

# Seudoefedrina como Auxiliar Quiral en el Desarrollo de Nuevos Métodos en Síntesis Asimétrica

"Te contaré todas mis ideas sobre la casa del espejo. Primero, ahí está el cuarto que se ve al otro lado del espejo y que es completamente igual a nuestro salón, sólo que con todas las cosas dispuestas a la inversa..." *Alicia a través del espejo*, Lewis Carroll

## 1. LA QUIRALIDAD EN LA VIDA

La disimetría es una de las características más significativas de la vida sobre la tierra. Es conocido que las biomoléculas son todas de una mano, es decir, homocirales, pero ¿qué determina el que sean zurdas o diestras?. Una de los grandes incógnitas en biofísica es la cuestión de por qué la vida sobre la tierra esta basada en L-aminoácidos y D-azúcares, ¿por qué no una "vida especular" basada en D-aminoácidos y L-azúcares?.

Sea cual sea el origen de la homociralidad la naturaleza es quiral y los sistemas vivos discernen entre uno y otro enantiómero. De tal manera que sólo tiene actividad biológica el isómero que se acopla perfectamente con el receptor, como una mano en un guante o como una llave en su cerradura. Así, los enzimas, son capaces de distinguir entre las formas enantioméricas del sustrato con el que actúan, de manera que el enzima solamente transforma una de las formas del sustrato.

Lo mismo ocurre con las proteínas que actúan como receptores químicos, como es el caso de los receptores sensoriales. Es conocido que nuestro sentido del gusto y del olfato es enantioselectivo, es decir podemos diferenciar algunos enantiómeros de manera intuitiva.<sup>1</sup> En la naturaleza encontramos numerosos ejemplos que corroboran este hecho, como el *limoneno* que tiene aroma a limón cuando su configuración es *S*, mientras que su imagen especular, el *R-limoneno*, tiene aroma a naranja. La razón de este hecho hay que buscarla en que los receptores nasales están formados por moléculas quirales que reconocen selectivamente a los distintos enantiómeros. Algo similar ocurre en el caso de la *carvona*, que tiene aroma a menta o a alcaravea según



Jose L. Vicario



Dolores Badía



Luisa Carrillo

Departamento de Química Orgánica II.  
Facultad de Ciencia y Tecnología.  
Universidad del País Vasco/Euskal  
Herriko Unibertsitatea,  
Apdo 644, 48080 Bilbao

se trate de un enantiómero u otro (**figura 1.1**).<sup>2</sup> Este reconocimiento sensorial se manifiesta igualmente en los aminoácidos donde los de configuración L no tienen sabor o son poco dulces o amargos, mientras que sus enantiómeros, los aminoácidos no naturales (serie D) tienen sabor muy dulce.<sup>3</sup>

Cabe destacar también que los insectos emplean mensajeros químicos quirales (feromonas) como atrayentes sexuales, siendo normalmente bioactivo uno de los enantiómeros mientras que el otro es inactivo o incluso inhibitorio.<sup>4</sup> Así, uno de los enantiómeros de la feromona *olean* (**figura 1.1**) atrae a

los insectos macho mientras que su imagen especular actúa sobre las hembras de la misma especie.<sup>5</sup>

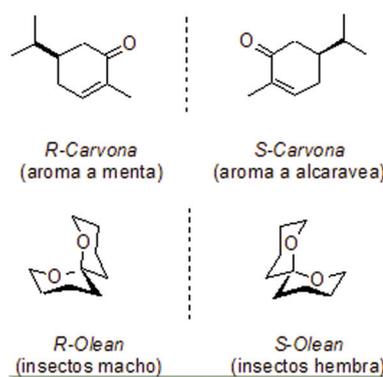


Figura 1

La biología es, por tanto, muy sensible a la quiralidad y la actividad de los fármacos depende también de cual sea el enantiómero empleado. A menudo los enantiómeros muestran actividad diferente en respuesta a los sistemas biológicos, pudiendo ser únicamente activo uno de ellos, mientras que el otro puede ser inactivo e incluso puede ejercer efectos secundarios negativos en el organismo o inhibir la acción del enantiómero activo.<sup>6</sup>

Se conocen fármacos quirales que se emplean desde hace muchos años para el tratamiento de algunas enfermedades. Tal es el caso de la L-dopa (levodopa), usada en el tratamiento del Parkinson, que es sólo efec-

tiva en su forma L y que desde que se empezara a utilizar en el año 1970, sigue siendo el mejor tratamiento que existe para esta enfermedad.<sup>7</sup>

Un ejemplo que contribuyó históricamente a poner de relieve la importancia de trabajar con formas enantioméricamente puras fue el de la *talidomida*, originalmente comercializada en su forma racémica por la compañía alemana Chemie Grunenthal en los años 50 como una alternativa a los sedantes barbitúricos e indicado para aliviar las molestias asociadas al embarazo. En el año 1961 se descubrió la conexión entre talidomida y las deformaciones natales en los fetos de las mujeres tratadas con dicho fármaco. Años más tarde se comprobó que es la (*R*)-*talidomida* la que posee propiedades analgésicas importantes, mientras que su enantiómero, además de no presentar dicha actividad, es teratogénico e induce malformaciones genéticas o muerte fetal. De todas formas el empleo de (*R*)-*talidomida* en este campo ha sido totalmente relegado al demostrarse que tiene lugar la racemización del producto a pH fisiológico.<sup>8</sup> No obstante, hoy en día, se sigue empleando para el tratamiento del eritema leproso nudoso y otras enfermedades dermatológicas<sup>9</sup> y como medicamento en terapias compasivas en algunas enfermedades como el SIDA.<sup>10</sup>

Después de lo ocurrido con la *talidomida*, la regulación de la venta de fármacos sintéticos se hizo más severa. Hoy en día, para la comercialización de una mezcla racémica, la actividad biológica y la toxicidad de cada enantiómero debe ser evaluada y su comercialización se autoriza sólo en el caso de que ambos enantiómeros tengan actividad similar o que el enantiómero no activo esté exento de efectos secundarios dañinos. No es de extrañar, por ello, el auge que ha experimentado en los últimos años la síntesis de fármacos enantioméricamente enriquecidos. La importancia es tal que en el año 2001 se vendieron 410.000 millones de dólares USA en fármacos, de los cuales 147.000 millones (36%) correspondieron a fármacos quirales.<sup>11</sup>

## 2. IMPORTANCIA DEL CONTROL ESTEREOQUÍMICO

Como un ejemplo de la importancia de llevar a cabo síntesis estereocontroladas citaremos el (-)-*carbovir*, un inhibidor potente de la transcriptasa reversa del VIH, cuyo enantiómero presenta una actividad antivírica insignificante.<sup>12</sup> Algo similar ocurre en el caso del anti-depresivo escitalopram (*S*-*citalopram*), que ha sido recientemente comercializado en Estados Unidos. Este fármaco, que es el eutómero del *citalopram*, es 30 veces más activo que el enantiómero *R*.<sup>13</sup> (Figura 1.2)

Incluso en el caso de poder disponer de drogas en forma enantioméricamente activa desde fuentes naturales, el desarrollo de métodos sintéticos para su obtención sigue siendo de gran interés. Un ejemplo es el *Taxol*, una sustancia aislada originalmente del árbol del tejo del Pacífico hace más de dos décadas y en cuyos ensayos farmacológicos mostró una alta actividad anti-

cancerígena. La escasez de esta importante sustancia en la fuente natural así como el impacto ecológico que suponía su extracción, se necesita un árbol de 100 años para disponer de una única dosis de *taxol*, llevó a la búsqueda de fuentes alternativas incluyendo la semi-síntesis y la síntesis total de esta molécula estructuralmente compleja. Las primeras síntesis completas del *taxol* se desarrollaron de forma independiente en 1994, por dos grupos de investigación, el del Prof. Nicolau<sup>14</sup> y el del Prof. Holton.<sup>15</sup> Además, se prepararon derivados sintéticos del producto natural que mejoran su solubilidad facilitando, por tanto, su forma de administración y que muestran menor toxicidad y mayor efectividad.

Los requerimientos para la obtención de productos homoquirales en general deben implicar alta diastereoselectividad, alto rendimiento y productividad, economía de átomos, consumo bajo de energía y mínimo impacto ambiental.<sup>16</sup> Tres son las metodologías básicas para la producción de compuestos homoquirales (esquema 1.1):<sup>17</sup>

→ Resolución de mezclas racémicas. Este método, el más simple, tiene el inconveniente de la pérdida del 50% de la muestra, si no hay posibilidad de racemizar el enantiómero no útil.

→ El empleo de "chiral pools" como materiales de partida. Si bien existen una gran variedad de sustancias disponibles en el mercado, la necesidad de disponer de grandes cantidades hace que esta metodología, muchas veces, no sea adecuada.

→ La síntesis asimétrica. Esta opción es quizás la más ampliamente empleada tanto a nivel de investigación básica como aplicada.

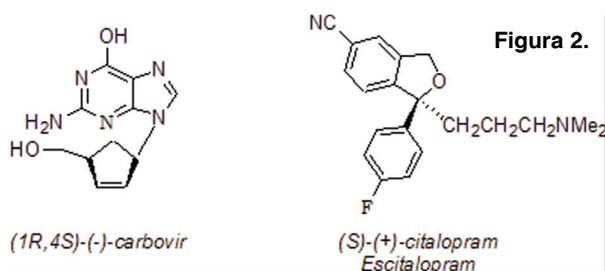
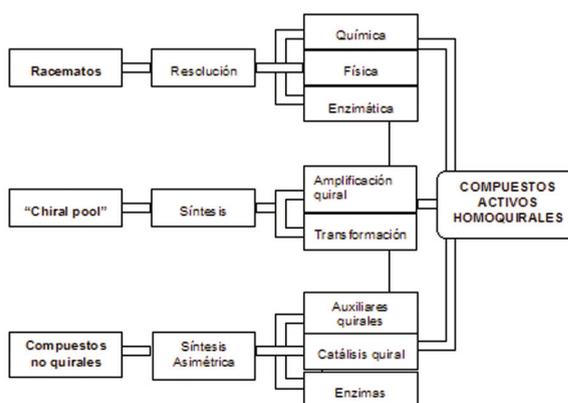


Figura 2.



Esquema 1: Métodos para producir compuestos homoquirales.

### 3. SÍNTESIS ASIMÉTRICA

Se entiende como síntesis asimétrica la obtención de sustancias quirales a partir de sustratos no quirales. La información quiral necesaria puede proceder del uso de auxiliares o catalizadores quirales no naturales como del uso de sustancias de origen natural como enzimas u otras moléculas orgánicas pequeñas, generalmente derivados de  $\alpha$ -aminoácidos, que además de catalizar la reacción proporcionan el conveniente ambiente quiral para que el proceso transcurra de forma estereocontrolada.

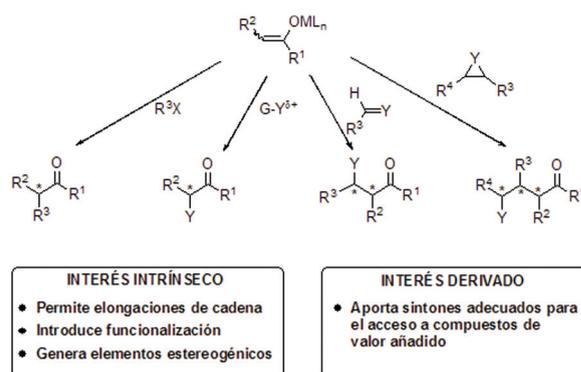
Las metodologías que usan auxiliares quirales para promover el control estereoquímico en un proceso se basan en la unión covalente, previa a la transformación, del sustrato aquiral al auxiliar de manera que se ejerza una inducción asimétrica en la formación de nuevos centros estereogénicos y, en consecuencia, un gobierno en la estereoquímica de dichos centros. Una vez ejercida esta acción el auxiliar ha de ser eliminado del producto de reacción y, por tanto, recuperado. Es conveniente que el auxiliar quiral este disponible a un precio económico en el mercado en ambas formas enantioméricas para permitir la obtención del producto final en cualquiera de sus configuraciones.

El empleo de auxiliares quirales en síntesis asimétrica tiene sus ventajas y sus inconvenientes. Así, una desventaja obvia es la de precisar de dos pasos sintéticos adicionales, uno para unir el auxiliar quiral al precursor y otro para retirarlo posteriormente del producto final. Otro problema adicional, especialmente relevante cuando se quiere llevar a cabo una reacción a gran escala, es la necesidad de emplear sustancias quirales enantiopuras en cantidades estequiométricas, si bien este inconveniente puede paliarse en gran medida si se diseñan procesos eficaces para su reciclado. Ahora bien, el uso de auxiliares tiene ventajas evidentes en otros aspectos. Por un lado, la presencia del auxiliar supone que el diastereoisómero minoritario puede ser eliminado con relativa facilidad del crudo obtenido tras la reacción mediante alguno de los métodos habituales de purificación. Por otro lado, las reacciones llevadas a cabo mediante el empleo de auxiliares quirales son menos sensibles a la variabilidad en la estructura de los reactivos empleados y por ello presentan un grado de generalización mayor que aquellas en las que se hace uso de catalizadores.

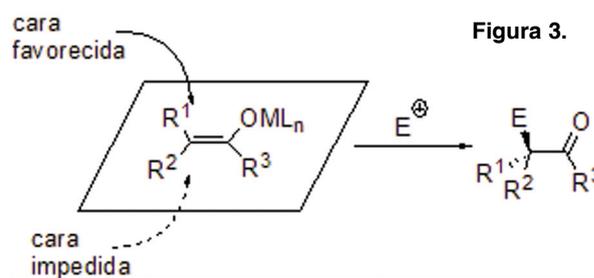
### 4. ENOLATOS COMO NUCLEÓFILOS QUIRALES

Una de las metodologías más empleadas en síntesis asimétrica pasa por el empleo de nucleófilos quirales con estructura de tipo enolato, cuya reacción con electrófilos de distintas características, además de formar un nuevo enlace, permite introducir distintas funcionalidades en el compuesto final, a la vez que se generan uno o más centros estereogénicos (**esquema 2**).

Para que esta metodología pueda ser aplicada con

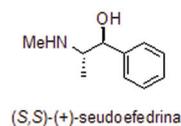


**Esquema 2:** Interés de la  $A_E$  sobre enolatos



éxito, durante la reacción se ha de favorecer el ataque del electrófilo de manera preferente por una de las dos caras proquirales del enolato (figura 3). Esta diastereoselectividad facial puede lograrse mediante el empleo de un auxiliar quiral que defina perfectamente la geometría del enolato de tal manera que quede bloqueada una de sus caras enantiotópicas impidiendo, por tanto, el acceso del electrófilo por dicha cara. El auxiliar quiral en estos procesos se incorpora al compuesto carbonílico de partida mediante uniones tipo éster o amida, lo que permite su fácil eliminación del producto de reacción mediante sencillos procesos de hidrólisis.

En nuestro Grupo de Investigación hemos venido trabajando en los últimos años en el desarrollo de nuevos métodos en síntesis asimétrica empleando  $\beta$ -aminoalcoholes quirales como auxiliares. Mas concretamente, nos hemos centrado en el uso del aminoalcohol seudoefedrina, dado que es un compuesto relativamente barato, disponible comercialmente en ambas formas enantioméricas y que ha mostrado ser un excelente elemento controlador de la estereoquímica de algunas reacciones en las que intervienen enolatos.<sup>19</sup> Este aminoalcohol se une al precursor carbonílico a través del átomo de nitrógeno mediante un enlace de tipo amida, que permite llevar a cabo la formación del correspondiente enolato, que reacciona de manera estereocontrolada con el electrófilo deseado. Una ventaja importante de la agrupación tipo amida de seudoefedrina es su gran versatilidad sintética, permitiendo su conversión en una amplia gama de compuestos quirales enantioméricamente puros de alto valor añadido, tal y como se mostrará a continuación. Más recientemente hemos ampliado el uso de este mismo compuesto como auxiliar quiral en reacciones de adición conjugada asimétrica.



- Habilidad probada como auxiliar en reacciones en que intervienen enolatos
- Estabilidad de los enolatos derivados de amidas de seudefedrina
- Marcado carácter nucleófilo con respecto a otros enolatos
- Retirada sencilla del producto
- Reciclable
- Disponibilidad comercial. Producto económico

Esquema 3: Cualidades de (S,S)-(+)-seudefedrina como auxiliar quiral

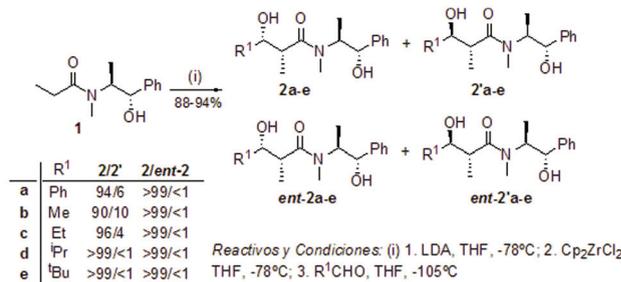
## 5. NUESTRAS INVESTIGACIONES

### 5.1 Reacción aldólica asimétrica.

La reacción aldólica es una de las herramientas más empleadas en síntesis orgánica.<sup>20</sup> En esta transformación no sólo se genera un nuevo enlace C-C, sino que además, el producto final (aldol) está funcionalizado debido a la presencia de un sustituyente hidroxilo en el carbono en  $\beta$ . Sin embargo, quizás la característica más interesante es la posibilidad de generar de manera simultánea dos nuevos centros estereogénicos adyacentes, siempre y cuando se proporcionen las condiciones adecuadas que permitan el control estereoquímico en su formación.

En nuestro caso, la propionamida de (S,S)-(+)-seudefedrina **1**, sometida a desprotonación con dos equivalentes de LDA, seguida de reacción con benzaldehído, proporcionó la mezcla de aldoles diastereoméricos **2a** y **2'a**, en una proporción de 65:35, sin observar la presencia de ninguno de los otros posibles diastereoisómeros **ent-2a** y **ent-2'a** (ver **esquema 1**).<sup>21</sup> Esto indica que la selectividad facial es muy elevada, si bien debe todavía mejorarse la selectividad simple, es decir la relación entre los isómeros *sin 2* y *anti 2'*.

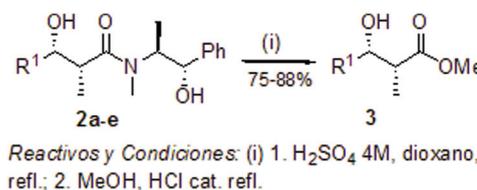
Para ello se modificó la naturaleza del contraión metálico del enolato con el fin de aproximar a las especies reaccionantes en el estado de transición. Así, es conocido que el estado de transición aceptado para las reacciones aldólicas en las que el contraión metálico del enolato tiene un cierto carácter coordinante, es el propuesto inicialmente por Zimmerman y Traxler.<sup>22</sup> En dicho modelo se supone que la reacción transcurre a través de una serie de estados de transición cíclicos de seis miembros en los que el metal se encuentra unido al oxígeno del enolato y coordinado con el oxígeno del aldehído. En el caso de que en el curso de la reacción sólo gobiernen factores de tipo estérico, dichos estados de transición tenderán a adoptar una conformación de tipo silla. Una mayor aproximación de las especies reaccionantes es de prever que haga que la reacción transcurra a través de aquellos estados de transición en los que se minimizan las interacciones 1,3-diaxiales. Esta aproximación la puede provocar el contraión del enolato. De hecho, empleando el correspondiente enolato de circonio (obtenido por transmetalación del enolato de litio formado en primera instancia con  $Cp_2ZrCl_2$ ),



Esquema 4.

se logró que la proporción **2a/2'a** llegara hasta 94/6, condiciones que se aplicaron posteriormente a otros aldehídos, con resultados excelentes (**esquema 4**).

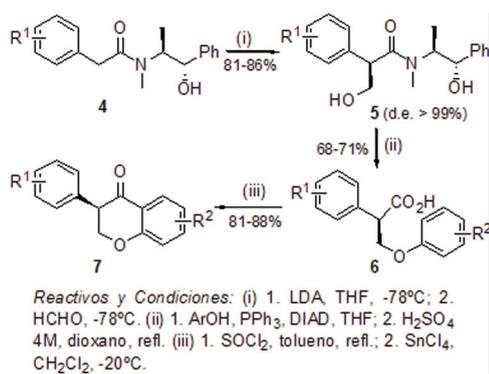
Estos aductos **2a-e** obtenidos de manera tan eficaz no resultan ser por sí mismos compuestos de interés, a menos que se demuestre que pueden ser convertidos fácilmente en otro tipo de derivados. Es en este punto donde la funcionalidad tipo amida de seudefedrina emerge como una función extremadamente versátil en cuanto a su aplicabilidad sintética. Así, la hidrólisis ácida seguida de esterificación de estos aductos **2a-e** rindió limpiamente los correspondientes ésteres metílicos **3** (**esquema 5**), con excelentes rendimientos y como un único isómero detectable tras análisis por HPLC en fase estacionaria quiral. Esto demuestra que el proceso cursa sin racemización en ninguno de los estereocentros existentes en los precursores **2a-e**.



Esquema 5.

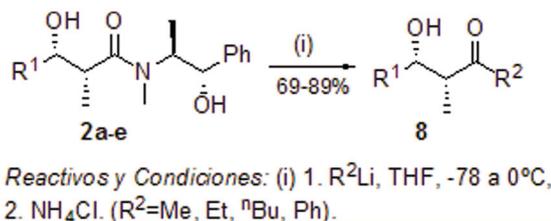
Una característica a destacar en este punto es la facilidad con que el auxiliar quiral, la (S,S)-(+)-seudefedrina puede recuperarse y por tanto ser reciclado para usos posteriores. Así, tras el paso de hidrólisis, un sencillo proceso de extracción ácido-base seguido de cristalización, proporciona el auxiliar con un rendimiento aproximado del 85%. Teniendo en cuenta este hecho y que, como hemos comentado, la (S,S)-(+)-seudefedrina tiene un precio asequible se puede llevar a cabo estas reacciones a escala multigramo sin que el proceso sea económicamente prohibitivo. Una demostración del potencial de esta metodología en síntesis total se ha traducido en el primer ejemplo de síntesis asimétrica de las isoflavanonas **7** (**esquema 6**),<sup>23</sup> un grupo de productos naturales con importante actividad antifúngica y antibacteriana que también se comportan como potentes fitoalexinas.

Pero quizás uno de los aspectos más interesantes concernientes a la reactividad de las amidas de seudefedrina es su comportamiento frente a reactivos organolíticos. El tratamiento de los aductos **2a-e** con 3.5



Esquema 6.

eq. de un reactivo organolítico supone la adición selectiva al grupo carbonilo, para proporcionar la correspondiente cetona **8** tras elaboración acuosa ácida de la reacción (esquema 7).<sup>21</sup> Este proceso es extremadamente rápido (apenas 10-15 min.) y limpio, cursa sin sobreadición al grupo carbonilo, que proporcionaría el correspondiente alcohol terciario y, además, no se observa la formación de subproductos de eliminación ni de epimerización en el carbono en  $\alpha$  al grupo carbonilo, a pesar de las condiciones extremadamente básicas empleadas. Este comportamiento, y el observado en otros ejemplos en nuestro laboratorio, nos permite comparar, en muchos casos ventajosamente, las amidas de pseudoefedrina con las conocidas amidas de Weinreb, en lo que respecta a la capacidad para proporcionar cetonas mediante adición de reactivos organometálicos.

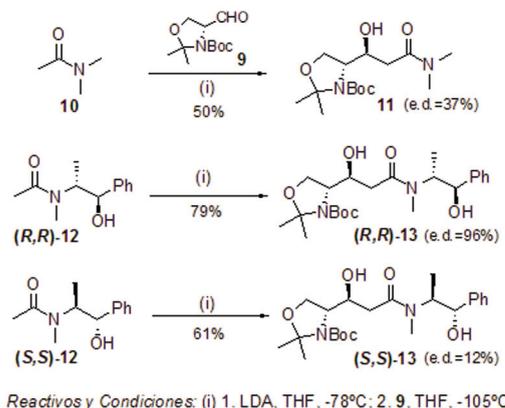


Esquema 7.

En un intento de establecer la aplicabilidad real de esta metodología optimizada por nosotros para llevar a cabo reacciones aldólicas asimétricas, nos propusimos estudiar uno de los casos más complicados dentro de esta transformación, como es la reacción con enolatos no sustituidos (enolatos de tipo acetato). El control estereoquímico en esta reacción es especialmente difícil y, de hecho, auxiliares quirales empleados como herramienta estándar en síntesis orgánica como por ejemplo las oxazolidinonas de Evans, que tan buenos resultados dan en reacciones aldólicas en general, fracasan cuando se enfrentan a enolatos de este tipo.<sup>24</sup> Desafortunadamente, tampoco en nuestro caso hemos logrado diastereoselectividades aceptables, a pesar de haber llevado a cabo un extensivo estudio en aras de optimizar todas las variables experimentales que intervienen en el proceso (disolvente, temperatura, naturaleza del ión metálico del enolato, etc.).<sup>25</sup>

Sin embargo, continuando dentro del caso particular de

la reacción aldólica de tipo acetato, cuando la reacción se lleva a cabo empleando un aldehído quiral como **9** (esquema 8), este auxiliar sí que demuestra ser un excelente elemento controlador de la estereoquímica de la reacción, permitiendo obtener aldoles diastereoméricamente puros.<sup>26</sup> En este caso, estamos ante un proceso de doble inducción asimétrica, donde se demuestra que la información quiral presente en el aldehído no es suficiente como para que la adición con un enolato aquiral (el derivado de la *N,N*-dimetilacetamida **10**) tenga lugar con buena diastereoselectividad (esquema 8), mientras que empleando un enolato quiral derivado de una acetamida de pseudoefedrina se obtienen diastereoselectividades excelentes, siempre que se elijan cuidadosamente la combinación adecuada de reactivos que forman la pareja *matched*, en este caso, la acetamida de (*R,R*)-(-)-pseudoefedrina (**R,R**-**12**) y el aldehído quiral **9** en configuración *R*. Como puede verse en el esquema, la combinación errónea de reactivos (acetamida de (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina (**S,S**-**12**) y el aldehído quiral **9**) supone un descenso drástico en la diastereoselectividad del proceso. Hay que mencionar también en este punto que el curso estereoquímico de la reacción está dominado en este caso por la información quiral presente en el aldehído, ya que la configuración del nuevo centro estereogénico generado en la adición es la misma (*S*), independientemente de la acetamida (**S,S**-**12** o **R,R**-**12**) empleada.



Esquema 8.

La manipulación del aducto (**R,R**-**13**) de manera análoga a lo efectuado con los aldoles **2a-e** nos ha permitido acceder de manera muy eficaz a compuestos enantioméricamente puros con estructura de  $\gamma$ -amino- $\beta$ ,  $\delta$ -dihidroxiácido, -éster y -cetona mediante la secuencia hidrólisis/esterificación o mediante la adición de reactivos organolíticos sobre la función amida respectivamente.

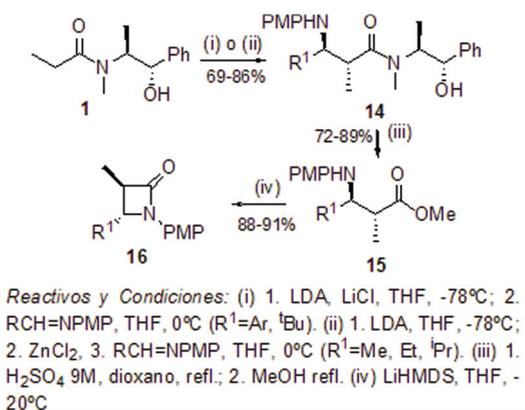
## 5.2 Reacción de Mannich asimétrica.

La reacción de Mannich puede considerarse como la análoga nitrogenada de la reacción aldólica, donde un nucleófilo de tipo enolato o análogo se adiciona sobre un compuesto azometínico para proporcionar un aducto de estructura  $\beta$ -amino carbonílica.<sup>27</sup> A pesar de todo,

esta reacción presenta una dificultad adicional con respecto de la reacción aldólica, desde el momento en que los compuestos azometínicos empleados (típicamente iminas) son electrófilos mucho más pobres que los aldehídos, con lo que la adición es sensiblemente más lenta, lo que conduce a que puedan tener lugar otras reacciones secundarias. Este problema es aun mayor en el caso de las iminas enolizables, las cuales muestran una mayor tendencia a sufrir procesos de desprotonación frente al deseado proceso de adición.

En nuestro caso, la propionamida de pseudoefedrina **1** reaccionó eficazmente con varias iminas no enolizables, en tiempos de reacción aceptables (5-6h.), proporcionando los aductos correspondientes **14** con buenos rendimientos y como un único diastereoisómero detectable de los cuatro posibles podrían generarse en la reacción (**esquema 9**).<sup>28</sup> En este caso, el producto obtenido presenta una configuración relativa *anti* entre los dos nuevos centros estereogénicos generados en el proceso de adición. Hay que destacar en este punto que la reacción se llevó a cabo en presencia de 5 eq. de LiCl, ya que, en ausencia de este aditivo, la reacción tenía lugar de manera mucho más lenta, y por tanto con peores rendimientos, aunque igualmente con completa diastereoselectividad.<sup>29</sup>

Sin embargo, estas mismas condiciones aplicadas a iminas enolizables no proporcionaron en ningún caso el producto de adición esperado, lo que nos impulsó a buscar formas de operar alternativas que permitieran generalizar esta metodología a este tipo de iminas. De este modo, manipulando la naturaleza del contraión metálico del enolato y trabajando en este caso con el correspondiente enolato de zinc, obtenido *in situ* por transmetalación del enolato de litio inicial con ZnCl<sub>2</sub>, se obtuvieron los aductos β-amino carbonílicos deseados **14**, con buenos rendimientos y de nuevo como un único isómero detectable en el análisis por HPLC del crudo de reacción (**esquema 9**).<sup>30</sup>



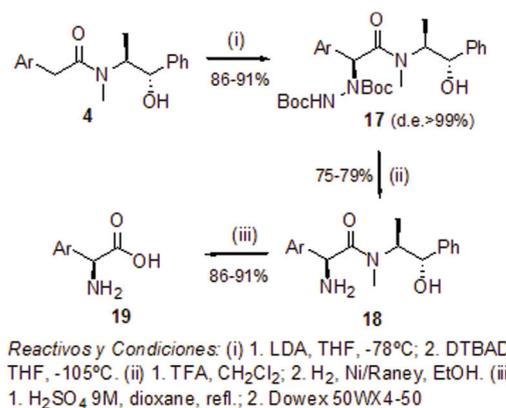
**Esquema 9.**

Los compuestos β-aminocarbonílicos **14** se transformaron en derivados de tipo azetidina-2-ona, **16**, base estructural de un incontable número de productos de interés, (**esquema 9**). Así, la hidrólisis/esterificación en medio ácido proporcionó los correspondientes β-amino

ésteres ópticamente puros **15**. La ciclación de estos por tratamiento con una base fuerte permitió aislar las β-lactamas **16** con excelentes rendimientos y sin que ocurrieran procesos de racemización o epimerización en los estereocentros creados en la reacción de Mannich inicial.

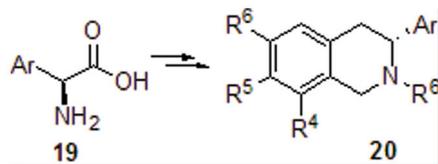
### 5.3 Reacción de aminación electrófila asimétrica.

Esta transformación supone la interacción entre un nucleófilo carbonado, en nuestro caso un enolato quiral derivado de una amida de pseudoefedrina, y un electrófilo nitrogenado, para así formar un nuevo enlace C-N, controlando la configuración del nuevo centro estereogénico generado.<sup>31</sup> De entre todos los reactivos disponibles que reúnen las características deseadas, nos decantamos por el uso de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (DTBAD) como electrófilo nitrogenado el cual, tras reacción con los correspondientes enolatos derivados de las arilacetamidas **4**, en las condiciones habitualmente empleadas por nosotros, rindió las hidrazinas **17** con excelentes rendimientos y completa diastereoselectividad (**esquema 10**).<sup>32</sup>



**Esquema 10.**

Transformaciones subsiguientes llevadas a cabo sobre estos aductos nos han permitido poner a punto una vía muy eficaz para la síntesis asimétrica de aminoácidos de tipo arilglicina, unidades estructurales de un variado número de compuestos de interés, como el antibiótico vancomicina. La síntesis estereocontrolada de este tipo de aminoácidos supone un reto añadido, teniendo en cuenta su elevada tendencia a la epimerización. En nuestro caso, la desprotección con ácido trifluoroacético (TFA) de las hidrazinas **17**, seguida de reducción por hidrogenación catalítica proporcionó las α-amino amidas **18**, cuya hidrólisis ácida permitió aislar con excelentes rendimientos las arilglicinas objetivo **19** como enantiómeros puros, tal y como indicó el análisis por HPLC en fase estacionaria quiral de sus correspondientes ésteres metílicos. En trabajos posteriores, estas arilglicinas se han empleado como "building blocks" quirales en la síntesis asimétrica de alcaloides isoquinolínicos de estructura general **20**, precursores sintéticos de productos naturales con interesantes actividades biológicas tales como protoberberinas o benzo[*c*]fenantridinas (**esquema 11**).<sup>33</sup>

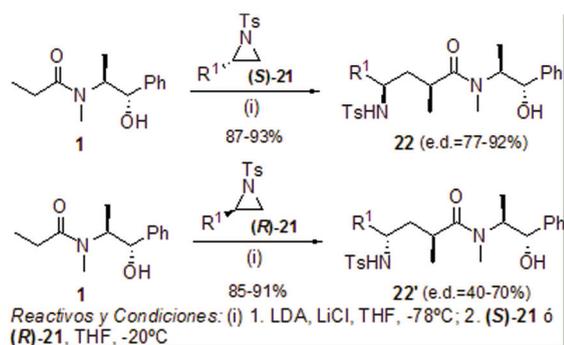


Esquema 11.

### 5.4 Reacción de apertura estereocontrolada de aziridinas.

Las aziridinas, al igual que sus análogos oxigenados, los epóxidos, reaccionan con nucleófilos dando lugar a un proceso de apertura de anillo, donde se libera la tensión angular inherente a estos heterociclos.<sup>34</sup> Sin embargo, comparadas con los epóxidos, las aziridinas son mucho menos reactivas frente a los mismos nucleófilos, siendo la sustitución presente en el átomo de nitrógeno un factor determinante a la hora de que la reacción de apertura pueda tener lugar con eficacia. En concreto, favorecen notablemente el proceso aquellos sustituyentes capaces de estabilizar la incipiente carga negativa que se forma en el átomo de nitrógeno durante la reacción de apertura.

En este sentido, la reacción del enolato derivado de la propionamida de (*S,S*)-(+)-seudofedrina **1** con diversas *N*-tosil aziridinas, en presencia de 5 eq. de LiCl, proporcionó los productos esperados con buenos rendimientos y total regioselectividad, observándose exclusivamente la presencia de productos provenientes del ataque del nucleófilo al carbono menos sustituido de la aziridina (**esquema 12**).<sup>35</sup> En lo que se refiere a la diastereoselectividad de la reacción, hay que destacar que, de nuevo, estamos ante un caso de doble inducción asimétrica, dado que ambos reactivos, nucleófilo y electrófilo, contienen información quiral en su estructura.

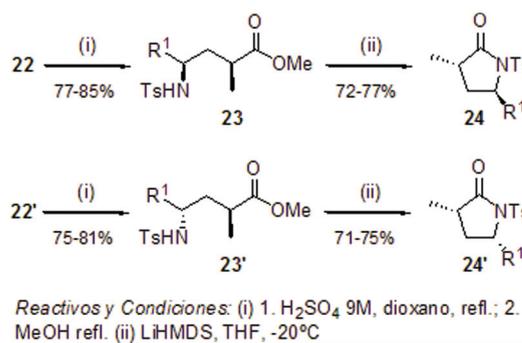


Esquema 12.

En este caso, el curso estereoquímico de la reacción viene dominado por la presencia del auxiliar quiral en el enolato, siendo la configuración del nuevo centro estereogénico generado en el producto mayoritario **22** o **22'** la misma (*S*), independientemente de la configuración de la aziridina empleada. Como puede verse en el **esquema 9**, la combinación de reactivos formada por las aziridinas (**S**)-21 y el enolato derivado de la propionamida de (*S,S*)-seudofedrina **1** conduce a los mejores excesos diastereoméricos (combinación

*matched*), mientras que el empleo del mismo enolato con las correspondientes aziridinas de configuración *R* supone una pérdida apreciable de diastereoselectividad (combinación *mismatched*). Las amidas **22** y **22'** se obtuvieron como productos diastereoméricamente puros mediante simple purificación por cromatografía en columna.

Su transformación posterior se llevó a cabo de acuerdo a los protocolos habitualmente empleados en otros casos. Así, su hidrólisis ácida seguida de esterificación permitió obtener los correspondientes  $\gamma$ -amino ésteres **23** y **23'**, cuya ciclación en medio básico proporcionó las pirrolidina-2-onas **24** y **24'** con buenos rendimientos en todos los casos y sin pérdida de integridad estereoquímica en los estereocentros presentes en las amidas de partida (**esquema 13**).



Esquema 13.

### 5.5 Reacción de adición conjugada asimétrica.

Una vez constatada la habilidad del aminoalcohol pseudofedrina como auxiliar quiral en reacciones en las que intervienen enolatos de amidas derivadas de éste, más recientemente nos hemos propuesto extender su uso a las reacciones de adición conjugada asimétrica.<sup>36</sup> En este contexto, se ha estudiado el uso de este aminoalcohol como elemento estereodirector de la reacción unido al aceptor conjugado a través del consiguiente enlace de tipo amida. Hay que destacar que, en este caso, la información quiral se haya localizada en una posición sensiblemente más alejada del centro de reacción que en los casos en los que intervenían enolatos derivados de amidas de pseudofedrina. Este es, quizás, el motivo fundamental por el que existan pocos ejemplos de adiciones conjugadas estereoselectivas incorporando el auxiliar quiral en el aceptor  $\alpha,\beta$ -insaturado.

En nuestro caso, hemos estudiado la adición conjugada de bencilamidos de litio sobre enamidas derivadas de pseudofedrina de tipo **25**, reacción conducente a compuestos de estructura  $\beta$ -amino carbonílica, donde, además, los grupos bencilo se pueden retirar fácilmente del producto final mediante simple hidrogenolisis. Tras cuidadosa optimización de las distintas variables de reacción, se obtuvieron los aductos  $\beta$ -amino carbonílicos **26** (**esquema 14**), si bien tanto el rendimiento como la diastereoselectividad se muestran extremadamente



## BIBLIOGRAFÍA

1. Para una revisión de la enantioselectividad en frangencias quirales, véase: Brenna, E.; Fuganti, C.; Serra, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1.
2. a) Russell, G. F.; Hills, J. I. *Science* **1971**, *172*, 1043. b) Friedman, L.; Miller, J. G. *Science* **1971**, *172*, 1044.
3. Solms, J.; Vuataz, R.; Egli, R. H. *Experientia* **1965**, *21*, 692.
4. a) Mori, K. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 102. b) Tumlinson, J. H.; Klein, M. G.; Doolittle, R. E.; Ladd, T. L.; Proveaux, A. T. *Science* **1977**, *197*, 789.
5. Mori, K. *Chem. Commun.* **1997**, *13*, 1153.
6. a) Crosby, J. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 4789.
7. Para una revisión sobre la historia de la L-dopa en el tratamiento del Parkinson, véase: García, P. J.; Meseguer, E. *Neurología* **2002**, *17*, 214.
8. a) Eriksson, T.; Bjorkman, S.; Hoglund, P. *Eur. J. Clin. Pharm.* **2001**, *57*, 365. b) Eriksson, T.; Bjorkman, S.; Roth, B.; Fyge, A.; Hoglund, P. *Chirality*. **1998**, *10*, 223. c) Eriksson, T.; Bjorkman, S.; Roth, B.; Fyge, A.; Hoglund, P. *Chirality*. **1995**, *7*, 44.
9. Para una revisión de las aplicaciones de la *talidomida* en enfermedades de origen dermatológico, véase: Tseng, S.; Pak, G.; Washenik, K.; Pomeranz, M. K.; Shupack, J. L.; Ronald, O. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1996**, *35*, 969.
10. Haslett P; Hempstead M; Seidman C; Diakun J; Vasquez D; Freedman V H; Kaplan G *AIDS research and human retroviruses* **1997**, *13*, 1047.
11. Rouhi, A. M. *Chem. Eng.*, **2002**, *43*.
12. Vince, R; Brownell, J. *Bioch. Bioph. Res. Comm*, **1990**, *168*, 912.
13. Aronson, S.; Delgado, P. *Drugs of Today* **2004**, *40*, 121.
14. a) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A. *Nature*, **1994**, *367*, 630. b) Nicolaou, K. C.; Couladouros, E. A.; Nantermet, P. G.; Renaud, J.; Guy, R. K.; Wrasidlo, W. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1669.
15. a) Holton, R. A.; Kim, H. B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. Douglas; S.; Mitsuru; S.; Chase C.; Kim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599. b) Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H. B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597.
16. Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
17. Beck, G. *Synlett* **2002**, *6*, 837.
18. Revisiones: (a) Spino, C. *Org. Prep. Proc. Int.*, **2003**, *35*, 1. (b) Arya, P.; Qin, H. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 917. Véase también ref. 3.
19. Revisión: Myers, A.G.; Charest, M. G. en "*Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*" Paquette, L. A. Ed. Wiley Interscience, **2003**, p. 485.
20. Revisiones recientes: (a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 37. (c) Alcaide, B.; Almendros, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595. (d) Machajewski, T. D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352. (f) Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095.
21. Vicario, J. L.; Badía, D.; Domínguez, E.; Rodríguez, M.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3754.
22. Zimmerman, H.E.; Traxler, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
23. Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 489.
24. Para una excelente discusión sobre la problemática de la reacción aldólica de tipo acetato ver: Braun, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 24. ver también las refs. 5a y 5b
25. Vicario, J. L.; Rodríguez, M.; Badía, D.; Carrillo, L. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2026..
26. Vicario, J. L.; Rodríguez, M.; Badía, D.; Carrillo, L.; Reyes, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3171.
27. Revisiones: (a) Denmark, S.; Nicaise, O. J.-C. en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Eds.) Springer: Berlin, **1999**; p. 93. (b) Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044. (c) Kleinmann, E. F. En *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2*, Trost, B. M.; Fleming, I.; Heathcock, C. H. (Eds.), Pergamon Press: Nueva York, **1991**, Cap. 4.1. (d) Tramontini, M.; Angiolini, L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791. ver también ref. 3
28. Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 773
29. Sobre el efecto de la presencia de LiCl reacciones con enolatos de amidas de pseudoefedrina ver: (a) Rück, K. *Angew. Chem. Int. Edn. Engl.* **1995**, *34*, 433-435. (b) Henderson, K.W.; Dorigo, A.E.; Liu, Q.-Y.; Williard, P.G.; Schleyer, P.R.; Bernstein, P.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1339
30. Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9030.
31. Revisiones: (a) Greck, C.; Drouillat, B.; Thomassigny, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1377. (b) Dembeck, P.; Seconi, G.; Ricci, A. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1281. (c) Greck, C.; Genêt, J.P. *Synlett* **1997**, 741.
32. (a) Vicario, J. L.; Badía, D.; Domínguez, E.; Crespo, A.; Carrillo, L.; Anakabe, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7123.
33. (a) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Anakabe, E. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2003**, *14*, 347. (b) Anakabe, E.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Yoldi, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4343.
34. Revisiones: (a) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701. (b) Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247. (c) McCoull, W.; Davis, F.A. *Synthesis* **2000**, 1347. (d) Rayner, C.M. *Synlett* **1997**, 11. (e) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Edn. Engl.* **1994**, *33*, 599. (f) Kasai, M.; Kono, M. *Synlett* **1992**, 778.
35. Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5801.
36. Revisiones: (a) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829. (b) Christoffers, J. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4862 (c) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171. (d) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033. (e) Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 283. (f) Leonard, J.; Díez-Barra, E.; Merino, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2051. (g) Rossiter, B. E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771. (h) d'Angelo, J.; Desmaele, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 459.
37. Etxebarria, J.; Vicario, J. L.; Badía, L.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2588.
38. (a) Vicario, J. L.; Badía, D.; Domínguez, E.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4610. (b) Myers, A.G.; Yang, B.H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D.J.; Gleason, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496.
39. (a) Myers, A.G.; McKinstry, L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2428. (b) Askin, D.; Volante, R.P.; Ryan, K.M.; Reamer, R.A.; Shinkai, I. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4245.