



Facultad de Farmacia – Universidad de Sevilla

**Síntesis estereoselectiva de nuevos
inhibidores de la agregación
plaquetaria**

Laura Martínez Carrasquilla



Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica

Facultad de Farmacia – Universidad de Sevilla

Trabajo Fin de Grado. Grado en Farmacia

Síntesis estereoselectiva de nuevos inhibidores de la agregación plaquetaria

Trabajo Fin de Grado de tipo Experimental.

Área de Química Orgánica y Farmacéutica.

Tutoras del trabajo: Prof. Inmaculada Fernández Fernández / Prof. Rocío Recio Jiménez

Laura Martínez Carrasquilla

Sevilla, Septiembre 2016

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Boc: *terc*-butoxicarbonilo

c: cuartete

cuant.: cuantitativo

d: doblete

dd: doble doblete

dm: decímetro

EMAR: Espectrometría de Masas de Alta Resolución

eq.: equivalentes

g: gramos

Hz: hertzios

LHMDS: hexametildisilil amiduro de litio

M: molar

m: multiplete

mg: miligramos

MHz: megahertzios

mL: mililitros

mm: milímetros

mmol: milimoles

N: normal

Nm: nanometros

Nu: nucleófilo

p.f.: punto de fusión

ppm: partes por millón

Py: piridina

rdto: rendimiento

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

s: singulete

sa: singulete ancho

t.a.: temperatura ambiente

t: triplete

td: triplete doble

THF: tetrahidrofurano

Abstract.

Chirality is a feature intrinsically linked to life. For this reason, the use of stereochemically pure compounds presents numerous advantages compared to the use of racemates in pharmaceutical industry. Therefore, the present work is a part of a broader project aimed to the development of new strategies for the design and the stereoselective synthesis of chiral compounds with biological activity. In particular, we focus on the enantioselective synthesis of a new family of 4-aminocroman-2-one derivatives as antiplatelet drugs and their phosphorylated analogous. These compounds constitute the basic structure of a family of inhibitors of platelet aggregation, modulator of thrombus formation, whose synthesis in optically pure form has not been developed so far. Our methodology is based on the efficiency of the *tert*-butylsulfinylsulfinil group as chiral inductor in nucleophilic additions to chiral *N*-sulfinylimines. On the one hand, the addition of the ethyl acetate anion allows the preparation of the corresponding optically pure 2-aminocromanones. On the other hand, the addition of the methyl phenylphosphinate carbanion leads to the corresponding phosphinyl bisosteres. In both cases, the addition takes place stereoselectively and it allows, for the first time, the preparation of a diverse array of enantiopure 4-amino-croman-2-one derivatives, allowing the study of the activity of both enantiomers separately. To sum up, we have developed a new, general, easy, effective and modular methodology for the stereoselective synthesis of both enantiomers of a wide range of β -amino esters, which constitute a new family of pharmacologically relevant compounds.

Keywords: Asymmetric synthesis, antiplatelet drugs, N-sulfinylimines, enantiopure 4-aminocroman-2-one.

Índice.

I. Introducción.....	1
I.1. Antecedentes.....	1
I.1.1. Quiralidad, actividad biológica y síntesis asimétrica.....	1
I.2. Enfermedades cardiovasculares y anticoagulantes orales.....	5
II. Objetivos.....	9
III. Metodología.....	10
IV. Resultados y discusión.....	12
IV.1. Síntesis estereoselectiva de derivados de 4-aminocroman-2-onas.....	12
IV.2. Síntesis estereoselectiva de los derivados cíclicos fosforados.....	15
V. Conclusiones.....	18
VI. Parte experimental.....	20
VII. Bibliografía.....	25

I. Introducción.

I.1. Antecedentes.

El trabajo que se presenta en esta Memoria forma parte de un proyecto de investigación más amplio que tiene como objetivo principal el desarrollo de nuevas estrategias para el diseño y la síntesis estereoselectiva de compuestos quirales con actividad biológica de interés farmacológico. En concreto, en este trabajo se presenta la síntesis enantioselectiva de compuestos con estructura de 4-aminocroman-2-ona, así como de sus análogos fosforados que constituyen una nueva familia de inhibidores de la agregación plaquetaria, cuya síntesis hasta la fecha, no ha sido realizada en forma enantiopura.

Con el fin de explicar la razón por la que hemos seleccionado estos derivados y las estrategias sintéticas seguidas para llegar a ello, en primer lugar describiremos brevemente la importancia actual de la síntesis asimétrica y daremos una visión general de la aplicabilidad de estos compuestos.

I.1.1. Quiralidad, actividad biológica y síntesis asimétrica.

La quiralidad es una característica ligada intrínsecamente a la vida (Mislow, 1999). El grado de especialización que existe en la naturaleza es tal, que las biomoléculas están constituidas casi exclusivamente por aminoácidos de la serie L y carbohidratos de la serie D. Por ello, los procesos fisiológicos esenciales son homoquirales, es decir, transcurren con total estereoselectividad, implicando tan sólo un único isómero de todos los estereoisómeros posibles de una molécula biológicamente activa (Bonner, 2000).

Las respuestas fisiológicas que se desencadenan al introducirse un compuesto exógeno en nuestro organismo muestran una alta discriminación quiral, pudiendo producir los distintos estereoisómeros efectos muy diferentes. Los dos enantiómeros de un fármaco pueden presentar diferente grado de una misma actividad terapéutica, o puede que dicha actividad resida únicamente en uno de ellos (Bonner, 2000).

En este sentido, en 1886 Puitti ya apuntaba que mientras la *L*-Asparagina era insípida, la *D*-Asparagina tenía un sabor dulce, describiendo así el primer ejemplo de enantiómeros con distintas actividades (Piutti, 1886). Existen muchos ejemplos similares conocidos actualmente en los que la distribución tridimensional de los diferentes sustituyentes de un compuesto determina su papel biológico.

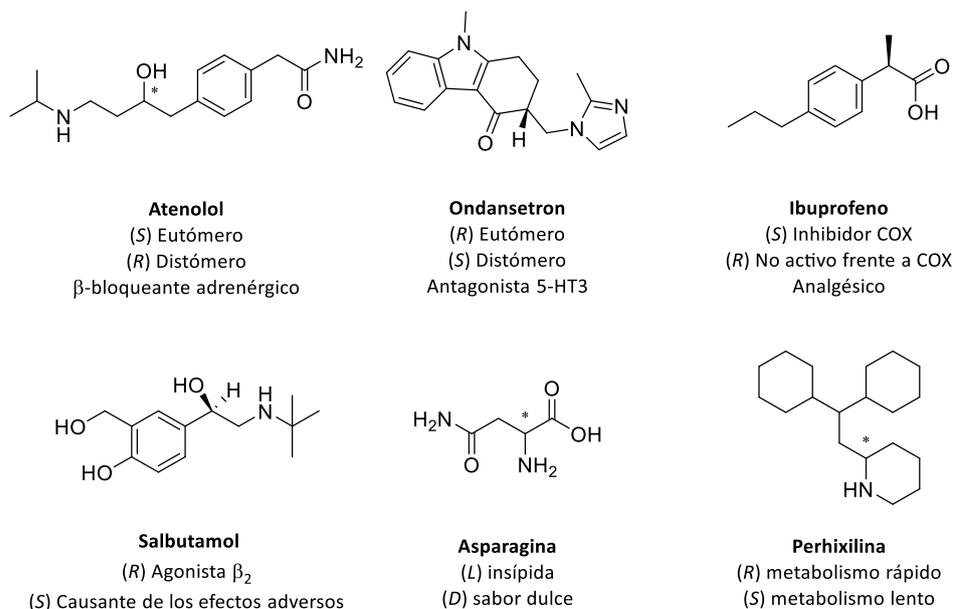


Figura 1. Compuestos quirales con enantiómeros con diferente grado de actividad

Casos como el del β-bloqueante adrenérgico Atenolol y el antagonista serotoninérgico Ondansetron (figura 1), ilustran la situación más general, en la que uno de los enantiómeros resulta ser más activo (eutómero) que el otro (distómero) (Agustian y cols., 2016) (Musshoff y cols., 2010). Se define la relación entre las actividades de ambos enantiómeros como cociente eudísmico. También podemos encontrar ejemplos en los que la actividad reside únicamente en uno de los enantiómeros como es el caso del Ibuprofeno (figura 1). Este AINE presenta actividad antiinflamatoria y analgésica, debido a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa exclusivamente por parte del enantiómero (S)-(+)-Ibuprofeno (Evans, 2001). Las diferencias entre ambos enantiómeros no se limitan sólo a las propiedades farmacológicas, sino también a las rutas metabólicas que siguen (Carla y cols., 2016). En algunos casos puede ocurrir que uno de los enantiómeros sea el causante de los efectos secundarios del fármaco. Esto ocurre con el Salbutamol (figura 1), donde el enantiómero (R) actúa como agonista β₂ (Brittain y cols., 1973) mientras el (S) es el causante de las reacciones adversas del fármaco cuando se administra en forma racémica (Chapman y cols. 1992) (Yamaguchi y McCullough, 1996).

Por otra parte, cabe destacar que la administración de fármacos en forma racémica puede causar problemas, no sólo debido a las posibles diferencias entre actividades biológicas de los enantiómeros antes mencionados, sino también debido a sus diferencias de carácter farmacocinético. En este sentido, el antiarrítmico Perhexilina (figura 1) constituye un buen ejemplo de ello. En los años 80 la administración de Perhexilina en forma racémica provocó la muerte de un gran número de pacientes, debido a la acumulación en el organismo de grandes

cantidades del enantiómero (*S*), cuyo metabolismo era mucho más lento que para el enantiómero (*R*) (Rouhi, 2003).

Como consecuencia de todo ello, tras varias décadas de farmacología y terapéutica basadas esencialmente en consideraciones estructurales de tipo bidimensional, donde la farmacopea estaba dominada por racémicos, el comienzo de los años 80 del siglo pasado vio surgir la importancia de la estereoquímica (Caldwell, 1999). Este hecho fue posible gracias fundamentalmente al desarrollo de nuevas metodologías de obtención de productos enantioméricamente puros y de las técnicas de análisis de enantioselectividad que permiten el control de la presencia de enantiómeros y su dosificación (Branch y Subramanian, 2001). Como consecuencia, el denominado “mercado quiral” se encuentra actualmente en pleno auge y en continuo crecimiento (Stinson, 2002).

Hoy en día ha quedado demostrado que la utilización de compuestos estereoquímicamente puros presenta grandes y numerosas ventajas frente al uso de racematos, al permitir: (i) reducir la dosis administrada, (ii) simplificar la relación dosis-efecto, (iii) eliminar un posible origen de la variabilidad intersujeto y, (iv) eliminar la posible toxicidad debida al enantiómero inactivo. De este modo, gracias al reconocimiento por parte de la comunidad científica de la importancia de la relación existente entre quiralidad y actividad biológica, la síntesis asimétrica ha pasado a constituir durante estos últimos años una herramienta fundamental dentro de la Química Orgánica para la preparación de compuestos enantioméricamente puros de interés farmacológico.

Además, actualmente las agencias internacionales de la salud, tales como la FDA (*Food and Drug Administration*) americana y la CPMP (*Committee for Proprietary Medicinal Products*) en la Unión Europea, han introducido reglas estrictas y específicas para el control de aquellas sustancias que contengan centros estereogénicos (Stinson, 1992). En este sentido, la legislación actual impone que los fármacos de naturaleza quiral deben ser preparados en sus formas enantiopuras, para poder evaluar de forma separada la interacción de cada enantiómero con los sistemas biológicos, ya que como hemos comentado anteriormente, las biomoléculas con las que interaccionan los fármacos también son quirales y, por lo tanto, hay que tener en cuenta la operatividad del fenómeno de discriminación quiral en este proceso.

Por todo lo expuesto y dado el número de fármacos que presentan en su estructura uno o varios centros estereogénicos, resulta de sumo interés el desarrollo de métodos de síntesis eficientes para su preparación en forma enantioméricamente pura. Resulta lógico, por tanto, que gran parte de la investigación básica en química orgánica durante las tres últimas décadas se haya dedicado al desarrollo de nuevos métodos de síntesis asimétrica (Carlsson y cols., 2002).

En general, existen cuatro aproximaciones para acceder a un compuesto en forma enantiopura: (i) Mediante resolución de un racémico (Stinson, 1999), (ii) Mediante transformaciones de compuestos quirales de origen natural fácilmente accesibles (Hanessian, 1983), (iii) Mediante un proceso de síntesis asimétrica, utilizando un inductor quiral en cantidades estequiométricas (Hoveyda y cols., 1993), (iv) Mediante un proceso de catálisis asimétrica, utilizando catalizadores quirales orgánicos, organometálicos o biológicos (Movassaghi y Jacobsen, 2002).

Con independencia de la aproximación utilizada, una síntesis asimétrica ideal debe permitir obtener con alto rendimiento químico y a voluntad los dos posibles enantiómeros de un determinado producto en forma enantiopura y, a ser posible, sin modificar la naturaleza del inductor quiral (síntesis enantiodivergente) (Hudlicky, 1993).

Como hemos mencionado anteriormente, el trabajo que presentamos en esta Memoria se encuadra dentro del campo de la síntesis asimétrica, mediante el uso de derivados quirales de azufre. Los derivados quirales de azufre, y en concreto los sulfóxidos y sulfinamidas enantiopuras han sido muy utilizados, y con gran éxito, en síntesis asimétrica, siendo ésta una de las áreas a cuyo desarrollo nuestro grupo de investigación ha contribuido de forma más significativa (Khiar y cols., 2000a) (Fernández y Khiar, 2003) (Khiar y cols., 2000b). El éxito de la utilización de sulfinilderivados quirales en síntesis asimétrica se debe fundamentalmente a las características intrínsecas del grupo sulfinilo (Eliel, 1983): (i) su alta estabilidad óptica, (ii) su gran capacidad para inducir quiralidad, (iii) la posibilidad de obtener ambos epímeros en el azufre y (iv) la gran facilidad con que pueden ser eliminados o transformados en otra función, una vez que han cumplido su papel como inductor quiral.

Se ha demostrado que la utilización de alquilsulfinilderivados con sustituyentes voluminosos sobre el azufre, permite un gran control de la estereoquímica de muchos procesos. En concreto, los primeros trabajos llevados a cabo por el grupo de Casey mostraron la eficacia del grupo *tert*-butilsulfinilo en la reacción de Michael (Casey y cols., 1988). Un comportamiento similar ha sido demostrado posteriormente en catálisis asimétrica (Liu y cols., 1999), en la reacción de aziridinación (García-Ruano y cols., 1996) y en la reacción de Pauson-Khand (Adrio y Carretero, 1999), entre otras.

Años más tarde, el grupo de investigación donde se ha desarrollado este trabajo demostró la bondad del grupo isopropilsulfinilo como inductor quiral en diferentes procesos de síntesis asimétrica, confirmando que en determinadas ocasiones, presenta mejores propiedades tanto en lo referente a sus características estéricas como en cuanto a reactividad, en comparación con los derivados de azufre utilizados hasta el momento (Fernández y cols., 2005).

Aunque en un principio la búsqueda de nuevos grupos sulfínico impedidos estéricamente que pudieran actuar como buenos inductores quirales estaba encaminada principalmente a la síntesis de sulfóxidos ópticamente puros, más tarde, se amplió su uso a la síntesis de *N*-sulfíniliminas. Las *N*-sulfíniliminas son sustratos ideales para la síntesis de compuestos de interés sintético y farmacológico, como es el caso de las aminas quirales. En este sentido cabe destacar la química desarrollada por el grupo del Prof. F. A. Davis utilizando *N*-*p*-tolilsulfíniliminas (Zhou y cols., 2004) y los trabajos publicados por el grupo del Prof. J. A. Ellman sobre la síntesis de las *N*-*tert*-butilsulfíniliminas y sus aplicaciones como sustratos quirales (Ellman y cols., 2002) (Robak y cols., 2010).

Desde el punto de vista químico, la importancia de las *N*-*tert*-butilsulfíniliminas radica, no sólo en la capacidad del grupo *tert*-butilsulfínico como inductor de quiralidad, sino que también es capaz de activar el doble enlace N-C frente a la adición de nucleófilos y desempeñar al mismo tiempo el papel de grupo protector del nitrógeno (del tipo Boc).

La primera *N*-*tert*-butilsulfínilimina enantiopura fue sintetizada por Ruano, Fernández y col. (García-Ruano y cols., 1996), aplicando el “método de la diacetón-D-glucosa” (método DAG) (Fernández y cols., 1992), desarrollado previamente en nuestro grupo de investigación .

Como veremos más adelante, estas *N*-*tert*-butilsulfíniliminas serán los sustratos quirales de partida básicos que utilizaremos para la preparación de nuestras moléculas objetivo.

I.2. Enfermedades cardiovasculares y anticoagulantes orales.

El término enfermedades cardiovasculares (ECV) se utiliza para designar a todo tipo de enfermedades que afectan al corazón y/o a los vasos sanguíneos, en definitiva, al sistema cardiovascular, y es usado comúnmente para referirse a aquellos casos relacionados con arterioesclerosis. Cuando la enfermedad afecta a los vasos sanguíneos, puede comprometer órganos como el cerebro (enfermedad cerebrovascular), los miembros inferiores, los riñones y el corazón. Dentro de las enfermedades cardiovasculares las de mayor incidencia son la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular. La enfermedad coronaria es la enfermedad del corazón secundaria al compromiso de las arterias que lo nutren (arterias coronarias). Puede manifestarse como angina de pecho, o en forma aguda como infarto de miocardio. La enfermedad cerebrovascular se manifiesta principalmente en forma de ataques agudos ya sea por obstrucción o sangrado de una arteria. En cualquiera de los dos casos, las funciones que desempeña el sector del cerebro irrigado por esa arteria pueden verse comprometidas de forma transitoria o permanente (Organización Mundial de la Salud, 2015).

Las ECV suponen un problema sanitario a nivel mundial, tanto es así, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) las califica como la principal causa de muerte en todo el mundo, suponiendo alrededor del 30% de todas las muertes registradas a nivel mundial. Sólo en Europa, las ECV provocan más de cuatro millones de muertes cada año y, a nivel nacional, Andalucía es la segunda comunidad autónoma con mayor mortalidad por ECV.

De forma paralela, además de un problema sanitario, las ECV suponen un gran problema económico. Por ejemplo, en España, el coste del tratamiento preventivo de estas enfermedades alcanza los siete millones de euros, lo que equivale a un 0,7 % del PIB (European Society of Cardiology, 2012).

A todo esto podemos sumar que, a pesar de los rápidos avances en medicina, hoy día sigue siendo negativa la previsión de futuro en cuanto a la mortalidad derivada de las ECV. Tanto es así que la OMS calcula que, si actualmente mueren unos 17 millones de personas al año por este tipo de enfermedad, en 2030 el número de fallecidos podría alcanzar los 23,3 millones.

A pesar de todos los datos anteriores, es muy importante resaltar que el 80% de los casos de ECV se pueden prevenir (Organización Mundial de la Salud. 2015). En concreto, las estrategias actuales de prevención están basadas en la farmacoterapia, siendo el principal método de actuación la administración de antiagregantes plaquetarios a pacientes de riesgo (Sociedad Española de Medicina Interna, 2014).

En general, los anticoagulantes de elección son derivados cumarínicos, como el acenocumarol (Sintrom®), la warfarina (Aldocumar®) o la femprocumarona (Marcumar®) (figura 2).

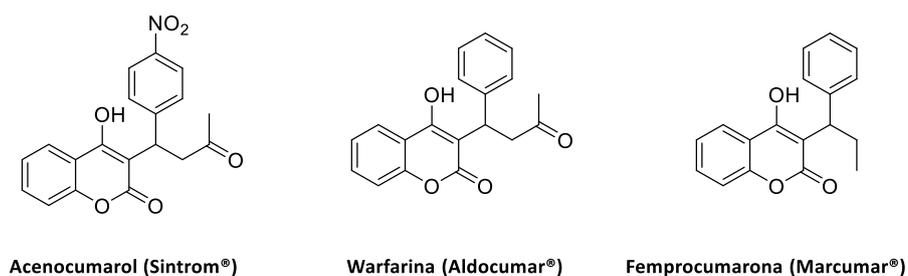


Figura 2. Anticoagulantes de elección

Todos ellos tienen un fragmento de cumarina como estructura común, lo que se ha demostrado que está directamente relacionado con la inhibición de determinados factores que intervienen en la cascada de señales de la formación del coágulo (figura 3).

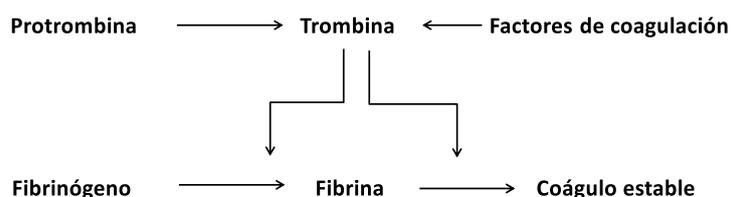


Figura 3. Cascada de formación del coágulo

Por otra parte, se ha descrito en la bibliografía un nuevo tipo de antiagregante plaquetario, de estructura general I (figura 4), que actúa a nivel del fibrinógeno, impidiendo la formación de fibrina y por tanto del coágulo. A diferencia de los antiagregantes anteriores, este nuevo **antiagregante plaquetario** es un derivado de 4-amino-3,4-dihidrocumarina que presenta un centro estereogénico en la posición 4 del anillo (figura 4). Cabe mencionar que en realidad se trata de un profármaco, ya que el compuesto activo es el correspondiente hidroxíácido (estructura III, R'=OH, figura 4) que resulta de la hidrólisis del anillo de lactona (Rico y cols., 1993) (Rico, 1994).

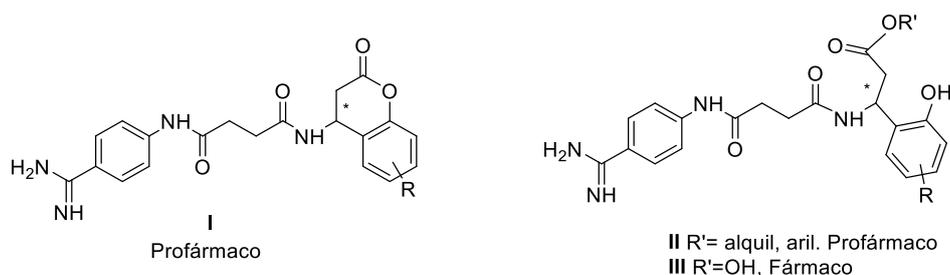
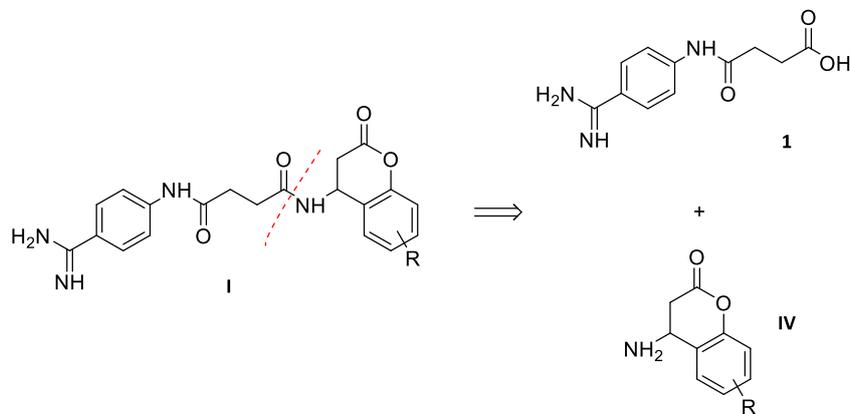


Figura 4. Nueva familia de antiagregantes plaquetarios

Cabe pensar, que las diferencias en el mecanismo de inhibición de la formación del coágulo vienen determinadas por las diferencias estructurales entre los anillos de lactona de ambos tipos de derivados. En este sentido, podemos esperar que este antiagregante I, derivado de 4-amino-3,4-dihidrocumarina carezca de los efectos indeseados derivados de las numerosas interacciones alimentarias que provocan los medicamentos cumarínicos con alimentos ricos en vitamina K (Schurgers y cols., 2004).

Si bien todos estos antiagregantes plaquetarios presentan en su estructura un centro quiral, no se ha descrito hasta la fecha una síntesis enantioselectiva que permita acceder de forma enantioméricamente pura a cada uno de sus enantiómeros. De hecho, tanto el acenocumarol, como la warfarina o la femprocumarona, se comercializan actualmente en forma de racemato, con todas las desventajas que esto conlleva y que han sido mencionadas en el apartado anterior.

En el caso concreto del antiagregante **I**, aunque no se encuentra comercializado, su síntesis sólo se ha descrito en serie racémica de acuerdo con el esquema retrosintético indicado en esquema 1.



Esquema 1

Aplicando una aproximación similar a la descrita en este esquema, resulta evidente que la utilización del sintón **IV** en forma enantiopura, en lugar de racémico, conduciría a la obtención del antiagregante **I** de forma estereoselectiva. El interés de estos derivados nos ha impulsado al desarrollo de una metodología simple y efectiva que permita la preparación de ambos enantiómeros del sintón **IV** en forma enantiopura como describiremos a continuación.

II. Objetivos.

Teniendo en cuenta los antecedentes expuestos, en este trabajo nos hemos propuesto los siguientes objetivos básicos:

1) El desarrollo de una metodología eficaz y general para la síntesis enantioselectiva de una nueva familia de antiagregantes plaquetarios, tipo I (figura 4). De acuerdo con el esquema retrosintético descrito en el esquema 1, nuestro interés se centrará en la síntesis estereoselectiva de los dos posibles enantiómeros del fragmento de 4-aminocroman-2-ona, IV (figura 5), para el que no existe descrita en la literatura ninguna metodología de síntesis asimétrica.

2) Generalizar la metodología desarrollada para la síntesis estereoselectiva de nuevos isómeros fosforados V (figura 5), con estructura de 3,4-dihidrobenzo[e][1,2]oxafosfinin-2-óxido. En este caso, la presencia de un segundo centro estereogénico en el fósforo hace que sean posibles 4 estereoisómeros diferentes.

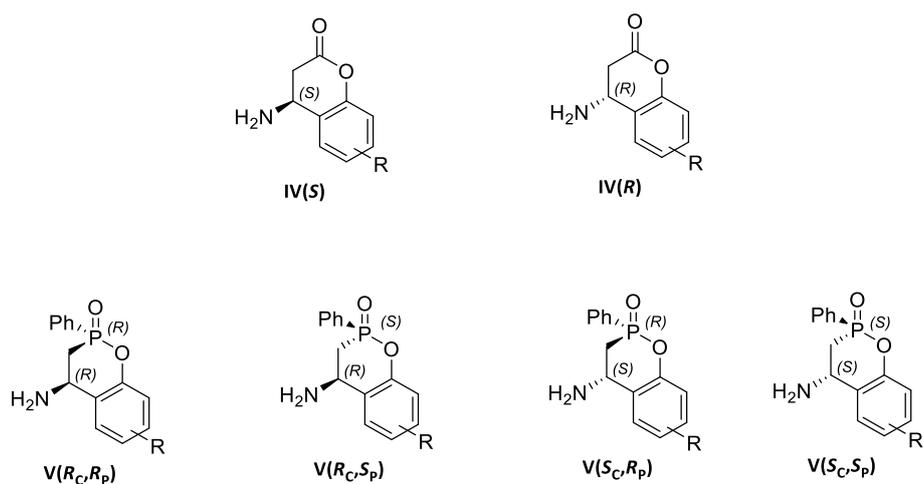


Figura 5. Posibles estereoisómeros del sintón IV y sus análogos fosforados

III. Metodología.

Para llevar a cabo la síntesis estereoselectiva de los precursores directos de las 4-amino-2-cromanonas y de sus análogos fosforados, nos hemos basado en la química de las *N-terc*-butilsulfinilimas, que han demostrado ser unos sustratos idóneos para la síntesis estereoselectiva de aminas quirales (Robak y cols., 2010).

En este sentido, las *N-terc*-butilsulfinilimas han demostrado ser unos sustratos adecuados para llevar a cabo sobre ellos adiciones nucleofílicas ya que el grupo *terc*-butilsulfinilo actúa como un buen inductor de quiralidad, activando al mismo tiempo el doble enlace C=N para las adiciones nucleofílicas. Además, el grupo *terc*-butilsulfinilo se puede considerar como un buen grupo protector (GP) del nitrógeno que, al igual que el grupo *terc*-butoxicarbonilo (Boc), puede ser eliminado fácilmente en condiciones ácidas suaves.

Las adiciones transcurren en muchos casos de forma totalmente estereoselectiva y pueden llevarse a cabo adiciones con nucleófilos (NuH) de diferente naturaleza, Figura 6.

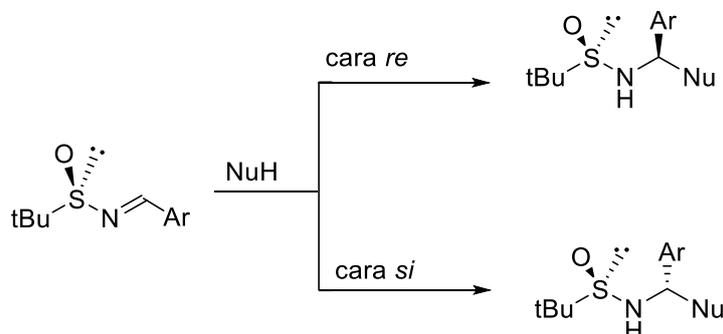


Figura 6. Adición nucleofílica sobre *N-terc*-butilsulfinilimas

En general el grupo *terc*-butilsulfinilo, gracias a su gran volumen estérico, induce de forma efectiva un elevado exceso estereomérico en el producto de la adición, pero el curso estereoquímico del proceso (adición por la cara *re* o por la cara *si* del doble enlace C=N, figura 6) viene determinado por la naturaleza del nucleófilo, pudiendo ser el resultado de un proceso que transcurre a través de un estado de transición coordinado o no coordinado, obteniéndose, en cada caso, configuraciones contrarias del nuevo centro estereogénico.

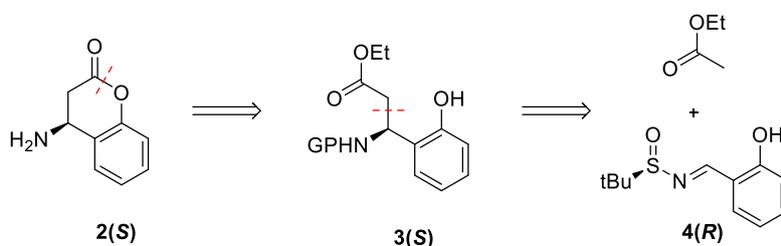
En nuestro caso utilizaremos nucleófilos de diferente naturaleza, tanto quirales (metil fenilfosfinato de metilo racémico) como aquirales (acetato de etilo), y por lo tanto, será necesario determinar el curso estereoquímico del proceso.

IV. Resultados y discusión.

Teniendo en cuenta que en la estructura de todas nuestras moléculas objetivo se encuentra presente un grupo amino quiral, decidimos utilizar *N-terc*-butilsulfinilimas como sustratos quirales de partida.

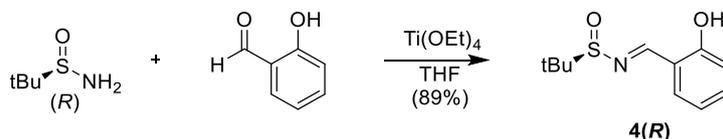
IV.1. Síntesis estereoselectiva de 4-aminocroman-2-ona.

Comenzando por la 4-amino-3,4-dihidrocumarina más simple, **2(S)**, (R=H, figura 5) un esquema retrosintético muestra que este tipo de compuestos, como aminas quirales que son, podrían obtenerse mediante la adición estereoselectiva del enolato del acetato de etilo sobre el doble enlace C=N (esquema 2).



Esquema 2

Por lo tanto, se preparó en primer lugar la *N-terc*-butilsulfinilimina **4(R)** derivada de *o*-hidroxibenzaldehído. Para ello se hizo reaccionar la (*R*)-*terc*-butilsulfinamida comercial con *o*-hidroxibenzaldehído en presencia de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ como ácido de Lewis, utilizando THF como disolvente y a temperatura ambiente. Tras agitar durante 24 horas, se obtuvo la correspondiente *N*-sulfinilimina **4(R)** con un rendimiento químico del 89% (esquema 3).



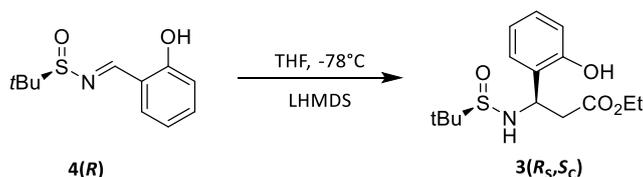
Esquema 3

La adición del enolato del acetato de etilo sobre el doble enlace C=N puede considerarse como la etapa "clave" de nuestra ruta sintética ya que en ella se genera el centro estereogénico carbonado presente en el producto final. Desafortunadamente, según los antecedentes

descritos en la literatura, la diastereoselectividad de este tipo de adición suele ser solo moderada y se encuentra fuertemente influenciada por la naturaleza del catión del enolato y el disolvente (Tang y Ellam, 2002).

Según estos antecedentes, las condiciones óptimas para llevar a cabo la adición nucleofílica sobre la sulfinilimina, implica la utilización del enolato de titanio del acetato de etilo, ya que el enolato de litio rinde el producto de adición con moderadas diastereoselectividades que se ven tan sólo incrementadas en algunos casos al utilizar el enolato de sodio.

Sin embargo, en nuestro caso, la adición del enolato de litio del acetato de etilo a la sulfinilimina **4(R)**, afortunadamente transcurre de forma totalmente estereoselectiva, obteniéndose un único diastereoisómero, **3(R_s,S_c)** (donde GP=tBuSO, esquema 2), con elevado rendimiento químico (esquema 4). Las condiciones óptimas de nuestra reacción consisten en adicionar LHMDS (390 mol%) a una disolución de la sulfinilimina y acetato de etilo (400 mol%) en THF a -78°C. Es decir, no es necesario generar previamente el enolato de litio del acetato de etilo, sino que éste se genera *in situ* en presencia de la sulfinilimina, simplificando así las condiciones experimentales, y adicionándose al doble enlace C=N por la cara *si*.



Esquema 4

La total diastereoselectividad con que transcurre el proceso, en contra de los resultados descritos en la literatura para otros sustratos no hidroxilados, refleja el papel decisivo que juega el OH fenólico presente en nuestro sustrato **4(R)**, sobre la naturaleza del estado de transición y su influencia sobre el curso estereoquímico de la adición. Es de prever que en las condiciones básicas de reacción, el anión fenóxido generado se encuentre coordinado con el litio y las adiciones transcurran a través de estados de transición rígidos y bien ordenados, como el representado en la figura 7, donde la transferencia de quiralidad del grupo *tert*-butilsulfinilo en la adición tiene lugar de forma muy efectiva, adicionándose así el enolato por la cara menos impedida del doble enlace, es decir por la cara más alejada del grupo *tert*-butilo (cara *si*).

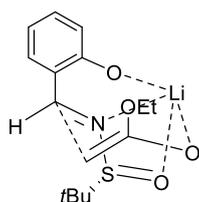
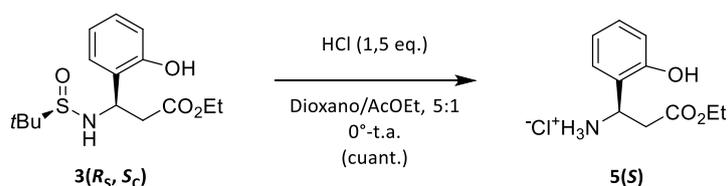


Figura 7. Estado de transición coordinado probable para la adición nucleofílica del acetato de etilo a la sulfinilimina

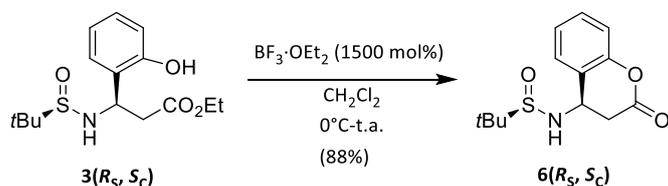
Por su parte, la formación del anillo de croman-2-ona implica una ciclación intramolecular mediante una reacción de transesterificación entre el hidroxilo fenólico y el éster etílico. Se intentó llevar a cabo esta ciclación en condiciones ácidas, pero el tratamiento de la *N-terc*-butilsulfonamida **3(R,S)** con una disolución de HCl en dioxano rindió el correspondiente producto de desulfonilación sin ciclar, **5(S)**, con estructura de β -aminoésteres con rendimientos cuantitativos (esquema 5). Una simple eliminación del disolvente a presión reducida, seguida del lavado del residuo obtenido con hexano/éter permite obtener el producto **5(S)** como un sólido, en buen estado de pureza. Cabe destacar que este β -aminoéster constituye en sí mismo un precursor directo de análogos del antiagregante plaquetario I como profármacos de cadena abierta, ya que una simple hidrólisis del éster etílico conduce a los correspondientes β -aminoácidos que, como ya se comentó anteriormente, son los productos activos (Rico y cols., 1993) (Rico, 1994).



Esquema 5

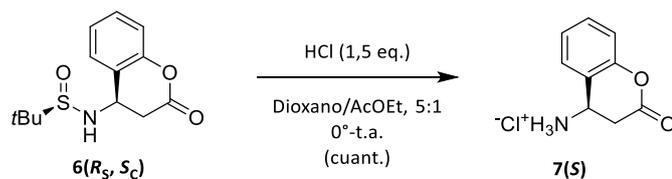
La naturaleza del ácido utilizado resulta decisiva a la hora de determinar el curso de la reacción y, afortunadamente, cuando se intentó la ciclación en presencia de trifluoruro de boro eterato como ácido de Lewis se obtuvo el anillo de 4-aminocroman-2-ona deseado, con un rendimiento del 88% (esquema 6). La reacción transcurre en ausencia de desulfonilación, obteniéndose el grupo amino protegido en forma de *N-terc*-butilsulfonamida. Con objeto de favorecer la ciclación, la reacción se llevó a cabo en condiciones de gran dilución y fue necesario utilizar un gran exceso del ácido de Lewis para que se consumiese por completo el

producto de partida. La reacción finalizó en 24 horas y, tras neutralización, extracción y evaporación del disolvente, se obtuvo el producto deseado **6**(*R_S*, *S_C*) en buen estado de pureza.



Esquema 6

Una vez obtenido el anillo de lactona, la desprotección del grupo amino puede llevarse a cabo en las condiciones ya conocidas de desulfonilación. El tratamiento de **6**(*R_S*, *S_C*) con HCl (150 mol%) en una mezcla de dioxano:AcOEt (5:1) como disolvente, rindió cuantitativamente el producto de desulfonilación **7**(*S*) en forma de sal de amonio, esquema 7.

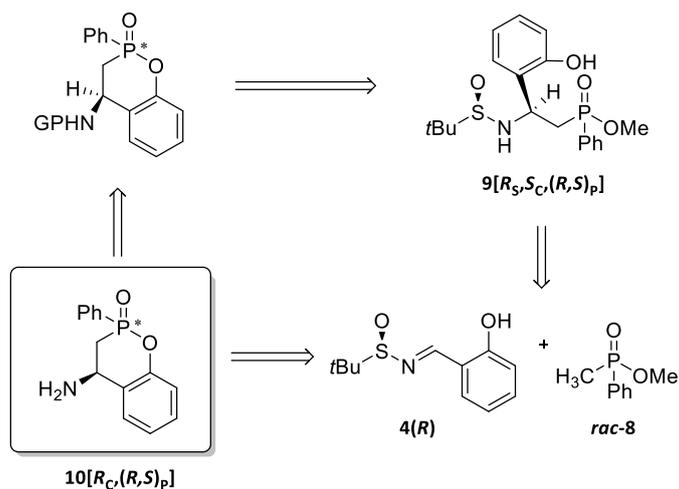


Esquema 7

IV.2. Síntesis estereoselectiva de los derivados cíclicos fosforados.

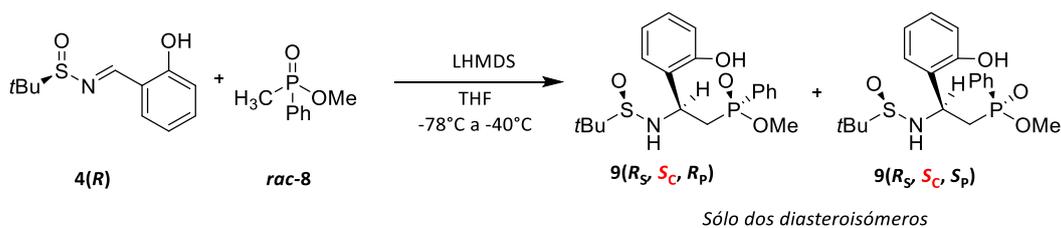
Teniendo en cuenta la experiencia del grupo de investigación en la química de los derivados fosforados (Benabra y cols., 1996) (Fernández y cols., 1999) (Chelouan y cols., 2016), como segundo objetivo nos propusimos la preparación de los análogos fosforados de las 4-amino-2-cromanonas (**10**[*R_C*, (*R, S*)_P], esquema 8). En estos derivados el átomo de fósforo constituye un nuevo centro estereogénico y por lo tanto, como ya se comentó anteriormente, son posibles 4 estereoisómeros diferentes (figura 5).

El análisis del esquema retrosintético muestra que estos derivados pueden prepararse siguiendo una aproximación similar a la anterior, mediante adición de un metilfosfinil carbanión a las diferentes *N-terc*-butilsulfiniliminas.



Esquema 8

Al igual que en el apartado anterior, utilizamos como sustrato modelo la sulfinilimina derivada del aldehído salicílico, **4R**, y sobre ella se hizo reaccionar el metilfosfinato de metilo racémico, **rac-8**, en presencia de LHMDS (450 mol%) en THF. Al igual que en el caso anterior, no es necesario generar previamente el anión del metilfosfinato y la reacción se lleva a cabo adicionando simplemente la base a una disolución de la sulfinilimina y el metilfosfinato a -78°C , y dejando que la temperatura suba hasta -40°C (esquema 9). Se obtienen de esta forma tan sólo dos de los cuatro posibles diastereoisómeros, **9(R_S, R_C, R_P)** y **9(R_S, R_C, S_P)**, en proporciones equimoleculares (esquema 9).



Esquema 9

Teniendo en cuenta la estereoquímica de los reactivos (sulfinamida *R* y fosfinato racémico), la pareja de diastereoisómeros obtenida deben tener configuraciones idénticas en el azufre y opuestas en el fósforo, por lo que quedaría por determinar la configuración del nuevo centro estereogénico carbonado que se genera en el transcurso de la reacción. Si la estereoquímica viene controlada por el grupo sulfinilo, ambos aductos deben tener configuración idéntica en el carbono, mientras que si la configuración estuviera determinada

por el grupo fosfinilo, los productos obtenidos deberían presentar configuraciones opuestas en el carbono.

Admitiendo para esta sulfinilimina un comportamiento similar al observado en otros análogos no hidroxilados en el anillo aromático (Chelouan, 2014), se puede predecir que ambos diastereoisómeros poseen la misma estereoquímica en el nuevo centro estereogénico carbonado como resultado del control de la estereoquímica ejercido por el grupo *tert*-butilsulfinilo, mientras que la estereoquímica del fósforo en el fosfinato que actúa como nucleófilo no influye sobre el curso estereoquímico de la reacción.

Basándonos en nuestros resultados (Chelouan y cols., 2016b) y en los datos existentes en la literatura (Robak y cols., 2010) podemos proponer que la adición transcurre a través de un estado de transición no coordinado donde el ataque del nucleófilo tiene lugar por la cara menos impedida del doble enlace imínico, es decir, por la cara *re* como se indica en la figura 7, con independencia de la configuración del fosfinato. La reacción es, por lo tanto, estereoselectiva con cada fosfinato de metilo de la mezcla racémica, obteniéndose una relación 1:1 de ambos diastereoisómeros **9**(*R_S*,*S_C*,*R_P*) y **9**(*R_S*,*S_C*,*S_P*), que presentan idéntica estereoquímica en el nuevo centro estereogénico carbonado y son epímeros en el fósforo.

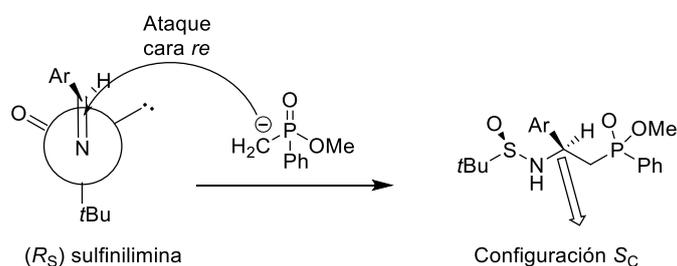
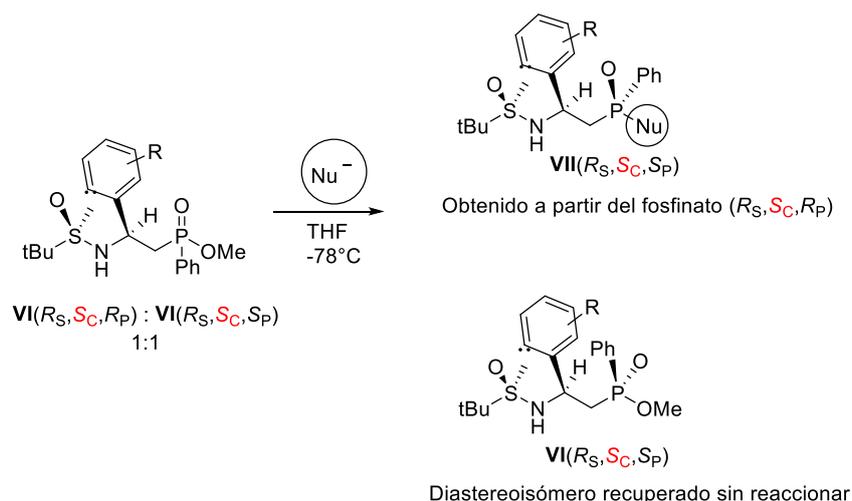


Figura 8

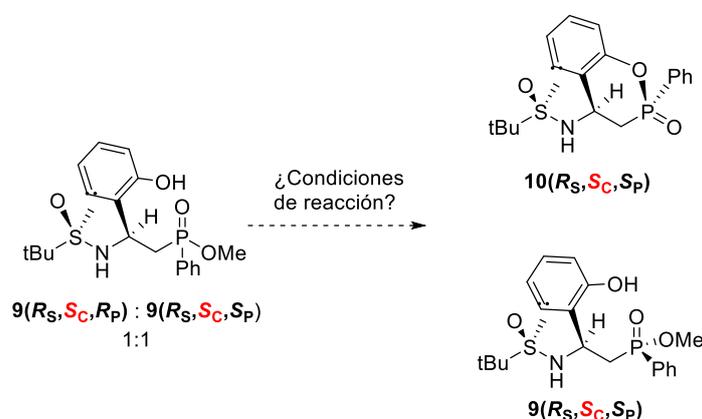
Ambos fosfinatos de metilo pueden considerarse precursores directos de posibles profármacos con estructura de hidroxí-esteres fósforo de cadena abierta, como ya se indicó anteriormente en el caso de los esteres carboxílicos.

Por otra parte, cabe destacar, que ambos epímeros en el fósforo de otros sustratos análogos, con diferentes anillos aromáticos en el carbono quiral, han mostrado una diferencia significativa en cuanto a la reactividad del grupo fosfinato frente a diferentes nucleófilos (magnesianos, amiduros,...), transcurriendo la reacción con resolución cinética. Es decir, en las condiciones adecuadas, reacciona sólo uno de los epímeros en el fósforo (el de configuración (*R_S*,*S_C*,*R_P*) y se recupera inalterado el otro fosfinato de configuración (*R_S*,*S_C*,*S_P*) (esquema 10).



Esquema 10

Basándonos en estos antecedentes, actualmente se está intentando determinar unas condiciones adecuadas para llevar a cabo la ciclación intramolecular de la mezcla de ambos hidroxiésteres diastereoméricos. En principio, cabe esperar que este proceso de transesterificación también podría tener lugar con resolución cinética, obteniéndose sólo uno de los dos posibles derivados cíclicos (esquema 11) .



Esquema 11

V. Conclusiones.

1. Se ha desarrollado una metodología fácil y eficaz para la síntesis estereoselectiva de las 4-amino-croman-2-onas y sus análogos fosforados como precursor directo de una familia de profármacos con actividad como agentes anticoagulantes, utilizando la (*R*)-*N*-(2-hidroxiariliden)-2-metil-2-propanosulfonamida adecuada como sustrato quiral de partida.

2. La adición del enolato de litio del acetato de etilo a la (*R*)-*N*-(2-hidroxibenciliden)-2-metil-2-propanosulfonamida **4(R)** transcurre de forma estereoselectiva como resultado de un ataque del nucleófilo por la cara *si* del doble enlace C=N, rindiendo un único producto **3(S)** diastereoméricamente puro de configuración *S* en el nuevo centro quiral.
3. La estereoselectividad observada se puede justificar en base a un estado de transición coordinado en el que el OH fenólico participa en la coordinación.
4. De forma análoga, la adición del metilcarbanión del fenilfosfinato de metilo racémico al doble enlace C=N, permite acceder a los análogos fosforados, **9(R_s,S_c,R_p)** y **9(R_s,S_c,S_p)**, de forma estereoselectiva. En este caso, la estereoquímica del nuevo centro quiral carbonado generado en la adición, es opuesta al anterior como resultado de un ataque del anión a la cara *re* del doble enlace C=N a través de un estado de transición no coordinado.
5. Los hidroxi-ésteres de cadena abierta, **3(R_s,S_c)** y **9(R_s,S_c,R_p)** y **9(R_s,S_c,S_p)**, obtenidos en la ruta sintética, también presentan interés como precursores directos de profármacos potenciales de cadena abierta, mediante simple desulfonilación.
6. La ciclación del hidroxi-éster **3(R_s,S_c)**, llevada a cabo mediante tratamiento con BF₃·OEt₂ en cloruro de metileno, y su posterior desulfonilación con HCl en dioxano:AcOEt como disolvente, transcurren con buenos rendimientos, permitiendo obtener la sal de amonio de la 4-amino-3,4-dihidroquinolina deseada, **7(S)**, en forma enantiopura.
7. La metodología desarrollada permite preparar de forma análoga los productos de configuración contraria, utilizando las (*S*)-*N*-*tert*-butilsulfonilimina **4(S)** como sustratos quirales de partida.

VI. Parte experimental.

Todas las reacciones se han efectuado bajo atmósfera de argón usando material de vidrio secado en estufa y disolventes recientemente destilados y secos.

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina empleando cromatofolios de gel de sílice tipo 60F₂₅H de un espesor de capa de 0,2 mm (Merck). El análisis de las placas se ha llevado a cabo en una lámpara de UV de 254/365 nm y mediante revelado con ácido fosfomolibdico, ninhidrina o vainillina.

La purificación y separación de los productos de las reacciones se ha realizado, en su mayor parte, mediante cromatografía en columna bajo presión (cromatografía flash), utilizando como fase estacionaria gel de sílice de tipo 60, con un tamaño de partícula de 35-70 micras. En cada caso se indica el eluyente empleado, así como las proporciones de los disolventes en volumen-volumen.

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Gallemkamp en tubos capilares abiertos y no están corregidos.

Las rotaciones ópticas $[\alpha]^{20}_D$ se han determinado a 20°C en un polarímetro Perkin-Elmer 241MC, empleando luz amarilla de sodio ($\lambda=589$ nm) y celdas de 1 dm de longitud. En cada caso se indica el disolvente utilizado así como la concentración (*c* en g/100 mL).

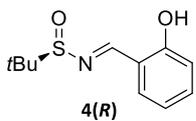
Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han realizado, en general, a temperatura ambiente y en CDCl₃. Los desplazamientos químicos (en ppm) se han referido al disolvente utilizado.

Los espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN se han registrado en los aparatos Bruker AMX₅₀₀ y Bruker Advance DRX₅₀₀. En cada caso se indican los desplazamientos químicos en la escala δ (ppm), el número de protones (calculado por integración) y el valor de las constantes de acoplamiento *J* (Hz).

Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: (s singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), m (multiplete), dd (doblete de dobletes), ddd (doble doblete de dobletes), dt (doble triplete) y sa (señal ancha).

Los espectros de masas (EM) fueron realizados por el servicio de espectrometría de Masas de la Universidad de Sevilla en un espectrómetro de masas *Micromass* modelo *AutoeSpec*.

(R)-N-(2-hidroxibenciliden)-2-metil-2-propanosulfonamida, 4(R).



A una disolución de (*R*)-*tert*-butanosulfonamida (2,00 g, 16,50 mmol, 110 mol%) y 2-hidroxibenzaldehído (1,57 mL, 15,00 mmol, 100 mol%) en THF (20 mL), a t.a. y bajo atmósfera de argón se adiciona lentamente Ti(OEt)₄ (3,46 mL, 16,50 mmol, 110 mol%). Una vez consumido el producto de partida, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NaCl (30 mL). La suspensión obtenida se filtra sobre un lecho de celita. El filtrado se lava con una disolución saturada de NaCl (40 mL), se extrae con CH₂Cl₂ (4x40 mL) y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, el crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hexano, 1:5), obteniéndose 3,00g de **4(R)** (13,32 mmol) en forma enantioméricamente pura como un sólido blanco.

Rdto.: 89%

P.f.: 93-94 °C

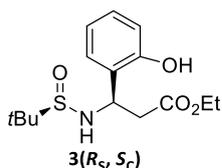
[α]²⁰_D: +61.4 (c 1,0 CHCl₃).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 11,03; (sa, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,04-6,97 (m, 2H), 1,27 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 165,8, 160,6, 135,1, 133,7, 120,2, 118,7, 117,7, 58,2, 22,6 ppm.

EMAR: calculado para C₁₁H₁₅O₂NNaS [M+Na]⁺: 248,0711; encontrado 248,0716 (-1,9426 ppm).

(R)-3-(*tert*-Butilsulfonamido)-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo, 3(R).



Sobre una disolución de **4(R)** (440,00 mg, 1,95 mmol, 100 mol%) y AcOEt anhidro (0,77 mL, 7,81 mmol, 400 mol%) en THF (25 mL), bajo atmósfera inerte y a -78 °C, se añade gota a gota una disolución de LiHMDS 1M en THF (390 mol%). Una vez consumido el producto de partida, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl (25 mL). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3x40 mL) y las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, el crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/hexano, 1:2), obteniéndose **3(R)** (625,40 mg, 2,00 mmol) como un sólido amarillo de bajo punto de fusión.

Rdto: Cuantitativo.

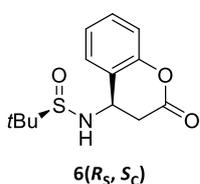
[α]²⁰_D: -53,8 (c 1,0 CHCl₃).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (sa, 1H), , 7,16-7,11 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 2H), 5,29-5,28 (m, 1H), 4,92 (dt, *J* = 5,2 y 8,9 Hz, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 1,69 ppm, *J*_{AX} = 5,2 Hz, *J*_{BX} = 8,9 Hz, *J*_{AB} = 16,3 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

¹³CNMR (125 MHz, CDCl₃): δ 172,3, 155,5, 129,6, 128,8, 125,5, 120,2, 117,1, 61,3, 56,4, 54,4, 40,6, 22,9, 14,4 ppm

EMAR: calculado para C₁₅H₂₄O₄NS [M+H]⁺: 314,1410; encontrado 314,1421 (-3,3348 ppm).

(R_s,4R)-4-(terc-Butilsulfinamido)-croman-2-ona, 6(R_s,S_c).



Sobre una disolución de **3(R_s,S_c)** (500,00 mg, 1,60 mmol, 100 mol%) en CH₂Cl₂ (75 mL), bajo atmósfera inerte y a 0 °C, se añade gota a gota BF₃OEt₂ (2,95 mL, 23,90 mmol, 15 mol%). La reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez consumido el producto de partida, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NaHCO₃ (25 mL). La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3x40 mL) y las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl (40 mL) y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida se obtiene **6(R_s,S_c)** (364,8 mg, 1,40 mmol) como un sólido verde.

Rdto: 88%

P.f. 61-63 °C.

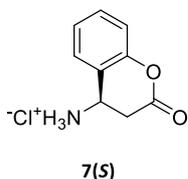
[α]²⁰_D: -71,1 c 1,0 CHCl₃).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,47 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,12-7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,76 (c, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,46 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,02 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v* = 0,19 ppm, *J*_{AX} = 5,0 Hz, *J*_{BX} = 4,2 Hz, *J*_{AB} = 15,9 Hz, 2H), 1,15 (s, 9H) ppm.

¹³CNMR (125 MHz, CDCl₃): δ 166,1, 151,5, 130,6, 129,0, 124,7, 122,3, 117,6, 59,3, 50,1, 37,9, 22,6 ppm.

EMAR: calculado para C₁₃H₁₇O₃NNaS [M+Na]⁺: 290,0814; encontrado 290,0821 (-2,6909 ppm).

Hidrocloreto de (R)-4-amino-croman-2-ona, 7(S).



Sobre una disolución de **6(R_s,S_c)** (200,00mg, 0,77 mmol, 100 mol%) en CH₂Cl₂ (10 mL), a 0°C y bajo atmósfera de argón, se adiciona gota a gota una disolución de HCl en dioxano 4N (0,29 mL, 1,15 mmol, 150 mol%). La mezcla de reacción se mantiene con agitación durante una hora a temperatura

ambiente. Transcurrido ese tiempo, se evapora el disolvente y se lava el sólido con éter y hexano, obteniéndose **7(S)** (144,00 mg, 0,72 mmol) como un sólido blanco.

Rdto: 94%

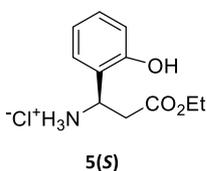
P.f. 144 °C

$[\alpha]^{20}_D$: +12,0 (c 1,0 MeOH).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,27-7,24 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 2H), 4,81, (dd, $J = 5,9$ y 8 Hz, 1H), 3,12 (fragmento AB de un sistema ABX, $\Delta\nu = 0,14$ ppm, $J_{AX} = 6,0$ Hz, $J_{BX} = 8,2$ Hz, $J_{AB} = 17,0$ Hz, 2H) ppm

$^{13}\text{CNMR}$ (125 MHz, MeOD): δ 172,2, 156,5, 131,8, 129,8, 122,9, 121,1, 116,9, 50,6, 37,6 ppm.

Hidrocloruro de (*R*)-3-amino-3-(2-hidroxifenil) propanoato de etilo, **5(S)**.



A una disolución de Hidrocloruro de (*R*)-4-amino-croman-2-ona **3(R_s,S_c)** (585,40 mg, 1,87 mmol) en AcOEt anhidro (5 mL) se añade, a 0°C y gota a gota, HCl en dioxano 4N (0,71 mL, 2,80 mmol). Tras un tiempo de reacción de 4,5 horas, se obtiene **5(S)** como un sólido blanco.

Rdto: 96%

P.f. 169-170 °C

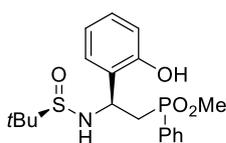
$[\alpha]^{20}_D$: -18,4 (c 1,0 MeOH).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, MeOD): δ 7,26-7,24 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 2H), 4,83-4,80, (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,12 (fragmento AB de un sistema ABX, $\Delta\nu = 0,13$ ppm, $J_{AX} = 6,5$ Hz, $J_{BX} = 7,9$ Hz, $J_{AB} = 16,8$ Hz, 2H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm .

$^{13}\text{CNMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 171,7, 156,5, 131,8, 129,9, 122,8, 121,0, 116,9, 62,3, 50,5, 37,8, 14,4 ppm.

EMAR: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 210,1118; encontrado 210,1125 (-3,1080 ppm).

(*R*)-2-(*tert*-Butilsulfinamido)-2-(2-hidroxifenil)etil fenilfosfinato de metilo, **10**.



A una disolución de (*R*)-*N*-(2-hidroxibenciliden)-2-metil-2-propanosulfonamida **4(R)** (8,8 mmol, 110 mol%) y fosfinato racémico **rac-8** (8,07mmol, 100 mol%) en THF seco se adiciona, a -78 °C y gota a gota, una disolución 1M de LiHMDS (390 mol%). Una hora después se sube la

temperatura hasta -60 °C.

Rdto: 40%

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,14 (s, 8H), 1,25 (s, 8H), 2,48 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,45 (d, $J = 11,1$ Hz, 3H), 3,53 (d, $J = 11,2$ Hz, 3H), 4,63 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 5,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 8,0$, 1H), 6,61 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,76 (t, $J = 7,5$, 2H), 6,88-6,91 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 3H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,92 (s, 1H)

VII. Bibliografía.

- Adrio J, Carretero JC. The tert-Butylsulfinyl Group as a Highly Efficient Chiral Auxiliary in Asymmetric Pauson–Khand Reactions. *J Am Chem Soc.* 1999;121(32):7411-2.
- Agustian J, Kamaruddin AH, Aboul-Enein HY. Enantio-conversion and-selectivity of racemic atenolol kinetic resolution using free *Pseudomonas fluorescens* lipase (Amano) conducted via transesterification reaction. *RSC Adv.* 2016;6(31):26077-85.
- Benabra A, Alcludia A, Khiar N, Fernández I, Alcludia F. Unprecedented base effect on the synthesis of chiral phosphinate esters: A new route to P-chiral phosphine oxides of high enantiomeric purity. *Tetrahedron: Asymmetry.* 1996;7(12):3353-6.
- Bonner WA. Parity violation and the evolution of biomolecular homochirality. *Chirality.* 2000;12(3):114-26.
- Branch SK, Subramanian G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach.* 2^a ed. Weinheim W-V, editor. 2001.
- Brittain RT, Farmer JB, Marshall RJ. Some observations on the β -adrenoceptor agonist properties of the isomers of salbutamol. *Br J Pharmacol.* 1973;48(1):144-7.
- Caldwell J. Through the looking glass in chiral drug development. *Mod Drug Discov.* 1999;2(4):51-60.
- Carla J, Toledo MV, Briand LE. Enzymatic kinetic resolution of racemic ibuprofen: past, present and future. *Crit Rev Biotechnol.* 2016;5(36):891-903.
- Carlsson E, Lindberg P, Von Unge S. Two of a kind. *Chem Br.* 2002;38(5):42-5.
- Casey M, Manage AC, Nezhat L. Stereoselective conjugate additions of sulphoxide stabilised carbanions to α,β -unsaturated esters. *Tetrahedron Lett.* 1988;29(45):5821-4.
- Chapman ID, Buchheit KH, Manley P, Morley J. Active enantiomers may cause adverse effects in asthma. *Trends Pharmacol Sci.* 1992;13:231-2.
- Chelouan A. Derivados quirales de azufre y de fósforo: síntesis y aplicaciones en catálisis asimétrica. Tesis Doctoral Universidad de Sevilla; 2014.
- Chelouan A, Recio Jiménez R, Alvarez Gonzalez E, Khiar el Wahabi N, Fernandez Fernandez I. Stereoselective Synthesis of P-stereogenic N-Phosphinyl Compounds. *European J Org Chem.* 2016a;2016(2):255-9.
- Chelouan A, Recio R, Borrego LG, Álvarez E, Khiar N, Fernández I. Sulfinamide Phosphinates as Chiral Catalysts for the Enantioselective Organocatalytic Reduction of Imines. *Org Lett.* 2016b;18(13):3258-61.
- Eliel EL. *Asymmetric Synthesis.* En: Academic Press, editor. 2. 2^a ed. London; 1983. p. 125-7.
- Ellman JA, Owens TD, Tang TP. N-tert-butan sulfinyl imines: versatile intermediates for the

- asymmetric synthesis of amines. *Acc Chem Res.* 2002;35(11):984-95.
- European Society of Cardiology. Estadísticas europeas de las enfermedades cardiovasculares [Internet]. 2012. Disponible en: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf
- Evans AM. Comparative pharmacology of S(+)-Ibuprofen and (RS)-Ibuprofen. *Clin Rheumatol.* 2001;20(1):9-14.
- Fernández I, Khiar N. Recent Developments in the Synthesis and Utilization of Chiral Sulfoxides. *Chem Rev.* 2003;103(9):3651-705.
- Fernández I, Khiar N, Llera JM, Alcludia F. Asymmetric synthesis of alkane-and arenesulfinates of diacetone-D-glucose (DAG): an improved and general route to both enantiomerically pure sulfoxides. *J Org Chem.* 1992;57(25):6789-96.
- Fernández I, Khiar N, Roca A, Benabra A, Alcludia A, Espartero JL. A generalization of the base effect on the diastereoselective synthesis of sulfinic and phosphinic esters. *Tetrahedron Lett.* 1999;40(10):2029-32.
- Fernández I, Valdivia V, Gori B, Alcludia F, Álvarez E, Khiar N. The isopropylsulfinyl group: a useful chiral controller for the asymmetric aziridination of sulfinylimines and the organocatalytic allylation of hydrazones. *Org Lett.* 2005;7(7):1307-10.
- García-Ruano JC, Fernández I, DelPrado CM, Alcludia A. Asymmetric aziridination by reaction of chiral N-sulfinylimines with sulfur ylides: Stereoselectivity improvement by use of tert-butylsulfinyl group as chiral auxiliary. *Tetrahedron: Asymmetry.* 1996;7(12):3407-14.
- Hanessian S. Total Synthesis of Natural Products the Chiron Approach. *Org Chem.* 1983;3.
- Hoveyda AH, Evans DA, Fu GC. Substrate-directable chemical reactions. *Chem Rev.* 1993;93(4):1307-70.
- Hudlicky T. *Organic Synthesis: Theory and Applications.* London JP, editor. 1993.
- Khiar N, Fernández I, Alcludia A, Alcludia F. *Advances in Sulfur Chemistry.* 2^a ed. Stamford E, editor. Rayner, C.M.; 2000a.
- Khiar N, Fernández I, Araujo C, Romero MJ, Alcludia F. C 2-Symmetric Bis-Sulfoxide: Highly Diastereoselective 1, 4-Addition to Stabilised Michael Acceptors. *Tetrahedron.* 2000b;56(23):3749-53.
- Liu G, Cogan DA, Owens TD, Tang TP, Ellman JA. Synthesis of enantiomerically pure N-tert-butanesulfinyl imines (tert-butanesulfinimines) by the direct condensation of tert-butanesulfinamide with aldehydes and ketones. *J Org Chem.* 1999;64(4):1278-84.
- Mislow K. *Molecular chirality.* Vol. 22, Topics in Stereochemistry. 1999.
- Movassaghi M, Jacobsen EN. The simplest« enzyme». *Science (80-).* 2002;298(560):1904-5.
- Musshoff F, Madea B, Stüber F, Stamer UM. Enantioselective determination of ondansetron

- and 8-hydroxyondansetron in human plasma from recovered surgery patients by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 2010;34(9):581-6.
- Organización Mundial de la Salud. Enfermedades Cardiovasculares [Internet]. 2015 [citado 1 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
- Piutti MA. Sur une nouvelle espece d'asparagine. *CR Acad Sci.* 1886;103:134-7.
- Rico JG. Synthesis of novel β -amino acid precursors: β -amino-hydrocoumarins as unusual aspartic acid mimetics used in fibrinogen receptor antagonists. *Tetrahedron Lett.* 1994;35(36):6599-602.
- Rico JG, Lindmark RJ, Rogers TE, Bovy PR. A highly stereoselective Michael addition to an α,β -unsaturated ester as the crucial step in the synthesis of a novel β -amino acid-containing fibrinogen receptor antagonist. *J Org Chem.* 1993;58(27):7948-51.
- Robak MT, Herbage MA, Ellman JA. Synthesis and Applications of tert-butanesulfinamide. *Chem Rev.* 2010;110:3600-740.
- Rouhi AM. Chiral business. *Chem Eng News.* 2003;81(18):45-55.
- Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyák K, Stöcklin E, Vermeer C. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood.* 2004;104(9):2682-9.
- Sociedad Española de Medicina Interna. Protocolos Antiagregantes Plaquetarios [Internet]. 2014. Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/protocolos-tratamiento-antiagregante.pdf>
- Stinson SC. In wake of new FDA guidelines, most drug firms are developing single enantiomers, spawning a «chirotechnology» industry. *Chem Eng News.* 1992;70(39):46-79.
- Stinson SC. Drug delivery systems, threats from generics, and FDA requirements all intersect the issue of chirality. *Chem Eng News.* 1999;77(41):101-20.
- Stinson SC. Chiral chemistry. *Chem Eng News.* 2002;80(2002):45-57.
- Tang TP, Ellam JA. Asymmetric synthesis of β -amino acid derivatives incorporating a broad range of substitution patterns by enolate additions to tert-butanesulfinyl imines. *J Org Chem.* 2002;67(22):7819-32.
- Yamaguchi H, McCullough JR. S-Albuterol exacerbates calcium responses to carbachol in airway smooth muscle cells. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1996;14:47-55.
- Zhou P, Chen BC, Davis FA. Recent advances in asymmetric reactions using sulfinimines (N-sulfinyl imines). *Tetrahedron.* 2004;60(37):8003-30.