

Charla

Síntesis estereoselectiva de una nueva familia de beta-aminoésteres de interés farmacológico como inhibidores potenciales de la agregación plaquetaria.



L. Gabriel Borrego (1), Rocío Recio (1,*), Ahmed Chelouan (1), Nouredine Khier (2) e Inmaculada Fernández(1,*)

(1) Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, 41012 Sevilla, España.

(2) Instituto de Investigaciones Químicas, C.S.I.C-Universidad de Sevilla, C/. Américo Vespucio, 49, Isla de la Cartuja, 41092 Sevilla, España.

Palabras clave: antiagregante plaquetario, síntesis asimétrica, 4-aminocroman-2-ona.

RESUMEN

Motivación: La utilización de compuestos estereoquímicamente puros presenta numerosas ventajas frente al uso de racematos en la industria farmacéutica, debido principalmente a la estrecha e importante relación existente entre quiralidad y actividad biológica. En este sentido, el trabajo que se presenta en esta comunicación se enmarca dentro de un proyecto más amplio encaminado al desarrollo de nuevas estrategias para el diseño y la síntesis estereoselectiva de compuestos quirales con actividad biológica de interés. En concreto, nos centramos en la síntesis enantioselectiva de compuestos derivados de hidroxi-ésteres y de sus correspondientes lactonas, con estructura de 4-aminocroman-2-ona, así como sus análogos fosforados. Estos compuestos constituyen la estructura básica de una familia de inhibidores de la agregación plaquetaria, modulador de la formación de trombos (1), cuya síntesis hasta la fecha, no ha podido ser realizada en forma ópticamente pura.

Métodos: La metodología aplicada se basa en la capacidad que presenta el grupo sulfínico como inductor quiral en las adiciones nucleofílicas a N-sulfíniliminas quirales (2). Por una parte, la adición del anión de acetato de etilo permite obtener las correspondientes 2-aminocromanonas ópticamente puras. Y por otra parte, la adición del metil carbanión del fenilfosfinato de metilo da lugar a los correspondientes bioisómeros derivados de fósforo.

Resultados: Las adiciones de ambos aniones resultan ser estereoselectivas y nos permiten acceder a una amplia quimioteca de derivados quirales cuya síntesis se ha llevado a cabo por vez primera en forma ópticamente pura, lo que permite el estudio de la actividad de ambos enantiómeros por separado.

Conclusiones: Se ha desarrollado una nueva metodología general, fácil, eficaz y modulable para la síntesis estereoselectiva de ambos enantiómeros de una amplia gama de ésteres de diferente naturaleza, que constituyen una nueva familia de compuestos de interés para su posterior aplicación en farmacología.

BIBLIOGRAFIA

- (a) Rico, J.G. (1994) Synthesis of novel β -amino acid precursors: β -amino-hydrocoumarins as unusual aspartic acid mimetics used in fibrinogen receptor antagonists. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6599–6602. (b) Kayano, S.; Kikuzaki, H.; Fukutsuka, N.; Mitani, T.; Nakatani, N. (2002) Antioxidant Activity of Prune (*Prunus domestica* L.) Constituents and a New Synergist. *J. Agric. Food Chem.*, **50**, 3708–3712.
- (a) Fernández, I. *et al.* (2005) The isopropylsulfinyl group: a useful chiral controller for the asymmetric aziridination of sulfinylimines and the organocatalytic allylation of hydrazones. *Organic Lett.*, **7**, 1307–1310 (b) Fernandez, I. *et al.* (2010) Enantiodivergent Approach to Trifluoromethylated Amines: a Concise Route to Both Enantiomers Analogues of Calcimimetic Nps R-568. *EurJOC*, **8**, 1502–1509.