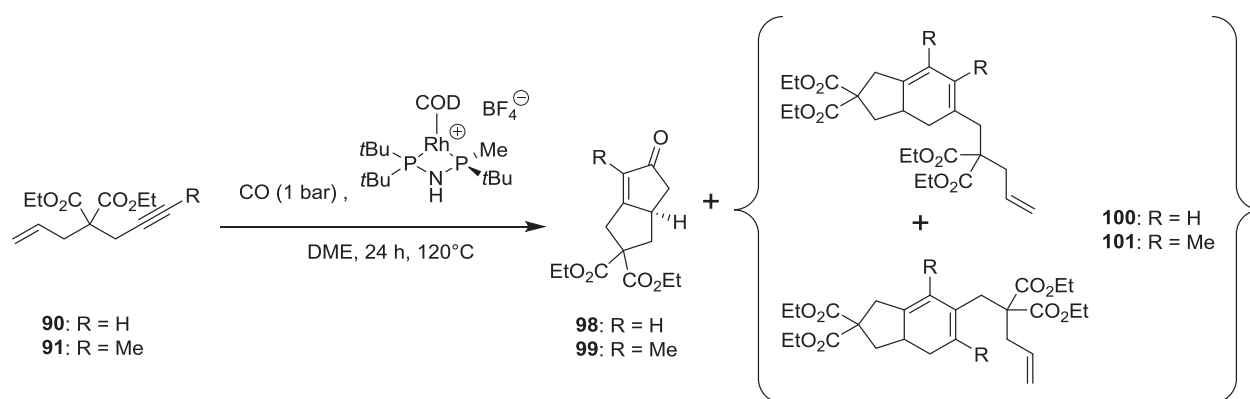


Esquema 4.20. Reacción de PK para el sustrato **89** catalizada por el complejo **Rh-7**.

4.3.4- Pauson-Khand intramolecular con sustratos tipo malonato

Como se ha comentado en el capítulo de la introducción, los sustratos con grupos malonato ofrecen en general, peores rendimientos debido al mayor impedimento estérico que presentan estos grupos funcionales. Una vez más, las condiciones optimizadas de reacción a 1 bar de presión, 120°C y un 10% de catalizador se probaron para el sustrato **90**, donde se obtuvo un 39% de rendimiento del aducto de Pauson-Khand **98** con un 79% de exceso enantiomérico (tabla 4.4, entrada 1). En este caso se pudo aislar un 15% de los productos de cicloadición **100** una vez más como mezcla de regioisómeros.

En las mismas condiciones de reacción, el sustrato **91** se obtuvo con un 16% de rendimiento del aducto de Pauson-Khand **99** con una pureza óptica del 72%. El producto de cicloadición aumentó hasta un 40% también como una mezcla de regioisómeros (**101**).



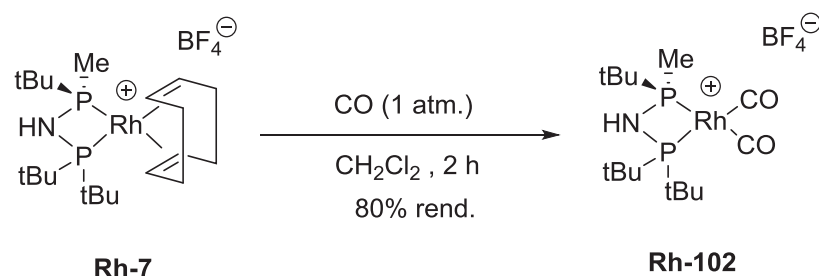
Entrada	Sustrato	Rend (98/100) Rend (99/101) (%)	ee (98 y 99) (%)
1	90	98 = 39 100 = 15	79
2	91	99 = 16 101 = 40	72

Tabla 4.4. Reacción de PK para los sustratos **90** y **91** catalizada por el complejo **Rh-7**.

4.4- Síntesis del complejo [Rh(MaxPHOS)(CO)₂]BF₄, Rh-102

En las reacciones de Pauson-Khand catalizadas por **Rh-7** hemos supuesto la formación *in situ* del complejo [Rh(MaxPHOS)(CO)₂]BF₄ **102** (ver esquema 4.21). Para completar el trabajo decidimos comprobar si dicho complejo era estable y podía aislarse.

Así, con este fin y en colaboración con el doctor Arnald Grabulosa (Facultad de Química de la Universidad de Barcelona), se realizó una prueba donde el complejo de **Rh-7** se disolvió en diclorometano y sobre esta disolución se burbujeó CO durante un minuto para tratar de saturar la solución. Rápidamente se observó un cambio de color pasando de naranja a amarillo intenso. La solución se dejó burbujeando una corriente de CO en la solución durante 1 hora. La mezcla se llevó a sequedad mediante presión reducida y se obtuvo un sólido amarillento.



Esquema 4.21. Síntesis del complejo **Rh-102**.

A pesar de haber empleado la difosfina con configuración R para el presente estudio, se escogió el otro isómero para llevar a cabo la difracción por rayos X. La cristalización del complejo se llevó cabo con una mezcla de diclorometano y éter dietílico que nos permitió obtener cristales óptimos para el estudio de la difracción de rayos X (figura 4.3).

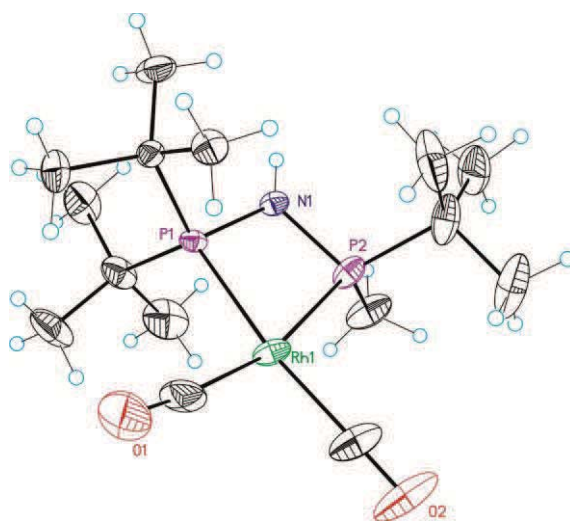


Figura 4.3. Estructura del complejo **Rh-102** obtenida por difracción de rayos X.

La estructura obtenida confirmó que el ligando aminodifosfina funciona como ligando P,P con simetría C_1 . El complejo presenta un ángulo P-N-P de 104.13° ; un valor ligeramente superior al complejo de partida con el ligando COD **Rh-7** (103.04°). Las distancias de enlace P-N en este nuevo complejo son más cortas (1.691 y 1.688 Å por 1.701 y 1.688 Å) lo cual repercute en un *bite angle* (69.69°) ligeramente más pequeño que el observado para el precursor **Rh-7** (70.0°).

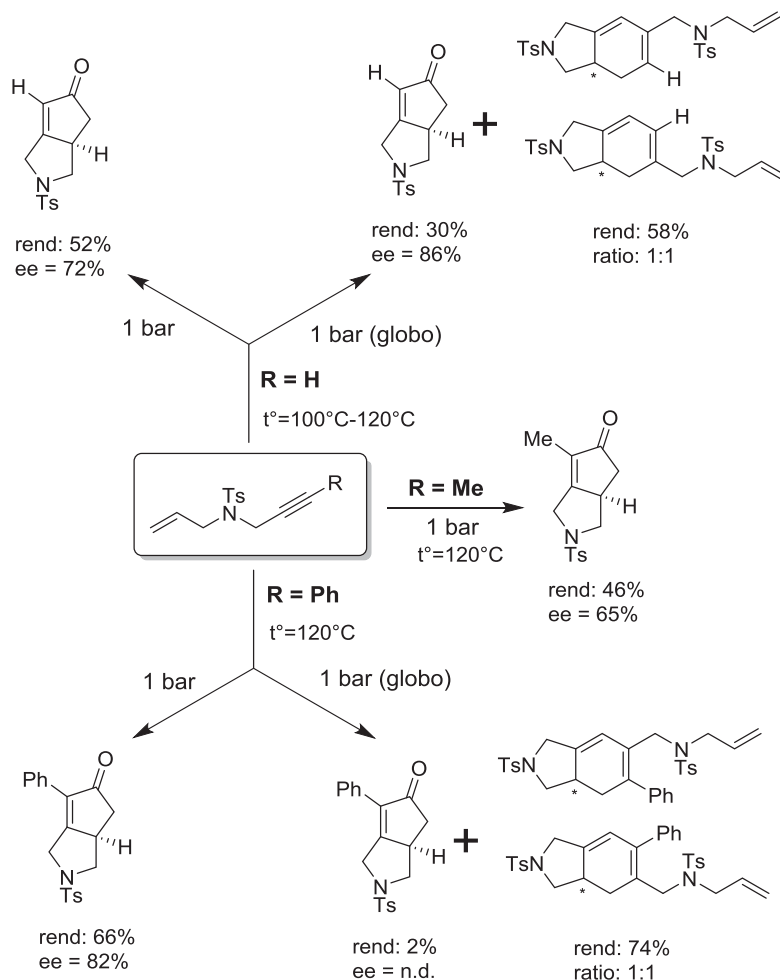
Como se ha comentado en el capítulo de introducción, los ligandos más eficientes hasta la fecha en la reacción de Pauson-Khand intramolecular catalizada por rodio (I), son las difosfinas de tipo Binap con quiralidad en la cadena carbonada. Recientemente, se ha atribuido que cuanto menor es el ángulo diedro de estos compuestos, más eficiente resulta el ligando en la reacción de Pauson-Khand (ver antecedentes del presente capítulo). Al ser el primer ligando con simetría C_1 aplicado en esta reacción resulta muy complicado hacer un estudio comparativo debido a su escasa similitud. Observamos que este ligando con simetría C_1 **Rh-7** tiene un *bite angle* (69.9°) claramente inferior al del ligando BINAP (89.6°).

A pesar que el mecanismo de la reacción de Pauson-Khand catalizada por rodio ha sido poco examinado, uno de los pocos estudios con cálculos teóricos fue realizado en el año 2008 por Baik y colaboradores, donde se analizaron los distintos estados de transición de la reacción.^[37] Basándonos en este trabajo y, para tratar de explicar la configuración absoluta obtenida experimentalmente, realizamos unos cálculos preliminares a nivel semi-empírico (PM3) donde consideramos las posibles geometrías en el metal y los distintos modos de coordinación del enino.

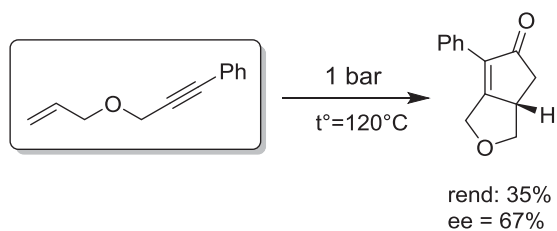
De todas las estructuras analizadas, se observó que tanto para el caso de una geometría de tipo bipirámide trigonal con un ligando CO adicional, como en el caso de una geometría plano cuadrada, el modo de coordinación más estable conduce al isómero (*R*) observado experimentalmente. Este tipo de coordinación explicaría el resultado experimental para una mayoría de sustratos independientemente del tipo de sustituyentes que se coloquen en el alquino.

4.5- Resumen de los compuestos obtenidos

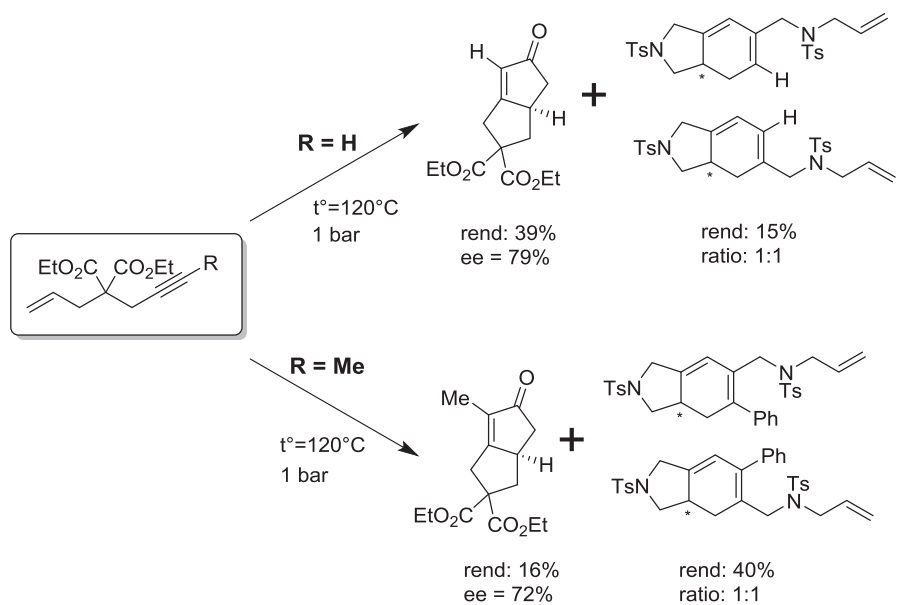
En el siguiente esquema se resumen los resultados más destacados obtenidos en la reacción de Pauson-Khand intramolecular de los distintos eninos con el complejo **Rh-7**.



Esquema 4.22. Productos con nitrógeno como heteroátomo entre el alquino y el alqueno.



Esquema 4.23. Productos con oxígeno como heteroátomo entre el alquino y el alqueno.



Esquema 4.24. Aductos de PK con un grupo malonato como heteroátomo entre el alquino y el alqueno.

4.6- Conclusiones

Se ha llevado a cabo por primera vez la reacción de Pauson-Khand intramolecular asimétrica catalizada por el complejo **Rh-7** con un ligando con simetría C_1 de forma satisfactoria; obteniendo moderados rendimientos (30-70%) y elevadas purezas ópticas (hasta un 86%) para diversos 1,6-eninos. Los sustratos con un átomo de nitrógeno entre el alqueno y el alquino ofrecen mejores resultados que los obtenidos con un átomo de oxígeno o con un grupo malonato como unión de los distintos eninos.

Hemos observado que a presiones bajas de CO y a bajas temperaturas se produce la formación de productos de cicloadición [2+2+2] como mezcla de regioisómeros una vez analizado por HPLC-masas. Así pues, la presión y la temperatura se postulan como parámetros clave para dirigir la reacción hacia los distintos tipos de productos.

Se ha podido aislar y caracterizar el complejo $[Rh(\text{MaxPHOS})(\text{CO})_2]\text{BF}_4$ **102** a partir del precursor **Rh-7** mediante una carbonilación burbujeando CO en la solución empleando diclorometano como disolvente. La cristalización del complejo se llevó a cabo en diclorometano/éter dietílico y finalmente se pudo obtener su estructura por difracción de rayos X. De este modo, se ha podido aislar el compuesto **Rh-102**, el cual suponíamos que se formaba in situ en el medio de reacción.

La estructura obtenida del complejo **Rh-102** presenta un *bite angle* y unas distancias de enlace P-N muy similares a las del precursor **Rh-7**.

4.7- Referencias

- [1] H.-W. Lee, F.-Y. Kwong, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5, 789–811.
- [2] S. E. Gibson, N. Mainolfi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 3022–37.
- [3] S. E. Gibson, A. Stevenazzi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, 42, 1800–10.
- [4] L. V. R. Boñaga, M. E. Krafft, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9795–9833.
- [5] A. Vázquez-Romero, J. Rodríguez, A. Lledó, X. Verdaguer, A. Riera, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4509–12.
- [6] A. Vázquez-Romero, L. Cárdenas, E. Blasi, X. Verdaguer, A. Riera, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3104–7.
- [7] I. Marchueta, X. Verdaguer, a Moyano, M. a Pericàs, a Riera, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3193–6.
- [8] I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, M. I. Foreman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 Org. Bio-Organic Chem.* **1973**, 977–981.
- [9] N. E. Schore, M. C. Croudace, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5436–5438.
- [10] V. A. Smit, S. O. Simonyan, V. A. Tarasov, G. S. Mikaelyan, A. S. Gybin, I. I. Ibragimov, R. Caple, D. Froen, A. Kreager, *Synthesis (Stuttg)*. **1989**, 472–476.
- [11] N. Jeong, S. Yoo, S. J. Lee, S. H. Lee, Y. K. Chung, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2137–2140.
- [12] W. A. Smit, A. S. Gybin, A. S. Shashkov, Y. T. Strychkov, L. G. Kyz'mina, G. S. Mikaelian, R. Caple, E. D. Swanson, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1241–1244.
- [13] J. Castro, H. Sorensen, A. Riera, C. Morin, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. E. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9388–9389.
- [14] M. Poch, E. Valentí, A. Moyano, M. A. Pericàs, J. Castro, A. DeNicola, A. E. Greene, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7505–7508.
- [15] X. Verdaguer, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, A. E. Greene, J. F. Piniella, A. Alvarez-Larena, *J. Org. Chem.* **1992**, 433, 305–310.
- [16] S. Fonquerna, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 7863, 10225–10226.
- [17] S. Fonquerna, R. Rios, A. Moyano, M. A. Perica, A. Riera, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3459–3478.
- [18] J. Balsells, J. Vazquez, a Moyano, M. Pericas, a Riera, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7291–302.
- [19] X. Verdaguer, M. A. Perica, A. Riera, M. A. Maestro, *Organometallics* **2003**, 22, 1868–1877.
- [20] X. Verdaguer, A. Lledó, C. López-Mosquera, M. A. Maestro, M. a Pericàs, A. Riera, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8053–61.
- [21] J. Solà, M. Revés, A. Riera, X. Verdaguer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, 46, 5020–3.

- [22] M. Revés, A. Riera, X. Verdaguer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 29, 4446–4453.
- [23] F. A. Hicks, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11688–11689.
- [24] T. Morimoto, N. Chatani, Y. Fukumoto, S. Murai, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3762–3765.
- [25] T. Kondo, N. Suzuki, T. Okada, T. Mitsudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6187–6188.
- [26] R. Paolillo, V. Gallo, P. Mastrolilli, C. F. Nobile, J. Rosé, P. Braunstein, *Organometallics* **2008**, 27, 741–746.
- [27] T. Shibata, K. Takagi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9852–9853.
- [28] N. Jeong, B. K. Sung, Y. K. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6771–6772.
- [29] T. Kobayashi, Y. Koga, K. Narasaka, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 73–87.
- [30] D. E. Kim, C. Choi, I. S. Kim, S. Jeulin, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, N. Jeong, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1999–2006.
- [31] D. E. Kim, I. S. Kim, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, N. Jeong, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7985–9.
- [32] D. E. Kim, V. Ratovelomanana-Vidal, N. Jeong, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2032–2040.
- [33] Y. Li, T. J. Marks, R. V August, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1757–1771.
- [34] F. Y. Kwong, Y. M. Li, W. H. Lam, L. Qiu, H. W. Lee, C. H. Yeung, K. S. Chan, A. S. C. Chan, *Chemistry* **2005**, 11, 3872–80.
- [35] A. J. Pearson, R. a. Dubbert, *Organometallics* **1994**, 13, 1656–1661.
- [36] T. Morimoto, K. Fuji, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3806–7.
- [37] H. Wang, J. R. Sawyer, P. A. Evans, M.-H. Baik, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, 47, 342–5.

5

Síntesis enantioselectiva de 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA)

5.1- Introducción	153
5.2- Antecedentes	157
5.3- Síntesis enantioselectiva de β -arilenamidas	158
5.4- Síntesis de anfetaminas mediante un auxiliar quiral	167
5.5- Estudios de interacción de ambos enantiómeros del MDMA	171
5.6- Modo de unión del MDMA	173
5.7- Resumen de la secuencia sintética	177
5.8- Conclusiones	178
5.9- Referencias	179

5.1- Introducción

La 3,4-metilendioxi metanfetamina (MDMA), también conocida como éxtasis, es una droga sintética con propiedades estimulantes y alucinógenas que pertenece a la familia de las anfetaminas. Tanto el MDMA como el MDA (ver figura 5.1) se clasifican comúnmente como “drogas de diseño” y son potentes inhibidores del sistema nervioso central (CNS) y estructuralmente relacionados con el alucinógeno mescalina. El MDMA se ha vuelto popular recientemente como una droga recreacional en clubes nocturnos o “raves” debido a sus propiedades entactógenas como euforia, simpatía y sociabilidad.^[1,2] Sin embargo, esta droga también presenta serios problemas de toxicidad, agudos y crónicos, parecidos a los provocados por otras anfetaminas.

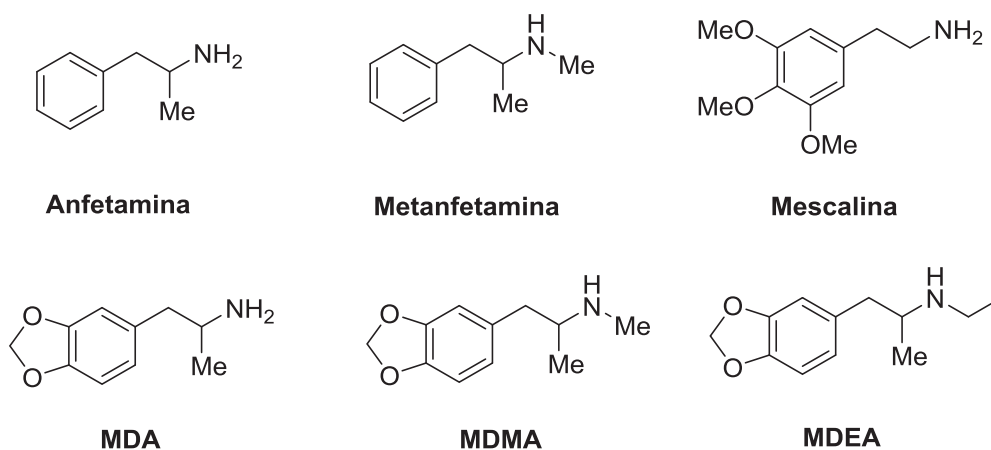


Figura 5.1. Distintos compuestos de la familia de las anfetaminas.

El MDMA se administra generalmente por vía oral y se prepara como dosis individuales en tabletas. El rango de dosis normal está entre 50 y 150 mg de MDMA y su tolerancia aparece después de un uso repetido, incrementando las dosis a 5-10 tabletas. La dosis empleada como “uso recreacional” produce un nivel de MDMA en sangre entre 0.1-0.25 mg/L. Muchos de los casos por intoxicaciones graves u otras fatalidades han implicado niveles en sangre de 0.5-10 mg/L, es decir, unas 40 veces más elevado que el usual rango recreacional.^[3] Se conoce poco sobre su capacidad de causar adicción aunque se ha demostrado que puede provocar una psicosis similar a la producida por la metanfetamina.

Los efectos del MDMA aparecen entre 20 minutos y 1 hora después de su ingesta, teniendo un efecto entre 4 y 6 horas. El MDMA es rápidamente absorbido por el tracto intestinal y alcanza su concentración pico en plasma 2 horas después de su administración oral. Su eliminación del cuerpo es considerablemente lenta, con un tiempo de vida media entre 7 y 8 horas y prácticamente el 65% de la dosis se elimina sin cambios en la orina.^[3]

Los síntomas más comunes de muerte por MDMA suelen ser hipertermia, intoxicación por agua con hiponatremia, edema cerebral e hipertensión. Todos ellos son capaces de causar muerte por ellos mismos o en su combinación.^[4] Se han comunicado numerosas fatalidades después de un excesivo consumo de este estimulante y existe una evidencia experimental que el MDMA puede inducir neurotoxicidad serotoninérgica (en ratas y primatos) y dopaminérgica (en ratones).

Las anfetaminas producen un efecto en el aparato locomotor de roedores,^[5] incrementando el nivel de dopamina (DA) transmitido finalmente en el *nucleous accumbens*^[6] (grupo de neuronas del encéfalo). La activación de los receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChRs) es frecuente al ingerir algunas drogas adictivas para estimular el sistema de dopamina (un componente relevante en la estimulación del cerebro).^[7,8]

El subtipo de receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ nAChRs está implicado en la regulación de la dependencia de la nicotina,^[9] lo cual está fuertemente asociado con la liberación de DA en el *nucleous accumbens*.^[10] Así pues, el $\alpha 4\beta 2$ nAChRs juega un papel importante en la intensificación de efectos en la nicotina y ha sido reconocido como una diana en patologías adictivas. Este hecho está reflejado en que la mayoría de drogas adictivas con efectos psicoestimulantes comparten la capacidad de interactuar con los receptores $\alpha 4\beta 2$ nAChRs.^[11,12]

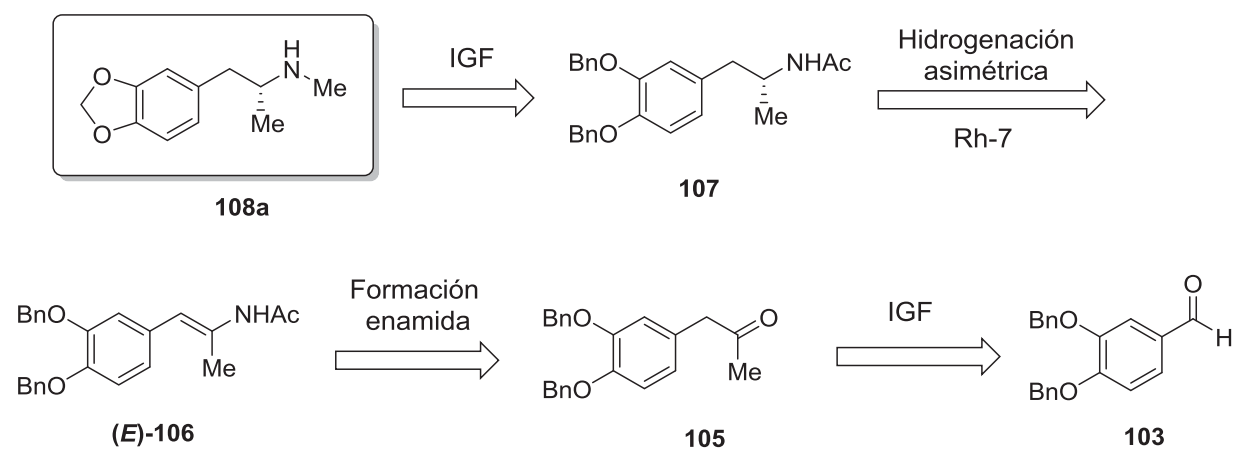
Estudios realizados con ambos enantiómeros del MDMA exhiben diferentes perfiles farmacológicos y un metabolismo estereoselectivo.^[13,14] Experimentos *in vitro* han demostrado que el (S)-MDMA es más activo que el (R)-MDMA en el sistema nervioso central.^[15-18] Por otro lado, se ha descrito que el MDMA experimenta una tendencia al metabolismo hepático, dando lugar a la formación de metabolitos altamente activos-redox, los cuales han sido implicados en mecanismos que conllevan hepatotoxicidad y cardiotoxicidad. Sin embargo, estos efectos son sensibles a la forma enantiomérica del MDMA. Por ejemplo, (R)-MDMA, contribuye primordialmente a la reducción de glutatión hepático inducida por la mezcla racémica.^[2]

Además, estudios en modelos animales han revelado que el (S)-MDMA en vez de el (R)-MDMA contribuye a la lesión serotoninérgica y a la activación microglial y astrocitaria asociada con el consumo de MDMA.^[19] Finalmente, el MDMA racémico ejerce efectos simultáneos, reduciendo la inducción L-DOPA en la disquinesia y extendiendo los beneficios del antiparkinson (ON-time) mediante el antagonista 5-HT_{2a} y la inhibición selectiva del transportador de la serotonina.^[20]

En el grupo de la profesora Elena Escubedo (Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona), se ha demostrado que los nAChRs son un objetivo farmacológico del MDMA y median algunas acciones del abuso de esta droga,^[1,21] como analgesia, actividad locomotora y neurotoxicidad. Estudios previos también han mostrado que el MDMA tiene afinidad por $\alpha 4\beta 2$ nAChRs e induce “upregulation” en células PC12 siguiendo un mecanismo similar que la nicotina.^[1,22]

La familia de las anfetaminas se prepara habitualmente como mezcla racémica. El grupo de la profesora Elena Escubedo estaba interesado en el estudio de los efectos biológicos de cada enantiómero del éxtasis, para analizar su interacción con los receptores nicotínicos acetilcolina (nAChR). El estudio requería de una síntesis enantioselectiva de ambos enantiómeros con elevada pureza óptica. Por este motivo, se planteó una colaboración en la que propusimos una síntesis asimétrica mediante la hidrogenación enantioselectiva de enamidas catalizada por el complejo de rodio (I) **Rh-7** (ver esquema 5.1). El éxtasis ópticamente puro, se podría obtener a través de la hidrogenación de la enamida correspondiente **106a**, y esta a su vez, a partir del 3,4-dibenziloxibenzaldehído **103**, disponible comercialmente. La síntesis que se propone permitiría obtener la molécula final enriquecida ópticamente en pocos pasos sintéticos a partir de productos económicos y disponibles comercialmente.

El objetivo del presente estudio es caracterizar por primera vez la interacción de las dos formas enantioméricas del MDMA con la unión de $\alpha 4\beta 2$ nAChRs y, explorar la base molecular de la unión selectiva con el receptor. En este sentido, se emplean ensayos de unión con radioligandos para evaluar la afinidad experimental de ambos enantiómeros con el $\alpha 4\beta 2$ nAChRs. Además, se ha tomado en consideración los efectos de los dos enantiómeros en la causa de la “up-regulation” en el $\alpha 4\beta 2$ nAChRs. Finalmente, resulta interesante estudiar la interacción del MDMA con el receptor $\alpha 4\beta 2$ nAChRs mediante métodos computacionales y modelos moleculares. De este modo, se puede identificar los factores determinantes responsables de la diferente afinidad de las dos formas enantioméricas del MDMA.

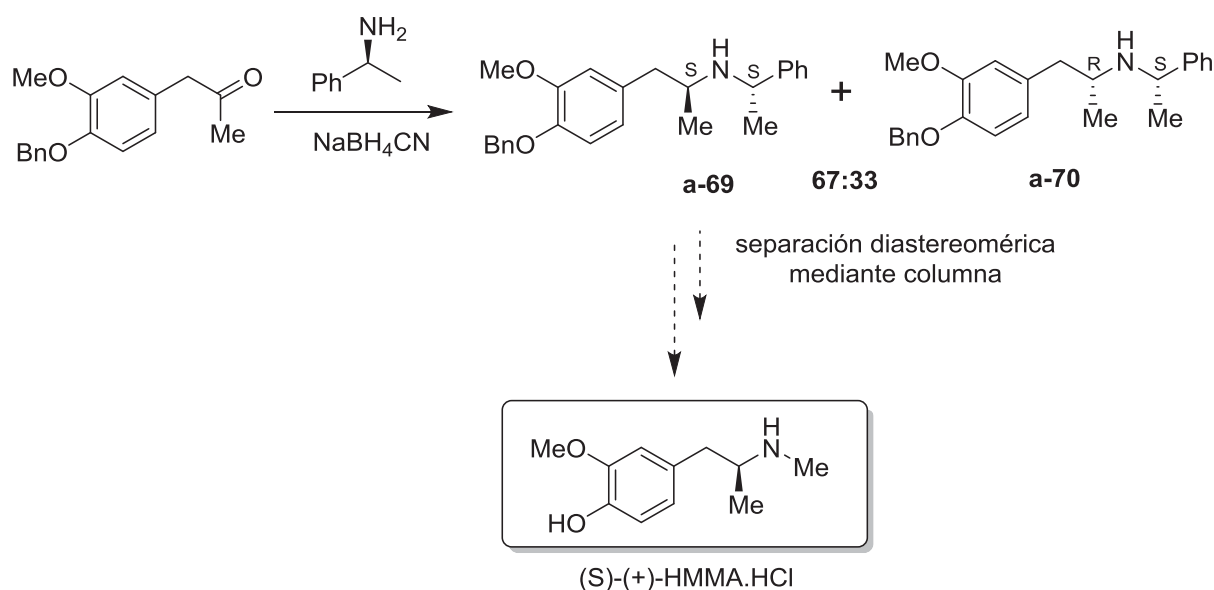


Esquema 5.1. Análisis retrosintético planteado para el MDMA de forma enantiopura.

5.2- Antecedentes

5.2.1.- Síntesis previas de MDMA

La primera síntesis estereoselectiva de MDMA se llevó a cabo en 1956 y se basó en la hidrogenación de iminas derivadas de la 1-feniletilamina como auxiliar quiral.^[23] El mismo auxiliar quiral fue utilizado por Pizarro y colaboradores en la preparación de los derivados HMMA y HHMA de forma ópticamente pura, obteniendo una mezcla de diastereómeros con un ratio de 67:33 y con un rendimiento del 59% (ver esquema 5.2).^[24]



Esquema 5.2. Síntesis asimétrica de MDMA mediante la adición de un auxiliar quiral.

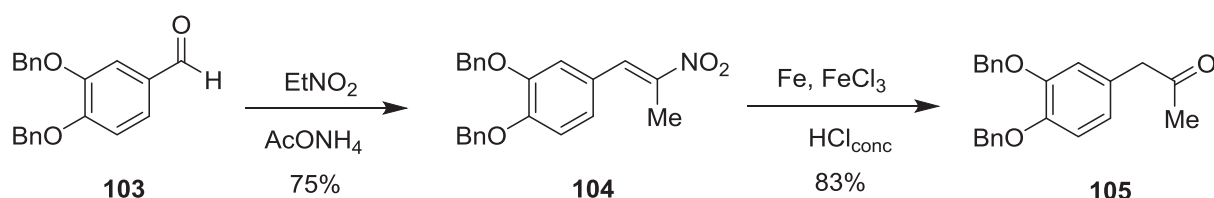
Otra alternativa sintética fue publicada por Effenberger en 1997 donde obtenía anfetaminas a partir de cianohidrinas quirales mediante el uso de una metodología enzimática.^[25] Wagner y colaboradores, publicaron en el año 2003, una síntesis general de anfetaminas a partir de bromo derivados, aunque esta metodología nunca fue aplicada para el MDMA.^[26] Más recientemente, Huot y colaboradores publicaron otra aproximación mediante la apertura de aziridinas con un reactivo de Grignard aunque los detalles experimentales no se describieron.^[20]

Estas aproximaciones sintéticas presentaban el inconveniente de ofrecer bajas diastereoselectividades, cierta dificultad en la preparación de las cetonas de partida y, en algunos casos, se ofrecían escasos detalles experimentales.

5.3- Síntesis de MDMA mediante hidrogenación enantioselectiva de β -arilenamidas

5.3.1- Condensación directa

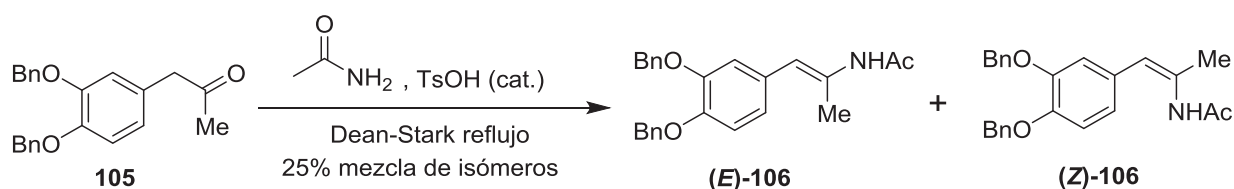
De acuerdo con el esquema retrosintético planteado 5.1, el primer paso de la síntesis fue la preparación del nitrocompuesto **104** mediante una reacción de Henry con nitroetano y acetato de amonio, obteniendo un 75% de rendimiento después de una precipitación con hexano/AcOEt (ver esquema 5.3). Seguidamente, se efectuó la oxidación de **104** mediante Fe/FeCl₃ y HCl_{conc} para obtener la cetona **105** empleando las condiciones descritas en la literatura.^[27,28] En este caso, fue necesario purificar el compuesto mediante una cromatografía en columna obteniendo finalmente un 83% de rendimiento.



Esquema 5.3. Síntesis de la cetona **105**.

La síntesis de la enamida correspondiente se llevó a cabo con un método de condensación directa publicado previamente por el grupo de Zhang. Los autores empleaban acetamida y describían un 24% de rendimiento en la reacción como una mezcla de isómeros Z/E en proporciones 1.8:1.^[29] A pesar de no ser una ruta sintética atractiva desde el punto de vista de la economía atómica, esta metodología permitía la posibilidad de obtener los productos deseados en una sola etapa y, poder probarlos en la hidrogenación enantioselectiva catalizada por rodio. Varios autores, entre ellos el mismo Zhang, citaban la importancia de obtener selectivamente el isómero Z puesto que, para la mayoría de los catalizadores, ofrece purezas ópticas más elevadas.^[29-31]

La reacción se ejecutó en un Dean-Stark, utilizando acetamida, cloruro del ácido *p*-toluensulfónico, tolueno como disolvente y se calentó a reflujo dejándose en agitación durante 24 horas (ver esquema 5.4). El crudo de reacción mostraba una mezcla de isómeros con un 25% de rendimiento y diversas impurezas analizado por CCF. Después de realizar dos purificaciones mediante cromatografía en columna se logró aislar cada uno de los isómeros por separado.

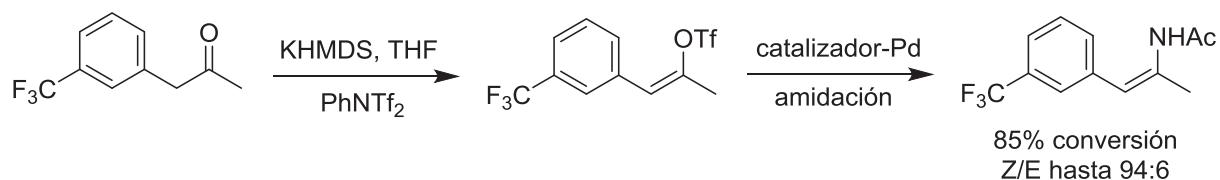


Esquema 5.4. Obtención de las enamidas (E)-106 y (Z)-106.

Viendo el bajo rendimiento obtenido y, especialmente, la dificultad en la purificación de los productos, esta ruta sintética no se postulaba como una metodología eficaz para llevar a cabo la síntesis del isómero Z. Por este motivo, pensamos en otra alternativa que nos permitiera sintetizar selectivamente el isómero Z con buen rendimiento.

5.3.2- Triflatos de enol

El grupo Merck, en el año 2003, desarrolló un método eficiente para la síntesis selectiva de enamidas mediante un acoplamiento de triflatos de enol con amidas catalizado por paladio (ver esquema 5.5).^[32] Esta reacción permitía obtener la formación de enlaces C-N mediante condiciones suaves de reacción y se presentaba como alternativa a métodos más tradicionales como la adición de amidas a alquinos,^[33,34] acilación de iminas,^[35] transposición de Curtius de acil azidas α,β -insaturadas^[36] y olefinación de amidas.^[37-42]

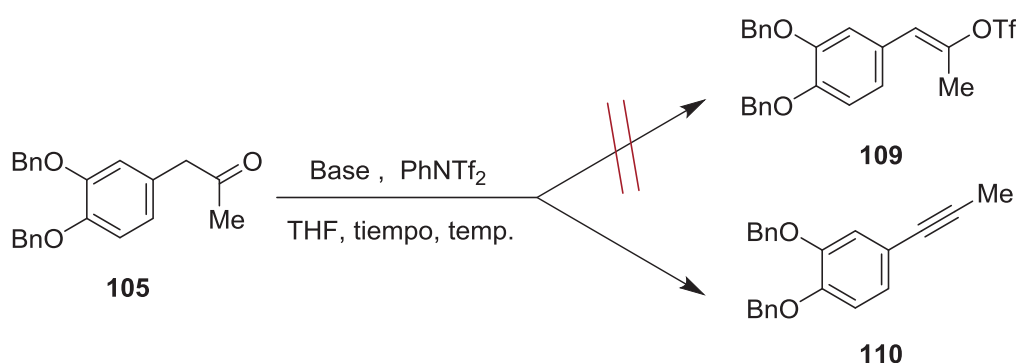


Esquema 5.5. Obtención de enamidas Z mediante un acoplamiento catalizado por paladio descrito por Merck.

A pesar de describir pocos ejemplos, los autores describían que mediante esta metodología se obtenía principalmente el isómero Z llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente. Este acoplamiento resultó compatible con amidas primarias alifáticas y aromáticas, incluyendo también amidas más impedidas. Los mismos autores, años más tarde, extendieron esta metodología empleando tosilatos de enol en lugar de triflatos de enol también con acetamidas y catalizada por paladio.^[43] Una vez más, primaban los ejemplos con amidas secundarias y tosilatos de enol provenientes de cetonas cíclicas.

Nuestra aplicación a esta metodología empezó haciendo reaccionar la cetona **105** con 1.2 equiv. de NaH durante 2 horas (ver esquema 5.6). Pasado este tiempo, se añadieron 1.2 equiv. de NPhTf₂ a 0°C y se dejó reaccionar durante otras 2 horas. Bajo estas

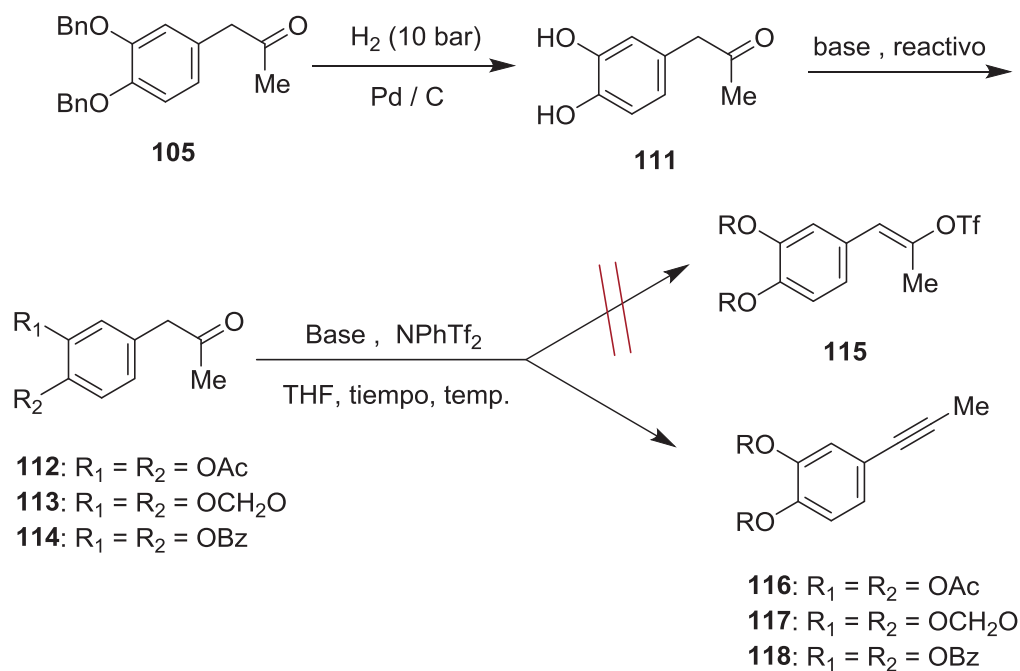
condiciones de reacción, en lugar de sintetizar el triflato de enol **109** deseado, se obtuvo el alquino **110**. En primer lugar, se modificaron las condiciones de reacción empleando bases distintas tales como, Et₃N, KHMDS y KH añadiendo 1, 1.5 u 2 equivalentes respectivamente para cada base. A pesar de llevar a cabo estas pruebas, no se consiguió sintetizar el triflato **109**. En segundo lugar, se modificó el tiempo a la hora de añadir el NPhTf₂, realizándolo *in situ*, después de 5 min, 1 hora y 2 horas respectivamente, manteniendo la temperatura a 0°C. Finalmente, y en tercer lugar, se realizaron algunas pruebas a temperatura ambiente sin obtener el resultado deseado. La mayoría de estas pruebas realizadas, condujeron al compuesto **110** una vez analizado por ¹H-RMN y ¹³C-RMN.



Esquema 5.6. Condiciones estándar para la formación de triflatos.

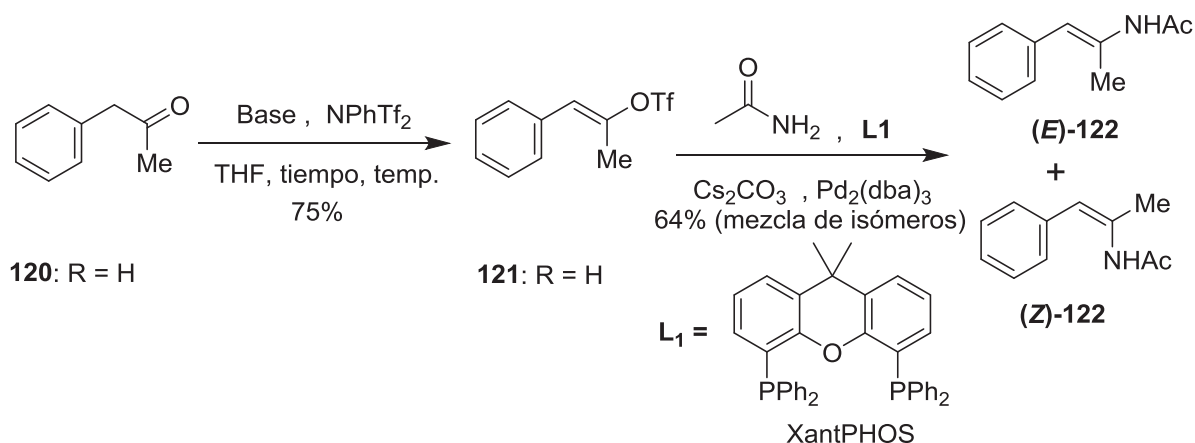
A raíz de estos experimentos, pensamos en la posible influencia de los sustituyentes en el anillo aromático en la formación del enolato una vez añadida la base. Por este motivo, se planteó la introducción de otros grupos funcionales en lugar de los grupos benciloxi (ver esquema 5.7). El primer paso fue la desprotección los grupos benciloxi de **105** mediante una hidrogenación con Pd/C a 10 bares en un reactor a presión durante 15 horas. El compuesto **111** se obtuvo con un elevado rendimiento y dio lugar a sintetizar los compuestos **112**, **113** y **114** mediante condiciones descritas en la bibliografía. La formación de los triflatos de enol correspondientes empleando las condiciones anteriores condujeron a los compuestos **116**, **117** y **118** (entre otros productos sin identificar) en lugar de productos tipo **115**.

Al ver que estos compuestos conducían a una eliminación para dar productos con un triple enlace, se pensó que la eliminación era debida a la presencia de grupos dadores en el anillo aromático. Para comprobarlo se preparó el compuesto **120**, sin sustituyentes en el anillo aromático, empleando la misma metodología empleada para la cetona **105** a partir, en este caso, del benzaldehído. Por consiguiente, en el caso del compuesto **120**, se pudo formar el triflato correspondiente **121** con un 75% de rendimiento (ver esquema 5.8).



Esquema 5.7 Exploración de la síntesis de triflatos de enol.

Posteriormente, se produjo la formación de la enamida mediante el acoplamiento catalizado por paladio y se obtuvo un 32% de rendimiento de cada uno de los isómeros después de una purificación por columna. Después de analizar en detalle esta metodología de la formación de enamidas mediante la formación de triflatos de enol y un posterior acoplamiento con paladio, vimos que únicamente fue posible obtener los triflatos correspondientes cuando no se emplean sustituyentes en el anillo aromático.



Esquema 5.8. Síntesis de enoles triflicos sin grupos electrodonadores en el anillo aromático.

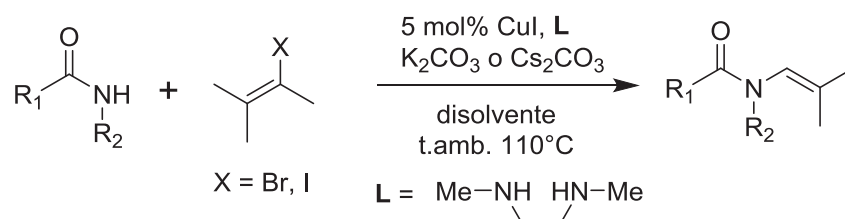
En este sentido, los ejemplos descritos en la literatura pertenecen a cetonas cíclicas (tales como ciclopentenonas) o cetonas en posición α a un anillo aromático con grupos fuertemente electroatrayentes como CF_3 . Por este motivo y contrastando nuestras pruebas experimentales con la bibliografía, concluimos que los grupos electrodonadores en el anillo

aromático facilitan una eliminación que conduce, mediante el uso de una base presente en el medio, a la formación del alquino correspondiente. Se puede suponer que el hecho de introducir grupos altamente electroatrayentes en el anillo aromático ayuda a la formación de los enolatos.

Concluimos, por lo tanto, que la metodología publicada por el grupo Merck para sintetizar enamidas selectivamente mediante un acoplamiento con paladio, a través de la formación de triflatos de enol, no representa una opción válida para la síntesis de moléculas con grupos electrodonadores en el anillo aromático.

5.3.3- Acoplamientos mediante bromuros vinílicos

Una nueva metodología para la síntesis de enamidas fue descrita por Buchwald en el año 2003 mediante acoplamientos de amidas con haluros vinílicos catalizados por cobre (I).^[44] Buchwald desarrolló un método eficiente empleando una combinación de un 5% de CuI y un 20% de *N,N*-dimetiletilenediamina como catalizador. De un modo general, esta metodología permitía obtener la enamida final con elevada eficiencia, en condiciones suaves y con reactivos de bajo coste económico (ver esquema 5.9).

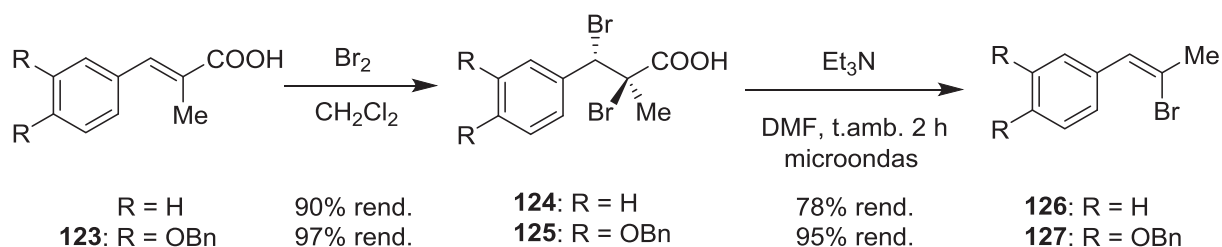


Esquema 5.9. Acoplamientos de amidas con haluros vinílicos catalizados por cobre (I) descrito por Buchwald.

Posteriormente, el mismo Buchwald^[45] así como Ma y colaboradores,^[46] ampliaron esta metodología para un rango de sustratos mediante el uso de *N,N*-dimetilglicina como ligando. Analizando en detalle las pruebas realizadas, la mayoría de los ejemplos descritos pertenecían a yoduros vinílicos y, mayormente, partiendo de isómeros *E* con amidas secundarias.^[47,48] Generalmente, se mantenía la estereoespecificidad aunque algunos casos con amidas primarias se obtenían mezcla de isómeros.

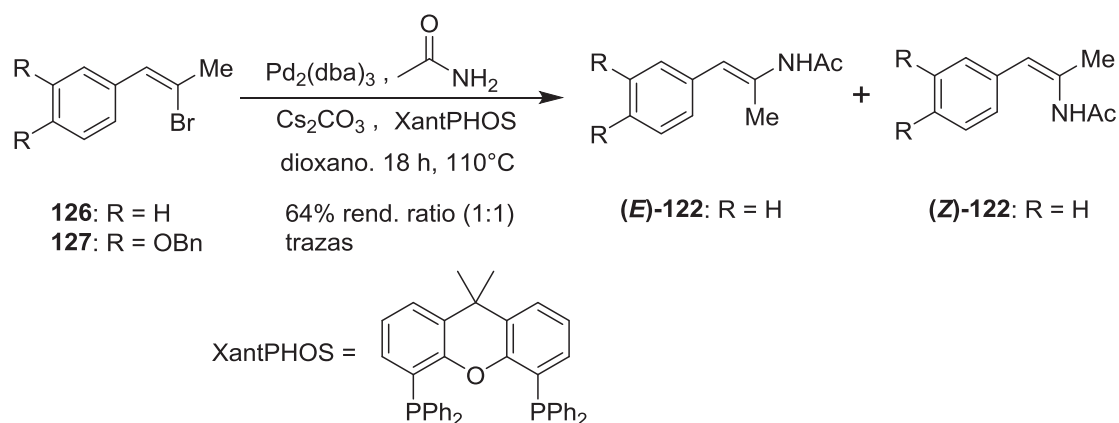
Decidimos efectuar la síntesis de los bromuros vinílicos **126** y **127**, mediante las condiciones descritas por Buchwald, y analizar si esta ruta sintética podría resultar conveniente para la obtención de la enamida *Z* deseada (ver esquema 5.10). El bromuro vinílico **126** se sintetizó realizando una bromación a partir del ácido α -metil cinámico, disponible comercialmente, con un 90% de rendimiento. Posteriormente, se efectuó una eliminación (descarboxilación) en anti mediante un proceso publicado en la literatura,^[49,50]

con el uso de Et_3N en microondas durante 2 horas con un rendimiento del 78%. El bromuro vinílico **127** se llevó a cabo del mismo modo pero, en este caso, sintetizando el compuesto **123** mediante una reacción de Knoevenaguel^[51,52] con un 71% de rendimiento.



Esquema 5.10. Síntesis de los bromuros vinílicos **126** y **127**.

El acoplamiento del bromuro vinílico **126** se llevó a cabo con acetamida, empleando CuI (I), **L**, K_2CO_3 en tolueno calentando a 110°C durante 18 horas (ver esquema 5.11). Bajo estas condiciones se obtuvo un 14% del isómero *Z* y un 18% del isómero *E* después de una purificación por columna. Las condiciones de reacción se modificaron empleando distintos disolventes (THF, dioxano, tolueno), bases (K_2CO_3 , Cs_2CO_3), ligandos (XantPHOS, Me-NH-NH-Me) y catalizadores ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, CuI (I)). El mejor resultado se obtuvo empleando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Cs_2CO_3 , XantPHOS y dioxano como disolvente obteniendo una mezcla 1:1 de ambos isómeros con un 64% de rendimiento total después de la correspondiente purificación por columna. El acoplamiento con el sustrato **127** se efectuó mediante las mismas pruebas que **126** aunque, en este caso, únicamente se obtuvieron trazas de los productos finales.



Esquema 5.11. Acoplamiento de los bromuros vinílicos **126** y **127** catalizado por Pd.

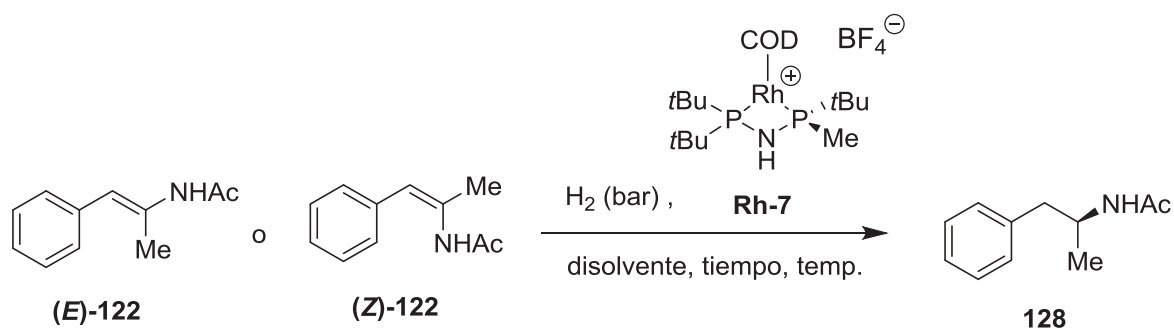
Concluimos que el acoplamiento de los bromuros vinílicos **126** y **127** con acetamida catalizado por CuI (I) no resultó efectivo para la síntesis de enamidas de un modo

estereoespecífico. Si bien con el sustrato **126** se llegó a un 64% de rendimiento como mezcla de isómeros 1:1, el sustrato **127** ofreció únicamente trazas del producto final.

5.3.4- Hidrogenación de β -arilenamidas

A pesar de no haber encontrado una ruta sintética asequible para la preparación de β -arilenamidas, se decidió llevar a cabo una primera exploración en la hidrogenación asimétrica de ambos isómeros con las cantidades obtenidas mediante los procesos descritos. De este modo, podríamos valorar si el catalizador **Rh-7** ofrecía buenos resultados con este tipo de sustratos.

El estudio de hidrogenación enantioselectiva se practicó, en primer lugar, con los isómeros (**Z**)-**122** y (**E**)-**122**, obtenidos con rendimientos moderados en los dos últimos métodos descritos (apartados 5.3.2 y 5.3.3). La primera prueba de hidrogenación se llevó a cabo con el sustrato (**Z**)-**122** a 30 bares de presión empleando metanol como disolvente a temperatura ambiente y tras 24 horas de reacción (tabla 5.1, entrada 1). En estas condiciones se obtuvo una conversión completa con un 62% de ee.



Entrada	Sustrato	H ₂ (bar)	Disolvente	Temp (°C)	Tiempo (h)	Conv (%)	ee (%)
1		30	MeOH	t.amb.	24	100	62
2	(Z)-122	55	MeOH	t.amb.	24	100	56
3		30	MeOH	60	6	100	52
4		30	AcOEt	t.amb.	24	100	59
5		30	MeOH	t.amb.	24	100	26
6	(E)-122	55	MeOH	t.amb.	24	100	22
7		20	MeOH	t.amb.	24	100	15
8		30	AcOEt	t.amb.	24	100	24

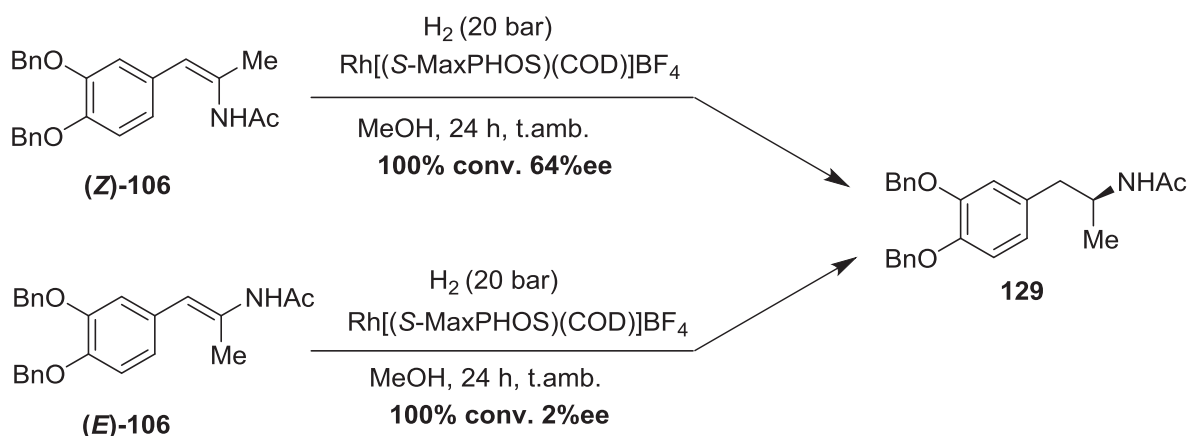
Tabla 5.1. Hidrogenación de los sustratos (**Z**)-**122** y (**E**)-**122**.

Aumentando la presión a 55 bares en las mismas condiciones, se observó una ligera disminución del ee aún manteniendo una conversión completa (tabla 5.1, entrada 2). Posteriormente se aumentó la temperatura hasta 60°C disminuyendo el tiempo de reacción a 6 horas; obteniendo una conversión completa y un ee del 52% (tabla 5.1, entrada 3). La última prueba se realizó empleando acetato de etilo como disolvente, pero no se logró aumentar la pureza óptica (tabla 5.1, entrada 4).

En segundo lugar, se estudió la hidrogenación del isómero (**E**)-122, empleando las mismas condiciones que el isómero Z (ver tabla 5.1). El mejor resultado se obtuvo a 30 bares de presión, en metanol, a temperatura ambiente y en 24 horas de reacción ofreciendo una conversión completa y una pureza óptica del 26% (tabla 3.1, entrada 5).

Vista la tabla 5.1, nuestros resultados están acorde con varios artículos publicados en la literatura donde generalmente se obtienen mejores resultados en el caso del isómero Z. A pesar de obtener conversiones completas en ambos casos, se obtienen purezas ópticas moderadas en el caso del isómero Z y bajas en el caso del isómero E.

Del mismo modo que se habían analizado los isómeros (**Z**)-122 y (**E**)-122, se procedió al análisis de las enamidas (**Z**)-106 y (**E**)-106 sintetizadas mediante condensación directa (aparatado 5.3.1) tras dos purificaciones mediante cromatografía en columna. La hidrogenación de ambos isómeros se efectuó a 20 bares de presión, en metanol, a temperatura ambiente y tras 24 horas de reacción (ver esquema 5.12). En el caso del isómero (**Z**)-106 se obtuvo una conversión completa con una pureza óptica del 64%, mientras que en el caso del isómero (**E**)-106 se obtuvo una conversión completa pero sin prácticamente enantioselectividad.



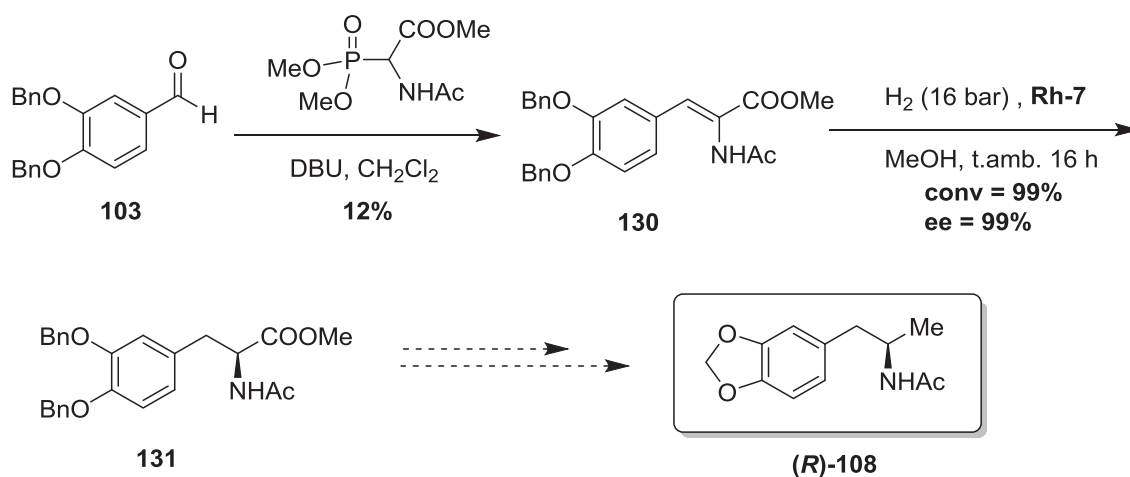
Esquema 5.12. Hidrogenación enantioselectiva de las β -arilenamidas (**Z**)-106 y (**E**)-106.

En el caso de los compuestos (**Z**)-**106** y (**E**)-**106** también se observan conversiones completas donde el isómero **Z** ofrece enantioselectividades más elevadas que el isómero **E**. La dificultad en la obtención de estas enamidas de forma estereoespecífica, juntamente con los resultados moderados de hidrogenación asimétrica con el compuesto **Rh-7**, hace que esta metodología no resultara eficaz y nos condujo a pensar en otras alternativas sintéticas.

5.3.5- Vía dehidroaminoácido

Después de probar tres metodologías distintas, ninguno de los métodos resultó eficaz ni selectivo para emprender una síntesis enantioselectiva de MDMA. Por otro lado, la hidrogenación de dehidroaminoácidos catalizada por el complejo **Rh-7**, se ha postulado como una vía eficaz para la síntesis de aminoácidos quirales con elevada pureza óptica. Así, se pensó en sintetizar el dehidroaminoácido **130** a partir del aldehído comercial **103** y llevar a cabo pruebas de hidrogenación con el complejo **Rh-7** (ver esquema 5.13).

La síntesis del dehidroaminoácido se realizó mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con DBU y el fosfonato correspondiente en diclorometano para dar lugar al compuesto **130** con un 12% de rendimiento. La primera prueba de hidrogenación con este sustrato y el complejo **Rh-7**, se efectuó a 16 bares de presión, en metanol y a temperatura ambiente durante 16 horas, obteniendo el compuesto **131** con una conversión completa con una pureza óptica del 99%.



Esquema 5.13. Síntesis de MDMA mediante la hidrogenación del dehidroaminoácido **130**.

Esta metodología nos permitiría llegar al producto final deseado una vez formado el compuesto **131** con una pureza óptica elevada. Sin embargo, la dificultad que conlleva la reducción del éster metílico a un grupo metilo juntamente con el bajo rendimiento obtenido en la primera etapa de la reacción nos hizo pensar en otras rutas sintéticas alternativas.

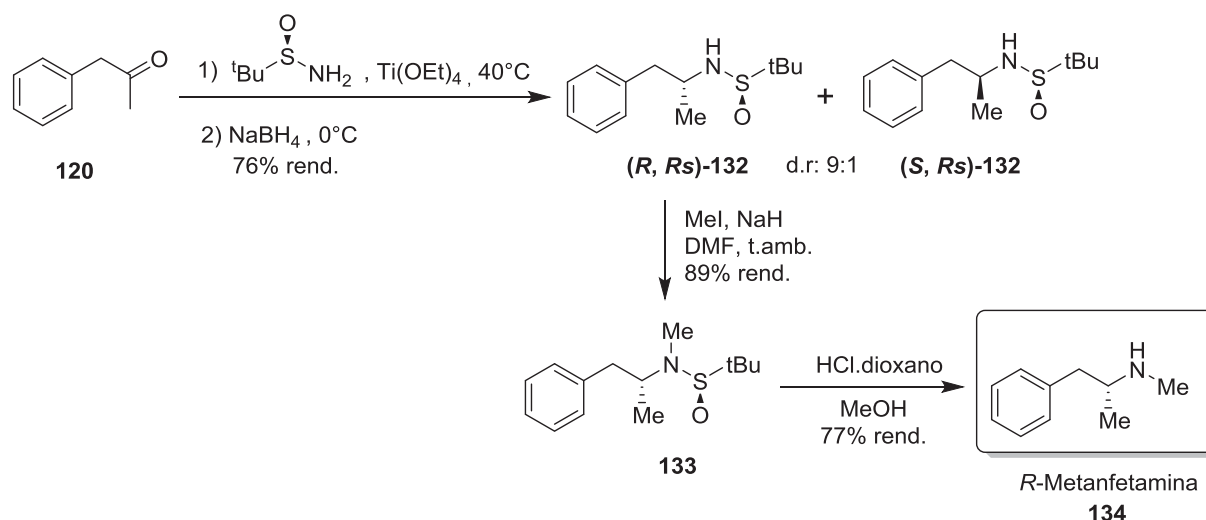
5.4- Síntesis de anfetaminas mediante un auxiliar quiral

5.4.1- Síntesis de la metanfetamina

La síntesis propuesta de MDMA ópticamente puro basada en la hidrogenación asimétrica de enamidas no tuvo lugar de forma satisfactoria. La dificultad de preparar enamidas *Z* con buenos rendimientos y estereocontrol hace que esta ruta sintética sea poco eficaz. Por otro lado, hemos comprobado que la hidrogenación de estos sustratos con el catalizador **Rh-7**, ofrece una pureza óptica moderada. Alternativamente, se ha probado otra síntesis basada en la hidrogenación del dehidroaminoácido **130** ofreciendo en este caso, una elevada enantioselectividad. Previamente a la optimización de esta ruta sintética, se decidió probar otras opciones de síntesis en paralelo. Por consiguiente, y teniendo en cuenta el esquema retrosintético planteado 5.1, decidimos aprovechar la cetona **120** de la ruta sintética anterior para una nueva síntesis.

Visualizamos que el uso de la *terc*-butilsulfinamida podría emplearse en la síntesis de anfetaminas y representar una metodología interesante para introducir quiralidad con elevada selectividad. En este sentido y a modo de realizar una prueba, se hizo reaccionar la cetona **120** con la (*R*)-(+)-*terc*-butilsulfinamida y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se redujo la imina formada con NaBH_4 bajando la temperatura hasta 0°C para dar lugar a las sulfonamidas (*R,Rs*)-**132** y (*S,Rs*)-**132** con un excelente rendimiento y buena diastereoselectividad (9:1) (ver esquema 5.14). El isómero mayoritario se pudo obtener mediante una cristalización con hexano o mediante una purificación por columna como un sólido blanco con un elevado rendimiento. Posteriormente, se metiló la amina secundaria con yoduro de metilo en DMF a temperatura ambiente obteniendo el producto **133** un 89% de rendimiento. El posterior tratamiento con HCl.4M en dioxano durante 2 horas dio lugar a la *R*-metanfetamina **134** con un rendimiento del 90%.

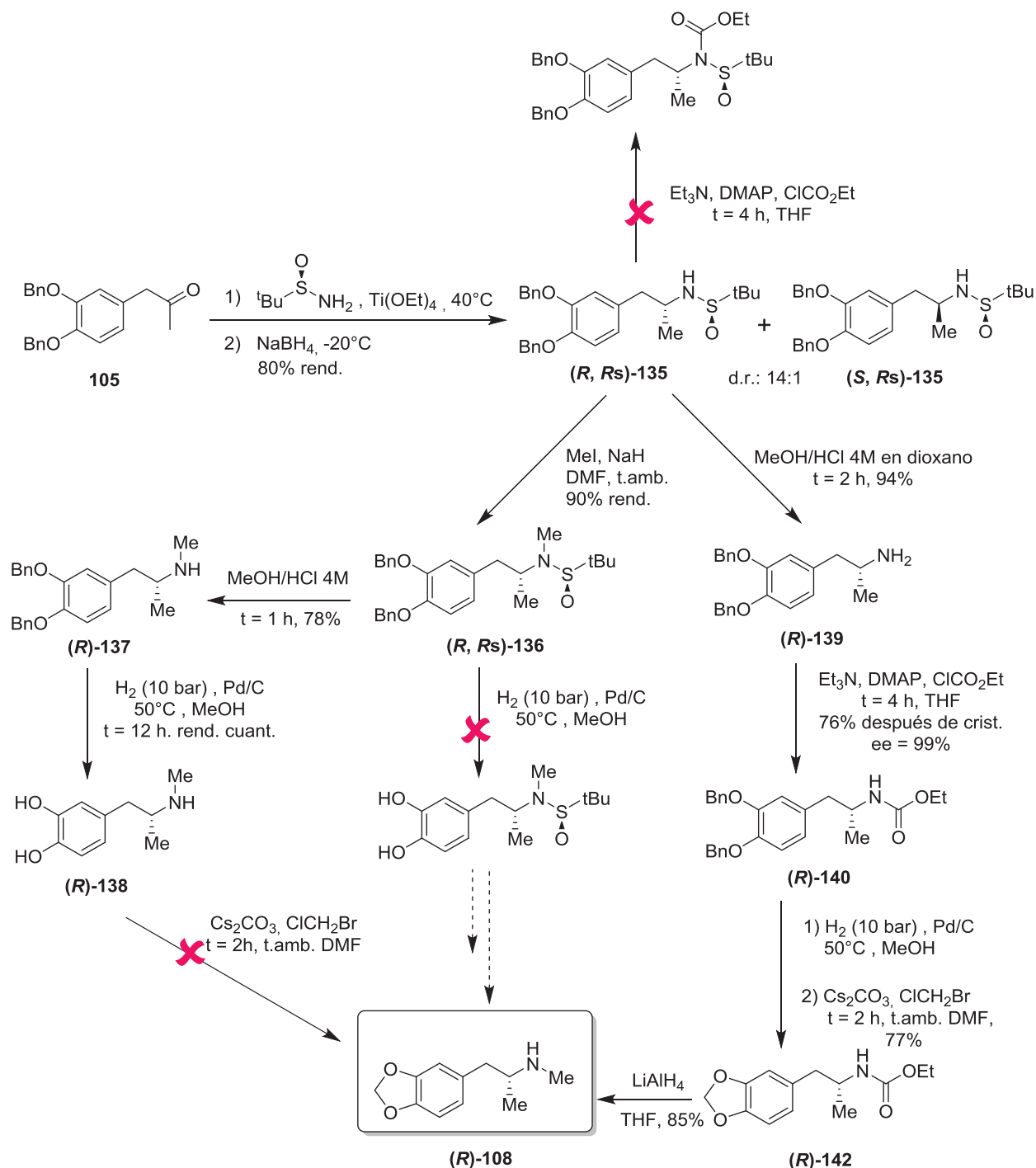
De este modo, observamos que el uso de la *terc*-butilsulfinamida como auxiliar quiral se postulaba como un método eficaz para la síntesis de anfetaminas. A partir de la cetona **120** se consiguió sintetizar la *R*-metanfetamina en únicamente 3 etapas sintéticas. Por este motivo, se decidió aplicar el mismo procedimiento para la síntesis de la MDMA.



Esquema 5.14. Obtención de la (R)-metanfetamina.

5.4.2- Síntesis de MDMA

La síntesis de (R)-MDMA se llevó a cabo haciendo reaccionar la cetona **105** con la (R)-(+)-*tert*-butilsulfonamida y Ti(OEt)_4 a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se redujo la imina formada mediante NaBH_4 también a temperatura ambiente para dar las sulfonamidas (R,Rs)-135 y (S,Rs)-135 con un excelente rendimiento y baja diastereoselectividad (3:1). Bajando la temperatura a -20°C en el paso de reducción, se consiguió aumentar la diastereoselectividad hasta un 14:1 (ver esquema 5.15). El isómero mayoritario se obtuvo mediante una cristalización con hexano para dar un sólido blanco con un elevado rendimiento. Una vez obtenido el diastereómero (R,Rs)-135, se siguió la misma estrategia que para el caso de la metanfetamina **134**. La metilación de la sulfonamida se llevó a cabo con NaH y yoduro de metilo en DMF a temperatura ambiente para dar el compuesto (R,Rs)-136 con un 90% de rendimiento. La ruptura del enlace N-S se efectuó con HCl.4M en dioxano durante 1 horas y dio lugar al compuesto **R-137** con un rendimiento del 78%. La hidrólisis de los grupos bencilo se llevó a cabo mediante una hidrogenólisis a una presión de hidrógeno de 10 bares con Pd/C en metanol durante 12 horas. Pasado este tiempo, se obtuvo el compuesto **R-138** con un rendimiento cuantitativo. La formación del anillo de cinco miembros se intentó con Cs_2CO_3 y BrCH_2Cl en DMF a temperatura ambiente. La reacción se siguió por CCF observando la formación de distintas especies y únicamente obteniendo trazas del producto final. En este caso deducimos que el cierto carácter nucleofílico de la amina presente en el medio dificultaba la formación del acetal.



Esquema 5.15. Síntesis del (R)-MDMA mediante el uso de *tert*-butilsulfonamida.

Con la intención de evitar tener un nucleófilo en el medio, se pensó en formar el anillo de cinco miembros en primer lugar, aún manteniendo el grupo sulfonamida en la molécula. Así, a partir de **(R, Rs)-136** se llevó a cabo la hidrogenación a 10 bares de presión con Pd/C en metanol durante 15 horas. A pesar de emplear elevadas presiones (50 bares) y/o temperaturas (50°C) fuimos incapaces de efectuar la hidrogenólisis de los grupos bencilo. De este último resultado, deducimos que los subproductos conteniendo azufre derivados de la sulfonamida envenenaban la reacción desactivando el catalizador. Buscando

otra opción alternativa, se intentó derivar la amina **(R,Rs)-135** como carbamato de etilo aunque no fue posible obtener el compuesto deseado, probablemente debido al pobre carácter nucleófilo de la sulfinamida.

Llegados a este punto, decidimos llevar a cabo directamente la hidrólisis del compuesto **(R,Rs)-135** para obtener la amina primaria correspondiente. La ruptura del enlace N-S se efectuó fácilmente con HCl 4M en dioxano utilizando metanol como disolvente y se obtuvo el compuesto **(R)-139** con un 94% de rendimiento. Partiendo de este compuesto, se efectuó sin problemas la formación del carbamato **(R)-140** mediante ClCO₂Et, Et₃N y THF. Este producto resultó altamente cristalino y se obtuvo con un 76% de rendimiento mediante una cristalización con heptano. Además, nos permitió confirmar su elevada pureza óptica mediante un análisis por HPLC (99% ee). Una vez formado el carbamato, se procedió con la ciclación para la formación del anillo de 5 miembros mediante un procedimiento descrito por Pizarro.^[24] En primer lugar, se llevó a cabo la hidrogenación de los grupos benciloxi a 10 bares de presión con Pd/C obteniendo un rendimiento cuantitativo. En segundo lugar, se hizo reaccionar el compuesto **(R)-141** con ClCH₂Br, Cs₂CO₃ y DMF durante 2 horas a temperatura ambiente y se aisló el producto **(R)-142** con un 77% de rendimiento como un aceite marrón. Finalmente, la reducción con LiAlH₄ en THF calentando a reflujo durante 5 horas dio lugar al producto final **(R)-108** o R-MDMA con un 85% de rendimiento. Una precipitación en éter 2M en HCl nos permitió obtener el hidrocloreuro correspondiente. La pureza enantiomérica final se midió mediante HPLC del correspondiente N-Boc derivado, obteniendo un 99% de ee como se suponía. Puesto que ambos enantiómeros de la *terc*-butilsulfinamida están disponibles comercialmente, se partió de la (S)-(-)-*terc*-butilsulfinamida para obtener el (S)-MDMA final con un 99% de pureza óptica empleando la misma secuencia sintética.

En definitiva, se ha logrado el objetivo del presente capítulo al sintetizar el MDMA con una pureza óptica del 99%. A pesar de no haber llevado a cabo la primera ruta sintética basada en la hidrogenación asimétrica de β-arilenamidas catalizada por rodio, se ha conseguido buscar una metodología alternativa que permite obtener eficazmente el producto final en un número corto de etapas y con un elevado rendimiento y pureza óptica. Este procedimiento permite obtener MDMA ópticamente puro a una escala multigramo.

5.5- Estudio de interacción de ambos enantiómeros del MDMA con el subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptor nicotínico

Las pruebas biológicas en los receptores nicotínicos con ambos enantiómeros del MDMA se realizaron en la facultad de Farmacia de Barcelona, en el grupo de la profesora Elena Escubedo del departamento de Farmacología y Farmacognosia.

5.5.1- Afinidad de unión experimental de los enantiómeros del MDMA

El (*R*)-MDMA, (*S*)-MDMA y el MDMA en forma racémica se unieron a [³H]epibatidina empleado como radioligando para etiquetar el subtipo $\alpha 4\beta 2$ nAChR, donde todos ellos mostraron una concentración dependiente, con unos valores de IC₅₀ en rango micromolar, indicando que pueden interactuar directamente con el receptor (ver tabla 5.2 y figura 5.2).

Ligando	IC ₅₀ ± SEM (μM)	K _i ± SEM (μM)	nH ± SEM
(<i>R</i>)-MDMA	13.45 ± 2.76	0.63 ± 0.16	1.02 ± 0.01
(<i>S</i>)-MDMA	172.65 ± 34.58	8.21 ± 2.02	0.75 ± 0.11
(rac)-MDMA	30.40 ± 6.65	1.44 ± 0.54	1.03 ± 0.04

Tabla 5.2. Parámetros de unión experimental (IC₅₀, K_i y el coeficiente de Hill) determinado para la unión del MDMA con el subtipo $\alpha 4\beta 2$ nAChR.

La afinidad del (*R*)-MDMA para lado vinculante del [³H]epibatidina fue más elevada que para el (*S*)-MDMA como se aprecia en el valor de la K_i determinada para ambos enantiómeros (ver tabla 5.1). El valor de la K_i para el (*R*)-MDMA está en el rango submicromolar (K_i = 0.63), lo que hace compararlo con las bajas concentraciones micromolares encontradas en el cerebro después de la administración de esta droga. De hecho, la constante de unión para este receptor heteroaromático es menor que el valor de la K_i determinado para el transportador de serotonina, el cual es su principal objetivo fisiológico.

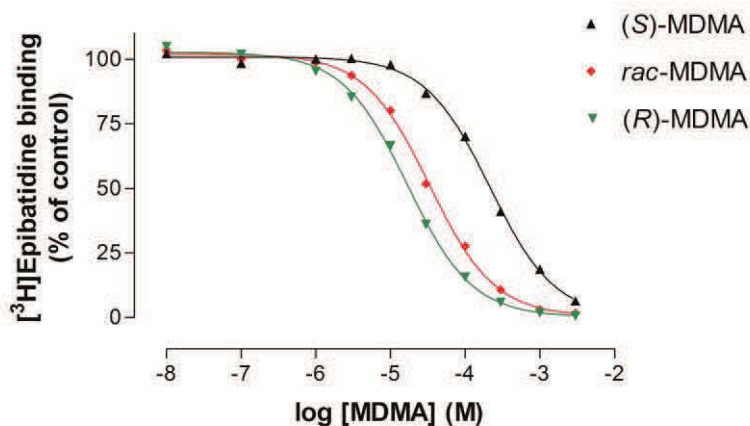


Figura 5.2. Curvas de la representación competitiva mostrando la inhibición de la unión de $[^3\text{H}]$ epibatidina con (*R*) y (*S*)-MDMA en las membranas del cerebro de rata.

5.5.2- “Up-regulation” de nAChR heteromérico por los enantiómeros del MDMA

Una vez definidas las constantes de afinidad, se ensayó si estos compuestos tenían algún efecto en la “up-regulation” de $\alpha 4\beta 2$ nAChR. Cuando células PC12 NGF-diferenciadas se pre-trataron con (*R*)-MDMA, (*S*)-MDMA y la mezcla racémica durante 24 horas, a una concentración de $100\mu\text{M}$, se observó un incremento significativo de la unión de $[^3\text{H}]$ epibatidina para (*R*)-MDMA y rac-MDMA, indicando un “up-regulation” del nAChR heteroaromático. Este efecto fue significativamente más elevado para el (*R*)-MDMA que para la mezcla racémica (ver figura 5.3). En cambio, el (*S*)-MDMA no modificó significativamente la población de nAChR. Estos resultados apoyan la interacción directa con los nAChR mencionado previamente y corrobora la mayor afinidad del (*R*)-MDMA comparado con el (*S*)-MDMA.

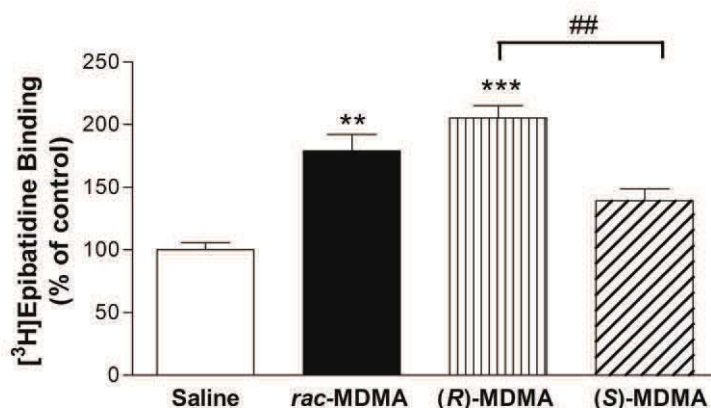


Figura 5.3. Lugares de unión de $[^3\text{H}]$ epibatidina después del tratamiento con (*R*), (*S*), rac-MDMA ($100\mu\text{M}$).

5.6- Modo de unión del MDMA

El trabajo experimental en los receptores nicotínicos observando el distinto comportamiento del (*R*) y (*S*) MDMA se cumplimentó con unos estudios por “docking” llevados a cabo por el profesor F.Javier Luque del departamento de Química Física y del Instituto de Biomedicina (IBUB).

Estudios previos han indicado que el lugar de unión del receptor nicotínico está situado en el centro del dominio extracelular del receptor y se extiende en la interfase entre las sub-unidades α y β , conocidas como los componentes principal (P) y complementario (C).^[53–55] Generalmente, se refiere a ellos como bucle A, B y C en la subunidad α y D, E y F en la subunidad β . Los residuos que están en el lugar de acción son los aminoácidos aromáticos α Tyr128 (bucle A), α Trp184 y α Tyr186 (bucle B), α Tyr225 y α Tyr232 (bucle C) y β Trp81 (bucle D). Los residuos β Val135, β Phe143 y β Leu145 forman el total del lugar de acción. Los residuos de cisteína en el bucle C (α Cys227 y α Cys228) están presentes únicamente en la subunidad α .

El modo de unión de la epibatidina, (*R*)-MDMA y (*S*)-MDMA se examinó mediante calculaciones por “docking” con MOE (chemical computing group). La pose preferida para la epibatidina reproduce satisfactoriamente el modo de unión observado en la estructura de rayos X (PDB) confirmando el protocolo de “docking” empleado. En concreto, el modo de acción reprodujo la interacción catión- π del anillo índole del α Trp184 y el enlace de hidrógeno de la unidad carbonilo de este residuo. Es importante remarcar que estas interacciones resultan cruciales para modular la afinidad de la nicotina hacia el cerebro y los subtipos de receptores musculares.^[56] Estudios recientes también han recalcado la relevancia del enlace de hidrógeno con el carbonilo de la cadena carbonada del α Trp184 para la unión de ligandos con nAChRs.^[57]

La mejor pose para el (*R*)-MDMA (llamada BP a partir de ahora; resultado MOE: -6.7 kcal/mol) obtenida en los cálculos “docking” coincide satisfactoriamente con la estructura de la epibatidina, como se aprecia en la superposición de los átomos nitrógeno secundarios protonados y el solapamiento entre la cloropiperidina y la parte de los metilendioxibenceno de estos compuestos (ver figura 5.4A). El análisis de los resultados también muestra una pose alternativa (asignada como AP; resultado MOE: -4.9 kcal/mol) que retiene la interacción de la amina secundaria con el Trp184, pero el anillo de metilendioxibenceno adopta una orientación diferente y llena la región situada entre el puente disulfuro formado por la α Cys227- α Cys228 y la Phe143 (figura 5.4B).

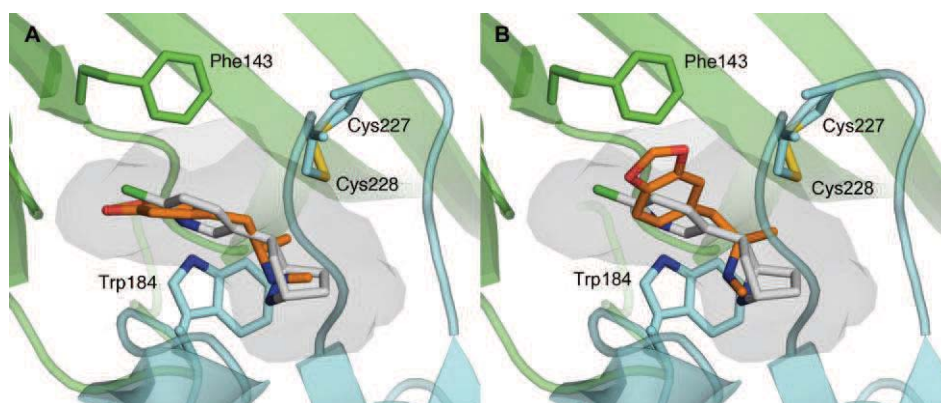


Figura 5.4. **A)** Mejor pose (BP) del (*R*)-MDMA en el lugar de unión del receptor $\alpha 4\beta 2$ mediante el modelo dimérico 3D. **B)** Representación de pose alternativa (AP) caracterizada por la distinta disposición del anillo de metilendioxibenceno en el lugar de acción. La cadena carbonada de las dos cadenas del dímero se muestran en azul (subunidad α), verde (subunidad β), α Trp184, α Cys227 y α Cys228 se muestran en azul, y β Phe143 en verde. Finalmente, el (*R*)-MDMA, se muestra de color naranja y la epibatidina en blanco.

Los estudios de “docking” para la molécula de (*S*)-MDMA ofrece un modo de unión similar a los descritos por el (*R*)-MDMA. Los resultados de las dos posiciones (resultado MOE: -6.4 y -5.1 kcal/mol para las BP y AP respectivamente) son comparables a las obtenidas por el (*R*)-MDMA. Este hecho refleja la disposición similar del átomo de nitrógeno protonado y de la unidad de metilendioxibenceno en el lugar de unión para las poses equivalentes de ambos enantiómeros.

5.6.1- Base estructural de la unión enantioselectiva del MDMA

Simulaciones MD se llevaron a cabo para examinar la integridad estructural de los dos modos de unión (BP, AP) encontrados para el (*R*) y (*S*)-MDMA. Para el (*R*)-MDMA, la simulación empezó desde el modo de unión BP (figura 5.4A), el cual se mantuvo estable a lo largo de toda la trayectoria, como se notó en la ausencia de alteraciones significativas en la desviación posicional de los residuos en el lugar de unión. Por el contrario, cuando se utilizó el modo de unión con la AP como estructura de inicio, se observó una rápida reestructuración para el ligando, el cual adoptó el modo de unión con la BP para el resto de la trayectoria. El ligando, está empaquetado cerca del lugar de unión, formando interacciones que se conservan a lo largo de toda la trayectoria (ver figura 5.5). En general, la consistencia de los modos de unión encontrados en las dos trayectorias independientes apoyan el modo de unión propuesto para el (*R*)-MDMA.

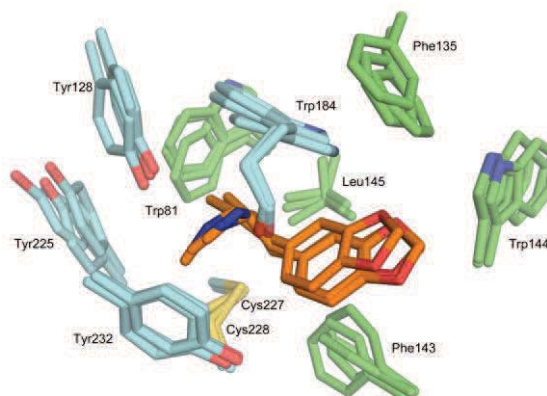


Figura 5.5. Representación del (*R*)-MDMA en el lugar de unión del receptor $\alpha_4\beta_2$ mediante el modelo dimérico 3D obtenido de las simulaciones MD-BP. Los residuos seleccionados contenidos en la imagen se recogieron a los 20, 30 y 40 ns de la trayectoria MD y están mostrados en azul (unidad α) y en verde (unidad β) y el (*R*)-MDMA en naranja.

En el caso del (*S*)-MDMA, los dos modos de unión no convergieron en un modo de unión común ya que el ligando obtuvo una orientación distinta de la unidad de metilendioxi-benceno. Un aspecto a tener en cuenta en las dos simulaciones es la inserción de una molécula de agua que cabe en la región entre el nitrógeno de la amina secundaria y los anillos de índole de la α Tyr184 y β Trp81 (ver figura 5.6).

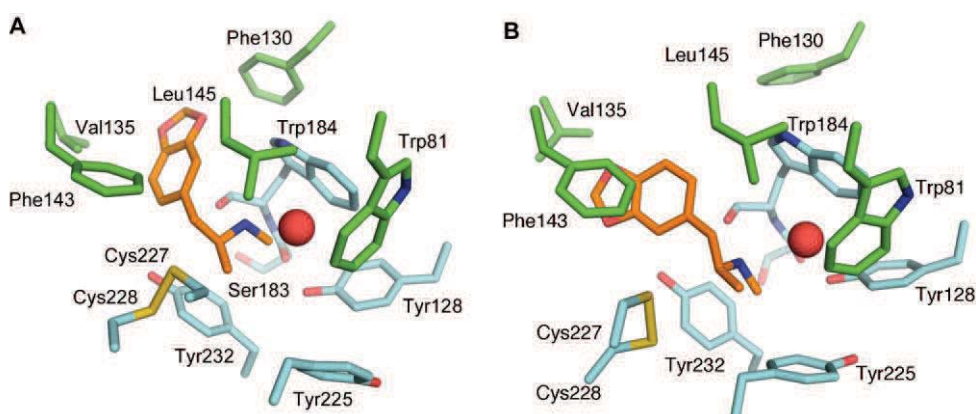


Figura 5.6. Representación del (*S*)-MDMA en el lugar de unión del receptor $\alpha_4\beta_2$ mediante el modelo dimérico 3D obtenido de las simulaciones MD-BP (A) y MD-AP (B). Los residuos seleccionados contenidos en la imagen se recogieron al final de la trayectoria MD-BP y están mostrados en azul (unidad α) y en verde (unidad β); el (*R*)-MDMA en naranja. La molécula de agua que media la interacción del nitrógeno de la amina en el (*S*)-MDMA se muestra como una esfera roja.

La entrada de la molécula de agua tiene lugar a través del pasaje formado por la β Phe143 y el puente disulfuro entre la α Cys227 y la α Cys228 en el bucle C, que resulta más flexible con la presencia de (*S*)-MDMA (ver figura 5.6).

El origen del distinto comportamiento encontrado para las dos especies enantioméricas se puede atribuir a las interacciones específicas formadas por el grupo metilo unido al centro estereogénico en el MDMA. Así, para el (*R*)-MDMA, el grupo metilo está firmemente empaquetado contra los residuos α Trp184 y α Trp81. Esta posición, sin embargo, está ocupada por una molécula de agua en el complejo con (*S*)-MDMA, mientras que el grupo metilo rellena un empaquetamiento formado por el puente disulfuro y los residuos α Tyr225 y α Tyr232 (ver figura 5.7).

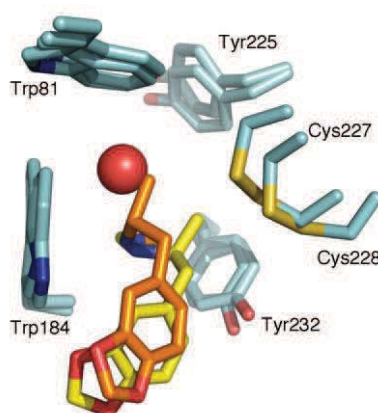
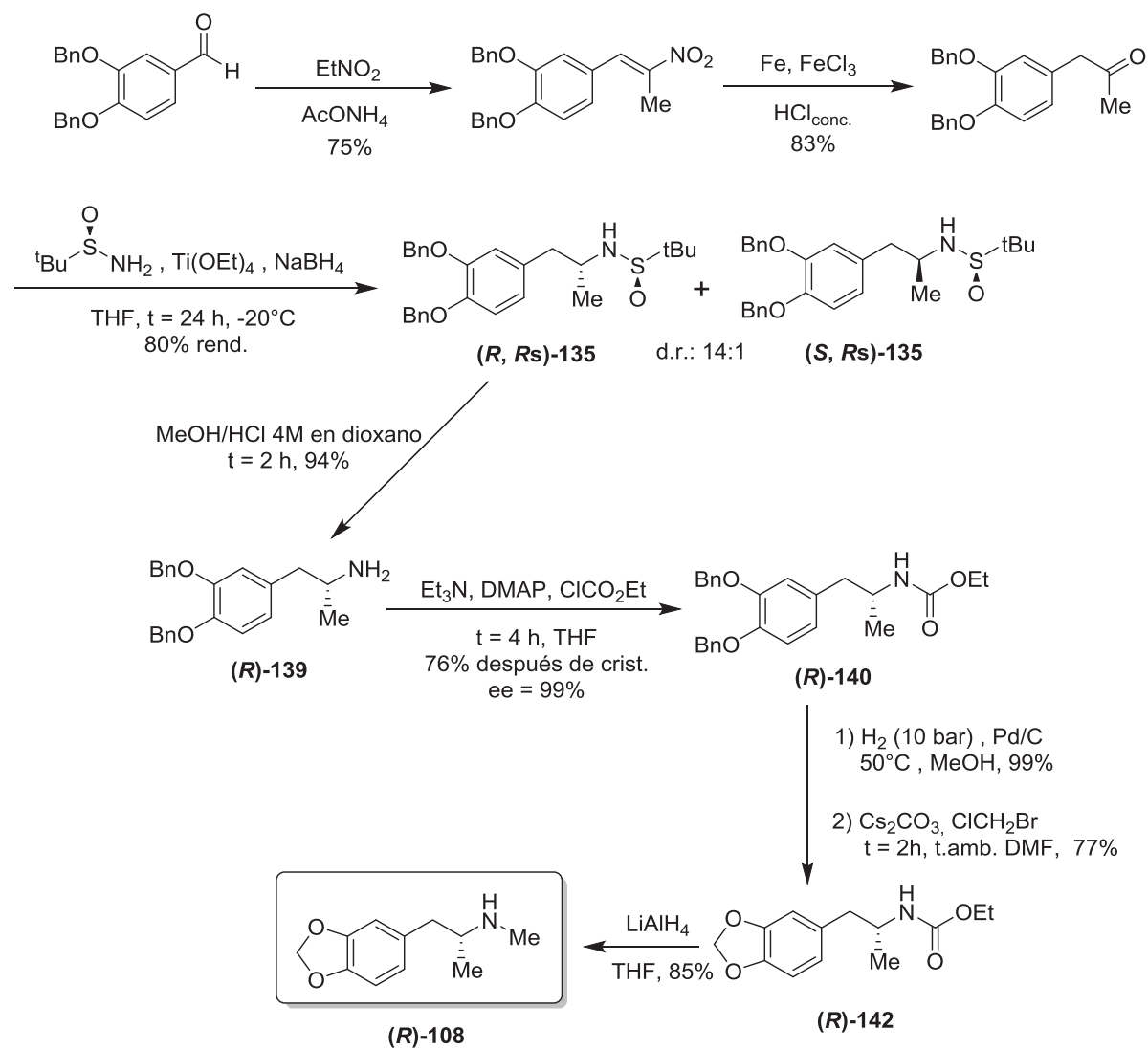


Figura 5.7. Representación de los contactos más cercanos del grupo metilo del centro estereogénico del (*R*) y del (*S*)-MDMA en el lugar de unión del receptor. Los residuos seleccionados contenidos en la imagen se recogieron al final de la trayectoria MD-BP. El (*R*) y el (*S*)-MDMA se muestran como naranja y amarillo respectivamente y, la molécula de agua que media la interacción del nitrógeno de la amina en el (*S*)-MDMA se muestra como una esfera roja.

En conclusión, esta investigación sugiere que la orientación específica del grupo metilo en el (*S*)-MDMA hace que el bucle C adopte un pliegue menos estable sobre el ligando en el lugar de unión; y este hecho hace que se exhiban fluctuaciones más largas en comparación con la unión del (*R*)-MDMA. Como el bucle C parece comportarse como un “induced-fit sensor” que puede adaptar su conformación a los rasgos del ligando unido al receptor, la flexibilidad más larga observada para el (*S*)-MDMA puede estar relacionada con la unión más débil que presenta si se compara con el (*R*)-MDMA.

5.7- Resumen de la secuencia sintética

En el siguiente esquema muestra la ruta sintética final optimizada para la síntesis del (*R*)-MDMA de forma ópticamente pura.



5.8- Conclusiones

Dado que ambos enantiómeros del MDMA exhiben diferentes perfiles farmacológicos y metabolismo estereoselectivo, es necesario distinguir el distinto mecanismo asociado con la enantioselectividad de las dos especies enantioméricas de esta droga, especialmente en relación con su interacción con el receptor de acetil colina.

Con este propósito, el presente estudio se centra en una nueva y eficiente síntesis de ambos enantiómeros del MDMA basada en una reducción diastereomérica de iminas derivadas de la *tert*-butilsulfinamida ópticamente pura, que proporciona un simple y práctico método de obtener ambos enantiómeros del MDMA. De este modo, se ha buscado una ruta alternativa a la ideada en primera instancia, basada en la hidrogenación asimétrica de β -arilenamidas catalizada por el complejo de rodio (I) **Rh-7**, que no ofrecía buenos resultados. Por lo tanto, se ha logrado el primer objetivo del presente capítulo al sintetizar ambos enantiómeros del MDMA con una pureza óptica del 99%.

Los datos experimentales muestran que el receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ tiene una afinidad de unión más elevada por el (*R*)-MDMA que por el (*S*)-MDMA, como se extrae de la diferencia entre las constantes de inhibición (un orden de magnitud mayor para el (*S*)-MDMA) determinadas en los ensayos mediante desplazamiento con radioligandos. La unión enantioselectiva de (*R*)-MDMA es constante y provoca un aumento de la “up-regulation” del subtipo $\alpha 4\beta 2$ nAChR determina en células PC12. Por lo tanto, estos resultados indican que el (*R*)-MDMA es el principal efector de los efectos que produce este receptor nicotínico.

Los modelos de los estudios moleculares señalan que los dos enantiómeros adoptan una disposición similar en el bolsillo de la zona activa del receptor, a pesar de que existen diferencias significativas en relación a las interacciones del grupo metilo del centro estereogénico. Como resultado, el bucle C expone fluctuaciones mayores con la presencia de (*S*)-MDMA, lo que facilita el acceso de moléculas de agua que interceden en la unión con el ligando, mientras que para el (*R*)-MDMA se encontró una interacción más tensa. Se ha logrado, por lo tanto, caracterizar la interacción de los dos enantiómeros del MDMA con el subtipo de receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ y cumplir con el segundo objetivo del presente capítulo.

En conclusión, este estudio proporciona un fundamento estructural para continuar con el desarrollo de nuevos compuestos que resulten útiles para entender las propiedades del MDMA. Los resultados de este capítulo han sido publicados recientemente.^[58]

5.9- Referencias

- [1] S. Garcia-Ratés, J. Camarasa, A. I. Sánchez-García, L. Gandía, E. Escubedo, D. Pubill, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2010**, *244*, 344–53.
- [2] T. C. Lourenço, G. C. Bósio, N. M. Cassiano, Q. B. Cass, R. L. M. Moreau, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2013**, *73*, 13–7.
- [3] R. García-Repetto, E. Moreno, T. Soriano, C. Jurado, M. P. Giménez, M. Menéndez, *Forensic Sci. Int.* **2003**, *135*, 110–114.
- [4] F. Schifano, *Psychopharmacology (Berl.)*. **2004**, *173*, 242–8.
- [5] J. Izawa, K. Yamanashi, T. Asakura, Y. Misu, Y. Goshima, *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *549*, 84–90.
- [6] T. Ljungberg, U. Ungerstedt, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *23*, 479–485.
- [7] O. Blomqvist, J. A. Engel, H. Nissbrandt, B. Söderpalm, *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, *249*, 207–213.
- [8] B. Söderpalm, M. Ericson, P. Olausson, O. Blomqvist, J. A. Engel, *Behav. Brain Res.* **2000**, *113*, 85–96.
- [9] A. P. Govind, P. Vezina, W. N. Green, *Biochem. Pharmacol.* **2009**, *78*, 756–65.
- [10] N. Champtiaux, C. Gotti, M. Cordero-Erausquin, D. J. David, C. Przybylski, C. Léna, F. Clementi, M. Moretti, F. M. Rossi, N. Le Novère, et al., *J. Neurosci.* **2003**, *23*, 7820–9.
- [11] a Metaxas, H. Keyworth, J. Yoo, Y. Chen, I. Kitchen, a Bailey, *Br. J. Pharmacol.* **2012**, *167*, 450–464.
- [12] A. R. Tapper, S. L. McKinney, R. Nashmi, J. Schwarz, P. Deshpande, C. Labarca, P. Whiteaker, M. J. Marks, A. C. Collins, H. a Lester, *Science* **2004**, *306*, 1029–32.
- [13] K. Matsushima, T. Nagai, S. Kamiyama, *J. Anal. Toxicol.* **1998**, *22*, 33–9.
- [14] N. Pizarro, J. Ortuño, M. Farré, C. Hernández-López, M. Pujadas, A. Llebaria, J. Joglar, P. N. Roset, M. Mas, J. Segura, et al., *J. Anal. Toxicol.* **2002**, *26*, 157–65.
- [15] T. D. Steele, D. E. Nichols, G. K. W. Yim, *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 2297–2303.
- [16] M. P. Johnson, A. J. Hoffman, D. E. Nichols, *Eur. J. Pharmacol.* **1986**, *132*, 269–276.
- [17] E. Acquas, A. Pisanu, S. Spiga, A. Plumitallo, G. Zernig, G. Di Chiara, *J. Neurochem.* **2007**, *102*, 121–32.
- [18] R. Young, R. a Glennon, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2008**, *88*, 318–31.
- [19] L. Frau, N. Simola, A. Plumitallo, M. Morelli, *J. Neurochem.* **2013**, *124*, 69–78.
- [20] P. Huot, T. H. Johnston, K. D. Lewis, J. B. Koprach, M. G. Reyes, S. H. Fox, M. J. Piggott, J. M. Brotchie, *J. Neurosci.* **2011**, *31*, 7190–8.
- [21] D. Pubill, S. Garcia-Ratés, J. Camarasa, E. Escubedo, *Neurotoxicology* **2013**, *35*, 41–9.

- [22] S. Garcia-Ratés, J. Camarasa, E. Escubedo, D. Pubill, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2007**, *223*, 195–205.
- [23] D. E. Nichols, a J. Hoffman, R. a Oberlender, P. Jacob, a T. Shulgin, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2009–15.
- [24] N. Pizarro, R. de la Torre, M. Farré, J. Segura, A. Llebaria, J. Joglar, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1085–1092.
- [25] F. Effenberger, J. Jager, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1370–1374.
- [26] J. M. Wagner, C. J. McElhinny, A. H. Lewin, F. I. Carroll, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2119–2125.
- [27] P. K. Pradhan, S. Dey, P. Jaisankar, V. S. Giri, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 913–922.
- [28] S. M. Cloonan, J. J. Keating, S. G. Butler, A. J. S. Knox, A. M. Jørgensen, G. H. Peters, D. Rai, D. Corrigan, D. G. Lloyd, D. C. Williams, et al., *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4862–88.
- [29] J. Chen, W. Zhang, H. Geng, W. Li, G. Hou, A. Lei, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 800–2.
- [30] R. Noyori, M. Ohta, Y. Hsiao, M. Kitamura, T. Ohta, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *6*, 7117–7119.
- [31] M. Kitamura, Y. Hsiao, M. Ohta, M. Tsukamoto, T. Ohta, *J. Org. Chem.* **1994**, 297–310.
- [32] D. J. Wallace, D. J. Klauber, C. Chen, R. P. Volante, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4749–52.
- [33] H. Möhrle, R. Kilian, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5745–5753.
- [34] T. Kondo, A. Tanaka, S. Kotachi, Y. Watanabe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 413–414.
- [35] M. A. W. R.K.Boeckman, J.Steven, W.Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8250–8252.
- [36] B. B. Snider, F. Song, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 407–8.
- [37] J. Collman, M. Zhong, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1233–6.
- [38] R. K. Gujadhur, C. G. Bates, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4315–7.
- [39] A. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang, S. L. Buchwald, R. V May, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727–7729.
- [40] A. Klapars, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421–7428.
- [41] F. Y. Kwong, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 793–6.
- [42] D. Ma, Q. Cai, H. Zhang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2453–5.
- [43] A. Klapars, K. R. Campos, C.-Y. Chen, R. P. Volante, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1185–8.
- [44] L. Jiang, G. E. Job, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667–9.

- [45] R. Martín, A. Cuenca, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5521–4.
- [46] X. Pan, Q. Cai, D. Ma, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1809–12.
- [47] R. Shen, J. Porco, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1333–6.
- [48] H. S. T. Ogawa, T. Kiji, K. Hayami, *Chem. Lett.* **1991**, 1443–1446.
- [49] S. H. Kim, H.-X. Wei, S. Willis, G. Li, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 4179–4185.
- [50] C. Kuang, Q. Yang, H. Senboku, M. Tokuda, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4043–4052.
- [51] N. Muhammad, S. Ali, A. Meetsma, *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **2007**, *63*, 2557–o2558.
- [52] W. J. Gensler, E. Berman, *Alkylcinnamic Acids from Aldehydes malonic acids* **1958**, *80*, 4949–4954.
- [53] K. Brejc, W. J. van Dijk, R. V. Klaassen, M. Schuurmans, J. van der Oost, A. B. Smit, L. K. Sixma, *Nat. (London, United Kingdom)* **2001**, *411*, 269–276.
- [54] N. Le Novère, P.-J. Corringier, J.-P. Changeux, *J. Neurobiol.* **2002**, *53*, 447–56.
- [55] W. H. Bisson, L. Scapozza, G. Westera, L. Mu, P. a Schubiger, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5123–30.
- [56] X. Xiu, N. L. Puskar, J. a P. Shanata, H. a Lester, D. a Dougherty, *Nature* **2009**, *458*, 534–7.
- [57] D. C. Kombo, T. a Hauser, V. P. Grinevich, M. S. Melvin, J.-P. Strachan, S. S. Sidach, J. Chewning, N. Fedorov, K. Tallapragada, S. R. Breining, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1450–5.
- [58] S. Llabrés, S. García-Ratés, E. Cristóbal-Lecina, A. Riera, J. I. Borrell, J. Camarasa, D. Pubill, F. J. Luque, E. Escubedo, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *81*, 35–46.

6

Síntesis del ácido 2-aminosubérico y su aplicación en la síntesis de análogos de somatostatina.

6.1- Introducción	185
6.2- Antecedentes	191
6.3- Síntesis asimétrica del ácido 2-aminosubérico	197
6.4- Síntesis de péptidos	209
6.5- Resumen de la secuencia sintética	218
6.6- Conclusiones	219
6.7- Referencias	220

6.1- Introducción

A) Ácido 2-aminosubérico

El aminoácido 2-aminooctanodioico más conocido como ácido 2-aminosubérico, es un aminoácido no natural y no proteogénico que se utiliza actualmente en la síntesis de análogos de varios péptidos bioactivos como la oxitocina,^[1,2] vasopresina,^[3] somatostatina^[4] o calcitonina.^[5] Su principal aplicación reside en emplearlo como cadena metilénica metabólicamente estable en la sustitución de puentes disulfuro entre cisteínas por enlaces tipo amida entre este residuo y la amina del extremo N-terminal (ver figura 6.1)

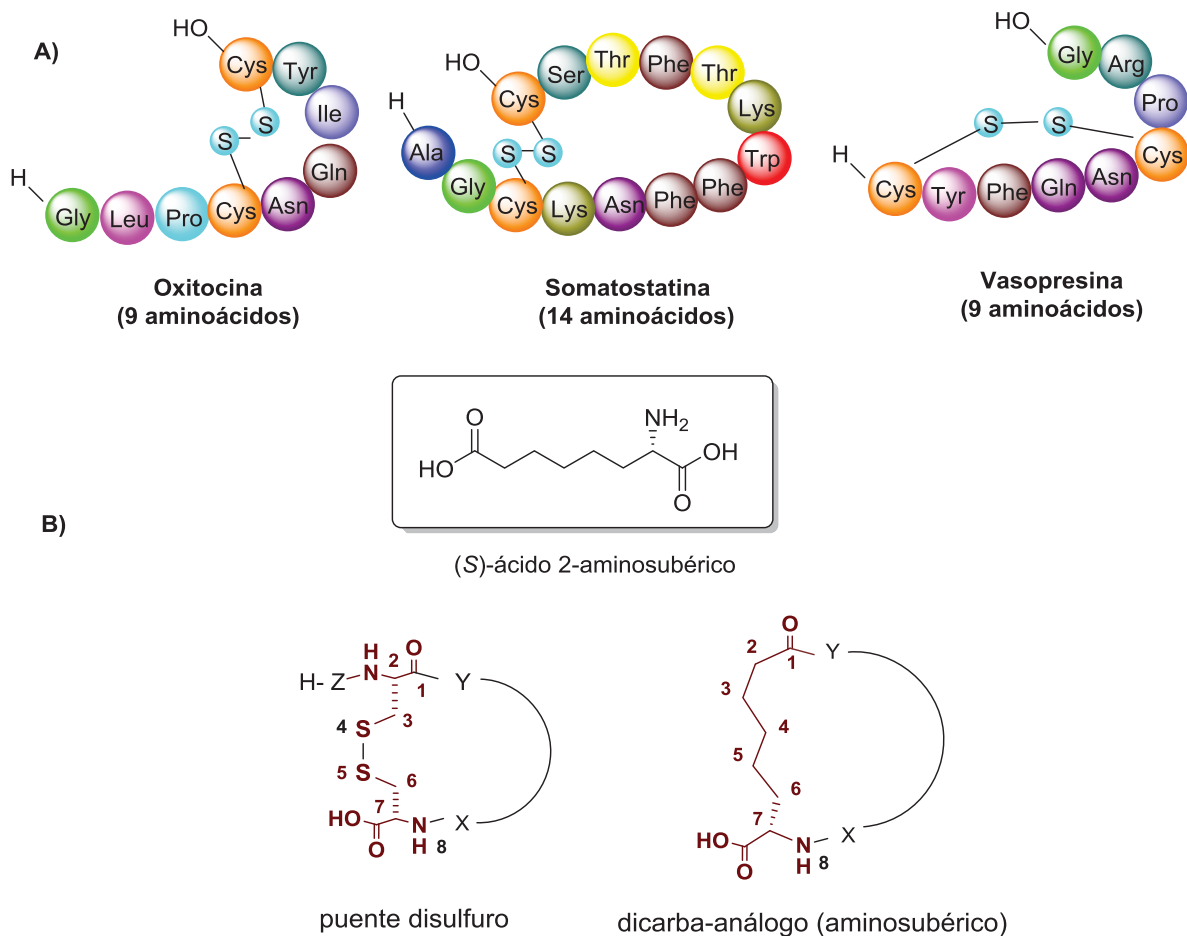
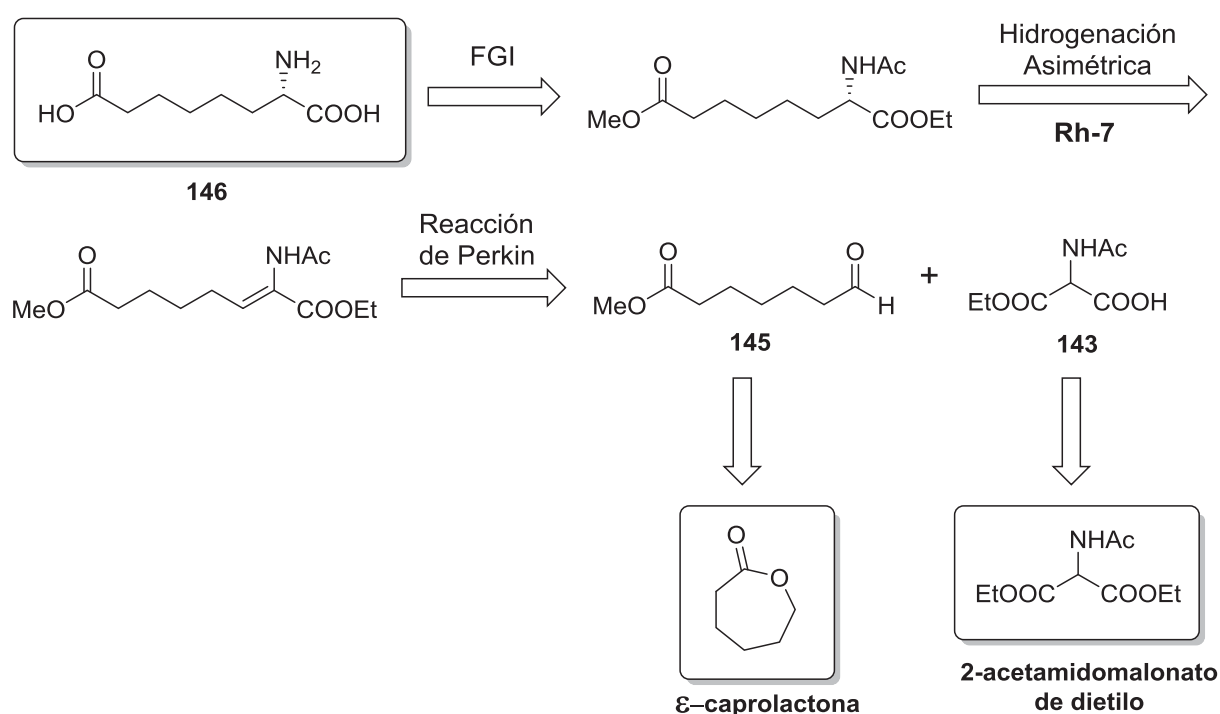


Figura 6.1. A) Péptidos bioactivos en los cuales se puede sustituir el puente disulfuro por el ácido 2-aminosubérico. B) Representación de la sustitución del puente disulfuro por el correspondiente carba-análogo con el ácido 2-aminosubérico.

Este aminoácido se sintetiza actualmente a escala comercial mediante un proceso de resolución enzimática. Este procedimiento, presenta el inconveniente de ser una ruta extremadamente costosa debido a la pérdida de la mitad del producto sintetizado. Por otro

lado, no resulta muy atractivo desde el punto de vista de la economía atómica lo que hace que no sea una metodología a tener en cuenta desde el punto de vista de la química verde.

Con el objetivo de mostrar una aplicación directa en síntesis asimétrica de nuestro catalizador quiral, propusimos una ruta sintética alternativa para la síntesis del ácido 2-aminosubérico basándonos en la hidrogenación asimétrica catalizada por el complejo de rodio (I) **Rh-7**. El ácido 2-aminosubérico lo sintetizaríamos a partir del dehidroaminoácido correspondiente tal y como se muestra en el esquema 6.1. Este dehidroaminoácido, se podría obtener a partir del correspondiente aldehído **145** mediante una reacción de Perkin. Los productos requeridos para esta reacción, se podrían obtener en un número corto de etapas a partir de productos asequibles comercialmente.



Esquema 6.1. Análisis retrosintético planteado para el ácido 2-aminosubérico.

Una vez sintetizado el aminoácido **146** de manera ópticamente pura, se pensó en su aplicación en la síntesis de análogos peptídicos con una cadena metilénica estable en lugar del puente disulfuro. Este aminoácido ya fue aplicado en análogos de somatostatina siendo introducido en forma racémica en lugar del puente disulfuro entre cisteínas. En los estudios biológicos realizados con este análogo se analizaron la inhibición de la secreción gástrica así como la hormona del crecimiento y concluyeron que el efecto de inhibición era más duradero que la somatostatina. Por contra, no se realizaron estudios por RMN para observar el tipo de conformaciones más estables de menor energía ni posibles estructuras adoptadas.

B) Somatostatina

En nuestro grupo de investigación, una de las líneas abiertas de trabajo es la síntesis de derivados de somatostatina. En los últimos años, se han introducido distintas modificaciones en la secuencia sintética con resultados muy prometedores (ver apartado de antecedentes).

La hormona peptídica somatostatina fue aislada de hipotálamo ovino en 1973 como una forma activa de 14 aminoácidos y se describió como un inhibidor de la secreción de la hormona de crecimiento (GH), denominándose *Somatotropin Releasing Inhibitory Factor* (SRIF).^[6,7] La somatostatina nativa se encuentra en dos formas biológicamente activas, la Somatostatina-14 y un péptido de 28 aminoácidos, Somatostatina-28 (extensión del extremo *N*-terminal de la Somatostatina-14). Posteriormente se encontró que presentaba capacidad regulatoria de una amplia variedad de funciones fisiológicas en el hipotálamo, la glándula pituitaria, el tracto gastrointestinal, el páncreas, la tiroides, los riñones y el sistema inmunitario. Por otra parte, su distribución en varias regiones del cerebro y la médula espinal sugieren que tiene un papel en la neurotransmisión.^[8] Además de su papel como modulador en la neurotransmisión y en funciones cognitivas, la somatostatina también controla la proliferación de células normales y tumorales.

La actividad biológica de la somatostatina se produce por su unión a cinco receptores transmembrana específicos. Los cinco receptores humanos de somatostatina se denominan SSTR1-5 y fueron clonados y caracterizados en los años 90.^[9-11] Son receptores unidos a proteína G (GPCR), con 7 dominios transmembrana y con grandes similitudes estructurales, que se diferencian en la distribución tisular y las propiedades farmacológicas.^[12] A continuación se describen de forma resumida alguna de las características propias de cada receptor.

SSTR1: predominante en las arterias carótidas y coronarias humanas y es el único receptor expresado en las venas arteroescleróticas humanas. La unión con somatostatina provoca actividad antiangiogénica.

SSTR2: tiene un papel principal en la inhibición de la secreción de la hormona de crecimiento de la glándula pituitaria anterior, en la liberación del glucagón por las células pancreáticas y en la inhibición de la secreción gástrica.

SSTR3: se encuentra una alta expresión en linfocitos B y T y en monocitos.

SSTR4: es el menos caracterizado y no se ha encontrado su expresión en tumores. Puede ser interesante en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la angiogénesis y restenosis.

SSTR5: su papel principal es la inhibición de la secreción de insulina por las células pancreáticas y, también, la regulación la secreción de la hormona del crecimiento.

Su amplia funcionalidad le proporciona un importante papel en el tratamiento de numerosas enfermedades. Sin embargo, el uso clínico de la Somatostatina está limitado por algunas desventajas que presenta, como un tiempo de vida media muy corto (1-2 min. en plasma humano) y la falta de selectividad respecto a los diferentes receptores. Por esta razón, se han desarrollado numerosos análogos de somatostatina con una vida media más larga. En la actualidad solamente dos de estos análogos, octreótido^[13] y lanreótido^[14], son utilizados en terapias para humanos.

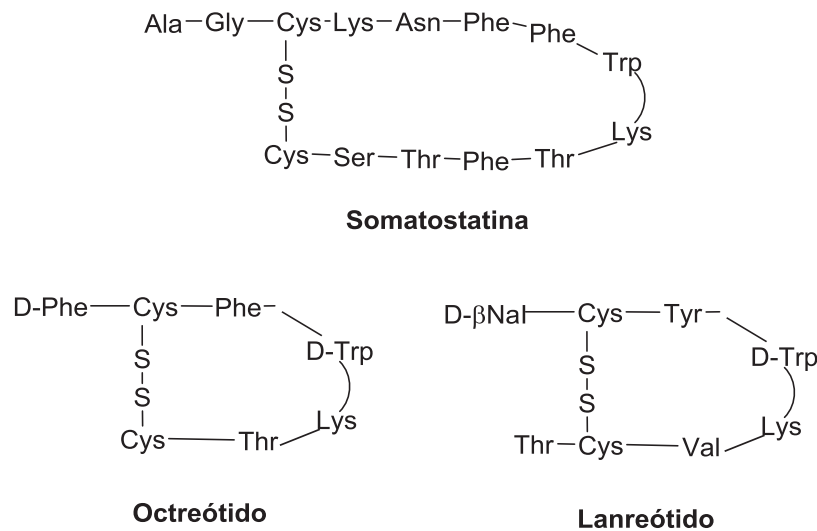


Figura 6.2. Estructuras de la somatostatina, del octreótido y lanreótido.

La mayor limitación de los análogos descritos es su distinta selectividad por los receptores; octreótido y lanreótido tienen una afinidad muy alta por SSTR2, afinidad moderada por SSTR3 y SSTR5 y, muy baja por los receptores SSTR1 y SSTR4. En la tabla 6.1 se recogen los datos de afinidad de varios análogos de somatostatina con los distintos receptores.^[15] Para superar estas limitaciones se están dedicando numerosos esfuerzos en el diseño de análogos selectivos para los diferentes receptores,^[16–21] aunque cabe destacar que la mayoría son análogos del octreótido, es decir, péptidos cíclicos de 6-7 aminoácidos que interaccionan principalmente con el receptor SSTR2.

Compuesto	IC ₅₀ (nM)				
	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
somatostatina-14	2.3	0.2	1.4	1.8	0.9
octreótido	>1000	0.6	34.5	>1000	7.0
lanreótido	>1000	0.8	107	>1000	5.2

Tabla 6.1. Afinidad (IC₅₀) de varios análogos con los diferentes receptores.

Teniendo en cuenta que una de las líneas de trabajo de nuestro grupo de investigación es la síntesis de derivados de somatostatina, en la presente tesis doctoral, se planteó la preparación de un análogo mediante la sustitución de las cisteínas (en posiciones 3 y 14 según la numeración de la somatostatina) por el ácido 2-aminosubérico y por una glicina, para dar lugar a un análogo carbonado con un enlace de tipo amida, mediante una reacción de ciclación en fase sólida. En trabajos anteriores en nuestro grupo de investigación se ha visto que un cambio de Msa por Phe en la posición 7 da lugar a análogos más restringidos con una afinidad del mismo orden que la somatostatina natural.^[22] Asimismo, es conocido que un cambio de L-Trp por D-Trp en la posición 8 da lugar a péptidos más estructurados sin afectar a la selectividad.

Por consiguiente, se planteó la síntesis del carba-análogo con la introducción de Msa en posición 5 y D-Trp en posición 6 (según la nueva nomenclatura, ver figura 6.3). En este estudio se pretende comprobar si la influencia de la cadena metilénica (en sustitución del puente disulfuro) juntamente con los dos nuevos residuos, provoca un cambio en la estructura del péptido. Además, pensamos que el carba-análogo nos permitiría obtener análogos con mayor estabilidad en plasma que los análogos con el puente disulfuro y Msa en posición 7 y D-Trp en posición 8 (presentaban una estabilidad baja en sérum). Asimismo, se pretende analizar la afinidad por los distintos receptores.

Analizando estos puntos de interés, se decidió también estudiar la importancia de la longitud de la cadena metilénica en este derivado peptídico cíclico. Con este objetivo, se decidió sintetizar otro análogo carbonado con un puente metilénico más corto mediante la introducción del aminoácido natural comercialmente disponible Fmoc-D-Glu-OH, en lugar de las cisteínas en posiciones 3 y 14 (ver figura 6.3).

La diferencia entre ambos aminoácidos únicamente difiere en tres unidades de metileno pero, sin embargo, resulta interesante estudiar la repercusión en la estructura final del péptido mediante estudios por RMN.

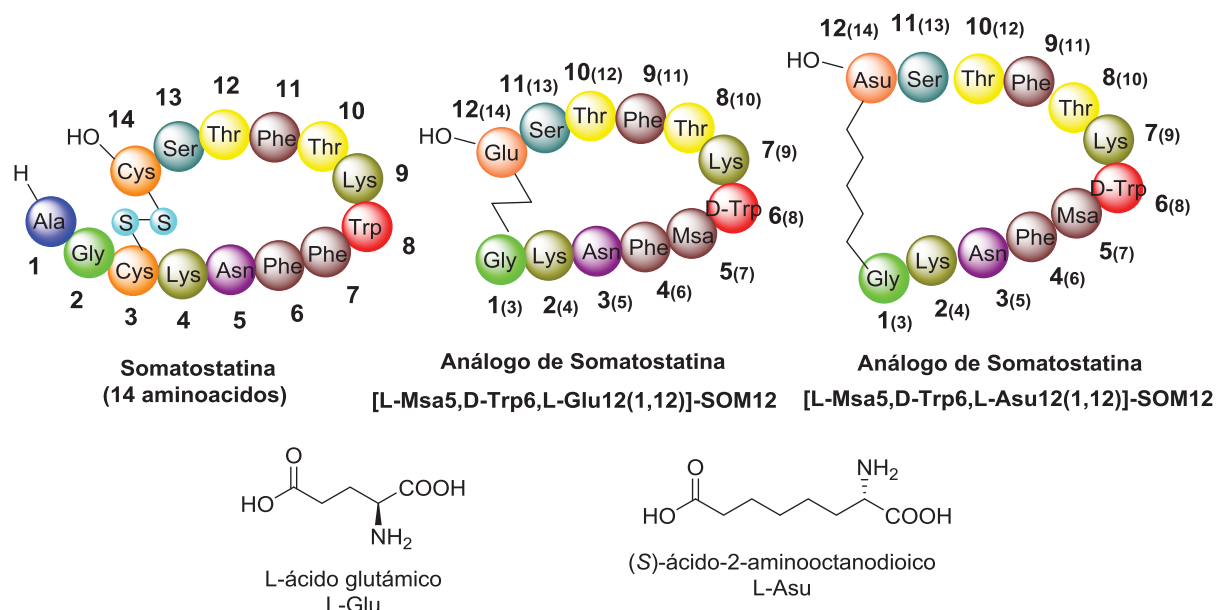


Figura 6.3. Estructuras de SOM-14, y de los análogos [L-Msa5,D-Trp6,L-Glu12(1,12)]-SOM12 y [L-Msa5,D-Trp6,L-Asu12(1,12)]-SOM12.

A pesar que este diseño de síntesis no permite incluir los dos primeros aminoácidos de la secuencia, no resulta un inconveniente, puesto que, son los primeros en ser degradados y no influyen en la actividad biológica del péptido. Sin embargo, los dos nuevos análogos no presentan un grupo N terminal, lo que repercute en una carga positiva menos en el péptido final.

Teniendo en consideración los aspectos citados anteriormente y, desde un punto de vista metodológico, el objetivo del presente capítulo es la síntesis del ácido 2-aminosubérico mediante la reacción enantioselectiva catalizada por el complejo de rodio (I) **Rh-7**. Asimismo, encontrar un proceso escalable que permita obtener el producto con una pureza óptica elevada. Una vez obtenido este, llevar a cabo la síntesis de dos análogos de somatostatina mediante la introducción de los aminoácidos L-Glu y L-Asu convenientemente protegidos en la cadena peptídica por la Cys14 y, en sustitución de la Cys3 colocar una glicina. Finalmente, realizar un estudio de las estructuras peptídicas mediante RMN.

6.2- Antecedentes

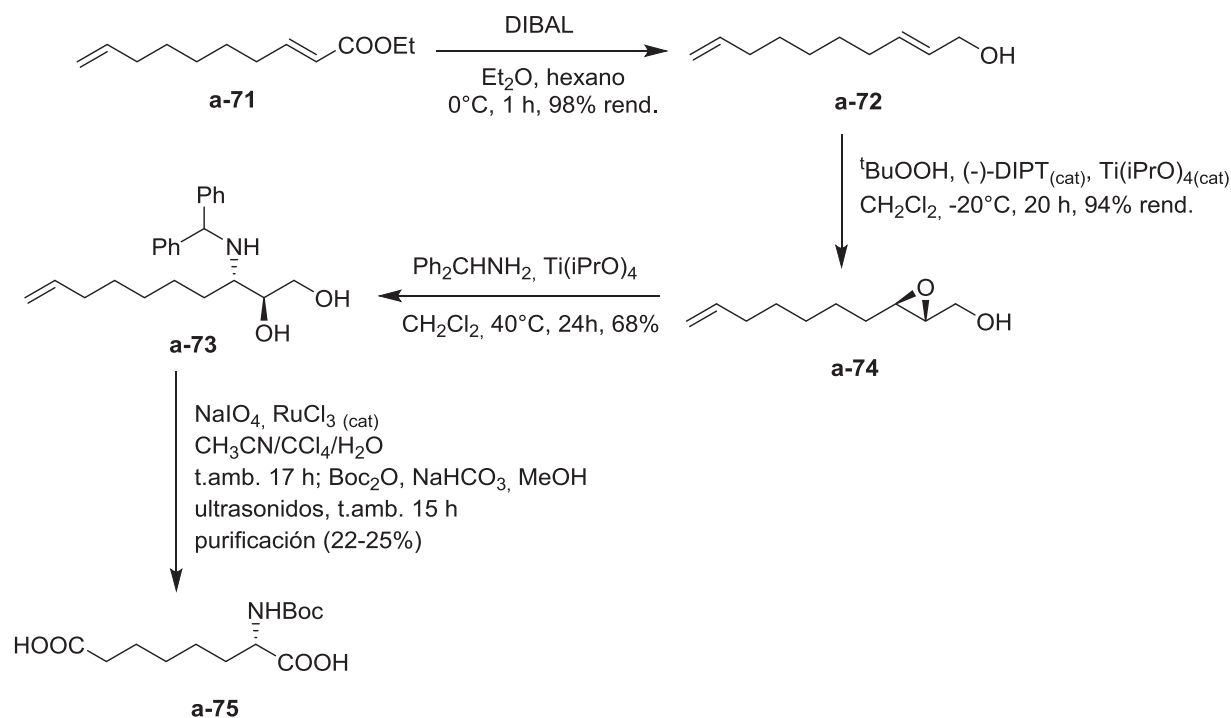
6.2.1.- Síntesis previas del ácido 2-aminosubérico

La primera síntesis del ácido 2-aminosubérico, se llevó a cabo en 1956 como mezcla racémica sin poder resolver de forma satisfactoria el racemato correspondiente. Síntesis posteriores consiguieron prepararlo de forma ópticamente pura aunque mediante resoluciones racémicas de distintos compuestos o mediante elaboraciones largas a partir de otros aminoácidos naturales.^[23]

La primera síntesis asimétrica se llevó a cabo en el año 1994, en nuestro grupo de investigación, partiendo de un procedimiento general de síntesis de *N*-Boc- α -aminoácidos basado en la epoxidación de Sharpless y extendiéndolo a la preparación de sistemas dicarboxílicos.^[24]

La síntesis se inició a partir del compuesto **a-71**, preparado en el laboratorio a través de varias etapas (ver esquema 5.2). Una vez obtenido este intermedio, se redujo el éster etílico mediante DIBAL en Et₂O a 0°C durante 1 hora para obtener el compuesto **a-72**. Este compuesto fue tratado en condiciones de epoxidación asimétrica de Sharpless con elevado rendimiento y una pureza óptica del 95% dando lugar a **a-73**. Tras realizar una apertura oxidativa del epóxido (alcanzando un 68% de rendimiento), se llevó a cabo una reacción “one-pot” que conducía al diácido final **a-75** con un buen rendimiento. Esta ruta sintética se llevó a cabo únicamente a escala de laboratorio y no se procedió a realizar el proceso a una escala multigramo. Uno de los inconvenientes que presenta la reacción es que su pureza óptica, mediante la reacción de Sharpless, no logra alcanzar el 99%.

En el mismo año 1994, se realizó otra síntesis del ácido 2-aminosubérico mediante una hidrogenación enantioselectiva catalizada por un complejo de rutenio (I).^[25] Este procedimiento, presentaba el inconveniente de la formación de isómeros *Z/E* en la reacción de Wittig para sintetizar el dehidroaminoácido correspondiente, lo que junto a la costosa y laboriosa preparación del fosfonato correspondiente, no se presentaba como una buena estrategia para la síntesis del producto final a escala multigramo. Otro de los inconvenientes eran los valores de pureza óptica obtenidos para ambos isómeros, los cuales no superaban el 94%ee.



Esquema 6.2. Primera síntesis asimétrica del ácido 2-aminosubérico.

6.2.2.- Análogos de somatostatina

La estructura de la somatostatina ha sido objeto de debate durante las tres últimas décadas, y numerosos estudios han probado la flexibilidad innata de esta hormona en disolución.^[26-28] Todos los intentos de caracterizar su estructura en detalle han fallado, y actualmente la estructura nativa de la somatostatina se considera como un conjunto de varias conformaciones en equilibrio, algunas de las cuales son parcialmente estructuradas.^[29]

En los últimos veinte años se han sintetizado un gran número de análogos de somatostatina. A raíz del análisis de distintos análogos, se cree que existe una región de la somatostatina crucial para la interacción con los receptores y para la obtención de una respuesta biológica. Esta región incluye los residuos Phe7-Trp8-Lys9-Thr10 que conforman el farmacóforo.

La síntesis de una serie de análogos de somatostatina mediante diferentes sustituciones de aminoácidos por Alanina permitió identificar el papel de las cadenas laterales. La sustitución de Gly2, Lys4, Asn5, Thr10, Thr12 y Ser13 por Ala supuso pocos cambios en la actividad biológica, indicando que estos aminoácidos no eran esenciales. Por otro lado, la sustitución de los aminoácidos Phe6, Phe7, Trp8, Lys9 y Phe11 por Ala se tradujo en una clara disminución de la capacidad de inhibir la hormona del crecimiento.^[30,31]

Hirst y colaboradores,^[32] tras la síntesis de una serie de análogos con Trp8 halogenado, concluyeron que la actividad del Trp8 depende más del NH del grupo indol que de la densidad electrónica del núcleo aromático. En general también se ha visto que la sustitución del aminoácido natural L-Trp8 por el aminoácido D-Trp, aumenta considerablemente la vida media del péptido gracias a la resistencia a la degradación y no disminuye significativamente la actividad.

En diversos estudios,^[33] se ha determinado que el papel de la Lys9 es muy importante, pues parece que el grupo básico de la lisina mantiene la geometría y la distancia precisas respecto al esqueleto del péptido.

En 1978 Hirschmann y colaboradores^[20] clarificaron el papel de Phe6 y Phe11, pues mostraron que las cadenas aromáticas de estos aminoácidos interaccionaban mediante enlaces π , estabilizando la conformación bioactiva. Posteriormente, describieron la síntesis de análogos mediante sustitución de Phe6, Phe7 y Phe11 por pirazinilalanina y confirmaron que la Phe11 estabiliza la interacción mediante enlace π y además propusieron que la Phe6 interacciona con el receptor.^[34]

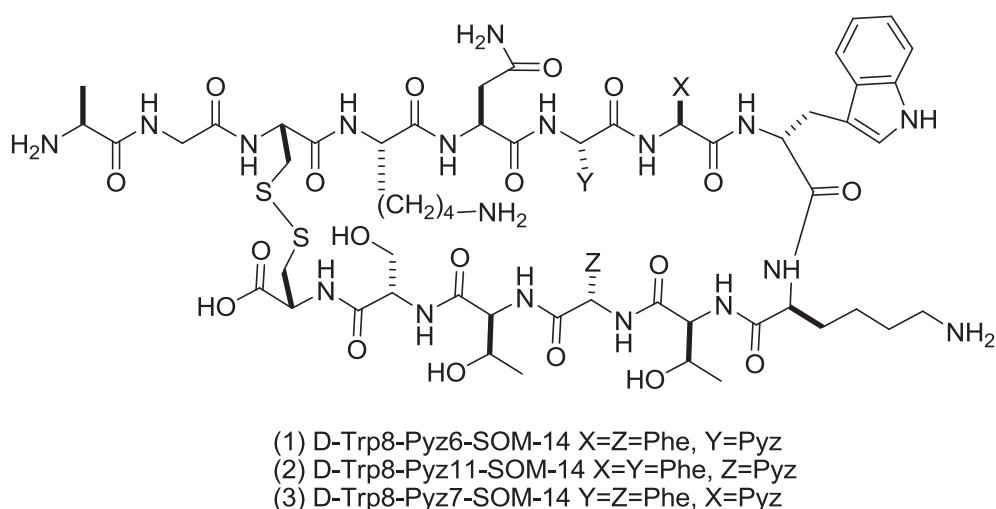


Figura 6.4. Estructura de análogos de somatostatina que contienen el aminoácido L-pirazinilalanina.

Un prometedor análogo es el SOM230, el cual presenta una afinidad semejante por los receptores SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5. De manera que se puede considerar un agonista universal.

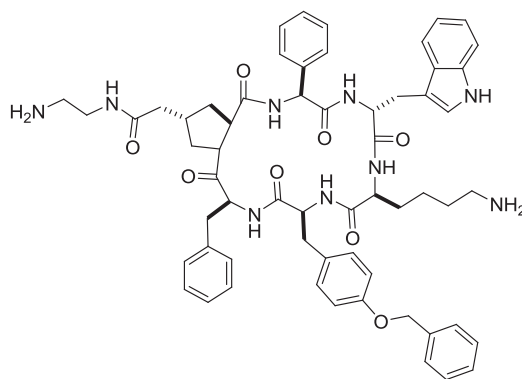


Figura 6.5. Estructura del análogo SOM230.

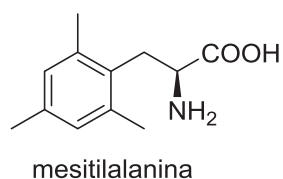
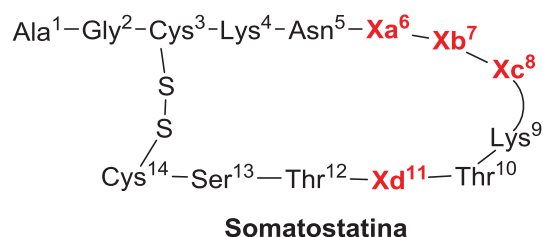
Los puentes disulfuro son metabólicamente y químicamente inestables por el ataque de agentes básicos o nucleofílicos. En muchos casos, el puente disulfuro de las cisteínas tiene solamente un papel estructural manteniendo las estructuras secundaria y terciaria, sin afectar significativamente a la actividad biológica.^[35]

La búsqueda de derivados del octapéptido octreótido (figura 6.2), que es un derivado de la somatostatina, ha llevado a cambiar el puente disulfuro para obtener análogos cíclicos con un enlace carbono-carbono. Hirschmann y colaboradores^[4,36] prepararon análogos de octreótido empleando el ácido 2,7-diaminosubérico como *building block* en la síntesis del péptido cíclico. De forma similar, Gilon y colaboradores^[37] prepararon análogos cíclicos con alta estabilidad conformacional mediante la ciclación de aminoácidos bifuncionales.

La reacción de metátesis de olefinas es un proceso que permite la formación y la ruptura de enlaces carbono-carbono en condiciones suaves.^[38-40] La aplicación de esta reacción a aminoácidos con insaturaciones en su cadena lateral y situados en posiciones estratégicas del péptido, ha permitido la preparación de péptidos carbacíclicos mediante síntesis en fase sólida. El efecto del cambio del ángulo diedro del puente disulfuro en la afinidad por los receptores es difícil de predecir.^[41]

En nuestro grupo de investigación, se ha llevado a cabo la sustitución de aminoácidos naturales por aminoácidos no naturales en la secuencia de la somatostatina.^[22,42] Concretamente, se realizó un estudio reemplazando los anillos aromáticos de la secuencia por otros conformacionalmente más rígidos. Se escogió la Msa debido a la mayor densidad electrónica que producen los grupos metilo unidos al anillo aromático y, además, da lugar a una reducción de la movilidad conformacional de la Msa en comparación con la Phe (ver figura 6.6). La idea de la síntesis de estos derivados peptídicos, era obtener una interacción π - π más consistente entre los anillos aromáticos mediante la introducción de la Msa en lugar de la Phe en las distintas posiciones de la secuencia. Se sintetizaron diez análogos introduciendo distintas combinaciones con Msa y

L-Trp o D-Trp. Estas interacciones no covalentes darían lugar a péptidos con conformaciones más rígidas y, por lo tanto, producirían una interacción más fuerte con los receptores correspondientes.



- (2): $X_a = X_d = \text{Phe}$, $X_b = \text{Msa}$; $X_c = \text{L-Trp}$: [L-Msa7, L-Trp8]-SRIF
 (3): $X_a = \text{Msa}$, $X_b = X_d = \text{Phe}$; $X_c = \text{D-Trp}$: [L-Msa6, D-Trp8]-SRIF
 (4): $X_a = X_b = \text{Phe}$, $X_d = \text{Msa}$; $X_c = \text{D-Trp}$: [L-Msa11, D-Trp8]-SRIF
 (5): $X_a = X_d = \text{Phe}$, $X_b = \text{Msa}$; $X_c = \text{D-Trp}$: [L-Msa7, D-Trp8]-SRIF

Figura 6.6. Análogos de somatostatina conteniendo el residuo Msa sintetizados previamente en nuestro grupo de investigación.

Estos análogos peptídicos se han postulado como los únicos análogos de somatostatina de 14 aminoácidos conformacionalmente restringidos.^[22] La actividad de estos derivados frente a los distintos receptores resultó altamente significativa. El péptido **3** (con Msa en 6), se mostró especialmente activo en los receptores SSTR3 Y SSTR 5, incluso mejorando los valores obtenidos del octreótido para el receptor SSTR 5 y, obteniendo valores del mismo orden que la somatostatina. El compuesto **5** (con Msa en 7), resultó extremadamente activo en el SSTR2 mejorando los valores del octreótido e igualando el valor de la somatostatina. Los estudios de RMN realizados, han permitido obtener para el péptido **5** una conformación mayoritaria con el valor mínimo de energía y una gran estructuración del β -hairpin. Además, se ha visto que los espectros de NOE muestran una gran interacción entre las Ph6-Phe11 (mediante una interacción *edge to face*) y los residuos Trp8 y Lys9 (ver figura 6.7).

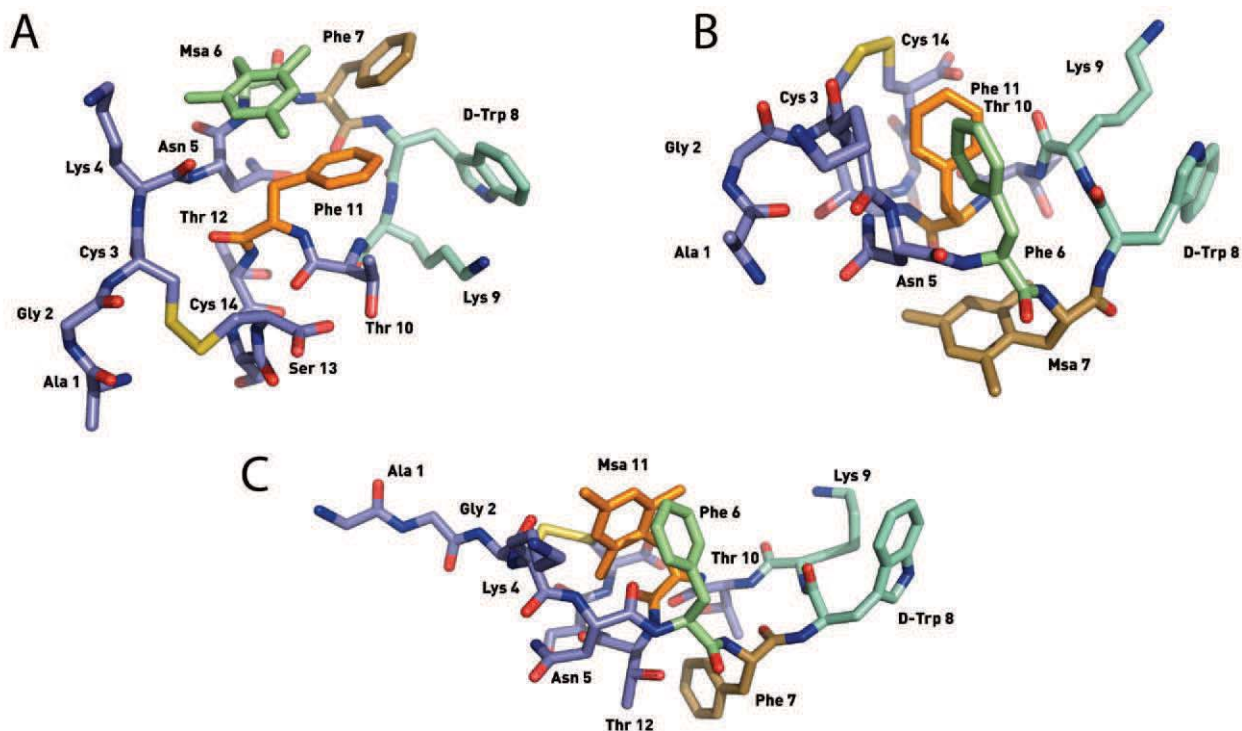


Figura 6.7. Estructuras de los conformeros de más baja energía de los péptidos [L-Msa6, D-Trp8]-SOM 3 (figura A), [L-Msa7, D-Trp8]-SOM 5 (figura B), [L-Msa11, D-Trp8]-SOM 4 (figura C).

Al mismo tiempo, también se llevaron a cabo otras modificaciones mediante diferentes combinaciones en la secuencia peptídica. La introducción de dos Msa en el esqueleto del péptido en lugar de dos Phe, no dio lugar a análogos más rígidos y, además, se obtuvieron valores de inhibición sustancialmente más bajos que los obtenidos únicamente con una Msa en la secuencia peptídica. Asimismo, la incorporación de tres Msa en lugar de las tres Phe, produce tanto una pérdida de rigidez conformacional como de interacción con los distintos receptores. En este caso, la vida media del péptido en suero aumenta considerablemente en comparación con los otros análogos estructurados con únicamente una o dos Msa en la estructura. Los análogos con L-Trp en posición 8 en lugar de D-Trp, han mostrado una menor actividad biológica y una estructura menos definida.

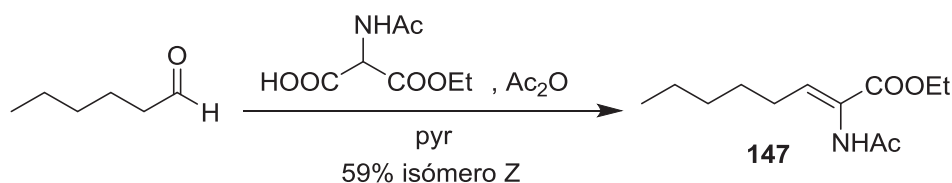
En nuestro grupo de investigación, se ha sintetizado también un carba-análogo mediante la sustitución de dos alil-glicinas en posiciones 3 y 14 en lugar de las dos cisteínas sin introducir otros cambios.^[43] El estudio por RMN del péptido, demostró no ser tan estructurado como la somatostatina a pesar de ser altamente selectivo en los receptores 1 y 5, sugiriendo que la rigidez conformacional no es un parámetro necesario para una interacción eficiente de los derivados de somatostatina con estos dos receptores.

6.3- Síntesis asimétrica del ácido 2-aminosubérico

6.3.1- Hidrogenación enantioselectiva de cadenas alifáticas con dobles enlaces con grupos coordinantes

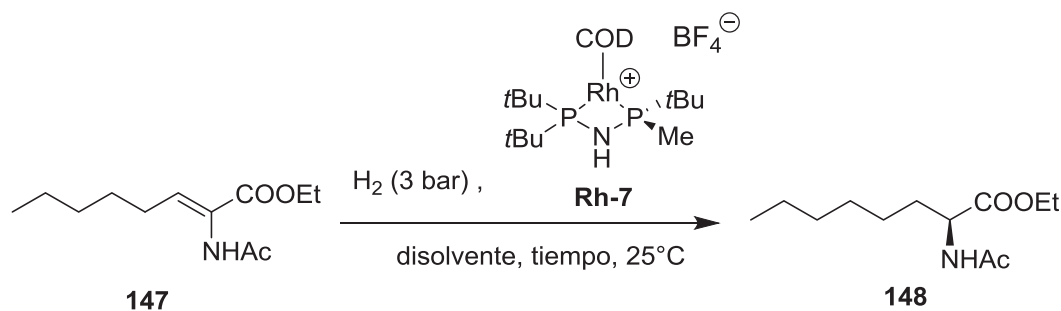
La etapa clave en la síntesis propuesta para el ácido 2-aminosubérico se basa en la hidrogenación asimétrica catalizada por un complejo de rodio (I), de sustratos alifáticos que contienen un doble enlace con grupos coordinantes. La hidrogenación de este tipo de compuestos con catalizadores de rodio (I) ha ofrecido generalmente conversiones completas y purezas ópticas elevadas.^[25]

Previamente a la síntesis de **146**, se decidió llevar a cabo una primera exploración en la hidrogenación de este tipo de dehidroaminoácidos. A partir del hexanal se sintetizó el dehidroaminoácido **147** mediante la reacción de Perkin. La reacción se efectuó en las condiciones estándar empleando anhídrido acético y piridina a temperatura ambiente tras 24 horas de reacción.^[44,45] En las reacciones de hidrogenación catalizadas por complejos de rodio (I) y rutenio (I) se ha descrito en la literatura que generalmente los isómeros *Z* ofrecen mejores ee que los correspondientes isómeros *E*.^[46-48]



Esquema 6.3. Obtención del dehidroaminoácido **147**.

El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna y se obtuvo el isómero *Z* con un 59% de rendimiento. Una vez obtenido y purificado el compuesto **147**, se estudió la reacción de hidrogenación enantioselectiva catalizada por el complejo **Rh-7**. El primer ensayo, se inició empleando metanol como disolvente con un 3% de catalizador y tras 16 horas de reacción se observó una conversión completa y un 96% ee (tabla 6.2, entrada 1). La siguiente hidrogenación, se materializó empleando, esta vez, un 1% de catalizador logrando prácticamente el mismo valor de pureza óptica (tabla 6.2, entrada 2). Paralelamente, se probaron THF y AcOEt como disolventes y se vio que únicamente en THF se obtenía una conversión completa, a pesar de una disminución en el ee. Por el contrario, el AcOEt no resultó fructífero puesto que únicamente se alcanzó un 55% de conversión (tabla 6.2, entradas 3 y 4).



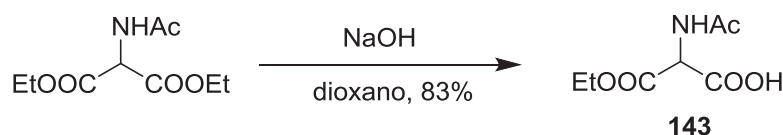
Entrada	Disolv.	Tiempo (min)	Cat. (%)	Conv. (%)	ee (%)
1	MeOH	16	3	100	96 (S)
2	MeOH	16	1	100	95 (S)
3	THF	23	1	100	78 (S)
4	AcOEt	16	3	55	n.d.

Tabla 6.2. Hidrogenación enantioselectiva del sustrato **147**.

En este primer apartado, hemos confirmado nuestra hipótesis inicial, donde el complejo **Rh-7**, también es válido para la hidrogenación enantioselectiva de este tipo de compuestos. En unas condiciones de reacción suaves, se ha conseguido obtener el producto final con elevada pureza óptica.

6.3.2- Síntesis de dehidroaminoácidos

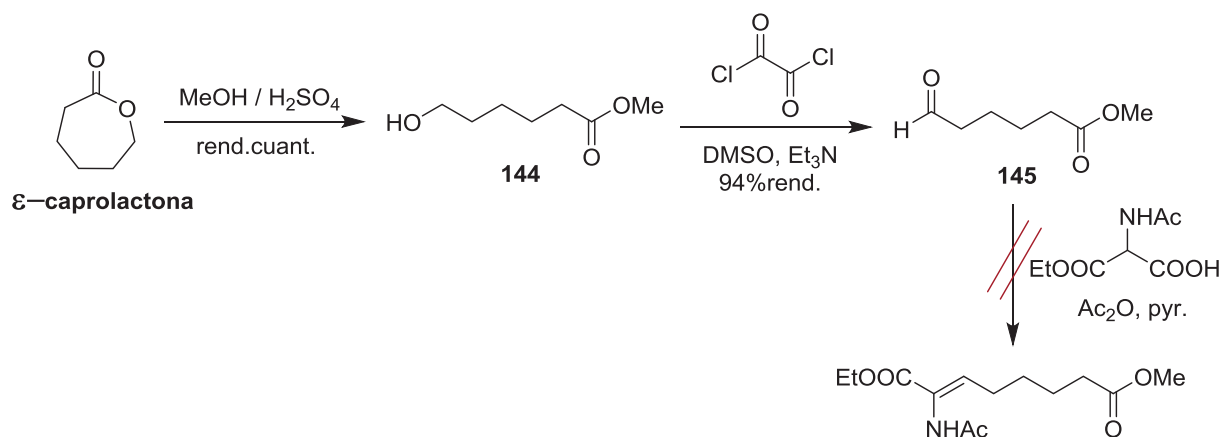
De acuerdo con el análisis retrosintético del esquema 6.1, el primer paso de la síntesis es la obtención del ácido **143**, fácilmente preparable a partir del 2-acetomidalonato de dietilo a una escala de 10 g mediante hidróxido sódico en dioxano logrando un 83% de rendimiento.



Esquema 6.4. Obtención del ácido **143**.

El siguiente paso fue la síntesis del aldehído **145** a partir de la ϵ -caprolactona (disponible comercialmente). La apertura se llevó a cabo en metanol y H_2SO_4 en 24 horas de reacción y se obtuvo el éster metílico **144** con un rendimiento cuantitativo. El aldehído **145** se efectuó mediante la oxidación de Swern y transcurrió con un rendimiento del 94%. Debido a una mayor simplicidad en el proceso de preparación, se escogió la reacción de

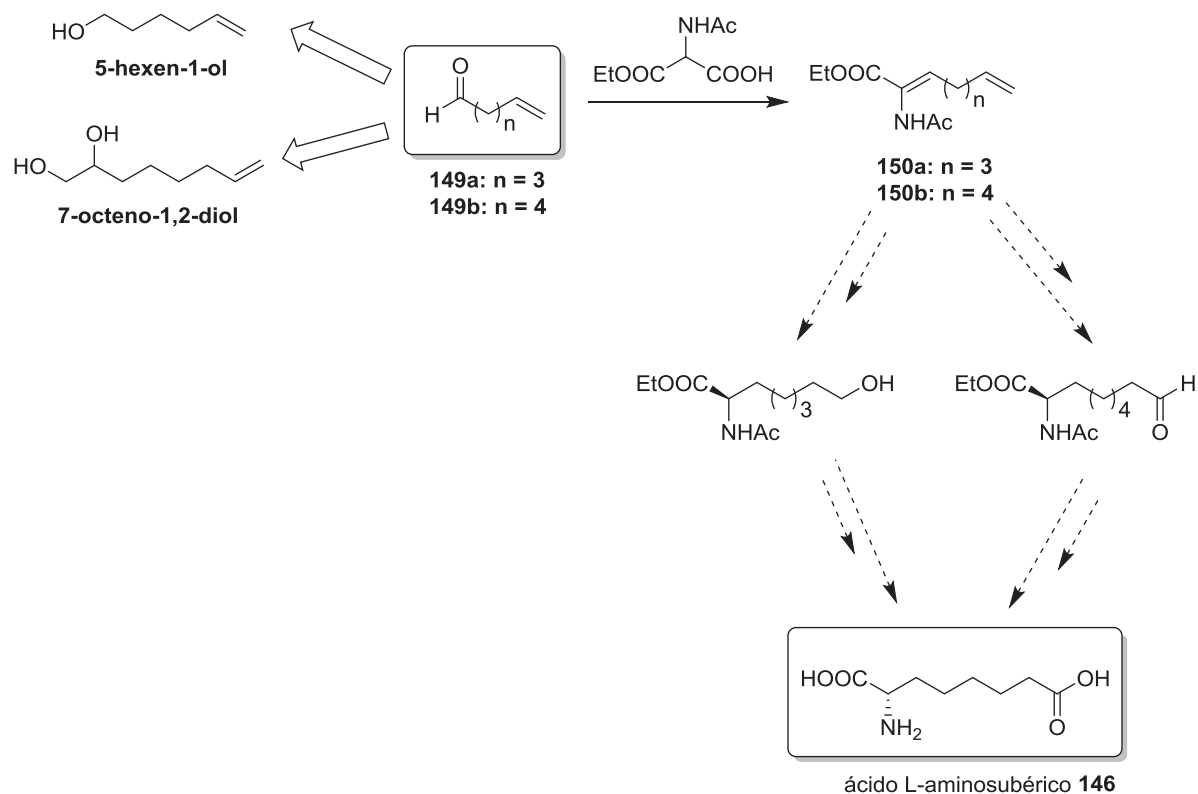
Perkin como metodología para llevar a cabo la formación del dehidroaminoácido. La reacción se llevó a cabo con el aldehído **145** sintetizado previamente, anhídrido acético y piridina en 16 horas. A pesar de calentar a 90°C, únicamente se obtuvieron trazas de material de partida así como productos de descomposición sin observar la formación del dehidroaminoácido deseado.



Esquema 6.5. Ruta sintética planteada para la síntesis de ácido 2-aminosubérico.

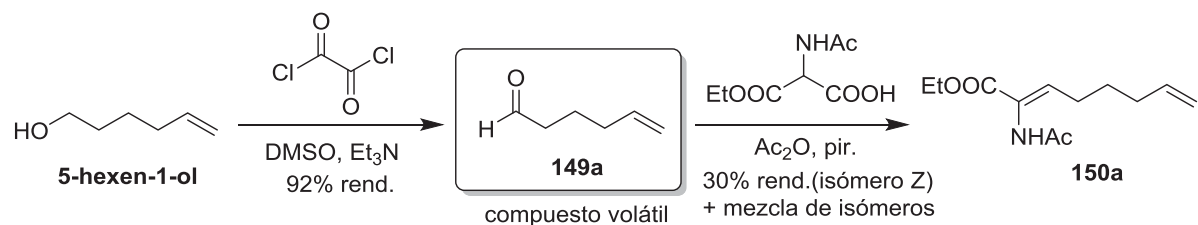
Teniendo en cuenta que la formación del compuesto **147** se efectuó con facilidad en las mismas condiciones de reacción, decidimos que la presencia de la función éster impedía la reacción. Por tanto, nos planteamos otra metodología a partir de un compuesto con una funcionalidad que nos permitiera, por un lado, modificar más adelante la secuencia sintética hasta llegar a la molécula deseada y, por otro, obtenerlo en pocas etapas a partir de productos comercialmente disponibles.

Se propuso, que los compuestos **149a** y **149b**, con un doble enlace terminal, podrían ser productos de partida interesantes para llevar a cabo la síntesis del ácido 2-aminosubérico (ver esquema 6.6). Ambos productos, podían ser obtenidos a partir de productos comercialmente disponibles, económicos y en sólo una etapa química. Una vez obtenidos los dehidroaminoácidos **149a** y **149b**, se podrían preparar los compuestos **150a** y **150b** mediante la reacción de Perkin. A partir de este punto, la síntesis del ácido 2-aminosubérico se realizaría mediante la hidrogenación asimétrica con el complejo **Rh-7**, una hidrobromación oxidativa antimarkovnikov o, con un tratamiento con NMO y OsO₄ y una posterior ruptura oxidativa con NaIO₄. Los compuestos resultantes podrían ser transformados mediante un intercambio de grupos funcionales en pocas etapas de reacción en el ácido 2-aminosubérico final deseado.



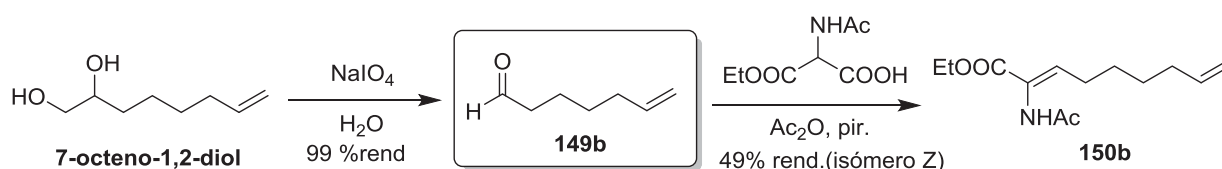
Esquema 6.6. Esquema retrosintético planteado para el ácido 2-aminosubérico **146**.

Las dos rutas sintéticas planteadas en el esquema 6.6, se empezaron paralelamente para comparar qué metodología ofrecía los rendimientos de reacción más elevados. La síntesis del compuesto **149a** se realizó mediante la reacción de Swern, con cloruro de oxalilo y DMSO en Et₃N a partir del 5-hexen-1-ol (disponible comercialmente) obteniendo un rendimiento del 92%. Al ser un compuesto volátil, se procedió rápidamente a la reacción de Perkin en las mismas condiciones empleadas anteriormente y se obtuvo, en este caso, el producto final deseado **150a** con un 30% del isómero Z después de una purificación por columna (ver esquema 6.7).



Esquema 6.7. Síntesis del dehidroaminoácido **150a**.

La ruta sintética b se empezó con la ruptura oxidativa del 7-octeno-1,2-diol disponible comercialmente para formar el aldehído **149b** con un rendimiento cuantitativo (ver esquema 6.8). Posteriormente se realizó la reacción de Perkin y se obtuvo, en este caso, un 49% de rendimiento del isómero Z (**150b**). A pesar de que la reacción de Perkin es selectiva dando lugar únicamente al isómero Z, se necesitó de una purificación por columna ya que se detectó isómero E.

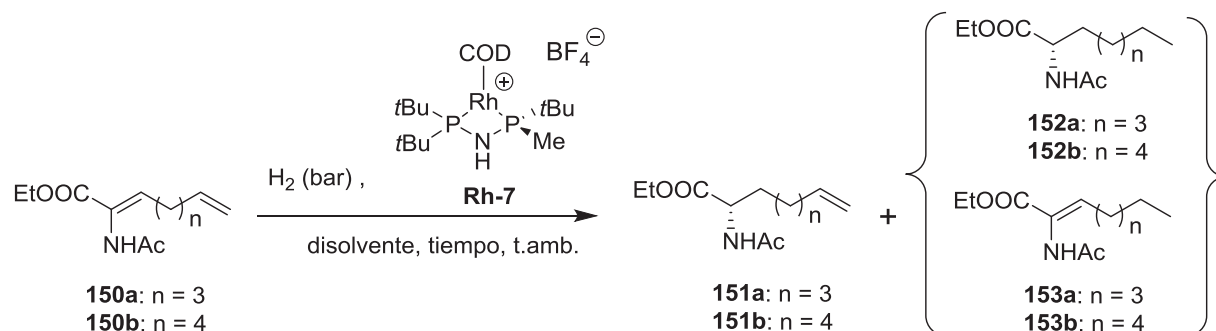


Esquema 6.8. Obtención del dehidroaminoácido **150b**.

En resumen, los dehidroaminoácidos **150a-150b** fueron obtenidos en, únicamente, dos pasos de síntesis a partir de productos económicos y asequibles comercialmente. Ambos procedimientos fueron llevados a cabo a una escala de 10 g.

6.3.3- Hidrogenación de los dehidroaminoácidos **150a-150b**

La hidrogenación del compuesto **150a** se llevó a cabo en metanol, a 20 bares de presión y a temperatura ambiente (tabla 6.3, entrada 1). Sorprendentemente, no se obtuvo el compuesto **151a** esperado, sino, el compuesto **152a**, con ambos dobles enlaces hidrogenados. Se pensó que este producto, tanto indeseado como inesperado, era fruto de la elevada presión aplicada al dehidroaminoácido correspondiente. Por ese motivo, se redujo la presión hasta 5 bares y se realizaron dos nuevas pruebas a temperatura ambiente y a 65°C respectivamente (tabla 6.3, entradas 2 y 3). De nuevo, en ambos casos se apreció el producto **152a** juntamente con el material de partida.



Entrada	Sustrato	Disolv.	H ₂ (bar)	Tiempo (bar)	Cat.	Prod.	ee (%)
1	150a	MeOH	20	16	Rh-7 (3%)	152a	n.d.
2		MeOH	5	24	Rh-7 (3%)	152a	n.d.
3		MeOH	5*	24	Rh-7 (3%)	152a	n.d.
4		MeOH	5	24	Rh-7 (1%)	152a	n.d.
5	150b	MeOH	4	18	Rh-7 (3%)	152b	92
6		EtOH	4	20	Rh-7 (3%)	152b	91
7		MeOH	4	18	** (3%)	152b	99.5
8		MeOH	2	4	** (1%)	152b y 153b	95***
9		MeOH	2	2	Rh-7 (1%)	152b y 153b	94***
10		THF	2	2	Rh-7 (1%)	152b y 153b	92***

*: Reacción llevada a cabo a 65°C.

** : La reacción se llevó a cabo con el catalizador Rh[(S,S)-EtDuPHOS(COD)]OTf.

***: El ee corresponde al producto 152b.

Tabla 6.3. Hidrogenación de los dehidroaminoácidos **150a** y **150b**.

Teniendo en cuenta que las reacciones citadas en la literatura para este tipo de sustratos estaban realizadas con cargas de catalizador muy bajas, se llevó a cabo la reacción con un 1% de catalizador obteniendo una vez más el compuesto **152a** (tabla 6.3, entrada 4). Paralelamente, se llevó a cabo la hidrogenación del compuesto **150b**, a 4 bares de presión, en metanol y en 18 horas de reacción (tabla 6.3, entrada 5). En estas condiciones de reacción se obtuvo el compuesto **152b** con un 92% ee, del mismo modo que había sucedido en el caso del dehidroaminoácido **150a**. Llegado este punto y, al no obtener el producto deseado, se decidió emplear etanol como disolvente puesto que se había utilizado previamente en la hidrogenación de este tipo de sustratos con dobles enlaces terminales.^[44] A pesar del cambio de disolvente, se obtuvo de nuevo el compuesto **152b** con

un 91% de pureza óptica (tabla 6.3, entrada 6). Sorprendentemente, todas las pruebas efectuadas conducían al compuesto totalmente hidrogenado de un modo altamente selectivo. Las difosfinas empleadas en la literatura para la hidrogenación de estos compuestos presentan una simetría C_2 y, este hecho, nos incitó a pensar en otro catalizador para llevar a cabo la reacción. Revisando ejemplos en la bibliografía, se hidrogenó el compuesto **150b** empleando $Rh[(S,S)\text{-EtDuPHOS}]\text{BF}_4$, en metanol y tras 18 horas de reacción (tabla 6.3, entrada 7) pero, una vez más, no fue posible sintetizar el compuesto **151b** esperado y, en su lugar, se obtuvo el compuesto **152b** con una pureza óptica del 99.5% (tabla 6.3, entrada 7). La reacción se repitió en las mismas condiciones pero empleando un tiempo de reacción más corto y, en este caso, se observaron los productos **152b** y **153b** (tabla 6.3, entrada 8).

Contrariamente a los resultados previos publicados en la literatura, por primera vez, observamos la formación de **153b**, fruto de la hidrogenación del doble enlace terminal en primera instancia, en lugar de la hidrogenación del doble enlace con grupos coordinantes. Es conocido que la hidrogenación asimétrica catalizada por complejos de rodio (I), necesita de grupos coordinantes para llevar a cabo la coordinación del sustrato. Las dos últimas pruebas realizadas a 2 bares de presión en un menor tiempo de reacción empleando metanol y THF como disolventes, también dieron lugar a mezclas de productos **152b-153b** (tabla 6.3, entradas 9 y 10). A raíz de estos experimentos, comprobamos que el tiempo de reacción y la carga del catalizador eran dos parámetros fundamentales para llevar a cabo la reacción. A pesar de eso, en la reacción continuaba produciéndose la sobrerreducción del sustrato.

Con la finalidad de cerciorarnos del transcurso de la reacción, se llevó a cabo un ensayo con un 1% de catalizador **Rh-7**, en un reactor a presión con un flujo continuo de hidrógeno y, se sacó una pequeña fracción vía jeringa cada 20 minutos analizando las muestras por CCF y $^1\text{H-RMN}$. En la figura 6.8, se puede apreciar como a medida que transcurre la reacción, disminuye la intensidad de los protones correspondientes al doble enlace terminal; en lugar de reducir, en primera instancia, el protón correspondiente al doble enlace con grupos polares adyacentes.

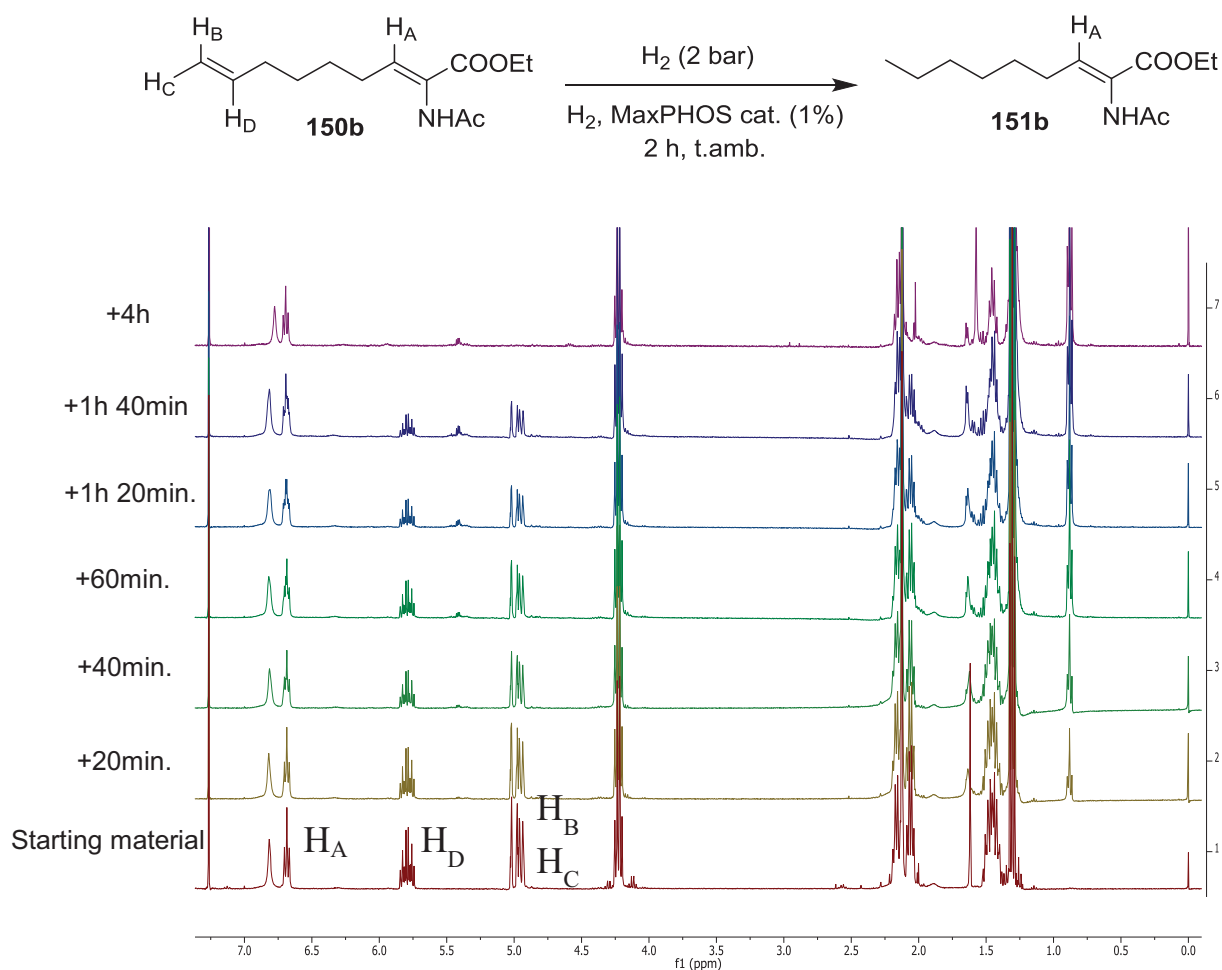


Figura 6.8. Hidrogenación del dehidroaminoácido **150b** analizado por $^1\text{H-NMR}$ cada 20 min.

Después de realizar una extensiva exploración de las condiciones de reacción y no obtener los productos finales **151a** y **151b**, nos pusimos en contacto con la doctora Anne-Marie Faucher del departamento de química en la empresa Boehringer Ingelheim (Canadá). Su grupo de investigación se encargó de llevar a cabo una síntesis del compuesto BILN 2061 y HCV NS3^[44], dos inhibidores de proteasas con efectos antivirales. La síntesis de estos compuestos, requería de la hidrogenación de este tipo de sustratos. La Dra. Faucher nos indicó que en su laboratorio también se había observado sobrerreducción, la cual se debía a la contaminación del equipo con restos de paladio. Para evitar dicha contaminación tuvieron que cambiar toda la instalación y material empleado en la reacción por un sistema nuevo. A raíz de este cambio, obtuvieron el compuesto final deseado.

Decidimos proceder del mismo modo, utilizando un reactor, agitador y conexiones nuevas para llevar a cabo la reacción. La hidrogenación se siguió del mismo modo que en la figura 6.9 y, en este caso, sí se observó la desaparición de la señal correspondiente al protón HA adjunto a los grupos polares coordinantes.

Ante los dos últimos experimentos realizados, se dedujo que las pequeñas impurezas no visibles contenidas en el núcleo magnético y el reactor a presión, son suficientes para catalizar la reacción del doble enlace terminal de un modo rápido y eficaz. Esta reacción tendría lugar previamente a la coordinación del complejo de rodio (I) al doble enlace con grupos coordinantes.

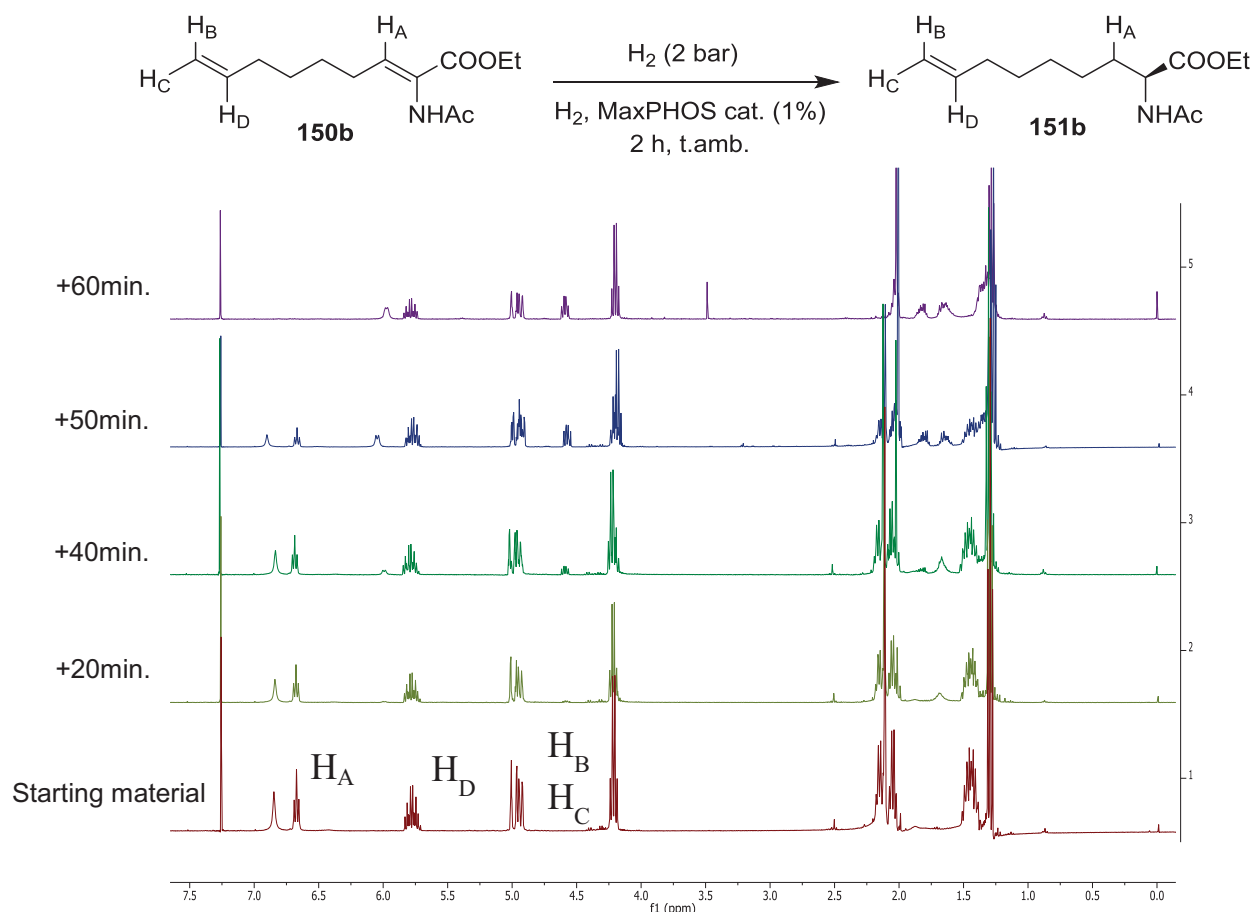
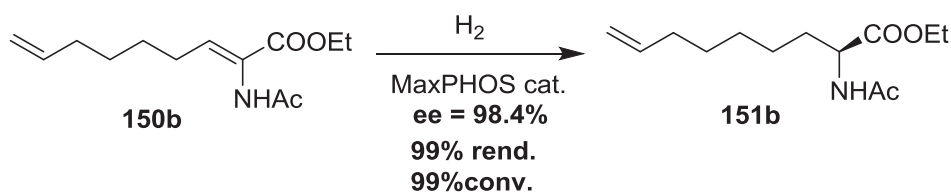


Figura 6.9. Hidrogenación del dehidroaminoácido **150b** analizado por ^1H -RMN.

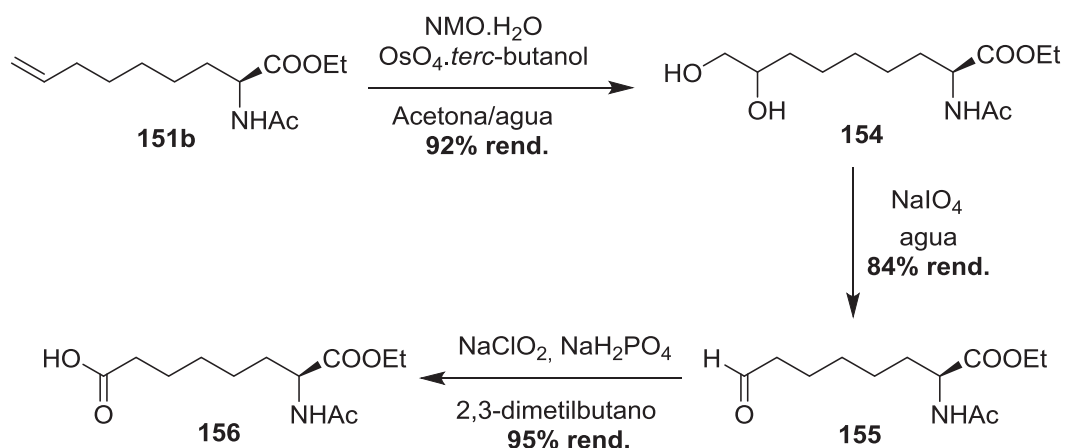
La reacción se llevó a cabo a una escala de un gramo con un 1% de catalizador utilizando metanol como disolvente. La reacción transcurrió a una velocidad muy elevada y es clave detenerla justo en el instante que el doble enlace contiguo a los grupo coordinantes se ha hidrogenado, puesto que la hidrogenación del doble enlace terminal es inminente. Para tratar de ralentizar la reacción, también es muy importante llevar a cabo la reacción con cargas bajas de catalizador no superiores al 1%. En definitiva, se efectuó la reacción en 50 minutos utilizando metanol como disolvente y obteniendo una conversión completa y una pureza óptica del 98.4% (ver esquema 6.9).



Esquema 6.9. Hidrogenación enantioselectiva del dehidroaminoácido **150b**.

6.3.4- Optimización de la ruta sintética

El primer paso para formar el ácido carboxílico a partir de un doble enlace, fue sintetizar el diol **154** con NMO·H₂O y OsO₄, empleando una mezcla de acetona/agua como disolventes y, obteniendo un rendimiento del 92% (ver esquema 6.10). Posteriormente, se prosiguió con una ruptura oxidativa del diol **154** con NaIO₄ en agua dando lugar al aldehído **155** con un 84% de rendimiento.

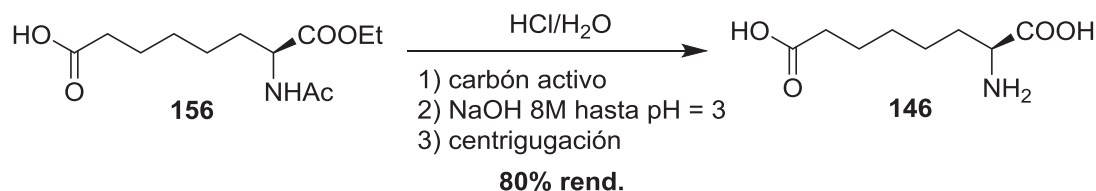


Esquema 6.10. Síntesis del ácido **156**.

La formación del ácido **156**, se efectuó en unas condiciones típicas de oxidación partiendo del aldehído **155**, con NaClO₂ y NaH₂PO₄ obteniendo un 95% de rendimiento. Cabe mencionar, que no fue necesario llevar a cabo una purificación por columna en estos tres pasos de síntesis puesto que los crudos de reacción fueron obtenidos con elevada pureza química.

El último paso de la ruta sintética, consistió en eliminar los grupos protectores del éster etílico y de la acetamida mediante una hidrólisis ácida. La reacción se llevó a cabo con HCl/H₂O calentando a reflujo a 100°C durante 7 horas y, pasado este tiempo, la solución adquirió un color negro. Debido al color generado durante el transcurso de la hidrólisis, resultó necesario tratar la reacción con carbón activo y filtrar la solución sobre celite para eliminar las impurezas generadas. Seguidamente, se añadió hidróxido sódico hasta llegar al punto isoeléctrico (pH = 3) donde precipitó el aminoácido **146** como un sólido blanco. Dado

que dicho compuesto presentaba una textura muy fina, no se pudo aislar el producto con un rendimiento elevado mediante placa filtrante. Por el contrario, a través de una centrifugación, se pudo decantar la solución y obtener el producto final como un sólido fino blanquinoso (ver esquema 6.11).



Esquema 6.11. Síntesis del ácido 2-aminosubérico **146**.

En definitiva, se ha logrado el primer objetivo del presente capítulo al sintetizar el ácido 2-aminosubérico **146** en 7 etapas de reacción, con un rendimiento total del 28%. Además, se ha conseguido mejorar la metodología empleada actualmente para sintetizar dicho aminoácido, con un número menor de etapas, aumentando el rendimiento de ellas y sin la necesidad de llevar a cabo una purificación de cada uno de los intermedios. Otro aspecto a tener en cuenta, reside en los productos empleados, los cuales resultan económicos y fácilmente asequibles comercialmente. Cabe mencionar, que dicho proceso químico se ha llevado a cabo a una escala de 5 g obteniendo, del mismo modo, rendimientos elevados y cumpliendo otro de los objetivos del presente capítulo al escalar la ruta sintética a una escala multigramo.

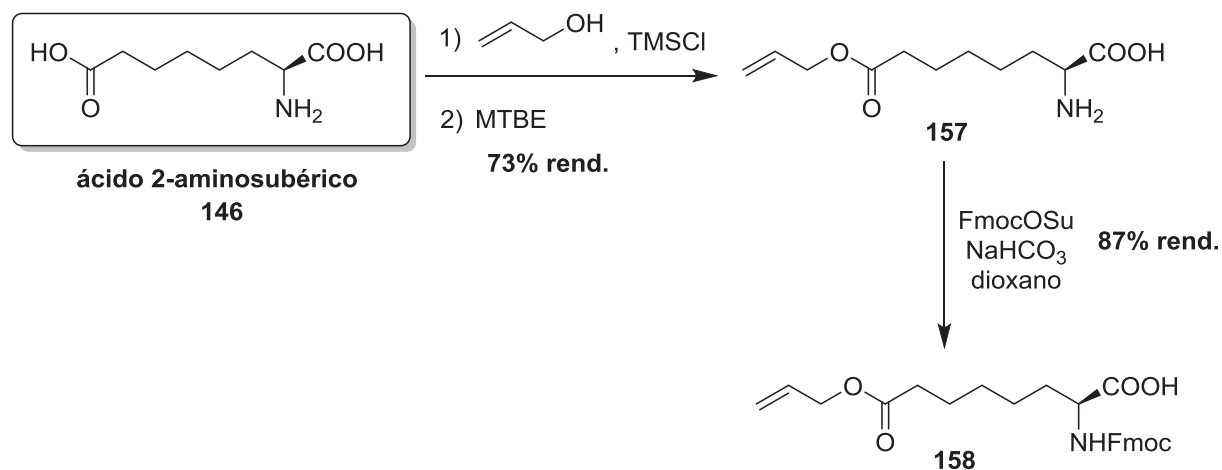
Sin embargo, existe algún punto todavía mejorable en la síntesis descrita. La obtención del dehidroaminoácido requiere probablemente de un rendimiento más elevado y más selectivo en cuanto a la formación del isómero *Z*. Además, a pesar de la selectividad total descrita en la literatura, en nuestro caso hemos observado la formación del isómero *E*. En este sentido, resultaría interesante aislar dicho isómero, y explorar la hidrogenación enantioselectiva para analizar la quiralidad del producto final hidrogenado así como su pureza óptica. Una elevada pureza óptica obteniendo el mismo enantiómero, permitiría llevar a cabo la hidrogenación de ambos isómeros sin realizar una separación previa.

6.3.5- Derivación del ácido 2-aminosubérico para su uso en química de péptidos

En primer lugar, se procedió con la protección del ácido carboxílico terminal más alejado del grupo amino. La reacción se llevó a cabo en unas condiciones optimizadas empleando TMSCl como grupo quelante entre el ácido carboxílico y la amina primaria

adyacente y, facilitando de este modo, la interacción del alcohol alílico con el ácido carboxílico libre.

En segundo lugar, se llevó a cabo la protección de la amina con el grupo Fmoc mediante las condiciones estándar dando lugar al ácido (*R*)-2-N-Fmoc-8-aliloxi-8-oxooctanoico **158** con un 87% de rendimiento.



Esquema 6.12. Síntesis del ácido 2-aminosubérico protegido Fmoc-L-Asu(alil) **158**.

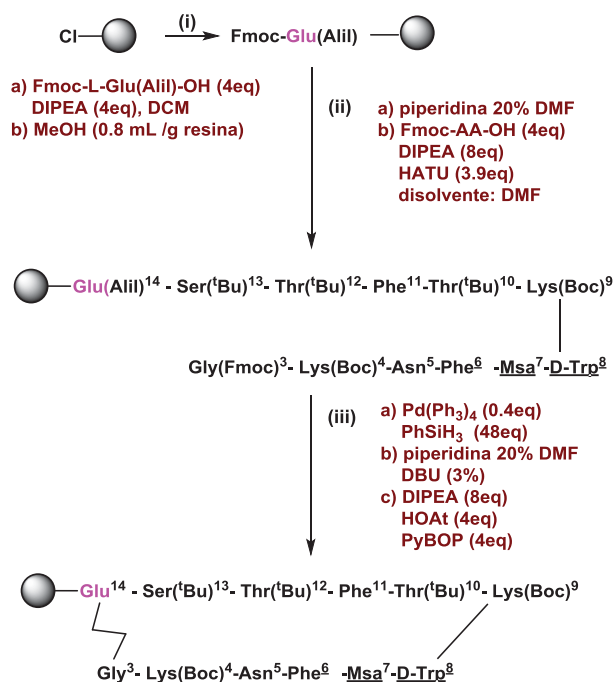
Siguiendo esta metodología se obtuvo el enantiómero Fmoc-L-Asu(alil) **158**, a escala multigramo para su posterior incorporación en péptidos. La pureza óptica de los enantiómeros fue determinada por HPLC (CHIRALPAK-IA), observando un exceso enantiomérico > 99%.

6.4- Síntesis de péptidos

6.4.1- Síntesis de los análogos [L-Msa5,D-Trp6,L-Glu12(1,12)]-SOM12, 159 y [L-Msa5,D-Trp6,L-Asu12(1,12)]-SOM12, 160

La síntesis de los análogos se llevó a cabo utilizando la estrategia Fmoc/^tBu, siguiendo el esquema sintético 6.13 y empleando la resina 2-Cl-Trt (1.60 mmol/g). Para evitar problemas de oligomerización a la hora de ciclar en fase sólida y tener un efecto de pseudodilución y también con el fin de mejorar la calidad del crudo, se decidió disminuir la funcionalidad de la resina hasta 0.4 mmol/g. Con este objetivo, se llevó a cabo el anclaje del primer aminoácido, Fmoc-L-Glu(alil)-OH, empleando 4 equiv. de DIPEA. La reacción se dejó en agitación durante 45 minutos y, posteriormente, se capó con metanol los grupos libres de la resina. Así, obtuvimos una funcionalidad de 0.275 mmol/g resina, ligeramente más baja del valor esperado.

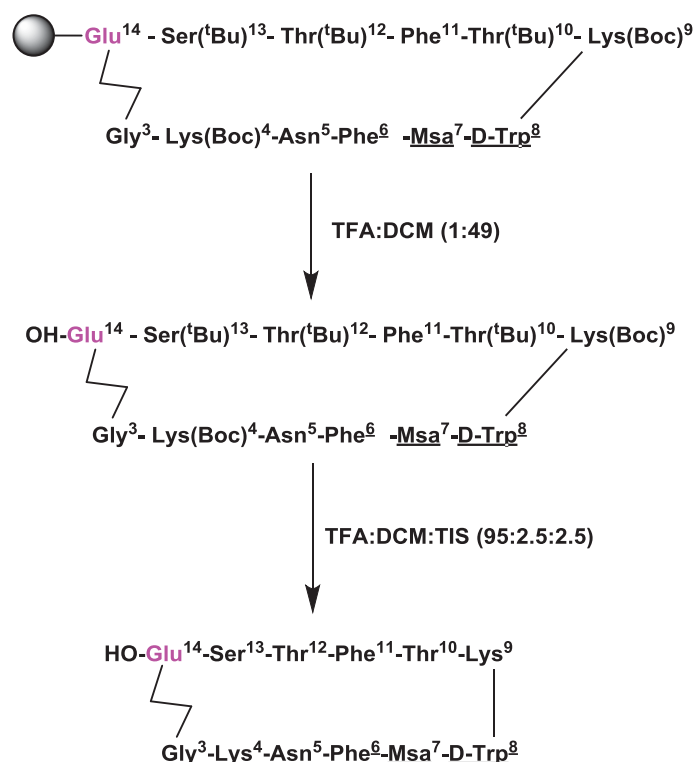
Una vez eliminado el grupo protector Fmoc, se realizó la introducción de los siguientes aminoácidos, Fmoc-L-Ser(^tBu)-OH, Fmoc-L-Thr(^tBu)-OH, Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Thr(^tBu)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-D-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Msa-OH, Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Asn-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH y Fmoc-L-Gly-OH de manera secuencial, utilizando condiciones estándar de SPPS con HATU como agente acoplante. La monitorización de las etapas de la secuencia sintética se hizo mediante el test de Kaiser^[49] de las resinas.



Esquema 6.13. Síntesis en fase sólida y ciclación sobre resina de los análogos de somatostatina con Fmoc-L-Glu.

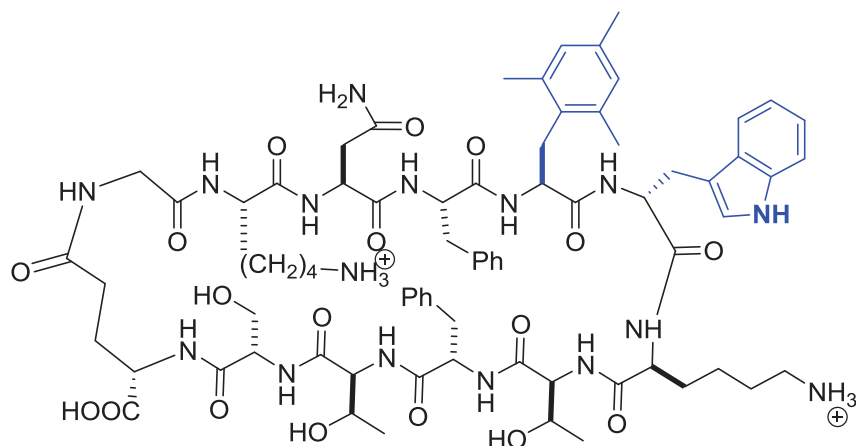
La primera eliminación que se efectuó fue la del grupo alilo puesto que si se eliminaba primero el grupo Fmoc, del extremo *N*-terminal podría conducir a reacciones secundarias cuando se eliminara posteriormente el alilo. La reacción se efectuó en fase sólida utilizando Pd(PPh₃)₄ en presencia de PhSiH₃ y DMF durante 30 minutos., repitiendo el proceso tres veces. A continuación, se llevó a cabo la eliminación del grupo Fmoc mediante piperidina-DMF (20:80) empleando el protocolo descrito en la tabla 8.8.3 (parte experimental). El acoplamiento final que permitía cerrar el análogo peptídico, se llevó a cabo con PyBOP, HOAt y DIPEA durante 2 horas de reacción acorde con un procedimiento publicado en la literatura.^[50]

Una vez formado el péptido cíclico, se efectuó la escisión del péptido de la resina mediante un tratamiento en condiciones ligeramente ácidas (tabla 8.8.6, parte experimental) con la mezcla TFA:DCM (1:49) y, de esta forma, se mantuvieron anclados todos los grupos protectores de las cadenas laterales. Seguidamente, se realizó la desprotección de las cadenas laterales mediante el tratamiento con una mezcla ácida de TFA:DCM:TIS (tabla 8.8.7, parte experimental).

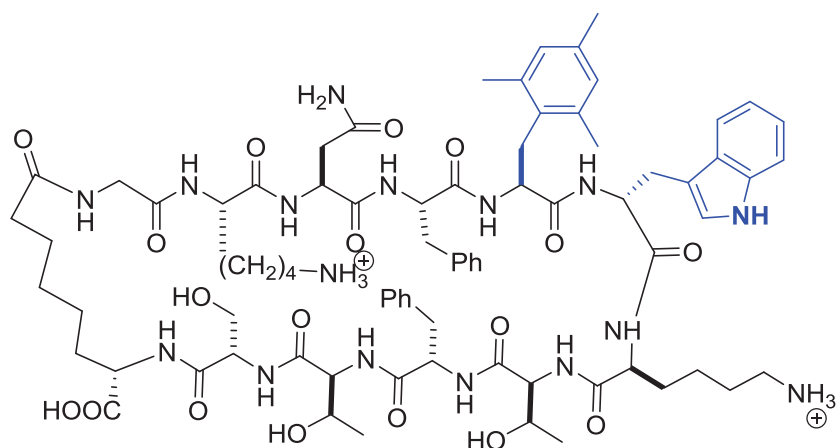


Esquema 6.14. Escisión y desprotección de las cadenas laterales del péptido 159.

La síntesis del análogo **160** se llevó a cabo empleando la misma estrategia que para el péptido **159**.



[L-Msa5,D-Trp6,L-Glu12(1,12)]-SOM12, **159**



[L-Msa5,D-Trp6,L-Asu12(1,12)]-SOM12, **160**

Figura 6.10. Estructura de los análogos **159** y **160**.

Los crudos obtenidos se analizaron por cromatografía líquida de alta eficacia en fase reversa (RP-HPLC) y espectroscopía de masas por *electrospray* (EM-ES).

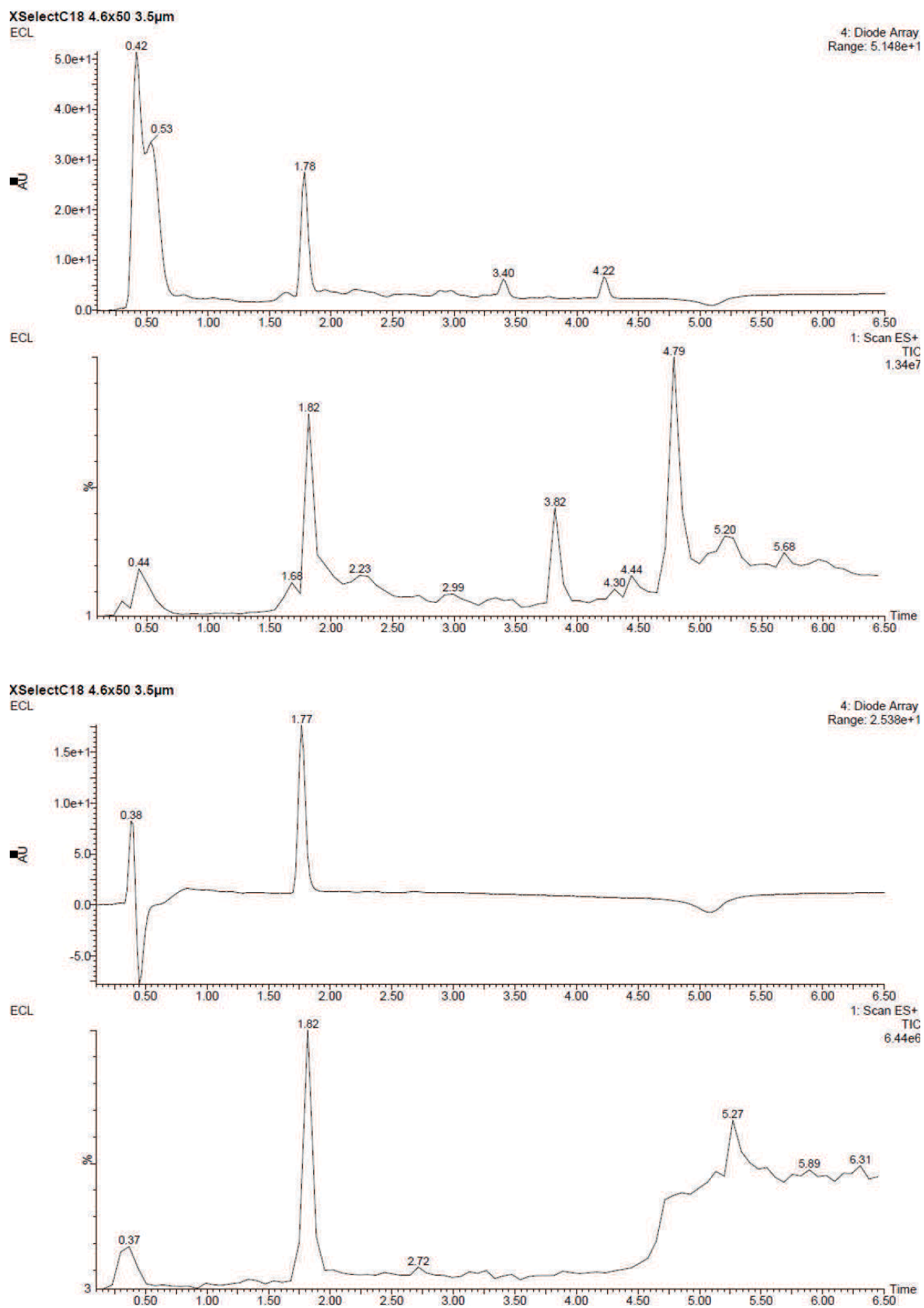


Figura 6.11. HPLC-Masas de los análogos [L-Msa5,D-Trp6,L-Glu12(1,12)]-SOM12 **159** y [L-Msa5,D-Trp6,L-Asu12(1,12)]-SOM12, **160**.

6.4.2- Análisis de los análogos de Somatostatina por RMN

El péptido **159** se disolvió en las condiciones descritas para el resto de análogos en agua deuterada y un buffer con tampón fosfato a pH= 6.5 y a una concentración de 100 mM. A pesar de probar en distintas concentraciones, no se obtuvo una solubilidad total del péptido debido a una tendencia a gelificar en el mismo tubo de RMN. Sin embargo, se pudieron llevar a cabo los experimentos de resonancia magnética nuclear. Por el contrario, el péptido **160**, se probó en las mismas condiciones pero no fue posible solubilizar el péptido, aún añadiendo un 10% de DMSO. Comparando sus dos estructuras, parece indicar que los tres metilenos de diferencia que existen entre ambos péptidos son la causa de dicho comportamiento. El hecho de añadir cadenas alifáticas sin grupos polares, contribuye a una mayor lipofilia y de este modo influye negativamente a la hora de la solubilización del péptido.

Por lo tanto, se han llevado a cabo estudios de resonancia magnética nuclear mediante experimentos homonucleares mono y bidimensionales del análogo **159** y, se han comparado, con la Somatostatina natural y los análogos [Msa7]-SOM **2** y [Msa7,D-Trp8]-SOM **5** realizados previamente en el grupo de investigación (ver figura 6.12). Los compuestos fueron analizados en un espectrómetro BRUKER 600 mediante experimentos de ¹H-RMN, NOESY y TOCSY. El volumen de los picos asignados se integró y se transformó en distancias para generar la lista de restricciones experimentales para el cálculo. El conjunto de cálculos (100 estructuras cada uno) se llevó a cabo hasta la mejor coincidencia entre las asignaciones y las estructuras finales obtenidas.

Tal y como se puede observar en la figura 6.12, en el NOESY de los análogos [Msa7]-SOM **2** y [Msa7,D-Trp8]-SOM **5**, se aprecian un número mayor de señales de NOE en comparación con la hormona natural (figura 6.12, parte inferior izquierda). Por el contrario, los espectros de la somatostatina y el análogo [Allyl-Gly(3,14)]-SOM **49** (figura 16, parte inferior derecha), presentan un patrón similar con un número menor de señales sugiriendo que ambos péptidos adoptan conformaciones similares en disolución. Analizando las señales observadas, se pudieron caracterizar distintos NOE's entre distintos residuos en la zona del farmacóforo (Phe⁷, Trp⁸, Lys⁹ y Thr¹⁰, según la nomenclatura de la somatostatina) indicando la presencia del β -turn. A raíz de estos experimentos analizando la intensidad de las señales, se concluyó que la sustitución del puente disulfuro por doble enlace C-C aumentaba la flexibilidad del análogo **49** en comparación con la hormona natural.

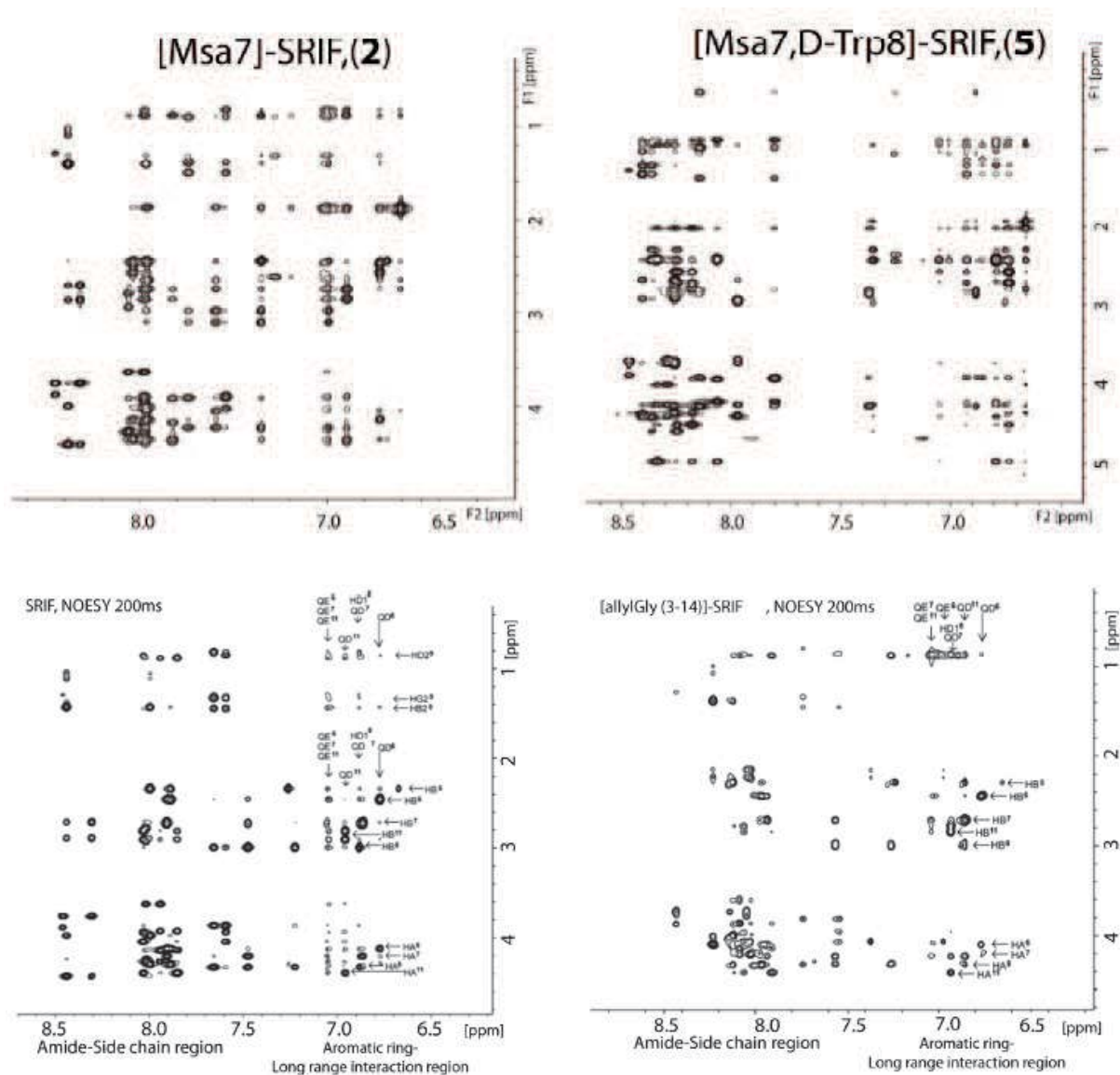


Figura 6.12. NOESY (600 MHz, D₂O, 200 ms) de la región de interacción de los protones aromáticos de [L-Msa7]-SOM (**2**) (arriba a la izquierda), [L-Msa7-D-Trp8]-SOM (**5**) (arriba a la derecha), hormona natural (parte inferior izquierda) y el [Allyl-Gly(3,14)]-SOM (**49**) (parte inferior derecha). La información de RMN se adquirió a 285 K, empleando trifluoroacetato como contra-anión a pH 1.5.

De los experimentos de NOE con el péptido sintetizado **159** (ver figura 6.13), se puede concluir que tanto la sustitución del L-Trp en la posición 8 por el D-Trp (según la nomenclatura de la somatostatina), como la sustitución de Phe en posición 7 por Msa (misma nomenclatura) y, la sustitución de las cisteínas en las posiciones 3 y 14 por el L-Glu y por una glicina se traduce en una pérdida de la rigidez conformacional del análogo **159** respecto al análogo [Msa7-D-Trp8]-SOM (**5**) (ver figura 6.13).

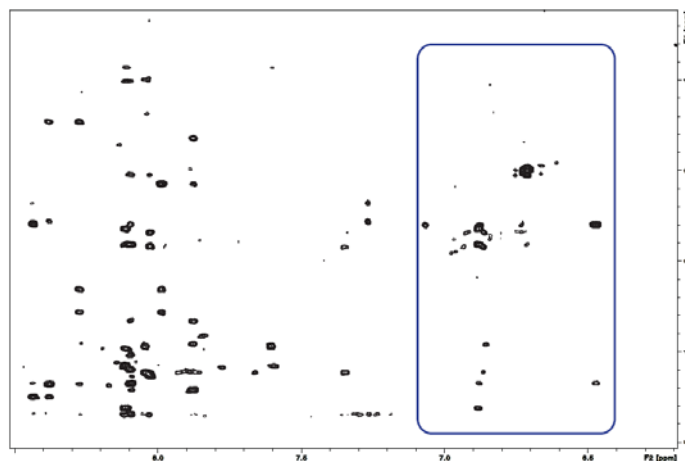


Figura 6.13. NOESY (600 MHz, D₂O, 200 ms) de la región de interacción de los protones aromáticos de **159**. La información de RMN se adquirió a 285 K, empleando trifluoroacetato como contra-anión a pH 1.5.

En el caso del análogo **159**, únicamente se observa una señal de NOESY de baja intensidad entre el protón HE1 del Trp y el protón HB2 7 (Lys7). Además de esta leve interacción, se observan otros NOE's entre las cadenas laterales del Trp y las cadenas laterales de la Lys (ver figura 6.13). Específicamente, se observan señales de NOE's entre el protón HD1 del Trp y el HA Lys así como del HD1 del Trp con el HB3 7 (Lys) y el HG (Lys). A pesar de observar menos señales en este nuevo análogo, con respecto a los análogos **2** y **5**, estas interacciones muestran cierta tendencia a la formación del β -hairpin.

Según hemos visto en nuestros estudios previos realizados en nuestro grupo de investigación, el hecho de introducir la Msa en posición 7, favorece la interacción entre las Phe6-Phe11 de un modo *edge to face* (según la nomenclatura de la somatostatina; que correspondería a los residuos Phe4-Phe9 del péptido **159**). En el análogo peptídico **159**, también observamos señales de NOE's entre estos residuos aunque de un modo mucho más débil. En la Phe9, se observan señales de NOE's para el HA 9 (Phe) con el HD 4 (Phe). Asimismo, se observan señales entre HB2 9 y HB3 9 (Phe) con el HE (4). Finalmente se observa otra señal entre los HB 4 y el HE 9 (ver figura 6.14).

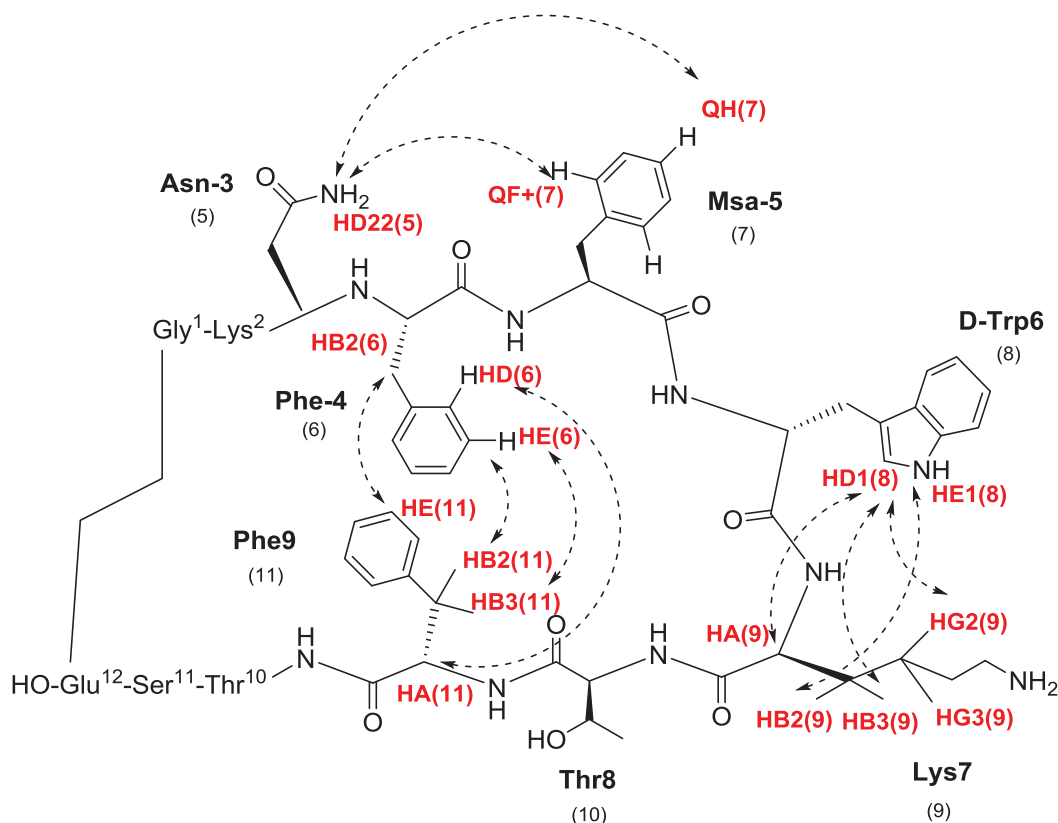


Figura 6.14. Representación de los NOE's en el análogo **159**.

Así pues, a pesar de existir cierta interacción entre el D-Trp 6 y la Lys 7 así como las Phe4-Phe9, éstas son en menor intensidad que los análogos **2** y **5**.

La pérdida parcial de estructura en el análogo **159**, podría ser debida a la distinta longitud de enlace provocada por la introducción del aminoácido glutámico. A pesar de introducir la Msa en posición 5 y el D-Trp en posición 6, no se ha conseguido obtener un péptido igual de estructurado que los análogos **2** y **5**. Según el resultado obtenido, la introducción de estos aminoácidos en posiciones 5 y 6 no es suficiente para restringir las conformaciones del péptido una vez se introduce un puente metilénico en lugar del puente disulfuro.

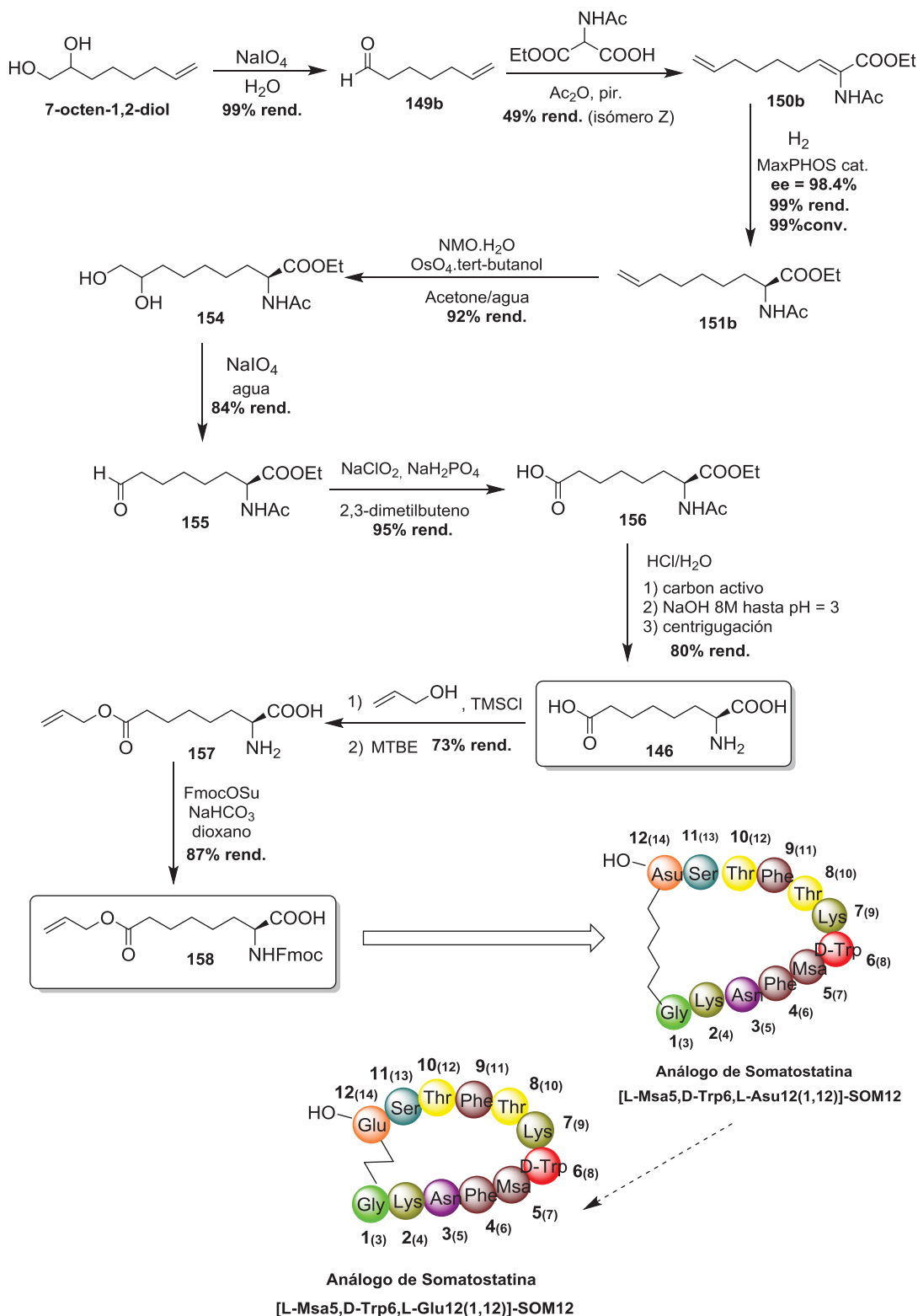
Según nuestros estudios, la rigidez conformacional está directamente relacionada con el SSTR2, puesto que los péptidos **2** y **5** estructuralmente más rígidos, ofrecen valores de inhibición más selectivos. Por el contrario, en el carba-análogo sintetizado [Allyl-Gly(3,14)]-SOM **49** también en nuestro grupo de investigación, (sin introducir Msa en posición 7 y D-Trp en posición 8) no se aprecian señales de NOE entre varios de los residuos. A pesar de no tener una estructura definida, resultó ser muy activo en los receptores SSTR1 y SSTR5.

Como conclusión, podemos decir, que los análogos **159** y **160**, son estructuralmente más similares al carba-análogo [Allyl-Gly(3,14)]-SOM **49** que a los péptidos **2** y **5**. Por otro lado, hemos visto que la pérdida de los dos primeros aminoácidos (respecto a la somatostatina y los otros análogos sintetizados en el grupo) conlleva una pérdida general de solubilidad.

Los dos péptidos sintetizados **159** y **160**, están pendientes de resultados biológicos para los receptores SSTR 1-5. En nuestro grupo de investigación se llevarán a cabo estas mediciones así como la síntesis de nuevos análogos introduciendo distintas modificaciones en la secuencia peptídica.

6.5- Resumen de la secuencia sintética

En el siguiente esquema se muestra el resumen de la secuencia sintética realizada para la síntesis del ácido 2-aminosubérico.



6.6- Conclusiones

El primer objetivo del presente capítulo, ha sido llevar a cabo una nueva síntesis del ácido 2-aminosubérico, teniendo como etapa clave la hidrogenación enantioselectiva catalizada por el complejo **Rh-7**. Se ha logrado sintetizar el ácido 2-aminosubérico en 7 etapas de reacción mediante una síntesis lineal, con un rendimiento total del 28%. Esta metodología empleada, mejora los resultados realizados en una aproximación anterior en nuestro grupo de investigación. En este sentido, la nueva ruta sintética ofrece varias ventajas respecto a la aproximación previa. En primer lugar, se ha conseguido llegar al producto final con un número menor de etapas y aumentando el rendimiento total de la síntesis. En segundo lugar, de las seis etapas de reacción, únicamente una, la formación del dehidroaminoácido mediante la reacción de Perkin, requiere el uso de purificación mediante cromatografía en columna. En tercer lugar, los productos empleados resultan económicos y fácilmente asequibles comercialmente y, finalmente, en cuarto lugar, la hidrogenación enantioselectiva catalizada por el complejo **Rh-7**, permite obtener el producto requerido con la quiralidad deseada con una pureza óptica del 99%.

Otro de los objetivos del presente capítulo, residía en llevar a cabo un proceso químico escalable de una forma sencilla y eficaz. En nuestro laboratorio, pudimos realizar la síntesis a una escala de 5 gramos sin disminuir los rendimientos obtenidos a una menor escala. La hidrogenación enantioselectiva resulta clave ya que nos permite obtener el producto final deseado en tan sólo una etapa de síntesis y con elevada pureza óptica. Así, los primeros objetivos se han desarrollado con éxito.

El tercer objetivo del presente capítulo, consistió en sintetizar los análogos peptídicos de somatostatina [L-Msa5,D-Trp6,L-Glu12(1,12)]-SOM12 **159** y, [L-Msa5,D-Trp6,L-Asu12(1,12)]-SOM12 **160** mediante la síntesis en fase sólida. Ambos péptidos fueron sintetizados con éxito obteniendo rendimientos del 60 y 55% respectivamente y analizados por HPLC-Masas.

El cuarto objetivo consistió en analizar por RMN monodimensional mediante experimentos de TOCSY y NOESY, ambos péptidos así como discutir en detalle la estructura adoptada por ambos. Únicamente fue posible analizar el análogo **159**, debido a la baja solubilidad del péptido **160**. El análogo **159** presenta una estructura poco definida ya que no se observan los NOE's necesarios entre las Phe4-Phe9 y los correspondientes entre el Trp6-Lys7.

6.7- Referencias

- [1] K. Jost, J. Rudinger, *Chem. Commun. (Camb)*. **1967**, 32, 1229–1241.
- [2] K. Jost, F. Sorm, *Chem. Commun. (Camb)*. **1971**, 36, 234–245.
- [3] S. Hase, T. Morikawa, S. Sakakibara, *Experientia* **1969**, 25, 1239–1240.
- [4] D.F. Veber; R. G. Strachan; S. J. Bergstrand; F. W. Holly; C. F. Homnick; R. Hirschmann; M. Torchiana; R. Saperstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2367–2369.
- [5] T. Morikawa, E. Munekata, S. Sakakibara, T. Noda, M. Otani, *Experientia* **1976**, 32, 1104–1106.
- [6] P. Brazeau, W. Vale, R. Burgus, N. Ling, M. Butcher, J. Rivier, R. Guillemin, *Science*. **1973**, 179, 77–79.
- [7] R. Burgus, N. Ling, M. Butcher, R. Guillemin, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1973**, 70, 684–8.
- [8] J. Epelbaum, *Prog. Neurobiol.* **1986**, 27, 63–100.
- [9] Y. Yamada, S. R. Post, K. Wang, H. S. Tager, G. I. Bell, S. Seino, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, 89, 251–5.
- [10] K. Raynor, a M. O'Carroll, H. Kong, K. Yasuda, L. C. Mahan, G. I. Bell, T. Reisine, *Mol. Pharmacol.* **1993**, 44, 385–92.
- [11] T. Reisine, G. I. Bell, *Endocr. Rev.* **1995**, 16, 427–442.
- [12] D. Hoyer, G. I. Bell, M. Berelowitz, J. Epelbaum, W. Feniuk, Y. C. Patel, A. Schonbrunn, J. E. Taylor, *Trends Pharmacol. Sci.* **1995**, 16, 86–88.
- [13] W. Bauer, U. Briner, W. Doepfner, R. Haller, R. Huguenin, P. Marbach, T. J. Petcher, J. Pless, *Life Sci.* **1982**, 31, 1133–1140.
- [14] J. Marek, V. Hána, M. Kršek, V. Justová, F. Catus, F. Thomas, *Eur. J. Endocrinol.* **1994**, 131, 20–26.
- [15] M. Pawlikowski, G. Meleń-Mucha, *Curr. Opin. Pharmacol.* **2004**, 4, 608–13.
- [16] M. Afargan, E. T. Janson, G. Gelerman, R. Rosenfeld, O. Ziv, O. Karpov, a Wolf, M. Bracha, D. Shohat, G. Liapakis, et al., *Endocrinology* **2001**, 142, 477–86.
- [17] R. Z. Cai, B. Szoke, R. Lu, D. Fu, T. W. Redding, a V Schally, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1986**, 83, 1896–900.
- [18] T. J. Gillespie, a Erenberg, S. Kim, J. Dong, J. E. Taylor, V. Hau, T. P. Davis, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, 285, 95–104.
- [19] G. Kéri, J. Erchegyi, a Horváth, I. Mező, M. Idei, T. Vántus, a Balogh, Z. Vadász, G. Bökönyi, J. Seprődi, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1996**, 93, 12513–8.
- [20] D. F. Veber, F. W. Holly, W. J. Paleveda, R. F. Nutt, S. J. Bergstrand, M. Torchiana, M. S. Glitzer, R. Saperstein, R. Hirschmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1978**, 75, 2636–40.

- [21] L. Yang, S. C. Berk, S. P. Rohrer, R. T. Mosley, L. Guo, D. J. Underwood, B. H. Arison, E. T. Birzin, E. C. Hayes, S. W. Mitra, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1998**, *95*, 10836–41.
- [22] P. Martín-Gago, M. Gomez-Caminals, R. Ramón, X. Verdaguer, P. Martín-Malpartida, E. Aragón, J. Fernández-Carneado, B. Ponsati, P. López-Ruiz, M. A. Cortes, et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 1820–5.
- [23] D. Wernic, J. Dimairo, J. Adams, *J. Org. Chem.* **1989**, *44*, 4224–4228.
- [24] P. Castejón, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1231–1238.
- [25] R. Pham, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3676–3680.
- [26] M. Knappenberg, A. Michel, A. Scarso, J. Brison, J. Zanen, K. Hallenga, P. Deschrijver, G. Van Binst, *Biochim. Biophys. Acta - Protein Struct. Mol. Enzymol.* **1982**, 229–246.
- [27] K. Hallenga, G. V. A. N. Binst, A. Michel, M. Knappenberg, *FEBS Lett.* **1980**, *119*, 47–52.
- [28] L. a Buffington, V. Garsky, J. Rivier, W. a Gibbons, *Biophys. J.* **1983**, *41*, 299–304.
- [29] A. Kaerner, K. H. Weaver, D. L. Rabenstein, *Magn. Reson. Chem.* **1996**, *34*, 587–594.
- [30] M. Brown, J. Rivier, W. Vale, *Science.* **1977**, *196*, 1467–1469.
- [31] W. Vale, J. Rivier, N. Ling, M. Brown, *Metabolism* **1978**, *27*, 1391–1401.
- [32] B. H. Hirst, B. Shaw, C. A. Meyers, D. H. Coy, *Regul. Pept.* **1980**, *1*, 97–113.
- [33] B. H. Hirst, D. H. Coy, *Regul. Pept.* **1984**, *8*, 267–271.
- [34] S. Neelamkavil, B. Arison, E. Birzin, J. Feng, K. Chen, A. Lin, F. Cheng, L. Taylor, E. R. Thornton, A. B. Smith, et al., **2005**, *8*, 4025–4030.
- [35] P. Grieco, P. Campiglia, I. Gomez-monterrey, T. Lama, E. Novellino, *Synlett* **2003**, 2216–2218.
- [36] R. F. Nutt, D. F. Veber, R. Sapersteinib, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *27*, 6539–6545.
- [37] S. Gazal, G. Gelerman, O. Ziv, O. Karpov, P. Litman, M. Bracha, M. Afargan, C. Gilon, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1665–71.
- [38] R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117–7140.
- [39] S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1900–23.
- [40] G. F. R.H. Grubbs, S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446–452.
- [41] S. J. Miller, H. E. Blackwell, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *49*, 9606–9614.
- [42] P. Martín-Gago, E. Aragón, M. Gomez-Caminals, J. Fernández-Carneado, R. Ramón, P. Martín-Malpartida, X. Verdaguer, P. López-Ruiz, B. Colás, M. A. Cortes, et al., *Molecules* **2013**, *18*, 14564–84.
- [43] P. Martín-Gago, R. Ramón, E. Aragón, J. Fernández-Carneado, P. Martín-Malpartida, X. Verdaguer, P. López-Ruiz, B. Colás, M. A. Cortes, B. Ponsati, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 103–107.

- [44] A.-M. Faucher, M. D. Bailey, P. L. Beaulieu, C. Brochu, J.-S. Duceppe, J.-M. Ferland, E. Ghio, V. Gorys, T. Halmos, S. H. Kawai, et al., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2901–4.
- [45] B. Amir-Heidari, J. Micklefield, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8950–3.
- [46] J. Chen, W. Zhang, H. Geng, W. Li, G. Hou, A. Lei, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 800–2.
- [47] M. Kitamura, Y. Hsiao, M. Ohta, M. Tsukamoto, T. Ohta, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 297–310.
- [48] R. Noyori, M. Ohta, Y. Hsiao, M. Kitamura, T. Ohta, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *6*, 7117–7119.
- [49] E. Kaiser, R. L. Colescott, C. D. Bossinger, P. I. Cook, *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595–598.
- [50] C. Torres-García, D. Pulido, M. Carceller, I. Ramos, M. Royo, E. Nicolás, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9852–8.

Conclusiones

La aminodifosfina *P*-estereogénica MaxPHOS.HBF₄ **6** desarrollada en el grupo de investigación, es un nuevo ligando quiral que presenta varias propiedades interesantes. La presencia de un nitrógeno como unión entre dos átomos de fósforo hace que **6** sea un ligando menos rico electrónicamente que su análogo carbonado **TCFP** y, permite además, que exista un tautomerismo NH-PH que hace que **6** sea completamente estable en la atmósfera. Por otro lado, **6** es un precursor conveniente para la preparación de complejos de rodio (I) por un intercambio directo de ligando con [Rh(COD)(acac)] para obtener **Rh-7**.

En primer lugar se realizó un estudio de la velocidad de hidrogenación del catalizador **Rh-7** frente a su análogo **Rh-TCFP-8** midiendo el consumo de hidrógeno de la reacción utilizando dos sustratos modelo. Si bien **Rh-7** resulta ligeramente menos activo que su análogo **Rh-TCFP-8** para determinados sustratos, su estabilidad es ligeramente mayor.

Además, se ha promovido un detallado análisis sobre la capacidad de hidrogenación enantioselectiva del catalizador **Rh-7** frente a distintas *N*-acilenamidas. En el caso de las β-cetoenamidas, α-heteroaril-enamidas y α-dehidroaminoácidos se obtuvieron excelentes resultados alcanzando una conversión completa y una pureza óptica del 99%. También se realizó la síntesis del complejo de rodio **Rh-9** con BAr_F⁻ como contra-anión y se analizó su eficiencia en reacciones de hidrogenación logrando los mismos resultados que **Rh-7**. En conclusión, se demostró que el complejo **Rh-7** resulta muy activo en la hidrogenación asimétrica catalítica para distintas familias de sustratos.

Por consiguiente, la aminodifosfina *P*-estereogénica **6** también resultó ser un precursor adecuado para la preparación de complejos de iridio (I) por un intercambio directo de ligando con [Ir(COD)(acac)]. El primer complejo obtenido fue **Ir-42**, del cual se pudo adquirir su estructura por difracción de rayos de X y dio lugar a la síntesis de otros complejos de iridio.

Seguidamente, se ha promovido un estudio del complejo **Ir-42** en la hidrogenación enantioselectiva de iminas acíclicas, compuestos *N*-heteroaromáticos y dobles enlaces con un grupo polar coordinante obteniendo resultados moderados. A pesar que en la mayoría de casos las conversiones fueron completas, no se logró aumentar significativamente la pureza óptica empleando el complejo de iridio **Ir-44** (con BAr_F⁻ como contra-anión). En el caso de las iminas acíclicas, el uso de aditivos no consiguió mejorar los resultados obtenidos.

El complejo **Rh-7** (con un ligando de simetría C₁), fue aplicado por primera vez a la reacción de Pauson-Khand intramolecular de forma satisfactoria obteniendo moderados rendimientos (30-70%) y elevadas purezas ópticas (hasta un 86%) para diversos 1,6-eninos. A pesar del elevado ee, no se pudo aumentar los rendimientos de la reacción debido a la formación de compuestos de cicloadición [2+2+2]. Finalmente, se pudo aislar y caracterizar el

complejo $[\text{Rh}(\text{MaxPHOS})(\text{CO})_2]\text{BF}_4$ **Rh-102**, el cual suponíamos que se formaba in situ en el medio de reacción.

Una de las aplicaciones más importantes de los catalizadores reside en utilizarlos en etapas para introducir quiralidad en la síntesis de fármacos. En este sentido, buscamos aplicaciones a productos biológicamente activos que pudieran ser sintetizados mediante la hidrogenación asimétrica.

El grupo de la profesora Elena Escubedo (Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona) estaba interesado en el estudio de los efectos biológicos de cada enantiómero del éxtasis, para analizar su interacción con los receptores nicotínicos acetilcolina (nAChR). El estudio requería de una síntesis enantioselectiva de ambos enantiómeros con elevada pureza óptica. Por este motivo, se planteó una colaboración en la que propusimos una síntesis asimétrica mediante la hidrogenación enantioselectiva de β -arilenamidas catalizada por el complejo de rodio (I) **Rh-7**. Desafortunadamente, esta ruta sintética no ofreció buenos resultados y se buscó una vía alternativa. Con este propósito, realizamos una nueva y eficiente síntesis de ambos enantiómeros del MDMA basada en una reducción diastereomérica de iminas derivadas de la *tert*-butilsulfinamida ópticamente pura, que proporciona un simple y práctico método de obtener ambos enantiómeros del MDMA. Las pruebas biológicas en los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ con ambos enantiómeros así como los estudios de “docking” demostraron una mayor afinidad del enantiómero (*R*)-MDMA frente al (*S*)-MDMA.

Otra aplicación en catálisis asimétrica con el complejo **Rh-7**, se basó en llevar a cabo una nueva síntesis del ácido 2-aminosubérico, teniendo como etapa clave la hidrogenación enantioselectiva en 7 etapas de reacción mediante una síntesis lineal, con un rendimiento total del 28%. El ácido 2-aminosubérico se ha utilizado en la síntesis de análogos de péptidos bioactivos como la oxitocina, vasopresina, somatostatina o calcitonina como cadena metilénica metabólicamente estable en la sustitución del puente disulfuro entre cisteínas.

En este sentido, una de las líneas abiertas en nuestro grupo de investigación es la síntesis de derivados de somatostatina. Así, nos planteamos el diseño y efectuamos una síntesis de un análogo de somatostatina mediante la introducción del ácido 2-aminosubérico en sustitución del puente disulfuro en la cadena peptídica, introduciendo también otros aminoácidos no naturales en la secuencia que habían ofrecido una elevada actividad biológica. También, quisimos estudiar la importancia de la longitud de la cadena metilénica en este péptido cíclico. Así, sintetizamos otro análogo peptídico mediante la introducción de un aminoácido natural comercialmente disponible (Fmoc-D-Aspártico) en lugar del puente disulfuro y de este modo, comparamos sus estructuras por RMN.

Parte experimental

8.1. Consideraciones generales.

8.1.1 Instrumentación.

Rotación específica: $[\alpha]_D$

El poder rotatorio ($[\alpha]_D$) se ha determinado en un polarímetro Perkin-Elmer 241 MC. Se ha utilizado una celda de 10 cm de longitud y 1 mL de capacidad. Entre paréntesis se indica la concentración en g/100 mL y el disolvente utilizado. La longitud de onda utilizada para realizar las medidas corresponde a la línea de 589 nm de una lámpara de sodio.

Punto de fusión: Pf

Se han determinado en un capilar abierto en un aparato Gallencamp (no se han corregido).

Espectroscopia de infrarrojo: IR

Los espectros se han realizado en un aparato de transformada de Fourier Nicolet 510 FT-IR. La forma en que se preparó la muestra se indica en cada caso entre paréntesis, y la posición de las bandas se expresa en cm^{-1} .

Resonancia magnética nuclear: ^1H -RMN y ^{13}C -RMN

Los espectros se han registrado en disolución de CDCl_3 , CD_3OD , DMSO o D_2O , y se han utilizado los siguientes instrumentos:

* Varian Gemini 200: ^1H -RMN (200 MHz) y ^{13}C -RMN (50 MHz).

* Varian-Unity-300: ^1H -RMN (300 MHz) y ^{13}C -RMN (75 MHz).

* Mercury 400: ^1H -RMN (400 MHz) y ^{13}C -RMN (100 MHz).

* Varian-Unity 500: ^1H -RMN (500 MHz) y ^{13}C -RMN (125 MHz)

Abreviaturas: s: *singlete*

d: *doblete*; dd: *doble doblete*

t: *triplete*

m: *multiplete*

Las constantes de acoplamiento protón-protón (J) se expresan en Hz. El desplazamiento químico de las señales en el espectro de ^1H -RMN se expresa en δ (ppm) y se toma como referencia la señal correspondiente al CH_3 del tetrametilsilano (TMS). El desplazamiento químico de las señales en el espectro de ^{13}C -RMN se expresa en δ (ppm), tomando como referencia el desplazamiento químico de la señal del disolvente referida al tetrametilsilano (δ (C, CDCl_3)=77.0 ppm). La multiplicidad de las señales de ^{13}C -RMN se ha determinado por medio de experimentos *DEPT* (*Distorsion Enhancement by Polarization Transfer*) o bien por experimentos bidimensionales *HSQC* (*Heteronuclear Single Quantum Correlation*). La estereoquímica se ha determinado mediante

experimentos bidimensionales de COSY (*Homonuclear Correlation Spectroscopy*) y NOESY (*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*).

Espectrometría de masas: EM

Los análisis se han realizado en la Unidad de Espectrometría de Masas del Institute for Research in Biomedicine. Las técnicas empleadas han sido las basadas en ionización química (CI) en fase positiva con NH₃ o CH₄ como gas portador (CI-NH₃ o CI-CH₄); *electrospray* (ES) en fase positiva (ESI+); o por bombardeo atómico (FAB+).

Análisis Elemental: AE

Los análisis se han realizado en la Unidad de Análisis Elemental del Parc Científic de Barcelona.

Cromatografía

Cromatografía en columna: Se han realizado en columnas de vidrio empleando una ligera sobrepresión de aire para fluir la fase móvil con más rapidez (cromatografía flash). La fase estacionaria está constituida por gel de sílice SiO₂ de 70-230 mesh. En los casos indicados, la sílica se trató previamente con un 2.5% (v/v) de trietilamina para disminuir su acidez.

Cromatografía en capa fina (ccf): Se han utilizado placas de aluminio de SiO₂ Merck para CCF (DC-Alufolien KIESELGEL 60 F254) con un grosor de 0.2 mm de SiO₂. Para visualizar los productos se ha utilizado una lámpara de ultravioleta de $\lambda=254$ nm y las siguientes soluciones reveladoras:

- *Anisaldehído:* 9.2 mL de 4-metoxibenzaldehído, 3.8 mL de ácido acético glacial, 338 mL de etanol (95%) y 12.5 mL de ácido sulfúrico (98%).

- *Ninhidrina:* 0.2% de ninhidrina en acetona.

- *Ácido Fosfomolibdico:* 23 g de ácido fosfomolibdico en 400 mL de EtOH 95%.

- *Permanganato de potasio:* 3 g KMnO₄, 20 g K₂CO₃, 300 mL H₂O y 5 mL de NaOH al 5% acuoso.

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC):

HPLC (escala analítica)

La determinación de los excesos enantioméricos se ha realizado en un aparato Hewlett-Packard 1050. Se han utilizado las columnas Chiralcel OD, Chiralpack AD y Chiralpack IA de 25 cm de largo y 0.46 cm de diámetro interno, eluyendo con mezclas variables de hexano/isopropanol o heptano/isopropanol.

HPLC (escala semipreparativa)

El cromatógrafo consta de un módulo Waters 600 Controller formado por dos bombas, un mezclador de alta presión y un módulo Waters Alliance 2767 Sample Manager con un inyector y colector de fracciones. La detección se realiza mediante un detector UV-visible Dual λ Absorbance Detector 2487 y un espectrómetro de masas Micromass ZQ.

8.1.2 Materiales y técnicas.

Disolventes

Los disolventes utilizados se han destilado y, cuando se indica que son anhidros se han secado de acuerdo con las técnicas convencionales:

- CH₂Cl₂ anhidro: Destilado sobre CaH₂ bajo atmósfera de nitrógeno.
- THF y éter anhidros: Destilados sobre sodio y benzofenona bajo atmósfera de nitrógeno.
- DMF anhidra: Destilada sobre CaH₂ bajo atmósfera de nitrógeno. Se conserva sobre tamices moleculares.
- Tolueno anhidro: Destilado sobre sodio bajo atmósfera de nitrógeno.

Activación de tamices moleculares

Se han utilizado los tamices moleculares de 3 Å y 4 Å previamente activados tal y como se indica a continuación:

-*En polvo o granulado*: la activación se lleva a cabo manteniendo el tamiz a 320-350 °C (mediante un baño de arena) bajo el vacío de una bomba (aprox. 1 mmHg) unas 10 horas durante 2 días. Una vez activado se guarda en una estufa de vacío a 160 °C.

-*En polvo (activado en el matraz de reacción)*: el tamiz en polvo activado según el método anterior, unos minutos antes de realizar la reacción, se dispone en el matraz de reacción y a una presión de 1 mmHg aproximadamente se flamea insistentemente con una pistola de aire caliente (300-500°C).

Baños a baja temperatura

Según la temperatura deseada se han empleado diferentes mezclas:

- -78 °C: acetona/CO₂ sólido
- -20 °C: CCl₄/CO₂ sólido
- -15 °C: NaCl/hielo
- 0 °C: hielo y agua.

Para períodos de tiempo largos se ha utilizado un refrigerador de inmersión *Thermo Haake EK90* empleando 2-propanol como líquido refrigerante.

Condiciones anhidras

La mayor parte de las reacciones se han llevado a cabo bajo condiciones de reacción anhidras. Se han utilizado matraces flameados con aire caliente bajo corriente de nitrógeno o al vacío producido por una bomba de aceite, séptums ajustables a las bocas de los matraces y globos de nitrógeno para mantener una atmósfera inerte en el medio de reacción. Para realizar las adiciones de los reactivos se han utilizado jeringas de plástico y cánulas de acero.

8.2. Métodos analíticos.

Ensayo cualitativo con ninhidrina

El ensayo con ninhidrina permite detectar aminas primarias en un polímero y se utiliza para evaluar cualitativamente la extensión de una reacción sobre un soporte polimérico cuando el producto de partida o el producto final poseen un grupo amino primario. Para el ensayo se emplean las siguientes soluciones:

Disolución A: Se disuelven 40 g de fenol en 10 mL de EtOH absoluto. Paralelamente se prepara una disolución de 65 mg de KCN en 100 mL de H₂O y 2 mL de la disolución resultante se diluyen en 100 mL de piridina recién destilada sobre ninhidrina. Tanto la disolución del fenol como esta última se agitan por separado durante 45 min con 4 g de resina Amberlite MB-3, se filtran y se mezclan.

Disolución B: Se disuelven 2.5 g de ninhidrina en 50 mL de EtOH absoluto. La disolución resultante se conserva en un recipiente cerrado protegido de la luz.

Procedimiento general del ensayo: sobre una alícuota de resina (0.5-2 mg) se añaden 3 gotas de la disolución A y 1 gota de la disolución B y se calienta la muestra durante 3 minutos a 110°C. Una coloración amarilla indica la ausencia de aminas primarias en la resina (ensayo negativo) mientras que un color azul indica la presencia de aminas primarias (ensayo positivo).

Ensayo cualitativo de cloranilo

El ensayo con cloranilo permite detectar aminas secundarias en un polímero. El procedimiento consiste en preparar una disolución saturada de 2,3,5,6-tetracloro-1,4-benzoquinona (cloranilo) en tolueno (aproximadamente 0.75 g en 25 mL). Sobre una alícuota de resina se añaden 5 gotas de la disolución de cloranilo y 20 gotas de acetona. Se agita la muestra a temperatura ambiente durante 5 minutos. Una coloración amarilla indica la ausencia de aminas secundarias en la resina (ensayo negativo) mientras que una coloración azulada o verdosa indica la existencia de aminas secundarias (ensayo positivo).

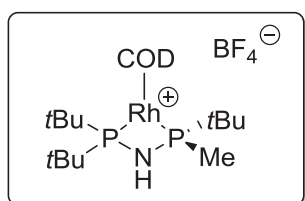
8.3- Síntesis de aminas quirales mediante hidrogenación enantioselectiva catalizada por rodio.

Preparación de la sal de MaxPHOS 6

Para llevar a cabo la síntesis de la aminodifosfina **6**, se siguió el protocolo descrito en la bibliografía por nuestro grupo de investigación. (León, Riera, & Verdaguer, 2011; Revés et al., 2010).

Preparación de complejos de rodio con el ligando PNP-MaxPHOS

[Rh(COD)(MaxPHOS)]⁺BF₄⁻, Rh-7



En un matraz de 50 mL, se pesan 0.615 g de Rh[(COD)(acac)] (1.98 mmol), 0.696 g de **6** (1.98 mmol) y se disuelve en 20 mL de metanol anh. La disolución se deja en agitación continua a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida y posteriormente se cristaliza el complejo. En un matraz

de 10 mL previamente purgado con N₂, se disuelve el producto en la mínima cantidad de CH₂Cl₂ (2 mL) y seguidamente se añade gota a gota 2 mL de Et₂O (se observa la precipitación del producto) y se deja durante 20 minutos en agitación. Posteriormente, se añaden 3 mL de Et₂O *vía* jeringa y se deja en agitación durante 40 minutos, se filtra el producto mediante un Buchner y se lava dos veces con éter dietílico en frío. Finalmente, se obtienen 1.04 g de **Rh-7** (94% de rendimiento) como un sólido naranja.

[α]_D: -35.7 (c 0.019, CHCl₃).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.21 (d, *J* = 16.0 Hz, 9H), 1.38 (d, *J* = 15.0 Hz, 9H), 1.40 (d, *J* = 14 Hz, 9H), 1.77 (dd, *J* = 1 i 8 Hz, 3H), 2.10-2.30 (m, 4H), 2.36-2.57 (m, 4H), 5.11 (sa, 2H), 5.39 (br, 1H), 5.54 (m, 2H) ppm.

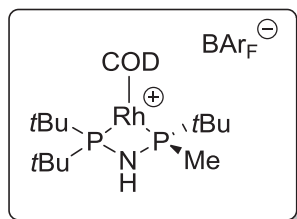
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 13.6 (d, *J_P* = 20 Hz, CH₃), 26.4 (d, *J_P* = 5 Hz, 3CH₃), 28.8 (CH₂), 28.9 (CH₂), 29.0 (d, *J_P* = 6 Hz, 3CH₃), 29.1 (d, *J_P* = 6 Hz, 3CH₃), 31.3 (CH₂), 31.9 (CH₂), 35.8 (dt, *J_P* = 1.7, 26.9 Hz, C), 38.7 (m, C), 38.8 (m, C), 91.4 (dd, *J_P* = 7.5, 10.1 Hz, CH), 92.0 (t, *J_P* = 7.9 Hz, CH), 95.8 (dd, *J_P* = 6.3 i 9.4 Hz, CH), 98.3 (dd, *J_P* = 7.1, 9.3 Hz, CH) ppm.

IR (film): ν_{max} : 3277, 2946, 1475, 1056 cm⁻¹.

³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃) δ : 47.8 (dd, *J* = 48 i 128 Hz), 70.1 (dd, *J* = 49 y 128 Hz) ppm.

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ : -151.3 ppm.

HRMS (ESI): Calc para C₂₁H₄₃NP₂Rh: 474.1920, encontrado 474.1919.

[Rh(COD)(MaxPHOS)]⁺BAR_F⁻, Rh-9

En un matraz de 50 mL, se pesan 0.104 g de **Rh-7** (0.186 mmol), 0.168 g de NaBAR_F (0.190 mmol) y se disuelven en 8 mL de CH₂Cl₂ anh. La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado este tiempo se filtra la solución sobre celite para eliminar el NaBF₄ precipitado. El disolvente se evapora a presión reducida para, seguidamente, cristalizar el complejo. En un schlenk de 25 mL se disuelve el producto en la mínima cantidad de CH₂Cl₂ (1.5 mL), se añaden lentamente 10 mL de heptano y se mantiene con ligera agitación toda la noche. El producto se filtra sobre una placa filtrante y se lava dos veces con éter dietílico, obteniéndose 0.215 g del complejo **Rh-9** (87% de rendimiento) como un sólido naranja.

[α]_D: -5.0 (c 0.02, CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.10 (d, *J* = 16.2 Hz, 9H), 1.28 (t, *J* = 14.5 Hz, 18H), 1.60 (dd, *J* = 1.2, 7.3 Hz, 3H), 2.21 (m, 4H), 2.37 (m, 4H), 3.44 (bs, 1H), 5.12 (m, 2H), 5.57 (m, 2H), 7.53 (m, 4H), 7.71 (m, 8H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 14.1 (d, *J* = 18.2 Hz, CH₃), 25.9 (d, *J_p* = 5.5 Hz, 3CH₃), 28.6 (d, *J_p* = 6.1 Hz, 3CH₃), 28.7 (d, *J_p* = 6.2 Hz, 3CH₃), 28.8 (CH₂), 28.9 (CH₂), 30.9 (CH₂), 31.5 (CH₂), 35.4 (dt, *J* = 1.7, 25.8 Hz, C), 38.3 (dd, *J* = 1.7, 11.1 Hz, C), 38.7 (dt, *J* = 1.5, 11.7 Hz, C), 93.1 (dd, *J* = 7.4, 9.8 Hz, CH), 93.5 (t, *J* = 7.7 Hz, CH), 97.5 (dd, *J* = 6.2, 9.3 Hz, CH), 99.8 (dd, *J* = 7.1, 9.2 Hz, CH), 117.6 (p, *J* = 4.3 Hz, CH), 124.7 (q, *J_F* = 272.5 Hz, C), 129.2 (qdd, *J* = 2.8, 5.8, 31.4 Hz, C), 135.0 (s, CH), 161.8 (q, *J_B* = 49.9 Hz, C) ppm.

IR (film): ν_{max}: 3359, 2956, 1361, 1271, 1130 cm⁻¹.

³¹P-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 52.7 (dd, *J* = 46.4, 132.0 Hz), 74.9 (dd, *J* = 46.4, 130.4 Hz) ppm.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: -62.3 ppm.

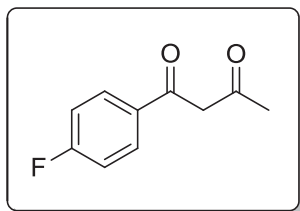
HRMS (ESI): calc. para C₅₆H₅₂ONBF₂₃P₂Rh⁺ ([M]⁺): 1367.2299; encontrado: 1367.2274. calc para C₃₂H₁₂BF₂₄⁻ ([M]⁻): 863.0654; encontrado: 863.0633.

A.E. Calc. para C₅₃H₅₅BF₂₄NP₂Rh: C, 47.59; H, 4.14; N, 1.05; B, 0.81; F, 34.09; Rh, 7.69; P, 4.63. Found: C, 48.12; H, 4.33; N, 1.13.

Preparación de sustratos para la hidrogenación

a) Familia de las β -cetoenamidas y enamidas endocíclicas tri-sustituidas

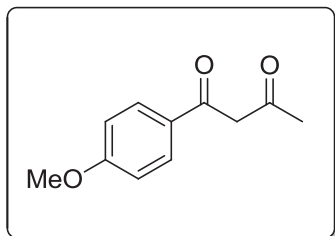
1-(*p*-fluorofenil)-1,3-butandiona, **18**



En un matraz de 2 bocas de 250 mL provisto de un refrigerante, se añaden 150 mL de KHMDS (75.0 mmol, 1.04 equiv.), 8.5 mL de la 1-(4-fluorofenil)-1-etanona (72.4 mmol) y 7.5 mL de acetato de etilo (1.05 equiv.) vía jeringa y se deja agitando a reflujo durante 16 horas. Una vez el sistema alcanza temperatura ambiente (presenta un color anaranjado) se añaden 30 mL de HCl 1N hasta pH neutro y se extrae la fase acuosa con éter dietílico. El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO_4 anh. y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna usando SiO_2 y mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente como eluyentes para dar 10.2 g del compuesto **18** (78% de rendimiento) como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos para el compuesto **18** son idénticos a los descritos en la bibliografía.

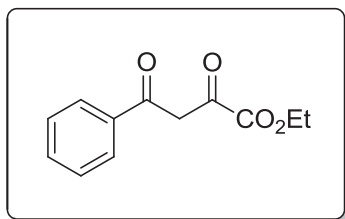
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.18 (s, 3H), 6.12 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.89 (m, 2H) ppm.

1-(4-metoxifenil)-1,3-butandiona, **19**



En un matraz de 2 bocas de 100 mL y provisto de un refrigerante, se añaden 2.07 g de NaNH_2 (53.1 mmol, 2 equiv.) en 10 mL de tolueno. La disolución se lleva a 0°C y se añaden 4.0 g de 1-(4-metoxifenil)-1-etanona en 10 mL de tolueno vía jeringa. A continuación se añaden 1.2 mL de acetato de etilo (1.05 equiv.) y se deja agitando a temperatura ambiente durante toda la noche. Posteriormente se añaden 15 mL de HCl 1N, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y el conjunto de fases orgánicas se filtra sobre CELITE para eliminar el sólido en suspensión. Finalmente, se lava con NaCl (2x15 mL) y se obtiene un sólido espumoso de color marrón. El crudo se purifica por cromatografía en columna usando SiO_2 y mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente como eluyentes. Finalmente se obtienen 1.03 g del compuesto **19** (20% de rendimiento) como un sólido marrón. Los datos espectroscópicos para el compuesto **19** son idénticos a los descritos en la bibliografía.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.17 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.11 (s, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.86 (m, 2H) ppm.

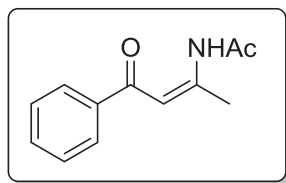
2,4-dioxo-4-fenilbutanoato de etilo, 20

En un matraz de 50 mL provisto de un refrigerante y un baño de hielo se añaden 1.05 g de Na (46.0 mmol, 1.1 equiv.) y lentamente, 25 mL de EtOH vía jeringa. Una vez disuelto se calienta a 50°C durante 1 hora (la reacción presenta un color transparente). Posteriormente se lleva la reacción a 0°C (en un baño con hielo) y se añaden gota a gota 5.0 g de acetofenona (4.8 mL, 41.61 mmol, 1 equiv.) y vemos como la disolución adquiere un color marrón). Seguidamente se añaden gota a gota 6.08 g de dioxalato de etilo (5.7 mL, 1 equiv.) y se observa como precipita lentamente un sólido amarillento. En 2.5 horas no se observa material de partida por CCF y se filtra la reacción sobre una placa filtrante. Posteriormente se añaden 15 mL de H₂O y 15 mL de CH₂Cl₂ y se adiciona HCl 1N hasta llegar a pH=3 (la solución pasa de un color amarillo a un color rosa pálido). La fase acuosa se extrae con 15 mL de CH₂Cl₂ (x2), el conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ anh. y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 8.8 g del compuesto **20** (97% de rendimiento) como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos para el compuesto **20** son idénticos a los descritos en la bibliografía.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.41 (m, 3H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 8.00 (m, 2H) ppm.

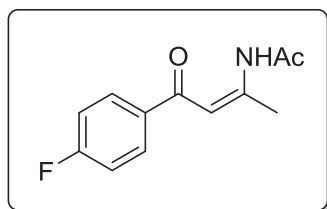
Condiciones generales para la formación de enamidas

En un matraz provisto de un colector Dean-Stark, se pesa la correspondiente acetona, acetamida, y cloruro del ácido *p*-toluensulfónico, se disuelven en tolueno y se calienta el sistema a reflujo durante 24 horas. Posteriormente se filtra en un Buchner arrastrando con AcOEt para eliminar el precipitado de acetamida. Se añade una disolución de NaHCO₃ hasta pH=7 y se hacen extracciones con AcOEt. Se hace otra extracción con agua y el conjunto de fases orgánicas se seca con MgSO₄ anh. y el disolvente se evapora a presión reducida. La purificación del crudo se lleva a cabo por cromatografía en columna usando SiO₂ y mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente como eluyente. Finalmente se obtiene el producto deseado en forma de sólido. Los datos espectroscópicos son idénticos a los descritos en la bibliografía.

(Z)-N-(4-fenil-4-oxo-2-buten-2-il)acetamida, 21

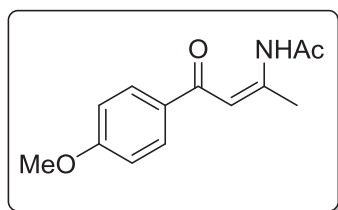
De acuerdo con el procedimiento general descrito, en un matraz de 50 mL se pesan 3.0 g de 1-fenil-1,3-butandiona (18.5 mmol, 1 equiv.), 5.46 g de acetamida (92.5 mmol, 5 equiv.), 352 mg de cloruro del ácido *p*-toluensulfónico (1.85 mmol, 0.1 equiv.) y se disuelven en 26 mL de tolueno. Finalmente se obtienen 2.25 g del compuesto **21** (60% de rendimiento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.21 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 6.03 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 12.80 (s, 1H) ppm.

(Z)-N-(4-(4-fluorofenil)-4-oxo-2-buten-2-il)acetamida, 22

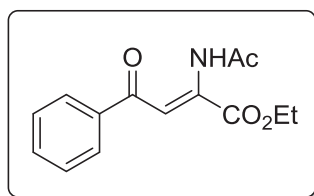
De acuerdo con el procedimiento general descrito, en un matraz de 100 mL, se pesan 4.26 g de **18** (23.6 mmol, 1 equiv.), 6.98 g de acetamida (118.1 mmol, 5 equiv.), 899 mg de cloruro del ácido *p*-toluensulfónico (4.72 mmol, 0.2 equiv.) y se disuelven en 40 mL de tolueno. Finalmente se obtienen 3.40 g del compuesto **22** (65% de rendimiento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.23 (s, 3H), 2.52 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 5.98 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 12.76 (bs, 1H) ppm.

(Z)-N-(4-(4-metoxifenil)-4-oxo-2-buten-2-il)acetamida, 23

De acuerdo con el procedimiento general descrito, en un matraz de 50 mL se pesan 957 mg de **19** (4.98 mmol, 1 equiv.), 1.47 g de acetamida (24.9 mmol, 5 equiv.), 189 mg de cloruro del ácido *p*-toluensulfónico (0.99 mmol, 0.2 equiv.) y se disuelven en 25 mL de tolueno. Finalmente se obtienen 714 mg del compuesto **23** (62% de rendimiento) como un sólido blanco.

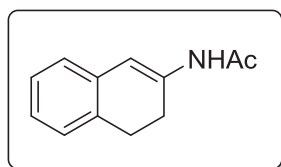
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.21 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.00 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 12.83 (bs, 1H) ppm.

(Z)-2-acetamido-4-oxo-4-fenil-2-butenoato de etilo, 24

De acuerdo con el procedimiento general descrito, en un matraz de 100 mL se pesan 5.05 g de **20** (22.9 mmol, 1 equiv.), 6.77 g de acetamida (114.6 mmol, 5 equiv.), 872 mg de cloruro del ácido *p*-toluensulfónico (4.58 mmol, 0.2 equiv.) y se disuelven en 60 mL de tolueno. Finalmente se obtienen 964 mg del compuesto **20** (16% de rendimiento) como un

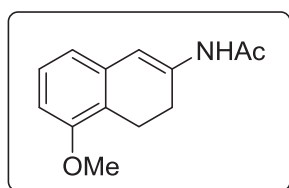
sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.37 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 11.61 (bs, 1H) ppm.

N-(3,4-dihidronaftalen-2-il)acetamida, 25

De acuerdo con el proceso general descrito, en un matraz de 100 mL se pesan 3.03 g de β-tetralona (20.7 mmol, 1 equiv.), 3.06 g de acetamida (51.8 mmol, 2.5 equiv.), 394 mg de cloruro del ácido *p*-toluensulfónico (2.07 mmol, 0.1 equiv.) y se disuelven en 60mL de tolueno. Finalmente se obtienen 2.70 g del compuesto **124** (70% de rendimiento) como un sólido blanco.

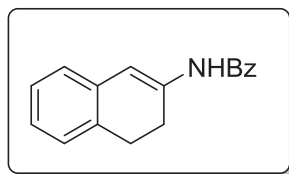
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.12 (s, 3H), 2.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.98-7.17 (m, 5H) ppm.

N-(5'-metoxi-3,4-dihidronaftalen-2-il)acetamide, 26

De acuerdo con el proceso general descrito, en un matraz de 50 mL se pesan 1.18 g de (1*H*)-5-metoxi-3,4-dihidronaftalen-2-ona (6.71 mmol, 1 equiv.), 990 mg de acetamida (16.8 mmol, 2.5 equiv.), 128 mg de cloruro del ácido *p*-toluensulfónico (0.671 mmol, 0.1 equiv.) y se disuelven en 25 mL de tolueno. Finalmente se obtienen 970 mg del compuesto **26** (66% de

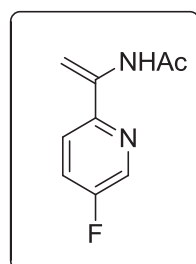
rendimiento) como un sólido marrón.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.11 (s, 3H), 2.41 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.69 (m, 2H), 7.03-7.14 (m, 2H) ppm.

N-(3,4-dihidronaftalen-2-il)benzamida, 27

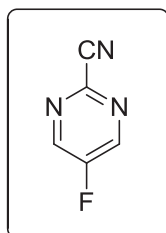
De acuerdo con el proceso general descrito, en un matraz de 100 mL se pesan 3.32 g de β -tetralona (22.7 mmol, 1 equiv.), 6.89 g de benzamida (56.7 mmol, 2.5 equiv.), 431 mg de cloruro del ácido *p*-toluensulfónico (2.27 mmol, 0.1 equiv.) y se disuelven en 50 mL de tolueno. Finalmente se obtienen 4.1 g del compuesto **27** (72% de rendimiento) como un sólido grisáceo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.59 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.81 (m, 2H) ppm.

b) Familia de las α -heteroaril enamidas**N-(1-(5'-fluoropiridin-2'-il)vinil)acetamida, 32**

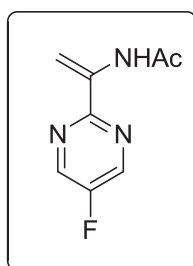
En un matraz de 100 mL previamente purgado con nitrógeno, se añaden 10 mL de MeMgBr (3M en THF) vía jeringa y se diluyen en 20 mL de THF anh. La reacción se enfría a 0°C en un baño con hielo y se añade gota a gota una disolución de 3.03 g de 5-fluoropicolinonitrilo (24.8 mmol, 1 equiv.) en 18 mL THF gota a gota (la disolución pasa de un color blanquinoso a un color amarillo intenso). La reacción se deja agitando a esa temperatura durante 30 minutos y pasado este tiempo se añaden 7.5 mL de CH_2Cl_2 anh. A continuación se añaden 2.8 mL de Ac_2O (1.2 equiv.) en 15 mL CH_2Cl_2 anh. a 0°C gota a gota (se observa como la disolución adquiere un color anaranjado intenso). Una vez añadido el anhídrido acético se permite que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante toda la noche. Posteriormente se añaden 30 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 y la fase acuosa se extrae con AcOEt (15 mL x3). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO_4 anh. y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna usando SiO_2 y mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente. Finalmente se obtienen 2.17 g del compuesto **32** (48% de rendimiento) como un sólido marrón. Los datos espectroscópicos para el compuesto **32** son idénticos a los descritos en la bibliografía.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.21 (s, 3H), 5.46 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.46 (ddd, $J = 2.8, 8.0, 8.9$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 4.2, 8.9$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 9.04 (bs, 1H) ppm.

5-fluoropirimidin-2-carbonitrilo, 29

Dentro de la caja seca, se pesan 280 mg de $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (2.38 mmol, 0.65 equiv.), 167 mg de DPPF (0.301 mmol, 0.08 equiv.), 0.060 mg de Zinc en polvo (0.918 mmol, 0.24 equiv.) y 138 mg de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.151 mmol, 0.04 equiv.) en un tubo de microondas. La mezcla se mantiene bajo atmósfera inerte y se añaden 4 mL de DMA y 500 mg de 2-cloro-5-fluoropirimidina (0.47 mL, 3.77 mmol, 1 equiv.) vía jeringa. La reacción se lleva a cabo activada por microondas a 100°C durante 1 hora. Pasado este tiempo, se extrae con 15 mL de una disolución saturada de NaCl y 15 mL de acetato de etilo. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (x3). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO_4 anh. y el disolvente se evapora a presión reducida. Finalmente el crudo se purifica por cromatografía en columna usando SiO_2 y mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente para dar 333 mg del compuesto **29** (72% de rendimiento) como un sólido marrón. Los datos espectroscópicos para el compuesto **29** son idénticos a los descritos en la bibliografía.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.73 (s, 2H) ppm.

N-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)vinil)acetamida, 31

En un matraz de 25 mL previamente purgado con nitrógeno, se añaden 1.06 mL de MeMgBr (3M en éter) vía jeringa y se diluyen en 3 mL de Et_2O anh. La disolución se enfría a 0°C y sobre ésta se añaden 325 mg de **29** (2.64 mmol, 1 equiv.) disueltos en 7 mL de THF anh. Una vez finalizada la adición se deja 1h.15 min. a temperatura ambiente (la disolución va adquiriendo un color amarillo intenso). Pasado este tiempo se añaden 4 mL CH_2Cl_2 anh. y 400 μL de Ac_2O (1.2 equiv.) vía jeringa gota a gota (la disolución toma un color marrón oscuro) y la mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación se añade 7 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 , se decantan las fases y la fase acuosa se extrae con 7 mL de acetato de etilo (x3). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO_4 anh. y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente se purifica el crudo por cromatografía en columna usando SiO_2 y mezclas de hexano/acetato de etilo en polaridad creciente para dar 148 mg del compuesto **31** (31% de rendimiento) como un sólido marrón. Los datos espectroscópicos para el compuesto **31** son idénticos a los descritos en la bibliografía.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.21 (s, 3H), 6.31 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.76 (bs, 1H) ppm.

Reacciones de Hidrogenación

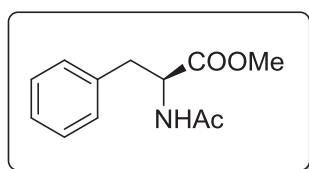
Condiciones de reacción A

En un tubo de presión provisto con una llave de tres vías, se pesa la correspondiente olefina y el complejo de **Rh-7** (1-3%). Seguidamente se introduce en la caja seca y se añade la cantidad necesaria de disolvente vía jeringa. Se cierra el sistema y posteriormente se conecta a un medidor de flujo másico con las conexiones adecuadas. Se carga el tubo con presión de hidrógeno y se ventea 3 veces liberando el gas a la atmosfera. A continuación se presuriza el sistema a 1.5 bares de H₂ mediante un manómetro externo. Se sigue el consumo de hidrógeno mediante una interfase con un ordenador y se detiene cuando se observa que dicho consumo ha cesado. El crudo de reacción se filtra sobre SiO₂ para obtener los correspondientes productos hidrogenados.

Condiciones de reacción B

En un reactor a presión se pesa la correspondiente olefina y el complejo de **Rh-7** (1-3%). Seguidamente se introduce en la caja seca y se añaden 3 mL de metanol anhidro vía jeringa. Se cierra el sistema y se carga el tubo con presión de hidrógeno y se hacen 3 ciclos vacío-hidrogeno. A continuación se ajusta a la sobrepresión de hidrógeno deseada y se deja en agitación durante toda la noche. El crudo de reacción se filtra sobre SiO₂ para obtener los correspondientes productos hidrogenados. Todos los productos son espectroscópicamente idénticos a los descritos en la literatura.

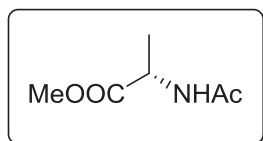
(S)-2-acetamido-3-fenilpropanoato de metilo, 13



De acuerdo con el procedimiento experimental descrito (condiciones de reacción A) se pesan 403 mg de **10** (1.84 mmol, 1 equiv.), 10.3 mg de **Rh-7** (0.0184 mmol, 0.01%) y se disuelven en 1.5 mL de MeOH anh. Se obtienen 404 mg del compuesto **13** (99% de rendimiento) como un aceite marrón (99% ee determinado por HPLC).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.95 (s, 3H), 3.12 (qd, $J = 5.9, 13.9$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.86 (dt, $J = 5.9, 7.9$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 7.9$ Hz, NH), 7.04-7.12 (m, 2H), 7.18-7.31 (m, 3H) ppm.

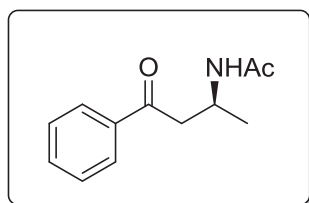
HPLC: CHIRALPAK AD-H, 90% heptano-10% IPA, 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm, $t_{(\text{isómero R})} = 9.8$ min, $t_{(\text{isómero S})} = 13.1$ min.

(S)-2-acetamidoacrilato de metilo, 16

De acuerdo con el procedimiento experimental descrito (condiciones de reacción A) se pesan 406 mg de **12** (2.84 mmol, 1 equiv.), 15.9 mg de **Rh-7** (0.0284 mmol, 0.01%) y se disuelven en 1.5 mL de MeOH anh. Se obtienen 407 mg del compuesto **16** (99% de rendimiento) como un aceite marrón (92% ee determinado por HPLC).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.60 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.11 (bs, 1H) ppm.

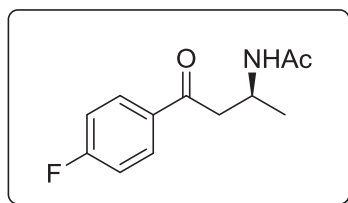
HPLC: COLUMNA BetaDEX 120, 90° (80min), 1.0 mL/min, *t*_(isómero R) = 51.9 min, *t*_(isómero S) = 52.5 min.

(S)-N-(4-oxo-4-fenilbutan-2-il)acetamida, 33

De acuerdo con el procedimiento experimental descrito (condiciones de reacción A) se pesan 403 mg de **21** (1.98 mmol, 1 equiv.), 11.1 mg de **Rh-7** (0.0198 mmol, 0.01%) y se disuelven en 10 mL de MeOH anh. Se obtienen 405 mg del compuesto **33** (99% de rendimiento) como un aceite marrón (92% ee determinado por HPLC).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.22 - 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H), 2.98-3.04 (dd, *J* = 6.0, 16.8 Hz, 1H), 3.26 - 3.31 (dd, *J* = 4.4, 16.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.43 (m, 1H), 6.26 (br, 1H), 7.38 - 7.42 (m, 2H), 7.49 - 7.51 (m, 1H), 7.88 - 7.90 (d, 2H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK IC, 90% heptano-10% EtOH, 1.0 mL/min, λ = 220 nm, *t*_(isómero S) = 31.3 min, *t*_(isómero R) = 37.2 min.

(S)-N-(4-(4'-fluorofenil)-4-oxobutan-2-il)acetamida, 34

De acuerdo con el procedimiento experimental descrito (condiciones de reacciones A) se pesan 403 mg de **22** (1.82 mmol, 1 equiv.), 10.2 mg de **Rh-7** (0.0182 mmol, 0.01%) y se disuelven en 10 mL de MeOH anh. Se obtienen 406 mg del compuesto **34** (99% de rendimiento) como un sólido blanco (96% ee determinado por HPLC).

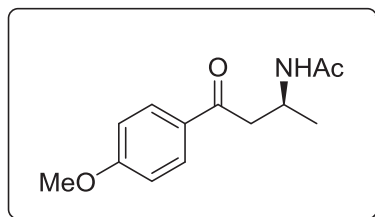
[α]_D: +3.1 (c 0.95, AcOEt).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.98 (dd, *J* = 6.6, 16.3 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 4.4, 16.3 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 6.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.98 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.1 (CH_3), 23.6 (CH_3), 42.7 (CH), 43.7 (CH_2), 115.9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz, CH), 131.0 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 9.4$ Hz, CH), 133.4 (C), 166.0 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 255.5$ Hz, C), 169.6 (C=O), 197.7 (C=O) ppm.

HPLC: CHIRALPAK OD-H, 90% heptano-10% IPA, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $t_{(\text{isómero S})} = 9.5$ min, $t_{(\text{isómero R})} = 10.5$ min.

(S)-N-(4-(4'-metoxifenil)-4-oxobutan-2-il)acetamida, **35**



De acuerdo con el procedimiento experimental descrito (condiciones de reacción A) se pesan 401 mg de **23** (1.72 mmol, 1 equiv.), 9.6 mg de **Rh-7** (0.0172 mmol, 0.01%) y se disuelven en 10 mL de MeOH anh. Se obtienen 400 mg del compuesto **35** (99% de rendimiento) como un sólido blanco (97% ee determinado por

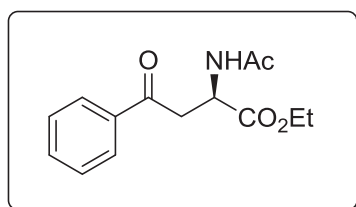
HPLC).

$[\alpha]_{\text{D}}$: +2.1 (c 0.84, AcOEt).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.01 (dd, $J = 6.1, 16.3$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 4.3, 16.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.44 (m, 1H), 6.23 (br, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.95 (m, 2H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK OD-H, 90% heptano-10% IPA, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $t_{(\text{isómero S})} = 13.8$ min $t_{(\text{isómero R})} = 15.2$ min.

(S)-2-acetamido-4-oxo-4-fenilbutanoato de etilo, **36**

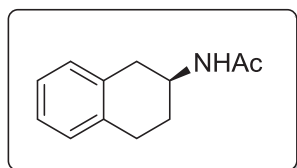


De acuerdo con el procedimiento experimental descrito (condiciones de reacción B) se pesan 38 mg de **24** (0.147 mmol, 1 equiv.), 2.5 mg de **Rh-7** (4.39×10^{-3} mmol, 0.03%) y se disuelven en 3 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 50 bares de hidrógeno y se mantiene en agitación durante 24 horas. Se obtienen 39 mg del compuesto **36**

(99% de rendimiento) como un sólido blanco (66% ee determinado por HPLC).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.97 (s, 3H), 3.55 (dd, $J = 4.0, 18.2$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 4.1, 18.2$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.91 (dt, $J = 4.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.90 (d, 2H) ppm.

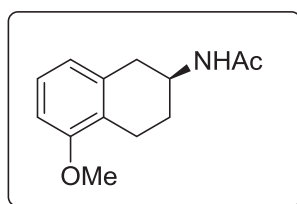
HPLC: CHIRALPAK IA, 70% heptano-30% EtOH, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $t_{(\text{isómero S})} = 22.2$ min, $t_{(\text{isómero R})} = 31.1$ min.

(S)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida, 37

De acuerdo con el procedimiento experimental descrito (condiciones de reacción B) se pesan 15 mg de **25** (0.0801 mmol, 1 equiv.), 1.4 mg de **Rh-7** (2.40×10^{-3} mmol, 0.03%) y se disuelven en 3 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 14 bares de hidrógeno y se calienta a 45°C en un baño de silicona durante 24 horas. Se obtienen 14 mg del compuesto **37** (99% de rendimiento) como un sólido blanco (33% ee determinado por HPLC).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.78 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.66 (bs, 1H), 7.00-7.18 (m, 4H) ppm.

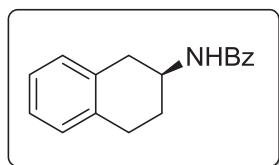
HPLC: CHIRALPAK OD-H, 95% heptano-5% IPA, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $t_{(\text{isómero S})} = 21.9$ min, $t_{(\text{isómero R})} = 27.4$ min.

(S)-N-(5'-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida, 38

De acuerdo con el procedimiento experimental descrito (condiciones de reacción B) se pesan 20 mg de **26** (0.092 mmol, 1 equiv.), 1.6 mg de **Rh-7** (2.76×10^{-3} mmol, 0.03%) y se disuelven en 3 mL de MeOH. El sistema se presuriza a 6 bares de hidrógeno y se calienta a 45°C en un baño de silicona durante 24 horas. Se obtienen 19 mg del compuesto **38** (99% de rendimiento) como un aceite marrón (14% ee determinado por HPLC).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.78 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.64 (dd, $J = 7.5, 16.4$ Hz, 1H), 2.75 (m, 2H), 3.08 (dd, $J = 4.9, 16.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.28 (m, 1H), 5.63 (bs, 1H), 6.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK OJ, 90% heptano-10% IPA, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $t_{(\text{isómero S})} = 28.2$ min, $t_{(\text{isómero R})} = 23.5$ min.

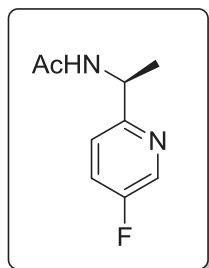
(S)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)benzamida, 39

De acuerdo con el procedimiento experimental descrito (condiciones de reacción B) se pesan 22 mg de **27** (0.088 mmol, 1 equiv.), 2.9 mg de **Rh-7** (2.64×10^{-3} mmol, 0.03%) y se disuelven en 3 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 30 bares de hidrógeno durante 20 horas y se calienta a 60°C. Se obtienen 21 mg del compuesto **39** (99% de rendimiento) como un aceite marrón (11% ee determinado por HPLC).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.90 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 8.2, 16.3 Hz, 1H), 2.93 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 5.1, 16.3 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 6.22 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.75 (m, 2H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK AD-H, 70% heptano / 30% EtOH-0.2%DEA, 0.5 mL/min, λ = 254nm, $t_{(\text{isómero R})}$ = 11.8 min, $t_{(\text{isómero S})}$ = 17.0 min.

(S)-N-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)acetamida, 40

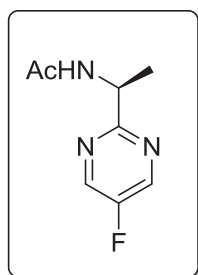


De acuerdo con el procedimiento experimental descrito (condiciones de reacción B) se pesan 86 mg de **32** (0.476 mmol, 1 equiv.), 2.7 mg de **Rh-7** (4.76×10^{-3} mmol, 0.01%) y se disuelve en 3 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 12 bares de hidrógeno y se mantiene en agitación durante 7 horas. Se obtienen 85 mg del compuesto **40** (99% de rendimiento) como un aceite marrón (99% ee determinado por HPLC).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 5.16 (q, 1H, J = 6.9), 6.78 (bs, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 8.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK AS, 90% heptano-10% EtOH, 0.5 mL/min, λ = 220nm, $t_{(\text{isómero R})}$ = 18.5 min, $t_{(\text{isómero S})}$ = 20.6 min.

(S)-N-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil)acetamida, 41



De acuerdo con el procedimiento experimental descrito (condiciones de reacción B) se pesan 17 mg de **31** (0.0938 mmol, 1 equiv.), 1.6 mg de **Rh-7** (2.81×10^{-3} mmol, 0.03%) y se disuelven en 3 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 12 bares de hidrógeno durante 6h. 30min. Se obtienen 16 mg del compuesto **41** (99% de rendimiento) como un aceite marrón (99% ee determinado por HPLC).

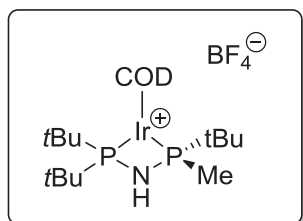
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 5.26 (q, 1H, J = 7.0 Hz), 6.68 (bs, 1H), 8.55 (m, 2H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK IA, 70% heptano-30% EtOH, 0.5 mL/min, λ = 254nm, $t_{(\text{isómero R})}$ = 10.3 min, $t_{(\text{isómero S})}$ = 12.8 min.

8.4- Hidrogenación asimétrica de iminas y dobles enlaces catalizada por complejos Ir-MaxPHOS.

Preparación de complejos de Iridio con el ligando PNP-MaxPHOS.

[Ir(COD)(S-MaxPHOS)]BF₄, **42**



En un matraz de 50 mL, se pesan 0.474 g de Ir[(COD)(acac)] (1.19 mmol), 0.438 g de **6** (1.25 mmol) y se disuelven en 12 mL de MeOH anh. La disolución se deja en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida y seguidamente se cristaliza el complejo. En un schlenk de 25 mL se disuelve el producto en la mínima cantidad de CH₂Cl₂ (2.0 mL) y se añade lentamente Et₂O (9 mL) y se deja toda la noche con una ligera agitación. El producto se filtra mediante una placa filtrante y se lava dos veces con éter dietílico. Se obtienen 710 mg del complejo **Ir-42** (92% de rendimiento) como un sólido granate.

[α]_D: -29.4 (c 0.018, CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.22 (d, J = 16.2 Hz, 9H), 1.37 (d, J = 15.1 Hz, 9H), 1.39 (d, J = 14.9 Hz, 9H), 1.82 (m, 5H), 2.08 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 4.71 (m, 2H), 5.22 (m, 2H), 6.73 (s, 1H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 13.5 (d, J_p = 26.4 Hz, CH₃), 26.4 (d, J_p = 5.1 Hz, 3CH₃), 29.0 (d, J_p = 5.5 Hz, 3CH₃), 29.1 (d, J_p = 5.4 Hz, 3CH₃), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 32.6 (CH₂), 32.9 (CH₂), 36.4 (dd, J = 3.1, 32.5 Hz, C), 39.6 (m, C), 39.9 (dd, J = 3.1, 18.7 Hz, C), 79.6 (d, J = 11.2 Hz, CH), 79.9 (d, J = 9.2 Hz, CH), 84.5 (d, J = 10.6 Hz, CH), 87.2 (d, J = 10.7 Hz, CH) ppm.

IR (film): ν_{\max} : 3283, 2956, 2866, 1483, 1053 cm⁻¹

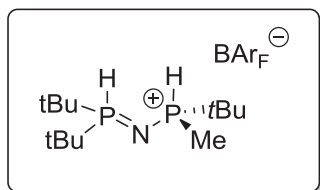
³¹P-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 39.7 (d, J = 32.7 Hz), 64.5 (d, J = 32.7 Hz) ppm.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : -150.8 ppm.

HRMS (ESI): calc. para C₂₁H₄₃NP₂Ir⁺ ([M]⁺): 564.2500; encontrado: 564.2551.

A.E. Calc. para C₂₁H₄₃BF₄IrNP₂: C, 38.77; H, 6.66; N, 2.15; B, 1.66; F, 11.68; Ir, 29.55; P, 9.52. Found: C, 38.56; H, 6.93; N, 2.24.

Sal de tetrakis (S)-(terc-butilmetilfosfino)di-terc-butilfosfino)amina, 43



En un schlenk de 25 mL, se pesan 81 mg de **6** (2.29 mmol) y 2.03 g de NaBAr_F (2.29 mmol). Se purga el sistema con 3 ciclos vacío-nitrógeno y se añaden 6 mL de CH₂Cl₂ anh. La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 25 minutos. Seguidamente se detiene la agitación y se observa la precipitación de un sólido blanco (NaBF₄). La solución se filtra sobre celite en una placa filtrante y el filtrado se evapora a presión reducida. Finalmente se obtienen 2.31 g de **43** (90% de rendimiento) como un sólido blanco.

[α]_D: +12.4 (c 0.026, CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 11.16 (d, *J* = 19.3 Hz, 9H), 1.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 9H), 1.24 (d, *J* = 2.2 Hz, 9H), 1.54 (dd, *J* = 4.2, 12.7 Hz, 3H), 5.93 (dd, *J* = 3.8, 429.4 Hz, 1H), 6.53 (dq, *J* = 4.2 Hz, 457.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 4H, CH), 7.72 (m, 8H, CH) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.6 (d, *J_p* = 61.8 Hz, CH₃), 23.1 (m, 3CH₃), 25.7 (m, 6CH₃), 31.4 (dd, *J_p* = 3.6, 75.3 Hz, C), 34.8 (dd, *J_p* = 2.5, 60.3 Hz, C), 35.6 (dd, *J_p* = 1.1, 58.6 Hz, C), 117.6 (m, CH), 124.7 (q, *J_F* = 272.5 Hz, C), 129.1 (qq, *J_F* = 2.8, 31.6 Hz, C), 135.0 (CH), 161.9 (q, *J_B* = 49.8 Hz, C) ppm.

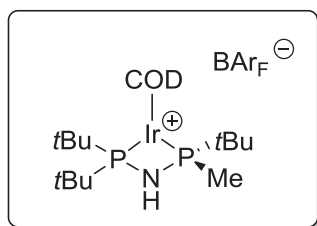
³¹P-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 31.1 (d, *J* = 32.5 Hz), 51.0 (d, *J* = 32.6 Hz) ppm.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: -62.3 (s) ppm.

IR (film): ν_{max}: 2962, 2341, 1612, 1476, 1111 cm⁻¹.

HRMS (ESI): calc. para C₁₃H₃₂NP₂⁺ ([M]⁺): 264.2005; encontrado: 264.2001. calc para C₃₂H₁₂BF₂₄⁻ ([M]⁻): 863.0654; encontrado: 863.0692.

A.E. Calc. para C₄₅H₄₄BF₂₄NP₂: C, 47.93; H, 3.93; N, 1.24; B, 0.96; F, 40.44; P, 5.49. Encontrado: C, 47.62; H, 3.75; N, 1.55.

[Ir(COD)(S-MaxPHOS)]BAR_F, 44

Procedimiento 1)

En un matraz de 50 mL, se pesan 0.152 g de **Ir-42** (0.234 mmol), 0.211 g de NaBAR_F (0.238 mmol) y se disuelve en 12 mL de CH₂Cl₂ anhidro. La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 5 horas. Pasado este tiempo se filtra la solución sobre celite para eliminar el NaBF₄ precipitado. Se evapora el disolvente a presión reducida y seguidamente se cristaliza el complejo. En un schlenk de 25 mL se disuelve el producto en la mínima cantidad de CH₂Cl₂ (1.5 mL) y se añade lentamente 10 mL Et₂O y se deja toda la noche con ligera agitación. Se filtra el producto mediante una placa filtrante y se lava dos veces con éter dietílico. Se obtienen 303 mg del complejo **Ir-44** (89% de rendimiento) como un sólido naranja.

Procedimiento 2)

En un matraz de 50 mL, se pesan 570 mg de **43** (0.506 mmol), 202 mg de [Ir(COD)(acac)] (0.506 mmol) y se disuelven en 5 mL de MeOH anh. La mezcla resultante se deja en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida y seguidamente se cristaliza el complejo. En un schlenk de 25 mL se disuelve el crudo en la mínima cantidad de CH₂Cl₂ (1.5 mL) y se añade lentamente 10 mL heptano y se deja toda la noche con ligera agitación. El producto se filtra mediante una placa filtrante y se lava dos veces con éter dietílico. Se obtienen 672 mg del complejo **Ir-44** (91% de rendimiento) como un sólido blanco.

[α]_D: -10.2 (c 0.023, CHCl₃).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.12 (d, *J* = 16.4 Hz, 9H), 1.27 (t, *J* = 11.2 Hz, 9H), 1.32 (t, *J* = 11.6 Hz, 9H), 1.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 1.93 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.19 (m, 4H), 2.39 (m, 2H), 4.76 (m, 3H, CH), 5.29 (m, 2H, CH), 7.53 (m, 4H, CH), 7.70 (m, 8H, CH) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 14.1 (d, *J_p* = 25.1 Hz, CH₃), 25.8 (d, *J_p* = 5.0 Hz, 3CH₃), 28.6 (d, *J_p* = 5.3 Hz, 3CH₃), 28.8 (d, *J_p* = 5.4 Hz, 3CH₃), 29.6 (2xCH₂), 32.1 (CH₂), 32.5 (CH₂), 36.0 (dd, *J* = 2.9, 31.2 Hz, C), 39.1 (d, *J* = 16.9 Hz, C), 39.8 (dd, *J* = 2.7, 17.2 Hz, C), 82.2 (d, *J* = 10.9 Hz, CH), 82.4 (d, *J* = 9.1 Hz, CH), 87.3 (d, *J* = 10.4 Hz, CH), 89.8 (d, *J* = 10.5 Hz, CH), 117.6 (CH), 124.7 (q, *J_F* = 272.5 Hz, C), 129.1 (C), 134.9 (CH), 161.8 (q, *J_B* = 49.8 Hz, C) ppm.

IR (film): ν_{max}: 2950, 1612, 1361, 1274, 1134 cm⁻¹.

³¹P-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 44.1 (d, *J* = 31.9 Hz), 69.1 (d, *J* = 31.9 Hz).

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : -62.3 (s) ppm.

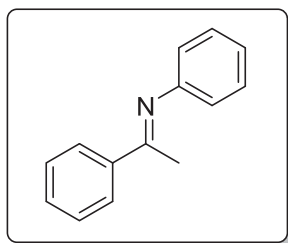
HRMS (ESI): calc. para C₂₁H₄₃NP₂Ir ([M]⁺): 564.2494; encontrado: 564.2490. calc para C₃₂H₁₂BF₂₄⁻ ([M]⁻): 863.0654; encontrado: 863.0628.

Preparación de sustratos para la hidrogenación.

Condiciones generales de preparación de iminas.

En un matraz provisto de refrigerante y adaptado a un colector de Dean-Stark, se pesan las correspondientes cetonas, aminas, tamiz molecular y se disuelve en la cantidad necesaria de tolueno. Se mantiene en agitación continua y se calienta a la temperatura de reflujo durante el tiempo deseado. Pasado ese tiempo, se deja atemperar la reacción y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica mediante destilación al vacío. Los productos obtenidos son espectroscópicamente idénticos a los descritos en la bibliografía.

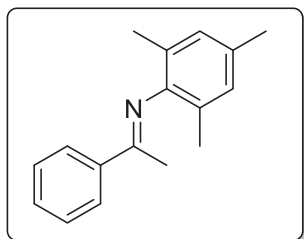
(*E*)-*N*,1-difeniletan-1-imina, **48**



Se pesan 3.6 g de acetofenona (3.5 mL, 30.0 mmol), 2.75 g de anilina (2.7 mL, 29.54 mmol) y se disuelven en 175 mL de tolueno. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 24 horas y el crudo se destila a 0.4 tor (mmHg) de presión y 100-101°C, obteniéndose 2.4 g de **48** (41% de rendimiento) como un aceite amarillo.

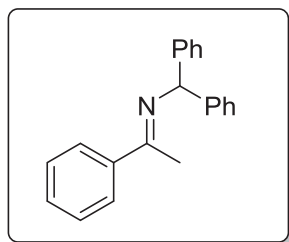
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.26 (s, 3H), 6.83 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 8.01 (m, 2H) ppm.

(*E*)-*N*-mesitol-1-feniletan-1-imina, **49**



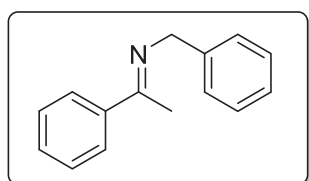
Se pesan 4.8 g de acetofenona (4.7 mL, 40.0 mmol), 5.4 g de 2,4,6-trimetilanilina (5.6 mL, 40.0 mmol) y se disuelven en 50 mL de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 60 horas y el crudo se destila a 0.4 tor (mmHg) de presión y 105-110°C, obteniéndose 3.3 g de **49** (35% de rendimiento) como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.00 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 6.88 (s, 2H), 7.47 (m, 3H), 8.03 (m, 2H) ppm.

(E)-N-(1-difenilmetil)-1-feniletan-1-imina, 50

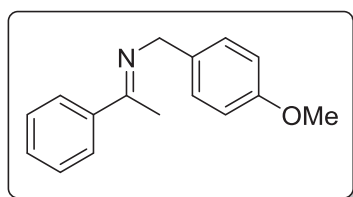
Se pesan 3.6 g de acetofenona (3.5 mL, 30.0 mmol), 5.56 g de difenilmetanamina (5.23 mL, 30.0 mmol) y se disuelven en 30 mL de tolueno. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 10 horas y el crudo se destila a 0.3-0.4 tor (mmHg) de presión y 160-165°C, obteniéndose 5.06 g de **50** (60% de rendimiento) como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.33 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 5.88 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.40(m, 3H), 7.47 (m, 4H), 7.96 (m, 2H) ppm.

(E)-N-benciletan1-fenil-1-imina, 51

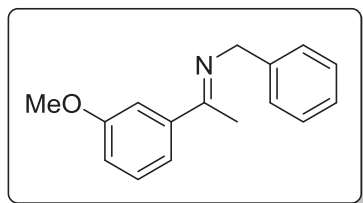
Se pesan 4.81 g de acetofenona (4.6 mL, 40.0 mmol), 4.29 g de bencilamina (4.4 mL, 40.0 mmol) y se disuelven en 50 mL de tolueno. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 63 horas y el crudo se destila a 0.2 tor (mmHg) de presión y 80°C, obteniéndose 2.7 g del producto **51** (32% de rendimiento) como mezcla de isómeros E/Z en forma de aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) isómero mayoritario δ : 2.34 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 7H), 7.85-7.88 (m, 2H) ppm. isómero minoritario δ : 2.38 (s, 3H), 4.39 (s, 2H) ppm.

(E)-N-(4'-metoxibencil-1-feniletan-1-imina, 52

Se pesan 4.8 g de acetofenona (4.7 mL, 40.0 mmol), 5.5 g de 4-metoxibencilamina (5.3 mL, 40.0 mmol) y se disuelven en 50 mL de tolueno. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 60 horas y el crudo se destila a 0.3-0.4 tor (mmHg) de presión y 140-150°C, obteniéndose 6.3 g del producto **52** (66% de rendimiento) como mezcla de isómeros E/Z en forma de aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) isómero mayoritario δ : 2.32 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 6.83-6.92 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.82-7.87 (m, 2H) ppm. isómero minoritario δ : 2.36 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 6.83-7.41 (m, 9H) ppm.

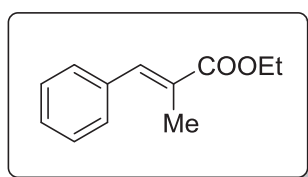
(E)-1-(3'-metoxifenil)-N-benciletan-1-imina, 53

Se pesan 6.0 g de 4-metoxiacetofenona (5.8 mL, 40.0 mmol), 4.28 g de bencilamina (4.4 mL, 40.0 mmol) y se disuelven en 50 mL de tolueno. La mezcla de reacción se deja en agitación 60 horas y el crudo se destila a 0.5-0.6 tor (mmHg) de presión y 135-140°C, obteniéndose 2.7 g de **53** (28% de rendimiento) como mezcla de isómero E/Z en forma de aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) isómero mayoritario δ : 2.36 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28-7.51 (m, 8H) ppm. isómero minoritario δ : 2.41 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.48 (s, 2H) ppm.

Condiciones generales de preparación de olefinas tri-sustituidas con grupo polar adyacente.

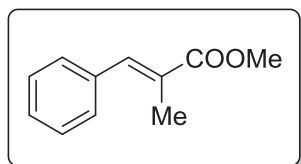
En un matraz de 50 mL, se disuelven 1.92 g del ácido necesario en 20 mL de disolvente. A continuación se añaden 300 µL de H₂SO₄ concentrado y la mezcla de reacción se deja calentando a reflujo durante 24 horas. Pasado este tiempo se deja que la reacción alcance temperatura ambiente y se añaden 15 mL agua, 15 mL de una solución saturada de NaHCO₃ y finalmente, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ anh. y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna con mezclas de hexano/acetato de etilo desde 95:5 hasta 30:70. Los productos son espectroscópicamente idénticos a los descritos en la bibliografía.

(E)-2-metil-3-fenilacrilato de etilo, 54

Se pesan 1.92 g de ácido α-metil cinámico (11.84 mmol) y se disuelven en 20 mL de etanol. Finalmente se obtienen 2.06 g de **54** (92% de rendimiento) como un aceite transparente.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.11 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.24-7.43 (m, 5H), 7.69 (m, 1H) ppm.

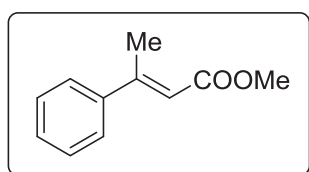
(E)-2-metil-3-fenilacrilato de metilo, 55



Se pesan 1.92 g de ácido α -metil cinámico (11.84 mmol) y se disuelven en 20 mL de metanol. Finalmente se obtienen 2.03 g de **55** (90% de rendimiento) como un aceite transparente.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.12 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.69 (m, 1H) ppm.

(E)-3-fenilbutenoato de metilo, 57

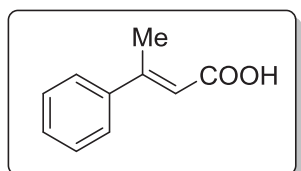


Se pesan 1.92 g de **58** (11.84 mmol) y se disuelven en 20 mL de metanol. Finalmente se obtienen 2.0 g de **57** (89% de rendimiento) como un aceite transparente.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.58 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.14 (s, 1H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 2H) ppm.

Preparación de olefinas tri-sustituidas con ácido como grupo polar adyacente.

(E)-ácido-3-fenil-2-butenoico, 58



En un matraz de 50 mL se pesan 2.5 g de (*E*)-3-fenilbutanoato de etilo (13.14mmol), 2.5 g de hidróxido sódico (64.10 mmol) y se disuelve en una mezcla de 20 mL de agua y 8 mL de etanol. La reacción se calienta a reflujo y se mantiene en agitación durante 24 horas. Pasado este tiempo se evapora las 2/3 partes del disolvente a presión reducida y el residuo se acidifica hasta pH=1 con HCl 1N. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (x3). El conjunto de fases orgánicas se lava con agua y posteriormente se seca sobre MgSO_4 y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna obteniéndose 2.12 g de **58** (99% de rendimiento) como un sólido blanco. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la literatura.

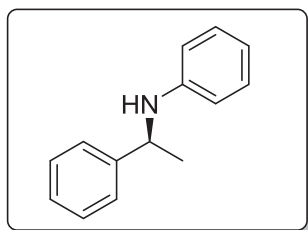
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.62 (s, 3H), 6.24 (s, 1H), 7.40-7.44 (m, 3H), 7.47-7.52 (s, 2H) ppm.

Hidrogenación de los distintos sustratos.

Condiciones generales de hidrogenación.

En un reactor a presión se pesa la correspondiente olefina, el complejo de iridio (1-3%) y se disuelve en la cantidad necesaria de disolvente vía jeringa. Se purga el sistema mediante 3 ciclos vacío-hidrógeno y, a continuación, se presuriza el sistema a la sobrepresión de hidrógeno deseada. La mezcla de reacción se deja en agitación durante el tiempo requerido y pasado este tiempo, el crudo de reacción se filtra sobre SiO₂ para obtener los correspondientes productos hidrogenados. Los productos son espectroscópicamente idénticos a los descritos en la bibliografía.

(S)-N-(1-feniletil)anilina, **59**

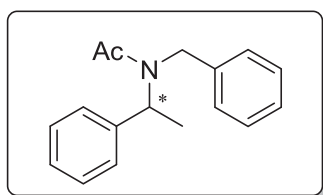


Se pesan 147 mg de la imina **48** (0.751 mmol), 10.7 mg de **Ir-44** (0.00751 mmol, 0.01%) y se disuelve en 3 mL de CH₂Cl₂ anh. El sistema se presuriza a 9 bares de hidrógeno y se lleva la reacción a 40°C en agitación constante durante 22 horas. Se obtienen 147 mg de **59** (99% de rendimiento) como un aceite blanco (62% ee determinado por HPLC).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 3.75 (bs, 1H), 4.46 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.34 (m, 2H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK OD-H, 90% heptano-10% IPA, 1.0 mL/min, λ = 220nm, *t*_(isómero S) = 5.6 min, *t*_(isómero R) = 6.4 min.

N-bencil-N'-(1-feniletil)acetamida, **62**

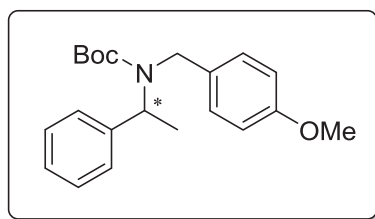


Se pesan 66 mg de la imina **51** (0.315 mmol), 6.2 mg de **Ir-42** (0.00946 mmol, 0.03%) y se disuelve en 3 mL de CH₂Cl₂ anh. El sistema se presuriza a 25 bares de hidrógeno y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 42 horas. Se obtienen 65 mg del compuesto hidrogenado (99% de rendimiento) como un aceite blanco. El producto se derivatiza añadiendo Ac₂O (10eq) para obtener el producto **62** (47% ee determinado por HPLC).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.46 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 4H), 7.33-7.41 (m, 6H) ppm.

HPLC: CHIRALCEL OD-H, 95% heptano-5% IPA, 1.0 mL/min, λ = 220nm, *t*_{minor} = 11.6 min, *t*_{mayor} = 15.5 min.

Boc-N-(4'-metoxibencil)-1-feniletanamina, 63



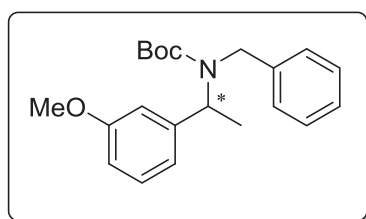
determinado por HPLC).

Se pesan 0.062 g de la imina **52** (0.261 mmol), 11.2 mg de **Ir-44** (0.00782 mmol, 0.03%), 63 mg de Boc_2O (0.289 mmol) y se disuelve en 3 mL de CH_2Cl_2 anh. El sistema se presuriza a 9 bares de hidrógeno y se calienta a 40°C durante 24 horas. Se obtienen 88 mg de **63** (99% de rendimiento) como un aceite blanco (57% ee

¹H-RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.40 (s, 9H), 1.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.17 (m, 2H), 5.52 (m, 1H), 6.79-7.04 (m, 3H), 7.22-7.34 (m, 6H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK AD-H, 99% heptano-1% IPA, 1.0 mL/min, $\lambda = 220\text{nm}$, $t_{\text{minor}} = 7.3$ min, $t_{\text{mayor}} = 11.6$ min.

Boc-N-bencil-1-(3'-metoxifenil)etanamina, 64



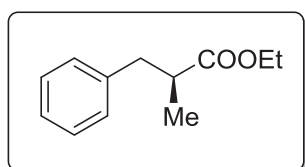
por HPLC).

Se pesan 0.098 g de la imina **53** (0.4 mmol), 7.8 mg de **Ir-42** (0.012 mmol, 0.03%), Boc_2O (0.11 mL, 0.44 mmol) y se disuelve en 3 mL de CH_2Cl_2 anh. El sistema se presuriza a 52 bares de hidrógeno y se calienta a 40°C durante 24 horas. Se obtienen 147 mg de **64** (99% de rendimiento) como un aceite blanco (52% ee determinado

¹H-RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.38 (s, 9H), 1.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.22 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 3H), 7.15-7.26 (m, 6H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK AD-H, 99% heptano-1% IPA, 1.0 mL/min, $\lambda = 220\text{nm}$, $t_{\text{minor}} = 11.5$ min, $t_{\text{mayor}} = 13.6$ min.

(S)-2-metil-3-fenilpropanoato de etilo, 71

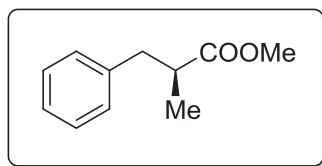


determinado por HPLC).

Se pesan 78 mg de **54** (0.414 mmol), 8.0 mg de **Ir-42** (0.0124 mmol, 0.03%) y se disuelven en 3 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 52 bares de hidrógeno y se calienta a 65°C durante 6 días. Se obtienen 79 mg de **71** (99% de rendimiento) como un aceite blanco (7% ee

¹H-RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.14-7.22 (m, 3H), 7.27 (m, 2H) ppm.

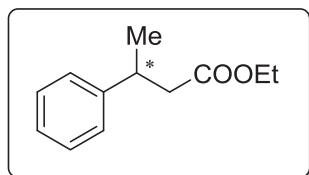
HPLC: CHIRALPAK OD-H, 99% heptano-1% IPA, 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm, $t_{\text{(isómero R)}} = 20.8$ min, $t_{\text{(isómero S)}} = 22.6$ min.

(S)-2-metil-3-fenilpropanoato de metilo, 72

Se pesan 63 mg de **55** (0.358 mmol), 6.9 mg de **Ir-42** (0.0107 mmol, 0.03%) y se disuelve en 3 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 52 bares de hidrógeno y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 65°C durante 6 días. Se obtienen 62 mg de **72** (99% de rendimiento) como un aceite blanco (2% ee determinado por HPLC).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.59-2.77 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 7.12-7.24 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.32-7.43 (m, 1H) ppm.

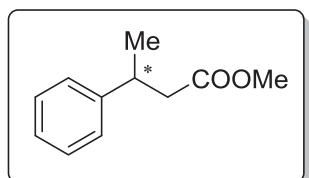
HPLC: CHIRALCEL OD-H, 99% heptano-1% IPA, 0.5 mL/min, λ = 220 nm, *t*_(isómero R) = 15.8 min, *t*_(isómero S) = 18.3 min.

3-fenilbutanoato de etilo, 69

Se pesan 72 mg de (*E*)-3-fenilbutanoato de etilo (0.367 mmol), 7.4 mg de **Ir-42** (0.0113 mmol, 0.03%) y se disuelve en 3 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 52 bares de hidrógeno y se calienta a 35°C durante 6 días. Se obtienen 71 mg de **69** (99% de rendimiento) como un aceite blanco (31% ee determinado por HPLC).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.57 (qd, *J* = 7.6, 15.0 Hz, 2H), 3.28 (m, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.1, 2H), 7.17-7.24 (m, 3H), 7.25-7.32 (m, 2H) ppm.

HPLC: CHIRALCEL OD-H, 92% heptano-8% IPA, 0.5 mL/min, λ = 220 nm, *t*_{mayor} = 8.4 min, *t*_{menor} = 11.6 min.

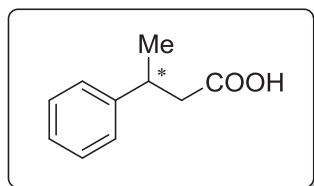
3-fenilbutanoato de metilo, 70

Se pesan 79 mg de **57** (0.448 mmol), 8.7 mg de **Ir-42** (0.0134 mmol, 0.03%) y se disuelven en 3 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 52 bares de hidrógeno y se calienta a 35°C durante 5 días. Se obtienen 78 mg de **70** (99% de rendimiento) como un aceite blanco (41% ee determinado por HPLC).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.57 (qd, *J* = 7.6, 15.0 Hz, 2H), 3.28 (m, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.1, 2H), 7.17-7.24 (m, 3H), 7.25-7.32 (m, 2H) ppm.

HPLC: CHIRALCEL OD-H, 90% heptano-10% IPA, 0.5 mL/min, λ = 220 nm, *t*_{mayor} = 8.7 min, *t*_{menor} = 13.5 min.

ácido-3-fenilbutanoico, 73



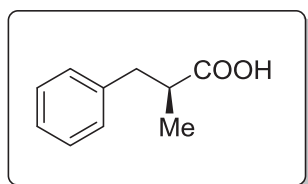
Se pesan 60 mg de **58** (0.365 mmol), 6.8 mg de **Ir-42** (0.0104 mmol, 0.03%) y se disuelve en 3 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 25 bares de hidrógeno y se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se obtienen 58 mg de producto **73** (rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco (26% ee determinado

por HPLC).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 6.8, 15.5 Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 3H), 7.26-7.33 (m, 2H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK AD-H, 98% heptano/IPA-0.2%TFA, 0.5 mL/min, λ = 254 nm, t_{minor} = 25.1 min, t_{mayor} = 29.3 min.

(S)-ácido 2-metil-3-fenilpropanoico, 75



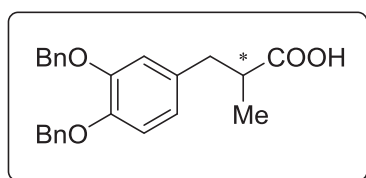
Se pesan 69 mg del ácido α -metil cinámico (0.423 mmol), 8.3 mg de **Ir-42** (0.0127 mmol, 0.03%) y se disuelven en 3 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 52 bares de hidrógeno y se calienta a 65°C durante 24 horas. Se obtienen 68 mg de **75** (rendimiento cuantitativo) como un aceite blanco. El producto se deriva en forma de éster metílico

para analizar la pureza óptica (2% ee determinado por HPLC).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.66 (dd, J = 8.0, 13.4 Hz, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 6.3, 13.3Hz, 1H), 7.15 – 7.24 (m, 3H), 7.31 (m, 2H) ppm.

HPLC: CHIRALCEL OD-H, 99% heptano-1% IPA, 0.5 mL/min, λ = 220 nm, $t_{\text{minor, isómero (R)}}$ = 15.8 min, $t_{\text{mayor, isómero (S)}}$ = 18.3 min.

(S)-ácido 2-metil-3-(3,4-dibenciloxifenil)propanoico, 76



Se pesan 60 mg de **123** (0.159 mmol), 6.9 mg de **Ir-42** (0.00478 mmol, 0.03%) y se disuelven en 3 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 52 bares de hidrógeno y se calienta a 65°C durante 20 horas. Se obtienen 58 mg de producto **76** (rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco (1% ee determinado por HPLC).

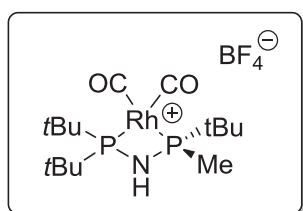
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.54 (dd, J = 8.1, 13.5 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 6.3, 13.5 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 6.1Hz, 2H), 6.68 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.9Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25-7.38 (m, 6H), 7.42 (m, 4H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK IA, 90% heptano-10% IPA, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $t_{(\text{isómero } 1)} = 10.9$ min, $t_{(\text{isómero } 2)} = 15.6$ min.

8.5- Exploración del ligando MaxPHOS en reacciones de Pauson-Khand intramoleculares.

Preparación de complejos de rodio: [Rh(MaxPHOS)(CO)₂]

[Rh(S-MaxPHOS)(CO)₂]BF₄, 102



En un matraz de 50 mL, se pesan 56.1 mg de **Rh-7** (0.10 mmol) y se disuelven en 5 mL de CH₂Cl₂ anh. Seguidamente se burbujea CO durante 1 minuto para saturar la solución. Se observa un cambio de color inmediato de naranja a amarillo pálido. La disolución resultante se deja en agitación en atmósfera de CO durante 1 hora. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se recristaliza en diclorometano/éter dietílico. Se obtienen 40.9 mg del complejo **Rh-102** (80% de rendimiento) como un sólido amarillo.

[α]_D: -35.4 (c 0.28, CH₂Cl₂).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.30 (d, $J = 18.0$ Hz, 9H), 1.39 (d, $J = 16.4$ Hz, 9H), 1.44 (d, $J = 16.8$ Hz, 9H), 1.88 (dd, $J = 1.1$ y 8.8 Hz, 3H), 5.95 (s, br, 1H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 13.6 (d, $J = 26.4$ Hz, CH₃), 26.0 (d, $J = 5.9$ Hz, CH₃), 28.4 (d, $J = 5.5$ Hz, CH₃), 28.6 (d, $J = 5.9$ Hz, CH₃), 35.9 (dt, $J = 1.0$ y 35.6 Hz, CH), 38.7 (dt, $J = 1.0$, 18.8 Hz, CH), 39.6 (dd, $J = 1.2$, 18.2 Hz, CH) ppm.

IR (film): ν_{max} : 3250, 2969, 2092, 2042, 1983, 1479 cm⁻¹

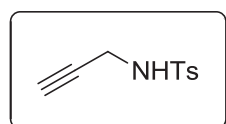
³¹P-RMN (CDCl₃, 161 MHz) δ : 46.9 (dd, $J = 49.4$, 104.0 Hz), 73.5 (dd, $J = 102.9$, 49.4 Hz) ppm.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 376 MHz) δ : -150.04 (s), -149.99 (s) ppm.

HRMS (ESI): calc. para C₁₅H₃₁NO₂P₂Rh⁺ ([M]⁺): 422.0885; encontrado: 422.1074.

Preparación de los 1,6-eninos para las reacciones de Pauson-Khand intramoleculares.

N-p-toluensulfonyl-2-propargilamina, 83

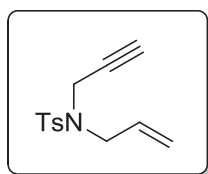


En un matraz de 3 bocas de 100 mL y provisto de refrigerante se añaden 1.3 mL de propargilamina (21.0 mmol) disponible comercialmente, 7.0 mL Et₃N (50.0 mmol) y 10 mL de CH₂Cl₂. La mezcla resultante se lleva a 0°C con un baño con hielo y, sobre esta solución y a esta temperatura, se añaden 3.8 g de cloruro del ácido *p*-toluensulfónico (20.0 mmol) en 20 mL de CH₂Cl₂ anh. mediante una cánula. Posteriormente se deja que la reacción alcance temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. La reacción se diluye en 200 mL de Et₂O y se lava con HCl 1M (3x100 mL) y con 100 mL de una

disolución saturada de NaCl. La solución acuosa se extrae con CH₂Cl₂, se seca sobre MgSO₄ anh. y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 3.39 g del compuesto **83** (77% rendimiento). Los datos espectroscópicos para el compuesto **83** son idénticos a los descritos en la bibliografía.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.43 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.74 (bs, 1H) ppm.

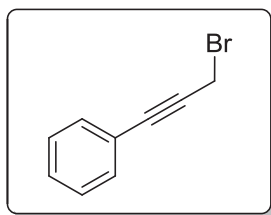
N-p-toluensulfonyl-N'-(2-propinil)-2-propenamina, 84



En un matraz de 2 bocas de 250 mL y provisto de refrigerante se añaden 3.39 g de **83** (16.2 mmol) y 2.68 g K₂CO₃ (19.44 mmol). Seguidamente se añaden 2.3 g de bromuro de alilo (1.68 mL, 19.44 mmol) gota a gota mediante jeringa. La reacción se calienta a reflujo y se deja agitando durante 16 horas. Finalizado este tiempo se añaden 35 mL de H₂O y se extrae la fase acuosa con AcOEt (2x40 mL) y con una disolución saturada de NaCl (1x20 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ anh. y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente se obtienen 3.77 g del compuesto **84** (94% rendimiento) sin necesitar una purificación posterior. Los datos espectroscópicos para el compuesto **84** son idénticos a los descritos en la bibliografía.

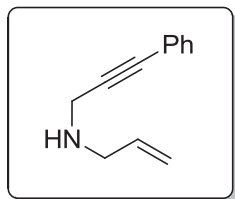
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.01 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 5.27 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.74 (m, 2H) ppm.

3-bromo-1-fenil-1-propino, 85



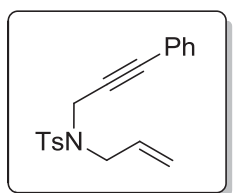
En un matraz de 3 bocas de 250 mL se pesan 13.6 g de PPh₃ (52 mmol) y se purga el sistema mediante 3 ciclos vacío-nitrógeno. Seguidamente añaden 235 mL de CH₂Cl₂ anh. mediante jeringa y se lleva la reacción a 0°C para añadir gota a gota 8.26 g de Br₂ (2.65 mL, 52 mmol). La mezcla resultante se deja agitando durante 30 minutos y pasado este tiempo, añaden 4.46 g de 3-fenil-2-propin-1-ol (4.3 mL, 34 mmol) manteniendo la temperatura a 0°C y la agitación durante 1 hora. Posteriormente, se añaden 735 mL de hexano y la suspensión blanca resultante, se pasa a través de una columna de celite (lavando 3 veces con 70 mL de hexano). El crudo resultante se concentra y se destila a 50°C y a presión reducida (p.eb.88-90°C, 0.2mmHg) para obtener 4.5 g de **85** (77% de rendimiento) como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos para el compuesto **85** son idénticos a los descritos en la bibliografía.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.17 (s, 2H), 7.32-7.36 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 2H) ppm.

N-(3-fenil-2-propinil)-2-propenamina, 86

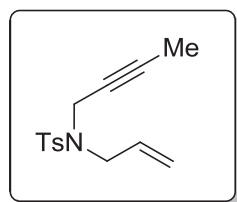
En un matraz de 3 bocas de 250 mL se pesan 6.09 g de alilamina (107.0 mmol) y, a temperatura ambiente bajo atmosfera de nitrógeno, se añaden 20 mL de éter dietílico (destilado previamente). Seguidamente, se lleva la reacción a 0°C y se añaden 2.0 g de **85** (10.0 mmol) dejando la reacción en agitación durante 2 horas a temperatura ambiente (donde la disolución adquiere un color amarillento intenso). Pasado este tiempo, se añaden 10 mL de H₂O y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3x50 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ anh. y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 1.71 g de **86** (rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos para el compuesto **86** son idénticos a los descritos en la bibliografía.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 5.30 (ddq, *J* = 1.3, 10.1, 21.5 Hz, 2H), 5.80 (ddt, *J* = 6.5, 10.0, 16.5 Hz, 1H), 7.19-7.31 (m, 5H) ppm.

N-*p*-toluensulfonil-(3-fenil-2-propinil)-2-propenamina, 87

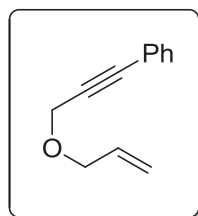
En un matraz de 3 bocas de 100 mL provisto de refrigerante se pesan 1.71 g de **86** (10.00 mmol), se purga el sistema con tres ciclos vacío-nitrógeno, y se añaden 10 mL de CH₂Cl₂ y 1.8 mL Et₃N (13 mmol). La mezcla resultante se lleva a 0°C mediante un baño con hielo y se añaden vía cánula 1.98 g de cloruro del ácido *p*-toluensulfónico (10.14 mmol) disueltos en 20 mL de CH₂Cl₂ anh. Posteriormente se deja que la reacción alcance temperatura ambiente y se deja en agitación durante 2 horas. Pasado este tiempo, se añaden 10 mL de H₂O y se extrae la fase acuosa con cloroformo (3x50 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con una solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ anh. y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna con mezclas de hexano: acetato de etilo desde 95:5 hasta 40:60. Finalmente se obtienen 2.0 g del compuesto **87** (62% rendimiento) como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos para el compuesto **87** son idénticos a los descritos en la bibliografía.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.33 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 5.30 (ddq, *J* = 1.3, 10.1, 21.5 Hz, 2H), 5.80 (ddt, *J* = 6.5, 10.0, 16.5 Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.19-7.31 (m, 5H), 7.74-7.80 (m, 2H) ppm.

***N*-p-toluensulfonil-(3-metil-2-propinil)-2-propenamina, 88**

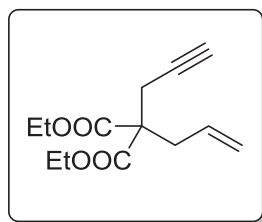
En un matraz de 2 bocas de 250 mL se pesan 2.19 g de *N*-p-toluensulfonilalilamina (10.4 mmol), se purga el sistema con tres ciclos vacío-nitrógeno, y se añaden 20 mL de éter dietílico (destilado previamente) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lleva a 0°C, se añaden 1.65 g de 3-bromo-1-metil-1-propino (1 mL, 12.4 mmol) y deja en agitación continua durante 2 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se añaden con 25 mL de H₂O y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x40 mL), H₂O (2x40 mL) y con una solución saturada de NaCl (20 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ anh. y se evapora el disolvente a presión reducida obteniendo un aceite anaranjado. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna con mezclas de hexano: acetato de etilo desde 95:5 hasta 40:60. Finalmente se obtienen 2.34 g del compuesto **88** (86% rendimiento) como un aceite transparente. Los datos espectroscópicos para el compuesto **88** son idénticos a los descritos en la bibliografía.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.54 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 4.01 (q, *J* = 2.3, 2H), 5.24 (ddq, *J* = 1.3, 10.1, 18.0 Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.68-7.77 (m, 2H) ppm.

3-(Aliloxi)-1-fenil-1-propino, 89

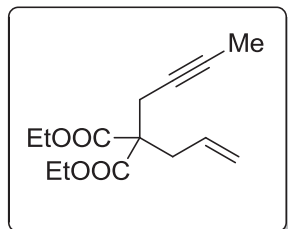
En un matraz de 2 bocas de 100 mL provisto de refrigerante se pesan 0.544 g de NaH (0.0227 mmol) y, bajo atmosfera de nitrógeno, se añaden 32 mL de THF anh. La reacción se lleva a 0°C mediante un baño con hielo y se añaden lentamente 2.5 g de 3-fenil-2-propin-1-ol (2.36 mL, 0.0189 mmol) vía jeringa durante 15 min (la reacción adquiere un color amarillento). La reacción se deja atemperar y se mantiene en agitación durante 2 horas. Pasado este tiempo, se lleva la reacción a 0°C y se añaden 4.57 g de bromuro de alilo (3.27 mL, 0.0378 mmol) en 4.5 mL de THF anh. vía cánula. La disolución se deja que alcance temperatura ambiente y se mantiene en agitación 2 horas. Transcurrido este tiempo se añaden 28 mL de agua y la fase acuosa se extrae con Et₂O (3x20 mL). El conjunto de fases orgánicas se lava con agua (10ml), una disolución saturada de NaCl (5 mL) y seca sobre MgSO₄ anh. El disolvente se evapora a presión reducida y el crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna con mezclas de hexano: acetato de etilo desde 95:5 hasta 60:40. Finalmente se obtienen 3.0 g del compuesto **89** (92% rendimiento) como un aceite transparente. Los datos espectroscópicos para el compuesto **89** son idénticos a los descritos en la bibliografía.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.15 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 5.30 (dddd, *J* = 1.4 3.1, 10.4, 38.9 Hz, 2H), 5.96 (ddt, *J* = 5.8, 10.4 17.2 Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.42-7.49 (m, 2H) ppm.

2-alil-2-propargil malonato de dietilo, 90

En un matraz de 2 bocas de 100 mL se pesan 126 mg de NaH (5 mmol) y, bajo atmosfera de nitrógeno, se disuelve en 20 mL de DMF. La reacción se lleva a 0°C y se añaden lentamente mediante jeringa 1.10 g de 2-alilmalonato de dietilo (1.14 mL, 5.50 mmol) y 594 mg de bromuro propargílico (0.54 mL, 5 mmol). La mezcla resultante se deja agitando durante 30 minutos a esa temperatura y, pasado ese tiempo, se deja atemperar (adquiere un color amarillento). La mezcla de reacción se disuelve en 75 mL de Et₂O y se lava con una disolución saturada de NH₄Cl (3x50 mL). La fase acuosa se extrae con Et₂O (3x50 mL) y el conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ anh. y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente se obtienen 1.03 g del compuesto **90** (85% rendimiento) como un aceite transparente. Los datos espectroscópicos para el compuesto **90** son idénticos a los descritos en la bibliografía.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.26 (t, *J* = 14.2 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 5.17 (m, 2H), 5.63 (m, 1H) ppm.

2-alil-2-(2'-butin-1'-il) malonato de dietilo, 91

En un matraz de 2 bocas de 100 mL se pesan 575 mg de NaH (23.9 mmol) y, bajo atmosfera de nitrógeno, se añaden 26 mL de THF. La reacción se lleva a 0°C y se añaden lentamente mediante jeringa 4.0 g de 2-alilmalonato de dietilo (3.94 mL, 19.9 mmol) en 6.5 mL de THF anh. y 3.18 g de 3-bromo-1-metil-2-propino (2.0 mL, 23.9 mmol) en 7 mL de THF. La mezcla resultante se deja agitando 30 minutos a esa temperatura y posteriormente se deja atemperar (la solución adquiere un color amarillento). El tratamiento acuoso se lleva a cabo con 30 mL de H₂O y la fase acuosa se lava con Et₂O (3x25 mL) y una solución saturada de NaCl (7 mL). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ anh. y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna con mezclas de hexano:acetato de etilo desde 95:5 hasta 30:70. Finalmente se obtienen 3.99 g del compuesto **91** (80% rendimiento) como un aceite transparente. Los datos espectroscópicos para el compuesto **91** son idénticos a los descritos en la bibliografía.

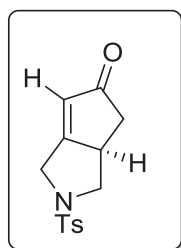
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.74 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H), 2.72 (q, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.77 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 5.12 (m, 2H), 5.63 (m, 1H) ppm.

Aductos de la reacción de Pauson-Khand intramolecular.

Condiciones generales para la reacción catalítica de Pauson-Khand

En un tubo de presión se pesa el correspondiente enino y el complejo **Rh-7** (1-3%). Se añade una llave de tres vías y se purga el sistema con 3 ciclos de vacío-nitrógeno. Se añade el disolvente (1-3 mL) y seguidamente se conecta por una de las vías a la bombona de CO y se hacen 3 ciclos de vacío-monóxido de carbono. Finalmente se carga a la sobrepresión deseada de CO, se cierra la llave de paso y el tubo a presión se calienta en un baño de silicona a la temperatura requerida durante el tiempo estimado. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna con mezclas de hexano: acetato de etilo desde 95:5 hasta 5:95 aislando los compuestos correspondientes. Todos los productos son espectroscópicamente idénticos a los descritos en la literatura.

(*R*)-7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona, **92**



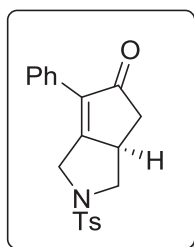
De acuerdo con el procedimiento general descrito se pesan 76.4 mg de **84** (0.306 mmol), 17.2 mg de **Rh-7** y se disuelven en 3 mL de DME anh. El sistema se presuriza a 1 bar de CO, se calienta a 120°C y se deja en agitación durante 24 horas a esa temperatura. Se obtienen 44.0 mg del compuesto **92** (52% rendimiento y 72% ee determinado por HPLC) como un aceite transparente.

$[\alpha]_D$: + 83.5 (c 2.1, CHCl₃).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.04 (dd, $J = 3.6, 17.9$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.71 (m, 2H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK AS, 50% heptano-50% IPA, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, $t_{(isómero R)} = 28.3$ min, $t_{(isómero S)} = 41.1$ min.

(*R*)-2-fenil-7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona, **94**



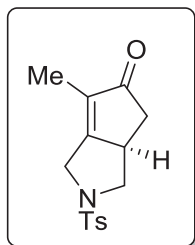
De acuerdo con el procedimiento general descrito se pesan 67.5 mg de **87** (0.207 mmol), 11.6 mg de **Rh-7** y se disuelven en 2 mL de DME anh. El sistema se presuriza a 1 bar de CO, se calienta a 120°C y se deja en agitación durante 24 horas a esa temperatura. Se obtienen 45.0 mg del compuesto **94** (62% rendimiento y 82% ee determinado por HPLC) como un aceite transparente.

$[\alpha]_D$: - 33.7 (c 2.3, CHCl₃).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.25 (dd, $J = 3.7, 17.9$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.61 (dd, $J = 9.4, 11.0$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 6.5, 17.8$ Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.63 (dd, $J = 1.7, 16.8$ Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.33-7.48 (m, 5H), 7.71 (m, 2H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK AD-H, 80% heptano-20% IPA, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $t_{(\text{isómero R})} = 18.0$ min, $t_{(\text{isómero S})} = 21.7$ min.

(R)-2-metil-7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona, 96



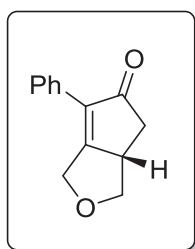
De acuerdo con el procedimiento general descrito se pesan 77.6 mg de **88** (0.295 mmol), 16.5 mg de **Rh-7** y se disuelven en 2 mL de DME anh. El sistema se presuriza a 1 bar de CO, se calienta a 120°C y se deja en agitación durante 24 horas a esta temperatura. Se obtienen 44.0 mg del compuesto **96** (46% rendimiento y 65% ee determinado por HPLC) como un aceite transparente.

$[\alpha]_D: + 64.5$ (c 1.5, CHCl₃).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.67 (s, 3H), 2.04 (dd, $J = 3.3, 18.0$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 5.97 (s, 1H, CH), 7.33 (m, 2H), 7.72 (m, 2H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK AD-H, 50% heptano-50% IPA, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $t_{(\text{isómero S})} = 23.4$ min, $t_{(\text{isómero R})} = 27.6$ min.

(S)-2-fenil-7-oxabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona, 97

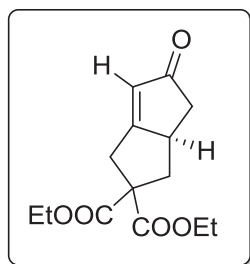


De acuerdo con el procedimiento general descrito se pesan 60.0 mg de **89** (0.348 mmol), 19.5 mg de **Rh-7** y se disuelven en 2 mL de DME anh. El sistema se presuriza a 1 bar de CO, se calienta a 120°C y se deja en agitación durante 24 horas a esa temperatura. Se obtienen 12.9 mg del compuesto **97** (35% rendimiento y 67% ee determinado por HPLC) como un aceite transparente

$[\alpha]_D: - 13.6$ (c 0.4, CHCl₃).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.34 (ddd, $J = 0.7, 3.7, 17.7$ Hz, 1H), 2.86 (ddd, $J = 0.7, 6.3, 17.7$ Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.94 (dd, $J = 1.4, 16.3$ Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK AD-H, 80% heptano-20% IPA, 0.9 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $t_{(\text{isómero S})} = 9.32$ min, $t_{(\text{isómero R})} = 11.3$ min.

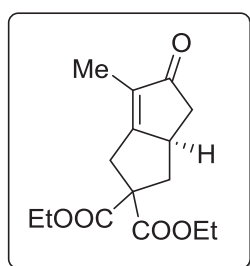
(R)-7,7-bis(etoxicarbonil)biciclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona, 98

De acuerdo con el procedimiento general descrito se pesan 79.0 mg de **90** (0.332 mmol), 18.6 mg de **Rh-7** y se disuelven en 2 mL de DME anh. El sistema se presuriza a 1 bar de CO, se calienta a 120°C y se deja en agitación durante 24 horas a esa temperatura. Se obtienen 34.0 mg del compuesto **98** (39% rendimiento y 79% ee determinado por HPLC) como un aceite transparente y 13.0 mg del compuesto **100** (15% rendimiento) como mezcla de regioisómeros.

$[\alpha]_D$: + 92.8 (c 0.9, CHCl₃).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.25 (m, 6H), 1.72 (m, 1H), 2.11 (dd, *J* = 3.3, 17.9 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 6.4, 17.9 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 7.7, 12.8 Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 4.21 (m, 4H), 5.91 (m, 1H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK AS, 90% heptano-10% IPA, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, *t*_(isómero R) = 11.2 min, *t*_(isómero S) = 16.7 min.

(R)-2-metil-7,7-bis(etoxicarbonil)biciclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona, 99

De acuerdo con el procedimiento general descrito se pesan 70.0 mg de **91** (0.277 mmol), 15.6 mg de **Rh-7** y se disuelven en 2 mL de DME anh. El sistema se presuriza a 1 bar de CO, se calienta a 120°C y se deja en agitación durante 24 horas a esa temperatura. Se obtienen 12.0 mg del compuesto **99** (16% rendimiento y 72% ee determinado por HPLC) como un aceite transparente y 31.0 mg del compuesto **101** (40% rendimiento) como mezcla de regioisómeros.

$[\alpha]_D$: + 75.4 (c 0.3, CHCl₃).

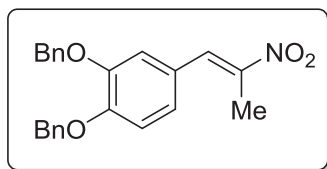
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.26 (m, 6H), 1.68 (m, 4H), 2.08 (dd, *J* = 3.1, 17.9 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 6.3, 17.9 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 7.4, 12.7 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 4.22 (m, 4H), 5.91 (m, 1H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK AS, 50% heptano-50% IPA, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, *t*_(isómero R) = 12.2 min, *t*_(isómero S) = 15.8 min.

8.6- Síntesis enantioselectiva de MDMA.

8.6.1- Preparación de éxtasis vía condensación.

(E)-1-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)-2-nitro-1-propeno, **104**



En un matraz de 250 mL se pesan 7.94 g de 3,4-dibenziloxibenzaldehído **103** (25.0 mmol), 1.92 g de acetato de amonio (25.0 mmol) y se disuelven en 120 mL de nitroetano. La mezcla se calienta a reflujo durante 17 horas y, pasado este tiempo, se evapora el nitroetano a presión reducida. El crudo resultante se disuelve en 25 mL de AcOEt a 40°C, se enfría lentamente a temperatura ambiente y se precipita posteriormente con hexano. El sólido resultante se filtra y se repite el mismo procedimiento con el filtrado. Finalmente, se obtienen 6.49 g del compuesto **104** (75% rendimiento) como un sólido amarillo. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

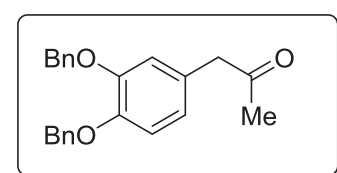
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.30 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.96-6.98 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.29-7.49 (m, 10H), 7.97 (s, 1H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.1 (CH₃), 71.1 (CH₂), 71.6 (CH₂), 114.4 (CH), 117.0 (CH), 125.0 (CH), 127.27 (CH), 127.33 (CH), 128.18 (CH), 128.22 (CH), 128.79 (CH), 128.81 (CH), 133.8 (CH), 136.7 (C), 136.9 (C), 146.2 (C), 148.7 (C), 150.9 (C) ppm.

IR (film): ν_{max} 2923, 2857, 1512, 1308, 1264 cm⁻¹

HRMS (ESI): calc. para C₂₃H₂₂O₄N⁺ ([M+H]⁺): 376.1543; encontrado: 376.1547.

1-(3,4-bis(benciloxi)fenil)-2-propanona, **105**



En un matraz de 3 bocas se pesan 1.24 g del nitrocompuesto **104** (3.31 mmol), 1.11 g de Fe powder (19.9 mmol, 6 equiv.), 0.12 mg de FeCl₃ (0.76 mmol) y se disuelven en 15 mL etanol. A esta mezcla se añaden 30 mL de H₂O, 2 mL de HCl y la disolución se calienta a reflujo durante 5 horas. Pasado este tiempo, se deja que la reacción alcance temperatura ambiente y se ajusta a pH= 8 con una disolución de NH₄OH al 40%. A continuación, se filtra la reacción con CELITE y la fase acuosa se extrae con 15 mL de AcOEt (x3). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ anh. y se evapora a presión reducida obteniendo un aceite marrón. El crudo obtenido, se purifica por cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con mezclas hexano/AcOEt, desde 95:5 hasta 1:1. Finalmente, se obtienen 0.95 g del compuesto **105** (83% de rendimiento) en forma de aceite marrón. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

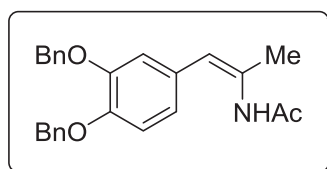
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.07 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 5.14 (s, 4H), 6.72 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.39 (m, 6H), 7.41-7.44 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 29.2 (CH₃), 50.6 (CH₂), 71.43 (CH₂), 71.49 (CH₂), 115.4 (CH), 116.5 (CH), 122.6 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 127.90 (CH), 127.93 (CH), 128.6 (CH), 137.3 (C), 137.4 (C), 148.3 (C), 149.1 (C), 206.8 (C=O) ppm.

IR (film): ν_{\max} 1708, 1512, 1262, 1137 cm⁻¹

HRMS (ESI): calc. para C₂₃H₂₃O₃ ([M+H]⁺): 347.1642; encontrado: 347.1651.

En un matraz de 100 mL se pesan 1.67 g de la cetona **105** (14.81 mmol), 0.71 g de acetamida (12.04 mmol), 92 mg de cloruro del ácido *p*-toluensulfónico (0.481 mmol) y se disuelven en 65 mL de tolueno. Se ajusta al sistema un colector Dean-Stark y se calienta a reflujo durante 16 horas. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con mezclas hexano/acetato de etilo, desde 95:5 hasta 1:1. Finalmente, se obtiene una mezcla de isómeros *E* y *Z* (25% de rendimiento) en forma de aceite marrón.



Isómero (Z)-106

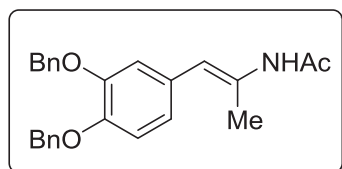
(Z)-N-(1-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)-1-propen-2-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.91 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27-7.40 (m, 6H), 7.41-7.48 (m, 4H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 21.5 (CH₃), 24.8 (CH₃), 71.1 (2xCH₂), 115.0 (CH), 116.2 (CH), 116.3 (CH), 121.4 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 128.45 (CH), 128.48 (CH), 129.3 (C), 133.2 (C), 137.0 (C), 147.7 (C), 149.0 (C), 168.8 (C=O) ppm.

IR (film): ν_{\max} 3346, 3062, 3022, 2912, 1507 cm⁻¹

HRMS (ESI): calc. para C₂₅H₂₅NO₃⁺ ([M+H]⁺): 388.1907; encontrado: 388.1908. calc para C₅₀H₅₁N₂O₆⁺ ([2M+H]⁺): 775.3741; encontrado: 775.3751.



Isómero (E)-106

(E)-N-(1-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)-1-propen-2-il)acetamida

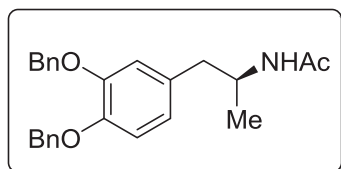
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.94 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 5.16 (m, 4H), 6.46 (s, 1H), 6.73 (dd, *J* = 1.7, 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.27-7.40 (m, 6H), 7.41-7.47 (m, 4H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 17.9 (CH₃), 24.6 (CH₃), 71.3 (CH₂), 71.4 (CH₂), 114.8 (CH), 116.0 (CH), 116.2 (CH), 122.2 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 127.81 (CH), 127.83 (CH), 128.5 (CH), 130.7 (C), 132.3 (C), 137.3 (C), 147.4 (C), 148.4 (C), 168.8 (C=O) ppm.

IR (film): ν_{\max} 3361, 3062, 3021, 2922, 1677 cm^{-1}

HRMS (ESI): calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_3^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 388.1907; encontrado: 388.1908. calc para $\text{C}_{50}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_6^+$ ($[2\text{M}+\text{H}]^+$): 775.3742; encontrado: 775.3755.

(S)-N-(1-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)-2-propan-2-il)acetamida, 129



De acuerdo con el procedimiento experimental descrito (apartado 7.3, condiciones de reacción B) se pesan 19 mg de **106b** (0.049 mmol), 1.0 mg de **Rh-7** (0.00147 mmol, 0.03%) y se disuelven en 3 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 20 bares de hidrógeno y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se obtienen 19 mg de **129** (99% de rendimiento) como un aceite marrón (65% ee determinado por HPLC).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.59 (dd, $J = 7.1, 13.6$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 5.5, 13.6$ Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 5.14 (m, 4H), 6.67 (dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 6H), 7.44 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.0 (CH_3), 23.7 (CH_3), 42.0 (CH_2), 46.1 (CH), 71.5 (CH_2), 71.6 (CH_2), 115.3 (CH), 116.7 (CH), 122.6 (CH), 127.47 (CH), 127.49 (CH), 127.90 (CH), 127.92 (CH), 128.60 (CH), 128.61 (CH), 131.4 (C), 137.45 (C), 137.54 (C), 147.9 (C), 148.9 (C), 169.4 (C=O) ppm.

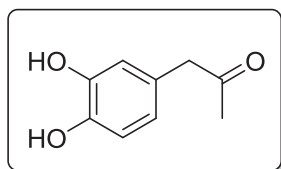
IR (film): ν_{\max} 3333, 3026, 2917, 1508 cm^{-1}

HRMS (ESI): calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 412.1883; encontrado: 412.1883. calc para $\text{C}_{50}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_6^+$ ($[2\text{M}+\text{H}]^+$): 779.4055; encontrado: 779.4055.

HPLC: CHIRALPAK AD-H, 70% heptano / 30% EtOH, 0.5 mL/min, $\lambda = 254\text{nm}$, $t_{(\text{isómero S})} = 17.2$ min, $t_{(\text{isómero R})} = 22.9$ min.

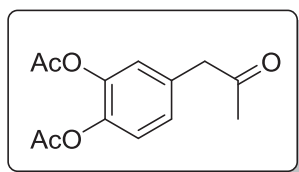
8.6.2- Preparación de éxtasis vía triflatos de enol.

1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-propanona, 111



De acuerdo con el procedimiento experimental descrito (apartado 8.3, condiciones de reacción B) se pesan 533 mg de **105** (1.54 mmol), X mg de **Pd/C** (0.154 mmol, 0.1%) y se disuelven en 8 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 9 bares de hidrógeno y se calienta a 65°C durante 15 horas. Se obtienen 255 mg de **111** (99% de rendimiento) como un aceite marrón. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

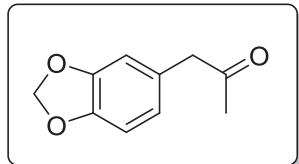
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.18 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 5.66 (bs, 1H), 6.39 (bs, 1H), 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ppm.

4'-(2'-oxopropil)-1,2-fenileno diacetato, 112

En un matraz de 2 bocas de 25 mL, se pesan 56 mg de **111** (0.337 mmol) y 6 mg de DMAP (0.00506 mmol, 0.15%). Seguidamente, se purga el sistema mediante tres ciclos vacío-nitrógeno, se disuelve la mezcla de sólidos en 3 mL de CH_2Cl_2 y, se añaden 70 μL de anhídrido acético (0.741 mmol, 2.2 equiv.) y 100 μL de Et_3N (0.741 mmol, 2.2 equiv.) vía jeringa. La reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida y, el crudo obtenido, se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 -2.5% NEt_3) eluyendo con mezclas hexano/acetato de etilo, desde 95:5 hasta 1:1. Se obtienen 81 mg de **112** (96% de rendimiento) en forma de aceite grisáceo. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.18 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 3.69 (s, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ppm.

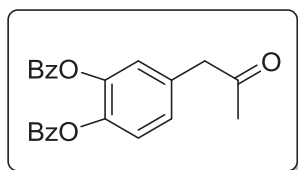
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.8 (CH_3), 29.6 (CH_3), 50.1 (CH_2), 123.7 (CH), 124.6 (CH), 127.7 (CH), 133.0 (C), 141.3 (C), 142.2 (C), 168.29 (C=O), 128.36 (C=O), 205.5 (C=O) ppm.

1-(3,4-metilendioxfenil)-2-propanona, 113

En un schlenk de 50 mL se pesan 121 mg de **111** (0.728 mmol), 380 mg de Cs_2CO_3 (1.16 mmol, 1.6 equiv.) y se purga el sistema con 3 ciclos vacío-nitrógeno. Seguidamente, se disuelve la mezcla en 5 mL de DMF anh., se añaden 80 μL de BrCH_2Cl (1.16 mmol, 1.6 equiv.) y la reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida y, el crudo obtenido, se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 -2.5% NEt_3) eluyendo con mezclas hexano/acetato de etilo, desde 95:5 hasta 1:1. Se obtienen 38 mg de **113** (29% de rendimiento) en forma de aceite marrón. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.15 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 5.95 (m, 2H), 6.63-6.67 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H) ppm.

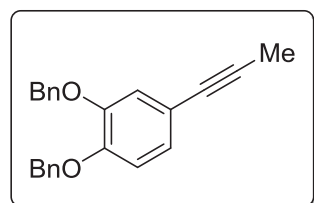
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 29.3 (CH_3), 50.7 (CH_2), 101.2 (CH_2), 108.6 (CH), 109.9 (CH), 122.7 (CH), 128.0 (C), 146.8 (C), 148.1 (C), 206.6 (C=O) ppm.

Dibenzoato de 4'-(2''-oxopropil)-1',2'-fenileno, 114

En un matraz de 2 bocas de 25 mL se pesan 62 mg de **111** (0.373 mmol), y 7 mg de DMAP (0.00560 mmol, 0.15%). Seguidamente, se purga el sistema mediante tres ciclos vacío-nitrógeno, se disuelve la mezcla en 3 mL de CH₂Cl₂ y, se añaden 100 µL de cloruro de benzoilo (0.821 mmol, 2.2 equiv.) y 100 µL de Et₃N (0.821 mmol, 2.2 equiv.) vía jeringa. La reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Pasado este tiempo se añaden 2 mL de HCl 1M y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (15mL x3). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ anh. y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (SiO₂-2.5% NEt₃) eluyendo con mezclas hexano/acetato de etilo desde 95:5 hasta 0:100. Se obtienen 106 mg de **114** (76% de rendimiento) en forma de aceite. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.23 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 7.20 (*dd*, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 5H), 7.52-7.54 (m, 4H), 8.05 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 29.6 (CH₃), 50.1 (CH₂), 123.8 (CH), 124.6 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 128.76 (CH), 128.80 (CH), 130.2 (CH), 133.0 (C), 133.7 (C), 133.8 (CH), 141.7 (C), 142.6 (C), 164.21 (C=O), 164.24 (C=O), 205.5 (C=O) ppm.

1-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)-2-metiletino, 110

En un matraz de 2 bocas de 50 mL se pesan 22 mg NaH (0.92 mmol, 2.0 equiv.) y se purga el sistema mediante 3 ciclos vacío-nitrógeno. Se enfría el matraz a 0°C y, posteriormente, se cánula una disolución de 160 mg de **105** (0.46 mmol) en 7 mL de THFanh. y la reacción se deja en agitación durante 2 horas. Pasado este tiempo, se añaden 198 mg de NPhTf₂ (0.55 mmol, 1.2 equiv.) disuelto en 4 mL de THF y se deja que la reacción alcance temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos, la disolución adquiere un color marrón, se añaden 10 mL de H₂O y se extrae la fase acuosa con 15 mL de metil-terc-butiléter (x3). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniendo un aceite marrón. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con mezclas hexano/acetato de etilo, desde 95:5 hasta 1:1. Finalmente, se obtienen 101 mg el compuesto **110** (44% de rendimiento) en forma de sólido marrón.

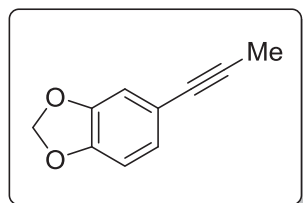
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.01 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.94 (*dd*, *J* = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 7.0 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 6H), 7.40-7.47 (m, 4H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 4.4 (CH₃), 71.3 (CH₂), 79.6 (C), 84.5 (C), 114.9 (CH), 117.2 (C), 118.0 (CH), 125.3 (CH), 127.39 (CH), 127.43 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (CH), 137.2 (C), 148.7 (C), 149.0 (C) ppm.

IR (film): ν_{\max} 3052, 3019, 2904, 1508 cm^{-1}

HRMS (ESI): calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 329.1536; encontrado: 329.1538. calc para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_2^+$ ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$): 346.1801; encontrado: 346.1802.

1-(3,4-metilendioxfenil)-2-metiletino, **117**



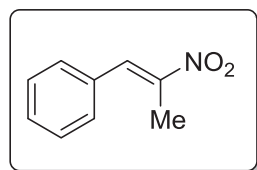
En un matraz de 2 bocas de 25 mL se pesan 7 mg NaH (0.29 mmol, 1.5 equiv.) y se purga el sistema mediante 3 ciclos vacío-nitrógeno. Se enfría el matraz a 0°C y, posteriormente, se cánula una disolución de 35 mg de **113** (0.19 mmol) en 5 mL de THFanh. y la reacción se deja en agitación durante 2 horas. Pasado este tiempo, se añaden 105 mg de NPhTf_2 (0.29 mmol, 1.5 equiv.) disuelto en 4 mL de THF y se deja que la reacción alcance temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos, la disolución adquiere un color marrón, se añaden 10 mL de H_2O y se extrae la fase acuosa con 15 mL de metil-terc-butiléter (x3). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniendo un aceite marrón. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (SiO_2) eluyendo con mezclas hexano/acetato de etilo, desde 95:5 hasta 1:1. Finalmente, se obtienen 63 mg el compuesto **117** (48% de rendimiento) en forma de sólido marrón.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.02 (s, 3H), 5.95 (s, 2H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 1.6, 8.3$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 4.4 (CH_3), 79.6 (C), 84.1 (C), 101.3 (CH_2), 108.5 (CH), 111.7 (CH), 117.5 (C), 125.9 (CH), 147.37 (C), 147.43 (C) ppm.

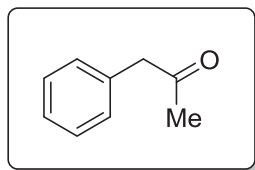
IR (film): ν_{\max} 2910, 1502, 1440, 1246, 1212, 1039 cm^{-1}

(*E*)-2-nitro-1-propen-1-il)benceno, **119**



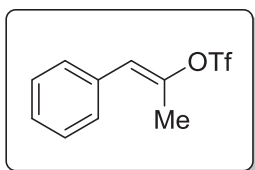
En un matraz de 250 mL se pesan 3.0 g de benzaldehído (2.9 mL, 28.3 mmol), 2.18 g de acetato de amonio (28.3 mmol) y se disuelven en 47 mL de nitroetano. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 17 horas y, pasado este tiempo, se evapora el nitroetano a presión reducida. El crudo resultante se disuelve en 20 mL de AcOEt a 40°C , y se añade hexano mientras se deja enfriar lentamente a temperatura ambiente (donde se va observando la precipitación del producto). El sólido resultante se filtra y se repite el mismo procedimiento con el filtrado. Finalmente, se obtienen 3.65 g del compuesto **119** (79% rendimiento) como un sólido amarillo. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (s, 3H), 7.40-7.50 (m, 5H), 8.09 (s, 1H) ppm.

1-fenil-2-propanona, 120

En un matraz de 2 bocas se pesan 3.65 g del nitrocompuesto **119** (22.3 mmol), 7.49 g de Fe powder (134.1 mmol, 6 equiv.), 0.36 mg de FeCl₃ (2.26 mmol, 0.1 equiv.) y se disuelven en 48 mL de etanol. A esta mezcla, se añaden 100 mL de H₂O, 5.5 mL de HCl concentrado y, seguidamente, la disolución se calienta a reflujo durante 5 horas. Posteriormente, se enfría la reacción a temperatura ambiente y se ajusta hasta pH = 8 por adición de una disolución acuosa de NH₄OH al 40%. Se filtra la reacción sobre CELITE y la fase acuosa se lava 15 mL con AcOEt (x3). El conjunto de fases orgánicas se secan sobre MgSO₄ anh. y el disolvente se evapora a presión reducida obteniendo un aceite marrón. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con mezclas hexano/acetato de etilo, desde 95:5 hasta 1:1. Finalmente, se obtienen 1.38 g del compuesto **120** (46% de rendimiento) en forma de aceite marrón. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.15 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H) ppm.

(E)-1-fenil-1-propen-2-il trifluorometanosulfonato, 121

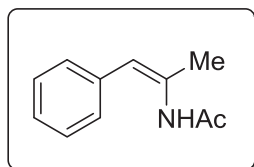
En un matraz de 2 bocas de 50 mL se pesan 53 mg NaH (2.21 mmol, 2.1 equiv.) y se purga el sistema mediante 3 ciclos vacío-nitrógeno. Se enfría el matraz a 0°C y, posteriormente, se cánula una disolución de 143 mg de **120** (1.06 mmol) en 5 mL de THFanh. Seguidamente se añaden 100 µL de t-BuOH y la reacción se deja en agitación durante 2 horas. Pasado este tiempo, se añaden 570 mg de NPhTf₂ (1.60 mmol, 1.5 equiv.) disuelto en 4 mL de THF y se deja que la reacción alcance temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos, la disolución adquiere un color marrón, se añaden 10 mL de H₂O y se extrae la fase acuosa con 15 mL de metil-terc-butiléter (x3). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniendo un aceite marrón. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con mezclas hexano/acetato de etilo, desde 95:5 hasta 1:1. Finalmente, se obtienen 182 mg el compuesto **121** (64% de rendimiento) en forma de aceite marrón. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.27 (s, 3H), 6.15 (s, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.41-7.48 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 20.9 (CH₃), 120.6 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 130.2 (CH), 131.2 (CH), 132.3 (CH), 145.1 (C) ppm.

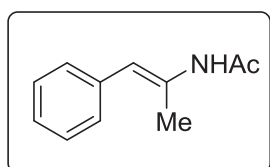
IR (film): ν_{max} 3062, 2930, 1441, 1417, 1218 cm⁻¹

En un schlenk de 25 mL se pesan 179 mg de **121** (0.672 mmol), 60 mg de acetamida (1.02 mmol, 1.5 equiv.), 35 mg de XantPHOS (0.060 mmol, 0.09%), 19 mg de Pd₂(dba)₃ (0.020 mmol, 0.03 equiv) y, se disuelven en 5 mL de dioxano anh. El sistema se lleva a 80°C y se deja en agitación durante 24 horas. Pasado este tiempo, se deja atemperar de reacción, se filtra sobre CELITE y, seguidamente, se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido, se purifica por cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con mezclas hexano/acetato de etilo, desde 95:5 hasta 1:1. Finalmente se obtiene una mezcla de isómeros *E* y *Z* (52% de rendimiento) en forma de aceite marrón. Los dos isómeros son espectroscópicamente idénticos a los descritos en la bibliografía.



(Z)-122; (Z)-N-(1-fenil-1-propen-2-il)acetamida

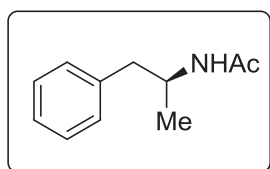
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.02 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 5.74 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.27-7.40 (m, 5H) ppm.



(E)-122; (E)-N-(1-fenil-1-propen-2-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.09 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.16-7.42 (m, 5H) ppm.

(S)-N-(1-fenil-2-propan-2-il)acetamida, 128



De acuerdo con el procedimiento experimental descrito (apartado 7.3, condiciones de reacción B) se pesan 13 mg de **124b** (0.074 mmol), 1.3 mg de **Rh-7** (0.00222 mmol, 0.03%) y se disuelven en 3 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 20 bares de hidrógeno durante 24 horas. Se obtienen 13 mg de **128** (99% de rendimiento) como un aceite marrón (65% ee determinado por HPLC). El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

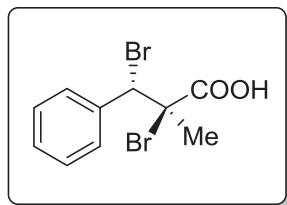
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.72 (d, *J* = 7.1, 13.5 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 5.7, 13.5 Hz, 1H) 4.27 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 20.1 (CH₃), 23.6 (CH₃), 42.5 (CH₂), 46.2 (CH), 126.5 (CH), 128.5 (CH), 129.6 (CH), 138.0 (C), 169.4 (C=O) ppm.

HPLC: CHIRALCEL AD-H, 95% heptano-5% EtOH, 0.5 mL/min, λ = 254 nm, , *t*_(isómero S) = 20.8 min, , *t*_(isómero R) = 24.0 min.

8.6.3- Preparación de éxtasis vía *coupling* con bromuros alílicos.

ácido (2*R*,3*S*)-2,3-dibromo-2-metil-3-fenilpropanoico, **124**

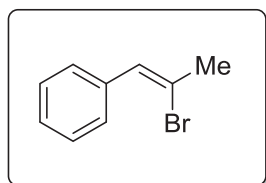


En un matraz de 25 mL se pesan 140 mg ácido α -metilcinámico (0.863 mmol) y, una vez purgado el sistema con tres ciclos de vacío-nitrógeno, se disuelve en 5 mL de CH_2Cl_2 anh. La mezcla resultante se lleva a 0°C en un baño con hielo y se añaden 146 mg de Br_2 (0.92 mmol, 1.05 equiv.) disueltos en 5 mL de CH_2Cl_2 vía jeringa gota a gota (la disolución adquiere un color rojizo). Una vez se ha añadido todo el Br_2 se deja agitando a temperatura ambiente durante 15 horas. Pasado este tiempo, se añaden 6 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 (10 mLx3) y se extrae la fase acuosa con AcOEt. El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO_4 anh. y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente, se obtienen 251 mg del compuesto **124** (90% de rendimiento) en forma de aceite incoloro. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.10 (s, 3H), 5.77 (s, 1H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.53-7.58 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.0 (CH_3), 56.7 (CH_3), 61.3 (C), 128.0 (CH), 129.3 (CH), 131.1 (CH), 135.3 (C), 175.0 (C=O) ppm.

(*Z*)-(2-bromo-1-propen-1-il)benceno, **126**



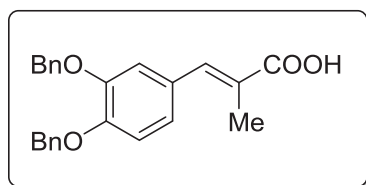
En un tubo de microondas y bajo flujo de nitrógeno se pesan 125 mg de **124** (0.388 mmol), se disuelven en 1 mL de DMF y se añaden 60 μL de Et_3N (0.408 mmol, 1.05 equiv.). La reacción se lleva a cabo bajo activación por microondas a 100°C durante 2 minutos. Pasado este tiempo, se añaden 5 mL de H_2O y 5 mL de CH_2Cl_2 y se extrae la fase acuosa (x4). El conjunto de fases orgánicas se lava con 4 mL de una disolución saturada de NH_4Cl y posteriormente, se seca sobre MgSO_4 anh. y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente, se obtienen 49 mg del compuesto **126** (64% de rendimiento) en forma de aceite incoloro. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.49 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 30.8 (CH_3), 122.0 (C), 127.6 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.9 (CH), 136.2 (C) ppm.

En un matraz de 2 bocas provisto de un condensador se pesan 66 mg de **124** (0.33 mmol), 17 mg de XantPHOS (0.030 mmol, 0.09 equiv.), 30 mg de acetamida (0.50 mmol, 1.5 equiv.), 163 mg de Cs_2CO_3 (0.50 mmol, 1.5 equiv.), 9 mg de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.01 mmol, 0.03 equiv.) y se disuelve en 3 mL de dioxano anh. La reacción se calienta a reflujo y se deja en agitación durante 15 horas. Pasado este tiempo, se deja que la reacción alcance temperatura ambiente y se filtra la reacción con celite sobre una placa filtrante. Seguidamente, se evapora el disolvente a presión reducida y, el crudo obtenido, se purifica por cromatografía en columna (SiO_2) eluyendo con mezclas hexano/acetato de etilo, desde 95:5 hasta 1:1. Finalmente, se obtienen 19 mg de (**Z**)-**122** (32% de rendimiento) y 32 mg de (**E**)-**122** (32% de rendimiento) en forma de aceite ligeramente amarillo. Ambos productos son espectroscópicamente idénticos a los descritos en la bibliografía.

ácido (**E**)-3-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)-2-metilacrílico, **123**



En un matraz de 100 mL se pesan 6.7 g de 3,4-dibenciloxibenzaldehído (21.0 mmol), 4.72 g de ácido metilmalónico (40.0 mmol, 1.9 equiv.) y se purga el sistema mediante 3 ciclos vacío-nitrógeno. A continuación, se añaden 25 mL de piridina y 4.1 mL de piperidina vía jeringa y se deja en agitación a 100°C durante 48 horas. Posteriormente, se deja que la reacción alcance temperatura ambiente y se añade lentamente a una disolución de 50 mL de HCl concentrado y 50 g de hielo. En pocos minutos, se forma un precipitado amarillento el cual se filtra sobre una placa filtrante. Finalmente, se obtienen 5.55 g del compuesto **123** (71% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.

P.f.: 137.1- 138.0°C

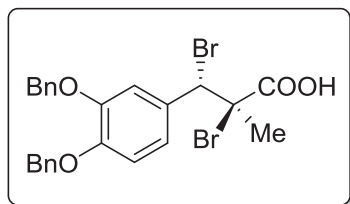
¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.02 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 5.19 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28-7.41 (m, 6H), 7.42-7.50 (m, 4H), 7.68 (s, 1H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.8 (CH_3), 71.2 (CH_2), 71.6 (CH_2), 114.3 (CH), 117.0 (CH), 124.4 (CH), 125.7 (C), 127.4 (CH), 128.05 (CH), 128.08 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (C), 137.0 (C), 137.2 (C), 140.9 (CH), 148.5 (C), 149.8 (C), 174.1 (C=O) ppm.

IR (film): ν_{max} : 3065, 2911, 1669, 1508, 1265 cm^{-1}

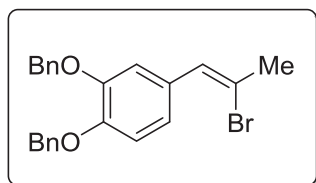
HRMS (ESI): calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_4^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 375.1591; encontrado: 375.1592. calc para $\text{C}_{48}\text{H}_{45}\text{O}_8^+$ ($[\text{2M}+\text{H}]^+$): 749.3109; encontrado: 749.3104.

A.E. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C, 76.99; H, 5.92; O, 17.09. Encontrado: C, 76.61; H, 6.12.

ácido (2*R*,3*S*)-3-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)-2,3-dibromo-2-metil-3-propanoico, 125

En un matraz de 50 mL se pesan 103 mg ácido α -metilcinámico (0.863 mmol) y, una vez purgado el sistema con tres ciclos de vacío-nitrógeno, se disuelve en 3 mL de CH_2Cl_2 anh. La mezcla resultante se lleva a 0°C en un baño con hielo y se añaden 110 mg de Br_2 (0.68 mmol, 1.05 equiv.) disueltos en 7 mL de CH_2Cl_2 vía jeringa gota a gota (la disolución adquiere un color rojizo). Una vez se ha añadido todo el Br_2 se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Pasado este tiempo, se añaden 5 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 (10 mLx3) y se extrae la fase acuosa con AcOEt. El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO_4 anh. y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente, se obtienen 143 mg del compuesto **125** (97% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.90 (s, 3H), 5.21 (m, 4H), 5.63 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 2.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 6H), 7.41-7.49 (m, 4H) ppm.

(*Z*)-1-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)-2-bromo-1-propen-1-il, 127

En un tubo de microondas y bajo flujo de nitrógeno se pesan 142 mg de **125** (0.266 mmol), se disuelven en 3 mL de DMF y se añaden 40 μL de Et_3N (0.279 mmol, 1.05 equiv). La reacción se lleva a cabo bajo activación por microondas a 100°C durante 2 minutos. Pasado este tiempo, se añaden 5 mL de H_2O y 5 mL de CH_2Cl_2 y se extrae la fase acuosa (x4). El conjunto de fases orgánicas se lava con 4 mL de una disolución saturada de NH_4Cl y posteriormente, se seca sobre MgSO_4 anh. y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente, se obtienen 106 mg del compuesto **127** (95% de rendimiento) en forma de aceite incoloro.

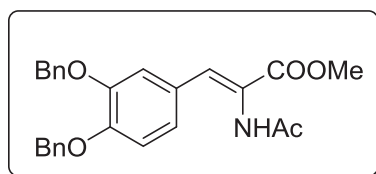
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 5.08 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.19-7.31 (m, 6H), 7.33-7.39 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 30.9 (CH_3), 71.3 (CH_2), 71.4 (CH_2), 114.4 (CH), 115.5 (CH), 120.4 (C), 122.7 (CH), 127.36 (CH), 127.42 (CH), 127.9 (CH), 128.59 (CH), 128.60 (CH), 129.6 (C), 137.3 (C), 137.4 (C), 148.4 (C), 148.6 (C) ppm.

IR (film): ν_{max} : 3026, 2911, 2859, 1501, 1258 cm^{-1}

HRMS (ESI): calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Br}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 409.0797; encontrado: 409.0798.

8.6.4- Preparación de éxtasis vía dehidroaminoácido.

(Z)-2-acetamido-3-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)acrilato de metilo, 130

En un matraz de 50 mL se pesan 564 mg de 2-acetamido-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (2.36 mmol, 1.5 equiv.) y se purga el sistema mediante 3 ciclos vacío-nitrógeno. Seguidamente se añade 1 mL de CH_2Cl_2 anh. y se mantiene en agitación hasta que el fosfonato queda totalmente disuelto. Pasado este tiempo se añaden gota a gota 350 μL de DBU (2.36 mmol, 1.5 equiv.) mediante jeringa durante 30 minutos y la reacción se deja en agitación continua durante 1 hora. Posteriormente, se añaden gota a gota 500 mg de 3,4-bis(benciloxi)benzaldehído **103** (1.57 mmol, 1 equiv.) disuelto en 1 mL de CH_2Cl_2 mediante jeringa y se deja en agitación durante toda la noche. Posteriormente, se añaden 10 mL de HCl 1N y 10 mL de una solución saturada de NaCl y la fase acuosa se extrae con 10 mL de CH_2Cl_2 (x3). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO_4 anh. y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (SiO_2) eluyendo con mezclas hexano:acetato de etilo, desde 95:5 hasta 10:90. Finalmente se obtienen 83 mg del compuesto **130** (12% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

P.f.: 125.9- 126.8°C

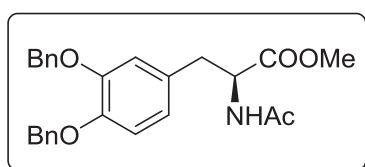
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.08 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.28-7.47 (m, 11H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 23.6 (CH_3), 52.8 (CH_3), 71.1 (CH_2), 71.5 (CH_2), 114.2 (CH), 116.6 (CH), 122.5 (CH), 124.7 (CH), 127.0 (C), 127.31 (CH), 127.33 (CH), 128.07 (CH), 128.10 (CH), 128.72 (CH), 128.73 (CH), 133.1 (C), 136.9 (C), 137.1 (C), 148.7 (C), 150.5 (C), 166.0 (C=O), 169.0 (C=O) ppm.

IR (film): ν_{max} : 3251, 2853, 1720, 1656, 1502 cm^{-1} .

HRMS (ESI): calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_5^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 432.18055; encontrado: 432.18013. calc para $\text{C}_{52}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_{10}^+$ ($[\text{2M}+\text{H}]^+$): 863.35382; encontrado: 863.35248.

A.E. Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: C, 72.37; H, 5.84; N, 3.25. Encontrado: C, 71.90; H, 5.78; N, 3.53.

(S)-2-acetamido-3-(3,4-bis(benciloxi)fenil)propanoato de metilo, 131

De acuerdo con el procedimiento experimental descrito (condiciones de reacción B) se pesan 10 mg de **130** (0.023 mmol, 1 equiv.), 0.4 mg de **Rh-7** (6.93×10^{-4} mmol, 0.03%) y se disuelven en 3 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 30 bares de hidrógeno y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Se obtienen 10 mg del compuesto **131** (99% de rendimiento) como un sólido blanco (99% ee determinado por HPLC).

P.f.: 134.6- 135.3°C

[α]_D: + 4.4 (c 0.075, CHCl₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.92 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.81 (m, 1H), 5.13 (m, 4H), 5.82 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.27-7.46 (m, 10H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 23.3 (CH₃), 37.5 (CH₂), 52.4 (CH₃), 53.2 (CH), 71.5 (CH₂), 115.3 (CH), 116.4 (CH), 122.4 (CH), 127.35 (CH), 127.44 (CH), 127.95 (CH), 127.97 (CH), 128.62 (CH), 128.67 (CH), 129.2 (C), 137.34 (C), 137.39 (C), 148.3 (C), 149.1 (C), 169.7 (C=O), 172.2 (C=O) ppm.

IR (film): ν_{\max} : 3321, 2950, 2917, 1752 1649 cm⁻¹

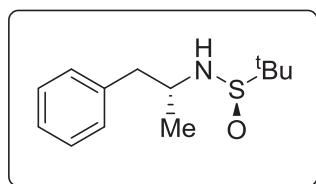
HRMS (ESI): calc. para C₂₆H₂₈NO₅⁺ ([M+H]⁺): 434.1962; encontrado: 434.1958. calc para C₅₂H₅₅N₂O₁₀⁺ ([2M+H]⁺): 867.3851; encontrado: 867.3830.

HPLC: CHIRALPAK IA, 50% heptano / 50% IPA, 0.5 mL/min, λ = 254nm, $t_{\text{(isómero R)}}$ = 11.8 min, $t_{\text{(isómero S)}}$ = 17.9 min.

A.E. Calculado para C₂₆H₂₇NO₅: C, 72.04; H, 6.28; N, 3.23. Encontrado: C, 71.90; H, 6.39; N, 3.20.

8.6.5- Preparación de éxtasis mediante el uso de un auxiliar quiral.

(*R,R*_s)-*N*-(1-fenil)-2-propan-2-il]-terc-butilsulfonamida, **132**

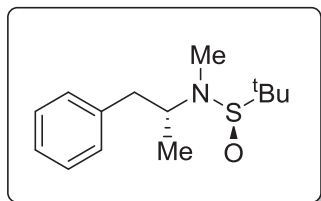


En un matraz de 2 bocas de 50 mL se pesan 249 mg de (*R*)-(+)-terc-butilsulfonamida (2.05 mmol, 1.5 equiv.) y, una vez purgado el sistema mediante tres ciclos vacío-nitrógeno, se añaden 4 mL de THF anh. Sobre esta solución, se adicionan 1.42 mL de Ti(OEt)₄ (6.86 mmol, 5 equiv.) y 184 mg de la cetona **120** (1.37 mmol) en 4 mL de THF anh. vía

jeringa (se aprecia como el medio de reacción adquiere un color marrón). La disolución resultante se calienta a reflujo durante 5 horas, entonces se enfría a 0°C y se añaden 52 mg de NaBH₄ (1.37 mmol, 1 equiv.) manteniendo la reacción a 0°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtra sobre CELITE y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de la reacción, de relación diastereomérica 9:1 por ¹H-RMN, se purifica por cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con mezclas hexano/acetato de etilo, desde 95:5 hasta 1:1. Finalmente, se obtienen 250 mg del compuesto (*R,R*_s)-**132** (76% de rendimiento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.16 (s, 9H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.83 (m, 2H), 3.21 (d, J = 3.9 Hz, NH), 3.67 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 3H), 7.28-7.36 (m, 2H) ppm.

HRMS (ESI): calc. para C₁₄H₂₄NOS⁺ ([M+H]⁺): 254.1573; encontrado: 254.1576. calc para C₂₈H₄₆N₂O₂NaS₂⁺ ([2M+Na]⁺): 529.2893; encontrado: 529.2899.

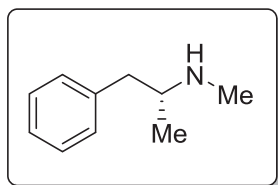
(*R,Rs*)-*N*-(1-fenil)-2-propan-2-il)-*N*-metil-terc-butilsulfonamida, 133

En un matraz 10 mL se pesan 14 mg de NaH (0.58 mmol, 2 equiv.) y, una vez purgado el sistema mediante tres ciclos vacío-nitrógeno, se adicionan 1.5 mL de DMF anh. A esta suspensión, se adicionan 70 mg de (***R,Rs***)-**132** (0.29 mmol) disueltos en 3.5 mL de DMF anh. vía cánula y la reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 20 minutos. Pasado este tiempo, se añaden 11 μ L de MeI (1.75 mmol, 6 equiv.) mediante jeringa (la disolución adquiere un color algo más transparente) y se mantiene agitando a temperatura ambiente hasta que no se observa material de partida por CCF. Posteriormente, se añaden 10 mL de H₂O y 10 mL de acetato de etilo y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (x3). El conjunto de fases orgánicas, se seca sobre MgSO₄ anh. y el disolvente se evapora a presión reducida obteniendo un aceite amarillento. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con mezclas hexano/acetato de etilo en polaridad creciente. Finalmente, se obtienen 66 mg del compuesto (***R,Rs***)-**133** (89% de rendimiento) como un aceite amarillo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (s, 9H), 2.62 (s, 3H), 2.70 (dd, J = 9.6, 13.2 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 7.15-7.24 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 17.7 (CH₃), 23.7 (CH₃), 26.4 (CH₃), 41.5 (CH₂), 58.2 (CH), 60.7 (C), 126.5 (CH), 128.6 (CH), 129.4 (CH), 139.0 (C) ppm.

IR (film): ν_{max} : 2968, 2923, 1456, 1345, 1066 cm⁻¹

(*R*)-1-fenil)-*N*-metil-2-propanamina, 134

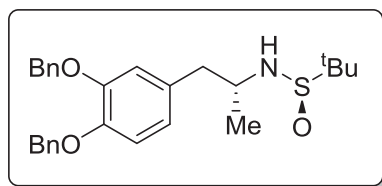
En un matraz de 10 mL se pesan 51 mg de (***R,Rs***)-**133** (0.20 mmol) y se disuelven en 2 mL de MeOH. A continuación, se añaden 2 mL de HCl 4M en dioxano gota a gota a temperatura ambiente y la disolución resultante se deja agitando a esa temperatura durante 12 horas. Pasado este tiempo, se añaden 20 mL de HCl 0.1N (x5) y se extrae la fase orgánica con acetato de etilo. Se añaden 20 mL de NaOH 1M al conjunto de fases acuosas y se extrae la fase acuosa con 15 mL de AcOEt (x5). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente, se obtienen 23 mg del compuesto (***R***)-**134** (77% de rendimiento) como un aceite incoloro. Este compuesto se disuelve en 1 mL de Et₂O anh. y se añade lentamente gota a gota, HCl 4M en Et₂O para formar el correspondiente hidrocloreuro **HCl (*R*)-134** como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, D₂O) δ : 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.92 (dd, J = 8.60, 13.8 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 6.3, 13.8 Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 7.27-7.47 (m, 5H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O) δ : 16.1 (CH₃), 31.3 (CH₃), 39.9 (CH₂), 57.5 (CH), 127.4 (CH), 129.1 (CH), 129.6 (CH), 136.1 (C) ppm.

IR (film): ν_{\max} : 3404, 2975, 2725, 2453, 1444 cm^{-1}

(R,R_s)-N-[1-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)-2-propan-2-il]-*tert*-butilsulfinamida, 135



En un matraz de 2 bocas de 250 mL se pesan 490 mg de (*R*)-(+)-*tert*-butilsulfinamida (4.0 mmol, 2 equiv.) y, una vez purgado el sistema mediante tres ciclos vacío-nitrógeno, se añaden 11 mL de THF anh. Sobre esta solución, se adicionan 4.2 mL de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (20.2 mmol 10 equiv.) y 700 mg de la cetona **105** (2.0 mmol) en 13 mL de THF anh. vía jeringa (se aprecia como el medio de reacción adquiere un color marrón). La disolución resultante se calienta a reflujo durante 5 horas, entonces se enfría a -20°C y se añaden 76 mg de NaBH_4 (2.0 mmol, 1 equiv.) manteniendo la reacción a -20°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtra sobre CELITE y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de la reacción, de relación diastereomérica 14:1 por ^1H -RMN, se purifica por cromatografía en columna (SiO_2) eluyendo con mezclas hexano/acetato de etilo, desde 95:5 hasta 1:1. Finalmente, se obtienen 800 mg del compuesto **(R,R_s)-137a** (95% de rendimiento) como un sólido blanco.

P.f.: 91.3 - 92.6°C

$[\alpha]_D$: -53.6 (c 0.7, MeOH)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.12 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.15 (s, 9H), 2.72 (qd, J = 6.6, 13.5 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 5.14 (m, 4H), 6.71 (dd, J = 1.9, 8.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27-7.39 (m, 6H), 7.41-7.47 (m, 4H) ppm.

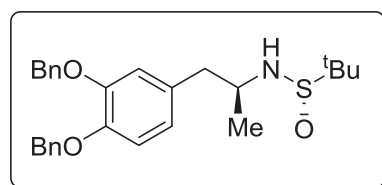
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.7 (CH_3), 22.7 (CH_3), 44.2 (CH_2), 51.5 (CH), 55.5 (C), 71.48 (CH_2), 71.59 (CH_2), 115.5 (CH), 116.7 (CH), 122.7 (CH), 127.46 (CH), 127.53 (CH), 127.88 (CH), 127.91(CH), 128.58 (CH), 128.59 (CH), 130.92 (C), 137.4 (C), 137.5 (C), 147.9 (C), 149.1 (C) ppm.

IR (film): ν_{\max} : 3025, 3033, 2969, 1508, 1271 cm^{-1}

HRMS (ESI): calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{SNa}^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 474.2073; encontrado: 474.2071. calc para $\text{C}_{54}\text{H}_{67}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2^+$ ($[\text{2M}+\text{H}]^+$): 903.4435; encontrado: 903.4424.

A.E. Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}$: C, 71.81; H, 7.37; N, 3.10; S, 7.10. Encontrado: C, 71.83; H, 7.45; N, 3.36, S, 7.02.

(S,S_s)-N-[1-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)-2-propan-2-il]-*tert*-butilsulfinamida, 135



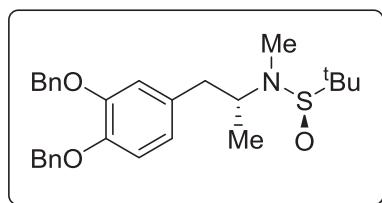
Se emplea el mismo procedimiento que para el compuesto **(R,R_s)-135**, partiendo en este caso de 2.9 g de **105** (8.36 mmol), 17.4 mL de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (83.7 mmol, 10 equiv.) y 2.0 g de (*S*)-(-)-*tert*-butilsulfinamida (16.8 mmol, 2 equiv.). Finalmente, se obtienen 3.4 g de **(S,S_s)-135** (90% de rendimiento) como un sólido blanco.

P.f.: 90.1- 90.4°C

$[\alpha]_D$: +51.0 (c 0.7, MeOH)

La caracterización espectroscópica es idéntica al compuesto (**R,Rs**)-**135**.

(R,Rs)-N-(1-(3,4-bis(benciloxi)fenil)-2-propan-2-il)-N-metil-terc-butilsulfamidida, 136



En un matraz 10 mL se pesan 4 mg de NaH (0.17 mmol, 2 equiv.) y, una vez purgado el sistema mediante tres ciclos vacío-nitrógeno, se adicionan 1.5 mL de DMF anh. A esta suspensión, se adicionan 34 mg de (**R,Rs**)-**135** (0.075 mmol) disueltos en 3.5 mL de DMF anh. vía cánula y la reacción se deja agitando a

temperatura ambiente durante 20 minutos. Pasado este tiempo, se añaden 28 μ L de MeI (0.45 mmol) mediante jeringa (la disolución adquiere un color algo más transparente) y se mantiene agitando a temperatura ambiente hasta que no se observa material de partida por CCF. Posteriormente, se añaden 10 mL de H₂O y 10 mL de acetato de etilo y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (x3). El conjunto de fases orgánicas, se seca sobre MgSO₄ anh. y el disolvente se evapora a presión reducida obteniendo un aceite amarillento. El crudo de la reacción se purifica por cromatografía en columna (SiO₂) eluyendo con mezclas hexano/acetato de etilo en polaridad creciente. Finalmente, se obtienen 33 mg del compuesto (**R,Rs**)-**136** (90% de rendimiento) como un aceite amarillo.

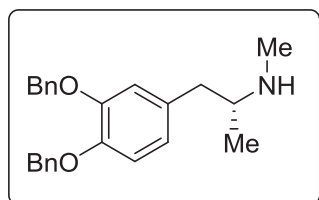
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H), 2.56 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 4.8, 13.3 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 2.0, 8.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H) 7.28-7.39 (m, 6H), 7.41-7.46 (m, 4H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 17.6 (CH₃), 23.7 (CH₃), 26.5 (CH₃), 41.1 (CH₂), 58.2 (CH), 60.7 (C), 71.6 (CH₂), 115.4 (CH), 116.8 (CH), 122.4 (CH), 127.48 (CH), 127.54 (CH), 127.9 (CH), 128.6(CH), 132.5 (C), 137.5 (C), 137.6 (C), 147.8 (C), 149.0 (C) ppm.

IR (film): ν_{\max} : 3436, 2923, 2872, 1508, 1264 cm⁻¹

HRMS (ESI): calc. para C₂₈H₃₆NO₃S⁺ ([M+H]⁺): 466.2410; encontrado: 466.2419.

(R)-N-(1-(3,4-bis(benciloxi)fenil)-2-propan-2-il)-N-metil, 137



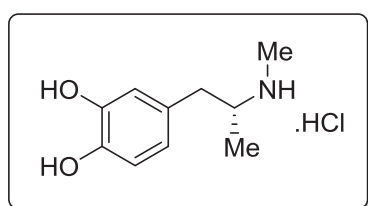
En un matraz de 10 mL se pesan 27 mg de (**R,Rs**)-**136** (0.057 mmol) y se disuelven en 2 mL de MeOH. A continuación, se añade 1 mL de HCl 4M en dioxano gota a gota a temperatura ambiente y la disolución resultante se deja agitando a esa temperatura durante 2 horas. Pasado este tiempo, se añaden 10 mL de HCl 0.1N (x5) y se extrae la fase orgánica con acetato de etilo. Se añaden 10 mL de NaOH 1M al conjunto de fases acuosas y se extrae la fase acuosa con 8 mL de AcOEt (x5). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente, se obtienen 18 mg del compuesto (**R**)-**137** (78% de rendimiento) como un aceite incoloro. Este compuesto se disuelve en 1 mL de Et₂O anh. y

se añade lentamente gota a gota, HCl 4M en Et₂O para formar el correspondiente hidrocloreto **HCl (R)-137** como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ : 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.01 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.79 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26-7.39 (m, 6H), 7.41-7.46 (m, 4H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, MeOD) δ : 15.8 (CH₃), 31.0 (CH₃), 39.7 (CH₂), 57.8 (CH), 72.42 (CH₂), 72.43 (CH₂), 116.8 (CH), 117.8 (CH), 123.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.91 (CH), 128.94 (CH), 129.45 (CH), 129.46 (CH), 130.3 (C), 138.68 (C), 138.72 (C), 149.7 (C), 150.4 (C) ppm.

Hidrocloreto de (R)-N-(1-(3',4'-dihidroxifenil)-N-metil-2-propan-il), 138



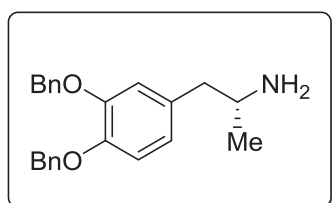
De acuerdo con el procedimiento experimental descrito (apartado 7.3, condiciones de reacción B) se pesan 14 mg de **(R)-137** (0.038 mmol) y se disuelven en 3 mL de MeOH anh. A continuación, se añaden 0.6 mg de Pd/C (0.0058 mmol, 0.15 equiv.). El sistema se presuriza a 10 bares de hidrógeno y se calienta a 65°C durante 15

horas. Se obtienen 9 mg de **(R)-138** (99% de rendimiento) como un aceite marrón.

¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ : 1.24 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 2.63 (dd, J = 8.9, 13.6 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.98 (dd, J = 5.3, 13.6 Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 1.9, 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, MeOD) δ : 15.8 (CH₃), 31.0 (CH₃), 39.7 (CH₂), 58.0 (CH), 116.7 (CH), 117.4 (CH), 121.7 (CH), 128.3 (CH), 145.7 (C), 146.7 (C) ppm.

(R)-1-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)-2-propanamina, 139



En un matraz de 250 mL se pesan 1.73 g de **(R,Rs)-136** (3.82 mmol) y se disuelven en 15 mL de MeOH. A continuación, se añaden 15 mL de HCl 4M en dioxano gota a gota a temperatura ambiente y la disolución resultante se deja agitando a esa temperatura durante 12 horas. Pasado este tiempo, se añaden 20 mL de HCl 0.1N (x5) y se extrae la

fase orgánica con acetato de etilo. Se añaden 20 mL de NaOH 1M al conjunto de fases acuosas y se extrae la fase acuosa con 15 mL de AcOEt (x5). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente, se obtienen 1.25 g del compuesto **(R)-139** (94% de rendimiento) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D$: -4.7 (c 0.7, MeOH)

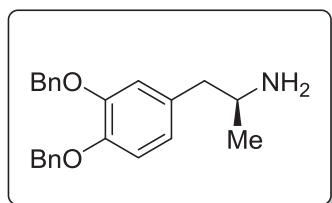
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, MeOD) δ : 1.1 (m, 3H), 2.70 (dd, $J = 7.8, 13.7$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 6.2$ y 13.6 Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.78 (dd, $J = 4.0, 8.1$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.26-7.37 (m, 6H), 7.41-7.46 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, MeOD) δ : 18.3 (CH₃), 41.3 (CH₂), 50.3 (CH), 72.4 (CH₂), 72.5 (CH₂), 116.8 (CH), 117.7 (CH), 123.5 (CH), 128.67 (CH), 128.74 (CH), 128.92 (CH), 128.95 (CH), 129.45 (CH), 129.47 (CH), 130.6 (C), 138.69 (C), 138.74 (C), 149.7 (C), 150.4 (C) ppm.

IR (film): ν_{max} : 3045, 2923, 1508, 1258 cm⁻¹

HRMS (ESI): calc. para C₂₃H₂₆O₂N⁺ ([M+H]⁺): 348.1958; encontrado: 348.1957. calc para C₂₃H₂₅O₂NNa⁺ ([M+Na]⁺): 370.1778; encontrado: 370.1778.

(S)-1-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)-2-propanamina, 139

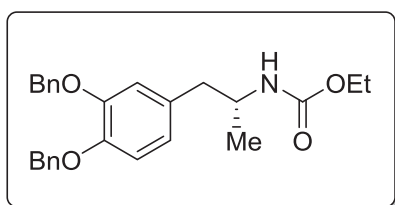


Se emplea el mismo procedimiento que para el compuesto (**R**)-139, partiendo en este caso de 1.52 g de (**S**)-136 (3.36 mmol), 17 mL de HCl 4M en dioxano. Finalmente, se obtienen 970 mg de (**S**)-139 (83% de rendimiento).

$[\alpha]_D$: +3.1 (c 0.7, MeOH)

La caracterización espectroscópica es idéntica al compuesto (**R**)-139.

(R)-1-(1-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)-2-propan-2-il)carbamato de etilo, 140



En un matraz de 100 mL, se pesan 1.25 g de (**R**)-139 (3.58 mmol), 4.38 mg de DMAP (0.04 mmol, 0.01 equiv.) y se disuelve en 25 mL de THF. Seguidamente se añaden 2 mL de Et₃N (14.33 mmol, 4 equiv) y la mezcla resultante se lleva a 0°C en un baño con hielo. Se añaden lentamente 700 μL de cloroformato de etilo (7.17 mmol, 2 equiv.) mediante jeringa y la reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Pasado este tiempo, se añaden 60 mL de éter y 20 mL de H₂O. La fase acuosa se extrae con 25 mL Et₂O (x2) y el conjunto de fases orgánicas se lava con 10 mL H₂O, 10 mL de HCl 1M, 10 mL de una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ anh. y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un sólido blanco. Este sólido se disuelve en 20 mL de heptano y se calienta a reflujo a 100°C durante 30 minutos. Posteriormente se deja enfriar lentamente la disolución y se forma un precipitado blanco que se filtra sobre una placa filtrante. Finalmente, se obtienen 1.14 g del compuesto (**R**)-140 (76% de rendimiento) en forma de un sólido blanco (99% ee analizado por HPLC).

P.f.: 102.9- 104.6°C

[α]_D: -7.2 (c 0.7, MeOH)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1Hz, 3H), 2.57 (dd, J = 7.2, 13.5 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 5.0, 13.2 Hz, 1H), 3.88 (bs, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.43 (bs, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.68 (dd, J = 1.9, 8.1Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.86 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.27-7.39 (m, 6H), 7.41-7.46 (m, 4H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.6 (CH₃), 20.0 (CH₃), 42.2 (CH₂), 47.7 (CH), 60.5 (CH₂), 71.2 (CH₂), 71.3 (CH₂), 115.0 (CH), 116.5 (CH), 122.4 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.4 (CH), 131.3 (C), 137.2 (C), 137.4 (C), 147.6 (C), 148.6 (C), 155.8 (C=O) ppm.

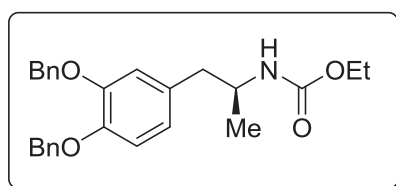
IR (film): ν_{max} : 3340, 2971, 1682, 1537, 1513 cm⁻¹

HRMS (ESI): calc. para C₂₆H₃₀O₄N⁺ ([M+H]⁺): 420.2169; encontrado: 420.2172. calc para C₂₆H₂₉O₄NNa⁺ ([M+Na]⁺): 442.1989; encontrado: 442.1991.

A.E. Calculado para C₂₆H₂₉NO₄: C, 74.84; H, 6.97; N, 3.34; O, 15.26. Encontrado: C, 74.71; H, 7.02; N, 3.75.

HPLC: CHIRALCEL AS, 80% heptano-20% IPA, 0.5 mL/min, λ = 254 nm, $t_{\text{(isómero S)}}$ = 14.8 min, $t_{\text{(isómero R)}}$ = 17.0 min. Pureza óptica 99% ee.

(S)-(1-(3',4'-bis(benciloxi)fenil)-2-propan-2-il)carbamato de etilo, 140



Se emplea el mismo procedimiento que para el compuesto **(R)-140**, partiendo en este caso de 970 g de **(S)-139** (2.78 mmol), 3.4 mg de DMAP (0.03 mmol, 0.01 equiv.), 1.6 mL de Et₃N (11.1 mmol, 4 equiv.) y 530 μ L de clorofornio de etilo (5.57 mmol, 2 equiv.). Finalmente, se obtienen 1.02 g de **(S)-140** (88% de

rendimiento) como un sólido blanco.

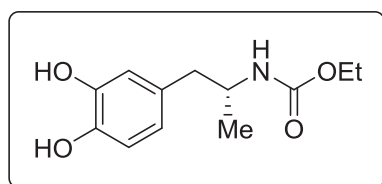
P.f.: 103.4- 104.5°C

[α]_D: +5.5 (c 0.7, MeOH)

HPLC: CHIRALCEL AS, 80% heptano-20% IPA, 0.5 mL/min, λ = 254 nm, $t_{\text{(S)}}$ = 14.8 min, $t_{\text{(R)}}$ = 17.0 min. Pureza óptica 99% ee.

La caracterización espectroscópica es idéntica al compuesto **(R)-140**.

(R)-(1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-propan-2-il)carbamato de etilo, 141



De acuerdo con el procedimiento experimental descrito (apartado 8.3, condiciones de reacción B) se pesan 1.08 g de **(R)-140** (2.58 mmol) y se disuelven en 37 mL de MeOH anh. A continuación, se añaden 30 mg de Pd/C (0.258 mmol, 0.1 equiv.). El sistema se presuriza a 10 bares de hidrógeno y se calienta a 65°C durante 15

horas. Se obtienen 615 mg de **(R)-141** (99% de rendimiento) como un aceite marrón.

$[\alpha]_D$: -14.9 (c 0.2, MeOH)

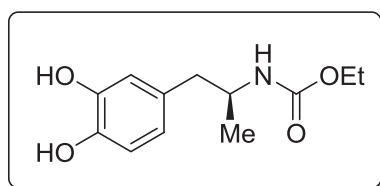
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, MeOD) δ : 1.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 6.50 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.66 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, MeOD) δ : 15.0 (CH₃), 20.4 (CH₃), 43.6 (CH₂), 49.7 (CH), 61.5 (CH₂), 116.1 (CH), 117.4 (CH), 121.7 (CH), 131.8 (C), 144.8 (C), 146.0 (CH₂), 158.5 (C=O) ppm.

IR (film): ν_{max} : 3339, 2977, 2929, 1689, 1063 cm⁻¹

HRMS (ESI): calc. para C₁₂H₁₈O₄N⁺ ([M+H]⁺): 240.1230; encontrado: 240.1230. calc para C₁₂H₁₇O₄NNa⁺ ([M+Na]⁺): 262.1050; encontrado: 262.1049.

(S)-(1-(3',4'-dihidroxifenil)-2-propan-2-il)carbamato de etilo, 141

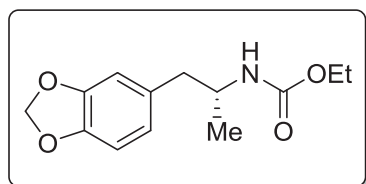


Se emplea el mismo procedimiento que para el compuesto (**R**)-**140**, partiendo en este caso de 730 mg de (**S**)-**140** (1.74 mmol) y de 18.5 mg de Pd/C (0.174 mmol, 0.1 equiv.). Finalmente, se obtienen 415 mg de (**S**)-**141** (99% de rendimiento) como un aceite marrón.

$[\alpha]_D$: +15.0 (c 0.2, MeOH)

La caracterización espectroscópica es idéntica al compuesto (**R**)-**141**.

(R)-1-(3,4-metilendioxfenil)-2-propan-2-ilcarbamato de etilo, 142



En un matraz de 100 mL se pesan 668 mg de (**R**)-**141** (2.79 mmol), 2.95 g de Cs₂CO₃ (8.37 mmol, 3 equiv) y, una vez purgado el sistema mediante tres ciclos de vacío-nitrógeno, se añaden 20 mL de DMF anh. Seguidamente, se añaden 300 μL de BrCH₂Cl (4.47 mmol, 1.6 equiv) vía jeringa y se deja la reacción en agitación

durante 2 horas. Pasado este tiempo (la reacción presenta un color marrón) se filtra la reacción sobre CELITE y se lava con 25 mL de H₂O y con 25 mL de una solución saturada de NaCl. La fase acuosa se extrae con 20 mL de AcOEt (x3) y el conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ anh. y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente, se obtienen 69 mg de (**R**)-**142** (89% de rendimiento) como un aceite marrón.

$[\alpha]_D$: -11.0 (c 0.2, MeOH)

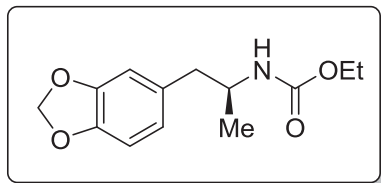
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.60 (dd, $J = 7.2, 13.5$ Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.47 (bs, 1H), 5.93 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.6, 7.9$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.8 (CH₃), 20.3 (CH₃), 42.7 (CH₂), 48.1 (CH), 60.8 (CH₂), 101.0 (CH₂), 108.3 (CH), 109.9 (CH), 122.5 (CH), 131.9 (C), 146.3 (C), 147.7 (C), 156.0 (C=O) ppm.

IR (film): ν_{max} : 3327, 2968, 2923, 1700, 1245 cm⁻¹

HRMS (ESI): calc. para $C_{13}H_{18}O_4N^+$ ($[M+H]^+$): 252.1230; encontrado: 252.1233. calc para $C_{13}H_{17}O_4NNa^+$ ($[M+Na]^+$): 274.1050; encontrado: 274.1053.

(S)-1-(3,4-metilendioxi)-2-propan-2-ilcarbamato de etilo, 142

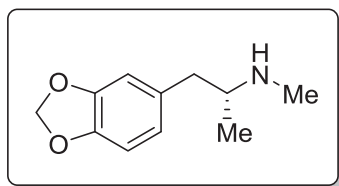


Se emplea el mismo procedimiento que para el compuesto **(R)-142**, partiendo en este caso de 458 mg de **(S)-141** (1.91 mmol), 2.03 g de Cs_2CO_3 (5.75 mmol, 3 equiv.) en 12 mL de DMF y 200 μ L de $BrCH_2Cl$ (3.06 mmol, 1.6 equiv.). Finalmente, se obtienen 460 mg de **(S)-142** (95% de rendimiento) como un aceite marrón.

$[\alpha]_D$: +11.4 (c 0.2, MeOH)

La caracterización espectroscópica es idéntica al compuesto **(R)-142**.

(R)-1-(3,4-metilendioxi)fenil)-N-metil-2-propanamina, 108



En un matraz de 2 bocas de 25 mL provisto de un refrigerante, se pesan 48 mg de $LiAlH_4$ (1.26 mmol) y, una vez purgado el sistema mediante tres ciclos vacío-nitrógeno, se añaden en 3 mL de THF anh. A esta suspensión, se le añaden gota a gota 106 mg de **(R)-142** (0.42 mmol) disueltos en 5 mL de THF vía jeringa. La mezcla resultante se calienta a reflujo y se deja agitando durante 4 horas. Pasado este tiempo, se deja enfriar la reacción y se lleva a 0°C con un baño con hielo y se añaden 3 mL de H_2O gota a gota para destruir el exceso de $LiAlH_4$. Seguidamente, se añaden 7 mL de acetato de etilo y se lava la fase orgánica con 5 mL de una disolución saturada de NH_4Cl y 5 mL de una disolución saturada de $NaCl$. El conjunto de fases orgánicas se seca sobre $MgSO_4$ anh. y se elimina el disolvente a presión reducida. Finalmente, se obtienen 70 mg de **(R)-108** (85% de rendimiento) en forma de aceite blanco. Este compuesto se disuelve en 4 mL de Et_2O anh. y se añade lentamente gota a gota, HCl 4M en Et_2O para formar el correspondiente hidrocloreto **HCl (R)-108** como un sólido blanco.

P.f.: 177.3- 178.6°C

$[\alpha]_D$: -12.4 (c 0.6, H_2O)

1H -RMN (400 MHz, D_2O) δ : 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.86 (dd, J = 7.6, 13.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 6.5, 14.0 Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.80 (dd, J = 1.7, 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O) δ : 14.7 (CH_3), 29.9 (CH_3), 38.4 (CH_2), 56.4 (CH_2), 101.0 (CH_2), 108.6 (CH), 109.6 (CH), 122.7 (CH), 129.4 (C), 146.2 (C), 147.4 (C) ppm.

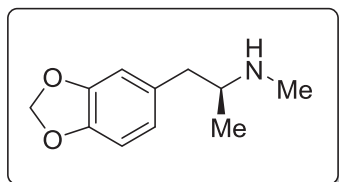
IR (film): ν_{max} : 2955, 2731, 2469, 1482, 1264 cm^{-1}

HRMS (ESI): calc. para $C_{11}H_{16}O_2N^+$ ($[M+H]^+$): 194.1175; encontrado: 194.1177.

A.E. Calculado para $C_{11}H_{16}ClNO_2$: C, 57.52; H, 7.02; Cl, 15.43, N, 6.10; O, 13.93. Encontrado: C, 57.16; H, 7.00; N, 7.15.

HPLC (en el N-Boc-derivado)L: CHIRALPAK ADH, 98% heptano-2% IPA, 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm, $t_{(S)} = 21.4$ min, $t_{(R)} = 23.9$ min. Pureza óptica 99% ee.

(S)-1-(3,4-metilendioxfenil)-N-metil-2-propanamina, 108



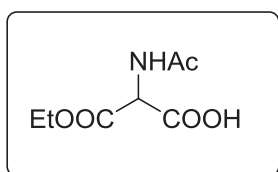
Se emplea el mismo procedimiento que para el compuesto **(R)-108**, partiendo en este caso de 67 mg de **(S)-142** (0.27 mmol) y 30 mg de $LiAlH_4$ (0.79 mmol). Finalmente, se obtienen 41 mg de **HCl (S)-108** (79% de rendimiento) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{25}$: +14.2 (c 0.6, H_2O).

La caracterización espectroscópica es idéntica al compuesto **HCl (R)-108**.

8.7- Síntesis asimétrica del ácido 2-aminosubérico.

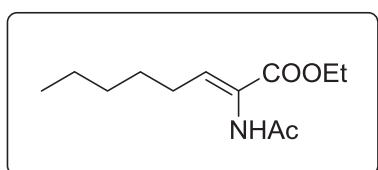
ácido 2-acetamido-3-etoxi-3-oxopropanoico, 143



En un matraz de 2 L se pesan 94.8 g de ácido 2-acetamidomalónico y se disuelven en 600 mL de dioxano. A esta disolución, se añaden lentamente 441 mL de $NaOH_{aq}$ 1M (1.01equiv.) durante 2 horas. Pasado este tiempo, la mezcla resultante se deja en agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Posteriormente, se evapora el dioxano a presión reducida y la fase acuosa se lava con 200 mL de acetato de etilo (x3). La fase acuosa se lleva a $0^\circ C$ y se acidifica hasta $pH=1$ con HCl concentrado (poco a poco se observa la aparición de un precipitado). La mezcla se sonica durante 5 minutos y, seguidamente, se filtra en un Buchner obteniéndose un sólido blanco. Se deja en el desecador durante 24 horas y finalmente se obtienen 68.5 g de **143** (83% rendimiento) como un sólido blanco. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

1H -RMN (DMSO, 400 MHz) δ : 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.89 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.13 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H) ppm.

(Z)-2-acetamido-2-octenoato de etilo, 147



En un matraz de 2 bocas de 50 mL se pesan 952 mg de **143** (5.03 mmol) y, bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 4 mL pir anh. y 0.5 g de hexanal (0.61 mL, 5.0 mmol) destilado previamente (la disolución presenta un color transparente). La mezcla de reacción

se lleva a -15°C y, a esa temperatura, se añaden 1.5 mL de anhídrido acético (poco a poco se va volviendo amarillento y finalmente anaranjado) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Posteriormente, se añade hielo y se deja en agitación durante 1.5 horas (se observa como adquiere un color más amarillento). Pasado este tiempo, se hacen extracciones con una mezcla de éter/agua (25/25 mL x 3). El conjunto de fases orgánicas se lava con 15 mL de HCl 1M, 15 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 y en última instancia, 15 mL de una disolución saturada de NaCl. La solución se seca sobre MgSO_4 y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna con mezclas de hexano/acetato de etilo desde 95:5 hasta 40:60. Finalmente se obtienen 669 mg del compuesto **147** (59% rendimiento) como un aceite amarillento. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.88 (t, $J = 9.0\text{Hz}$, 3H), 1.30 (m, 9H), 1.45 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 4.22 (m, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 6.69 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1H), 6.78 (bs, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.08 (CH_3), 14.33 (CH_3), 22.57 (CH_2), 23.58 (CH_3), 28.05 (CH_2), 29.14 (CH_2), 31.74 (CH_2), 61.53 (CH_2), 124.96 (C), 139.00 (CH), 164.90 (C=O), 168.46 (C=O) ppm.

HRMS (ESI): calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_1^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 228.1594; encontrado: 228.1596. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{O}_6\text{N}_2^+$ ($[2\text{M}+\text{H}]^+$): 455.3116; encontrado: 455.3116.

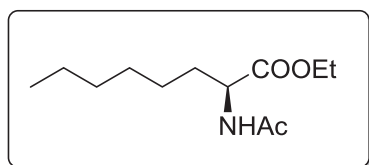
Reacciones de Hidrogenación

Condiciones de reacción A

En un tubo de presión provisto con una llave de tres vías, se pesa la correspondiente olefina y el complejo de **Rh-7** (1-3%). Seguidamente se introduce en la caja seca y se añaden 10 mL de metanol anh. vía jeringa. Se cierra el sistema y, posteriormente una vez fuera de la caja seca, se carga el tubo con presión de hidrógeno y se ventea 3 veces liberando el gas a la atmosfera. A continuación se presuriza el sistema a 1.5 bares de H_2 mediante un manómetro externo y se va sacando muestra con una jeringa hasta que no se detecta por CCF que existe material de partida. El crudo de reacción se filtra sobre SiO_2 para obtener los correspondientes productos hidrogenados.

Condiciones de reacción B

En un reactor a presión se pesa la correspondiente olefina y el complejo de **Rh-7** (1-3%). Seguidamente se introduce en la caja seca y se añaden 3 mL de metanol anh. vía jeringa. Se cierra el sistema y se carga el tubo con presión de hidrógeno y se hacen 3 ciclos vacío-hidrogeno. A continuación se ajusta a la sobrepresión de hidrógeno deseada y se deja en agitación durante el tiempo deseado. El crudo de reacción se filtra sobre SiO_2 para obtener los correspondientes productos hidrogenados. Todos los productos son espectroscópicamente idénticos a los descritos en la bibliografía.

(S)-2-acetamidooctanoato de etilo, 148

De acuerdo con el procedimiento general descrito (condiciones de reacción B). Se pesan 50 mg de **147** (0.218 mmol, 1 equiv.), 3.7 mg de **Rh-7** (0.00653 mmol, 0.03%) y se disuelve en 3 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 3 bares de hidrógeno y se mantiene en agitación durante 16 horas. Se obtienen 49 mg del compuesto **148** (99% de rendimiento) como un aceite amarillo (96% ee determinado por HPLC).

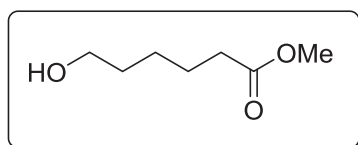
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.29 (m, 11H), 1.65 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 4.20 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.58 (td, J = 5.5, 7.6 Hz, 1H), 5.98 (bs, 1H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.13 (CH₃), 14.29 (CH₃), 22.63 (CH₂), 23.32 (CH₃), 25.20 (CH₂), 28.99 (CH₂), 31.68 (CH₂), 32.69 (CH₂), 52.33 (CH), 61.46 (CH₂), 169.82 (C=O), 172.95 (C=O) ppm.

IR (film): ν_{\max} : 2970, 1688, 1645, 1065 cm⁻¹

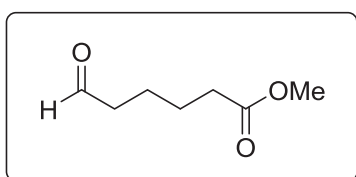
HRMS (ESI): calc. para C₁₂H₂₄O₃N₁⁺ ([M+H]⁺): 230.1751; encontrado: 230.1751. calc. para C₂₄H₄₇O₆N₂⁺ ([2M+H]⁺): 459.3429; encontrado: 459.3428.

HPLC: CHIRALPAK IA, 95% heptano-5% IPA, 0.5 mL/min, λ = 205 nm, $t_{\text{(isómero R)}}$ = 20.7 min, $t_{\text{(isómero S)}}$ = 24.0 min.

6-hidroxihexanoato de metilo, 144

En un matraz de 50 mL provisto de refrigerante se añaden 3 g de ϵ -caprolactona (2.7 mL, 26.28 mmol), 24 mL metanol y 2 gotas de HCl concentrado. La mezcla de reacción se lleva a 60°C y se deja en agitación durante 24 horas. Pasado este tiempo, se evapora el metanol a presión reducida y se añaden 10 mL de H₂O. La fase acuosa se extrae con 10 mL de AcOEt (x3) y el conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente, se obtienen 3.83 g de **144** (rendimiento cuantitativo) como un aceite incoloro. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.39 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 3.65 (m, 5H) ppm.

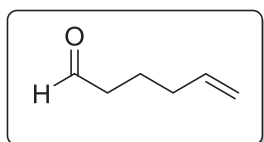
6-oxohexanoato de metilo, 145

En un matraz de 250 mL se añaden 1.43 mL de Cl₂(CO)₂ (16.42 mmol) y, bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 97 mL de CH₂Cl₂ anh. y se lleva a -78°C. Una vez a esta temperatura, se añaden 2.3 mL de DMSO (32.84 mmol, 4 equiv.) y se deja agitando a esa temperatura durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se añaden 1.20 g de **144** disueltos en 41 mL de

CH₂Cl₂ anh. vía cánula manteniendo la temperatura a -78°C. Después de 1 hora de reacción, se añaden 5.7 mL de Et₃N (41.05 mmol, 5 equiv.) manteniendo siempre la temperatura a -78°C y se deja reaccionar durante 2 horas hasta que no se observa materia de partida por CCF. Finalmente, se deja atemperar la reacción y se añaden 37 mL de H₂O (el color continúa siendo incoloro). Se separan las fases y la fase acuosa se lava de nuevo con AcOEt (15 mLx3). El conjunto de fases orgánicas se secan sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente se obtienen 1.11 g de **145** (94% rendimiento) como un aceite amarillo. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.66 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 3.66 (m, 3H), 9.76 (t, J= 1.6 Hz, 1H) ppm.

5-hexenal, 149a

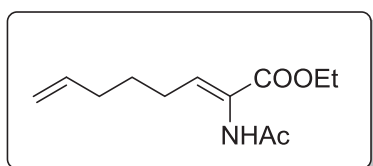


En un matraz de 250 mL se añaden 0.9 mL de Cl₂(CO)₂ (9.98 mmol) y, bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 61 mL de CH₂Cl₂ anh. y se lleva a -78°C. Una vez a esta temperatura, se añaden 1.4 mL de DMSO (20.0 mmol, 4 equiv.) y se deja agitando a esa temperatura durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se añaden 500 mg de 5-hexen-1-ol (0.6 mL, 4.59 mmol, 1 equiv.) en 25 mL de CH₂Cl₂ anh. vía cánula manteniendo la temperatura a -78°C durante una hora más. A continuación, se añaden gota a gota 3.5 mL de Et₃N (24.96 mmol, 5 equiv.) siempre a -78°C y se deja reaccionar durante 2 horas hasta que no se observa materia de partida por CCF. Finalmente, se deja que la reacción alcance temperatura ambiente y se añaden 25 mL de H₂O (el color continúa siendo incoloro) y se deja en agitación 10 minutos. Se añaden 15 mL CH₂Cl₂ (x3) y se extrae la fase acuosa. El conjunto de fases orgánicas se secan sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente se obtienen 0.45 g de **149a** (92% rendimiento) como un aceite amarillo. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.74 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 5.02 (m, 2H), 5.77 (ddt, J = 6.7, 10.2, 17.0 Hz, 1H), 9.78 (t, J = 1.7 Hz, 1H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 21.3 (CH₂), 33.1 (CH₂), 41.0 (CH₂), 115.7 (CH), 137.7 (CH), 202.6 (C=O) ppm.

(Z)-2-acetamido-2,7-octadienoato, 150a

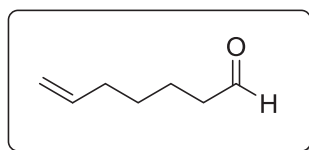


En un matraz de 100 mL se pesan 490 mg de **149a** (4.99 mmol), 944 mg de **143** (4.99 mmol) y, una vez purgados el sistema y bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 4 mL de piridina anh. y la solución se lleva a -15°C. A esta temperatura, se añaden lentamente 1.5 mL de anhídrido acético (vemos como la disolución va adquiriendo un color

anaranjado) y la disolución resultante se deja agitando durante 3 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se le añade otra porción de 944 mg de **143** (4.99 mmol) con corriente de nitrógeno y la mezcla resultante se deja agitando durante 15 horas más, a esa misma temperatura. Pasado este tiempo, se añade hielo y la reacción se deja en agitación 1.5 horas. La mezcla se diluye entonces con 50 mL de H₂O y la fase acuosa se extrae con Et₂O (25mLx3). El conjunto de fases orgánicas se lava con 25 mL HCl 1M, 25 mL de una disolución saturada de NaHCO₃ y 25 mL de una disolución saturada de NaCl. La solución se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna con mezclas de hexano/acetato de etilo desde 95:5 hasta 40:60. Finalmente se obtienen 360 mg de **150a** (30% rendimiento) como un aceite amarillento. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.58 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (m, 2H, CH₂), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.00 (m, 2H), 5.72 (ddt, *J*_t = 6.7 Hz, *J*_d = 10.2, 17.0 Hz, 1H), 6.68 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH), 6.80 (bs, 1H, NH) ppm.

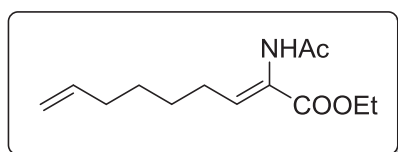
7-octenal, **149b**



En un matraz de 1 L se pesan 25 g de 7-octeno-1,2-diol (27 mL, 173 mmol) y se disuelven en 100 mL de agua. A esta disolución, se le añaden vía cánula 40.8 g de NaIO₄ (190.8 mmol, 1.1 equiv.) disueltos en 298 mL de agua durante 30 minutos (la reacción es ligeramente exotérmica). La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 1.5 horas hasta que no se observa material de partida por CCF. Seguidamente, se lava la fase acuosa con 100 mL de CH₂Cl₂ (x3) y el conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente, se obtienen 19.4 g del compuesto **149b** (99% rendimiento) como un aceite incoloro. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.45 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.44 (td, *J* = 1.8, 7.3 Hz, 2H), 4.97 (m, 1H), 5.01 (dq, *J* = 1.7, 17.1 Hz, 1H), 5.79 (ddt, *J* = 6.7, 10.2, 16.9 Hz, 1H), 9.77 (1H, CH) ppm.

(Z)-2-acetamido-2,8-nonadienoato de etilo, **150b**



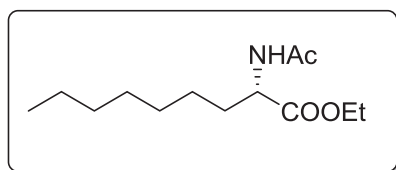
En un matraz de 500 mL se pesan 32.7 g de **143** (173 mmol) y, bajo atmósfera de nitrógeno, se cánula una disolución de 19.4 g de **149b** (173 mmol) en 139 mL de piridina anh. La mezcla resultante (de un color grisáceo), se lleva a -15°C y, a esta temperatura, se añaden lentamente 52 mL de anhídrido acético durante 15 minutos (vemos como la disolución va adquiriendo un color anaranjado intenso). La reacción se deja agitando durante 3 horas a temperatura ambiente y, pasado este tiempo, se añade otra porción de 10.8 g de **143** (57.1 mmol) y

se mantiene en agitación durante 15 horas. Posteriormente, se añade hielo y la solución se deja en agitación 1.5 horas. La mezcla, se diluye entonces con 750 mL de H₂O y se extrae la fase acuosa con éter dietílico (500 mL x 3). La fase orgánica, se lava con 500 mL HCl 1M, 500 mL de una disolución saturada de NaHCO₃ y 500 mL de una disolución saturada de NaCl. Finalmente, el conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna con mezclas de hexano/acetato de etilo desde 95:5 hasta 40:60. Finalmente se obtienen 16.0 g de **150b** (39% rendimiento) como un aceite amarillento. El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.44 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.98 (m, 2H), 5.80 (ddt, *J*_t = 6.7 Hz, *J*_d = 10.2, 16.9 Hz, 1H), 6.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (bs, 1H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.3 (CH₃), 23.6 (CH₃), 27.8 (CH₂), 28.8 (CH₂), 29.0 (CH₂), 33.6 (CH₂), 61.6 (CH₂), 106.2 (CH₂), 114.7 (CH), 125.0 (CH), 138.8 (CH), 164.9 (C=O), 168.6 (C=O) ppm.

(S)-2-acetamidononanoato de etilo, **152b**

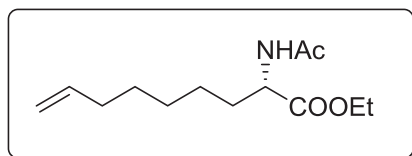


De acuerdo con el procedimiento general descrito (condiciones de reacción A), se pesan 66 mg de **150b** (0.275 mmol), 4.6 mg de **Rh-7** (8.2×10^{-3} mmol, 0.03%) y se disuelve en 3 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 4 bares de hidrógeno y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 18 horas. Se obtienen 64 mg de **152b** (99% rendimiento) como un aceite ligeramente amarillo (92% ee determinado por HPLC).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.25 (m, 13H), 1.62 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 4.17 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 6.12 (bs, 1H) ppm.

HPLC: CHIRALPAK AD-H, 95% heptano-5% IPA, 0.5 mL/min, λ = 205 nm, *t*_(isómero R) = 17.3 min, *t*_(isómero S) = 23.4 min.

(S)-2-acetamido-8-nonenoato de etilo, **151b**



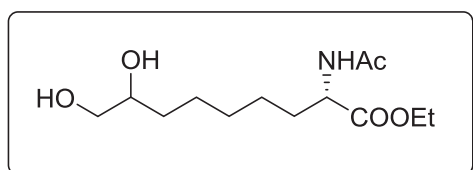
De acuerdo con el procedimiento general descrito (condiciones de reacción A), se pesan 506 mg de **150b** (2.11 mmol), 11.9 mg de **Rh-7** (0.0211 mmol, 0.01%) y se disuelve en 3 mL de MeOH anh. El sistema se presuriza a 2 bares de hidrógeno y se deja reaccionar durante 50 minutos hasta que no se observa material de partida por CCF. Se obtienen 508 mg de **151b** (99% rendimiento) como un aceite ligeramente amarillo (98.4% ee determinado por HPLC). El producto es espectroscópicamente idéntico al descrito en la bibliografía.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.22-1.41 (m, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 5H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.59 (td, $J_t = 7.5$, $J_d = 5.6$ Hz, 1H), 4.93 (md, $J_d = 10.2$ Hz, 1H), 4.99 (m_d, $J_d = 17.1$ Hz, 1H, CH), 5.79 (tdd, $J_t = 6.7$ Hz, $J_d = 17.1$, 10.2 Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.3 (CH₃), 23.4 (CH₃), 25.10 (CH₂), 28.77 (CH₂), 28.81 (CH₂), 32.7 (CH₂), 33.7 (CH₂), 52.3 (CH₂), 61.5 (CH), 114.5 (CH), 139.0 (CH), 169.8 (C=O), 172.9 (C=O) ppm.

HPLC: CHIRALPAK IA, 95% heptano-5% IPA, 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm, $t_{(\text{isómero R})} = 21.2$ min, $t_{(\text{isómero S})} = 24.7$ min.

(2S)-2-acetamido-8,9-dihydroxinonanoato de etilo, 154



En un matraz de 1 L se pesan 510 mg de **151b** (21.12 mmol), 7.42 g de NMO (63.34 mmol) y se añade una mezcla de acetona-agua (450:50 mL). A continuación, se añaden 16.0 mL de OsO₄.terc-butanol (1.690 mmol, 0.06 equiv.) y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez no se observa material de partida por CCF, se añaden 22.0 g de Na₂S₂O₃·5H₂O (88.74 mmol, 4.2 equiv.) y se mantiene en agitación durante 2 horas (la disolución va adquiriendo lentamente un color negro). Finalmente, la mezcla se filtra sobre CELITE y el filtrado (que adquiere un color amarillento), se extrae con 50 mL de AcOEt (x3). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente se obtienen 5.37 g de **154** (92% rendimiento) como un aceite amarillento.

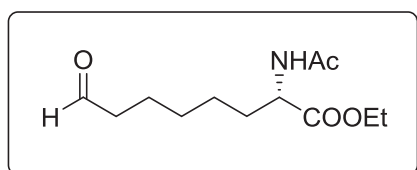
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.33 (m, 4H), 1.41 (m, 4H), 1.65 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.63 (dd, $J = 2.8$, 11.2 Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.57 (m, 1H), 6.06 (bs, NH) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.2 (rotB, CH₃), 14.3 (rotA, CH₃), 21.2 (rotB, CH₃), 23.4 (rotA, CH₃), 25.9 (rotA, CH₂), 25.3 (rotB, CH₂), 29.0 (rotB, CH₂), 29.16 (rotA, CH₂), 29.17 (rotA, CH₂), 29.3 (rotA, CH₂), 31.8 (rotB, CH₂), 32.6 (rotA, CH₂), 32.7 (rotB, CH₂), 33.0 (rotA, CH₂), 52.1 (rotB, CH), 52.2 (rotA, CH), 60.5 (rotB, CH₂), 61.6 (rotA, CH₂), 66.9 (rotB, CH₂), 67.0 (rotA, CH₂), 72.1 (rotB, CH), 72.2 (rotA, CH), 170.0 (rotB, C=O), 171.3 (rotA, C=O), 172.9 (rotA, C=O), 173.0 (rotB, C=O) ppm.

IR (film): ν_{max} : 3340, 2978, 2930, 1690 cm⁻¹

HRMS (ESI): calc. para C₁₃H₂₆O₅N₁⁺ ([M+H]⁺): 276.1805; encontrado: 276.1801. calc. para C₁₃H₂₅O₅N₁Na₁⁺ ([M+Na]⁺): 298.1624; encontrado: 298.1620.

(S)-2-acetamido-8-oxooctanoato de etilo, 155



En un matraz de 250 mL se pesan 537 mg de **154** (19.51 mmol) y, se añaden 456 mg de NaIO₄ (21.51 mmol, 1.1 equiv.) disueltos en 130 mL de agua. La solución, se deja agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Pasado este tiempo, se

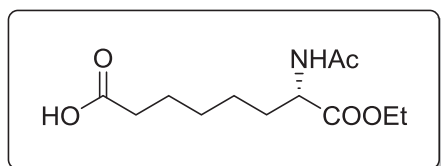
añaden 50 mL de CH_2Cl_2 (x5) y se extrae la fase orgánica. El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO_4 y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente se obtienen 4.10 g de **155** (84% rendimiento) como un aceite amarillento.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.15-1.39 (m, 7H), 1.62 (m, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.39 (td, $J = 1.6, 7.3$ Hz, 2H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.55 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 9.72 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.3 (rotA, CH_3), 22.0 (rotA, CH_3), 24.6 (rotA, CH_2), 24.9 (rotB, CH_2), 25.1 (rotA, CH_2), 25.2 (rotB, CH_2), 28.8 (rotA, CH_2), 29.3 (rotB, CH_2), 32.6 (rotA, CH_2), 32.8 (rotB, CH_2), 43.9 (rotB, CH_2), 52.1 (rotA, CH_2), 52.2 (rotB, CH_2), 61.7 (rotA, CH_2), 169.9 (rotA, C=O), 170.0 (rotB, C=O), 172.8 (rotA, C=O), 172.9 (rotB, C=O), 202.6 (C=O) ppm.

IR (film): ν_{max} : 2970, 2950, 1685, 1440 cm^{-1}

Ácido (S)-7-acetamido-7-etoxicarboniletanoico, **156**



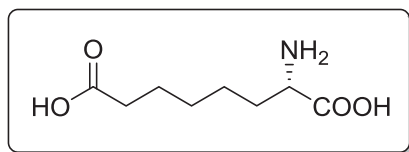
En un matraz de 100 mL se pesan 4.01 g de **155** (16.48 mmol) y se añaden 10 mL de $^t\text{BuOH}$ y 13.87 g de 2,3-dimetil-2-buteno (20 mL, 164.84 mmol, 10 equiv.) y se lleva la solución a 10°C en un baño con hielo. A esta solución, se le añaden lentamente 8.50 g de NaClO_2 (93.96 mmol, 5.7 equiv.) y 13.80 g de NaH_2PO_4 (115.0 mmol, 7 equiv.) disueltos en 50 mL de agua. La reacción se deja agitando a esa temperatura durante 30 minutos. A continuación, se evaporan los compuestos orgánicos volátiles dejando la fase acuosa para ser extraída con 50 mL AcOEt (x3). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente se obtienen 4.07 g de **156** (95% rendimiento) como un aceite amarillento.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.31-1.42 (m, 4H), 1.63 (m, 3H), 1.81 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 6.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.4H), 6.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.6H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.2 (rotB, CH_3), 14.3 (rotA, CH_3), 22.7 (rotB, CH_3), 23.3 (rotA, CH_3), 24.6 (rotA, CH_2), 25.0 (rotA, CH_2), 25.3 (rotB, CH_2), 28.7 (rotA, CH_2), 29.2 (rotB, CH_2), 29.3 (rotB, CH_2), 31.8 (rotB, CH_2), 32.5 (rotA, CH_2), 32.7 (rotB, CH_2), 33.9 (rotA, CH_2), 52.3 (rotA, CH), 52.4 (rotB, CH), 61.6 (rotB, CH_2), 61.7 (rotA, CH_2), 170.1 (rotB, C=O), 170.2 (rotA, C=O), 172.93 (rotA, C=O), 173.04 (rotB, C=O), 178.3 (rotA, C=O) ppm.

IR (film): ν_{max} : 3070, 2910, 1680, 1645, 1065 cm^{-1}

HRMS (ESI): calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_1^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 260.14925; encontrado: 260.14884. calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}_1\text{Na}_1^+$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 282.13119; encontrado: 282.13079.

ácido (S)-2-aminooctanodioico, 146

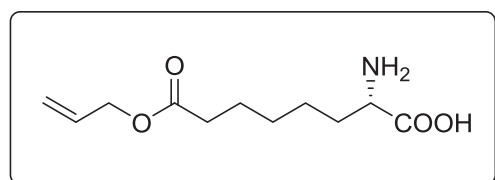
En un matraz de 250 mL se pesan 5.32 g de **156** (20.54 mmol) y se añaden 28 mL de HCl concentrado. La disolución se calienta a reflujo y se deja en agitación durante 30 minutos. Pasado este tiempo, se añaden 60 mL de HCl 6M y se mantiene durante 7 horas a reflujo con agitación continua. A continuación, se deja que la reacción alcance temperatura ambiente (ha adquirido un color negro), se añaden 5 g de carbón activo y se calienta a reflujo durante 2 horas. Posteriormente, se deja atemperar la disolución y se filtra sobre celite en una placa filtrante. La disolución se enfría con un baño con hielo y se va añadiendo NaOH 8M hasta llegar a pH=3 (donde se observa como va precipitando un sólido blanquinoso muy fino). Finalmente, se centrifuga la solución resultante y se obtienen 3.12 g de **146** (80% rendimiento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (D₂O, 400 MHz) δ : 1.40 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 24.8 (CH₂), 25.4 (CH₂), 28.8 (CH₂), 31.1 (CH₂), 36.1 (CH₂), 55.6 (CH) ppm.

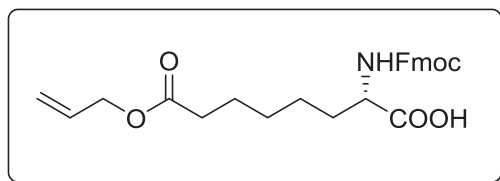
IR (film): ν_{\max} : 3417, 2097, 1649 cm⁻¹

HRMS (ESI): calc. para C₈H₁₆O₄N⁺ ([M+H]⁺): 190.1074; encontrado: 190.1074. calc. para C₈H₁₅O₄NNa⁺ ([M+Na]⁺): 212.0893; encontrado: 212.0893.

Ácido (S)-7-(aliloxycarbonil)-2-aminooctanoico, 157

En un matraz de 2 bocas de 50 mL, flameado con pistola y bajo atmósfera de nitrógeno, se pesan 3.03 g de **146** (15.99 mmol) y se añaden lentamente 12 mL de alcohol alílico (previamente secado con tamiz molecular de 3A) mediante jeringa (inicialmente se forman grumos que no impiden la agitación y finalmente se forma una dispersión blanca). Seguidamente, se aumenta la agitación y se añaden gota a gota 4.5 mL de cloruro de trimetilsililo (34.90 mmol, 2.2 equiv.) a temperatura ambiente (por las paredes del matraz se observa la precipitación de un sólido blanco). La reacción se deja en agitación durante 5 horas a temperatura ambiente y pasado este tiempo, se comprueba por CCF que no hay producto de partida. Seguidamente, se añaden 60 mL de MTBE. La mezcla resultante se enfría entre 0-5°C, se deja en agitación durante 1 hora a esta temperatura y, posteriormente, se filtra al vacío sobre una placa filtrante y se obtienen 3.03 g (73% rendimiento) de **157** como un sólido blanquinoso. El producto resultante, se lava con TBME frío y se seca a temperatura ambiente con vacío.

¹H-RMN (DMSO, 400 MHz) δ : 1.28 (m, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 5.26 (m, 2H), 5.91 (m, 1H), 13.69 (bs, 1H) ppm.

ácido (S)-N-Fmoc-2-amino-7-(aliloxicarbonil)-7octanoico, 158

En un matraz de 2 bocas, de 100 mL flameado con pistola y bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 65 mL de Na₂CO₃ al 10% y 2.03 g de **157** (7.63 mmol) disueltos en 11 mL de dioxano en agitación constante. A continuación, se añade NaOH al 20% hasta llegar a

pH=9.5. Una vez alcanzado dicho valor, la solución se enfría hasta 0-5°C y se añade lentamente, una disolución de 2.63 g de Fmoc-Osu (7.80 mmol, 1.05 equiv.) en 15 mL de dioxano manteniendo el pH=9.5. Una vez añadido, se deja atemperar la reacción y se sigue la reacción por CCF observando que a las 3 horas no se observa material de partida. Seguidamente, la fase acuosa se extrae con 20 mL de AcOEt (x3). El conjunto de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Finalmente se obtienen 3.00 g del compuesto **158** (87% rendimiento) como un sólido blanco (99% ee HPLC).

P.f.: 77.5- 78.4°C

[α]_D: + 11.0 (c 1.48, CHCl₃)

¹H-RMN (DMSO, 400 MHz) δ : 1.31 (m, 4H), 1.68 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.23 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.41 (m, 3H), 4.57 (dt, *J* = 1.4, 5.8 Hz, 2H), 5.27 (m, 2H), 5.91 (ddq, *J* = 1.4, 10.4, 27.7 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.76 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 24.7 (CH₂), 25.0 (CH₂), 28.7 (CH₂), 32.3 (CH₂), 34.2 (CH₂), 47.3 (CH), 53.8 (CH), 65.2 (CH₂), 67.2 (CH₂), 118.4 (CH₂), 120.1 (CH), 125.2 (CH), 127.2 (CH), 127.9 (CH), 132.3 (CH), 141.5 (C), 143.8 (C), 144.0 (C), 156.2 (C=O), 173.6 (C=O), 177.1 (C=O) ppm.

IR (film): ν_{max} : 3359, 2937, 2860, 2540, 1745 cm⁻¹

HRMS (ESI): calc. para C₂₆H₃₀O₆N⁺ ([M+H]⁺): 452.2068; encontrado: 452.2068. calc. para C₂₆H₂₉O₆NNa⁺ ([M+Na]⁺): 474.1887; encontrado: 474.1890.

A.E. Calculado para C₂₆H₂₉NO₆: C, 69.16; H, 6.47; N, 3.10; O, 21.26. Encontrado: C, 69.29; H, 6.55; N, 3.33.

HPLC: CHIRALPAK IA, 90% heptano/10% IPA-0.2% TFA, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, t_(isómero R) = 16.4 min, t_(isómero S) = 18.3 min.

8.8- Análogos de somatostatina.

Procedimientos generales de síntesis en fase sólida.

Soportes Poliméricos

En el presente trabajo se han utilizado soportes poliméricos de estireno con 1% de divinilbenceno, funcionalizados distintamente dependiendo de la estrategia de síntesis y de la naturaleza del compuesto deseado.

Síntesis manual

La síntesis se ha llevado a cabo empleando jeringas de polipropileno, de volumen variable según la cantidad de resina empleada, equipadas con una placa filtrante de polietileno poroso. De forma general, la resina se mantiene en la jeringa añadiendo los reactivos y los disolventes adecuados en cada caso de modo que se mantenga cubierta y solvatada. La agitación del soporte polimérico se realiza con varillas de teflón o con un agitador orbitálico. Los excesos de reactivos, disolventes y posibles subproductos que se encuentran en disolución se eliminan por filtración.

Tratamiento inicial de la resina

Antes de iniciar una síntesis en fase sólida sobre un soporte polimérico convenientemente funcionalizado, es recomendable realizar un tratamiento previo sobre la resina ya que se suele almacenar en forma compactada. Los tratamientos a realizar dependen de la resina empleada y tienen el propósito de hincharla adecuadamente y eliminar las posibles impurezas.

Resina CI-Trt

La elevada labilidad de estas resinas en medio ácido provoca que el tratamiento inicial se realice con DCM y DMF. Es importante señalar que, previo a la síntesis, deben eliminarse los posibles restos de ácido del DCM mediante filtración a través de alúmina básica.

Etapas	Reactivo	Operación	Tiempo
1	DCM	lavado	5 x 1 min
2	DCM	hinchamiento y lavado	1 x 1 h
3	DCM	lavado	5 x 1 min
4	DMF	lavado	5 x 1 min

Tabla 8.8.1. Protocolo para el tratamiento inicial de la resina CI-Trt.

Protocolos de la síntesis manual en fase sólida.**Protocolo de incorporación del primer aminoácido sobre resina Cl-Trt.**

Se disuelven 4 equiv. del aminoácido convenientemente protegido en DMF y se añaden las 2/3 de 4 equiv. de DIPEA. La mezcla se añade a la resina y se agita durante 5 minutos tras los cuales se añade la 1/3 de 4 equiv. de DIPEA y se deja reaccionar bajo agitación orbitalica suave durante 45 min. Después de este tiempo, se añade MeOH ($0.8 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$) a la mezcla de reacción y se agita durante 10 min para bloquear aquellos grupos de la resina que no hayan reaccionado con el aminoácido, se filtra y se lava con DMF y DCM.

Etapas	Reactivo	Operación	Tiempo
1	DCM	lavado	5 x 1 min
2	Fmoc-AA-OH, DIPEA	acoplamiento	1 x 45 min
3	MeOH	bloqueo de grupos libres	1 x 10 min
4	DCM	lavado	5 x 1 min
5	DMF	lavado	5 x 1 min
6	DCM	lavado	5 x 1 min
7	DMF	lavado	5 x 1 min
8	DCM	lavado	5 x 1 min

Tabla 8.8.2. Protocolo para la incorporación del primer aminoácido sobre la resina Cl-Trt.

Protocolo general de eliminación del grupo Fmoc.

Los aminoácidos u otros elementos de construcción con aminas protegidas con el grupo Fmoc se tratan con el siguiente protocolo en el momento de eliminar el grupo protector en resina Cl-Trt.

Etapas	Reactivo	Operación	Tiempo
1	DMF	lavado	5 x 1 min
2	DCM	lavado	5 x 1 min
3	Piperidina-DMF (2:8)	eliminación Fmoc	2 x 1 min
4	Piperidina-DMF (2:8)	eliminación Fmoc	2 x 5 min
5	Piperidina-DMF (2:8)	eliminación Fmoc	1 x 10 min
6	DMF	lavado	5 x 1 min
7	DCM	lavado	5 x 1 min

Tabla 8.8.3. Protocolo para la eliminación del grupo Fmoc.

Protocolo general de síntesis Fmoc/^tBu

El crecimiento de la cadena peptídica se realiza con el protocolo especificado en la tabla 7.8.4. Este protocolo se utiliza en resinas derivadas de MBHA, en el caso de la resina Cl-Trt el primer aminoácido es incorporado como se especifica en la tabla 7.8.2.

Etapa	Reactivo	Operación	Tiempo
1	DMF	lavado	5 x 1 min
2	DCM	lavado	5 x 1 min
3	Piperidina-DMF (2:8)	eliminación Fmoc	2 x 1 min
4	Piperidina-DMF (2:8)	eliminación Fmoc	2 x 5 min
5	Piperidina-DMF (2:8)	eliminación Fmoc	1 x 10 min
6	DMF	lavado	5 x 1 min
7	DCM	lavado	5 x 1 min
8	Fmoc-AA-OH, agente acoplante	acoplamiento	1 x 1 h
9	DMF	lavado	5 x 1 min
10	DCM	lavado	5 x 1 min

Tabla 8.8.4. Protocolo general de síntesis Fmoc/^tBu.

El tipo y los equivalentes de los agentes acoplantes y aditivos empleados se especifican en cada caso. Finalizada la etapa 10 se realiza el ensayo de ninhidrina. Si el ensayo resulta positivo se repiten las operaciones a partir de la etapa 7. Tras completar el acoplamiento (ensayo de ninhidrina negativo) se procede a la incorporación del siguiente aminoácido empezando por la eliminación del grupo Fmoc, indicado como etapa 3. Una vez finalizada la síntesis, la resina se lava con DMF (5 x 1min), DCM (5 x 1min), MeOH (5 x 1min) y Et₂O (5 x 1min).

Protocolo general de incorporación de ácidos utilizando DIC y HOBt o HOAt como aditivos.

Se disuelven 3.9 equiv. del aminoácido convenientemente protegido y 4 equiv. de HOBt o HOAt en DMF, a continuación se añaden 8 equiv. de DIC y se agita unos instantes. Posteriormente se añade la disolución sobre la resina previamente acondicionada con DMF y se mantiene bajo agitación orbitalica durante el tiempo indicado en cada caso.

Protocolo general de eliminación del grupo alilo.

Los grupos alilo como grupo protectores de ácidos carboxílicos se desprotegen mediante el protocolo descrito en la tabla 7.8.5.

Etapa	Reactivo	Operación	Tiempo
1	DMF	lavado	5 x 1 min
2	DCM	lavado	5 x 1 min
3	Pd(PPh ₃) ₄ -PhSiH ₃	eliminación alilo	1 x 30 min
4	DCM	lavado	8 x 1 min
5	Pd(PPh ₃) ₄ -PhSiH ₃	eliminación alilo	1 x 30 min
6	DCM	lavado	8 x 1 min
7	Pd(PPh ₃) ₄ -PhSiH ₃	eliminación alilo	1 x 30 min
8	DCM	lavado	8 x 1 min
9	Dietil ditiocarbamato de sodio 5%-DMF	lavado	2 x 5 min
10	DMF	lavado	5 x 1 min
11	DCM	lavado	5 x 1 min

Tabla 8.8.5. Protocolo para la eliminación del grupo alilo.

Escisión de los productos de la resina (acidólisis con TFA).

Sobre la resina dispuesta en una jeringa de polipropileno con un filtro de polietileno poroso, se añade la mezcla acidolítica (aproximadamente 10 mL de disolución por 1 g de resina) cuya composición depende del soporte polimérico y de la naturaleza del compuesto anclado a resina. Tras la adición de la disolución, se deja la reacción a temperatura ambiente con agitación orbital durante el tiempo adecuado. Posteriormente, se filtra y se lava la resina y los filtrados recogidos se evaporan bajo corriente de N₂ o con el evaporador múltiple ThermoSavant Discovery SpeedVac para síntesis múltiples en paralelo. En la tabla 7.8.6 se recoge la composición de las mezclas acidolíticas y los tiempos de reacción habitualmente empleados en el presente trabajo.

Etapa	Disolución	Operación	Tiempo
1	TFA:DCM (1:49)	escisión de la resina	7 x 2 min
2	DCM	lavado	3 x 1 min

Tabla 8.8.6. Condiciones para la escisión de compuestos de las resinas.

Escisión de las cadenas laterales (acidólisis con TFA).

Sobre la resina dispuesta en una jeringa de polipropileno con un filtro de polietileno poroso, se añade la mezcla acidolítica (aproximadamente 10 mL de disolución por 1 g de resina) cuya composición depende del soporte polimérico y de la naturaleza del compuesto anclado a resina. Tras la adición de la disolución, se deja la reacción a temperatura ambiente con agitación orbital durante el tiempo adecuado. Posteriormente, se filtra y se lava la resina y los filtrados recogidos se evaporan bajo corriente de N₂ o con el evaporador múltiple ThermoSavant Discovery SpeedVac para síntesis múltiples en paralelo. En la tabla 7.8.7 se recoge la composición de las mezclas acidolíticas y los tiempos de reacción habitualmente empleados en el presente trabajo.

Etapa	Disolución	Operación	Tiempo
1	TFA:DCM:TIS (95:2.5:2.5)	escisión de la resina	1 x 1.5 h
2	DCM	lavado	3 x 1 min

Tabla 8.8.7. Condiciones para la escisión de compuestos de las resinas.

Métodos generales e instrumentación.

Todos los aminoácidos empleados se obtuvieron de Chem-Impex International; HOBt y DIPEA se obtuvieron de SDS y SAP respectivamente. La resina 2-Clorotril se obtuvo de Iris Biotech Gmb o Novabiochem. La piperidina se adquirió de SDS. Todos los otros reactivos, fueron comprados en Aldrich a menos que se haya especificado en particular y sin purificación previa. En referencia a los disolventes, se compraron en Panreac, SDS y Sigma Aldrich respectivamente.

Los experimentos homonucleares de 2D TOCSY (50 ms) y NOESY (200 y 350 ms) se adquirieron en un espectrómetro Bruker Avance III (600 MHz) a 285 K.

La purificación del péptido [L-Msa5,D-Trp6,L-Glu12(1,12)]-SOM12 se ha llevado a cabo la técnica de cromatografía flash (modelo Combiflash R de la marca TELEDYENE ISCO) con aire a presión en fase reversa con una columna gold C18, en un gradiente de 20-60% empleando ACN (0.1% TFA) y H₂O (0.1%TFA) a un caudal de 8 mL/min en 30 min.

La purificación del péptido [L-Msa5,D-Trp6,L-Asu12(1,12)]-SOM12 se ha llevado a cabo la técnica de cromatografía en columna analítica (modelo Xbridge™ Prep. 5µm 10x100mm) en fase reversa con una columna C18, en un gradiente de 20-45% empleando ACN (0.1% HCOOH) y H₂O (0.1%HCOOH) a un caudal de 3 mL/min en 10 min.

Protocolos de síntesis manual en paralelo.

La síntesis manual múltiple en paralelo se lleva a cabo en bloques de polipropileno Vac-Man®. Estos bloques contienen 20 posiciones donde se disponen las jeringas sobre llaves giratorias y permiten recoger los residuos de las distintas etapas de síntesis. La conexión con el sistema de vacío se encuentra en la parte lateral de los bloques (Figura 8.8.1).



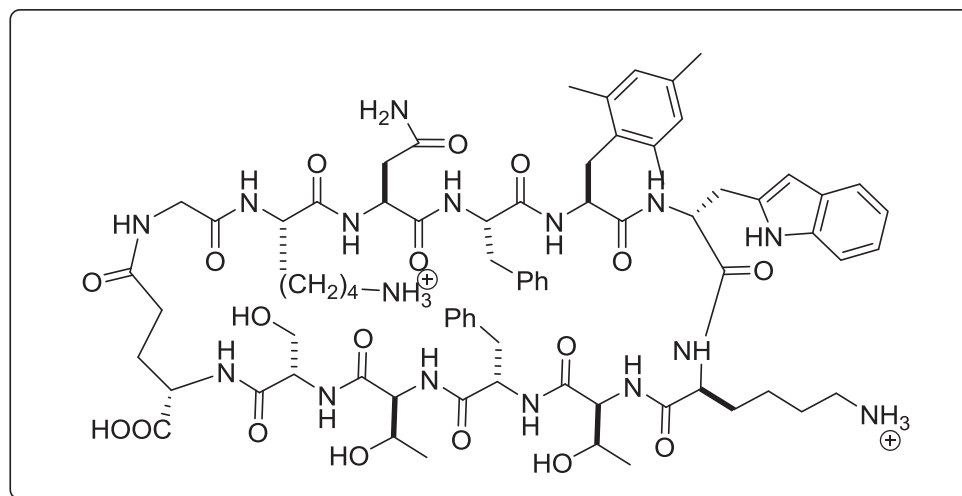
Figura 8.8.1. Ilustración de un bloque de síntesis Vac-Man ®.

Protocolo general para la síntesis de análogos de Samatostatina-14.

Cada uno de los análogos se prepara a partir de la resina 2-Cl-Trt (1.60 mmol/g) siguiendo la estrategia general de síntesis en fase sólida. El primer aminoácido Fmoc-L-Glu-OH (3 equiv.) se incorpora siguiendo el protocolo descrito en la tabla 8.8.2) utilizando DIPEA (4 equiv.) y MeOH (0.8 mL·g⁻¹ de resina). Una vez completado el primer acoplamiento (45 min), se lleva a cabo la eliminación del grupo Fmoc con 20% piperidina en DMF (tabla 8.8.3). A continuación se lleva a cabo un lavado de la resina con DMF y DCM y la incorporación del siguiente aminoácido siguiendo el protocolo descrito (tabla 8.8.4) utilizando DIPEA (8 equiv.) como agente acoplante y HATU como aditivo (3.9 equiv.). La finalización de los acoplamientos se comprueba mediante el ensayo de ninhidrina. Este procedimiento se repite para todos los aminoácidos restantes. La finalización de los acoplamientos se comprueba mediante en ensayo de ninhidrina. Una vez finalizada la síntesis del precursor lineal, se lleva a cabo una escisión del péptido de la resina a escala mg para comprobar que la síntesis ha tenido lugar de forma satisfactoria. Para ello, los precursores lineales son tratados con una mezcla TFA:H₂O:TIS durante 1 h y a continuación se analizan por HPLC.

A continuación, se lleva a cabo la desprotección del grupo alilo, también en fase sólida, mediante Pd(PPh₃)₄ en presencia de PhSiH₃ durante 30 min acorde con la tabla 8.8.5. Seguidamente, se efectúa la desprotección del grupo Fmoc con 20% piperidina en DMF (tabla 8.8.3). Una vez desprotegidos, los dos grupos funcionales, se lleva a cabo la ciclación intramolecular utilizando PyBOP (4 equiv.), HOAt (4 equiv.) y DIPEA (8 equiv.) y se deja reaccionar durante 2 horas. La finalización de la ciclación se comprueba mediante en ensayo de ninhidrina.

Una vez terminado el acoplamiento final, se realiza la escisión del péptido protegido de la resina mediante el tratamiento con una mezcla TFA:DCM según la tabla 8.8.6. Después de lavar la resina, los filtrados recogidos se concentran a sequedad a presión reducida. Finalmente, se lleva a cabo la desprotección de las cadenas laterales tratando el residuo obtenido con TFA:DCM:TIS durante 1,5 horas (tabla 8.8.7). Seguidamente, se realiza una liofilización en una mezcla de H₂O:ACN para llevar a cabo la formación del producto final. Los correspondientes crudos son analizados por cromatografía en columna de alta eficacia en fase reversa (RP-HPLC) y espectroscopía de masas por *electrospray* (EM-ES).

[L-Msa5,D-Trp6,L-Glu12(1,12)]-SOM12, 159

Se sintetizó siguiendo el protocolo general para la síntesis de análogos de somatostatina, partiendo de 100.0 mg de resina 2-Cl-Trt (1.60 mmol/g) y empleando L-Fmoc-Msa en posición 5, D-Trp en posición 6 y L-Fmoc-Glu en posición 12, obteniéndose 170.0 mg de **159** (51% de rendimiento) y con una pureza del 97%.

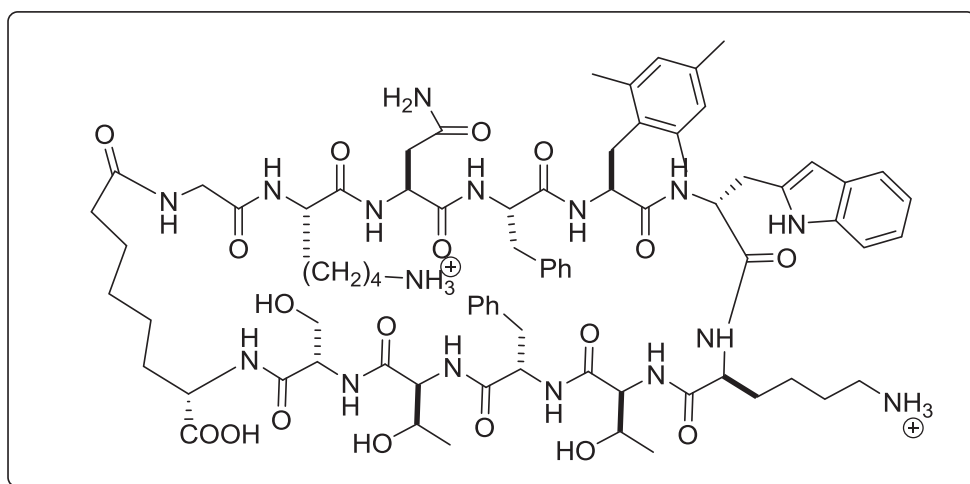
HPLC: $t_R = 9.10$ min [Gradiente de 20% de B a 60% de B en 20 min (A: H₂O-TFA (99.9: 0.1), B: ACN-TFA (99.9:0.1), flujo 8 mL.min⁻¹, detección a 220 nm]

HRMS (ESI): calc. para C₇₅H₁₀₂N₁₆O₁₈⁺ ([M+H]⁺): 1515.709; encontrado: 1516.111.

RMN: ¹H, TOCSY, NOESY (D₂O, 600 MHz)

Residuo	Desplazamiento químico de los protones (ppm)						
3 Gly	H ^N 7.988	H ^{α1} 3.568 H ^{α2} 3.310					
4 Lys	H ^N 8.275	H ^α 4.364	H ^β 1.467	H ^{γ2} 1.156 H ^{γ3} 1.032	H ^δ 1.315	H ^ε 2.623	
5 Asn	H ^N 8.381	H ^α 4.508	H ^{β2} 2.571 H ^{β3} 2.373				
6 Phe	H ^N 8.436	H ^α 4.356	H ^β 2.604		H ^δ 6.471	H ^ε 6.881	
7 Msa	H ^N 8.099	H ^α 4.626	H ^{β2} 2.821 H ^{β3} 2.653	H ^γ 2.051	H ^{F+} 2.050	H ^ε 6.715	
8 Trp	H ^N 8.031	H ^α 4.230	H ^{β2} 2.848 H ^{β3} 2.687	H ^{D1} 6.864	H ^{ε1} 10.004 H ^{ε3} 7.356	H ^{Z2} 7.271 H ^{Z3} 6.933	H ^{H2} 7.022
9 Lys	H ^N 8.042	H ^α 3.933	H ^{β2} 1.373 H ^{β3} 1.016	H ^{γ2} 0.346 H ^{γ3} 0.136	H ^δ 0.989		
10 Trh	H ^N 7.603	H ^α 4.159	H ^β 3.969				
11 Phe	H ^N 8.114	H ^α 4.621	H ^{β2} 2.824 H ^{β3} 2.657		H ^δ 6.885	H ^ε 7.073	

Residuo	Desplazamiento químico de los protones (ppm)			
12 Thr	H ^N 8.118	H ^α 4.205	H ^β 4.043	
13 Ser	H ^N 8.096	H ^α 4.433	H ^β 3.654	
14 Glu	H ^N 7.880	H ^α 3.917	H ^β 1.661	H ^{γ2} 2.156 H ^{γ3} 2.002

[L-Msa5,D-Trp6,L-Asu12(1,12)]-SOM12, 160


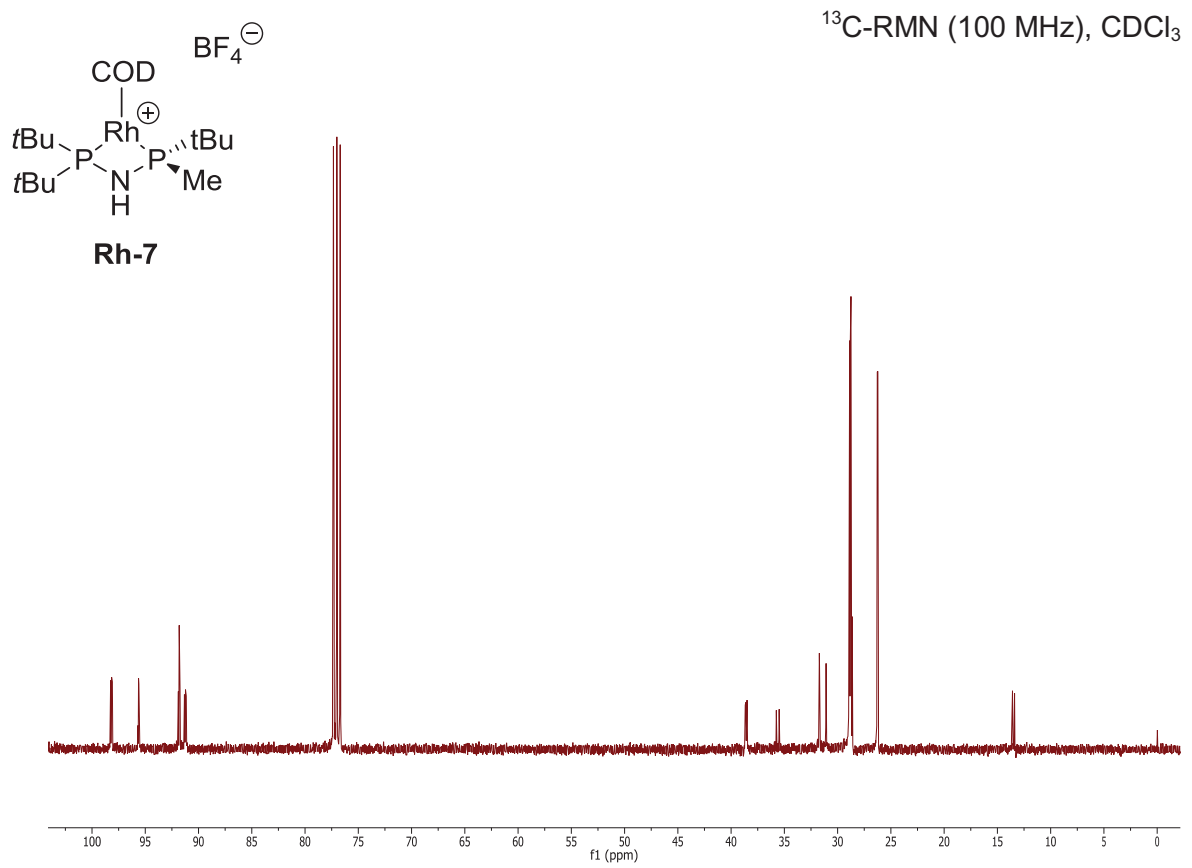
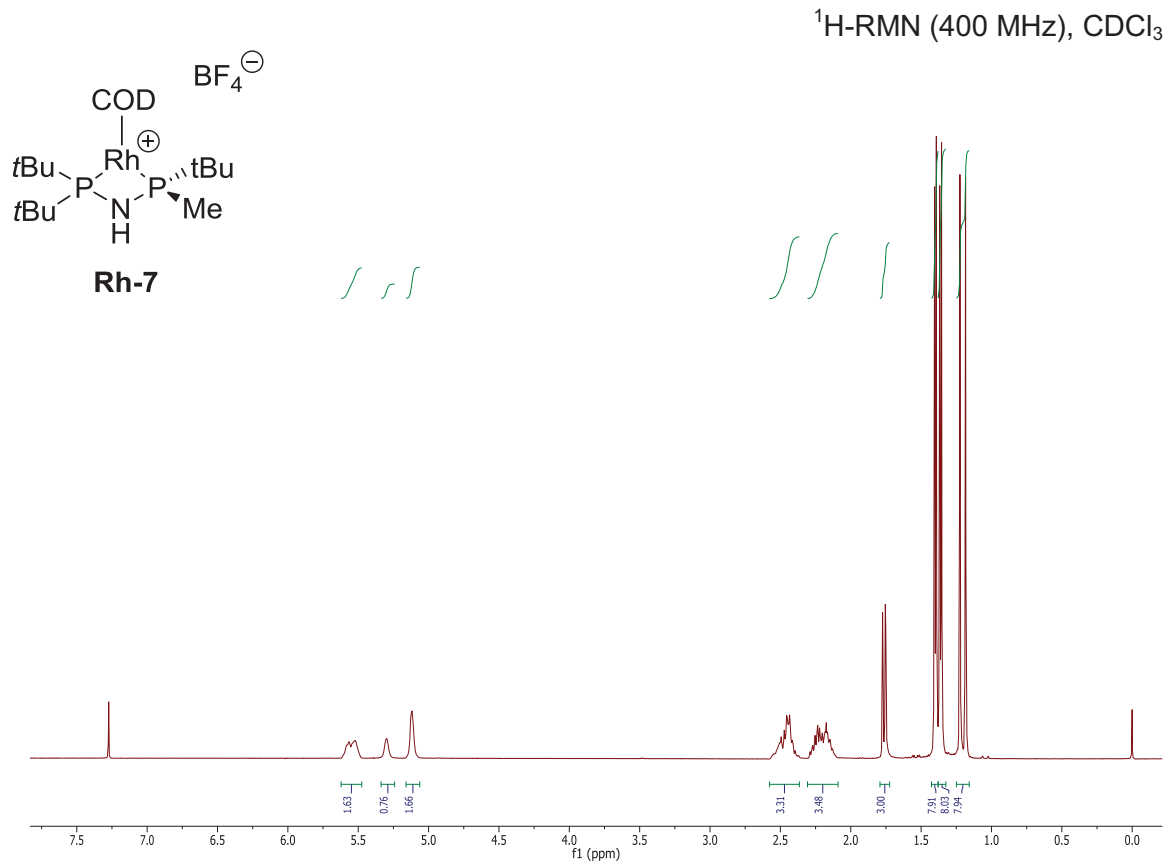
Se sintetizó siguiendo el protocolo general para la síntesis de análogos de somatostatina, partiendo de 80.0 mg de resina 2-Cl-Trt (1.60 mmol/g) y empleando L-Fmoc-Msa en posición 5, D-Trp en posición 6 y L-Fmoc-Asu en posición 12, obteniéndose 90.2 mg de **160** (35% de rendimiento) y con una pureza del 99%.

HPLC: $t_R = 10.02$ min [Gradiente de 15% de B a 45% de B en 10 min (A: H₂O-HCOOH (99.9:0.1), B: ACN-HCOOH (99.9:0.1), flujo 3 mL.min⁻¹, detección a 220 nm]

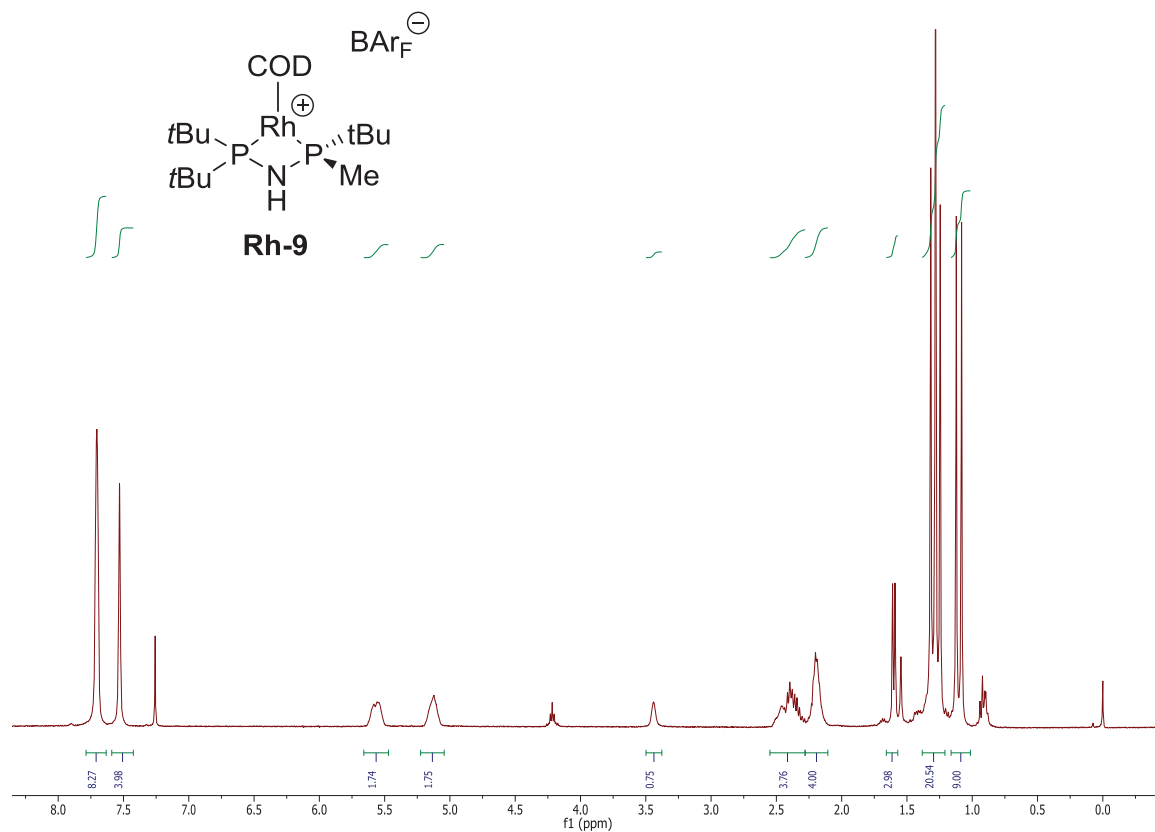
HRMS (ESI): calc. para C₇₈H₁₀₈N₁₆O₁₈⁺ ([M+H]⁺): 1557.789; encontrado: 1558.141.

Apéndice I

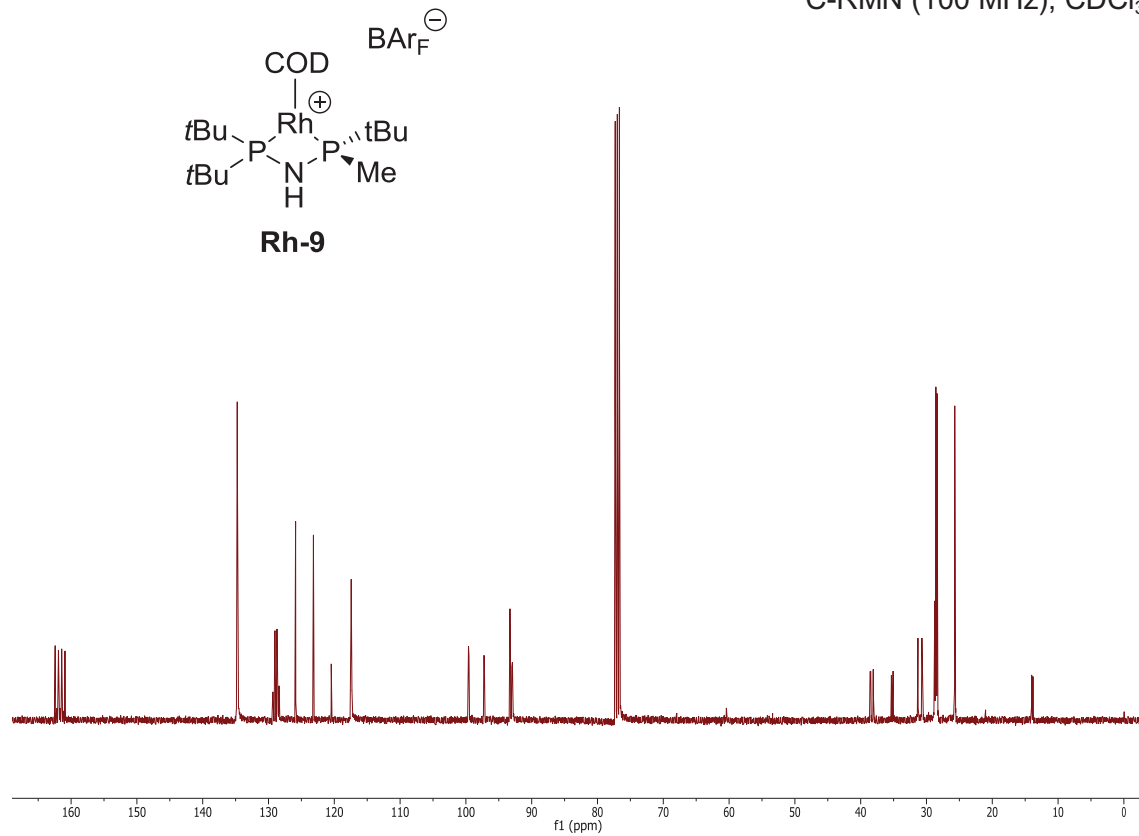
Selección de espectros



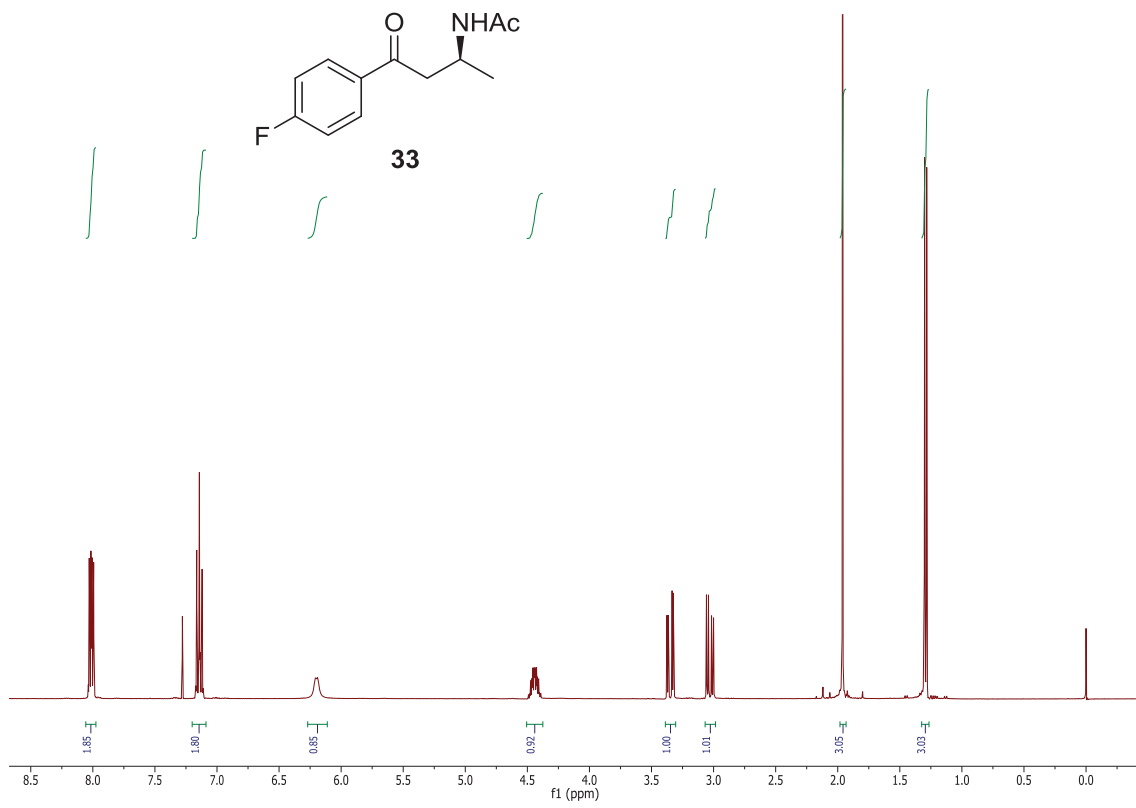
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz), CDCl_3



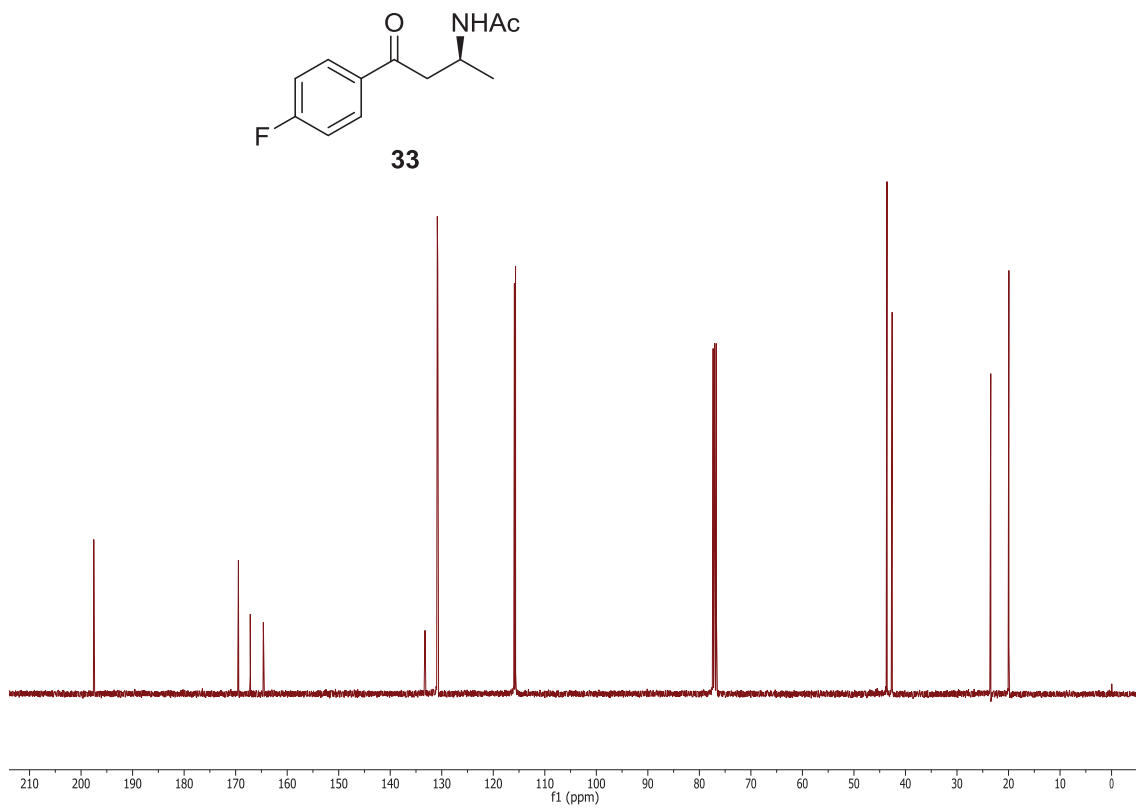
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz), CDCl_3

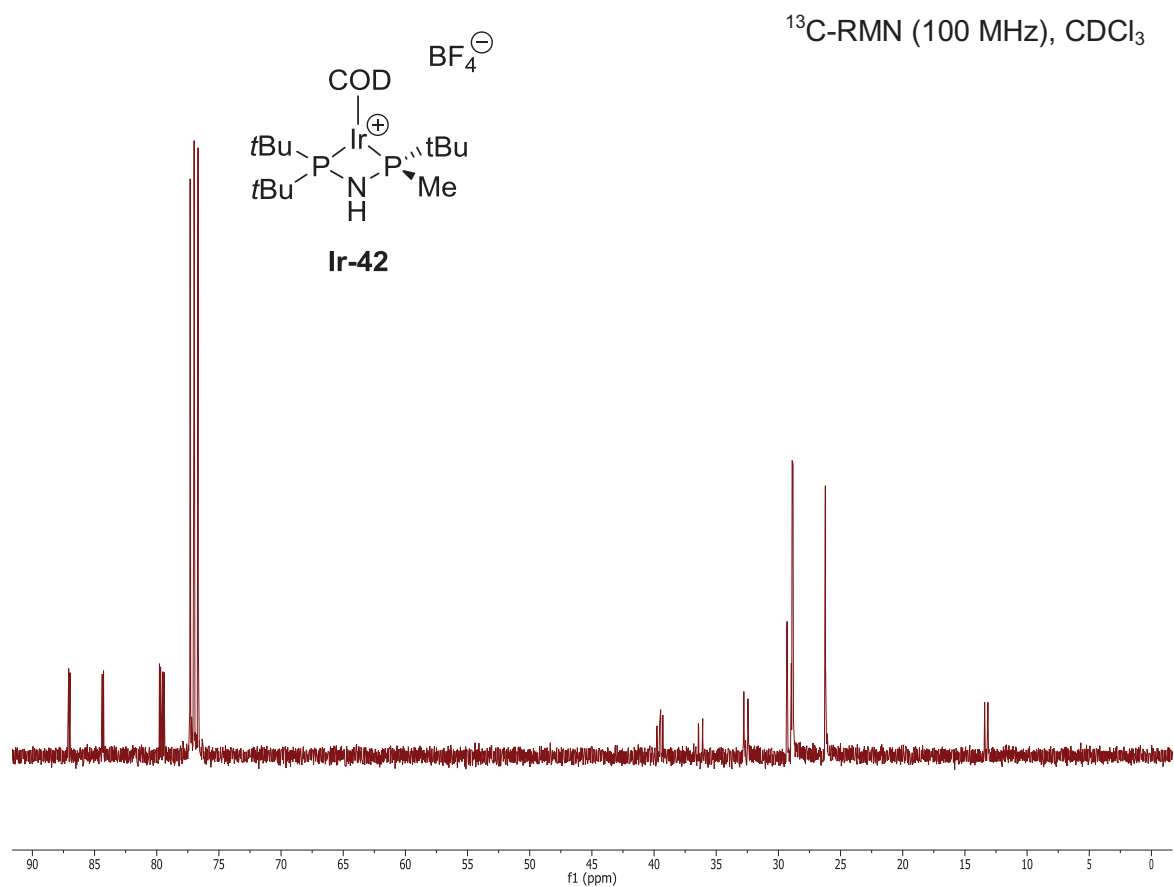
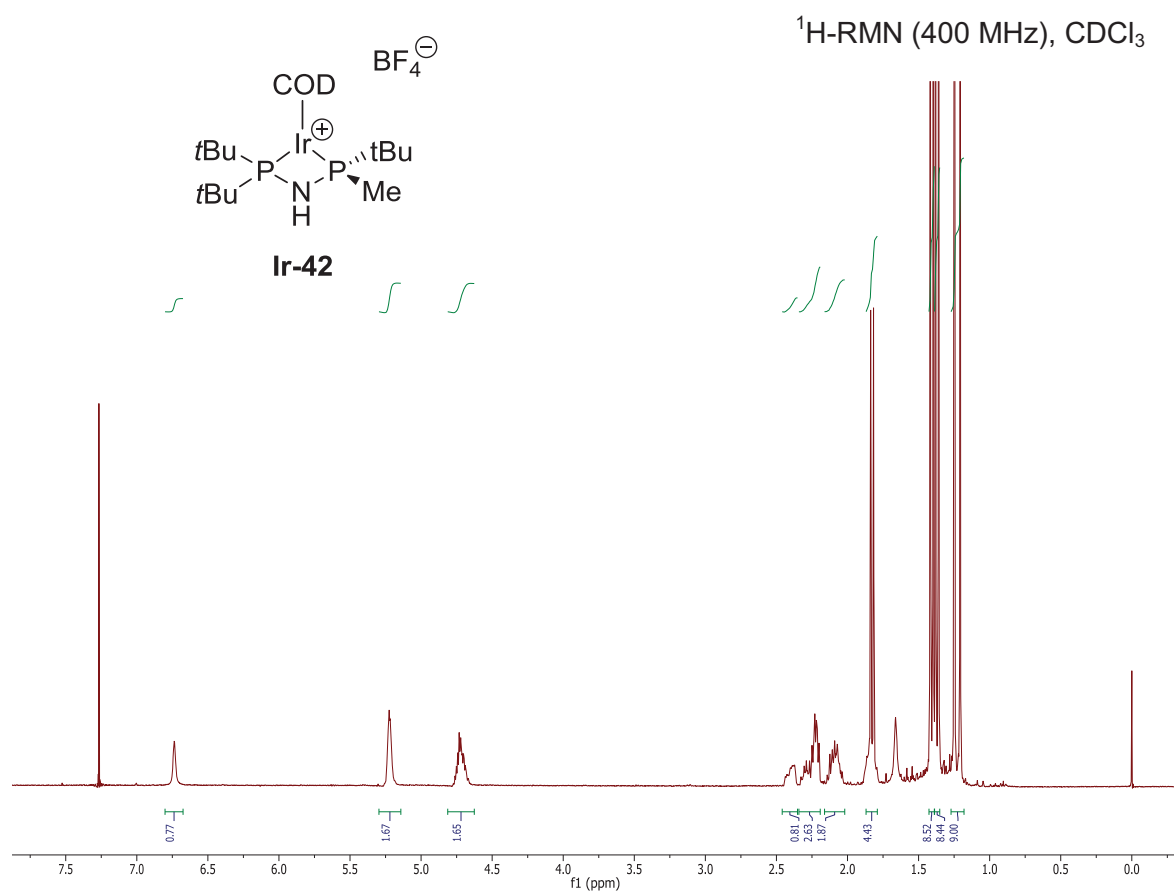


$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz), CDCl_3

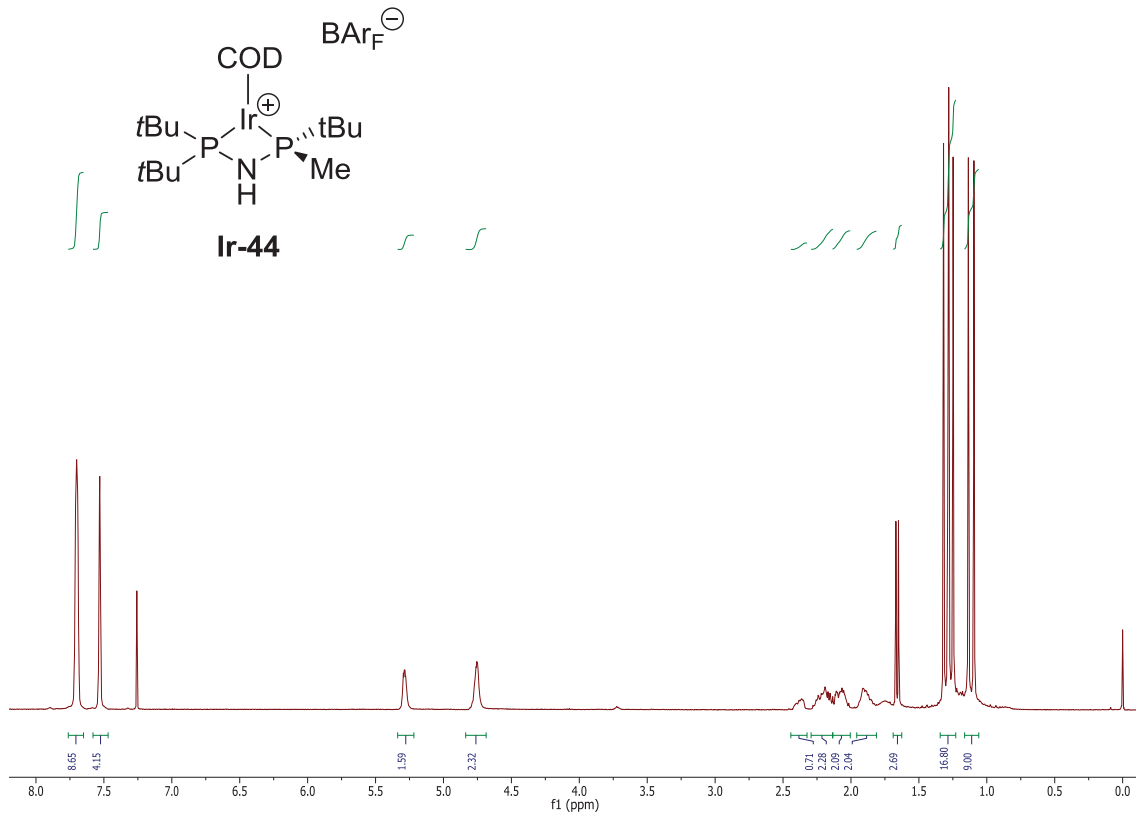


$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz), CDCl_3

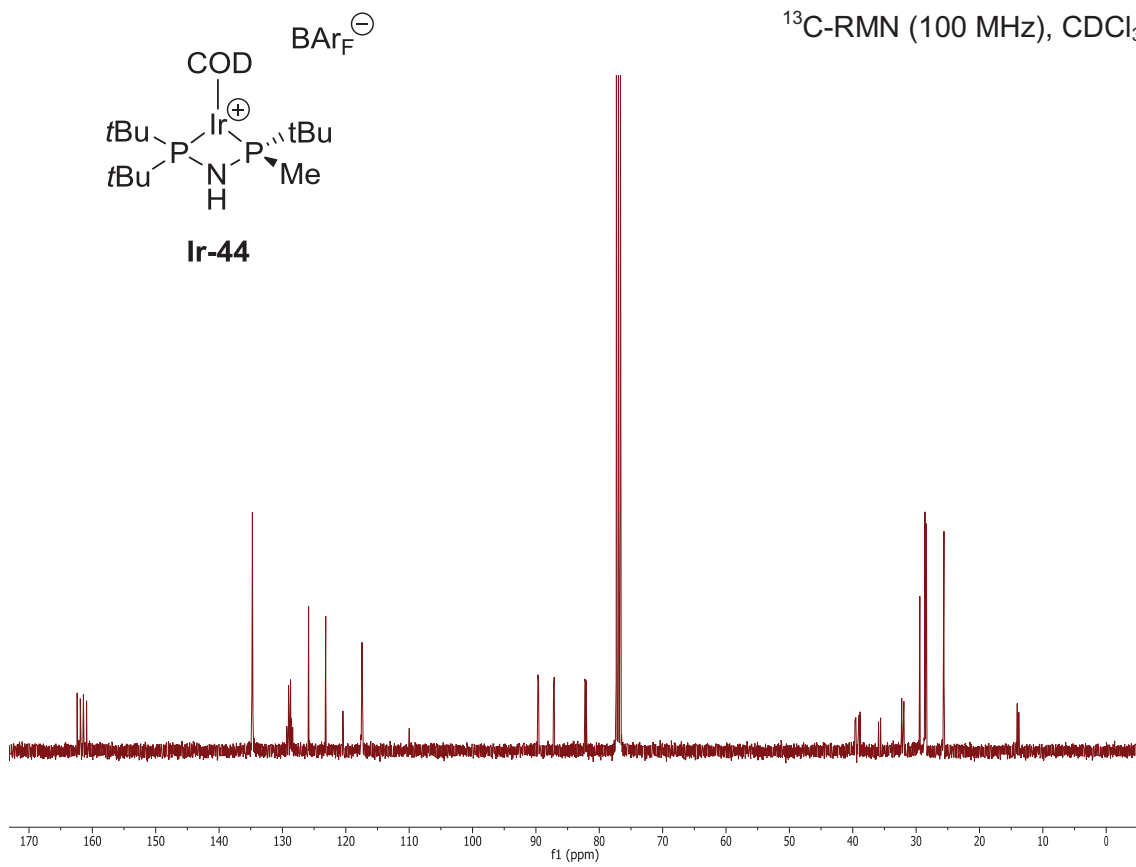




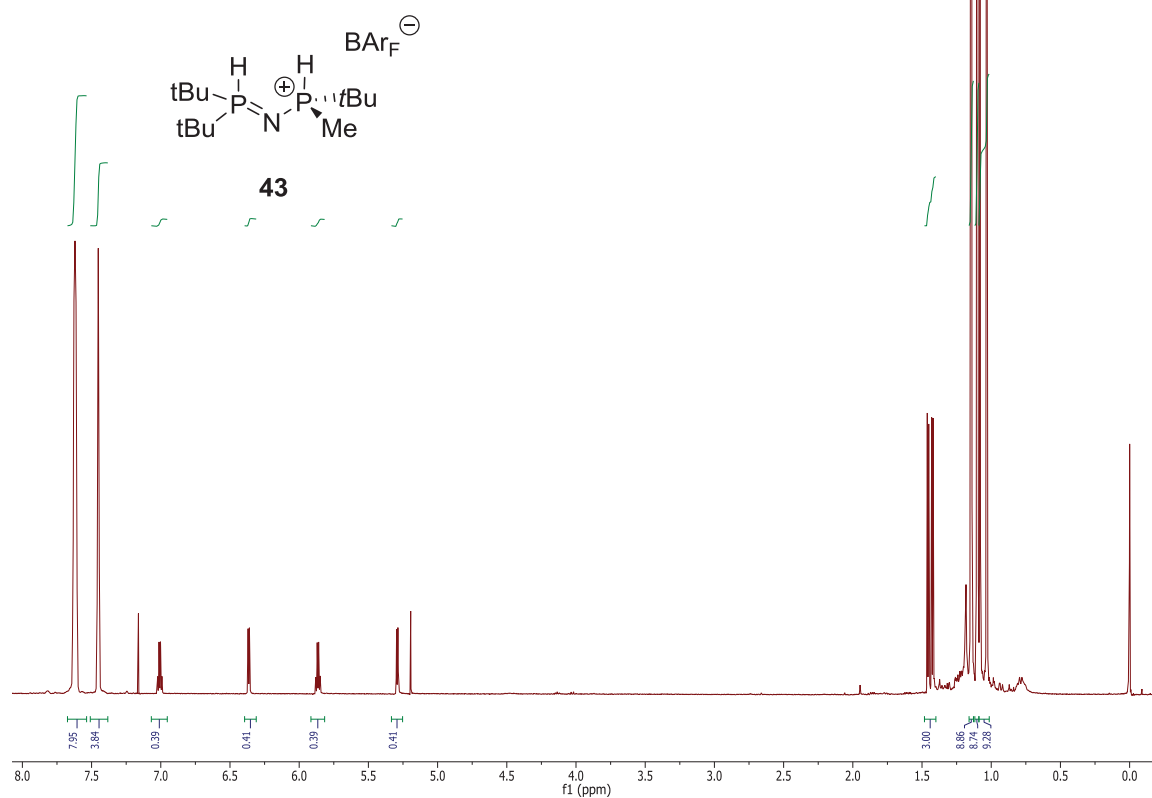
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz), CDCl_3



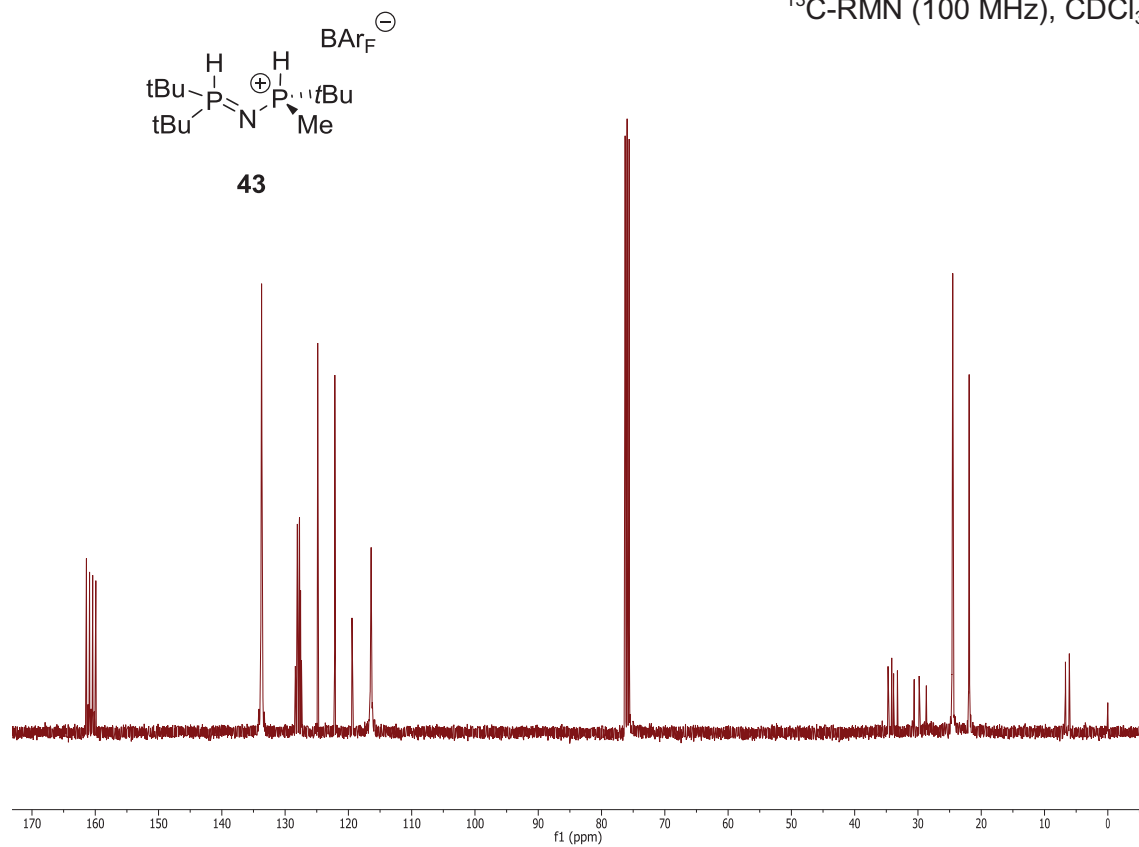
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz), CDCl_3



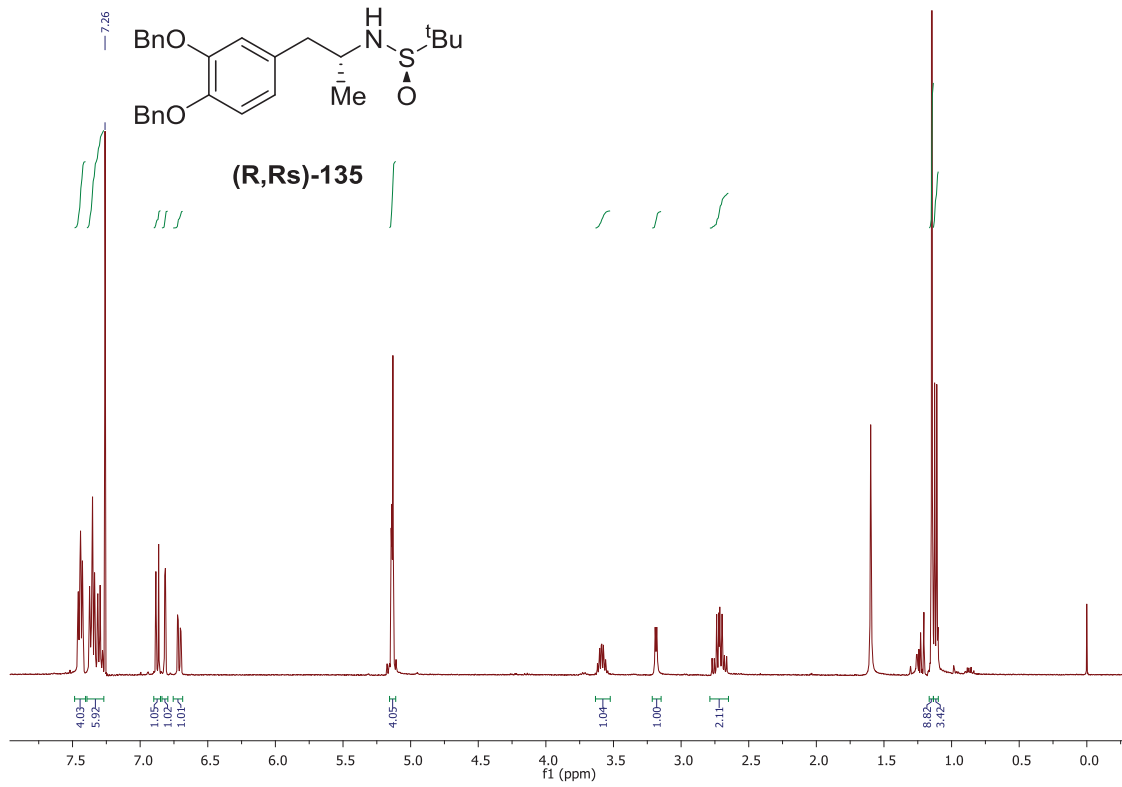
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz), CDCl_3



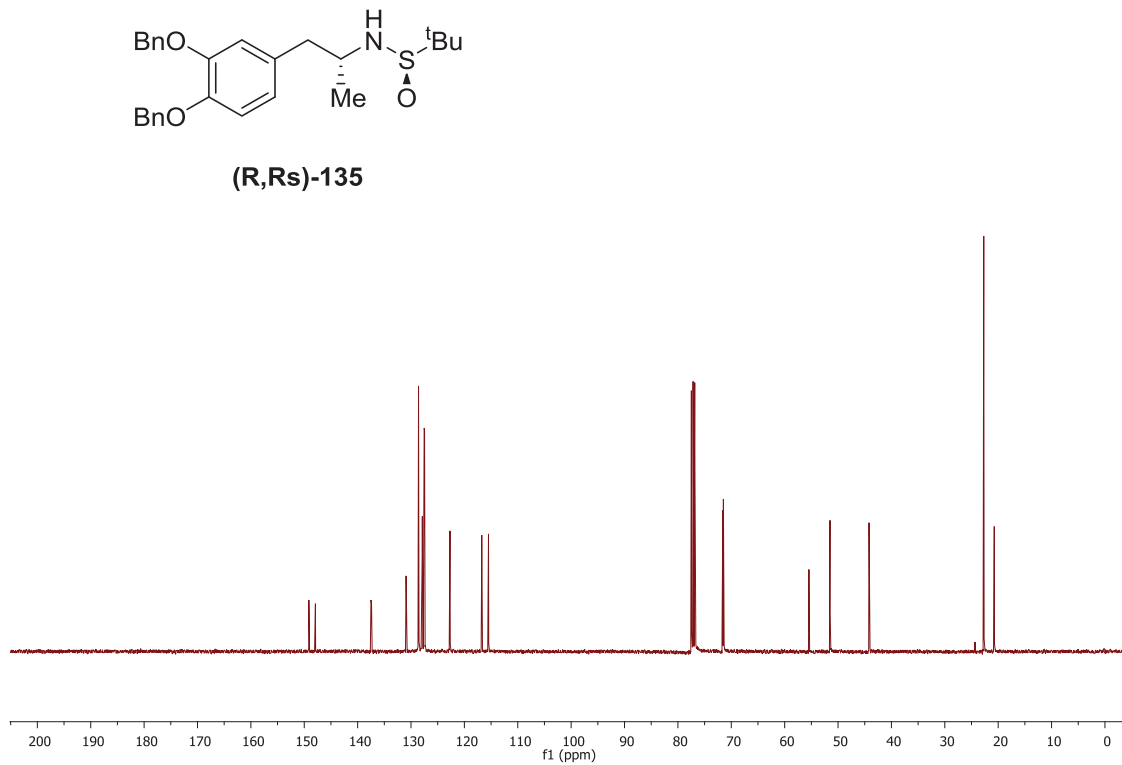
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz), CDCl_3



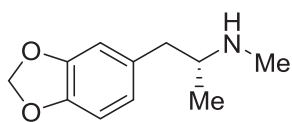
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz), CDCl_3



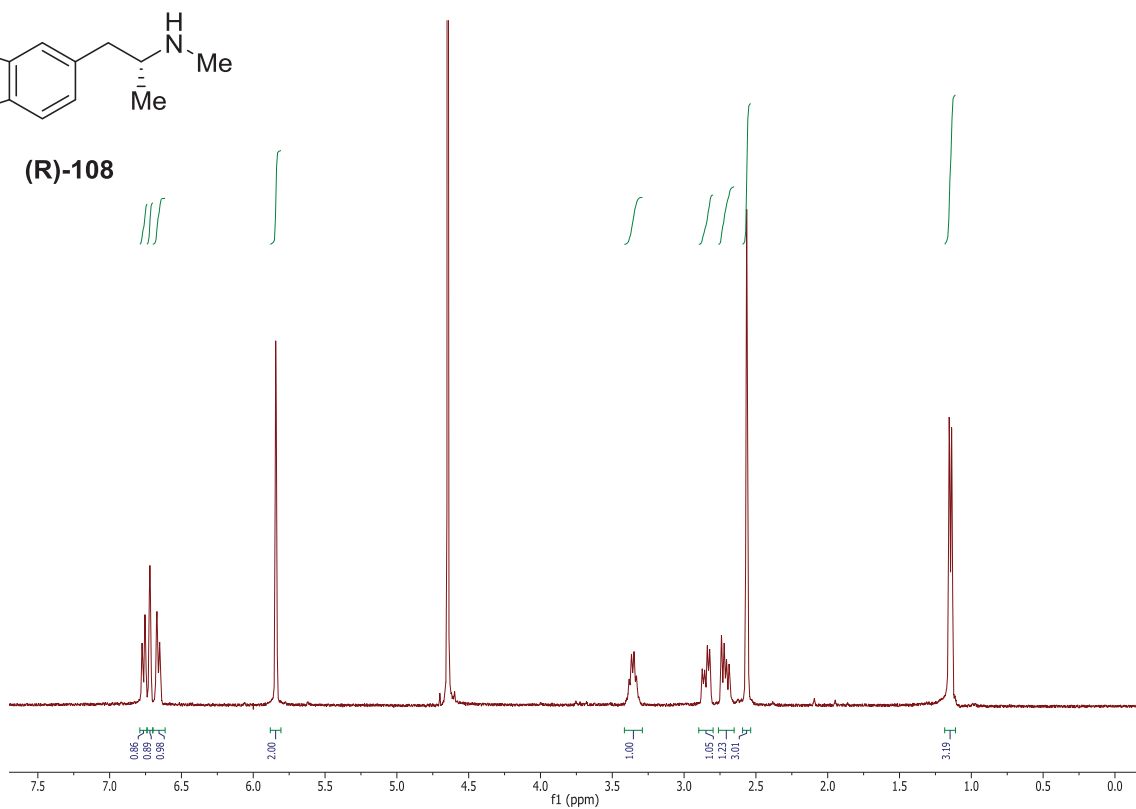
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz), CDCl_3



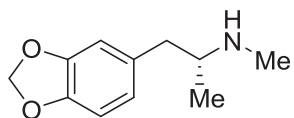
^1H -RMN (400 MHz), D_2O



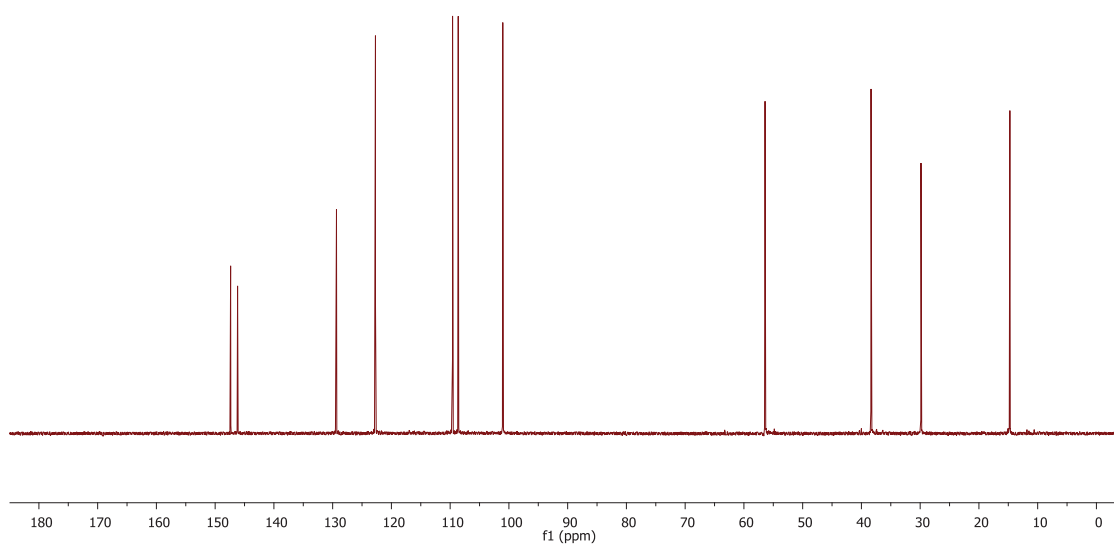
(R)-108



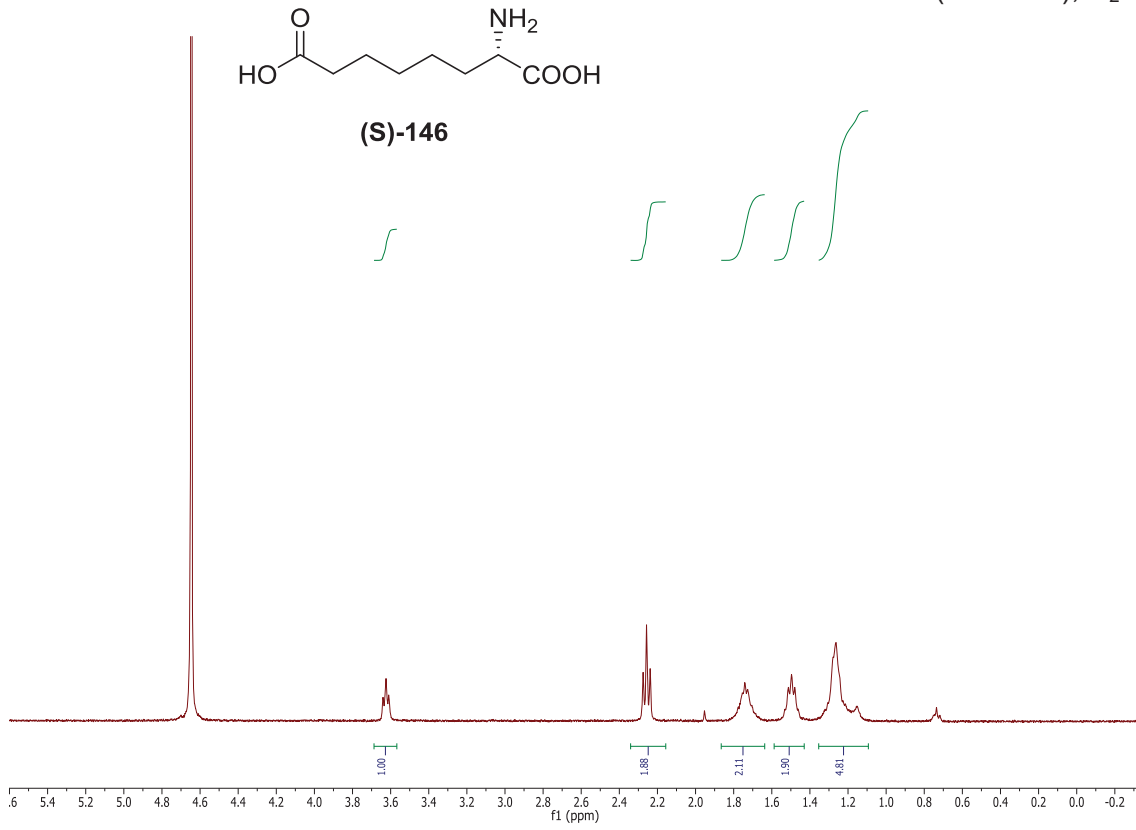
^{13}C -RMN (100 MHz), D_2O



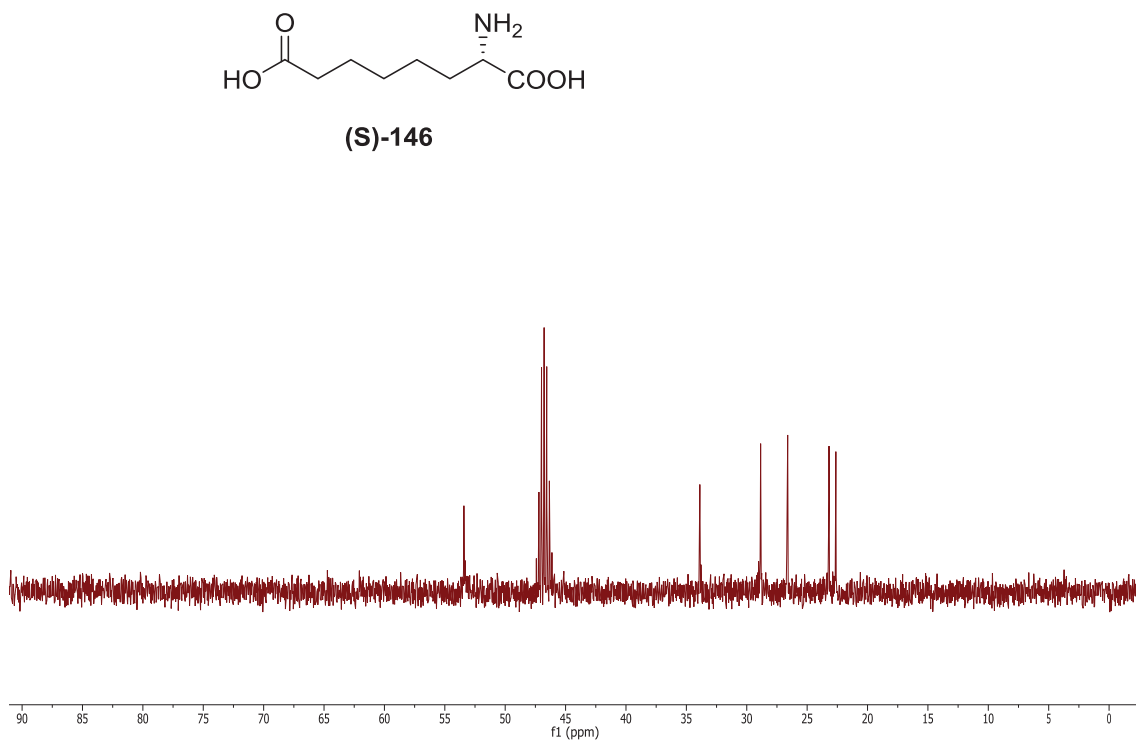
(R)-108



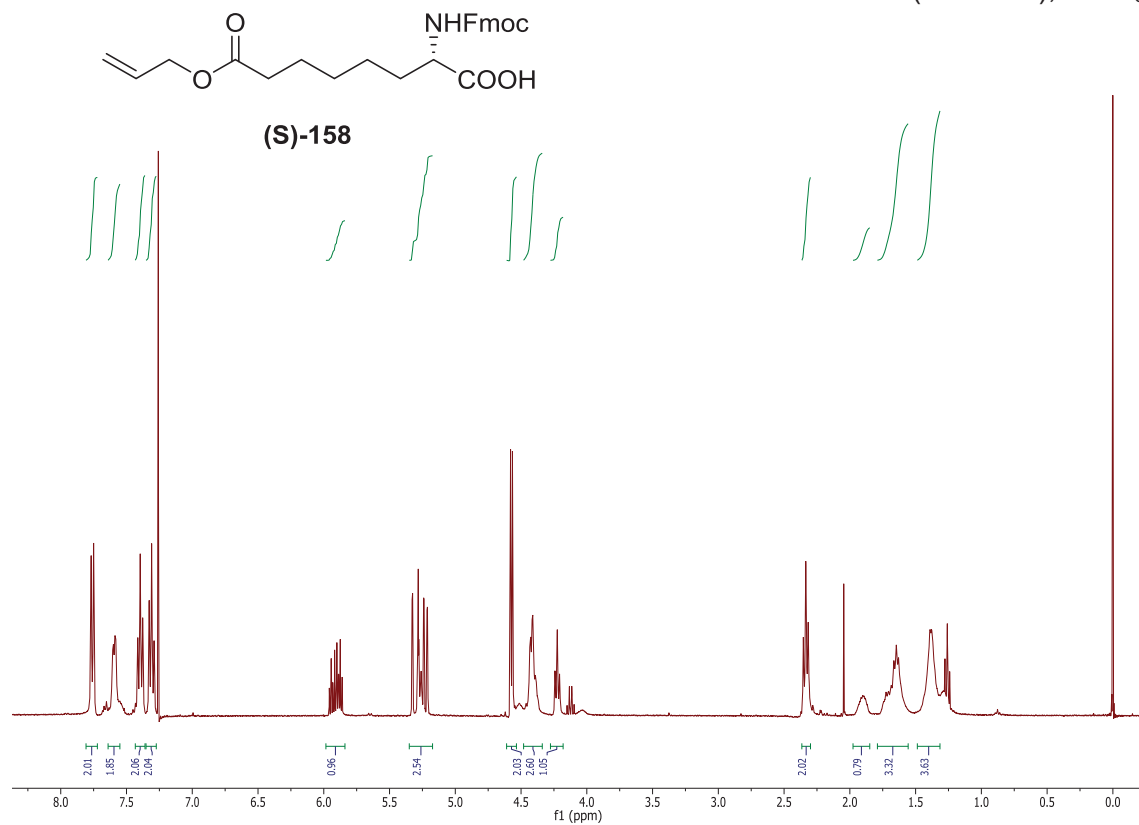
^1H -RMN (400 MHz), D_2O



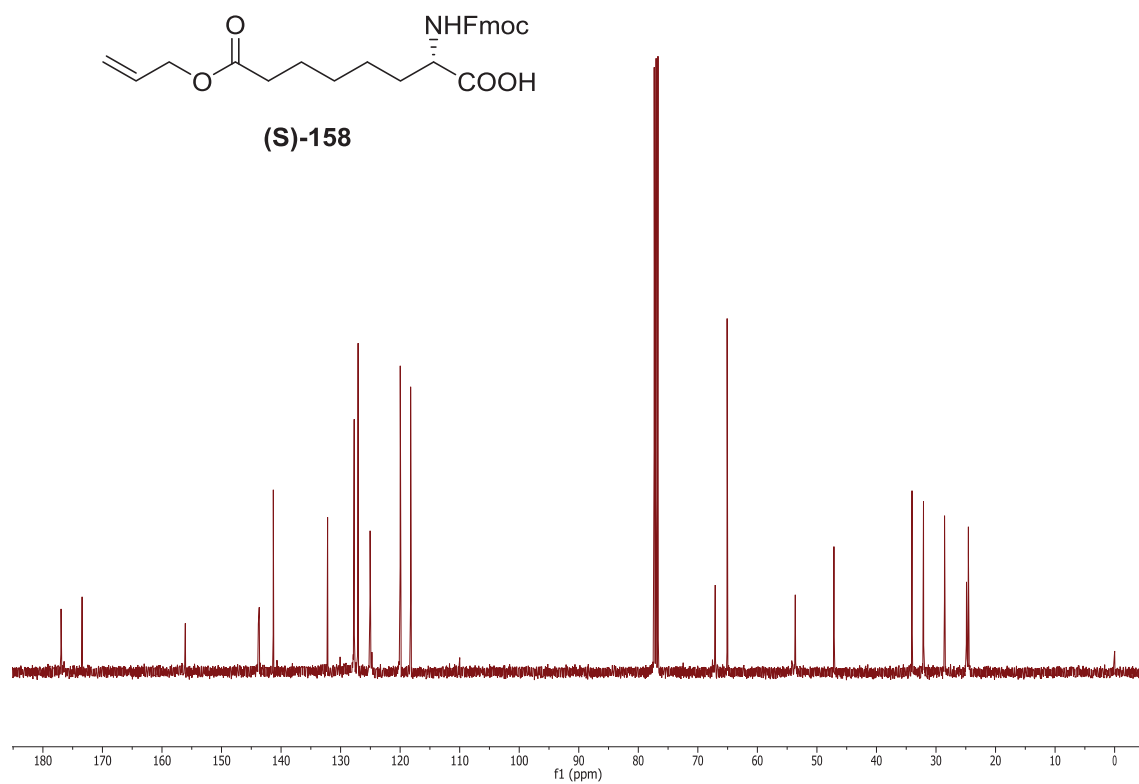
^{13}C -RMN (100 MHz), D_2O



$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz), CDCl_3

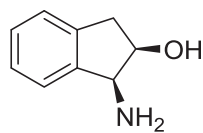


$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz), CDCl_3

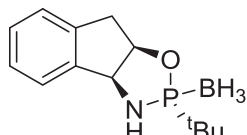


Apéndice II

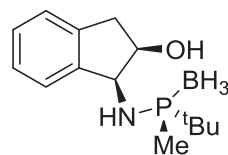
Índice de estructuras



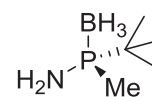
1



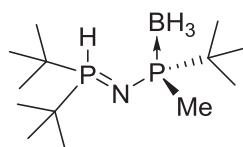
2



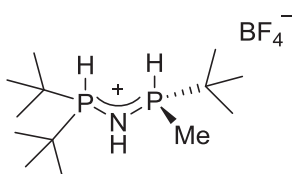
3



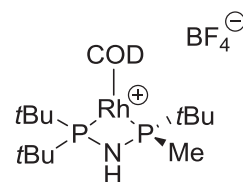
4



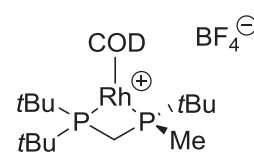
5



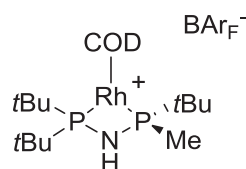
6



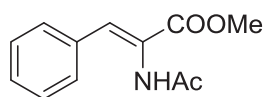
Rh-7



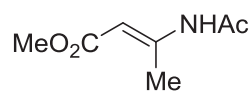
Rh-TCFP-8



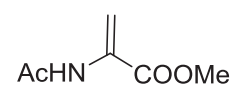
Rh-9



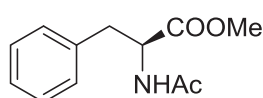
10



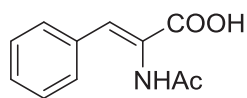
11



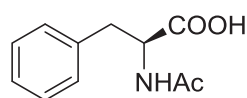
12



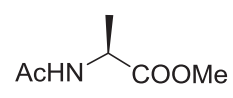
13



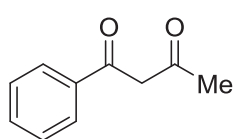
14



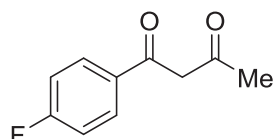
15



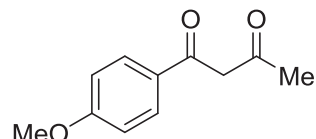
16



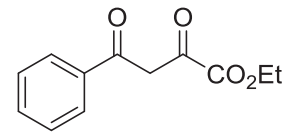
17



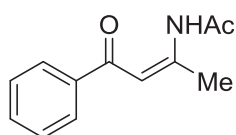
18



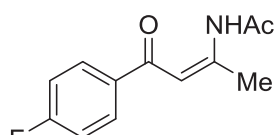
19



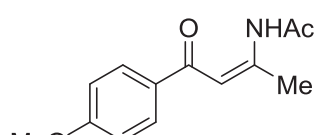
20



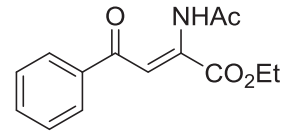
21



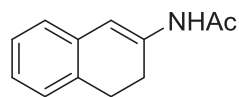
22



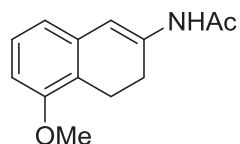
23



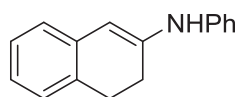
24



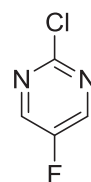
25



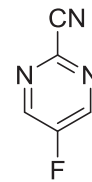
26



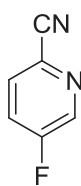
27



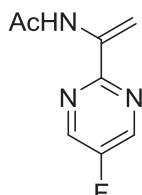
28



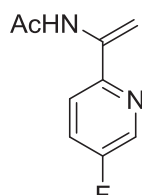
29



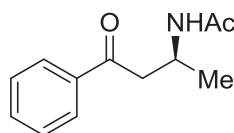
30



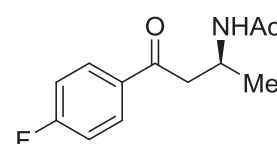
31



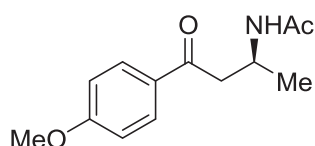
32



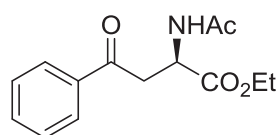
33



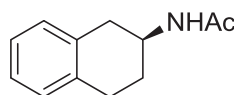
34



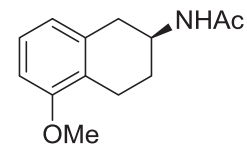
35



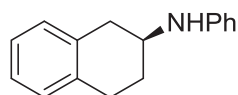
36



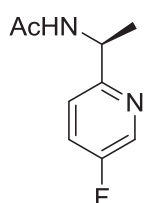
37



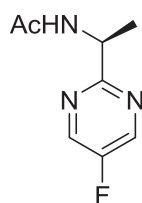
38



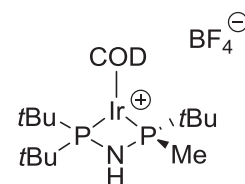
39



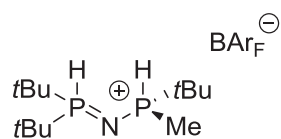
40



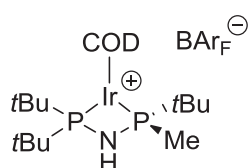
41



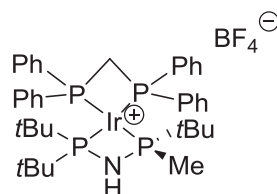
Ir-42



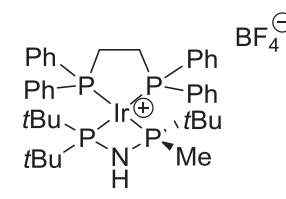
43



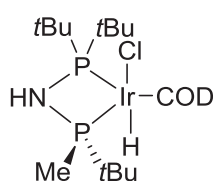
Ir-44



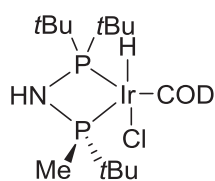
Ir-45



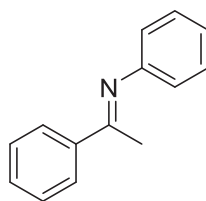
Ir-46



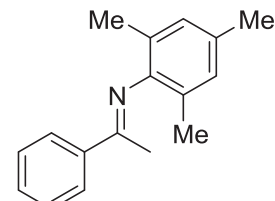
Ir-47a



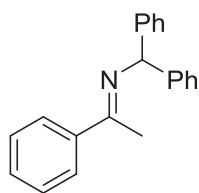
Ir-47b



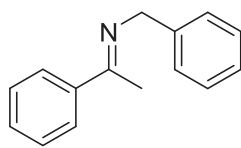
48



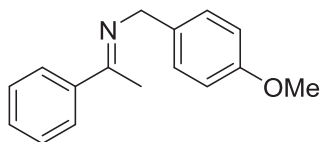
49



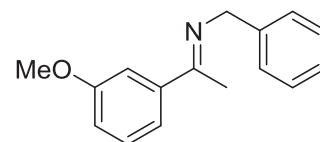
50



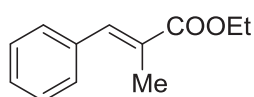
51



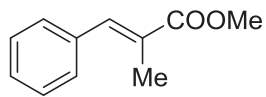
52



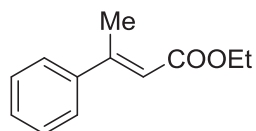
53



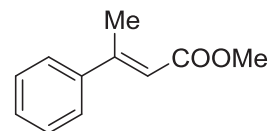
54



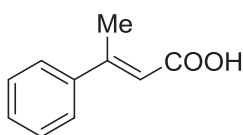
55



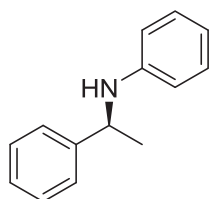
56



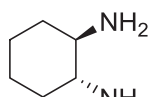
57



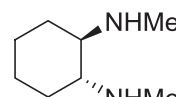
58



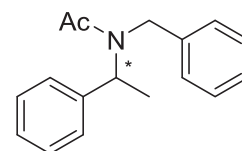
59



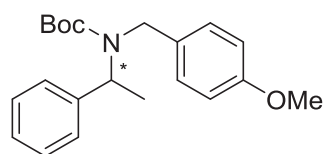
60



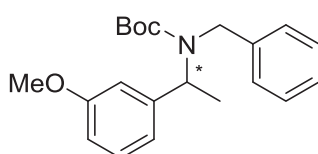
61



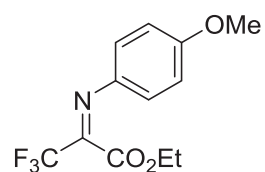
62



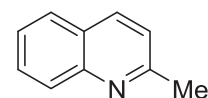
63



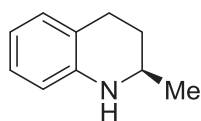
64



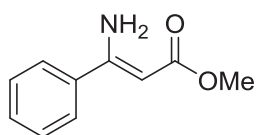
65



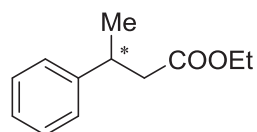
66



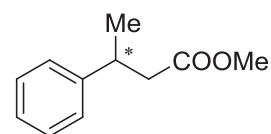
67



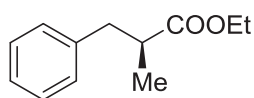
68



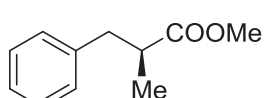
69



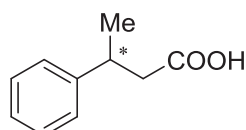
70



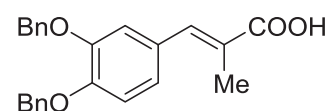
71



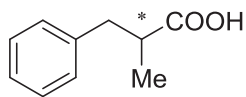
72



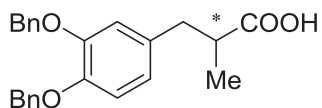
73



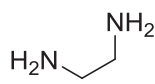
74



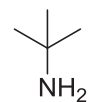
75



76



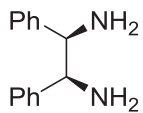
77



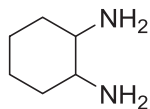
78



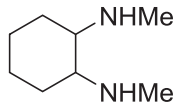
79



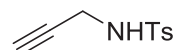
80



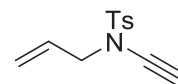
81



82



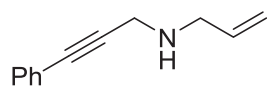
83



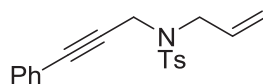
84



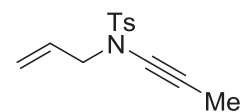
85



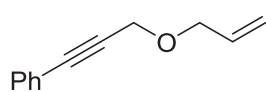
86



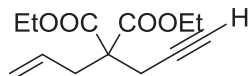
87



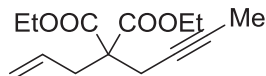
88



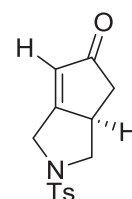
89



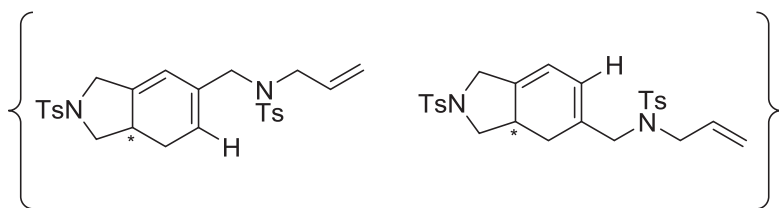
90



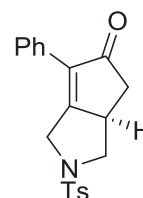
91



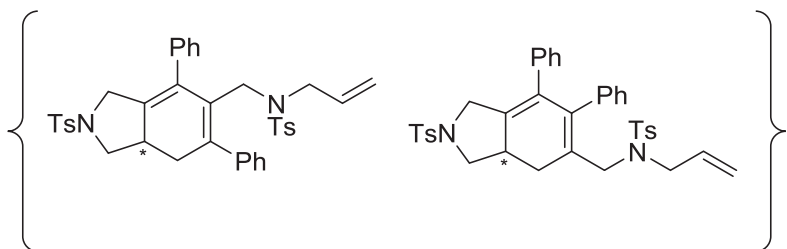
92



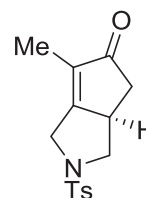
93



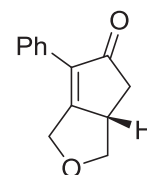
94



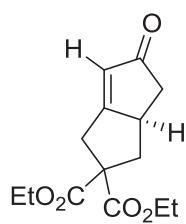
95



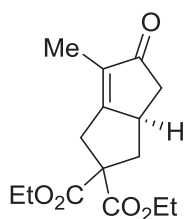
96



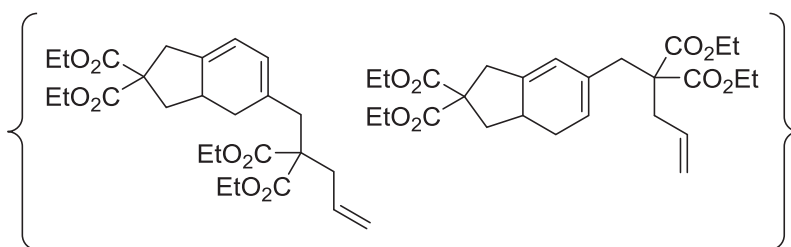
97



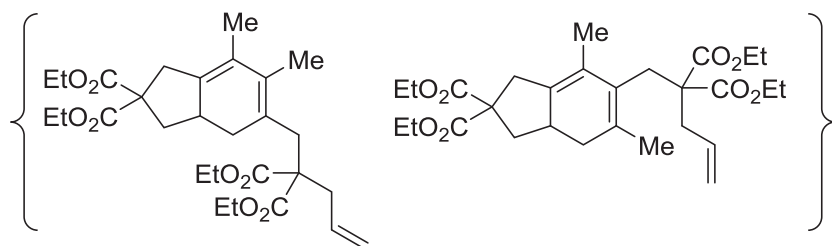
98



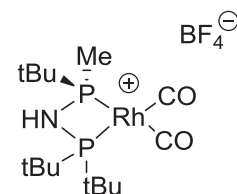
99



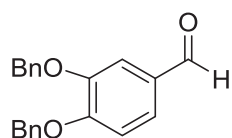
100



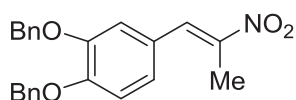
101



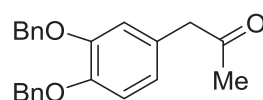
102



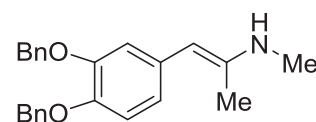
103



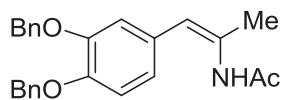
104



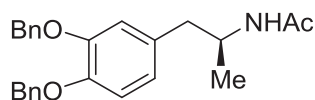
105



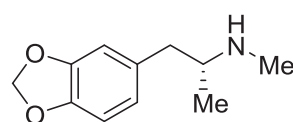
(E)-106



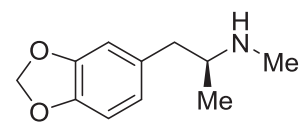
(Z)-106



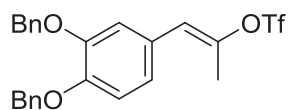
107



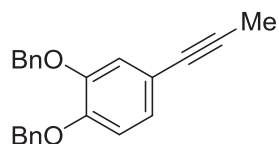
(R)-108



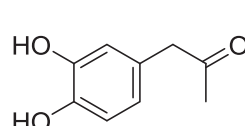
(S)-108



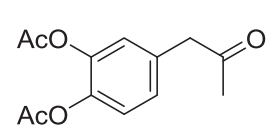
109



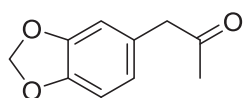
110



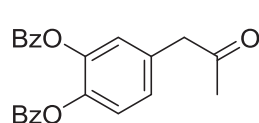
111



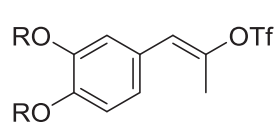
112



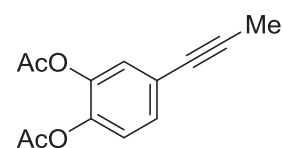
113



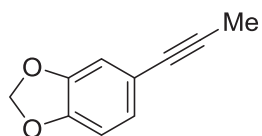
114



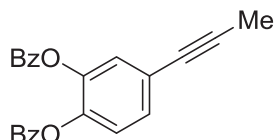
115



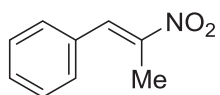
116



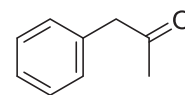
117



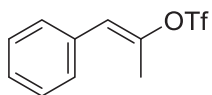
118



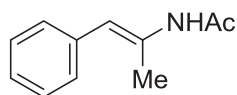
119



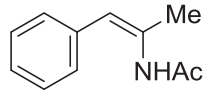
120



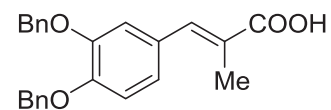
121



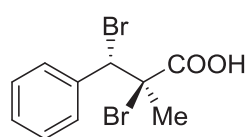
(E)-122



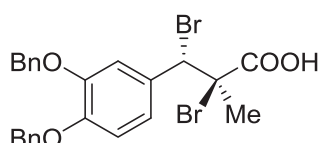
(Z)-122



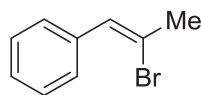
123



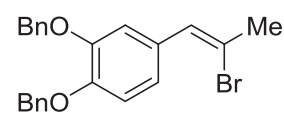
124



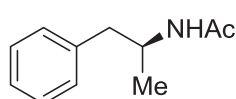
125



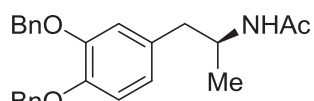
126



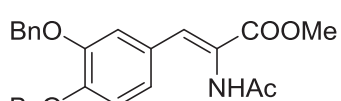
127



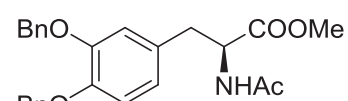
128



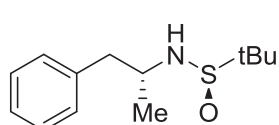
129



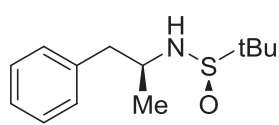
130



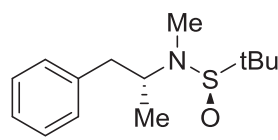
131



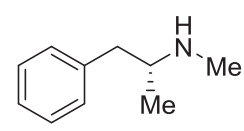
(R,Rs)-132



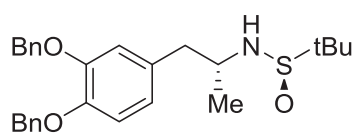
(S,Ss)-132



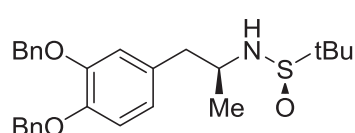
133



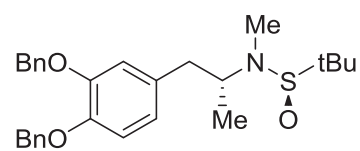
134



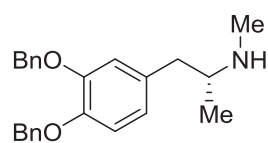
(R,Rs)-135



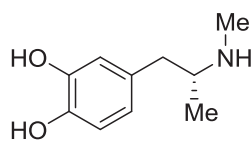
(S,Rs)-135



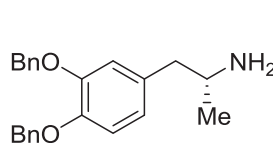
(R,Rs)-136



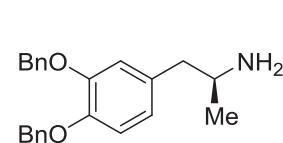
(R)-137



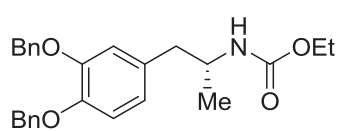
(R)-138



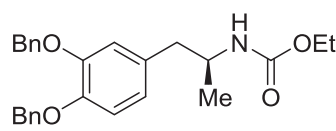
(R)-139



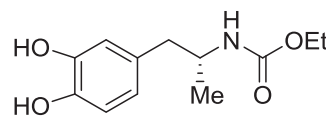
(S)-139



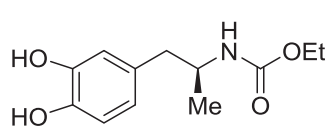
(R)-140



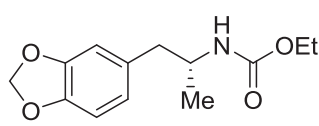
(S)-140



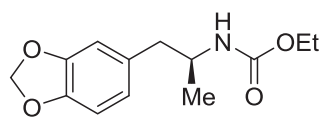
(R)-141



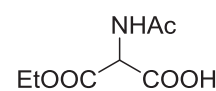
(S)-141



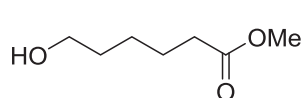
(R)-142



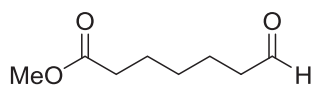
(S)-142



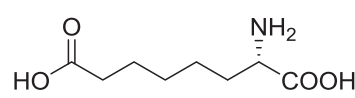
143



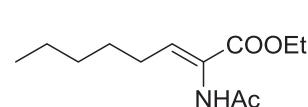
144



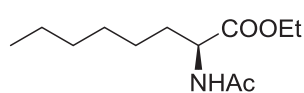
145



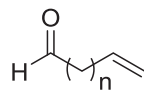
146



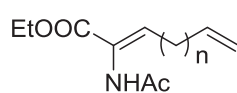
147



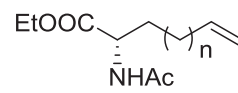
148



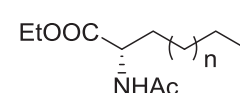
149a: n = 3
149b: n = 4



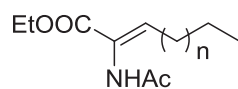
150a: n = 3
150b: n = 4



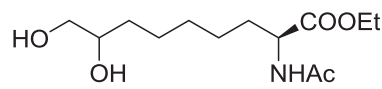
151a: n = 3
151b: n = 4



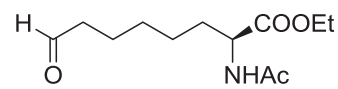
152a: n = 3
152b: n = 4



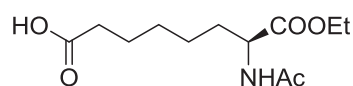
153a: n = 3
153b: n = 4



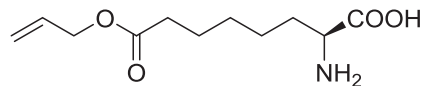
154



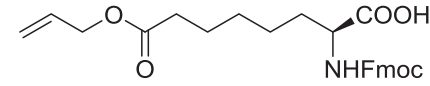
155



156



157



158

Apéndice III

Publicaciones

“MaxPHOS Ligand: PH/NH Tautomerism and Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenations” Cristóbal-Lecina, E.; Etayo, P.; Doran, S.; Revés, M.; Martín-Gago, P.; Grabulosa, A.; Costantino, A.R.; Vidal-Ferran, A.; Riera, A. Verdaguer, X.; *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 795-804.



“Molecular basis of the selective binding of MDMA enantiomers to the alpha4beta2 nicotinic receptor subtype: Synthesis, pharmacological evaluation and mechanistic studies” Llabrés, S.; García-Ratés, S.; Cristóbal-Lecina, E.; Riera, A.; Borell, J.I.; Camarasa, J.; Pubill, D.; Luque, F.J.; Escubedo, E.; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *81*, 35-46.



