



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**Aplicación de la síntesis de Torgov enantioselectiva
en la preparación de esteroides no naturales**

Autor: Ana Gil Ordóñez

Tutor: Alfonso Pérez Encabo

ÍNDICE

1.- Resumen

2.-Introducción

3.- Antecedentes bibliográficos

- I. Síntesis de Torgov.
- II. Métodos de preparación de 13-etilesteroides.
- III. Ácidos fosfóricos quirales y su aplicación en organocatálisis.

4.- Plan de trabajo y objetivos

- I. Obtención del derivado de 3-metoxi-8,14-seco-1,3,5(10)-9-estrapentaeno-14,17-diona.
- II. Síntesis de catalizadores quirales.
- III. Estudio de la reacción de ciclación enantioselectiva.

5.- Resultados y discusión

6.- Conclusiones

7.- Listado de tablas y figuras

1.- Resumen

En el presente trabajo se ha estudiado la ciclación estereoselectiva de 3-metoxi-8,14-seco-1,3,5(10)-9-estrapentaeno-14,17-diona catalizada por diferentes ácidos de Brönsted quirales. Esta metodología constituye una nueva vía en la síntesis estereoselectiva de Torgov de esteroides no naturales, de entre los que se puede destacar: gestodeno, levonorgestrel y desogestrel. Estos productos tienen un elevado interés comercial debido a su alta actividad farmacológica. Durante este trabajo se ha preparado y ensayado varios ácidos fosfóricos derivados de ácido tartárico y S-Binol como catalizadores del proceso de ciclación. La reacción de ciclación transcurre con buenos rendimientos químicos, pero baja relación de estereoisómeros.

In this work, we have studied the stereoselective cyclization of 3-methoxy-8,14-seco-1, 3,5 (10)-9-estrapentene-14,17-dione catalyzed by several chiral Brönsted acids. This methodology provides a new way for the stereoselective Torgov's synthesis of unnatural steroid, among which we can highlight: gestodene, desogestrel and levonorgestrel. These products have a high commercial interest due to their high pharmacological activity. During this work we have prepared and tested several phosphoric acids derived from tartaric acid and S-Binol as catalysts for cyclization process. A good chemical yield has been got with this cyclization reaction but with a low ratio of stereoisomers.

2.- Introducción

Los esteroides son un grupo de productos naturales de gran interés por la gran variedad de compuestos que se pueden encontrar. Tienen una gran importancia debido a su potente actividad fisiológica.

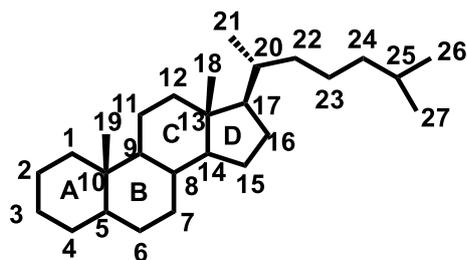


Figura 1.-Nomenclatura empleada en esteroides.

Los esteroides sintéticos, con valor terapéutico, incluyen una serie de medicamentos antiinflamatorios, agentes de estimulación de crecimiento, anticonceptivos orales... La mayor parte de las píldoras para el control natal son una mezcla de dos compuestos: un estrógeno sintético (como por ejemplo, el etinilestradiol) y una progestina sintética (como la noretindrona). Otros usos médicos incluyen el tratamiento de los efectos colaterales de la quimioterapia, asma, artritis, cáncer de mama y otras muchas enfermedades.

Las modificaciones de las estructuras de los esteroides naturales con actividad hormonal y la introducción de nuevos sustituyentes dan lugar, en muchos casos, a mejores productos desde el punto de vista terapéutico, bien por aumento de la actividad deseada o por disminución de acciones secundarias perjudiciales.

Son de especial interés y objeto de nuestra investigación los esteroides denominados no naturales y que se caracterizan por tener un grupo diferente de metilo en la posición 13, generalmente este sustituyente es un resto etilo. De todos estos, son de especial importancia el gestodeno, desogestrel y levonorgestrol (figura 2). Estos compuestos tienen una gran demanda en la industria farmacéutica, ya que se emplean en el control de la natalidad.

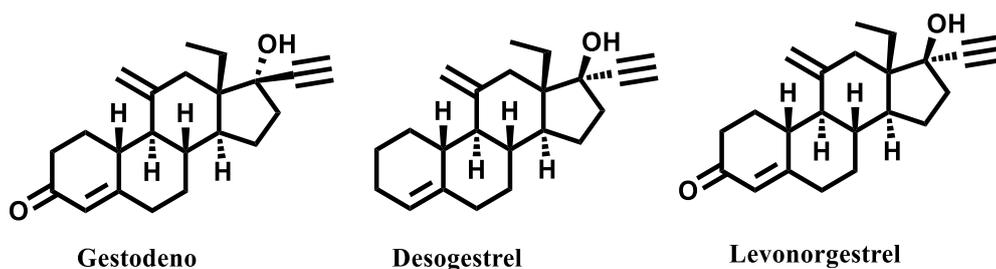


Figura 2.- Esteroides no naturales con un resto etilo en la posición 13.

Su elevado coste se fundamenta en la necesidad de obtenerlos mediante síntesis total, ya que no existen en la naturaleza precursores que permitan un fácil acceso a su preparación. De este modo, el desarrollo de nuevos métodos sintéticos que permitan su obtención de forma sencilla, rápida y barata, permitirá la comercialización a precios más reducidos.

La utilización de técnicas de organocatálisis abre un nuevo camino en la preparación estereoselectiva de esteroides. En esta línea de trabajo parece viable la aplicación de ácidos de Brönsted quirales¹ en procesos que implican reacciones ácido-catalizadas. La reacción de Torgov², que se ha empleado de forma no enantioselectiva en la construcción de esteroides, puede ser catalizada por ácidos de Brönsted quirales. Se trata de un método versátil que ha sido extensamente usado y modificado, permitiendo llegar a derivados de estrona. Fue desarrollada paralelamente por Torgov en la antigua USSR y por Smith en Estados Unidos. Se trata de un proceso de síntesis total no estereoselectiva en el que a partir de compuestos adquiridos comercialmente se sintetizan derivados esteroides; concretamente en nuestro caso, a partir de los anillos A y B, se lleva a cabo la formación de los anillos C y D de forma estereoselectiva.

Organocatálisis³ es el término empleado para describir a aquellas reacciones llevadas a cabo con cantidades sub-estequiométricas de moléculas orgánicas pequeñas como catalizadores. Este tipo de catálisis en la que un elemento inorgánico no es parte de un principio activo, se ha convertido en una importante área de investigación en química. Fue a finales de la década de los 90 cuando empezó a conocerse, estableciendo que la catálisis asimétrica moderna está basada en tres grandes pilares: biocatálisis, catálisis con metales y catálisis con moléculas puramente orgánicas.

¹ M. Rueping, E. Sugiono, *Ernst Schering Foundation Symposium Proceeding*, **2008**, 2, 207-253

² S.N Ananchenko, V.Ye: Limanov, V.N. Leonov, V.N. Rzhzhenikov and I.V. Torgov, *Tetrahedron*, **1962**, 18, 1355-1367

³ Benjamin List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413-5415

Hay esencialmente cuatro tipos de organocatálisis: bases de Lewis, ácidos de Lewis, bases de Brönsted y ácidos de Brönsted. En este trabajo se emplean ácidos de Brönsted como catalizadores. Ácidos aquirales de Brönsted como el ácido paratoluensulfónico han sido usados como catalizadores para una gran variedad de reacciones desde hace mucho tiempo, pero su aplicación en catálisis asimétrica ha sido escasa. Los que poseen gran importancia son los ácidos de Brönsted quirales, entre los que destacan derivados de BINOL⁴ como fosfonatos⁵

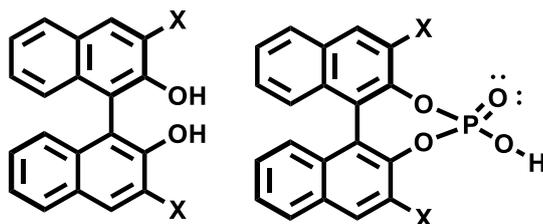


Figura 3.-Catalizadores ácidos quirales de Brönsted

Esta memoria se ha estructurado en los siguientes capítulos:

- Antecedentes bibliográficos.
- Resultados experimentales y discusión.
- Técnicas experimentales y caracterización de compuestos
- Conclusiones

Se ha omitido el capítulo de bibliografía, ya que se reflejará a pie de página, con el objetivo de facilitar la lectura de dicha memoria.

⁴ Alexandru Zamfir, Sebastian Schenker, Matthias Freund, *Org. Biomol. Chem.* **2010**,8, 5262-5276

⁵ Takahiko Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744-5758

3.- Antecedentes bibliográficos

Con el objetivo de organizar los antecedentes bibliográficos consultados, se ha dividido el capítulo en tres apartados:

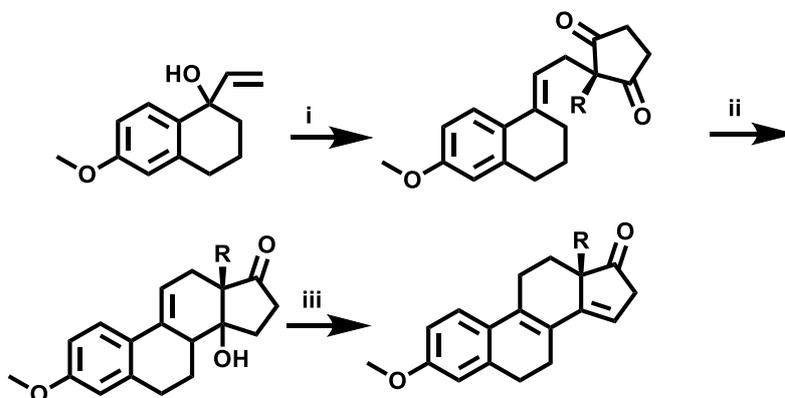
I.- Síntesis de Torgov.

II.- Métodos de preparación de 13-etilesteroides.

III.- Ácidos fosfóricos quirales y su aplicación en organocatálisis.

I.- Síntesis de Torgov

La síntesis de Torgov⁶ de estronas fue desarrollado en la década de los años 60 y abrió un nuevo camino en la síntesis total de hormonas esteroides. De forma resumida se trata de un proceso de ciclación catalizada por ácidos. En un primer paso se produce la adición de un compuesto 1,3-dicarbonílico y donde uno de estos grupos carbonilos servirá para completar el proceso de ciclación (Esquema 1).



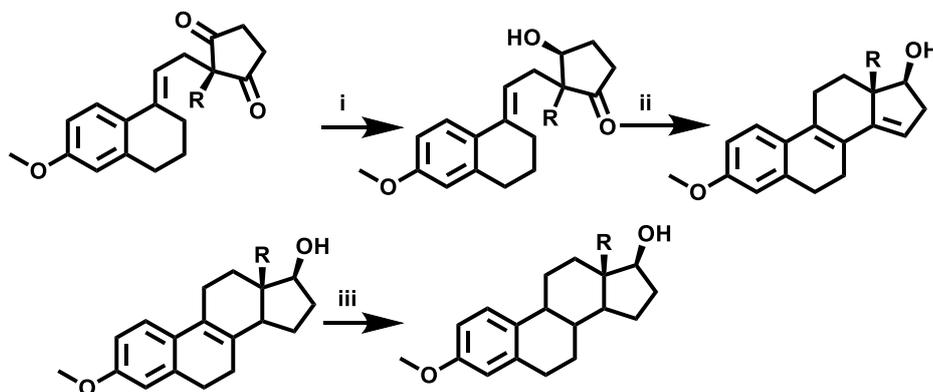
Reactivos y condiciones: i) base, compuesto 1,3 dicarbonílico ii) H^+ iii) H^+

Esquema 1.- Síntesis de Torgov

⁶ a) Ananchenko, S.N.; Torgov I.V; *Tetrahedron Lett*, **1963**,4,1553-1556

b) Zakharychev A.V; Ananchenko S.N; Torgov I.V; *Steroids*, **1964**,4,31-40

Esta metodología ha servido como punto⁷ de partida en la síntesis de multitud de esteroides como derivados de estradiol, 19-noresteroides, 14-hidroxiesteroides, etc. Aplicando esta metodología se han sintetizado diferentes estronas⁸; todas ellas tienen en común la formación del esqueleto hidrocarbonado mediante un proceso tipo Torgov donde uno de los dos grupos carbonilo ha sido reducido previamente (esquema 2)



Reactivos y condiciones: i) $(^t\text{BuO})_3\text{HLi}$, THF ii) H^+ iii) $\text{H}_2/\text{Ni Raney}$, EtOH iv) K/NH_3

Esquema 2.- Síntesis de estrona

Esta metodología ha permitido la preparación de 19-noresteroides como 19-nortestosterona⁹ (nandrolona) o 7,7-dimetil-19-noresteroides¹⁰ (esquema 3)

⁷ a) Crispin D.J; Vanstone A.E and Whitehurst J.S.; *J. Chem. Soc.* **1970**,10, 10-18

b) Groen M.B and Zeelen. F.J; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1986**,105 (11),465-487

^{c)} Bijoy P.; Naik R.G.; Shivakumar U. and Subba Rao G.S.R., *J. Indian Inst. Sci.*, **1994**, 74, 519-541

^{d)} Florence C.; Sarabir E; Groot A.; *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5363-5383

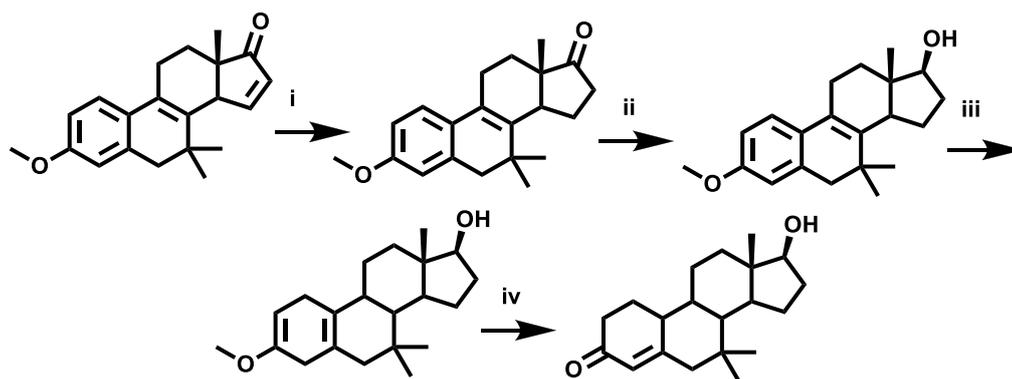
⁸ a) Kno C.H.; Taub. D anda Wendler N.L; *J.Org. Chem*,**1968**,33,3126-3132

b) Rufer. C; Schröder E. and Gibian H; *Liebigs Ann. Chem.*,**1967**,701, 206-216

^{c)} Kosmol H.; Kieslich K.; Vössing R.; Koch H.J; Petzoldt K. and Gibian H.; *Liebigs Ann. Chem*, **1967**,701,199-205

⁹ Fedorova O.J; Pekarkaya E.S; Lukashina J.V; Grinen-Ko G.S.; *Khimiko- Farmatsevlicheski Zhurnal* **1974**,8,9-13

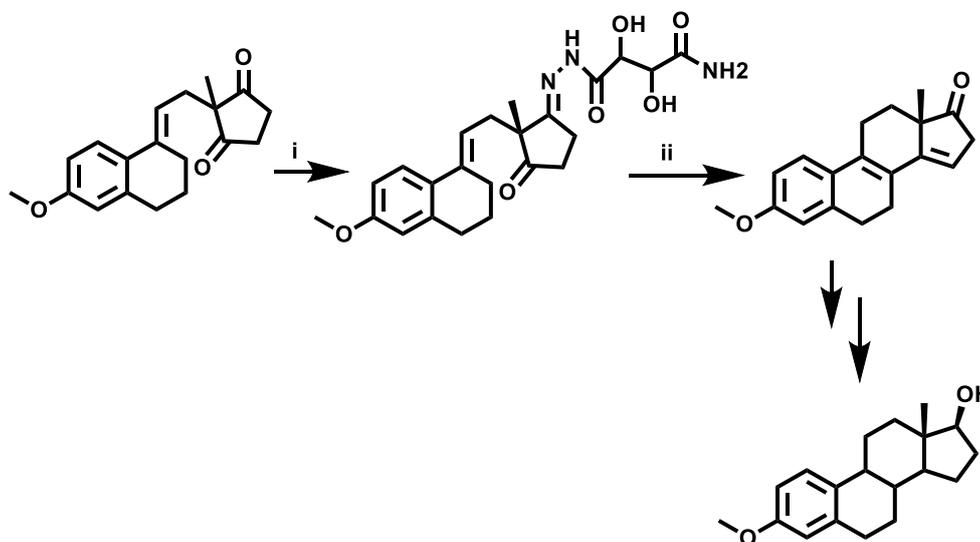
¹⁰ Lednicer D.; Edward Emmert D.; Chidester C.G. and Du Champ D., *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 3260-3266



Reactivos y condiciones: i) H_2 , Pd (C)10% ii) $NaBH_4$, EtOH iii) Li/NH_3 , THF iv) H^+

Esquema 3.- Ruta de preparación de 19-noresteroides

De forma paralela se han desarrollado versiones estereoselectivas de la reacción de Torgov. La primera¹¹ de estas reacciones utiliza una hidrazida derivada del ácido L-tartárico para formar la correspondiente hidrazona y así inducir el cierre estereoselectivo en el esteroide. La eliminación de este auxiliar y reducción del sistema permite aislar estradiol (Esquema 4)

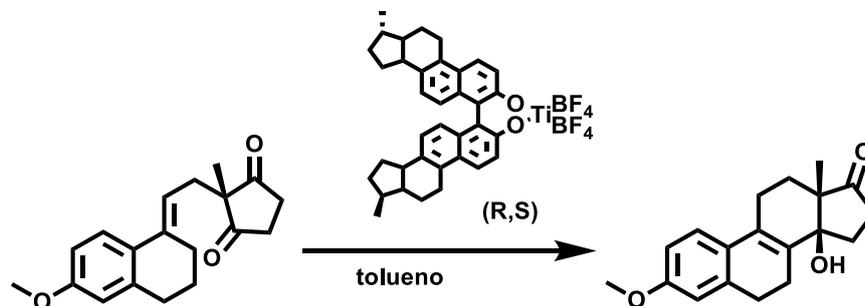


Reactivos y condiciones: i) 4-hidrazinil-2,3-dihidroxi-4-oxobutamida ii) HCl, dioxano

Esquema 4.- Síntesis estereoselectiva de Torgov.

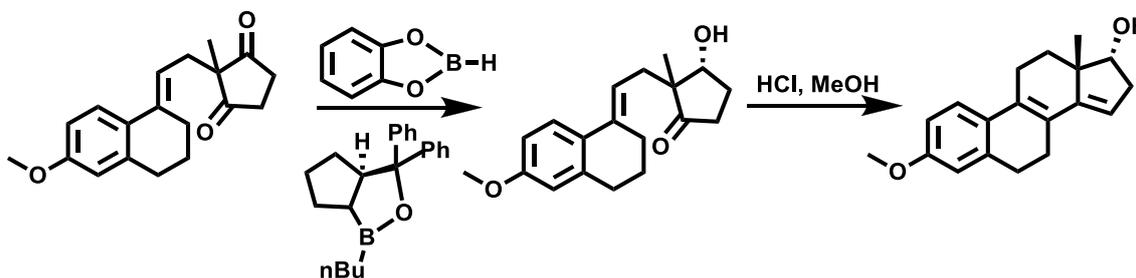
¹¹ Bucourt R; Nédélec L.; Gasc J.C and Weill-Raynal J, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 561-563

El grupo del profesor Enev¹² ha utilizado complejos quirales de titanio para conseguir la ciclación estereoselectiva, consiguiendo excesos enantioméricos del orden del 70% con derivados de R-BINOL (Esquema 5)



Esquema 5.- Ciclación estereoselectiva con complejos quirales de titanio.

Posteriormente, el grupo del profesor E.J.Corey ha publicado¹³ una variante de ciclación enantioselectiva donde antes del proceso de ciclación se reduce de forma enantioselectiva el anillo de 1,3-dicetonas con catecolborano, y una oxazaborolidina quiral como catalizador:



Esquema 6.- Ciclación estereoselectiva catalizada por oxazaborolidinas.

¹² Enev.V.S; Mohr J.; Harre M. and Nickisch K. , *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**,9,2693-2699

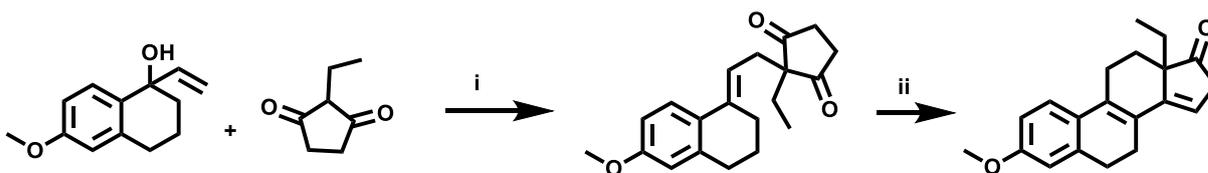
¹³ Yesung Y-Y; Chein R.J and Corey E.J, *J.Am. Chem. Soc.*, **2007**,129,10346-10347

II.- Métodos de preparación de 13-etilesteroides

La modificación en la posición 13 de los esteroides de origen natural por otros sustituyentes, lo más habitual, un resto etilo, a abierto la posibilidad de preparación de nuevos esteroides entre los que se encuentra los denominados contraceptivos de segunda generación (levonorgestrel) y de tercera generación (gestodeno, desogestrel) que presenta un número menor de efectos secundarios.

La síntesis de Torgov fue una de las primeras metodologías aplicadas a la preparación de este tipo de esteroides, ya que utilizando 2-etil-1,3-ciclopentanodiona como producto de partida, permite la obtención de este tipo de esteroides.

Hiraga y colaboradores utilizan esta metodología en la preparación de diversos 17-etilesteroides¹⁴ (Esquema 7)



Reactivos y condiciones: i) KOH ii) H⁺

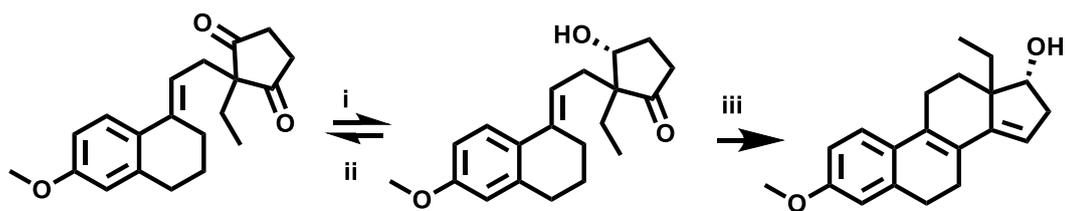
Esquema 7.- Ruta de trabajo para la preparación de 17-etilesteroides

El alcohol resultante en la etapa de reducción del carbonilo en la posición 17 es susceptible de resolución lo que permite obtener uno solo de los enantiómeros.

La reducción de uno de los dos grupos carbonilos antes de producirse la ciclación de Torgov permite la resolución dinámica de ambos isómeros, ya que, la oxidación del producto no resuelto y una nueva reacción de reducción, va a permitir aislar uno de los dos isómeros¹⁵ (esquema 8).

¹⁴ Hiraga K., *Chem. Pharm. Bull.*, **1965**,13 (11), 1289-1294

¹⁵ Asako T.; Hiraga. K and Miki T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1973**,21 (1), 107-111



Reactivos y condiciones: i) NaBH_4 ii) DMSO iii) H^+

Esquema 8.- Método de ciclación estereoselectiva.

Este mismo proceso se ha realizado utilizando procesos de biosíntesis¹⁶ obteniendo el correspondiente alcohol con excelentes rendimientos. Debido al notable interés industrial de este tipo de esteroides se han desarrollado un gran número de síntesis. En la bibliografía se encuentran recogidos diferentes procedimientos para la síntesis de desogestrel¹⁷, gestodeno¹⁸ y levonorgestrel¹⁹, probablemente los productos de mayor interés desde el punto de vista farmacológico. En cuanto al desogestrel, es especialmente interesante el método desarrollado por Corey²⁰ y colaboradores donde la reacción de Diels-Alder enantioselectiva entre el dieno generado a partir de la tetralona y trans-3-formil-2-pentenoato de metilo catalizada por una sal de oxazaborolidina (esquema 9)

¹⁶ Rufer C.; Kosmol H.; Schröder E.; Kieslich K. and Gibian H., *Liebigs Ann. Chem.*, **1967**, 702,141-148

¹⁷ a) Ostendorf, M.; WO 2013135744 A1 20130919

b) Nickisch, K.; Santhamma, B.; US 20130123523 A1 20130516

c) Zuo, H.; Gao, Z.; Tian, W.; Pan, L.; Sun, Y.; Hu, B.; *Faming Zhuanli Shenqing* ,**2012**, CN 102532233 A 20120704

d) Shen, G.; Zhang, Y.; Cao, Y.; Dai, J.; Lian, Y.; *Faming Zhuanli Shenqing* ,**2012**, CN 102532232 A20120704

e) Costantino, F.; Prendin, R.; IT 1326598 B1 20050208

¹⁸ a) Moutou, J-L.; Mouton, F.; Pellegrino, G.; Dillenschneider, J-M.; Lafay, J.; WO 2011098439A220110818

b) Chen, H.; Chen, J.; Chen, L.; Lin, F.; *Shengzhi Yu Biyun* , **1995**, 15(3), 197-201.

c) Grisenti, P.; Reza, H.S.; Pengo, D.; EP 1586579 A1 20051019

d) Ferraboschi, P.; Grisenti, P.; Onofri, A.; Prestileo, P.; *Synlett* , **2004**, 10, 1838-1840.

e) Prendin, R.; Pirovano, S.; EP 700926 A1 19960313

¹⁹ a) Zadbuke, S.A.; Mehare, K.G; Godbole, H.M.; Singh, G.; WO2012110947 A1 20120823

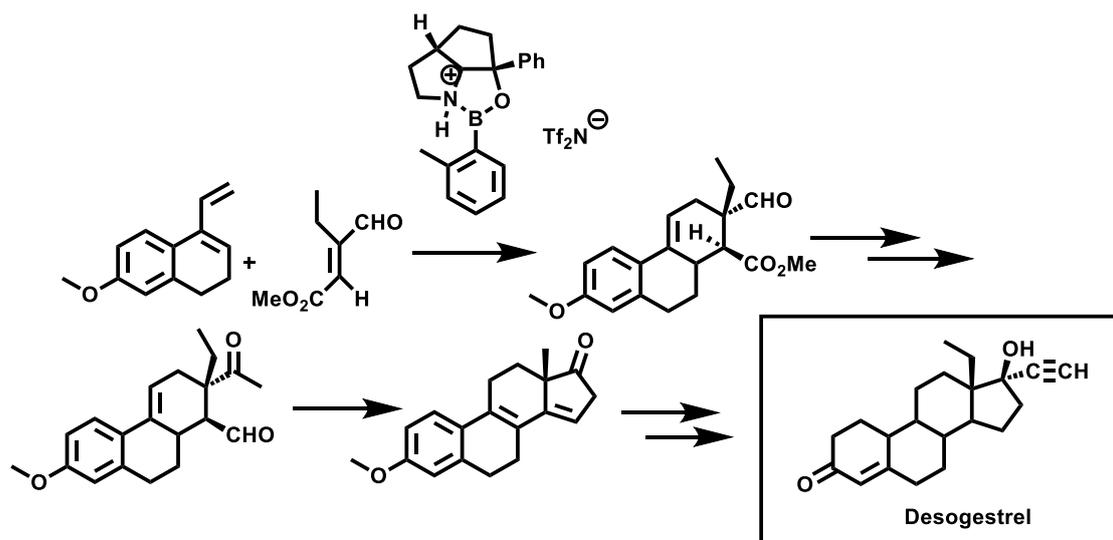
b) Zeng, W.; Li, Z.; Tian, W.; Zhang, L.; *Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi* ,**2011**, 21(2), 126-129.

c) Cai, D.; Wu, X.; *Faming Zhuanli Shenqing* , **2011**, CN 101982472 A 20110302

d) Wong, F.F.; Chuang, S.H.; Yang, S-C.; Lin, Y-H.; Tseng, W-C.; Lin, S-K.; Huang, J-J.; *Tetrahedron* **2010**, 66,4068-4072

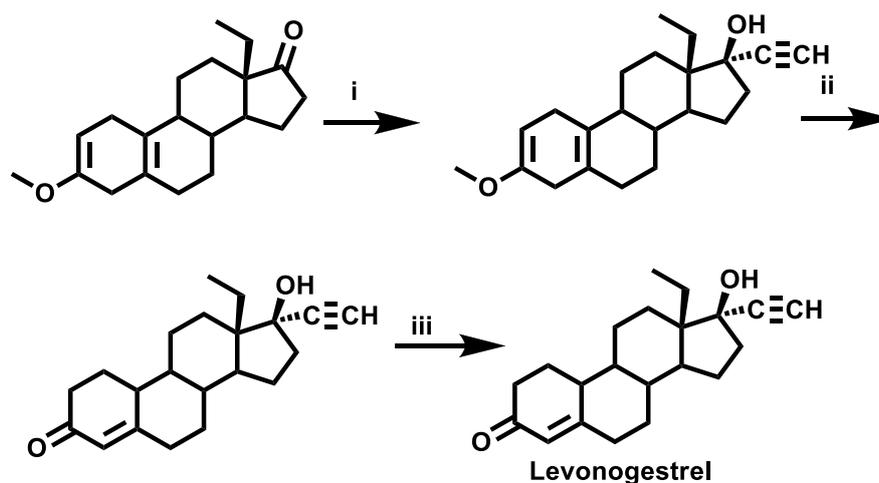
e) Ferrino, S.; Lopez-Tapia, F.; Salgado-Zamora, H.; *Synthetic Communications*,**1996**, 26, 1461-1465.

²⁰ Hu Q.Y; Rege P.D.; Corey E.J, *J.Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126,5964-5986



Esquema 9.- Síntesis estereoselectiva de desogestrel

El Levonorgestrel se obtiene industrialmente²¹ a partir de un metoxidieno, generado por reducción de Birch, que reacciona con acetiluro de litio e hidrólisis final:



Reactivos y condiciones: i) acetiluro de litio. THF ii) HCl(cdo), MeOH, H₂O iii) AcOEt, Recristalización

Esquema 10- Obtención de Levonorgestrel

²¹ Zadbuke S. ; Mehase K.; Godbole H.; Singh G., *Wo* **2012**/110974

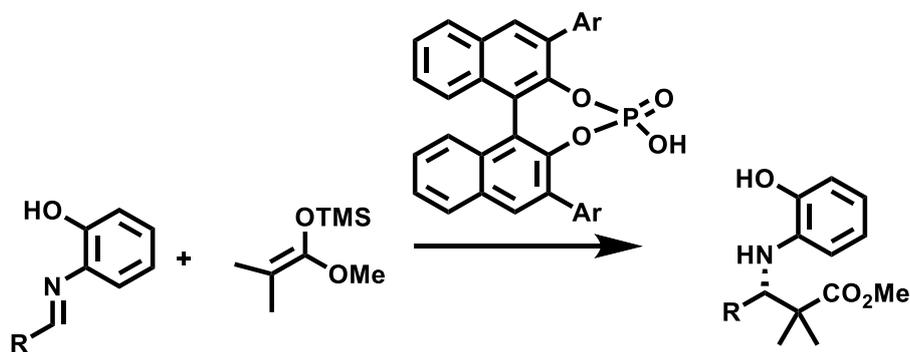
La obtención de gestodeno²² requiere introducir un doble enlace entre los carbonos 15 y 17. Esta síntesis se realiza a partir de 15-hidroxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona, que mediante la protección del grupo hidroxilo como acetato y el grupo carbonilo de la posición 3 como éter enólico permite la incorporación del resto de acetileno en la posición 17. La hidrólisis final y eliminación del acetato permite aislar el gestodeno.

²² Montru J.L.; Mouton F.; Pelle-Grino G.; Dillensnedier J.M.; Lafay J., *Wo* **2011/098439A 2**

III.- Ácidos fosfóricos quirales y su aplicación en organocatálisis.

El uso como catalizadores de ácidos fosfóricos quirales²³ se fundamenta en la formación en la formación de enlaces de hidrógeno debido a la acidez de estos.

Akiyama²⁴, Uruguchi y Terada²⁵ desarrollaron de forma independiente varios ácidos fosfóricos derivados de BINOL que les permiten obtener exitosos resultados en diversos procesos catalíticos como la adición enantioselectiva tipo Mannich (esquema 11)



Esquema 11.- Reacción tipo Mannich estereoselectiva

El diseño del ácido fosfórico derivado de BINOL se explica en la figura 4, ya que cada fragmento dentro del catalizador tiene establecida una función:

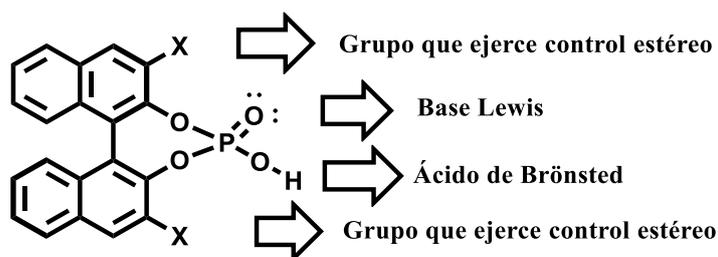


Figura 4.- Funcionalidad de los ácidos fosfóricos

²³ a) Akiyama. T.; Itoh. J. and Fuchibe K., *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348,999

b) Doyle A.G and Jacobsen E.N, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713

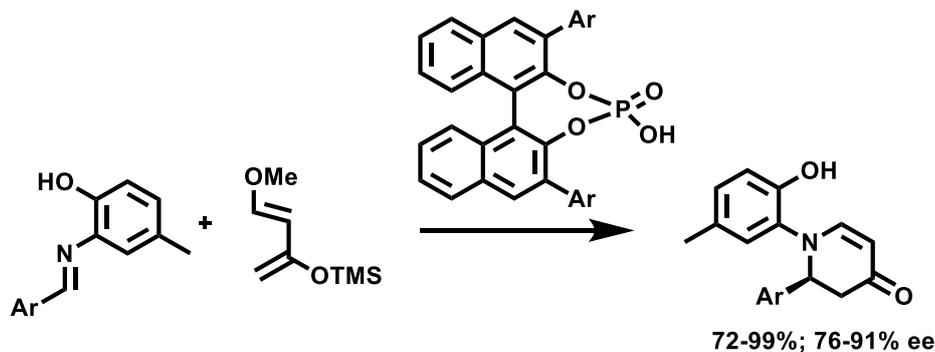
c) Akiyama T., *Chem. Rev.* **2007**, 107,5744

d) Terada M., *Synthesis* **2009**, 1929

²⁴ Akiyama. T. Itoh J. and Fuchibe K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 1566

²⁵ Uruguchi D and Terada M., *J.Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126,5356

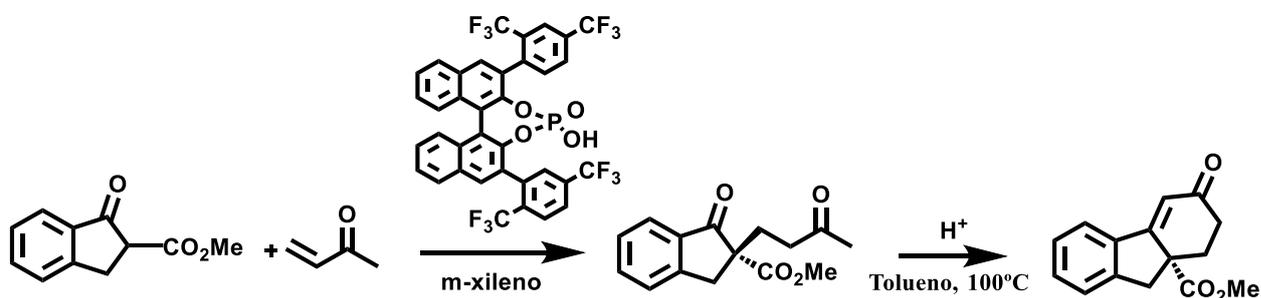
La reacción enantioselectiva de hetero-Diels-ader de siloxidienos, del tipo Danishefski o Brassard, con iminas proporciona una ruta para la preparación de heterociclos nitrogenados ópticamente activos. De esta forma, Akiyama y colaboradores desarrollaron la primera reacción²⁶ de hetero-Diels-Alder catalizada por ácidos fosfóricos quirales, obteniendo dihidropiridinas con buenos rendimientos alta enantioselectividad (esquema 12)



Esquema 12.- Reacción tipo Hetero-Diels-Alder estereoselectiva

Otro proceso como la anelación de Robinson, de especial interés en la síntesis de esteroides, puede ser catalizada por este tipo de ácidos, así Akiyama y colaboradores ha desarrollado una estrategia para realizar la anelación de Robinson de forma enantioselectiva²⁷. Esta consiste en dos procesos enantioselectivos:

- 1.- Adición de Michael catalizada por ácidos de Brönsted quirales y,
- 2.- Resolución cinética en la reacción aldólica intramolecular catalizada también por ácidos de Brönsted quirales (esquema 13)



Esquema 13

²⁶ Akiyama T., Tamura Y., Itoh J., Morita H. and Fuchibe K., *Synthesis*, **2006**,141

²⁷ Akiyama T., Katoh T. and Mori. K., *Angew. Chem. Int. Ed*, **2009**, 48, 4226

4.- Plan de trabajo y objetivos

El plan de trabajo se dividió en tres bloques:

a) Obtención de 3-metoxi-8,14-seco-1,3,5(10)-9-estrapentaeno-14,17-diona.

A partir del producto comercial 6-metoxitetralona se lleva a cabo la síntesis de los anillos A y B del esteroide, que será sometido a ciclación para obtener los anillos C y D.

b) Síntesis de catalizadores quirales.

Síntesis de varios catalizadores quirales derivados de S-BINOL y ácido L- tartárico como ácidos fosfóricos o sulfónicos.

c) Estudio de la reacción enantioselectiva de ciclación.

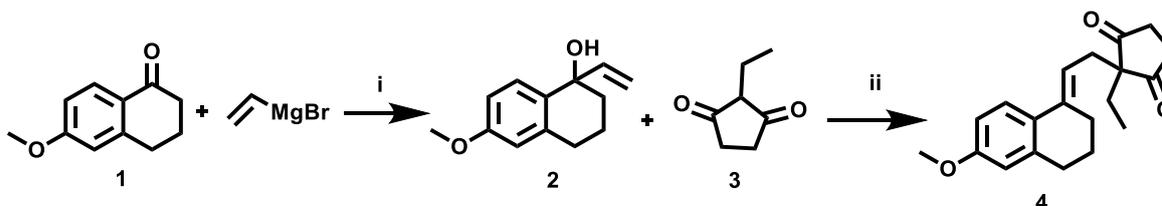
Estudio del proceso de ciclación enantioselectiva catalizada por los ácidos de Brønsted sintetizados.

5.- Resultados y discusiones

Se expondrán los resultados obtenidos agrupados en los distintos bloques mencionados anteriormente:

a) Obtención de 3-metoxi-8,14-seco-1,3,5(10)-9-estrapentaeno-14,17-diona (4).

La obtención de la dicetona **4** fue posible aplicando la siguiente secuencia sintética:

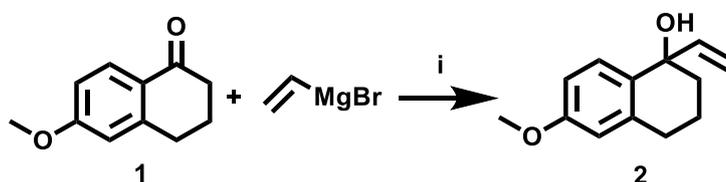


Reactivos y condiciones: i) THF seco, atmósfera inerte de N_2 , $-40^\circ C$, 18 horas ii) KOH, MeOH,, 4 horas, reflujo

Esquema 14.- Ruta de síntesis de 4

Síntesis de 6-metoxi-1-vinil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (2)

El primer paso es la preparación del vinilcarbinol **2** por reacción de 6-metoxitetralona con bromuro de vinilmagnesio. Aunque este proceso se encontraba ya descrito en la bibliografía⁶, aplicando las condiciones descritas, el rendimiento es inferior al 20%. Con el objetivo de optimizar la reacción se realizan diferentes ensayos variando la proporción de magnesiano, temperatura y orden de adición. Los resultados encontrados se recogen en la tabla 1.



Reactivos y condiciones: i) THF seco, atmósfera inerte de N_2 , $-40^\circ C$, 18 horas

Esquema 15.- Obtención de 2

Tabla 1.- Reacción de 6-metoxitetralona con bromuro de vinilmagnesio

Entrada	Temperatura (°C)	Proporción magnesiano (eq)	Adición ^a	Tiempo de reacción (h)	Conversión ^b %	R ^c (%)
1	Ambiente	1,5	Inversa	12	30	88
2	0°C	1,2	Directa	16	26.5	64
3	0°C	1,5	Directa	16	46.5	83
4	-40	3	Inversa	20	70	90
5	-40	3	Directa	20	84	63
6	-78	3	Inversa	24	71	86
7	-78	3	Directa	24	67	67

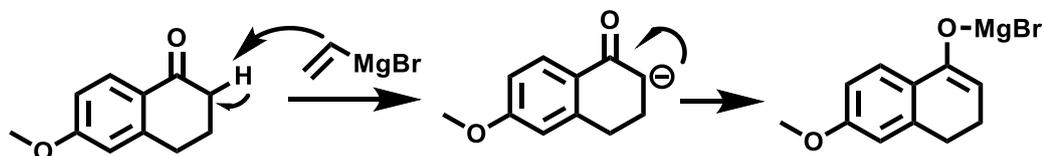
^a Se entiende por adición directa la adición del magnesiano sobre el producto de partida e inversa la adición del producto de partida sobre el magnesiano.

^b Determinado por ¹H-RMN.

^c Rendimiento de la masa bruta de reacción.

El análisis de los datos obtenidos nos proporciona los siguientes datos:

- a) Temperatura: cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente la conversión es pequeña; esto puede deberse a que existe un proceso ácido-base en la tetralona de partida que hace que el doble enlace carbono-oxígeno no se encuentre disponible para el ataque nucleofílico del magnesiano (esquema 16)



Esquema 16.- Reacción ácido-base de 6-metoxitetralona con bromuro de vinilmagnesio.

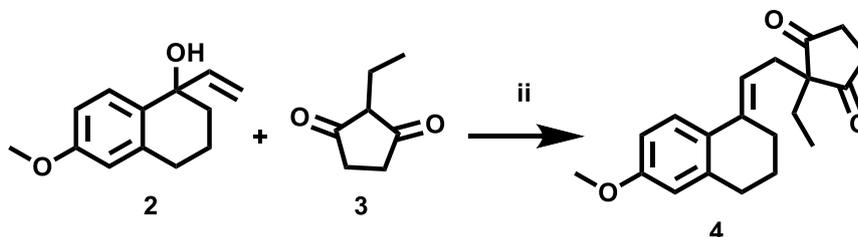
Por ello se optó por realizar sucesivos ensayos a bajas temperaturas, con el objetivo de minimizar esta reacción secundaria que se lleva a cabo y permitir el correcto ataque nucleófilo del magnesiano al centro electrofílico C=O. Se obtuvieron mejores resultados que en aquellos casos en los que se hacía a temperatura ambiente, ya que, aunque no se consigue agotar completamente la tetralona, la conversión alcanza el 70%. Se realizó a temperaturas de -40°C y -78°C , obteniéndose en ambos casos resultados similares; por ello se opta por fijar como temperatura de reacción -40°C .

- b) Orden de adición: se llevó a cabo en todo el rango de temperaturas mencionadas anteriormente la adición inversa y directa, obteniendo mejores resultados con la adición directa, es decir, la adición del magnesiano sobre la tetralona.
- c) Cantidad de magnesiano: se empezó probando con un ligero exceso, con el fin de asegurar el agotamiento del producto de partida tetralona. Sin embargo, al no conseguir agotarla, se optó por ir aumentando progresivamente el exceso, pasando de 1,2 equivalentes con respecto a la tetralona, a 1,5 equivalentes y 3 equivalentes, obteniendo los mejores resultados empleando 3 equivalentes de magnesiano. No se consigue agotar la tetralona incluso con grandes excesos de magnesiano.
- d) Velocidad de adición del magnesiano: una velocidad de adición del magnesiano lenta proporciona los mejores resultados.
- e) Tiempo de reacción: se observó que el tiempo de reacción influye en la pureza del producto final, ya que, periodos de reacción superiores a 20 horas favorecen la aparición de mayor cantidad de impurezas.

El alcohol **1** se mostró poco estable en condiciones ácidas, lo que hace difícil su purificación por cromatografía en gel de sílice. Como alternativa se ensayó la purificación con gel de sílice tratada con trietilamina y óxido de aluminio con carácter neutro. El empleo de óxido de aluminio neutro permitió purificar el alcohol.

Síntesis del compuesto 3-metoxi-8,14-seco-1,3,5(10)-9-estrapentaeno-14,17-diona (4)

La reacción de adición de 2-etil-1,3-ciclopentadiona con el vinilcarbinol **2** transcurre satisfactoriamente en medio básico.



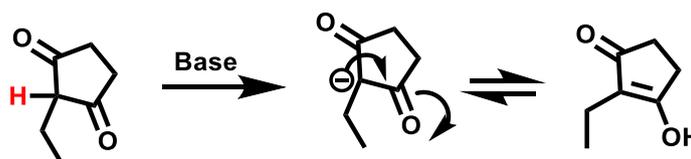
Reactivos y condiciones: ii) KOH, MeOH, 4 horas, reflujo

Esquema 17.- Síntesis del compuesto 4

En la bibliografía⁶ se encuentran descritas diferentes condiciones, pero todas ellas presentan rendimientos no muy elevados, por lo que se ensayaron diferentes condiciones con el objetivo de analizar su influencia en la preparación de la dicetona **4**.

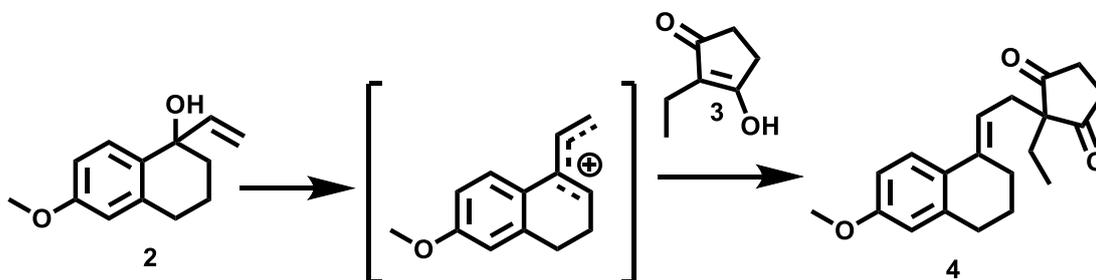
Además de la conversión directa con el alcohol, se ensayó la derivatización del alcohol como acetato, el cual es buen grupo saliente y por lo tanto, puede facilitar la reacción de adición. La formación del acetato no fue posible. Se probó el empleo de anhídrido acético, acetato de isopentilo, catálisis ácida y largos procesos de calefacción. Dados estos resultados se optó por continuar el estudio mediante la conversión directa del alcohol con el compuesto dicarbonílico.

En primer lugar se prueba la reacción con cantidades catalíticas de diferentes bases. Este proceso es relativamente sencillo, ya que ese hidrógeno es muy ácido, por lo que ocurre de manera rápida y eficaz, formando el enolato correspondiente, el cual ataca al doble enlace del compuesto **2**, produciendo la reacción de acoplamiento.



Esquema 18.- Formación del enolato de la 2-etil-ciclopentano-1,3-diona

El mecanismo propuesto para la reacción transcurre a través de un intermedio catiónico sobre el que se produce la adición del compuesto carbonílico, tal y como se muestra en el esquema siguiente:



Esquema 19.- Mecanismo de la reacción de formación de 4

A continuación se muestran los resultados obtenidos en cada uno de los ensayos realizados:

Tabla 2.- Ensayos llevados a cabo para la optimización de la síntesis del compuesto 2

Entrada	Base	t (h)	Temperatura	Conversión ^d (%)	R ^e (%)
1	KOH	2h 20 min	Reflujo	80	74
2	Ba(OH)·8H ₂ O	1h 10 min	Reflujo	60	47
3	LiOH	3h 40 min	Reflujo	76	68
4	NaOH	1h 15 min	Reflujo	70	60
5	^t BuOK	3 h	Reflujo	69.5	77
6	LDA	22 horas	Ambiente ^f	0	NA
7	NEt ₃	18 horas	Ambiente ^f	0	NA

^d Determinado por ¹H-RMN

^e Rendimiento tras purificación del compuesto

^f La adición de los reactivos se lleva a cabo a -78°C y 0°C para las entradas 7 y 8 respectivamente, para controlar la reacción, ya que ambas son bases fuertes; sin embargo, una vez finalizada la adición, se mantiene a temperatura ambiente todo el curso de la reacción.

Con respecto a las entradas 1 a 5, se usó en todas ellas metanol como disolvente. En un principio, todas las reacciones anteriores se llevaron a cabo a temperatura ambiente; sin embargo, el tiempo de reacción era muy largo y la formación del producto muy lenta, por lo que se optó por llevarlas a cabo a reflujo, obteniendo una mejora considerable en los resultados.

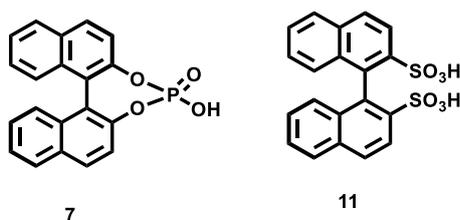
La purificación del compuesto de reacción se realizó por cromatografía en columna con óxido de aluminio neutro.

Estos ensayos nos indican que los mejores resultados se obtienen empleando KOH como base y metanol como disolvente.

b) Síntesis de los catalizadores quirales.

Con el objetivo de estudiar el proceso de ciclación enantioselectivo se pensó inicialmente en preparar varios catalizadores de tipo ácido de Brønsted quiral. Se eligieron ácidos fosfóricos derivados de S-BINOL y TADDOL como fuente de quiralidad.

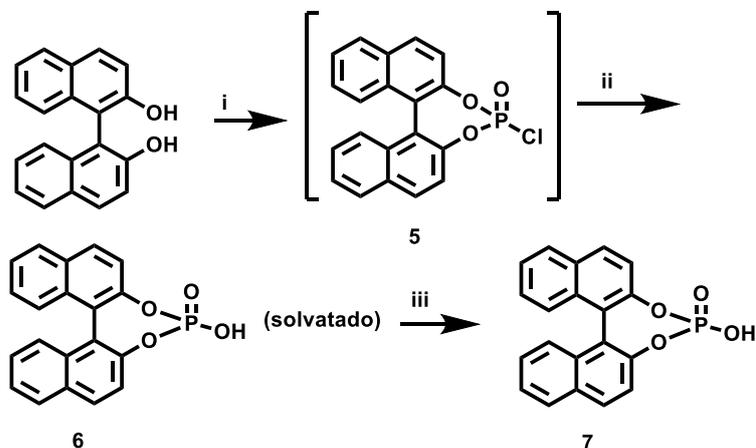
Los derivados de S-BINOL preparados fueron **7** y **11**:



Esquema 20.- Derivados de S-BINOL propuestos como posibles organocatalizadores.

b.1.- Preparación de (S)-(+)-1,1'-Binaftil-2,2'-diil hidrógeno fosfato (**7**).

La reacción de S-BINOL²⁸ con oxicloruro de fósforo en piridina y posterior hidrólisis del intermedio con agua proporciona el ácido fosfórico solvatado, que por calefacción con HCl 6N conduce al ácido deseado **7**.



Reactivos y condiciones: i) $POCl_3$, piridina, BINOL ii) H_2O , reflujo iii) 6N HCl reflujo

Esquema 21.- Síntesis del catalizador ácido fosfórico **7**.

Los datos espectroscópicos y constantes físicas coinciden con las descritas en la bibliografía.

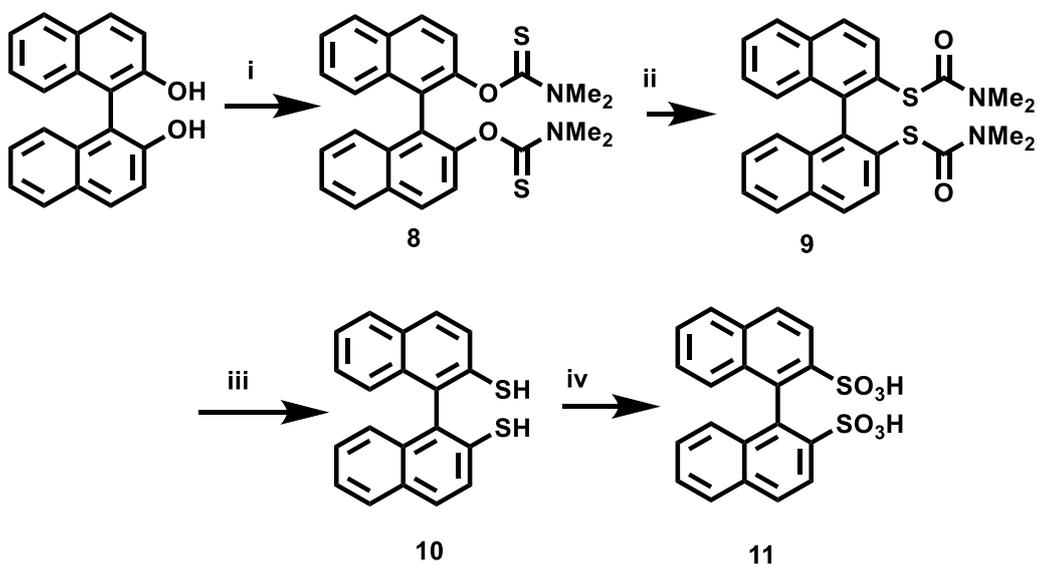
²⁸ Jacques J. and Fouquey C., *Organic Syntheses*, **1993**, 8, 50-57

b.2.- Preparación de (1,1'-binaftaleno)-2,2'-ácido sulfónico (11).

Los ácidos sulfónicos poseen elevado carácter ácido y además, estos dos grupos se encuentran más cerca del anillo de naftaleno, lo que puede modificar la estereoselectividad del proceso.

La reacción de S-BINOL²⁹ con NaH y cloruro de dimetiltiocarbamoilo conduce al compuesto **8** que por calefacción sufre una reacción de migración del átomo de azufre. Este producto permite preparar el (S)-tiobinol **10** por reducción con LiAlH₄³⁰, a partir de él por oxidación con MTO y H₂O₂ se obtiene el ácido sulfónico **11**.

La secuencia de reacciones se recoge en el esquema 22:



Reactivos y condiciones: i) DMF, atmósfera inerte, NaH, ClC(=S)NMe₂, 85°C, 1h, KOH 1% ii) termólisis 270°C, 45 min iii) LiAlH₄, THF iv) MTO, H₂O₂

Esquema 22.- Síntesis del derivado de BINOL sulfónico

El compuesto **8** se obtuvo con buen rendimiento como un sólido blanco. La reacción de trasposición requiere del control de la temperatura, ya que por encima de 285°C y periodos largos de calefacción se obtienen cantidades mayores del derivado de tiofeno.

²⁹ Treskow M., Neudörfl J. and Giernoth R., *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 3693-3697

³⁰ a) Cossu S., Ottorino De Lucchi, Fabbri D. and Valle G., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 6073-6084

b) Hatano M., Sugiura Y. and Ishihara K., *Tetrahedron Asymetr.*, **2010**, 21, 1311-1314

c) He H., Chen L.Y., Wong W.Y., Chan W.H. and Lee A.W.M., *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4181-4184

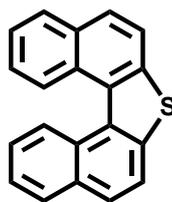


Figura 5.- Tiofeno, subproducto representativo en la síntesis del compuesto **8**

La formación del derivado de tiofeno puede ser explicada asumiendo una reacción de desplazamiento intramolecular similar a la descrita para la reorganización de Newman-Kwart. La formación del anillo de tiofeno es posible tras la reorganización de ambas unidades de tiocarbamato o como consecuencia de la reorganización de un único grupo.

Con respecto a la formación del ditiol **10**, se intentó en primer lugar un tratamiento del compuesto **9** con KOH^{31} y posterior acidificación. Sin embargo, no se consiguió buen rendimiento y conversión. Por ello, se optó por llevar a cabo la reducción con LiAlH_4 , obteniendo buenos resultados de rendimiento y pureza tras la posterior purificación por cromatografía en columna.

Finalmente se lleva a cabo la oxidación del compuesto **10** formando el diácido sulfónico **11** con buen rendimiento y pureza. Para ello se emplea como agente oxidante metiltrioxorenio(VII) en presencia de agua oxigenada ($\text{MTO}/\text{H}_2\text{O}_2$), mezcla usada previamente³² en la oxidación de tioles a ácidos sulfónicos.

³¹ Bandarage U. K., Simpson J., Smith R.A.J. and Weavers R.T, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 3463- 3472

³² Ballitrieri F.P., Tomaselli G., Toscano R., *Tetrahedron Letters* 49, **2008**, 3291-3293

b.3.- Derivados de ácido tartárico

El otro bloque de catalizadores se forma a partir del L-ácido tartárico. Consiste en la preparación de $\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -tetraril-2,2-disustituido-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol (TADDOL, figura 6) ya que son compuestos quirales muy útiles para la síntesis de compuestos enantioméricamente enriquecidos¹.

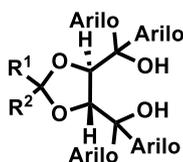


Figura 6.- Catalizadores tipo TADDOL

En primer lugar se sintetizaron los dioles **16** y **18** precursores de los ácidos fosfóricos:

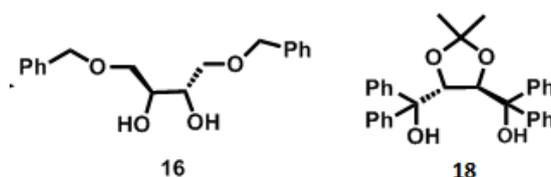
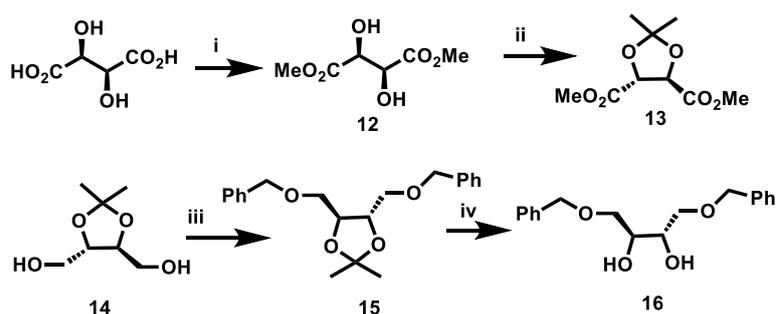


Figura 7.- Dioles derivados de TADDOL.

b.3.1 Preparación de (2S,3S)-1,4,bis(benciloxi)butano-2,3-diol **16**.

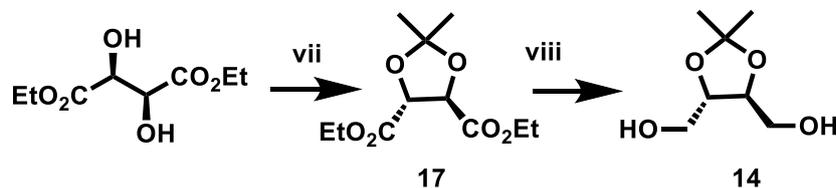
El diol **16** se obtuvo de acuerdo a la siguiente secuencia de reacción:



Reactivos y condiciones: i) $SOCl_2$, MeOH, t^a ambiente ii) acetona, $BF_3 \cdot Et_2O$, t^a ambiente iii) Agente reductor/ atmósfera de N_2 , reflujo, 3 horas iv) NaH, $PhCH_2Br$, THF v) MeOH, HCl 0,5N vi) $POCl_3$, piridina, HCl 6N

Esquema 23.-Ruta de síntesis del diol **16**

La síntesis del diol **16** también se llevó a cabo partiendo de dietil (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato. La ruta de síntesis llevada a cabo es la indicada en el siguiente esquema 24.



Esquema 24.-Ruta paralela de síntesis del diol **14**

Las tres primeras etapas de síntesis se llevan a cabo de manera sencilla y eficaz, ya que se trata de reacciones descritas en la bibliografía³³. Una vez llegado al dioxolano **13** o **17** se lleva a cabo la reducción del diéster a un diol **14**. Se realizaron varios ensayos, obteniendo los resultados que se muestran a continuación:

Tabla 3.- Estudio de la reducción del compuesto **13** y **17**

Entrada	Agente reductor	Cantidad (eq)	Disolvente	R ^a (%)
1	NaBH ₄	5	MeOH anhidro	73
2	NaBH ₄	5	MeOH	25
3	LiAlH ₄	1,7	Et ₂ O seco	52
4	LiAlH ₄	1,7	Et ₂ O	42

^a Rendimiento tras purificar por horno de bolas

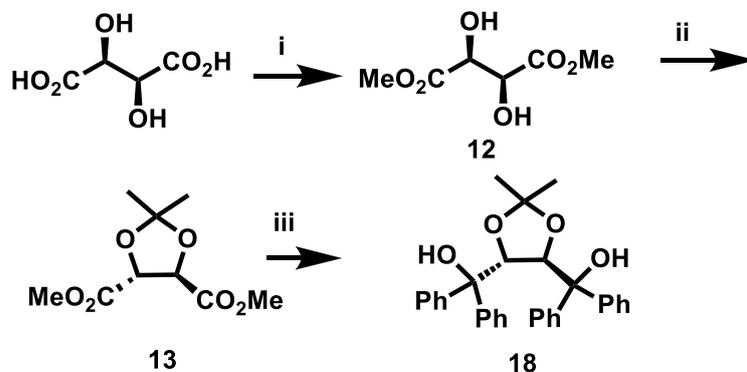
El diol **14** obtenido se purifica por destilación en horno de bolas, y una vez puro es empleado para la síntesis del compuesto **15**. La síntesis del compuesto³⁴ **15** se llevó a cabo con un exceso de magnesiano, obteniendo el compuesto **15** con un rendimiento del 97%. La apertura del dioxolano **15** es posible por reacción en medio ácido (HCl), al ser la reacción del compuesto **15** reversible, es necesario desplazar el equilibrio la derecha y favorecer su formación, por lo que se lleva a cabo un proceso de destilación para eliminar la acetona que se forma en dicha apertura junto con parte del metanol que actúa como disolvente.

³³ Beck A.E., Gysi P., La Vecchia L. and Seebach D., *Organic Syntheses*, **2004**, 10, 349 ; **1999**, 76,12

³⁴ Mash E.A., Nelson K.A., Van Densen S., Hemperly S.B., *Organic Syntheses*, **1990**,68,92

b.3.2 Preparación del diol ((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diyl)bis(difenilmetanol) (**18**)

El diol **18** se obtuvo de acuerdo a la siguiente secuencia de reacción:

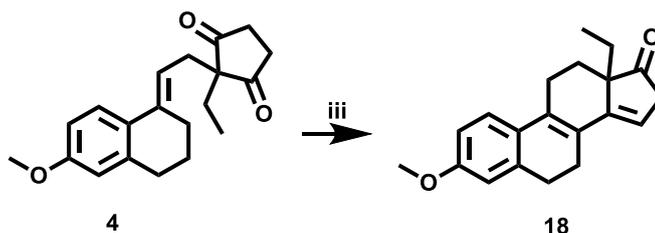


Reactivos y condiciones: i) SOCl_2 , MeOH , t^a ambiente ii) acetona, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, t^a ambiente
iii) PhMgBr , THF

Esquema 25.- Ruta de síntesis del diol **18**

Las dos primeras etapas²⁰ son comunes a la preparación del diol **16**, y se llevan a cabo de manera eficaz. Tras obtener el dioxolano **13**, se lleva a cabo el tratamiento con exceso de bromuro de fenilmagnesio³³ obteniendo el diol **18** con buen rendimiento y pureza tras su purificación por cromatografía en columna.

c) Ciclación catalizada por ácidos de Brönsted quirales.



Esquema 26.- Proceso de ciclación del compuesto **4**

Una vez sintetizados los catalizadores y el 3-metoxi-8,14-seco-1,3,5(10)-9-estrapentaeno-14,17-diona **4**, en primer lugar se preparó el producto de ciclación de forma racémica utilizando ácido p-toluensulfónico como catalizador ácido. Este producto nos servirá como patrón para verificar la formación del producto deseado en el estudio de ciclación estereoselectiva y también como referencia en el análisis de la relación de isómeros por HPLC en el estudio de los procesos de ciclación. Una vez completada esta etapa se realizaron diferentes ensayos de la reacción de ciclación, variando el catalizador, el disolvente y la temperatura de la reacción, obteniendo los resultados expuestos a continuación:

Tabla 3.- Resultados de los ensayos de ciclación.

Entrada	Catalizador	Disolvente	Temperatura(°C)	R ^a %	r.e ^b
1	7	Acetona	60	89	50:50
2	7	CHCl ₃	T.A.	81	50:50
3	L-prolina	Acetona	T.A.	-	-
4	L-prolina	Acetona	60	-	-
5	NBoc-prolina	CHCl ₃	T.A.	-	-
6	NBoc-prolina	CHCl ₃	65	-	-
7	11	CHCl ₃	T.A.	70	40:60
8	11	Etanol	T.A.	50	40:60
9	S-BINOL+pTsOH	CHCl ₃	T.A.	65	40:60

^a Rendimiento tras purificación por cromatografía en columna; ^b Determinado por HPLC quiral

De los resultados obtenidos con estos ácidos podemos ver que solamente el derivado de ácido sulfónico **11** proporciona una pequeña enantioselectividad. El ácido fosfórico **7** no muestra selectividad alguna, y los derivados de (S)-prolina no permiten la conversión al sistema cíclico. Desafortunadamente no fue posible la preparación de los ácidos fosfóricos derivados de los dioles obtenidos a partir del L-tartárico, pero serán ensayados en próximos estudios que se realicen en nuestro grupo de investigación. Dado que la introducción de sustituyentes, preferentemente derivados aromáticos, en la posiciones 3 y 3' de los anillos de naftaleno varía notablemente la estereoselectividad el próximo objetivo es la introducción en estas posiciones de sustituyentes que mejoren la estereoselectividad del proceso. Es interesante destacar que también se obtiene una cierta estereoselectividad cuando se emplea una mezcla de S-Binol y ácido paratoluensulfónico como ácido, lo que no indica que de alguna manera el S-Binol interviene en el proceso de ciclación.

6.- Conclusiones

- 1.- El método desarrollado para la obtención de ácidos sulfónicos, permite obtener estos con buen rendimiento y constituye un método general para su preparación.
- 2.- El proceso de ciclación de 3-metoxi-8,14-seco-1,3,5(10)-9-estrapentaeno-14,17-diona con ácidos sulfónicos derivados de S-Binol transcurre con facilidad.

7.- Listado de tablas, esquemas y figuras

Tablas

1. Reacción de 6-metoxitetralona con bromuro de vinilmagnesio
2. Ensayos llevados a cabo para la optimización de la síntesis del compuesto **4**.
3. Estudio de la reducción del compuesto **13** y **17**
4. Resultados de los ensayos de ciclación

Figuras

1. Nomenclatura empleada en esteroides
2. Derivados esteroides con un resto etilo en el carbono 13
3. Catalizadores ácidos quirales de Brønsted
4. Funcionalidad de los ácidos fosfónicos
5. Tiofeno, subproducto representativo en la síntesis del compuesto **8**
6. Catalizadores tipo TADDOL
7. Dioles precursores de ácidos fosfóricos

Esquemas

1. Síntesis de Torgov
2. Síntesis de estrona
3. Ruta de preparación de 19-noresteroides
4. Variación estereoselectiva de la síntesis de Torgov.
5. Ciclación estereoselectiva con complejos quirales de titanio.
6. Ciclación estereoselectiva catalizada por una oxazaborolidina.
7. Ruta de trabajo para la preparación de 17-etilesteroides

8. Método de ciclación estereoselectiva.
9. Síntesis estereoselectiva de desogestrel
10. Obtención de Levonorgestrel quiral
11. Reacción tipo Mannich estereoselectiva
12. Reacción tipo hetero-Diles-Alder estereoselectiva
13. Resolución cinética en la reacción aldólica intramolecular catalizada por ácidos de Brönsted quirales
14. Ruta de síntesis del derivado de dicetona **4**
15. Síntesis del compuesto **2**
16. Reacción ácido-base de 6-metoxitetralona con bromuro de vinilmagnesio
17. Síntesis del compuesto **4**
18. Formación del enolato de la 2-etil-ciclopentano-1,3-diona
19. Mecanismo de la reacción de formación de **4**
20. Derivados de S-BINOL propuestos como posibles organocatalizadores
21. Síntesis del catalizador ácido fosfónico **7**.
22. Plan propuesto para la síntesis del derivado de BINOL sulfónico
23. Ruta de síntesis del diol **16**
24. Ruta paralela de síntesis del diol **14**
25. Ruta de síntesis del diol **18**
26. Ciclación del compuesto **4**