



Catálisis asimétrica con complejos de rodio e iridio. Aplicación en síntesis de compuestos biológicamente activos [

Cristóbal Lecina, Edgar

Universitat de Barcelona,

DL 2015

Tesis doctorals electròniques.

Monografía

La hidrogenación catalítica asimétrica es uno de los métodos más importantes en síntesis orgánica. Este proceso permite acceder a importantes productos quirales a escala multigramo utilizando hidrógeno (que es barato) y pequeñas cantidades de catalizador. Dichas hidrogenaciones requieren el empleo de complejos metálicos que contienen ligandos quirales y se presentan como un método muy atractivo desde el punto de vista de la economía atómica. Hasta el momento, se han descrito una amplia variedad de ligandos quirales empleados en la hidrogenación enantioselectiva. En nuestro grupo de investigación, existe una larga trayectoria de trabajo en este campo y recientemente se han diseñado y sintetizado ligandos con quiralidad en el átomo de fósforo, siendo la aminodifosfina MaxPHOS uno de los ejemplos. El complejo Rh-MaxPHOS ha ofrecido excelentes excesos enantioméricos en la hidrogenación asimétrica de α y β dehidro aminoácidos. Estos buenos resultados abrían la puerta a una exploración más detallada sobre la capacidad de hidrogenación de este complejo ante diversos tipos de sustratos. Así, el primer objetivo de la presente tesis doctoral consistió en ampliar el alcance de este catalizador en una galería de N-acil-enamidas (β -cetoenamidas, enamidas cíclicas tri-sustituidas y α -heteroarilenamidas) que posteriormente dieran lugar a aminas quirales con interés farmacológico. Por otro lado, el complejo Rh-MaxPHOS fue aplicado por primera vez a la reacción de Pauson-Khand intramolecular de una forma satisfactoria obteniendo moderados rendimientos (30-70%) y elevadas purezas ópticas (hasta un 86%) para diversos 1,6-eninos. Por consiguiente, se pensó en preparar otros compuestos metálicos con la misma aminodifosfina. Concretamente, se consideró en coordinar la difosfina MaxPHOS con iridio como metal y aplicar el compuesto en catálisis asimétrica. Específicamente, se aplicó en la hidrogenación asimétrica de enlaces C=C (olefinas trisustituidas con grupo polar adyacente) y C=N (iminas), donde la hidrogenación con rodio no permite reducir u obtener los productos finales deseados con elevada pureza óptica. En el marco del estudio de la hidrogenación asimétrica con nuestro catalizador quiral Rh-MaxPHOS, se decidió extender esta metodología a otro tipo de compuestos que, a su vez, también dieran lugar a productos de interés farmacológico. El grupo de la profesora Escubedo estaba interesada en el estudio de los efectos biológicos de cada enantiómero del MDMA, más conocido como éxtasis (3,4-metilenedioximetanfetamina), para analizar su interacción en los receptores nicotínicos acetilcolina. Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos con el

complejo Rh-MaxPHOS en la hidrogenación de varios tipos de sustratos, se planteó una colaboración en la que propusimos una síntesis asimétrica mediante la hidrogenación enantioselectiva de β -aril-enamidas catalizada por el complejo de rodio (I) Rh-7. Desafortunadamente, esta ruta sintética no ofreció buenos resultados y se buscó una vía alternativa. Con este propósito, visualizamos una nueva y eficiente síntesis de ambos enantiómeros del MDMA basada en una reducción diastereomérica de iminas derivadas de la terc-butilsulfonamida ópticamente pura, que proporciona un simple y práctico método de obtener ambos enantiómeros del MDMA. Otra aplicación en catálisis asimétrica con el complejo Rh-7, se basó en llevar a cabo una nueva síntesis del ácido 2-aminosubérico, teniendo como etapa clave la hidrogenación enantioselectiva. El ácido 2-aminosubérico se ha utilizado en la síntesis de análogos de péptidos bioactivos como la oxitocina, vasopresina, somatostatina o calcitonina como cadena metilénica metabólicamente estable en la sustitución del puente disulfuro entre cisteínas. En este sentido, una de las líneas abiertas en nuestro grupo de investigación es la síntesis de derivados de somatostatina. Así, nos planteamos el diseño y efectuamos una síntesis de péptidos análogos de somatostatina mediante la introducción del ácido 2-aminosubérico en sustitución del puente disulfuro en la cadena peptídica, manteniendo otros aminoácidos no naturales en la secuencia que habían ofrecido una elevada actividad biológica. También, quisimos estudiar la importancia de la longitud de la cadena metilénica en este péptido cíclico. Así, sintetizamos otro análogo peptídico mediante la introducción de un aminoácido natural comercialmente disponible (Fmoc-D-Glutámico) en lugar del ácido 2-aminosubérico y de este modo, comparamos sus estructuras por RMN

<https://rebiunoda.pro.baratznet.cloud:28443/OpacDiscovery/public/catalog/detail/b2FpOmNlbGVicmF0aW9uOmVzLmJhcmF0ei5yZW4vNTM3NTEwNA>

Título: Catálisis asimétrica con complejos de rodio e iridio. Aplicación en síntesis de compuestos biológicamente activos [Recurs electrònic]

Editorial: [Barcelona] Universitat de Barcelona DL 2015

Descripción física: 1 recurs electrònic (314 p.)

Nota general: Tesi realitzada a l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB)

Tesis: Tesi doctoral - Universitat de Barcelona. Departament de Química Orgànica, 2014

Formato físico adicional: També disponible en paper

Copyright/Depósito Legal: B 3576-2015

Materia: Catàlisi asimètrica. thub Síntesi orgànica. thub Hidrogenació. thub

Autores: Riera i Escalé, Antoni, dir Verdaguer i Espauella, Xavier, dir

Entidades: Universidad de Barcelona. Departament de Química Orgànica Institut de Recerca Biomèdica

Título preferido: TDX

Baratz Innovación Documental

- Gran Vía, 59 28013 Madrid
- (+34) 91 456 03 60
- informa@baratz.es