

Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

SÍNTESIS QUIMIOENZIMÁTICA DE DIAMINAS VECINALES ÓPTICAMENTE ACTIVAS. APLICACIÓN COMO AGENTES DE SOLVATACIÓN QUIRAL

Tesis Doctoral Francisco Javier Quijada Saldaña



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

SÍNTESIS QUIMIOENZIMÁTICA DE DIAMINAS VECINALES ÓPTICAMENTE ACTIVAS. APLICACIÓN COMO AGENTES DE SOLVATACIÓN QUIRAL

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Química por Francisco Javier Quijada Saldaña





AUTORIZACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN DE TESIS DOCTORAL

	Año Académico: 2011/2012		
1 Datos personales del autor de	la Tesis		
Apellidos: Quijada Saldaña	Nombre: Francisco Javier		
DNI/Pasaporte/NIE: 71653571-S	Teléfono: 690107302	Correo electrónico: kijiastur@hotmail.com	

2 Datos académicos	
Programa de Doctorado cursado:	
Química Organometálica (Mención de Calidad)	
Órgano responsable:	
Universidad de Oviedo	
Departamento/Instituto en el que presenta la Tes	sis Doctoral:
Departamento de Química Orgánica e Inorgánica	а
Título definitivo de la Tesis	
Español/Otro Idioma:	Inglés:
Síntesis quimioenzimática de diaminas	Chemoenzymatic synthesis of optically active
vecinales ópticamente activas. Aplicación como	vicinal diamines. Application as chiral
agentes de solvatación quiral	solvating agents
Rama de conocimiento:	ž ž
Química Orgánica	

3 Autorización del Directories y Tutor de	la lesis
D/D ^a :	DNI/Pasaporte/NIE:
Francisca Rebolledo Vicente	9157051-S
Departamento/Instituto:	
Departamento de Química Orgánica e Inorga	ànica. Universidad de Oviedo
D/D ^{a,}	DNI/Pasaporte/NIE
Vicente Miguel Gotor Santamaría	17422087-R
Departamento/Instituto/Institución:	
Departamento de Química Orgánica e Inorga	ánica. Universidad de Oviedo
Autorización del Tutor de la tesis	
D/D ^a :	DNI/Pasaporte/NIE:
Departamento/Instituto:	

Autoriza la presentación de la tesis doctoral en cumplimiento de lo establecido en el Art.29.1 del Reglamento de los Estudios de Doctorado, aprobado por el Consejo de Gobierno, en su sesión del día 21 de julio de 2011 (BOPA del 25 de agosto de 2011)

Oviedo a 22 de Septiembre de 2011

Director/es de la Tesis

Fdo.: Francisca Rebolledo Vicente

Fdo.: Vicente Miguel Gotor Santamaría

SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN QUÍMICA ORGANOMETÁLICA

A mis Padres

Llegado al final de este camino en mi han quedado marcadas huellas profundas de éste recorrido, la llegada de este día, no solo se debe a mí, sino, que se debe también a toda la gente que me ha acompañado a lo largo de mi vida, a la gente que me ha apoyado tanto a nivel científico y académico como a nivel personal. No quisiera escribir esta memoria sin agradecer:

Al Prof. Vicente Gotor, por haberme dado la oportunidad de formar parte de su grupo, por su confianza, apoyo y comprensión a lo largo de este tiempo.

A la Prof^a. Francisca Rebolledo, por los consejos científicos, por enseñarme lo apasionante que es el campo de la RMN, por todo lo aprendido..

Al MICINN por la concesión de una beca predoctoral.

A los compañeros de laboratorio, tanto los que están, como las que ya no están y sobre todo a l@s especiales. A todos ellos gracias de corazón por hacer del laboratorio casi una segunda familia, por el buen ambiente de trabajo, y por todas los buenos momentos. A Gonza, Egu e Ivo además de lo anterior, agradecer también los consejos científicos y no tan científicos. Además quiero agradecer de manera especial a mi compañero de laboratorio del segundo piso, Rober, su ayuda incondicional, las horas de conversaciones, por saber leer mi cara al entrar al laboratorio, por todos los momentos compartidos. Al Dr. Sabín por todos los consejos a lo largo de estos 4 años, por sus brillantes ideas.

A mis chicas del lado oscuro por todo lo vivido durante la década de la carrera y el doctorado, por tantas horas telefónicas, tantas horas juntos, por las lagrimas, por las sonrisas, por las caras de desaprobación, por los mimos, por el apoyo incondicional por estar siempre ahí y porque sé que lo estaréis siempre. A los pumarinos y a mi hermano por estar ahí desde que tengo uso de razón, porque formáis parte de mí y porque pase lo que pase siempre lo haréis. A mis gajis por las risas, las locuras, los cafés, las fiestas.

A la gente del grupo de J. M. Concellón, sobre todo a David y las chicas por ser las vecinas perfectas, por esas charlas en el pasillo, por las sonrisas mañaneras, por tener siempre lo que a uno le hace falta.

A mis compañeros durante la etapa de carrera y/o tesis doctoral que son tantos que no puedo enumerar.

A mis padres, porque les debo todo, sin su apoyo y comprensión no habría llegado a ninguna parte, por estar siempre orgullosos de mí y haberme enseñado a ser como soy.

A mi abuela, por ser mucho más que una madre, por luchar siempre por mí, por ser el espejo en el que uno quiere reflejarse.

A ti por tu disposición permanente a ayudarme, por escucharme, por haber sido mi apoyo en los peores momentos y por ser mi alegría.

A toda la gente que ha pasado por mi vida y de alguna manera ha dejado una marca en ella.

Resumen

Lás 1,2-diaminas ópticamente activas y los compuestos derivados de ellas, presentan interesantes aplicaciones en diversas áreas de la Química Orgánica. Estos compuestos constituyen las bases estructurales de una serie de ligandos muy eficaces en síntesis asimétrica; se encuentran presentes en una gran variedad de compuestos biológicamente activos y, además, tienen una gran importancia dentro del campo del reconocimiento molecular. El objetivo fundamental de esta memoria es la síntesis quimioenzimática de este tipo de compuestos nitrogenados y su aplicación en el campo del reconocimiento molecular, concretamente, como agentes de solvatación quiral de distintos ácidos orgánicos. El trabajo realizado se ha dividido en cuatro capítulos.

Capítulo 1. Se ha llevado a cabo la síntesis quimioenzimática de diversas diaminas *N*,*N*-disustituidas derivadas de la *trans*-ciclopentano- y *trans*-ciclohexano-1,2-diaminas. Además, a partir de estas diaminas se han sintetizado las correspondientes piridina-2,6-dicarboxamidas. La síntesis optimizada parte de

un sustrato enantiopuro común que se ha preparado mediante resolución enzimática con la lipasa B de *Candida antarctica* (CAL-B). Una parte del trabajo incluido en este capítulo se encuentra en la siguiente publicación y en la patente:

"An efficient chemoenzymatic method to prepare optically active primarytertiary *trans*-cycloalkane-1,2-diamines". F. J. Quijada, J. González-Sabín, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 8028.

"Enzymatic synthesis of enantiomerically enriched derivatives of cis- and trans-cyclopentane-1,2-diamines" WO 2010-007202 A1, Javier González-Sabín, Francisco Morís Varas, Carmen Peña González, F. Javier Quijada Saldaña, Francisca Rebolledo Vicente, Vicente Gotor Santamaría.

Capítulo 2. En este capítulo se estudia la capacidad de las diaminas y bis(aminoamidas), sintetizadas en el capitulo anterior, para actuar como agentes de solvatación quiral para la determinación de la pureza enantiomérica de ácidos carboxílicos mediante resonancia magnética nuclear. También se lleva a cabo un estudio de la conformación del receptor en disolución y de la interacción con los sustratos. Una parte de este trabajo se encuentra publicado en:

"Chemoenzymatic preparation of optically active anthracene derivatives". F. J. Quijada, J. González-Sabín, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 2589.

Capítulo 3. Se han sintetizado, de manera convencional, distintos aminocarbamatos racémicos derivados de la *cis*-ciclopentano-1,2-diamina. A partir de dichos compuestos se ha optimizado un proceso de resolución cinética dinámica, en el que se emplea como biocatalizador la lipasa B de *Candida*

antarctica. El trabajo incluido en este capítulo se encuentra en la siguiente publicación:

"Enzymatic dynamic kinetic resolution of *cis-N*-(alkoxycarbonyl) cyclopentane-1,2-diamines based on spontaneous racemization" F. J. Quijada, F. Rebolledo, V. Gotor, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3602.

Capítulo 4. Se ha llevado a cabo la síntesis y resolución de derivados de *trans*-6-aminociclohex-3-enol y *trans*-ciclohex-4-eno-1,2-diamina empleando en ambos casos la lipasa de *Burkholderia cepacia* (PSL-C) como biocatalizador. A partir de la 1,2-diamina ópticamente activa, se ha sintetizado un precursor del fármaco oseltamivir. Además, a partir del β -aminoalcohol, se ha sintetizado un monocarbamato ópticamente activo derivado de la *cis*-ciclohex-4-eno-1,2-diamina.

Summary

Optically actives 1,2-diamines and derivatives have found interesting applications in different areas of organic chemistry. These compounds represent a basic skeleton for the most efficient ligands in asymmetric synthesis, and they are present in a great variety of biologically active compounds. Moreover, its importance is well recognized in the field of molecular recognition. The main subject of this dissertation is the chemoenzymatic synthesis of this family of nitrogen compounds and its application in the molecular recognition field, more specifically, as chiral solvating agents for several organic acids. The results are divided in four chapters.

Chapter 1. Chemoenzymatic synthesis of several *N*,*N*-disubstituted diamines derived from *trans*-cyclopentane- and *trans*-cyclohexane-1,2-diamines. Furthermore, the corresponding pyridine-2,6-dicarboxamides have been synthesized starting from these diamines. The enantiopure substrate for this optimized synthesis has been prepared through an enzymatic resolution with

lipase B from *Candida antarctica* (CAL-B). Part of this work has been published and patented in:

"An efficient chemoenzymatic method to prepare optically active primarytertiary trans-cycloalkane-1,2-diamines". F. J. Quijada, J. González-Sabín, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 8028.

"Enzymatic synthesis of enantiomerically enriched derivatives of cis- and trans-cyclopentane-1,2-diamines" WO 2010-007202 A1, Javier González-Sabín, Francisco Morís Varas, Carmen Peña González, F. Javier Quijada Saldaña, Francisca Rebolledo Vicente, Vicente Gotor Santamaría.

Chapter 2. In this chapter the behaviour of the diamines and bis(aminoamidas), synthesized in the previous chapter, has been subjected to study. Its ability to act as chiral solvating agents in the determination of the enantiomeric excesses in several carboxylic acids has been tested with nuclear magnetic resonance experiments. Moreover, a conformational study of the receptor in solution as well as its interaction with the substrates have been accomplished. Part of this work can be found in:

"Chemoenzymatic preparation of optically active anthracene derivatives". F. J. Quijada, J. González-Sabín, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 2589.

Chapter 3. Several *cis*-aminocarbamates derived from cyclopentane-1,2diamine have been synthesized following a conventional protocol. Its study has led to the development of a spontaneous dynamic kinetic resolution, using lipase B from *Candida antarctica* (CAL-B) as biocatalyst. This work has been published in: "Enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of *cis-N*-(Alkoxycarbonyl) ciclopentane-1,2-diamines based on Spontaneous Racemization" F. J. Quijada, F. Rebolledo, V. Gotor, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3602.

Chapter 4. The synthesis and resolution of compounds derived from *trans*-6-aminocyclohex-3-enol y *trans*-cyclohex-4-ene-1,2-diamine has been carried out by using, in both cases, the lipase of *Burkholderia cepacia* (PSL-C) as biocatalyst. A precursor of oseltamivir drug has been synthesized from the optically active 1,2-diamine. In addition, the synthesis of the optically active monocarbamate, derived from cyclohex-4-ene-1,2-diamine, has been achieved by selecting the β aminoalcohol as starting material.

Índice

Introducción	1
Capítulo 1: trans-Cicloalcano-1,2-diaminas ópticamente activas: preparación quimioenzimática y transformación en	11
1 1 Aptocodoptos	12
1.1 Allecedentes	13 12
1.1.1 importancia de las 1,2-diaminas opticamente activas	
1.1.2 Crutis-Cicionexano- y trans-ciciopentano-1,2-diaminas	כב כר
1.1.5 Sintesis de 1,2-diaminas	22 25
1.2 Discusion de la síntación de la síntación de resentares derivados	
de la trans-ciclopentano, y trans-ciclopeyano-1 2-diamina	25
1 2 1 1 Estratogia sintótica l	
1.2.1.1 Estrategia sintética I	
1.2.1.2 Estrategia sintética II.	
1.2.1.5 Estrategia sintetica in	43
2021 2021 2021 2021 2021 2021 2021 2021	15
1 2 3 Síntesis de recentores derivados de diaminas	45
N N-dimetiladas	10
1 3 Conclusiones	4J 53
1 4 Parte experimental	55
1 4 1 General	
1 4 2 Técnicas de análisis	55
1 4 3 Procedimientos sintéticos	57
1.4.4 Determinación de los excesos enantioméricos	
1.4.5 Seguimiento de las resoluciones cinéticas	
de los compuestos (±)- 4 v (±)- 17	66
1.4.6 Caracterización de los compuestos	
Capítulo 2: Diaminas v bis(aminoamidas) como agentes de	
solvatación quiral	113
2.1 Antecedentes	
2.1.1 Determinación de la pureza enantiomérica	119
·	

2.1.2 Aplicación de la RMN en la determinación de	
excesos enantioméricos	121
2.1.2.1 Agentes de derivatización quiral	121
2.1.2.2 Complejos metálicos quirales	123
2.1.2.3 Agentes de solvatación quiral	124
2.1.3 Determinación de la pureza enantiomérica	
de ácidos carboxílicos mediante RMN	128
2.2 Discusión de resultados	133
2.2.1 Estudio de la estructura en disolución de los receptores	133
2.2.1.1 Receptores con grupos antrilo	135
2.2.1.2 Receptores con grupos naftilo	138
2.2.1.3 Receptores N,N-dimetilados	141
2.2.2 Estudio de la capacidad de los receptores	
bis(aminoamidas) para actuar como agentes de	
solvatación quiral de distintos ácidos carboxílicos	142
2.2.2.1 Consideraciones generales	142
2.2.2.2 Receptores con grupos 9-antrilo. H1a y H1b	146
2.2.2.3 Receptores con grupos 1-naftilo. H2a y H2b	150
2.2.2.4 Receptores con grupos 2-naftilo. H3a y H3b	153
2.2.2.5 Receptores con grupos metilo. H4a y H4b	157
2.2.3 Determinación de la estequimetría de los complejos	
formados por las bis(aminoamidas) mediante el métido de Job	163
2.2.4 Modelo propuesto para la interacción de H3b	
con los ácidos quirales	168
2.2.5 Diaminas como agentes de solvatación quiral	171
2.2.5.1 Estudio de la capacidad de las diaminas como CSA	172
2.2.5.2 Determinación de la estequimetría	
del complejo diamina:ácido	175
2.3 Conclusiones	177
2.4 Parte experimental	179
2.4.1 General	179

2.4.2 Preparación de las muestras de RMN	
y procedimientos experimentales	
Capítulo 3: Resolución cinética dinámica de aminocarbamatos	
derivados de la cis-ciclopentano-1,2-diamina	189
3.1 Antecedentes	191
3.1.1 Resolución cinética	193
3.1.2 Racemización de los sustratos	196
3.1.3 Fundamentos de la resolución cinética dinámica	199
3.1.4 Resolución cinética dinámica de alcoholes y aminas	201
3.2 Discusión de resultados	209
3.2.1 Síntesis de los aminocarbamatos racémicos	209
3.2.2 Resolución cinética enzimática de (±)- 32a	211
3.2.3 Resolución cinética dinámica de los	
<i>cis</i> -aminocarbamatos de (±)- 32b-d	214
3.3 Conclusiones	225
3.4 Parte experimental	227
3.4.1 Procedimientos sintéticos	227
3.4.2 Determinación de los excesos enantioméricos	231
3.4.3 Monitorización de las resoluciónes cinéticas	
dinámicas de los (±)- <i>cis-N</i> -[2-(amino)ciclopentil]	
carbamatos de alquilo (±)- 32b-d	232
3.4.4 Caracterización de los compuestos	234
Capítulo 4: Síntesis de derivados del ciclohex-4-eno 1,2-difuncionaliz	ados
ópticamente activos: Síntesis de un precursor del oseltamiv	/ir 247
4.1 Antecedentes	249
4.1.1 Importancia del oseltamivir	249
4.1.2 Sintesis del oseltamivir	251
4.1.2.1 A partir de los ácidos quínico y siquímico	251
4.1.2.2 Síntesis mediante reacciones de "Diels-Alder"	254
4.1.2.3 Otras síntesis del oseltamivir	256
4.2 Discusión de resultados	259
4.2.1 Síntesis de la trans-ciclohex-4-eno-1,2-diamina racémica .	259

4.2.2 Resolución enzimática de la diamina (±)- 37	260
4.2.3 Síntesis del precursor del oseltamivir	263
4.2.4 Resolución enzimática del β -aminoalcohol (±)- 36	
4.2.5 Síntesis del derivado N-Boc de la	
cis-ciclohex-4-eno-1,2-diamina racémica	265
4.2.6 Determinación de la configuración absoluta	268
4.3 Conclusiones	271
4.4 Parte experimental	273
4.4.1 Procedimientos sintéticos	273
4.4.2 Determinación de los excesos enantioméricos	278
4.4.3 Caracterización de los compuestos	280

Introducción

El trabajo que se describe en esta memoria tiene distintas vertientes: Por una parte, la síntesis quimioenzimática de diversas diaminas, aminoalcoholes y bis(aminoamidas) enantiopuros con elevado valor añadido y, por otra, la aplicación de algunos de esos compuestos en el campo del reconocimiento molecular.

El concepto del reconocimiento molecular,¹ que se comenzó a emplear en la década de los 80, se refiere a un conjunto de interacciones entre dos o más moléculas a través de uniones no covalentes, como son enlaces de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, interacciones de tipo catión- π y π - π , además de efectos electroestáticos (ion-ion o ión dipolo) o electromagnéticos. Estas fuerzas intermoleculares son más débiles que los enlaces covalentes. Por tanto, para

¹ S. H. Gellman, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 1231. Este artículo es la introducción a un número del *Chem. Rev.* dedicado a este tema.

formar estructuras estables mediante fuerzas intermoleculares, es necesaria la presencia de varios puntos de unión distribuidos correctamente a lo largo de la estructura.

El reconocimiento molecular es de vital importancia en los sistemas biológicos en los que las entidades químicas se reconocen e interaccionan selectivamente dentro de un entorno químico complejo. Para que ocurra tal reconocimiento se necesita tanto la complementariedad geométrica como el establecimiento de uniones entre los componentes que se asocian. Esos procesos no solo ocurren en un entorno biológico complejo. En 1987 los químicos Charles Pedersen, Donald Cram y Jean-Marie Lehn recibieron el premio nobel de química por su desarrollo de la química supramolecular, este concepto es una rama más del reconocimiento molecular, consiste en la interacción no covalente de dos o más moléculas y la formación de complejos entre ellas de manera selectiva. Los primeros ejemplos en este campo fueron los procesos de complejación de cationes con éteres corona y esferandos (figura I.1). Además de estos compuestos, capaces de complejar selectivamente cationes de metales alcalinos, también hay procesos de complejación de aniones y cationes, en función del pH, por parte de poliaminas análogas a los anteriores éteres corona (figura I.1).



Figura I.1

Sin que sea necesario recurrir a compuestos macrocíclicos, también se han desarrollado métodos para el reconocimiento molecular de aniones, cationes y compuestos neutros, tanto de naturaleza orgánica como inorgánica, por parte de receptores moleculares mucho más simples (ver figura 1.2). Los agentes de solvatación quiral que se sintetizan en esta memoria son receptores moleculares que, mediante reconocimiento molecular, forman complejos diastereoméricos con distintos ácidos orgánicos quirales, desdoblando sus señales en RMN permitiéndonos así cuantificar la composición enantiomérica de la mezcla.



Figura I.2

En el caso de las reacciones enzimáticas también es fundamental el reconocimiento molecular ya que, de lo contrario, no se darían las interacciones suficientes para que se estabilizara el estado de transición de dicha reacción. Además, en este caso, se puede diferenciar entre reconocimiento molecular estático y reconocimiento molecular dinámico. El primero es el caso convencional en el que un "receptor" se une selectivamente a un sustrato y se produce una reacción de complejación tipo receptor-sustrato. En el caso del reconocimiento molecular dinámico, es necesario que se una primero un sustrato al primer sitio de unión del receptor (enzima) para que, posteriormente, se pueda permitir la unión y así, el reconocimiento molecular, de un segundo sustrato. En este caso, el primer sustrato modula la acción del receptor mediante un efecto alostérico positivo o negativo.

En los procesos enzimáticos, el enzima se une al sustrato mediante el mecanismo de "llave-cerradura" (esquema I.1) propuesto por Fisher en 1894.² Según este modelo, el enzima es una especie de cerradura y el sustrato es la llave que encaja de forma perfecta en dicha cerradura.



Esquema I.1

La biocatálisis³ aplicada a la síntesis orgánica, es decir, una biotransformación, se basa en el empleo de enzimas, aprovechando sus propiedades regio-, quimio- y enantioselectivas, en procesos catalíticos con sustratos distintos de los suyos naturales. El reconocimiento de sustratos de una gran diversidad estructural por parte de muchos enzimas ha permitido su incorporación como herramientas muy útiles en los laboratorios de Química Orgánica.

Por último, en el caso de la síntesis de fármacos, también hay que tener en cuenta el reconocimiento molecular. Estos compuestos deben interaccionar de la manera más selectiva posible con sus células diana, evitando las interacciones con

³ K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry*, 5^a ed., Springer-Verlag, Berlin, **2004**. (b) W. D. Fessner, T. Anthonsen, Modern Biocatalysis, 1st ed, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.



² E. Fischer, Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme, *Ber. Dt. Chem. Ges.*, **1894**, 27, 2985.

cualquier otro tipo de receptor. En función del tipo de interacción que se de entre el fármaco y su célula diana, su efectividad será mayor o menor y cuanto más selectivo sea, en principio, menor será el número de efectos secundarios. El fármaco ideal debería tener un comportamiento análogo al de los anticuerpos generados en el organismo, estos reconocen selectivamente el antígeno que lo genera y se unen a él mediante una reacción de complementariedad natual inhibiendo su toxicidad. Además, en la actualidad, es fundamental que los fármacos se administren de manera enantiopura, ya que los dos enantiómeros de un mismo fármaco, no tienen porqué producir los mismos efectos sobre el organismo Este efecto se debe también a la capacidad de reconocimiento molecular por parte del fármaco a su receptor. De hecho, en la actualidad, la legislación sobre compuestos farmacológicos impone que, antes de suministrar fármacos quirales, tienen que ser probados ambos enantiómeros por separado. Debido a las recientes pandemias de gripe A, se ha hecho necesario mejorar las actuales síntesis del oseltamivir para poder generar grandes cantidades de este compuesto, ya que es uno de los pocos fármacos eficaces contra esta enfermedad.
Esta breve introducción puede servir también como justificación de las razones que nos indujeron a iniciar el trabajo que a continuación se presenta, y cuya exposición se ha dividido de la siguiente manera:

- **Capítulo 1:** trans-Cicloalcano-1,2-diaminas ópticamente activas: preparación quimioenzimática y transformación en bis(aminoamidas).
- **Capítulo 2:** Diaminas y bis(aminoamidas) como agentes de solvatación quiral.
- **Capítulo 3:** Resolución cinética dinámica de aminocarbamatos derivados de la cis-ciclopentano-1,2-diamina.
- **Capítulo 4:** Síntesis de derivados del ciclohex-4-eno 1,2-difuncionalizados ópticamente activos: Síntesis de un precursor del oseltamivir.

Capítulo 1

trans-Cicloalcano-1,2-diaminas ópticamente activas: preparación quimioenzimática y transformación en bis(aminoamidas)

1.1 ANTECEDENTES

1.1.1 Importancia de las 1,2-diaminas ópticamente activas

Las diaminas vecinales, o 1,2-diaminas, ópticamente activas y los compuestos que derivan de ellas (principalmente, aquéllos que combinan la presencia del grupo amino primario con otra funcionalidad como amida, tiourea, urea o sulfonamida) poseen gran interés en química orgánica ya que tienen gran utilidad como intermedios sintéticos y como catalizadores quirales en síntesis asimétrica, ya sea como catalizador propiamente dicho⁴ o como ligando quiral de catalizadores metálicos.⁵ Además, hay que destacar que la agrupación

⁴ (a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5138. (b) Y. Hayashi, T. Tamura, M. Shoji, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1106. (c) J. C. Kizirian. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 140.

⁵ R. E. Douthwaite, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 702.

1,2-diamino está presente en gran cantidad de compuestos biológicamente activos.⁶

Por ejemplo, esa agrupación se encuentra en glicopéptidos como la bleomicina, que es un agente terapéutico muy útil para el tratamiento del cáncer.⁷ Las penicilinas y cefalosporinas son antibióticos naturales muy potentes que también poseen la agrupación diamino vecinal. La biotina⁸ es el grupo prostético que presentan las carboxilasas biotina-dependientes del metabolismo, contiene la función 1,2-diamino como un anillo de imidazolidin-2-ona. El alcaloide eslaframina⁹ o el balanol,¹⁰ potente inhibidor de la quinasa C, (figura 1.1) también poseen esta agrupación.



Figura 1.1

⁶ S. Kotti, C. Timmons, G. Li, *Chem. Biol. Drug. Des.*, **2006**, *67*, 101.

⁷ C. E. West, W. M. Waterworth, P. A. Sunderland, C. M. Bray, *Biochem. Soc. Trans.*, **2004**, *32*, 964.

⁸ A. Marquet, *Pure Appl. Chem.*, **1993**, *65*, 1249.

⁹ R. A. Gardiner, K. L. Rinehart Jr, J. J. Snyder, H. P. Broquist, J. Am. Chem. Soc., **1968**, 90, 5639.

¹⁰ P. Kulanthaivel, Y. H. Hallock, C. Boros, S. M. Hamilton, W. P. Janzen, L. M. Ballas, C. R. Loomis, J. P. Jiang, B. Katz, J. R. Steiner, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *11*, 6452.

¹⁴

1.1.2 trans-Ciclohexano- y trans-ciclopentano-1,2-diaminas

Una de las diaminas más utilizadas en la actualidad debido a su amplia variedad de aplicaciones como reactivo quiral y como ligando para ciclos catalíticos en el campo de la síntesis asimétrica, es la *trans*-ciclohexano-1,2-diamina ópticamente activa. Además, otro factor que fomentó el uso de esta diamina fue su disponibilidad comercial. En su forma racémica, se genera como producto secundario durante la manufactura del nylon 66^{11} y su posterior resolución¹² en medio acuoso con los ácidos D- o L-tartárico permite obtener los enantiómeros (1*R*,2*R*) o (1*S*,2*S*) respectivamente, de manera enantiopura.

A diferencia de la *trans*-ciclohexano-1,2-diamina, la aplicabilidad de su homóloga *trans*-ciclopentano-1,2-diamina se ha investigado en mucha menor extensión debido a su no disponibilidad comercial y, especialmente, a la complejidad de las síntesis descritas. Sin embargo, la presencia de un ciclo de cinco eslabones y su carácter bidentado convierten a esta diamina en otro ligando muy atractivo, susceptible de formar complejos estables con iones metálicos. Prueba de ello son los complejos descritos con Co(III),¹³ Cr(III)¹⁴ y Fe(III),¹⁵ así como los ligandos "salen" que la incorporan.¹⁶

¹¹ T. A. Whitney, U.S. Patent 4 085138 1978; *Chem. Abstr.*, **1978**, *89*, 108356x.

¹² T. A. Whitney, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*,4214.

¹³ M. Ito, F. Marumo, Y. Saito, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, **1970**, *6*, 519.

¹⁴ H. Toftlund, E. Pedersen, *Acta Chem. Scand.*, **1972**, *10*, 4019.

¹⁵ M. Takeshita, N. Kanda, T. Sakai, V. L. Goedken, M. Goto, *Inorg. Chem.*, **1985**, *24*, 582.

¹⁶ (a) A. D. Daly, D. G. Gilheany, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 127. (b) E. M. McGarrigle, D. G. Gilheany, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 1563



Figura 1.2

Estas diaminas ópticamente puras forman en la actualidad la base estructural de un gran número de sensores macrocíclicos y de compuestos con actividad farmacológica. Dentro de este último grupo se encuentran los complejos de platino(II) oxaliplatin y NDDP (figura 1.2), que muestran actividad antitumoral.¹⁷ El oxaliplatin es usado frecuentemente en la quimioterapia del cáncer de colon. Por su parte, el NDDP se encuentra actualmente en la fase II de los ensayos clínicos para pacientes con mesiotelioma pleural. Además la agrupación diamino de muchos compuestos bioactivos es fundamental para la unión específica a los receptores opiodes μ , δ , κ , siendo preferentes los agonistas

¹⁷ (a) J. Reedijk, *Chem. Commun.*, **1996**, 801. (b) M. Galanski, Y. Afshin, S. Slaby, M. A. Jakupec, V. B. Arion, M. Rausch, A. A. Nazarov, A. A. Kepler, K. Bernhard, *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, *39*, 707.

¹⁶

Antecedentes

 κ -selectivos¹⁸ (Figura 1.2) ya que, en comparación con los agonistas de tipo μ y δ , la dependencia decrece considerablemente con los de tipo κ .



Figura 1.3

En la figura 1.3 se muestran algunos de los derivados de la *trans*-ciclopentano-1,2-diamina que han demostrado ser compuestos bioactivos, entre ellos destaca el compuesto **A**, que representa un ejemplo de *N*-(2-aminociclopentil)-*N*-acilanilidas, un tipo de compuestos con propiedades antidepresivas.¹⁹ El compuesto **B** es efectivo contra la diabetes mediante la inhibición de la proteína kinasa C.²⁰ El compuesto **C** pertenece a la familia de inhibidores de FXa, compuestos con propiedades anticoagulantes con

 ¹⁸ (a) D. A. Weerawarna, R. D. Davis, W. L. Nelson, *J. Med. Chem.*, **1988**, *37*, 2856. (b) A. C. Chang, A. E. Takemori, W. H. Ojala, W. B. Gleason, P. S. Portoghese, *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 4490. (c) J. Szmuszkovicz, P. F. Von Voigtlander, *J. Med. Chem.*, **1982**, *25*, 1125.

¹⁹ J. Szmuszkovicz, P. F. Von Voigtlander, M. P. Kane, J. Med. Chem., **1981**, 24, 1230.

²⁰ T. Suzuki, K. Onda, T. Murakami, K. Negoro, K. Yahiro, T. Maruyama, A. Shimaya, M. Ohta, WO Pat., 2000076890, **2000**.

importantes aplicaciones para prevenir y tratar, entre otras, enfermedades como infartos cerebrales, embolismos pulmonares o trombosis venosa profunda.²¹

En la actualidad se están estudiando también los "peptide nucleic acids" (PNAs) que consisten en imitaciones de oligonucleótidos en los que la cadena de fosfato-azúcar se ha reemplazado por una cadena de poliamida (ver figura 1.4). Estas moléculas son muy flexibles y se emparejan a una sola secuencia complementaria de ADN o ARN de manera eficaz según el modelo de Watson y Crick. Los híbridos resultantes poseen mayor estabilidad térmica y también mayor estabilidad química y enzimática²² que los correspondientes complejos originales, esto hace que estos compuestos tengan gran interés dentro del campo de la química médica, sobre todo como fármacos contra trastornos genéticos (antigene y antisense),²³ además de tener gran utilidad en el campo de detección de secuencias de ADN²⁴ y de detección de agentes infecciosos.²⁵ Apella y colaboradores descubrieron que si se modifica el grupo N-(2-aminoetil)glicina (aeg) presente en los PNAs más estudiados por la (15,25)-trans-ciclopentano-1,2diamina se incrementa notablemente la afinidad y la especificidad por el ADN complementario, en cambio si se modifica con la (15,25)-trans-ciclohexano-1,2diamina, el híbrido presenta propiedades similares a la cadena sin modificar.

²¹ T. Ohta, S. Komoriya, T. Yoshino, K. Uoto, Y. Nakamoto, H. Naito, A. Mochizuki, T. Nagata, H. Kanno, N. Haginoya, K. Yoshikawa, M. Nagamochi, S. Kobayashi, M. Ono. *US Pat.* 2005020645, **2005**.

 ²² V. V. Demidov, V. N. Potaman, M. D. Frank-Kamenetskii, M. Egholm, O. Buchardt, S. H. Sonnichsen, P. E. Nielsen, *Biochem. Pharmacol.*, **1994**, *48*, 1310.

²³ C. F. Benett, *Applied Antisense Oligonucleotide Technology*, ed. C. A. Stein y A. M. Craig, Wiley-Liss, Inc., New York, **1998**.

²⁴ O. Bradt, J. D. Hoheisel, *Trends. Biotechnol.*, **2004**, *22*, 617.

²⁵ M. A. Witschi, J. K. Pokorski, D. H. Apella, *Methods Enzymol.*, **2006**, *410*, 189.

¹⁸



B = Base nitrogenada del ácido nucleico

Figura 1.4

El diseño de receptores sintéticos capaces de complejar selectivamente moléculas biológicas es un área en el que la trans-ciclohexano-1,2-diamina ha encontrado gran aplicación. A partir de esta diamina se han sintetizado diversos macrociclos, útiles tanto en el reconocimiento molecular de péptidos²⁶ como en el reconocimiento quiral de aniones y aminoácidos.²⁷ En la figura 1.5 se recogen algunos ejemplos representativos. Los hexaazamacrociclos D y E, en sus formas hexaprotonadas, forman complejos muy estables con el anión N-acetilglutamato, isómero D.^{27b} En cuanto con clara preferencia hacia el а los dioxatetraazamacrociclos F y G, la forma triprotonada de G muestra una enantioselectividad moderada hacia los aniones L-malato y L-tartrato, y con la forma tetraprotonada de F se obtiene una buena enantiodiscriminación hacia el

²⁶ Z. Pan, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 8699.

 ²⁷ (a) I. Alfonso, B. Dietrich, F. Rebolledo, J. M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 280. (b) I. Alfonso, F. Rebolledo, V. Gotor, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 3331. (c) K. H. Lee, D. H. Lee, S. Hwang, O. S. Lee, D. S. Chung, J. I. Hong, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1431.

anión *N*-acetil-D-aspartato.^{27a} Por último, el receptor **H**, dotado de simetría C_3 , muestra una enantioselectividad notable hacia derivados de D-asparagina.^{27c}



Figura 1.5

Además de los receptores macrocíclicos, se conocen otros receptores de cadena abierta sintetizados a partir de la *trans*-ciclohexano-1,2-diamina ópticamente activa. Por ejemplo, se ha preparado la poliamina de la figura 1.6, que incorpora en su estructura tres unidades de *trans*-ciclohexano-1,2-diamina, con el objetivo de complejar selectivamente aniones quirales. Además, también se ha demostrado la capacidad de interacción de esta poliamina con el ADN.²⁸



²⁸ C. Peña, I. Alfonso, N. H. Voelcker, V. Gotor, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2783.

En nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo la síntesis de los receptores²⁹ que se muestran en la figura 1.7 derivados de la *trans*-ciclopentanoy *trans*-ciclohexano-1,2-diaminas. Además, se ha investigado la utilidad de estos receptores en el reconocimiento molecular y determinación de la pureza enantiomérica de distintos ácidos carboxílicos quirales, entre los que hay que destacar distintos ácidos con propiedades biológicas interesantes.



Figura 1.7

Del estudio de estos receptores se puede concluir que la simetría C_2 que poseen las bis(aminoamidas) es fundamental en su utilización como agentes de solvatación quiral. Además también se observan mejores resultados cuando el puente que une los dos fragmentos de diamina es de naturaleza piridínica, que cuando es de naturaleza bencénica, debido a que el nitrógeno de la piridina interacciona eficazmente con los NH de las amidas estabilizando la estructura que, como se verá más adelante, es necesaria para el reconocimiento molecular.

 ²⁹ (a) C. Peña, J. González-Sabín, I. Alfonso, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 7709. (b)
 C. Peña, J. González-Sabín, I. Alfonso, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1981.

1.1.3 Síntesis de 1,2-diaminas

Debido a la importancia que tienen las diaminas vecinales, su síntesis siempre ha sido una labor en constante evolución. Uno de los primeros ejemplos es la diaminación de olefinas publicado por Sharpless y Singer en 1976,³⁰ que consiste en la conversión de 1,3-dienos en las correspondientes diaminas utilizando reactivos de Se. La reducción de las sulfonamidas generadas produce las diaminas vecinales.



Esquema 1.1

En otro ejemplo Pfaendler y Klingl utilizaron la combinación de $IN_3 \cdot NaN_3$ con olefinas terminales para generar las diaminas correspondientes.³¹ En primer lugar se genera un intermedio 2-azido-1-yodoalcano que mediante $S_N 2$ con azida de sodio da lugar a la diazida. La reducción de este compuesto con Pd/C (esquema 1.2) genera la diamina vecinal.



Esquema 1.2

³⁰ K. B. Sharpless, S. P. Singer, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2504.

³¹ H. R. Pfaendler, A. Klingl, *Helv. Chim. Acta*, **2005**, *88*, 1486.

²²

Otra manera de preparar diaminas es mediante apertura de aziridinas con aminas catalizada por tribromuro de Indio.³² La reacción transcurre en condiciones muy suaves y es muy eficaz con aminas aromáticas. Además, el producto se genera con elevados rendimientos y de forma muy selectiva (ver esquema 1.3A). También se ha logrado recientemente la apertura de aziridinas catalizada por triflato de escandio(III)³³ con excelentes rendimientos (esquema 1.3B).



Esquema 1.3

Milburn y colaboradores³⁴ realizaron la diaminación catalizada por paladio(II) de isopreno (2-metilbuta-1,3-dieno) utilizando como fuente de nitrógeno una *N*,*N'*-dialquilurea. Como se observa en el esquema 1.4, la reacción es regioselectiva, produciéndose la diaminación preferentemente en el enlace π menos sustituido.



³² J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. Vishweshwar Rao, K. Saritha Raj, A. R. Prasad, *Synthesis*, **2002**, 1061.

³³ S. Peruncheralathan, M. Henze, C. Schneider, *Synlett*, **2007**, 2289.

³⁴ G. L. J. Bar, G. C. L. Jones, K. I. B. Milburn, J. Am. Chem. Soc., **2005**, 127, 7308.

²³

Una reacción de diaminación análoga al proceso anterior, pero en su variante intramolecular, se llevó a cabo en el grupo de Chemler³⁵ utilizando una sal de Cu(II) como catalizador (ver esquema 1.5). En este caso se produce la diaminación de un alqueno, no se requiere la presencia de un sistema diénico como en el anterior, y el método es aplicable para obtener heterociclos de cinco y seis miembros.



Esquema 1.5

Otra metodología para llegar a estas diaminas consiste en un acoplamiento reductor de iminas, amidas y nitronas. El acoplamiento con iminas ha sido ampliamente estudiado utilizando combinaciones de Na-THF,³⁶ Sml₂,³⁷ y compuestos de Mn de elevada reactividad.³⁸ Sin embargo, esos métodos son muy sensibles a la humedad, así que Tsukinoki y colaboradores³⁹ lograron un acoplamiento de iminas en agua (esquema 1.6) utilizando para ello zinc en polvo y cloruro de amonio o L-tirosina. En el caso de utilizar cloruro de amonio la reacción se realiza a 60 °C con sonicación, y si se realiza con L-tirosina se lleva a cabo a 90 °C. La única diferencia que se observa en ambos casos radica en que las

³⁹ T. Tsukinoki, S. Nagashima, Y. Mitoma, M. Tashiro, *Green Chem.*, **2000**, *2*, 117.



³⁵ T. P. Zabawa, D. Kasi, S. R. Chemler, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 11250.

³⁶ J. G. Smith, I. J. Ho, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 653.

³⁷ N. Taniguchi, M. Uemura, Synlett, **1997**, 51.

³⁸ R. D. Rieke, S. H. Kim, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 5235.

Antecedentes

diaminas se aislan con mayores rendimientos en el caso del aminoácido, pero este no genera ningún tipo de inducción asimétrica. Además hay que destacar que un acoplamiento similar se observa al exponer dichos compuestos a la luz.⁴⁰





Una metodología muy simple y flexible utilizando un método similar al acoplamiento cruzado de iminas fue publicada por Opatz y colaboradores.⁴¹ En esta ocasión, se produce un acoplamiento entre una imina y el cetenoiminato que se genera al desprotonar un α -aminonitrilo; simplemente por modificación de las condiciones de reducción de la diimina intermedia, se puede invertir la proporción *syn:anti* de la diamina final, tal como se puede observar en los resultados del esquema 1.7.



Esquema 1.7

⁴⁰ P. J. Campos, J. Arranz, M. A. Rodriguez, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 7285.

⁴¹ C. Kison, N. Meyer, T. Opatz, Angew. Chem. Int. Ed., **2005**, 44, 5662.

Cápitulo 1

Como se observa en el esquema 1.8, las oximas y azinas también han sido sometidas a reacciones de acoplamiento reductor en presencia de zinc metálico.⁴²



Esquema 1.8

Otra estrategia para la síntesis de estos compuestos es utilizar 1,2-dioles como precursores. La estrategia consiste en transformar los grupos hidroxilo en buenos grupos salientes y, a continuación, realizar sendos deplazamientos $S_N 2$ con los nucleófilos nitrogenados adecuados. Así, Sharpless y colaboradores, previa epoxidación asimétrica de un alqueno adecuado que permite acceder a los dioles con elevados excesos enantioméricos, consiguieron sintetizar diaminas vecinales como la del esquema 1.9 con elevada pureza enantiomérica.



Esquema 1.9

Shibasaki y colaboradores lograron la primera reacción nitro Mannich diastereoselectiva⁴³ catalizada por el complejo (*R*)-ALB, que consiste en un complejo quiral con funcionalidades ácido de Lewis y base de Brønsted. Mediante

⁴² N. Kise, N. Ueda, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2365.

⁴³ K. Yamada, S. J. Harwood, H. Groger, M. Shibasaki, Angew. Chem. Int. Ed., **1999**, 38, 3504.

²⁶

el uso en la reacción de KO^tBu⁴⁴ se consiguió que ésta se completara y se llegó a un *ee* del 83% para el diastereoisómero mayoritario (esquema 1.10). La reducción de las β -nitroaminas resultantes permitirá acceder a las correspondientes diaminas



Muniz y Nieger dieron a conocer la primera diaminación de olefinas⁴⁵ usando complejos imidoosmio(VIII), logrando así la diamina mediante el empleo de dioxobis(*t*-butilimido)osmio (esquema 1.11). Además llevaron a cabo la diaminación asimétrica con éxito utilizando (-)-8-fenilmentol como auxiliar asimétrico, logrando una relación diastereomérica de 94:6.



Esquema 1.11

⁴⁴ K. Yamada, G. Moll, M. Shibasaki, Synlett, 2001, 980.

⁴⁵ K. Muniz, M. Nieger, *Synlett*, **2003**, 211.

Otra manera de conseguir estas diaminas de manera enantioselectiva, en este caso enantiopura, es partir de α -aminoácidos naturales. Así, Amedjkouh y colaboradores⁴⁶ convirtieron la L-prolina en una diamina vecinal mediante 3 pasos de reacción. En primer lugar, llevaron a cabo la activación de la prolina con cloral; después, introdujeron la segunda función amino haciendo reaccionar el compuesto bicíclico con una amina y, finalmente, redujeron la diamida formada con LiAlH₄, obteniendo la correspondiente diamina vecinal como se observa en la esquema 1.12



Esquema 1.12

En el esquema 1.13 se muestra una síntesis de diaminas que parte también de derivados de α -aminoácidos, en concreto de las correspondientes amidas de Wenreib de los *N*-Boc-alanina y *N*-Boc-valina (R¹ = Me o ^{*i*}Pr).⁴⁷ Se transforman estos compuestos en las oximas correspondientes, para que a continuación se derivaticen como *N*-difenilfosfinoiliminas. El tratamiento con reactivos de Grignard de estos compuestos y la posterior hidrólisis permite llegar a las diaminas correspondientes con buenos rendimientos y de manera enantiopura.

 ⁴⁶ M. Amedjkouh, P. Ahlberg, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 2229.
 ⁴⁷ Y. Kohmura, T. Mase, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 6329.

²⁸



Esquema 1.13

La mayoría de métodos expuestos hasta aquí tratan de la síntesis de abierta. Como ya se ha 1,2-diaminas de cadena comentado, la trans-ciclohexano-1,2-diamina se comercializa en forma enantioméricamente pura. Sin embargo, la análoga trans-ciclopentano-1,2-diamina no es comercial y la mayoría de métodos tanto para la preparación de la diamina racémica como en su forma ópticamente activa presentan problemas. Fueron Jaeger y Blumendal⁴⁸ los que en 1928 publicaron su síntesis racémica mediante la reducción con sodio metálico de la dioxima derivada de la ciclopentano-1,2-diona. Posteriormente, Potter y colaboradores⁴⁹ llevaron a cabo su síntesis mediante la hidrogenación de la 1,2-ciclopentanodiazida con PtO₂. Pero los primeros métodos descritos para su obtención de manera enantiopura consistían en la resolución de la mezcla racémica mediante cristalización fraccionada de las sales diastereoméricas

⁴⁸ F. M. Jaeger, H. B. Z. Blumendal, *Anorg. Chem.*, **1928**, *175*, 161.

⁴⁹ G. W. H. Potter, M. W. Coleman, A. M. J. Monro, J. Heterocyclic Chem., **1975**, *12*, 611.

obtenidas con la intervención de un ácido ópticamente activo. Sin embargo, así sólo se alcanzan rendimientos moderados (31%).⁵⁰

En el esquema 1.14 se puede observar la estrategia sintética que siguieron Walsh y colaboradores⁵¹ para llegar a la *trans*-ciclopentano-1,2-diamina. Comienza con la síntesis de la aziridina a partir del oxido de ciclopenteno y la (*S*)-1-feniletanamina y, a continuación, la apertura de esa aziridina con la misma amina ópticamente activa. Una vez separados los diastereoisómeros mediante cromatografía en columna *flash* en sílice desactivada, se puede llegar a la *trans*-diamina ópticamente activa con un rendimiento global del 32% mediante hidrogenolisis catalizada con Pd(OH)₂/C.



Esquema 1.14

Apella y colaboradores⁵² sintetizaron el dicarbamato de *tert*-butilo del esquema 1.15, empleando una estrategia basada en la alquilación diastereoselectiva de Yamamoto con el succinato de dimentilo.⁵³

 ⁵⁰ (a) D. J. Royer, J. F. Phillips, *Inorg. Chem.*, **1964**, *4*, 616. (b) H. Tofkund, E. Pedersen, *Acta Chem. Scand.*, **1972**, *26*, 4019.
 ⁵¹ (a) V. M. Mastranzo, L. Quintero, C. Anaya de Parrodi, E. Juaristi, P. J. Walsh, *Tetrahedron*, **2004**,

⁵¹ (a) V. M. Mastranzo, L. Quintero, C. Anaya de Parrodi, E. Juaristi, P. J. Walsh, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 1781. (b) C. Anaya de Parrodi, P. J. Walsh, *Synlet*, **2004**, 2417.

⁵² M. C. Myers, M. A. Witschi, N. V. Larionova, J. M. Franck, R. D. Haynes, T. Hara, A. Grajkowski. D. H. Appella, *Org.Lett.*, **2003**, *5*, 2695.

⁵³ K. Furuta, K. Iwanaga, H. Yamamoto, Org. Synth., **1989**, 67, 76.

³⁰



Esquema 1.15

En nuestro grupo de investigación se ha desarrollado la síntesis de *trans*-ciclopentano-1,2-diamina⁵⁴ protegida como dicarbamato de bencilo. Para ello, se parte del hidroxicarbamato enantiopuro (esquema 1.16), que previamentese había obtenido mediante una resolución enzimática.⁵⁵ Llevando a cabo la mesilación del grupo hidroxilo y posterior reacción de S_N2 con NaN₃, se llega al azidocarbamato. La hidrogenación y posterior protección con cloruro de benciloxicarbonilo permite aislar el dicarbamato enantiopuro.



Esquema 1.16

En nuestro grupo de investigación también se ha desarrollado un método muy eficaz para la resolución de ambas *trans*-cicloalcano-1,2-diaminas racémicas, mediante reacciones de aminólisis del malonato de dimetilo catalizadas por la

⁵⁴ A. Luna, I. Alfonso, V. Gotor, Org. Lett., 2002, 4, 3627.

⁵⁵ A. Luna, C. Astorga, F. Fülöp, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 4483.

lipasa B de *Candida antarctica* –CAL-B– (esquema 1.17).^{54,56} Los productos de reacción –los (1*R*,2*R*)-diamidoésteres I– son resultado de dos resoluciones cinéticas consecutivas, lo que permite su aislamiento con muy altos *ee* y conversión. Además, las (1*S*,2*S*)-diaminas que no reaccionan se aíslan también con altos rendimientos y *ee*. No obstante, la síntesis de la *trans*-ciclopentano-1,2-diamina racémica transcurre con muy bajo rendimiento.



Esquema 1.17

Recientemente en nuestro grupo de investigación también se ha logrado obtener estas *trans*-cicloalcano-1,2-diaminas o derivados de ellas de manera enantiopura.⁵⁷ En principio se preparan las diaminas racémicas mediante la ruta sintética del esquema 1.18, similar a la usada por Curthbertson y colaboradores.⁵⁸ Este proceso transcurre con retención de la configuración, ya que en él se producen dos reacciones $S_N 2$ consecutivas:⁵⁹ Una intramolecular, que tiene lugar en el alcohol mesilado debido a la asistencia anguimérica del grupo dialquilamino

⁵⁶ I. Alfonso, C. Astorga, F. Rebolledo, V. Gotor, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1996**, 2471.

⁵⁷ (a) J. Gonzalez-Sabín, F. Rebolledo, V. Gotor, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 1309. (b) J. Gonzalez-Sabín, F. Rebolledo, V. Gotor, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 5788.

⁵⁸ (a) E. Curthbertson, P. O'Brien, T. D. Towers, *Synthesis*, **2001**, 693. (b) P. O'Brien, P. Poumellec, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5619.

⁵⁹ (a) J. González-Sabín. F. Rebolledo, V. Gotor, J. Org. Chem., 2007, 72, 1309, (b) C. Peña, J. González-Sabín, F. Rebolledo, V. Gotor, Tetrahedron: Asymmetry, 2008, 19, 751.

³²

vecinal y que conduce a la formación de un ión meso-aziridinio; y otra, como consecuencia del ataque del amoniaco a ese catión. Una vez obtenida la diamina racémica, se lleva a cabo su resolución enzimática mediante aminólisis de un éster catalizada por CAL-B; así se obtienen tanto sustrato como producto con elevados excesos enantioméricos.



Esquema 1.18

Lo expuesto hasta aquí pretende dar una visión de la importancia que las unidades estructurales de *trans*-ciclohexano- y *trans*-ciclopentano-1,2-diaminas tienen en distintas áreas de la química orgánica. Por tanto, será fácil entender el interés que tiene el desarrollo de síntesis fáciles de este tipo de compuestos. En este sentido, si bien los derivados simétricos (N,N'-tetra ó N,N'-disustituidos)⁶⁰ se obtienen fácilmente a partir de las diaminas primarias ópticamente activas, la

⁶⁰ Ejemplos de derivados simétricos *N*,*N*-tetrasustituidos: (a) A. M. Costa, C. Jimeno, J. Gavenonis, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6929. (b) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Caporale, L. Raimondi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 2727. Ejemplos de derivados simétricos *N*,*N*'-disustituidos: (a) S. Hanessian, D. Delorme, S. Beaudoin, Y. Leblanc, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5754. (b) A. Alexakis, A. S. Chauvin, R. Stouvenel, E. Vrancken, S. Mutti, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1171. (c) J. C. Kizirian, J. C. Caille, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8893. (d) A. J. A. Cobb, C. M. Marson, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1547.

preparación de los derivados asimétricos⁶¹ y, en concreto, la de los *N*,*N*-disustituidos, no es una tarea fácil, ya que implica como etapas adicionales la monoprotección inicial de la diamina –que transcurre generalmente con moderado o bajo rendimiento– y, en última instancia, la eliminación del grupo protector.⁶²

Nos hemos propuesto, pues, como objetivo fundamental de este capítulo el desarrollo de un método simple y eficaz para preparar derivados N,N-disustituidos de la trans-ciclohexano- y la trans-ciclopentano-1,2-diaminas ópticamente activas. Además, nuestro objetivo también es la síntesis de bis(aminoamidas) análogas a las que se muestran en la figura 1.7 con distintos sustituyentes aromáticos. Posteriormente, en el segundo capítulo, estos compuestos serán evaluados como agentes de solvatación quiral.

⁶¹ A. Alexakis, O. Andrey, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3611.

⁶² M. Kaik, J. Gawronski, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 1559.

³⁴

1.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1.2.1 Optimización de la síntesis de receptores derivados de la *trans*ciclopentano- y *trans*-ciclohexano-1,2-diamina

Como ya se ha comentado en los antecedentes, el primer objetivo que nos planteamos fue la síntesis de la bis(aminoamida) **H1a**, derivada de la *trans*-ciclopentano-1,2-diamina ópticamente activa (esquema 1.19), y de otros compuestos análogos. Para ello nos planteamos inicialmente la siguiente metodología sintética.

1.2.1.1 Estrategia sintética I

Las etapas clave de esta metodología son la síntesis y posterior resolución de la diamina (±)-12a. Una vez aislada en su forma ópticamente activa se

transformará en el receptor **H1a**, simplemente, por reacción con el dicloruro de piridina-2,6-dicarbonilo.



Como se muestra en el esquema 1.20 la diamina (±)-**12a** se prepara a partir del oxido de ciclopenteno y de la *N*-metil-*N*-(9-antril)metanamina, tal como se describió anteriormente en el esquema 1.18 del apartado de antecedentes. En este proceso, el aminoalcohol (±)-**11** se obtiene con un rendimiento elevado (>90%). Sin embargo, la transformación de este β -aminoalcohol en la diamina (±)-**12a** transcurre más lentamente y con menor rendimiento que la reacción análoga con otras aminas secundarias como la *N*-metil-*N*-(fenil)metanamina o la *N*,*N*-dialilamina, seguramente debido a impedimentos estéricos por parte del resto antrilo, que dificulta tanto la formación del ión aziridinio como su posterior apertura (ver esquema 1.18).



Esquema 1.20

La resolución enzimática de (±)-12a se lleva a cabo en las condiciones típicas de resolución de este tipo de compuestos, es decir, mediante aminólisis de un éster utilizando la lipasa B de Candida antarctica (CAL-B) como catalizador. Hasta el momento, este ha sido el enzima más eficaz para la resolución de aminas. El dador de acilo es acetato de etilo, que también actúa como disolvente. Tras 4 horas de reacción a 28 °C y con agitación orbitálica a 200 rpm, se consigue una conversión en amida moderada y la enantioselectividad⁶³ que muestra el enzima es moderada-baja (tabla 1.1, entrada 1). En contra de lo esperado, los resultados son peores cuando la temperatura se rebaja hasta 10 °C, ya que la enantioselectividad es aún más baja (tabla 1.1, entrada 2). En algunos casos, la utilización de acetato de 1-feniletilo racémico como dador de acilo ha dado muy buenos resultados en reacciones de aminólisis.⁶⁴ Por este motivo, se decidió intentar la resolución de (±)-12a con este dador de acilo y con el éter tert-butil metílico (TBME) como disolvente (tabla 1.1, entrada 3). En estas condiciones se consigue una enantioselectividad más alta y, aunque su valor es moderado

⁶⁴ J. Gonzalez-Sabín, V. Gotor, F. Rebolledo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 481.



⁶³ C. S. Chen, Y. Fujimoto, G. Girdauskas, C. J. Sih, J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 7294.

(E = 45),⁶⁵ es suficiente para obtener el sustrato remanente (1*S*,2*S*)-**12a** con alto exceso enantiomérico (*ee* = 95%) a una conversión cercana al 50%. Las configuraciones (1*S*,2*S*) de la amina remanente **12a** y (1*R*,2*R*) para la acetamida **13a** se asignan teniendo en cuenta que la lipasa CAL-B cataliza preferentemente la aminólisis del enantiómero (1*R*,2*R*) de otras diaminas análogas y, además, sigue la regla de Kazlauskas.⁶⁶





a) Determinados mediante HPLC con columna quiral (ver parte experimental)
b) c = ee_s/ (ee_s+ee_p)

Una vez obtenida la diamina (1*S*,2*S*)-**12a** con elevado exceso enantiomérico, la síntesis de la bis(aminoamida) **H1a** se lleva a cabo fácilmente con el dicloruro de piridina-2,6-dicarbonilo (Rto = 80%).

 $^{^{65}}$ Un valor de enantioselectividad bueno se considera a patir de E = 100.

⁶⁶ R. J. Kazlauskas, A. N. Weissfloch, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, J. Org. Chem., **1991**, 56, 2656.

³⁸

En estos momentos ya se dispone del método de síntesis de la bis(aminoamida) H1a, pero esta metodología puede resultar muy tediosa, ya que se pretende extender a la síntesis de otras bis(aminoamidas). Por ejemplo, para introducir modificaciones en la estructura de la diamina, concretamente, para cambiar el resto aromático, se tendría que comenzar en cada caso por la apertura del óxido de ciclopenteno y, además, optimizar la resolución enzimática de cada nuevo sustrato racémico. Como esta tarea puede resultar en ocasiones bastante complicada, nosotros pensamos que una estrategia sintética más versátil debería incluir un sustrato ópticamente activo común que permita, mediante reacciones simples, sintetizar otros receptores de manera análoga.

1.2.1.2 Estrategia sintética II

Consiste en llegar a la bis(aminoamida) **H1a** siguiendo el esquema del análisis retrosintético que se muestra en el esquema 1.21.

Para ello se parte del óxido de ciclopenteno y, siguiendo la metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación,⁶⁷ se llega a los aminocarbamatos (\pm) -**4** y (\pm) -**5**, que se resolverán de manera enzimática. Una vez obtenidos dichos aminocarbamatos de manera enantiopura se llevarán a cabo las etapas de: 1) acilación con el dicloruro de piridina-2,6-dicarbonilo, 2) desprotección de los grupos amino, 3) aminación-reducción con antraceno-9-carbaldehido y 4) metilación de los grupos amino secundarios.

⁶⁷ C. Peña, J. González-Sabín, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 751.



Esquema 1.21

La preparación de los aminocarbamatos (±)-4 y (±)-5 comienza con la síntesis de estos compuestos de manera racémica como se muestra detalladamente en los esquemas 1.22 y 1.23. Así, calentando a reflujo la disolución del óxido de ciclopenteno y dialilamina en etanol se llega fácilmente al *trans*-2-dialilaminociclopentanol (±)-1. A continuación, el tratamiento "one-pot" con cloruro de metanosulfonilo seguido de la adición de una disolución acuosa saturada de amoniaco, permite obtener la *trans-N,N*-dialilciclopentano-1,2-diamina (±)-2.



Esquema 1.22

Como se ve en el esquema 1.23, cuando se trata la diamina (±)-2 con cloruro de benciloxicarbonilo, se obtiene de manera cuantitativa el *trans*-aminocarbamato (±)-3. La posterior eliminación de los grupos alilo de (±)-3 en condiciones de sustición nucleófila alílica de Tsuji-Trost,⁶⁸ usando como nucleófilo el acido *N*,*N'*-dimetilbarbitúrico (NDMBA), permite llegar al aminocarbamato (±)-4 con un rendimiento global mayor del 66%. Una vez preparado el compuesto (±)-4, se utiliza éste como precursor de (±)-5, que se obtiene de manera prácticamente cuantitativa mediante las reacciones de *tert*-butoxicarbonilación e hidrogenación catalizada con Pd-C.



⁶⁸ F. Garro-helión, A. Merzouk, F. Guibé, J. Org. Chem., **1993**, 58, 6019.

Los aminocarbamatos (±)-**4** y (±)-**5** son sometidos a las condiciones de resolución cinética enzimática catalizada por la Lipasa B de *Candida antarctica* (CAL-B). Se utilizan, de nuevo, las condiciones más sencillas, que consisten en emplear acetato de etilo como disolvente y dador de acilo. Estas condiciones nos permiten obtener tanto los productos (amidocarbamatos) como los sustratos con altos excesos enantiómericos a conversiones del 50%, o próximas a éste valor óptimo (ver tabla 1.2), debido a las altas enantioselectividades (E > 175). Una vez más, en ambos casos la lipasa cataliza preferentemente la acilación del enantiómero (1R,2R).

Tabla 1.2. Resolución enzimática de (±)-4,5.

(±)- 4,5 (±)- 4 ,5 (∴NH ₂ AcOEt / CAL-B AcOEt / CAL-B 200 r.p.m. 28 °C					NHR (15,25)-4,5	+ (1 <i>R</i> ,2	NH NHR <i>R</i>)- 7,8	
Sustrato	R	t (b) -	Sustrato remanente		Producto		c ^b (%)	F
Sustrato	R	+ (h) -	Sustrato re	emanente	Produ	ucto	c ^b (%)	F
Sustrato	R	t (h) -	Sustrato re amina	emanente ee _s ^a (%)	Produ acetamida	ucto ee _p ª (%)	c ^b (%)	Ε
Sustrato (±)-4	R Cbz	t (h) - 6	Sustrato re amina (15,25)-4	emanente ee _s ^a (%) 99.5	Produ acetamida (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-7	ee _p ° (%) 98	c^b (%) 50	Е 200

a) Determinados mediante HPLC con columna quiral (ver parte experimental)
b) c = ee_s/ (ee_s+ee_p)

Una vez obtenidos los aminocarbamatos enantiopuros, se lleva a cabo la condensación de éstos con el dicloruro de piridina-2,6-dicarbonilo (esquema 1.24). Se obtienen así los bis(amidocarbamatos) (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-**9** y (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-**10a** con un rendimiento del 76 y del 90%, respectivamente.



Esquema 1.24

El siguiente paso de esta ruta sintética consiste en la desprotección de los grupos amino de las funciones carbamato de (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-**9** y (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-**10a**. Desgraciadamente, fue en esta etapa donde se tuvo que abandonar esta estrategia, ya que ninguno de los intentos de hidrogenación catalítica con Pd/C (10%) de **9**, ni de hidrólisis de **10a** en las condiciones típicas de desprotección del grupo *tert*-butoxicarbonilo (HCl 3N), ni en otras condiciones más drásticas, nos permitieron obtener el compuesto deseado de forma eficaz. En el primer caso lo que se obtiene es un producto que carece de grupo benziloxicarbonilo, pero es insoluble en cloroformo; probablemente, se trata de complejos de Pd, ya que este metal se compleja muy bien con poliaminas.^{69,70}

1.2.1.3 Estrategia sintética III

Se elige como precursor ópticamente activo el aminocarbamato (1*S*,2*S*)-5. Esta estrategia (esquema 1.25) es una variante de la estrategia I, pero, como se demostrará a continuación, mucho más eficaz. En primer lugar se lleva a cabo la

⁷⁰ A. Bencini, A. Bianchi, P. Dapporto, E. García-España, M. Micheloni, P. Paoletti, P. Paoli, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 1382.



⁶⁹ C. Bazzacalupi, A. Bencini, H. Cohen, C. Giorgi, G. Golub, D. Meyerstein, N. Navon, P. Paoletti, B. Valtancoli, J. Chem. Soc. Dalton Trans., **1998**, 1625.

aminación-reducción de (1*S*,2*S*)**-5** antraceno-9-carboxaldehído, con el obteniéndose el aminocarbamato (15,25)-14a de manera cuantitativa. En la siguiente etapa se produce la metilación con Mel de la amina secundaria (15,25)-14a. Debido al volumen de los sustituyentes del grupo amino, la metilación transcurre lentamente y apenas se forman trazas de la sal de amonio cuaternaria. La desprotección del grupo amino del compuesto (15,25)-15a con una mezcla de ácido fosfórico concentrado y diclorometano,⁷¹ conduce a la diamina (15,25)-12a, que se aísla con un alto rendimiento (90%). Esta diamina genera, al tratarse con dicloruro de piridina-2,6-dicarbonilo, la bis(aminoamida) H1a con un rendimiento global del 60 %. La rotación óptica especifica del compuésto (15,25)-12a, obtenido en esta ruta sintética, coincide en signo y magnitud con el valor experimental determinado para la diamina aislada en la resolución enzimática, por lo que se puede asegurar que se cumple la regla de Kazlauskas, ya que el enantiómero que reacciona es el (1*R*,2*R*).

⁷¹ B. Li, M. Berliner, R. Buzon, C. K. F. Chiu, S. T. Colgan, T. Kaneko, N. Keene, W. Kissel, T. Le, K. R. Leeman, B. Marquez, R. Morris, L. Newell, S. Wunderwald, M. Witt, J. Weaver, Zhijun Zhang, Zhongli Zhang, J. Org. Chem., 2006, 71, 9045.


Esquema 1.25

Sin duda, esta estrategia es la que presenta mejores resultados, ya que se obtiene el producto deseado con buen rendimiento y nos permitirá preparar diversas diaminas y bis(aminoamidas) mediante un simple cambio del aldehído. Además conlleva reacciones que, en algunos casos, no necesitan etapas adicionales de purificación. Es la estrategia más versátil y es la que se va a utilizar para sintetizar el conjunto de aminas y bis(aminoamidas).

1.2.2 Aplicación de la estrategia sintética III: Síntesis de análogos de H1a

Como se ha comentado en el apartado anterior, para la síntesis de las distintas diaminas y bis(aminoamidas) derivadas de la *trans*-ciclopentano- y

trans-ciclohexano-1,2-diaminas, portadoras de distintos sustituyentes aromáticos sobre un nitrógeno, se empleará la estrategia sintética III, en la que se utiliza un aminocarbamato ópticamente activo como producto intermedio común.



Para aplicar esta secuencia sintética, además del aminocarbamato (1*S*,2*S*)-**5**, es necesaria la preparación del aminocarbamato análogo de seis miembros (1*S*,2*S*)-**20**. Su síntesis comienza con la obtención de la diamina (±)-**17** racémica como se muestra en el esquema 1.26. Una vez aislado el compuesto racémico se lleva a cabo la acetilación enantioselectiva catalizada por la Lipasa B de *Candida antarctica* (CAL-B), fijando la temperatura de reacción y la frecuencia de agitación en 28 °C y 200 rpm, respectivamente. Inicialmente se prueban las condiciones de reacción más sencillas: acetato de etilo como disolvente y dador de acilo (tabla 1.3 entrada 1). A pesar de que el valor de enantioselectividad es bastante elevado, si se desea preparar el producto (1*R*,2*R*)-**19** con *ee* = 99% se requiere una reacción con un valor de enantioselectividad más elevado. Es por esta razón por la que se realizan dos pruebas utilizando como disolvente 1,4-dioxano. En una, el dador de acilo es el acetato de etilo (tabla 1.3 entrada 2) y en otra, el acetato de 1-feniletilo; en ambos casos se comprueba que el valor de la enantioselectividad aumenta.



Tabla 1.3. Resolución enzimática de la diamina (±)-17

Dador acilo	Disolvente	Tiempo(h)	(15 ,2	S)-6	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-5		c ^b (%)	Ε
(AcOR)			Rdto ^a (%)	ee _s (%)	Rdto ^a (%)	ee _P (%)		
AcOEt	AcOEt	71	44	99	49	92	52	125
AcOEt	1,4-dioxano	68	45	95	44	99	49	>200
AcOCH(Ph)CH ₃	1,4-dioxano	96	n.d.	70	n.d.	99	41	>200

a) Determinados mediante HPLC con columna quiral (ver parte experimental)
b) c = ee_s/(ee_s+ee_p)

Tratando el crudo de reacción con pirocarbonato de di-*tert*-butilo y purificándolo mediante cromatografía en columna se aísla el aminocarbamato (1*S*,2*S*)-**18**. Al someter el compuesto (1*S*,2*S*)-**18** a las condiciones de sustitución nucleófila alílica de Tsuji-Trost se obtiene, tras cromatografía en columna *flash*, el aminocarbamato (1*S*,2*S*)-**20** (esquema 1.27).



Esquema 1.27

Una vez preparados los aminocarbamatos (1*S*,2*S*)-**5** y (1*S*,2*S*)-**20** enantiopuros se lleva a cabo la síntesis del conjunto de receptores siguiendo la estrategia sintética III (esquema 1.28). Primero, se lleva a cabo la aminaciónreducción con el correspondiente aldehido que generalmente no necesita etapas de purificación; a continuación, se lleva a cabo la metilación del grupo amino secundario, en la que en el peor de los casos se observan trazas de la sal de amonio cuaternaria. Una vez purificado el producto mediante cromatografía en columna *flash*, se hidroliza el carbamato de *tert*-butilo con un sistema bifásico $CH_2CI_2-H_3PO_4$ aq. concentrado⁷² y, sin purificación previa, se lleva a cabo la condensación con el dicloruro de piridina-2,6-dicarbonilo, aislándose las diaminas y las bis(aminoamidas) correspondientes con buenos rendimientos (tabla 1.4).



⁷² Una disolución de ácido fosfórico concentrado es aproximadamente 16M.

n	Ar	Diamina	Rdto ^a	Bis(aminoamida)	Rdto ^b
1	9-Antril	12a	75	H1a	80
2	9-Antril	12b	70	H1b	72
1	1-Naftil	23a	71	H2a	98
2	1-Naftil	23b	75	H2b	94
1	2-Naftil	26a	80	H3a	92
2	2-Naftil	26b	85	H3b	99

Tabla 1.4. Rendimientos de las diaminas y bis(aminoamidas)

a) El producto no necesita purificación

b) Calculado tras cromatografía en columna flash

1.2.3 Síntesis de receptores derivados de diaminas N,N-dimetiladas

Con la idea de seguir investigando la importancia de la presencia o ausencia del resto aromático de estos sistemas en su eficacia como agentes de solvatación quiral, se lleva a cabo la síntesis de receptores análogos a los anteriores, en los que los grupos amino terciarios estén dimetilados, así el único resto aromático presente será el del anillo de la piridina. Además, de esta manera, se podrá averiguar si la presencia de sustituyentes mucho menos voluminosos tiene efectos beneficiosos en la interacción sustrato-receptor. Así, se podrá investigar si la mayor o menor eficacia como agente de solvatación quiral de ácidos carboxílicos de un determinado receptor es provocada por una interacción más fuerte o por la presencia de grupos aromáticos, que provocan una mayor anisotropía diamagnética. Hay que indicar que el estudio de estas interacciones se realizará mediante RMN.

Para sintetizar este tipo de receptores se sigue la secuencia sintética del esquema 1.29, en la que al igual que en los casos anteriores, se parte de los

aminocarbamatos (1*S*,2*S*)-**5** y (1*S*,2*S*)-**20**. A pesar de que la mejor estrategia sintética para obtener las anteriores diaminas *N*,*N*-dialquiladas es la III (ver esquema 1.28), en este caso, consideramos mejor llevar a cabo la ruta sintética que se muestra en el esquema 1.29, ya que la estrategia III requiere la preparación de la correspondiente *N*,*N*-dimetilcicloalcano-1,2-diamina. Como se verá a continuación, la introducción de los grupos metilos se lleva a cabo por tratamiento de la correspodiente amina con H_2CO/HCO_2H . Cuando esta reacción se aplica a los aminocarbamatos **5** y **20**, tiene lugar la desprotección parcial del grupo Boc y la formación de mezclas de productos.

La primera reacción que se lleva a cabo es la condensación de los aminocarbamatos (1S,2S)-5 y (15,25)-20 con el dicloruro de piridina-2,6-dicarbonilo, lo que da lugar a la obtención de los bis(amidocarbamatos) (15,25,1'5,2'5)-10a y 10b de manera prácticamente cuantitativa. Para hidrolizar las funciones carbamatos se aplica la metodología desarrollada en la estrategia sintética III. Se usa en este caso una mezcla heterogénea de H₃PO₄ aq. concentrado y CH₂Cl₂, llegando exitosamente a las bis(aminoamidas) (1S,2S,1'S,2'S)-27a y 27b (este método de hidrólisis podría haber sido aplicado en la estrategia sintética II -ver esquema 1.24- pero se empezó a aplicar después de abandonar dicha estrategía). Una vez aisladas dichas bis(aminoamidas) y purificadas mediante cromatografía en columna flash, se lleva a cabo la metilación de los grupos amino mediante el procedimiento de

Eschweiler-Clarke.⁷³ De esta manera se obtienen con buenos rendimientos los receptores (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-**H4a** y **H4b** (95% y 97%, respectivamente).



Esquema 1.29

⁷³ (a) W. Eschweiler, Chem. Ber., **1905**, 38, 880, (b) H. T. Clarke, H. B. Gillespie, S. Z. Weisshaus, J. Am. Chem. Soc., **1933**, 55, 4571.

1.3 CONCLUSIONES

1.- Se ha llevado a cabo la optimización de la estrategia sintética para la síntesis de diferentes *trans-N*-(arilmetil)-*N*-metilcicloalcano-1,2-diaminas y *N*,*N*'-bis{2-[*N*''-(arilmetil)-*N*''-metilamino]cicloalquil}piridina-2,6-dicarboxamidas utilizando como precursor ópticamente activo el correspondiente monocabamato de *tert*-butilo de la *trans*-cicloalcano-1,2-diamina.

2.- Partiendo de los mismos precursores ópticamente activos, y aplicando una secuencia sintética ligeramente modificada, se han preparado los análogos N,N'-bis{2-[N'',N''-dimetilamino]cicloalquil}piridina-2,6-dicarboxamidas.

3.- La lipasa B de *Candida antarctica* ha demostrado ser altamente enantioselectiva en la acetilación de los aminocarbamatos y diaminas derivadas de la *trans*-ciclopentano- y la *trans*-ciclohexano-1,2-diaminas utilizados como precursores de los compuestos anteriores. De este modo, tanto los sustratos como los productos de las reacciones enzimáticas se han aislado con rendimientos y excesos enantioméricos elevados.

1.4 PARTE EXPERIMENTAL

1.4.1 General

La lipasa B de *Candida antarctica* (CAL-B, Novozyme 435, una lipasa inmovilizada sobre poliacrilamida 7300 PLU/g) ha sido donada por la compañía Novo Nordisk. La lipasa de *Burkholderia cepacia* tipo I (Amano PSL-C I, inmovilizada en cerámica, 1061 U/g) fue suministrada por Aldrich y la lipasa A de *Candida antárctica* (CAL-A) de la casa comercial Roche (Chirazyme L-5, liofilizada, 1000 U/g empleando tributirina). Todas ellas se han almacenado bajo atmósfera de nitrógeno para preservarlas de la humedad. Para las reacciones enzimáticas se utilizó acetato de etilo y éter *tert*-butil metílico Merck de grado espectrofotométrico almacenados bajo atmósfera de nitrógeno con tamiz molecular de 4 Å. Para los análisis de HPLC se utilizaron hexano, etanol y propan-2-ol de la marca Romil. Los restantes reactivos se adquirieron a Aldrich

y se usaron directamente sin purificación adicional. El resto de disolventes han sido suministrados por Merck y Prolabo, y se han secado en los casos necesarios según las especificaciones de cada uno.⁷⁴ Para la cromatografía de capa fina (TLC) se utilizaron cromatofolios Merck de gel de sílice 60 de 0,25 mm de espesor, en soporte de aluminio y con un revelador ultravioleta incorporado (F_{254}). Se utilizó como revelador una disolución acuosa al 1% de KMnO₄, 5% de K₂CO₃ y 5% de KOH. La cromatografía *flash* se realizó siguiendo el procedimiento descrito por Still y colaboradores,⁷⁵ con gel de sílice 60 Merck (40 - 63 µm).

1.4.2 Técnicas de análisis

Puntos de fusión. Se midieron en tubos capilares abiertos, en un aparato Gallenkamp y no han sido corregidos.

Rotación específica $[\alpha]_{D}^{20}$. Las medidas de rotación óptica se realizaron en un polarímetro Perkin-Elmer 343. Como es habitual, no se indican las unidades, que son 10^{-1} grado cm²·g⁻¹. Se utilizó siempre una lámpara de sodio (línea D) y se midio a 20 °C.

Espectrometría de masas (EM). Los espectros de masas se realizaron en un equipo Hewlett-Packard 1100, LC/MSD utilizando el procedimiento de electrospray (ESI⁺) o impacto electrónico (EI).

Resonancia magnética nuclear (RMN). Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN-¹H), carbono-13 (RMN-¹³C), así como los experimentos DEPT 135 y bidimensionales, se registraron en espectrómetros

 ⁷⁴ D. D. Perrin, L. F. Armarego, D. R. Perrin, Purification of Laboratory Chemicals, Pergamon Press,
 Oxford, 1980, 2nd edition.

⁷⁵ W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, J. Org. Chem., **1978**, 43, 2923.

⁵⁶

Bruker AV-300 (¹H, 300,13 MHz; ¹³C, 75,5 MHz), AV-400 (¹H, 400,13 MHz; ¹³C, 100,63 MHz) y AV-600 (¹H, 600 MHz; ¹³C, 151 MHz), utilizando como disolvente cloroformo deuterado. Los desplazamientos químicos se dan en valores de δ , en partes por millón (ppm) referidas al CDCl₃ (¹³C; 76.95 ppm) o a la señal residual del CHCl₃ (¹H; 7.26 ppm).

Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). Los excesos enantioméricos se determinaron mediante análisis de HPLC, haciendo uso de dos equipos, Hewlett Packard 1100 y Agilent 1100, ambos con detectores UV y equipados con columnas de relleno quiral.

1.4.3 Procedimientos sintéticos.

Procedimiento general para la síntesis de los (\pm) -trans-2dialquilaminocicloalcanoles 1, 11, y 16

A una disolución de óxido de ciclohexeno u óxido de ciclopenteno (30,0 mmol) en etanol desoxigenado (30 ml) se le añade la correspondiente amina secundaria (49,0 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 40 horas. A continuación se eliminan los disolventes. El producto se purifica por cromatografía en columna *flash* [eluyente: (1) hexano:AcOEt 1:1; (2) AcOEt] en el caso de utilizar la *N*-metil-*N*-(9-antril)metanamina (Rto. = 92%); cuando se utiliza la dialilamina se elimina el exceso de esta en la rotatoria con un baño caliente de agua y se obtiene así el aminoalcohol en estado de pureza, con un rendimiento del 97%.

Síntesis de las diaminas racémicas 4, 12a y 17. Procedimiento general

Se disuelve bajo atmósfera inerte el β -aminoalcohol correspondiente (48.5 mmol) en éter dietílico anhidro (50 ml) y, en baño de hielo, se añade trietilamina anhidra (82.4 mmol, 11.5 ml) y cloruro de metanosulfonilo anhidro (67.9 mmol, 5.3 ml), observándose instantáneamente la aparición de un precipitado blanco (sal de aziridinio). Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y, después de media hora de reacción, se adiciona más trietilamina (97.0 mmol, 13.5 ml) y NH₃ aq. al 30% (150 ml), redisolviéndose el precipitado de manera inmediata. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 24h (o 48h en el caso de la diamina **12a**). A continuación se extrae con éter dietílico (4 × 20 ml) y la fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución de NaOH aq. 3N (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se concentra, llegándose a la diamina correspondiente tras cromatografía en columna *flash* (eluyente: mezclas de AcOEt:metanol).

Reacción de benciloxicarbonilación. Síntesis de (±)-3

A una disolución de 22.2 mmol del aminocarbamato (±)-2 en CH_2Cl_2 (30 ml) enfriada con un baño de hielo, se añade lentamente cloruro de benciloxicarbonilo (33.3 mmol, 4.75 ml). Una vez transcurridas 11 horas de reacción a temperatura ambiente, se llevan a cabo extracciones con una disolución acuosa de NaOH 3N (4 × 20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ anhidro, se eliminan disolventes, y el producto (±)-3 se purifica mediante comatografia en columna *flash* utilizando como eluyente:[(1) hexano:AcOEt 10:1; (2) hexano:AcOEt 3:1]. El compuesto (±)-3 puro se obtiene con un rendimiento del 96%.

Conclusiones

Procedimiento general de S_N2 alílica en condiciones de Tsuji-Trost

En un bulbo se introducen 7.90 mmol del compuesto portador del grupo N,N-dialilamino. Una vez colocado sobre el bulbo un embudo de adicion de presión compensada, el sistema se pone en atmósfera de nitrógeno y, a continuación, se añaden 30 ml de CH₂Cl₂ anhidro en el bulbo. En el embudo de adición se mezclan el Pd(OAc)₂ (0.32 mmol, 79 mg) y la trifenilfosfina (1.2 mmol, 310 mg) con 10 ml de CH₂Cl₂ anhidro; se deja durante cinco minutos preformando el catalizador en el embudo de adición y, después, se gotea al bulbo. Se retira el embudo de adición y, a continuación, se adiciona directamente al bulbo el ácido N,N-dimetilbarbitúrico (23.7 mmol, 3.70 g). Se deja reaccionar a reflujo de CH₂Cl₂ hasta total desaparición del producto de partida (control por TLC, eluyente: AcOEt) y asegurándose de que tampoco queda amina monoalilada [Rf (AcOEt:MeOH 4:1) = 0.31]. Se lava la fase orgánica con una disolución de NaOH aq. 3N (2 \times 30 ml) y la fase acuosa se lava con CH₂Cl₂ (20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera (20 ml) y, tras secar con Na₂SO₄ anhidro y eliminar disolventes, se obtienen el producto desalilado correspondiente, que se purifica por cromatografía en columna *flash* con mezclas de AcOEt:metanol.

Reacción de tert-butoxicarbonilación. Síntesis de (±)-6

Se añade pirocarbonato de di-*tert*-butilo (2.32 mmol, 506 mg) a una disolución de 2.21 mmol del aminocarbamato (±)-**4** en metanol (20 ml) a temperatura ambiente. Cuando se comprueba por TLC (eluyente: AcOEt:MeOH 4:1) que no queda producto de partida, se eliminan disolventes, obteniéndose el

producto deseado que se puede purificar mediante cromatografía en columna *flash* con mezclas de hexano:AcOEt.

Reacción de hidrogenación catalítica. Sintesis de (±)-5

Se mezcla el carbamato (±)-6 (2.20 mmol, 506 mg) con Pd-C 10% (231 mg), se pone el sistema bajo atmósfera de hidrógeno y se añade metanol (50 ml). Tras agitar a temperatura ambiente y comprobar por TLC que no queda producto de partida (eluyente hexano: AcOEt 5:1), se filtra la mezcla sobre celite[®] lavándola con metanol. Se lleva a sequedad la disolución incolora para obtener, con un rendimiento del 84%, el aminocarbamato (±)-5 cuyos datos espectroscópicos concuerdan con los publicados en la bibliografía.⁷⁶

Resolución cinética enzimática de los aminocarbamatos (±)-4 y (±)-5.

A una mezcla del correspondiente aminocarbamato racémico (3.0 mmol) y CAL-B (300 mg) se le añade AcOEt (15 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agita circularmente (200 rpm) a 28 °C. Una vez transcurrido el tiempo necesario para conseguir una conversión del 50% (ver tabla 1.1, página 40), se filtra el enzima, se lava con metanol y se concentra la disolución resultante a presión reducida. El residuo se trata con una disolución acuosa de HCl aq. 3N (20 ml) y se extrae con diclorometano (3 × 15 ml). La fase acuosa se alcaliniza con NaOH sólida (lentejas) y se extrae con diclorometano (4 × 20 ml). Las fases orgánicas ácida y básica se secan con Na₂SO₄ anhidro y se concentran por

⁷⁶ Q. Xu, D. H. Appella, J. Org. Chem., **2006**, 71, 8655

⁶⁰

separado a presión reducida, aislándose así, los amidocarbamatos (1R,2R)-7 y (1R,2R)-8 y los aminocarbamatos (1S,2S)-4 y (1S,2S)-5 de manera enantiopura.

Resolución cinética enzimática de la (\pm) -trans-N,N-dialilciclohexano-1,2-diamina (\pm) -17

Bajo una atmosfera de nitrógeno se añade a una mezcla de diamina (2.5 mmol, 486 mg) y CAL-B (250 mg), 11 ml de 1,4-dioxano y 15 mmol de acetato de etilo. La mezcla se agita orbitálicamente a 28 °C y 200 rpm durante 68 h. Se filtra a través de celite[®], y se lava con metanol. Una vez eliminados los disolventes bajo presión reducida, se disuelve el crudo en metanol (10 ml) y se añade pirocarbonato de di-*tert*-butilo (1.1 eq). Después de 6 h de reacción a temperatura ambiente, se eliminan los disolventes y se purifica el crudo mediante cromatografía en columna *flash* utilizando un gradiente de hexano:AcOEt 10:1 a AcOEt. Así se obtienen el aminocarbamato (1*S*,2*S*)-**18** y la aminoamida (1*R*,2*R*)-**19** puros y con elevados excesos enantioméricos.

Resolución cinética enzimática de la (±)-*trans-N*-(9-antrilmetil)-*N*metilciclopentano-1,2-diamina (±)-*trans*-12a

A una mezcla de la diamina (\pm)-**12a** (1.31 mmol, 400 mg) y CAL-B (131 mg) se añaden, bajo atmosfera inerte, 6.5 ml de TBME y acetato de 1-feniletilo (4.00 mmol, 0.64 ml). La mezcla se agita orbitálicamente a 28 °C y 200 rpm durante 68 h. Se filtra a través de celite[®] y se lava con metanol. Se eliminan los disolventes y el residuo se disuelve en diclorometano (20 ml). La disolución resultante se lava con una disolución de NaOH aq. 3N (2 x 15 ml). La eliminación de los disolventes, seguida de cromatografía en columna *flash* utilizando como eluyentes (1)

hexano:AcOEt 1:1; (2) AcOEt; (3) AcOEt:metanol 4:1 permite aislar la diamina (1S,2S)-**12a** y la aminoamida (1R,2R)-**13**.

Reacción de aminación-reducción. Procedimiento general

A una disolución del aminocarbamato (1*S*,2*S*)-**5** o (1*S*,2*S*)-**20** (1.4 mmol) en metanol anhidro [5 ml (15 ml en el caso del antraceno-9-carbaldehído)] se adiciona bajo atmósfera inerte el aldehído correspondiente (1.4 mmol). Tras 4 horas de reacción a temperatura ambiente, se le adiciona borohidruro de sodio (2.1 mmol, 80 mg) lentamente (observándose burbujeo y redisolución del precipitado que se ha formado previamente). Tras comprobar por TLC (eluyente: AcOEt:MeOH 4:1) que no queda producto de partida, se eliminan disolventes y se lava el sólido resultante con agua (3 × 15 ml), llegándose al correspondiente producto de *N*-arilmetilación de manera cuantitativa.

Reacción de metilación de los aminocarbamatos. Procedimiento general

A una disolución del correspondiente producto de arilmetilación previo (1.24 mmol) en metanol anhidro (8 ml) se añade, bajo atmosfera inerte, yoduro de metilo (1.49 mmol). Tras agitar 12 horas a temperatura ambiente, se adiciona *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1.24 mmol, 127 μ l) y más yoduro de metilo (dos adiciones sucesivas de 0.62 mmol, 45 μ l), dejándose agitar durante 20 h. En el caso de los aminocarbamatos (1*S*,2*S*)-**14a** y (1*S*,2*S*)-**14b** la reacción es mucho más lenta y hay que adicionar 2 eq más de yoduro de metilo a las 48 horas y otros 2 eq a las 96 horas de reacción. Tras comprobar que no queda producto de partida por TLC (eluyente: AcOEt:MeOH 4:1), el crudo que se obtiene tras la

Conclusiones

eliminación de disolventes se purifica mediante cromatografía en columna *flash*, para obtener finalmente el correspondiente producto de *N*-metilación.

Reacción de hidrólisis del carbamato de tert-butilo. Procedimiento general

Se disuelve el aminocarbamato o el bis(amidocarbamato) correspondiente (1.07 mmol) en una mezcla 3:2 de $CH_2Cl_2:H_3PO_4$ aq. concentrado (5 ml). Tras 4 horas de reacción se añade agua (5 ml) y se lava la fase orgánica ácida con CH_2Cl_2 (2 × 15 ml) para eliminar impurezas. Se alcaliniza la fase acuosa con NaOH sólida y se extrae con CH_2Cl_2 (3 × 20 ml). Las fases orgánicas básicas reunidas se lavan con agua (20 ml) y se secan con Na_2SO_4 anhidro. Tras eliminar disolventes a presión reducida, se obtiene la diamina o la bis(amidoamina) correspondiente con rendimientos superiores al 90%. En el caso de los bis(amidocarbamatos) (15,25,1'5,2'S)-10a y 10b el procedimiento es igual al anterior, la diferencia consiste en que en estos casos, después de alcalinizar, se monta un sistema de extracción en continuo para asegurar la recuperación del producto con buenos rendimientos.

Procedimiento general para la reacción entre las diaminas y el dicloruro de piridina-2,6-dicarbonilo. Sintesis de las bis(aminoamidas)

A una disolución de la diamina correspondiente (2.13 mmol) en diclorometano anhidro (12 ml) se le añade, bajo atomosfera inerte y en baño de hielo, dicloruro de piridina-2,6-dicarbonilo (1.07 mmol). Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y, tras comprobar por TLC (eluyente: AcOEt:MeOH 4:1) que no queda producto de partida, se extrae con una disolución acuosa de NaOH 3N (3 × 20 ml). Se lava la fase orgánica con agua (20 ml), se seca

con Na₂SO₄ anhidro y se eliminan disolventes a presión reducida, obteniéndose las bis(aminoamidas) correspondientes.

Procedimiento general para la síntesis de los bis(amidocarbamatos)

En este caso el procedimiento es similar al anterior, la diferencia radica en que la reacción se lleva a cabo con los aminocarbamatos en presencia de 2 eq de Et_3N . El trabajo de la reacción se hace igual que en el caso anterior, mediante extracción en medio básico y lavado de la fase orgánica con H₂O.

Reacción de metilación de Eschweiler-Clarke. Sintesis de las bis(aminoamidas) (1*S*,2*S*,1'*S*,2'*S*)-H4a y H4b

Se añaden bajo atmósfera inerte la bis(aminoamida) correspondiente (0.30 mmol), ácido formico (4.0 mmol) y una disolución acuosa de formaldehido al 38% (4.0 mmol). Tras 10 h a reflujo, se acidifica con HCl concentrado y se lava con CH_2Cl_2 (2 × 15 ml). Se alcaliniza la fase acuosa con lentejas de NaOH y se hacen extracciones con CH_2Cl_2 (4 × 15 ml). Se seca con Na_2SO_4 anhidro y se eliminan disolventes. El producto deseado se obtiene tras purificar el crudo de reacción mediante cromatografía en columna *flash* utilizando sucesivamente como eluyentes (1) diclorometano:metanol 1:1, (2) diclorometano:metanol:Et₃N 1:1:0.06.

1.4.4. Determinación de los excesos enantioméricos.

Los excesos enantioméricos de los compuestos ópticamente activos resultantes de las reacciones enzimáticas son determinados mediante HPLC

utilizando las columnas con relleno quiral Chiralcel OD (25 cm \times 4.6 mm) o Chiralpak AS (25 cm \times 4.6 mm).

Los productos formados en las reacciones enzimáticas, es decir, las acetamidas, son analizadas directamente. A continuación se indican los datos obtenidos para los correspondientes productos racémicos

(±)-*N*-{2-[*N'*-(9-Antrilmetil)-*N'*-metilamino]ciclopentil}acetamida (±)-**13**: Chiralcel OD, hexano:etanol 90:10, 0.8 ml/min., 20 °C; $t_R = 11.2$ (1*S*,2*S*) y 16.7 (1*R*,2*R*) min.; $R_s = 3.3$.

(±)-*N*-[2-(Acetilamino)ciclopentil]carbamato de bencilo (±)-**7**: Chiralpak AS, hexano:etanol 93:7, 0.8 ml/min., 40 °C; $t_R = 13.4$ (1*S*,2*S*) y 26.5 (1*R*,2*R*) min.; $R_S = 8.9$.

(±)-*N*-[2-(Acetilamino)ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (±)-**8**: Chiralpak AS, hexano:etanol 90:10, 0.8 ml/min., 20 °C; $t_R = 8.7$ (1*S*,2*S*) y 23.8 (1*R*,2*R*) min.; $R_S = 6.9$.

(±)-*N*-[2-(*N'*,*N'*-Dialilamino)ciclohexil]acetamida (±)-**19**: Chiralpak AS, hexano:propan-2-ol 90:10, 0.8 ml/min., 40 °C; t_R = 9.6 (1*S*,2*S*) y 13.9 (1*R*,2*R*) min.; R_s = 2.8.

Los sustratos que quedan sin reaccionar en las reacciones enzimáticas, es decir, las aminas, son tratadas con pirocarbonato de di-*tert*-butilo en metanol y los carbamatos resultantes son analizados. A continuación se indican los datos obtenidos para los correspondientes productos racémicos.

(±)-*N*-{2-[*N*'-(9-Antrilmetil)-*N*'-metilamino]ciclopentil}carbamato de *tert*butilo (±)-**15a**: Chiralcel OD, hexano:propan-2-ol 99:1, 0.8 ml/min., 20 °C; t_R = 39.3 (1*S*,2*S*) y 46.6 (1*R*,2*R*) min.; R_S = 1.1.

(±)-*N*-[2-(*tert*-Butilcarbamoil)ciclopentil]carbamato de bencilo (±)-**6**: Chiralpak AS, hexano:etanol 97:3, 0.8 ml/min., 30 °C; $t_R = 8.9$ (1*S*,2*S*) y 10.4 (1*R*,2*R*) min.; $R_S = 2.0$.

(±)-*N*-[2-(*N'*,*N'*-Dialilamino)ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (±)-**18**: Chiralpak AS, hexano:propan-2-ol 98:2, 0.3 ml/min, 40 °C; $t_R = 11.2$ (1*S*,2*S*) y 12.2 (1*R*,2*R*) min.; $R_S = 2.0$.

Hay que destacar que en el caso de la resolución del (\pm) -*N*-[2-(amino)ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (\pm) -**5** se debe derivatizar como acetamida o como carbamato de bencilo, ya que ni el dicarbamato de *tert*-butilo ni la trifluoroacetamida se consiguieron separar en HPLC y por lo tanto las condiciones de análisis se corresponden con las los compuestos (\pm) -**6** o (\pm) -**8** respectivamente

1.4.5 Seguimiento de las resoluciones cinéticas de los compuestos (±)-4 y (±)-17

Para hacer un seguimiento del progreso de las resoluciones cinéticas, se sacan alícuotas de manera periódica y se tratan con (Boc)₂O. De esta manera el grupo amino libre del sustrato se convierte en carbamato. Después de 5 minutos se eliminan los disolventes orgánicos y se obtiene un crudo, que consiste en una

mezcla de dicarbamato (sustrato remanente) y amidocarbamato (producto de reacción).

Estos crudos son analizados mediante HPLC en las condiciones que a continuación se detallan.

Resolución de (±)-4: Chiralpak AS, hexano:etanol 93:7, 0.8 ml/min., 40 °C; dicarbamato: $t_{\rm R}$ = 6.0 (1*S*,2*R*) y 6.5 (1*R*,2*S*) min; $R_{\rm S}$ = 1.9. Amidocarbamato: $t_{\rm R}$ = 13.4 (1*S*,2*S*) y 26.5 (1*R*,2*R*) min.; $R_{\rm S}$ = 8.9.

Resolución de (±)-17: Chiralpak AS, hexano: propan-2-ol 98:2, 0.3 ml/min., (12min.) después 90:10, 0.8 ml/min., 40 °C; dicarbamato: $t_R = 11.2$ (1*S*,2*S*) y 12.2 (1*R*,2*R*) min.; $R_S = 2.0$. Amidocarbamato: $t_R = 20.6$ (1*S*,2*S*) y 23.8 (1*R*,2*R*) min.; $R_S = 2.8$.

1.4.6 Caracterización de los compuestos

(±)-trans-2-(N,N-Dialilamino)ciclopentanol (±)-1



Fórmula empírica: C₁₁H₁₉NO Masa Molecular = 181.32 g/mol Rendimiento = 80% Aspecto: Aceite amarillo Rf (AcOEt) = 0.47

$RMN^{-1}H$	
(300 MHz, CDCl ₃),	δ (ppm):

1.40-1.98 (m, 6H), 2.26 (sa, 1H, OH), 2.92 (dt, 1H, ${}^{3}J = 7.4$ Hz, ${}^{3}J = 9.6$ Hz, H-2), 3.05 (dd, 2H, ${}^{3}J_{A,C} = 7.1$ Hz, ${}^{2}J{} = 14.0$ Hz, $2 \times H_{A}$), 3.24 (ddt, 2H, ${}^{4}J = 1.4$ Hz, ${}^{3}J_{B,C} = 5.8$ Hz, ${}^{2}J{} = 14.0$ Hz, $2 \times H_{B}$), 4.0 (c, 1H, ${}^{3}J = 6.9$ Hz, H-1), 5.18 (m, $4 \times H_{D,E}$), 5.85 (dddd, 2H, ${}^{3}J_{C,A} = 7.1$ Hz, ${}^{3}J_{C,B} = 5.8$ Hz, ${}^{3}J_{C,E} = 10.2$ Hz, ${}^{3}J_{C,D} = 17.3$ Hz, $2 \times H_{C}$).

DIGI 12 C	20.	3	(CH₂),	24.2	(CH₂),	32.1	(CH₂),	53.7
$RMN^{-13}C$	(2	×	CH₂),	70.0	(CH) <i>,</i>	74.4	(CH),	117.0
(75.5 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	(2 >	< =(CH ₂), 13	6.3 (2	× CH=).			

MS (ESI⁺, m/z): 182 [(M+ 1)⁺, 100].

Análisis elemental calculado para C₁₁H₁₉NO: C, 72.88; H, 10.56; N, 7.73, encontrado C 72.77; H 10.68; N 7.61.

(±)-*trans-N,N*-Dialilciclopentano-1,2-diamina (±)-2



Fórmula empírica: C₁₁H₂₀N₂ Masa Molecular = 180.33 g/mol Rendimiento = 72% Aspecto: Aceite incoloro

Rf (AcOEt:MeOH 4:1) = 0.12

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.02-1.68 (m, 5H), 1.72-1.94 (m + sa, 3H, el singulete ancho a 1.86 ppm corresponde a NH₂), 2.64 (c, 1H, ${}^{3}J$ = 7.8 Hz, H-2), 2.93 (dd, 2H, ${}^{3}J_{A,C}$ = 7.2 Hz, $|{}^{2}J|$ = 14.3 Hz, 2 × H_A), 2.97 (c, 1H, ${}^{3}J$ = 8.3 Hz, H-1), 3.15 (dd, 2H, ${}^{3}J_{B,C}$ = 5.1 Hz, $|{}^{2}J|$ = 14.3 Hz, 2 × H_B), 5.00 (m, 4 × H_D), 5.75 (dddd, 2H, ${}^{3}J_{C,A}$ = 7.2 Hz, ${}^{3}J_{C,B}$ = 5.1 Hz, ${}^{3}J_{C,E}$ = 10.2 Hz, ${}^{3}J_{C,D}$ = 17.3 Hz, 2 × H_c).

D101 120	20.5	(CH ₂),	22.9	(CH₂),	32.4	(CH ₂),	53.5
$RMN^{-13}C$	(2 ×	CH₂),	54.1	(CH),	70.1	(CH),	116.2
(75.5 MHz, CDCl3), δ (ppm):	(2 × =	CH ₂), 13	6.8 (2	× CH=).			

MS (ESI⁺, m/z): 181 [(M+H)⁺, 100].

Análisis elemental calculado para $C_{11}H_{20}N_2$: C, 73.28; H, 11.18; N, 15.54, encontrado C, 73.17; H, 11.31; N, 15.42

(±)-trans-N-2-[(N,N-Dialilamino)ciclopentil]carbamato de bencilo (±)-3



Formula empírica: C₁₉H₂₆N₂O₂ Masa Molecular = 314.45 g/mol Rendimiento = 97% CC [eluyente: (1) hexano:AcOEt 10:1; (2) hexano: AcOEt 3:1] Aspecto: Aceite incoloro Rf (AcOEt) = 0.57

$RMN^{-1}H$	
(300 MHz, CDCl ₃),	δ (ppm):

1.23-1.80 (m, 5H), 2.11 (c, 1H, ${}^{3}J$ = 6.2 Hz), 2.92 (c, 1H, ${}^{3}J$ = 8.1 Hz, H-2), 3.04 (dd, 2H, ${}^{3}J$ = 7.2 Hz, $|{}^{2}J|$ = 14.3 Hz, 2 × H_B), 3.21 (dd, 2H, ${}^{3}J$ = 5.8 Hz, $|{}^{2}J|$ = 14.3 Hz, 2 × H_A), 3.81 (m, 1H, H-1), 4.82 (sa, 1H, NH), 5.07 (m, 6H, 4 × H_{D,E} + CH₂Bn), 5.85 (dddd, 2H, ${}^{3}J_{C,A}$ = 5.8 Hz, ${}^{3}J_{C,B}$ = 7.2 Hz, ${}^{3}J_{C,E}$ = 10.1 Hz, ${}^{3}J_{C,D}$ = 17.2 Hz, 2 × H_c), 7.34 (m, 5H).

	20.7 (CH ₂), 23.9 (CH ₂), 31.3 (CH ₂), 53.3
RMN-13 C	$(2 \times CH_2)$, 53.4 (CH), 66.4 (CH ₂), 67.0 (CH),
(75.5 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	116.7 (CH ₂), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 136.4 (CH),
	156.0 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 315 [(M+H)⁺,100].

Análisis elemental calculado para $C_{19}H_{26}N_2O_2$: C, 72.58; H, 8.33; N, 8.91, encontrado C, 72.47; H, 8.56; N, 8.82.

(15,25)-N-[2-(amino)ciclopentil]carbamato de bencilo (15,25)-4



Formula empírica: C₁₃H₁₈N₂O₂

Masa Molecular = 234.29 g/mol Rendimiento = 45% eluyente: AcOEt; AcOEt:MeOH 4:1

Aspecto: Aceite amarillo

 $[\alpha]_{D}^{20}$ = +16.5 (c = 0.5, CHCl₃ ee > 99.5%)

Rf (*AcOEt:MeOH 4:1*) = 0.13

RMN-1H (300 MHz, CDCl3), δ (ppm): 1.23-1.49 (m, 2H), 1.53-1.84 (m + sa, 4H, el singulete a 1.73 ppm se corresponde con el NH₂), 1.87-2.24 (m, 2H), 3.00 (c, ${}^{3}J$ = 7.5 Hz, 1H, H-1), 3.56 (c, ${}^{3}J$ = 7.5 Hz, 1H, H-2), 5.0 (sa, 1H, NH), 5.08 (s, 2H), 7.24-7.43 (m, 5H).

RMN - ^{13}C	20.5 (CH ₂), 30.9 (CH ₂), 32.9 (CH ₂), 59.3 (CH), 60.7 (CH), 66.6 (CH ₂), 128.0 (CH), 128.4 (CH),
(75.5 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	128.93 (CH), 136.4 (C), 156.4 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 235 [(M+H)⁺, 100].

Análisis elemental calculado para $C_{13}H_{18}N_2O_2$: C, 66.64; H, 7.74; N, 11.96, encontrado C, 66.44; H, 7.96; N, 11.75.

(15,25)-N-[2-(tert-butilcarbamoil)ciclopentil]carbamato de bencilo (15,25)-6



Formula empírica: C₁₈H₂₆N₂O₄ *Masa Molecular* = 334.44 g/mol Rendimiento = 96% Aspecto: Espuma blanca $[\alpha]_{D}^{20}$ = +2.9 (c = 1, CHCl₃ *ee* > 99.5%) *Rf (AcOEt:MeOH 4:1)* = 0.75

RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	1.40 (m + s, 11H, el singulete a 1.42 ppm se corresponde con el ^t Bu), 1.67 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 4.86 (sa, 1H, NH), 5.08 (s, 2H), 5.36 (sa, 1H, NH), 7.33 (m, 5H).
RMN- ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	19.4 (CH ₂), 28.2 (3 × CH ₃), 29.6 (CH ₂), 30.0(CH ₂), 57.1 (CH), 58.3 (CH), 66.5 (CH ₂), 79.4 (C), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 136.4 (C), 156.2 (C=O), 156.6 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 357 [(M+Na)⁺, 100], 335[(M+H)⁺, 65].

Análisis elemental calculado para $C_{18}H_{26}N_2O_4$: C, 64.65; H, 7.84; N, 8.38, encontrado C, 63.82; H, 7.65; N, 8.22.

(1R,2R)-N-[2-(Acetilamino)ciclopentil]carbamato de bencilo (1R,2R)-7



Formula empírica: $C_{15}H_{20}N_2O_3$ Masa Molecular = 276.33 g/mol Rendimiento = 48% eluyente: hexano:AcOEt 3:1; hexano AcOEt 1:1] Aspecto: Espuma blanca $[\alpha]_D^{20}$ = +16.5 (c = 1, CHCl₃ ee > 99.5%)

Rf(AcOEt) = 0.22

RMN-1H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.31-1.48 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 2.07-2.18 (m, 2H), 3.73 (c, 1H, ${}^{3}J$ = 8.0 Hz, H-1), 3.91 (c, 1H, ${}^{3}J$ = 8.0 Hz. H-2), 5.06 (sa, 2H), 5.41 (d, 1H, ${}^{3}J$ = 8.0 Hz, NH), 6.24 (sa, 1H, NH), 7.27-7.38 (m, 5H).

$RMN^{-13}C$	19.5 (CH ₂), 23.1 (CH ₃), 29.6 (2 × CH ₂), 56.7 (CH), 57.7 (CH), 66.6 (CH ₂), 127.86 (CH), 127.97 (CH),
(75.5 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	128.4 (CH), 136.3 (C), 156.9 (C=O), 171.0 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 277 [(M+H)⁺,100], 299 [(M+Na)⁺,70].

Análisis elemental calculado para $C_{15}H_{20}N_2O_3$: C, 65.20; H, 7.30; N, 10.14, encontrado C, 64.82, H, 7.65, N, 10.31.

(1R,2R)-N-[2-(Acetilamino)ciclopentil]carbamato de tert-butilo (1R,2R)-8



Formula empírica: $C_{12}H_{22}N_2O_3$ Masa Molecular = 242.31 g/mol Rendimiento = 47% eluyente : hexano:AcOEt 3:1; hexano AcOEt 1:1 Aspecto: Sólido higroscópico $[\alpha]_D^{20} = +23.3$ (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (AcOEt) = 0.3

	1.25-1.44 (m + s, 11H, el singulete a 1.42 ppn se						
RMN - ^{1}H	corresponde con ^t Bu), 1.61-1.75 (m, 2H), 1.9						
(300 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	(s, 3H), 2.05-2.20 (m, 2H), 3.73 (c, 1H, ${}^{3}J = 9.7$ Hz), 3.82 (c, 1H, ${}^{3}J = 9.7$ Hz), 4.89 (sa, 1H, NH), 6.29 (sa, 1H, NH).						

$RMN-^{13}C$	19.4 (CH ₂), 23.2 (CH ₃), 28.2 (3 × CH ₃), 29.1 (CH ₂),
	29.7 (CH ₂), 56.8 (CH), 57.4 (CH), 79.6 (C), 156. 6
(75.5 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	(C=O), 170.9 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 485 [(2M+H)⁺, 100], 243 [(M+H)⁺, 65].

Análisis elemental calculado para $C_{12}H_{22}N_2O_3$: C, 59.48; H, 9.15; N, 11.56, encontrado C, 59.12, H, 9.65, N, 11.31.

(1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-*N*,*N*'-Bis-[2-(benciloxicarbamoil)ciclopentil]piridina-2,6dicarboxamida (1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-**9**



Formula empírica: $C_{33}H_{37}N_5O_6$ Masa Molecular = 599.68 g/mol Rendimiento = 47% eluyente: hexano:AcOEt 3:1; hexano AcOEt 1:1 Aspecto: Sólido higroscópico $[\alpha]_D^{20} = +107.5 (c = 0.5, CHCl_3, ee > 99.5\%)$ Rf (AcOEt) = 0.56

RMN-1H (300 MHz, CDCl3), δ (ppm): 1.35-1.79 (m, 8H), 2.09-2.27 (m, 4H), 4.11 (m, 4H), 4.99 (s, 4H), 5.52 (d, 2H, ${}^{3}J$ = 6.5 Hz, 2 × NH), 7.15 (m, 10H), 7.87 (t, 1H, ${}^{3}J$ = 7.8 Hz), 8.22 (d, 2H, ${}^{3}J$ = 7.8 Hz), 8.83 (da, 2H, ${}^{3}J$ = 5.1 Hz, 2 × NH).

 $\frac{RMN^{-13}C}{(75.5 \text{ MHz, CDCl}_3), \delta (ppm):} \begin{array}{l} 19.6 (2 \times CH_2), 29.04 (2 \times CH_2), 29.23 (2 \times CH_2), \\ 57.4 (2 \times CH), 66.3 (2 \times CH_2), 77.1 (2 \times CH), \\ 124.1 (CH), 127.3 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), \\ 136.3 (C), 138.4 (2 \times CH), 148.24 (C), 156.8 \\ (2 \times C=0), 164.2 (2 \times C=0). \end{array}$

MS (ESI⁺, m/z): 485 [(2M+H)⁺,100], 243 [(M+H)⁺,65].

Análisis elemental: calculado $C_{33}H_{37}N_5O_6$: C, 66.09, H, 6.22, N, 11.68, encontrado C, 65.82, H, 6.65, N, 11.22.

(1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-*N*,*N*'-Bis{2-[*N*''-*tert*-butoxicarbonilamino]ciclopentil}piridina-2,6dicarboxamida (1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-**10a**



Formula empírica: $C_{27}H_{41}N_5O_6$ Masa Molecular = 531.64 g/mol Rendimiento = 98% eluyente: hexano:AcOEt 1:1. Aspecto: Espuma blanca. $[\alpha]_D^{20}$ = +92.0 (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (H:AcOEt) = 0.43

RMN-¹H (400 MHz, CDCl3), δ (ppm): 1.28 (s, 18H, 2 × ^tBu), 1.48 (m, 2H), 1.64-1.83 (m, 6H), 2.16 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 4.03 (q, 2H, ${}^{3}J$ = 7.8 Hz), 4.15 (q, 2H, ${}^{3}J$ = 7.8 Hz), 4.75 (da, 2H, ${}^{3}J$ = 7.8 Hz, NH), 7.96 (t, 1H, ${}^{3}J$ = 7.6 Hz), 7.25 (d, 2H, ${}^{3}J$ = 7.6 Hz), 8.78 (sa, 2H, NH).

RMN-13 C	19.4 (CH ₂), 28.0 (2 × $^{\circ}$ Bu), 28.8 (CH ₂), 29.2
	(CH ₂), 56.3 (CH), 57.8 (CH), 78.8 (C), 123.9 (CH),
(100 MHz, CDCl3), δ (ppm):	138.4 (CH), 148.2 (C), 156.1 (C=O), 164.1
	(C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 532 [(M+H)⁺, 100], 476 [(M-^tBu)⁺, 40].

HRMS (ESI $^{\scriptscriptstyle +})$ calculado para $C_{27}H_{42}N_5O_6$ [(M+H) $^{\scriptscriptstyle +}$]: 532.3135; encontrado: 532.3143.

(1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-*N*,*N*'-Bis{2-[*N*''-*tert*-butoxicarbonilamino]ciclohexil}piridina-2,6dicarboxamida (1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-**10b**



Formula empírica: $C_{29}H_{45}N_5O_6$ Masa Molecular = 559.70 g/mol Rendimiento = 98% eluyente: hexano:AcOEt 1:1. Aspecto: Espuma blanca $[\alpha]_D^{20} = +80.4$ (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (H:AcOEt 3:1) = 0.44

RMN-1H (400 MHz, CDCl3), δ (ppm): 1.10 (s, 18H, 2 × ^tBu), 1.18-1.44 (m, 6H), 1.59 (c, 2H, ³J = 11.7 Hz), 1.75 (sa, 4H), 2.06(m, 4H), 3.61-3.79 (m, 4H), 4.64 (d, 2H, ³J = 8.8 Hz, NH), 7.91 (t, 1H, ³J = 7.6 Hz), 8.19 (d, 2H, ³J = 7.6 Hz), 8.68 (da, 2H, ³J = 8.3 Hz, NH).

 $\frac{24.7 (CH_2)}{(CH_2)}, 25.0 (CH_2), 28.0 (2 \times {}^{t}Bu), 32.2 (CH_2), 32.7 (CH_2), 53.4 (CH), 55.6 (CH), 78.8 (C), 124.0 (CH), 138.5 (CH), 148.4 (C), 156.1 (C=0), 163.6 (C=0).$

MS (ESI⁺, m/z): 560 [(M+H)⁺, 100].

HRMS (ESI⁺) calculado para $C_{29}H_{46}N_5O_6$ [(M+H)⁺]: 560.3448; encontrado: 560.3441.

(±)-trans-2-[N-(9-Antrilmetil)-N-metilamino]ciclopentanol (±)-11



Formula empírica: C₂₁H₂₃NO Masa Molecular = 305.45 g/mol Rendimiento = 92% eluyente : hexano:AcOEt 1:1; AcOEt Aspecto: Sólido amarillo P.fusión: 98.8-100.1 °C $[\alpha]_{D}^{20}$ = +56.4 (c = 0.5, CHCl₃, ee = 99.0 %) Rf (AcOEt) = 0.44

RMN-¹H (300 MHz, CDCl3), δ (ppm): 1.42-1.58 (m, 1H), 1.62-2.03 (m, 5H), 2.16 (sa, 1H, OH), 2.21 (s, 3H, N-CH₃), 2.91 (c, 1H, ${}^{3}J$ = 7.8 Hz), 4.16 (c, 1H, ${}^{3}J$ = 7.8 Hz), 4.56 (s, 2H, N-CH₂), 7.43-7.57 (m, 4H), 8.01 (d, 1H, ${}^{3}J$ = 8.1 Hz), 8.41 (s, 1H), 8.48 (d, 2H, ${}^{3}J$ = 8.1 Hz).

$RMN^{-13}C$	20.2 (CH ₂), 22.6 (CH ₂), 31.8 (CH ₂), 36.9 (CH ₃)
	51.9 (CH ₂), 72.9 (CH), 73.8 (CH), 124.66 (CH)
(75.5 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	124.72 (CH), 125.6 (CH), 127.4 (CH), 129.0 (CH)
	130.2 (C), 131.2 (C), 131.4 (C).

MS (ESI⁺, m/z): 306 [(M+H)⁺, 100], 328 [(M+Na)⁺, 30].

HRMS (ESI $^{\scriptscriptstyle +})$ calculado para $C_{21}H_{24}NO$ [(M+H) $^{\scriptscriptstyle +}$]: 306.1852; encontrado: 306.1851.

(15,2S)-N-(9-Antrilmetil)-N-metilaminociclopentano-1,2-diamina (15,2S)-12



Formula empírica: $C_{21}H_{24}N_2$ Masa Molecular = 304.47 g/mol Rendimiento = 75% eluyente : hexano:AcOEt 1:1; AcOEt Aspecto: Sólido amarillo P.fusión: 89.5-91.1 °C $[\alpha]_D^{20}$ = +69.5 (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (AcOEt:MeOH 4:1) = 0.23

1.35 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.78-1.98 (m, 3H),

RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	2.21 (s, 3H, N-CH ₃), 2.36 (sa, 2H, NH ₂), 2.73 (c, 1H, ${}^{3}J$ = 8.7 Hz), 3.17 (c, 2H, ${}^{3}J$ = 8.7 Hz), sistema AB (δ_{A} = 4.57, δ_{B} = 4.53, $ {}^{2}J_{A,B} $ = 13.5 Hz, N-CH ₂), 7.38-7,53 (m, 4H), 7.99 (dd, 2H, ${}^{3}J$ = 8.1 Hz, $ {}^{4}J $ = 0.6 Hz), 8.40 (s, 1H), 8.48 (d, 2H, ${}^{3}J$ = 8.7 Hz).

	20.6 (CH ₂), 21.1 (CH ₂), 32.1 (CH ₂), 35.8 (CH ₃),
RMN-13 C	52.0 (CH ₂), 53.6 (CH), 72.6 (CH), 124.65 (CH),
(75.5 MHz, CDCl3), δ (ppm):	124.74 (CH), 125.4 (CH), 127.2 (CH), 128.9 (CH), 130.5 (C), 131.1 (C), 131.3 (C).

MS (EI, m/z): 304 (M^{·+}, 9), 220 (22), 191 (100). *HRMS* (EI) calculado para C₂₁H₂₄N₂ (M^{·+}): 304.1939; encontrado: 304.1942.

(1R,2R)-N-{2-[N'-(9-Antrilmetil)-N'-metilamino]ciclopentil}acetamida (1S,2S)-13



Formula empírica: $C_{23}H_{26}N_2O$ Masa Molecular = 346.47 g/mol Rendimiento = 40% eluyente: hexano:AcOEt 1:1; hexano AcOEt 1:2; AcOEt] Aspecto: Sólido amarillo P.fusión: 175.6-177.3 °C $[\alpha]_D^{20} = -39.4$ (c = 1, CHCl₃, ee = 85%) Rf (AcOEt) = 0.23

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.05 (m, 1H), 1.45-1.85 (m + s, 7H), 2.12 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.63 (c, 1H, ${}^{3}J$ = 8.5 Hz), 3.95 (c, 1H, ${}^{3}J$ = 8.5 Hz), sistema AB (δ_{A} = 4.50, δ_{B} = 4.62, $|{}^{2}J_{A,B}|$ = 13.5 Hz, N-CH₂), 5.03 (sa, 1H, NH), 7.48 (m, 4H), 8.01 (d, 2H, ${}^{3}J$ = 7.6 Hz), 8.42 (s, 1H), 8.46 (d, 2H, ${}^{3}J$ = 9.0 Hz).

RMN-¹³C (75.5 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20.4 (CH₂), 23.1 (CH₃), 29.6 (CH₂), 30.0 (CH₂), 36.6 (CH₃), 51.3 (CH₂), 51.8 (CH), 67.5 (CH), 124.8 (CH), 124.9 (CH), 125.6 (CH), 127.5 (CH), 129.1 (CH), 130.3 (C), 131.1 (C), 131.4 (C), 170.2 (C=O).

MS (EI, m/z): 346 (M^{·+}, 6), 287 (5), 220 (22), 208 (40), 191 (100). *HRMS* (EI) calculado para C₂₃H₂₆N₂O (M^{·+}): 346.2045; encontrado: 346.2044.
(1*S*,2*S*)-*N*-[2-(*N*'-(9-Antrilmetilamino)ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (1*S*,2*S*)-**14a**



Formula empírica: $C_{25}H_{30}N_2O_2$ Masa Molecular = 390.52 g/mol Rendimiento = cuantitativo Aspecto: Sólido amarillo P. fusión: 144.6-145.7 °C $[\alpha]_D^{20}$ = +16.4 (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (AcOEt) = 0.33

1.23-1.55 (m + s, 11H, el singulete a 1.37 ppm

$RMN^{-1}H$	se corresponde con ^t Bu), 1.63-1.95 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 3.13 (c, 1H, ³ J = 6.3 Hz, H-2), 3.90
(300 MHz, CDCl3), δ (ppm):	(ma, 1H, H-1), 4.54 (sa, 1H, NH), 4.78 (s, 2H, N-CH ₂), 7.40-7.60 (m, 4H), 8.00 (d, 2H, ³ J = 8.3 Hz), 8.32-8.48 (m, 3H).

RMN- ¹³ C	21.6 (CH ₂), 28.3 (3 × CH ₃), 31.3 (CH ₂), 31.6 (CH ₂), 44.2 (CH ₂), 57.6 (CH), 66.5 (CH), 79.1 (C),
(75.5 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	124.1 (CH), 124.8 (CH), 125.9 (CH), 127.0 (CH), 128.9 (CH), 130.1 (CH), 131.4 (CH), 155.7 (C=O)

MS (ESI⁺, m/z): 391 [(M+H)⁺, 100].

Análisis elemental calculado para $C_{25}H_{30}N_2O_2$: C, 76.89; H, 7.74; N, 7.17, encontrado C, 76.73; H, 7.95, N, 7.02.

(15,25)-N-{2-[N'-(9-Antrilmetil)-N'-metilamino]ciclopentil}carbamato de tert-butilo (1S,2S)-15a



Formula empírica: C₂₆H₃₂N₂O₂ Masa Molecular = 404.54 g/mol Rendimiento = 78% eluyente: hexano:AcOEt 10:1; hexano AcOEt 6:1] Aspecto: Sólido amarillo P.fusión: 156.5-157.8 °C $[\alpha]_{D}^{20} = +25.3$ (c = 1, CHCl₃, *ee* > 99.5%) *Rf (H:AcOEt 6:1)* = 0.44



ppm correspondiente N-CH₃), 2.83 (c, 1H, ³J = 8.4 Hz, H-2) 3.94 (m, 1H, H-1), 4.42-4.67 [m, 3H, sistema AB, N-CH₂-Ar ($|^{2}J|$ = 13.0 Hz) superpuesto con NH], 7.40-7.57 (m, 4H), 8.01 $(d, 2H, {}^{3}J = 8.2 Hz), 8.41 (s, 1H), 8.49 (d, 2H,$

1.20-1.50 (m + s, 10H, el singulete a 1.44 ppm se corresponde con el ^tBu), 1.53-1.90 (m, 4H),

20.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 28.6 (3 \times CH₃), 31.3 (CH₂), 36.6 (CH₃), 51.0 (CH₂), 52.4 (CH), 69.9 (CH), 78.9 (C), 124.75 (CH), 124.79 (CH), 125.6 (CH), 127.3 (CH), 128.9 (CH), 130.3 (C), 131.2 (C), 131.3 (C), 155.7 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 405 [(M+H)⁺, 100], 831 [(2M+Na)⁺, 15].

Análisis elemental calculado para C₂₆H₃₂N₂O₂: C, 77.19; H, 7.97; N, 6.92, encontrado C, 76.95; H, 8.19; N, 6.75.

(±)-trans-2-(Dialilamino)ciclohexanol (±)-16



Formula empírica: C₁₂H₂₁NO Masa Molecular = 195.16 g/mol Rendimiento = 82% Aspecto: aceite incoloro Rf (H:AcOEt) = 0.48

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.05-1.24 (m, 4H.), 1.53-1.77 (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.37 (m, 1H, H-2) 2.85 (dd, 2H, ${}^{3}J$ = 8.2 Hz, $|{}^{2}J|$ = 14.1 Hz, 2 × N-CHH-CH=CH₂), 3.18-3.35 (m, 3H, H-1 y 2 × N-CHH-CH=CH₂), 3.62-3.84 (sa, 1H, OH), 4.94-5.17 (m, 4H, 2 × =CH₂), 5.63-5.78 (m, 2H, 2 × HC=).

RMN-13 C	22.6 (CH ₂), 24.1 (CH ₂), 25.5 (CH ₂), 33.1 (CH ₂),
(75.5 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	52.5 (2 \times CH ₂), 65.1 (CH), 69.1 (CH), 116.9 (2 \times =CH ₂), 136.8 (2 \times CH=).

MS (*ESI*⁺, *m*/*z*): 196[(M+H)⁺, 100], 218 [(M+Na)⁺, 42].

Análisis elemental calculado C₁₂H₂₁NO, 73.18; H, 10.84; N, 7.17, encontrado C, 72.88, H, 11.01, N, 7.31.

trans-N,N-Dialilciclohexano-1,2-diamina (±)-17



Formula empírica: C₁₂H₂₂N₂ Masa Molecular = 194.32 g/mol Rendimiento = 90% P. ebullición: 67 °C (0.1 mm Hg). Aspecto: Liquido incoloro. Rf (AcOEt:MeOH 4:1) = 0.27

RMN-1H (400 MHz, CDCl3), δ (ppm): 1.11 (m, 4H), 1.62 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.14 (sa, 2H, NH₂), 2.25 (td, 1H, ${}^{3}J_{1ax,2ax} = {}^{3}J_{2ax,3ax} = 11.2$ Hz, ${}^{3}J_{2ax,3ec} = 3.5$ Hz, H-2), 2.61 (td, 1H, ${}^{3}J_{1ax,2ax} = {}^{3}J_{1ax,6ax} = 11.2$ Hz, ${}^{3}J_{1ax,6ec} = 4.2$ Hz, H-1), 2.88 (dd, 2H, $|{}^{2}J| = 14.2$ Hz, ${}^{3}J = 7.8$ Hz, 2 × N-CHH-CH=CH₂), 3.27 (ddt, 2H, $|{}^{2}J| = 14.2$ Hz, ${}^{3}J = 4.6$ Hz, ${}^{4}J = 1.2$ Hz, 2 × N-CHH-CH=CH₂), 5.06 [ddt, 2H, ${}^{3}J_{c,E} = 10.3$ Hz (d), $|{}^{2}J| = 2.0$ Hz (d), ${}^{4}J = 1.2$ Hz (t), 2 × =CHH], 5.14 (ddt, 2H, ${}^{3}J_{c,D} = 17.2$ Hz (d), $|{}^{2}J| = 2.0$ Hz (d), ${}^{4}J = 1.2$ Hz (t), 2 × =CHH], 5.79 (dddd, 2H, ${}^{3}J_{c,D} = 17.2$, ${}^{3}J_{c,E} = 10.3$, ${}^{3}J = 4.6$ y 7.8 Hz, 2 × HC=).

 $\frac{22.7 \text{ (CH}_2\text{)}, 24.8 \text{ (CH}_2\text{)}, 25.5 \text{ (CH}_2\text{)}, 34.5 \text{ (CH}_2\text{)},}{51.1 \text{ (CH}\text{)}, 52.4 \text{ (}2 \times \text{CH}_2\text{)}, 65.0 \text{ (CH}\text{)}, 116.0 \text{ (}75.5 \text{ MHz, CDCl}_3\text{)}, \delta \text{ (ppm):}}{(2 \times \text{cH}_2\text{)}, 137.5 \text{ (}2 \times \text{CH}\text{=}\text{)}.}$

MS (ESI⁺, m/z): 195 [(M+H)⁺, 100].

Análisis elemental calculado para C₁₂H₂₂N₂: C, 74.17; H, 11.41; N, 14.42, encontrado C, 74.02; H, 11.56; N, 14.21.

(15,25)-N-[2-(N',N'-Dialilamino)ciclohexil]carbamato de tert-butilo (15,25)-18



Formula empírica: $C_{17}H_{30}N_2O_2$ Masa Molecular = 294.43 g/mol Rendimiento = 45% Aspecto: Espuma blanca. $[\alpha]_D^{20} = +16.4 (c = 1, CHCl_3, ee > 99.5\%)$ Rf (H:AcOEt 10:1) = 0.24

RMN-1H (300 MHz, CDCl3), δ (ppm): 0.93-1.27 (m, 4H), 1.43 (s, 9H, ^tBu), 1.60-1.91 (m, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.84 (dd, 2H, $|^{2}J| = 14.0$ Hz, ${}^{3}J = 7.9$ Hz, $2 \times N$ -CHH-CH=CH₂), 3.25 (m, 3H, H-1 y 2 \times N-CHH-CH=CH₂), 5.00-5.24 (m, 5H, 2 \times =CH₂ y NH), 5.72 (m, 2H, $2 \times$ HC=).

	20.5 (CH ₂), 24.6 (CH ₂), 25.4 (CH ₂), 28.4
RMN-13 C	$(3 \times CH_3)$, 33.4 (CH ₂), 51.7 (CH), 52.3 (2 × CH ₂),
$(75.5 MHz CDCl_2) \delta (nnm)$	62.0 (CH), 78.7 (C), 116.4 (2 \times =CH ₂), 137.3
(70.0 mil2, CDCt3), 0 (ppm).	(2 × CH=), 156.3 (C=O).

MS (*ESI*⁺, *m*/*z*): 295 [(M+H)⁺, 100].

Análisis elemental calculado para $C_{17}H_{30}N_2O_2$: C, 69.35; H, 10.27; N, 9.51, encontrado C, 69.12; H, 10.43; N, 9.30.

(1R,2R)-N-[2-(N',N'-Dialilamino)ciclohexil]acetamida (1R,2R)-19



Formula empírica: $C_{14}H_{24}N_2O$ Masa Molecular = 236.35 g/mol Rendimiento = 44% Aspecto: Sólido blanco. P. fusión: 103.2-104.3 °C $[\alpha]_D^{20} = -19.8 (c = 1, CHCl_3, ee > 99.5\%)$ Rf (AcOEt) = 0.15

RMN-1H (300 MHz, CDCl3), δ (ppm): 1.06 (cd, 1H, ${}^{3}J_{ax,ax} = |{}^{2}J| = 12.3$ Hz, ${}^{3}J_{ax,ec} = 3.5$ Hz, Hax), 1.15 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.95 (s, 3H, CH₃), 2.47 (m, 2H, H-2 + H_{ec}), 2.85(dd, 2H, $|{}^{2}J| = 14.3$ Hz, ${}^{3}J = 7.9$ Hz, $2 \times$ N-CHH-CH=CH₂), 3.25 (m, 2H, $2 \times$ N-CHH-CH=CH₂), 3.51 (m, 1H, H-1), 5.07-5.19 (m, 4H, $2 \times =$ CH₂), 5.72 (m, 2H, $2 \times$ HC=), 6.04 (sa, 1H, NH).

DMM 13C	23.3 (CH ₂), 23.4 (CH ₃), 24.5 (CH ₂), 25.3 (CH ₂),
RIVIN-13C	32.7 (CH ₂), 50.8 (CH), 52.0 (CH ₂), 61.7 (CH),
(75.5 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	116.5 (2 × =CH ₂), 137.0 (2 × CH=), 170.1 (C=O).

MS (*EI*, *m*/*z*): 236 (M⁻⁺, 2), 195 [(M – CH₂-CH=CH₂)⁺, 100].

Análisis elemental calculado para $C_{14}H_{24}N_2O$: C, 71.14; H, 10.23; N, 11.85, encontrado C, 70.98; H, 10.37; N, 11.95.

(15,25)-N-(2-(Aminociclohexil)carbamato de tert-butilo (15,25)-20



Formula empírica: C₁₁H₂₂N₂O₂ Masa Molecular = 214.30 g/mol *Rendimiento* = 81% eluyente AcOEt; AcOEt:MeOH 10:1 Aspecto: Sólido blanco. P. fusión: 117.6-119.1 °C $[\alpha]_{D}^{20}$ = +30.8 (c = 1, MeOH, *ee* > 99.5%) *Rf* (*AcOEt:MeOH 4:1*) = 0.12

1.06-1.26 (m, 4H), 1.28 (sa, 2H, NH₂), 1.40 (s, $RMN^{-1}H$ 9H), 1.66 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.27 (td, 1H, ${}^{3}J_{ax,ax} = 10.3 {}^{3}J_{ax,ec} = 4.1 \text{ Hz}, \text{ H-2}$, 3.07 (m, 1H, H-(300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1), 4.58 (sa, 1H, NH). 24.9 (CH₂), 25.0 (CH₂), 28.2 (3 × CH₃), 32.7 $RMN^{-13}C$ (CH₂), 35.1 (CH₂), 55.5 (CH), 57.5 (CH), 79.1 (C),

- (75.5 *MHz*, *CDCl*₃), δ (*ppm*):
- 156.0 (C=O).

MS (*ESI⁺*, *m/z*): 215 [(M+H)⁺, 100].

Análisis elemental calculado para C₁₁H₂₂N₂O₂: C, 61.65; H, 10.35; N, 13.07, encontrado C, 61.98; H, 10.43; N, 13.27

(1*S*,2*S*)-*N*-[2-(*N*'-(9-Antrilmetilamino)ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (1*S*,2*S*)-14b



MS(ESI, M/2): 405 [(M+H), 100].

Análisis elemental calculado para $C_{26}H_{32}N_2O_2$: C, 77.19; H, 7.97; N, 6.92, encontrado C, 77.38; H, 8.16; N, 6.75.

(1*S*,2*S*)-*N*-{2-[*N*'-(9-Antrilmetil)-*N*'-metilamino]ciclohexil}carbamato de *tert*-butilo (1*S*,2*S*)-**15b**



Formula empírica: $C_{27}H_{34}N_2O_2$ Masa Molecular = 418.57 g/mol Rendimiento = 79% Aspecto: Espuma amarilla $[\alpha]_D^{20}$ = +54.3 (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (H:AcOEt 3:1) = 0.42

0.76 (cd, 1H, ${}^{3}J_{ax,ax} = |{}^{2}J| = 13.2$ Hz (c), ${}^{3}J_{ax,ec} = 3.7$ Hz (d), Hax], 1.05-1.60 (m + s, 13H, el singulete a 1.37 ppm se correponde con el ${}^{t}Bu$), 1.81 (da, 1H, $|{}^{2}J| = 11.0$ Hz, H_{ec}), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.28 (s, 3H, N-CH₃), 2.35 (da, 1H, $|{}^{2}J| = 13.2$ Hz, H_{ec}), 3.24 (tt, 1H, ${}^{3}J_{1ax,2ax} = {}^{3}J_{1ax,6ax} = 10.5$ Hz, ${}^{3}J_{1ax,6ec} = {}^{3}J_{1ax,NH} = 3.9$ Hz, H-1), 4.52 (d, 1H, $|{}^{2}J| = 13.0$ Hz, N-CHH-Ar), 4.62 (d, 1H, $|{}^{2}J| = 13.0$ Hz, N-CHH-Ar), 4.87 (sa, 1H, NH), 7.43-7.56 (m, 4H), 8.01 (d, 2H, ${}^{3}J = 8.6$ Hz), 8.41 (m, 3H).

RMN-¹³C (75.5 MHz, CDCl₃), δ (ppm):

 $RMN-^{1}H$

(400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):

23.0 (CH₂), 24.4 (CH₂), 25.2 (CH₂), 28.3 (3 \times CH₃), 32.8 (CH₂), 35.0 (CH₃), 49.7 (CH₂), 51.4 (CH), 63.1 (CH), 78.2 (C), 124.3 (CH), 124.7 (CH), 125.7 (CH), 127.4 (CH), 129.0 (CH), 130.1 (C), 131.0 (C), 131.3 (C), 156.0 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 419 [(M+H)⁺, 100].

Análisis elemental calculado para $C_{27}H_{34}N_2O_2$: C, 77.48; H, 8.19; N, 6.69, encontrado C, 77.26; H, 8.42; N, 6.51.

(15,2S)-N-(9-Antrilmetil)-N-metilciclohexano-1,2-diamina (15,2S)-12b



MS (EI, m/z): 318 (M⁺, 71), 220 (100), 191 (92), 127 (70).

HRMS (EI) calculado para C₂₂H₂₆N₂ (M⁻⁺): 318.2096; encontrado: 318.2098.

90

131.2 [C-9'a(C-8'a)], 131.3 [C-4'a(C-10'a)].



Formula empírica: $C_{21}H_{28}N_2O_2$ Masa Molecular = 340.46 g/mol Rendimiento = 99% Aspecto: Espuma blanca. $[\alpha]_D^{20} = +14.5 (c = 1, CHCl_3, ee > 99.5\%)$ Rf (AcOEt:MeOH 4:1) = 0.58

1.28-1.57 (m + s, 11H, el singulete a 1.46 ppm se correponde con el ^tBu), 1.63 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.95 (c, 1H, ³*J* = 6.4 Hz, H-2), 3.83 (ma, 1H, H-1), sistema AB (δ_A = 4.24, δ_B = 4.27 |²*J*_{A,B}| = 13.0 Hz, N-CH₂-Ar), 4.78 (sa, 1H, NH), 7.42-7.54 (m, 4H), 7.75 (d, 1H, ³*J* = 8.1 Hz), 7.84 (d, 1H, ³*J* = 8.1 Hz), 8.15 (d, 1H, ³*J* = 8.1 Hz).

	21.3 (CH_2), 28.2 (3 \times CH_3), 30.9 (CH_2), 31.2
DMMI 130	(CH ₂), 49.6 (CH ₂), 57.4 (CH), 65.9 (CH), 78.7
RMIN- ¹³ C	(C), 123.5 (CH), 125.1 (CH), 125.2 (CH), 125.7
(100 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	(CH), 125.8 (CH), 127.3 (CH), 128.3 (CH),
	131.5 (C), 133.6 (C), 135.8 (C), 155.5 (C=O).

MS (*ESI*⁺, *m*/*z*): 341 [(M+H)⁺, 100], 363 [(M+Na)⁺, 42], 703 [(2M+Na)⁺, 22].

Análisis elemental calculado para $C_{21}H_{28}N_2O_2$: C, 74.08; H, 8.29; N, 8.23, encontrado C, 74.24; H, 8.47; N, 8.11.

(15,2S)-N-[2-(1-Naftilmetilamino)ciclohexil]carbamato de tert-butilo (15,2S)-21b



Análisis elemental calculado para $C_{22}H_{30}N_2O_2$: C, 74.54; H, 8.53; N, 7.90, encontrado C, 74.31; H, 8.57; N, 7.66.

(1*S*,2*S*)-*N*-{2-[*N*'-Metil-*N*'-(1-naftilmetil)amino]ciclopentil}carbamato de *tert*-butilo (1*S*,2*S*)-**22a**



Formula empírica: $C_{22}H_{30}N_2O_2$ Masa Molecular = 354.49 g/mol Rendimiento = 88% Aspecto: Espuma blanca. $[\alpha]_D^{20}$ = +10.2 (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (AcOEt:MeOH 4:1) = 0.77

RMN-¹H (400 MHz, CDCl3), δ (ppm): 1.32-1.75 (m + s, 14H, el singulete a 1.46 ppm se correponde con el ^tBu), 2.16 (m, 1H), 2.25 (s, 3H, N-CH₃), 2.81 (m, 1H, H-2), 3.95 (m, 1H, H-1) 3.95 (d, 1H, $|^{2}J| = 13.1$ Hz, N-CHH-Ar), 4.11 (d, 1H, $|^{2}J| = 13.1$ Hz, N-CHH-Ar), 4.58 (sa, 1H, NH), 7.47 (m, 4H), 7.77 (d, 1H, $^{3}J = 7.8$ Hz), 7.85 (d, 1H, $^{3}J = 7.8$ Hz), 8.31 (d, 1H, $^{3}J = 7.8$ Hz).

RMN- ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	20.6 (CH ₂), 22.6 (CH ₂), 28.3 ($3 \times$ CH ₃), 31.4 (CH ₂), 37.3 (CH ₃), 52.3 (CH), 57.7 (CH ₂), 70.0 (CH), 78.7 (C), 124.4 (CH), 125.0 (CH), 125.4 (CH), 125.6 (CH), 127.1 (CH), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 132.2 (C), 133.7 (C), 134.8 (C), 155.5 (C=O).
---	---

MS (*ESI⁺*, *m/z*): 355 [(M+H)⁺, 100], 731 [(2M+Na)⁺, 18].

Análisis elemental calculado para $C_{22}H_{30}N_2O_2$: C, 74.54; H, 8.53; N, 7.90, encontrado C, 74.68; N, 8.69; N, 7.75.

(1*S*,2*S*)-*N*-{2-[*N*'-Metil-*N*'-[(1-naftilmetil)amino]ciclohexil}carbamato de *tert*-butilo (1*S*,2*S*)-**22b**



MS (ESI⁺, m/z): 369 [(M+H)⁺, 100], 391 [(M+Na)⁺, 70].

Análisis elemental calculado para $C_{23}H_{32}N_2O_2$: C, 74.96; H, 8.75; N, 7.60, encontrado C, 75.19; H, 8.58; N, 7.35.

(15,2S)-N-Metil-N-(1-naftilmetil)ciclopentano-1,2-diamina (15,2S)-23a



Formula empírica: $C_{17}H_{22}N_2$ Masa Molecular = 254. 37 g/mol Rendimiento = 71% Aspecto: Espuma blanca. $[\alpha]_D^{20}$ = +90.3 (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (AcOEt:MeOH 4:1) = 0.09

RMN-1H (300 MHz, CDCl3), δ (ppm): 1.27 (m, 1H), 1.51 (sa, 2H, NH₂), 1.62-1.79 (m, 4H), 1.91 (m, 1H), 2.20 (s, 3H, N-CH₃), 2.68 (c, 1H, ³J = 8.1 Hz, H-2), 3.17 (c, 1H, ³J = 8.1 Hz, H-1), sistema AB (δ_A = 3.96, δ_B = 4.02, |²J_{A,B}| = 13.1 Hz, N-CH₂-Ar), 7.35-7.58 (m, 4H), 7.76 (d, 1H, ³J = 7.7 Hz), 7.84 (dd, 1H, J = 1.7 y 7.7 Hz), 8.32 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz).

RMN- ¹³ C (75.5 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	20.4 (CH ₂), 21.3 (CH ₂), 32.6 (CH ₂), 36.8 (CH ₃), 53.7 (CH), 58.3 (CH ₂), 73.3 (CH), 124.3 (CH), 124.8 (CH), 125.2 (CH), 125.3 (CH), 126.8 (CH), 127.5 (CH), 128.1 (CH), 132.1 (C), 133.6 (C), 135.0 (C).

MS (EI, m/z): 254 (M^{·+}, 16), 210 (28), 170 (57), 141 (100). *HRMS (EI)* calculado para C₁₇H₂₂N₂ (M^{·+}): 254.1783; encontrado: 254.1786.

(15,25)-N-Metil-N-(1-naftilmetil)ciclohexano-1,2-diamina (15,25)-23b



Formula empírica: $C_{18}H_{24}N_2$ Masa Molecular = 268.40 g/mol Rendimiento = 75% Aspecto: Sólido blanco. P. fusión: 91.2-92.8 °C $[\alpha]_D^{20}$ = +55.5 (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (AcOEt:MeOH 4:1) = 0.15

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.08-1.33 (m, 4H), 1.61-1.75 (m + s, 3H, el singulete a 1.72 ppm se correponde con el NH₂), 1.85 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.16 (s, 3H, N-CH₃), 2.29 (td, 1H, ${}^{3}J_{1ax,2ax} = {}^{3}J_{2ax,3ax} = 10.3$ Hz, ${}^{3}J_{2ax,3ec} = 3.5$ Hz, H-2), 2.67 (td, 1H, ${}^{3}J_{1ax,2ax} = {}^{3}J_{1ax,6ax} = 10.3$ Hz, ${}^{3}J_{1ax,6ec} = 4.1$ Hz, H-1), 4.03 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 7.33-7.62 (m, 4H), 7.77 (dd, 1H, J = 2.9 y 6.6 Hz), 7.83 (d, 1H, ${}^{3}J = 7.9$ Hz), 8.26 (d, 1H, ${}^{3}J = 7.5$ Hz).

	21.6 (CH ₂), 25.1 (CH ₂), 25.7 (CH ₂), 35.1 (CH ₂)
RMN-13 C	35.3 (CH ₃), 51.4 (CH), 57.4 (CH ₂), 68.8 (CH)
(100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):	124.6 (CH), 125.0 (CH), 125.5 (CH), 125.6 (CH) 127.0 (CH), 127.8 (CH), 128.4 (CH), 132.4 (C) 133.8 (C), 135.4 (C).

MS (*EI*, *m*/*z*): 268 (M^{·+}, 8), 210 (12), 170 (69), 141 (100).

HRMS (EI) calculado para $C_{18}H_{24}N_2$ (M⁻⁺): 268.1939; encontrado: 268.1938.

(1*S*,2*S*)-*N*-{2-[*N*'-Metil-*N*'-(2-naftilmetil)amino]ciclopentil}carbamato de *tert*-butilo (1*S*,2*S*)-**24a**



Formula empírica: $C_{21}H_{28}N_2O_2$ Masa Molecular = 340.46 g/mol Rendimiento = 96% Aspecto: Sólido blanco. P. fusión: 112.3-113.6 °C $[\alpha]_D^{20}$ = +1.9 (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (AcOEt) = 0.20

 $\begin{array}{rl} RMN^{-1}H \\ (300 \ MHz, \ CDCl_3), \ \delta \ (ppm): \end{array} \qquad \begin{array}{l} \text{se correponde con el} \ ^tBu), \ 1.54-1.82 \ (m, \ 2H), \\ 1.95 \ (m + sa, \ 2H), \ 2.12 \ (m, \ 1H), \ 2.85 \ (c, \ 1H, \ ^3J = 6.7 \ Hz, \ H-2), \ 3.78 \ (ma, \ 1H, \ H-1), \ 3.92 \ (d, \ 1H, \ |^2J| \ = \ 12.0 \ Hz, \ N-CHH-Ar), \ 4.03 \ (d, \ 1H, \ |^2J| \ = \ 12.0 \ Hz, \ N-CHH-Ar), \ 4.51 \ (sa, \ 1H, \ NH), \\ 7.42-7.51 \ (m, \ 3H), \ 7.75 \ (s, \ 1H), \ 7.81 \ (m, \ 3H). \end{array}$

RMN-¹³C (75.5 MHz, CDCl3), δ (ppm): 21.5 (CH₂), 28.3 (3 \times CH₃), 31.1 (CH₂), 31.5 (CH₂), 52.0 (CH₂), 57.6 (CH), 64.9 (CH), 79.1 (C), 125.3 (CH), 125.8 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 132.4 (C), 133.2 (C), 137.8 (C), 155.7 (C=O)

1.23-1.50 (m + s, 11H, el singulete a 1.46 ppm

MS (*ESI*⁺, *m*/*z*): 341 [(M+H)⁺, 100], 681 [(2M+H)⁺, 18].

Análisis elemental calculado para $C_{21}H_{28}N_2O_2$: C, 74.08; H, 8.29; N, 8.23, encontrado C, 73.92; H, 8.54; N, 8.01.

(1*S*,2*S*)-*N*-2-[*N*'-Metil-*N*'-(2-naftilmetil)amino]ciclohexil}carbamato de *tert*-butilo (1*S*,2*S*)-**24b**



Formula empírica: $C_{22}H_{30}N_2O_2$ Masa Molecular = 354.49 g/mol Rendimiento = 98% Aspecto: Sólido blanco. P. fusión: 228.9-230.0 °C $[\alpha]_D^{20} = +80.4 (c = 1, CHCl_3, ee > 99.5\%)$ Rf (AcOEt) = 0.35 1.10-1.40 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.69 (m 1.84 (co. 111, NU), 2.02.2, 20 (m, 211), 2.22

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.10-1.40 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.69 (m, 2H), 1.84 (sa, 1H, NH), 2.02-2.20 (m, 2H), 2.29 (td, 1H, ${}^{3}J_{1ax,2ax} = {}^{3}J_{2ax,3ax} = 10.1$ Hz, ${}^{3}J_{2ax,3ec} = 3.9$ Hz, H-2), 3.37 (ma, 1H, H-1), 3.86 (d, 1H, $|{}^{2}J| = 13.4$ Hz, N-CHH-Ar), 4.07 (d, 1H, $|{}^{2}J| = 13.4$ Hz, N-CHH-Ar), 4.50 (sa, 1H, NH), 7.46 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.80 (m, 3 H).

 $RMN^{-13}C$

(75.5 MHz, CDCl₃), δ (ppm):

24.6 (CH₂), 24.8 (CH₂), 28.3 ($3 \times$ CH₃), 31.6 (CH₂), 32.8 (CH₂), 50.4 (CH₂), 54.2 (CH), 60.4 (CH), 79.1 (C), 125.4 (CH), 125.8 (CH), 126.2 (CH), 126.5 (CH), 127.53 (CH), 127.56 (CH), 127.9 (CH), 132.5 (C), 133.3 (C), 138.3 (C), 156.0 (C=O)

MS (*ESI⁺*, *m/z*): 355 [(M+H)⁺, 100], 377 [(M+Na)⁺, 40].

Análisis elemental calculado para $C_{22}H_{30}N_2O_2$: C, 74.54; H, 8.53; N, 7.90, encontrado C, 74.37; H, 8.36; N, 8.07.

(1*S*,2*S*)-*N*-{2-[*N*'-Metil-*N*'-(2-naftilmetil)amino]ciclopentil}carbamato de *tert*-butilo (1*S*,2*S*)-**25a**



Formula empírica: $C_{22}H_{30}N_2O_2$ Masa Molecular = 354.49 g/mol Rendimiento = 86% Aspecto: Espuma blanca. $[\alpha]_D^{20}$ = +8.6 (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (AcOEt) = 0.58

1.30-1.90 (m + s, 14H, el singulete a 1.51 ppm se corresponde con el t Bu), 2.13 (m, 1H), 2.27

 $\begin{array}{ll} RMN^{-1}H \\ (300 \ MHz, \ CDCl_3), \ \delta \ (ppm): \end{array} \begin{array}{l} (s, \ 3H), \ 2.77 \ (ca, \ 1H, \ ^3J = 6.9 \ Hz, \ H-2) \ 3.69 \ (d, \ 1H, \ |^2J| = 13.2 \ Hz, \ N-CHH-Ar), \ 3.78 \ (d, \ 1H, \ |^2J| = 13.2 \ Hz, \ N-CHH-Ar), \ 3.99 \ (ma, \ 1H, \ H-1), \ 4.70 \ (sa, \ 1H, \ NH), \ 7.46 \ (m, \ 3H), \ 7.75 \ (s, \ 1H), \ 7.83 \ (m, \ 3H). \end{array}$

 $\frac{21.0 (CH_2), 24.1 (CH_2), 28.3 (3 \times CH_3), 31.9}{(CH_2), 38.0 (CH_3), 52.6 (CH), 59.0 (CH_2), 70.3}$ $(75.5 MHz, CDCl_3), \delta (ppm): \qquad (CH_2), 78.9 (C), 125.3 (CH), 125.7 (CH), 127.0 (2 \times CH), 127.5 (2 \times CH), 127.7 (CH), 132.5 (C), 133.1 (C), 137.1 (C), 155.4 (C=0).$

MS (ESI⁺, m/z): 355 [(M+H)⁺, 100], 709 [(2M+H)⁺, 23].

Análisis elemental calculado para $C_{22}H_{30}N_2O_2$: C, 74.54; H, 8.53; N, 7.90, encontrado C, 74.71; H, 8.72; N, 7.96.

(1*S*,2*S*)-*N*-{2-[*N*'-Metil-*N*'-(2-naftilmetil)amino]ciclohexil}carbamato de *tert*-butilo (1*S*,2*S*)-**25b**



Formula empírica: $C_{23}H_{32}N_2O_2$ Masa Molecular = 368.51 g/mol Rendimiento = 95% Aspecto: Espuma blanca. $[\alpha]_D^{20} = +20.2$ (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (AcOEt) = 0.72

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.12-1.42 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.68 (da, 1H, ${}^{3}J$ = 11.7 Hz), 1.84 (da, 1H, ${}^{3}J$ = 11.7 Hz) 1.99 (da, 1H, ${}^{3}J$ = 11.7 Hz), 2.32 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 3.39 (qn, 1H, ${}^{3}J$ = 6.3 Hz) 3.50 (d, 1H, ${}^{2}J{}$] = 15.0 Hz), 3.88 (d, 1H, ${}^{2}J{}$] = 15 Hz), 5.30 (sa, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.82 (m, 2H).

 $RMN^{-13}C$

(75.5 MHz, CDCl₃), δ (ppm):

22.7 (CH₂), 24.6 (CH₂), 25.4 (CH₂), 28.5 ($3 \times$ CH₃), 33.4 (CH₂), 37.1 (CH₃), 51.8 (CH), 56.8 (CH₂), 65.9 (CH), 78.8 (C), 125.4, (CH), 125.8 (CH), 127.0 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 132.7 (C), 133.3 (C), 137.4 (C), 156.1 (C).

MS (*ESI⁺*, *m/z*): 369 [(M+H)⁺, 100], 759 [(2M+H)⁺, 17].

Análisis elemental calculado para $C_{23}H_{32}N_2O_2$: C, 74.96; H, 8.75; N, 7.60, encontrado C, 74.83; H, 8.93; N, 7.48.

(15,2S)-N-Metil-N-(2-naftilmetil)ciclopentano-1,2-diamina (15,2S)-26a



Formula empírica: $C_{17}H_{22}N_2$ Masa Molecular = 254.37 g/mol Rendimiento = 80% Aspecto: Espuma blanca. $[\alpha]_D^{20} = +61.0 (c = 1, CHCl_3, ee > 99.5\%)$ Rf (AcOEt:MeOH 4:1) = 0.1

RMN-¹H (400 MHz, CDCl3), δ (ppm): 1.27 (m, 1H), 1.58 (s, 2H, NH₂), 1.62 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.22 (s, 3H, N-CH₃), 2.64 (c, 1H, ${}^{3}J$ = 7.8 Hz, H-2), 3.18 (c, 1H, ${}^{3}J$ = 7.8 Hz), 3.65 (d, 1H, $|{}^{2}J|$ = 13.2 Hz, N-CHH-Ar), 3.76 (d, 1H, $|{}^{2}J|$ = 13.2 Hz, N-CHH-Ar), 7.45 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H, J = 1.5 y 8.6 Hz), 7.79 (s, 1H), 7.81 (m, 3H).

MS (*EI*, *m*/*z*): 254 (M^{·+}, 12), 210 (17), 170 (59), 141 (100). *HRMS* (*EI*) calculado para C₁₇H₂₂N₂ (M^{·+}): 254.1783; encontrado: 254.1783.

(15,2S)-N-Metil-N-(2-naftilmetil)ciclohexano-1,2-diamina (15,2S)-26b



Formula empírica: $C_{18}H_{24}N_2$ Masa Molecular = 268.40 g/mol Rendimiento = 85% Aspecto: Sólido blanco. P. fusión: 91.2-92.8 °C $[\alpha]_D^{20}$ = +26.2 (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (AcOEt:MeOH 4:1) = 0.13

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.08 (m, 1H), 1.19 (m, 3H), 1.65 (m, 1H) 1.72-2.03 (m + s, 5H, el singulete a 1.92 ppm se corresponde con el NH₂), 2.16 (s, 3H, N-CH₃), 2.21 (m, 1H, H-2), 2.68 (td, 1H, ${}^{3}J_{1ax,2ax} = {}^{3}J_{1ax,6ax} = 10.2$ Hz, ${}^{3}J_{1ax,6ec} = 4.2$ Hz, H-1), 3.58 (d, 1H, $|{}^{2}J| = 13.2$ Hz, N-CHH-Ar), 3.80 (d, 1H, $|{}^{2}J| = 13.2$ Hz, N-CHH-Ar), 7.43 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H, J = 1.5 y 8.6 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.79 (m, 3H).

RMN- ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	21.7 (CH ₂), 24.8 (CH ₂), 25.5 (CH ₂), 34.8 (CH ₂), 36.1 (CH ₃), 51.1 (CH), 58.0 (CH ₂), 69.2 (CH), 125.1 (CH), 125.6 (CH), 126.6 (CH), 126.8 (CH), 127.3 (2 × CH), 127.6 (CH), 132.4 (C), 133.1 (C), 137.6 (C).
---	--

MS (ESI⁺, m/z): 269 [(M+H)⁺, 100].

Análisis elemental calculado para C₁₈H₂₄N₂: C, 80.55; H, 9.01; N, 10.44, encontrado C, 80.32; H, 9.26; N, 10.18.

(1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-*N*,*N*'-Bis{2-[*N*''-(9-antrilmetil)-*N*''-metilamino]ciclopentil}piridina-2,6-dicarboxamida (1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-**H1a**



Formula empírica: C₄₉H₄₉N₅O₂

Masa Molecular = 739.95 g/mol

Rendimiento = 80% eluyente: hexano:AcOEt 3:1; hexano AcOEt 1:1

Aspecto: Espuma amarilla

 $[\alpha]_{D}^{20}$ = +141.5 (c = 1, CHCl₃, *ee* = 95%)

Rf (AcOEt:MeOH 4:1) = 0.70

0.88 (m, 2H) 1.42 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 2.0-2.18 (m + s, 8H, el singulete a 2.08 ppm es de 2 × N-CH₃), 2.51 (ca, 2H, ${}^{3}J$ = 8.1 Hz), 4.22-4.38 (m + d, 4H. el doblete a 4.31 ppm es de 2 × NCHH, $|{}^{2}J|$ = 11.2 Hz), 4.44 (d, 2H, $|{}^{2}J|$ = 11.2 Hz, 2 × NCHH), 6.75 (da, 2H, 2NH, ${}^{3}J$ = 5.8 Hz), 7.02 (t, 4H, ${}^{3}J$ = 6.6 Hz), 7.18 (m, 4H), 7.82 (d, 4H, ${}^{3}J$ = 8.1 Hz), 8.05 (t, 1H, ${}^{3}J$ = 7.8 Hz), 8.22 (d, 4H, ${}^{3}J$ = 8.1 Hz), 8.27 (s, 2H), 8.31 (d, 2H, ${}^{3}J$ = 7.8 Hz).

 $RMN-^{1}H$

(400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):

 $RMN^{-13}C$

(100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):

20.4 (CH₂), 29.6 (CH₂), 37.3 (CH₃), 49.3 (CH₂), 50.9 (CH), 68.9 (CH), 124.1 (CH), 124.4 (CH), 124.5 (CH), 125.2 (CH), 127.2 (CH), 128.5 (CH), 129.75 (C), 130.9 (C), 138.4 (CH), 148.6 (C), 163.0 (C=O).

MS (EI, m/z): 739 (M^{·+}, 6), 548 (36), 191 (100)

HRMS (EI) calculado para $C_{49}H_{49}N_5O_2$ (M⁺⁺): 739.3886; encontrado: 739.3893.

(1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-*N*,*N*'-Bis{2-[*N*''-(9-antrilmetil)-*N*''-metilamino]ciclohexil}piridina-2,6-dicarboxamida (1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-**H1b**



Formula empírica: $C_{51}H_{53}N_5O_2$ Masa Molecular = 768.00 g/mol Rendimiento = 82% eluyente: hexano:AcOEt 3:1; hexano AcOEt 1:1 Aspecto: Espuma amarilla $[\alpha]_D^{20}$ = +124.8 (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (H:AcOEt 1:6) = 0.56

RMN-¹H (600 MHz, CDCl3), δ (ppm): 0.88 (m, 2H), 1.13 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.43 (c, 2H,³J = 7.2 Hz),1.58 (s, 6H), 1.62-1.93 (m, 8H), 2.10 (d, 2H, ³J = 11.3 Hz), 3.67 (m, 2H), 4.09 (d, 2H, $|^{2}J| = {}^{3}J = 13.3$ Hz, 2 × NCHH), 4.38 (d, 2H, $|^{2}J| = 13.3$ Hz, 2 × NCHH), 6.56 (sa, 2H, 2NH), 6.79 (m, 4H), 7.08 (t, 4H, ${}^{3}J = 6$ Hz), 7.79 (d, 4H, ${}^{3}J = 6$ Hz), 7.99 (m, 5H), 8.25 (m, 4H).

RMN-13C

(100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):

22.6 (CH₂), 24.5 (CH₂), 25.4 (CH₂), 31.6 (CH₂), 37.7 (CH₃), 46.9 (CH), 49.1 (CH₂), 64.1 (CH), 123.5 (CH) 124.2 (CH), 124.5 (CH), 125.2 (C), 127.2 (CH), 128.4 (CH) 130.2 (C), 130.9 (CH), 131.1 (CH), 138.1 (C), 148.6 (C), 162.5 (C=O).

MS (*EI*, *m*/*z*): 767 (M^{·+}, 6), 400 (18), 191 (100).

HRMS (EI) calculado para $C_{51}H_{53}N_5O_2$ (M⁺⁺): 767.4199; encontrado: 767.4204.

(1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-*N*,*N*'-Bis{2-[*N*''-metil-*N*''-(1-naftilmetil)-amino]ciclopentil}piridina-2,6-dicarboxamida (1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-**H2a**



Formula empírica: C₄₁H₄₅N₅O₂ Masa Molecular = 639.83 g/mol Rendimiento = 98% eluyente: hexano:AcOEt 1:1. Aspecto: Espuma blanca

 $[\alpha]_{D}^{20}$ = +54.0 (c = 1, CHCl₃, *ee* > 99.5%) *Rf* (*AcOEt*) = 0.50

RMN-¹H (400 MHz, CDCl3), δ (ppm): el singulete a 2.17 ppm es de 2N-CH₃), 2.69 (c, 2H,³J = 5.12 Hz, H-2), 3.72 (d, 2H, $|^{2}J|$ = 13.0 Hz, 2 × NCHH), 4.07 (d, 2H, $|^{2}J|$ = 13.0 Hz, 2 × NCHH), 3.77 (m, 2H), 4.31 (q, 2H, H-1, ³J = 8.3 Hz), 6.97 (t, 2H, ³J = 7.1 Hz), 7.33 (m, 4H), 7.39 (d, 2H, ³J = 7.1 Hz, 2 × NH), 7.70 (t, 4H, ³J = 8.8 Hz), 8.07 (m, 3H), 8.36 (d, 2H, ³J = 7.8 Hz).

1.12 (m, 2H),1.44-1.71 (m, 8H), 2.17 (m + s, 8H,

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20.6 (CH₂), 21.9 (CH₂), 30.3 (CH₂), 37.6 (CH₃), 51.2 (CH), 56.5 (CH₂), 69.8 (CH), 124.0 (CH), 124.6 (CH), 125.0 (CH), 125.5 (CH), 125.6 (CH), 127.3 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 132.1 (C), 133.6 (C), 138.6 (CH), 148.8 (C), 163.3 (C=O).

MS (*ES*⁺*I*, *m*/*z*): 640 [(M+H)⁺, 100].

Análisis elemental calculado para $C_{41}H_{45}N_5O_2$: C, 76.96; H, 7.09; N, 10.95, encontrado C, 76.48; H, 7.15; N, 10.64.

(15,1'5,25,2'S)-N,N'-Bis{2-[N''-metil-N''-(1-naftilmetil)-amino]ciclohexil}piridina-

2:1.

Formula empírica: C₄₃H₄₉N₅O₂

Aspecto: Espuma blanca

Rf (*H*:*AcOEt* 3:1) = 0.12

Masa Molecular = 667.88 g/mol

Rendimiento = 94% eluyente : hexano:AcOEt

 $[\alpha]_{D}^{20}$ = +159.5 (c = 1, CHCl₃, *ee* > 99.5%)

0.6(m, 2H), 0.97 (m, 2H), 1.23-1.39 (m, 4H), 1.54 (d, 2H, ${}^{3}J$ = 13.5 Hz), 1.77(d, 2H), 1.90 (d, 2H, ${}^{3}J$ = 13.5 Hz), 2.10 (m + s, 10H, el singulete a 2.10 ppm es de 2 × N-CH₃), 3.66 (d, 2H,

 $|^{2}J| = 13.6$ Hz, 2 × NCH*H*), 3.77 (m, 2H), 4.05 (d, 2H, $|^{2}J| = 13.6$ Hz, 2 × NCHH), 6.73 (t, 2H,

 ${}^{3}J = 7.2$ Hz), 7.17 (m, 4H), 7.32 (d, 2H, ${}^{3}J = 7.2$ Hz), 7.49 (d, 2H, ${}^{3}J = 6.6$ Hz, 2 × NH), 7.67 (t, 4H, ${}^{3}J = 7.2$ Hz), 7.88 (d, 2H, ${}^{3}J = 8.4$ Hz), 8. 05 (t, 1H, ${}^{3}J = 7.8$), 8.34 (d, 2H,

2,6-dicarboxamida (1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-**H2b**





RMN-13C

(75.5 MHz, CDCl₃), δ (ppm):

22.6 (CH₂), 24.6 (CH₂), 25.1 (CH₂), 32.2 (CH₂), 37.5 (CH₃), 50.1 (CH), 54.7 (CH₂), 65.5 (CH), 123.7 (CH), 124.3 (CH), 125.0 (CH), 125.3 (CH), 126.5 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 131.9 (C), 133.5 (C), 134.7(C), 138.4(CH), 148.9(C), 162.8 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 668 [(M+H)⁺, 100].

Análisis elemental calculado para $C_{43}H_{49}N_5O_2$: C, 77.33; H, 7.39; N, 10.49, encontrado C, 77.13; H, 7.07; N, 10.62.

 $^{3}J = 7.8$ Hz).

(1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-*N*,*N*'-Bis{2-[*N*"-metil-*N*"-(2-naftilmetil)-amino]ciclopentil}piridina-2,6-dicarboxamida (1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-**H3a**



Formula empírica: C₄₁H₄₅N₅O₂

Masa Molecular = 639.83 g/mol

Rendimiento = 92% eluyente : hexano:AcOEt 3:1; hexano AcOEt 1:1

Aspecto: Espuma amarilla

 $[\alpha]_{D}^{20}$ = +78.4 (c = 1, CHCl₃, *ee* > 99.5%)

Rf(AcOEt) = 0.21

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.88 (m, 2H), 1.21-1.39 (m, 4H), 1.47 (m, 2H), 1.61(s, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.19 (m, 2H), 2.84 (sa, 2H) 3.58 (d, 2H, $|^{2}J|$ = 13.0 Hz), 3.77 (m, 2H), 4.3 (sa, 2H), 7.41 (sa, 8H), 7.65 (m, 4H), 7.75 (s, 2H), 7.97 (m, 2H, 2 × NH), 8.06 (t, 1H, ${}^{3}J$ = 5.2 Hz), 8.40 (d, 2H, ${}^{3}J$ = 5.2 Hz).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20.7 (CH₂), 23.1 (CH₂), 30.7 (CH₂), 38.0 (CH₃), 51.6 (CH), 58.4 (CH₂), 70.1 (CH), 124.7 (CH), 125.5 (CH), 125.9 (CH), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 132.5 (C), 133.1 (C), 136.5 (C), 138.9 (CH), 148.9 (C), 163.2(C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 640 [(M+H)⁺, 100].

Análisis elemental calculado para $C_{41}H_{45}N_5O_2$: C, 76.96; H, 7.09; N, 10.95, encontrado C, 79.73; H, 6.95; N, 10.13.

(15,1'S,2S,2'S)-N,N'-Bis{2-[N"-metil-N"-(2-naftilmetil)-amino]ciclohexil}piridina-

2,6-dicarboxamida (1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-**H3b**



Formula empírica: C₄₃H₄₉N₅O₂

Masa Molecular = 667.88 g/mol

Rendimiento = 99% eluyente: CH_2Cl_2 ; CH_2Cl_2 :MeOH 40:1;

Aspecto: Espuma blanca

 $[\alpha]_{D}^{20} = +199.2 (c = 1, CHCl_{3}, ee > 99.5\%)$

Rf (H:AcOEt 1:1) = 0.38

0.61 (c, 2H, 2 × H-6_{ax}), 0.92 (m, 2H, 2 × H-4_{ax}), 1.2-1.45 (m, 4H, 2 × H-3_{ax}, 2 × H-5_{ax}), 1.48 (d, ³J = 12.6 Hz, 2 × H-5_{ec}), 1.72 (d, 2H, ³J = 12.6 Hz, 2 × H-4_{ec}), 1.86 (d, 2H, ³J = 12.6 Hz, 2 × H-3_{ec}), 2.13 (s, 6H, 2 × CH₃), 2.16 (m, 2H, ³J = 12.6 Hz, 2 × H-2), 2.29 (d, 2H, ³J = 12.6 Hz, 2 × H-6_{ec}), 3.47 (d, 2H, $|^{2}J| = 13.8$ Hz, 2 × CHH-Nf), 3.82 (d, 2H, $|^{2}J| = 13.8$ Hz, 2 × CHH-Nf), 3.81 (m, 2H, 2 × H-1), 7.41 (m, 6H), 7.52 (t, 2H, ³J = 7.8 Hz), 7.62 (m, 4H) 7.75 (t, 1H, ³J = 7.8 Hz), 8.13 (t, 1H, ³J = 7.8 Hz, H_b), 8.33 (2H, da, 2H, ³J = 4.8,2 × NH), 8.51 (d, 2H, ³J = 7.8 Hz, H_a).

$RMN^{-13}C$

 $RMN^{-1}H$

(600 MHz, CDCl₃), δ (ppm):

(100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):

23.0 (CH₂), 24.5 (CH₂), 25.1 (CH₂), 32.0 (CH₃), 37.1 (CH₃), 50.9 (CH), 56.7 (CH₂), 66.7 (CH), 124.7 (CH), 125.4 (CH), 125.9 (CH), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.0 (CH), 132.5 (C), 133.2 (C), 137.2 (C), 138.8 (C), 149.3 (C), 163.29 (C).

MS (ESI⁺, m/z): 668 [(M+H)⁺, 100].

Análisis elemental calculado para $C_{43}H_{49}N_5O_2$: C, 77.33; H, 7.39; N, 10.49, encontrado C, 77.01; H, 7.56; N, 10.36.

(1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-*N*,*N*'-Bis[2-(amino)ciclopentil]piridina-2,6-dicarboxamida (1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-**27a**



Formula empírica: $C_{17}H_{25}N_5O_2$ Masa Molecular = 331.41 g/mol Rendimiento = 95% Aspecto: Espuma blanca $[\alpha]_D^{20} = +67.4$ (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (AcOEt:MeOH 4:1) = 0.15

RMN-1H (300 MHz, CDCl3), δ (ppm): 1.41-1.89 (m + s, 12H, el singulete a 1.70 ppm se corresponde con 2 × NH₂), 2.07 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 3.23 (c, 2H, ${}^{3}J$ = 7.7 Hz, H-2), 4.01 (q, 2H, ${}^{3}J$ = 7.9 Hz,H-1), 7.67 (da, 2H, ${}^{3}J$ = 7.9 Hz), 8.03 (t, 1H, ${}^{3}J$ = 7.6 Hz), 8.34 (d, 2H, ${}^{3}J$ = 7.6 Hz).

$RMN^{-13}C$	20.4 (CH ₂), 30.2 (CH ₂), 33.1 (CH ₂), 58.5 (CH),
	59.1 (CH), 124.6 (CH), 138.6 (CH), 148.7 (C),
(75.5 MHz, CDCl3), δ (ppm):	163.9 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 332 [(M+H)⁺, 100], 663 [(2M+H)⁺, 70].

HRMS (ESI⁺) calculado para $C_{17}H_{26}N_5O_2$ [(M+H)⁺]: 332.2087; encontrado: 332.2086.

(1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-*N*,*N*'-Bis[2-(amino)ciclopentil]piridina-2,6-dicarboxamida (1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-**27b**



Formula empírica: $C_{19}H_{29}N_5O_2$ Masa Molecular = 359.46 g/mol Rendimiento = 98% Aspecto: Espuma blanca $[\alpha]_D^{20}$ = +13.0 (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (AcOEt:MeOH 4:1) = 0.13

*RMN-*¹*H* (300 *MHz*, *CDCl*₃), δ (ppm): 1.09-1.38 (m, 8H), 1.64 (m, 4H), 1.83-2.05 (m, 4H), 2.28 (sa, 4H, 2 × NH₂), 2.63 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 7.95 (t, 1H, ³J = 7.6 Hz), 8.34 (m, 4H).

RMN-13 C	24.8 (2 × CH ₂), 32.0 (CH ₂), 35.5 (CH ₂), 54.8
	(CH), 56.3 (CH), 124.9 (CH), 138.7 (CH), 148.9
(75.5 MHz, CDCl3), δ (ppm):	(C), 163.7 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 360 [(M+H)⁺, 100], 719 [(2M+H)⁺, 24].

Análisis elemental calculado para $C_{19}H_{25}N_5O_2$: C, 63.48; H, 8.13; N, 19.48, encontrado C, 63.21; H, 8.42; N, 19.25.

(1S,1'S,2S,2'S)-N,N'-Bis{2-[N'',N''-dimetilamino]ciclopentil}piridina-2,6dicarboxamida (1S,1'S,2S,2'S)-**H4a**



Formula empírica: $C_{21}H_{33}N_5O_2$ Masa Molecular = 387.52 g/mol Rendimiento = 95% Aspecto: Espuma blanca $[\alpha]_D^{20}$ = +44.3 (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (AcOEt:MeOH 4:1) = 0.05

RMN-¹H (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.57 (m, 2H, 2 × H-5), 1.63 (m, 2H, 2 × H-3'), 1.71 (m, 4H, 2 × H-4 y 2 × H-4'), 1.83 (m, 2H, 2 × H-3), 2.26 (m, 2H, 2 × H5'), 2.31 (s, 12H, 4 × N-CH₃), 2.80 (c, 2H, ${}^{3}J$ = 11.9 Hz, 2 × H-2), 4.23 (q, ${}^{3}J$ = 11.9, 2 × H-1), 7.97 (t, 1H, ${}^{3}J$ = 11.7 Hz, H_b), 8.01 (da, 2H, ${}^{3}J$ = 10.9 Hz, 2 × NH), 8.34 (d, 2H, ${}^{3}J$ = 11.7 Hz, 2 × H_a).

RMN-13 C	21.2 (2 × C4), 24.9 (2 × C3), 31.6 (2 × C5),
	42.2 (4 × CH ₃), 52.5 (2 × C1), 71.9 (2 × C2),
(100 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	124.6 (2 × C _A), 138.6 (2 × C _B), 162.9 (2 × C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 388 [(M+H)⁺, 100].

HRMS (EI) calculado para $C_{21}H_{33}N_5O_2$ (M·⁺): 387.2634; encontrado: 387.2634.

(1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-*N*,*N*'-Bis{2-[*N*'',*N*''-dimetilamino]ciclohexil}piridina-2,6dicarboxamida (1*S*,1'*S*,2*S*,2'*S*)-**H4b**



Formula empírica: $C_{23}H_{37}N_5O_2$ Masa Molecular = 415.57 g/mol Rendimiento = 97% Aspecto: Espuma blanca $[\alpha]_D^{20}$ = +63.0 (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (AcOEt:MeOH 4:1) = 0.08

RMN-1H (300 MHz, CDCl3), δ (ppm): 1.13-1.38 (m, 8H), 1.67 (m, 2H), 1.72-1.94 (m, 4H), 2.28 (s, 12H, $4 \times \text{N-CH}_3$), 2.47 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 7.90 (t, 1H, ${}^{3}J$ = 7.6 Hz), 8.21 (d, 2H, ${}^{3}J$ = 7.6 Hz), 8.38 (d, 2H, ${}^{3}J$ = 6.0 Hz, 2 × NH).

$RMN^{-13}C$	22.1 (2 × CH_2), 24.6 (2 × CH_2), 25.0 (2 × CH_2),
	32.8 (CH ₂), 39.9 (4 × CH ₃), 50.6 (CH), 66.2
(75.5 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	(CH), 124.2 (CH), 138.4 (CH), 148.9 (C), 163.3
	(2 × C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 416 [(M+H)⁺, 100].

HRMS (ESI⁺) calculado para $C_{23}H_{38}N_5O_2$ [(M+H)⁺]: 416.3026; encontrado: 416.3008

Capítulo 2

Diaminas y bis(aminoamidas) como agentes de solvatación quiral.

2.1 ANTECEDENTES

La quiralidad es una propiedad intrínseca de los organismos vivos. De hecho, las proteínas están constituidas por L-aminoácidos mientras que todos los glúcidos del ADN y del ARN son de la serie D. En consecuencia, los enzimas, receptores celulares y todas las especies bioquímicas que intervienen en el metabolismo presentan una estereoquímica definida.⁷⁷ Por tanto, es de esperar que, en general, el organismo humano tenga una respuesta distinta frente a los dos enantiómeros de un compuesto racémico, como consecuencia de la distinta interacción de ambos con los receptores biológicos. Existen, además, muchos compuestos quirales que se encuentran formando parte de productos habituales

⁷⁷ L. Strayer, *Bioquímica*, Ed. Reverté, Barcelona, **1988**.

de nuestra vida cotidiana como son: cosméticos, pesticidas, alimentos y, con mayor relevancia, los fármacos. La mayor parte de los principios activos de los medicamentos existentes son quirales y, como se verá mas adelante, en función de esa quiralidad poseen unas propiedades u otras porque, tal y como acabamos de comentar, nuestra propia bioquímica también lo es.

Los enantiómeros que componen una mezcla racémica tienen las mismas propiedades fisicoquímicas en un ambiente aquiral, pero se comportan de manera distinta cuando interaccionan con un medio o agente quiral (como es un ser vivo). Por lo tanto, la quiralidad no sólo se manifiesta en la estructura de las moléculas, sino también en su función y, en muchos casos, la actividad química o biológica de una sustancia depende de su estereoquímica. Por ejemplo, dos enantiómeros pueden producir distintos sabores, como en el caso de la asparagina; el enaniómero *S* produce sabor amargo mientras que el *R* es de sabor dulce (figura 2.1). El mentol tiene ocho isómeros pero tan sólo uno de ellos, el (1*R*,2*S*,5*R*), es responsable del aroma de la menta. El dextrometorfano posee propiedades antitusivas, mientras que su enantiómero, el levometorfano, es un narcótico muy potente.

Hasta finales de los años 60 la mayoría de los fármacos se comercializaban como mezclas racémicas a pesar de que, generalmente, sólo fuese de interés uno de los enantiómeros, bien porque el otro no presentaba la propiedad deseada o porque la presentaba en una proporción mucho menor. La dificultad que suponía la separación de los dos componentes de la mezcla de enantiómeros era una de las causas principales para que no se administraran en forma enantiopura.


Figura 2.1

Sin embargo, el drama de la talidomida (figura 2.1) a finales de los años setenta supuso un gran cambio en la industria farmacéutica. La talidomida se suministró entre los años 1956 y 1962 a las mujeres embarazadas como sedante y para evitar las náuseas en los primeros meses de gestación. Las propiedades farmacológicas residían en el enantiómero *R* y lo que se desconocía era que la (*S*)-talidomida es teratógena.⁷⁸ Las consecuencias fueron inmediatas ya que miles de bebés nacieron en todo el mundo con malformaciones irreversibles. Casos como este han conducido a una legislación mucho más rigurosa en cuanto a los medicamentos⁷⁹ y la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha propuesto y exigido a todos los fabricantes de medicamentos

⁷⁸ H. J. Federsel, *CHEMTECH*, **1993**, *23*, 24.

⁷⁹ US Food and Drug Administration, *Chirality*, **1992**, *4*, 338.

antes de ser utilizados en el mercado. De esta forma solo se podrán comercializar medicamentos que contengan un solo enantiómero con lo que se desea reducir los efectos secundarios causados por los medicamentos.

La separación de enantiómeros no sólo tiene gran importancia en la industria farmacéutica; como ya se ha comentado, son muchos los compuestos racémicos en los que uno de los enantiómeros presenta actividad biológica (eutómero) y el otro es inactivo (distómero). El movimiento en la biosfera de pesticidas quirales y sus residuos puede ser trazado a través de la determinación de excesos enantioméricos.⁸⁰ Los fenómenos de transporte habituales (volatilización, lixivación y deposición atmosférica) y las reacciones abióticas (fotólisis, hidrólisis) no alteran los excesos enantioméricos (*ee*). Sin embargo, el metabolismo de los pesticidas por parte de microorganismos y enzimas de animales superiores si que los modifica. De este modo, la determinación de los *ee* indica la degradación biológica de estos productos y puede dar información sobre el origen de los pesticidas en algunos puntos de la atmósfera.

En definitiva, el creciente interés en la producción de compuestos ópticamente activos ha provocado un aumento de la demanda de métodos de análisis fiables, rápidos y selectivos para determinar la pureza enantiomérica de productos.

 ⁸⁰ (a) F. T. Bidleman, R. L. Falconer, *Environ. Sci. Technol.*, **1999**, *33*, 2299. (b) W. J. M. Hegeman, R. W. P. M. Laane, *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, **2002**, *173*, 85.

2.1.1 Determinación de la pureza enantiomérica

Atendiendo al fundamento de la técnica utilizada para la determinación de la pureza enantiomérica de un determinado compuesto, se pueden distinguir dos métodos: los que necesitan un auxiliar quiral para proporcionar información analítica de los enantiómeros, y los que no precisan de auxiliares quirales. Dentro de estos últimos se encuentran los métodos basados en técnicas guirales como la quiróptica, que engloba la polarimetría, el dicroísmo circular y la dispersión óptica rotatoria. La polarimetría es el método de análisis quiróptico más común para la determinación de excesos enantioméricos. La polarimetría proporciona datos de pureza óptica rápidos y de forma sencilla. Sin embargo, su aplicación a la determinación exacta de ee es limitada por una serie de razones. Por una parte, es preciso conocer la rotación óptica específica del enantiómero puro; es decir, este valor tiene que encontrarse recogido en la bibliografía y, en numerosas ocasiones, estos datos no son fiables. El valor obtenido depende de múltiples factores: pH, concentración del analito, temperatura, naturaleza y pureza del disolvente. Por otro lado, la pureza óptica y la enantiomérica pueden no ser equivalentes, ya que está demostrado que, en algunos casos, la rotación óptica no varía linealmente con la composición enantiomérica.⁸¹

Debido a estas limitaciones, es necesario desarrollar otros métodos alternativos que permitan la determinación de la enantiopureza de un compuesto de forma fiable. En la actualidad, la técnicas cromatográficas son las más

⁸¹ (a) J. Jurczack, A. Zamojskii, *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 1505. (b) A. Horeau, J. P. Guette, *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 1923.

habituales para la separación y posterior determinación de la composición de una mezcla de enantiómeros. Entre ellas, destacan, por su gran nivel de aplicación, la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC),⁸² la cromatografía de gases (GC)⁸³ y la electroforesis capilar.⁸⁴ A pesar del gran éxito de estas técnicas, también existen algunas fuentes potenciales de error en la determinación de los *ee* como pueden ser: enantiomerización de compuestos lábiles en la fase estacionaria quiral, contaminación del pico del analito con impurezas o respuesta no lineal del detector.

En los últimos años, se ha producido un creciente uso de la resonancia magnética nuclear (RMN) para la determinación de purezas enantioméricas. Esta técnica espectroscópica resulta sencilla, rápida y accesible. Comparada con la HPLC y la GC, posee otra ventaja, ya que proporciona información estructural y dinámica de los complejos formados en disolución.⁸⁵ Además, en la actualidad existen diversas metodologías para llevar a cabo medidas de RMN de manera cuantitativa,⁸⁶ con precisiones superiores al 99%.

⁸² W. H. Pirkle, P. Bocek, Chem. Rev., **1989**, 89, 347.

⁸³ V. Schuric, A. P. Nowotny, Angew. Chem. Int. Ed., **1990**, 29, 939.

⁸⁴ R. Vespalec, P. Bocek, Chem. Rev., **2000**, 100, 3715.

⁸⁵ X. Yang, G. Wang, C. Zhong, X. Wu, E. Fu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 916.

⁸⁶ (a) U. Holzgrabe, I. Wawer, B. Diehl, *NMR Spectroscopy in Pharmaceutical Analysis*, 2008, Elsevier
(b) U. Holzgrabe, R. Deubner, C. Schollmayer, B. Waibel, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2005, *38*, 806. (c)
R. J. Wells, J. M. Hook, T. S. Al-Deen, D. B. Hibbert, *J. Agric. Food Chem.*, 2002, *50*, 3366.

¹²⁰

2.1.2 Aplicación de la RMN en la determinación de excesos enantioméricos

La resonancia magnética nuclear no diferencia los enantiómeros, por lo que es necesaria su transformación en diastereómeros mediante el uso de un auxiliar quiral. Los dos enantiómeros dan señales idénticas (señales isócronas) pero, si con la ayuda de un auxiliar quiral, se convierten en diastereómeros, las señales de éstos son distintas (señales anisócronas). Si aparecen bien diferenciadas, la integración directa de dichas señales nos dará la relación molar entre ambos diastereómeros, que coincidirá con la relación enantiomérica. Los auxiliares quirales utilizados en RMN pueden clasificarse en tres grupos:⁸⁷

- Agentes de derivatización quiral (CDA).

- Complejos metálicos quirales.

- Agentes de solvatación quiral (CSA).

2.1.2.1 Agentes de derivatización quiral (CDA)

Esta metodología se basa en la formación de un anlace covalente entre un compuesto enantiopuro y los enantiómeros de la muestra a analizar. Tras la derivatización, la mezcla de enantiómeros se convierte en una mezcla de diastereómeros, que se analiza por RMN. En general, las diferencias de desplazamiento químico ($\Delta\delta$) entre ambos diastereómeros son elevadas. Estos compuestos diastereoméricos formados también pueden ser analizados por GC o

⁸⁷ D. Parker, *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 1441.

HPLC lo que permite verificar la relación entre ellos y así, la pureza enantiomérica de la muestra. Además, en muchas ocasiones, los desplazamientos de las señales de ambos diastereómeros siguen un determinado patrón, que permite relacionarlos con la configuración absoluta.⁸⁸

Existen, sin embargo, una serie de desventajas intrínsecas a la utilización de los CDA. El agente de derivatización quiral debe ser enantiopuro, ya que la presencia de pequeñas cantidades de su enantiómero conduce a valores erróneos de los excesos enantioméricos determinados. La formación de los diastereómeros debe ocurrir de modo que no tenga lugar ni la racemización ni la resolución cinética de uno de los enantiómeros, debido a diferencias en la velocidad de reacción. Para evitar la resolución cinética es necesario que la conversión de la reacción sea del 100%, por lo que suele utilizarse un exceso de agente de derivatización. Por último, el aislamiento de la mezcla diastereomérica ha de realizarse mediante métodos que eviten el enriquecimiento selectivo de uno de los diastereómeros. Todos estos inconvenientes hacen que este método no sea rápido ni sencillo. Además, tras la reacción con el CDA, la recuperación del sustrato de partida no es sencilla, ya que se requiere una nueva reacción, generalemente de hidrólisis, para romper el enlace covalente entre el sustato y el auxiliar quiral, y es posible que el CDA no se recupere como tal.

Los CDA más utilizados son el ácido α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacético (MTPA) introducido por Mosher en el año 1969⁸⁹ y su correspondiente cloruro de

⁸⁸ J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 17.

⁸⁹ J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2543.

¹²²

ácido (figura 2.2). Sus formas enantiopuras son comerciales y pueden ser utilizados con alcoholes y con aminas, tanto primarios como secundarios, dando lugar a los correspondientes ésteres o amidas diastereoméricos. La ventaja que presentan estos CDA es que la ausencia de hidrógeno en α al carbonilo hace que sea imposible la racemización durante el proceso de derivatización. Además, el posterior análisis para la determinación de la pureza enantiomérica puede realizarse por RMN-¹H y RMN-¹⁹F.



Figura 2.2

2.1.2.2 Complejos metálicos quirales

El momento magnético de los electrones desapareados de un ion metálico paramagnético puede inducir desplazamientos químicos significativos en las señales de sus ligandos. Por esta razón, algunos complejos metálicos paramagnéticos, portadores de un ligando ópticamente activo, han sido utilizados para la determinación de la composición enantiomérica de un sustrato.

Los más conocidos son los complejos formados por un lantánido hexacoordinado con ligandos quirales de tipo acilcanforano⁹⁰ (figura 2.3). Estos compuestos, que suelen ser comerciales, pueden formar complejos heptacoordinados con una gran variedad de compuestos orgánicos: alcoholes,

⁹⁰ G. R. Sullivan, Top. Stereochem., **1976**, 10, 287.

aminas, ésteres, e incluso con alquenos, alenos y arenos quirales.⁹¹ Los desplazamientos químicos inducidos son normalmente grandes, aunque dependen de la distancia entre el núcleo observado y el centro metálico, así como del ángulo diedro entre el núcleo y el eje de simetría axial.¹²⁸ Sin embargo, este tipo de reactivos de desplazamiento presentan el inconveniente de que sólo son útiles si las medidas se hacen a campos bajos (300 MHz o más bajos) ya que, generalmente, a campos altos dan lugar a complejos con tiempos de relajación cortos que producen señales anchas, dificultando el análisis e interpretación de los espectros. Otras desventajas son que la velocidad de formación de los complejos diastereoméricos suele ser lenta y que los disolventes coordinantes compiten con los sustratos por la unión con el reactivo de desplazamiento quiral.





2.1.2.3 Agentes de solvatación quiral (CSA)

Los CSA son compuestos ópticamente activos que forman complejos de solvatación diastereómericos con los componentes de la mezcla enantiomérica. Las interacciones entre el soluto y el CSA son de tipo no covalente (puentes de

 ⁹¹ (a) A. M. Meyers, M. E. Ford, J. Org. Chem., **1976**, 41, 1735. (b) T. J. Wenzel, T. C. Bettes, J. Sadlowski, R. E. Sievers, J. Am. Chem. Soc., **1980**, 102, 5903. (c) W. Offermann, A. Mannshreck, Tetrahedron Lett., **1981**, 21, 3227. (d) T. J. Wenzel, R. E. Sievers, Anal. Chem., **1981**, 53, 393. (e) T. J. Wenzel, R. E. Sievers, J. Am. Chem. Soc., **1982**, 104, 382. (f) P. E. Peterson, B. L. Jensen, Tetrahedron Lett., **1984**, 25, 5711. (g) A. Mannshreck, W. Munninger, T. Burgmeister, J. Gore, B. Cazes, Tetrahedron, **1986**, 42, 399.

¹²⁴

hidrógeno, π - π y dipolo-dipolo) por lo que se establece un equilibrio en el que existe competencia con el disolvente. Estos agentes de solvatación incorporan en su estructura funciones dadoras o aceptoras complementarias con las del sustrato a analizar. Además, la mayoría de los CSA tienen grupos aromáticos cerca del centro quiral que inducen anisotropía diamagnética lo que favorece que se produzca una mayor diferencia de desplazamiento químico entre las señales de los complejos diastereoméricos formados.

A continuación se muestran esquemáticamente las ecuaciones de los equilibrios que se establecen entre el CSA enantiopuro y la mezcla de enantiómeros:

El proceso de complejación–descomplejación suele ser rápido en la escala de tiempos de RMN, de modo que la señal correspondiente a cada enantiómero es un promedio entre la de los estados libre y complejado. De este modo, si P_R y P_S son las poblaciones relativas de los enantiómeros libres; δ_{libre} es el desplazamiento químico de los enantiómeros sin complejar, que, obviamente, tiene el mismo valor para ambos; $\delta_{\text{[CSA-R]}}$ y $\delta_{\text{[CSA-S]}}$ son los δ de los correspondientes complejos diastereoméricos; los desplazamientos químicos observados para cada isómero ($\delta_{R \text{ obs}}$ y $\delta_{S \text{ obs}}$) serán:

$$CSA + R \xrightarrow{K_R} [CSA-R]$$

$$CSA + S \xrightarrow{K_S} [CSA-S]$$

$$\delta_{R \text{ obs}} = \mathsf{P}_{R} \, \delta_{\text{libre}} + (1 - \mathsf{P}_{R}) \, \delta_{[\text{CSA-}R]}$$
$$\delta_{S \text{ obs}} = \mathsf{P}_{S} \, \delta_{\text{libre}} + (1 - \mathsf{P}_{S}) \, \delta_{[\text{CSA-}S]}$$

Teniendo en cuenta que la constante de equilibrio puede expresarse como $K_i = (1-P_i)/P_i$, la diferencia de desplazamiento entre ambos diastereómeros ($\Delta\delta$) viene dada por la siguiente ecuación:

$$\Delta \delta = |\delta_{R \text{ obs}} - \delta_{S \text{ obs}}| = \mathsf{P}_{R} \left(\delta_{\text{libre}} + K_{R} \delta_{[\text{CSA-}R]} \right) - \mathsf{P}_{S} \left(\delta_{\text{libre}} + K_{S} \delta_{[\text{CSA-}S]} \right)$$

De este modo, la anisocronía observada puede deberse a:

- A) La diferencia entre las constantes de asociación del CSA con cada enantiómero ($K_R \neq K_s$). Esto implica que uno de los complejos diastereoméricos formados es más estable que el otro, lo que se traduce en una mayor población de dicho complejo ($P_R \neq P_s$). Por tanto se producirán diferencias entre los desplazamientos químicos de cada enantiómero ($\delta_{R obs} \neq \delta_{S obs}$) aunque el desplazamiento químico de los complejos diastereomé-ricos sea el mismo ($\delta_{[CSA-R]} = \delta_{[CSA-S]}$).
- B) La diferencia entre los desplazamientos químicos de ambos complejos diastereoméricos ($\delta_{[CSA-R]} \neq \delta_{[CSA-S]}$). Estas diferencias son debidas a que los complejos diastereoméricos no tienen el mismo entorno magnético, puesto que presentan distintas geometrías. En estos casos, aunque la estabilidad de los complejos sea la misma ($K_R = K_S$) y así, la fracción de complejo formado ($P_R = P_S$), se podrán observar señales diferentes para ambos complejos.
- C) Una combinación de los dos supuestos anteriores.

Los CSA producen diferencias de desplazamientos químicos menores que los CDA. Esto es debido a que, en el primer caso, $\Delta\delta$ depende de la proporción de los complejos formados, mientras que, para el caso de los agentes de derivatización quiral, todo el soluto se encuentra en la forma complejada (P_i = 0). Este inconveniente puede subsanarse trabajando a campos más altos que permitan una mejor resolución de las señales.

Así mismo, los CSA presentan una serie de ventajas sobre los CDA. Dado que no es preciso llevar a cabo ninguna reacción de derivatización, la metodología es mucho más sencilla y rápida, a la vez que se evitan los posibles problemas de racemización o resolución cinética de la muestra. Además, como la interacción entre el sustrato y el agente de solvatación quiral no es covalente, se pueden recuperar ambos fácilmente tras el análisis. Por otra parte, no es imprescindible que el CSA sea enantioméricamente puro para conseguir un aceptable desdoblamiento de las señales aunque, al disminuir la enantiopureza del agente de solvatación, se reduce el valor de $\Delta\delta$ hasta hacerse cero cuando el CSA es racémico. Por estas razones, la utilización de agentes de solvatación quiral se ha convertido en uno de los métodos más extendidos para la determinación de purezas enantioméricas.⁹²

Los CSA más utilizados por su eficacia y accesibilidad comercial son los 1-aril-2,2,2-trifluoroetanoles y las 1-ariletilaminas⁹³ (figura 2.4). Estos compuestos

 ⁹² (a) W. H. Pirkle, D. J. Hoover, *Top. Stereochem.*, **1982**, *13*, 263. (b) G. R. Weissman, *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison, Ed., Academia Press: New York, **1983**, *1*, 173.

 ⁹³ (a) W. H. Pirkle, J. Am. Chem. Soc., **1966**, 88, 1837; (b) T. G. Burlingame, W. H. Pirkle, J. Am. Chem. Soc., **1966**, 88, 4249. (c) W. H. Pirkle, S. D. Beare, J. Am. Chem. Soc., **1969**, 91, 5150.

han sido empleados para determinar la pureza enantiomérica de una gran variedad de solutos: lactonas, sulfóxidos, éteres, oxaziridinas, ácidos carboxílicos, aminas, etc.

Figura 2.4

Existen muchos más compuestos capaces de actuar como CSA como son los binaftoles⁹⁴ y los derivados de la quinina⁹⁵ o del ácido de Kemp.⁹⁶ Algunos receptores cíclicos quirales, como las ciclodextrinas, los calixarenos o los éteres corona, también han sido estudiados como agentes de solvatación quiral.⁹⁷

2.1.3 Determinación de la pureza enantiomérica de ácidos carboxílicos mediante RMN

La función ácido desempeña un papel muy importante en los sistemas biológicos, influyendo decisivamente en el comportamiento de enzimas,

⁹⁴ (a) A. Iuliano, D. Bartalucci, G. Uccello-Barretta, F. Balzano, P. Salvadori, *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, 2177. (b) T. J. Liu, Y. J. Chen, K. S. Zhang, D. Wang, D. W. Guo, X. Z. Yang, *Chirality*, 2001, *13*, 595. (c) J. Lacour, L. Vial, C. Herse, *Org. Lett.*, 2002, *4*, 1351. (d) J. Chin, D. C. Kim, H. J. Kim, F. B. Panosyan, K. M. Kim, *Org. Lett.*, 2004, *6*, 2591.

⁹⁵ (a) C. Rosini, G. Uccello-Barretta, D. Pini, C. Abete, P. Salvatore, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4579. (b) G. Uccello-Barretta, S. Bardoni, F. Balzano, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2019.

⁹⁶ (a) T. Hirose, K. Naito, H. Shitara, H. Nohira, B. W. Baldwin, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, 375. (b) H. Takuji, K. Naito, M. Nakajara, H. Shitara, Y. Aoki, H. Nohira, B. W. Baldwin, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 2002, 43, 87.

⁹⁷ C. F. Digman, J. J. Zopf, C. J. Richards, T. J. Wenzel, J. Org. Chem., 2005, 70, 8071 y referencias allí citadas.

¹²⁸

anticuerpos y aminoácidos.⁷⁷ Además, se encuentra presente en numerosos fármacos y otros compuestos de gran interés tanto económico como científico.⁹⁸

Aunque se han hecho avances importantes en la síntesis asimétrica de ácidos quirales, la búsqueda de métodos catalíticos prácticos y altamente selectivos sigue siendo un tema de gran interés.⁹⁹ La aplicación de técnicas combinatorias⁸⁵ ha facilitado el progreso en este campo y, por tanto, se ha incrementado la demanda de metodologías que permitan la determinación de forma rápida y apropiada de la composición enantiomérica de ácidos quirales. Además de las técnicas cromatográficas ya mencionadas, la determinación de *ee* mediante la utilización de agentes de solvatación quiral es una técnica apropiada y conveniente que satisface esta demanda.^{87,92a}

Sin embargo, aunque existen numerosos CSA para la determinación de la pureza enantiomérica mediante RMN, son pocos los métodos descritos para el análisis de ácidos carboxílicos.^{87,100} A continuación se detallan algunas de las aportaciones más recientes en este campo.

Fu y colaboradores han llevado a cabo la síntesis de algunos CSA para ácidos carboxílicos. Así, estudiaron la capacidad de enantiodiscriminación de los compuestos J, K y L⁸⁵ (figura 2.5) con distintos tipos de ácidos: naproxeno,

⁹⁸ (a) D. Valentine Jr., K. K. Johsun, W. Priester, R. C. Sun, K. Toth, G. J. Saucy, J. Org. Chem., **1980**, 45, 3698. (b) G. M. Coppola, H. F. Shuster, α-Hidroxy Acids in Enantioselective Synthesis, VCH: Weinheim, **1997**. (c) N. M. Maier, P. Franco, W. J. Lindner, J. Chromatogr. A., **2001**, 906, 3.

 ⁹⁹ (a) F. Taran, C. Gauchet, B. Mohar, S. Meunier, A. Valleix, P. Y. Renard, C. Germinon, J. Grassi, A. Wagner, C. Mioskowski, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 124. (b) L. Pu, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 1687. (c) J. Lin, A. Rajaram, L. Pu, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11277.

¹⁰⁰ T. J. Wenzel, J. D. Wilcox, *Chirality*, **2003**, *15*, 256.

ibuprofeno, ketoprofeno, ácido dibenzoiltartárico y algunos aminoácidos como la *p*-tolilsulfonilalanina. En todos los casos se produjeron diferencias de desplazamiento de los protones unidos al centro quiral, siendo las producidas en los aminoácidos de gran relevancia ($\Delta\Delta\delta_{CH} = 0.10 - 0.35$ ppm). Además, los resultados obtenidos fueron mejores que los descritos para la (*S*)-α-feniletilamina, que es un CSA comercial⁹⁵ utilizado habitualmente como referencia en este tipo de análisis. Estos mismos autores también realizaron estudios con sistemas cíclicos.¹⁰¹ De este modo, las dioxopoliaminas macrocíclicas **M** y **N**¹⁰² (figura 2.5) produjeron desdoblamientos moderados de los protones CH de algunos ácidos como el mandélico, los derivados *p*-metoxi- y *p*-cloro-mandélicos y el ácido dibenzoil tartárico ($\Delta\Delta\delta = 0.01 - 0.06$ ppm). Cabe destacar que se obtuvieron mejores desdoblamientos con el compuesto **N** lo que pone de manifiesto la importancia de la simetría *C*₂ en el reconocimiento quiral.



Figura 2.5

 ¹⁰¹ Q. Yuan, E. Fu, X. Wu, M. Fang, P. Xue, C. Wu, J. Chen, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 3935.
 ¹⁰² X. Yang, X. Wu, M. Fang, Q. Yuan, E. Fu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 2491.

¹³⁰

Existen otros ejemplos en los que estructuras cíclicas más complejas dan lugar a mejores resultados.¹⁰³ Así, los compuestos de la figura 2.6¹⁰⁴ se han utilizado como CSA para el análisis de la composición enantiomérica de ácidos carboxílicos aromáticos en disolución.



Sin embargo, no sólo los sistemas cíclicos son interesantes como agentes de solvatación quiral. Estructuras más simples con una mayor flexibilidad muestran igual o incluso mayor afinidad ya que pueden empaquetarse alrededor del soluto.¹⁰⁵ Así, Pericàs y colaboradores sintetizaron el compuesto **O**¹⁰⁶ (figura 2.7) que presenta unas características muy adecuadas para su utilización como CSA.¹⁰⁷ Se obtuvieron diferencias de desplazamiento que van de moderadas a altas $(\Delta\Delta\delta = 0.03 - 0.25 \text{ ppm})$. Además, los complejos distereoméricos que forma **O** con

 ¹⁰³ (a) A. González-Álvarez, I. Alfonso, V. Gotor, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6397. (b) T. Ema, D. Tanida, T. Sakai, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3773.

¹⁰⁴ (a) G. Ucello-Barretta, F. Balzano, J. Martinelli, M. G. Berni, C. Villani, F. Gasparrini, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 3746. (b) K. Tanaka, Y. Nakai, H. Takahashi *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 178.

¹⁰⁵ J. Garric, J. Leger, I. Huc, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1954.

¹⁰⁶ F. Cuevas, P. Ballester, M. A. Pericàs, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5485.

¹⁰⁷ R. J. Fitzmaurice, G. M. Kyne, D. Douheret, J. D. Kilburn, J. Chem. Soc. Perkin Trans., **2002**, 841.

ambos enantiómeros presentan geometrías diferentes, lo cual facilita la discriminación entre ambos enantiómeros.



Figura 2.7

Otro ejemplo interesante es el receptor **P** (figura 2.7), sintetizado por Yang y colaboradores,¹⁰⁸ que tiene una estructura similar al compuesto **O**. En este caso los grupos amino secundarios se sustituyen por grupos amida. Por tanto, las interacciones entre **P** y los sustratos se establecen a través de puentes de hidrógeno y no mediante una reacción ácido-base, como sucedía con **O**. No obstante, este CSA mostró buena enantiodiscriminación con distintos carboxilatos en cloroformo.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el objetivo principal de este capítulo es el estudio de nuevos receptores para el reconocimiento quiral de ácidos carboxílicos. Este estudio comprende la evaluación de la capacidad de dichos compuestos como CSA de los distintos ácidos, así como la investigación de la relación existente entre sus características estructurales y las propiedades que exhiben. Además se han determinado las estequiometrías de los complejos formados y las constantes de equilibrio.

¹⁰⁸ D. Yang, X. Li, Y. F. Fan, D. W. Zhang, J. Am. Chem. Soc., **2005**, 127, 7996.



2.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

2.2.1 Estudio de la estructura en disolución de los receptores

En los procesos de complejación, la geometría alcanzada por las dos especies involucradas es decisiva en el éxito del proceso de reconocimiento molecular; por lo tanto, antes de investigar la capacidad de los receptores sintetizados como agentes de solvatación quiral es muy útil e interesante conocer su estructura en disolución. En el esquema 2.1 se recogen posibles conformaciones para una bis(aminoamida) derivada de la ciclohexano-1,2-diamina, que difieren en la disposición relativa de los enlaces amida respecto al anillo de piridina. El análisis de los resultados previos obtenidos en nuestro grupo de investigación con bis(aminoamidas), análogas a las sintetizadas en esta memoria, indica que la eficacia de este tipo de compuestos

como CSA está muy relacionada con la capacidad del receptor para adoptar una conformación tipo "pinza".¹⁰⁹



Esquema 2.1

Para las bis(aminoamidas) que incorporan el anillo de piridina, la conformación "tipo pinza" se encuentra especialmente estabilizada debido a los puentes de hidrógeno intramoleculares entre los NH de las funciones amida y el N de la piridina. En cambio, para las bis(aminoamidas) en las que la piridina se sustituye por benceno, las conformaciones más estables son las análogas a II y III, lo que se refleja en unos CSA mucho menos eficaces. Una característica de estos compuestos que, en principio, puede ser indicativa de la conformación que predomina en disolución, es el desplazamiento químico del NH. Así, para compuestos análogos en los que predomina la conformación tipo pinza,¹¹⁰ se observa para la señal del NH un $\delta \ge 8.0$ ppm. Este alto desplazamiento es

¹⁰⁹ D. Ranganathan, S. Kurur, A. C. Kunwar, A. V. S. Sarma, M. Vairamani, I. L. Karle, *J. Peptide Res.*, **2000**, *56*, 416.

 ¹¹⁰ (a) C. Peña, J. González-Sabín, I. Alfonso, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* 2007, 18, 1981. (b) C. Peña, J. González-Sabín, I. Alfonso, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron*, 2008, 64, 7709.

consecuencia del desapantallamiento provocado por el puente de hidrógeno intramolecular y por la anisotropía diamagnética del anillo piridínico.

2.2.1.1 Receptores con grupos antrilo

Para llevar a cabo el estudio estructural de las bis(aminoamidas) H1a y H1b, se prepararon las correspondientes disoluciones en CDCl₃ y se midieron sus espectros de RMN-¹H. En ellos se observa que las señales de los NH de H1a y H1b aparecen a un desplazamiento químico de 6.75 y 6.53 ppm, respectivamente, desplazamientos que no sufren alteraciones al registrar las muestras a diferentes concentraciones. Esto nos hace pensar, en principio, en una conformación abierta con el puente de hidrógeno intramolecular, pero no con el N del anillo de piridina, sino con el N trisustituido del carbociclo (ver esquema 2.1). Para comprobar esta hipótesis, se realizan experimentos 1D-NOE (irradiaciones selectivas con gradientes) con el receptor H1a.



Figura 2.8

Las irradiaciones selectivas consisten en dar un pulso largo para seleccionar la frecuencia a la que irradiar y así el protón deseado. Es necesario que el pulso 135 tenga una duración determinada, ya que si durase menos tiempo el pulso no sería selectivo. En el caso de **H1a**, los resultados más significativos (figura 2.8) son los que se obtienen para la irradiación selectiva del NH. Este protón se correlaciona con los protones H-1 y H-2 unidos a los C que portan los grupos amida y amino terciario, respectivamente, y también, con los protones de los metilos. Además, no se observa NOE con los protones de la piridina lo que descarta cualquiera de las conformaciones "abierta" y corrobora que la bis(aminoamida) adopta la conformación de pinza deseada. En el caso de **H1b**, después de varios intentos de irradiación del NH (clave para discriminar entre ambas conformaciones), no se consigue ver transferencia de la polarización a ningún otro protón, debido a que dicho protón posee tiempos de relajación muy cortos, inferiores a 20 ms, lo que concuerda con la anchura de su señal (ver espectro de RMN-¹H parcial de la figura 2.9)



136

Una vez se ha comprobado que la irradiación selectiva no es útil en este caso, se recurre a hacer un experimento bidimensional NOESY (figura 2.9), ya que el fundamento no es el mismo que el del experimento monodimensional y la secuencia y el tipo de pulsos tampoco. En él se observan correlaciones entre la señal del protón A de la piridina y las de los protones f y g del antraceno; además, también se observan correlaciones del NH con los protones e y h del anillo aromático, pero no del NH con A. Este conjunto de correlaciones observadas, nos hace pensar en la existencia de la conformación de tipo pinza (ver Figura 2.10).



El desplazamiento hacia campos altos del NH sería consecuencia del fuerte apantallamiento provocado por la anisotropía diamagnética del antraceno, que se encontrará relativamente cerca del NH, como lo prueban las correlaciones observadas.

2.2.1.2 Receptores con grupos naftilo.

En todos los espectros de RMN-¹H de estas bis(aminoamidas) se observa que el NH de la función amida aparece a desplazamientos entre 7.88 y 8.31 ppm; este desplazamiento a campos tan bajos parece indicar que las bis(aminoamidas) adoptan la conformación de tipo "pinza" necesaria. Además, la señal del NH es un doblete bien definido, es decir, se relaja tan lentamente que incluso le da tiempo a acoplarse con H-1. Para demostrar la existencia de la conformación tipo "pinza", se lleva a cabo un estudio análogo al de los receptores H1a y H1b. Para ello, se selecciona la bis(aminoamida) H3b, derivada de la trans-ciclohexano-1,2-diamina y portadora del sustituyente 2-naftilo. En las figuras 2.11 y 2.12 se muestran los espectros parciales más interesantes de los experimentos 1D-NOE.



138

Como se puede observar en la figura 2.11, al irradiar sobre el NH (espectro a) no se observa NOE en ninguna de las señales del fragmento de piridina. Lo mismo ocurre cuando se irradian las señales de los protones de la piridina H-A (espectro b) o H-B (espectro c): no producen NOE en la señal del NH, pero sí entre ellos. Además, al irradiar el NH se observan NOE en las señales del metilo, del protón metínico H-1 y en las de algunos protones del anillo de naftaleno (figura 2.12). Estos resultados son compatibles con la existencia del puente de hidrógeno bifurcado¹¹¹ entre el NH y el N de la piridina por un lado y el N de la amina terciaria por otro, probándose así la existencia de la conformación tipo "pinza".



¹¹¹ (a) R. Taylor, O. Kennard, W. Versichel, J. Am. Chem. Soc., **1984**, 106, 244. (b) M. C. Etter, Acc. Chem. Res., **1990**, 23, 120.

También se llevó a cabo una modelización molecular del receptor **H3b**. Aunque dicho estudio de modelización se realizó con el receptor **H3b** de configuración opuesta, es decir, con el (1R, 1'R, 2R, 2'R)-**H3b**, los resultados son aplicables a su enantiómero. Para ello se hizo una búsqueda de Monte Carlo sin restricciones, usando un campo de fuerza MMFF. Se encontraron los mínimos de energía que se muestran en la figura 2.13, siendo una de ellas, la conformación tipo "pinza" (figura 2.13.II), aunque es algo menos estable (1.64 kcal/mol) que la conformación I de la figura 2.13.



Figura 2.13

Por otra parte, se decidió analizar el espectro de RMN-¹H a distintas concentraciones de **H3b** con el objetivo de saber si existe autoasociación, es decir, interacciones de tipo no covalente entre dos o más moléculas de receptor en el disolvente utilizado. Es fundamental conocer este dato ya que, de otra manera, pueden extraerse conclusiones equivocadas en los experimentos posteriores. De

este modo, se prepararon muestras de **H3b** con concentraciones de 4, 10, 20 y 100 mM en CDCl₃, y se registraron los espectros de RMN-¹H. En ningún caso se observaron variaciones significativas en los desplazamientos con la concentración. Esto corrobora que no se forman agregados entre moléculas de **H3b** en las condiciones experimentales que se van a usar posteriormente para las medidas como CSA.

2.2.1.3 Receptores N,N-dimetilados.

Como se ha comentado en los objetivos, consideramos interesante conocer la influencia de la presencia de los sustituyentes aromáticos en la eficacia como CSA de estas bis(aminoamidas). Por esta razón, se decidió sintetizar los receptores H4a y H4b, en los que el grupo arilmetilo se ha sustituido por metilo. Así, se podrá evaluar la importancia de los posibles impedimentos estéricos de dichos sustituyentes arilmetilos o la de la anisotropía diamagnética asociada a ellos en la capacidad como CSA de los receptores.

En los espectros de RMN-¹H de estos dos receptores **H4a** y **H4b** (derivados de la correspondiente diamina *N*,*N*-dimetilada), se observan los NH de los grupos amida a 8.01 y 8.31 ppm. Estos desplazamientos químicos, como se ha comentado anteriormente, apuntan a que los receptores poseen la conformación de tipo "pinza" deseada. No obstante, se realizan también correlaciones con el receptor **H4a**, derivado de la *trans*-ciclopentano-1,2-diamina, para constatar que adopta dicha conformación. Observando la figura 2.14, donde se muestran el espectro parciales del experimento 1D-NOE, se puede comprobar que al irradiar sobre el NH se observa NOE en las señales de H-1 y H-2, pero no hay ninguna transferencia

de la polarización con las señales piridínicas. Al igual que en el caso anterior, solo se observa NOE de un protón piridínico con el otro, pero en ningún caso con el NH, por lo que queda demostrado que el receptor adopta la conformación tipo "pinza".



Figura 2.14

2.2.2 Estudio de la capacidad de los receptores bis(aminoamidas) para actuar como agentes de solvatación quiral de distintos ácidos carboxílicos

Antes de llevar a cabo los experimentos que indicarán si estos receptores son útiles como CSA de ácidos carboxílicos, es preciso realizar algunas consideraciones previas sobre la metodología que se va a utilizar.

2.2.2.1 Consideraciones generales

En primer lugar, hay que tener en cuenta que no sólo las interacciones que se establecen entre el sustrato y el receptor influyen en la complejación entre ambos y, por tanto, en los desdoblamientos observados. La elección del disolvente en el que se van a realizar los espectros de RMN es de gran relevancia, ya que éste puede competir con el CSA en su asociación con el sustrato. Por eso,

es conveniente utilizar un disolvente aprótico y poco polar, como cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono o benceno. La temperatura es un factor que también puede influir en el proceso; de hecho, la disminución de ésta suele favorecer la formación del complejo ácido:receptor.¹¹² Por otra parte, la concentración del receptor no suele ser trascendente en este tipo de experimentos, por lo que se suele utilizar la cantidad mínima necesaria para obtener un espectro de RMN con una buena resolución y una buena relación señal/ruido, evitando así el gasto del agente de solvatación y la posible precipitación de la/s sal/es diastereomérica/s que se puede producir si se utilizan concentraciones elevadas. Las concentraciones de receptor utilizadas habitualmente se encuentran entre 5-10 mM.

La alta abundancia y sensibilidad del ¹H hacen que la RMN de dicho núcleo sea una técnica idónea para llevar a cabo el seguimiento del experimento. Además, si las medidas se llevan a cabo en unas condiciones experimentales óptimas que eviten la saturación de las señales y garanticen una buena relación señal/ruido, la integración de las señales refleja el número de núcleos que resuenan y, a partir de ella, se pueden obtener directamente la proporción de enantiómeros de la muestra. Sin embargo, los agentes de solvatación suelen ser compuestos orgánicos cuyos espectros de protón tienen muchas señales y, por tanto, no es fácil encontrar CSA cuyas señales de ¹H no se solapen con las del sustrato.

¹¹² W. H. Pirkle, M. S. Hoekstra, J. Mag. Reson., **1975**, 18, 396.



Figura 2.15. Ácidos carboxílicos seleccionados para el estudio con CSA.

Los ácidos seleccionados para llevar a cabo nuestro estudio (figura 2.15) presentan, en general, interesantes propiedades biológicas. Por ejemplo, el ácido mandélico forma parte de numerosos cosméticos debido a sus propiedades como exfoliante, despigmentante y antiséptico¹¹³ y el ácido láctico es un metabolito de

 ¹¹³ (a) M. E. Carlotti, S. Sapiro, S. Morel, M. Gallarate, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2004, 14. 409. (b) D. Mangeling, I. Tanret, N. Matthijs, M. Maftuoh, D. L. Massart, Y. Vanderheyden, *Electrophoresis*, 2005, *26*, 818.

¹⁴⁴

la glucólisis anaerobia.¹¹⁴ Dentro del grupo de los ácidos 2-arilpropiónicos destacan la variedad de los profenos: ketoprofeno, ibuprofeno y naproxeno, que son antiinflamatorios no esteroideos, con actividad analgésica y antipirética.¹¹⁵ Cabe destacar que, dentro de estos fármacos, el enantiómero *S*-(+) es más activo que el *R*-(-)¹¹⁶; además, con el enantiómero *R*-(-) de algunos de ellos, como el ketoprofeno y el ibuprofeno, se produce una acumulación indeseada en el tejido adiposo debido a la reacción con los triglicéridos endógenos.¹¹⁷

Todos estos ácidos tienen un centro quiral en la posición α al carbonilo y, potencialmente, pueden enlazarse al receptor a través de puentes de hidrógeno o interacciones electrostáticas entre el grupo amino y la función ácido. Además, todos ellos (excepto el ácido láctico) pueden establecer interacciones π - π entre los anillos aromáticos de los sustratos y los del receptor. Los ácidos que presentan funciones adicionales como hidroxilo o carbamato, podrán establecer puentes de hidrógeno adicionales a través de dichas funciones.

Para llevar a cabo los experimentos, se prepararon disoluciones 20 mM de cada ácido y una disolución 20 mM del receptor. En cada tubo de RMN se mezclaron 250 µl de la disolución de receptor y 250 µl de la correspondiente de ácido, de modo que la concentración final de cada uno fue 10 mM, y se

¹¹⁴ L. Strayer, *Bioquímica*, Ed. Reverté, Barcelona, **1988**.

¹¹⁵ (a) R. Lange, R. Lentz, *Drugs Exp. Clin. Res.*, **1995**, *21*, 89. (b) A. M. Evans, *J. Clin. Pharmacol.*, **1996**, 36, 7.

¹¹⁶ (a) I. T. Harrison, B. Lewis, P. Nelson, W. Rooks, A. Roszkowski, A. Tomolonis, J. H. Fried, *J. Med. Chem.*, **1970**, *13*, 203

 ¹¹⁷ (a) R. A. Sheldon, Chirotechnology: industrial shyntesis of optically active compounds, 1993, Marcel Deber, N. Y. (b) Y. Yang, B. Su, Q. Yan, Q. Ren, J. Pharm. Biomed. Anal., 2005, 39, 815. (c) A. M. Evans, Eur. J. Clin. Pharmacol., 1992, 42, 237.

encontrarían en una relación molar ácido:receptor 1:1. A continuación se registraron los espectros de RMN-¹H de las muestras preparadas y se compararon los espectros obtenidos con el del receptor en ausencia de ácido y los de los ácidos en ausencia de receptor.

En todos los casos se observa que existe complejación, de manera más o menos eficaz, entre los ácidos y los receptores. Así, se observa un desplazamiento a campos altos de las señales de los ácidos próximas al grupo carboxilato y un desapantallamiento de las señales del receptor próximas a los grupos amino terciarios. Esto pone de manifiesto que la interacción entre ambos es producida por la transferencia de protones de la función ácido a los grupos amino del receptor.

Los datos de desplazamiento ($\Delta\delta$) de los ácidos incluidos en las tablas siguientes se han determinado calculando previamente el δ promedio entre ambas señales desdobladas del ácido en presencia del receptor y, después, comparándolo con el δ del ácido libre (en ausencia de receptor):

$$\Delta \delta = \delta_{\text{promedio}} - \delta_{\text{libre}}$$

Los datos de desdoblamiento se indican como $\Delta\Delta\delta$ y es la diferencia entre los δ de ambas señales desdobladas del ácido en presencia del receptor.

2.2.2.2 Receptores con grupos 9-antrilo: H1a y H1b

Para este estudio, se eligieron varios de los ácidos representados en la figura 2.15. Los espectros de RMN-¹H de las mezclas ácido:receptor son bastante complejos y, en general, no se obtienen los resultados que se esperaban en el

momento de su síntesis. En la tabla 2.1 se muestra la variación de los desplazamientos químicos ($\Delta\delta$) que experimenta la señal del ácido carboxílico en presencia de H1a y también el desdoblamiento ($\Delta\Delta\delta$) generado en las señales correspondientes a ambos enantiómeros del ácido. En el caso del ácido mandélico (a) y su análogo p-cloromandélico (b) la señal para los protones del carbono α al carbonilo (C α H) experimentan apantallamientos fuertes ($\Delta\delta$ = -0.58 y -0.78 ppm), lo que implica una desprotonación efectiva del grupo carboxílico (lo mismo ocurre con H1b) y la formación del complejo acido-bis(aminoamida). Prueba de ello es la gran eficacia como CSA de H1a con estos ácidos, para los que se obtienen grandes desdoblamientos ($\Delta\Delta\delta$ > 56 Hz). Sin embargo, los protones C α H de los ácidos arilpropionicos f y j experimentan apantallamientos mucho menores, y los desdoblamientos son también muy pequeños, casi insignificantes. Además, al débil apantallamiento observado para las señales CaH de esos ácidos (tabla 2.1 entradas 5-8), del mismo orden que el de las señales Me, también puede contribuir la proximidad de dicho protón a los grupos aromáticos de la bis(aminoamida) y no a la transferencia del protón entre el ácido y **H1a**. Todo esto parece indicar que las interacciones de f y j con H1a son débiles y así, los pequeños desdoblamientos obtenidos. Aunque con el ácido d los resultados son ligeramente mejores, el desdoblamiento obtenido sigue siendo muy pequeño.

Los $\Delta\delta$ observados para las señales de la bis(aminoamida) **H1a** en presencia de los distintos ácidos también corrobora que la protonación solo ocurre eficazmente con los ácidos de tipo mandélico. En presencia de estos ácidos las señales de los protones próximos al grupo amino terciario, H-2, CH₂ y Me se

desapantallan fuertemente ($\Delta\delta$ > 1.2 ppm). Sin embargo, en presencia de los ácidos arilpropiónicos, los desplazamientos de los mismos protones apenas varía ($\Delta\delta$ < 0.10 ppm).

Tabla 2.1 Variación de desplazamiento ($\Delta\delta$, ppm) y desdoblamiento ($\Delta\Delta\delta$, Hz) para las señales de ¹H de los ácidos carboxílicos en presencia de **H1a**.^a

Entrada	Acido	Señal	Δδ, ^b ppm	$\Delta\Delta\delta$, Hz
1	mandélico (a)	CαH	-0.58	73.1
2	<i>p</i> -cloromandelico (b)	CαH	-0.78	56.3
3	α -fenil- α -metoxiacético (d)	CαH	-0.16	8.8
4	lpha-fenil- $lpha$ -metoxiacético (d)	OMe	-0.13	9.8
5	2-fenilpropiónico (f)	CαH	-0.03	1.9
6	2-fenilpropiónico (f)	Me	-0.03	2.6
7	ibuprofeno (j)	CαH	-0.03	2.2
8	ibuprofeno (j)	Me	-0.03	3.5

^a Espectros adquiridos en un espectrómetro de 400 MHz

 ${}^{b}\Delta\delta$ = δ promedio entre las señales de los dos enantiómeros del ácido – δ del ácido libre.

En el caso de **H1b** (ver tabla 2.2) el mayor valor de desdoblamiento obtenido es de $\Delta\Delta\delta$ = 15 Hz para el ácido mandélico, aunque es un valor mucho más pequeño que el observado con **H1a**. Los valores de desdoblamiento para los ácidos de tipo arilpropionico continúan siendo pequeños.

Las variaciones de desplazamiento químico observadas tanto para las señales de los ácidos como para las del receptor **H1b** son algo más pequeñas que las obtenidas para **H1a**, pero siguen la misma tendencia.

Entrada	Ácido	Señal	Δδ, ^ь ppm	ΔΔδ, Hz
1	mandélico (a)	CαH	-0.43	15.2
3	2-fenilpropiónico (f)	CαH	-0.01	7.1
4	2-fenilpropiónico (f)	Me	-0.01	7.3
5	ketoprofeno (c)	CαH	-0.03	7.1
6	ketoprofeno (c)	Me	-0.02	7.3
7	ibuprofeno (j)	CαH	0	4.2
8	ibuprofeno (j)	Me	0	6.6

Tabla 2.2 Variación de desplazamiento ($\Delta\delta$, ppm) y desdoblamiento ($\Delta\Delta\delta$, Hz) para las señales de ¹H de los ácidos carboxílicos en presencia de **H1b**.^a

^a Espectros adquiridos en un espectrómetro de 300 MHz

 ${}^{b}\Delta\delta$ = δ promedio entre las señales de los dos enantiómeros del ácido – δ del ácido libre.

Si se comparan estos resultados con los obtenidos con las bis(aminoamidas) A y B (figura 2.16), análogas a H1a y H1b, respectivamente,¹¹⁸ se comprueba que H1a es mucho más eficaz que A con los ácidos mandélicos, pero es un receptor mucho peor que A para los demás ácidos. En cuanto a H1b, éste provoca desdoblamientos que son, aproximadamente, la mitad de los conseguidos con su análogo B.



Figura 2.16

¹¹⁸ (a) F. Javier Quijada, J. González-Sabín, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron*, **2008**, *19*, 2589. (b) C. Peña, J. González-Sabín, I. Alfonso, F. Rebolledo, V.Gotor, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, *7709*.

¹⁴⁹

Todo esto demuestra que el sustituyente arilmetilo sobre el nitrógeno amínico tiene influencia sobre la habilidad de la bis(aminoamida) para actuar como CSA. La presencia del grupo antrilo, de mayor tamaño que el fenilo, evita una adecuada transferencia del protón entre el ácido y la bis(aminoamida), pero cuando esta tiene lugar de forma eficaz, como en el caso de **H1a** y los ácidos mandélicos, el grupo antrilo causa una mayor enantiodiscriminación.

2.2.2.3 Receptores con grupos 1-naftilo: H2a y H2b

En las tablas 2.3 y 2.4 se recogen los resultados obtenidos con estos dos receptores. De nuevo, los mayores valores de desdoblamiento $\Delta\Delta\delta$ se obtienen, en ambos casos, con los ácidos de tipo mandélico, sobre todo con el ácido mandélico propiamente dicho (entradas 1) y con H2b ($\Delta\Delta\delta$ = 39 Hz). Por otra parte, los desdoblamientos con los ácidos arilpropiónicos son bastante más pequeños, en ningún caso se superan los 11 Hz. Sin embargo, los resultados obtenidos con estos receptores, portadores del sustituyente 1-naftilo, son algo mejores que los obtenidos previamente con H1a y H1b, portadores del sustituyente 9-antrilo.

En general, los espectros de RMN-¹H de las mezclas ácido:receptor son bastantes complejos; las señales correspondientes al receptor son muy anchas y no permiten determinar las variaciones de δ producidas por la presencia del ácido. Además, para estos protones, se observan dos grupos de señales que podrían corresponder a dos conformaciones no interconvertibles rápidamente. En cuanto a los valores de $\Delta\delta$ del C α H de los ácidos, se observan apantallamientos considerables para los de tipo mandélico ($\Delta\delta$ entre –0.6 y –0.8 ppm), pequeños

para los ácidos 2-fenoxipropiónico y α -fenil- α -metoxiacético ($\Delta\delta$ de -0.11 y -0.14 ppm, respectivamente) y los menores apantallamientos corresponden nuevamente a los de tipo arilpropiónico ($\Delta\delta$ entre -0.04 y -0.10 ppm).

Entrada	Ácido	Señal	Δδ, ^ь ppm	ΔΔδ, Hz
1	mandélico (a)	CαH	-0.47	27.0
2	<i>p</i> -cloromandélico (b)	CαH	-0.64	12.2
3	<i>p</i> - metoximandélico (e)	CαH	-0.46	24.0
4	<i>p</i> - metoximandélico (e)	OMe	-0.07	-
5	lpha-fenil- $lpha$ -metoxiacético (d)	CαH	-0.16	11.4
6	lpha-fenil- $lpha$ -metoxiacético (d)	OMe	-0.13	-
7	2-fenilpropiónico (f)	CαH	-0.06	-
8	2-fenilpropiónico (f)	Me	-0.08	6.0
9	ketoprofeno (c)	CαH	-0.10	-
10	ketoprofeno (c)	Me	-0.10	10.4
11	ibuprofeno (j)	CαH	-0.04	-

Tabla 2.3 Variación de desplazamiento ($\Delta\delta$, ppm) y desdoblamiento ($\Delta\Delta\delta$, Hz) para las señales de ¹H de los ácidos carboxílicos en presencia de **H2a**.^a

^a Espectros adquiridos en un espectrómetro de 300 MHz

 ${}^{b}\Delta\delta = \delta$ promedio entre las señales de los dos enantiómeros del ácido – δ del ácido libre.

Por último, los $\Delta\Delta\delta$ de C α H de los ácidos *N*-Boc-fenilglicina (**i**) y láctico (**g**) en presencia de **H2b** (tabla 2.4, entradas 17 y 19) tienen un valor intermedio entre los de la misma señal de mandélicos y arilpropiónicos. Aun así, el desdoblamiento de la señal C α H del láctico es muy pequeño (~7 Hz). Esto puede ser debido a la ausencia de interacciones π - π entre el ácido y el receptor, que sí estarían presentes en todos los demás ácidos. Por último, también es interesante el fuerte desapantallamiento que experimenta el NH del ácido **i**, indicativo de la implicación de este grupo en interacciones por puentes de H con el receptor. Una

151

situación análoga se podría dar con los ácidos mandélicos, también portadores de un grupo dador de puente de H.

Entrada	Ácido	Señal	∆δ, ^ь ppm	ΔΔδ, Ηz
1	mandélico (a)	$CaH\alpha$	-0.61	39.3
2	<i>p</i> -cloromandélico (b)	CαH	-0.80	21.9
3	<i>p</i> - metoximandélico (e)	CαH	-0.60	35.4
4	<i>p</i> - metoximandélico (e)	OMe	-0.09	-
5	lpha-fenil- $lpha$ -metoxiacético (d)	CαH	-0.11	1.8
6	α -fenil- α -metoxiacético (d)	OMe	-0.09	10.2
7	2-fenoxipropiónico (h)	CαH	-0.12	7.0
8	2-fenoxipropiónico (h)	Me	-0.06	8.9
9	2-fenilpropiónico (f)	CαH	-0.04	1.8
10	2-fenilpropiónico (f)	Me	-0.03	3.6
11	ketoprofeno (c)	CαH	-0.07	6.0
12	ketoprofeno (c)	Me	-0.06	9.0
13	ibuprofeno (j)	CαH	-0.05	-
14	ibuprofeno (j)	Me	-0.04	3.3
15	naproxeno (k)	CαH	-0.05	-
16	naproxeno (k)	Me	-0.04	3.3
17	N- Boc-2-fenilglicina (i)	CαH	-0.34	25.5
18	N- Boc-2-fenilglicina (i)	NH	0.18	74.4
19	láctico (g)	CαH	-0.44	6.9
20	láctico (g)	Me	-0.37	9.3

Tabla 2.4 Variación de desplazamiento ($\Delta\delta$, ppm) y desdoblamiento ($\Delta\Delta\delta$, Hz) para las señales de ¹H de los ácidos carboxílicos en presencia de **H2b**.^a

^a Espectros adquiridos en un espectrómetro de 300 MHz

 ${}^{b}\Delta\delta = \delta$ promedio entre las señales de los dos enantiómeros del ácido – δ del ácido libre.

Aunque las variaciones de δ medidas para las señales de los ácidos arilpropiónicos en presencia de los receptores **H2a,b** son aún pequeñas, son algo mayores que las obtenidas con **H1a,b**. Esto puede ser debido a que la transferencia del protón entre ácido y receptor está algo más favorecida con
H2a,b debido, probablemente, a que el sustituyente aromático es menos voluminoso y permite una mejor interacción ácido-receptor.

En la figura 2.17 se muestran algunos espectros parciales de RMN-¹H de los complejos ácido-receptor formados.



Figura 2.17. Espectros parciales de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) de algunos ácidos racémicos en presencia de **H2a** y **H2b**

2.2.2.4 Receptores con grupos 2-naftilo: H3a y H3b

H3a induce desdoblamientos moderados (ver tabla 2.5) para los ácidos de tipo mandélico (entre 4 y 19 Hz), si bien, los valores de desdoblamiento disminuyen ligeramente con los ácidos de tipo arilpropiónico. En cambio, los resultados obtenidos con H3b son mejores que con cualquiera de los receptores utilizados anteriormente. H3b genera desdoblamientos considerables (ver tabla 2.6) para los ácidos de menor pK_a; de hecho, el mejor resultado es con el ácido *p*-metoximandélico ($\Delta\Delta\delta$ = 51 Hz). Con los ácidos más débiles, los de tipo arilpropiónico, los desdoblamientos son pequeños pero los mejores que se han obtenido hasta el momento. Como se observa en la tabla, para estos ácidos, la

señal que se desdobla es el Me, para el que se obtiene $\Delta\Delta\delta$ entre 7-18 Hz. **H3b** también ha generado los mejores valores de $\Delta\Delta\delta$ para los ácidos **d** (24 Hz para la señal MeO) y **h** (21 Hz para la señal C α H).

Tabla 2.5 Variación de desplazamiento ($\Delta\delta$, ppm) y desdoblamiento ($\Delta\Delta\delta$, Hz)
para las señales de ¹ H de los ácidos carboxílicos en presencia de H3a .ª

Entrada	Ácido	Señal	$\Delta \delta$, ^b ppm	$\Delta\Delta\delta$, Hz
1	mandélico (a)	CαH	-0.47	19.4
2	<i>p</i> - cloromandélico (b)	CαH	-0.64	4.0
3	<i>p</i> -metoximandélico (e)	CαH	-0.46	11.5
4	<i>p</i> -metoximandélico (e)	OMe	-0.07	8.9
5	lpha-fenil- $lpha$ -metoxiacético (d)	CαH	-0.23	-
6	lpha-fenil- $lpha$ -metoxiacético (d)	Me	-0.17	15.0
7	ketoprofeno (c)	CαH	-0.08	-
8	ketoprofeno (c)	Me	-0.10	12.0
9	ibuprofeno (j)	CαH	-0.09	7.1
10	ibuprofeno (j)	Me	-0.09	6.2
11	naproxeno (k)	CαH	-0.07	-
12	naproxeno (k)	Me	-0.07	5.8
13	N- Boc-2-fenilglicina (i)	CαH	-0.31	7.6
14	N- Boc-2-fenilglicina (i)	NH	0.36	-
15	láctico (g)	CαH	-0.69	7.1
16	láctico (g)	Me	-0.13	7.6

^a Espectros adquiridos en un espectrómetro de 300 MHz

 ${}^{b}\Delta\delta = \delta$ promedio entre las señales de los dos enantiómeros del ácido – δ del ácido libre.

Una vez más, las señales del C α H del ácido se apantallan considerablemente para los ácidos de tipo mandélico ($\Delta\delta$ hasta –0.84 ppm), mientras que para los ácidos de tipo arilpropiónico los apantallamientos del C α H siguen siendo mucho menores ($\Delta\delta$ entre –0.01 y –0.09 ppm).

Entrada	Acido	Señal	Δδ, ^b ppm	$\Delta\Delta\delta$, Hz
1	mandélico (a)	CαH	-0.65	48.0
2	<i>p</i> -cloromandélico (b)	CαH	-0.84	33.0
3	<i>p</i> - metoximandélico (e)	CαH	-0.61	51.0
4	<i>p</i> - metoximandélico (e)	OMe	-0.06	6.0
5	<i>p</i> - metoximandélico (e)	H _{Ar} 2	-	9.0
6	<i>p</i> - metoximandélico (e)	H _{Ar} 3	-	24.0
7	lpha-fenil- $lpha$ -metoxiacético (d)	CαH	-0.23	9.0
8	α -fenil- $lpha$ -metoxiacético (d)	Me	-0.19	24.0
9	2-fenoxipropiónico (h)	CαH	-0.15	21.0
10	2-fenoxipropiónico (h)	Me	-0.11	18.0
11	2-fenilpropiónico (f)	CαH	-0.01	3.0
12	2-fenilpropiónico (f)	Me	-0.01	7.1
13	ketoprofeno (c)	CαH	-0.07	-
14	ketoprofeno (c)	Me	-0.07	18.0
15	ibuprofeno (j)	CαH	-0.02	-
16	ibuprofeno (j)	Me	-0.03	9.0

Tabla 2.6 Variación de desplazamiento ($\Delta\delta$, ppm) y desdoblamiento ($\Delta\Delta\delta$, Hz) para las señales de ¹H de los ácidos carboxílicos en presencia de **H3b**.^a

^a Espectros adquiridos en un espectrómetro de 300 MHz

 ${}^{b}\Delta\delta$ = δ promedio entre las señales de los dos enantiómeros del ácido – δ del ácido libre.

En cuanto a los receptores, se observan desapantallamientos considerables de las señales de H-2 ($\Delta\delta$ > 0.31 Hz), CH₂ ($\Delta\delta$ > 0.39 Hz) y Me ($\Delta\delta$ > 0.17 Hz) con los ácidos de tipo mandélico. Además, el NH de **H3b** también se desapantalla, aparece a valores en torno a 9.0 ppm con los ácidos de tipo mandélico y a 8.8 ppm con el ácido 2-fenilpropiónico. Con el resto de ácidos propiónicos no se ve esa señal pues se superpone con los protones aromáticos. Esto indica que en los casos resaltados el anión carboxilato interviene en la formación de puente de hidrógeno con el NH, desapantallando dicha señal. En la figura 2.18 se pueden observar algunos espectros parciales de RMN-¹H de distintos ácidos con estos receptores.



Figura 2.18. Espectros parciales de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C de algunos ácidos con **H3a** y **H3b** como CSA

De todos los receptores de tipo bis(aminoamida) que se han probado como CSA, **H3b** es sin duda el que mejores resultados ha dado, tanto para los ácidos de tipo mandélico, como para los ácidos de tipo arilpropiónico. Esto viene a demostrar que la premisa de partida en la que nos basamos para aumentar el tamaño del anillo aromático, dentro de los límites de no generar muchos impedimentos estéricos, era acertada.

2.2.2.5 Receptores con grupos metilo: H4a y H4b

En presencia de estos receptores, la señal C α H de los ácidos tipo mandélico experimenta un gran apantallamiento (entre –0.54 y –0.91 ppm), lo que indica una adecuada transferencia del protón entre ácido y receptor (ver tablas 2.7 y 2.8). Estos valores de $\Delta\delta$ son algo mayores que los obtenidos previamente, si bien, los desdoblamientos ($\Delta\Delta\delta$) conseguidos son menores. Aun así, estos receptores *N*,*N*-dimetilados son adecuados para estos ácidos ya que se consiguen, en todos los casos, dos señales singuletes perfectamente resueltas.

Sin embargo, el gran interés de estos receptores es consecuencia de los excelentes resultados que se obtienen con los ácidos arilpropiónicos. Como se observa en la tabla 2.8, los desdoblamientos que experimenta la señal doblete correspondiente al metilo de estos ácidos en presencia de **H4b** son del orden de 60 Hz, los mayores obtenidos hasta el momento y también superiores a los observados para la señal CαH más próxima al grupo carboxilato. No obstante, **H4b** presenta un inconveniente ya que alguna de sus señales, concretamente, la de un protón axial se solapa con el doblete de uno de los enantiómeros. Por esta razón, este receptor no puede ser utilizado con estos ácidos. En cambio, cuando se utiliza H4a, no se producen solapamientos con los dobletes ya que todos los protones ciclopentílicos resuenan a campo más bajos. Los valores de desdoblamiento que se obtienen en presencia de **H4a** son también elevados, entre 30-40 Hz, lo que permite una excelente separación entre ambas señales dobletes.

Entrada	Ácido	Señal	Δδ, ^ь ppm	ΔΔδ, Hz
1	mandélico (a)	CαH	-0.74	11.2
2	<i>p</i> -cloromandélico (b)	CαH	-0.69	15.5
3	<i>p</i> -metoximandélico (e)	CαH	-0.54	10.7
4	<i>p</i> -metoximandélico (e)	OMe	-0.05	3.9
5	<i>p</i> -metoximandélico (e)	Ar	-0.41	7.6
6	lpha-fenil- $lpha$ -metoxiacético (d)	CαH	-0.39	3.6
7	lpha-fenil- $lpha$ -metoxiacético (d)	OMe	-0.27	30.8
8	2-fenoxipropiónico (h)	CαH	-	-
9	2-fenoxipropiónico (h)	Me	-0.30	8.0
10	2-fenilpropiónico (f)	CαH	-0.30	7.3
11	2-fenilpropiónico (f)	Me	-0.25	38.0
12	ketoprofeno (c)	CαH	-0.31	4.1
13	ketoprofeno (c)	Me	-0.26	42.8
14	ibuprofeno (j)	CαH	-0.27	7.6
15	ibuprofeno (j)	Me	-0.25	39.3
16	naproxeno (k)	CαH	-0.24	-
17	naproxeno (k)	Me	-0.19	28.9
18	láctico (g)	CαH	-0.53	6.8
19	láctico (g)	Me	-0.42	10.6

Tabla 2.7 Variación de desplazamiento ($\Delta\delta$, ppm) y desdoblamiento ($\Delta\Delta\delta$, Hz) para las señales de ¹H de los ácidos carboxílicos en presencia de **H4a**.^a

^a Espectros adquiridos en un espectrómetro de 300 MHz

 ${}^{b}\Delta\delta$ = δ promedio entre las señales de los dos enantiómeros del ácido – δ del ácido libre.

Observando detenidamente los espectros de RMN-¹H de los ácidos en presencia de **H4a** y **H4b**, se puede concluir que las señales del C α H de los ácidos arilpropiónicos se apantallan considerablemente, $\Delta\delta$ entre –0.19 y –0.37 ppm, valores mucho mayores de apantallamiento en comparación con cualquiera de los receptores anteriores, por lo que se puede deducir que la transferencia del protón del ácido al receptor es más eficaz y de ahí los mejores resultados obtenidos para

 $\Delta\Delta\delta$. En la figura 2.19 se muestran espectros parciales de algunos ácidos quirales en presencia de H4a y H4b.

Entrada	Ácido	Señal	∆δ, ^ь ppm	ΔΔδ, Hz
1	mandélico (a)	CαH	-0.75	32.0
2	<i>p</i> -cloromandélico (b)	CαH	-0.91	36.0
3	<i>p</i> -metoximandélico (e)	CαH	-0.76	34.3
4	<i>p</i> -metoximandélico (e)	OMe	-0.05	0.8
5	<i>p</i> -metoximandélico (e)	Ar-2	-	14.0
6	lpha-fenil- $lpha$ -metoxiacético (d)	CαH	-0.60	24.6
7	lpha-fenil- $lpha$ -metoxiacético (d)	OMe	-0.36	67.4
8	2-fenoxipropiónico (h)	CαH	-0.36	-
9	2-fenoxipropiónico (h)	Me	-0.35	67.7
10	2-fenilpropiónico (f)	CαH	-0.36	20.7
11	2-fenilpropiónico (f)	Me	-0.33	62.7
12	ketoprofeno (c)	CaH	-0.37	20.7
13	ketoprofeno (c)	Me	-0.35	59.5
14	ibuprofeno (j)	CαH	-0.31	15.8
15	ibuprofeno (j)	Me	-0.30	59.0
16	naproxeno (k)	CαH	-0.32	14.1
17	naproxeno (k)	Me	-0.28	57.5
18	N -Boc-2-fenilglicina (i)	CαH	-0.63	58.9
19	N -Boc-2-fenilglicina ^c (i)	Me	-0.58	44.5

Tabla 2.8 Variación de desplazamiento ($\Delta\delta$, ppm) y desdoblamiento ($\Delta\Delta\delta$, Hz) para las señales de ¹H de los ácidos carboxílicos en presencia de H4b.^a

^a Espectros adquiridos en un espectrómetro de 300 MHz ^b $\Delta\delta = \delta$ promedio entre las señales de los dos enantiómeros del ácido – δ del ácido libre.

^c Valores obtenidos para el rotámero mayoritario.



Figura 2.19. Espectros parciales de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C de algunos ácidos con **H4a** y **H4b** como CSA



Como estos receptores generaron tan buenos resultados en las posiciones más alejadas del grupo carboxílico, se decide probar **H4a** con los ácidos 3-fenil-láctico y trópico, que presentan señales algo más complejas que los anteriores ya que contienen un par de H diastereotópicos (CH₂) en la posición contigua al C asimétrico. Estos ácidos presentan interesantes propiedades farmacológicas, ya que el ácio trópico es precursor de distintos alcaloides del tropano biológicamente activos¹¹⁹ y él acido 3-fenil-lactico es un antifungico.¹²⁰ En la figura 2.20 se puede observar los espectros parciales en presencia del CSA y en la tabla 2.9 los resultados obtenidos en presencia del receptor **H4a**.

En el caso del ácido 3-fenilláctico, se obtiene un desdoblamiento moderado para el C α H de 15 Hz, mientras que para uno de los protones diastereotópicos del CH₂ (el otro sale solapado con el Me del CSA) el desdoblamiento es de 21 Hz. Los desdoblamientos para las señales de los dos protones diastereotópicos del ácido trópico son de 43 y 37 Hz, respectivamente (la asignación de las señales de cada enantiómero se realiza fácilmente por comparación de las constantes de acoplamiento de cada protón diastereotópico).

 ¹¹⁹ (a) E. Leete, J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 612. (b) N. W. Hamon, J. L. Eyolfson, J. Pharm. Sci., 1972, 61, 2006. (c) E. Leete, N. Kowanko, A. R. Newmark, J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 6826.

¹²⁰ (a) V. Dieuleveux, M. Gueguen, *J. Food. Protection*, **1998**, *61*, 1281. (b) P. Prema, D. Smila, A. Palavesam, G. Immanuel, *Food. Bioprocess. Technol.*, **2010**, *3*, 379. (c) H. Lind, J. Sjögren, S. Gohil, L. Kenne, J. Schnürer, A. Broberg, FEMS Microbiol. Lett., **2007**, *271*, 310.

Entrada	Ácido	Señal	$\Delta \delta$, ^b ppm	ΔΔδ, Hz
1	3-fenil-láctico	CαH	-0.55	15.4
2	3-fenil-láctico	С <i>Н</i> Н	-0.24	21.0
3	3-fenil-láctico	CH <i>H</i>	-0.33	-
4	trópico	CαH	-0.56	-
5	trópico	С <i>Н</i> Н	-0.44	36.7
6	trópico	CH <i>H</i>	-0.32	42.8

Tabla 2.9 Variación de desplazamiento ($\Delta\delta$, ppm) y desdoblamiento ($\Delta\Delta\delta$, Hz) para las señales de ¹H de los ácidos carboxílicos en presencia de **H4a**.^a

^a Espectros adquiridos en un espectrómetro de 600 MHz

 ${}^{b}\Delta\delta$ = δ promedio entre las señales de los dos enantiómeros del ácido – δ del ácido libre.



Figura 2.20. Espectros parciales de RMN-¹H (600 MHz, CDCl₃, 25 °C de los ácidos trópico y 3-fenilláctico con **H4a** como CSA

En cuanto a los cambios que experimentan las señales de ambos receptores, se observan desapantallamientos considerables de las señales de H-2 ($\Delta\delta$ > 0.44 Hz) y Me ($\Delta\delta$ > 0.17 Hz) con los ácidos de tipo mandélico sobre todo. Además, el NH también se desapantalla, aparece a valores en torno a 9.0 ppm para **H4a** y 9.5 para **H4b** con los ácidos de tipo mandélico, cuando inicialmente aparecían a 7.95 y 8.39 ppm respectivamente.

2.2.3 Determinación de la estequiometría de los complejos formados por las bis(aminoamidas) mediante el método de Job.

Aunque las medidas se han hecho con una estequiometría 1:1 (receptor:sustrato), no quiere decir que esta sea la relación óptima, es decir, puede ocurrir que el valor máximo de desdoblamiento ($\Delta\Delta\delta$ se produzca con otras proporciones de ácido-receptor. Sin embargo, lo ideal en esta técnica es conseguir una adecuada separación de las señales del ácido con la mínima cantidad de receptor. No obstante, para saber cómo se producen las interacciones entre el ácido y el receptor es necesario conocer la estequiometría del complejo supramolecular que se forma.

La estequiometría de los complejos formados en disolución mediante un proceso de intercambio rápido se determina utilizando el método de Job^{121,122} o de las variaciones continuas. Este método se fundamenta en que, dado un equilibrio en el que se forma un complejo $A_m R_n$ entre las especies A y R (en nuestro caso, ácido y receptor):

$$mA + nR \implies A_mR_n$$

La representación gráfica de la concentración del complejo $[A_mR_n]$ (o cualquier función lineal que dependa de ella) frente a la fracción molar de ácido (χ_{acido}) da lugar a una curva con un máximo situado a:

 $\chi_{(max)} = 1/(n/m) + 1$, siendo $\chi_{acido} = [A]_{total}/[A]_{total} + [R]_{total}$

¹²¹ P. Job, Ann. Chim. Appl., **1928**, 9, 113.

¹²² V. M. S. Gil, N. C. Oliveira, J. Chem. Ed., **1990**, 67, 473.

Por consiguiente, cuando se trata de una complejación 1:1 (n = m = 1), el máximo aparece a $\chi_{\text{ácido}}$ = 0.50; en el caso de 1:2 (n =1, m = 2), el máximo estará a $\chi_{\text{ácido}}$ = 0.67; etc.

Para llevar a cabo el experimento se preparan varias muestras que contienen sustrato y receptor en distintas proporciones, que se van modificando según la relación $0 < [A]_t / ([A]_t + [R]_t) < 1$ pero y se mantiene constante la suma de las concentraciones molares de ambas especies; es decir, $[R]_t + [A]_t =$ cte. El proceso se va monitorizando siguiendo los cambios en los desplazamientos químicos que se producen en una o varias señales del compuesto A, ya que estos cambios dependen de la concentración de complejo.

De este modo se determinó la estequiometría del complejo formado por el receptor **H3b** con el ácido α -fenil- α -metoxiacético (**d**). Para ello se prepararon varias muestras con una concentración constante 20 mM ([**H3b**] + [**d**] = 20 mM), que contenían distintas proporciones de sustrato y receptor (en la parte experimental se detalla la preparación de estas muestras). El experimento se realiza con los dos enantiómeros de cada ácido por separado. Se registraron los espectros de RMN-¹H de cada muestra y se extrajeron los valores de δ (δ_i) correspondientes a la señal del CH metínico (C α H) del ácido así como a la señal OMe de **d**. Después, se calcularon las diferencias de desplazamiento respecto a la señal del ácido libre ($\Delta\delta = \Delta\delta_i - \Delta\delta_{acido libre}$). El producto de $\Delta\delta$ por la fracción molar de ácido de cada muestra es proporcional a la concentración de complejo. Por tanto, al representar dicho producto frente a $\chi_{ácido}$, se obtiene una curva cuyo máximo corresponde a $\chi_{máx}$. En la gráficas de la figura 2.20 se puede ver que, en

todos los casos, el máximo de la curva se sitúa en las proximidades de $\chi_{\text{ácido}} = 0.65$ lo que indica que la estequiometría del complejo receptor:sustrato formado es 1:2.





Figura 2.21. Representaciónes de Job para el receptor H3b con el ácido d

En la representaciones gráficas de la figura 2.21, se puede observar que las las curvas de cada enantiómero del OMe del ácido α -fenil- α -metoxiacético (**d**) están bien diferenciadas, incluso en la relación sustrato:receptor 1:1, que son las proporciones utilizadas en las medidas iniciales.

Debido a las analogías estructurales de H3b con el resto de receptores portadores de la agrupación N-arilmetilo, se puede suponer una estequiometría 1:2 para los correspondientes complejos receptor:ácido.¹²³ Sin embargo, esta estequiometría podría modificarse al cambiar los grupos arilmetílicos por grupos mucho menos voluminosos, por lo que también se llevó a cabo la determinación de la estequiometría con el receptor N,N-dimetilado H4a, en idénticas condiciones a las usadas para H3b. En las figuras 2.22 y 2.23 se muetra la representación de Job con el ácido α -fenil- α -metoxiacético (d) y con el ácido 2-fenilpropionico (f), respetivamente. En dichas representaciones se observa que el máximo es de nuevo $\chi_{\text{ácido}}$ = 0.65 o próximo a este valor, lo que indica que la estequiometría de los complejos es 1:2 (receptor:sustrato).

 ¹²³ Esta misma estequiometría ha sido observada para otras bis(aminoamidas) análogas ver C. Peña,
J. González-Sabín, I. Alfonso, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 7709.







Figura 2.23. Representación de Job para el receptor H4a con el ácido f

2.2.4 Modelo propuesto para la interacción de H3b con los ácidos quirales.

Todas las señales del espectro de RMN-¹H del receptor **H3b** están asignadas (ver parte experimental), lo que facilita la interpretación de los cambios que se producen en presencia de los ácidos quirales. En la figura 2.24 se pueden observar los δ de algunas señales: en negro están indicados los desplazamientos (δ) de cada señal en el receptor o en el ácido libres y, en rojo, la variación de desplazamiento [$\Delta \delta = \delta_{complejo} - \delta_{receptor (o ácido) libre}$] al añadir 2 equivalentes de ácido α -fenil- α -metoxiacético.



Figura 2.24

Cuando el receptor interacciona con el ácido α -fenil- α -metoxiacético se observan desapantallamientos, en algunos casos muy grandes, de las señales de los protones A y B del CH₂, del Me, de H-2 y H-1 del receptor, y en el ácido se observa un apantallamiento considerable del CH. Esto indica que se produce la transferencia del protón ácido entre ambos componentes y por tanto, interacciones electrostáticas entre los correspondientes carboxilatos y amonios.

Además, el gran desapantallamiento que experimenta el NH del grupo amida, que en el complejo resuena a 9.13 ppm, es indicativo de la formación de un puente de hidrógeno entre el anión carboxilato y este NH.

Cuando se analizan los espectros de las mezclas de H3b con los ácidos tipo arilpropiónico, las variaciones de desplazamiento para las señales del receptor son menores que en el caso de los ácidos de tipo mandélico ($\Delta\delta$ entre +0.02 y +0.10 para las señales de los protones A y B del CH₂, del Me, del H-2 y H-1). Esto parece indicar que con la mayoría de estos ácidos la transferencia de protón no es tan eficaz (los equilibrios están más desplazados hacía los componentes libres) y por tanto, las interacciones receptor-sustrato serían más débiles; probablemente se formarán puentes de hidrógeno débiles e interacciones π - π , de ahí los bajos valores de $\Delta\Delta\delta$ que se consiguen con estos ácidos. Además, en todos los casos también se observa un considerable apantallamiento del protón H-6 ecuatorial (entre 0.12 y 0.27 ppm). Este apantallamiento podría ser consecuencia de la proximidad de este protón a un resto aromático del complejo. Como este efecto también se produce cuando se forma el complejo entre el receptor y el ácido láctico, que carece de grupos aromáticos, tenemos que concluir que es debido a la anisotropía diamagnética del anillo aromático del receptor. Para saber si esa variación en el δ de este protón es debido al sustituyente aromático del grupo amino terciario o al anillo piridínico, se lleva a cabo un análisis detallado de los espectros de RMN-¹H de la mezcla de **H4b** (en el cual el único anillo aromático es el de piridina) con los distintos ácidos. En ningún caso se observa variación de desplazamiento de H-6_{ec}, lo que indica que el apantantallamiento de esta señal es

debido a la anisotropía diamagnética del sustituyente aromático del grupo amino terciario y no de la piridina.

Para conocer algo más sobre la disposición del ácido con respecto al receptor, se realizan correlaciones homonucleares de la mezcla con estequiometría receptor:ácido 1:2 con los ácidos *p*-metoximandélico y α -fenil- α -metoxiacético, pero la única correlación que se observa en el experimento bidimensional ROESY es entre los hidrógenos del anillo aromático del ácido y el metilo del receptor. Esta interacción justificaría que la señal del metilo sea la que menos se desapantalla al producirse la protonación del nitrógeno al que va unido, ya que este desapantallamiento estaría contrarrestado parcialmente por la anisotropía diamagnética del anillo aromático del ácido.

Todos estos hechos experimentales nos llevan a concluir que la conservación de la conformación tipo pinza en el complejo parece ser crucial para la eficacia del CSA. Además, como se demostró anteriormente, la naturaleza del sustituyente de los grupos amino terciarios no es fundamental en su eficacia como agente de solvatación. Sin embargo, dicho sustituyente no ha de ser demasiado voluminoso para que facilite la interacción del receptor con las moléculas de ácido.



2.2.5 Diaminas como agentes de solvatación quiral.

Figura 2.25

Una vez comprobada la utilidad de algunas de las bis(aminoamidas) como CSA, nos decidimos a investigar la capacidad de las diaminas precursoras **12a,b 23a,b** y **26a,b** para actuar también como CSA de diversos ácidos quirales. Las diaminas vecinales son más básicas que las aminas simples ya que su forma monoprotonada se encuentra especialmente estabilizada por un puente de H intramolecular.¹²⁴ Además, todas estas diaminas (figura 2.25) poseen un grupo aromático considerablemente grande, lo que les hace capaces de generar una gran anisotropía diamagnetica. En este caso también se hace un estudio de autoasociación. Para ello, se preparan muestras de (1*5*,2*S*)-**12b** con concentraciones de 4, 10, 20 y 100 mM en CDCl₃, y se registran los espectros de RMN-¹H. Al igual que en el caso de **H3b**, no se observaron variaciones significativas en los desplazamientos con la concentración. Esto corrobora que no

¹²⁴ I. Alfonso, *Curr. Org. Synth.*, **2010**, 7, 1.

Cápitulo 2

se forman agregados entre moléculas de (1*S*,2*S*)-**12b** en las condiciones experimentales que se van a usar.

Se realizó un experimento para conocer qué cambios estructurales se producen en el receptor en presencia de ácido. Así, las variaciones que se observen en las señales del receptor respecto a la situación inicial indican qué posiciones se ven afectadas al producirse la protonación. Para ello se prepararon dos muestras de (15,25)-12b con concentración 40 mM, y se le fueron añadiendo cantidades crecientes de ácido trifluoroacético (TFA) y de ácido acético, respectivamente. De este modo, se registraron los espectros de RMN-¹H y con 1, 2 y 10 equivalentes de ácido, en el caso de 10 equivalentes de ácido también se registró el espectro de ¹³C. Se observó que se producía el desapantallamiento de las señales próximas a los grupos amino terciarios, por lo que, como cabía esperar, se produce una transferencia del protón del ácido a la diamina. Así, se desapantallaron las señales correspondientes a los metilos, de manera moderada en el caso del ácido acético, las del sistema AB antranílico y la de los protones H-1 y H-2, unidos a los carbonos quirales de la diamina. Hay que destacar que el desapantallamiento de estas señales es considerablemente mayor con el ácido trifluoroacético que con el ácido acético.

2.2.5.1 Estudio de la capacidad de las diaminas como CSA

Una vez llevados a cabo los estudios preliminares, en los que que se constata que no hay procesos de autoasociación. Se llevan a cabo las medidas de CSA con los ácidos quirales que se muestran en la figura 2.14 y en las mismas condiciones que con las bis(aminoamidas). Hay que destacar que, en todos los

casos, las señales de los grupos metilos de todas las diaminas se apantallan considerablemente, en contra de lo que ocurría en el estudio de protonación con los ácidos acético y trifluoroacético, por lo que se puede deducir que este apantallamiento se debe a la proximidad del anillo aromático del ácido. Para corroborar este resultado, se llevaron a cabo todo tipo de correlaciones tanto hetero como homonucleares, pero no dieron lugar a ningún resultado claro.

En el caso de las ciclopentanodiaminas **12a**, **23a**, y **26a**, el mejor resultado se obtiene con la diamina **12a**, que produce un desdoblamiento de 15.2 Hz para la señal CαH del ácido mandélico. Al contrario que las diaminas ciclopentílicas, las ciclohexanodiaminas **23b** y **26b** generan desdoblamientos moderados, tal como se pueden ver en la tabla 2.10, aunque son inferiores a los conseguidos con las correspondientes bis(aminoamidas).

Tabla 2.10 Desdoblamiento ($\Delta\Delta\delta$, Hz) para las señales de ¹H de los ácidos carboxílicos en presencia de las diaminas **23b** y **26b**.^a

Entrada	Ácido	Señal	ΔΔδ, Hz 23b	ΔΔδ, Hz 26b
1	mandélico (a)	CαH	12.2	-
2	<i>p</i> -cloromandélico (b)	CαH	-	12.0
3	<i>p</i> -metoximandélico (e)	CαH	14.0	10.8
4	α-fenil-α-metoxiacético (d)	CαH	-	6.6
5	α-fenil-α-metoxiacético (d)	OMe	-	1.5
6	2-fenoxipropiónico (h)	CαH	13.8	-
7	2-fenoxipropiónico (h)	Me	-	6.0
8	2-fenilpropiónico (f)	CαH	7.1	-
9	2-fenilpropiónico (f)	Me	-	3.0
10	ketoprofeno (c)	CαH	7.0	-
11	iburprofeno (j)	CαH	10.0	-
12	láctico (g)	Me	6.8	-

^a Espectros adquiridos en un espectrómetro de 300 MHz

 ${}^{b}\Delta\delta$ = δ promedio entre las señales de los dos enantiómeros del ácido – δ del ácido libre.

Los mejores resultados obtenidos con las diaminas como agentes de solvatación quiral son para la diamina **12b**, como se ve en la tabla 2.11, ya que genera desdoblamientos considerables tanto para ácidos de tipo mandélico, como para ácidos de tipo arilpropiónico. En los espectros de NMR-¹H de los ácidos arilpropiónicos se pueden observar los dos cuatripletes de los C α H casi totalmente resueltos (ver figura 2.26).



Figura 2.26. Espectros parciales de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C de algunos ácidos con **12b** como CSA

Esta es una característica que diferencia a las diaminas de las bis(aminoamidas). En presencia de las diaminas, los ácidos como el α -fenil- α -metoxiacético o los arilpropiónicos experimentan un mayor desdoblamiento de las señales C α H (más próximas al grupo carboxílico), mientras que los desdoblamientos obtenidos para la señal más lejana (MeO o Me) son casi despreciables. Esto concuerda con el razonamiento que se llevó a cabo en las

bis(aminoamidas) en el que se concluye que el desdoblamiento de las posiciones más alejadas se deben al fragmento piridínico. Las diaminas al carecer de este fragmento son mucho menos eficaces a la hora de resolver las señales más alejadas del grupo carboxílico.

Entrada	Ácido	Señal	Δδ, ^b ppm	$\Delta\Delta\delta$, Hz
1	mandélico (a)	CαH	-0.49	38.7
2	<i>p</i> -cloromandélico (b)	CαH	-0.70	45.0
3	<i>p</i> -metoximandélico (e)	CαH	-0.50	39.5
4	<i>p</i> -metoximandélico (e)	OMe	-0.17	4.6
5	α-fenil-α-metoxiacético (d)	CαH	-0.23	21.0
6	α-fenil-α-metoxiacético (d)	OMe	-0.16	1.3
7	2-fenoxipropiónico (h)	CαH	-0.24	29.8
8	2-fenoxipropiónico (h)	Me	-	-
9	2-fenilpropiónico (f)	CαH	-0.15	26.0
10	2-fenilpropiónico (f)	Me	-0.11	2.0
11	ketoprofeno (c)	CαH	-0.23	14.2
12	ketoprofeno (c)	Me	-0.14	7.1
13	ibuprofeno (j)	CαH	-0.16	25.9
14	ibuprofeno (j)	Me	-0.12	2.3
15	naproxeno (k)	CαH	-0.14	21.0
16	naproxeno (k)	Me	-0.28	2.4

Tabla 2.11 Variación de desplazamiento ($\Delta\delta$, ppm) y desdoblamiento ($\Delta\Delta\delta$, Hz) para las señales de ¹H de los ácidos carboxílicos en presencia de **12b**.^a

^a Espectros adquiridos en un espectrómetro de 300 MHz

 $^{b}\Delta\delta$ = δ promedio entre las señales de los dos enantiómeros del ácido – δ del ácido libre.

2.2.5.2 Determinación de la estequiometría del complejo diamina: ácido

Para ello se aplica de nuevo el método de Job. Se utiliza como modelo el complejo formado entre la diamina **12b** y el ácido (\pm) - α -fenil- α -metoxiacético (**d**), y las medidas se realizan en las mismas condiciones que para el resto de receptores.

175

En la gráfica de la figura 2.27 se representa el valor absoluto del producto de la variación de desplazamiento para la señal C α H por la fracción molar del ácido ($|\Delta\delta|\chi_{ácido}$) frente a la fracción molar de ácido Se puede ver que el máximo de la curva se sitúa en las proximidades de $\chi_{ácido}$ = 0.50 lo que indica que la estequiometría del complejo receptor:sustrato formado es 1:1.



Figura 2.27. Representación de Job para el receptor 12b con el ácido d



2.3 CONCLUSIONES

1.- Se ha llevado a cabo un estudio de la estructura en disolución de los receptores, y se ha comprobado que adoptan la conformación de tipo "pinza" y que no se produce la autoasociación de las moléculas de receptor. Además, para el caso de **H1b** se han realizado modelizaciones moleculares que concuerdan con las observaciones experimentales.

2.- La comparación de los resultados de las bis(aminoamidas) como CSA permite afirmar que la estructura pinza impuesta por el fragmento piridínico es fundamental para el adecuado desdoblamiento de las señales mas alejadas del grupo carboxílico.

3.- Se ha comprobado, tanto para diaminas, como para bis(aminoamidas) que los resultados obtenidos para las señales de los C α H dependen en mayor medida de la naturaleza del sustituyente del grupo amino terciario y de la capacidad de transferencia del proton del ácido al receptor.

4.- La estequiometría de los complejos, determinada con el método de Job, es 1:2 receptor:ácido en el caso de las bis(aminoamidas) y 1:1 en el caso de las diaminas.

2.4 PARTE EXPERIMENTAL

2.4.1 General

Todos los ácidos carboxílicos racémicos se han adquirido a Aldrich y se han utilizado sin ningún tratamiento previo.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C, así como todos los experimentos con los ácidos carboxílicos se realizaron a temperatura ambiente en un espectrómetro Bruker AV-300, que es un instrumento accesible en cualquier laboratorio de síntesis orgánica. Los experimentos bidimensionales (COSY, HSQC, HMBC, NOESY, ROESY) de los receptores **H1b** y **H3b** se realizaron en un espectrómetro Bruker AV-600, con el fin de evitar solapamientos entre las señales. El estudio para descartar la autoasociación de **H3b** se llevó a cabo en un

espectrómetro Bruker AV-400. Todos los experimentos bidimensionales, así como los estudios de protonación del receptor **12b** se llevaron a cabo en un espectrómetro Bruker AV-400. Como disolvente se empleó cloroformo deuterado almacenado con Na₂CO₃ para evitar la presencia de trazas de ácido y los desplazamientos químicos (δ) se dan en valores de partes por millón (ppm) relativas al desplazamiento químico de CHCl₃.

2.4.2 Preparación de las muestras de RMN y procedimientos experimentales.

Evaluación de la capacidad como CSA.

Para llevar a cabo la evaluación de la capacidad de los distintos receptores sintetizados para actuar como agentes de solvatación quiral, se prepararon, en todos los casos, muestras de RMN que contenían cantidades equimolares de receptor y sustrato. Para ello, se disuelve una cantidad del receptor deseado en 4.0 ml de CDCl₃ de modo que la concentración final fuese 20 mM. Por otra parte, se prepararon disoluciones 20 mM de cada uno de los ácidos racémicos.

En el tubo de RMN se mezclaron 250 μ l de la disolución del receptor con 250 μ l de la disolución del ácido correspondiente, de modo que la concentración final de ambos fuera 10 mM. Se registraron los espectros de RMN-¹H y se extrajeron los datos incluidos en las tablas contenidas en los apartados 2.2.3 y 2.2.5 de la sección de discusión de resultados de este capítulo.

Determinación de la estequiometría del complejo CSA:ácido.

La estequiometría de los complejos formados por H3b, H4a y 12b con el ácido correspondiente se determina, como se dijo anteriormente, mediante el método de Job. Para ello se prepararon disoluciones 40 mM en CDCl₃ del receptor y de cada uno de los enantiómeros, por separado, del ácido correspondiente. A partir de estas disoluciones se prepararon 24 muestras de RMN, 12 de ellas contienen las disoluciones de receptor y de uno de los enantiómeros del ácido, mientras que las otras 12 contienen las disoluciones de receptor y de últor de los enantiómeros del ácido. Para preparar las muestras, se toman diferentes volúmenes de las disoluciones de receptor y de ácido enantiopuro, así como de CDCl₃ de forma que la concentración total [receptor + ácido enantiopuro] sea constante (20 mM) y el volumen final de cada muestra sea de 0.80 ml. En la tabla 2.12 se recogen los diferentes volúmenes de cada componente

Se registraron los espectros de RMN-¹H y se extrajeron los valores de la variación de desplazamiento químico para las señales del OMe (tabla 2.13) y del C α H (tabla 2.14) del sustrato en función de la concentración, necesarios para las representaciones gráficas de Job (tablas 2.13 y 2.14).

	χ	χ	Disolución	Disolución	CDCl₃	[x]	[Hi]
Muestra	(x)	(Hi)	madre de x	madre de Hi	(μl)	mM	mM
			(µl)	(μl)			
1	1	0	400	-	400	20	0
2	0.9	0.1	360	40	400	18	2
3	0.8	0.2	320	80	400	16	4
4	0.75	0.25	300	100	400	15	5
5	0.7	0.3	280	120	400	14	6
6	0.65	0.35	260	140	400	13	7
7	0.6	0.4	240	160	400	12	8
8	0.5	0.5	200	200	400	10	10
9	0.4	0.6	160	240	400	8	12
10	0.3	0.7	120	280	400	6	14
11	0.2	0.8	80	320	400	4	16
12	0.1	0.9	40	360	400	2	18
13	0	1	-	400	400	0	20

Tabla 2.12 Volúmenes tomados de cada una de las disoluciones madre (40 mM) de receptor (Hi) y de (R)- o (S)- ácido (x) en cada muestra; fracciones molares y concentraciones.

			H3b	H3b
Muestra	d	χ (d)	Δδ (OMe)	Δδ (OMe)χ(d)
2	R	0.9	0.0695	0.06255
3	R	0.8	0.1021	0.08168
4	R	0.75	0.1169	0.08768
5	R	0.7	0.1237	0.08659
6	R	0.65	0.1295	0.08418
7	R	0.6	0.1282	0.07689
8	R	0.5	0.1369	0.06845
9	R	0.4	0.1500	0.06000
10	R	0.3	0.1432	0.04296
11	R	0.2	0.1284	0.02568
12	R	0.1	0.1327	0.01327
2	S	0.9	0.0732	0.06588
3	S	0.8	0.1237	0.09896
4	S	0.75	0.1437	0.10778
5	S	0.7	0.1558	0.10906
6	S	0.65	0.1716	0.11154
7	S	0.6	0.1827	0.10962
8	S	0.5	0.1995	0.09975
9	S	0.4	0.2085	0.08340
10	S	0.3	0.2253	0.06759
11	S	0.2	0.2058	0.04116
12	S	0.1	0.2264	0.02264

Tabla 2.13. Variación de desplazamiento ($\Delta\delta$, ppm) de la señal del metoxilo del ácido α -fenil- α -metoxiacético (**d**) y producto de éste por la fracción molar de **d**, para cada una de las muestras preparadas con **H3b**.

Tabla 2.14. Variación de desplazamiento ($\Delta\delta$, ppm) de la señal del C α H del ácido α -fenil- α -metoxiacético (**d**) y producto de éste por la fracción molar de **d**, para cada una de las muestras y con el receptor **H3b**.

			H3b	H3b
Muestra	d	χ (d)	Δδ (CαH)	Δδ (CαH)χ(d)
2	R	0.9	0.0915	0.08235
3	R	0.8	0.1463	0.11704
4	R	0.75	0.1663	0.12473
5	R	0.7	0.1842	0.12894
6	R	0.65	0.1952	0.12688
7	R	0.6	0.1958	0.11745
8	R	0.5	0.2178	0.10890
9	R	0.4	0.2268	0.09072
10	R	0.3	0.2247	0.07341
11	R	0.2	0.2095	0.05810
12	R	0.1	0.3215	0.03215
2	S	0.9	0.0848	0.07632
3	S	0.8	0.1448	0.11584
4	S	0.75	0.1669	0.12518
5	S	0.7	0.1806	0.12642
6	S	0.65	0.2006	0.13039
7	S	0.6	0.2132	0.12792
8	S	0.5	0.2174	0.10870
9	S	0.4	0.2184	0.08736
10	S	0.3	0.2379	0.07137
11	S	0.2	0.2400	0.04800
12	S	0.1	0.2421	0.02421

			H4a	H4a
Muestra	d	χ (d)	Δδ (CαH)	Δδ (CαH)χ(d)
2	R	0.9	0.1011	0.09099
3	R	0.8	0.2642	0.21136
4	R	0.7	0.3511	0.24577
5	R	0.65	0.3879	0.25214
6	R	0.6	0.3842	0.23052
7	R	0.5	0.3858	0.19290
8	R	0.4	0.3863	0.15452
9	R	0.3	0.3853	0.11559
10	R	0.2	0.3816	0.07632
11	R	0.1	0.3927	0.03927
2	S	0.9	0.1295	0.11655
3	S	0.75	0.2837	0.21278
4	S	0.7	0.3368	0.23576
5	S	0.65	0.3768	0.24492
6	S	0.6	0.3926	0.23556
7	S	0.5	0.3932	0.19660
8	S	0.4	0.3905	0.15620
9	S	0.3	0.3980	0.11940
10	S	0.2	0.3980	0.07960
11	S	0.1	0.3980	0.03980

Tabla 2.15. Variación de desplazamiento ($\Delta\delta$, ppm) de la señal del C α H del ácido α -fenil- α -metoxiacético (**d**) y producto de éste por la fracción molar de **d**, para cada una de las muestras y con el receptor H4a.

			H4a	H4a
Muestra	f	χ (f)	Δδ (OMe)	Δδ (OMe)χ(f)
2	R	0.9	0.0695	0.06255
3	R	0.8	0.1021	0.08168
4	R	0.75	0.1169	0.08768
5	R	0.7	0.1237	0.08659
6	R	0.65	0.1295	0.08418
7	R	0.6	0.1282	0.07689
8	R	0.5	0.1369	0.06845
9	R	0.4	0.1500	0.06000
10	R	0.3	0.1432	0.04296
11	R	0.2	0.1284	0.02568
12	R	0.1	0.1327	0.01327
2	S	0.9	0.0732	0.06588
3	S	0.8	0.1237	0.09896
4	S	0.75	0.1437	0.10778
5	S	0.7	0.1558	0.10906
6	S	0.65	0.1716	0.11154
7	S	0.6	0.1827	0.10962
8	S	0.5	0.1995	0.09975
9	S	0.4	0.2085	0.08340
10	S	0.3	0.2253	0.06759
11	S	0.2	0.2058	0.04116
12	S	0.1	0.2264	0.02264

Tabla 2.16. Variación de desplazamiento ($\Delta\delta$, ppm) de la señal del metoxilo del ácido 2-fenilpropiónico (**f**) y producto de éste por la fracción molar de **f**, para cada una de las muestras y con el receptor **H4a**.

			12b	12b
Muestra	d	χ (d)	Δδ (CαH)	Δδ (CαH)χ(d)
2	R	0.9	0.0653	0.05877
3	R	0.8	0.1232	0.09856
4	R	0.75	0.1432	0.10740
5	R	0.7	0.1821	0.12747
6	R	0.65	0.2237	0.14541
7	R	0.6	0.2710	0.16260
8	R	0.5	0.3500	0.17500
9	R	0.4	0.3710	0.14840
10	R	0.3	0.3600	0.10800
11	R	0.2	0.3532	0.07064
12	R	0.1	0.3426	0.03426
2	S	0.9	0.0521	0.04689
3	S	0.8	0.0957	0.07656
4	S	0.75	0.1226	0.09195
5	S	0.7	0.1468	0.10276
6	S	0.65	0.1847	0.12006
7	S	0.6	0.2068	0.12408
8	S	0.52	0.2442	0.12698
9	S	0.4	0.2557	0.10228
10	S	0.3	0.2510	0.07530
11	S	0.2	0.2926	0.05852
12	S	0.1	0.2942	0.02942

Tabla 2.17. Variación de desplazamiento ($\Delta\delta$, ppm) de la señal del C α H del ácido α -fenil- α -metoxiacético (**d**) y producto de éste por la fracción molar de **d**, para cada una de las muestras y con el receptor **12b**.

			12b	12b
Muestra	d	χ (d)	Δδ (OMe)	Δδ (OMe)χ(d)
2	R	0.9	0.0447	0.04023
3	R	0.8	0.0837	0.06696
4	R	0.75	0.0900	0.06750
5	R	0.7	0.1153	0.08071
6	R	0.65	0.1395	0.09068
7	R	0.6	0.1558	0.09348
8	R	0.5	0.1847	0.09235
9	R	0.4	0.1853	0.07412
10	R	0.3	0.1779	0.05337
11	R	0.2	0.1710	0.03420
12	R	0.1	0.1631	0.01631
2	S	0.9	0.0411	0.03699
3	S	0.8	0.0764	0.06112
4	S	0.75	0.0990	0.07425
5	S	0.7	0.1179	0.08253
6	S	0.65	0.1474	0.09581
7	S	0.6	0.1658	0.09948
8	S	0.52	0.1885	0.09802
9	S	0.4	0.1927	0.07708
10	S	0.3	0.1832	0.05496
11	S	0.2	0.1853	0.03706
12	S	0.1	0.1832	0.01832

Tabla 2.18. Variación de desplazamiento ($\Delta\delta$, ppm) de la señal del metoxilo del ácido α -fenil- α -metoxiacético (d) y producto de éste por la fracción molar de d, para cada una de las muestras y con el receptor **12b**.
Capítulo 3

Resolución cinética dinámica de aminocarbamatos derivados de la cis-ciclopentano-1,2-diamina.

3.1 ANTECEDENTES

La síntesis catalítica asimétrica¹²⁵ es una de las áreas más importantes de la Química Orgánica tal como se deduce del gran auge que, en los últimos años, está experimentando. La enantioselectividad en las reacciones orgánicas puede conseguirse mediante catalizadores químicos convencionales o con biocatalizadores. En el caso de los quimiocatalizadores, los derivados de los metales de transición¹²⁶ eran los que, en un principio, más se utilizaban para conseguir reacciones enantioselectivas. Sin embargo, en los últimos años, el

 ¹²⁵ (a) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Spring-Verlag: Berlin, **1999**. (b) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, **1994**. (c) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*; VCH: New York, **1993**.

¹²⁶ H. C. Malinakova, Chem. Eur. J., 2004, 10, 2636 y referencias allí citadas.

¹⁹¹

campo de la organocatálisis¹²⁷ ha experimentado una gran expansión. En el caso de los biocatalizadores, las hidrolasas son los enzimas más utilizados para lograr transformaciones enantioselectivas, aunque las óxido-reductasas también han encontrado interesantes aplicaciones para la reducción enantioselectiva de una gran variedad de sustratos.

Las hidrolasas y, en especial, las lipasas se han convertido en uno de los biocatalizadores más versátiles¹²⁸ en síntesis orgánica. Esto es debido a que estos enzimas pueden aceptar una amplia variedad de sustratos y son capaces de catalizar reacciones tanto en medio acuoso como en disolventes orgánicos. Además, las lipasas pueden utilizarse tanto en reacciones de hidrólisis como en reacciones de acilación y, generalmente, lo hacen de manera muy enantioselectiva.

Debido al hecho de que las lipasas son muy empleadas como aditivos de detergentes, algunas de ellas se producen en cientos de toneladas al año. Para ello, se aplican técnicas de ingeniería genética, realizándose a escala industrial la sobreexpresión de estos enzimas en un microorganismo adecuado, como pueden ser hongos, levaduras o bacterias (como la *Escherichia coli*).

La mayoría de las aplicaciones de las lipasas en síntesis asimétrica consisten en resoluciones cinéticas de racematos. En este tipo de procesos sólo el 50% del

¹²⁸ a) R. D. Schmid, R. Verger, Angew. Chem. Int. Ed., **1998**, 37, 1608. (b) K. Faber, Biotransformations in Organic Chemistry, 5^a ed.; Springer-Verlag: Berlin, **2004**.



 ¹²⁷ B. List, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5573. (b) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, J. Am. Chem. Soc., **2000**, *122*, 4243. (c) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, J. Am. Chem. Soc., **2002**, *124*, 7894.

sustrato de partida se puede convertir en producto y, así, el rendimiento máximo es sólo del 50%. Una manera de intentar evitar este inconveniente es la utilización de sustratos meso o sustratos proquirales. De esta manera, todo el material de partida puede convertirse en el producto deseado. Sin embargo, la mayoría de los sustratos utilizados no poseen los elementos estructurales para ser compuestos meso o proquirales, sino que se tratan de racematos. Por esto, en muchísimos casos, la solución continúa siendo la resolución cinética.

En la actualidad existen diversas metodologías para llevar a cabo la racemización del enantiómero que no reacciona en la resolución cinética. Si esa racemización tiene lugar de manera continua durante la resolución y la velocidad de racemización es igual o mayor que la velocidad de reacción del enantiómero deseado, se consigue una resolución cinética dinámica.¹²⁹ En este caso, todo el material de partida se puede convertir en un solo enantiómero del producto.

3.1.1 Resolución cinética

En una resolución cinética convencional, uno de los enantiómeros del sustrato es convertido en producto a una velocidad mucho mayor que el otro enantiómero. En el caso ideal, la reacción se parará cuando se alcance el 50% de conversión; esto es, cuando todo el enantiómero reactivo se convierta en producto. Sin embargo, en muchos casos, la diferencia entre las velocidades de reacción entre los dos enantiómeros no es lo suficientemente elevada y es

 ¹²⁹ (a) R. S. Ward, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1475. (b) R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, *68*, 36. (c) S. Caddick, K. Jenkins, *Chem. Soc. Rev.*, **1996**, *25*, 447. (d) H. Stecher, K. Faber, *Synthesis*, **1997**, 1. (e) M. J. Kim, Y. Ahn, J. Park, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **2002**, *13*, 578.

¹⁹³

necesario detener la reacción a conversiones inferiores al 50%¹³⁰ para conseguir buenos resultados.

La mayoría de las resoluciones cinéticas enzimáticas sigue la cinética de Michaelis-Menten.¹³¹ En tal caso, el sustrato y el enzima libre se encuentran en equilibrio con el complejo enzima-sustrato y, aunque el mecanismo de la reacción enzimática puede implicar varias etapas, la transformación de este complejo en el producto se puede simplificar, para una reacción irreversible, tal como se muestra en el esquema 3.1.



Esquema 3.1

Aunque, como ya se ha comentado, la función natural de las lipasas es la hidrólisis de triglicéridos, estos enzimas se han utilizado ampliamente para la resolución de alcoholes, aminas, ácidos carboxílicos y ésteres.^{128b,132} Para ello, se utilizan diferentes tipos de reacciones dependiendo del sustrato a resolver. Por ejemplo, la resolución de un alcohol se realiza mediante una reacción de esterificación o transesterificación según el agente de acilación utilizado.

Las lipasas contienen en su sitio activo tres aminoácidos que son fundamentales para que ocurra la catálisis: serina, histidina y aspártico. Las

¹³² R. J. Kazlauskas, U. T. Bornscheuer, *Hydrolases in Organic Chemistry*, 2^ª ed. Wiley-VHC: Weinheim, **2005**.



¹³⁰ Si lo que se pretende obtener es el sustrato enantiopuro, lo que hay que hacer es que la conversión sea mayor del 50%, lo que produce un rendimiento menor del 50%

¹³¹ L. Michaelis, M. L. Menten, *Biochem. Z.*, **1913**, *49*, 333.

primeras estructuras de rayos X de lipasas publicadas en 1990^{134,133} contribuyeron al conocimiento del mecanismo de estos enzimas. Esta característica es análoga a la que presentan las proteasas serínicas y así, las lipasas actúan mediante un mecanismo similar a dichas proteasas. En el esquema 3.2 se ejemplifica el mecanismo resumido para una reacción de transesterificación entre un éster y un alcohol secundario. El grupo hidroxilo del resto de serina ataca al grupo carbonilo del éster, formándose el primer intermedio tetraédrico (IT-1),¹³⁴ A continuación el enzima acilado es atacado por otro nucleófilo generando el segundo intermedio tetraédrico (IT-2) que evolucionará para liberar el producto y el enzima libre.



Esquema 3.2

¹³³ F. K. Winkler, A. Dárcy, N. Hunziker, *Nature*, **1990**, *343*, 771.

¹³⁴ (a) C. Holm, R. C. Davis, T. Osterlund, M. C. Schotz, G. Fredrikson, *FEBS Lett.*, **1994**, *344*, 234. (b)
Q. Luthi-Peng, H. P. Marki, P. Hadvary, *FEBS Lett.*, **1992**, *299*, 111. (c) C. Martinez, P. De Geus, M. Laurewereys, G. Matthyssens, C. Cambillau, *Nature*, **1992**, *356*, 615. (d) L. Brady, A. M. Brzozowski, A. Z. S. Derewenda, E. Dodson, G. Dodson, S. Tolley, J. P. Turkenburg, L. Christiansen, B. Huge-Jensen, L. Norskov, L. Thim, U. Menge, *Nature*, **1990**, *343*, 767.

3.1.2 Racemización de los sustratos

Como ya se ha comentado antes, el mayor inconveniente de las resoluciones cinéticas es que el rendimiento está limitado a un máximo de un 50%. Además, el producto debe ser separado del sustrato con los consiguientes problemas que puede generar la separación. Por lo tanto, desde el punto de vista económico y medioambiental, es muy interesante que se pueda producir la racemización del enantiómero no deseado. Además, desde el punto de vista termodinámico, el proceso de racemización es favorable debido al incremento de entropía provocado por la formación de mezcla de los dos enantiómeros.

La técnica de racemización depende fuertemente del tipo de sustrato que se pretende racemizar. Así, Zwanenburg y colaboradores¹³⁵ clasificaron los métodos de racemización en función de las condiciones en que se lleven a cabo en: 1) racemización catalizada por una base, 2) racemización catalizada en presencia de un aldehído (por formación de una base de Schiff), 3) racemización térmica, 4) racemización enzimática y 5) racemización mediante reacciones redox y por radicales. De todas estas técnicas, las más utilizadas son las cuatro primeras. La racemización catalizada por una base se puede aplicar a casi todos los compuestos que tengan un hidrógeno ácido en el centro quiral; un ejemplo es la racemización de cetonas vía un intermedio enolato (Esquema 3.3).

¹³⁵ E. J. Ebbers, J. A. Ariaans, J. P. M. Houbiers, A. Bruggink, B. Zwanenburg, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 9417.



Las racemizaciones que transcurren en presencia de aldehidos están limitadas a compuestos que poseen grupos amino primarios en el centro quiral. Han sido muy utilizados para la racemización de α -aminoácidos. En el esquema 3.4 se indica el mecanismo general de este tipo de procesos. En primer lugar, la amina reacciona con el carbonilo del aldehído generando una imina que es protonada por el ácido acético que se usa como co-catalizador.



En aquéllos casos en los que se utiliza aldehido salicílico, no se necesita la protonación con ácido acético debido a la formación de un puente de hidrógeno intramolecular entre el O-H del aldehido y el N imínico. Esta protonación o enlace de hidrógeno aumenta la acidez del protón en posición α al carboxilo facilitando

Capítulo 3

su eliminación (y así, la racemización) por el anión acetato o cualquier otra sustancia presente en el medio que pueda actuar como base.



Esquema 3.5

Otra técnica de racemización que se emplea frecuentemente para alcoholes y aminas es la utilización de catalizadores basados en metales de transición.¹³⁶ Dentro de este área hay 2 métodos generales: aquéllos que producen la racemización mediante transferencia de hidrógeno, o mediante formación de un complejo π -alilo. La racemización mediante transferencia de hidrógeno (esquema 3.5a) se ha utilizado recientemente para la racemización de alcoholes secundarios y aminas. En este caso se asume que se generan hidruros metálicos como intermedios clave de la racemización. Los catalizadores más utilizados para este fin son complejos de rutenio. La racemización mediante complejos (π -alil)-metal (esquema 3.5b) es también muy conocido, siendo los ejemplos más significativos

¹³⁶ (a) Y. Ahn, S. B. Ko, M. J. Kim, J. Park, *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, *252*, 647. (b) A. Parvulescu, J. Janssens, J. Vanderleyden *Top. Catal.*, **2010**, *53*, 931.

¹⁹⁸

la racemización de ésteres alílicos mediante $Pd(0)^{137}$ o de alcoholes alílicos en presencia de complejos de vanadio.¹³⁸

3.1.3 Fundamentos de la resolucion cinética dinámica

En el esquema 3.6 se muestra el principio fundamental de una resolución cinética dinámica. R y S son los dos enantiómeros de una mezcla racémica que reaccionan, por ejemplo, enzimáticamente, con distintas velocidades de reacción, siendo $k_{\rm R}$ y $k_{\rm S}$ las correspondientes constantes de velocidad de esos procesos. Además, ambos enantiómeros están en equilibrio, siendo $k_{\rm rac}$ la constante de velocidad con que ambos enantiómeros se equilibran o racemizan. Para conseguir una resolución cinética dinámica enzimática ideal es necesario que se cumplan las siguientes premisas: (1) el enzima debe transformar a uno de los enantiómeros mucho más rápido que al otro ($k_{\rm R} >> k_{\rm S}$); (2) la velocidad de racemización debe ser igual o mayor que la velocidad de reacción del enantiómero que se transforma más rápidamente ($k_{\rm rac} \ge k_{\rm R} \gg k_{\rm S}$); (3) el producto no debe experimentar racemización en las condiciones de reacción utilizadas.



Esquema 3.6

 ¹³⁷ K. L. Granberg, J. E. Bäckvall, J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 6858. (b) B. M. Trost, F. D. Toste, J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 3543.

¹³⁸ P. Chabardes, E. Kuntz, J. Varagnat, *Tetrahedron*, **1997**, *33*, 1775.

¹⁹⁹

Además de cumplirse las anteriores premisas, es necesario que la resolución cinética sea irreversible para asegurar unos buenos resultados en el proceso. Es obvio que éste proceso será tanto más eficaz cuanto mayor sea la velocidad de racemización y lo deseado es que la velocidad de racemización (k_{rac}) sea 10 órdenes de magnitud mayor que la velocidad del enantiómero que reacciona más despacio (k_s).

Los enzimas y catalizadores químicos generalmente funcionan en distintos entornos, y su combinación en el medio de reacción no es sencilla. Por lo tanto, la elección del método de racemización y las condiciones (como disolvente, dador de acilo y temperatura) son fundamentales. El disolvente es importante no solo en la reacción enzimática, sino también por su influencia en la velocidad de racemización. Es conocido que la actividad de las lipasas aumenta en disolventes apróticos como hexano y éteres dialquílicos debido a la activación interfacial.¹³⁹ El dador de acilo también es crucial para el éxito de una resolución cinética dinámica. En este sentido, los acetatos de alguenilo son muy utilizados a pesar de que en el proceso de resolución generan aldehídos y cetonas que pueden interferir en la resolución. Finalmente, la temperatura es otro parámetro importante a la hora de optimizar una resolución cinética dinámica; generalmente, la velocidad de racemización aumenta al aumentar la temperatura, pero los enzimas, en general, son menos enantioselectivos y pueden desnaturalizarse a temperaturas elevadas, por lo que hay que encontrar una situación de compromiso.

¹³⁹ R. Verger. *Trends in Biotechnology*, **1997**, *15*, 32

²⁰⁰

3.1.4 Resolución cinética dinámica de alcoholes y aminas

La mayoría de las resoluciones cinéticas dinámicas (conocidos por su abreviatura inglesa, DKR) en las que participa una hidrolasa como biocatalizador han sido aplicadas a alcoholes secundarios. En estos casos, el método que se utiliza para la racemización consiste en la oxidación-reducción del alcohol con catalizadores basados en metales de transición. Entre la variedad de catalizadores metálicos utilizados para la racemización de alcoholes, se encuentran los derivados de Rh, Ir, Al, V, y Ru.¹⁴⁰ Recientemente se ha publicado una resolución cinética dinámica de alcoholes secundarios bencílicos aromáticos en la que utilizan resinas ácidas en combinación con la lipasa B de *Candida antarctica*¹⁴¹ obteniéndose los correspondientes acetatos con elevados rendimientos y excesos enantioméricos.

La resolución cinética dinámica de aminas primarias en las que el C quiral es el C α ha sido mucho menos estudiada que la de sus análogos alcoholes secundarios. De hecho, en la última década solo hay unos pocos ejemplos de DKR de aminas.¹⁴² Reetz y colaboradores publicaron en 1996 el primer ejemplo de una DKR quimioenzimática de aminas¹⁴³ utilizando una combinación de lipasa de

¹⁴³ M. T. Reetz, K. Schimossek, *Chimia*, **1996**, *50*, 668.



¹⁴⁰ (a) B. Martin-Matute, J. E. Bäckvall, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2007**, *11*, 226. (b) A. Berkessel, M. L. Sebastian-Ibanez, T. N. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6567.

¹⁴¹ Y. Cheng, G. Xu, C. Zhang, L. Yang, *Tetrahedron lett.*, **2010**, *51*, 2366.

 ¹⁴² (a) J. H. Lee, K. Han, M. J. Kim, J. Park, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 999. (b) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563. (c) Y. Ahn, S. B. Ko, M. J. Kim, J. Park, *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, *252*, 647. (d) B. Martín-Matute, J. E. Bäckvall, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2007**, *11*, 226.

Candida antarctica como biocatalizador y Pd sobre carbono como agente de racemización.



Esquema 3.7

A pesar de que como se muestra en el esquema 3.7 la enantioselectividad de este proceso era muy elevada, el rendimiento no supera el 66%. Más tarde, Kim y colaboradores¹⁴⁴ optimizaron este método partiendo de las correspondientes oximas y llevando a cabo el proceso en atmósfera de hidrógeno, tal como se muestra en el esquema 3.8, en este caso los excesos enantioméricos son superiores al 96% y llegan hasta rendimientos del 89%.



¹⁴⁴ Y. K. Choi, M. J. Kim, Y. Ahn, Kim, Org. Lett., **2001**, *3*, 4099.

Más tarde, Bäckvall y colaboradores emplearon un catalizador de rutenio como agente de racemización de diversas aminas.¹⁴⁵ El gran inconveniente que encontraron cuando intentaron aplicar esta metodología a la DKR de dichas aminas fue que para la obtención de las acetamidas correspondientes con *ee* del 98% y rendimientos del 69%, es necesario llevar a cabo la resolución cinética convencional y una vez separados sustrato y producto, someter el sustrato a las condiciones de racemización para luego volver a resolverlo cinéticamente. Posteriormente descubrieron que podían realizar la DKR, esto es, racemizar el sustrato *in situ*, mediante la adicion de carbonato de sodio al medio de reacción.¹⁴⁶ Como se muestra en el esquema 3.9 lo aplicaron a gran número de sustratos y consiguieron los productos con *ee* superiores al 93% y rendimientos muy elevados (69-95%).



Esquema 3.9

 ¹⁴⁵ O. Pàmies, A. H. Éll, J. S. M. Samec, N. Hermanns, J. E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 4699.
 ¹⁴⁶ L. K. Thalén, D. Zhao, J. B. Sortais, J. Paetzold, C. Hoben, J. E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.*, 2009, 15, 3403.

²⁰³

Una característica importante de este método es la compatibilidad con distintos grupos funcionales que pueda haber en el producto de partida.

En algunos casos también se puede provocar la racemización mediante procesos $S_N 2$. Por ejemplo, en reacciones de hidrólisis enzimática de α -bromo y α -cloroésteres.¹⁴⁷ Este proceso se basa en la menor reactividad de los α -bromo y α -cloroácidos correspondientes (esquema 3.10). Mediante el uso de bromuro de fosfonio como fuente de nucleófilo y lipasa de *Candida rugosa*, se pueden obtener los α -haloácidos con rendimientos y excesos enantioméricos moderados.



En 2004 Kanerva y colaboradores¹⁴⁸ llevaron a cabo la DKR de los correspondientes ésteres de la prólina y del ácido pipecólico. Como se puede observar en el esquema 3.11 la racemización, que transcurre a través de un intermedio imínico, es favorecida por trietilamina y acetaldehído (que se genera in situ a partir de los esteres de vinilo usados como dadores de acilo).

¹⁴⁷ (a) M. M. Jones, J. M. Williams, *J. Chem. Commun.*, **1998**, *22*, 2519. (b) L. Haughton, J. M. Williams, *Synthesis*, **2001**, 943.

¹⁴⁸ A. Liljeblad, A. Kiviniemi, L. T. Kanerva, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 671.

²⁰⁴



Esquema 3.11

En 2007 Park y colaboradores¹⁴⁹ llevaron a cabo la DKR de aminas, tanto aromáticas como alifáticas, mediante el empleo de nanocatalizadores de Pd. Con esta metodología en la que se utiliza la CAL-B y el metal soportado en Al(OH)₃ se consiguen los productos casi enantiopuros con rendimientos superiores al 84% (ver esquema 3.12)



El Blidi y colaboradores sintetizaron (*S*)-amidas con buenos rendimientos y excesos enantioméricos mediante una DKR catalizada por radicales alquilsulfanilo.¹⁵⁰ En este caso (esquema 3.13) se lleva a cabo una adición secuencial de reactivos.

¹⁴⁹ M. J. Kim, W. H. Kim, K. Han, Y. K. Choi, J. Park, Org. Lett., 2007, 9, 1157

¹⁵⁰ L. El Blidi, M. Nechab, N. Vanthuyne, S. Gastaldi, M. P. Bertrand, G. Gil, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2901.



Esquema 3.13

Crawford colaboradores han descrito DKR de la V una 8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolina¹⁵¹ en presencia de CAL-B y acetato de etilo como dador de acilo. La racemización de la amina que queda sin reaccionar ocurre espontáneamente en el medio de reacción con participación de la 5,6,7,8-tetrahidro-1-benzopiridin-8-ona que se genera en el proceso. Los autores explican la formación de esa cetona por oxidación de la amina catalizada por el enzima. La racemización ocurre de forma análoga a la racemización de α aminoácidos en presencia de aldehidos, por condensación de la cetona y la amina y posterior hidrólisis de la enamina formada (esquema 3.14).



¹⁵¹ J. B. Crawford, R. T. Skerlj, G. J. Bridger, J. Org. Chem., 2007, 72, 669.

En este capítulo hemos desarrollado y optimizado un proceso de resolución cinética dinámica enzimática, que se ha aplicado eficazmente a varios aminocarbamatos derivados de la cis-ciclopentano-1,2-diamina. La racemización del sustrato ocurre de manera espontánea y sin mediación de catalizadores metalicos, mediante una transcarbamoilación intramolecular, que se explicará detalladamente en la discusión de resultados.

3.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.2.1 Síntesis de los aminocarbamatos racémicos

El estudio comenzó con la síntesis del *N*-[2-(amino)ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo racémico a partir del hidrocloruro de (±)-*trans*-2-aminociclopentanol comercial. En el esquema 3.8 se muestra la secuencia sintética. En primer lugar, se transforma el hidrocloruro del aminoalcohol racémico en el derivado *tert*-butoxicarbonilado (±)-**29a** de manera cuantitativa. El posterior tratamiento de (±)-**29a** con cloruro de mesilo a 0 °C conduce al derivado mesilado, que se aísla también con muy buen rendimiento (94%). Hay que destacar que si la mesilación de (±)-**29a** se lleva a cabo a 0 °C durante la adición del cloruro de mesilo y despues se déja a temperature ambiente se forma un 10% de la oxazolidinona (±)-**30**. La siguiente reacción consiste en tratar el compuesto mesilado con ázida

Capítulo 3

de sodio en unas condiciones similares a las publicadas por Kumar y colaboradores,¹⁵² pero rebajando la temperatura de reacción y la cantidad de azida de sodio utilizada. Si llevamos a cabo la reacción en las condiciones publicadas (70 °C y 8 equivalentes de azida de sodio) se observa la formación de una gran cantidad de *cis*-oxazolidinona (\pm)-**30** (el análisis de ¹H-NMR del crudo de reacción muestra la presencia de 31a:30 en una proporción 73:27). La cantidad de oxazolidinona (\pm)-**30** es rebajada hasta el 18% cuando la reacción se lleva a cabo a 50 °C y con solo 3 equivalentes de azida de sodio. Este compuesto bicíclico es el resultado de una reacción intramolecular de $S_N 2$ en la que el grupo saliente mesilato es desplazado por el oxígeno carbonílico del resto tert-butoxicarbonilo.¹⁵³ Este proceso, probablemente, está asistido por la eliminación de 2-metilpropeno y/o formación de la azida de tert-butilo, ambos compuestos muy volátiles. Una vez se aisla el azidocarbamato (\pm) -31a, éste se somete a condiciones de reducción mediante hidrogenólisis con Pd/C, lo que genera con buenos rendimientos el aminocarbamato (\pm) -32a deseado.

¹⁵² T. Govindaraju, V. A. Kumar, K. N. Ganesh, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5725.

¹⁵³ F. Benedetti, S. Norbedo, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 10071.

²¹⁰



3.2.2 Resolución cinética enzimática de (±)-32a

La resolución enzimática de (\pm)-**32a** se lleva a cabo mediante una reacción de aminolisis catalizada por la lipasa B de *Candida antarctica* (CAL-B) utilizando, inicialmente, acetato de etilo como disolvente y dador de acilo (tabla 3.1, entrada 1). En esta condiciones, el enzima cataliza la acetilación del grupo amino de (\pm)-**32a**, aunque con enantioselectividad moderada (*E* = 48). Como el empleo de acetato de 1-feniletilo como dador de ácilo y de éter *tert*-butil metílico (TBME) como disolvente¹⁵⁴ puede mejorar el proceso de resolución (ver capítulo 1), se decidió probar estas condiciones. Como era de esperar, se produjo un aumento considerable del valor de la enantioselectividad y la acetamida (1*S*,2*R*)-**33a** se obtuvo con mayor exceso enantiomérico (tabla 3.1, entrada 2).

¹⁵⁴ J. González-Sabín, V. Gotor, F. Rebolledo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 481.

En esta reacción también se libera (*R*)-1-feniletanol que proviene de la aminolisis del ester racémico. La CAL-B muestra una gran enantioselectividad hacia el enantiómero (*R*) del ester, tal y como muestra el elevado exceso enantiomérico del (*R*)-1-feniletanol generado (*ee* = 97%). Si la aminólisis fuera el único proceso catalizado por el enzima, debería producirse la misma cantidad de la acetamida (\pm)-**33a** y de (*R*)-1-feniletanol. Sin embargo, el análisis del espectro de ¹H-NMR del crudo de reacción muestra una cantidad mucho menor de acetamida que de 1-feniletanol.

Tabla 3.1. R	esolución	del a	ninocar	bamato	(±)- 32 a. ^a
--------------	-----------	-------	---------	--------	--------------------------------

 	a she should be	a obtain a of	d (a
	Sustrato	Producto	
(<u>+</u>)-32a	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 32a	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>) -33a	
+ AcOR		NHBoc	
	L-B	2 NHAc	

			54511410	TTOULLEO		
Entrada	AcOR	Tiempo (dias)	<i>ee</i> (%) ^b (Rdto, %) ^c	<i>ee</i> (%) ^b (Rdto, %) ^c	c ^d (%)	E ^d
1	AcOEt ^e	0.5	42 (51)	90 (30)	31	48
2	AcOCH(Ph)CH ₃ ^f	3.5	40 (62)	98 (27)	29	146
3	AcOCH(Ph)CH ₃ ^{f,g}	6	97 (41)	98 (45)	50	>200
3	AcOCH(Ph)CH ₃ ^{f,g}	6	97 (41)	98 (45)	50	>2

^a Sustrato (1.0 mmol), CAL-B (100 mg), disolvente (5.0 mL), 28 °C, 200 rpm, ^b Determinados mediante HPLC quiral. ^c Rendimientos aislados tras cromatografía en columna *flash*. ^d Los valores de grado de conversión (c) y Enantioselectividad (*E*) son calculados de acuerdo con la bibliografía¹⁵⁵. ^e Usando como disolvente acetato de etilo. ^f Disolvente: TBME; proporción ester:amina 3:1. ^g Empleando tamiz molecular de 4 Å (25 mg).

Esta diferencia es consecuencia de una reacción competitiva de hidrólisis del dador de acilo, también catalizada por el enzima. Este proceso de hidrólisis genera, además de 1-feniletanol, ácido acético y es éste último producto el que

¹⁵⁵ C. S. Chen, Y. Fujimoto, G. Girdaukas, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 7294–7299. (b) Programa "Selectivity" de K. Faber, *H.* Hoenig, http://www.cis.TUGraz.at/orgc/

²¹²

podría afectar negativamente a la enantioselectividad del proceso. De hecho, cuando se lleva a cabo la resolución en presencia de tamiz molecular para reducir aún más la cantidad de agua en el medio,¹⁵⁶ la reacción de hidrólisis competitiva es disminuida de manera drástica, y el valor de la enantioselectividad aumenta notablemente. De esta manera, tras 6 días de reacción a 28 °C, se consiguen aislar tanto el sustrato como el producto con elevados excesos enantioméricos y rendimientos (tabla 3.1, entrada 3). Con la finalidad de investigar el alcance de este método quimioenzimático, nos planteamos la síntesis de los aminocarbamatos racémicos (±)-32b-d (esquema 3.9) de manera similar a la descrita en el esquema 3.8. Sin embargo, durante la reacción de mesilación a temperatura ambiente no se observó, en ningún caso, la formación de la oxazolidinona (\pm)-30, ni siquiera en el caso de (\pm)-29d, en el que se podría liberar eteno. No obstante, en la reacción posterior con azida de sodio, la oxazolidinona (\pm) -**30** se forma en todos los casos, pero en una proporción mucho menor que para el análogo derivado N-Boc [31b:30 (93:7), 31c:30 (87:13), 31d:30 (89:11). En todos los casos, al igual que para el derivado Boc, la formación de la oxazolidinona puede estar favorecida por el ataque nucleófilo ($S_N 2$ o $S_N 1$) del anion azida al resto alquílico del carbamato. De hecho, En la reacción con el carbamato de bencilo, se detecta la presencia de azida de bencilo en el espectro de ¹H NMR del crudo (la señal correspondiente al CH₂ aparece a δ = 4.32). En los

¹⁵⁶ Hay que tener en cuenta que la reacción se lleva a cabo en atmosfera inerte empleando el disolvente anhidro y los reactivos mantenidos bajo atmósfera de nitrógeno. No obstante, la amina puede retener trazas de agua y, además, el enzima, aunque se almacena también bajo atmósfera de nitrógeno, contiene agua como parte de su estructura.

demás casos, no se observa la señal correspondiente a la azida ya que se tratarían de alquilazidas muy volátiles que podrían ser eliminadas en el trabajo de la reacción.





3.2.3 Resolución cinética dinámica de los *cis*-aminocarbamatos (\pm) -32b-d

Una vez sintetizados los aminocarbamatos (±)-**32b-d** se lleva a cabo la correspondiente resolución enzimática empleando, de nuevo, la lipasa B de *Candida antarctica* (CAL-B) y aplicando las mejores condiciones en las que se resolvió el aminocarbamato (±)-**32a**; es decir, utilizando acetato de (±)-1-feniletilo como dador de acilo y éter *tert*-butil metílico como disolvente. (En el caso del aminocarbamato (±)-**32b** se hizo una prueba previa usando acetato de etilo como disolvente y dador de acilo, pero la reacción transcurría con muy baja enantioselectividad, E = 9). En tabla 3.2 se recogen los resultados obtenidos en las mejores condiciones de reacción.

En todos los casos, las acetamidas (1*S*,2*R*)-**33b-d** se obtienen con elevados excesos enantioméricos, lo que implica elevados valores de enantioselectividad. Además, como los rendimientos de las acetamidas **33b** (R = bencilo) y **33c** (R= alilo) son 51% y 50%, respectivamente, y teniendo en cuenta que en el trabajo

de las reacciones se producen pérdidas de materia, las conversiones de esos procesos han de ser superiores a esos valores. Es decir, estamos ante reacciones que han progresado más del 50%. Por tanto, si fueran consideradas simples resoluciones cinéticas, esos productos se tendrían que haber obtenido con excesos enantioméricos más bajos que los indicados en la tabla. Por otra parte, los sustratos 32b y 32c tendrían que haber sido aislados en forma enantiopura (reacciones muy enantioselectivas y C > 50%). Sin embargo, los valores reales de ee se alejan bastante de ese valor (60% y 47%, ver tabla 3.2). Esto indica que, a la vez que ocurre la transformación enantioselectiva de la amina en amida, se está produciendo de manera espontánea la racemización de los sustratos ópticamente activos (1R,2S)-32b y 32c. Es decir, estamos ante un proceso de resolución cinética dinámica.





32c

32d

46 (-) 99 (34) Sustrato (1.0 mmol), ester (3 mmol), CAL-B (100 mg), disolvente (5.0 mL), 10 mg tamiz molecular de 4 Å, 28 °C, 200 rpm,

47 (-)

33c

33d

^b % Determinados mediante HPLC quiral.

Etilo

^c % Rendimientos aislados tras cromatografía en columna *flash*.

5

Capítulo 3

Para estudiar más profundamente el proceso de racemización espontánea, se decidió llevar a cabo la acetilación enzimática de (±)-32b con acetato de (±)-1-feniletilo (relación amina:éster 1:3) a 28 °C durante un tiempo prolongado de reacción. Periódicamente, se sacaron alícuotas para ser analizadas tanto por RMN-¹H como por HPLC. Tal como se apuntó anteriormente, en este proceso se libera (R)-1-feniletanol. La cantidad de alcohol producida (conversión en alcohol: C_A) así como su ee también son analizados y se han incluido en la tabla 3.3. Después de 7 días de reacción (entrada 1), la conversión en amida es del 46%. En cuanto a la conversión determinada para el alcohol es del 25%. Teniendo en cuenta que se utiliza triple cantidad de éster que de amina, esos valores de conversión significan que por cada 0.46 equiv de amida producida, se han transformado 0.75 equiv de éster. La diferencia entre estos dos valores (0.29 eq) son los equivalentes de alcohol producidos por una reacción diferente a la aminólisis; esto es, por la hidrólisis del éster, que también está catalizada por la lipasa, tal como se deduce del elevado ee obtenido para el alcohol (98%). Como se observa en la tabla 3.3 a partir del noveno día se estanca la conversión de amina en amida (54% después de 9 y 10 días de reacción), mientras que la hidrólisis del acetato de 1-feniletilo continúa evolucionando del 32% al 40% (tabla 3.3, entradas 2 y 3). Una conversión del 32% del éster indica que se han transformado 0.96 eq del éster. Como la conversión de la aminólisis es del 54%, se puede concluir que 0.42 de alcohol provienen de la hidrólisis del éster. Esto significa que también se han producido 0.42 equiv de ácido acético, que protonarían a una cantidad análoga de amina, por lo que solo quedaría en el medio de reacción una mínima cantidad de amina libre. Esta sería la razón por la que la aminólisis se

detiene (la amina está en su mayoría precipitada como acetato de amonio o en disolución, pero también protonada, tal como se observa en el espectro de NMR-¹H de la mezcla).

\langle		+ AcO Bn	CAL-B Ph	Aco Ph +	HO Ph +	2,NH ₂ + (NHCO ₂ Bn	NHAC
	Entrada	t _r (días)	ee _{alcohol} (%) ^b	c alcohol	ee _{p, amida} (%)	^b ee _{s, amina} (%) ^b	C amida
	1	7	98	25	97	45	46
	2	9	98	32	97	32	54
	3	10	97	40	97	19	54
	4	11	98	-	97	13	57
	5	13	98	-	97	8	64

Tabla 3.3. Estudio de la reaccion de (\pm) -32b^a

^a Sustrato (1.0 mmol), ester (3 mmol), CAL-B (100 mg), disolvente (5.0 mL), tamiz molecular de 4 Å (10 mg), 28 °C, 200 rpm,

^b Determinados mediante HPLC quiral.

^c % Conversión calculada mediante RMN.

Para comprobar si la reacción puede seguir evolucionando al desprotonar la amina, transcuridos los 10 días de reacción, se añaden 0.7 equiv de Et₃N. Además, también se añaden 0.5 equiv de éster racémico ya que, en este momento, el éster que queda sin reaccionar es, en su mayoría, el de configuración *S*, que no es transformado por la lipasa. En estas condiciones se comprueba que al decimotercer día (entrada 5) la reacción ha evolucionado considerablemente, hasta el 64% de conversión. Hay que destacar que durante todo el proceso el *ee* de la acetamida es muy elevado (97%) y que tanto la hidrólisis como la aminólisis enzimática del éster transcurren con elevadas enantioselectividades, ya que el *ee* del (*R*)-1-feniletanol producido se mantiene en un valor muy elevado (98%).

217

Además, también se observa que el *ee* de la amina decae de manera continua desde un 45% hasta un 8%.

Todos estos resultados indican que la racemización transcurre lentamente y está probablemente catalizada por el ácido acético liberado. Cuando la cantidad de ácido acético es demasiado elevada, la mayor parte de la amina está precipitada como sal, la aminólisis se detiene, aunque no la racemización (ver *ee* de la amina después de 9 y 10 días de reacción: entradas 2 y 3). Con la idea de establecer más concretamente las condiciones de racemización de la amina para poder aplicarlas, posteriormente, al proceso enzimático de resolución cinética dinámica, se llevaron a cabo las siguientes pruebas:

(1) Se disuelve una muestra enantioenriquecida de amina (1R,2S)-**32b** (*ee* = 60%) en TBME y se mantiene agitando 7 días a 200 rpm y 28 °C. Después de este tiempo, se recupera la amina con un *ee* prácticamente idéntico (58%). Esto significa que la racemización de la amina es muy lenta en ausencia de ácido acético.

(2) Se mezcla una disolución de la amina (1R,2S)-**32b** (*ee* = 60%) en TBME con 1 equiv de ácido acético. En estas condiciones se observa la precipitación de la sal de amonio y, tras 7 días de agitación a 28 °C se comprueba que el *ee* permanece inalterado.

(3) A la disolución en TBME de la amina enantioenriquecida (*ee* = 60%), se adiciona 1.0 equiv de ácido acético y 0.5 equiv de trietilamina. Con esto se pretende la redisolución de la sal de amonio precipitada debido al establecimiento de un equilibrio entre la amina libre y la forma protonada. En

estas condiciones, se observa que el ee disminuye hasta un 27% tras 7 días a 28 °C.

Con los valores de ee obtenidos para los dos productos de la reacción enzimática de la tabla 3.3, se deduce que la presencia de ácido acético y trietilamina no tiene influencia sobre la enantioselectividad del enzima. Ya se ha comentado que los excesos enantioméricos de amida y alcohol se mantienen por encima de 97%. Sin embargo, nos queda por comprobar si una causa de la lentitud del proceso es que el enzima se desactiva parcialmente. Para comprobar esta posibilidad, se realizan, simultáneamente, dos reacciones enzimáticas de (\pm) -**32b** con acetato de (\pm) -1-feniletilo. Tras 3 días a 28 °C y 200 rpm, se adicionan 0.5 equiv de trietilamina. Después de siete días de reacción se detienen los procesos filtrando el enzima. A continuación, la disolución resultante se extrae en medio básico. De esta manera se consigue desprotonar la amina y retirar todo el ácido acético liberado. Así, se llega en cada caso a un crudo de reacción que contiene la amida formada y la amina que queda sin reaccionar. En este momento, se vuelven a montar nuevas reacciones enzimáticas con los crudos obtenidos. En un caso, con enzima nuevo y, en el otro, con el enzima reutilizado del proceso anterior. En ambos casos, las reacciones siguen progresando llegándose a conversiones del 95% y 94% y a ee de la acetamida (1S,2R)-33b del 92% y 94%, respectivamente. Estos datos demuestran que el enzima no se desactiva en las condiciones de reacción y que la única causa de la lentitud del proceso a medida que la reacción progresa es la protonación de la amina y la precipitación de la sal.

Con la idea de optimizar la resolución cinética dinámica de (±)-**32b** se prueban otros disolventes como 1,4-dioxano y THF (tabla 3.4, entradas 2 y 3). Se observa que el proceso de racemización ocurre en los dos disolventes probados pero la conversión medida por RMN-¹H para la reacción enzimática es menor en esos casos.

Tabla 3.4. Estudio de disolventes en la resolución de (±)-32b^a

Entrada	Disolvente	t _r (días)	c (%)ˁ	<i>ee</i> _{p, amida} (%) ^b	<i>ee</i> _{s, amina} (%) ^b
1	TBME	7	47	97	27
2	1,4-dioxano	7	29	98	15
3	THF	7	30	98	20

^a Sustrato (1.0 mmol), ester (3 mmol), CAL-B (100 mg), disolvente (5.0 mL), tamiz molecular de 4 Å (10 mg), 28 °C, 200 rpm,

^b Determinados mediante HPLC quiral.

^c Conversión calculada mediante RMN.

Una vez establecido que TBME es el mejor disolvente de los probados y teniendo en cuenta que es necesario utilizar trietilamina para que la reacción progrese, se realizaron nuevos ensayos añadiendo trietilamina como co-solvente. Se utilizó una mezcla TBME:Et₃N 10:1 como medio de reacción y, además, se realizaron pruebas subiendo la temperatura de reacción hasta 50 °C. En todas las condiciones ensayadas el exceso enantiomérico de la acetamida (1*S*,2*R*)-**33b** es muy elevado (97-99%); sin embargo, el mayor valor de conversión alcanzado (>95 %) se obtiene cuando la reacción se lleva a cabo a 50 °C. En estas condiciones se consigue una resolución cinética dinámica muy eficaz de (±)-**32b**, ya que la acetamida (1*S*,2*R*)-**33b** se aísla con elevados rendimiento y exceso enantiomérico (ver entrada 2, tabla 3.5).

\langle	NH ₂ NHCO ₂ R	CAL-B AcO [^] TBME-Et ₃ N, {	Ph 50 °C	NHAc NHCO ₂ R	
(:	<u>+</u>)-32a-d	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 33a-d			
Entrada	R	Producto	<i>ee</i> _{p, amida} (%)	C RMN (%) ^b	
1	tBu	33a	96	54 ^c	
2	Bn	33b	96	94	
3	Alilo	33c	97	85	
4	Etilo	33d	96	72	

Tabla 3.5 Resolución cinética dinámica de los aminocarbamatos (±)-32a-d.^a

 a Relación amina:ester 3:1, por cada mmol de sustrato, CAL-B (100 mg), TBME:Et_3N 10:1 (6.5 mL). Todas las reacciones son llevadas a cabo a 50 °C y 200 rpm durante 9 dias.

^b Rendimientos aislados tras cromatografia en columna *flash.*

 $^{\rm c}$ Se aisla el sustrato remanente (1*R*,2*S*)-**32a** (*ee* = 56%) con un rendimiento del 24 %.

Al aplicar las condiciones de la resolución cinética dinámica optimizada al resto de carbamatos (tabla 3.5) se obtienen buenos resultados con los aminocarbamatos (\pm)-**32c** y (\pm)-**32d** (entradas 3 y 4). En ambos casos, las acetamidas resultantes (1*S*,2*R*)-**33c**,d son aisladas con buenos rendimientos y elevados *ee*. Sin embargo, cuando estas condiciones se aplican al derivado *N*-Boc (\pm)-**32a**, se obtiene una alta proporción de amina con un exceso enantiomérico moderado.

En el esquema 3.10 se muestra una propuesta del mecanismo que se propone para la racemización de estos sustratos. Ésta tiene lugar debido a la migración intramolecular del grupo alcoxicarbonilo entre los nitrógenos vecinales, que estaría catalizada por el ácido acético que continuamente se libera en el proceso y por la trietilamina. Como los carbonos quirales en los que están esos nitrógenos tienen configuración opuesta, la racemización tiene lugar sin que se

modifiquen los centros asimétricos durante el proceso. En el caso del derivado *N*-Boc, la migración del grupo *tert*-butoxicarbonilo no está favorecida, probablemente debido a los impedimentos estéricos del grupo *tert*-butilo. Ésta sería la causa por la que la resolución cinética dinámica de (±)-**32a** es poco eficaz y, también, la razón por la que la resolución cinética de (±)-**32a** transcurre con gran eficacia.



Esquema 3.10

A pesar de que es bien sabido que en las reacciones de aminólisis la lipasa B de *Candida antarctica* cumple la regla de kazlauskas, se lleva a cabo la determinación de la configuración absoluta de los compuestos preparados mediante correlación química del aminocarbamato (1R,2S)-**32b**, tal como se muestra en el esquema 3.11. El aminocarbamato **32a**, sustrato remanente de la resolución cinética de (\pm) -**32a**, se transforma en el compuesto **34** de configuración conocida. La comparación del valor de la rotación óptica específica del compuesto

obtenido con respecto al valor publicado para (1R,2S)-**34**,¹⁵⁷ constata que el sustrato remanente **32a** posee la configuración absoluta (1R,2S). Por tanto, la acetamida **33a** generada en el mismo proceso ha de tener la configuración absoluta (1S,2R). Por otra parte, la acetamida **33b** resultante de la resolución cinética dinámica de (\pm)-**32b** es hidrogenada en presencia de $(Boc)_2O$ generando así la acetamida **33a**. La comparación de la rotación óptica específica de esta muestra con la de la anteriormente determinada (1S,2R)-**33a** indica que ambas presentan la misma configuración absoluta. Se concluye pues que en ambos casos la lipasa B de *Candida antarctica* cataliza preferentemente la acetilación del grupo amino de configuración *R*, tal como predice la regla de kazlauskas. Teniendo en cuenta la similitud entre todos los aminocarbamatos empleados, se asigna también la configuración (1S,2R) a las acetamidas **33c** y **33d**.



Esquema 3.11

¹⁵⁷ T. Govindaraju, V. A. Kumar, K. N. Ganesh, J. Org. Chem., **2004**, 69, 5725.
3.3 CONCLUSIONES

1.- Se ha desarrollado una síntesis eficaz de distintos aminocarbamatos racémicos derivados de la *cis*-ciclopentano-1,2-diamina, minimizando la formación de la oxazolidinona (\pm) -**30**.

2.- Se ha conseguido la resolución cinética del *cis-N*-[2-(amino)ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo mediante el empleo de CAL-B como biocatalizador, acetato de 1-feniletilo como dador de acilo en TBME, a 28 °C. Sin embargo, cuando estas condiciones se aplicaron al resto de carbamatos se observó la racemización espontánea del sustrato enantioenriquecido.

3.- Después de un estudio detallado de las condiciones que favorecen la racemización de los distintos aminocarbamatos, se ha abordado con éxito la resolución cinética dinámica de estos sustratos. Así, la resolución cinética dinámica de los *cis*-aminocarbamatos de etilo, alilo y bencilo se consigue utilizando CAL-B, acetato de 1-feniletilo, una mezcla de TBME-Et₃N y calentando la correspondiente mezcla de reacción a 50 °C. De esta manera, se han logrado obtener los correspondientes amidocarbamatos con elevados *ee* y rendimientos muy elevados.

3.4 PARTE EXPERIMENTAL

3.4.1 Procedimientos sintéticos.

Preparación del (±)-*trans-N*-[2-(hidroxi)ciclopentil]carbamato de *tert*butilo (±)-29a

Se disuelve el hidrocloruro del (±)-*trans*-2-aminociclopentanol (12.0 mmol) y Na₂CO₃ (12.0 mmol) en metanol (40 ml) y se añade a esa disolución pirocarbonato de di-*tert*-butilo (14.0 mmol). Después de agitar 24 h a temperatura ambiente, se elimina el disolvente bajo presión reducida y al residuo resultante se le añade H₂O. A continuación, la mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (3 × 15 ml), se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, y se elimina el disolvente, obteniéndose el compuesto (±)-**29a** en estado de pureza, con un rendimiento del

83%. Los datos espectroscópicos de este compuesto coinciden con los publicados previamente.¹⁵⁸ P. fusión = 105.6-106.8 °C.

Procedimiento general para la síntesis de los (\pm) -*trans*-*N*-[2-(hidroxi)ciclopentil]carbamatos de alquilo (\pm) -29b-d.

A una disolución del hidrocloruro de 2-aminociclopentanol (7.3 mmol) en agua (15 ml) se añade Na₂CO₃ (14.6 mmol) y el cloroformiato de alquilo correspondiente (8.7 mmol). Después de 24 horas agitando a temperatura ambiente se extrae la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (3 × 15 ml). Se juntan las fases orgánicas y se lavan con salmuera (20 ml); se seca la fase orgánica resultante con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente, aislándose los productos correspondientes puros, excepto en el caso de (±)-**29b**. En ese caso, el crudo sólido es lavado de manera reiterada con hexano caliente con la finalidad de eliminar el alcohol bencílico que se produce como producto secundario. Así, se consigue aislar finalmente el producto con un rendimiento del 94%. Los datos espectroscópicos para (±)-**29b** concuerdan con los recogidos en la bibliografía.¹⁵⁹ P. fusión para (±)-**29b**: 59.1-60.4 °C

Procedimiento general para la síntesis de los (±)-*cis-N*-[2-(azido)ciclopentil]carbamatos de alquilo (±)-31a-d

Se añade trietilamina (30.0 mmol) a una disolución del correspondiente (±)-*trans*-(2-hidroxiciclopentil)carbamato de alquilo (±)-**29a-d** (10.0 mmol) en

¹⁵⁸ M. F. Z. Page, S. S. Jalisatgi, A. Maderna, M. F. Hawthorne, *Synthesis*, **2008**, *4*, 555.

¹⁵⁹ A. Maestro, C. Astorga, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 3153.

CH₂Cl₂ (12 ml). La disolución se enfría a 0 °C y se gotea lentamente el cloruro de metanosulfonilo (16.0 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 3h a 0 °C (en el caso de **29a**) o de 50 minutos a temperatura ambiente (en el caso de **29b-d**), se eliminan disolventes bajo presión reducida y el crudo se redisuelve en CH₂Cl₂. La fase orgánica resultante se lava sucesivamente con una disolución acuosa de NaHSO₄ 1M, agua y salmuera. Después de secar con Na₂SO₄ anhidro y eliminar disolventes, se aísla el correspondiente mesilato, que se usa sin purificar en la siguiente reacción.

Se disuelven en DMF anhidra (17 ml) el mesilato crudo obtenido de la reacción anterior y NaN₃ (30.0 mmol). Después de calentar a 50 °C durante 24 horas, se añade AcOEt y la disolución orgánica se lava con agua. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se eliminan disolventes y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna *flash* utilizando como eluyente hexano:acetato de etilo 6:1. En el caso del azidocarbamato (±)-**31a** se obtiene con un rendimiento del 54% y un punto de fusión de 75.3-76.4 °C; los datos espectroscópicos de (±)-**31a** concuerdan con los publicados en la bibliografía para el compuesto ópticamente activo.¹⁵⁷

Sintesis del (±)-*cis-N*-[2-(amino)ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (±)-32a

Bajo atmósfera de hidrógeno, se agita durante 23 horas una suspensión del compuesto (±)-**31a** y Pd/C (10%, 230 mg) en metanol desoxigenado (30 ml). Después, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite[®] y el filtrado se lleva a sequedad, generando así un crudo que es purificado mediante cromatografía en

columna *flash* con un gradiente de acetato de etilo; acetato de etilo:metanol 4:1. De esta manera, se obtiene el compuesto (±)-**32a** con un rendimiento del 79%.

Procedimiento general de la reducción de Staudinguer de los (±)-*cis-N*-[2-(azido)ciclopentil]carbamatos de alquilo (±)-31b-d

Se añade trifenilfosfina (4.32 g, 16.5 mmol) a la disolución del correspondiente azidocarbamato (±)-**31b-d** (13.7 mmol) en una mezcla de THF:H₂O 10:1 (55 ml). Después de agitar durante 71 horas a temperatura ambiente, se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo obtenido es purificado mediante cromatografía en columna *flash* con un gradiente de eluyentes de acetato de etilo; acetato de etilo:metanol

Resolución cinética enzimática del (±)-*cis-N*-[2-(amino)ciclopentil] carbamato de *tert*-butilo (±)-32a

Se adicionan el éter *tert*-butil metílico (5.0 ml) y el acetato de (±)-1-feniletilo (3.0 mmol) bajo atmósfera inerte a una mezcla del aminocarbamato (±)-**32a** (200 mg, 1.0 mmol), CAL-B (100 mg) y tamiz molecular de 4 Å (25 mg). Tras agitar orbitálicamente la suspensión a 28 °C y 200 rpm durante 6 días, se eliminan los disolventes a presión reducida, se añade CH₂Cl₂ a la suspensión y se filtra el enzima, lavándolo sucesivamente con CH₂Cl₂ y una disolución acuosa de NaOH 3N. Ambas fases se separan y se hacen extracciones a la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 × 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan con Na₂SO₄ y se concentran a vacío, para generar un crudo que es purificado mediante cromatografía en columna *flash* utilizando sucesivamente los siguientes eluyentes: hexano-acetato de etilo 1:1; acetato de etilo, y acetato de etilo-

metanol 4:1. De esta forma, se aíslan el aminocarbamato (1R,2S)-**32a** y el amidocarbamato (1S,2R)-**33a** con elevados excesos enantioméricos.

Resolución cinética dinámica enzimática de los (±)-*cis-N*-[2-(amino)ciclopentil]carbamatos de alquilo (±)-32b-d

A una mezcla del aminocarbamato racémico correspondiente (±)-**32b-d** (1.2 mmol) y CAL-B (120 mg) se le adiciona bajo atmósfera inerte una mezcla de TBME:Et₃N 10:1 (7.2 ml) y acetato de (±)-1-feniletilo (575 μ l, 3.6 mmol), todos ellos anhidros. La suspensión es agitada orbitálicamente a 50 °C y 200 rpm durante 9 días, tras los cuales, se filtra el enzima lavándolo con metanol. Una vez eliminados los disolventes, el crudo se purifica mediante cromatografía en columna *flash* utilizando como eluyentes un gradiente de hexano:acetato de etilo 10:1; acetato de etilo para obtener el amidocarbamato puro correspondiente.

3.4.2 Determinación de los excesos enantioméricos.

Los excesos enantioméricos de los compuestos ópticamente activos obtenidos en las reacciones enzimáticas son determinados mediante HPLC quiral utilizando las columnas Chiralpak IA (25cm × 4.6 mm) o Chiralpak AS (25cm × 4.6 mm).

Las acetamidas, son analizadas directamtente:

(±)-*cis*-*N*-[2-(acetilamino)ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (±)-**32a**: Chiralpak AS, hexano:etanol 93:7, 0.8 ml/min, 20 °C; $t_R = 10.0 (15,2R) y 11.4 (1R,2S) min; R_S = 1.3.$

(±)-*cis*-*N*-[2-(acetilamino)ciclopentil]carbamato de bencilo (±)-**32b**: Chiralpak AS, hexano:etanol 90:10, 0.8 ml/min, 20 °C; $t_R = 19.9$ (1*S*,2*R*) y 18.7 (1*R*,2*S*) min; $R_S = 2.3$. A 30 °C; $t_R = 13.0$ (1*S*,2*R*) y 16.4 (1*R*,2*S*) min; $R_S = 2.9$.

(±)-*cis*-*N*-[2-(acetilamino)ciclopentil]carbamato de alilo (±)-**32c**: Chiralpak IA, hexano:etanol 94:6, 1.0 ml/min, 25 °C; $t_R = 14.3$ (1*S*,2*R*) y 15.9 (1*R*,2*S*) min; $R_S = 1.5$.

(±)-*cis*-*N*-[2-(acetilamino)ciclopentil]carbamato de etilo (±)-**32d**: Chiralpak IA, hexano:etanol 96:4, 0.9 ml/min, 25 °C; t_R = 24.3 (1*S*,2*R*) y 26.3 (1*R*,2*S*) min; R_s = 1.3.

Para analizar el exceso enantiomérico del sustrato remanente aislado de la resolución cinética de (±)-**32a**, éste se transforma previamente en la acetamida (con cloruro de acetilo y trietilamina en CH_2Cl_2).

3.4.3 Monitorización de las resoluciones cinéticas dinámicas de los (\pm) -*cis*-*N*-[2-(amino)ciclopentil]carbamatos de alquilo (\pm) -32b-d

Para estudiar las resoluciones cinéticas dinámicas, se sacan alícuotas de manera periódica y se tratan con (Boc)₂O. Después de 5 minutos, se eliminan los disolventes orgánicos y se obtiene un crudo formado por: acetato de 1-feniletilo, 1-feniletanol, el carbamato mixto de alquilo y *tert*-butilo **34** generado a partir del sustrato remanente y el amidocarbamato **33** (ver figura 3.1)



Figura 3.1

Estos crudos son analizados mediante HPLC en las condiciones que a continuación se detallan.

Resolución de (±)-32b: Chiralpak IA, hexano:etanol 96:4 (7 min) y después 85:15 30 °C 0.8 ml/min. (±)-Acetato de 1-feniletilo: t_R = 4.9 (*R*) y 5.2 (*S*) min, R_S = 1.4. (±)-1-Feniletanol: t_R =9.2 (*R*) y 9.7 (*S*) min; R_S = 1.5. (±)-dicarmato: t_R = 13.6 (1*S*,2*R*) y 18.8 (1*R*,2*S*) min; R_S = 11.3. Amidocarbamato: t_R = 16.4 (1*S*,2*R*) y 17.0 (1*R*,2*S*) min; R_S = 1.5.

Resolución de (±)-32c: Chiralpak IA, hexano:etanol 94:6, 20 °C 0.8 ml/min. (±)-Acetato de 1-feniletilo: $t_{\rm R}$ = 5.0 (*R*) y 5.3 (*S*) min, $R_{\rm S}$ = 1.4. (±)-1-Feniletanol: $t_{\rm R}$ =8.0 (*R*) y 8.4 (*S*) min. (±)-dicarmato: $t_{\rm R}$ = 11.2 (1*S*,2*R*) y 14.1 (1*R*,2*S*) min; $R_{\rm S}$ = 4.9. Amidocarbamato: $t_{\rm R}$ = 20.0 (1*S*,2*R*) y 22.6 (1*R*,2*S*) min; $R_{\rm S}$ = 1.8.

Resolución de (±)-32d: Chiralpak IA, hexano:etanol 96:4, 20 °C 0.8 ml/min. (±)-Acetato de 1-feniletilo: $t_{\rm R}$ = 5.2 (*R*) y 5.5 (*S*) min, $R_{\rm S}$ = 1.4. (±)-1-Feniletanol: $t_{\rm R}$ =9.7 (*R*) y 10.3 (*S*) min. (±)-dicarmato: $t_{\rm R}$ = 14.3 (1*S*,2*R*) y 16.5 (1*R*,2*S*) min; $R_{\rm S}$ = 3.4. Amidocarbamato: $t_{\rm R}$ = 32.3 (1*S*,2*R*) y 36.3 (1*R*,2*S*) min; $R_{\rm S}$ = 1.7.

3.4.4 Caracterización de los compuestos

(±)-trans-N-[2-(Hidroxi)ciclopentil]carbamato de alilo (±)-29c



Fórmula empírica: $C_9H_{15}NO_3$ Masa Molecular = 185.22 g/mol Rendimiento = 97% Aspecto: Aceite incoloro Rf (H:AcOEt 5:1) = 0.16

$RMN^{-1}H$	
(300 MHz, CDCl3), 8	δ (ppm):

1.38 (m, 1H), 1.54-1.82 (m, 3H), 1.90-2.16 (m, 2H), 3.58-3.80 [m + sa, 2H, H-1 + OH (3.75)], 4.00 (c, 1H, ${}^{3}J$ = 6.3 Hz, H-2), 4.55 (d, 2H, ${}^{3}J$ = 5.5 Hz, CH₂-O), 4.93 (sa, 1H, NH), 5.21 (dd, 1H, ${}^{3}J_{cis}$ = 10.4 Hz, $|{}^{2}J|$ = 1.0 Hz, =CHH), 5.30 (dd, 1H, ${}^{3}J_{trans}$ = 17.2 Hz, $|{}^{2}J|$ = 1.0 Hz, =CHH), 5.90 (m, 1H, HC=).

DMN 13C	20.4 (CH ₂), 29.7 (CH ₂), 31.6 (CH ₂), 59.9 (CH),
KIMIN-10C	65.4 (CH ₂), 78.2 (CH), 117.4 (CH ₂), 132.4 (CH),
(100 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	156.9 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): m/z (%): 186 (100) [M + H]⁺.

Análisis elemental calculado para $C_9H_{15}NO_3$: C, 58.36; H, 8.16; N, 7.56; encontrado: C, 58.15; H, 8.34; N, 7.49.

(±)-trans-N-[2-(Hidroxi)ciclopentil]carbamato de etilo (±)-29d



Fórmula empírica: $C_8H_{15}NO_3$ Masa Molecular = 173.21 g/mol Rendimiento = 92% Aspecto: Aceite incoloro Rf (AcOEt) = 0.53

RMN-1H (300 MHz, CDCl3), δ (ppm): 1.23 (t, 3H, ${}^{3}J$ = 7.1 Hz, CH₃), 1.28-1.45 (m, 1H), 1.57-1.83 (m, 3H), 1.89-2.17 (m, 2H), 3.66 (m, 1H, H-2), 3.88 (sa, 1H, OH), 3.98 (c, 1H, ${}^{3}J$ = 6.3 Hz, H-1), 4.10 (c, 2H, ${}^{3}J$ = 7.1 Hz, CH₂-O), 4.87 (sa, 1H, NH).

RMN-13 C	14.3 (CH ₃), 20.5 (CH ₂), 29.9 (CH ₂), 31.8 (CH ₂),
(100 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	60.0 (CH), 60.8 (CH ₂), 78.6 (CH), 157.4 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 174 (100) [M + H]⁺, 258 (48) [2M – NHCOOEt]⁺.

Análisis elemental calculado para $C_8H_{15}NO_3$: C, 55.47; H, 8.73; N, 8.09; encontrado: C, 55.21; H, 8.45; N, 8.38.

(±)-cis-N-[2-(Azido)ciclopentil]carbamato de bencilo (±)-31b



Fórmula empírica: $C_{13}H_{16}N_4O_2$ Masa Molecular = 260.29 g/mol Rendimiento = 69% Aspecto: Aceite incoloro Rf (AcOEt) = 0.61

RMN-1H1.45 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.72-2.06 (m, 4H),
4.03 (m, 2H, H-1 y H-2), 5.03 (sa, 1H, NH), 5.11
(sistema AB, 2H, $|^2J| = 12.3$ Hz, CH2-O), 7.36 (m,
5H).

PMN 13C	19.7 (CH ₂), 28.6 (CH ₂), 28.8 (CH ₂), 54.9 (CH),
KinivC	64.0 (CH), 66.6 (CH ₂), 127.89 (CH), 127.92 (CH),
(75.5 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	128.3 (CH), 136.2 (C), 155.7 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 283 (92) [M + Na]⁺, 233 (45) 102 (100).

Análisis elemental calculado para $C_{13}H_{16}N_4O_2$: C, 59.99; H, 6.20; N, 21.52; encontrado: C, 60.27; H, 6.03; N, 21.80.

(±)-cis-N-[2-(Azido)ciclopentil]carbamato de alilo (±)-31c



Fórmula empírica: $C_9H_{14}N_4O_2$ Masa Molecular = 210.23 g/mol Rendimiento = 67% Aspecto: Aceite incoloro Rf (H:AcOEt) = 0.66

RMN-1H (400 MHz, CDCl3), δ (ppm): 1.45 (m, 1H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.72-2.11 (m, 4H), 4.01 (sa, 2H, H-1 y H-2), 4.56 (d, 2H, ${}^{3}J = 5.4$ Hz, CH₂-O), 5.00 (sa, 1H, NH), 5.20 (dd, 1H, ${}^{3}J_{cis} = 10.4$ Hz, $|{}^{2}J| = 1.4$ Hz, =CHH), 5.30 (dd, 1H, ${}^{3}J_{trans} = 17.2$ Hz, $|{}^{2}J| = 1.4$ Hz, =CHH), 5.91 (m, 1H, HC=).

 $\begin{array}{rl} RMN^{-13}C & 19.7 \ ({\rm CH}_2), \ 28.5 \ ({\rm CH}_2), \ 28.8 \ ({\rm CH}_2), \ 54.9 \ ({\rm CH}), \\ 64.0 \ ({\rm CH}_2), \ 65.4 \ ({\rm CH}), \ 117.4 \ ({\rm CH}_2), \ 132.6 \ ({\rm CH}), \\ 155.6 \ ({\rm C=O}). \end{array}$

$$\begin{split} &\textit{MS} \ (\text{ESI}^{+}, \ \text{m/z}): \ 211 \ (60) \ [\text{M} + \text{H}]^{+}, \ 421 \ (35) \ [2\text{M} + \text{H}]^{+} \ 183 \ (100). \\ &\textit{Análisis elemental} \ \text{calculado} \ \text{para} \ \text{C}_{9}\text{H}_{14}\text{N}_{4}\text{O}_{2}: \ \text{C}, \ 51.42; \ \text{H}, \ 6.71; \ \text{N}, \ 26.65; \\ &\textit{encontrado}: \ \text{C}, \ 51.26; \ \text{H}, \ 6.97; \ \text{N}, \ 26.43. \end{split}$$

(±)-cis-N-[2-(Azido)ciclopentil]carbamato de etilo (±)-31d



Fórmula empírica: $C_8H_{14}N_4O_2$ Masa Molecular = 198.22 g/mol Rendimiento = 68% Aspecto: Aceite incoloro Rf (H:AcOEt) = 0.56

 $\begin{array}{rl} 1.21 \ (t, \ 3H, \ {}^{3}J = 7.1 \ Hz), \ 1.36-1.48 \ (m, \ 1H), \ 1.52-1.64 \ (m, \ 1H), \ 1.72-1.96 \ (m, \ 4H), \ 3.98 \ (m, \ 2H, \ H-1) \ y \ H-2), \ 4.08 \ (q, \ 2H, \ {}^{3}J = 7.1 \ Hz), \ 4.99 \ (sa, \ 1H, \ NH). \end{array}$

 $RMN^{-13}C$ 14.4 (CH3), 19.8 (CH2), 28.7 (CH2), 28.9 (CH2),(100 MHz, CDCl3), δ (ppm):54.9 (CH), 60.8 (CH2), 64.1 (CH), 156.0 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 199 (58) [M + H]⁺,171 (100).

Análisis elemental calculado para C₈H₁₄N₄O₂: C, 48.47; H, 7.12; N, 28.26; encontrado: C, 48.25; H, 7.00; N, 28.39.

(1R,2S)-cis-N-[2-(Amino)ciclopentil]carbamato de tert-butilo (1R,2S)-32a



Fórmula empírica: $C_{10}H_{20}N_2O_2$ Masa Molecular = 200.28 g/mol Rendimiento = 41% resolución enzimática Aspecto: Aceite incoloro $[\alpha]_D^{20} = +7.8 (c = 1, CHCl_3, ee = 97\%)$ Rf (H:AcOEt) = 0.66

RMN-1H (400 MHz, CDCl3), δ (ppm): 1.30-1.55 (m + s, 12H, el singulete a 1.39 se corresponde con el ^tBu), 1.69 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 2.23 (sa, 2H, NH₂), 3.29 (c, 1H, ³J = 5.7 Hz, H-2), 3.76 (ma, 1H, H-1), 5.14 (sa, 1H, NH).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl3), δ (ppm): 20.2 (CH₂), 28.2 (3×CH₃), 29.7 (CH₂), 32.4 (CH₂), 53.0 (CH), 54.6 (CH), 78.9 (C), 155.8 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 201 (100) $[M + H]^+$ *Análisis elemental* calculado para C₁₀H₂₀N₂O₂: C, 59.97; H, 10.07; N, 13.99; encontrado: C, 60.23; H, 10.33; N, 13.81.

(±)-cis-N-[2-(Amino)ciclopentil]carbamato de bencilo (±)-32b



Fórmula empírica: C₁₃H₁₈N₂O₂ Masa Molecular = 234.29 g/mol Rendimiento = 89% Punto fusión: 61.6-63.0 °C Aspecto: Sólido blanco Rf (AcOEt:MeOH 20:1) = 0.08

RMN - ^{1}H	
(300 MHz, CDCl3), δ (ppm):	

1.30-1.62 (m + s, 5H, el singulete a 1.45 se corresponde con el NH₂), 1.74 (m, 1H), 1.84-2.02 (m, 2H), 3.34 (m, 1H, H-2), 3.84 (m, 1H, H-1), 5.09 (s, 2H, CH₂-O), 5.38 (da, 1H, ${}^{3}J = 6.5$ Hz, NH), 7.20-7.40 (m, 5H).

RMN-13 C	19.6 (CH ₂), 28.8 (CH ₂), 31.8 (CH ₂), 52.5 (CH),
(75.5 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	54.6 (CH), 65.6 (CH ₂), 127.2 (CH), 127.3 (CH),
	127.7 (CH), 136.0 (C), 155.7 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 235 (100) $[M + H]^+$, 257 (40) $[M + Na]^+$, 469 (60) $[2M + H]^+$. *Análisis elemental* calculado para C₁₃H₁₈N₂O₂: C, 66.64; H, 7.74; N, 11.96; encontrado: C, 66.39; H, 7.98; N, 12.15.

(±)-cis-N-[2-(Amino)ciclopentil]carbamato de alilo (±)-32c



Fórmula empírica: C₉H₁₆N₂O₂ Masa Molecular = 184.24 g/mol Rendimiento = 84% Aspecto: Aceite incoloro Rf (AcOEt:MeOH 4:1) = 0.12

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.39 (m, 1H), 1.45-1.59 (m, 4H, NH₂ + 2H), 1.64-1.78 (m, 1H), 1.84-1.98 (m, 2H), 3.35 (c, 1H, ³J = 5.6 Hz, H-2), 3.81 (ma, 1H, H-1), 4.55 (sa, 2H, CH₂-O), 5.19 (d, 1H, ³J_{cis} = 10.3 Hz, =CHH), 5.29 (dd, 1H, ³J_{trans} = 17.2 Hz, $|^{2}J|$ = 1.3 Hz, =CHH), 5.35 (sa, 1H, NH), 5.91 (ddt, 1H, ³J_{trans} = 17.2 Hz, ³J_{cis} = 10.3 Hz, ³J = 5.6 Hz, HC=).

RMN-13 C	19.6 (CH ₂), 28.8 (CH ₂), 31.7 (CH ₂), 52.4 (CH),
	54.4 (CH), 64.4 (CH ₂), 116.4 (CH ₂), 132.3 (CH),
(100 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	155.5 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 185 (100) [M + H]⁺.

Análisis elemental calculado para C₉H₁₆N₂O₂: C, 58.67; H, 8.75; N, 15.21; encontrado: C, 58.39; H, 8.97; N, 15.45.

(±)-cis-N-[2-(Amino)ciclopentil]carbamato de etilo (±)-32d



Fórmula empírica: C₈H₁₆N₂O₂ Masa Molecular = 184.24 g/mol Rendimiento = 79% Aspecto: Aceite incoloro *Rf (AcOEt:MeOH 4:1)* = 0.08

1.22 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz), 1.37 (m, 1H), 1.56 (m,

RMN - ^{1}H	2H), 1.62-1.80 (sa + m, 3H, el singulete a 1.66 se corresponde con NH ₂) 1.94 (m. 2H) 3.33 (c.
(400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	1H, ${}^{3}J = 5.6$ Hz, H-2), 3.81 (ma, 1H, H-1), 4.08 (c, 2H, ${}^{3}J = 7.1$ Hz), 5.25 (da, 1H, NH, ${}^{3}J = 6.1$ Hz).

RMN-13 C	14.2 (CH ₃), 20.0 (CH ₂), 29.4 (CH ₂), 32.4 (CH ₂),
(100 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	52.8 (CH), 54.8 (CH), 60.1 (CH ₂), 156.2 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 173 (100) [M + H]⁺.

Análisis elemental calculado para C₈H₁₆N₂O₂: C, 55.79; H, 9.36; N, 16.27;

encontrado: C, 55.68; H, 9.59; N, 16.08.



Fórmula empírica: $C_{12}H_{22}N_2O_3$ Masa Molecular = 242.31 g/mol Rendimiento = 45% Punto fusión: 118.9-120.2 °C Aspecto: Sólido blanco $[\alpha]_D^{20} = +11.4$ (c = 1, CHCl₃, ee = 98%) Rf (AcOEt) = 0.23

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.40-1.85 (m + s, 13H, el singulete a 1.44 se corresponde con el ^tBu), 1.90-2.20 (m + s, 5H, el singulete a 1.96 se corresponde con el CH₃), 3.94 (qn, 1H, ³J = 6.2 Hz, H-1), 4.13 (ma, 1H, H-2), 4.76 (sa, 1H, NH), 6.11 (sa, 1H, NH).

RMN- ¹³ C	20.0 (CH ₂), 23.1 (CH ₃), 28.2 (3×CH ₃),	29.4
	(CH_2) , 29.8 (CH_2) , 52.9 (CH) , 53.4 (CH) ,	79.2
(100 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	(C), 156.2 (C=O) 170.4 (C=O, Ac).	

MS (ESI⁺, m/z): 243 (45) $[M + H]^+$, 485 (100) $[2M + Na]^+$. *HRMS* (EI) calculado para C₁₀H₁₇NO₂ $[M - (CH_2=C=O) - (NH_3)]^{\bullet+}$: 183.1259; encontrado: 183.1255.

(15,2R)-cis-N-[2-(Acetilamino)ciclopentil]carbamato de bencilo (15,2R)-33b



Fórmula empírica: $C_{15}H_{20}N_2O_3$ Masa Molecular = 276.33 g/mol Rendimiento = 94% Punto fusión: 143.3-144.7 °C Aspecto: Sólido blanco $[\alpha]_D^{20} = +61.2 (c = 1, CHCl_3, ee = 96\%)$ Rf (AcOEt) = 0.21

	1.42-1.75 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 2.07 (m, 2H),
RMN - ^{1}H	4.02 (q, 1H, ${}^{3}J$ = 5.8 Hz), 4.18 (q, 1H,
(300 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	³ J = 5.8 Hz), 5.02 (sa, 1H, NH), 5.10 (s, 2H, CH ₂ - O), 5.98 (sa, 1H, NH), 7.35 (m, 5H, Ph).

RMN-13 C	20.1 (CH ₂), 23.1 (CH ₃), 29.4 (CH ₂), 29.9 (CH ₂), 53.0 (CH), 54.1 (CH), 66.7 (CH ₂), 128.0 (CH),
(75.5 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	128.4 (CH), 136.3 (C), 156.6 (C=O), 170.6 (C=O, Ac).

MS (ESI⁺, m/z): 277 (100) [M + H]⁺, 553 (38) [2M + H]⁺.

HRMS (EI) calculado para $C_{15}H_{20}N_2O_3$ (M^{•+}): 276.1474; encontrado: 276.1479.



Fórmula empírica: $C_{11}H_{18}N_2O_3$ Masa Molecular = 226.27 g/mol Rendimiento = 82% Punto fusión: 107.2-108.5 °C Aspecto: Sólido blanco $[\alpha]_D^{20} = +20.4$ (c = 1, CHCl₃, ee = 97%) Rf (AcOEt) = 0.20

RMN-1H (300 MHz, CDCl3), δ (ppm): 1.42-1.78 (m, 4H), 1.90-2.20 (m + s, 5H, el singulete a 2.00 se corresponde con el CH₃), 4.01 (sa, 1H, H-1), 4.19 (ma, 1H,H-2), 4.56 (d, 2H, ${}^{3}J$ = 5.5 Hz), 5.02 (sa, 1H, NH), 5.22 (dd, 1H, ${}^{3}J_{cis}$ = 10.4 Hz, $|{}^{2}J|$ = 1.4 Hz, =CHH),5.32 (dd, 1H, ${}^{3}J_{trans}$ = 17.2 Hz, $|{}^{2}J|$ = 1.4 Hz, =CHH), 5.92 (m, 1H, =CH), 6.13 (sa, 1H, NH).

	20.1 (CH ₂), 23.1 (CH ₃), 29.4 (CH ₂), 30.0 (CH ₂),
RMN-13 C	53.0 (CH), 54.0 (CH), 65.6 (CH ₂), 117.7 (CH ₂),
(75.5 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	132.7 (CH), 156.5 (C=O), 170.7 (C=O, Ac).

MS (ESI⁺, m/z): 249 (80) [M +Na]⁺, 475 (100) [2M + Na]⁺.

HRMS (EI) calculado para $C_9H_{13}NO_2$ [M - (CH₂=C=O) - (NH₃)]^{•+}: 167.0946; encontrado: 167.0949.

(15,2R)-cis-N-[2-(Acetilamino)ciclopentil]carbamato de etilo (15,2R)-33d



Fórmula empírica: $C_{10}H_{18}N_2O_3$ Masa Molecular = 214.26 g/mol Rendimiento = 72% Punto fusión: 125.6-127.3 °C Aspecto: Sólido blanco $[\alpha]_D^{20}$ = +19.9 (c = 1, CHCl₃, ee = 96%) Rf (AcOEt) = 0.12

RMN-1H (300 MHz, CDCl3), δ (ppm): 1.24 (t, 3H, ${}^{3}J$ = 7.1 Hz), 1.42-1.80 (m, 3H), 1.90-2.18 (m + s, 5H, el singulete a 1.97 se corresponde con el CH₃), 3.99 (q, 1H, ${}^{3}J$ = 6.1 Hz), 4.10-4.30 (c + m, 3H el cuatriplete a 4.11 se corresponde con el CH₂-O, ${}^{3}J$ = 7.2 Hz), 5.03 (sa, 1H, NH), 6.10 (sa, 1H, NH).

RMN-13 C	14.5 (CH ₃), 20.0 (CH ₂) 23.1 (CH ₃), 29.5 (CH ₂)
	30.0 (CH ₂), 52.8 (CH), 53.8 (CH), 60.7 (CH ₂)
(75.5 MHz, CDCl3), δ (ppm):	156.9 (C=O), 170.7 (C=O, Ac).

MS (ESI⁺, m/z): 237 (100) [M + Na]⁺.

HRMS (EI) calculado para $C_8H_{13}NO_2$ [M - (CH₂=C=O) - (NH₃)]^{•+}: 155.0946; encontrado: 155.0951.

Capítulo 4

Síntesis de derivados del ciclohex-4-eno 1,2-difuncionalizados ópticamente activos: Síntesis de un precursor del oseltamivir.

4.1 ANTECEDENTES

4.1.1 Importancia del oseltamivir

La influenza es una infección vírica del sistema respiratorio¹⁶⁰ que es responsable de un elevado número de muertes y hospitalizaciones; de hecho, entre un 10-20% de la población se ve afectada cada año por esta enfermedad. La primera medida de prevención es la vacunación, el gran inconveniente es que la vacuna solamente es efectiva cuando se administra por lo menos cuatro semanas antes de entrar en contacto con el virus. Además, el virus es capaz de mutar, por lo que es necesario modificar la vacuna anualmente. Como alternativa a la

¹⁶⁰ K. G. Nicholson, R. R. Webster, A. J. Hay, Human influenza, eds. Textbook of Influenza. Oxford, UK: Blackwell Science, **1998**, 219.

vacunación,¹⁶¹ se utilizan también antibióticos e inhibidores de las proteínas M2 (hemaglutinina y sialidasa). La hemaglutinina es una glucoproteína encargada de unir el virus a la célula, y la sialidasa¹⁶² es un enzima que se encarga de romper la unión entre la hemaglutinina y el ácido siálico. El desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos para esta enfermedad ha sido recogido en gran número de revisiones bibliográficas.¹⁶³ Inicialmente, se emplearon los hidrocloruros de amantadina o de rimantadina (figura 4.1), pero estos fármacos presentaron un gran número de efectos secundarios,¹⁶⁴ por lo que después se comenzaron a utilizar el zanamivir y el oseltamivir (figura 4.1).



¹⁶¹ Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of influenza. MMWR Morbid. Mortal Wkly. Rep., 2010, 59, (RR-8)

¹⁶⁴ F. G. Hayden, A. Minocha, D. A. Spyder, Antimicrob. Agents Chemother., **1985**, 28, 216.

¹⁶² (a) N. A. Meanwell, M. Krystal, *Drug Discov. Today*, **1996**, *1*, 316. (b) N. A. Meanwell, M. Krystal, *Drug Discov. Today*, **1996**, *1*, 388. (c) A. C. Schmidt, *Drugs*, **2004**, *64*, 2031.

¹⁶³ (a) R. Bethell, P. Smith, *Drugs Fut.*, **1998**, *23*, 1099. (b) A. F. Abdel-Magid, C. A. Maryanoff, S. J. Mehrman, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.*, **2001**, *4*, 776. (c) G. T. Wang, *Expert Opin. Ther. Patents*, **2002**, *12*, 845. (d) M. Hochgürtel, H. Kroth, D. Piecha, M. W. Hofmann, C. Nicolau, S. Krause, O. Schaaf, G. Sonnenmoser, A. V. Eliseev, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2002**, *99*, 3382. (e) P. Chand, *Expert Opin. Ther. Patents*, **2005**, *15*, 1009. (f) D. S. Johnson, J. J. Li, In *The Art of Drug Synthesis*; D. S. Johnson, J. J. Li, Eds.; John Wiley & Sons: New York, 2007.

La eficacia de ambos compuestos es muy similar, la mayor diferencia entre ellos consiste en que el zanamivir (Relenza[®]) se administra por vía respiratoria, mientras que el oseltamivir (Tamiflú[®]) se administra por vía oral. Debido a esto, el oseltamivir es el fármaco que se utiliza con más frecuencia. En este capítulo se describe una ruta quimioenzimática para la preparación, entre otros productos, de la *trans*-ciclohex-4-eno-1,2-diamina que es uno de los precursores del oseltamivir. Por esta razón, en esta sección se recoge una selección de las síntesis descritas de este fármaco.

4.1.2 Sintesis del oseltamivir

4.1.2.1 A partir de los ácidos quínico y siquímico.

El oseltamivir fue descubierto por la farmacéutica Gilead Sciences y patentado en 1995.¹⁶⁵ Esta compañía junto a la F. Hoffmann-La Roche llevaron a cabo el desarrollo del fármaco, para ponerlo a la venta en 1999, como la sal del ácido fosfórico.¹⁶⁶ La primera síntesis del oseltamivir parte del ácido siquímico y, mediante la estratégia sintética que se muestra en el esquema 4.1, se consigue llegar al oseltamivir con un rendimiento total del 15%.

¹⁶⁵ C. U. Kim, W. Lew, M. A. Williams, H. Liu, L. Zhang, S. Swaminathan, N. Bischofberger, M. S. Chen, D.B. Mendel, C. Y. Tai, W. G. Laver, R. C. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 681.

¹⁶⁶ M. Federspiel, R. Fischer, M. Hennig, H. J. Mair, T. Oberhauser, G. Rimmler, T. Albiez, J. Bruhin, H. Estermann, C. Gandert, V. Göckel, S. Götzö, U. Hoffmann, G. Huber, G. Janatsch, S. Lauper, O. Röckel-Stäbler, R. Trussardi, A. G. Zwahlen, *Org. Process Res. Dev.*, **1999**, *3*, 266.



(a) J. Cleophax, J. Leboul, D. Mercier, A. Gaudemer, S. D. Gero, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, *11*, 2992. (b) MeOCH₂Cl, DIPEA, CH₂Cl₂, relujo, 3.5 h, 97%, (c) NaN₃, NH₄Cl, MeOH/H₂O, reflujo, 15 h, 86%, (d) Me SO₂Cl, 0 °C a r.t. 15 min, 99% (e) 1^o Ph₃P, THF, 0 °C a r.t. 3 h, 2^o TEA, H₂O, r.t. 12h, 78%, (f) NaN₃, NH₄Cl, DMF, 65 °C, 21 h, 77%, (g) HCl, MeOH, rt, 4 h, 99%, (h) TrCl, TEA, CH₂Cl₂, 0 °C a r.t. 3 h (i) MeSO₂Cl, TEA, CH₂Cl₂, 0 °C a r.t. 22 h, 86%, (j) BF₃•OEt₂, 3-pentanol, 75 °C, 2h, (k) Ac₂O, DMAP, piridina, r.t., 18 h, 69%, (l) Ph₃P, THF/H₂O, 50 °C 10 h, 90%, (m) 1^o NOM, THF, r.t. 40 min, 2^o Dowex 50WX8, 75%

Esquema 4.1

El ácido siquímico, del que se parte en la síntesis anterior, es muy caro y no es fácil de obtener en grandes cantidades. Esto supone un gran inconveniente a la hora de escalar la síntesis, por lo que en la misma publicación se describe la síntesis del epóxido **p** (esquema 4.2), un intermedio similar al obtenido en el esquema 4.1, partiendo de un reactivo mucho más accesible, el ácido (-)-quínico. A partir de este reactivo, la compañía Gilead publicó¹⁶⁷ la primera síntesis escalable del oseltamivir (esquema 4.2), que se ha conseguido llevar a cabo en cantidades de kilogramos con un rendimiento total del 4.4%. Posteriormente,

¹⁶⁷ J. C. Rohloff, K. M. Kent, M. J. Postich, M. W. Becker, H. H. Chapman, D. E. Kelly, W. Lew, M. S. Louie, L. R. McGee, E. J. Prisbe, L. M. Schultze, R. H. Yu, L. Zhang, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4545.



F. Hoffmann-La Roche optimizaron las síntesis de Gilead, para llevarlas a cabo a nivel industrial.¹⁶⁸



⁽a) 2,2-dimetoxipropano, *p*-TsOH, acetona, reflujo, 2 h, (b) NaEtO, EtOH r.t., 2 h, (c) MsCl, TEA, CH_2Cl_2 , 0 °C, 1.5 h, 69%, (d) SO_2Cl_2 , piridina, $CH_2 Cl_2$, -20 °C, (e) pirrolidina, $(Ph_3P)_4Pd$, EtOAc, 35 °C, 3.5 h, (f) 3-pentanona, $HClO_4$, 40 °C, 25 mmHg, 95%, (g)TMSOTf, $BF_3 \bullet Me_2S$, CH_2Cl_2 , -10 °C, 45 min, 75%, (h) $KHCO_3$, $EtOH/H_2=$, 55 °C, 1 h, 96%, (i) NaN_3 , NH_4Cl , $EtOH/H_2O$, 70 °C, 12-18 h 85%, (j) Me_3P , MeCN, < 38 °C, 2 h, 97%, (k) $NaN_3 NH_4Cl$, $EtOH/H_2O$, 70 °C, 12-18 h, (l) Ac_2O , $NaHCO_3$, $hexano/CH_2Cl_2$, 1 h, 44%, (m) H_2 (1 atm) Ra-Ni, EtOH, 10-16 h, (n) H_3PO_4 , EtOH, 60 °C, 24 h, 71%.

Esquema 4.2

Posteriormente, científicos de F. Hoffman- La Roche lograron una síntesis alternativa del oseltamivir libre de reacciones con azidas.¹⁶⁹ En esta estrategia también se utiliza el epóxido **p** como intermedio pero la diferencia más notable radica en la utilización de alilamina en lugar de azida de sodio para introducir el grupo amino. De esta manera, se evitan los riesgos de explosión y disminuye la tendencia de los intermedios del ciclohexeno a aromatizarse. Siguiendo la estrategia del esquema 4.3 se consigue preparar oseltamivir con un rendimiento del 35-38% a partir de **p**,¹⁶⁹ más alto que el obtenido utilizando la azida [27-29% a

¹⁶⁸ M. Federspiel, R. Fischer, M. Hennig, H. J. Mair, T. Oberhauser, G. Rimmler, T. Albiez, J. Bruhin, H. Estermann, C. Gandert, V. Göckel, S. Götzö, U. Hoffmann, G. Huber, G. Janatsch, S. Lauper, O. Röckel-Stäbler, R. Trussardi, A. G. Zwahlen, *Org. Process Res. Dev.*, **1999**, *3*, 266.

¹⁶⁹ M. Karpf, R. Trussardi, J. Org. Chem., **2001**, 66, 2044.

partir de **p** (esquema 4.2)].¹⁷⁰ En 2004 la corporación Roche Colorado publicó otra síntesis libre de azidas¹⁷¹ en la que la apertura del epóxido **p** se realiza con *tert*-butilamina. Esta síntesis resulta mucho más conveniente que las anteriores, ya que se consigue aumentar el rendimiento hasta el 61%.



Esquema 4.3

4.1.2.2 Sintesis mediante reacciones de "Diels-Alder"

La compañia F. Hoffmann-La Roche ha llevado a cabo la síntesis del oseltamivir partiendo de furano y acrilato de etilo (esquema 4.4).¹⁷² El prodcuto bicíclico racémico que se obtiene en esta reacción de Diels-Alder se resuelve mediante hidrólisis de su función éster catalizada por la lipasa CAL-B. El sustrato **q** que queda sin reaccionar tiene la configuración adecuada para que, después de aplicar la estrategia indicada en el esquema 4.4, pueda ser convertido en oseltamivir.

¹⁷⁰ J.C. Rohloff, K. M. Kent, M. J. Postich, M. W. Becker, H. H. Chapman, D. E. Kelly, W. Lew, M. S. Louie, L. R. McGee, E. J. Prisbe, L. M. Schultze, R. H. Yu, L. J. Zhang, *Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4545.

 ¹⁷¹ P. J. Harrington, J. D. Brown, T. Foderano, R. C. Hughes, *Org. Process Res. Dev.*, 2004, *8*, 86.
¹⁷² S. Abrecht, P. Harrington, H. Iding, M. Karpf, R. Trussardi, B. Wirz, U. Zutter, *Chimia*, 2004, *58*,

^{621.}



(a) ZnCl₂, 50 °C, 72 h, 77%, (b) CAL-B, metilciclohexano, tampon acuoso pH 8, (c) DPPA, PhMe, 70 °C, 18 h, (d) NaOEt, EtOH, r.t., 1 h, 53%, (e) NaHMDS, THF, -60 °C, 15 h, 94% (f) MsCl, TEA, CH₂Cl₂, r.t., (g) 3-pentanol, BF₃•OEt₂, CH₂Cl₂, 62%, (h) 20% H₂SO₄, EtOH, 70 °C, 22 h, (i) HCl, EtOH, 68%, (j) M. Karpf, R. Trussardi, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2044.

Esquema 4.4

En 2006 Corey y colaboradores publicaron la síntesis del oseltamivir,¹⁷³ en la que se comienza por una reacción de Diels-Alder asimétrica entre el 2,3 butadieno y el acrilato de 2,2,2-trifluoroetilo. Esta síntesis presenta como ventaja que está libre de azidas y además tiene un rendimiento total del 28%.

Fukuyama también llevó a cabo una síntesis de oseltamivir empleando una reacción de Diels-Alder asimétrica, a partir de la piridina, pero el rendimiento total de esta síntesis es sólo del 5.6%.¹⁷⁴ Recientemente, Shibasaki y colaboradores también han preparado oseltamivir mediante reacciones de Diels-Alder a partir del 1-(trimetilsilioxi)-1,3-butadieno y el fumarato de dimetilo, en el que lleva a cabo la reacción de Diels-Alder de manera asimétrica,^{175a} o el cloruro de fumarilo

¹⁷³ Y. Y. Yeung, S. Hong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6310.

¹⁷⁴ (a) N. Satoh, T. Akiba, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5734. (b) N. Satoh, T. Akiba, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3239.

 ¹⁷⁵ (a) K. Yamatsugu, L. Yin, S. Kamijo, Y. Kimura, M. Kanai, M. Shibasaki, Angew. Chem. Int. Ed., 2009, 48, 1070. (b) K. Yamatsugu, S. Kamijo, Y. Suto, M. Kanai, M. Shibasaki, Tetrahedron Lett., 2007, 48, 1403.

²⁵⁵

en el que la reacción de Diels-Alder se hace de manera convencional empleando HPLC quiral para separar los enantiómeros.^{175b}

4.1.2.3 Otras síntesis de oseltamivir

Algunas de estas estrategias parten de aminoácidos como la L-serina¹⁷⁶ y la L-metionina,¹⁷⁷ de azúcares como la D-xilosa,¹⁷⁸ o de algún derivado como el D-manitol.¹⁷⁹ El (1*S*,2*S*)-3-bromociclohexa-3,5-dieno-1,2-diol también se ha utilizado como material de partida.¹⁸⁰



(a) 1^{9})Y(O⁷Pr)₃ (1 mol%), ligando quiral (2 mol%), TMSN₃ (1.5 eq), 2,6-dimetilfenol, CH₃CH₂CN, r.t., 12 h, 94% (89% *ee*), 2⁹) recristalización en IPA, 72% (99% *ee*), (b) Boc₂O, DMAP, MeCN, r.t., 3 h, (c) 4M NaOH, r.t., 1 h, 98%, (d) 1⁹) Ph₃P, THF, 60 °C, 10 h, 2⁹) H₂O, 40 °C, 10 h.

Esquema 4.5

Shibasaki y colaboradores plantearon varias rutas sintéticas¹⁸¹ muy similares. En dos de ellas se utiliza como sustrato de partida la aziridina **r**, que se

¹⁷⁶ X. Cong, Z. J. Yao, J. Org. Chem., **2006**, 71, 5365.

¹⁷⁷ T. Oshitari, T. Mandai, *Synlett*, **2009**, 787.

¹⁷⁸ J. J. Shie, J. M. Fang, S. Y. Wang, K. C. Tsai, Y. S. E. Cheng, A. S. Yang, S. C. Hsiao, C. Y. Su, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 11892.

¹⁷⁹ T. Mandai, T. Oshitari, *Synlett*, **2009**, 783.

¹⁸⁰ J. J. Shie, J. M. Fang, C. H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 5788.

 ¹⁸¹ (a) Y. Fukuta, T. Mita, N. Fukuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128, 6312. (b)
T. Mita, N. Fukuda, F. X. Roca, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.*, 2007, *9*, 259.

²⁵⁶

Antecedentes

transforma mediante una apertura asimétrica con trimetisililazida en el aminocarbamato **t** ópticamente activo (esquema 4.5).

Una vez sintetizado el compuesto **t**, comienza la divergencia entre ambas rutas sintéticas. En una de ellas, el aminocarbamato **t** se convierte en el dicarbamato de di-*tert*-butilo (esquemas 4.6) y en la otra, en el amidocarbamato (esquema 4.7). A pesar de incluir reacciones distintas, en ambas se consigue sintetizar el oseltamivir con rendimientos similares después de 17 y 20 pasos de reacción, respectivamente.



(a) Boc₂O, TEA, CH₂Cl₂, r.t., 2 h, 90%, (b) SeO₂, Dess-Martin, 80 °C, 12 h, (c) 1º) Dess-Martin, CH₂Cl₂, 4 °C, 2º) recristalización IPA/hexano, 62%, (>99% *ee*), (d) Ni(COD)₂ (10 mol%), COD (10 mol%), TMSCN, THF, 60 °C, 65 h, (e) 1º) NBS, THF, 20 min, 2º) TEA, 4 °C, 40 min, (f) LiAlH(O^tBu)₃, THF, 4 °C, 30 min, 60%, (g) DEAD, Ph₃P, THF, 4 °C, 1 h, 87%, (h) 3-pentanol, BF₃•OEt₂, 4 °C, 1 h, 52%, (i) TFA, CH₂Cl₂, 4 °C a r.t., 3 h, (j) Boc₂O, TEA, CH₂Cl₂, 4 °C, 30 min, 63%, (k) Ac₂O, DMAP, piridina, r.t., 1 h, 84%, (l) 1º) 4.2M HCI, EtOH, 60 °C, 4h, 2º) H₂O, 4 °C, 3 h, 53%, (m) 85% H₃PO₄ (1 eq), EtOH, 50%

Esquema 4.6



(a) Ac_2O, piridina, CH_2Cl_2, r.t., 2 h, 99%, (b) 1^a) NIS, CH_2Cl_2/CHCl_3, 50 °C, 10 h, 2^a) DBU,r.t.,12 h, (c) CbzCl, NaHCO₃, CH_2Cl_2/H_{2O}, r.t., 2 h, 85%, (d) K_2CO₃, MeOH, r.t., 2 h, 99%, (e) Dess-Martin, CH_2Cl_2, r.t., 16 h, 96% (99% *ee*) (f) (EtO)_2P(O)CN, LiCN(17 mol%), THF, -20 °C, 1 h, (g) PhMe, tubo sellado, 150 °C, 3 h, (h) Boc_2O, DMAP, piridina, r.t., 10 h, 72% (i) Cs_2CO_3 (10 mol%), MeOH, r.t., 3 h, 97%, (j) Dess-Martin, CH_2Cl_2, r.t., 19 h, 94%, (k) LiAlH(O^TBU)₃, THF, -20 a 0 °C, 2 h, 91%, (l) DEAD, Ph₃P, THF, 0 °C, 3 h, 87%, (m) 3-Pentanol, BF₃•OEt₂,-20 °C, 5 h, (n) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C a r.t., 3 h, (o) Ac_2O, TEA, CH₂Cl_2, 0 °C a r.t., 16 h, 81%, (p) 1^a) HCl, EtOH, r.t., 2 4 h, 2^a) NH₃ aq., 10 h, 74%.

Esquema 4.7

En las anteriores estrategias, de nuevo, están presentes intermedios azidas. En este capítulo nos hemos planteado una síntesis alternativa del precursor **t** mediante una ruta quimioenzimática sencilla que parte del monoepóxido derivado de ciclohexa-1,4-dieno. Además, la estrategia que aquí se desarrolla ofrece la posibilidad de obtener ambos enantiómeros de la trans-ciclohex-4-eno-1,2-diamina con elevados excesos enantioméricos.

4.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.2.1 Síntesis de la trans-ciclohex-4-eno-1,2-diamina racémica

La estrategia sintética comienza con la síntesis selectiva del monóxido del 1,4-ciclohexadieno (±)-**35**. Para ello, y después de probar diversas metodologías,¹⁸² se lleva a cabo la monoepoxidación en las condiciones descritas por Albeck y colaboradores.¹⁸³ Así, el 1,4-ciclohexadieno se hace reaccionar con el ácido *m*-cloro-perbenzoico en presencia de hidrogenofosfato de dipotasio en una mezcla de CH₂Cl₂-H₂O. El compuesto (±)-**35** se consigue aislar de la fase orgánica

¹⁸³ (a) N. Perlman, A. Albeck, Synth. Commun., **2000**, 30, 4443.(b) E. L. Ruggles, R. J. Hondal, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 4281.



¹⁸² (a) D. Sareshkumar, S. Maity, S. Chandrasekaran, J. Org. Chem., **2006**, 71, 1653. (b) G. Mehta, R. S. Senaiar, M. K. Bera, Chem. Eur. J., **2003**, *9*, 2264.

con un rendimiento de 76% después de eliminar disolventes mediante destilación a presión atmosférica y purificarlo mediante destilación a presión reducida. De esta manera, se consiguen eliminar las trazas de diepóxidos (mezcla de *cis* y *trans*) que se forman y el 1,4-ciclohexadieno que no ha reaccionado. Una vez aislado el monoepóxido, se sigue la misma metodología que se empleó para la síntesis de las diaminas del capítulo 1 de esta memoria. Como se muestra en el esquema 4.11 la apertura del epóxido se lleva a cabo calentando a reflujo una disolución (±)-**35** y dialilamina en etanol. El *trans*-6-dialilaminociclohex-3-en-1-ol (±)-**36** resultante, se somete al tratamiento "one-pot" con cloruro de metanosulfonilo seguido de la adición de una disolución acuosa saturada de amoniaco al 36%. Así, se obtiene la *trans-N,N*-dialilciclohex-4-eno-1,2-diamina (±)-**37** con un rendimiento de 78%.



Esquema 4.11

4.2.2 Resolución enzimática de la diamina (±)-37

Se emplean inicialmente las condiciones más sencillas, idénticas a las empleadas en la resolución de las diaminas del capítulo 1; es decir, se utiliza CAL-B como catalizador y acetato de etilo como disolvente y dador de acilo. Los resultados se muestran en la tabla 4.1, entrada 1. Después de 5 días de reacción a 28 °C sólo se consigue una conversión del 21% y los excesos enantioméricos de
sustrato y producto son muy bajos. Con el fin de mejorar la enantioselectividad de este proceso, se aplican las condiciones que resultaron exitosas en el capítulo 3 de esta tesis; es decir, se utiliza CAL-B en combinación con acetato de (\pm) -1-feniletilo como dador de acilo y TBME como disolvente. En este caso, tras 5 días de reacción (tabla 4.1, entrada 2), los resultados son mejores en cuanto a enantioselectividad (*E* = 31); se consigue la acetamida con elevado ee (93%) pero, la conversión es aún menor que en el caso anterior. El siguiente cambio consistió en llevar a cabo la reacción en presencia de otros disolventes. Después de 7 días de reacción la conversión en THF y la enantioselectividad son inferiores a las obtenidas en TBME (tabla 4.1, entrada 3). Cuando se utiliza 1,4-dioxano solo se observan trazas de producto (tabla 4.1, entrada 4).

Según los resultados que se han obtenido con CAL-B y (±)-**37**, se deduce que, en determinadas condiciones, el enzima discrimina entre ambos enantiómeros de **37** pero la transformación en amida ocurre a una velocidad muy baja. Esto sugiere que la reacción transcurre a través de un estado de transición de muy alta energía como consecuencia, quizás, de interacciones desetabilizantes entre el sitio activo del enzima y el sustrato, como consecuencia del cambio conformacional que en el ciclo de seis miembros introduce el doble enlace C=C. Si se compararn estos resultados con los obtenidos con la diamina análoga saturada (±)-17 (Tabla 1.3), los cambios obtenidos con ambas son espectaculares. Esto es una prueba más de la especificidad de sustrato mostrada por los enzimas.

A la vista de los malos resultados obtenidos, se decidió ensayar la reacción de alcoxicarbonilación de la diamina (±)-**37** en TBME utilizando, en esta ocasión, la

lipasa A de *Candida antarctica* (CAL-A) como catalizador. Estas condiciones han sido aplicadas con éxito en la resolución de distintas indolinas y 3-aminoindolinas.¹⁸⁴ La reacción con carbonato de dialilo se mantuvo durante 3 días a 28 °C, no observándose la aparición de producto (tabla 4.1, entrada 6).

Otro enzima, la lipasa de *Burkholderia cepacea* (anteriormente denominada lipasa de *Pseudomonas cepacia*, PSL-C) es un excelente catalizador para la resolución de una gran variedad de alcoholes secundarios racémicos.¹⁸⁵ Aunque la lipasa CAL-B ha mostrado gran eficacia en la resolución de aminas y alcoholes secundarios, es un enzima con más restricciones estéricas en su sitio activo que la PSL. Estas razones nos movieron a ensayar la aminólisis con PSL-C, a sabiendas de que este enzima no ha mostrado tanta eficacia como CAL-B en este tipo de procesos. Sorprendentemente, cuando la reacción se llevó a cabo en TBME utilizando acetato de etilo como dador de acilo, la lipasa PSL-C catalizó una perfecta resolución cinética de (±)-**37**. Después de 48 h de reacción a 28 °C, se consiguió la conversión óptima del 50% y tanto el sustrato (1*S*,2*S*)-**37** como el producto (1*R*,2*R*)-**38** se aislaron de forma enantiopura (tabla 4.1, entrada 7). Para establecer comparaciones, se realizó esta misma reacción con CAL-B y, como se muestra en la tabla, no se obtuvieron buenos resultados (tabla 4.1, entrada 6).

¹⁸⁴ (a) X. G. Li, L. T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 1709. (b) V. Gotor-Fernández, P. Fernández-Torres, V. Gotor. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2558.

¹⁸⁵ R. J. Kazlauskas, U. T. Bornscheuer, *Hydrolases in Organic Chemistry*, 2^ª ed. Wiley-VHC: Weinheim, **2005**.

²⁶²

(±)- 37		enzima, AcOR/disolvente 200 r.p.m. 28 °C		(15	N ,25)- 37	+ (+		
Entrada	Enzima	dador de Acilo	Disolvente	Tiempo	ee _s (%)	ee _P (%)	c ^b (%)	Ε	
1	CAL-B	AcOEt	-	5 días	11	41	21	3	
2	CAL-B	AcOCH(Ph)CH ₃	TBME	5 días	12	93	11	31	
3	CAL-B	AcOCH(Ph)CH ₃	THF	7 días	6	83	7	11	
4	CAL-B	AcOCH(Ph)CH ₃	1,4-dioxano	7 días	-	3	-	-	
5	CAL-B	AcOEt	TBME	7 días	85	4	4	12	
6	CAL-A	Alil ₂ CO ₃	TBME	3 días	-	-	-	-	
7	PSL-C	AcOEt	TBME	2días	99	99	50	200	

Tabla 4.1. Resolución enzimática de la diamina (±)-37

a) Determinados mediante HPLC (ver parte experimental)

b) $c = ee_s / (ee_s + ee_p)$

4.2.3 Sintesis del precursor del oseltamivir

Una vez aislada la *trans-N,N*-dialilciclohex-4-eno-1,2-diamina enantiopura [(1*S*,2*S*)-**37**] se sigue la secuencia sintética que se muestra en esquema 4.12. Se lleva a cabo la *tert*-butoxicarbonilación de (1*S*,2*S*)-**37** de manera cuantitativa con pirocarbonato de di-*tert*-butilo. A continuación, se realiza la desalilación del aminocarbamato (1*S*,2*S*)-**39** en las condiciones de Tsuji-Trost. Así, el tratamiento con acetato de paladio, trifenilfosfina y el ácido *N,N*-dimetilbarbitúrico conduce al compuesto desalilado, que, sin purificación previa, se trata con pirocarbonato de di-*tert*-butilo. El derivado *N,N*'-di-Boc (1*S*,2*S*)-**40** se obtiene, después de la purificación por cromatografía en columna *flash*, con un rendimiento del 94%.

Este compuesto ha sido descrito por Shibasaki, kanai y colaboradores como un precursor del oseltamivir (ver esquema 4.6, en la sección de antecedentes).¹⁸⁶



Esquema 4.12

4.2.4 Resolución enzimática del β-aminoalcohol (±)-36

Una vez sintetizado este aminoalcohol, y debido a la importancia general de los β -aminoalcoholes ópticamente activos nos planteamos llevar a cabo la resolución enzimática de este compuesto. Para ello, se seleccionan las mismas condiciones que se utilizaron previamente en nuestro grupo de investigación para otros aminoalcoholes similares.¹⁸⁷ El disolvente y el dador de acilo son TBME y acetato de vinilo, respectivamente, y como biocatalizador se emplea la PSL-C (ver esquema 4.13). Tras 48 h de reacción a 200 rpm y 28 °C, se detiene la reacción con una conversión del 49%. La enantioselectividad del proceso es muy elevada (*E* > 200), lo que permite obtener tanto el sustrato como el producto con elevados excesos enantioméricos (95% y >99%, respectivamente).

¹⁸⁶ Y. Fukuta, T. Mita, N. Fukuda, M. Kanai, M. Shibasaki, J. Am. Chem. Soc., **2006**, 128, 6312.

¹⁸⁷ (a) J. González-Sabín, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 1335; (b) J. González-Sabín, F. Rebolledo, V. Gotor, *Biotechnol. J.*, **2006**, *1*, 835; (c) E. Busto, V. Gotor-Fernández, N. Ríos-Lombardía, E. García-Verdugo, I. Alfonso, S. García-Granda, A. Menéndez-Velázquez, M. I. Burguete, S. V. Luis, V. Gotor, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 5251; (d) J. González-Sabín, F. Moris-Varas, C. Peña, F. Rebolledo, V. Gotor, J. Molec. Catal. B: Enzymatic, **2009**, *59*, 111.



Esquema 4.13

4.2.5 Sintesis del derivado N-Boc de la cis-ciclohex-4-eno-1,2-diamina

Una vez aislado el aminoalcohol (1*S*,6*S*)-**36** ópticamente activo, nos propusimos su transformación en un derivado ópticamente activo de la *cis*-ciclohex-4-eno-1,2-diamina. Si se comparan los resultados obtenidos en la resolución de diaminas recogidos en los capítulos 1 y 3 de esta memoria, se deduce que la lipasa utilizada es mucho más activa con los diastereómeros trans que con los cis. Además, también se demostró en el capítulo 3 que la presencia de un grupo *tert*-butoxicarbonilo en una de las funciones amino de la *cis*-ciclopentano-1,2-diamina evita su racemización debido a la migración restringida de dicho grupo. Con estas ideas, abordamos la síntesis del derivado *N*-Boc de la *cis*-ciclohex-4-eno-1,2-diamina siguiendo la ruta sintética del esquema 4.14.



Esquema 4.14

Inicialmente se somete el aminoalcohol (1*S*,6*S*)-**36** a las condiciones de sustitución nucleófila alílica de Tsuji-Trost. Tras 24 h de calentamiento a reflujo y después de una extracción en continuo del crudo de reacción con CH₂Cl₂, se aísla con un rendimiento del 95% el aminoalcohol (1*S*,6*S*)-**42**. A partir de este compuesto, la estrategia sintética es similar a la utilizada para la preparación de todos los *cis*-aminocarbamatos del capítulo 3. Se lleva a cabo la *tert*-butoxicarbonilación del aminoalcohol (1*S*,6*S*)-**42** de manera cuantitativa con pirocarbonato de di-*tert*-butilo, seguida de la mesilación del hidroxicarbamato (1*S*,6*S*)-**43** a 0 °C. La siguiente reacción consiste en tratar el compuesto mesilado con ázida de sodio pero las condiciones son ligeramente diferentes a las que se utilizaron para la síntesis de los *cis*-aminocarbamatos del capítulo 3 de esta memoria, ya que en esas condiciones no se produce reacción. En este caso, para que se produzca la la reacción de sustitución es necesario aumentar la

temperatura hasta 70 °C. El análisis de ¹H-NMR del crudo de reacción muestra la formación del azidocarbamato (1*S*,6*R*)-**44** junto con la oxazolidinona **46** en una proporción 76:24). Una vez purificado mediante cromatografía en columna *flash* el azidocarbamato (1*S*,6*R*)-**44** se somete a las condiciones de la reducción de Staudinger, obteniéndose el aminocarbamato (1*S*,2*R*)-**45** con un rendimiento del 68%.

Para comprobar que en el proceso conducente al compuesto (1*S*,2*R*)-**45** no ocurre racemización, se lleva a cabo su acetilación de manera convencional, como se muestra en el esquema 4.15, con anhídrido acético y trietilamina. El *ee* medido por HPLC quiral para el amidocarbamato (1*S*,2*R*)-**48** es del 95%, el mismo que el del aminoalcohol de partida. Esto viene a corroborar que no se produce la migración intramolecular del grupo *tert*-butoxicarbonilo entre ambos nitrógenos que, como se mencionó anteriormente, causaría la racemización de este compuesto.



Esquema 4.15

También se intentó llevar a cabo la resolución del aminocarbamato **45**, para además comprobar si podía ocurrir la resolución cinética dinámica (al igual que en los derivados ciclopentílicos), pero ni en las condiciones estándar de resolución

cinética convencional, empleando como biocatalizadores la PSL-C o la CAL-B y acetato de etilo como dador de acilo, se obtuvieron resultados satisfactorios. Tras agitar circularmente durante 7 días a 200 rpm y 28 °C con CAL-B solo hay trazas de producto. Al emplear como biocatalizador la PSL-C, en condiciones idénticas a las anteriores, se observa tras 5 días de reacción que el exceso enantiomérico del producto es mayor que para el caso de la CAL-B, pero continua siendo muy bajo (*ee* = 36%)

Como se muestra en el esquema 4.16, se intentó llevar a cabo la esta misma estrategia con el éster (1R,2R)-**38**, pero al llevar a cabo la reacción de desalilación catalizada por Pd(0) se observa que se produce migración del acetilo del oxigeno al nitrógeno, aislándose únicamente la acetamida.



Esquema 4.16

4.2.6 Determinación de la configuración absoluta

Previsiblemente el enzima, en la resolución del aminoalcohol (±)-**36**, cumple la regla de kazlauskas, pero para asegurar la configuración absoluta del β -aminoalcohol se lleva a cabo la derivatización que se muestra en el esquema 4.17 en un compuesto de configuración absoluta conocida. Mediante reacción de hidrogenólisis catalizada por Pd/C del hidroxicarbamato (1*S*,2*S*)-**43** se llega con

facilidad al hidroxicarbamato (1*S*,2*S*)-**47** del que se conoce configuración absoluta con seguridad.



Esquema 4.17

Mediante comparación del valor de la rotación óptica específica del compuesto obtenido con respecto al valor publicado¹⁸⁸ podemos corroborar que el compuesto **43** posee la configuración absoluta (1*S*,6*S*), por lo que, el aminoalcohol **36** tiene configuración absoluta (1*S*,6*S*). Esto indica que el aminoéster **38** posee la configuración absoluta (1*R*,6*R*), es decir se cumple la regla de Kazlauskas.

Para determinar la configuración absoluta de la diamina **37** y de la aminoamida **38**, se compara el valor de la rotación óptica específica del derivado **40** que se muestra en la figura 4.12 con los resultados recogidos en la bibliografía. Los datos experimentales publicados para (1*S*,2*S*)-**40** indican que posee una rotación óptica específica de –34.5, el valor medido para el sustrato remanente de la reacción enzimática es de –30.1, por lo que se puede concluir que la diamina **37** posee la configuración absoluta (1*S*,2*S*) y por lo tanto la aminoamida **38** es (1*R*,2*R*), cumpliéndose de nuevo la regla de Kazlauskas

¹⁸⁸ M. Okano, J. Mito, Y. Maruyama, H. Masuda, T. Niwa, Shin-Ichiro Nakagawa, Y. Nakamura, A. Matsuura, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 119.



4.3 CONCLUSIONES

1.- Se ha llevado a cabo la síntesis de la *trans-N,N*-dialilciclohex-4-en-1,2diamina, a partir de del 1,4-ciclohexadieno, con buenos rendimientos.

2.- La diamina anterior ha sido sometida a distintas condiciones de resolución cinética, encontrando que las mejores conciciones consisten en emplear comobiocatalizador la lipasa de *Burkholderia cepacea* y acetato de etilo como dador de acilo en TBME

3.- A partir de la (1*S*,2*S*)-*trans-N*,*N*-dialilciclohex-4-en-1,2-diamina, se ha preparado mediante reacciones sencillas y con elevados rendimientos un precursor del fármaco oseltamivir.

4.- Mediante resolución cinética con acetato de vinilo como dador de acílo y la lipasa de *Burkholderia cepacea* como biocatalizador se consigue aislar el (1*S*,6*S*)-*trans*-6-dialilaminociclohexa-3-en-1-ol de manera enantiopura. Además de corroborar que se cumple la regla de kazlauskas.

5.- Ya que ha sido imposible resolver de manera enzimática el *cis-N*-[2-(amino)ciclohex-4-enil]carbamato de *tert*-butilo, se ha llevado a cabo su síntesis a partir del (1*S*,6*S*)-*trans*-6-dialilaminociclohexa-3-en-1-ol con buenos resultados.

4.4 PARTE EXPERIMENTAL

4.4.1 Procedimientos sintéticos.

Reacción de monoepoxidación del 1,4-ciclohexadieno. Sintesis de (±)-35

A una disolución de 1,4-ciclohexadieno (42,3 mmol, 4.0 ml) en CH_2CI_2 (200 ml), se añade H_2O (2 ml) y K_2HPO_4 (41,4 mmol, 7.20 g). A continuación se añade lentamente, desde un embudo de adición, una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA, 41.4 mmol, 10.2 g) en CH_2CI_2 (100 ml). Tras 48 h de reacción a temperatura ambiente, se filtra el ácido *m*-clorobenzoico no disuelto, lavando el sólido con CH_2CI_2 . Después, se realizan lavados de la fase orgánica con una disolución de NaOH aq. 3N (3 x 200 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se eliminan disolventes a presión atmosférica, mediante destilación simple. A

partir del crudo resultante, se aísla el monoepóxido (±)-**35** por destilación a presión reducida (temperatura de destilación 39 °C, P = 0.01 Torr).

Síntesis del trans-6-(Dialilamino)ciclohex-3-en-1-ol (±)-36

Se disuelve, bajo atmósfera inerte, el epóxido (±)-**35** (40.0 mmol, 3.80 g) en etanol desoxigenado (80 ml) y, a continuación, se añade dialiamina (84.0 mmol, 10.3 ml). Tras 48 h de calentamiento a reflujo, se eliminan disolventes en el rotavapor y se lleva a cabo una destilación a presión reducida del crudo resultante, obteniéndose el β-aminoalcohol (±)-**36** (temperatura de destilación 54 °C, P = 0.01 Torr) en estado de pureza.

Síntesis de la trans-N,N-dialilciclohex-4-eno-1,2-diamina (±)-37

Se disuelve bajo atmósfera inerte el β -aminoalcohol (±)-**36** (7.70 mmol, 1.50 g) en éter dietílico anhidro (17 ml) y, en baño de hielo, se añade trietilamina anhidra (12.4 mmol, 1.7 ml) y cloruro de metanosulfonilo (9.30 mmol, 720 µl), observándose la aparición instantánea de un precipitado blanco (sal de aziridinio). Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y, después de media hora de reacción, se adiciona más trietilamina (15.5 mmol, 2.2 ml) y NH₃ aq. al 30% (20 ml), redisolviéndose el precipitado de manera inmediata. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación se separan ambas fases. La fase orgánica se reserva y la fase acuosa se extrae con éter dietílico (4 × 20 ml). Después, se juntan todas las fases orgánicas y se lavan sucesivamente con una disolución de NaOH aq. 3N (20 ml) y salmuera (20 ml) y se seca con Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar disolventes a presión reducida y purificar mediante

cromatografía en columna *flash* (eluyente: gradiente de AcOEt a AcOEt:metanol), se llega a la diamina (±)-**37** con un rendimiento de 78%.

Resolución cinética enzimática del aminoalcohol (±)-36.

A una mezcla del aminoalcohol (±)-**36** (5.10 mmol, 1.00 g) y PSL-C (520 mg) se le añade acetato de vinilo (15.6 mmol, 1.4 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de estar agitando la mezcla circularmente (200 rpm) a 28 °C durante 48 h, se filtra el enzima, se lava con metanol y se concentra la disolución resultante a presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna *flash* (eluyente: Hexano:AcOEt 30:1), así se aisla el β -aminoalcohol (1*S*,6*S*)-**36** con un exceso enantiomérico del 95% y el β -aminoéster (1*R*,6*R*)-**41** enantiopuro.

Resolución cinética enzimática de la diamina (±)-37

Bajo una atmósfera de nitrógeno se añade a una mezcla de la diamina (\pm) -**37** (3.90 mmol, 750 mg) y PSL-C (390 mg) 23.5 ml de acetato de etilo. La nueva mezcla se agita orbitálicamente a 28 °C y 200 rpm durante 48 h. Se filtra a través de celite[®], y se lava con metanol. Una vez eliminados los disolventes a presión reducida, se purifica el crudo mediante cromatografía en columna *flash* utilizando un gradiente de hexano:AcOEt 1:1 a AcOEt:MeOH 4:1. Así se obtienen el aminocarbamato (1*S*,2*S*)-**37** y la aminoamida (1*R*,2*R*)-**38** de manera enantiopura.

Reacción de tert-butoxicarbonilación. Procedimiento general

Se añade pirocarbonato de di-*tert*-butilo (1.90 mmol, 419 mg) a una disolución de la amina correspondiente (1.75 mmol) en metanol (10 ml). Tras 10 h

de reacción a temperatura ambiente, se eliminan disolventes, obteniéndose el producto deseado que se puede purificar mediante cromatografía en columna *flash* con mezclas de hexano:AcOEt.

Procedimiento general para la desalilación de dialilaminas en condiciones de Tsuji-Trost

En un bulbo se introduce el compuesto portador del grupo dialilamino (0.58 mmol). Una vez colocado sobre el bulbo un embudo de adición de presión compensada, el sistema se pone en atmósfera de nitrógeno y, a continuación, se introducen 2 ml de CH₂Cl₂ anhidro en el bulbo. En el embudo de adición se mezclan el Pd(OAc)₂ (0.023 mmol, 5 mg) y la trifenilfosfina (0.087 mmol, 23 mg) con 2 ml de CH₂Cl₂ anhidro; se deja durante cinco minutos preformando el catalizador en el embudo de adición y, después, se gotea al bulbo. Se retira el embudo de adición y, a continuación, se adiciona directamente al bulbo el ácido *N*,*N*-dimetilbarbitúrico (1.74 mmol, 272 mg). Se deja reaccionar a reflujo de CH₂Cl₂ durante 36 h.

En el caso de la síntesis de (±)-**40**: se lava la fase orgánica sucesivamente con una disolución de NaOH aq. 3N (2 × 10 ml) y salmuera (5 ml). Tras secar la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro y eliminar disolventes, se disuelve el crudo resultante en metanol (4 ml) y se añade pirocarbonato de di-*tert*-butilo (0.64 mmol, 140 mg). Después de 5 h de reacción a temperatura ambiente, se eliminan disolventes y el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna *flash*, con una mezcla de hexano: éter dietílico 7:3, obteniéndose el

dicarbamato (±)-**40** con un rendimiento del 94%. Los datos experimentales de este compuesto coinciden con los publicados en la bibliografía ¹⁸⁹

Para el caso del aminoalcohol (±)-**42**: se lava la fase orgánica con una disolución de NaOH aq. 3N (4 × 10 ml) y a continuación la fase acuosa se extrae en continuo durante 6 h con CH_2Cl_2 . Esta última fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y tras eliminar disolventes a presión reducida se aísla el aminoalcohol (±)-**42** en estado de pureza.

Síntesis del cis-N-[6-(azido)ciclohex-3-enil]carbamato de tert-butilo (±)-44

Se añade trietilamina (12.0 mmol, 1.7 ml) a una disolución del correspondiente (±)-*trans*-[(6-hidroxi)ciclohex-3-enil]carbamato de *tert*-butilo (±)-**43** (4.0 mmol, 850 mg) en CH₂Cl₂ (4 ml). La disolución se enfría a 0 °C y se gotea lentamente el cloruro de metanosulfonilo (6.4 mmol, 490 µl) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 3 h a 0 °C, se lava la fase orgánica con una disolución acuosa de NaHSO₄ 1M (2 × 15 ml), agua y salmuera. Después de secar con Na₂SO₄, el disolvente es evaporado hasta sequedad para obtener así el correspondiente derivado mesilado, que se usa sin purificar para la siguiente reacción.

Se disuelven en DMF anhidra (6 ml) el derivado mesilado crudo obtenido en la reacción anterior y NaN₃ (1.26 mmol, 82 mg). Después de calentar a 70 °C durante 24 h, se añade AcOEt y la disolución orgánica es lavada con agua. Las fases orgánicas reunidas se secan con Na₂SO₄, se eliminan disolventes y el crudo

¹⁸⁹ Y. Fukuta, T. Mita, N. Fukuda, M. Kanai, M. Shibasaki, J. Am. Chem. Soc., **2006**, 128, 6312.

resultante se purifica mediante cromatografía en columna *flash* utilizando como eluyente sucesivamente hexano:acetato de etilo 30:1; 20:1 hasta CH_2Cl_2 para aislar el producto puro.

Reducción de Staudinguer del *cis-N*-[6-(azido)ciclohex-3-enil]carbamato de *tert*-butilo (±)-44

Se añade trifenilfosfina (2.81 g, 7.4 mmol) a la disolución del azidocarbamato (\pm)-**44** en una mezcla de THF:H₂O 10:1 (11 ml). Después de agitar durante 71 horas a temperatura ambiente, se eliminan los disolventes a presión reducida. El crudo obtenido es purificado mediante cromatografía en columna *flash* con un gradiente de eluyentes de acetato de etilo; acetato de etilo:metanol 10:1, aislando así el cis-aminocarbamato (\pm)-**45**.

Reacción de hidrogenación catalítica. Sintesis de (±)-47

Se mezcla el hidroxicarbamato (±)-**43** (0.13 mmol, 27 mg) con Pd-C al 10% (13 mg), se pone el sistema bajo atmósfera de hidrógeno y se añade metanol (1 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 10 h bajo atmósfera de hidrógeno, se filtra la mezcla sobre celite[®] lavándola con metanol. La eliminación de disolventes a presión reducida conduce, de manera cuantitativa, al aminocarbamato (±)-**47** cuyos datos espectroscópicos coinciden con los publicados en la bibliografía.¹⁸⁸

4.4.2 Determinación de los excesos enantioméricos.

Los excesos enantioméricos de los compuestos ópticamente activos resultantes de las reacciones enzimáticas son determinados mediante HPLC

utilizando las columnas con relleno quiral Chiralpak IA (25 cm \times 4.6 mm) o Chiralpak AS (25 cm \times 4.6 mm).

Resolución del (±)-trans-6-(Dialilamino)ciclohex-3-en-1-ol (±)-36:

Este aminoalcohol es analizado con la columna Chiralpak IA, hexano:etanol 98:2, 0.8 ml/min., 30 °C; $t_R = 8.9 (1R,2R) y 11.6 (1S,2S)$ min.; $R_S = 4.3$. Para analizar el exceso enantiomérico del aminoéster **41** aislado de la resolución cinética es necesario llevar a cabo previamente la hidrólisis del grupo éster (con una disolución de NaOH en MeOH 0.5M durante 24 h a temperatura ambiente).

Resolución de la (±)-trans-N,N-dialilciclohex-4-en-1,2-diamina (±)-37:

El sustrato que queda sin reaccionar en la reacción enzimática, es decir, la amina **37**, es tratada con pirocarbonato de di-*tert*-butilo en metanol y el carbamato resultante es analizado con la columna Chiralpak IA, hexano:etanol 98:2, 0.8 ml/min., 30 °C; $t_R = 5.6 (1R,2R) y 6.8 (1S,2S)$ min.; $R_S = 3.3$. El producto de la reacción enzimática, es decir, la acetamida **39** se analiza directamente con la columna Chiralpak IA, hexano:etanol 95:5, 0.8 ml/min., 30 °C; $t_R = 10.4 (1R,2R) y 14.4 (1S,2S)$ min.; $R_S = 6.0$



4.4.3 Caracterización de los compuestos

(15,65)-trans-6-(Dialilamino)ciclohex-3-en-1-ol (15,65)-36



Fórmula empírica: $C_{12}H_{19}NO$ Masa Molecular = 193.28 g/mol Rendimiento = 49% Aspecto: líquido incoloro $[\alpha]_{D}^{20}$ = + 43.5 (c = 1, CHCl₃, ee > 95%) Rf (H:AcOEt 10:1) = 0.21

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.97-2.09 (m, 2H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.83 (dt, 1H, ${}^{3}J = 5.6$ Hz, ${}^{3}J = 10.8$ Hz, H-6), 2.95 (dd, 2H, ${}^{3}J_{A,C} = 8.0$ Hz, $|{}^{2}J| = 14.2$ Hz, 2 × H_A), 3.33 (ddt, 2H, ${}^{4}J = 1.7$ Hz, ${}^{3}J_{B,C} = 4.4$ Hz, $|{}^{2}J| = 14.2$ Hz, 2 × H_B), 3.69 (dt, 1H, ${}^{3}J = 6.1$ Hz, ${}^{3}J = 9.5$ Hz, H-1), 5.15 (m, 4 × H_{D,E}), 5.57 (m, 2H, CH=CH), 5.81 (dddd, 2H, ${}^{3}J_{C,A} = 8.0$ Hz, ${}^{3}J_{C,B} = 4.4$ Hz, ${}^{3}J_{C,E} = 10.2$ Hz, ${}^{3}J_{C,D} = 14.9$ Hz, 2 × H_c).

PMN-13C	22.73 (CH ₂), 33.8 (CH ₂), 52.4 (2 × CH ₂), 61.1
Kimiv-10C	(CH), 65.7 (CH), 117.3 (2 × =CH ₂), 124.5 (-CH=),
(75.5 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	125.1(-CH=), 136.3 (2 × CH=).

MS (ESI⁺, m/z): 194 [(M + H)⁺, 100].

Análisis elemental calculado para C₁₂H₁₉NO: C, 74.57; H, 9.91; N, 7.25, encontrado C 74.97; H 10.15; N 7.61.

(15,25)-trans-N,N-Dialilciclohex-4-eno-1,2-diamina (15,25)-37



Fórmula empírica: $C_{12}H_{20}N_2$ Masa Molecular = 192.30 g/mol Rendimiento = 42% Aspecto: líquido incoloro $[\alpha]_D^{20} = + 67.3 (c = 1, CHCl_3, ee > 99.5\%)$ Rf (H:AcOEt 1:1) = 0.17

1.77-2.19 (m + s, 4H, el singulete a 1.80 ppm se corresponde con el NH₂), 2.14 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.64 (td, 1H, ${}^{3}J$ = 5.4 Hz, ${}^{3}J$ = 10.8 Hz, H-2), 2.92 (m, 3H, 2 × N-CH*H*-CH=CH₂ + H-1), 3.27 (m, 2H, 2 × N-CH*H*-CH=CH₂), 5.03-5.22 (m, 4H, 2 × =CH₂), 5.62 (m, 2H, -CH=CH-), 5.81 (m, 2H, 2 × =CH-).

RMN-13 C	22.2	(CH₂),	35.0	(CH₂),	47.5	(CH) <i>,</i>	52.0
	(2 × C	H₂), 60	.7 (CH), 115.8	(2 ×	=CH ₂),	124.4
(75.5 MHz, CDCl3), 8 (ppm):	(-CH=),	125.1	(-CH=)	, 136.8 (2 × CH	I=).	

MS (ESI⁺, m/z): 193 [(M + H)⁺, 100].

Análisis elemental calculado para $C_{12}H_{20}N_2$: C, 74.95; H, 10.48; N, 14.57, encontrado C 74.76; H 10.68; N 14.11.

(1R,2R)-N-Acetil-N',N'-dialilciclohex-4-eno-1,2-diamina (1R,2R)-38



Fórmula empírica: $C_{14}H_{22}N_2O$ Masa Molecular = 234.34 g/mol Rendimiento = 47% Aspecto: sólido crema. P. fusión: 98.3-100.1 °C $[\alpha]_D^{20} = -5.4$ (c = 1, CHCl₃, ee > 99.5%) Rf (H:AcOEt 5:1) = 0.41

RMN-¹H (300 MHz, CDCl3), δ (ppm): 1.77-2.12 (m + s, 5H, el singulete a 2.0 ppm se corresponde con el CH₃), 2.20 (m, 1H, CHH), 2.89 (m, 4H, $2 \times \text{N-CHH-CH=CH}_2 + \text{H-2} + \text{CHH})$, 3.25 (m, 2H, $2 \times \text{N-CHH-CH=CH}_2$), 3.72 (m, 1H, H-1), 5.13 (m, 4H, $2 \times \text{=CH}_2$), 5.56 (m, 2H, -CH=CH-), 5.67 (m, 2H, $2 \times \text{=CH}$ -), 6.39 (sa, 1H, NH).

RMN-¹³C (75.5 MHz, CDCl3), δ (ppm): 23.0 (CH₂), 23.4 (CH₃), 33.3 (CH₂), 47.8 (CH), 52.0 ($2 \times CH_2$), 57.5 (CH), 116.8 ($2 \times CH$), 124.8 (-CH=), 125.1 (-CH=), 136.5 ($2 \times CH$ =), 170.4 (C=O).

MS (IE⁺, m/z): 193 [(M – CH₂-CH=CH₂)⁺, 70], 162 (100).

Análisis elemental calculado para $C_{14}H_{22}N_2O$: C, 71.76; H, 9.46; N, 11.95, encontrado C 71.87; H 9.63; N 12.21.

(15,2S)-N-(tert-Butoxicarbonil)-N',N'-dialilciclohex-4-eno-1,2-diamina (15,2S)-39



Fórmula empírica: $C_{17}H_{28}N_2O_2$ Masa Molecular = 292.42 g/mol Rendimiento = cuantitativo Aspecto: sólido blanco. P. fusión: 44.6-45.6 °C $[\alpha]_D^{20}$ = + 49.7 (c = 1, CHCl₃, ee = 98%) Rf (H:AcOEt 5:1) = 0.52

1.44 (s, 9H, ^tBu), 1.83-2.08 (m, 2H, 2 × CH*H*),

 $\frac{2.19 \quad (m, 1H, CHH), 2.76-2.91 \quad (m, 4H, 2 \times N-CHH-CH=CH_2 + H-2 + CHH), 3.25 \quad (m, 2H, 2 \times N-CHH-CH=CH_2), 3.50 \quad (m, 1H, H-1), 5.12 \quad (m, 4H, 2 \times =CH_2), 5.42 \quad (sa, 1H, NH), 5.56 \quad (m, 2H, -CH=CH-), 5.72 \quad (m, 2H, 2 \times =CH-).$

RMN- ¹³ C	23.0 (CH ₂), 28.3 (3 × CH ₃), 33.8 (CH ₂), 48.3 (CH), 52.0 (2 × CH ₂), 57.6 (CH), 78.5 (C), 116.6
(75.5 MHz, CDCl3), δ (ppm):	(2 × CH), 124.8 (-CH=), 124.9 (-CH=), 136.6 (2 × CH=), 156.0 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 293 [(M +H)⁺, 50], 237 (100).

HRMS (ESI⁺) calculado para $C_{17}H_{29}N_2O_2$ [(M+H)⁺]: 293.2224; encontrado: 293.2230.

Acetato de (1R,6R)-trans-6-(N,N-Dialilamino)ciclohex-3-en-1-ilo (1R,6R)-41



Fórmula empírica: $C_{14}H_{21}NO_2$ Masa Molecular = 235.32 g/mol Rendimiento = 45% Aspecto: líquido incoloro $[\alpha]_D^{20} = -2.6 (c = 1, CHCl_3, ee > 99.5\%)$ Rf (H:AcOEt 10:1) = 0.42

$RMN^{-1}H$	
(300 MHz, CDCl3),	δ (ppm):

2.02-2.24 (m + s, 6H, el singulete a 2.0 ppm se corresponde con el CH₃), 2.47 (m, 1H), 3.00 (m, 3H, 2 × N-CHH-CH=CH₂ + H-6), 3.22 (m, 2H, ${}^{3}J = 5.0$ Hz, $|{}^{2}J| = 14.4$ Hz, 2 × N-CHH-CH=CH₂), 5.02-5.19 (m, 5H, 2 × =CH₂ + H-1), 5.44 (m, 1H, -CH=), 5.57 (m, 1H, -CH=), 5.71 (m, 2H, 2 × =CH-).

DMN 13C	21.2	(CH₃),	25.8	(CH₂),	31.9	(CH₂),	52.8
KIVIIV-10C	(2 × 0	CH₂), 57.	6 (CH),	69.8 (C	H), 115	.9 (2 × =	=CH₂),
(75.5 MHz, CDCl3), δ (ppm):	123.4	(-CH=)	, 125.8	8 (-CH=)	, 137.	4 (2 ×	CH=),
	170.2	2 (C=O).					

MS (IE⁺, m/z): 235 (M ⁺, 23), 194 [(M – CH₂-CH=CH₂)⁺, 100], 149 (100).

Análisis elemental: calculado para C₁₄H₂₁NO₂: C, 71.46; H, 8.99; N, 5.95, encontrado C 71.77; H 9.13; N 5.71.

(15,65)-6-Aminociclohex-3-en-1-ol (15,65)-42



Fórmula empírica: $C_6H_{11}NO$ Masa Molecular = 113.16 g/mol Rendimiento = 82% Aspecto: sólido blanco. P. fusión: 105.6-106.8 °C $[\alpha]_D^{20} = + 141.9 (c = 1, CHCl_3, ee = 95\%)$ Rf (MeOH) = 0.18

 $\begin{array}{rl} RMN^{-1}H & 1.87 \ (m, \ 1H, \ CHH), \ 1.03 \ (m, \ 1H, \ CHH), \ 2.18-\\ 2.43 \ (m, \ 6H, \ 2 \times CHH + \ OH + \ NH_2), \ 2.77 \ (c, \ 1, \ ^3J = 9.6 \ Hz, \ H-6), \ 3.47 \ (m, \ 1H, \ H-1), \ 5.53 \ (m, \ 2H, \ -CH = CH-). \end{array}$

MS (ESI⁺, m/z): 114 [(M +H)⁺, 100], 237 (100).

HRMS (ESI⁺) calculado para $C_6H_{12}NO$ [(M+H)⁺]: 114.0913; encontrado: 114.0919.

(15,65)-N-[6-(Hidroxi)ciclohex-3-enil]carbamato de tert-butilo (15,65)-43



Fórmula empírica: $C_{11}H_{19}NO_3$ Masa Molecular = 213.27 g/mol Rendimiento = cuantitativo Aspecto: sólido blanco. P. fusión: 94.7-95.9 °C $[\alpha]_D^{20}$ = + 30.5 (c = 1, CHCl₃, ee = 95%) Rf (H:AcOEt 3:1) = 0.28

RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl3), δ (ppm):	1.44 (s, 9H, ^t Bu), 1.87-2.18 (m, 2H), 2.43-2.57 (m, 2H), 2.92 (sa, 1H, OH), 3.68 (sa, 2H, H-1 + H-6), 4.66 (sa, 1H, NH), 5.56 (m, 2H, -CH=CH-).
RMN- ¹³ C (75.5 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	28.2 (3 × CH ₃), 31.3 (CH ₂), 33.5 (CH ₂), 52.1 (CH), 70.1 (CH), 79.6 (C), 124.2 (-CH=), 124.6 (-CH=), 156.7 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 236 [(M +Na)⁺, 100].

HRMS (ESI⁺) calculado para $C_{11}H_{19}NNaO_3$ [(M+Na)⁺]: 236.1257; encontrado: 236.1266.

(15,6R)-N-[2-(Azido)ciclohex-4-enil]carbamato de tert-butilo (15,6R)-44



Fórmula empírica: $C_{11}H_{18}N_4O_2$ Masa Molecular = 238.29 g/mol Rendimiento = 63% Aspecto: sólido blanco. P. fusión: 71.9-73.2 °C $[\alpha]_D^{20} = -60.1 (c = 1, CHCl_3, ee = 95\%)$ Rf (H:AcOEt 3:1) = 0.51

*RMN-*¹*H*</sup> (300 *MHz*, *CDCl*₃), δ (ppm): 1.44 (s, 9H, ^tBu), 2.06 (m, 1H), 2.29-2.38 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 3.92 (sa, 2H, H-1 + H-6), 4.72 (sa, 1H, NH), 5.60 (m, 2H, -CH=CH-).

 $RMN^{-13}C$ 28.3 (

 (CH), ⁷
 (CH), ⁷

 (75.5 MHz, CDCl₃), δ (ppm):
 (C=0)

28.3 (3 \times CH₃+ CH₂), 29.0 (CH₂), 48.1 (CH), 59.1 (CH), 79.6 (C), 122.6 (-CH=), 125.1 (-CH=), 155.1 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 261 [(M +Na)⁺, 100].

HRMS (ESI⁺) calculado para $C_{11}H_{18}N_4NaO_2$ [(M+Na)⁺]: 261.1322; encontrado: 261.1318.

(15,2R)-N-(tert-butoxicarbonil)ciclohex-4-eno-1,2-diamina (15,2R)-45



Fórmula empírica: $C_{11}H_{20}N_2O_2$ Masa Molecular = 212.29 g/mol Rendimiento = 68% Aspecto: aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} = -14.7 (c = 1, CHCl_3, ee = 95\%)$ Rf (AcOEt:MeOH 20:1) = 0.17

RMN - ^{1}H	
(300 MHz, CDCl3), δ (ppm):	

1.38-1.53 (s + sa, 11 H, ${}^{t}Bu + NH_{2}$), 1.89 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 3.04 (ca, 1H, ${}^{3}J$ = 2.82, H-2), 3.75 (sa, 1H, H-1), 5.00 (sa, 1H, NH), 5.52 (s, 2H, -CH=CH-).

RMN-13 C	28.3 (3 × CH ₃), 29.1 (CH ₂), 33.0 (CH ₂), 48.2 (CH),
$(75.5 MHg CDCl_a) \delta (mm);$	49.4 (CH), 79.1 (C), 124.4 (2 \times -CH=), 155.8
(75.5 MHz, CDCl3), 0 (ppm).	(C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 213 [(M +H)⁺, 100].

HRMS (ESI⁺) calculado para $C_{11}H_{21}N_2O_2$ [(M+H)⁺]: 213.1598; encontrado: 213.1592.



(3aS,7aR)-3a,4,7,7a-tetrahidrobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (3aS,7aR)-46



Fórmula empírica: $C_7H_9NO_2$ Masa Molecular = 139.15 g/mol Rendimiento = 27% Aspecto: sólbido blanco. P. fusión: 53.3-54.6 °C $[\alpha]_D^{20}$ = + 49.7 (c = 1, CHCl₃, ee = 95%) Rf (AcOEt) = 0.37

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm):

CHH), 4.10 (m, 1H, H-3a), 4.91 (m, 1H, H-7a), 5.90 (s, 2H, -CH=CH-), 6.41 (sa, 1H, NH),

2.02-2.24 (m, 4H, CH₂ + CHH), 2.51 (m, 1H,

 $RMN^{-13}C$ 27.6 (CH2), 28.4 (CH2), 50.4 (CH), 75.3 (CH),(75.5 MHz, CDCl3), δ (ppm):125.9 (-CH=), 126.6 (-CH=), 160.1 (C=O).

MS (ESI⁺, m/z): 162 [(M +Na)⁺, 100], 140 [(M +H)⁺, 60].

HRMS (ESI⁺) calculado para $C_7H_{10}NO_2$ [(M+H)⁺]: 140.0704; encontrado: 140.0706.