

SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE N- ALQUIL 1-ARIL-1-ETILAMINAS DE INTERÉS FARMACOLÓGICO

Trabajo Fin de Grado Tipo Experimental

Adrián Jurado Infantes



Facultad de Farmacia



Universidad de Sevilla

SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE N-ALQUIL 1-ARIL-1-ETILAMINAS DE INTERÉS FARMACOLÓGICO

Adrián Jurado Infantes

Grado en Farmacia

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica

Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla

Trabajo Fin de Grado

Tipo Experimental

Tutoras: Rocío Recio Jiménez/ Inmaculada Fernández Fernández

Sevilla, 7 de julio de 2017



Facultad de Farmacia



Universidad de Sevilla

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

c: cuartete

d: doblete

dd: doble dobletes

ddd: doble doblete de doblete

ee: exceso enantiomérico

EMAR: espectro de masas de alta resolución

equiv: equivalentes

g: gramos

GESA: Grupo de Estereoquímica y Síntesis Asimétrica

h: horas

HPLC: *High Performance Liquid Chromatography* (Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento)

Hz: Hertzios

LHMDS: bis(trimetilsilil) amiduro de litio

M: molar

m: multiplete

MHz: megahertzios

mL: mililitros

mmol: milimoles

p. f.: punto de fusión

ppm: partes por millón

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

s: singulete

t.a.: temperatura ambiente

t: triplete

td: triple doblete

THF: tetrahidrofurano

t_R : tiempo de retención

RESUMEN

En los últimos tiempos, se ha puesto de manifiesto la importancia de las aminas quirales como parte de la estructura de diferentes fármacos, lo que ha promovido el desarrollo de diferentes protocolos de síntesis de este tipo de compuestos en forma enantiopura. Sin embargo, hasta hace poco esta síntesis no era estereoselectiva, es decir, se obtenían las mezclas racémicas, aun cuando la actividad terapéutica sólo residía en uno de los enantiómeros.

En esta Memoria se presenta una aproximación para la síntesis enantioselectiva de una *N*-alquil 1-aril-1-etilamina quiral de interés farmacológico, la Fendilina, un antagonista del calcio que ha demostrado tener actividad como antianginoso. Para ello, se ha seguido un método de síntesis basado en la organocatálisis asimétrica, utilizando un organocatalizador quiral, bidentado y mixto, de tipo sulfinamido/fosfinato, desarrollado por el grupo donde se ha llevado a cabo este trabajo y al que se le ha denominado SulPhos, como inductor de quiralidad y que puede ser considerado como uno de los mejores ligandos descrito hasta la fecha para la síntesis enantioselectiva de *N*-aril 1-aril-1-etilaminas quirales. La utilización de este ligando en la reacción de hidrosililación enantioselectiva de iminas, ha permitido obtener el eutómero de la Fendilina, el enantiómero de configuración *R*, con un exceso enantiomérico del 78% y con un rendimiento químico moderado.

Estos resultados abren la puerta a la utilización del ligando SulPhos para la síntesis de otras *N*-alquil 1-aril-1-etilaminas quirales de interés, ya que la posibilidad de modular la estereoquímica del ligando nos permite obtener ambos enantiómeros de una misma amina quiral.

Palabras clave: Fendilina, aminas quirales, organocatálisis, SulPhos, síntesis asimétrica.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Aminas quirales de interés farmacológico.....	4
1.2. Fendilina.....	7
2. OBJETIVOS.....	9
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
4.1. Síntesis del organocatalizador SulPhos.....	13
4.2. Síntesis de la Fendilina racémica.....	14
4.3. Síntesis enantioselectiva de la (<i>R</i>)-Fendilina.....	16
5. CONCLUSIONES.....	21
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	23
6.1. Métodos generales.....	23
6.2. Síntesis del organocatalizador SulPhos	24
6.3. Síntesis de la Fendilina racémica.....	26
6.4. Síntesis enantioselectiva de la (<i>R</i>)-Fendilina.....	27
7. BIBLIOGRAFÍA.....	29

1. INTRODUCCIÓN

La mayoría de los fármacos derivados de fuentes naturales son quirales y en general no se suelen obtener como una mezcla racémica, sino como un único enantiómero. Sin embargo, muchos de los productos obtenidos por síntesis, eran preparados, vendidos y administrados como mezclas racémicas, a pesar de que la actividad terapéutica deseada residía sólo en uno de los enantiómeros. Esta práctica ha cambiado en los últimos años, debido a diversos factores que van desde la seguridad y eficacia hasta el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas y la economía y, cada vez se dispone de mayor número de fármacos sintéticos quirales en forma enantioméricamente pura. (Carey, 2006)

Debido al alto grado de reconocimiento quiral inherente a la mayoría de los procesos biológicos, es poco probable que ambos enantiómeros de un fármaco quiral exhiban el mismo nivel o incluso la misma clase de efecto terapéutico (Carey, 2006). Por lo tanto tiene interés sintetizar un enantiómero de manera selectiva frente a otro cuando (Tucker, 2000):

- Un enantiómero no presenta eficacia clínica o ésta es menor que la del otro enantiómero.
- Los dos enantiómeros tienen actividades farmacológicas diferentes.
- Un enantiómero provoca efectos tóxicos y el otro no.

Además, actualmente las agencias internacionales de la salud tales como la FDA (*Food and Drug Administration*) americana y el CPMP (*Committee for Proprietary Medicinal Products*) en la Unión Europea, han introducido reglas estrictas y específicas para el control de sustancias que contienen centros estereogénicos (Stinson, 1992). De este modo, la legislación actual impone que los fármacos de naturaleza quiral deben ser preparados en sus formas enantioméricamente puras, para poder así evaluar de forma separada su interacción con los sistemas biológicos, ya que, las biomoléculas con las que interaccionan los fármacos son también quirales y, por lo tanto, hay que tener en cuenta el fenómeno de discriminación quiral en este proceso de formación del complejo fármaco/receptor.

A esta nueva legislación que incentiva el desarrollo de nuevos medicamentos en forma enantiopura, hay que añadir el gran interés del sector farmacéutico por la sustitución de medicamentos actualmente comercializados como racémicos por uno de sus enantiómeros enantiopuro (Renfrey y Featherstone, 2002). Esta estrategia está siendo utilizada actualmente por muchas industrias farmacéuticas con el fin de prolongar la exclusividad de las patentes de medicamentos que están llegando a su fin.

Por lo tanto, de un modo u otro, los métodos de síntesis asimétrica están presentes de manera general en el proceso de desarrollo de un nuevo fármaco, siempre que éste presente al menos un centro estereogénico.

Formalmente, existen cuatro aproximaciones para acceder a un compuesto en forma enantioméricamente pura:

1. Mediante resolución de un racémico: a pesar del gran desarrollo experimentado en síntesis asimétrica, la resolución de racematos sigue siendo una de las metodologías más utilizadas para la preparación de compuestos enantiopuros. Esto se debe a los grandes avances conseguidos en la cromatografía en fase líquida utilizando soportes quirales. En ocasiones sólo interesa obtener un isómero y para subsanar el problema, tanto económico como ecológico que supone la pérdida de 50% de materia prima, se han desarrollado recientemente métodos que transcurren mediante una resolución cinética dinámica. (Huerta, 2001)
2. Mediante transformaciones de compuestos quirales de origen natural fácilmente accesibles (*Chiral Pool*), tales como aminoácidos, carbohidratos, ácidos tartáricos, ácidos lácticos, terpenos y alcaloides (Hanessian, 1983). Mediante reacciones orgánicas convencionales que no alteran los centros quirales, estos sustratos se convierten en derivados enantioméricamente puros (Thall, 1996). No obstante, en ocasiones puede ser difícil encontrar la estructura de partida con la estereoselectividad adecuada para formar el producto deseado.
3. Mediante un proceso de síntesis asimétrica, utilizando un inductor quiral en cantidades estequiométricas (Seyden-Penne, 1995) (Hoveyda, 1993). Este método es de especial interés para síntesis a pequeña y mediana escala, sobre todo si el auxiliar quiral utilizado se puede recuperar.
4. Mediante un proceso de catálisis asimétrica, utilizando catalizadores quirales biológicos, orgánicos u organometálicos en cantidades catalíticas (Movassaghi, 2001) (Dalko, 2001).

Dentro del campo de la síntesis asimétrica, esta última aproximación, es decir, la catálisis asimétrica homogénea basada en el uso de metales de transición en un entorno quiral, ha despertado un enorme interés ya que una única molécula del catalizador es capaz de generar millones de moléculas del producto quiral deseado, de forma análoga a cómo actúan las enzimas. Sin embargo, los últimos años han sido testigos de un desarrollo considerable de diferentes métodos catalíticos promovidos por compuestos orgánicos en ausencia de un metal. Este área de la ciencia llamada organocatálisis utiliza pequeñas moléculas quirales, cuya reactividad se asemeja más a la de las enzimas y los anticuerpos catalíticos, por lo que son actualmente conocidas como enzimas artificiales o miméticos de enzimas. La organocatálisis mantiene la mayoría de las características de la catálisis mediante metales de transición con la ventaja tanto económica como medioambiental que conlleva la ausencia de metales. (Jones, 2012) (Benaglia, 2008) (Taylor, 2006)

Con independencia de la aproximación utilizada, una síntesis asimétrica ideal debe permitir obtener con alto rendimiento químico 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)

El trabajo que se presenta en esta Memoria se encuadra dentro del campo de la síntesis asimétrica en general, y de la organocatálisis enantioselectiva en particular, teniendo como referencia la experiencia del grupo de investigación donde se ha desarrollado este Trabajo de Fin de Grado (TFG) en el uso de esta aproximación para la síntesis *N*-alquil-1-aryl-1-etilaminas quirales de interés farmacológico.

1.1. Aminas quirales de interés farmacológico.

Son muchos los fármacos y los productos naturales bioactivos que contienen el fragmento 1-alkil(o aril)-1-etilamino quiral en su estructura (Cassiano, 2010) (Figura 1), tal es el caso del Labetalol o la Tamsulosina (Clifton et al., 1982), utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial y la hiperplasia benigna de próstata respectivamente; la Rivastigmina (Arava, 2011), para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y Alzheimer; la Fendilina indicada en la angina de pecho, el NPS R-568 o el Cinacalcet (Arava, 2012) (Fernández, 2008), que actúan como calcimiméticos.

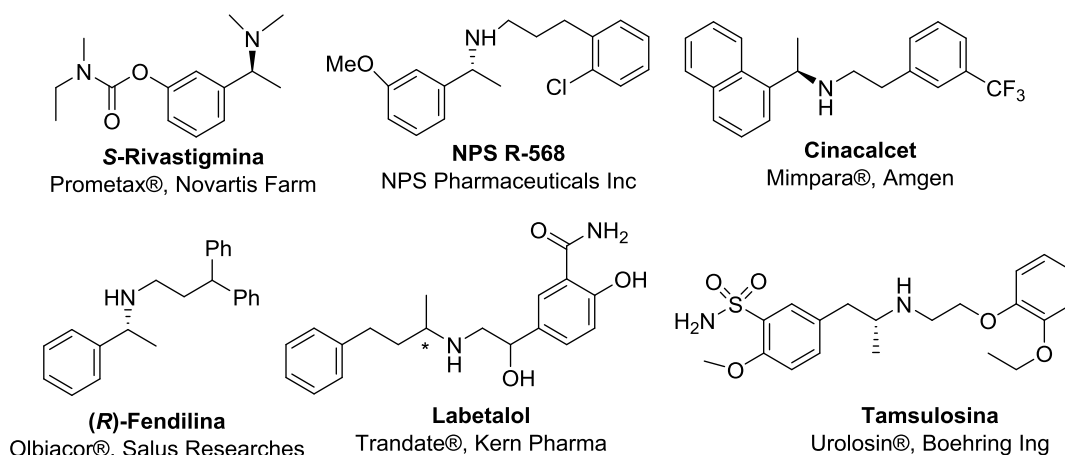


Figura 1. Aminas quirales con actividad farmacológica.

Dada la importancia de la función amino en los fármacos, el desarrollo de aproximaciones enantioselectivas para su síntesis resulta de sumo interés (Constable et al., 2007). Consecuentemente, el desarrollo de nuevos métodos de síntesis para acceder a este tipo de compuestos en forma enantiopura sigue siendo uno de los objetivos de mayor interés en síntesis orgánica. En este sentido, la reducción asimétrica de las correspondientes cetimas puede considerarse una de las rutas más directas para la síntesis enantioselectiva de este tipo de aminas quirales, siendo de especial relevancia las versiones catalíticas de este tipo de procesos (Nugent, 2010). Dentro de esta metodología disponemos de dos tipos de catálisis: *i*) catálisis mediada por metales de transición y *ii*) organocatálisis.

En el caso de la catálisis organometálica, a pesar del gran número de ligandos descritos, los ejemplos en los que la enantioselectividad es muy elevada son limitados. Sorprende en cambio, el escaso número de métodos de reducción asimétrica

organocatalítica de iminas descritos en la literatura, a pesar de las importantes ventajas que presentan frente a los procesos catalíticos mediados por metales de transición, ya que no sólo se elimina el proceso de recuperación del catalizador metálico, por lo que son procesos más respetuosos con el medio ambiente y suponen menos problema para la industria farmacéutica en cuanto a toxicidad (seguridad) de los medicamentos, sino que además evita la utilización de altas presiones de hidrógeno. (Tang, 2003) (Zhang, 2007) (Roszkowski, 2007) (Nugent, 2010)

La utilización de un agente reductor fácilmente asequible como el triclorosilano constituye uno de los métodos de reducción organocatalítica de cetiminas más atractivos, pudiéndose considerar la hidrosililación organocatalítica enantioselectiva de iminas como el método más directo en organocatálisis para la síntesis de aminas quirales, y además supone una herramienta muy útil desde una perspectiva industrial, ya que proporciona productos quirales mediante el uso de agentes reductores usualmente baratos (Nugent y El-Shazly, 2010).

Es precisamente en este tipo de proceso en el que ha centrado su interés el grupo de investigación donde se ha desarrollado este TFG, donde se ha realizado el diseño y la síntesis de un nuevo ligando quiral bidentado mixto SO/PO (SulPhos), que ha sido utilizado con gran éxito en la reducción de cetiminas, consiguiendo los mejores resultados descritos hasta el momento para la síntesis enantioselectiva de 1-aril-1-etilaminas quirales (Chelouan, 2016) (Figura 2).

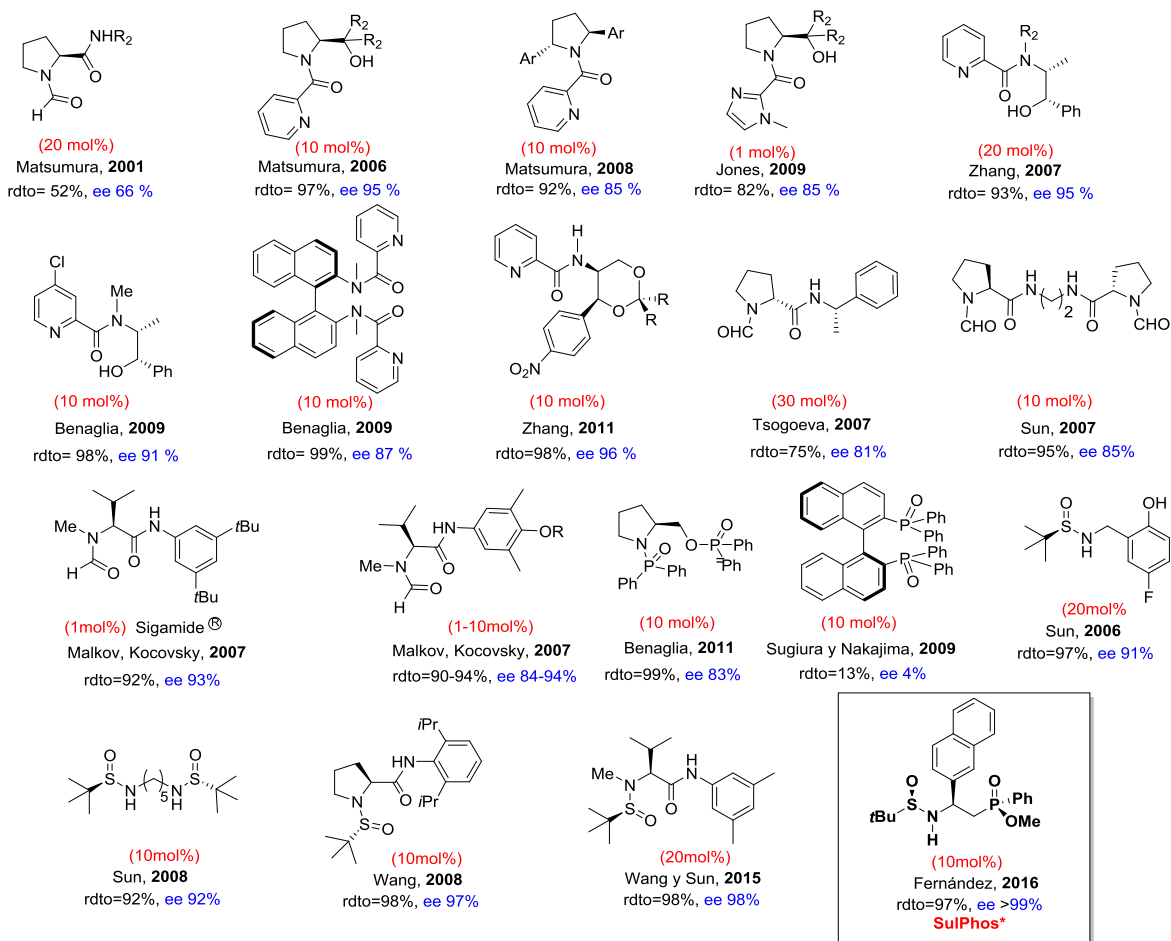


Figura 2. Organocatalizadores utilizados en la hidrosilación organocatalítica enantioselectiva de iminas.

Uno de los retos actuales en este grupo de investigación es la generalización del uso del organocatalizador SulPhos (Figura 2), de tal modo que pueda ser utilizado no sólo en la síntesis de *N*-aril 1-aril-1-etilaminas quirales, sino también de los correspondientes *N*-alquilderivados, pudiendo dar lugar en ocasiones a aminas enantiopuras de interés farmacológico en tan sólo dos pasos de reacción, como es el caso de la Fendilina (Figura 3).

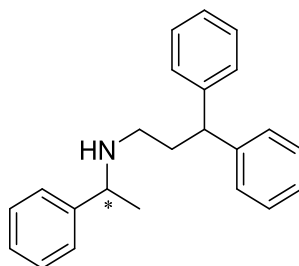


Figura 3. Fendilina

1.2.Fendilina

La Fendilina (Figura 3) es una difenilalquilamina quiral comercializada por Salus Researches bajo el nombre de Olbiacor®. Actúa como vasodilatador coronario e inhibe la función de calcio en las células musculares en el acoplamiento excitación-contracción, por lo que es utilizado como agente antiarrítmico y antianginoso (Bayer y Mannhold, 1987). Esta acción antianginosa aumenta durante la terapia crónica, en comparación con otros antagonistas del calcio como el Nifedipino, Verapamilo y Diltiazem. Además, otra de las ventajas que presenta es que no crea tolerancia, como ocurre en el caso del nitrato de isosorbida (Bayer y Mannhold, 1987). En general, está indicada en el tratamiento de la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial y la profilaxis y terapia de la aterosclerosis.

Por otro lado, diversos estudios han demostrado que la Fendilina puede ser utilizada en la terapia del síndrome de abstinencia de metanfetaminas (Voight et al., 2015) y cocaína (Cunningham et al., 2015), en el tratamiento de la Leishmaniosis (Reimao et al., 2016) y que además, posee cierta actividad anticancerosa, inhibiendo la proliferación de células pancreáticas cancerosas e inhibiendo el gen K-Ras, directamente relacionado con el cáncer de páncreas (Woods et al., 2015) (Van der Hoeven et al., 2013).

Introducción

De los dos posibles enantiómeros de la Fendilina, el de configuración *R*, es el que tiene un efecto vasodilatador más potente (Wilkinson et al., 2007), por lo que es de gran importancia disponer de la metodología adecuada para la síntesis enantioselectiva de este fármaco.

2. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta estos antecedentes, en esta Memoria nos planteamos un objetivo básico y fundamental, que a su vez se divide en dos objetivos parciales:

2.1. Desarrollo de una metodología de síntesis enantioselectiva de la (R)-Fendilina. Nuestro propósito es abordar esta tarea mediante reducción asimétrica de la correspondiente cetimina, utilizando SulPhos como organocatalizador quiral. Para ello será necesario llevar a cabo previamente los siguientes objetivos parciales:

2.1.1. La síntesis diastereoselectiva del organocatalizador quiral SulPhos. Nos proponemos determinar su capacidad como catalizador orgánico en la reacción de hidrosililación asimétrica de la N-alkilimina precursora de nuestra molécula objetivo.

2.1.2. La síntesis de la Fendilina en forma racémica. La síntesis de este compuesto en forma racémica será un elemento fundamental de referencia en la síntesis enantioselectiva de la Fendilina, siendo necesario poner a punto las condiciones cromatográficas para la posterior separación e identificación de ambos enantiómeros mediante HPLC quiral.

3. MATERIALES Y MÉTODOS.

Como se ha mencionado en el apartado 1, en general, existen cuatro aproximaciones para acceder a un compuesto en forma enantioméricamente pura, en nuestro caso, para realizar este Trabajo de Fin de Grado hemos optado por llevar a cabo un proceso de catálisis asimétrica y, dentro de éste, hemos utilizado la organocatálisis enantioselectiva.

Si analizamos el esquema retrosintético de la Fendilina (figura 4), podemos observar que esta amina quiral se puede obtener fácilmente a partir de la reducción de la correspondiente cetimina. En nuestro caso, para la síntesis enantioselectiva de la Fendilina hemos llevado a cabo una reacción de hidrosililación organocatalítica enantioselectiva de la imina precursora, utilizando el ligando bidentado quiral mixto SO/PO, SulPhos, como inductor de quiralidad (Figura 2).

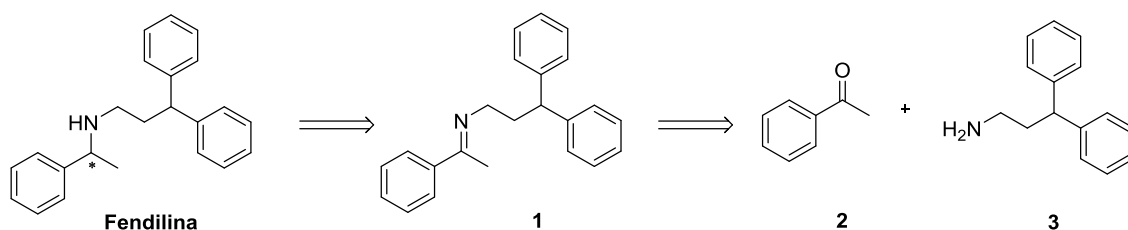


Figura 4. Análisis retrosintético de la Fendilina.

Para ello, el triclorosilano debe ser activado mediante coordinación con una base de Lewis, formándose un complejo hexacoordinado de silicio que es el que realmente actúa como agente reductor (Jones, 2012). Cuando la coordinación se lleva a cabo con una base de Lewis quiral, la reducción de la imina puede tener lugar de forma enantioselectiva, proceso que generalmente necesita una gran cantidad del catalizador orgánico (Figura 5).

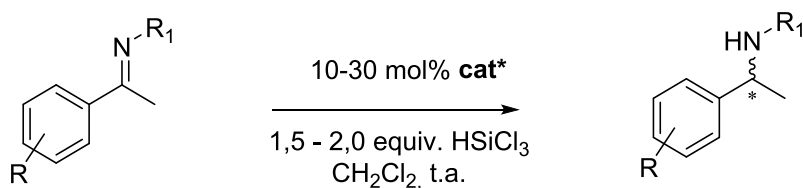


Figura 5. Reacción de reducción asimétrica organocatalítica de cetimas.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

De acuerdo con los objetivos planteados, el plan de trabajo trazado implica en primer lugar la síntesis del organocatalizador Sulphos, para seguir posteriormente con la síntesis de la Fendilina en serie racémica y, finalmente, la síntesis enantioselectiva de este fármaco.

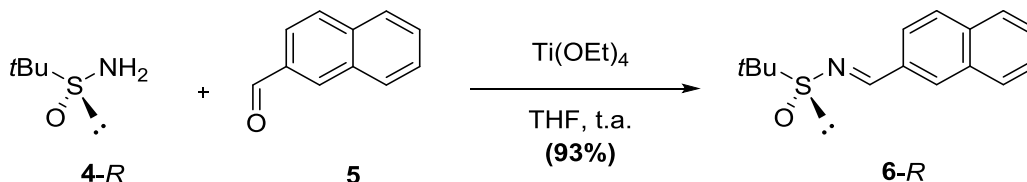
Afortunadamente, se utiliza la misma cetimina precursora tanto para síntesis de la N-alquil 1-etilamina, tanto en serie racémica como enantiopura.

4.1. SÍNTESIS DEL ORGANOCATALIZADOR SulPhos.

Sulphos es un organocatalizador quiral bidentado mixto, de tipo sulfinamido/fosfinato (SO/PO) que, como se ha comentado anteriormente (apartado 1.1), ha demostrado una gran eficacia en la síntesis enantioselectiva de 1-aryl-1-etilaminas quirales de interés terapéutico a través de la reducción de las correspondientes cetiminas y posterior derivatización.

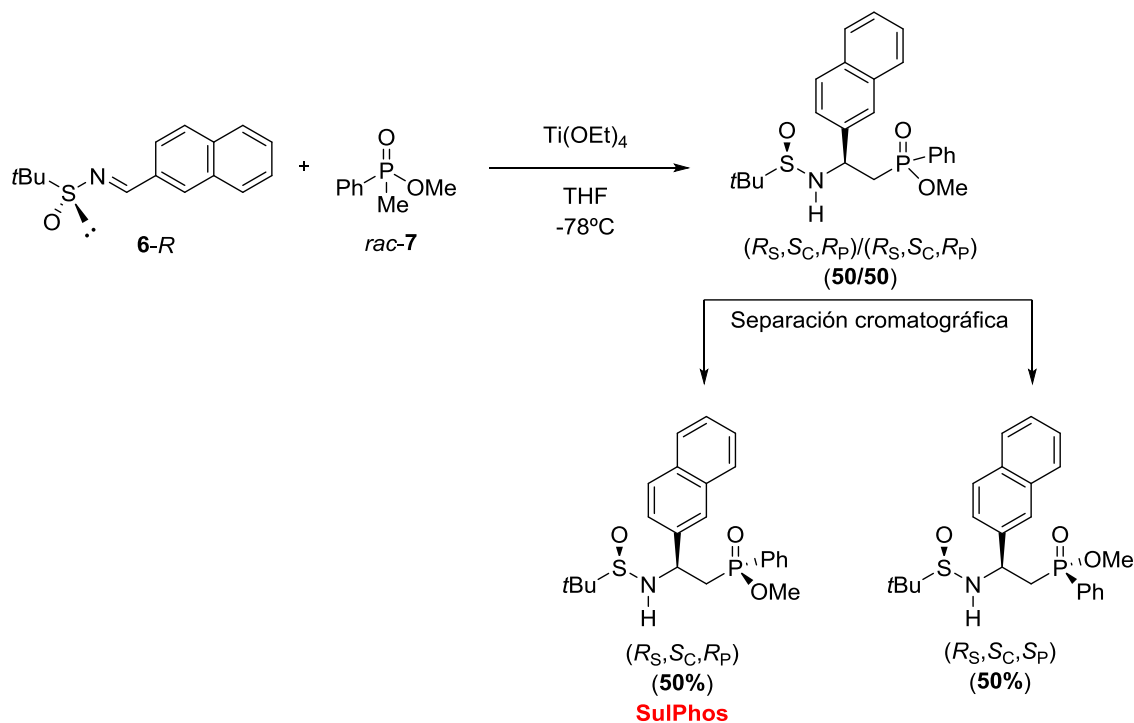
La síntesis de este organocatalizador ha sido descrita por el Grupo de Estereoquímica y Síntesis Asimétrica (GESA) del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

En primer lugar, es necesario llevar a cabo la síntesis de la (*R*)-*N*-*tert*-butilsulfinilimina **6-R**. Para ello, se parte de la (*R*)-*tert*-butanosulfinamida comercial (**4-R**), que se hace reaccionar con el 2-naftaldehído (**5**) en presencia de tetraetóxido de titanio como ácido de Lewis, utilizando tetrahidrofurano como disolvente, obteniendo la correspondiente (*R*)-*N*-*tert*-butilsulfinilimina (**6-R**) de configuración (*R*) como único producto con excelente rendimiento químico (Esquema 1).



Esquema 1.

El ligando SulPhos, se sintetiza fácilmente por adición del carbanión racémico del fenilmetilfosfinato de metilo (*rac-7*), del que ya se disponía en el laboratorio, sobre la (*R*)-*N*-*tert*-butilsulfinilimina (**6-R**) sintetizada anteriormente, utilizando LHMDs como base y a baja temperatura. Este proceso transcurre de forma estereoselectiva, obteniéndose tan sólo dos de los cuatro posibles diastereoisómeros que podríamos esperar. Además, estos diastereoisómeros, epímeros en el fósforo, se separan muy fácilmente mediante columna cromatográfica (Esquema 2).

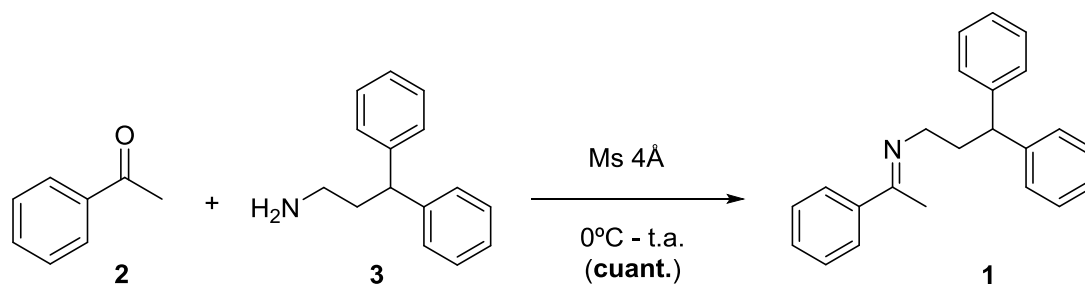


Esquema 2.

De esta forma conseguimos preparar fácilmente el organocatalizador deseado.

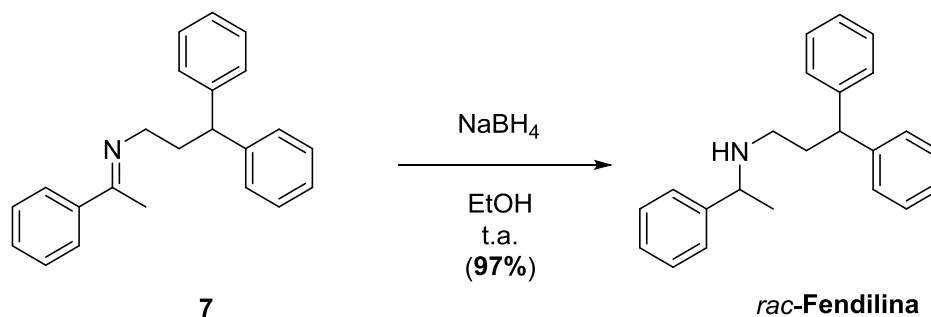
4.2. SÍNTESIS DE LA FENDILINA RACÉMICA.

Para la síntesis enantioselectiva de la Fendilina, en primer lugar es necesario sintetizar la correspondiente cetimina precursora. Para ello, se hace reaccionar acetofenona (**2**) y 3,3-difenil-1-propanamina (**3**), en presencia de tamiz molecular. La adición de la amina sobre la cetona se realiza a 0°C y posteriormente se deja agitar la reacción a temperatura ambiente. En este caso, se obtiene la correspondiente cetimina (**1**) con un rendimiento cuantitativo y con muy alto grado de pureza, por lo que se utiliza en la siguiente reacción sin necesidad de purificación previa (Esquema 3).



Esquema 3.

Una vez obtenida esta imina **1**, se preparó la Fendilina en su forma racémica, imprescindible para poder cuantificar mediante HPLC quiral el exceso enantiomérico (ee) de la Fendilina que obtendríamos posteriormente mediante la reacción de hidrosililación enantioselectiva de iminas. Para ello, se utilizó NaBH₄ como agente reductor, etanol como disolvente y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente (Esquema 4). Tras el tratamiento de la reacción con una disolución saturada de NaCl, la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ y se obtiene la Fendilina racémica con un elevado grado de pureza, por lo que no es necesario llevar a cabo la purificación del producto.



Esquema 4.

La Fendilina racémica obtenida fue separada en sus dos enantiómeros mediante HPLC, pudiendo determinar las condiciones idóneas (columna, flujo y eluyentes) para llevar a cabo esta separación, e identificando los tiempos de retención para cada enantiómero (Figura 6).

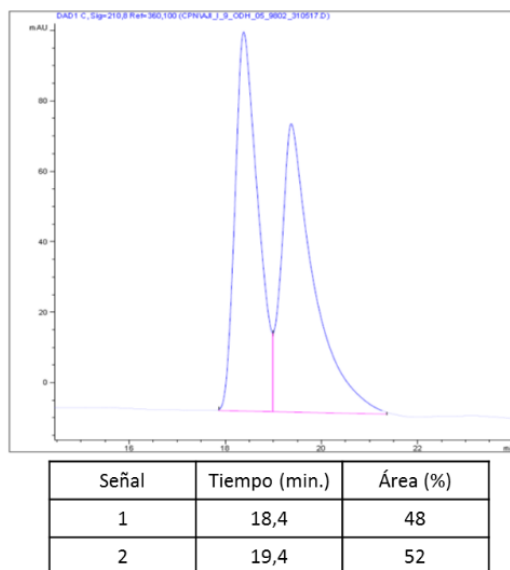
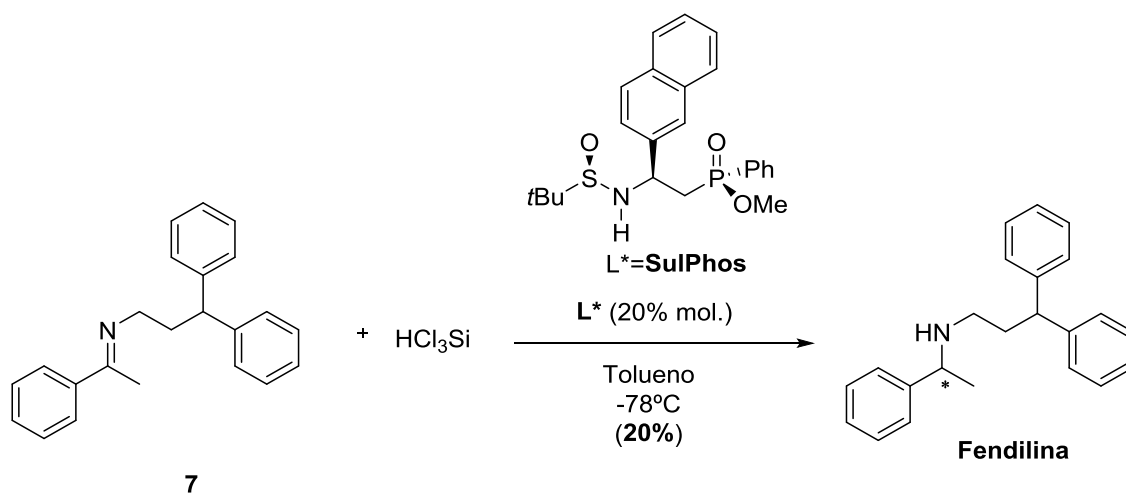


Figura 6. Espectro de HPLC para la separación de los enantiómeros de la Fendilina racémica. Columna ODH (23 °C); eluyente Hex/iPrOH98:02; flujo 0,5mL/min.

4.3.SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE LA (*R*)-FENDILINA.

Para la síntesis enantioselectiva de la Fendilina, se procede según las condiciones de reacción ya descritas por el GESA en la hidrosililación enantioselectiva de iminas, es decir, utilizando tolueno como disolvente y una temperatura de -78 °C, aunque para garantizar una mayor reactividad, decidimos comenzar nuestros ensayos utilizando un 20 mol% del organocatalizador SulPhos, en lugar del 10 mol% previamente descrito (Esquema 5).



Esquema 5.

Aunque el rendimiento químico de la reacción fue tan sólo del 30%, mediante HPLC quiral determinamos que la reacción había transcurrido con cierta enantioselectividad. En concreto, obtuvimos un 11% de un enantiómero frente a un 89% del otro (Figura 7). Comparando el valor del signo del poder rotario de nuestra Fendilina, que resultó ser positivo, con el descrito en la literatura (Vijay, 2015), determinamos que teníamos un exceso a favor de la Fendilina de configuración *R*.

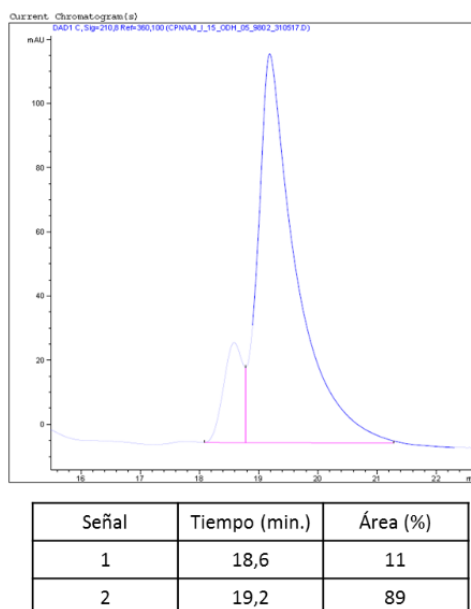


Figura 7. Espectro de HPLC para la separación de los enantiómeros de la Fendilina sintetizada mediante hidrosililación enantioselectiva de cetiminas. Columna ODH (23 °C); eluyente Hex/iPrOH 98:02; flujo 0,5mL/min.

De esta forma, hemos sintetizado la (*R*)-Fendilina con un ee del 78%, utilizando el ligando quiral mixto SO/PO bidentado SulPhos. En caso de querer obtener la (*S*)-Fendilina, únicamente tendríamos que sintetizar el correspondiente enantiómero del ligando SulPhos, partiendo para ello de la correspondiente (*S*)-*tert*-butilsulfinilimina comercial y, separando por cromatografía en columna el diastereoisómero deseado, de configuración (S_S, R_C, S_P).

El origen de la estereoselectividad observada puede justificarse en base a los dos estados de transición representados en la Figura 8, admitiendo que la coordinación tiene lugar entre el átomo de silicio y los oxígenos sulfinílico y fosfinílico del organocatalizador. En ambos estados de transición la formación de un puente de hidrógeno entre el hidrógeno de la sulfonamida y el nitrógeno de la imina facilitaría la aproximación de los reactivos.

Ambos son estados de transición rígidos y bien ordenados, pero el modo de coordinación propuesto presenta algunas diferencias significativas. En el estado de transición **ET1** el oxígeno sulfinílico se sitúa en posición apical y el fosfinílico en ecuatorial, mientras que el estado de transición **ET2** contempla la posibilidad de que ambos oxígenos se coordinen a través de sendas posiciones ecuatoriales. Al aproximarse la imina al silano, en ambos estados de transición el impedimento estérico del grupo *tert*-butilsulfinilo obliga a alejarse al grupo alquilo del nitrógeno de la imina y la aproximación del doble enlace imínico al silano coordinado, tiene lugar por la cara opuesta al anillo de naftaleno. Este anillo aromático, a su vez puede establecer una interacción de tipo π - π stacking con el fenilo del grupo fosfinato. En estas condiciones, la transferencia del hidrógeno al doble enlace tiene lugar por la cara *re* de la imina.

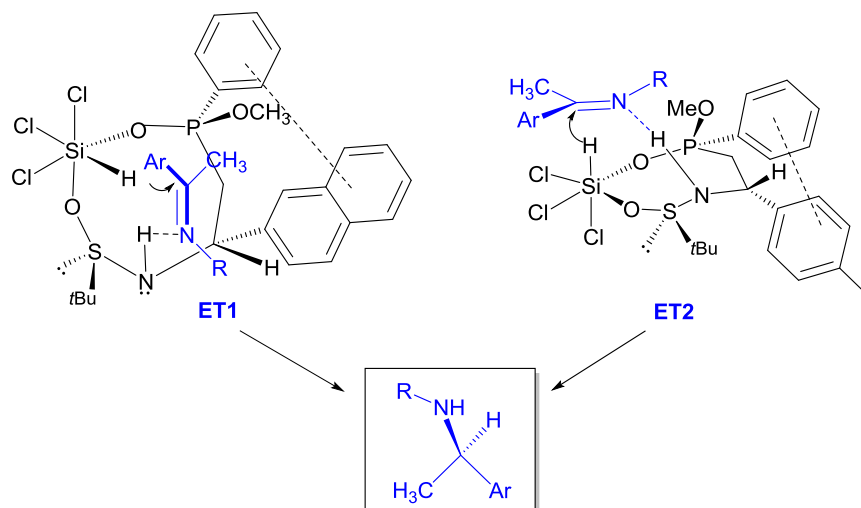


Figura 8. Los dos estados de transición en la reacción de hidrosilación de aril metil iminas con el organocatalizador SulPhos.

5. CONCLUSIONES.

- Se ha sintetizado el organocatalizador SulPhos, de manera eficaz y diastereoselectiva.
- Se ha sintetizado la Fendilina en serie racémica, a partir de la correspondiente cetimina, en un único paso de reacción.
- Se ha conseguido separar la Fendilina racémica en sus dos enantiómeros mediante HPLC quiral e identificar ambos enantiómeros.
- Se ha obtenido la (*R*)-Fendilina con un ee del 78% y con un rendimiento químico moderado, utilizando el organocatalizador SulPhos en la reacción de hidrosililación de la correspondiente cetimina precursora. Estos resultados deberán ser optimizados.
- Los resultados obtenidos abren la puerta a la utilización del ligando SulPhos para la síntesis estereoselectiva de otras *N*-alquil 1-aryl-1-etilaminas quirales de interés.

6. PARTE EXPERIMENTAL.

6.1. MÉTODOS GENERALES.

Todas las reacciones se han llevado a cabo 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 o ninhidrina.

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 disolventes en volumen-volumen.

Las rotaciones ópticas $[\alpha]_D^{20}$ 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 (Cen g/100 mL).

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Gallemkamp en tubos capilares abiertos.

Los excesos enantioméricos se han determinado mediante cromatografía líquida de alta resolución, en un aparato Agilent Technologie 1200 empleando la columna quiral Chiracel OD-H, el flujo (mL/min) y el eluyente que se indica en cada caso.

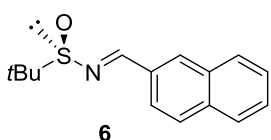
Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han realizado, en general a temperatura ambiente y en CDCl₃. Los desplazamientos químicos (en ppm) se han referido al disolvente utilizado.

Los espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN se han registrado en los aparatos Bruker AMX₅₀₀ y BrukerAdvance 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).

Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) fueron realizados por el servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Sevilla en un espectrómetro *Kratos MS-80-RFA* y en un espectrómetro de masas *Micromass* modelo *AutoSpec*.

6.2. SÍNTESIS DEL ORGANOCATALIZADOR SulPhos

(R)-N-[(2'-naftil)-metiliden] 2-metil-2-propanosulfonamida, 6



A una disolución de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 0,5M (9,90 mL, 4,95 mmol) y naftaldehído **5** (3,72 mmol, 581mg) en THF (1,6 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón se adiciona la (*R*)-*tert*-butanosulfonamida **4-R** (0,3 g, 2,47 mmol) en THF (1 mL). Una vez consumido el producto de partida, (48h) la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NaCl. La suspensión obtenida, se filtra sobre una placa de celita. El filtrado se lava con una disolución saturada de NaCl (40 mL), se extrae con AcOEt (4x 40 mL) y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, el crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (compactada y eluída con AcOEt/hexano, 1:6), obteniéndose la correspondiente sulfinilimina **6** como un sólido blanco (2.30 mmol, 0.63 g).

Rendimiento:93%.

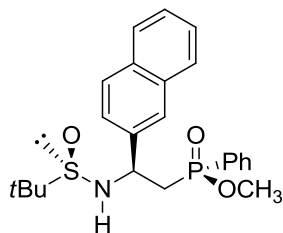
P.f:91-93°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -146.0 (c 1.0, CH_3Cl).

^1H -RMN: (500 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H, $J= 1.5$ y 8.5 Hz), 7.94 (d, 1H, $J= 7.9$ Hz), 7.88 (dd, 2H, $J= 12.2$ y 12.4 Hz), 7.61-7.52 (m, 2 H), 1.29 (s, 9H) ppm.

^{13}C -RMN:(125 MHz, CDCl_3) δ 162.8, 135.5, 133.1, 132.5, 131.9, 129.2, 128.9, 128.3, 128.1, 128, 127, 123.9, 57.8, 22.6 ppm.

2-(terc-butilsulfínido)-2-(2'-naftil)etil fenilfosfinato de metilo, (R_S, S_C, S_P) y (R_S, S_C, R_P).



Sobre una disolución de fenil metilfosfinato de metilo racémico *rac-7* (98 mg, 0.57 mmol) en THF (5 mL), a -78°C y bajo atmósfera de argón, se adiciona una disolución 1M de LHMDS en THF (1.73 mL, 1.73 mmol) y se agita durante 2 h a -78°C para generar el correspondiente anión. A continuación, se adiciona esta disolución, vía cánula, sobre una disolución de la (*R*)-*N*-sulfínilimina **6-R**, (150 mg, 0.57 mmol), en THF (5 mL), enfriado previamente a -78°C . Tras agitar durante 2 horas a -78°C , la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl , se extrae con AcOEt (5 x 40 mL) y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, se purifica el crudo que contiene los dos posibles diastereoisómeros, epímeros en el fósforo, en proporción 1:1 mediante cromatografía en columna eluyendo con AcOEt: CH_2Cl_2 1:1. De esta forma se obtiene 110 mg del diastereoisómero (R_S, S_C, S_P) y 120 mg del diastereoisómero (R_S, S_C, R_P), **SulPhos**, ambos como un sólido blanco, con un rendimiento global del 93%.

Diastereoisómero (R_S, S_C, R_P), SulPhos:

Rendimiento: 49%.

P.f.: 140-141 $^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20}$: -36.7 (c. 1.0, CHCl_3).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.74 (m, 3H), 7.71 (d, 1H, $J= 8.5$ Hz), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 4H), 7.31 (td, 2H, $J= 3.4$ y 7.7 Hz), 4.87 (m, 1H), 4.79 (d, 1H, $J= 3.4$ Hz), 3.56 (d, 3H, $J_{\text{HP}}= 11.2$ Hz), 2.94 (ddd, 1H, $J= 8.2, 15.1$ y 17.4 Hz), 2.45 (ddd, 1H, $J= 5.6, 11.2$ y 16.8 Hz), 1.22 (s, 9H) ppm.

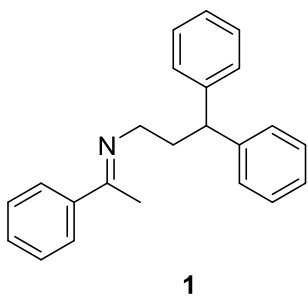
$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 137.8 (d, $J_{\text{CP}}= 9.9$ Hz), 133.1 (d, $J_{\text{CP}}= 4.5$ Hz), 132.3 (d, $J_{\text{CP}}= 2.5$ Hz), 131.5 (d, $J_{\text{CP}}= 10$ Hz), 129.60 (d, $J_{\text{CP}}= 126.3$ Hz), 128.6, 128.5, 128.5, 128.1, 127.5, 126.7, 126.2, 125.1, 56.2, 54.8, 51.1 (d, $J_{\text{CP}}= 6.4$ Hz), 36.9 (d, $J_{\text{CP}}= 98.4$ Hz), 22.5 ppm.

$^{31}\text{P-RMN}$ (202 MHz, CDCl_3) δ : +43.16 ppm.

EMAR: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{PS}$: 430.1606. Encontrado: 430.1616 ppm.

6.3. SÍNTESIS DE LA FENDILINA RACÉMICA.

N-[(3,3-difenilpropil)etilen]anilina, **1**



Sobre la *N*-(3,3-difenilpropil)amina **3** (33,28 mmol, 4,44 mL), bajo atmósfera de argón, en presencia de tamiz molecular 4 Å (2.5 g) y a 0°C, se adiciona acetofenona **2** (8,32 mmol, 0,97 mL) en ausencia de disolvente. La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente. Una vez consumido el producto de partida, la suspensión obtenida se filtra sobre celita con diclorometano (4x40 mL). Tras evaporar el disolvente a presión reducida se obtiene la imina **1** (8,30 mmol, 2,60 g) como un sólido blanco con un excelente grado de pureza, por lo que es utilizada en la siguiente reacción sin necesidad de purificar.

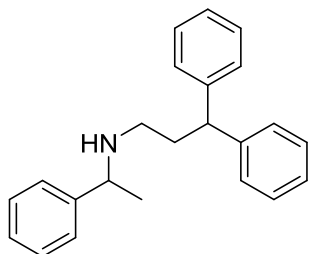
Rdto: cuantitativo.

¹H-RMN(500MHz, CDCl₃): δ 7.75-7.73 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 3H), 7.25-7.24 (m, 7H), 7.16-7.13 (m, 3H), 4.17 (t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 3.38 (t, *J*= 7.0 Hz, 2H), 2.50 (c, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 165.6, 145.3, 141.7, 129.7, 128.8, 128.5, 128.4, 126.9, 126.4, 50.6, 49.2, 36.9, 15.8 ppm.

EMAR: calculado para C₂₃H₂₃N [M+H]⁺: 314.4520, encontrado 314.1903 (-1.4169 ppm)

rac-N-(3,3-Difenilpropil)anilina, (*rac*-Fendilina)



Sobre una disolución de la imina **1**(100 mg, 0.32 mmol), en etanol absoluto (5 mL), se adiciona NaBH₄ (12,07 mg, 0,32 mmol). Una vez consumido el producto de partida, se adiciona acetona (5 mL) y se evapora el disolvente a presión reducida. Sobre el residuo obtenido se adiciona una disolución saturada de NaCl (50 mL). La Fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3x 30 mL) y la fase orgánica se lava con una disolución de NaCl saturada (50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora a presión

reducida. Se obtiene la Fendilina racémica (0,31 mmol, 98 mg) como un líquido de color amarillo en un alto grado de pureza.

Rendimiento: 97%.

¹H-RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.15 (m, 15H), 4.00 (t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 3.71 (c, *J*= 6.5 Hz, 1H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 2H), 1.33 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H) ppm.

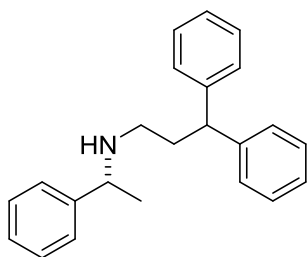
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 145.3, 145.0, 128.7 (2), 128.2, 128.1, 127.2, 126.9, 126.4, 58.5, 49.3, 46.3, 36.2, 24.4 ppm.

EMAR: calculado para C₂₃H₂₅N [M+H]⁺: 316.468, encontrado 316.2060 (-1.2312 ppm)

HPLC: Columna ODH (23 °C); eluyente Hex/iPrOH 98:02; flujo 0,5mL/min. Tiempo de retención: t_R= 18.4 min. (isómero *S*), t_R= 19.4 min. (isómero *R*).

6.4. SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE LA (*R*)-FENDILINA

(*R*)-*N*-(3,3-Difenilpropil)anilina, (*R*)-Fendilina



Sobre una disolución de la imina **7** (50 mg, 0.16 mmol, el ligando Sulphos (14 mg, 0,032 mmol, 0,2 equivalentes) y 2,6-lutidina (0,048 mmol, 5,59 μL), en tolueno seco, bajo atmósfera de argón y a -78° C se adiciona triclorosilano (0,32 mmol, 30 μL,). Tras 48h en agitación a -78°C, la reacción se neutraliza con una disolución saturada de NaHCO₃ (40 mL). La fase orgánica se extrae con CH₂Cl₂ (6x30 mL) y posteriormente, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (6x30 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como mezcla de disolventes AcOEt/Hex en proporción 1:2, obteniéndose la (*R*)-**Fendilina** (15,8 mg, 0,05 mmol) como un líquido amarillo con iguales características espectroscópicas que el correspondiente racémico.

Rendimiento:30%

Parte Experimental

ee: 78%.

EMAR: calculado para $C_{23}H_{25}N$ $[M+H]^+$: 316.468, encontrado 316.2060 (-0.9085 ppm)

HPLC:Columna ODH (23 °C); eluyente Hex/iPrOH98:02; flujo 0,5mL/min.
Tiempo de retención: t_R = 18.6 min. (isómero *S*), t_R = 19.2 min. (isómero *R*).

$[\alpha]_D^{20}$: +14.2 (c0.4, $CHCl_3$)

7. BIBLIOGRAFÍA

Arava VR, Gorentla L, Dubey PK. A simple and highly efficient enantioselective synthesis of (S)-rivastigmine. *Int. J. Org. Chem.* 2011; 1(2): 26-32.

Arava, VR, Gorentla L, Dubey PK. A novel Asymmetric synthesis of cinacalcet hydrochloride. *Beilstein J. Org. Chem.* 2012; 8: 1366-1373.

Bayer R, Mannhold R. Fendiline: A review of its basic pharmacological and clinical properties. *Pharmatherapeutica* 1987; 5(2): 103–136.

Benaglia M, Guizzetti S, Pignataro L. Stereoselective reactions involving hypervalent silicate complexes. *Coor. Chem. Rev.* 2008; 252(5-7): 492-512.

Carey F. *Química Orgánica*. 6ª Edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2006. 287-329.

Cassiano NM. *Alkaloids: Properties, Applications and Pharmacological Effect*. Nova Science Pub. Inc. New York. 2010.

Chelouan A, Recio R, Lorenzo-Borrego G, Álvarez E, Khiar N, Fernández I. SulfinamidePhosphinates as Chiral Catalysts for the Enantioselective Organocatalytic Reduction of Imines. *Organic Letters* 2016; 18(13): 3258-3261

Clifton JE et al. Arylethanolamines derived from salicylamide with alfa and beta-adrenoceptor blocking activities. Preparation of labetalol its enantiomers and related salicylamides. *Med. Chem.* 1982; 25(6): 670-679.

Constable DJC et al. Key green chemistry research areas- a perspective from pharmaceutical manufacturers. *Green Chem.* 2007; 9(5): 411-420.

Cunningham JJ, Orr E, Lothian BC, Morgen J, Brebner K. Effects of fendiline on cocaine-seeking behavior in the rat. *Psychopharmacology.* 2015; 232(24): 4401-4410.

Dalko PI, Moisan L. Enantioselective organocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 2001; 40(20): 3726-3748.

Fernández I, Valdivia VE, Khiar N. N-isopropylsulfinylimines as useful intermediates in the synthesis of chiral amines: expeditive asymmetric synthesis of the calcimimetic (+)-NPS R-568. *J. Org. Chem.* 2008; 73(2): 745-748.

Hanessian S. *Total Synthesis of Natural Products: the Chiron Approach*. Pergamon Press. New York. 1983.

Hoveyda A, Evans DA, Fu G. Substrate- directable chemical reactions. *Chem. Rev.* 1993; 93(4): 1307-1370.

Hudlicky T. *Organic Synthesis: Theory and Applications*. London: Ed. JAI Press. 1993.

Huerta FF, Minidisi ABE, Baeckvall JE. Racemization in asymmetric synthesis. Dynamic kinetic resolution and related processes in enzyme and metal catalysis. *Chemical Society Review* 2001; 30(6): 321-331.

Jones S, Warner CJ. Trichlorosilane mediated asymmetric reductions of the C=N bond. *Org. Biomol. Chem.* 2012; 10(22): 2189-2200.

Movassaghi M, Jacobsen EN. The simplest "enzyme". *Science.* 2002; 298(5600): 1904-1905.

Nugent T, El-Shazly M. Chiral amine synthesis. Recent Developments and trends for enamide reduction, reductive amination, and imine reduction. *Adv. Synth. Catal.* 2010; 352(5): 753-819.

Nugent T, Sons J. *Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications*. Bremen. Wiley-VCH. 2010.

Reimao JQ, Mesquita JT, Ferreira DD, Tempone AG. Investigation of calcium channel blockers as antiprotozoal agents and their interference in the metabolism of *Leishmania L. infantum*. *Evid Bases Complement Alternant Med.* 2016; 2016: 1-9.

Renfrey S, Featherstone J. Structural proteomics. Market indicators. *Nat Rev Drug Discov.* 2002; 1(3): 175-176

- Roszkowski P, Czarnocki Z. Selected recent developments in the enantioselective reduction of imines by asymmetric transfer hydrogenation. *Mini-Rev. Org. Chem.* 2007; 4(3): 190-200.
- Seyden-Penne J. *Chiral auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*. New York. Wiley. 1995.
- Stinson SC. Chiral drugs: 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.
- Tang W, Zhang X. New chiral phosphorus ligands for enantioselective hydrogenation. *Chem. Rev.* 2003; 103(8): 3029-3070.
- Taylor MS, Jacobsen EN. Asymmetric catalysis by chiral hydrogen-bond donors. *Angew.Chem. Int. Ed.* 2006; 45(10): 1520-1543.
- Thall E. When drug molecules look in the mirror. *Journal of Chemical Education*, 1996; 73(6): 481-484.
- Tucker GT. Chiral switches. *Lancet.* 2000; 355(9209): 1085-1087.
- Van der Hoeven D, Cho KJ, Ma X, Chigurupati S, Parton RG, Hancock JF. Fendiline inhibits K-Ras plasma membrane localization and blocks K-Ras signal transmission. *Mol Cell Biol.* 2013; 33(2): 237-251.
- Vijay N, Kaib P, Leutzsch M, List B. Disulfonimide_catalyse Asymmetric Reduction of N-Alkyl Imines. *Angew. Chem. Int.* 2015; 54(40): 11852-11856.
- Voight RM, Riddle JL, Napier TC. Effect of fendiline on the maintenance and expression of methamphetamine-induced conditioned place preference in Sprague-Dawley rats. *Psychopharmacology.* 2014; 231(9): 2019-2029.
- Wilkinson, J et al. 2'-Hydroxy-fendiline analogues as potent relaxers of isolated arteries. *Eur. J. Pharmacol.* 2007; 561(1-3): 160-163.
- Woods N, Trevino J, Coppola D, Chellappan S, Yang S, Padmanabhan J. Fendiline inhibits proliferation and invasion of pancreatic cancer cells by interfering with

Bibliografia

ADAM10 activation and beta-catenin signaling. *Oncotarget*. 2015; 6(34): 35931-35948

Zhang W, Chi Y, Zhang X. Developing Chiral Ligands for Asymmetric Hydrogenation. *Acc. Chem. Res.* 2007, 40(12): 1278-1290.