



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

“PREPARACIÓN DE DIAMINAS QUIRALES Y ENSAYOS DE SU ACCIÓN COMO CATALIZADORES EN CICLACIONES ASIMÉTRICAS”

Autor: Rubén Zazo Vay

Tutor/es: Purificación Cuadrado Curto

Resumen/abstract

Este trabajo se encuadra dentro de una línea de investigación que se está desarrollando en nuestro grupo de trabajo, enfocada a diseñar procesos de ciclación enantioselectiva para la obtención de esteroides no naturales. Se han ensayado nuevos organocatalizadores derivados de α -aminoácidos: 1,2-diaminas quirales que, vía enamina, permitan fijar la configuración de C-17 en la construcción de los anillos C y D del futuro esteroide. Su desarrollo se aplicará a la síntesis de los anillos C y D esteroideos, controlando la configuración del centro quiral en la fusión de ciclos. Todo el proceso sintético implica el desarrollo de una vía sintética para disponer de una diamina quiral, con dos grupos amino diferenciados y un centro quiral responsable de conferir asimetría al proceso de construcción del ciclo.

This work is part of a line of research that has been developed in our work group, focused on designing enantioselective cyclization processes for obtaining non-natural steroids. New organocatalysts derived from α -amino acids have been tested: chiral 1,2-diamines that, via enamine, allow to fix the configuration of C-17 in the construction of rings C and D of the future steroid. Its development will be applied to the synthesis of the C and D steroidal rings, controlling the configuration of the chiral center in the fusion of cycles. The entire synthetic process involves the development of a synthetic route to have a chiral diamine, with two differentiated amino groups and a chiral center responsible for conferring asymmetry to the cycle construction process.

Abreviaturas

Ts	p-Toluensulfonilo
DMF	N,N-Dimetilformamida
AcOEt	Acetato de etilo
Hep	Heptano
Ts-OH	Ácido p-toluensulfónico
PMB	p-Metoxibencil éter
THF	Tetrahidrofurano
MeOH	Metanol
Bn	Bencilo
Py	Piridina

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	3
3. OBJETIVOS.....	11
4. PLAN DE TRABAJO.....	13
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
5.1. Síntesis de 2-etil-2-(3-oxopentil)-1,3-ciclopentadienona 1.....	15
5.2. Síntesis de 1,2-diaminas quirales.....	15
5.3. Ciclación vía enamina de la tricetona.....	19
6. CONCLUSIONES.....	23
7. TÉCNICAS EXPERIMENTALES.....	25
7.1.- Técnicas generales.....	25
7.2.- Síntesis de 2-etil-2-(3-oxopentil)-1,3-ciclopentadiona.....	26
7.3.-Síntesis de α -aminoalcoholes	27
7.4.-Síntesis de (s)-ditosilaminoalcohol.....	27
7.5.-Síntesis de la (s)n-tosil-2-alkil aziridina.....	28
7.6.-Apertura de la aziridina con amoníaco.....	29
7.7.-Ciclación.....	29
8. BIBLIOGRAFÍA.....	31
9. ANEXOS	33

1. INTRODUCCIÓN

Uno de los mayores retos a los que se enfrenta la Química Orgánica en la actualidad, debido a sus implicaciones farmacológicas y bioquímicas, es la síntesis asimétrica. La síntesis asimétrica, es una síntesis orgánica que preserva, introduce o favorece una quiralidad deseada en los productos finales. Esto es importante en el campo de los medicamentos porque los diferentes enantiómeros o diastereoisómeros de una molécula tienen habitualmente una actividad biológica diferente.

La producción de esteroides no naturales es un ejemplo de síntesis asimétrica. Los esteroides son un grupo de compuestos químicos con un esqueleto hidrocarbonado común denominado ciclopentanoperhidrofenantreno (figura 1). La designación de los anillos se realiza comenzando por el anillo inferior izquierdo.

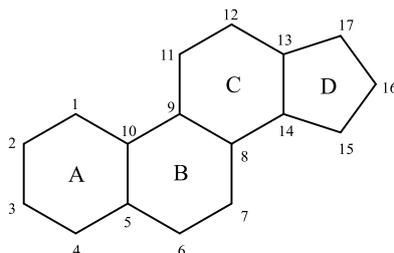


Figura 1

En los humanos, una gran parte de los esteroides funcionan como hormonas, mensajeros químicos que son secretados por las glándulas endocrinas y que se llevan a través de la corriente sanguínea a los tejidos que son su destino.

En 1949, con el descubrimiento de la hormona esteroide *Cortisol* y su aplicación terapéutica en la artritis reumatoide, se inició la investigación en la síntesis de esteroides no naturales mediante vías sintéticas como por ejemplo las de Woodward¹, Scasett² y Torgov³. A partir de este hallazgo, debido a que este tipo de reacción demostró no ser rentable desde el punto de vista económico y al descubrimiento de los contraceptivos orales en 1950, se comenzó la búsqueda de rutas alternativas de síntesis de esteroides. Entre los esteroides sintéticos que mejor se conocen están los anticonceptivos orales y los agentes anabólicos.

Actualmente la investigación se centra en la síntesis de esteroides no naturales con sustituyentes diferentes en el carbono C-13 (figura 2).

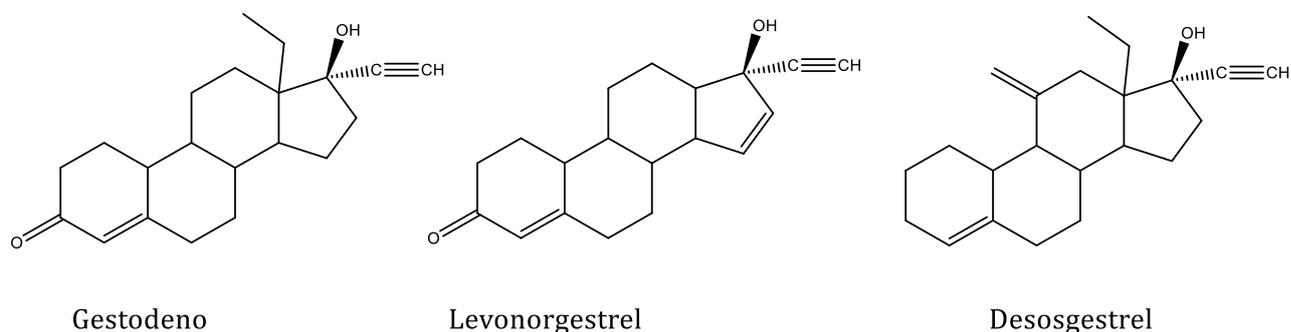


Figura 2

Por otro lado, y en el ámbito de la síntesis de este tipo de sistemas esteroideos, uno de los hándicap más importantes es la enantioselectividad en los procesos sintéticos empleados, habida de cuenta de que ello es determinante para su futura aplicación farmacológica.

A la vista de lo anterior y dentro de una línea de investigación que se viene desarrollando en mi grupo de trabajo, enfocada a diseñar procesos de ciclación enantioselectiva para la obtención de esteroides no naturales, en este trabajo en concreto, se han ensayado nuevos organocatalizadores derivados de α -aminoácidos: 1,2-diaminas quirales que, vía enamina, permitan fijar la configuración de C-17 en la construcción de los anillos C y D del futuro esteroide. Teniendo en cuenta que las aminas han demostrado ser catalizadores eficaces en síntesis asimétrica con anterioridad, el presente trabajo se ha centrado en la síntesis de 1,2-diaminas quirales a partir de aminoácidos enantioméricamente puros y su uso como catalizadores en procesos de ciclación.

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

En este apartado, se recoge una breve revisión bibliográfica de los procedimientos descritos con anterioridad para la síntesis de esteroides no naturales.

1. a.- LA PREPARACIÓN DE LAS TRICETONAS PROQUIRALES necesarias en este trabajo está descrito en la bibliografía siguiendo dos metodologías alternativas. Una posible vía es el tratamiento en medio ácido de 1,3-ciclopentadionas con vinilcetonas⁴, en estas condiciones se han preparado 2-etil-2-(3-oxopentil)-1,3-ciclopentadionas con excelentes rendimientos químicos (figura 3).

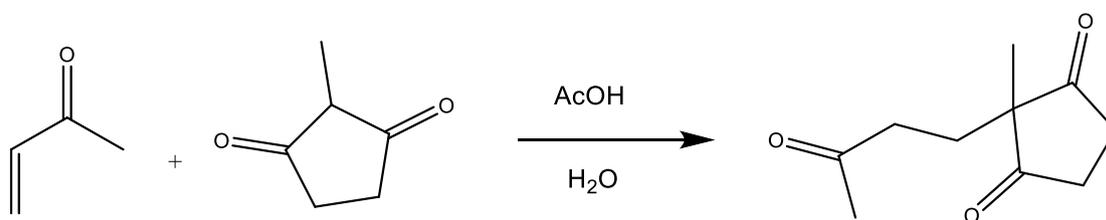


Figura 3

Otra vía posible para la preparación de tricetonas es el tratamiento de la vinilcetona y el compuesto dicarbonílico con trietilamina en THF (figura 4).

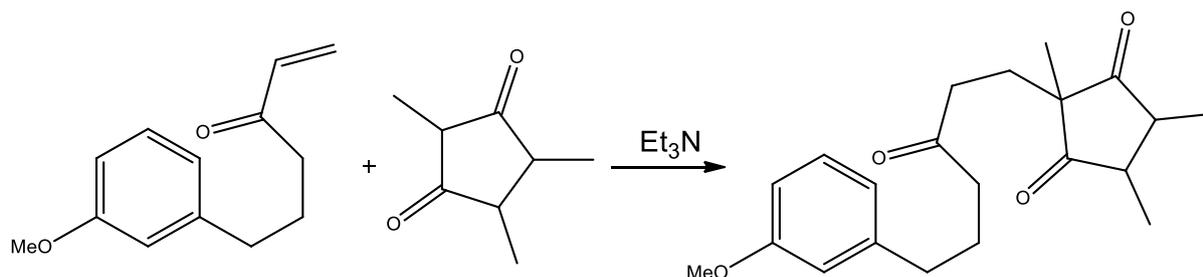


Figura 4

1. b.- SÍNTESIS DE LA CETONA DE HAJOS-PARRISH⁵.

Una opción para la formación del esqueleto hidrocarbonado de este tipo de esteroides es la creación inicial de los anillos C y D. Este tipo de reacción fue iniciada en los años 70 con la reacción de Hajos-Parrish (figura 5), mediante la cual lograron sintetizar el sistema bicíclico precursor con un buen exceso enantiomérico en el isómero deseado, y con rendimientos químicos aceptables, mediante el uso de organocatalizadores. En concreto, la reacción se induce con aminoácidos quirales, y transcurre vía enamina. Desde entonces, se han establecido nuevas líneas de investigación en las que se pretenden conseguir catalizadores que mejoren el rendimiento de esta reacción, induciendo una configuración concreta:

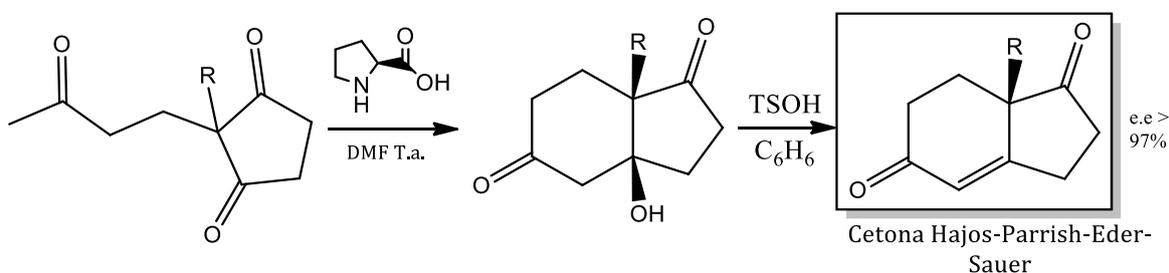


Figura 5

Sin embargo, la aplicación de esta síntesis para obtener compuestos análogos a la cetona de Hajos-Parrish-Eder-Sauer con grupos sustituyentes en el doble enlace, ofrece pobres resultados (figura 6).

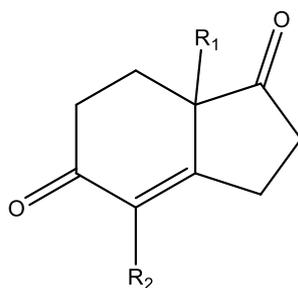


Figura 6

En el año 2004 se empiezan a emplear α -aminoácidos primarios como organocatalizadores, particularmente en procesos catalíticos vía enamina. La síntesis de cetonas análogas a la Hajos-Parrish-Eder-Sauer se ha logrado con tricetonas empleando L-

fenilalanina^{6,7} y ácido D-Camforsulfónico. Comparando estos aminoácidos con la prolina⁸ y sus derivados⁹ (figura 7), los α -aminoácidos primarios poseen algunas ventajas en la activación de los intermedios de tipo enamina.

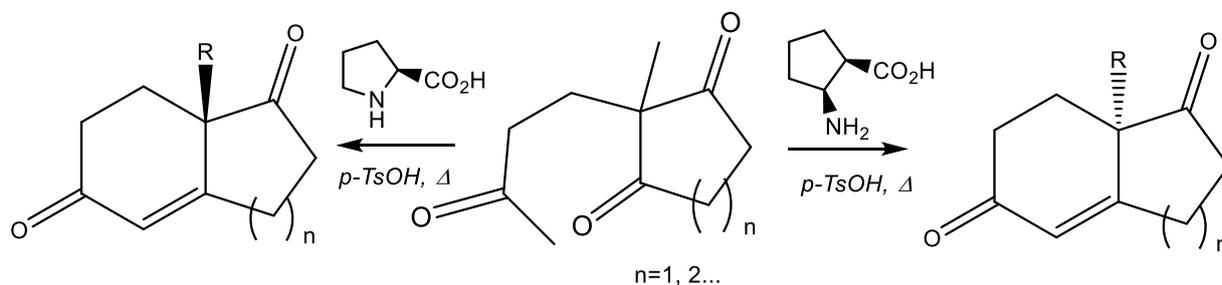


Figura 7

Como se muestra en la figura 8, el grupo N-H de la enamina intermedia puede estar implicado en posibles interacciones con los sustratos adecuados. Este fenómeno parece importante en aquellos casos donde el compuesto carbonílico presenta mayores interacciones estéricas.

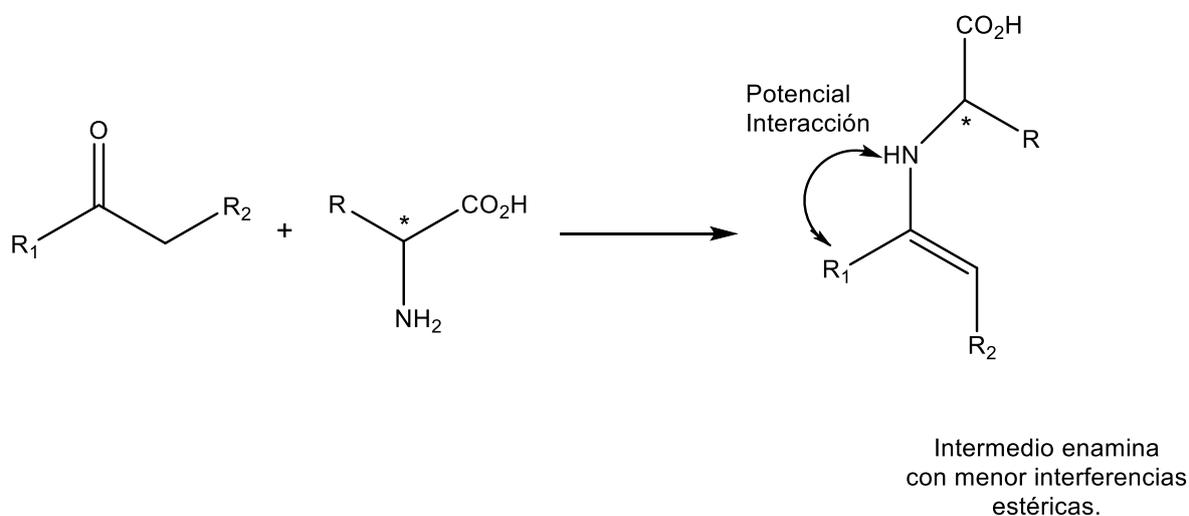


Figura 8

En trabajos anteriores, el empleo de aminoácidos quirales como organocatalizadores, se demostró eficaz en procesos de ciclación de tricetonas proquirales, a través de un mecanismo tipo enamina (figura 9):

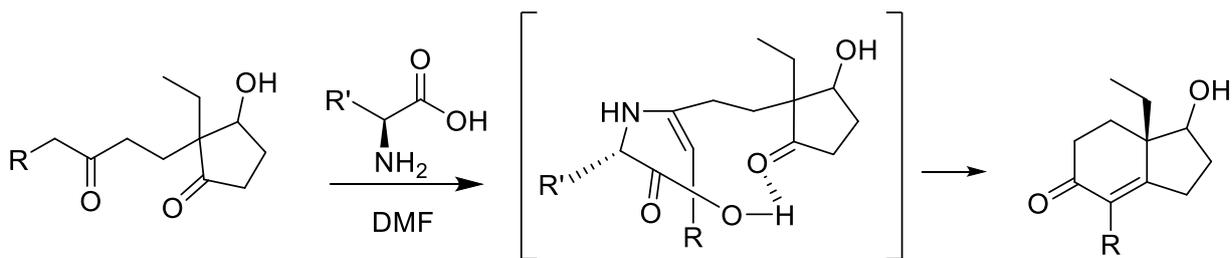


Figura 9

No obstante, el principal inconveniente de estos procesos son los bajos rendimientos químicos obtenidos, así como los largos periodos de calefacción requeridos¹⁰.

2. b.- SÍNTESIS DE DIAMINAS.

Las reacciones vía enamina, habitualmente emplean una amina para formar la especies nucleófilicas. Si la amina es quiral, el intermedio puede evolucionar hacia una estereoquímica concreta del producto final.

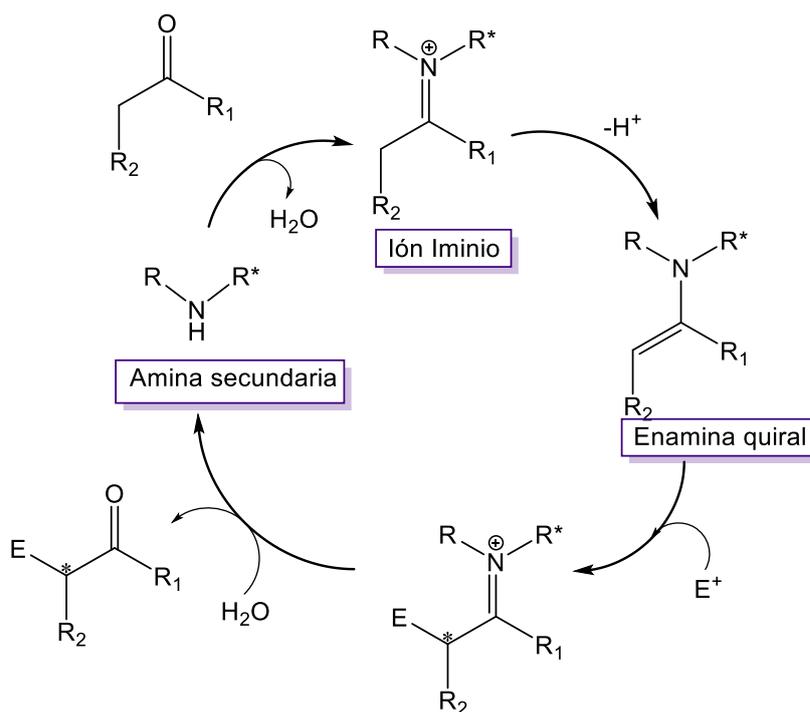


Figura 10

Si la amina empleada porta otro grupo funcional capaz de interactuar con el sustrato, el efecto activante se incrementa.

La preparación de compuestos quirales a partir de aminoalcoholes ha sido tratada por Moberg y colaboradores¹¹ en su trabajo, sintetizando tetraaminas tripodales simétricas. La ruta de síntesis que han seguido conduce hasta una aziridina quiral (figura 11).

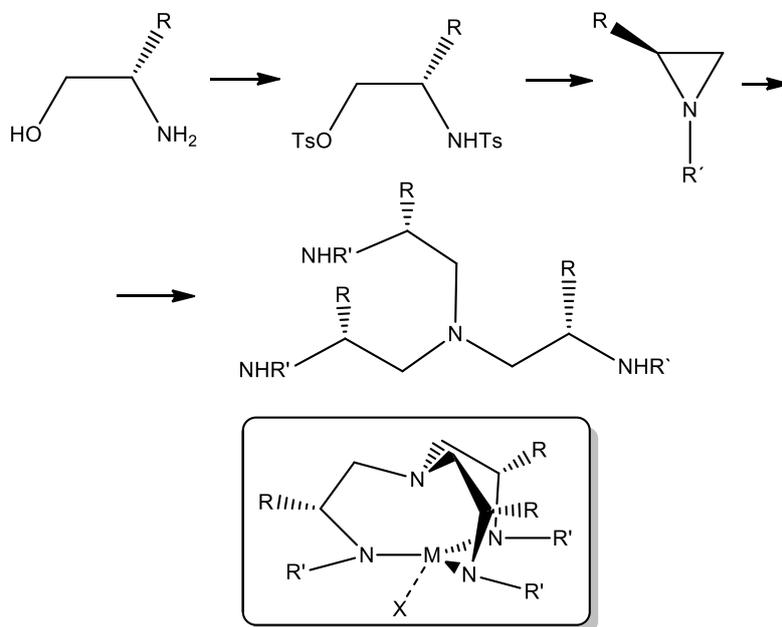


Figura 11

Las aziridinas poseen una alta reactividad y pueden formar diversos tipos de compuestos en las condiciones adecuadas¹² (figura 12).

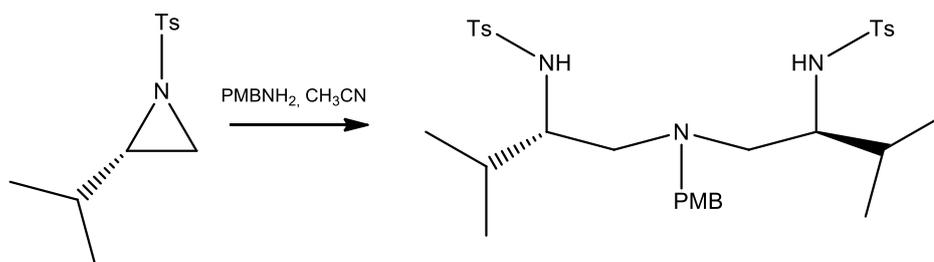


Figura 12

Así, estos heterociclos tensionados experimentan procesos de apertura S_N2 frente a todo tipo de nucleófilos¹³ (figura 13).

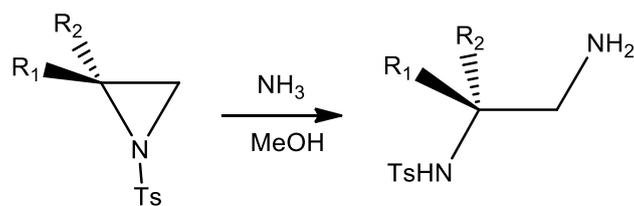


Figura 13

La naturaleza del disolvente resulta ser clave para la reactividad de la aziridina, proporcionando diferentes resultados (figura 14) para distintos disolventes¹⁴.

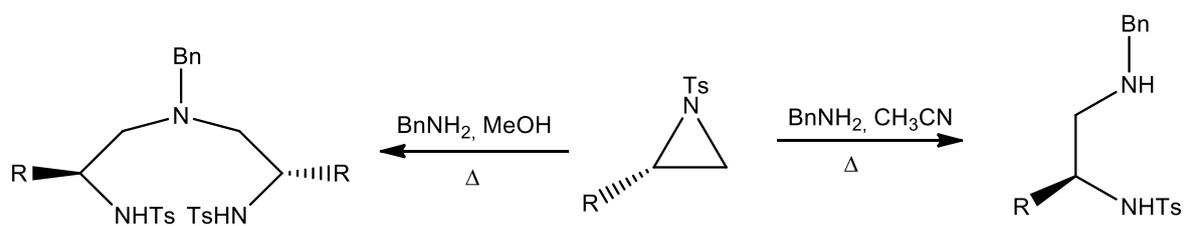


Figura 14

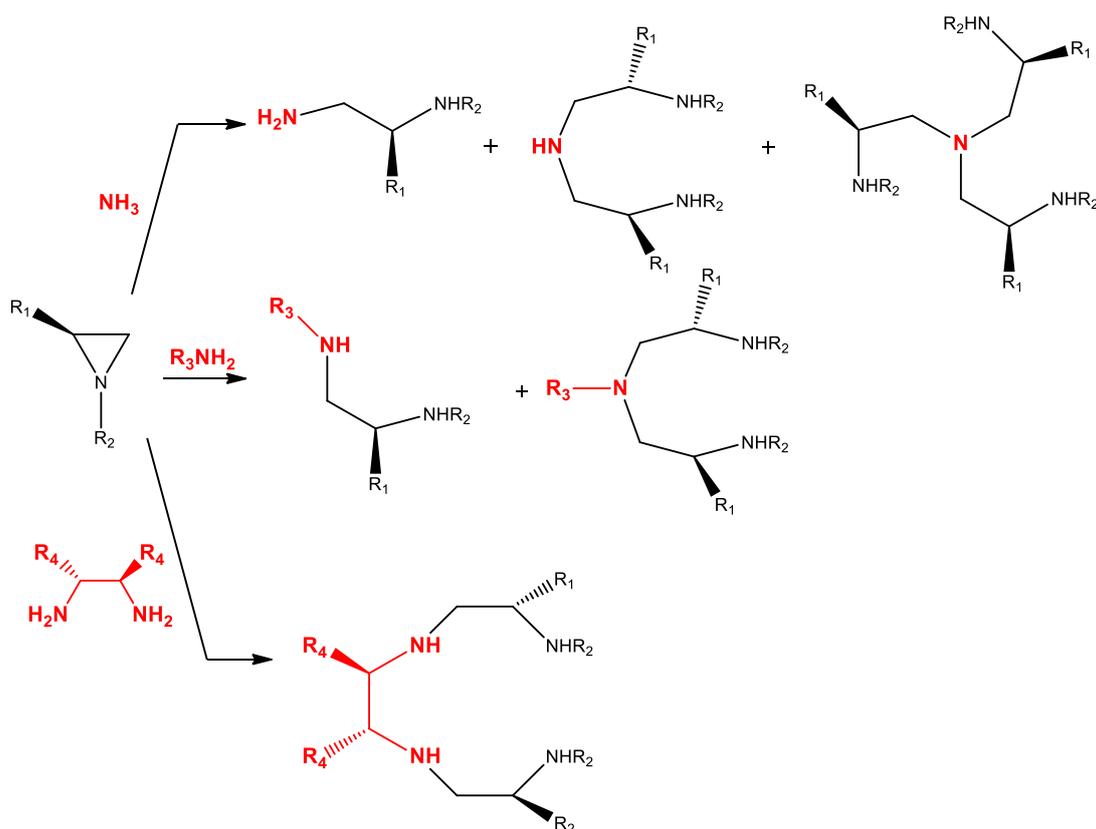


Figura 15

Como se acaba de mostrar, la apertura de la aziridina puede conducir a una gran variedad de productos, siendo considerablemente frecuente la aparición de varios productos¹⁵ en cada reacción (figura 15).

Moberg ha descrito tanto la síntesis de tosilaziridinas, como su apertura empleando aminas como nucleófilos. Modificando las condiciones de reacción¹⁶, se pueden obtener distintos productos, siendo uno de ellos el tipo de diamina que se quiere sintetizar (figura 16).

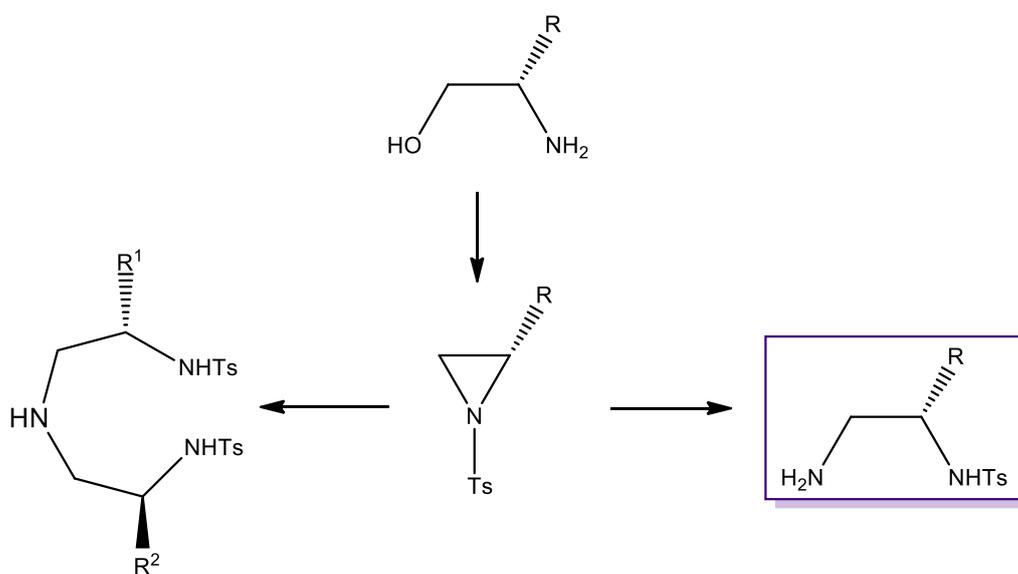
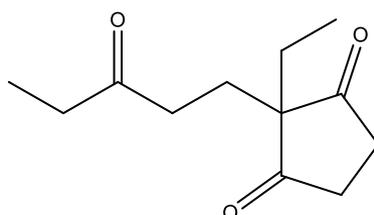


Figura 16

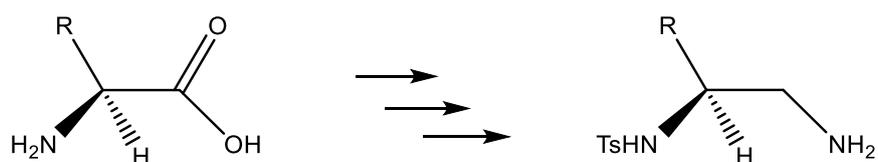
3. OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es estudiar la inducción asimétrica que ejercen diferentes diaminas quirales en la ciclación estereoselectiva de tricetonas vía enamina. Dicho proceso constituye una etapa clave en la síntesis de los anillos C y D de los esteroides.

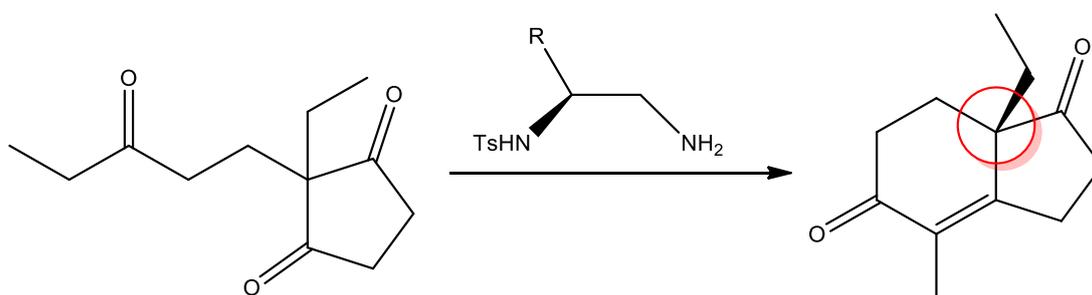
1.- Sintetizar la 2-etil-2-(3-oxo-5-pentil)-1,3-ciclopentadiona.



2.- Sintetizar y caracterizar los catalizadores enantioméricamente puros que deseamos probar a partir de los aminoácidos correspondientes:



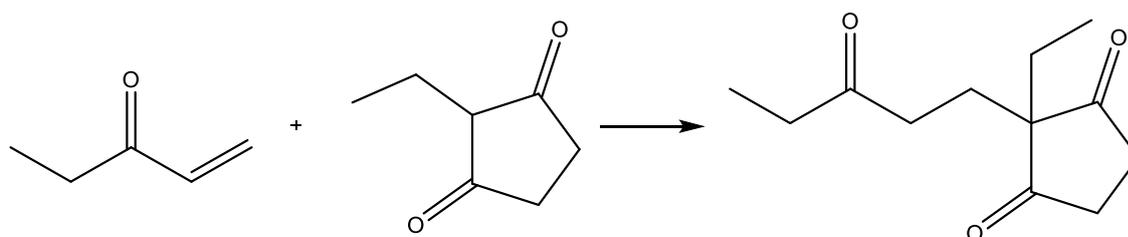
3.- Estudiar la inducción asimétrica proporcionada por los catalizadores preparados en el proceso de ciclación.



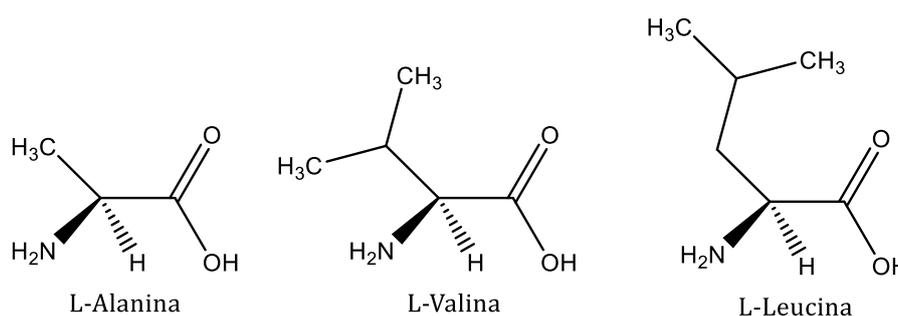
4. PLAN DE TRABAJO

Con el fin de lograr los objetivos mencionados, el plan de trabajo que se ha seguido ha sido el siguiente:

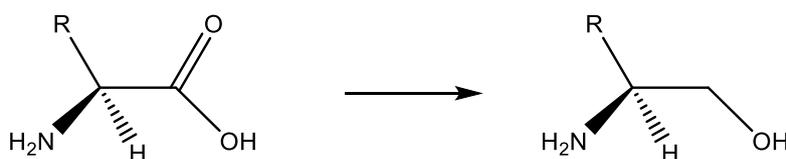
1.- Preparación y purificación de 2-Etil-2-(3-oxopentil)-1,3-ciclopentadienona.



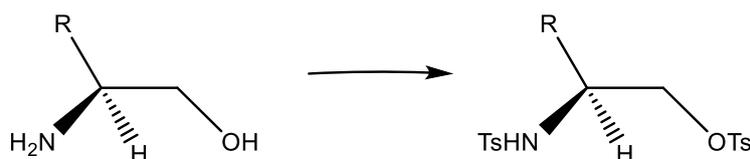
2.- Desarrollar una ruta sintética a partir de aminoácidos para obtener diaminas a partir de aminoácidos enantioméricamente puros:



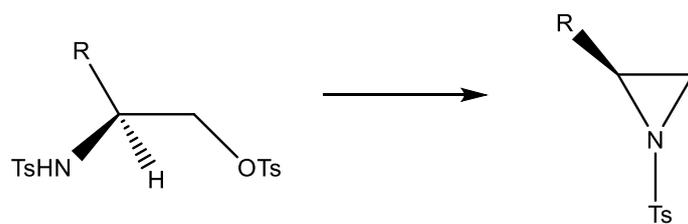
• Reducción del aminoácido.



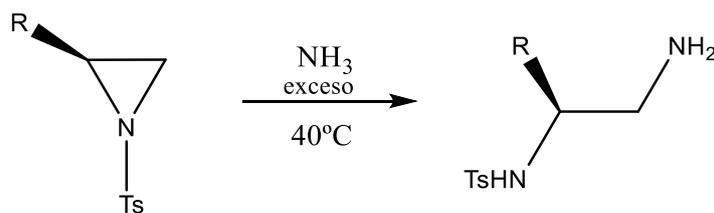
• Tosilación del aminoalcohol.



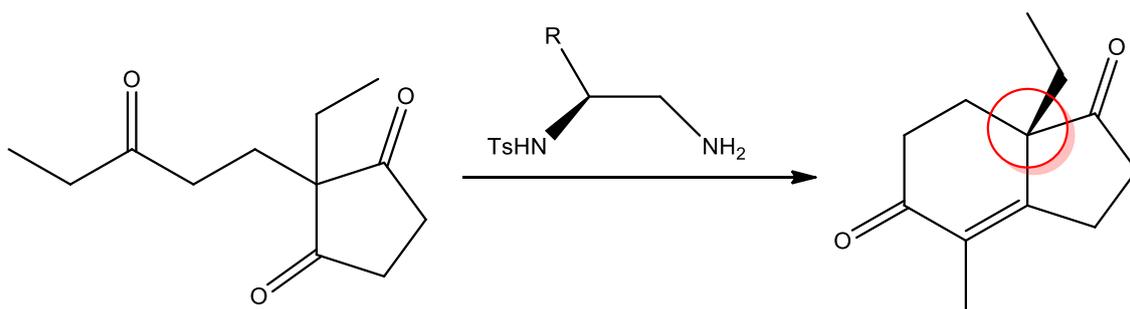
- Formación de la aziridina.



- Apertura de la aziridina y formación de la diamina.



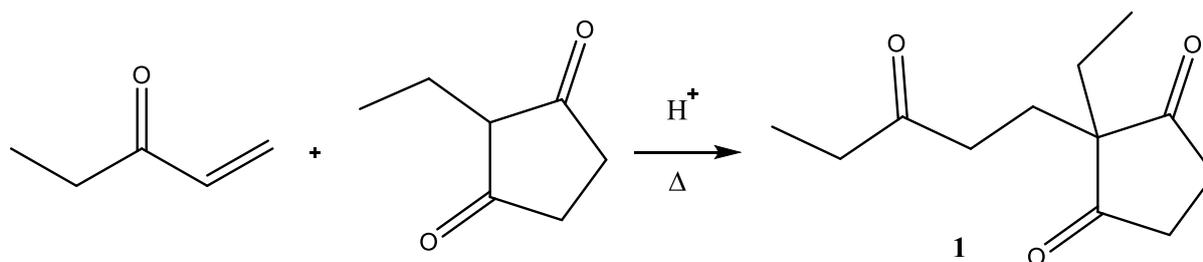
3.- Reacción de ciclación con los diferentes catalizadores y comparación de resultados.



5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Abordar la síntesis de compuestos enantioméricamente puros puede resultar complicado ya que requiere encontrar una ruta de síntesis que nos permita conservar la quiralidad deseada. El planteamiento inicial de este trabajo es intentar la síntesis de 1,2-diaminas quirales a partir de α -aminoácidos enantioméricamente puros, para su empleo como catalizadores quirales en procesos de ciclación vía enamina de tricetonas proquirales. Y su aplicación más inmediata será a la síntesis enantioselectiva de precursores de esteroides. La etapa determinante de este trabajo será la optimización de la síntesis de los catalizadores. La tricetona proquiral **1** se preparó por procedimientos anteriormente descritos.

5.1. Síntesis de 2-etil-2-(3-oxopentil)-1,3-ciclopentadienona **1**



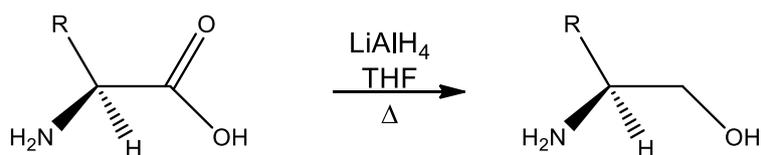
Esquema 1

La adición de Michael del enol derivado de la 2-etil-1,3-ciclopentadienona a la etilvinilcetona, transcurre en medio ácido acético, 80° y proporciona la 2-etil-2-(3-oxopentil)-1,3-ciclopentadienona **1**, con rendimientos de medios a bajos (por debajo del 50%), pero evitando la polimerización de la etilvinilcetona. El compuesto **1** se aísla, y se purifica por cromatografía en columna.

5.2. Síntesis de 1,2-diaminas quirales

5.2.1.- α -Aminoalcoholes

La síntesis de α -aminoalcoholes a partir de L-aminoácidos se lleva a cabo con LiAlH₄ en THF y proporciona con excelentes rendimientos los α -aminoalcoholes quirales correspondientes (tabla 1).



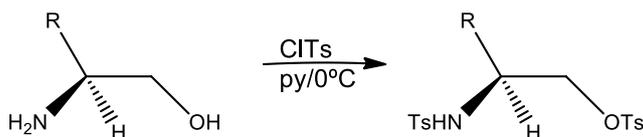
Esquema 2

α -aminoácido	Aminoalcohol		Rdto. %
R=CH ₃	R= CH ₃	2	(82)
R=CH(CH ₃) ₂	R= CH(CH ₃) ₂	3	(79)
R=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	R= CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4	(87)

Tabla 1

5.2.2.- Tosilación de aminoalcoholes

La tosilación de ambos grupos funcionales transcurre satisfactoriamente por tratamiento del aminoalcohol con cloruro de tosilo en piridina a 0°C, proporcionando los productos ditosilados 5, 6 y 7 con buenos rendimientos (tabla 2).



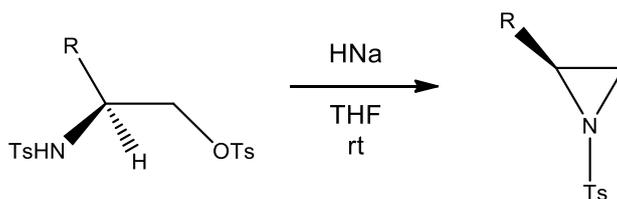
Esquema 3

α -aminoalcohol	Tosilderivado	Rdto. %	
R= CH₃	R= CH₃	5	(68)
R= CH(CH₃)₂	R= CH(CH₃)₂	6	(66)
R= CH₂CH(CH₃)₂	R= CH₂CH(CH₃)₂	7	(65)

Tabla 2

5.2.3.- Síntesis de N-tosilaziridinas quirales

El tratamiento del compuesto tosilado con hidruro de sodio en THF seco a temperatura ambiente a través del amiduro correspondiente, permite el desplazamiento nucleófilo del alcohol tosilado, y a la formación de las aziridinas con rendimientos prácticamente cuantitativos (tabla 3).



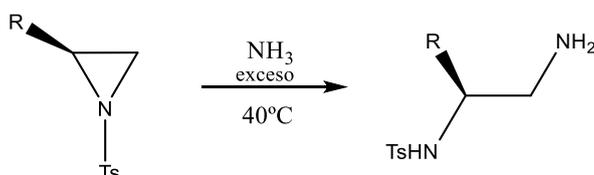
Esquema 4

Tosilderivado	N-Tosilaziridina	Rdto. %	
R= CH₃	R= CH₃	8	(82)
R= CH(CH₃)₂	R= CH(CH₃)₂	9	(85)
R= CH₂CH(CH₃)₂	R= CH₂CH(CH₃)₂	10	(79)

Tabla 3

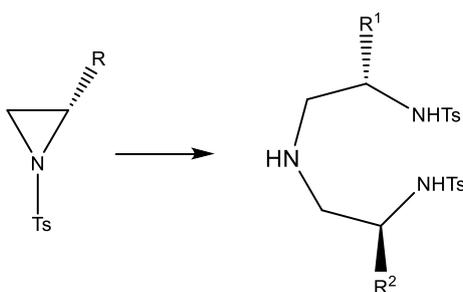
5.2.4. Apertura con amoniaco de las tosilaziridinas

El tratamiento de las tosilaziridinas disueltas en metanol saturado con amoniaco bajo un burbujeo constante de dicho gas a través de la disolución, y a 40°C, provoca la apertura del heterociclo, y permite aislar en buen rendimiento las diaminas monotosiladas resultantes de la apertura S_N^2 del anillo de aziridina.



Esquema 5

Diversos autores describen¹¹ la formación de trímeros del tipo:



Esquema 6

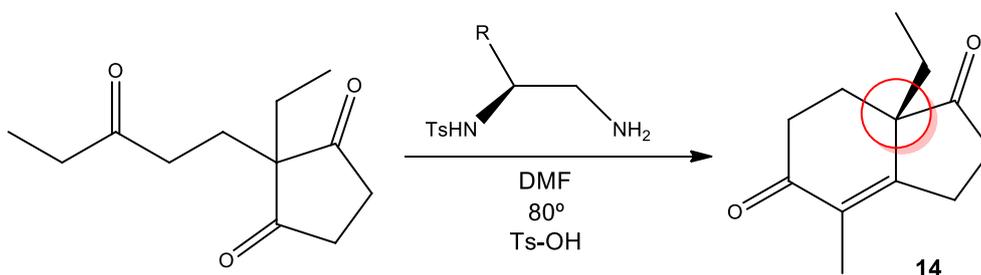
Sin embargo, si la temperatura de reacción se mantiene a 40°C este proceso de trimerización es mínimo, y se aíslan los compuestos **11**, **12** y **13** con excelentes rendimientos (tabla 4).

Tosilaziridina	Diamina	Rdto. %
R= CH ₃	R= CH ₃ 11	(43)
R= CH(CH ₃) ₂	R=CH(CH ₃) ₂ 12	(38)
R= CH ₂ CH(CH ₃) ₂	R=CH ₂ CH(CH ₃) ₂ 13	(40)

Tabla 4

5.3. Ciclación vía enamina de la tricetona

La última etapa de este trabajo se centró en estudiar los procesos de ciclación de la tricetona **1** en presencia de las diaminas quirales sintetizadas hasta aquí. Los ensayos llevados a cabo conducen a la dicetona bicíclica **14** (tabla 5) por tratamiento a 80° en DMF, en presencia de ácido paratoluensulfónico con rendimientos químicos satisfactorios. El compuesto **14** se aisló, y por comparación con un patrón conocido, se determinó la proporción de enantiómeros presentes en la mezcla de reacción. Las diaminas ensayadas no proporcionaron excesos enantioméricos apreciables, al menos no significativos respecto a los ya obtenidos en mi grupo de investigación, para procesos catalizados por aminoácidos quirales. No obstante, a medida que aumentan los requerimientos estéreos del resto R unido al centro quiral de la diamina (y responsable de la inducción asimétrica) se observa una tendencia al predominio de uno de los enantiómeros. Teniendo en cuenta que la interacción del catalizador con el sustrato se inicia en el grupo amino primario (el más alejado del resto R), probablemente, si se emplease una diamina regioisómera de la anterior, la inducción asimétrica sería mayor.



Esquema 7

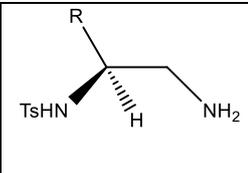
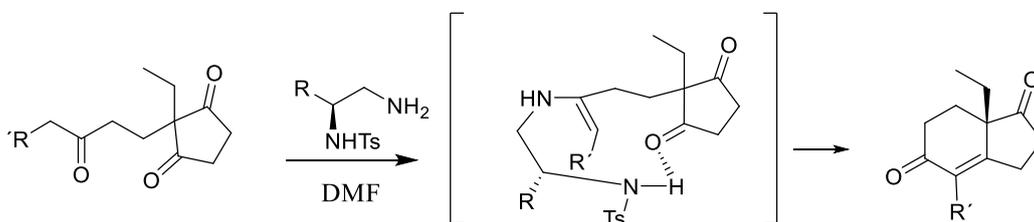
	Exceso Enantiomérico
R=CH ₃	51:49
R=CH(CH ₃) ₂	54:46
R=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	67:33

Tabla 5

Teniendo en cuenta que la reacción se inicia con la formación de la enamina por el grupo NH_2 (esquema 8) y que la inducción asimétrica viene dada por el centro quiral del catalizador, cuanto más próximo esté éste al punto reactivo, mayor será la influencia (figura 20)



Esquema 8

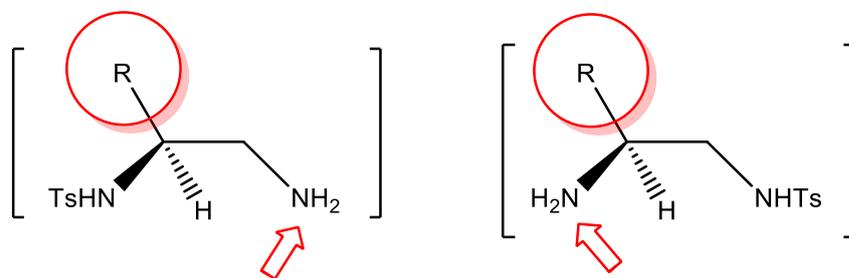
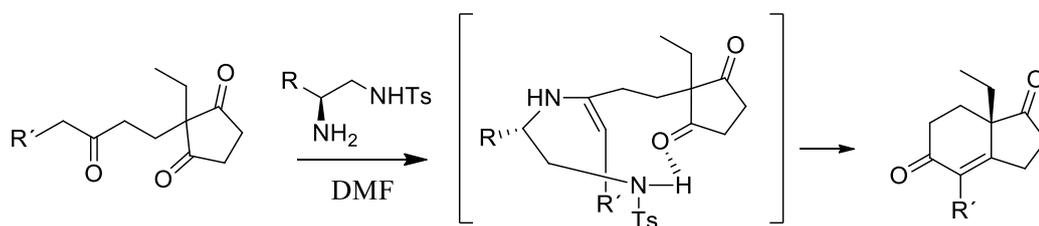


Figura 17

Por lo tanto, la continuación lógica de este trabajo será:

- El diseño de procedimientos de síntesis para obtener diaminas quirales tosiladas regioisómeras de las anteriores, en las que la enamina intermedia se formaría próxima al centro quiral):



Esquema 9

- b) El ensayo de la eficacia de ambos regioisómeros en diferentes procesos de creación de enlaces carbono-carbono.



6. CONCLUSIONES

De acuerdo con los objetivos enunciados al comienzo de este trabajo, podemos establecer las siguientes conclusiones:

- Se ha optimizado el procedimiento sintético para la obtención de la 2-etil-2-(3-oxopetil)-1,3-ciclopentadiona con buen rendimiento químico.
- Se ha conseguido sintetizar y caracterizar diaminas quirales a partir de aminoácidos quirales, a través de procesos de gran eficacia.
- La inducción asimétrica en la reacción de ciclación de la 2-etil-2-(3-oxopetil)-1,3-ciclopentadiona empleando diaminas alquílicas monotosiladas, no proporciona excesos enantioméricos significativos. Sin embargo se demuestra que el exceso aumenta a medida que es mayor el impedimento estérico generado por los sustituyentes del catalizador.

7. TÉCNICAS EXPERIMENTALES

7.1.- Técnicas generales

Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron a 20-25°C en un espectrómetro NMR 400 Agilent Technologies con sonda One NMR a una frecuencia de 400 MHz en ^1H y de 100 MHz para ^{13}C . El disolvente empleado ha sido cloroformo deuterado en todos los casos. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón respecto al tetrametilsilano, tomando como referencia interna la resonancia del disolvente. Las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hercios.

La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se realizó en un cromatógrafo Hewlett Packard 1090 Serie II utilizando como detector un fotodiodo Array o en un cromatógrafo JASCO con detector UV, empleando columnas quirales.

Todas las reacciones han sido realizadas bajo atmósfera de Argón en disolventes previamente secados con tamiz molecular de 4 Å, activados en un horno de microondas.

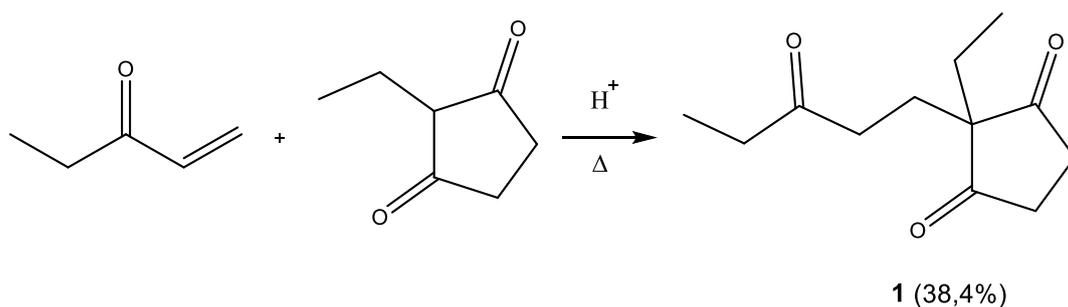
Las reacciones se han seguido por cromatografía en capa fina utilizando placas Kieselgel 60 F254 (MERK). La visualización se ha realizado por UV o por revelado con una solución de ácido fosfomolibdico en etanol. La purificación de los productos se ha realizado mediante cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria sílica gel de 230-400 mesh.

La eliminación de los disolventes a presión reducida se llevó a cabo en rotavapores Buchi R-210.

Para las reacciones a baja temperatura se empleó un refrigerador de inmersión PolyScience.

Los espectros de masas se han obtenido con un Espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (MS-TOF) Bruker Maxis Impact, con una fuente de ionización de electrospray (ESI) e ionización química a presión atmosférica (APCI)

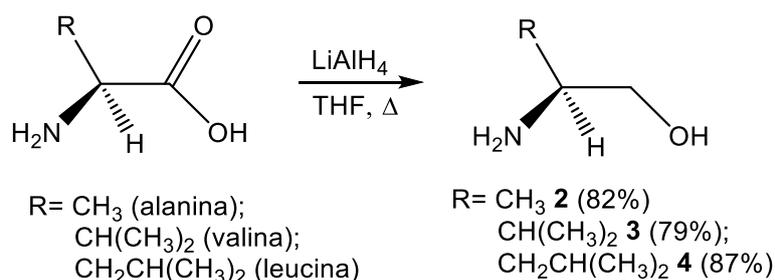
7.2.- Síntesis de 2-etil-2-(3-oxopentil)-1,3-ciclopentadiona.



Esquema 10

Se prepara un sistema de reflujo con un matraz topacio de 100 ml (ya que el compuesto es sensible a la luz), se añaden 64,20 mmoles (8,10 gr) de 2-etil-2-(3-oxopentil)-1,3-ciclopentadiona sobre 12,5 ml de agua. A continuación se añaden 9 ml de etilvinil cetona y 0,15 ml de ácido acético y se calienta a 80°C con agitación durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, el crudo de la reacción se extrae con diclorometano (3 veces, con 100 ml cada vez). La fase orgánica resultante se lava con disolución saturada de NaCl (3 veces, 80 ml cada vez) y se seca con sulfato de magnesio anhidro. Se elimina el disolvente con el rotavapor y se obtiene un líquido aceitoso de color verde-amarillo. Un análisis de cromatografía en capa fina (TLC) muestra que se obtiene una mezcla de compuestos químicos. Se separan mediante una columna cromatográfica de gel de sílice, empleando [AcOEt/heptano : 3/1] como eluyente, para obtener el compuesto **1** con un rendimiento del 38,4 %, que se caracteriza espectroscópicamente (espectro 1).

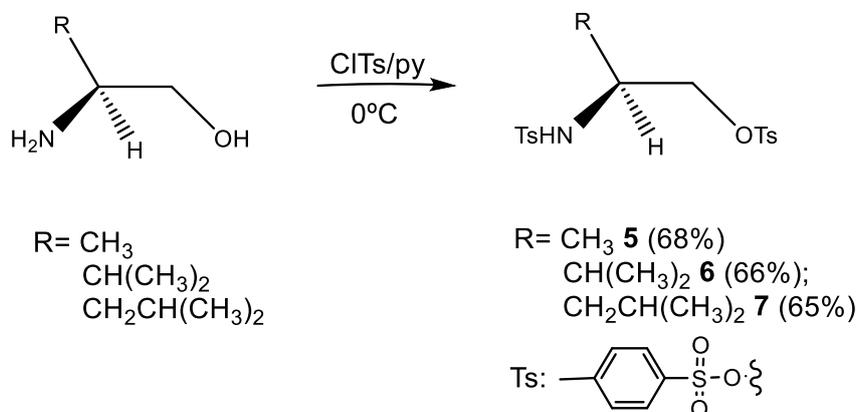
7.3.-Síntesis de α -aminoalcoholes



Esquema 11

En un matraz de 250 ml de dos bocas se colocan 0,31 moles de LiAlH₄ en 100 ml de THF seco. A continuación se añaden 0,0762 moles de aminoácido (L). La reacción es violenta, con abundante formación de espuma. Una vez finalizada la adición, se calienta a reflujo durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, se procede a la hidrólisis, X/X/3X (ml de agua/ml de NaOH 5N/gramos de LiAlH₄, siendo X los gramos de hidruro). Se filtra el residuo sólido, se purifica mediante columna cromatográfica [MeOH/Cloroformo: 2/1], aislándose los compuestos **2**, **3** y **4** que se caracterizan espectroscópicamente (espectros nº 2,3 y 4).

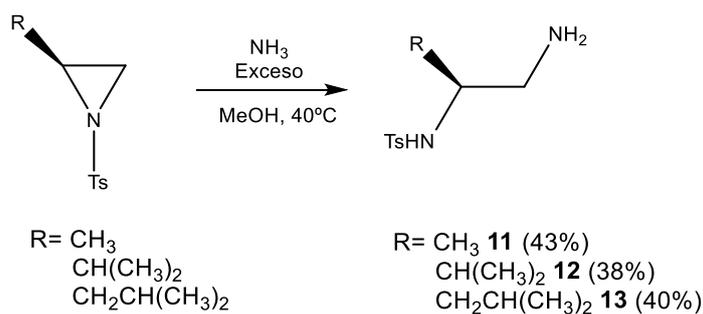
7.4.-Síntesis de (s)-ditosilaminoalcohol



Esquema 12

En un matraz de 100 ml se colocan 0,065 moles de aminoalcohol en 50 ml de piridina, y el sistema se enfría a 0°C. Durante 30 minutos se procede a la adición de 0,13 moles de cloruro de tosilo disueltos en 30 mL de piridina. Terminada la adición, se deja evolucionar hasta temperatura ambiente. Se deja durante 24 horas y transcurrido este período de tiempo, se observa la aparición de un sólido amarillo. Se añaden 200 gramos de hielo y a

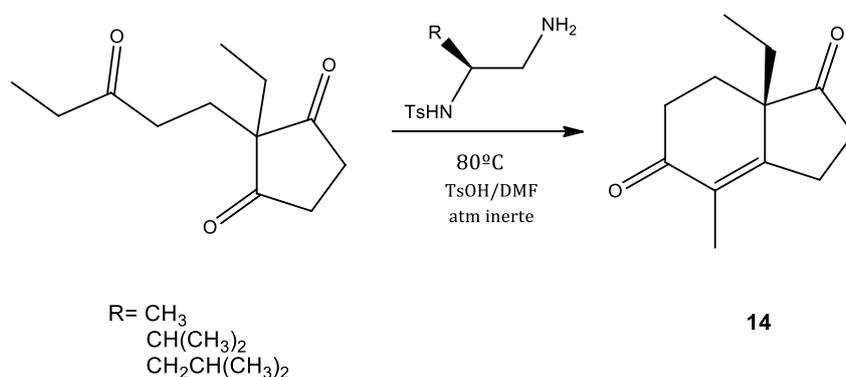
7.6.-Apertura de la aziridina con amoníaco



Esquema 14

Se coloca en un matraz de 100 ml los 0,0189 moles de aziridina y se adicionan 20 ml de NH_3 en metanol 4N. Se calienta el sistema a 40°C durante 4 días. Durante el transcurso de este periodo de tiempo, se burbujea NH_3 (g) sobre la mezcla de reacción. Finalizado este periodo de tiempo, se añaden 20 ml de metanol y se deja en agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se purifica el compuesto por columna cromatográfica de gel de sílice [MeOH/Cloroformo: 1/1], (**5**, pf= $127-128^\circ\text{C}$; lit. $128-130^\circ\text{C}$)(**6**, pf= $83-85^\circ\text{C}$; $85-87^\circ\text{C}$)(**7**,pf= $67-69^\circ\text{C}$)¹⁶ y se caracterizan espectroscópicamente (espectros nº 11, 12 y 13).

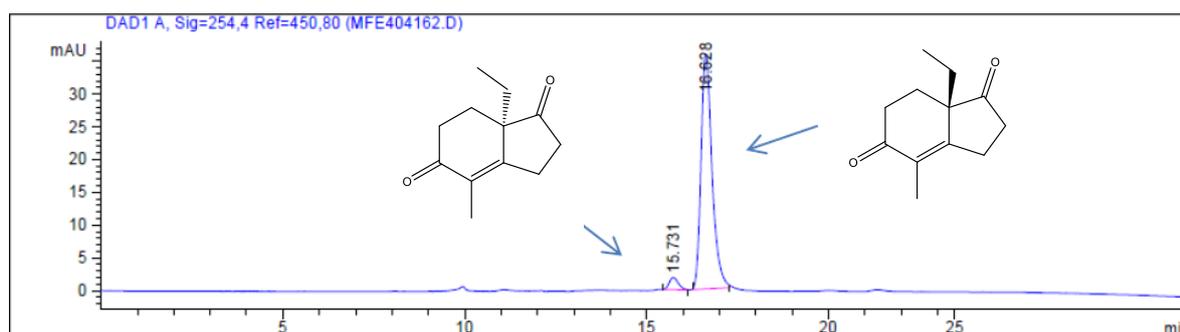
7.7.-Ciclación



Esquema 15

En un matraz topacio de 25 ml se colocan 0,0025 moles de 2-Etil-2-(3-oxopentil)-1,3-ciclopentadienona. Se añade el catalizador, en cantidades equimoleculares, y 0,0013 moles de ácido paratoluensulfónico. Se añaden 5 ml de DMF para disolver todo y se calienta el sistema hasta los 80°C . Se deja reaccionar durante 24 horas. El seguimiento de la reacción se

realiza por espectroscopía NMR. Cuando se considera que la reacción ha finalizado, se añaden 30 ml de CH_2Cl_2 y se lava tres veces esta fase con 20 ml de NaHCO_3 saturada y posteriormente tres veces con 20 ml de NaCl saturada. Se elimina el disolvente al vacío y se obtiene un aceite negruzco. Se purifica por columna cromatográfica [AcOEt/heptano : 3/1]. El producto resultante **14** se analiza por HPLC para establecer el exceso enantiomérico obtenido, por comparación con resultados previamente establecidos en mi equipo de trabajo.



Análisis HPLC: Columna: Chiralpak IA, eluyente: Metanol (100%), flujo: 0,3 mL/min. tr isómero R: 15,6 min, tr isómero S: 16,7 min

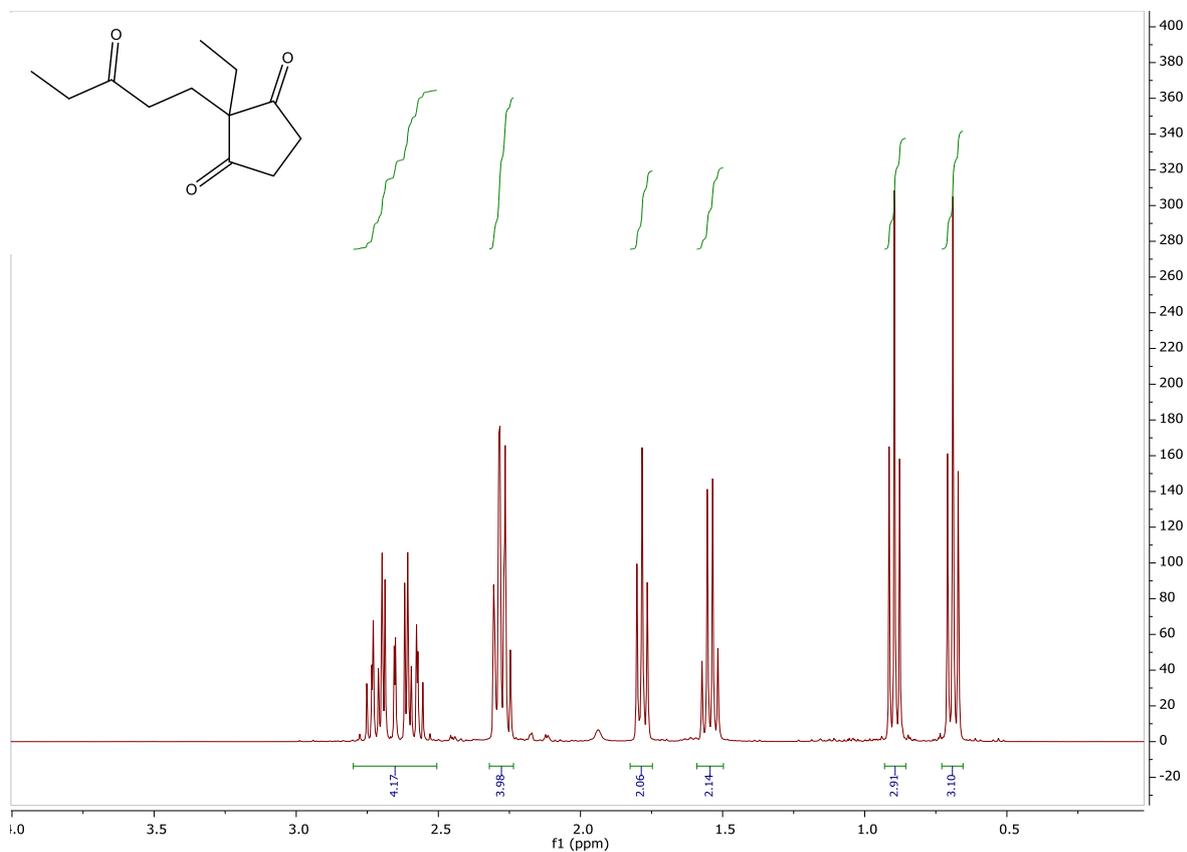
8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Woodward, R.B.; Soudheimer, F.; Taub, D.; Hensler, K.; MacLamore, W.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2403.
- 2.- Groen, M.B.; Zeelen, F.I. *Red. Trav. Chim. Prays-Bass* **1986**, 105-465-487.
- 3.- Torgov, J.V.; *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* **1959**, *127*, 553.
- 4.- Zhu, H.; Clemento, F.R.; Houk, K.N.; Meyes, M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1632
- 5.- Hajos, Z.G.; Parrish, D.R.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- 6.- Sakai, H.; Hagiwase, H.; Ito, Y.; Hoshi, T.; Ando, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *40*, 2965-2968.
- 7.- Rajagopal, D.; Narayanan, R.; Swaminathan, S. *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **2001**, *11B*, 197-213.
- 8.- Davies, S.G.; Sheppard, R.L.; Smith, A.D.; Thomson, J.E. *Chem. Commun.*, **2005**, 3802-3804.
- 9.- Fuentes de Arriba, A.L.; Simón, L.; Raposo, C.; Alcazar, V.; Morán, J.R. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4841-4845.
- 10.- Lee, S-S.; Lin, G-S; Wang, K.C. *Tetrahedron Asymm.* **1996**, *7*, 1563-1566.
- 11.- Cernerud, M; Adolfsson, H; Morberg, C. *Tetrahedron; Asymmetry.* **1997**, *8*, 2655-2662.
- 12.- Kim, BM; So, SM; Choi, HJ. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 949-952.
- 13.- Alul, R; Cleaver, MB; Taylor, JS. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 3636.
- 14.- Scheuermann, JEW; Ilashenko, G; Griffiths, DV; Watkinson. *Tetrahedron: Asimmetry.* **2002**, *13*, 269-272.
- 15.- Lake, F; Moberg, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *18*, 3179-3188. 8.- Argouarch, G; Stones, G; Gibson, CL; Kennedy, A; Sherrington, D. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4408-4417.
- 16.- Argouarch, G.; Stones, G.; Gibson, C.L.; Kennedy A.R.; Sherrington D.C.; *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 4408-4417.

9. ANEXOS

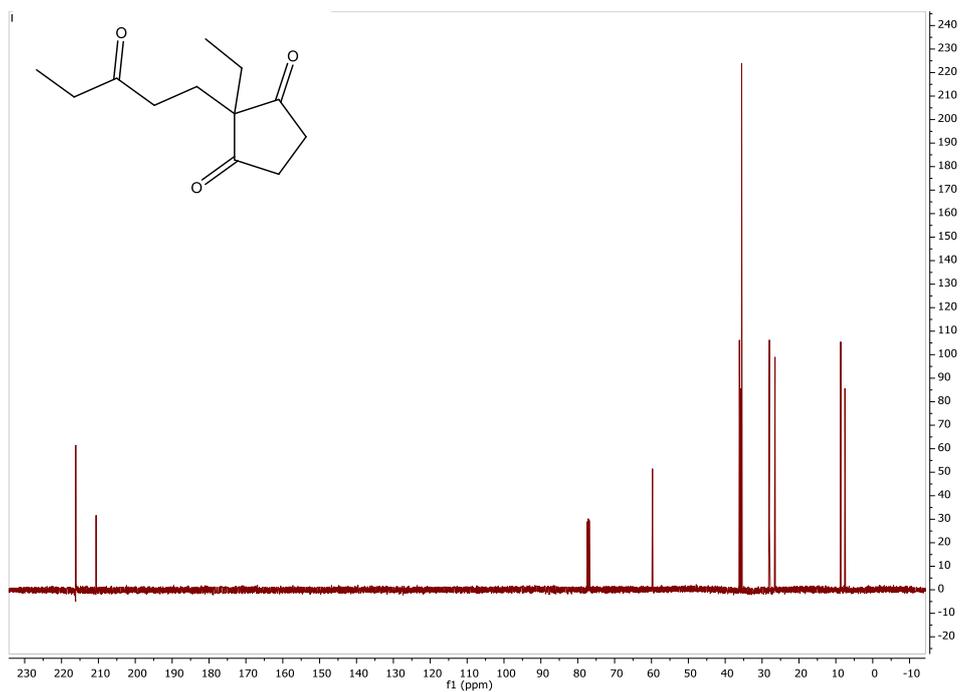
ESPECTRO 1: 2-etil-2-(3-oxopentil)ciclopentano-1,3-diona

• ^1H NMR:



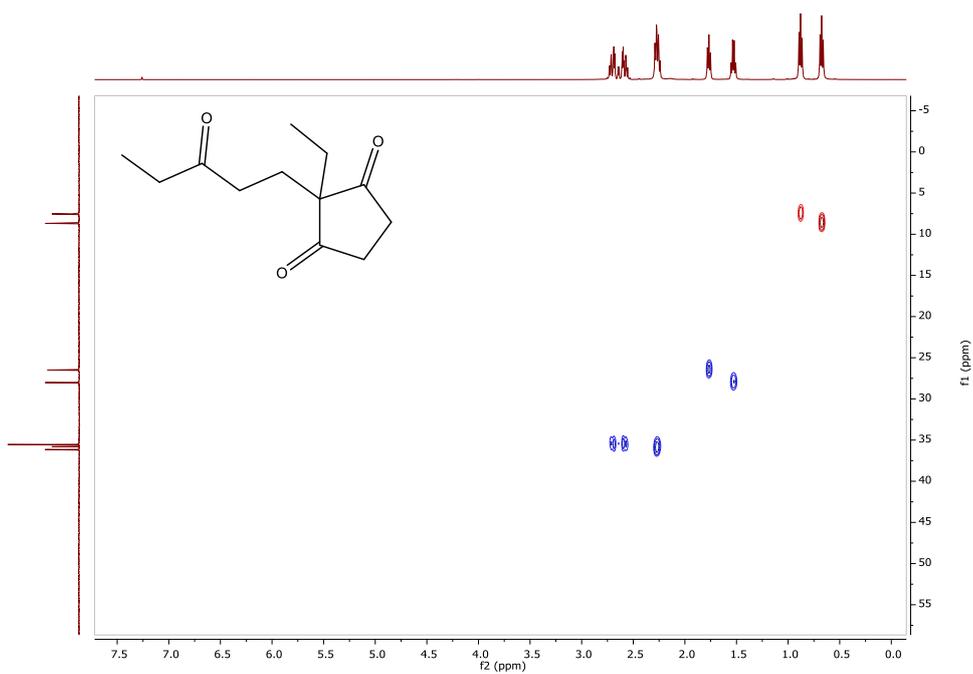
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.55-2.75 (*m*, 4H), 2.25-2.31 (*m*, 4H), 1.78 (*t*, 2H), 1.54 (*q*, 2H), 0.89 (*t*, 3H), 0.69 (*t*, 3H).

• ¹³C NMR



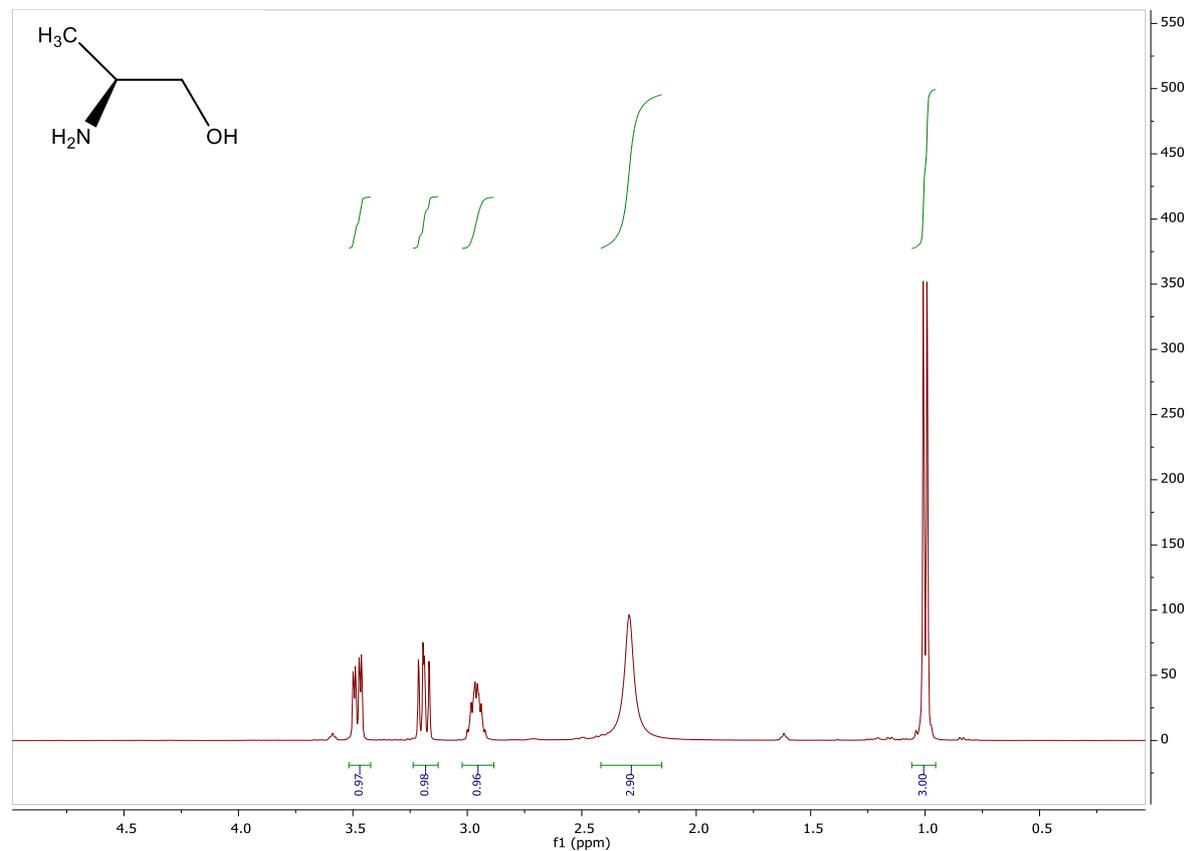
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 216.15, 210.62, 59.72, 36.15, 35.80, 35.54, 28.02, 26.50, 8.68, 7.53

• HSQC



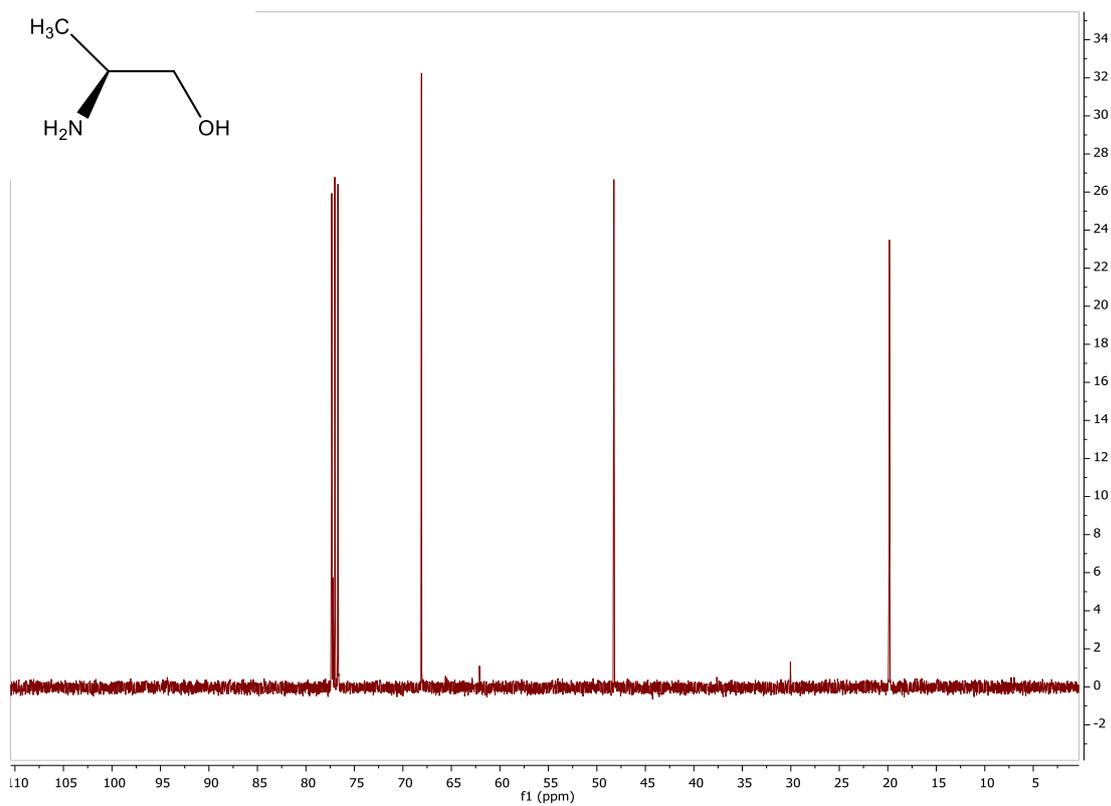
ESPECTRO 2: (S)-2-aminopropan-1-ol

• ^1H NMR



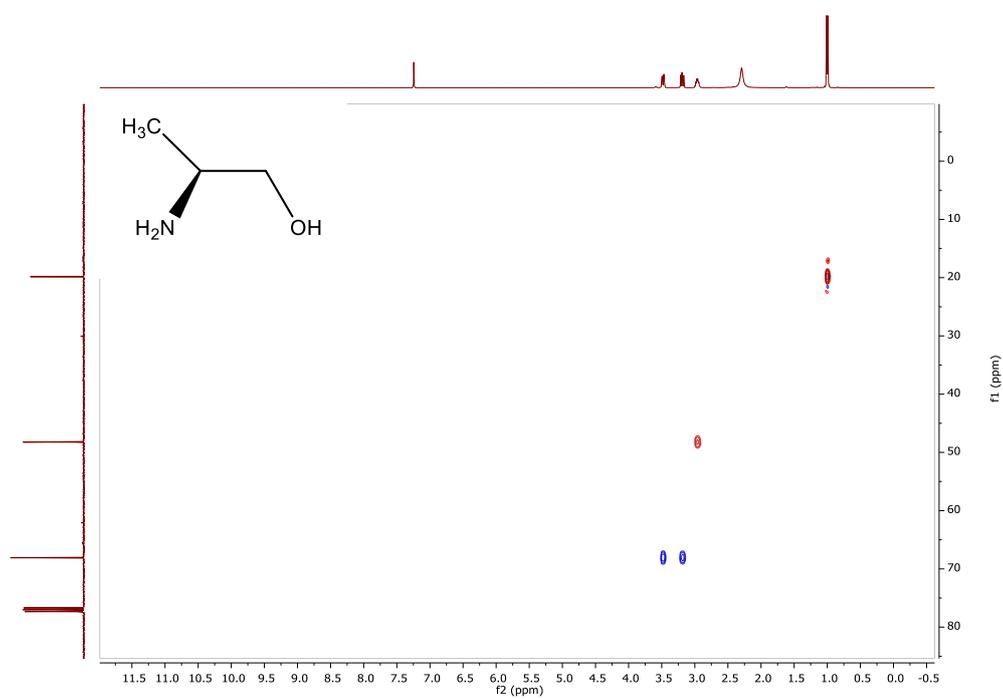
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.48 (dd, 1H), 3.19 (t, 1H), 2.96 (q, 1H), 2.29 (NH_2+OH , 3H), 0.99 (d, 3H).

• ^{13}C NMR



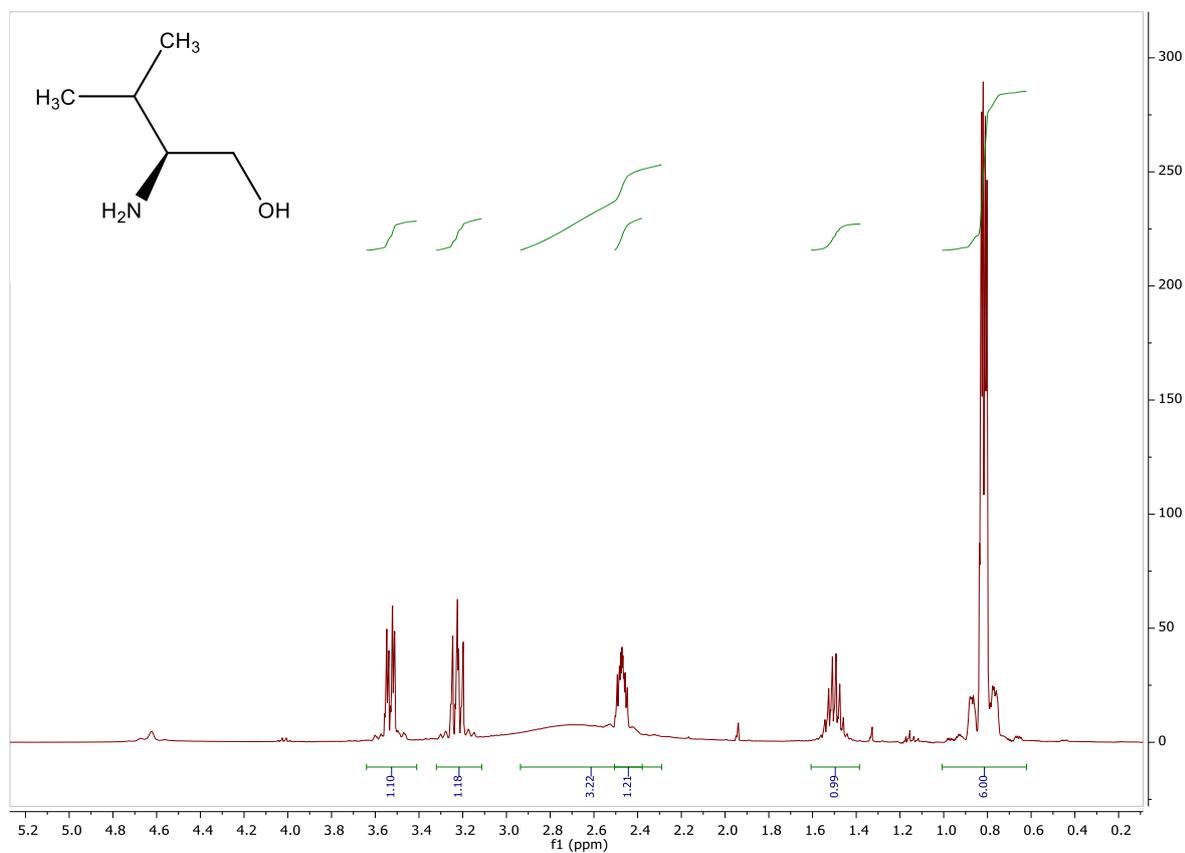
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 68.08, 48.24, 19,84

• HSQC



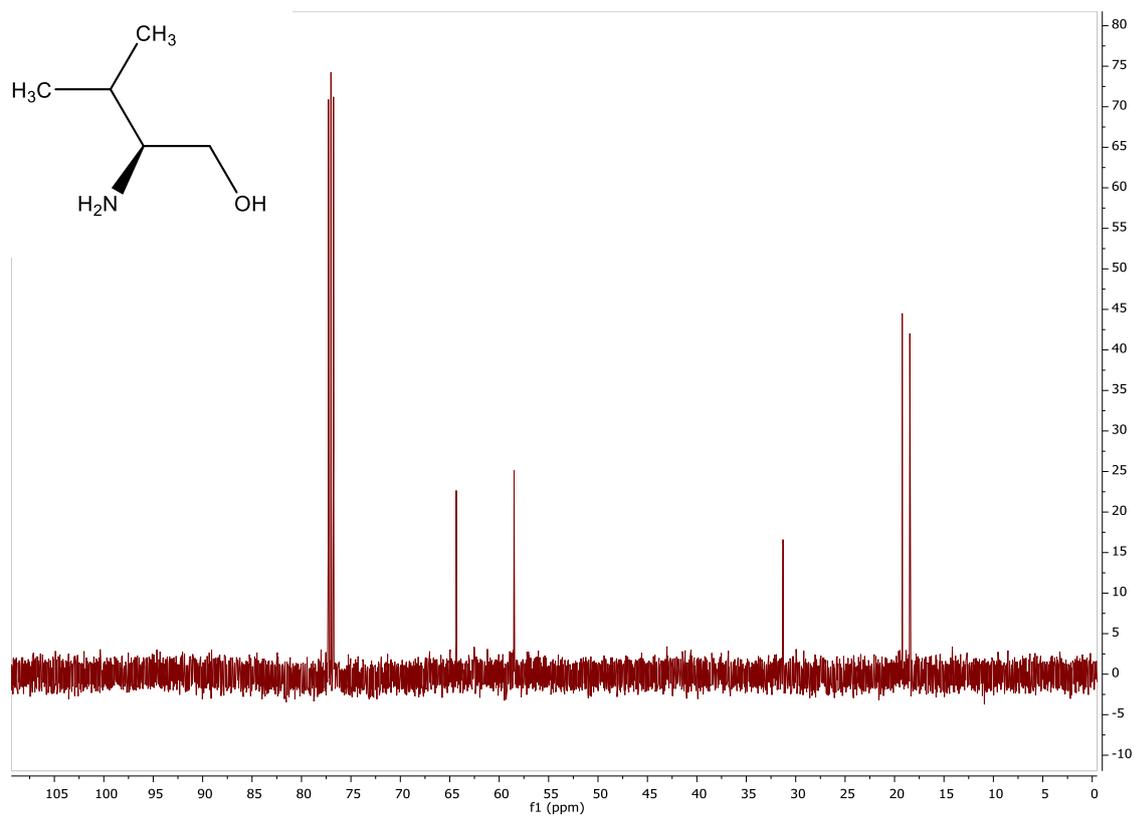
ESPECTRO 3: (S)-2-amino-3-metilbutano-1-ol

• ^1H NMR



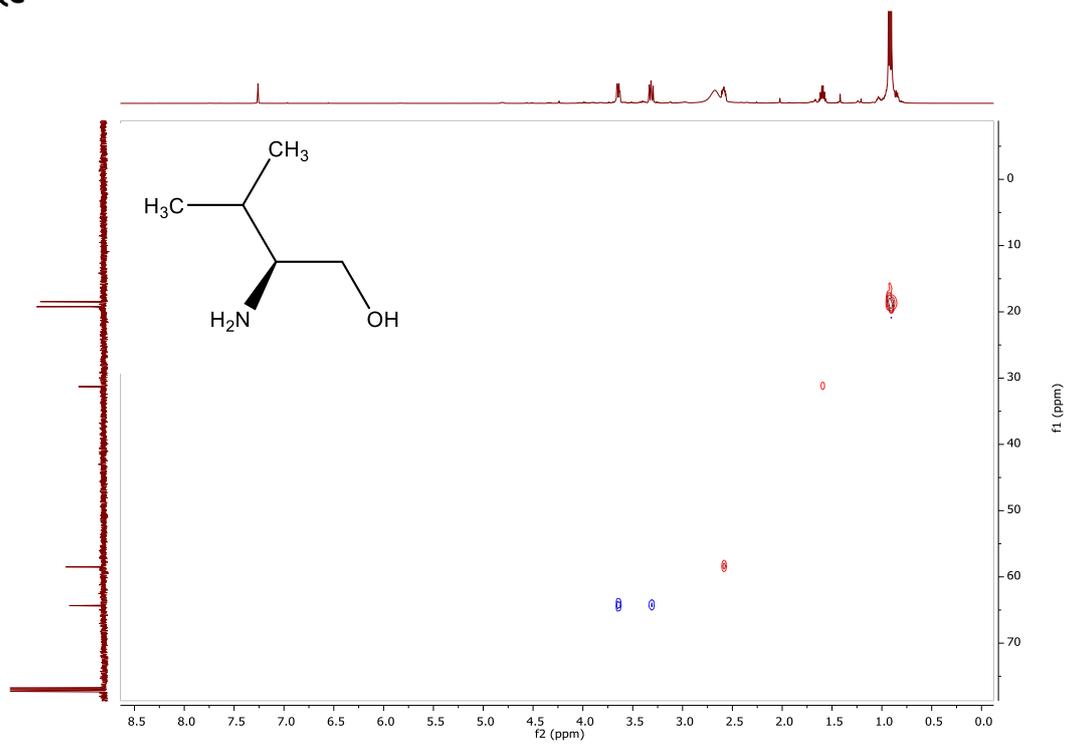
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3,52 (*td*, 1H), 3,22 (*td*, 1H), 2,28-2,94 (*s*, 3H), 2,44-2,49 (*m*, 1H), 1,50 (*s*, 1H), 0,81 (*dd*, 6H).

• ¹³C NMR



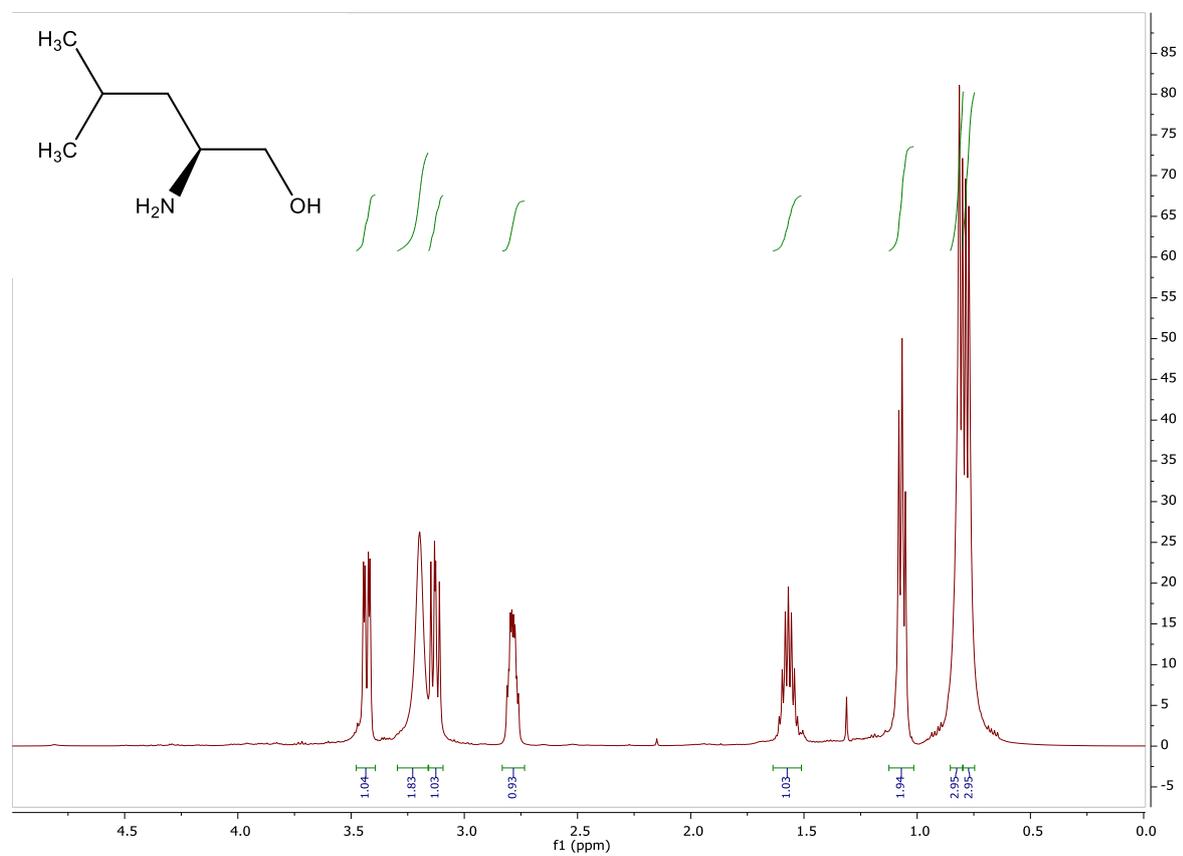
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 64.33, 58.49, 31.28, 19.21, 18.45

• HSQC



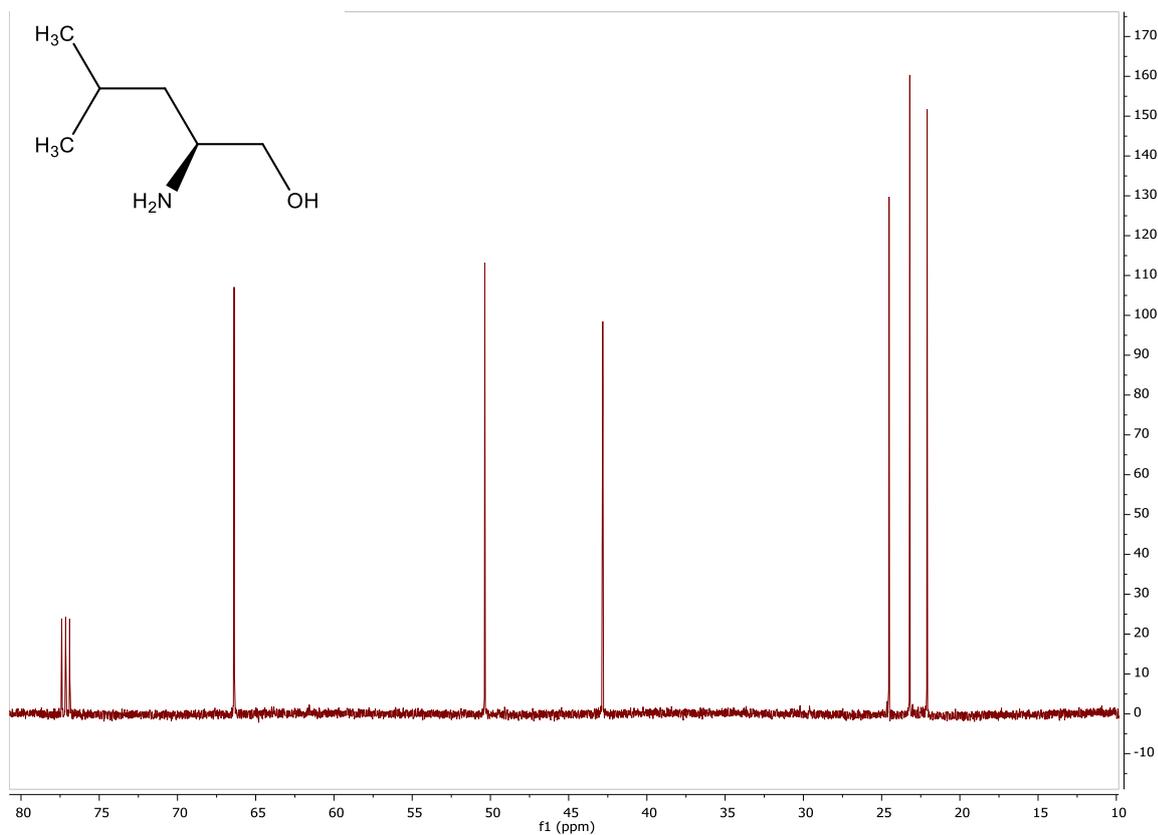
ESPECTRO 4: (S)-2-amino-4-metilpentan-1-ol

• ^1H NMR



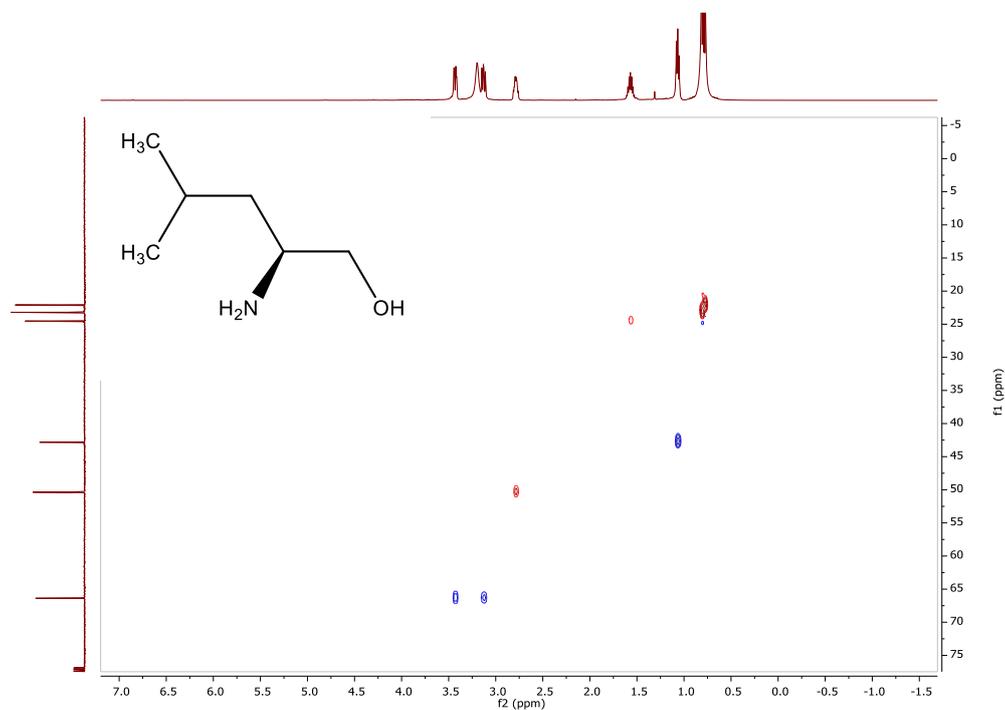
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3,43 (*dd*, 1H), 3,19 (*s*, 1H), 3,12 (*t*, 1H), 2,78 (*s*, 1H), 1,57 (*m*, 1H), 1,07 (*m*, 2H), 0,80 (*d*, 3H), 0,78 (*d*, 3H).

• ¹³C NMR



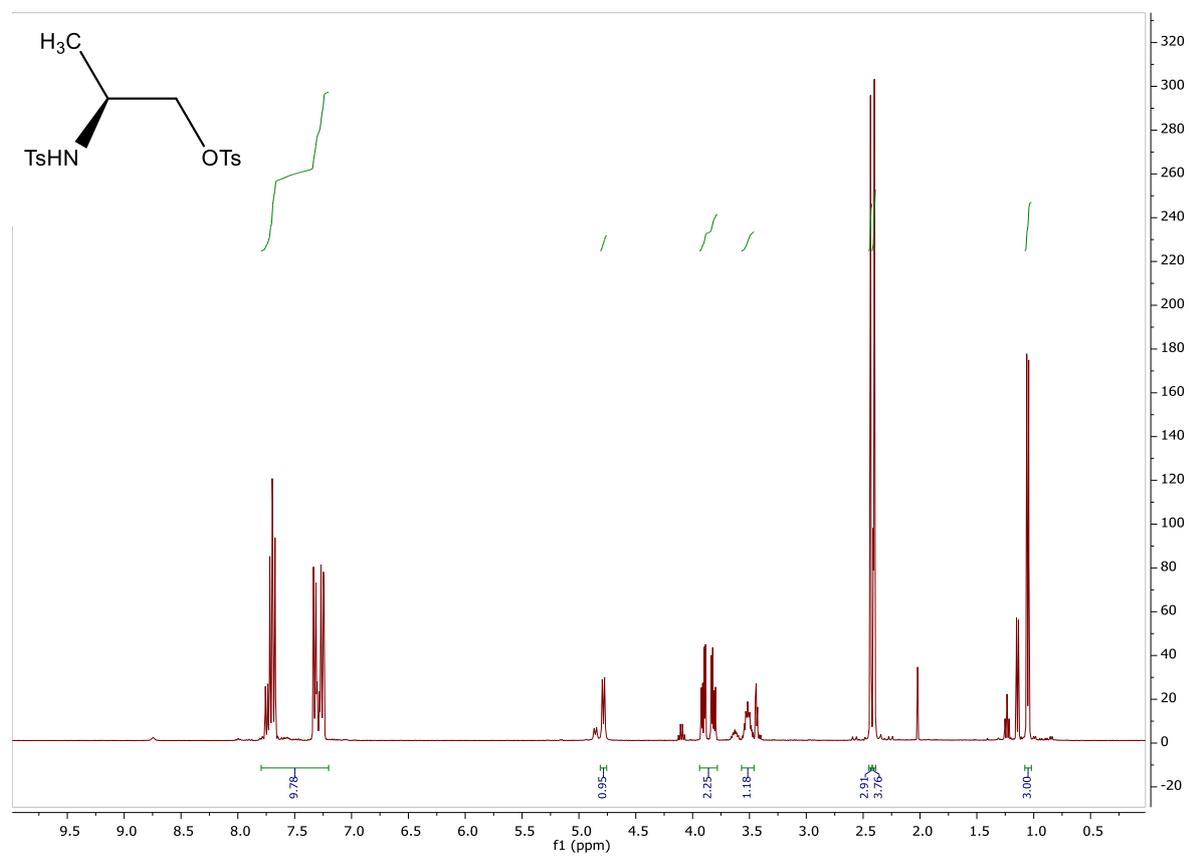
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 66.38, 50.36, 42.82, 24.53, 23.20, 22.09

• HSQC



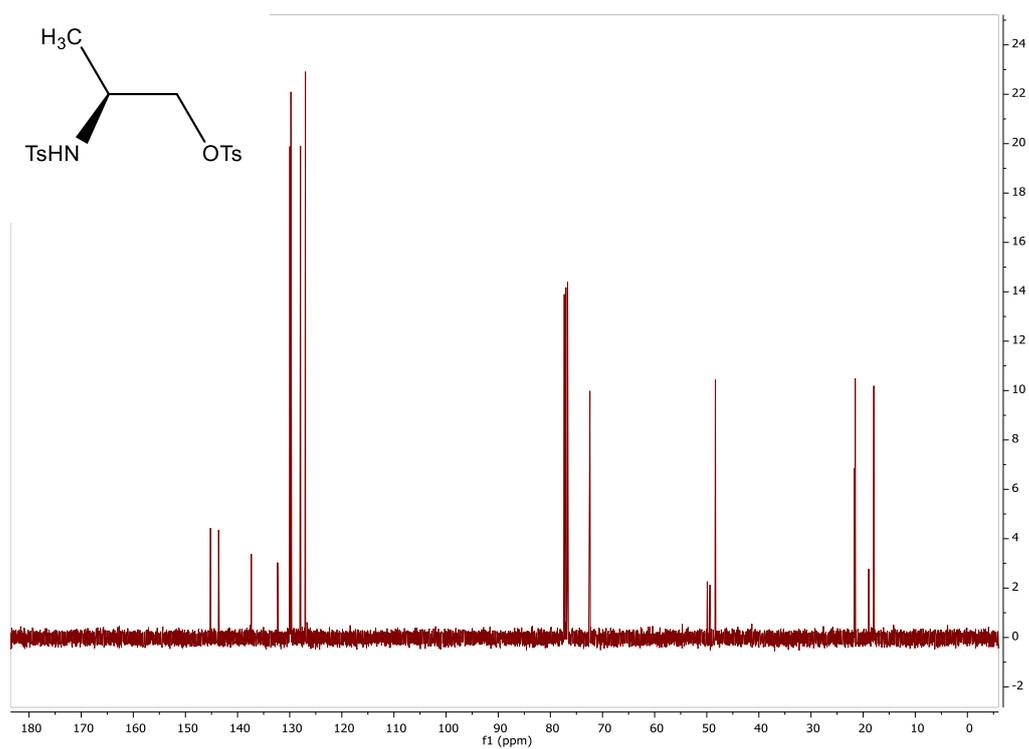
ESPECTRO 5: (S)-2-((4-metilfenil)sulfanoamido)propil4-metilbencenosulfonato

• ^1H NMR



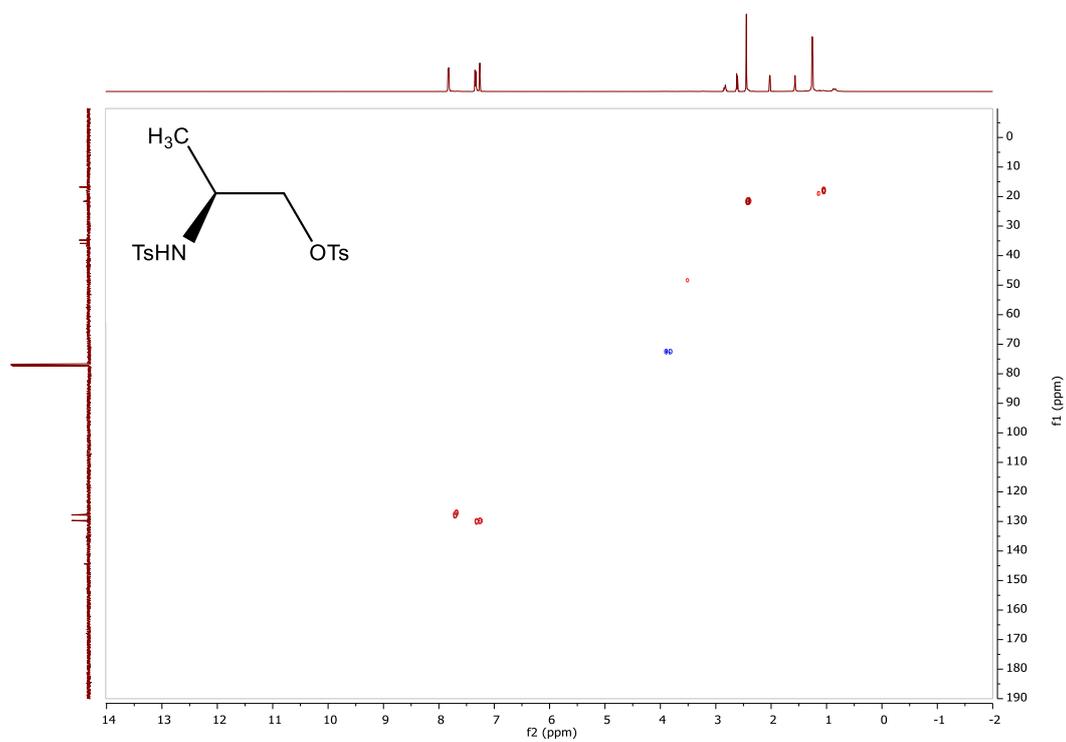
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.24-7.75 (*m*, 9H), 4.79 (*d*, 1H), 3.90 (*dd*, 1H), 3.81 (*dd*, 1H), 3.53 (*m*, 1H), 3.43-3.54 (*m*, 1H), 2.43 (*s*, 3H), 2.40 (*s*, 3H), 1.05 (*d*, 3H).

• ^{13}C NMR



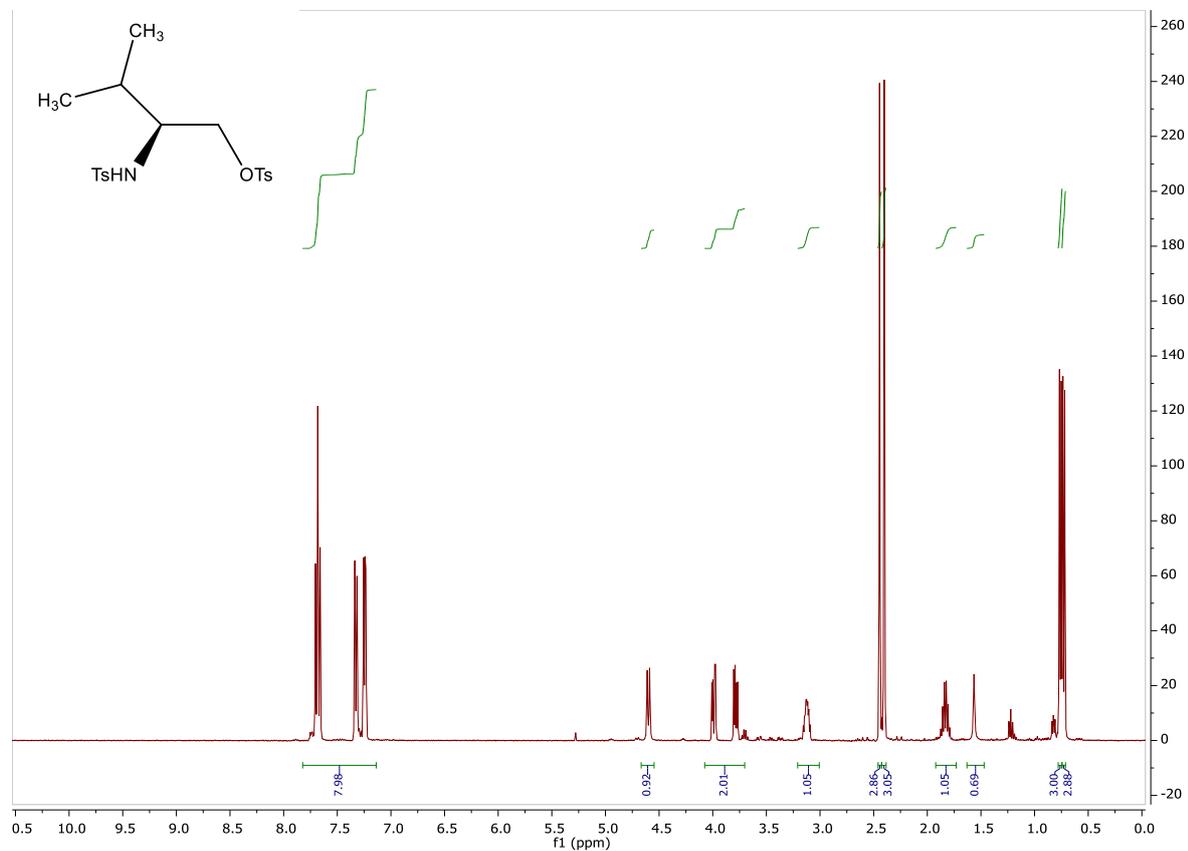
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.19, 143.63, 137.36, 132.32, 129.96, 129.76, 127.93, 126.98, 72.41, 48.35, 21.65, 21.51, 17.95

• HSQC



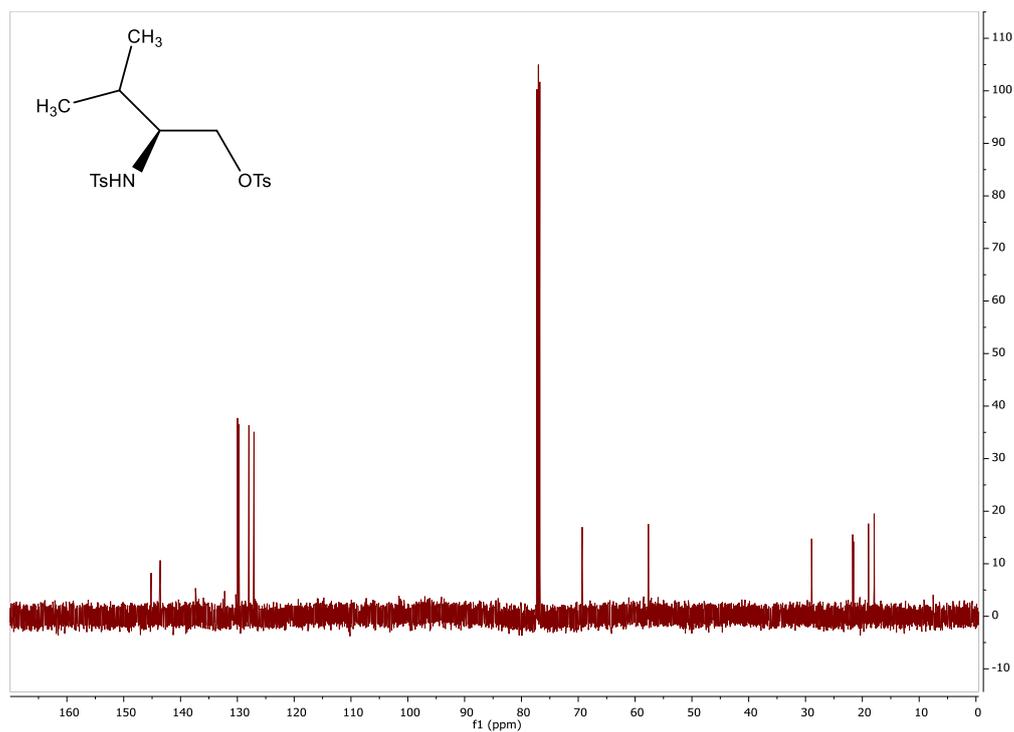
ESPECTRO 6: (S)-3-metil-2-((4-metilfenil)sulfonamido)butil 4-metilbencenosulfonato

• ^1H NMR



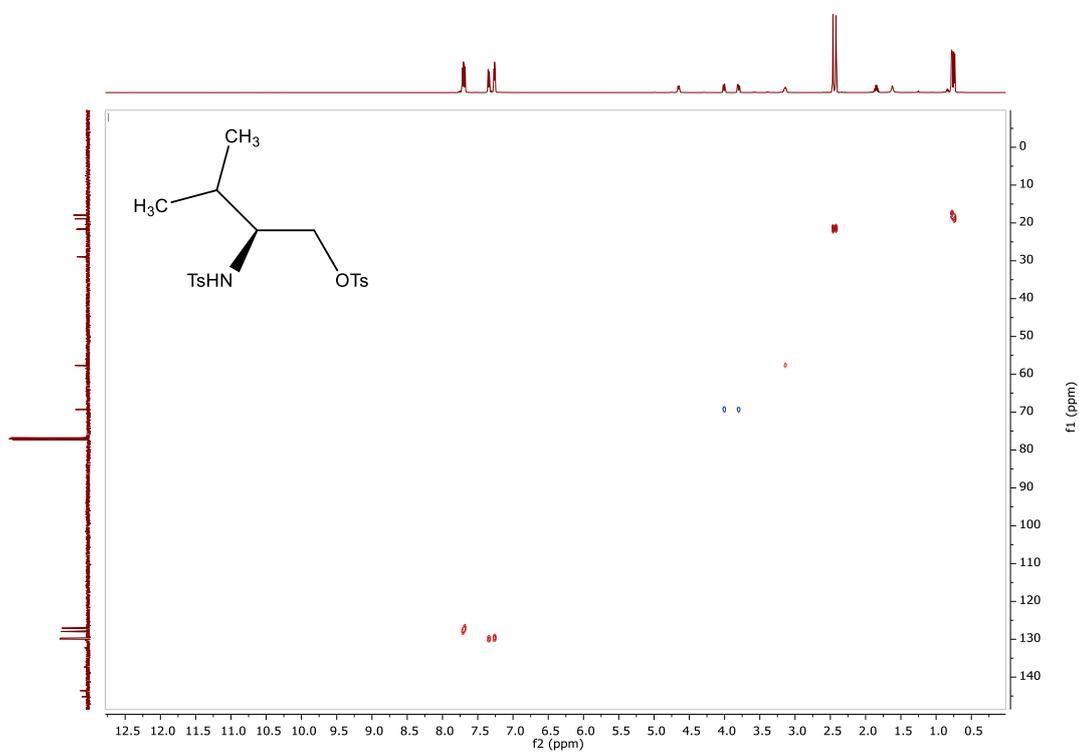
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.23-7.70 (*m*, 8H), 4.59 (*d*, 1H), 3.89 (*ddd*, 2H), 3.12 (*m*, 1H), 2.44 (*s*, 3H), 2.40 (*s*, 3H), 1.83 (*m*, 1H), 1.56 (*s*, 1H), 0.76 (*d*, 3H), 0.73 (*s*, 3H)

• ^{13}C NMR



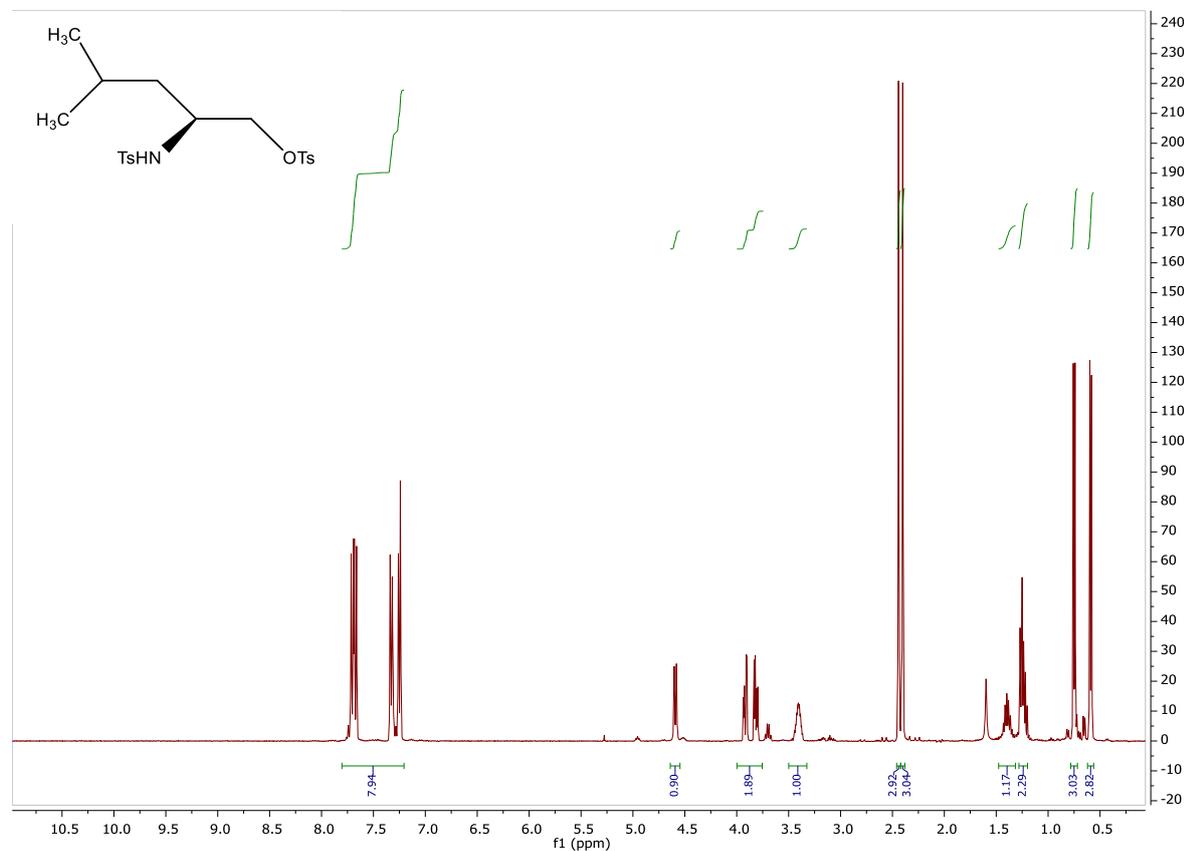
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.18, 143.57, 137.37, 132.23, 129.96, 127.97, 127.07, 69.30, 57.65, 28.93, 21.70, 21.55, 18.91, 17.93

• HSQC



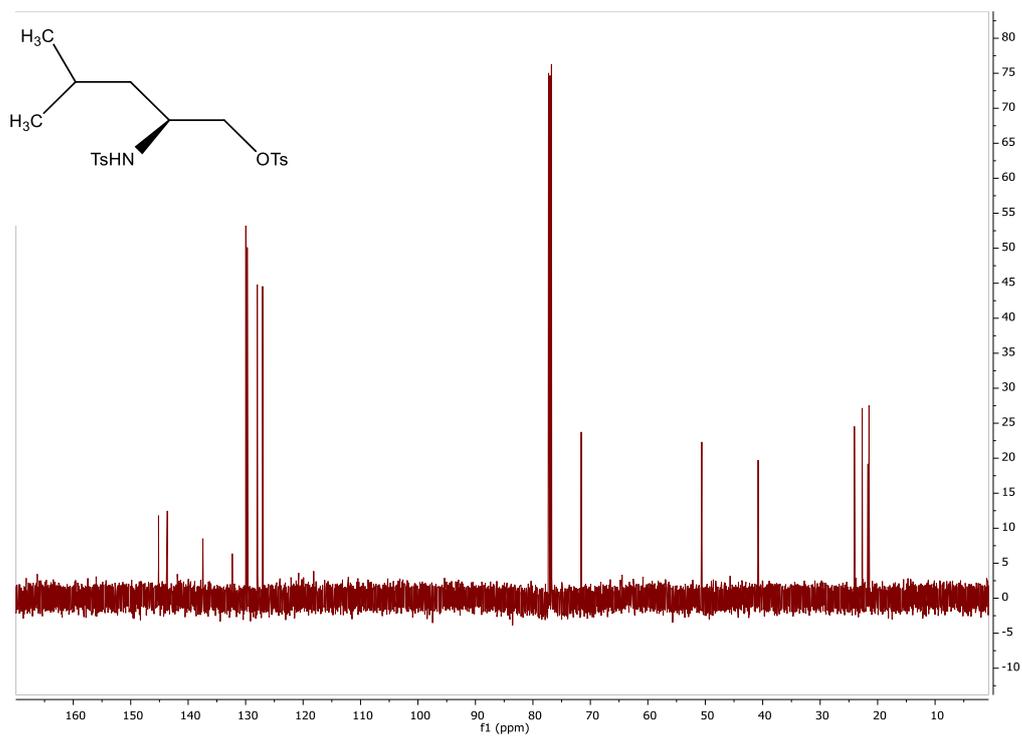
ESPECTRO 7: (S)-4-metil-2-((4-metilfenil)sulfonamide)pentil 4-metilbencenosulfonato

• ^1H NMR



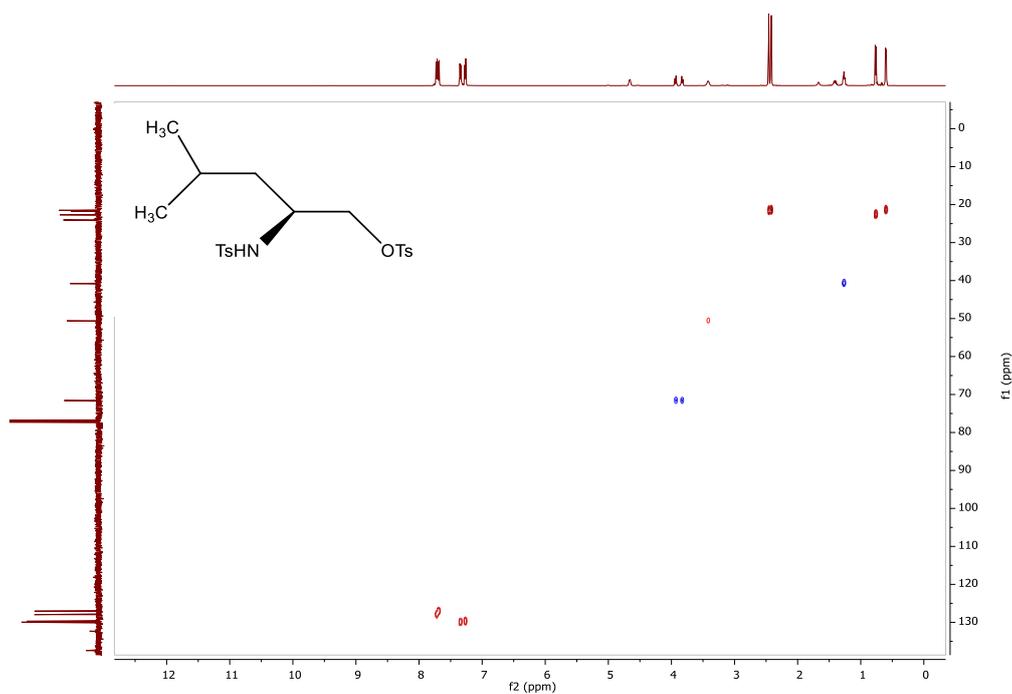
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.24-7.71 (*m*, 8H), 4.59 (*d*, 1H), 3.89 (*dd*, 2H), 3.40 (*m*, 1H), 2.44 (*s*, 3H), 2.40 (*s*, 3H), 1.59 (*s*, 1H), 1.40 (*m*, 1H), 1.25 (*s*, 2H), 0.75 (*d*, 3H), 0.59 (*d*, 3H)

• ¹³C NMR



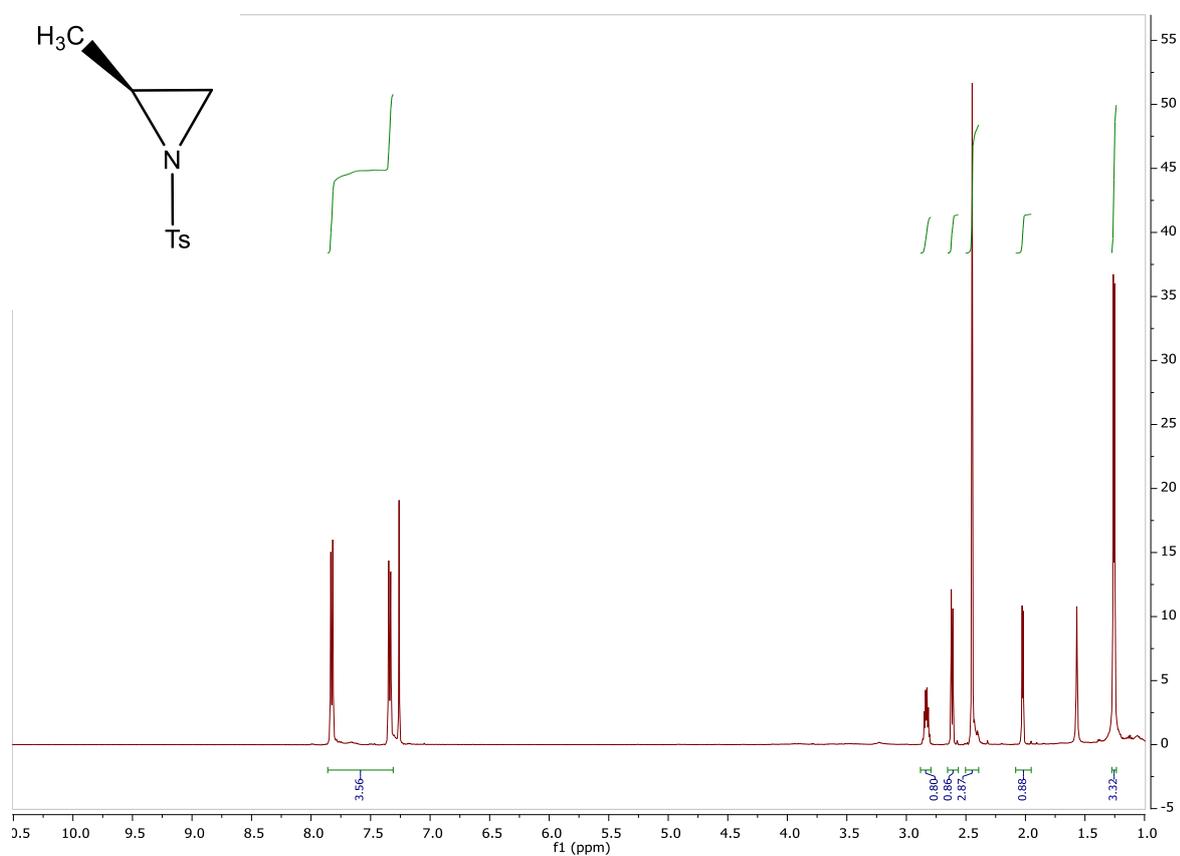
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 145.16, 143.62, 137.44, 132.32, 129.96, 129.71, 127.97, 127.05, 71.58, 50.61, 40.80, 24.04, 22.68, 21.68, 21.54, 21.50

• HSQC



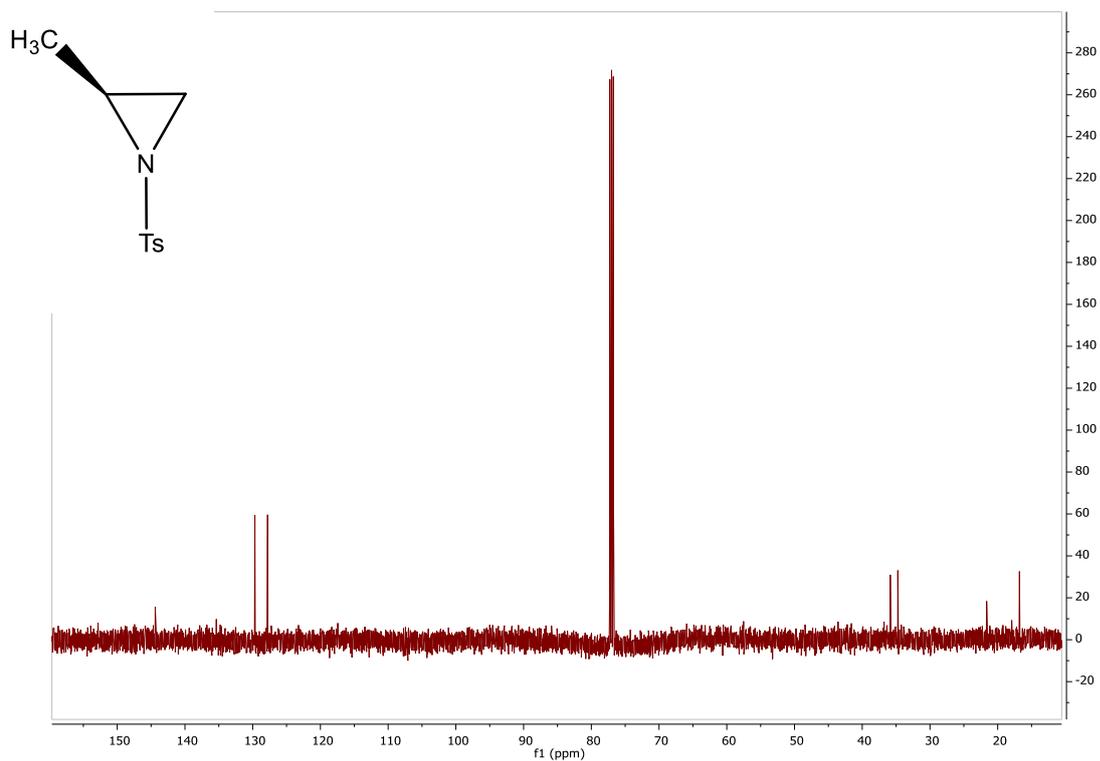
ESPECTRO 8: (S)-2-metil-1-tosilaziridina

• ^1H NMR



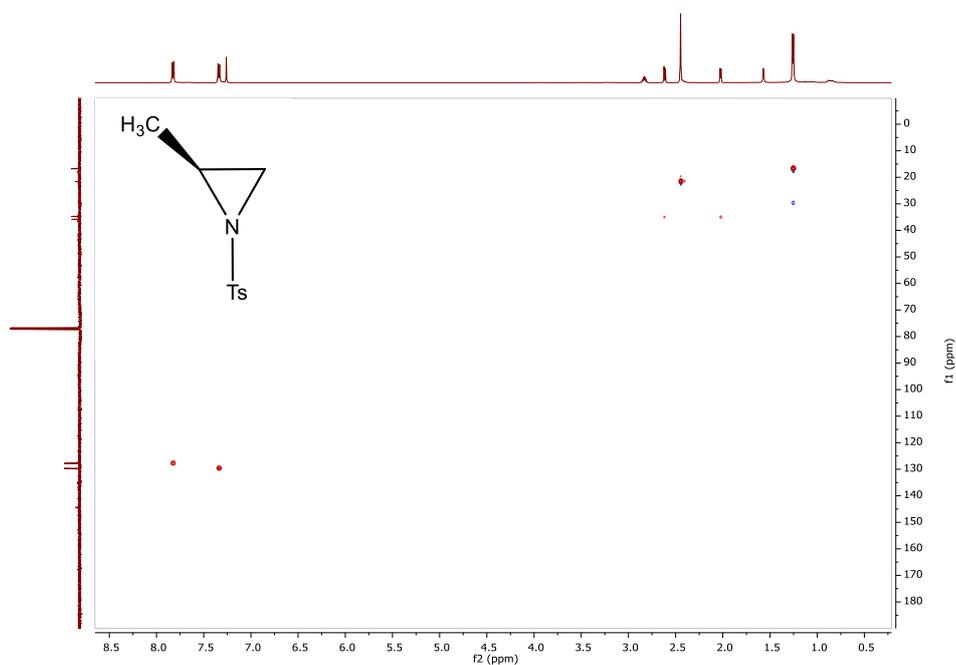
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.33-7.83 (*m*, 4H), 4.59 (*d*, 1H), 2.82 (*m*, 1H), 2.61 (*d*, 1H), 2.44 (*s*, 3H), 2.02 (*d*, 1H), 1.40 (*m*, 1H), 1.25 (*s*, 3H).

• ¹³C NMR



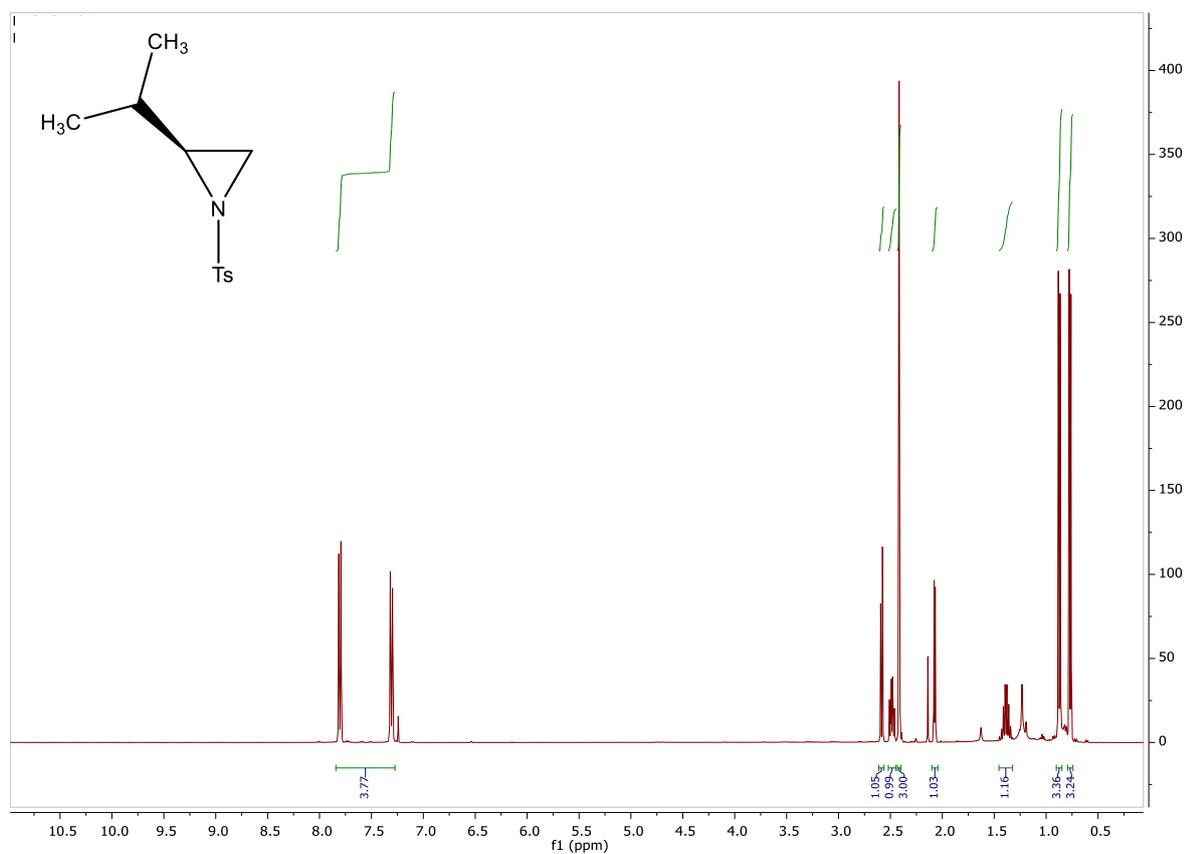
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 144.38, 135.36, 129.68, 127.80, 35.85, 34.74, 21.63, 16.78

• HSQC



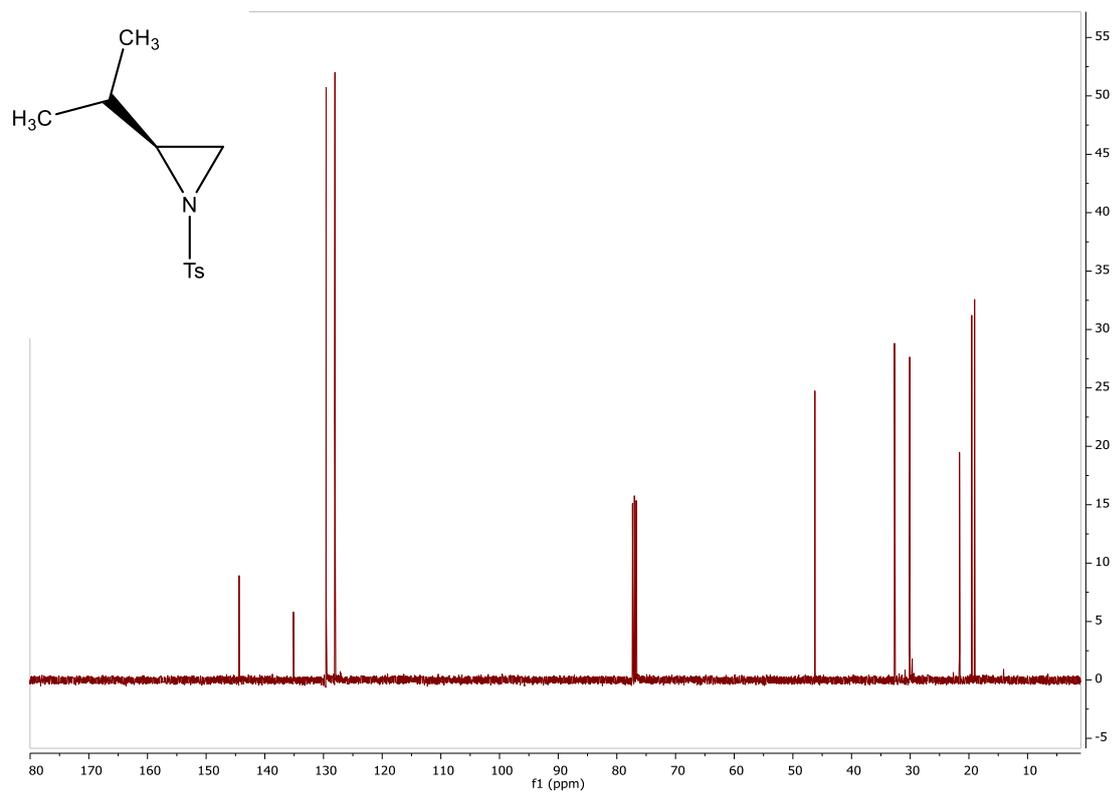
ESPECTRO 9: (S)-2-isopropil-1-tosilaziridina

• ^1H NMR



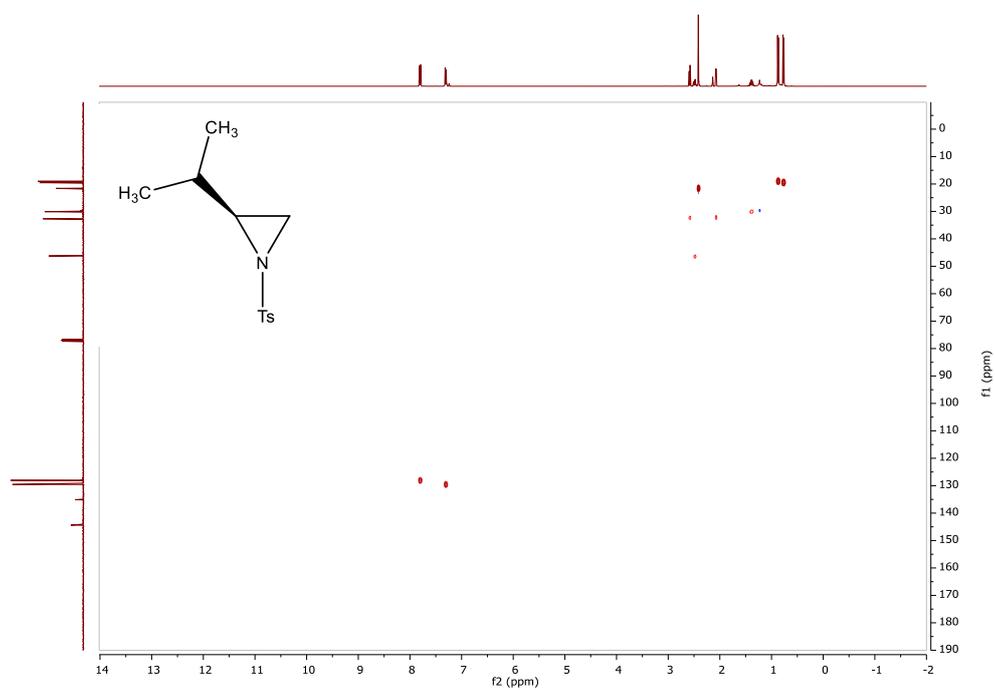
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.29-7.81 (*m*, 4H), 2.58 (*d*, 1H), 2.48 (*m*, 1H), 2.41 (*s*, 3H), 2.07 (*d*, 1H), 1.38 (*m*, 1H), 0.87 (*d*, 3H), 0.76 (*d*, 3H).

• ^{13}C NMR



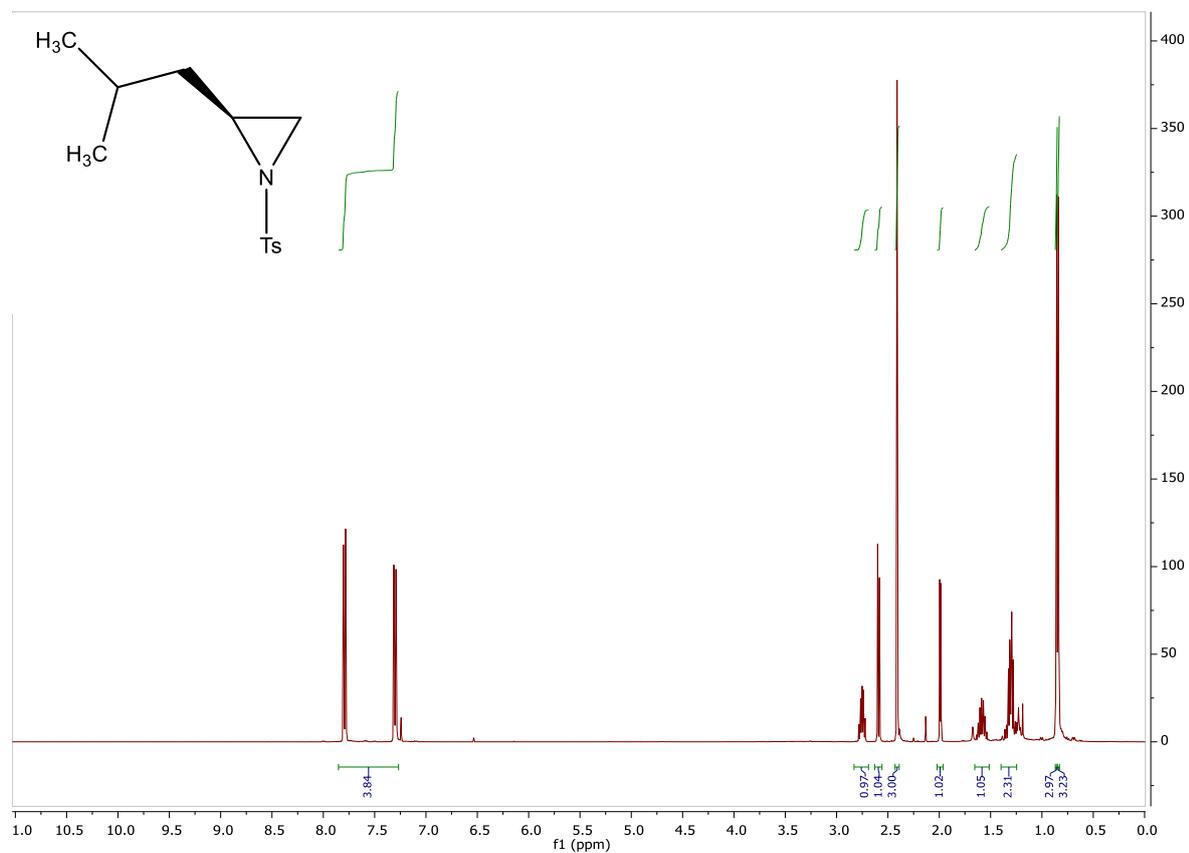
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 144.38, 135.12, 129.55, 128.05, 46.24, 32.68, 30.09, 21.60, 19.51, 19.02

• HSQC



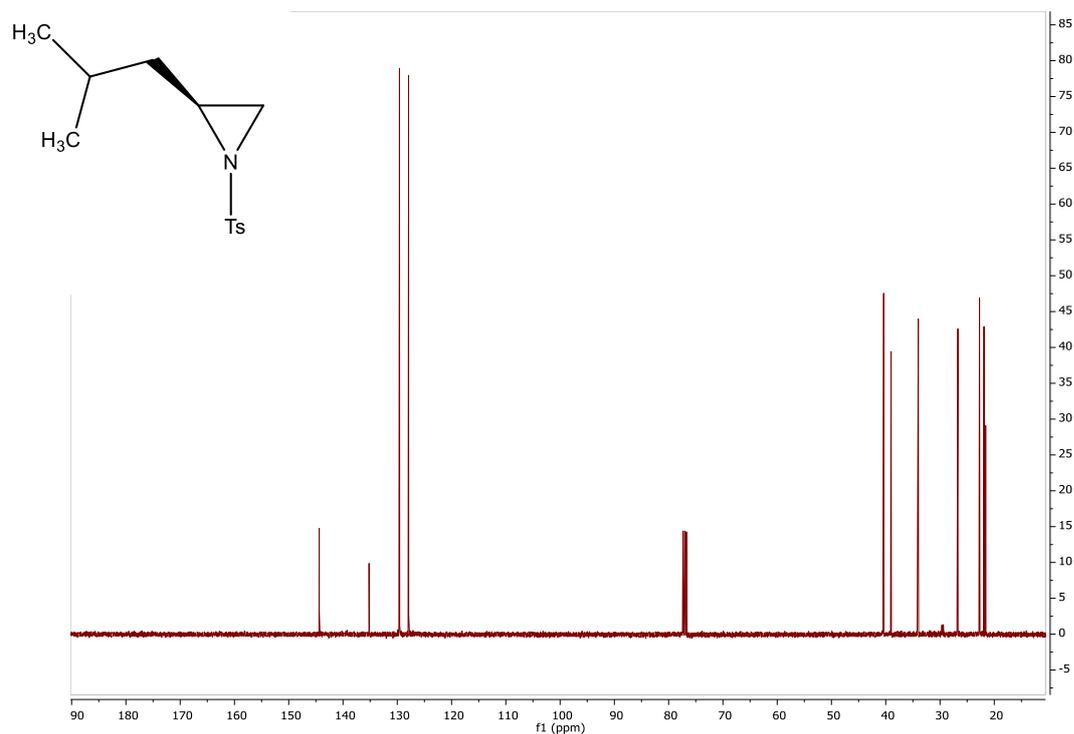
ESPECTRO 10: (S)-2-isobutil-1-tosilaziridina

• ^1H NMR



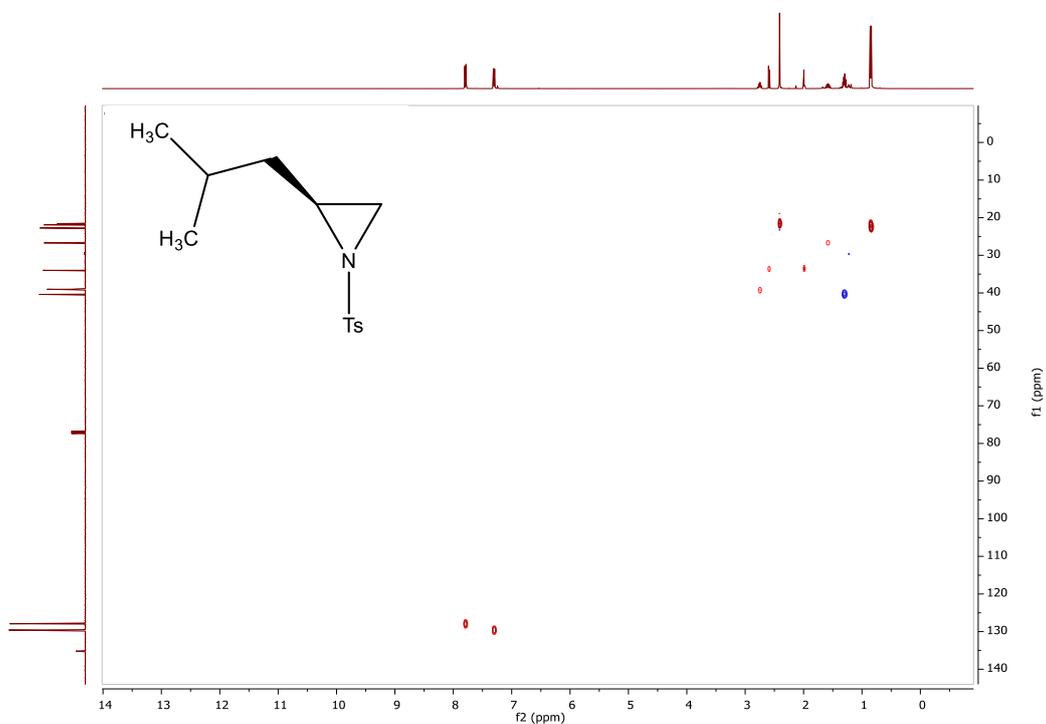
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.29-7.80 (*m*, 4H), 2.75 (*m*, 1H), 2.60 (*d*, 1H), 2.39 (*s*, 3H), 1.99 (*d*, 1H), 1.58 (*m*, 1H), 1.29 (*m*, 2H), 0.86 (*d*, 3H), 0.84 (*d*, 3H).

• ¹³C NMR



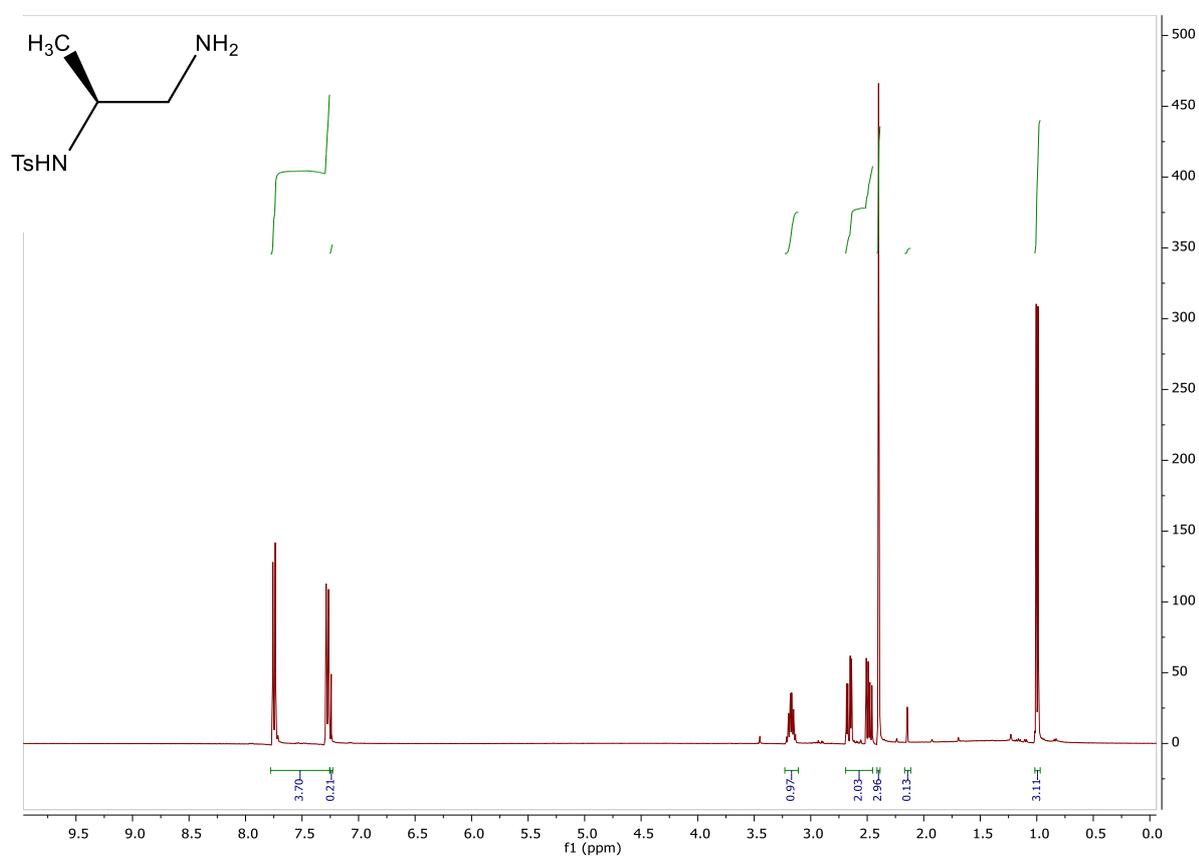
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 144.39, 135.19, 129.60, 127.91, 40.38, 39.02, 33.99, 26.70, 22.72, 21.89, 21.59

• HSQC



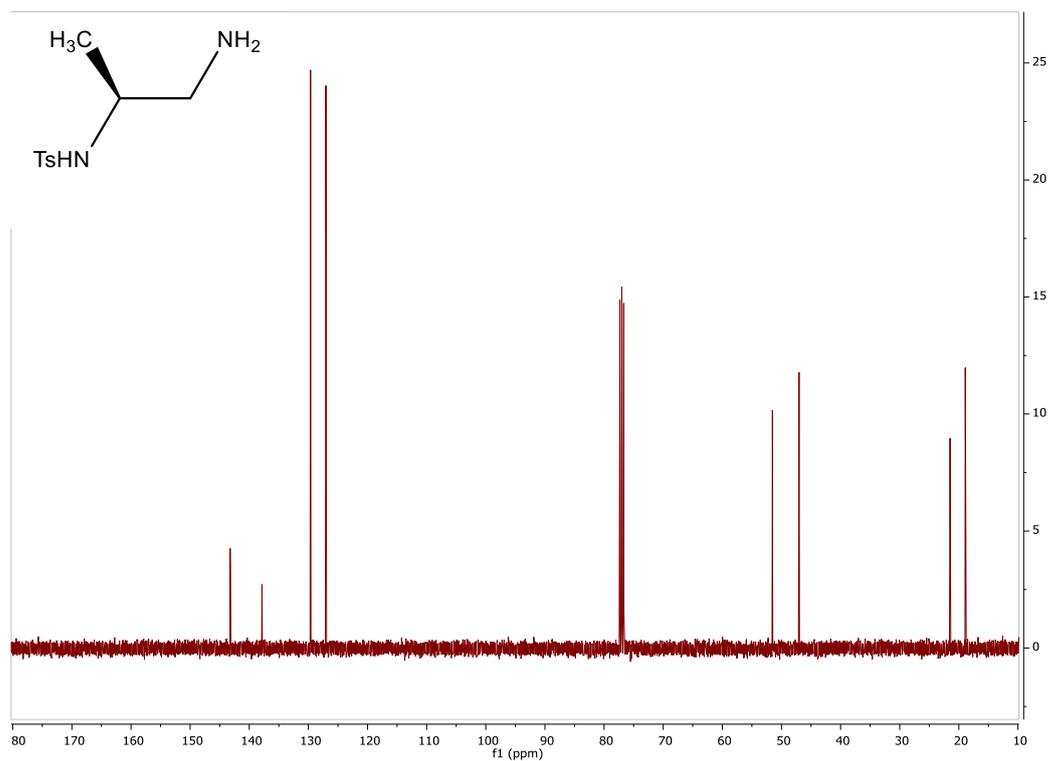
ESPECTRO 11: (S)-N-(1-aminopropan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida

• ^1H NMR



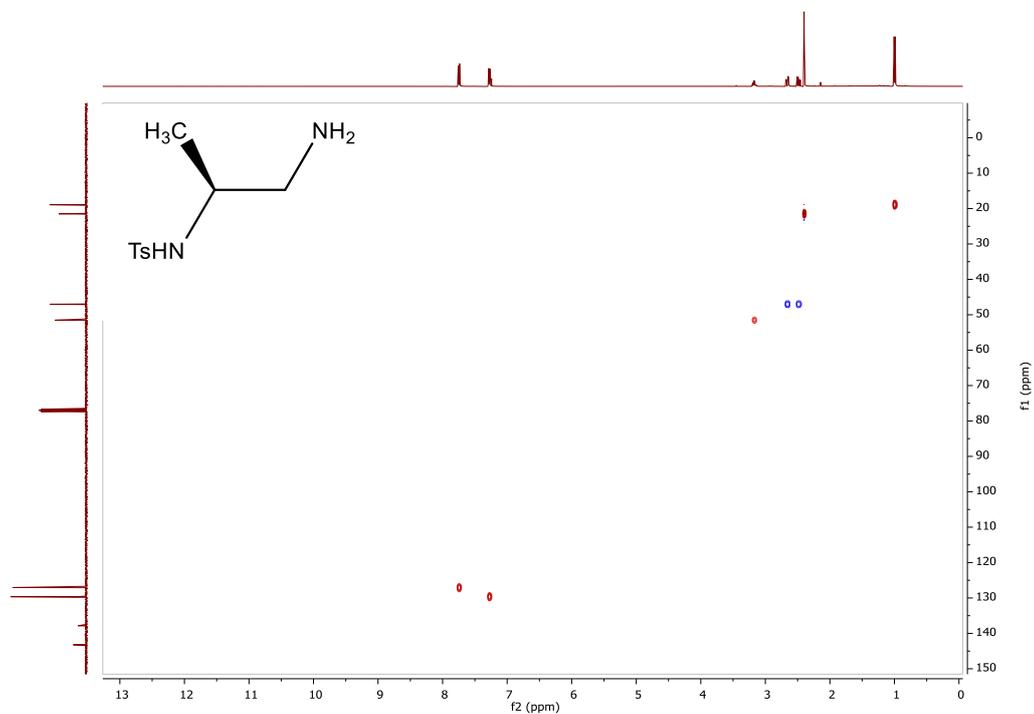
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.76-7.27 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.57(dd, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.15 (s, 1H), 0.99(d, 3H)

• ^{13}C NMR



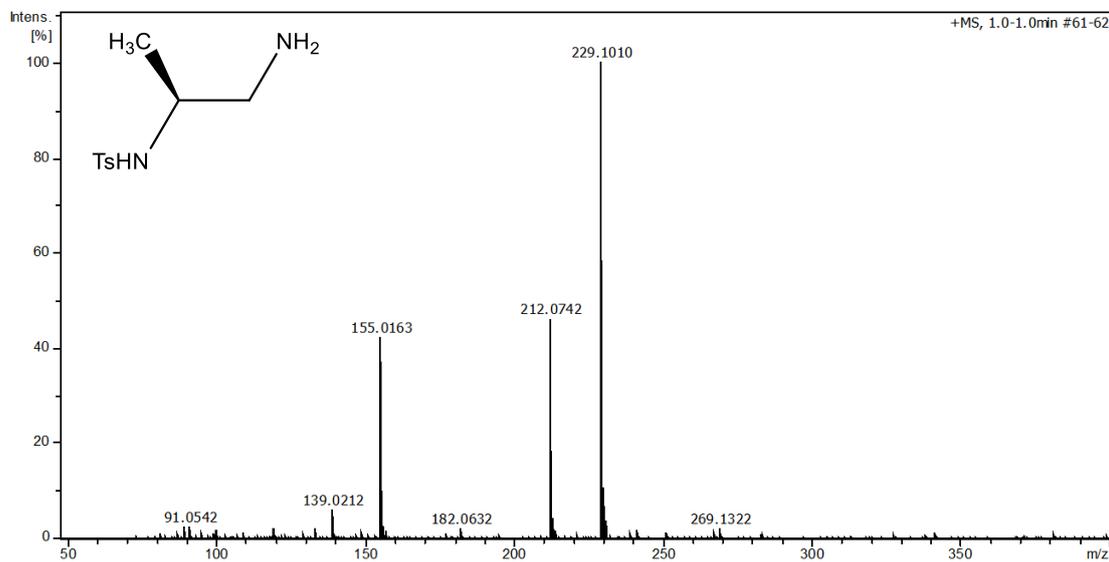
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 143.23, 137.85, 129.64, 127.05, 51.53, 47.02, 21.48, 18.91

• HSQC



• ESPECTRO DE MASAS

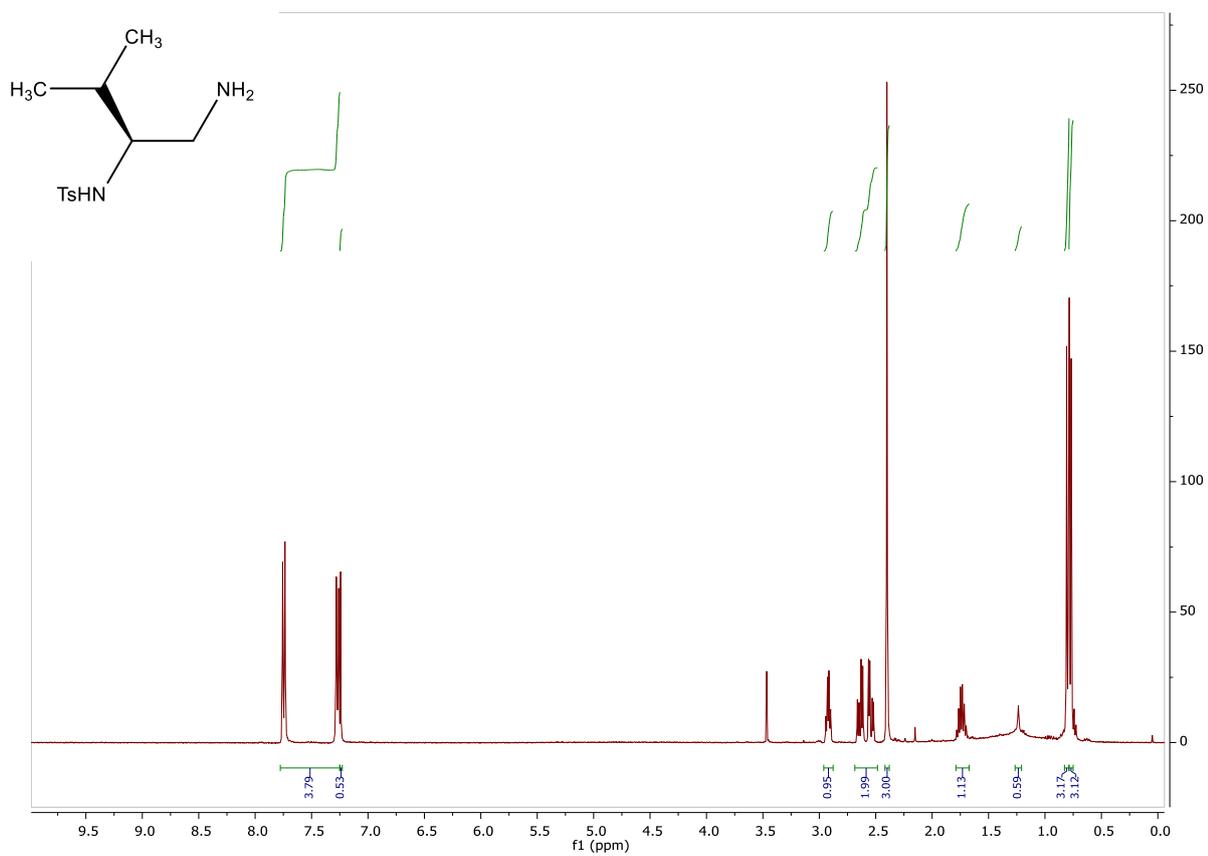
ESI-TOF, UPLC-MS
Modo Positivo



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
229,1010	229,1005	-2.3	12.0	C ₁₀ H ₁₇ N ₂ O ₂ S

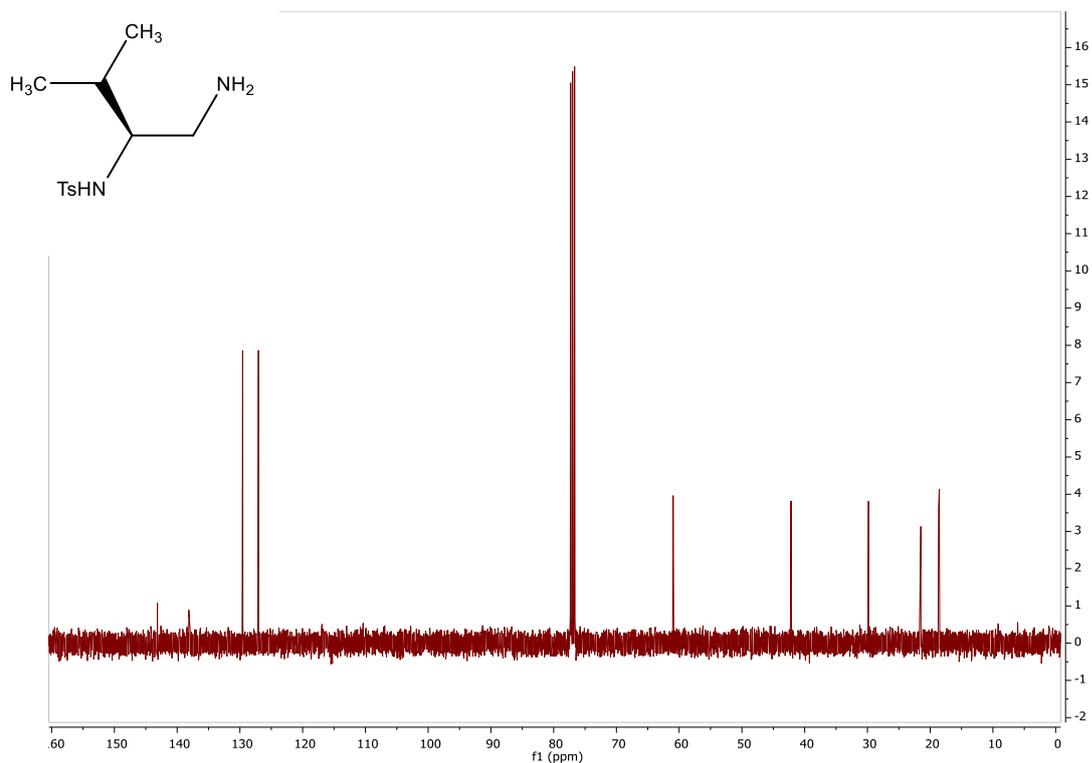
ESPECTRO 12: (S)-N-(1-amino-3-metilbutan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida

• ^1H NMR



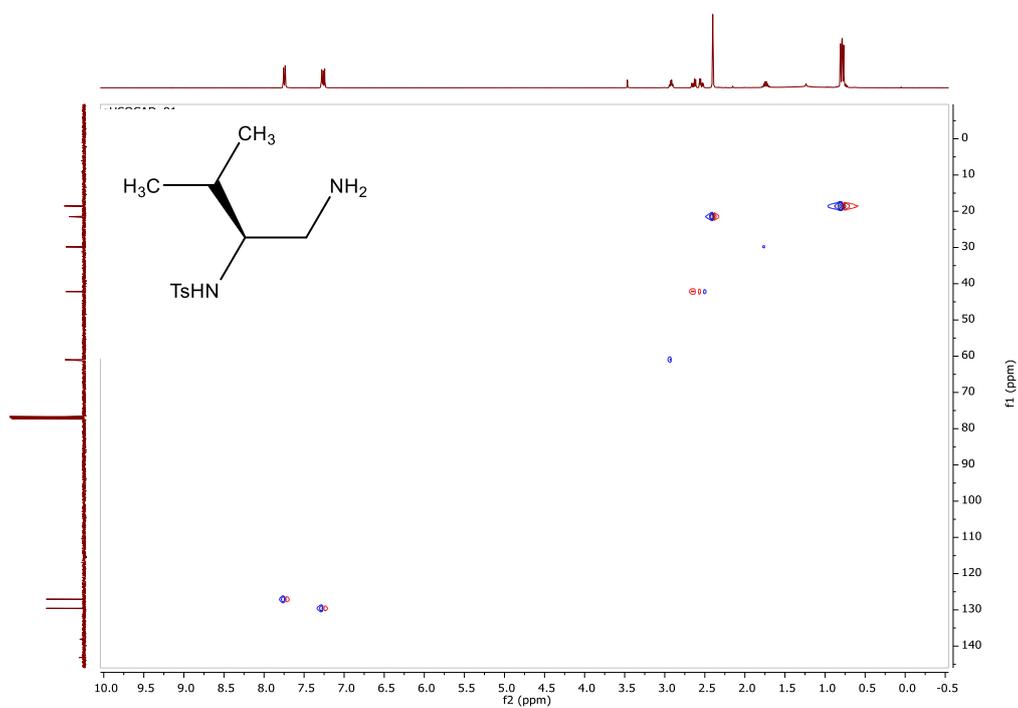
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.76-7.26 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.57 (dd, 2H), 2.40 (s, 1H), 1.74 (s, 1H), 0.80(d, 3H), 0.77(d, 3H)

• ¹³C NMR



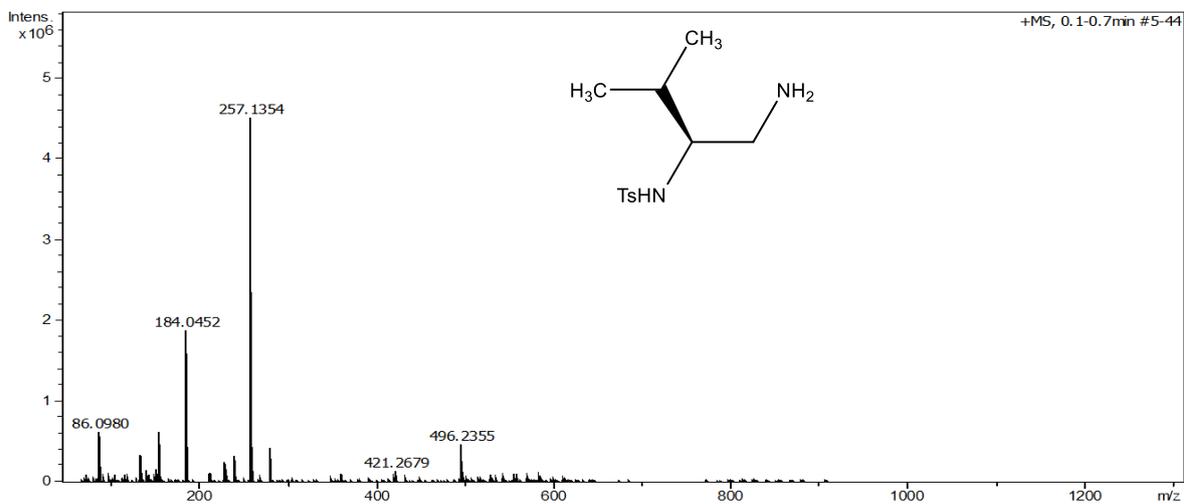
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 143.15, 138.15, 129.56, 127.05, 60.96, 42.17, 29.83, 21.48, 18.54

• HSQC



ESPECTRO DE MASAS

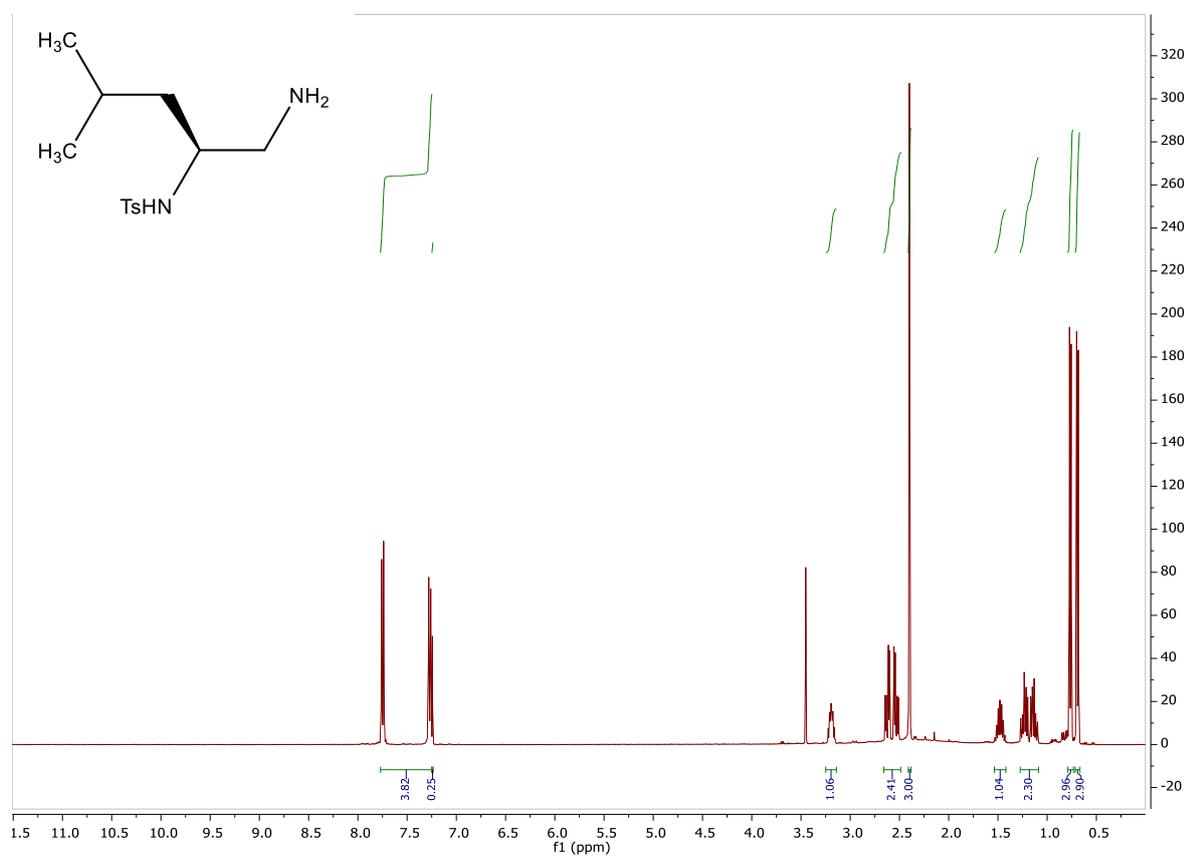
ESI-TOF
Modo Positivo



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
496,2355	496,2350	-0.9	11.3	C23H36N4O6S

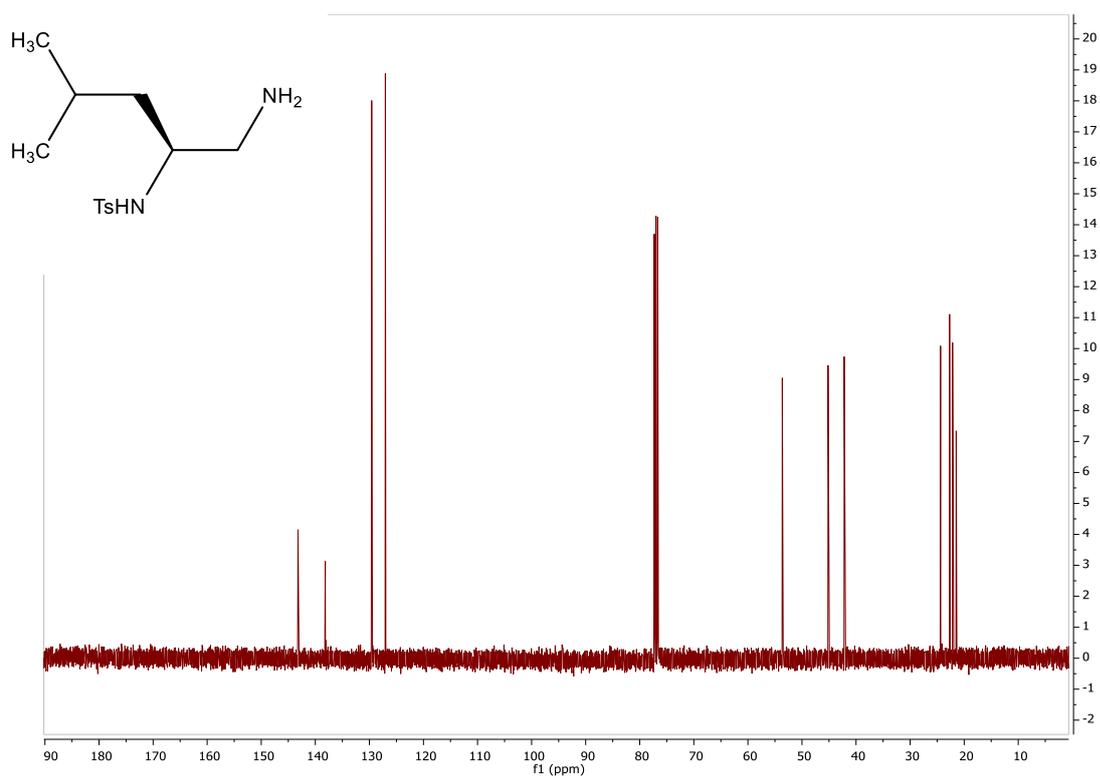
ESPECTRO 13: (S)-N-(1-amino-4-metilpentan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida

• ^1H NMR



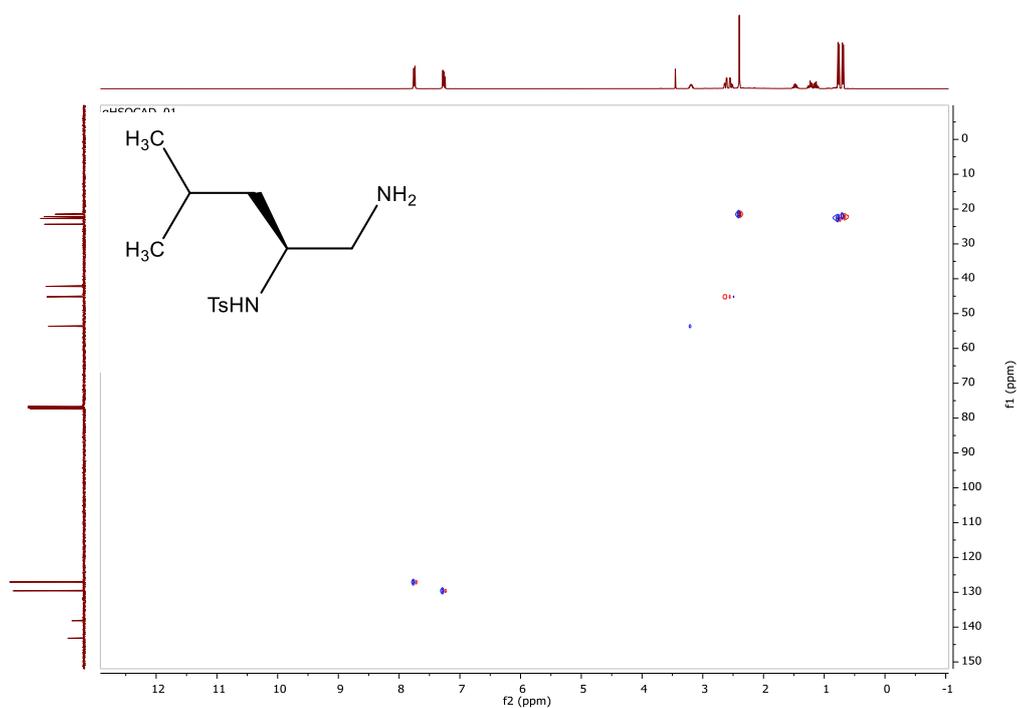
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.76-7.26 (*m*, 4H), 7.24 (*s*, 1H), 3.19 (*m*, 1H), 2.59 (*dd*, 2H), 2.40 (*s*, 1H), 1.47 (*m*, 1H), 1.18 (*m*, 2H), 0.76 (*d*, 3H), 0.69 (*d*, 3H)

• ¹³C NMR



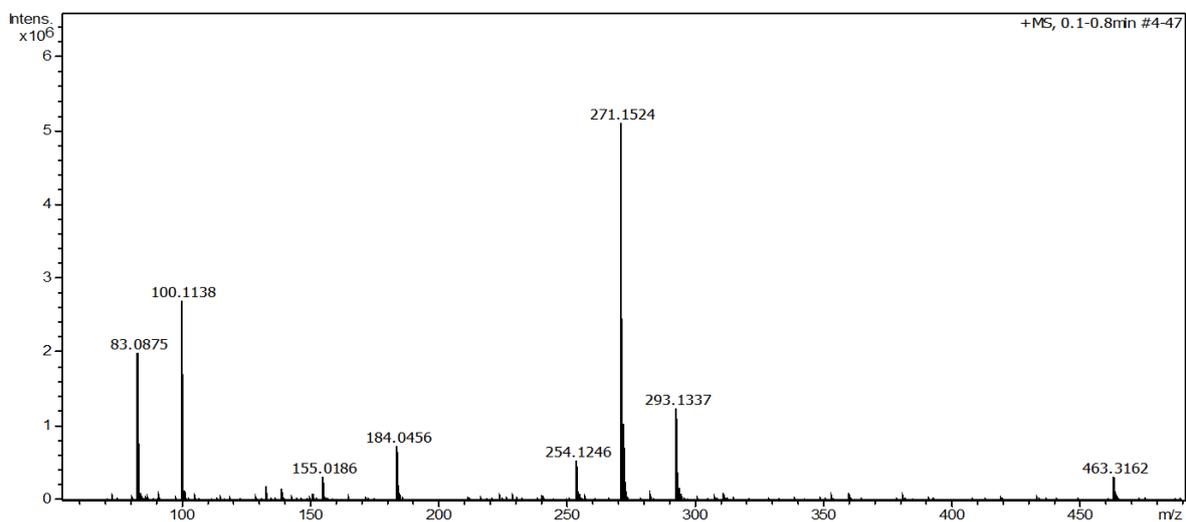
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 143.20, 138.15, 129.58, 127.05, 53.64, 45.18, 42.19, 24.38, 22.70, 22.15, 21.48

• HSQC



ESPECTRO DE MASAS

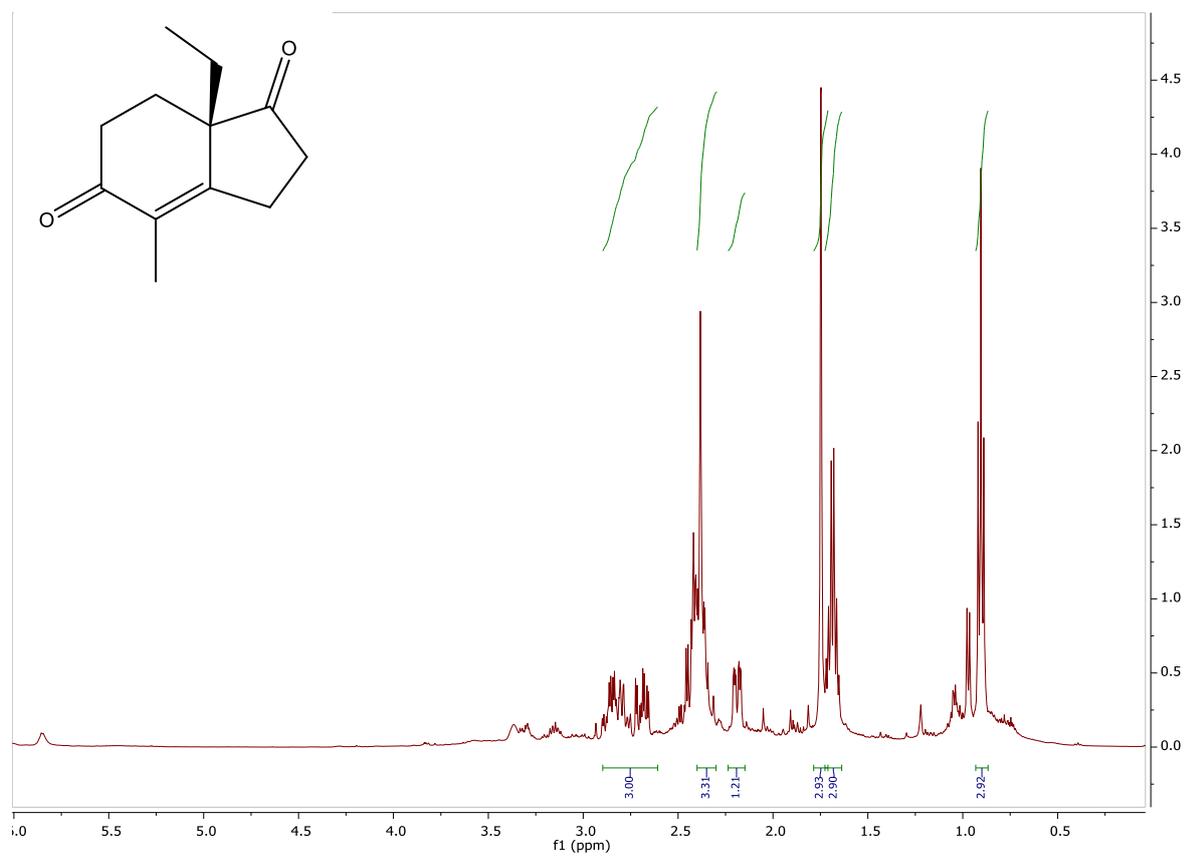
ESI-TOF Modo Positivo



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
293,1337	293,1330	-2.5	17.5	C8H13N12O
	293,1343	2.1	10.6	C11H21N2O7

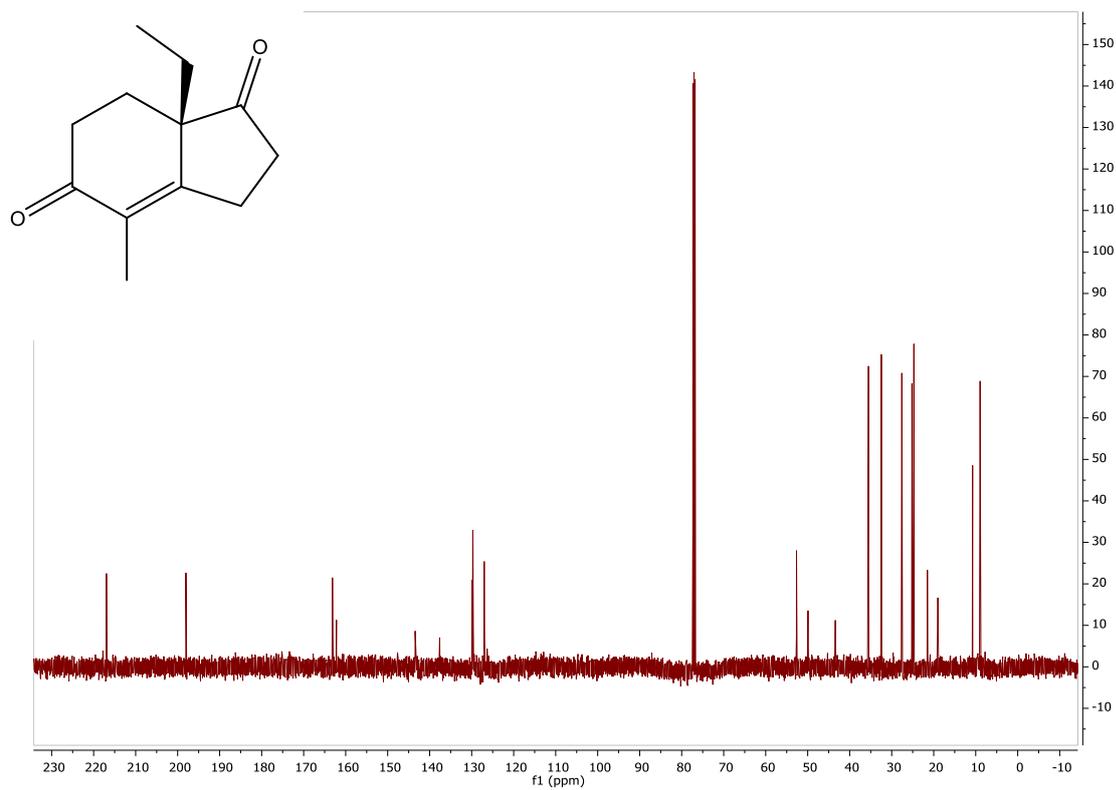
ESPECTRO 14: (S)-7a-etil-4-metil-2,3,7,7a-tetrahidro-1h-inden-1,5(6h)-diona

• ^1H NMR



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 2.60-2.90 (*m*, 3H), 2.30-2.48 (*m*, 3H), 2.15-2.20 (*d,d,d*, 1H), 1.79 (*s*, 3H), 1.65-1.70 (*m*, 3H), 0.9 (*t*, 3H).

• ¹³C NMR



¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 217.1, 197.82, 163.85, 130.00, 52.55, 35.85, 32.60, 27.80, 25.20, 24.55, 10.62, 8.99

• HSQC

