



---

**Universidad de Valladolid**

Facultad de Ciencias

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

Grado en Química

### **“PREPARACIÓN DE REACTIVOS BIFUNCIONALIZADOS Y ENSAYO DE SU ACTIVIDAD EN PROCESOS DE CICLACIÓN ENANTIOSELECTIVA”**

*Autor: Rafael Morón Ruiz*

*Tutora: Purificación Cuadrado Curto*

***“Podrás desconocer el funcionamiento de  
la gravedad, pero jamás podrás  
negar su existencia”***

***Dedicado a todos aquellos que realmente han  
sido un apoyo, y a los que quiero  
con todas mis fuerzas.***

# ÍNDICE

Resumen/Abstract.....	1
Abreviaturas.....	3
1. Introducción.....	5
2. Antecedentes.....	11
2.1. Organocatalizadores que forman enlaces covalentes: Aminocatálisis.....	12
2.1.1. Catálisis vía enamina.....	12
2.1.2. Catálisis vía ion iminio.....	17
2.1.3. Catálisis vía dienamina.....	19
2.1.4. Catálisis vía trienamina. Reacciones Diels Alder y Amino-tándem...	20
2.1.5. Catálisis SOMO.....	20
2.2. Organocatalizadores que forman enlaces covalentes: NHCs.....	21
2.3. Organocatalizadores que forman enlaces covalentes: Bases de Lewis...	22
2.4. Organocatalizadores que no forman enlaces covalentes.....	23
3. Objetivos.....	25
4. Plan de trabajo.....	27
5. Resultados y discusión.....	33
5.1. Síntesis de los reactivos bifuncionalizados.....	33
5.1.1. Síntesis de alfa-aminoalcoholes 2a, 2b y 2c.....	34
5.1.2. Síntesis del alaninol N-Boc protegido 3.....	34
5.1.3. Síntesis de 4. Reacción de Mitsunobu.....	35
5.1.4. Síntesis del Boc derivado de diamina 5. Hidrazinólisis.....	38
5.1.5. Síntesis del alaninol O-tosilado 7.....	39
5.2. Síntesis de la tricetona proquiral.....	42
5.3. Ensayos de ciclación.....	43
5.3.1. Ensayo de ciclación con 1,2-diaminopropano.....	44
5.3.2. Ensayos de ciclación con los aminoácidos 1a, 1b y 1c.....	44
5.3.3. Ensayos de ciclación con los aminoalcoholes 2a, 2b y 2c.....	47
5.3.4. Ensayo de ciclación con el alaninol O-tosilado 7.....	49
6. Conclusiones.....	51
7. Técnicas experimentales.....	53
7.1. Técnicas generales.....	53
7.2. Síntesis de los reactivos bifuncionalizados.....	54
7.2.1. Síntesis de alfa-aminoalcoholes 2a, 2b y 2c.....	54
7.2.2. Síntesis del alaninol N-Boc protegido 3.....	55
7.2.3. Síntesis de 4. Reacción de Mitsunobu.....	55
7.2.4. Síntesis del Boc derivado de diamina 5. Hidrazinólisis.....	56
7.2.5. Síntesis del alaninol O-tosilado 7.....	57
7.3. Síntesis de la tricetona proquiral.....	57
7.4. Ensayos de ciclación.....	58
7.4.1. Ensayo de ciclación con 1,2-diaminopropano.....	58
7.4.2. Ensayos de ciclación con los aminoácidos 1a, 1b y 1c.....	59
8. Anexos.....	61
8.1. Espectros.....	61
8.2. Cromatogramas de las pruebas de ciclación con los aminoácidos.....	78
9. Bibliografía.....	79

## RESUMEN/ABSTRACT

El presente trabajo se contextualiza en la línea de investigación desarrollada por este grupo, enfocada en la síntesis de nuevos principios activos. En este caso, se pretende avanzar en la síntesis de esteroides no naturales, mediante una ciclación asimétrica. Para que esta ciclación sea posible, se han desarrollado nuevos reactivos bifuncionalizados quirales que provienen de alfa aminoácidos. Estos, vía enamina, permiten realizar la ciclación induciendo asimetría, es decir, fijado la configuración del grupo R de C-13, presente entre los anillos C y D del esteroide. El hecho de partir de productos de bajo coste económico permite que se pueda realizar un estudio exhaustivo de qué tipo de organocatalizadores presenta mayor capacidad de inducción asimétrica y mejor comportamiento catalítico. Además, estos reactivos bifuncionalizados son moléculas que pueden aplicarse en el campo de la química inorgánica, para reacciones de síntesis asimétrica con metales, ya que pueden actuar como ligandos capaces de formar compuestos de coordinación con un entorno quiral.

This work must be put in the context of the line of research carried out by this group, focused on the synthesis of new active ingredients. In this case, non-natural steroids are intended to be synthesized by means of asymmetric cyclation. For this cyclation to be possible, new bifunctionalized reagents, which derive from alpha amino acids, have been developed. These, via enamine, allow carrying out the cyclation inducing asymmetry, that is to say, fixing the configuration of R group of C-13, present between C and D rings of the steroid. Using inexpensive products allows doing a thorough study on which type of organocatalyst shows greater asymmetric induction power and better catalytic behavior. Moreover, these bifunctionalized reagents are molecules which will be applied in the scope of inorganic chemistry to asymmetric synthesis reactions with metals, as they are ligands capable of forming coordination compounds with a chiral environment.



# ABREVIATURAS

## Abreviaturas Generales

AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Arilo
Boc	Terbutoxicarbonilo
Boc <sub>2</sub> O	Carbonato de ditercbutilo
<sup>t</sup> BuOH	Terbutanol
DCM	Diclorometano
DIAD	Diisopropilazodicarboxilato
DMF	N,N-Dimetilformamida
E <sup>+</sup>	Electrófilo
e.e.	Exceso enantiomérico
EtOH	Etanol
EWG	Grupo extractor de electrones
THF	Tetrahidrofurano
HAcO	Ácido acético
Hept	Heptano
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HSQC	Correlación cuántica heteronuclear
LUMO	Orbital molecular vacío de menor energía
MeOH	Metanol
NHCs	Carbenos N-heterocíclicos
NMR	Resonancia magnética nuclear
Nu <sup>-</sup>	Nucleófilo
Ph	Fenilo
pTsOH	Ácido p-Toluensulfónico
Rto	Rendimiento
RT	Temperatura ambiente
SOMO	Orbital molecular semiocupado
TEA	Trietilamina
TLC	Cromatografía en capa fina
Ts	Tosilo

## Abreviaturas de NMR

s	Singlete
d	Doblete
t	Triplete
q	Cuartete
m	Multiplete
J	Constante de acoplamiento
pc	Carbono primario
sc	Carbono secundario
tc	Carbono terciario
qc	Carbono cuaternario

# 1. INTRODUCCIÓN

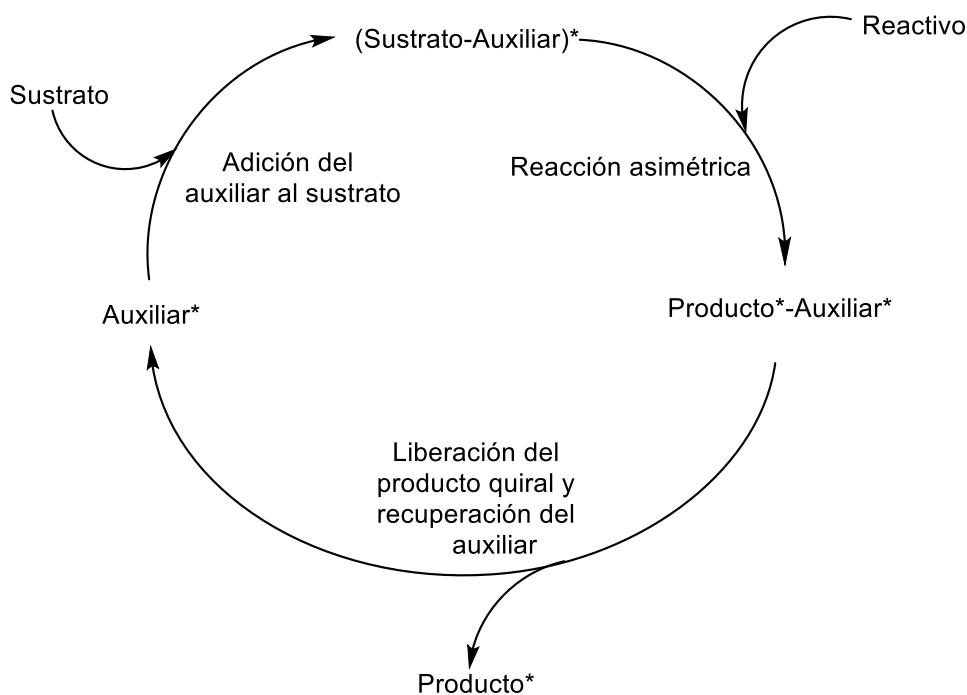
Uno de los retos actuales a los que se enfrenta la Química Orgánica es la síntesis asimétrica. Este tipo de síntesis consiste en la creación de productos quirales de forma estereoselectiva a partir de especies proquirales. Este concepto es importante ya que los enantiómeros, o bien, los diastereoisómeros, son compuestos químicos diferentes porque, a pesar de tener la misma fórmula molecular y la misma conectividad, tienen diferente distribución espacial, e interaccionan de manera diferente con los catalizadores biológicos que forman parte de las diferentes rutas metabólicas de los seres vivos.

Debido a la importancia de la síntesis enantioselectiva existen diferentes métodos de obtención de compuestos enantioméricamente puros además de la síntesis asimétrica, como la resolución de racematos<sup>[1]</sup> o el empleo de “chiral building blocks”<sup>[2]</sup>. La resolución de racematos consiste en que, a una mezcla al 50% de cada enantiómero, se le enriquece en uno de ellos.

Dentro de la síntesis asimétrica también existen varias formas de abordar la problemática de obtener compuestos con alto grado de pureza enantiomérica. Una de las posibilidades es emplear auxiliares quirales<sup>[3]</sup>. Los auxiliares quirales permiten la síntesis enantioselectiva mediante una reacción diastereoselectiva, es decir, el auxiliar quiral se adiciona al sustrato proquiral para controlar la enantioselectividad del proceso.

El funcionamiento genérico de un auxiliar quiral se muestra a continuación (**figura 1**):





**Figura 1**

Otra opción en síntesis asimétrica es la utilización de enzimas <sup>[4]</sup>, proteínas en las cuales, en zonas muy concretas de las mismas, llamadas centros activos, se unen los sustratos, y se producen las transformaciones enantioselectivas

Las reacciones con enzimas que se realizan fuera de los seres vivos tienen una serie de ventajas, pero requieren de condiciones especiales. Debido a que las enzimas son los catalizadores más eficientes que existen, las reacciones ocurren con velocidades de varios órdenes de magnitud mayores que las que ocurren con los catalizadores tanto orgánicos como inorgánicos. Además, presentan enantioselectividades mucho mayores. También son diastereoselectivas, quimioselectivas y regioselectivas. Por si fuera poco, son una alternativa “verde”, ya que, generalmente, las reacciones con enzimas ocurren sobre medios acuosos, mucho más respetables con el medio ambiente. Son biodegradables y, al ser proteínas, trabajan en condiciones suaves, lo que permite realizar síntesis con bajo coste energético y generar pocos subproductos. Al trabajar en condiciones suaves de pH, temperatura y presión, catalizan reacciones de un amplio espectro y, además, son compatibles entre ellas.

Sin embargo, no todo son ventajas, ya que las enzimas que existen de forma natural pertenecen a un solo enantiómero, al estar formadas por L-aminoácidos. Además, requieren de parámetros de operación muy concretos, ya que se desactivan

con cierta facilidad. Su mayor actividad es en medios acuosos, y a pesar de ser una alternativa verde, presentan el inconveniente de que la mayoría de los compuestos orgánicos son poco o muy poco solubles en estos medios.

Por otro lado, las enzimas sufren procesos de inhibición con cierta facilidad, tanto por parte de los reactivos como de los productos. Por último, las enzimas aparecen unidas en su mayoría a sus cofactores naturales. Estos suelen ser poco estables y muy caros, con lo que no se pueden usar en cantidades estequiométricas.

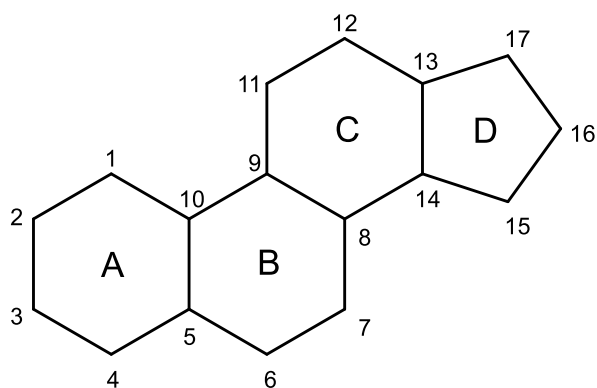
Debido a la existencia de ciertos inconvenientes, las enzimas no son una solución universal para cualquier síntesis asimétrica, con lo que se hace necesario desarrollar otras formas de síntesis estereoselectiva. Aquí es donde entran en juego, por un lado, la catálisis organometálica, que consiste en un metal al que se encuentran unidos una serie de ligandos que generan un entorno quiral, y que promueven la formación de un enantiómero frente al otro, con una energía de activación menor que la reacción no catalizada, y la organocatálisis, que consiste en el empleo de moléculas orgánicas quirales que permite formar productos de forma estereoselectiva, y a mayor velocidad que sin su presencia, ya que activan al sustrato por diferentes mecanismos.

Los organocatalizadores suelen ser más estables que las enzimas, y su síntesis es generalmente barata, con lo que pueden producirse a pequeña o a gran escala. Se suelen separar fácilmente de los brutos de reacción y pueden inmovilizarse en un soporte sólido, al igual que los catalizadores inorgánicos.

Por lo tanto, la organocatálisis es un complemento fabuloso a la catálisis por complejos metálicos o a la biocatálisis en el campo de la síntesis asimétrica.

Un ámbito en el que la síntesis asimétrica es gran importancia es la síntesis de esteroides, tanto naturales como no naturales. Los esteroides son compuestos constituidos por un esqueleto hidrocarbonado denominado ciclopentanoperhidrofenantreno o esterano. La mayoría de los esteroides presentes en el cuerpo humano funcionan como hormonas, es decir, como mensajeros químicos secretados por las glándulas del sistema endocrino que viajan a los diferentes tejidos a través del torrente sanguíneo.

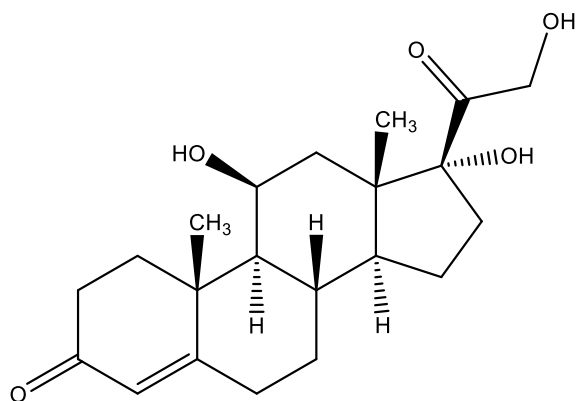
La estructura del esterano es la siguiente (**figura 2**):



**Figura 2**

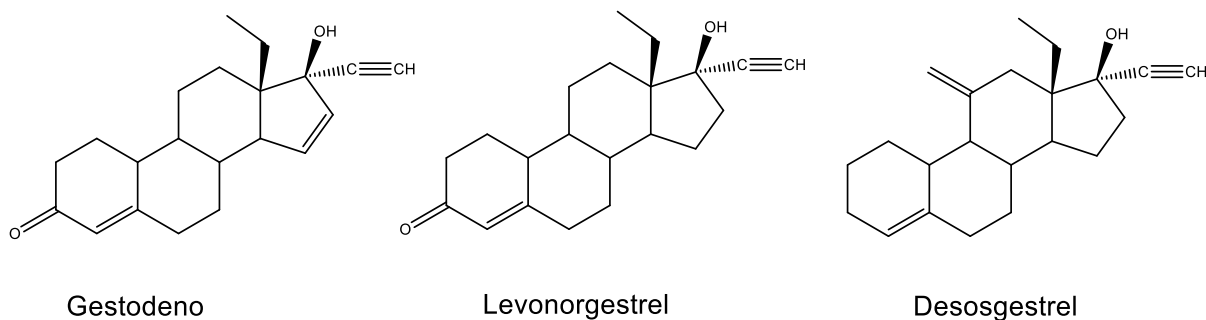
En este TFG se pretende mostrar un método de síntesis asimétrica que controle la configuración del centro quiral en C-13, con lo que solamente se centrará en la síntesis de los anillos C y D de la estructura esteroidea.

Con el descubrimiento del Cortisol (**figura 3**) en 1949 comenzó la investigación en torno a la síntesis de esteroides no naturales por diferentes vías como la de Woodward <sup>[5]</sup>, Scasett <sup>[6]</sup> y Torgov <sup>[7]</sup>. Sin embargo, estas vías no resultaban rentables económicamente, por lo que se inició una investigación en búsqueda de rutas alternativas.



**Figura 3**

En la actualidad, la investigación en el campo de los esteroides se centra en la síntesis de esteroides no naturales, es decir, que presenten en C-13 un sustituyente diferente de metilo, y que tienen una actividad farmacológica incrementada. Algunos ejemplos de esteroides no naturales de mayor interés en la actualidad, debido a sus propiedades como anticonceptivos orales, se muestran en la **figura 4**:



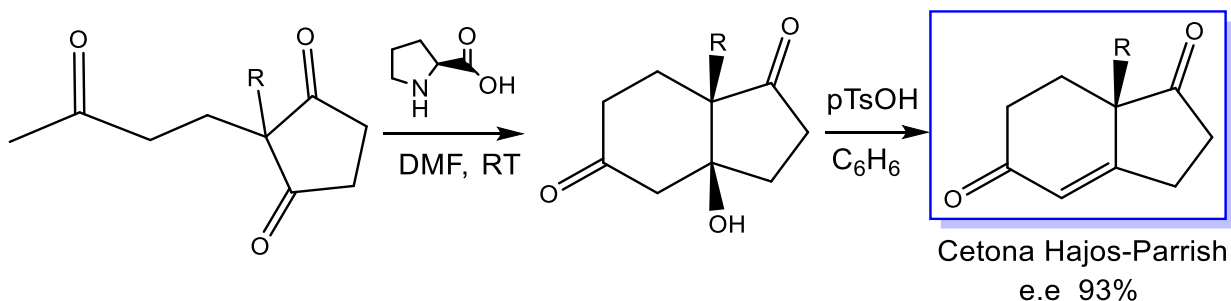
**Figura 4**

La síntesis de este tipo de moléculas tiene su mayor dificultad en la enantioselectividad de las reacciones utilizadas, por lo que la búsqueda de organocatalizadores con una alta capacidad de inducción asimétrica es crucial.

Por eso, lo primero en lo que se centrará este trabajo es en la síntesis de varios reactivos bifuncionales que, vía enamina, puedan llevar a cabo procesos de ciclación con alta enantioselectividad.

Para ello, se partirá de alfa aminoácidos, que son moléculas baratas, y se realizarán diferentes rutas sintéticas para la síntesis de compuestos finales que se someterán a ensayo en varios procesos de ciclación, además de los propios aminoácidos en cuestión.

El empleo de ciertos aminoácidos como organocatalizadores ya ha sido estudiado, como en el ejemplo de la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert <sup>[8]</sup> (figura 5):

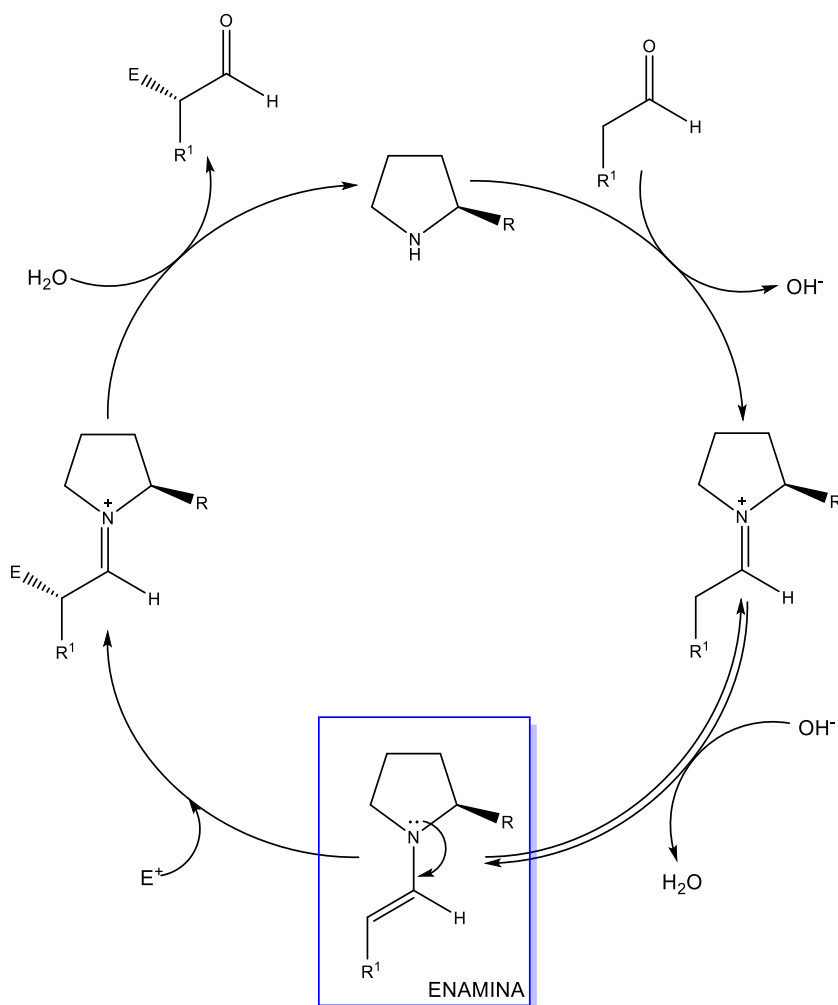


**Figura 5**

Esta reacción utiliza como organocatalizador la L-Prolina, es decir, un aminoácido con un grupo amino secundario, que es capaz de formar una enamina, y un grupo ácido, que formará enlace de hidrógeno con el electrófilo y, de este modo, le activará.

En la primera etapa de este ciclo catalítico, el grupo amino secundario reacciona con el grupo carbonilo formando un ion iminio. El medio básico arranca un protón en alfa y forma la enamina. Ahora se incorpora el electrófilo en alfa y, tras la hidrólisis, se produce el aldehído o la cetona alfa sustituida. Para que la reacción ocurra por esta vía, es condición indispensable que exista al menos un átomo de hidrógeno en alfa al grupo carbonilo de partida.

La presencia de un centro estereogénico en el catalizador orgánico es la causante de que el ataque al electrófilo se produzca preferentemente por una cara, y no por la otra evitando que se forme un racemato. El ciclo catalítico correspondiente a este mecanismo se muestra en la **figura 6**:



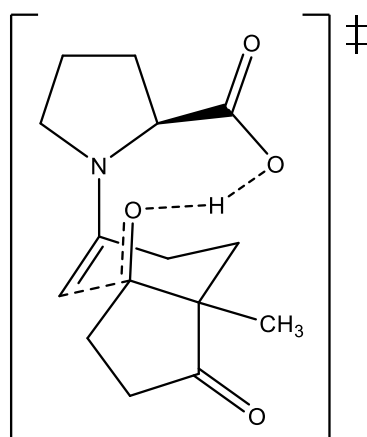
**Figura 6**

## 2. ANTECEDENTES

Como ya se ha comentado anteriormente, la necesidad de obtener productos con un alto exceso enantiomérico condujo al desarrollo de la organocatálisis. Fue en la década de los 70 cuando Hajos-Parrish sintetizaron un precursor esteroideo (anillos C y D), ciclando una tricetona proquiral. Esta reacción ocurría de forma enantioselectiva, obteniéndose un exceso enantiomérico del 93%. La reacción estaba catalizada por L-Prolina <sup>[8]</sup>.

Esta reacción marcó un hito en la historia de la organocatálisis. Desde entonces, y en particular, en los últimos 20 años, se viene desarrollando una gran investigación en la búsqueda de organocatalizadores eficientes, que formen productos con altos excesos enantioméricos, y que sean económicos, fáciles de recuperar, que permitan realizar las reacciones en condiciones sencillas, de forma rápida, y de la forma más ecológica posible, a imitación de las enzimas.

Con respecto a la reacción de Hajos-Parrish, no fue hasta el año 2001 cuando se propuso un complejo activado <sup>[9]</sup> cíclico para el estado de transición en dicha transformación, tras la formación de la enamina, en el momento de la ciclación (**figura 7**). En este complejo activado se observa la importancia que ejerce el protón del ácido carboxílico a la hora de obtener un buen exceso enantiomérico:



**Figura 7**

Toda esta investigación ha permitido racionalizar el campo de la organocatálisis, que pese a llevarse utilizando muchos años, no se comprendía, lo que frenaba su desarrollo. Actualmente, conociendo los mecanismos más habituales por los que

transcurren las vías catalizadas por moléculas orgánicas, existe una clasificación de los organocatalizadores en función de su modo de actuación.

Esta clasificación distingue dos grandes bloques, en función de si se forma un enlace covalente o no:

- Organocatalizadores que **forman enlaces covalentes con el sustrato**. Entre ellos se distinguen los que actúan vía aminocatálisis, los NHCs y las bases de Lewis.
- Catalizadores orgánicos que **no forman enlaces covalentes con el sustrato**, y que actúan bien únicamente por interacción mediante enlaces de hidrógeno, o bien mediante catálisis de transferencia de fase.

Otra posible clasificación es en función de su naturaleza ácido-base. Por eso, se distingue entre ácidos y bases de Lewis y ácidos y bases de Brønsted.

Los catalizadores que presentan solamente un grupo funcional encajan perfectamente en algún apartado de cada clasificación. Sin embargo, para los catalizadores bifuncionalizados, la clasificación es más compleja.

## **2.1. Organocatalizadores que forman enlaces covalentes: Aminocatálisis**

Una de las estrategias más frecuentes de la organocatálisis es la aminocatálisis.

La diferencia entre las formas de actuación en aminocatálisis está en el modo mediante el cual se produce la activación del sustrato. Así, se diferencia entre catálisis vía enamina, catálisis vía ion iminio, catálisis vía dienamina y trienamina, y catálisis SOMO.

### **2.1.1. Catálisis vía enamina**

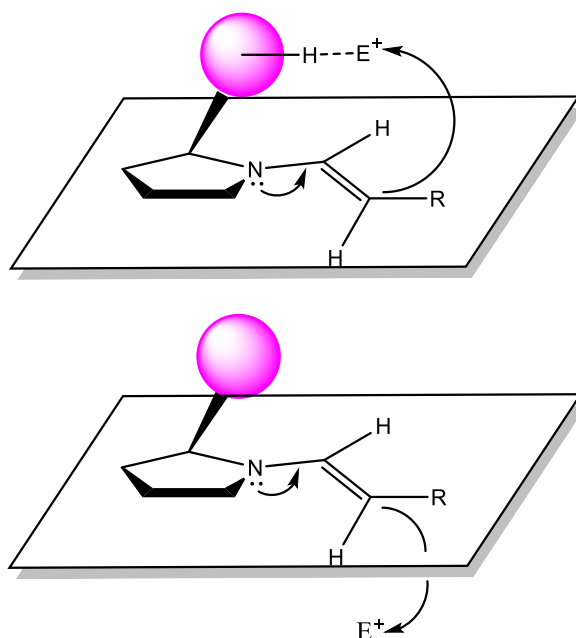
La catálisis vía enamina consiste en la formación de un intermedio de tipo enamina que puede reaccionar con electrófilos o bien sufrir reacciones pericíclicas. La formación de la enamina incrementa la energía del HOMO, haciendo así más reactivo al nucleófilo.

El mecanismo de este tipo de catálisis se ha mostrado anteriormente cuando se explicó la reacción de Hajos-Parrish.

Algunos ejemplos de catalizadores que actúan por esta vía son la prolina, derivados del prolinol, y otras aminas.

La configuración del centro estereogénico presente en el catalizador determina la configuración del estereocentro creado en la síntesis. Su influencia puede actuar de dos modos:

1. Cuando el grupo funcional unido al carbono estereogénico **no presenta una interacción favorable con el electrófilo** con el que reacciona el sustrato (léase enlace de hidrógeno, como en el caso de la prolina). De esta forma, el efecto de ese sustituyente será sencillamente estereo. Debido al volumen que ocupa, la entrada del electrófilo por la cara del sustituyente está menos favorecida cinéticamente y, por lo tanto, entrará mayoritariamente por la cara opuesta. Esto es lo que se conoce como modelo estérico y se muestra en la **figura 7**.
2. **Cuando interacciona con el electrófilo**. Así, la influencia que ejerce ese grupo del estereocentro es opuesta. El electrófilo, al interaccionar con ese grupo funcional, se sitúa en su misma cara y, por lo tanto, al ser atacado por la enamina, queda dirigido hacia la misma cara que el sustituyente. Esto es lo que se conoce como modelo de List-Houk y se muestra también en la **figura 8**.



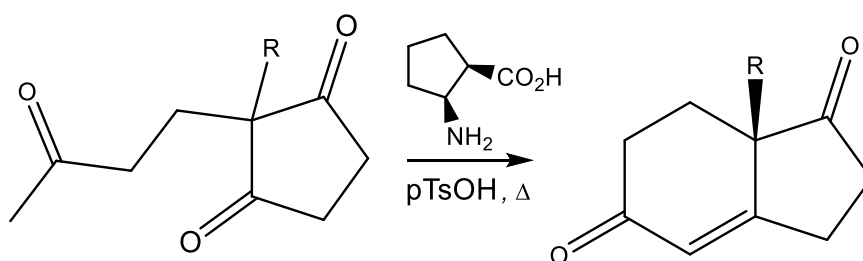
**Figura 8**



Por lo tanto, una misma configuración en el centro estereogénico del organocatalizador puede inducir una configuración u otra en el producto formado en función del modo por el cual se produzca la transformación.

En el caso de que se produzca una interacción por enlace de hidrógeno del electrófilo con el grupo funcional del carbono estereogénico, esta interacción también tendrá como efecto el aumento en la reactividad del mismo, facilitando así la reacción.

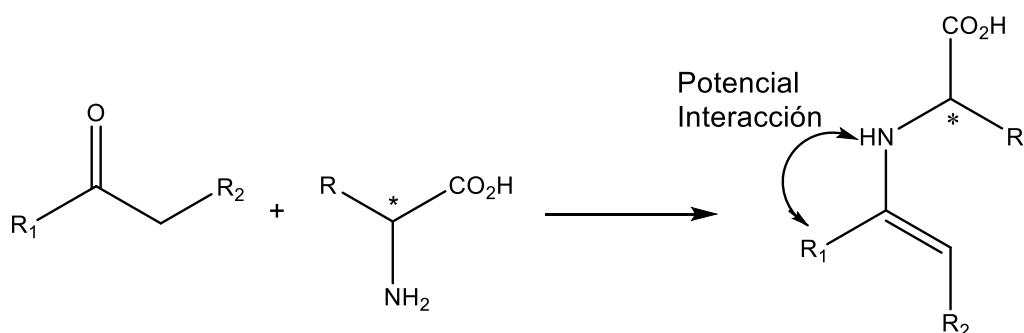
No solamente se utilizan aminas secundarias. Adicionalmente, se han desarrollado procesos de ciclación utilizando aminoácidos con una amina primaria (**figura 9**). En el año 2004 se empezaron a utilizar alfa-aminoácidos con un grupo amino primario, generalmente en procesos vía enamina. La síntesis de cetonas cíclicas similares a la de Hajos-Parrish se ha conseguido con L-fenilalanina <sup>[10]</sup> <sup>[11]</sup> en ácido D-Camforsulfónico.



**Figura 9**

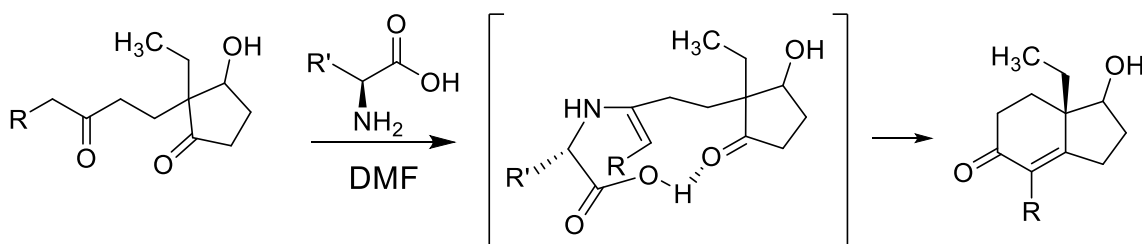
Si se comparan estos aminoácidos con otros con grupos amino secundarios como la prolina <sup>[12]</sup> y derivados <sup>[13]</sup> se observa que los que tienen aminas primarias poseen ciertas ventajas en la activación de los intermedios de tipo enamina.

Como se muestra en la **figura 10**, el hidrógeno del grupo NH en el intermedio puede interactuar con los sustratos. Este fenómeno cobra importancia en todos aquellos compuestos carbonílicos donde hay mayores interacciones estéricas, ya que estabiliza a los estados de transición correspondientes.



**Figura 10**

En otros trabajos realizados anteriormente, ha quedado demostrada la eficacia del empleo directo de algunos aminoácidos quirales como catalizadores en procesos de ciclación de tricetonas <sup>[14]</sup>. Un ejemplo de reacción llevada a cabo por este grupo de investigación es la siguiente (**figura 11**):

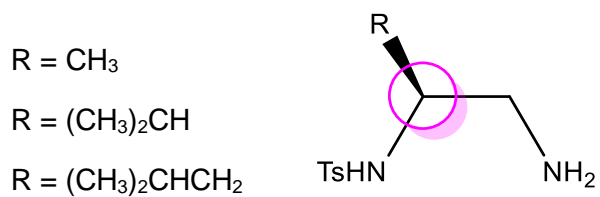


**Figura 11**

Los mejores resultados se obtuvieron con L-alanina y ácido D(+)-Camforsulfónico, con una relación enantiomérica R:S de 91:9 (82% de exceso enantiomérico) y un rendimiento de reacción del 90%.

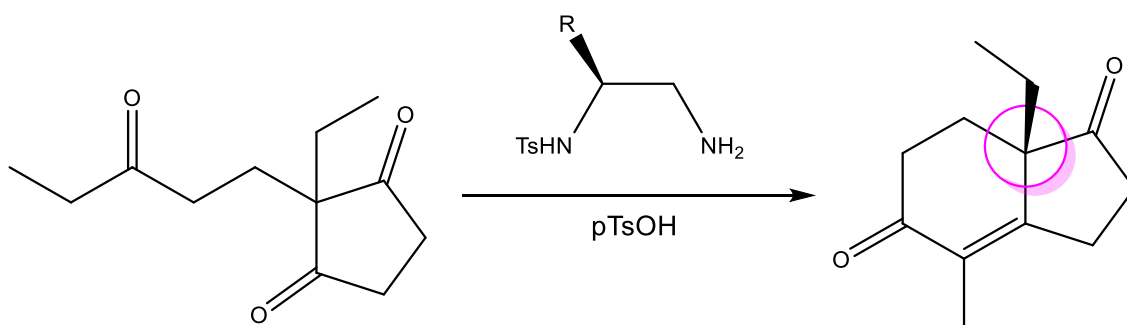
Posteriormente, se propuso una ruta sintética para la formación de un nuevo organocatalizador que pudiese mejorar estos excesos enantioméricos.

En el año 2018 este grupo de investigación desarrolló los reactivos bifuncionalizados <sup>[15]</sup> que se muestran a continuación en la **figura 12**, con el fin de probar su bondad en la ciclación de la tricetona proquiral.



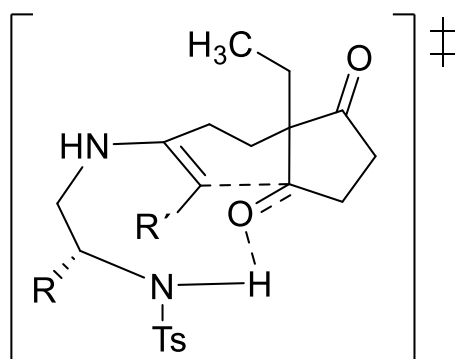
**Figura 12**

En la **figura 13** se muestra la reacción de ciclación que se llevó a cabo:



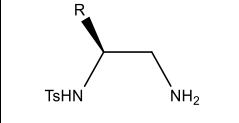
**Figura 13**

La reacción de ciclación transcurre a través del complejo activado que se muestra a continuación (**figura 14**):



**Figura 14**

Sin embargo, los resultados obtenidos no fueron muy buenos (**tabla 1**):

	Relación enantiomérica R:S	Exceso enantiomérico
R=CH <sub>3</sub>	51:49	2%
R=CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	54:46	8%
R=CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	67:33	34%

**Tabla 1**

A la vista de estos resultados, se pudo concluir que la síntesis de esta diamina tosilada en el grupo amino unido al centro estereogénico no daba buenos resultados ya que la enamina se formaba en el grupo amino remoto y, por lo tanto, la inducción asimétrica no era prácticamente efectiva.

***Por esa misma razón, en este trabajo se estudiará cómo serían los resultados si dejamos ambos grupos amino libres, y también si solamente permitimos que se produzca la enamina con el grupo amino del estereocentro, sintetizando y probando así la diamina monotosilada regioisómera. El estudio se completará probando aminoácidos no estudiados hasta ahora, así como los aminoalcoholes correspondientes y derivados.***

A continuación, me centraré en otros antecedentes próximos a este tipo de compuestos.

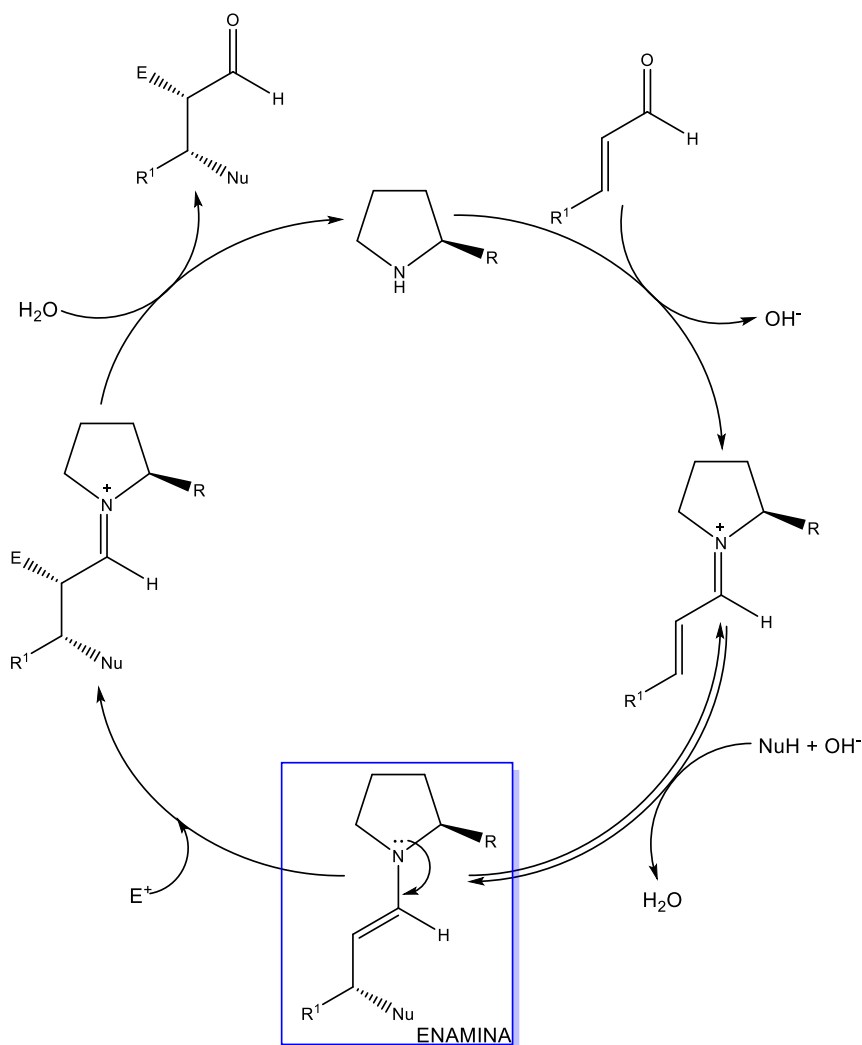
La vía enamina es el mecanismo por el cual funcionan los reactivos bifuncionalizados quirales que se han sintetizado. Sin embargo, no es la única forma de actuación. Las demás vías se muestran muy resumidas a continuación.

### **2.1.2. Catálisis vía ion iminio**

La catálisis vía ion iminio consiste en la formación del ion que actúa como electrófilo. Tras el ataque de un nucleófilo, se forma una enamina que puede atacar a otro electrófilo que esté presente en el medio para formar un nuevo ion iminio que, finalmente, se hidrolizará, liberando el catalizador orgánico, y la cetona beta sustituida

(o alfa-beta sustituida, si el electrófilo que entra tras la formación de la enamina es diferente de un protón).

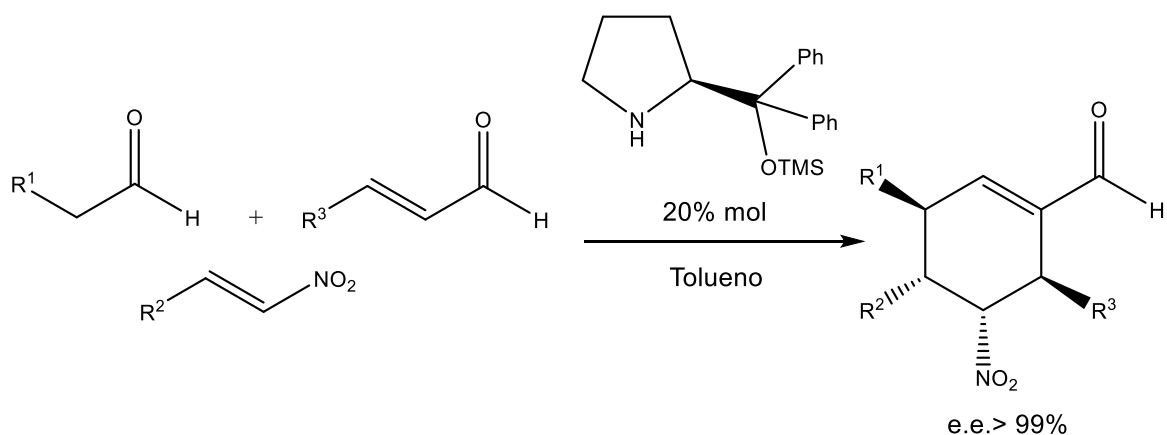
Para que se produzca esta vía, el ion iminio formado por condensación del catalizador con la cetona no tiene que presentar protones en alfa. Por eso, este es el mecanismo de catálisis que se produce en aldehídos o cetonas alfa-beta insaturados, es decir, aceptores de Michael (**figura 15**).



**Figura 15**

Uno de los ejemplos más utilizados son los catalizadores de Jørgensen, un derivado sililado del prolinol (mostrado en la **figura 16**).

Estas dos vías catalíticas pueden combinarse para realizar reacciones en cascada del tipo enamina-ion iminio-enamina<sup>[16]</sup> como en la reacción de D. Enders et al (**figura 16**):



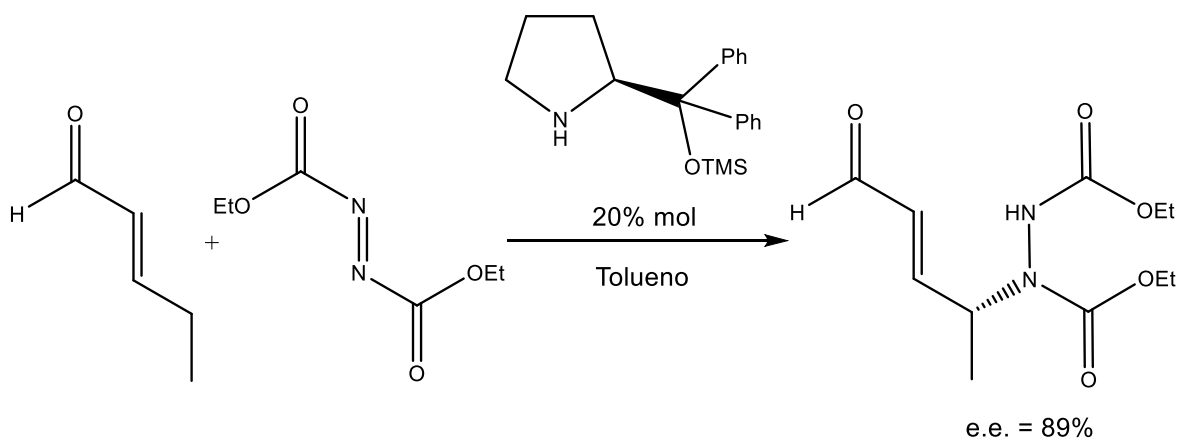
**Figura 16**

Como ya se ha comentado con anterioridad, estas no son las dos únicas vías posibles.

### 2.1.3. Catálisis vía dienamina

Esta catálisis sigue un mecanismo muy similar al de la vía enamina. La única diferencia radica en el sustrato. Inicialmente reacciona el carbonilo alfa-beta insaturado con la amina formando el ion iminio, que rápidamente evoluciona a dienamina al perderse un protón en gamma al grupo carbonilo. Por lo tanto, para que la catálisis ocurra por esta vía, es condición indispensable la presencia de al menos un protón en gamma. La dienamina evoluciona atacando a electrófilos que quedan unidos a la posición gamma. El producto final se obtiene tras la hidrólisis del nuevo ion iminio formado.

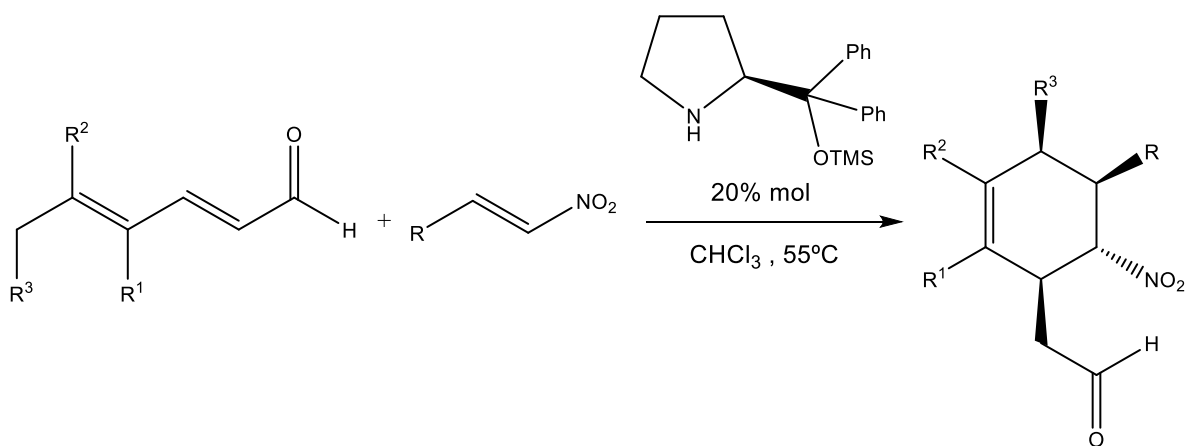
Existen ejemplos relativamente recientes de reacciones de este tipo, como la reacción realizada por S. Bertelsen y colaboradores <sup>[17]</sup> (**figura 17**):



**Figura 17**

#### 2.1.4. Catálisis vía trienamina. Reacciones Diels-Alder y Amino-tándem

De forma totalmente análoga funcionan las trienaminas con un protón en épsilon. Se forma el ion iminio, el medio arranca un protón en la posición épsilon y se genera la trienamina, capaz de reaccionar con electrófilos. Así lo demuestran trabajos como los de Z.-J.Jia et al <sup>[18]</sup> (**figura 18**).



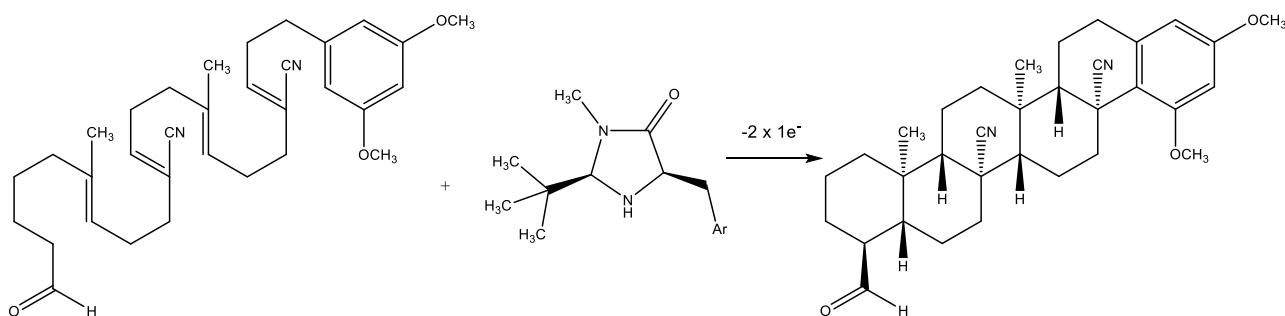
**Figura 18**

#### 2.1.5. Catálisis SOMO

En este tipo de catálisis, en primer lugar, el compuesto carbonílico reacciona con la amina para formar el ion iminio. El medio básico arranca un protón en alfa y se forma la enamina. Es justo en este paso donde se diferencia de la catálisis vía enamina. En vez de reaccionar esta con un electrófilo, reacciona con un oxidante, que le arranca un electrón formando un catión radical. Este electrón desapareado ocupa un orbital SOMO,

produciéndose una especie más reactiva que, vía radicalaria, reacciona con el electrófilo.

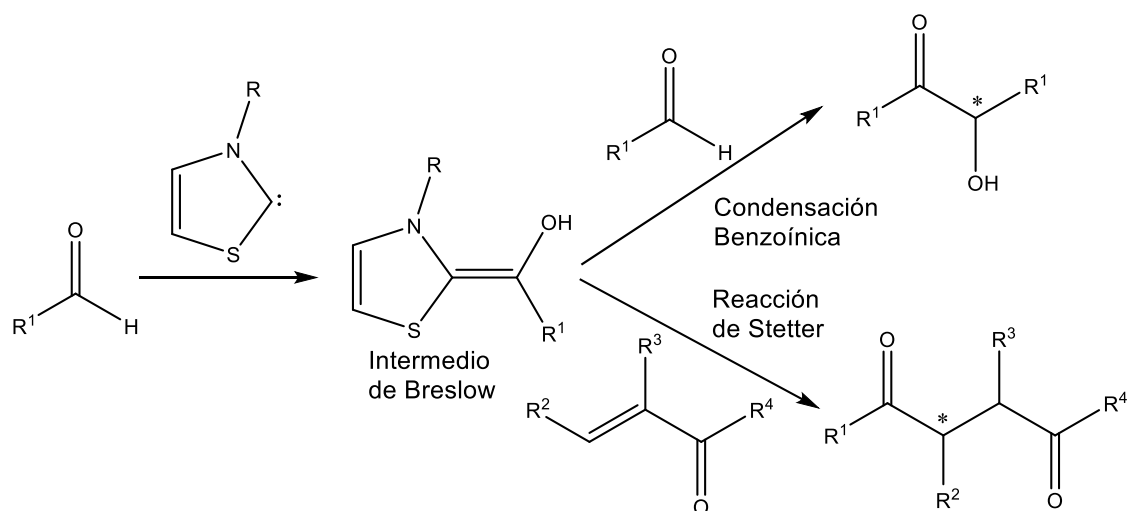
Existen numerosos ejemplos relativamente recientes de este tipo de catálisis en la bibliografía, como el que se muestra a continuación, de una ciclación enantioselectiva de polienos <sup>[19]</sup> (**figura 19**):



**Figura 19**

## 2.2. Organocatalizadores que forman enlaces covalentes: NHCs

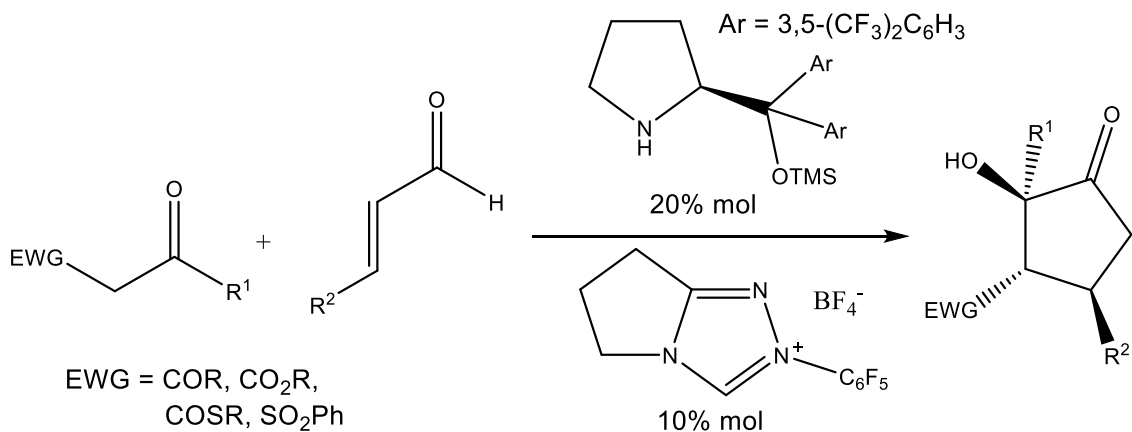
En este mecanismo catalítico, el carbeno reacciona con el carbonilo formando un intermedio conocido como intermedio de Breslow, que puede evolucionar por dos caminos diferentes en función del sustrato con el que se haga reaccionar al mismo, como se muestra en la **figura 20**:



**Figura 20**



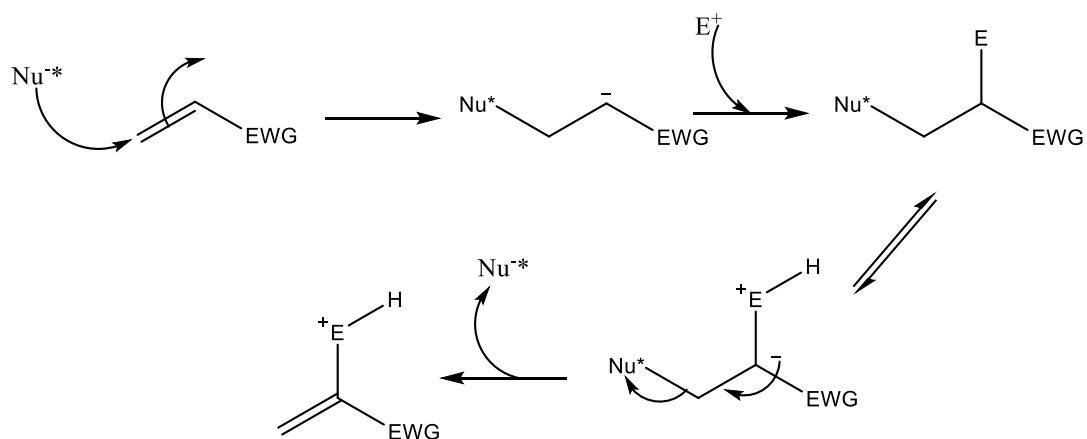
Existen ejemplos muy recientes de síntesis por esta ruta, como en los trabajos de Chi y colaboradores <sup>[20]</sup> (**figura 21**):



**Figura 21**

### 2.3. Organocatalizadores que forman enlaces covalentes: Bases de Lewis

Se trata de una catálisis iniciada por interacciones n-π\*. Un ejemplo destacable es la reacción de Morita-Baylis-Hillman, mostrada en la siguiente imagen (**figura 22**):



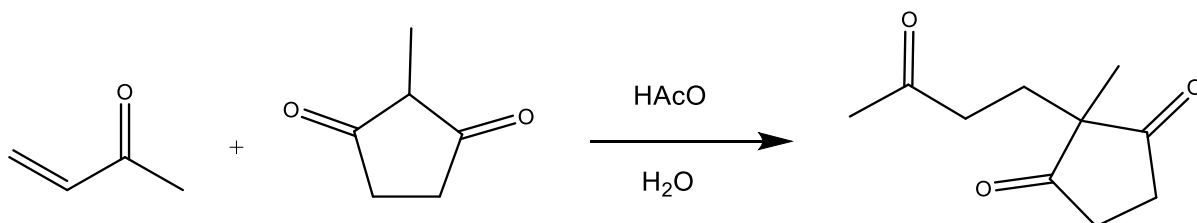
**Figura 22**

## 2.4. Organocatalizadores que no forman enlaces covalentes

Tras exponer la catálisis por formación de enlaces covalentes entre el catalizador y el sustrato, cabe comentar la existencia de catálisis sin formación de enlaces covalentes. Así, estos catalizadores orgánicos pueden clasificarse en dos grandes grupos:

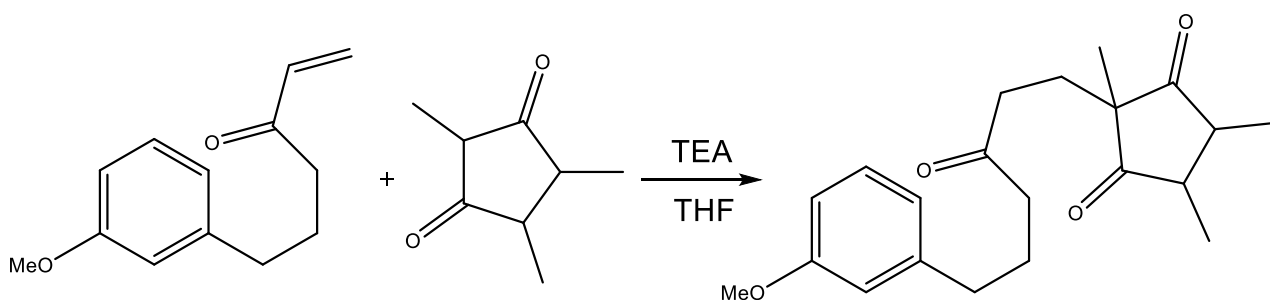
- **Catálisis de transferencia de fase.** El catalizador es una sal de amonio quiral. Debido a que son compuestos con un alto porcentaje en carbono e hidrógeno, tienen mucha afinidad por la fase orgánica. Sin embargo, son también compuestos iónicos, lo que hace que estén repartidos entre ambas fases. Cuando el compuesto presente en la fase orgánica pasa a la fase acuosa, donde se encuentra una base inorgánica, intercambia el contraión que tenía inicialmente presente por un grupo  $\text{OH}^-$  de la fase acuosa. La vuelta a la fase orgánica debido al equilibrio de fases es la responsable de que el grupo básico pueda reaccionar con compuestos carbonílicos presentes en esta, formándose así enolatos, más reactivos que sus correspondientes enoles.
- **Catálisis por formación de enlaces de hidrógeno.** Cuando el catalizador forma enlaces de hidrógeno con el sustrato, se disminuye la energía del LUMO, con lo que se vuelve más electrófilo, y es más susceptible de ser atacado por nucleófilos. El extremo de enlace de hidrógeno en el cual este está como un protón unido al sustrato es el de la catálisis específica por un ácido de Brønsted. En función del número de enlaces de hidrogeno que puedan formar se establece una división entre enlaces de hidrógeno dobles y los sencillos. Cuando el catalizador que forma el enlace de hidrógeno posee uno o más centros estereogénicos actúa como inductor de asimetría en la reacción, por lo que lleva a cabo reacciones asimétricas.

Para poder llevar a cabo la ciclación enantioselectiva de la tricetona proquiral mostrada anteriormente, debe primeramente sintetizarse la misma. Su síntesis está descrita en la bibliografía siguiendo dos metodologías diferentes. Una de ellas es la síntesis en medio ácido de 1,3-ciclopentadionas con vinilcetonas <sup>[21]</sup> (**figura 23**).



**Figura 23**

Otra forma de síntesis es el tratamiento de la dicetona en medio básico (TEA) para que reaccione con el aceptor de Michael, en THF (**figura 24**):

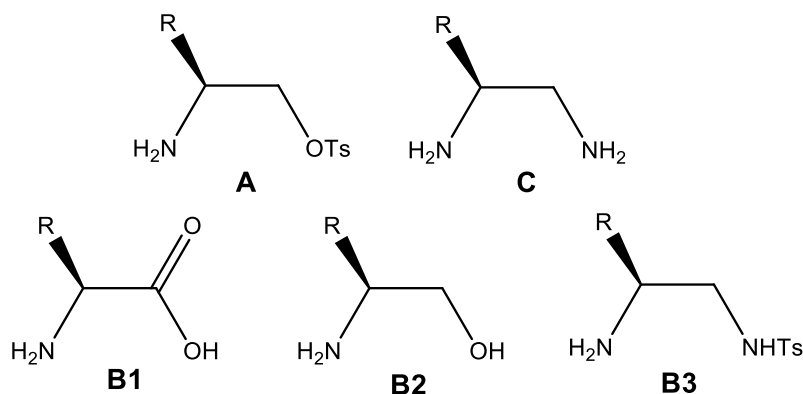


**Figura 24**

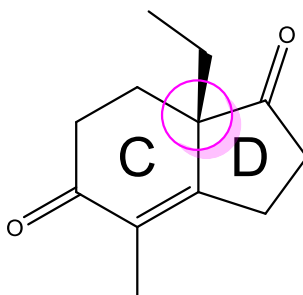
### 3. OBJETIVOS

En este trabajo se persiguen los siguientes objetivos:

1. **Sintetizar reactivos bifuncionalizados** que, por catálisis vía enamina, induzcan asimetría en procesos de ciclación intramolecular de tricetonas proquirales.
2. **Ensayar la acción de los diferentes reactivos.** Esto se divide en dos grupos: catalizadores que no interaccionan con el sustrato mediante enlace de hidrógeno (A) y catalizadores que presentan interacción con el sustrato (B-C).



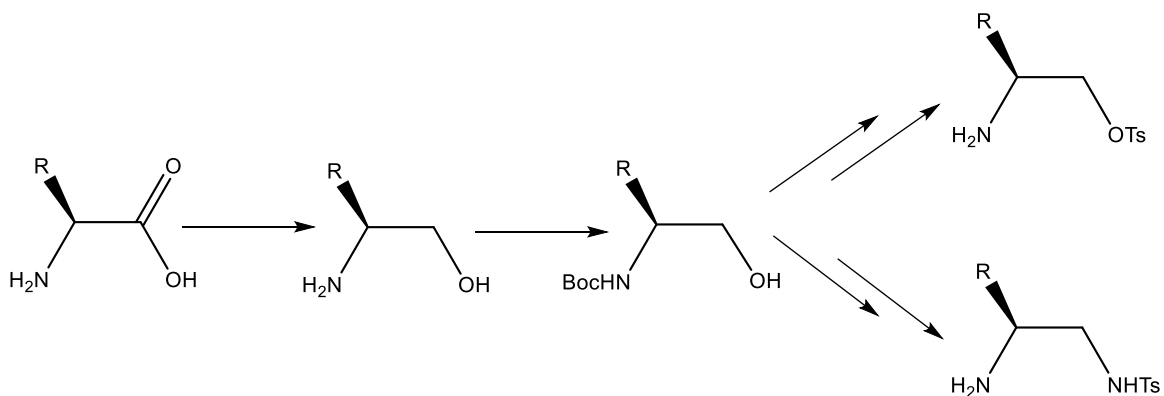
3. **Aplicar los resultados obtenidos con anterioridad a la síntesis enantioselectiva de los anillos C y D de esteroides no naturales** que presenten interés farmacológico.





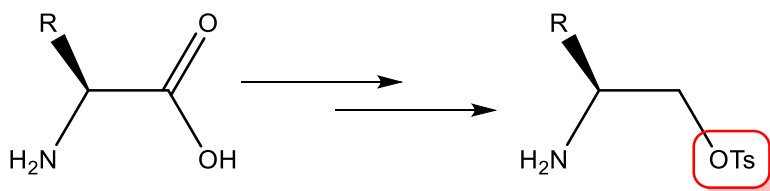
## 4. PLAN DE TRABAJO

La consecución de los objetivos explicados anteriormente se ha articulado en base al siguiente plan de trabajo:

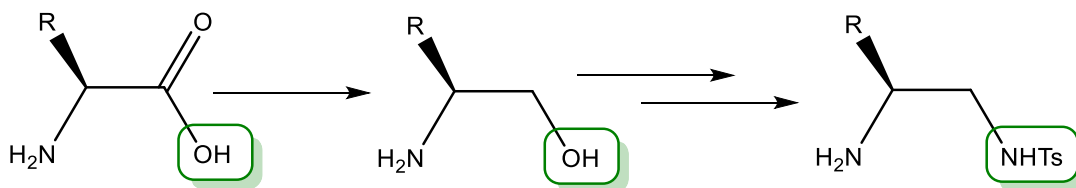


1) Por un lado, **se sintetizarán dos familias de reactivos bifuncionalizados**, en función del modo de actuación:

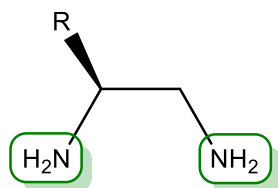
A) Catalizadores que actúan vía enamina sin interactuar con el sustrato (actuación monofuncional):



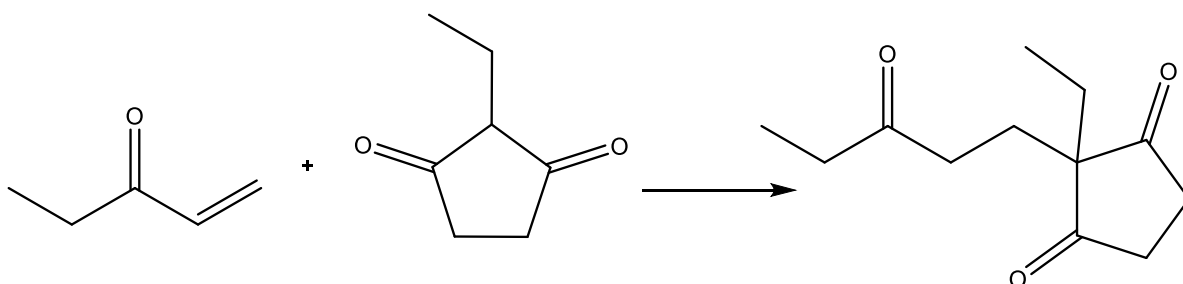
B) Catalizadores que actúan vía enamina y que, además, interactúan con el sustrato mediante formación de enlace de hidrógeno (actuación bifuncional):



- 2) Finalmente, **se probará un organocatalizador constituido por dos aminas libres**, que actúa mediante la activación del nucleófilo vía enamina y la del electrófilo vía enlace de hidrógeno:

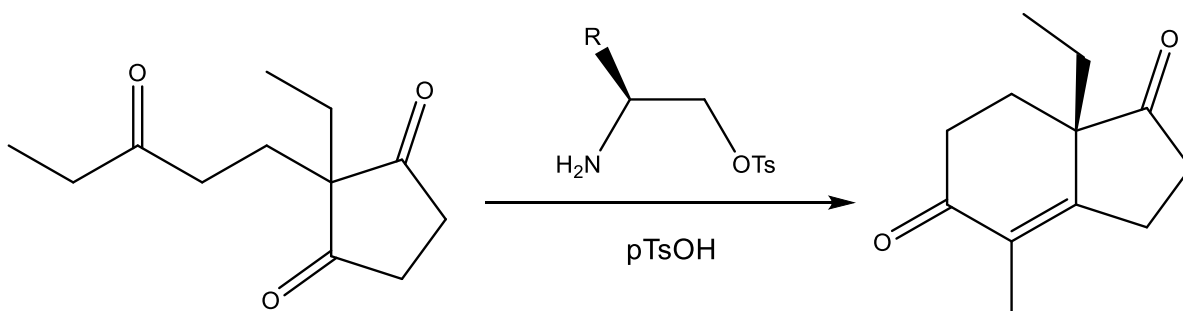


- 3) **Se llevará a cabo la síntesis de la tricetona proquiral:**



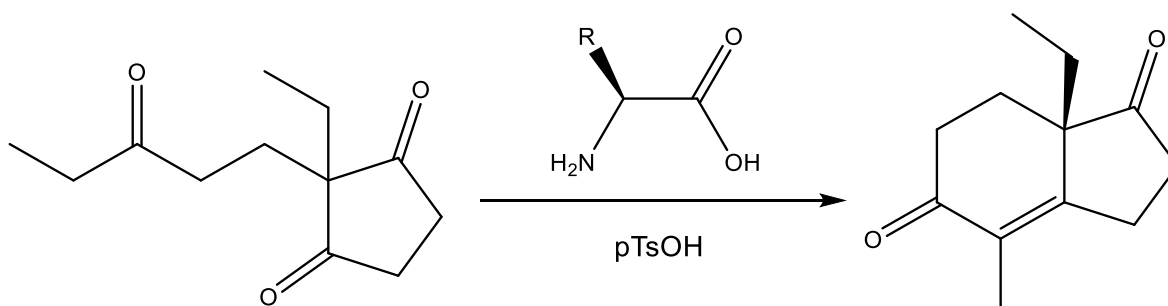
- 4) **Se realizarán los ensayos de ciclación enantioselectiva.**

A) Con activación del sustrato únicamente por vía enamina:

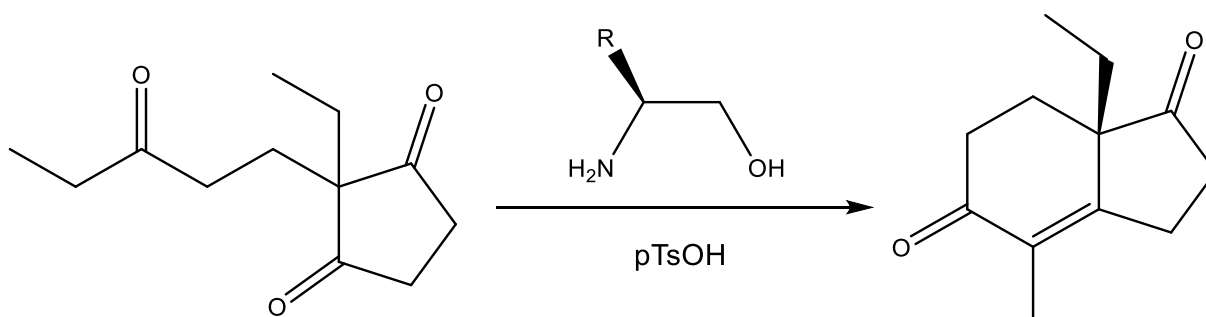


B) Activación del nucleófilo vía enamina y del electrófilo por enlace de hidrogeno:

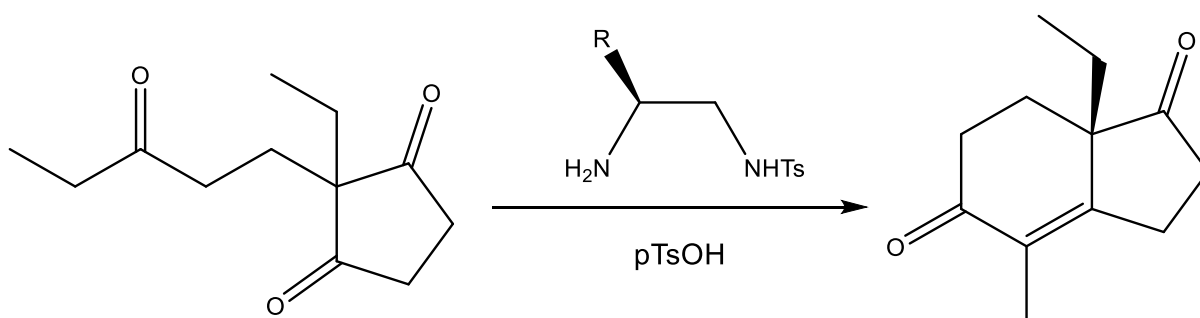
- Alfa aminoácidos



- Alfa aminoalcoholes

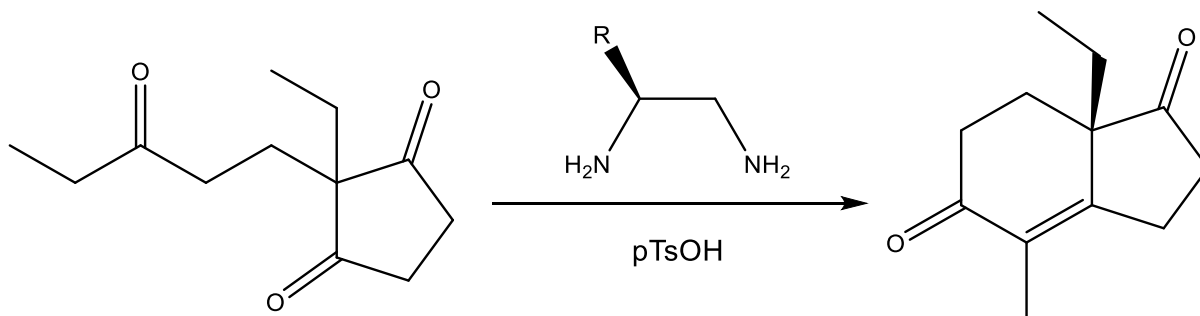


- Diamina monotosilada



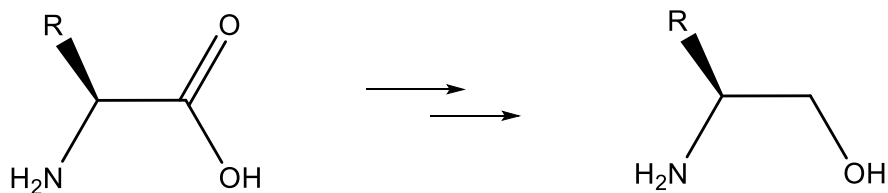
**C)** Con activación del sustrato tanto vía enamina como por formación de enlace de hidrógeno, pero con inducción de asimetría por unión al grupo amino del centro estereogénico y por unión al grupo amino remoto a este.



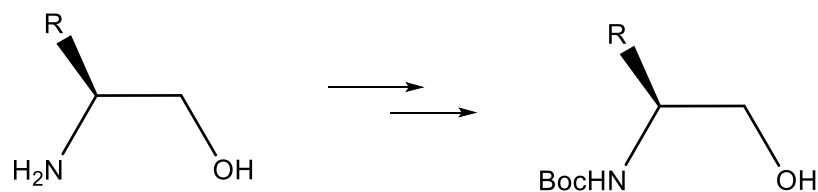


Para la síntesis de estos reactivos bifuncionalizados se diseñará una ruta sintética que constará de las siguientes reacciones:

- Primeramente, se llevará a cabo la síntesis de los aminoalcoholes por reducción de los aminoácidos correspondientes:

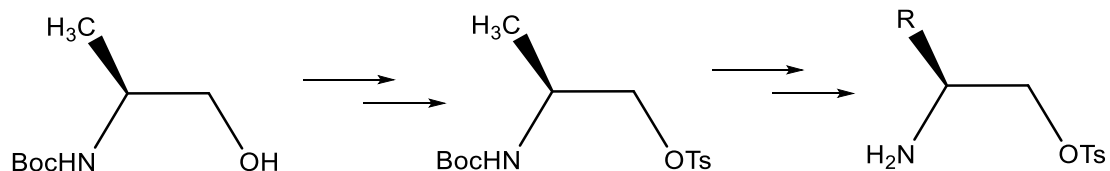


- Posteriormente se realizará la protección de los aminoalcoholes:



- Con los aminoalcoholes protegidos se llevarán a cabo dos rutas diferentes:

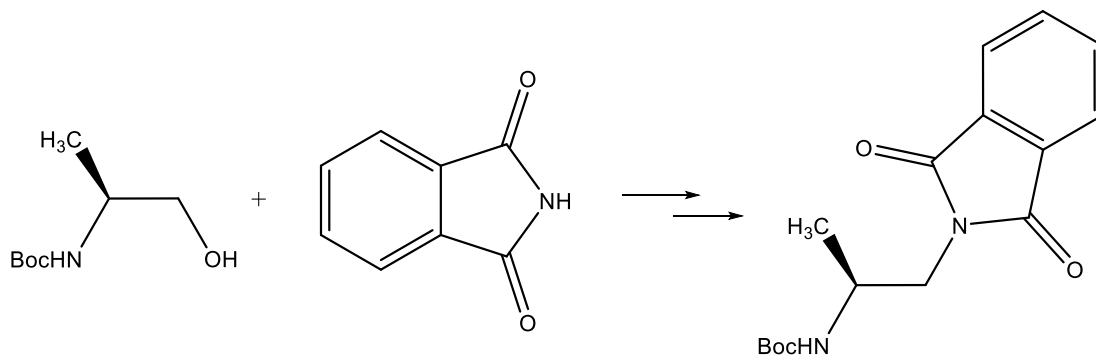
**RUTA A:**



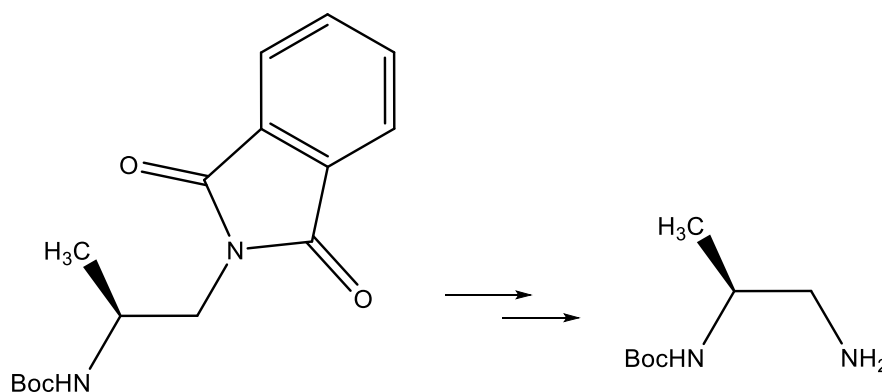
**RUTA B:**

- Conversión del grupo hidroxilo en grupo amino a partir de dos reacciones:

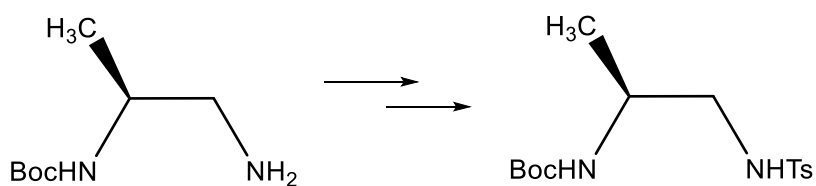
1. Mediante una reacción de Mitsunobu:



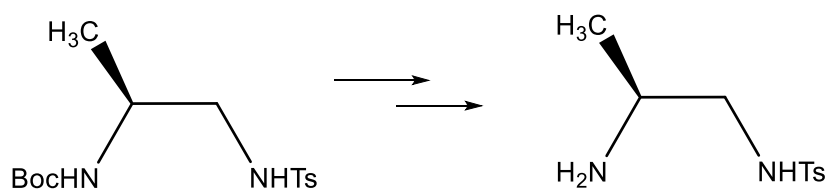
2. Hidrazinólisis. Síntesis de la diamina:



- Tosilación del grupo amino libre:



- Desprotección del Boc con HCl generado in situ



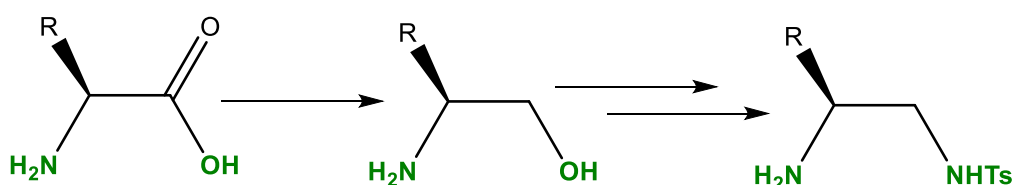


## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

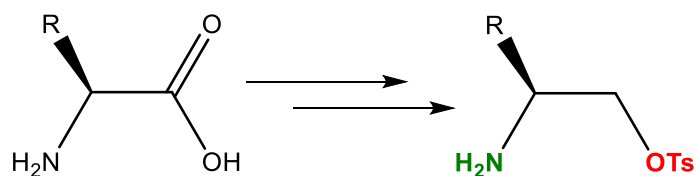
La síntesis enantioselectiva es una tarea compleja que requiere de un organocatalizador eficiente, es decir, que sea capaz de discriminar orientaciones espaciales por las cuales la molécula puede ser atacada. Para ello, debe ser enantioméricamente puro. Encontrar una ruta de síntesis que nos permita obtener un producto enantioméricamente puro a partir de un reactivo que también lo sea es una tarea compleja y fundamental.

### 5.1. Síntesis de los reactivos bifuncionalizados

De acuerdo con el plan de trabajo expuesto, partimos de tres aminoácidos comerciales, a partir de los cuales se van a desarrollar dos rutas alternativas para acceder a dos tipos de reactivos bifuncionalizados:

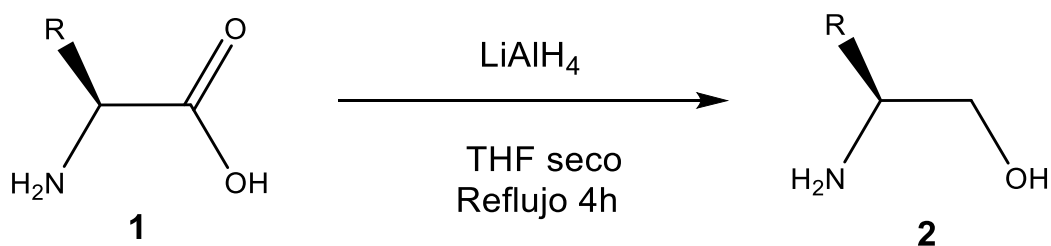


Reactivos con actuación bifuncional



Reactivos con actuación monofuncional

### 5.1.1. Síntesis de alfa-aminoalcoholes 2a, 2b y 2c



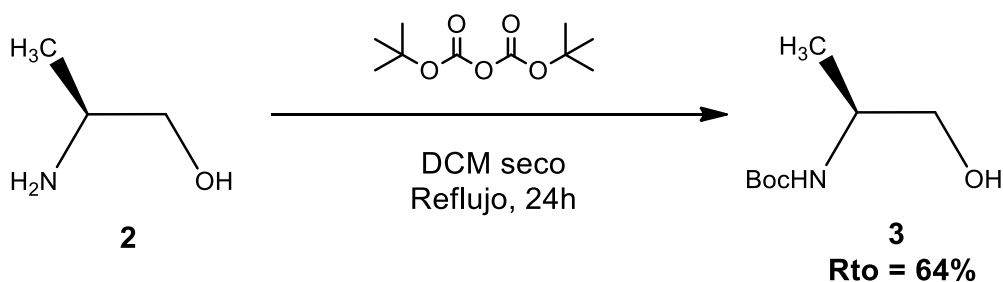
Esquema 1

La reducción de alfa aminoácidos con hidruro de aluminio y litio da lugar a los aminoalcoholes correspondientes. Esta reacción se realiza en THF anhidro y en atmósfera inerte, ya que la presencia de agua hidrolizaría el hidruro, y evitaría que la reacción se produjese. Tras 4h de reflujo se filtra, se concentra a vacío y se caracterizan espectroscópicamente los productos obtenidos (**espectros 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9**). Se obtienen muy buenos rendimientos (**tabla 2**):

$\alpha$ -aminoácido	$\alpha$ -aminoalcohol	Rendimiento
R=CH <sub>3</sub> <b>1a</b>	R= CH <sub>3</sub> <b>2a</b>	81%
R=CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <b>1b</b>	R= CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <b>2b</b>	85%
R=CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <b>1c</b>	R= CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <b>2c</b>	90%

Tabla 2

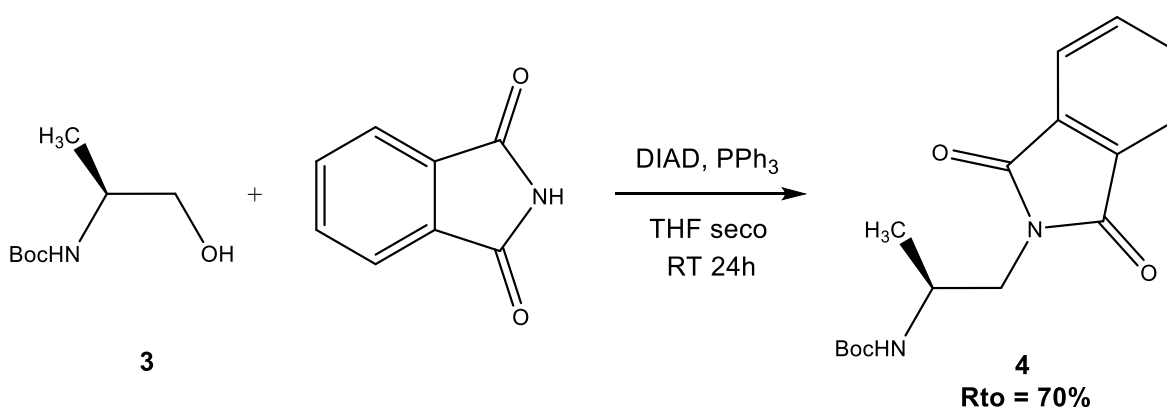
### 5.1.2. Síntesis del alaninol N-Boc protegido 3



Esquema 2

La protección del grupo amino del alaninol (compuesto **2**) con Boc ocurre de forma quimioselectiva, ya que el grupo alcohol es un nucleófilo más duro y, por lo tanto, reacciona mucho más lentamente con el  $\text{Boc}_2\text{O}$ . La reacción se lleva a cabo en DCM anhidro y en atmósfera inerte (ya que la presencia de agua puede hidrolizar el  $\text{Boc}_2\text{O}$ , formando  $\text{CO}_2$  y  $^t\text{BuOH}$  antes de que se produzca la protección del grupo amino). Calentando a reflujo durante 24h se forma el compuesto **3**, que se purifica por cromatografía en columna y se caracteriza espectroscópicamente (**espectros 10, 11 y 12**), obteniéndose una fracción completamente pura del compuesto deseado, con un rendimiento del 64%.

### 5.1.3. Síntesis de 4. Reacción de Mitsunobu

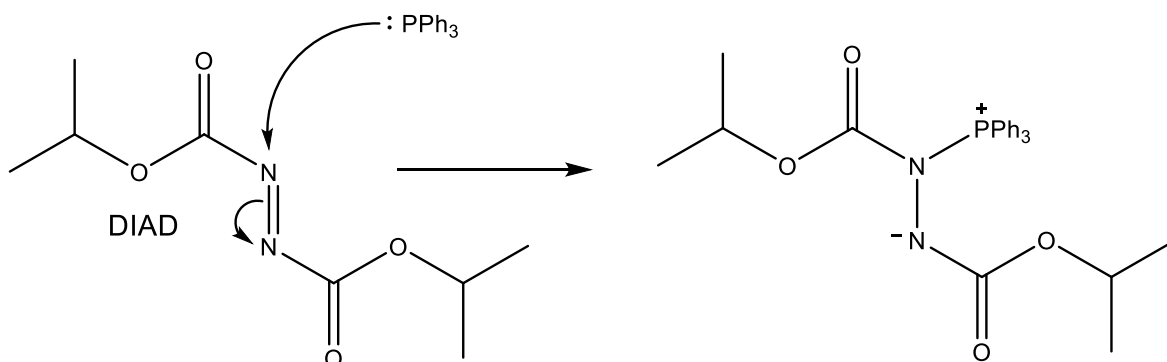


Esquema 3

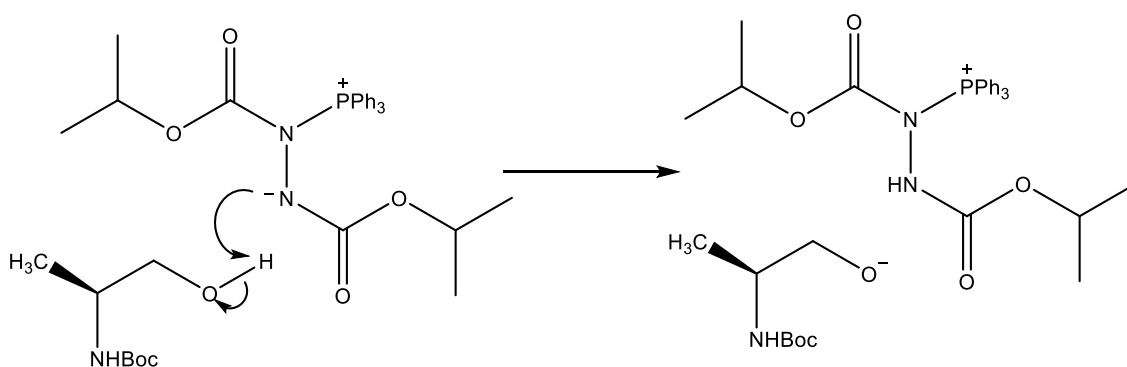
La conversión del grupo funcional alcohol en un grupo amino puede realizarse de varias maneras. Una de las posibilidades es convertir el grupo hidroxilo en un buen grupo saliente y posteriormente, llevar a cabo la síntesis con azida de sodio y posterior reducción con hidruro de aluminio y litio. Esta es una reacción  $\text{S}_{\text{N}}^2$  en la cual el anión azida ataca al grupo saliente de la molécula. Otra posibilidad es emplear ftalimida potásica, que reacciona con el sustrato formando la N-alquil ftalimida correspondiente (reacción de Gabriel). Para convertir el N-alquil derivado de ftalimida en un grupo amino se requiere de una etapa posterior de hidrazinólisis o de hidrólisis básica con  $\text{KOH}$ .

Con el fin de reducir la ruta sintética a una etapa, se realiza la conversión del grupo alcohol en amino sin necesidad de cambiar este por un buen grupo saliente. Esto es posible mediante una reacción de Mitsunobu.

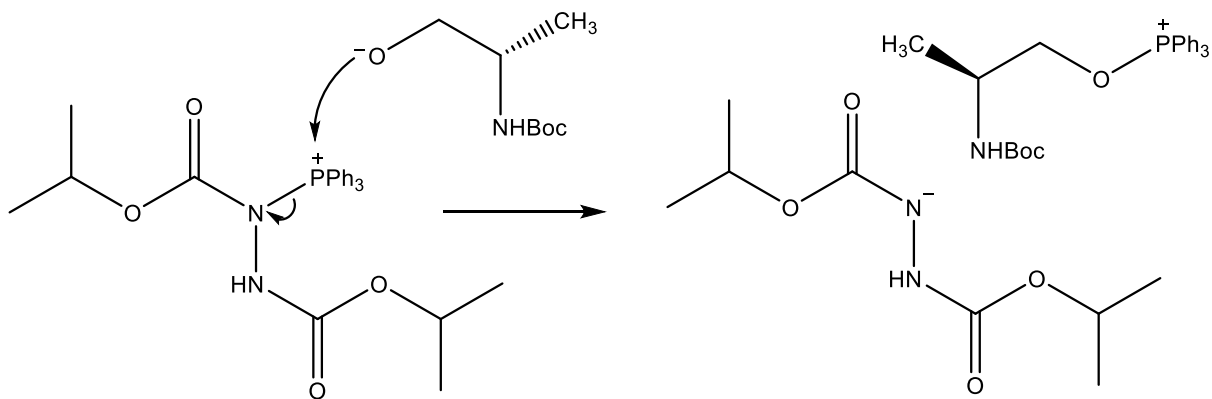
- 1) La trifenilfosfina ataca al DIAD formando el anión nitrogenado estabilizado por conjugación con el grupo funcional contiguo.



- 2) Este anión es una base capaz de arrancar el protón del grupo alcohol, formando el alcóxido correspondiente.

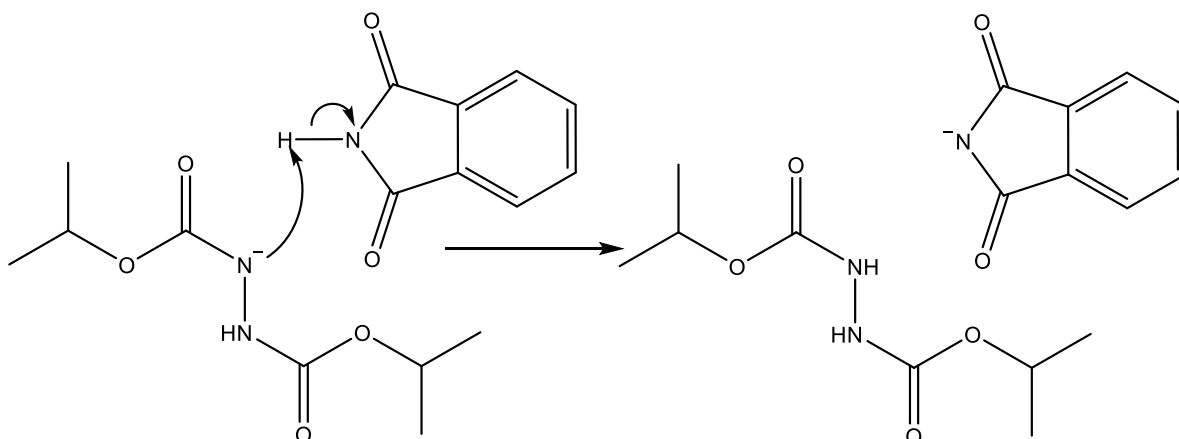


- 3) El alcóxido ataca al catión formado por la trifenilfosfina al unirse al grupo azo, generando un segundo anión en el DIAD también estabilizado por conjugación en el grupo éster contiguo. Así, el grupo O-H se convierte en O-PPh<sub>3</sub>, que es mejor grupo saliente.

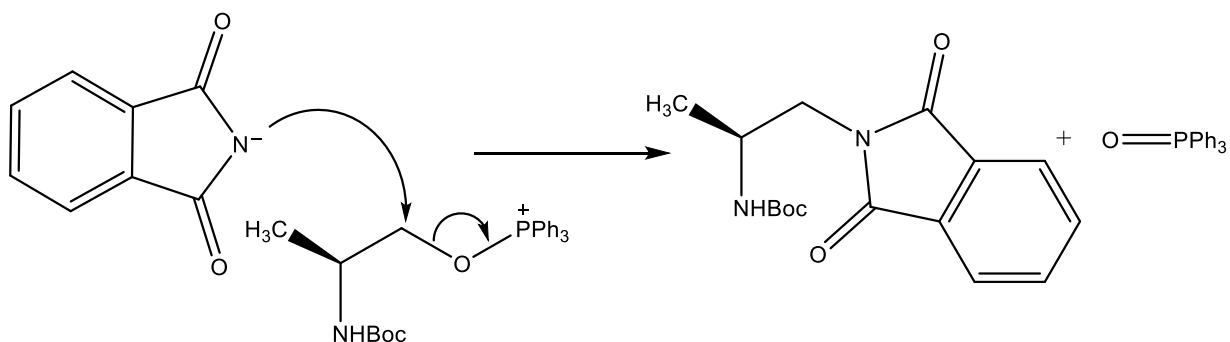


- 4) El anión del DIAD arranca el protón de la ftalimida y entonces se forma el verdadero nucleófilo, que por reacción  $S_N^2$  sustituye al grupo O-PPh<sub>3</sub> formando la alquil ftalimida.

#### 4.1. Formación del nucleófilo:



#### 4.2. Reacción $S_N^2$ :



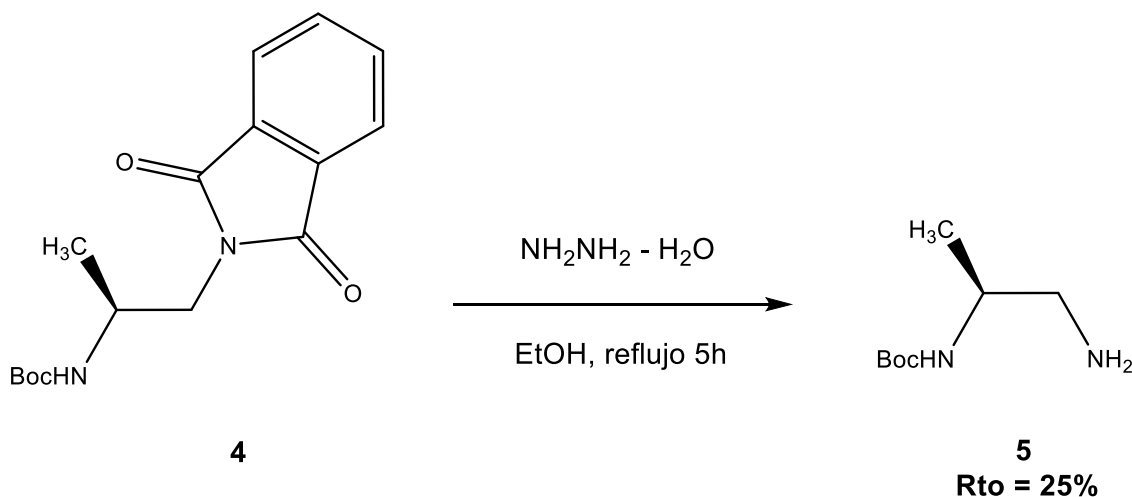
Como puede observarse, la formación tanto de los aniones nitrogenados como del alcóxido requiere de condiciones anhidras muy estrictas, ya que la mínima presencia de agua protonaría estas especies en cualquiera de los posibles estadios explicados



anteriormente, y evitaría que la reacción deseada se produjese. Por esa misma razón, se utiliza THF anhidro, se seca la trifenilfosfina a la bomba de vacío, para eliminar toda la posible agua que esta pudiese contener (ya que puede captar agua del aire y quedarse parcialmente hidratada), y se coloca en atmósfera inerte de argón.

El seguimiento de la reacción se llevó a cabo por  $^1\text{H}$  NMR, comparando la integral de la zona aromática con la correspondiente a la presencia del derivado de ftalimida. Modificando las condiciones de reacción, fundamentalmente, mejorando las condiciones anhidras del disolvente, el proceso se optimizó, llegando finalmente a la imida deseada pura, con un rendimiento del 70%, que se caracterizó por vía espectroscópica (**espectros 13, 14 y 15**).

#### 5.1.4. Síntesis del Boc-derivado de la diamina 5. Hidrazinólisis



**Esquema 4**

La conversión de la N-alkil ftalimida en una amina requiere de un proceso de hidrazinólisis, mediante el cual, la hidrazina, que es un nucleófilo muy fuerte, es capaz de formar la ftalazina-1,4-diona y la amina deseada. La reacción se realiza en etanol, a refluxo durante 5 horas. El bruto de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de silicagel y se obtienen rendimientos tras esta etapa inferiores al 10%

Debido a los pobres resultados obtenidos, se decide neutralizar la silicagel con TEA. El procedimiento seguido es el siguiente:

- 1) Se cubre la silicagel con heptano, se echa un 2% de TEA y se deja agitar durante 1h. Así, se consigue neutralizar la acidez de los grupos silanoles,

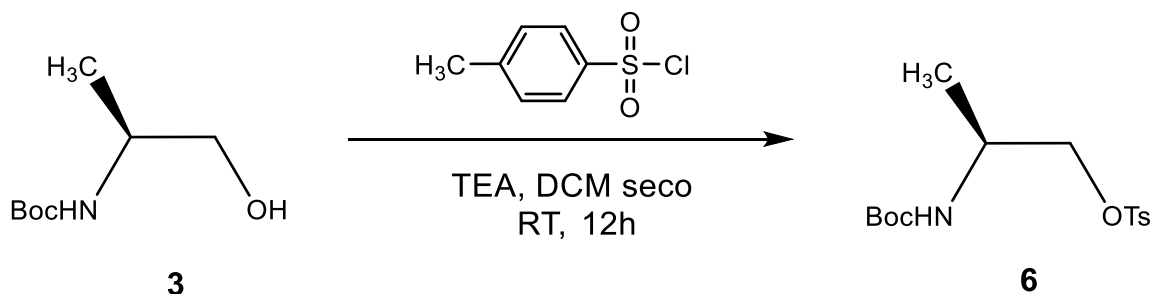
posibles causantes de obtener rendimientos tan pobres en esta etapa de purificación.

- 2) Posteriormente, se echa la silicagel en la columna y se lava con heptano. Tras esto, se realiza el procedimiento habitual de separación por cromatografía en columna.

A pesar de conseguirse mejores rendimientos (25%), y un producto de alta pureza (**espectro 16**), los resultados no son buenos, con lo que se debe optimizar esta etapa de separación.

Debido a las cantidades tan pequeñas obtenidas tras esta etapa y al tiempo empleado en las optimizaciones anteriores, no se pudo continuar con la siguiente etapa de la ruta sintética y, de este modo, obtener el organocatalizador perseguido en esta ruta. Por lo tanto, en posteriores trabajos, se debe buscar una optimización de esta etapa, para poder llegar a este producto deseado, y comparar los resultados obtenidos en las pruebas de ciclación con él respecto de los obtenidos en trabajos anteriores y en este mismo trabajo.

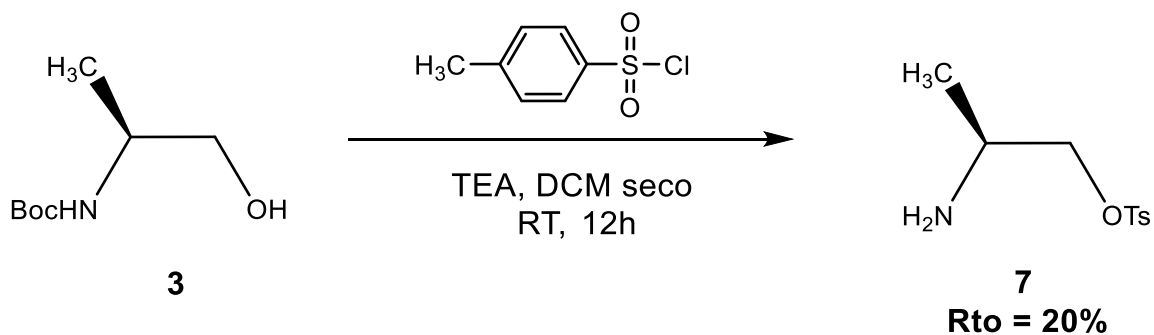
#### 5.1.5. Síntesis del alaninol O-tosilado 7



Esquema 5

Tras la etapa de reducción de los aminoácidos comentada anteriormente, en la cual se obtienen muy buenos rendimientos, y la protección del alaninol (**1a**) con Boc<sub>2</sub>O, se procede a realizar la tosilación del grupo hidroxilo. La reacción se realiza en DCM anhidro y en atmósfera inerte, ya que la presencia de agua hidrolizaría al TsCl, formando pTsOH, y no se produciría la reacción deseada. Tras 12h de agitación a temperatura ambiente se observa el espectro de NMR.

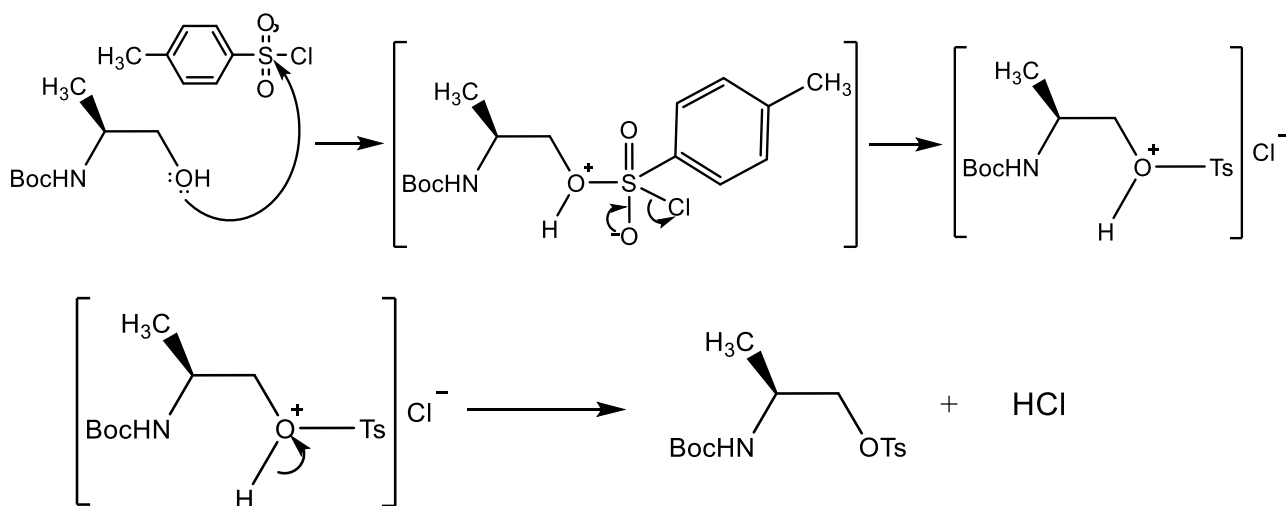
Aparecen, junto con otros subproductos, las señales del compuesto deseado. Sin embargo, no aparece la señal del Boc. Por lo tanto, en esta etapa, se ha producido la tosilación del grupo alcohol, y la desprotección del grupo amino (**esquema 6**):



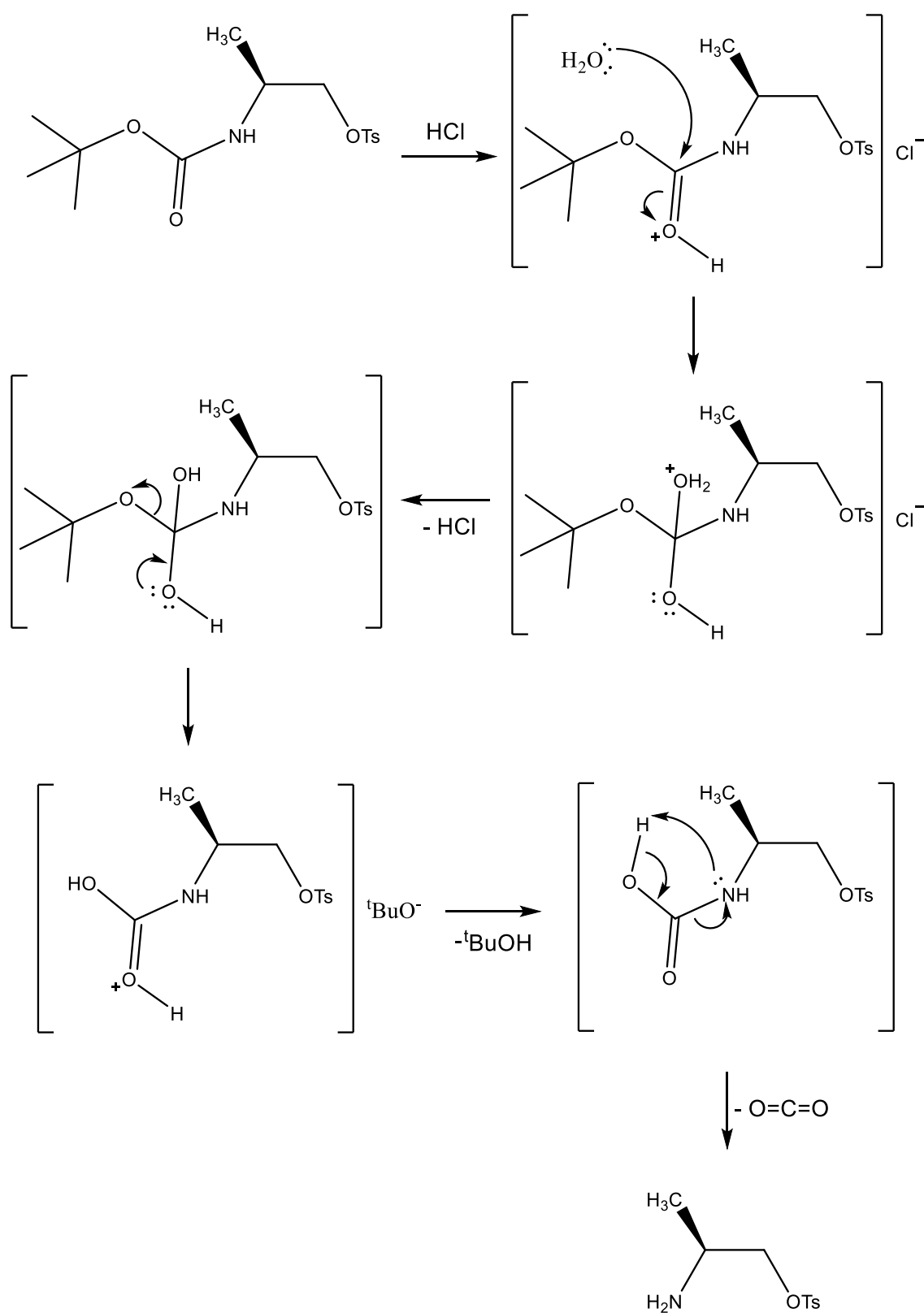
**Esquema 6**

El mecanismo propuesto para esta doble transformación es el siguiente:

- 1) Adición nucleófila del alcohol al "S=O" del tosilo y formación del intermedio de azufre pentavalente. Eliminación de cloruro de hidrógeno:



2) Desprotección del Boc en medio ácido:



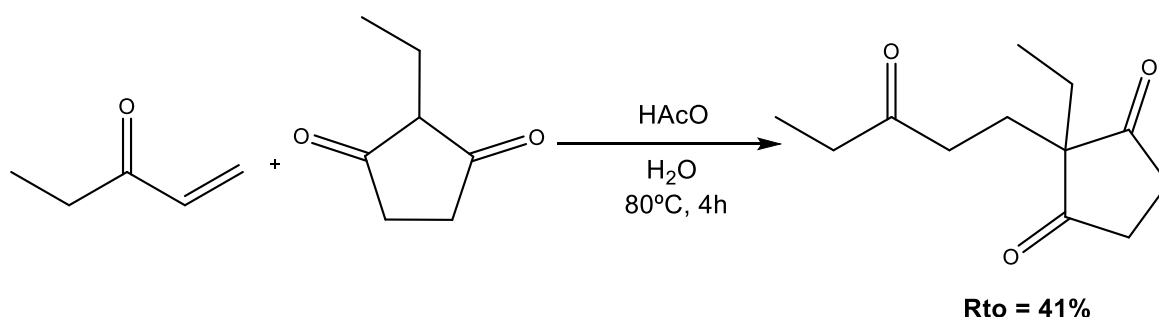
Por lo tanto, el HCl generado in situ es suficiente para desproteger el Boc, ahorrándonos así la última reacción. El rendimiento de la reacción global es del 47%. Posteriormente, el compuesto se purifica por columna cromatográfica y se caracteriza por resonancia magnética nuclear (**espectros 17, 18 y 19**).

El hecho de que no se alcancen rendimientos aún más altos se deberá en parte, probablemente, a que parte del ácido producido reaccionará con el TsCl que aún no haya reaccionado en el momento de formarse este, hidrolizándolo, generando pTsOH (aproximadamente un 20% del inicial, observado en NMR), que no es capaz de reaccionar y que, por lo tanto, no permita avanzar más la reacción. De hecho, en el bruto de reacción se observa tanto por NMR como por TLC que sigue habiendo también parte de producto inicial sin reaccionar, el pTsOH ya mencionado y el producto final generado.

Los reactivos están en proporciones equimolares, pero como parte de TsCl se pierde por hidrólisis, es el reactivo limitante. Para poder alcanzar rendimientos más altos es tan sencillo como aumentar la proporción de TsCl respecto del compuesto **3**.

Sin embargo, la etapa de separación reduce el rendimiento de forma notable (20%). Aunque en este caso ha sido posible realizar una prueba de ciclación con el organocatalizador obtenido, debería optimizarse la etapa de separación por columna cromatográfica. Debido a la acidez de los grupos silanoles, y a que la molécula tiene presente un grupo amino libre, el compuesto queda muy retenido, con lo que una primera optimización que podría llevarse a cabo sería la de neutralizar la silicagel con TEA y, a la vista de los resultados obtenidos, buscar o no otras formas de optimización.

## 5.2. Síntesis de la tricetona proquiral



**Esquema 7**

La adición 1,4 o adición de Michael del enol de la 2-etil-ciclopenta-1,3-diona a la etilvinil cetona ocurre en medio ácido, a 80°C, y da lugar a la tricetona proquiral tras

cuatro horas de reacción. El rendimiento obtenido es medio (43%). Sin embargo, en estas condiciones, se evita la posibilidad de polimerización de la etilvinilcetona. El bruto de reacción se concentra, se purifica por cromatografía en columna y se caracteriza (**espectros 20, 21 y 22**). El rendimiento global es del 41%. El medio ácido es el que permite que el enol, muy poco reactivo, y en muy baja concentración, reaccione con la etilvinilcetona, al activarla.

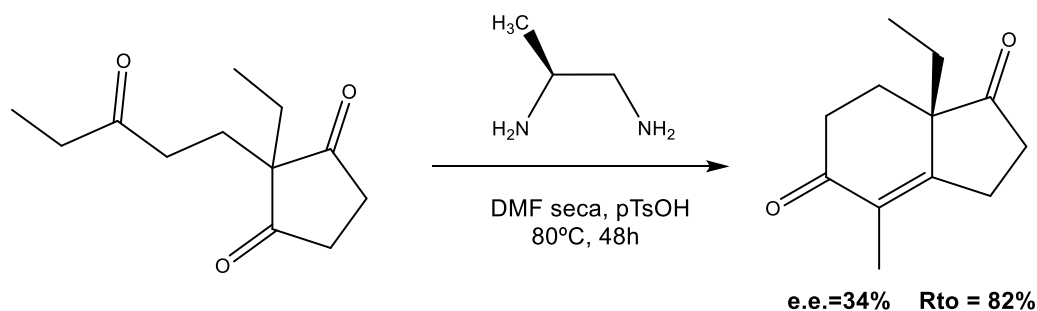
### 5.3. Ensayos de ciclación

La última etapa de este trabajo se basa en estudiar los procesos de ciclación de esta tricetona proquiral en presencia de los reactivos sintetizados anteriormente. Todas estas transformaciones tienen como objetivo formar el mismo producto; la dicetona bicíclica que constituye el esqueleto de los anillos C y D del esteroide. La temperatura de todas las reacciones es la misma: 80°C. Además, todas ellas se realizan en cantidades equimolares, con respecto a la tricetona proquiral, de pTsOH (y misma cantidad de tricetona proquiral en todas ellas). El tiempo de reacción es también el mismo en todas: 48h, con el fin de que los resultados obtenidos en los diferentes ensayos sean comparables. El disolvente utilizado es DMF anhidra, y la reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte, ya que la ciclación intramolecular seguida de la posterior deshidratación con pTsOH desprende agua, con lo que la presencia de este en el medio dificultaría el avance de la transformación. El compuesto obtenido tras las pruebas de ciclación que conducen al precursor de forma satisfactoria se encuentra caracterizado en los **espectros 23, 24 y 25**.

Los excesos enantioméricos obtenidos en las pruebas de ciclación se midieron por HPLC, comparando las áreas de los picos de cada enantiómero. El proceso de separación se llevó a cabo utilizando metanol como eluyente y un flujo de 1mL/min.

Los cromatogramas obtenidos de las pruebas de ciclación empleando aminoácidos como reactivos de acción bifuncional (compuestos **1a, 1b y 1c**) se encuentran en el anexo 8.2.

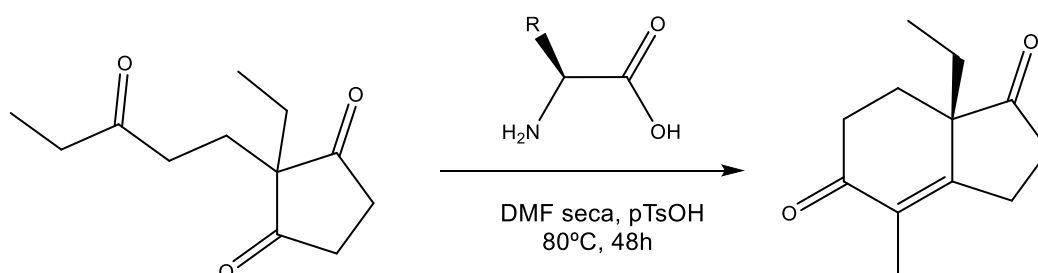
### 5.3.1. Ensayo de ciclación con la 1,2-diaminopropano



#### Esquema 8

La relación enantiomérica obtenida (cromatograma 1) es 67:33 (R:S), o lo que es igual, la reacción asimétrica transcurre con un exceso enantiomérico del 34%. Los resultados obviamente no son suficientes, pero igualan a los obtenidos en las pruebas realizadas en trabajos anteriores con la diamina tosilada en el grupo amino remoto al centro estereogénico, con un sustituyente R más voluminoso (isobutilo). Teniendo en cuenta que esta diamina tiene el R menos voluminoso posible (metilo), y que la formación de la enamina no ocurre de forma única en el grupo amino unido al estereocentro, los resultados pueden considerarse un avance, y es esperable que estos mejoren cuando el reactivo bifuncionalizado forme la enamina de forma exclusiva en el grupo amino del centro estereogénico. El rendimiento de esta reacción tras la purificación por columna cromatográfica es del 82%.

### 5.3.2. Ensayos de ciclación con los aminoácidos 1a, 1b y 1c



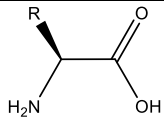
R = CH<sub>3</sub>, R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>

#### Esquema 9

Las relaciones enantioméricas mostradas en la **tabla 3** dan constancia de que se produce inducción asimétrica en el proceso de ciclación. Como puede observarse, los

resultados son buenos. El exceso enantiomérico cambia de alanina a valina y leucina en un 5%, lo que demuestra que el efecto estérico tiene un papel fundamental en el resultado.

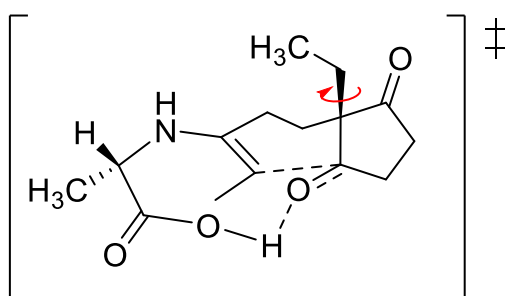
Entre la valina y la leucina no se observa variación en el exceso enantiomérico. Por lo tanto, el impedimento estereo producido por un sustituyente isopropilo es semejante al producido por un grupo isobutilo.

		Relación enantiomérica R:S	Exceso enantiomérico	Rendimiento (%)
R = CH <sub>3</sub>	<b>1a</b>	89:11	78%	92
R = (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	<b>1b</b>	92:8	84%	89
R = (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	<b>1c</b>	92:8	84%	88

**Tabla 3**

Los diferentes complejos activados propuestos, que deberían formarse con cada uno de los reactivos de actuación bifuncional, son los siguientes:

- Para la alanina:

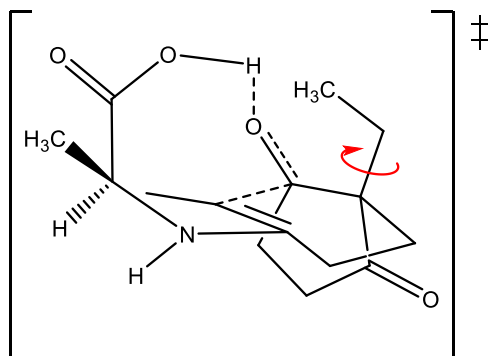


#### **Complejo activado del estado de transición de menor energía para L-Alanina**

Se observa como el ataque de la enamina formada al grupo cetona situado en el futuro carbono 14 del precursor del esteroide ocurre de tal forma que conduce a un complejo activado donde los sustituyentes etilo de C-13 y metilo del centro estereogénico del aminoácido se sitúan hacia caras opuestas, dando lugar a un

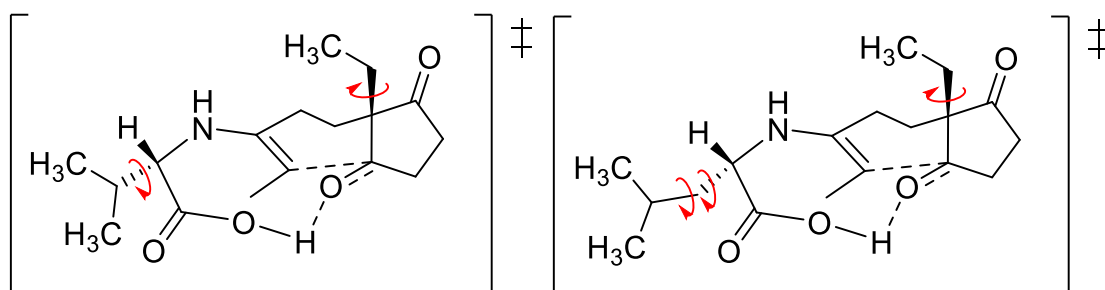


complejo activado con una energía en el estado de transición menor al que se produciría si el ataque ocurriese por la otra cara, planteada en la siguiente figura, donde los dos sustituyentes se sitúan hacia la misma cara y, por lo tanto, dan lugar a un complejo activado con una energía en el estado de transición mayor.



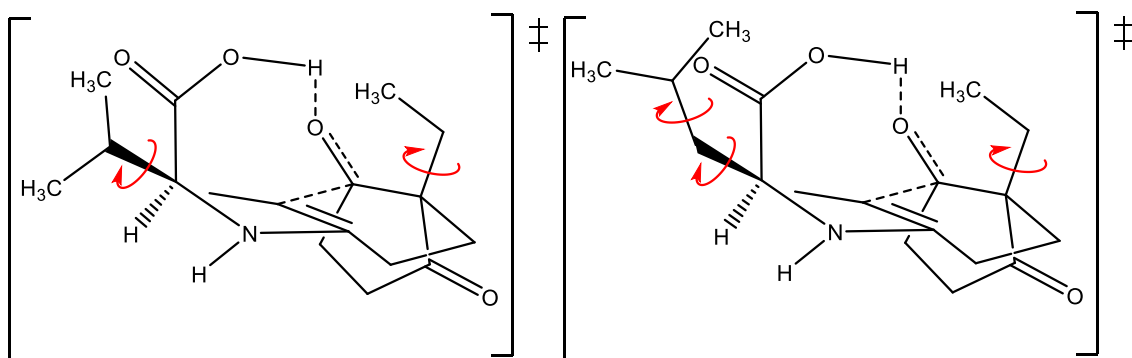
**Complejo activado del estado de transición de mayor energía para L-Alanina**

- Para la L-Valina y la L-Leucina, los complejos activados que se forman deben de ser consistentes con las siguientes estructuras:



**Complejos activados de los estados de transición de menor energía para L-Valina y L-Leucina respectivamente**

Si la reacción ocurriese por la cara opuesta, los complejos activados tendrían, como en el caso de la alanina, mayor energía, al tener también mayor tensión estérica que en estos mostrados anteriormente. Sus estructuras se muestran a continuación:

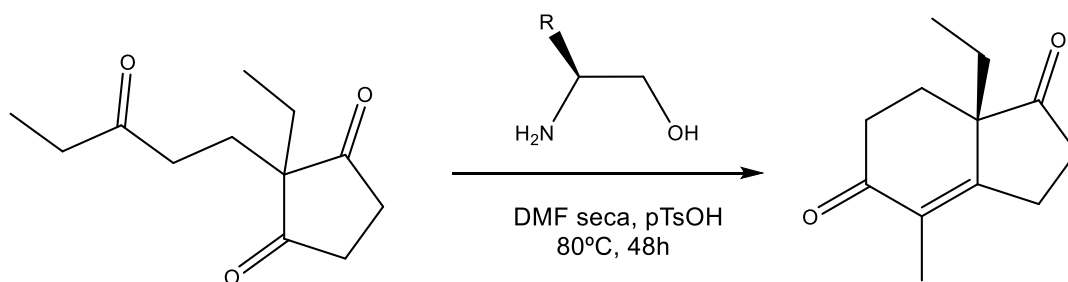


**Complejos activados de los estados de transición de mayor energía para L-Valina y L-Leucina respectivamente**

A pesar de que pudiese parecer que la L-Leucina presenta mayor impedimento estérico debido a que el grupo isobutilo es más voluminoso que el isopropilo, los resultados muestran que los excesos enantioméricos en ambos casos son idénticos.

Esto puede explicarse si atendemos a que el grupo isobutilo, pese a ser más grande, presenta el carbono terciario y, por lo tanto, el carbono que mayores repulsiones estéricas produce, más alejado del sustituyente etilo de C-13. Por lo tanto, en una situación dinámica, en la cual todos los enlaces sencillos presentan libre rotación, ambos sustituyentes producen repulsiones estéricas semejantes, dando lugar a una inducción asimétrica análoga.

**5.3.3. Ensayos de ciclación con los aminoalcoholes 2a, 2b y 2c**

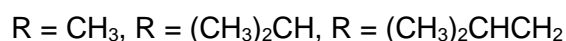
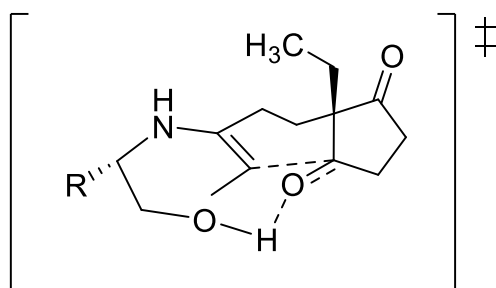


R = CH<sub>3</sub>, R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>

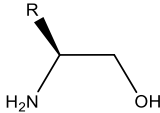
**Esquema 10**

De forma análoga a como ocurría con los aminoácidos, se esperaba que los aminoalcoholes pudieran dar lugar a un complejo activado donde el grupo hidroxilo se

viese implicado en la formación de un enlace de hidrogeno con la consiguiente activación del grupo cetona que es atacado por la enamina. De esta forma, se formarían los siguientes complejos activados:

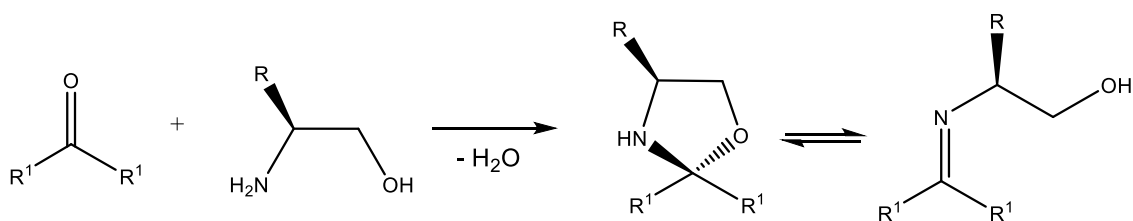


Sin embargo, tras 48h de reacción, se sometió el bruto de reacción a resonancia magnética nuclear y se observó que no se había formado apenas producto de ciclación (**tabla 4**). De este modo, se concluye que los aminoalcoholes no son capaces de catalizar la reacción.

		Rendimiento
R = CH <sub>3</sub>	<b>1a</b>	Trazas
R = (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	<b>1b</b>	Trazas
R = (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	<b>1c</b>	Trazas

**Tabla 4**

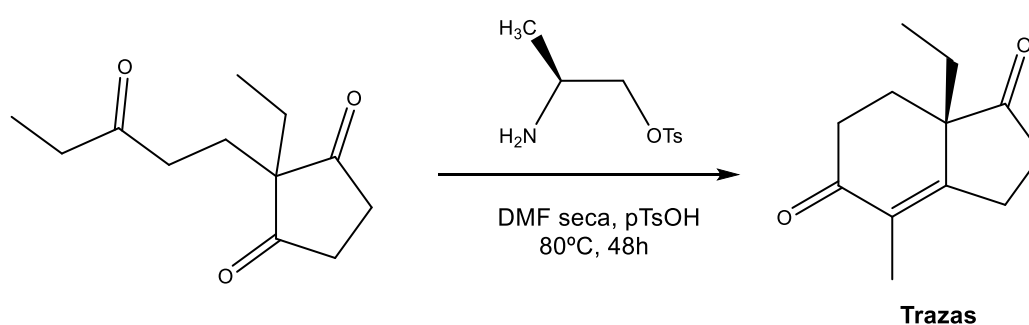
La explicación a la baja eficiencia de estos reactivos bifuncionalizados reside en que el aminoalcohol, en presencia de una cetona (o un aldehído), tiene una reacción fuertemente competitiva: la formación de oxazolidinas, como se muestra en la siguiente figura:



La aparición de este producto no deseado es consistente con las señales que aparecían en los espectros de NMR, ya que tanto la cetona como la oxazolidina tienen los mismos protones, modificándose solamente sus desplazamientos.

Por lo tanto, se concluye que los aminoalcoholes no presentan interés en cuanto a su estudio como organocatalizadores en este tipo de síntesis. Sin embargo, diferentes son sus derivados con el grupo hidroxilo protegido, donde no es posible que se forme la oxazolidina.

#### 5.3.4. Ensayo de ciclación con el alaninol O-tosilado 7



Esquema 11

En este ensayo apenas se obtuvo producto (cantidades a nivel de trazas), como se pudo observar espectroscópicamente. La protección del grupo hidroxilo como tosilderivado, elimina la posibilidad de activar simultáneamente el centro electrofílico, mediante la formación de un enlace de hidrógeno (es un reactivo de actuación monofuncional). La escasa extensión en que se produce la ciclación en estas condiciones indica:

*La formación de una enamina no es suficiente para la correcta evolución de la ciclación intramolecular.*

*La catálisis ácida que ejerce el grupo funcional hidroxilo por enlace de hidrógeno es crucial en la catálisis del proceso.*

Por lo tanto, de estos resultados puede inferirse:

1. La formación de un enlace de hidrógeno permite activar al grupo carbonílico, aumentando así su electrofilia.
2. Además, la formación de un enlace de hidrógeno permite fijar una conformación en la que el doble enlace de la enamina se encuentra a una distancia adecuada para que se produzca la interacción orbital entre el HOMO de la enamina y el LUMO del carbonilo.

## 6. CONCLUSIONES

A la vista de los resultados obtenidos, se puede concluir que la formación de un enlace de hidrógeno en la reacción de ciclación de la tricetona proquiral resulta clave, ya que, pese a formarse una enamina, altamente nucleófila, la reacción no avanza si el reactivo quiral no activa el sustrato. Esto queda demostrado en la reacción de ciclación con alaninol O-tosilado, ya que no se observa la formación de producto de ciclación.

Los aminoácidos mostraron ser reactivos bifuncionalizados quirales muy eficientes, ya que las reacciones catalizadas por estos transcurrieron con altos rendimientos en períodos de tiempo relativamente cortos. Además, su capacidad de inducción asimétrica es muy buena, dando lugar a reacciones con altos excesos enantioméricos. Los excesos enantioméricos encontrados podrían mejorarse si se realizan ensayos con aminoácidos con sustituyentes más voluminosos que un isopropilo o un isobutilo.

En cuanto a los aminoalcoholes, la existencia de una reacción altamente competitiva hace que estos no tengan especial interés en reacciones organocatalizadas donde pueda actuar el grupo hidroxilo adicionalmente en otro tipo de reacciones.

En este trabajo, se han conseguido los siguientes propósitos:

- Llevar a cabo reacciones de ciclación con excesos enantioméricos muy buenos, a partir de reactivos muy baratos, como son los aminoácidos naturales.
- Optimizar ciertas etapas complejas en la ruta de síntesis de reactivos bifuncionalizados: diaminas quirales monotosiladas.
- Ensayar la ciclación con reactivos de obtención sencilla y económica a partir de aminoácidos (los aminoalcoholes correspondientes), y desechar la posibilidad de estudios posteriores con este tipo de reactivos, al verse que presentan reacciones competitivas que son mucho más favorables que la deseada.
- Por último, estudiar la importancia en la formación de un enlace de hidrógeno en este tipo de transformación, al verse que la ciclación de un derivado con un grupo hidroxilo protegido y, por lo tanto, incapaz de interactuar con el sustrato, no evoluciona satisfactoriamente.



## 7. TÉCNICAS EXPERIMENTALES

### 7.1. Técnicas generales

Los espectros de resonancia magnética nuclear se han realizado en un espectrómetro de la casa Agilent Technologies de 400MHz para protón y de 100MHz para  $^{13}\text{C}$ . El disolvente utilizado para realizar los análisis por RMN ha sido cloroformo deuterado en todas las reacciones, al ser estos compuestos solubles en el mismo. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón tomando como cero de escala el tetrametilsilano. La referencia interna es el disolvente. Las constantes de acoplamiento de los espectros se indican en Hertzios.

La separación de los enantiómeros por HPLC se ha llevado a cabo en un cromatógrafo Agilent 1100 con detector de diodos alineados en una columna quiral Phenomenex- Lux 5-Cellulose-1 de 250x4,6mm.

Las reacciones se han ido siguiendo mediante TLC utilizando placas Sigma-Aldrich 91835-50EA. La visualización de las diferentes manchas se ha realizado tanto por luz UV a 254nm como por revelado mediante una disolución de ácido fosfomolibdico al 20% en etanol.

Las purificaciones de los productos se han realizado por cromatografía en columna utilizando diferentes eluyentes, pero una fase estacionaria común, la silicagel de 230-400 mesh.

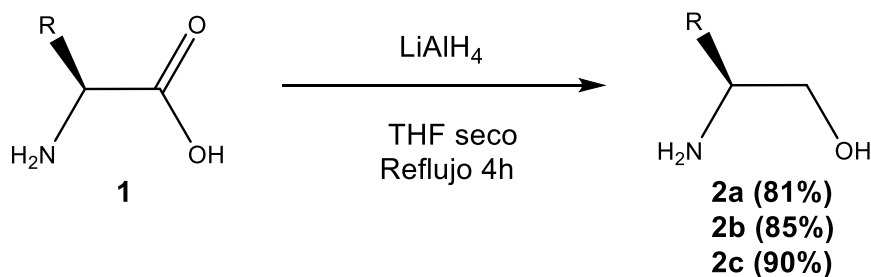
La eliminación por evaporación de los disolventes se realizó a baja presión en rotavapores Buchi R-210.

El secado de los disolventes se ha llevado a cabo en el laboratorio con tamices moleculares previamente activados.



## 7.2. Síntesis de los reactivos bifuncionalizados

### 7.2.1. Síntesis de alfa-aminoalcoholes 2a, 2b y 2c



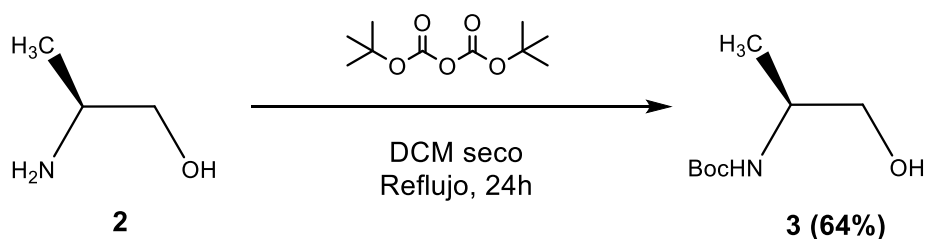
**Esquema 12**

En un matraz esférico de dos bocas, en atmósfera inerte, se coloca hidruro de aluminio y litio (1,518g, 40mmol) y se cubren con THF anhidro (15mL). Se añade lentamente el compuesto **1** (masa en la **tabla 5**, 10mmol) y se calienta a reflujo durante 4h. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se realiza la hidrólisis mediante el método X/X/3X (1,52mL de agua gota a gota, 1,52mL de NaOH 5M gota a gota y 1,52mL de agua nuevamente). Aparece un sólido blanco que se filtra, y se elimina el disolvente a vacío. Finalmente se obtiene un líquido aceitoso de tonalidad amarillenta, que se utiliza directamente.

Compuesto	masa del comuesto (g)
R = CH <sub>3</sub> <b>1a</b>	0,8909
R = CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <b>1b</b>	1,182
R = CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <b>1c</b>	1,312

**Tabla 5**

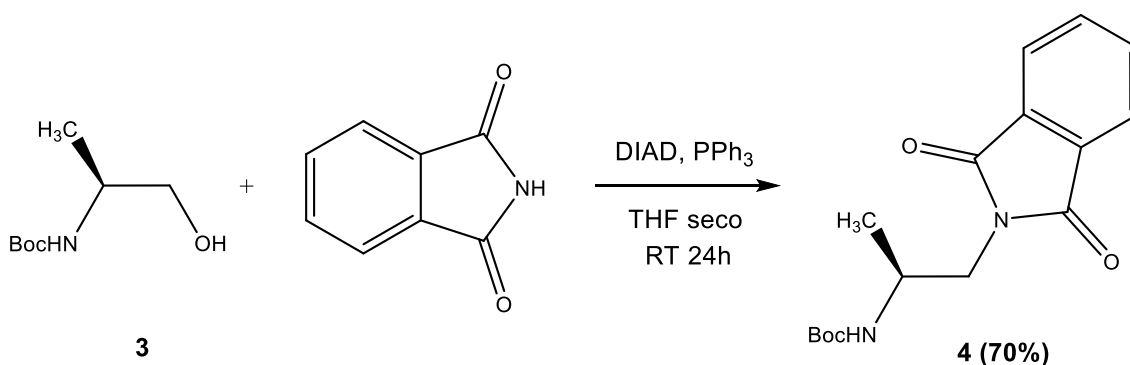
### 7.2.2. Síntesis del alaninol N-Boc protegido 3



Esquema 13

En un matraz esférico, en atmósfera inerte se disuelve el compuesto **2** (0,7509g, 10mmol) en DCM anhidro (10mL). Posteriormente se añade lentamente una disolución de Boc<sub>2</sub>O (2,183g, 10mmol) también en DCM anhidro (25mL). Se calienta a reflujo y la reacción se sigue por TLC. Tras 24h la reacción se da por finalizada. Se elimina el disolvente a vacío y se obtiene un sólido amarillo oscuro que se purifica por cromatografía en columna de silicagel eluyendo con DCM. Finalmente se obtiene un sólido blanco, que se caracteriza como **3**.

### 7.2.3. Síntesis de 4. Reacción de Mitsunobu

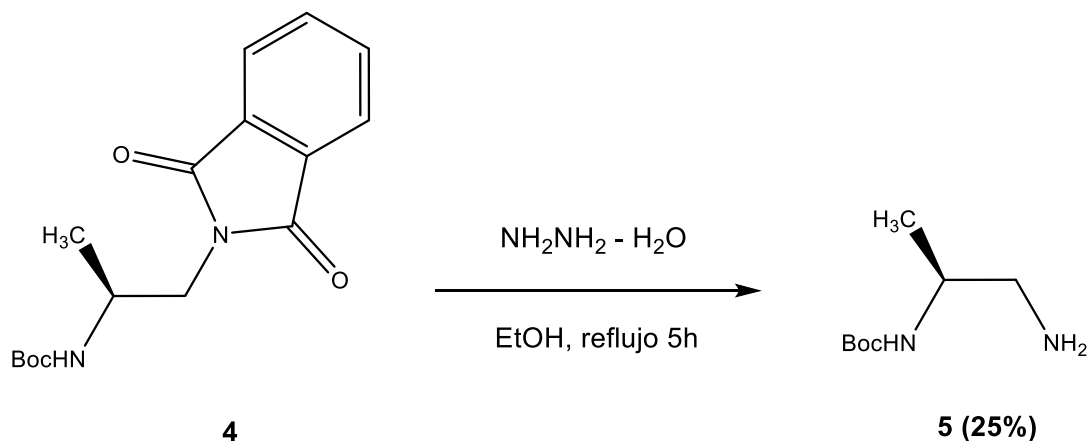


Esquema 14

En un matraz esférico de dos bocas, en atmósfera inerte, se añade el compuesto **3** (1,752g, 10mmol), ftalimida (1,471g, 10mmol), trifenilfosfina (2,623g, 10mmol) previamente secada y se disuelven en THF anhidro (30mL). Posteriormente se adiciona gota a gota una disolución de DIAD (2,123g, 10,5mmol) también en THF seco (20mL). Se agita a temperatura ambiente durante 24h. Se elimina el disolvente a vacío y se obtiene un sólido amarillento que se purifica por cromatografía en columna de silicagel

eluyendo con DCM. Se obtiene finalmente un sólido blanco, cuya caracterización espectroscópica confirma la estructura **4**.

#### 7.2.4. Síntesis del Boc derivado de diamina **5**. Hidrazinolisis

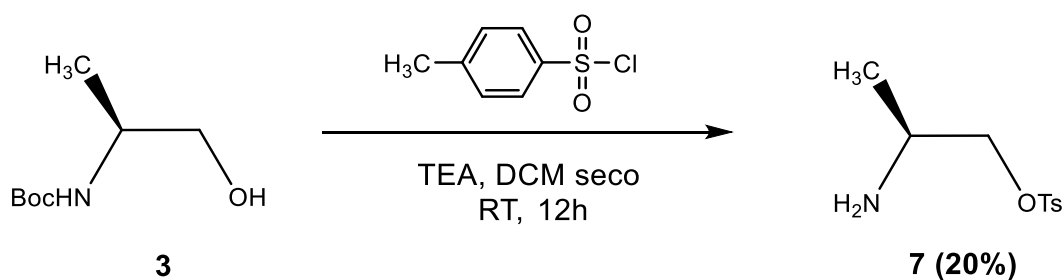


**Esquema 15**

En un matraz esférico se añade el compuesto **4** (3,044g, 10mmol) y se disuelve en EtOH (30mL). Se adiciona hidrazina monohidratada (5,250g, 5,087mL, 105mmol) y la mezcla se deja agitando a reflujo 7h. Se deja enfriar a temperatura ambiente. Al cesar la agitación aparece un precipitado blanco, que se filtra, se lava con DCM y finalmente se concentra a vacío.

El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna de silicagel eluyendo con una mezcla  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  2:1 obteniéndose **5** como un sólido blanco.

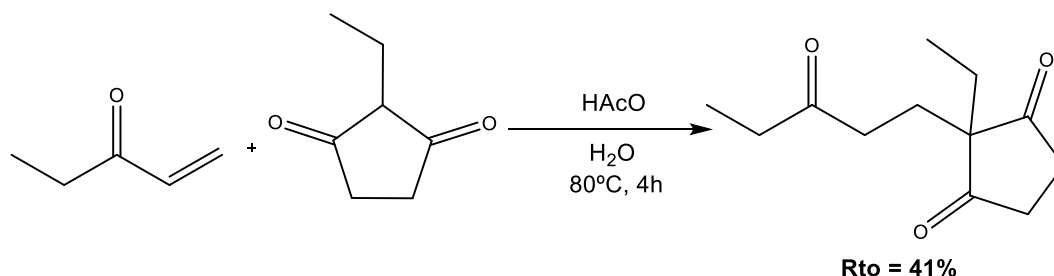
### 7.2.5. Síntesis del alaninol O-tosilado 7



Esquema 16

En un matraz esférico se coloca el compuesto **3** (1,752g, 10mmol), se añade TsCl (1,907g, 10mmol), TEA (2,530g, 3,485mL, 25mmol) y se disuelven en DCM seco (10mL). Se agita a temperatura ambiente durante 12h. El producto obtenido se lava con agua y se seca con sulfato magnésico anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y se purifica el producto mediante cromatografía en columna de silicagel, eluyendo con una mezcla Hept/AcOEt 2:1. Se obtiene un sólido blanco (compuesto **7**).

### 7.3. Síntesis de la tricetona proquiral

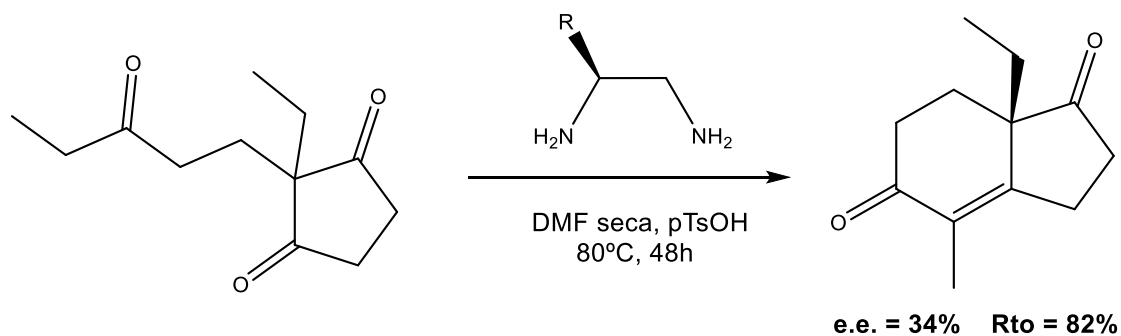


Esquema 17

En un matraz topacio esférico se añade 2-etil-ciclopentano-1,3-diona (1,265g, 10mmol), agua (3mL), etilvinilcetona (1,514g, 18mmol) y ácido acético (0,1mL). Se calienta a 80°C con agitación durante 4h. El crudo de reacción se extrae con DCM (20mL, 3 veces) y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (15mL, 3 veces). Se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra a vacío. Se obtiene un aceite amarillo verdoso. Se purifica por cromatografía en columna de silicagel eluyendo con una mezcla AcOEt/Hept 3:1. Finalmente se obtiene un aceite amarillo claro.

## 7.4. Ensayos de ciclación

### 7.4.1. Ensayo de ciclación con la 1,2-diaminopropano

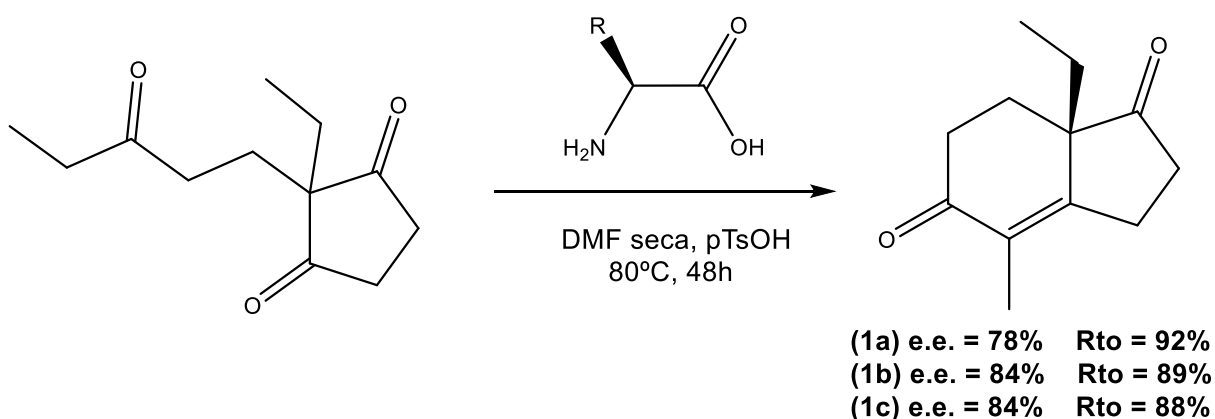


Esquema 18

En un matraz topacio esférico se añade 2-metil-2-(3-oxopentil)ciclopentano-1,3-diona (2,103g, 10mmol), (S)-propano-1,2-diamina (0,7413g, 10mmol), pTsOH (1,722g, 10mmol) y se disuelven en DMF seca (15mL). Se calienta a 80°C y se sigue la reacción mediante RMN. Tras 48h de reacción se considera que esta ha finalizado. Se realiza una extracción con DCM (20mL) y se lava la fase acuosa tres veces con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturado y tres veces con una disolución saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra a vacío. Se obtiene un aceite muy viscoso de tonalidad negruzca, que se purifica por cromatografía en columna de silicagel eluyendo con una mezcla AcOEt/Hept 3:1. Se obtiene finalmente un aceite levemente amarillo, cuya caracterización espectroscópica confirma la estructura de la dicetona bicíclica.

El producto de ciclación se analiza por HPLC para obtener el exceso enantiomérico.

#### 7.4.2. Ensayos de ciclación con los aminoácidos 1a, 1b y 1c



R = CH<sub>3</sub>, R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>

#### Esquema 20

En un matraz topacio esférico se añade 2-metil-2-(3-oxopentil)ciclopentano-1,3-diona (2,103g, 10mmol), el aminoácido (masa en la **tabla 6**, 10 mmol), pTsOH (1,722g, 10mmol) y se disuelven en DMF seca (20mL). Se calienta a 80°C y se sigue la reacción mediante RMN. Tras 48h de reacción se considera que esta ha finalizado. Se realiza una extracción con DCM (20mL) y se lava la fase acuosa tres veces con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturado y tres veces con una disolución saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra a vacío. Se obtiene un aceite muy viscoso de tonalidad negruzca, que se purifica por cromatografía en columna de silicagel eluyendo con una mezcla AcOEt/Hept 3:1. Se obtiene finalmente un aceite levemente amarillo.

El producto de ciclación se analiza por HPLC para obtener el exceso enantiomérico.

Compuesto	masa (g) de compuesto
R = CH <sub>3</sub> <b>1a</b>	0,8808
R = CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <b>1b</b>	1,182
R = CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <b>1c</b>	1,312

**Tabla 6**

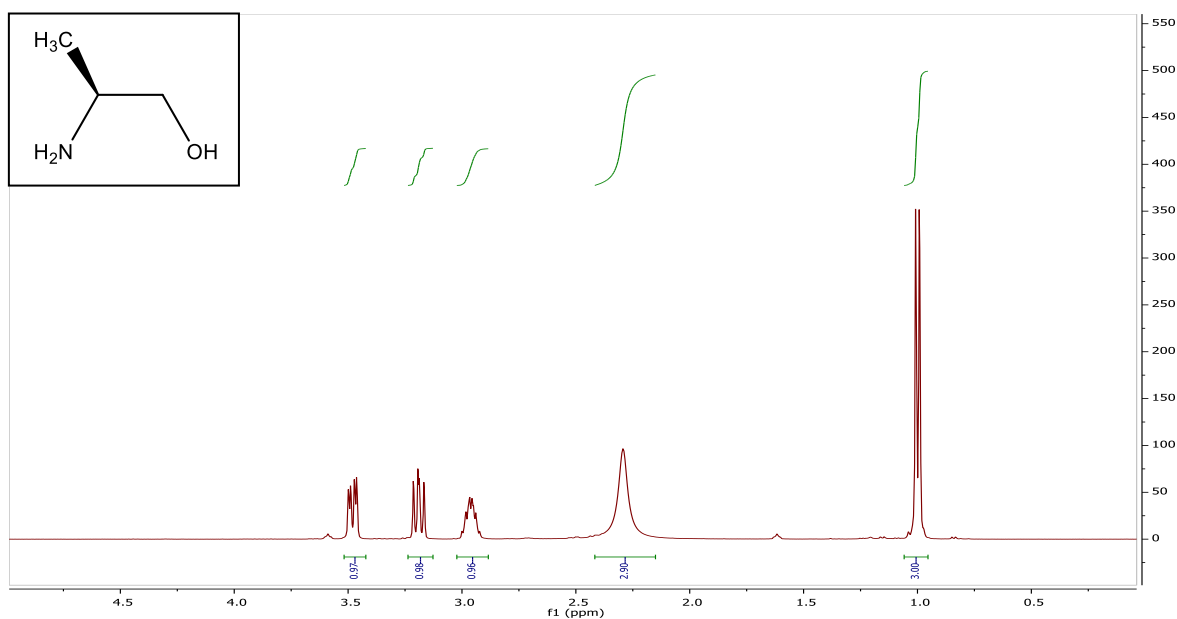


## 8. ANEXOS

### 8.1. ESPECTROS

#### ALANINOL (COMPUESTO 2a)

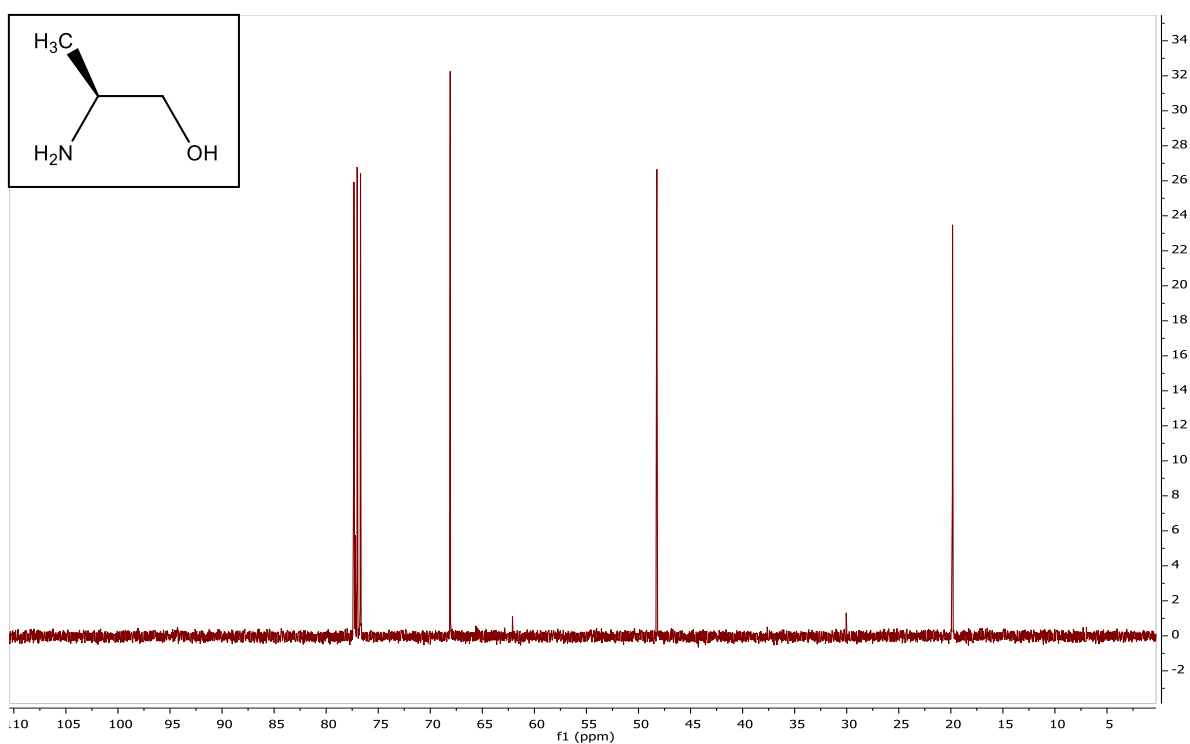
##### ESPECTRO 1: $^1\text{H}$ NMR



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.48 (*dd*,  $J_1=10.6\text{Hz}$ ,  $J_2=3.8\text{Hz}$ , 1H), 3.19 (*dd*,  $J_1=10.6\text{Hz}$ ,  $J_2=7.9\text{Hz}$ , 1H), 2.96 (*m*, 1H), 2.29 ( $\text{NH}_2$  y  $\text{OH}$ , 3H), 0.99 (*d*,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H)

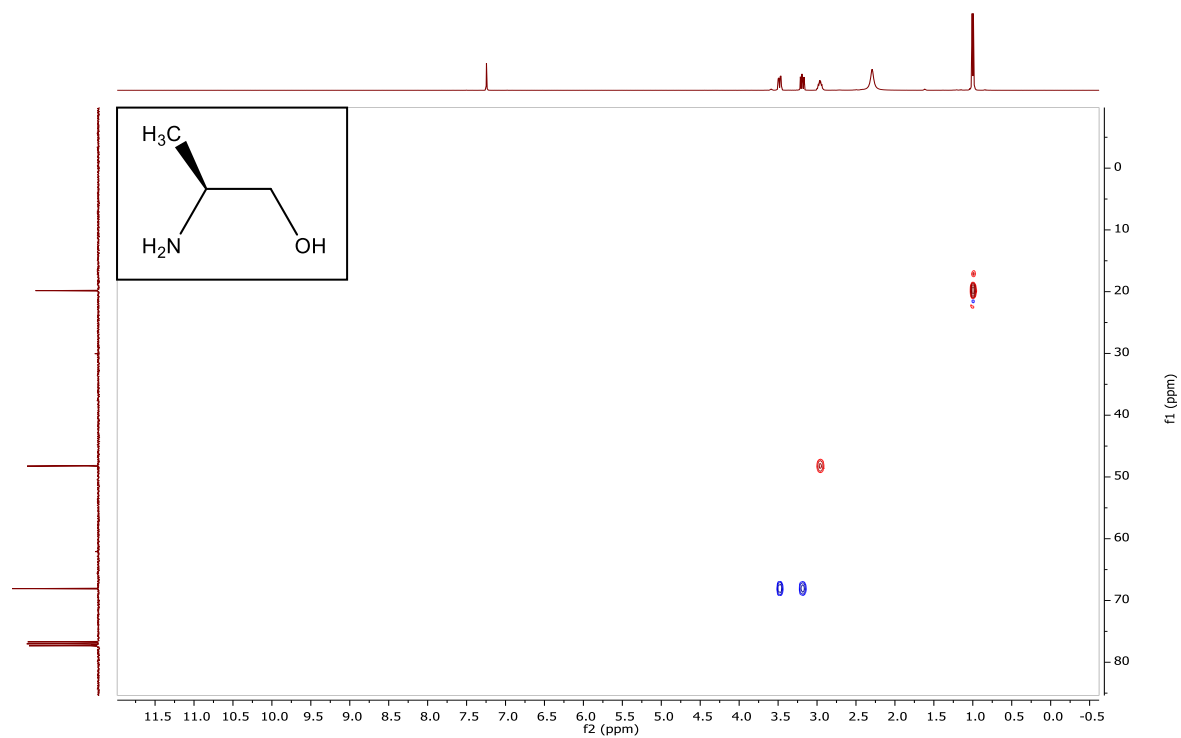


## ESPECTRO 2: $^{13}\text{C}$ NMR



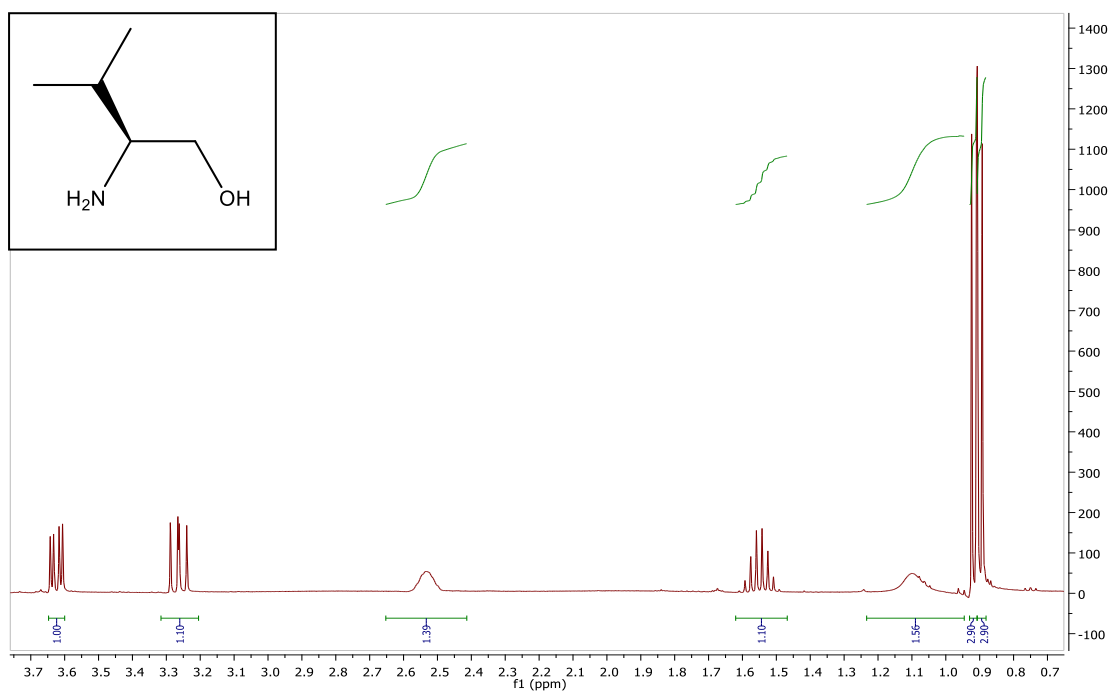
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 68.1(sc), 48.2(tc), 19.8(pc)

## ESPECTRO 3: HSQC



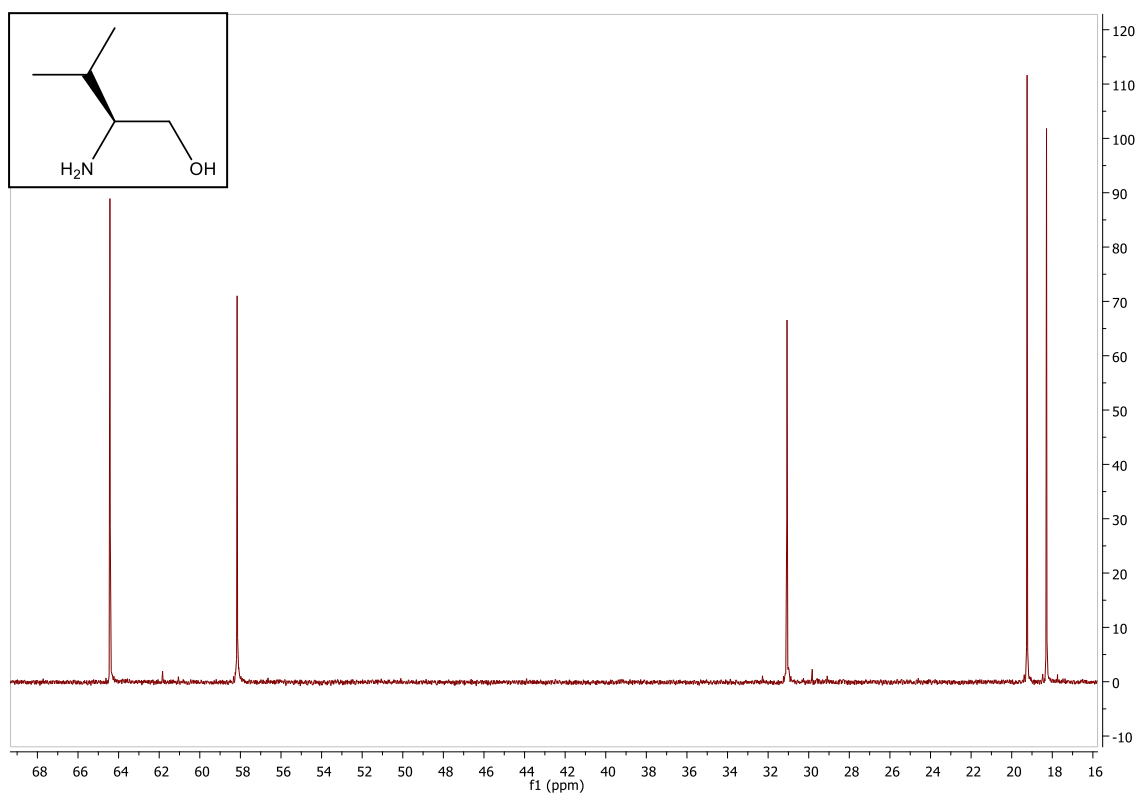
## VALINOL (COMPUESTO 2b)

### ESPECTRO 4: $^1\text{H}$ NMR



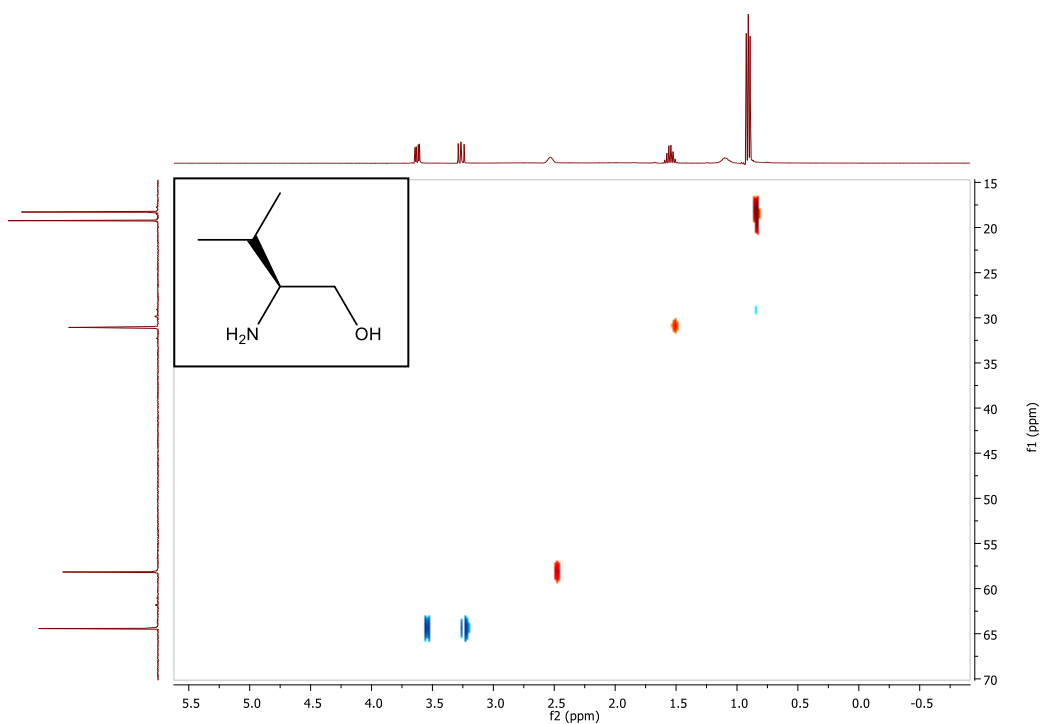
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.62 (*dd*,  $J_1=10.5\text{Hz}$ ,  $J_2=4.0\text{Hz}$ , 1H), 3.26 (*dd*,  $J_1=10.5\text{Hz}$ ,  $J_2=8.9\text{Hz}$ , 1H), 2.53 (*s*, 1H), 1.55 (*m*, 1H), 1.09 (*s*, 3H), 0.91 (*d*,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H), 0.90 (*d*,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H).

### ESPECTRO 5: $^{13}\text{C}$ NMR



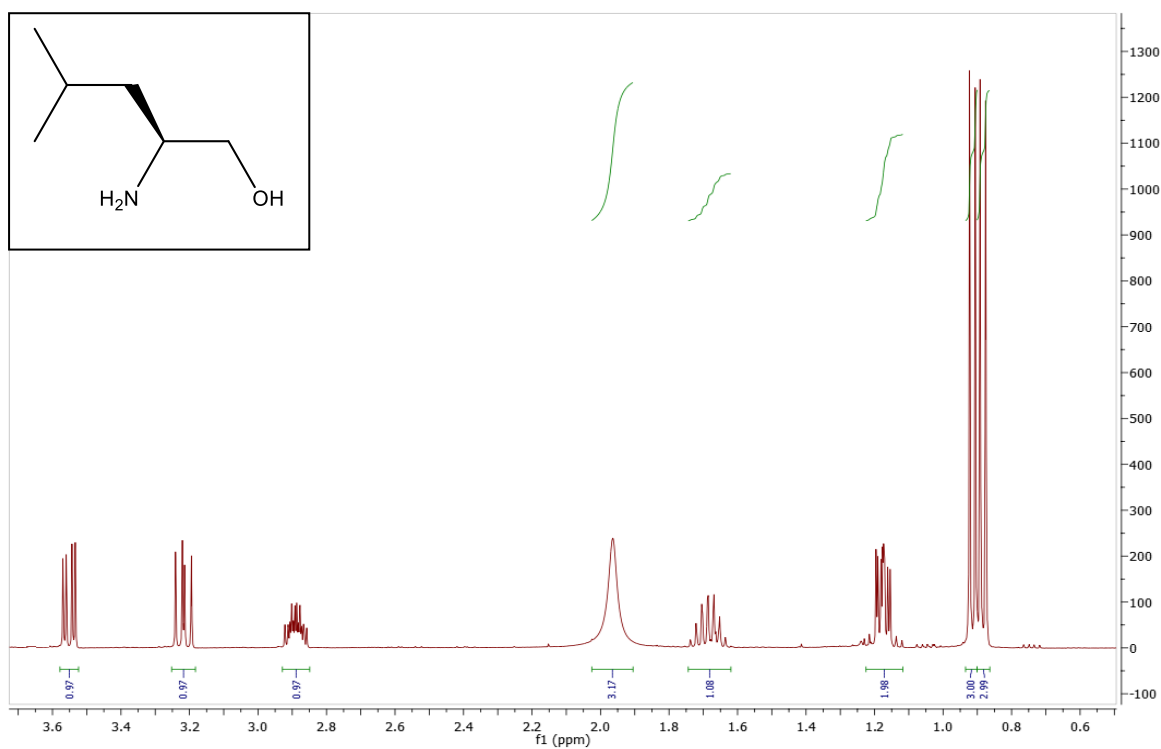
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 64.4(sc), 58.2(tc), 31.1(tc), 19.2(pc), 18.3(pc)

### ESPECTRO 6: HSQC



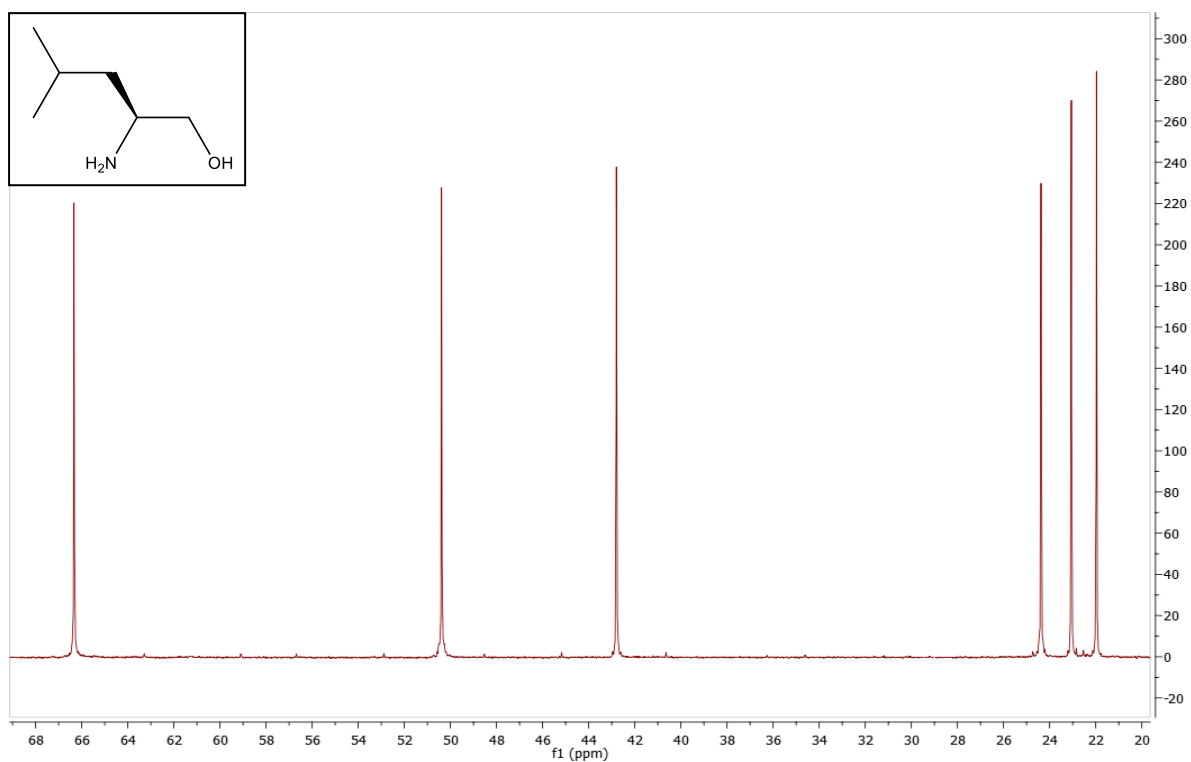
## LEUCINOL (COMPUESTO 2c)

### ESPECTRO 7: $^1\text{H}$ NMR



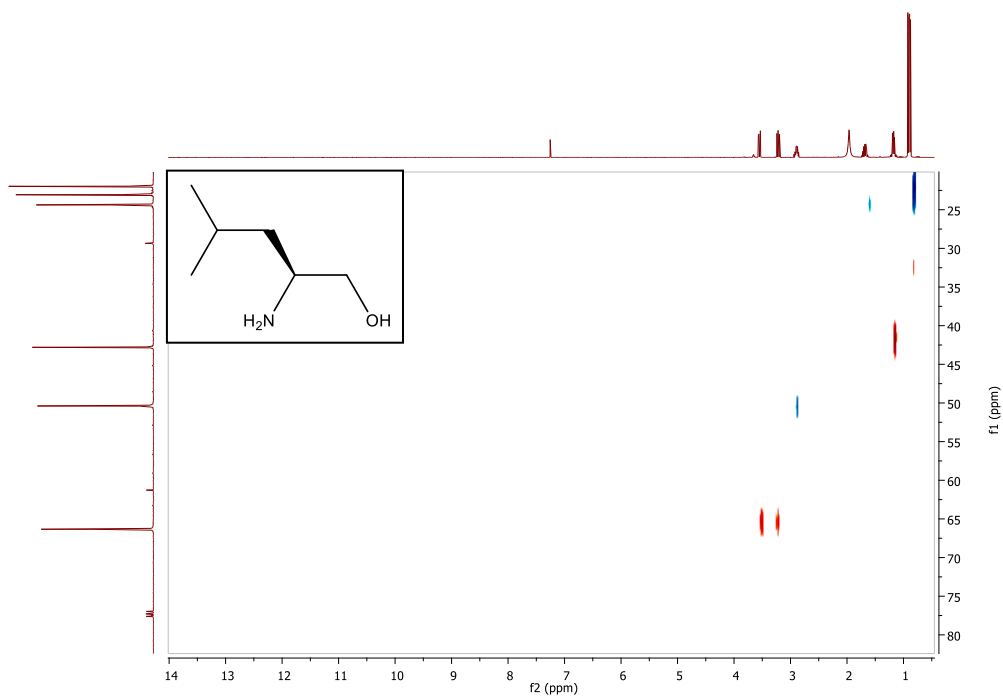
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.55 (*dd*,  $J_1=10.6\text{Hz}$ ,  $J_2=3.8\text{Hz}$ , 1H), 3.22 (*dd*,  $J_1=10.6\text{Hz}$ ,  $J_2=8.0\text{Hz}$ , 1H), 2.89 (*m*, 1H), 1.96 (*s*,  $\text{NH}_2$  y  $\text{OH}$ , 3H), 1.68 (*m*, 1H), 1.18 (*m*, 2H), 0.91 (*d*,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H), 0.89 (*d*,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H).

### ESPECTRO 8: $^{13}\text{C}$ NMR



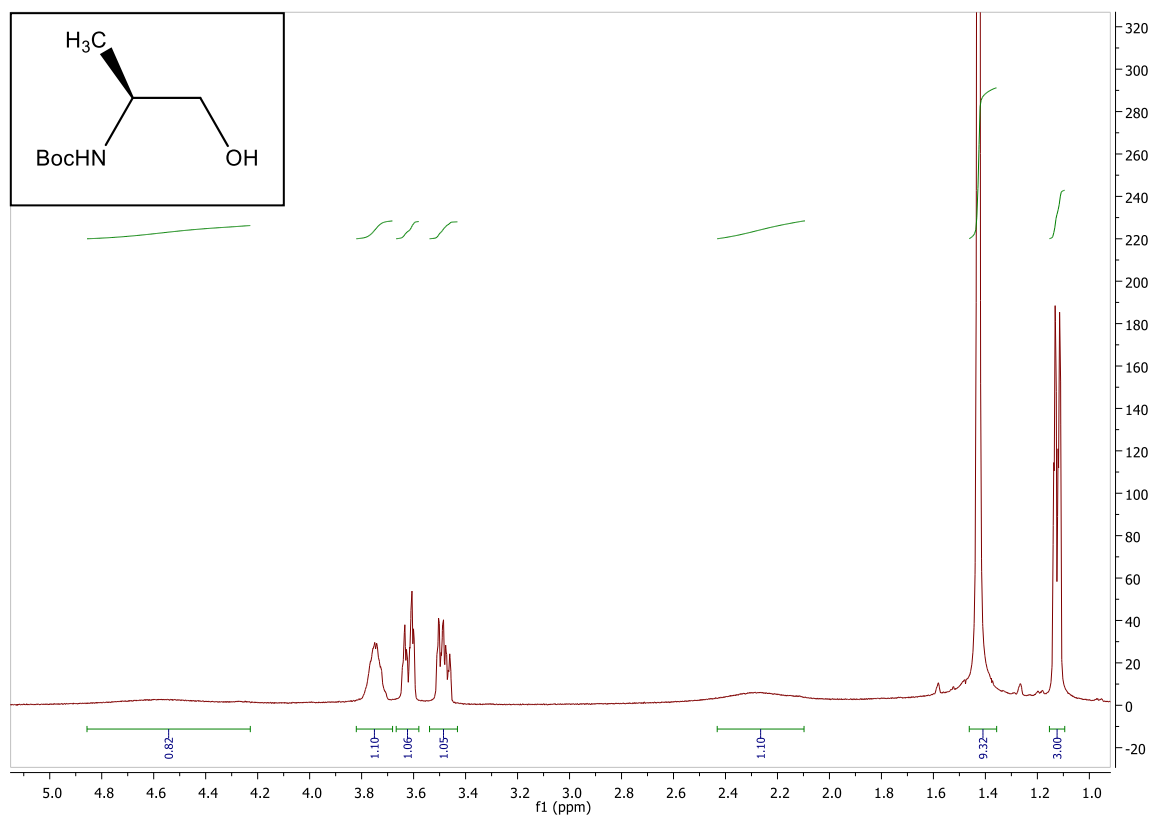
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 66.3(sc), 50.4(tc), 42.8(sc), 24.4(tc), 23.1(pc), 21.9(pc)

### ESPECTRO 9: HSQC



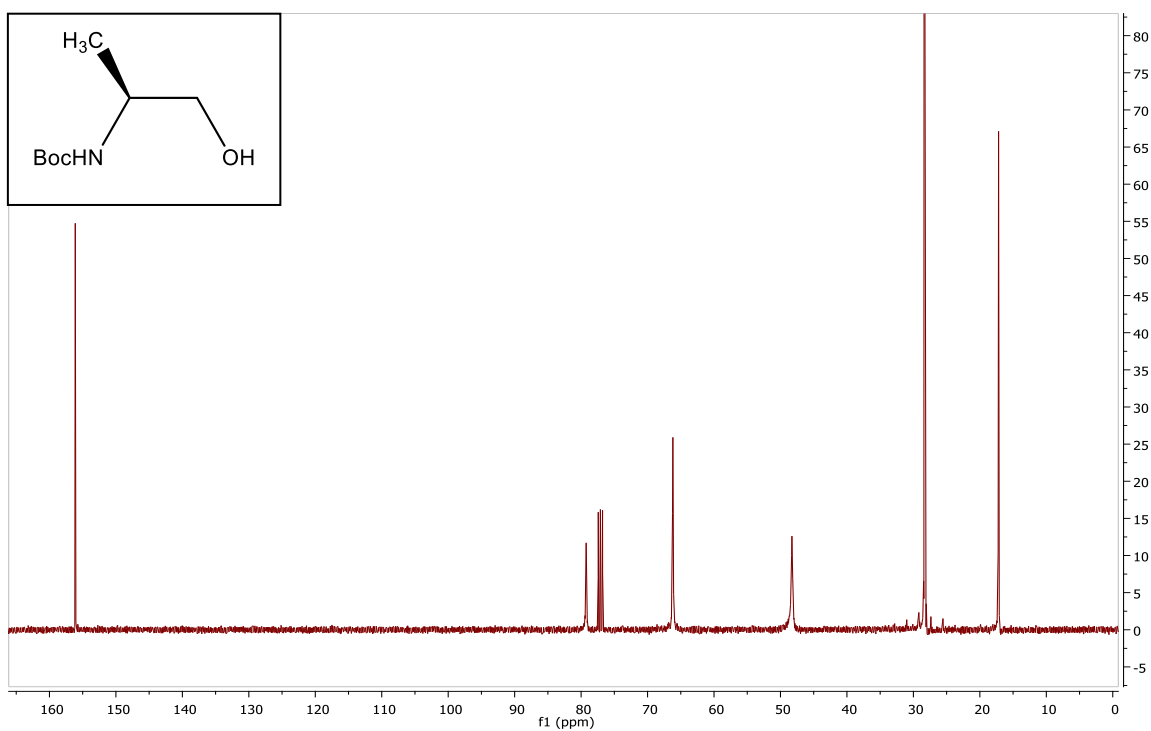
## COMPUESTO 3

### ESPECTRO 10: $^1\text{H}$ NMR



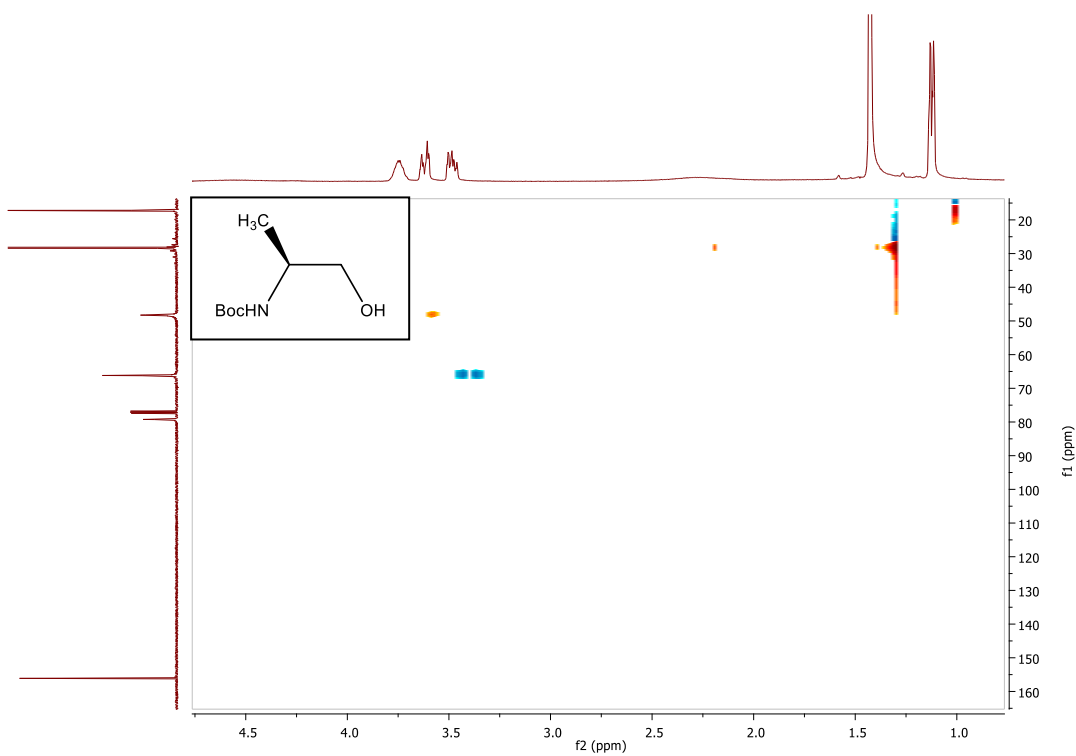
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 4.80-4.10 (s, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.45-2.05 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.12 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H)

## ESPECTRO 11: $^{13}\text{C}$ NMR



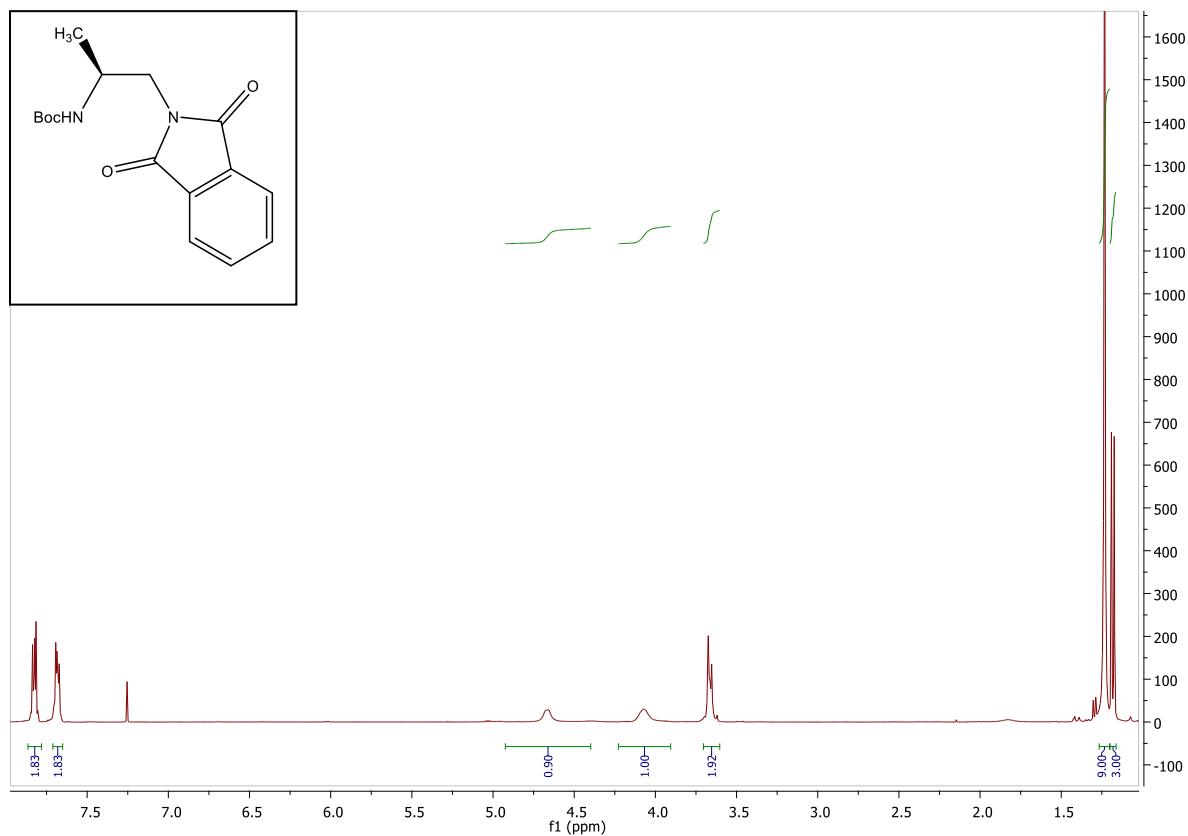
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 156.1(qc), 79.2(qc), 66.2(sc), 48.3(tc), 28.3(pc), 17.2(pc)

## ESPECTRO 12: HSQC



## COMPUESTO 4

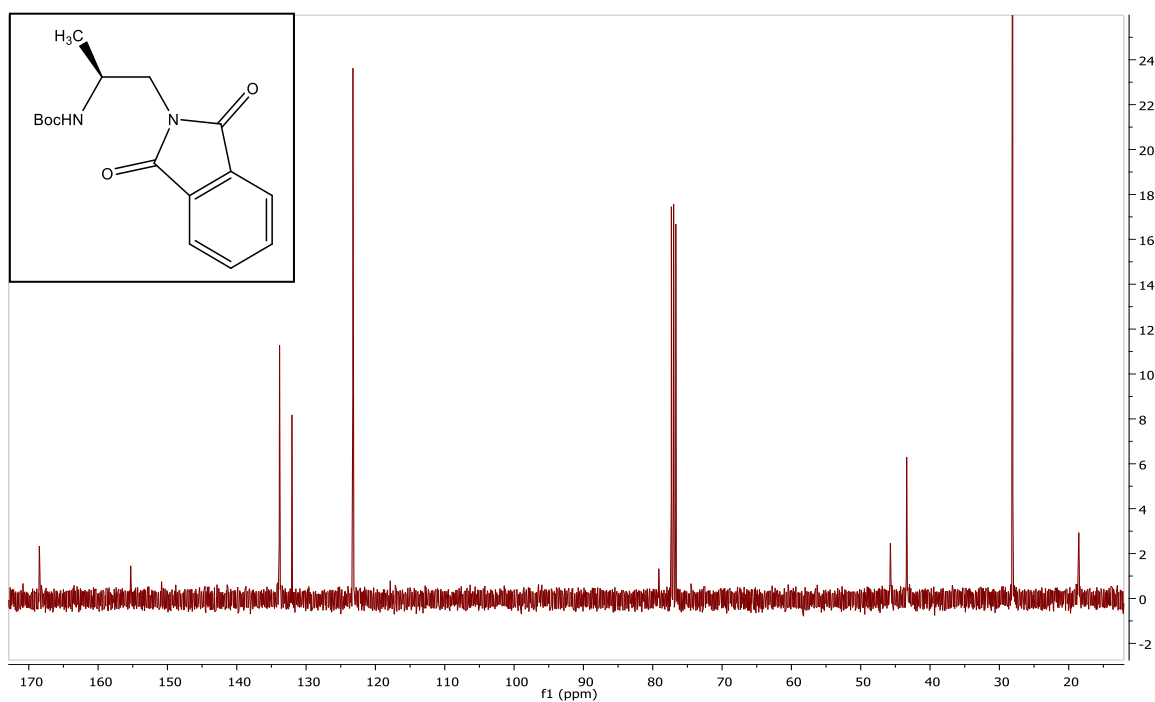
### ESPECTRO 13: $^1\text{H}$ NMR



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 7.82 (*dd*,  $J_1=5.4\text{Hz}$ ,  $J_2=3.1\text{Hz}$ , 2H), 7.68 (*dd*,  $J_1=5.4\text{Hz}$ ,  $J_2=3.1\text{Hz}$ , 2H), 4.67 (*s*, 1H), 4.07 (*m*, 1H), 3.66 (*m*, 2H), 1.23 (*s*, 9H), 1.18 (*d*,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H)

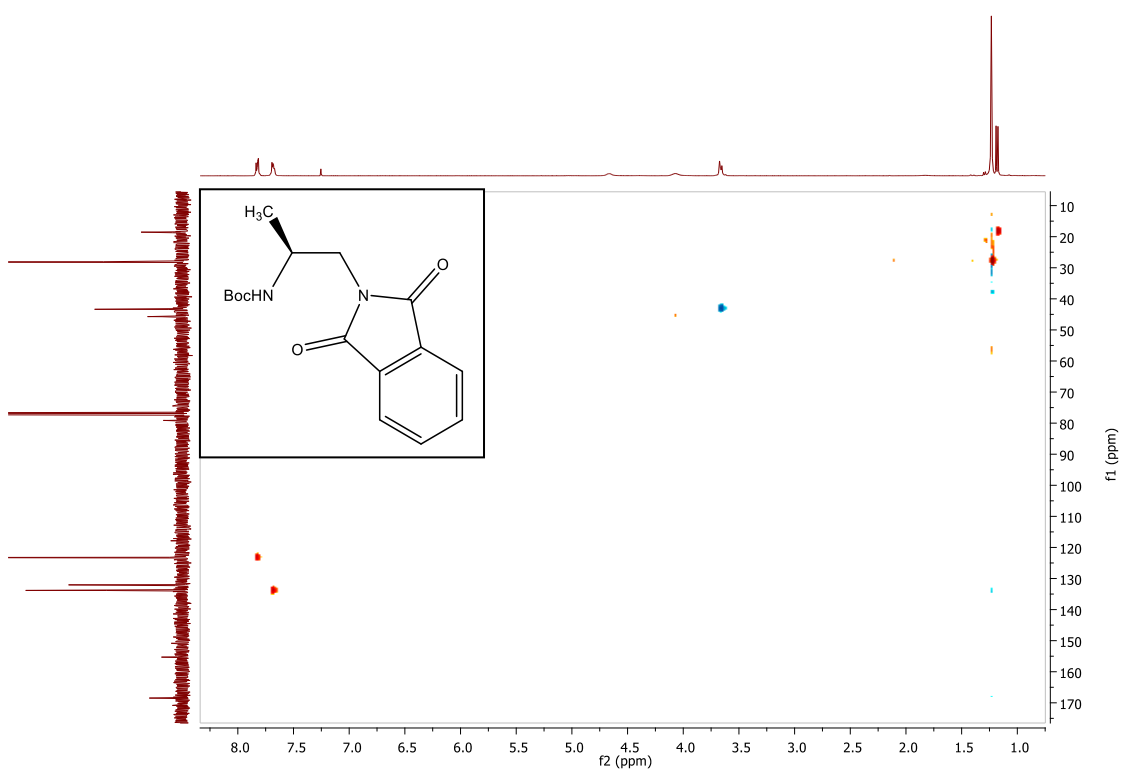


## ESPECTRO 14: $^{13}\text{C}$ NMR



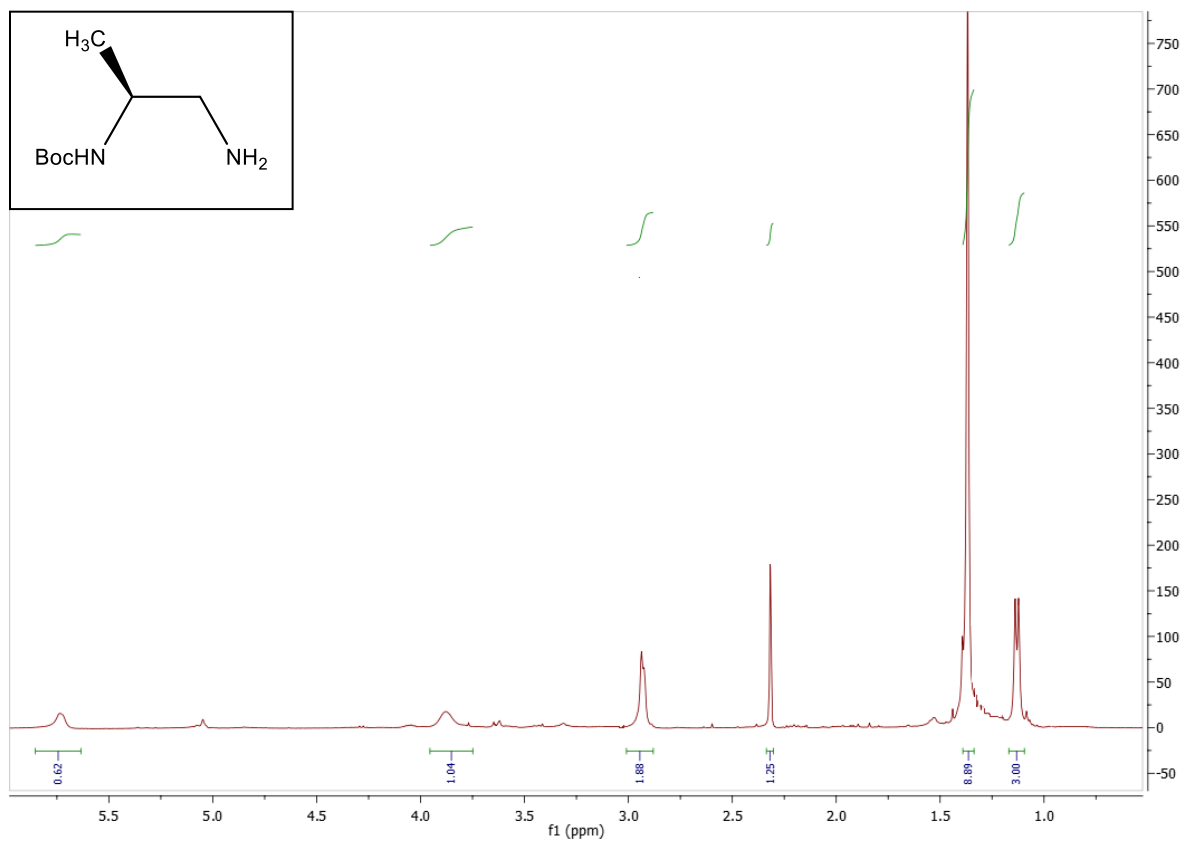
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 168.5(qc), 155.3(qc), 133.8(tc), 132.0(qc), 123.3(tc), 79.1(qc), 45.7(tc), 43.4(sc), 28.1(pc), 18.5(pc)

## ESPECTRO 15: HSQC



## COMPUESTO 5

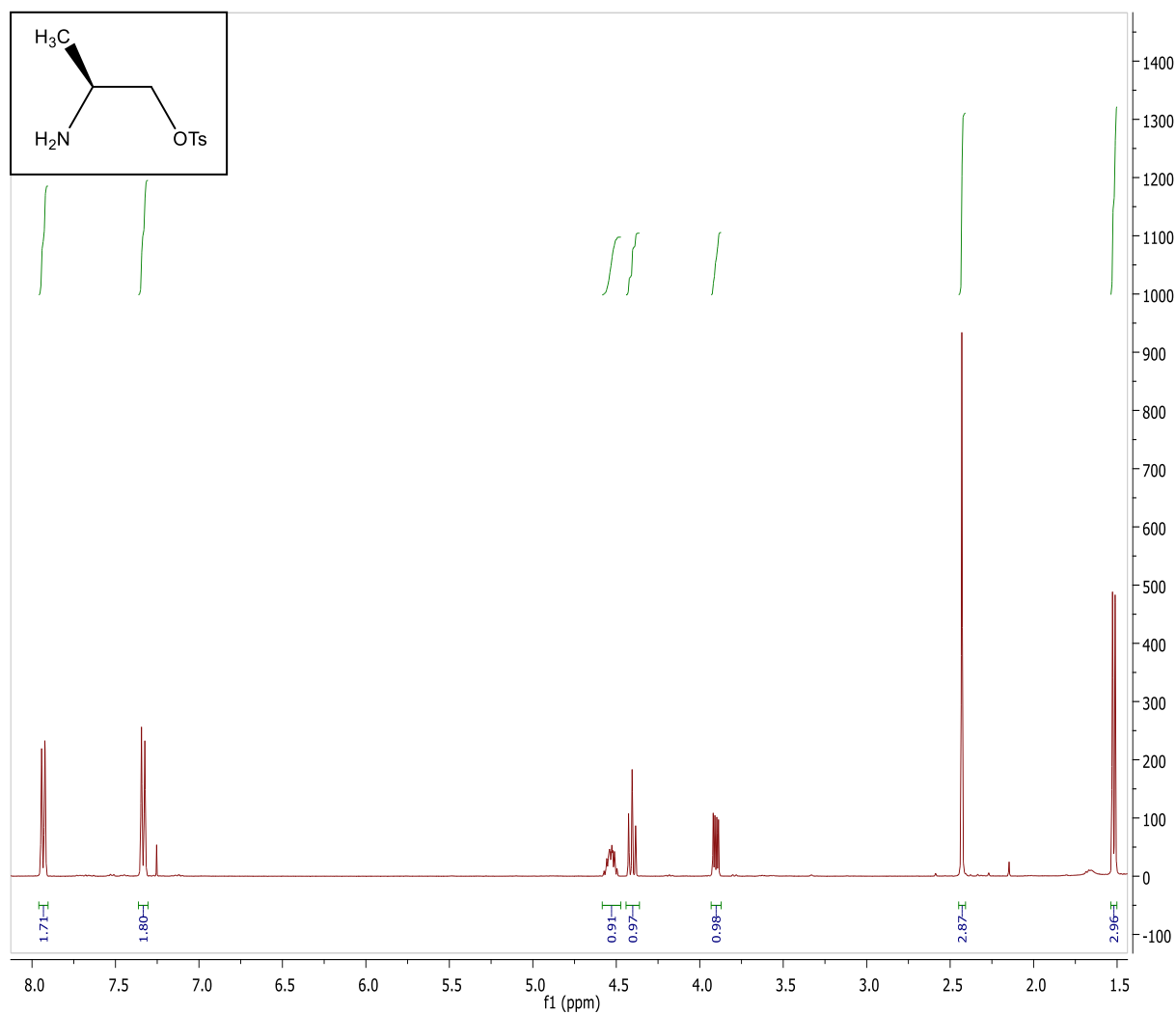
### ESPECTRO 16: $^1\text{H}$ NMR



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.75 (s, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.31 (s, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.13 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H)

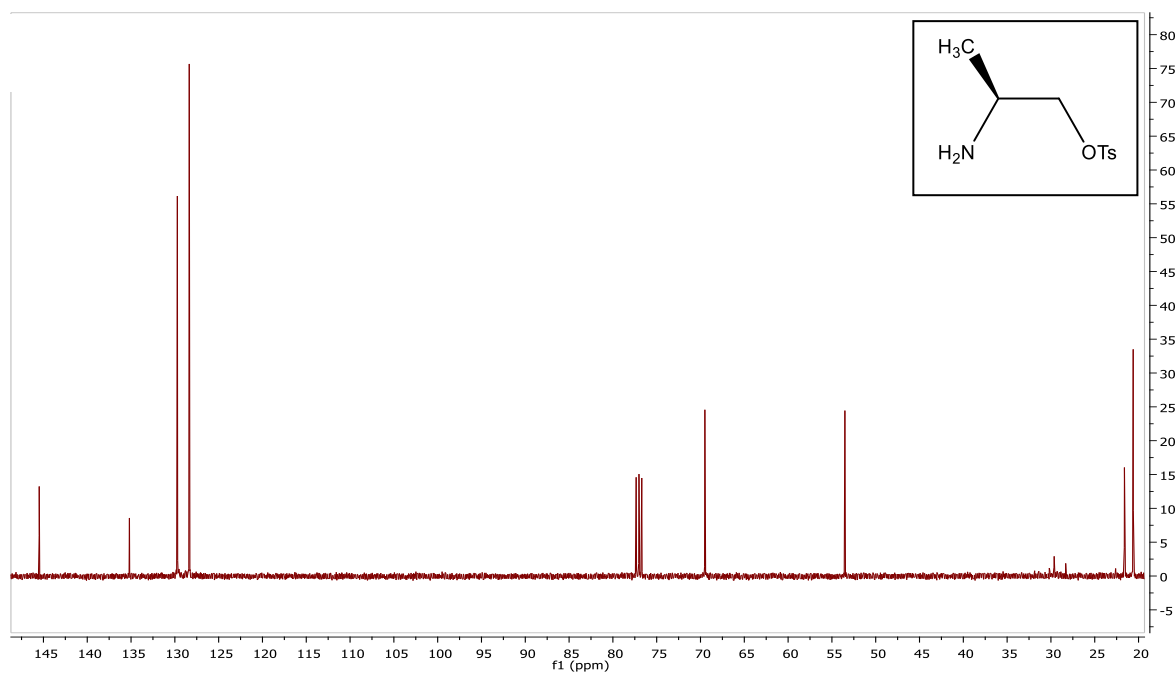
# COMPUESTO 7

## ESPECTRO 17: $^1\text{H}$ NMR



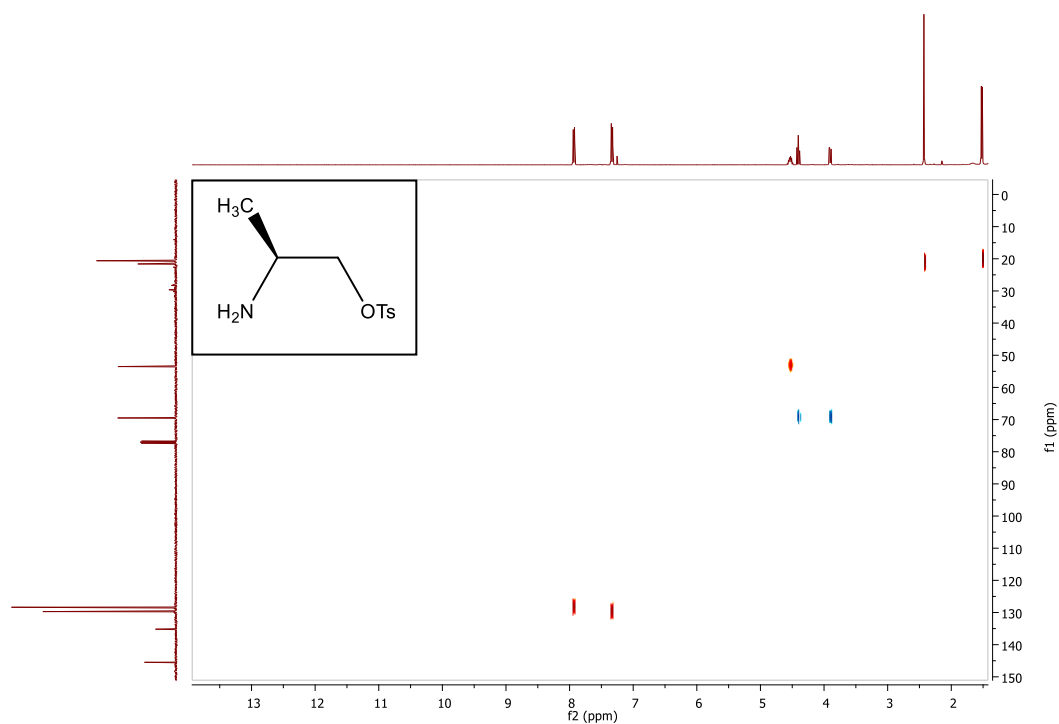
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.93 (*d*,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.34 (*d*,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 4.53 (*m*, 1H), 4.41 (*t*,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 3.90 (*dd*,  $J_1=8.1\text{Hz}$ ,  $J_2=4.0\text{Hz}$ , 1H), 2.43 (*s*, 3H), 1.52 (*d*,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H)

## ESPECTRO 18: $^{13}\text{C}$ NMR



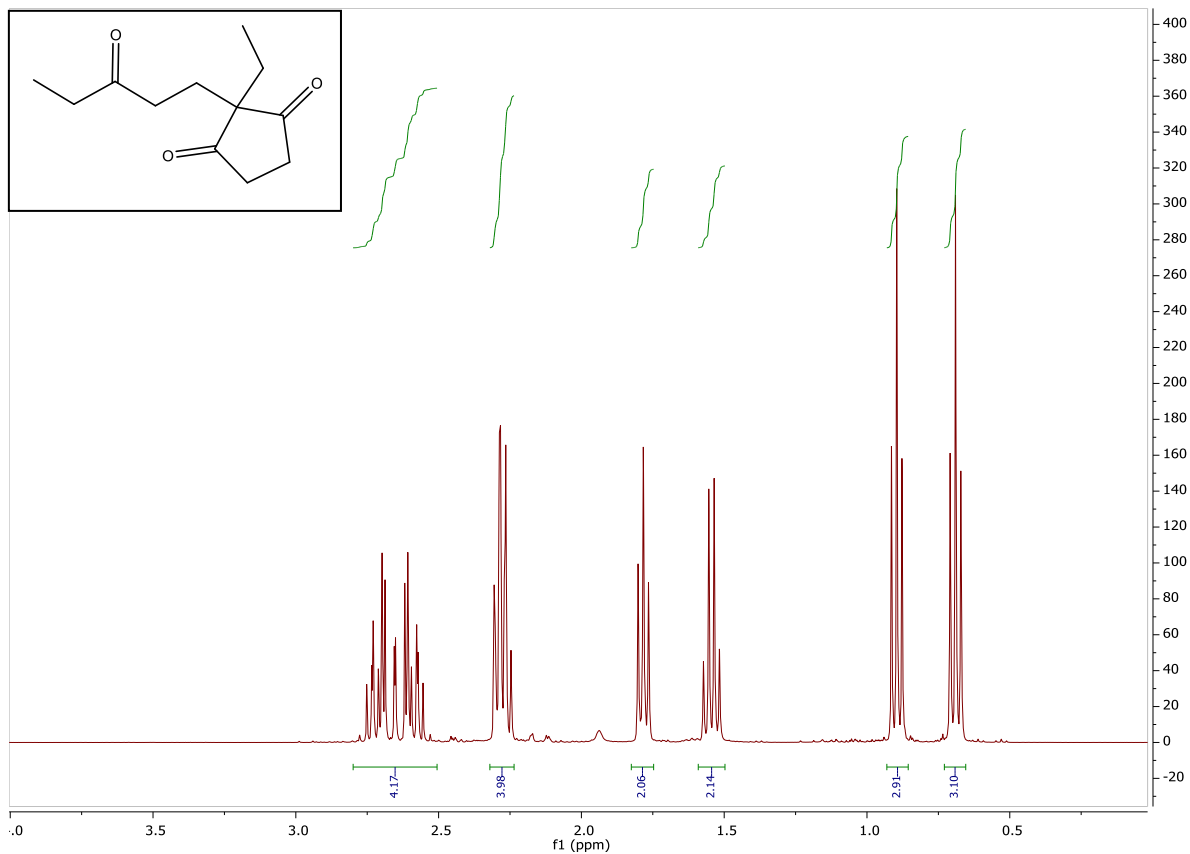
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 145.5(qc), 135.2(qc), 129.7(tc), 128.4(tc), 69.5(sc), 53.5(tc), 21.6(pc), 20,6(pc)

## ESPECTRO 19: HSQC



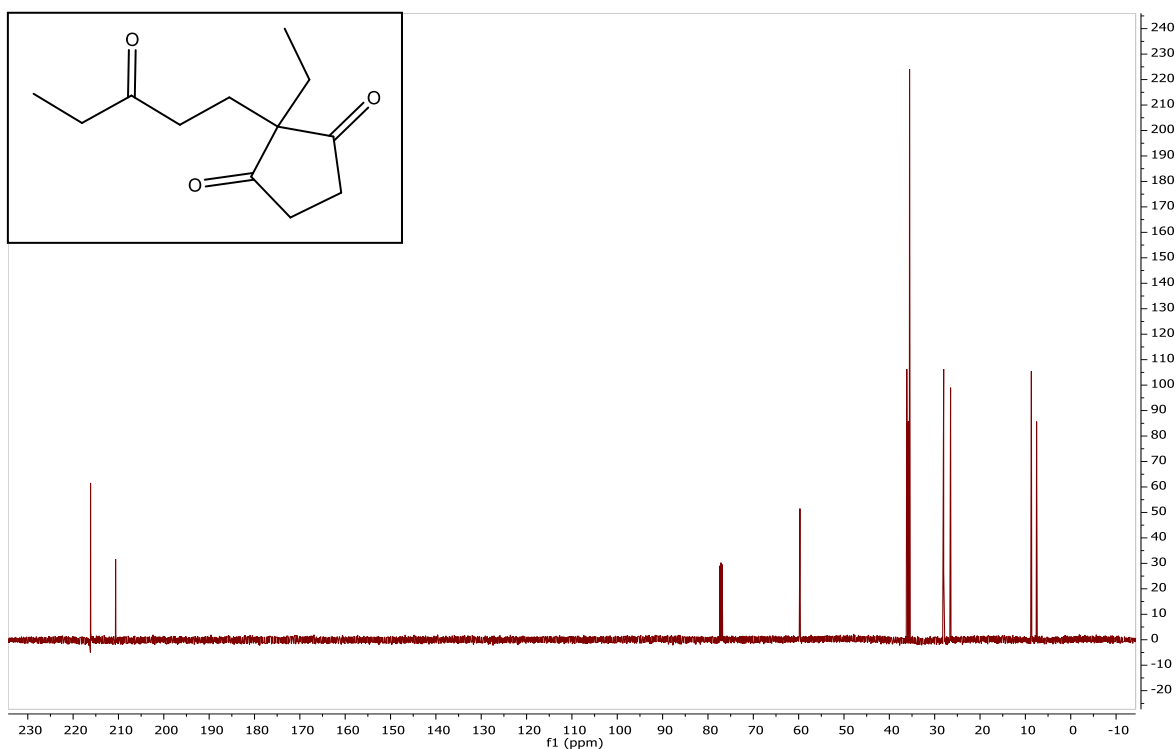
# TRICETONA PROQUIRAL

## ESPECTRO 20: <sup>1</sup>H NMR



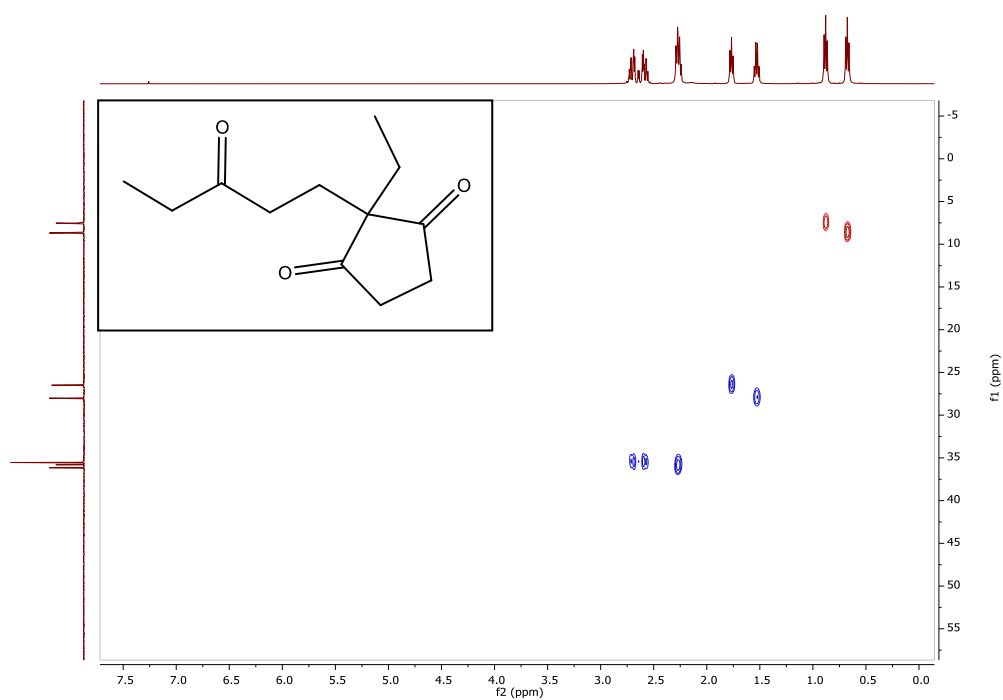
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.75-2.55 (*m*, 4H), 2.31-2.25 (*m*, 4H), 1.78 (*t*, J=7.5Hz, 2H), 1.54 (*q*, J=7.5Hz, 2H), 0.89 (*t*, J=7.5Hz, 3H), 0.69 (*t*, J=7.5Hz, 3H)

### ESPECTRO 21: $^{13}\text{C}$ NMR



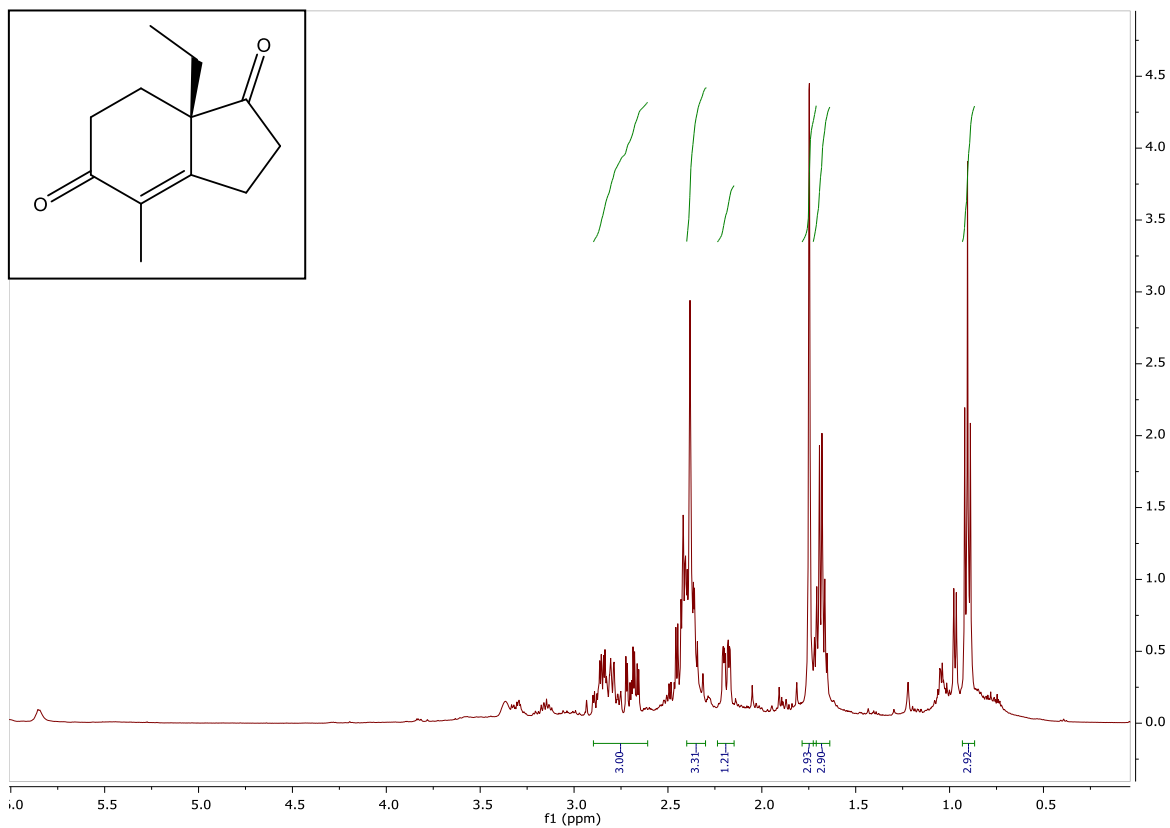
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 216.2(qc), 210.6(qc), 59.7(qc), 36.2(sc), 35.8(sc), 35.5(sc), 28.0(sc), 26.5(sc), 8.7(pc), 7.5(pc)

### ESPECTRO 22: HSQC



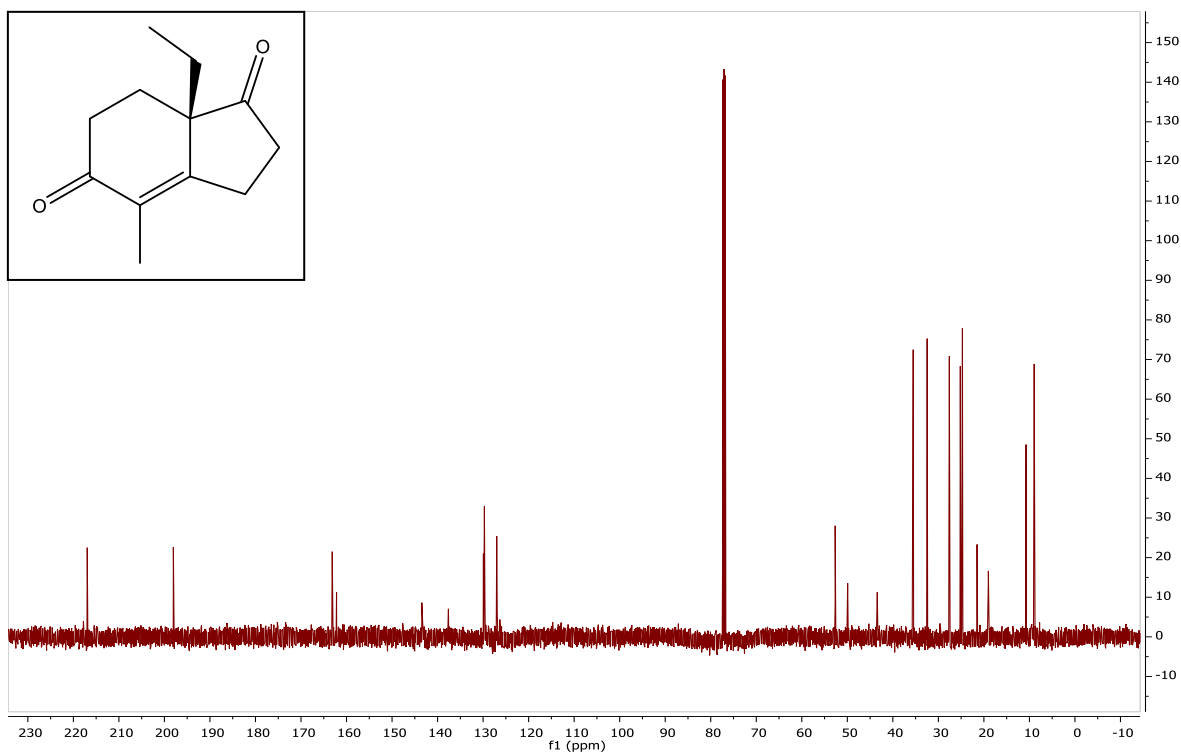
## 4,7a-dimetil-2,3,7,7a-tetrahidro-1H-indeno-1,5(6H)-diona

### ESPECTRO 23: $^1\text{H}$ NMR



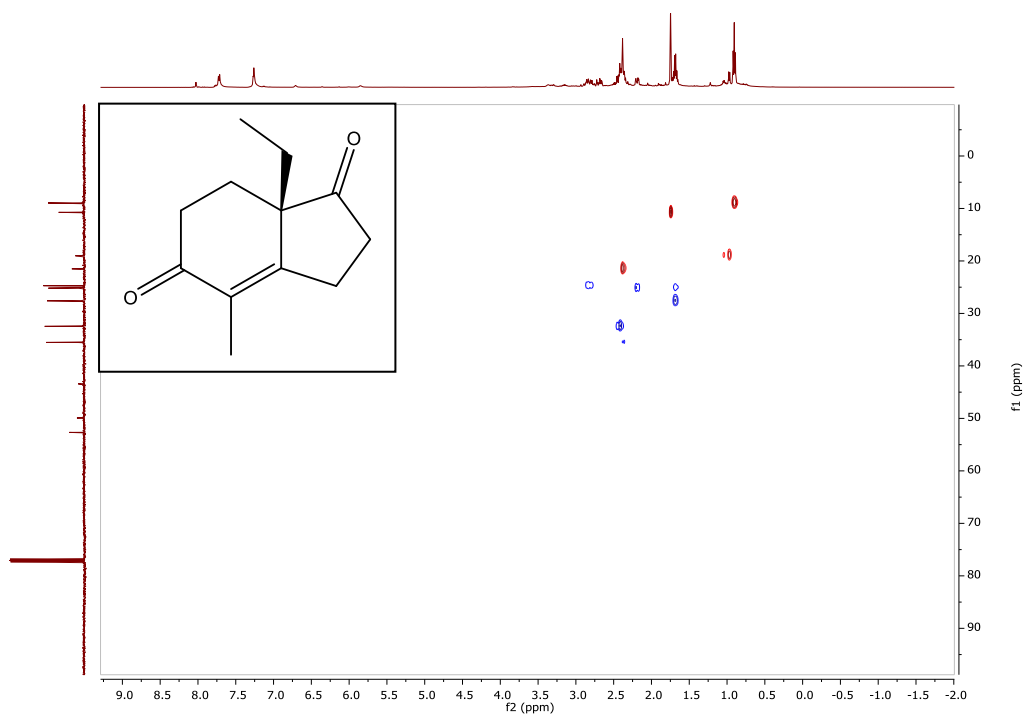
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 2.90-2.60 (*m*, 3H), 2.48-2.30 (*m*, 3H), 2.20-2.15 (*m*, 1H), 1.79 (*s*, 3H), 1.70-1.65 (*m*, 3H), 0.9 (*t*,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H)

### ESPECTRO 24: $^{13}\text{C}$ NMR



$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 217.1(qc), 197.8(qc), 163.9(qc), 130.0(qc), 52.6(qc), 35.9(sc), 32.6(sc), 27.8(sc), 25.2(sc), 24.6(sc), 10.6(pc), 8.9(pc)

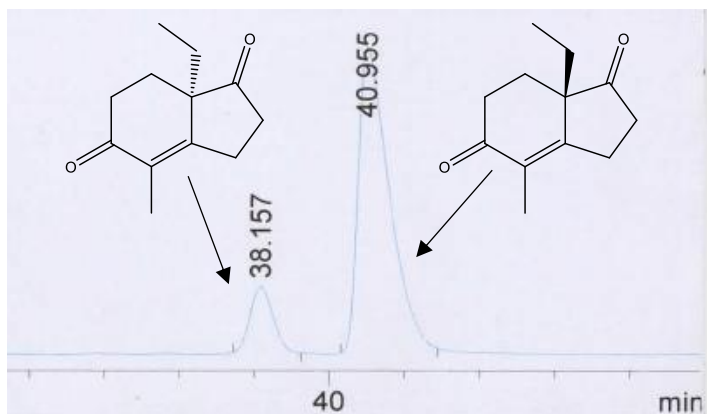
### ESPECTRO 25: HSQC



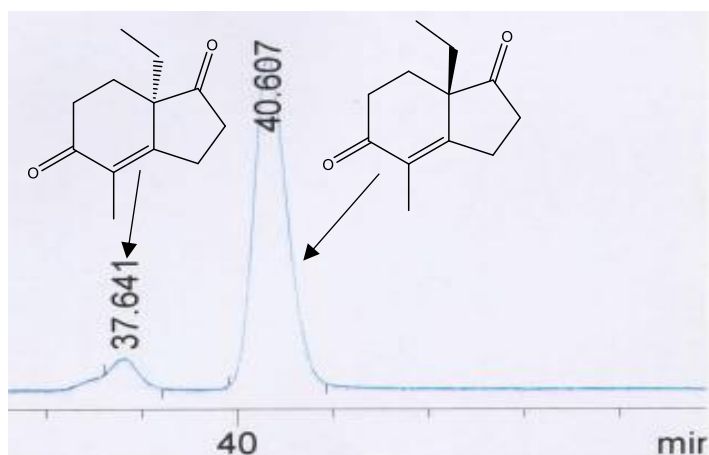


## 8.2. CROMATOGRAMAS DE LOS ENSAYOS DE CICLACIÓN CON AMINOÁCIDOS

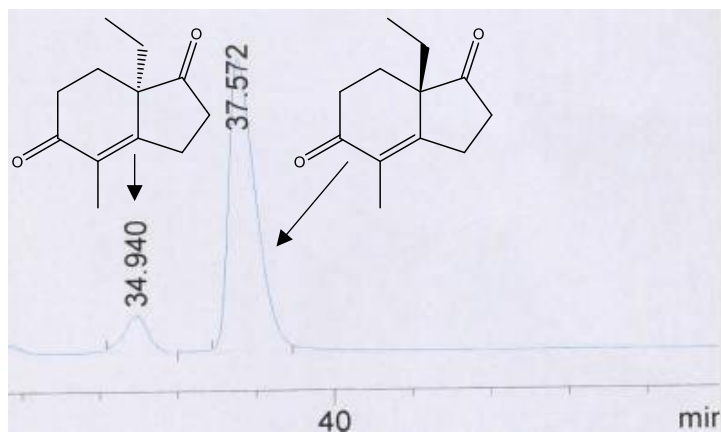
- Prueba de ciclación con L-Alanina 1a



- Prueba de ciclación con L-Valina 1b



- Prueba de ciclación con L-Leucina 1c



## 9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Hélène, P. *Tetrahedron*, **2016**, 3133-3150.
- [2] Lúcia Cardoso, A; M.M.Lopes, S; Matos Beja, A; Ramos Silva, M; De los Santos, J.M; M.V.D.Pinho e Melo, T; Palacios, F. *Tetrahedron*, **2009**, 9116-9124.
- [3] Klepp, J; Podversnik, H; Puschnig, J; Wallace, A; Greatrex, B.W. *Tetrahedron*, **2019**, 3894-3903.
- [4] Enoki, J; Linhorst, M; Busch, F; Gomez Baraibar, A; Miyamoto, K; Kourist, R; Mügge, C. *Molecular Catalysis*, **2019**, 135-142.
- [5] Woodward, R.B.; Soudheimer, F.; Taub, D.; Hensler, K.; MacLamore, W.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2403.
- [6] Groen, M.B.; Zeelen, F.I. *Red. Trav. Chim. Prays-Bass* **1986**, 105-465-487.
- [7] Torgov, J.V.; *Dokl. Akad. Nauk SSSR*. **1959**, 127, 553.
- [8] Hajos, Z.G.; Parrish, D.R.; *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.
- [9] Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc* **2001**, 123, 11273-11283
- [10] Sakai, H.; Hagiwase, H.; Ito, Y.; Hoshi, T.; Ando, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 40, 2965-2968.
- [11] Rajagopal, D.; Narayanan, R.; Swaminathan, S. *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **2001**, 11B, 197-213.
- [12] Davies, S.G.; Sheppard, R.L.; Smith, A.D.; Thomson, J.E. *Chem. Commun.*, **2005**, 3802-3804.
- [13] Fuentes de Arriba, A.L.; Simón, L.; Raposo, C.; Alcazar, V.; Morán, J.R. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 4841-4845.
- [14] Felicidad Rebollo Pérez, M. Estudio de la reacción de ciclación de 2-etil-2-(3-oxoalquil)-1,3-ciclopentadionas promovida por alfa aminoácidos enantioméricamente puros. TFG de grado en Química, Universidad de Valladolid, **2016**.
- [15] Zazo Vay, R. Preparación de diaminas quirales y ensayos de su acción como catalizadores en ciclaciones asimétricas. TFG de grado en Química, Universidad de Valladolid, **2018**.

- [16] D. Enders, M.R.M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe *Nature* **2006**, *8*, 2217-2220
- [17] S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973-12980
- [18] Z. -J. Jia, Q. Zhou, Q.-Q. Zhou, P. -Q. Chen, Y. -C. Chen *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8638-8641
- [19] S. Rendler, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5027-5029.
- [20] Chi y col. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1910
- [21] Zhu, H.; Clemento, F.R.; Houk, K.N.; Meyes, M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1632