



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster Técnicas Avanzadas en Química

**“PREPARACIÓN DE COMPUESTOS 1,2-BIFUNCIONALIZADOS Y
ENSAYO DE SU ACCIÓN EN PROCESOS DE CICLACIÓN”**

Autor: Rubén Zazo Vay

Tutor/es: Purificación Cuadrado Curto

Para mi familia y amigos por su apoyo incondicional.

A Sara por su paciencia infinita y ayuda constante.

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 como etapa clave en preparación de esteroides no naturales. Se han ensayado nuevos organocatalizadores derivados de α -aminoácidos que se comporten como reactivos bifuncionales, capaces de inducir asimetría en procesos de ciclación. El desarrollo se aplicará a la síntesis de los anillos C y D de los esteroides, controlando la configuración del centro quiral en la fusión de ciclos. Todo el proceso implica el desarrollo de una vía sintética para disponer de los compuestos 1,2-bifuncionales con diversos sustituyentes en la posición 2 para estudiar sus efectos en una misma reacción de ciclación enantioselectiva.

This work is part of a line of research that is being developed in our work group, focused on designing enantioselective cyclization processes as a key step in the preparation of non-natural steroids. New tests have been accomplished about α -amino acids derived organocatalysts that behave as bifunctional reagents able of inducing asymmetry in cyclization processes. The development will be applied to the synthesis of the C and D rings of steroids, controlling the configuration of the chiral center in the fusion of cycles. The whole process involves the development of a synthetic route to dispose of 1,2-bifunctional compounds with several substituents in position 2 to study their effects in the same enantioselective cyclization reaction.

Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo
AcOMe	Acetato de metilo
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
Boc	Tert-Butoxicarbonilo
^t BuOH	Tert-butanol
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DCM	Diclorometano
DMF	N,N-Dimetilformamida
THF	Tetrahidrofurano
HAcO	Ácido acético
Hept	Heptano
MeOH	Metanol
NMR	Resonancia magnética nuclear
Nu ⁻	Nucleófilo
PMB	p-Metoxibencil éter
Ph	Fenilo
Py	Piridina
pTsOH	Ácido p-Toluensulfónico
TEA	Trietilamina

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	5
3. OBJETIVOS.....	15
4. PLAN DE TRABAJO.....	17
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	19
5.1. Síntesis de 2-etil-2-(3-oxopentil)-1,3-ciclopentadienona.....	20
5.2. Síntesis de α -Aminoalcoholes.....	20
5.3. Síntesis de diaminas monotosiladas.....	21
5.4. Síntesis del O-tosil derivado del alaninol.....	26
5.5. Ciclación vía enamina de la tricetona.....	29
6. CONCLUSIONES.....	35
7. TÉCNICAS EXPERIMENTALES.....	37
7.1.- Técnicas generales.....	37
7.2.- Síntesis de 2-etil-2-(3-oxopentil)-1,3-ciclopentadiona.....	38
7.3.-Síntesis de compuestos bifuncionalizados.....	39
7.4.-Tosilación del grupo alcohol.....	41
7.5.-Ciclación.....	41
8. BIBLIOGRAFÍA.....	43
9. ANEXOS.....	45

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, es decir, 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 frecuentemente una actividad biológica diferente.

Existen diversas técnicas para obtener uno de los estereoisómeros después de una reacción química, como la recristalización diferencial o la separación mediante técnicas analíticas como cromatografía HPLC con una fase estacionaria quiral. Sin embargo, estas técnicas a menudo son laboriosas y aumentan los costes de los productos comerciales obtenidos por estos métodos. La solución óptima para este tipo de problemas es diseñar un proceso en el cual solo se obtenga uno de los enantiómeros en la reacción química, es decir, que sea un proceso enantioselectivo. Conseguir un proceso de estas características es bastante difícil y como ayuda para lograrlo, se introduce el concepto de auxiliar quiral.

El auxiliar quiral permite la inducción de asimetría en una síntesis mediante la adición de dicho auxiliar a un sustrato proquiral para controlar la enantioselectividad de la reacción química. Una vez inducida la reacción, este compuesto debe ser capaz de extraerlo del seno de la reacción con la posibilidad de reutilizarlo. La opción más ventajosa posible es que dicho auxiliar quiral actúe a su vez como catalizador del proceso de reacción, induciendo así una estereoquímica definida y mayor cinética química.

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.

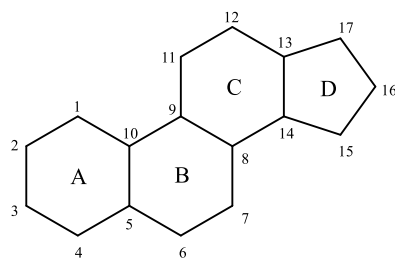


Figura 1

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 esteroidea *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**).

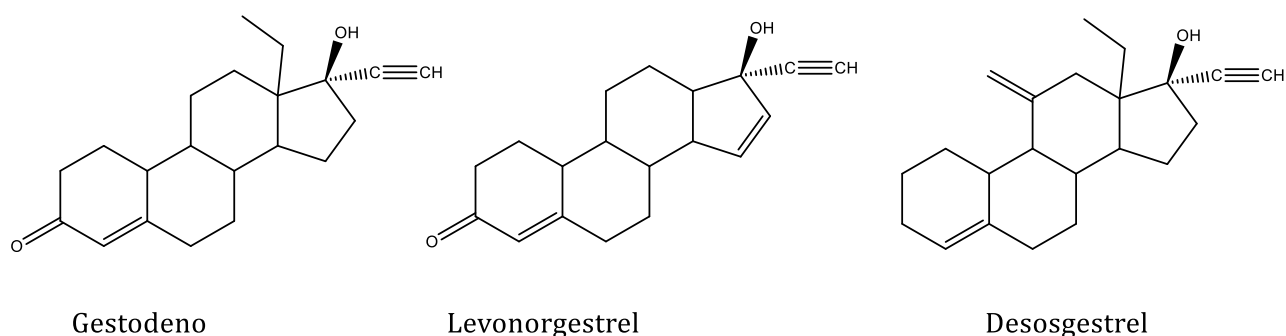


Figura 2

Por otro lado, y en el ámbito de la síntesis de este tipo de sistemas esteroideos, uno de los hándicaps más importantes es la enantioselectividad en los procesos sintéticos

empleados, habida 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 por 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-13 en la construcción de los anillos C y D del futuro esteroide. Teniendo en cuenta que las aminas han demostrado con anterioridad ser catalizadores eficaces en síntesis asimétrica, el presente trabajo se ha centrado en la síntesis de ligandos 1,2-funionalizados, con un grupo amino sobre el carbono quiral, y sustituyentes diversos en la posición contigua. De un modo general queda representado en la **figura 3**:

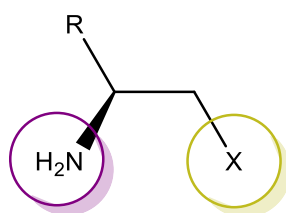


Figura 3

La ventaja que se pretende lograr con estos catalizadores es doble. Por un lado, el grupo amino ha demostrado ser determinante como catalizador cinético de la reacción de ciclación que transcurre vía enamina. Por otro lado, se busca que el grupo funcional X, aporte interacciones intramoleculares adicionales, como enlaces de hidrógeno, durante el proceso de ciclación.

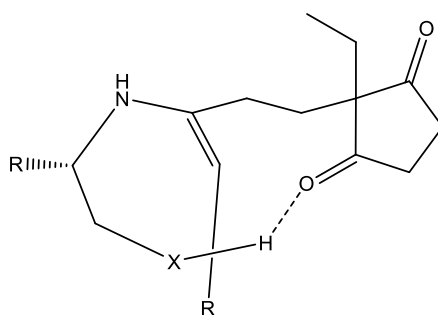


Figura 4

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.- PREPARACIÓN DE TRICETONAS PROQUIRALES:

La síntesis de tricetonas proquirales, como la precursora del sistema bicíclico C/D, está descrita 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-cicopentadionas con excelentes rendimientos químicos (figura 5).

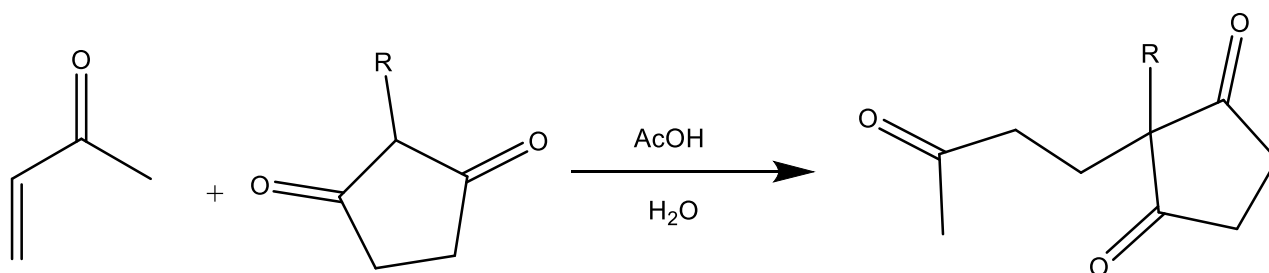


Figura 5

Otra vía posible para la preparación de tricetonas es el tratamiento de la vinilcetona y el compuesto dicarbonílico con trietilamina en THF (figura 6).

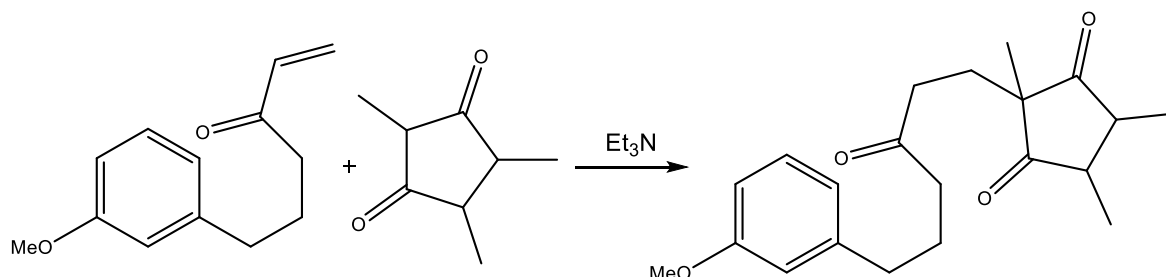


Figura 6

Esta síntesis tiene como objetivo la introducción de todos los átomos de carbono que estarían presentes en el futuro esteroide, obteniendo el esqueleto hidrocarbonado.

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 7**), 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:

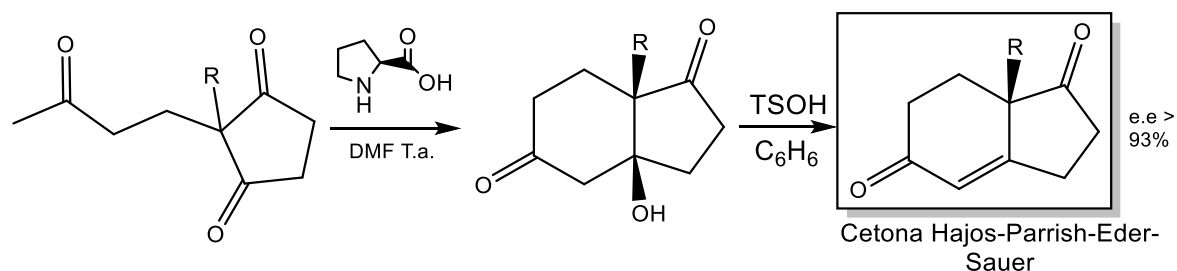


Figura 7

Posteriormente, se propuso la estructura del complejo activado para estas reacciones. Dicha propuesta consistía en la formación de la enamina previa al proceso de ciclación. Puede observarse en la **figura 8**, como el enlace de hidrógeno intramolecular ancla la conformación durante el transcurso de la reacción.

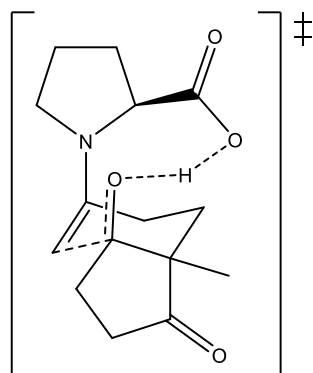


Figura 8

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 9**).

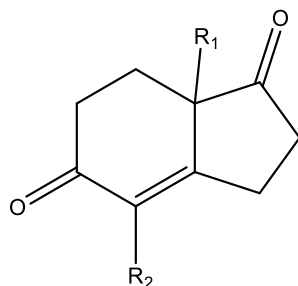


Figura 9

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 10**), los α -aminoácidos primarios poseen algunas ventajas en la activación de los intermedios de tipo enamina.

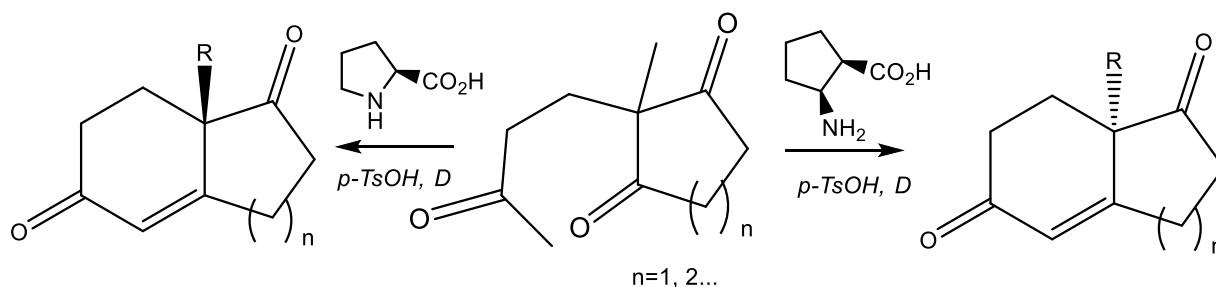


Figura 10

Como se muestra en la **figura 11**, 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.

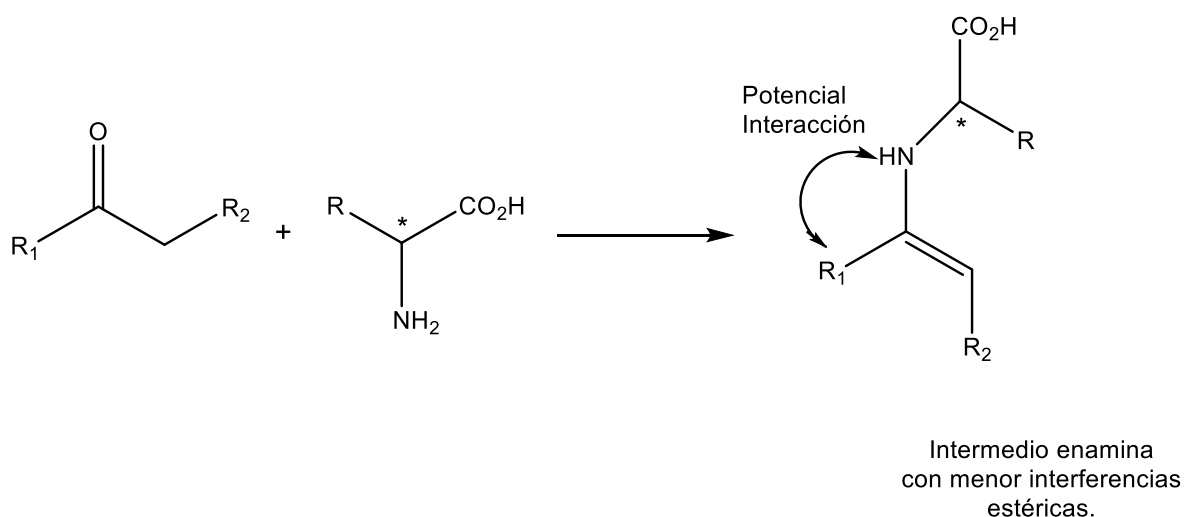


Figura 11

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 12**):

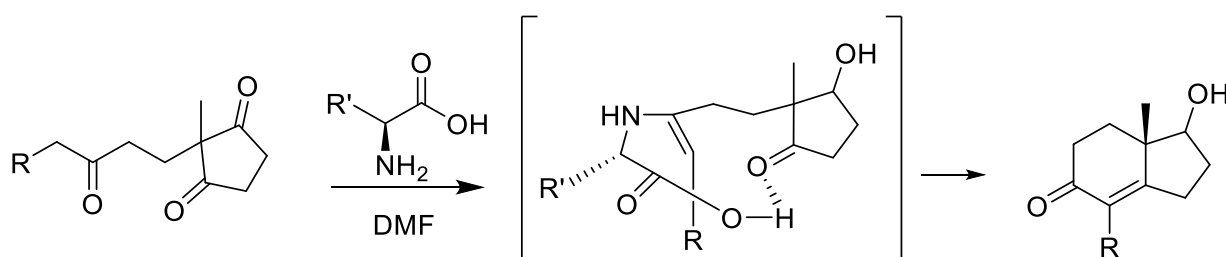


Figura 12

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

2. a.- SÍNTESIS DE DIAMINAS.

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

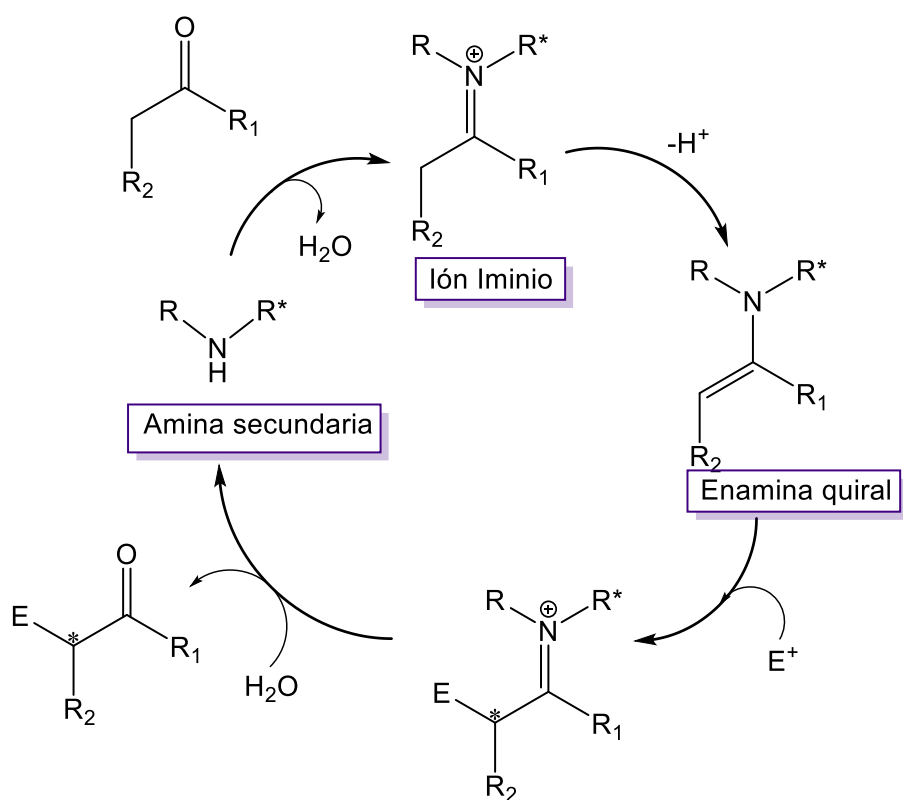


Figura 13

Si la amina empleada porta otro grupo funcional capaz de interactuar con el sustrato, el efecto activante puede verse incrementado.

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 15**), compuesto heterocíclico de tres eslabones con una reactividad muy alta, que se puede abrir tanto con electrófilos, como con nucleófilos:

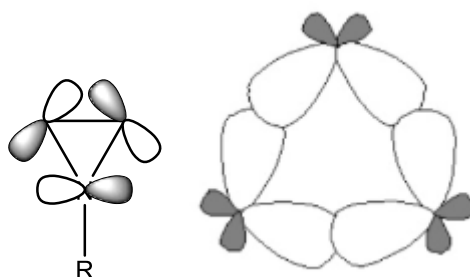


Figura 14

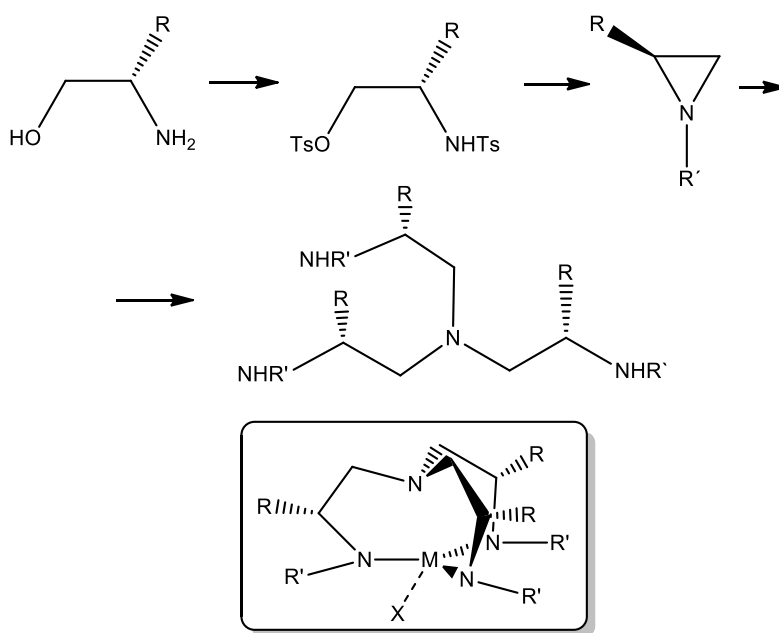


Figura 15

La alta reactividad de las aziridinas permite su empleo para la formación de diferentes compuestos en las condiciones adecuadas¹² (figura 16).

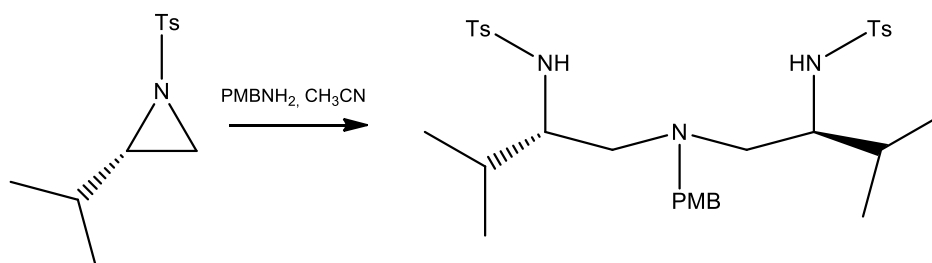


Figura 16

Así, estos heterociclos tensionados experimentan procesos de apertura S_N2 frente a todo tipo de nucleófilos¹³ (figura 17).

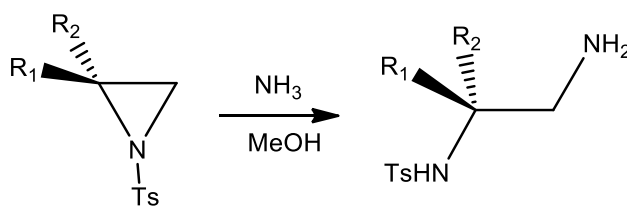


Figura 17

La naturaleza del disolvente resulta ser clave para la reactividad de la aziridina, proporcionando diferentes resultados (**figura 18**) para distintos disolventes¹⁴.

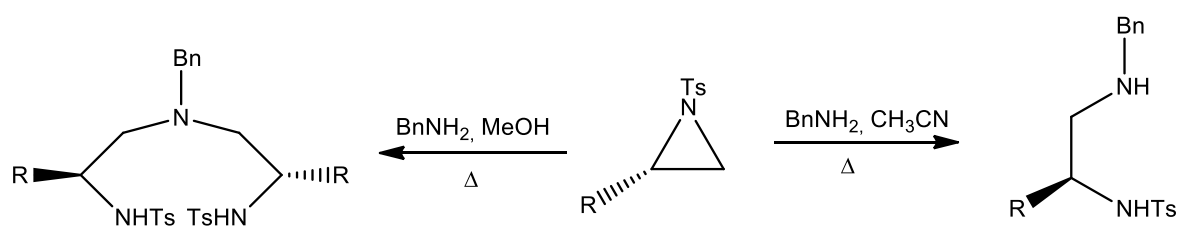


Figura 18

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 19**).

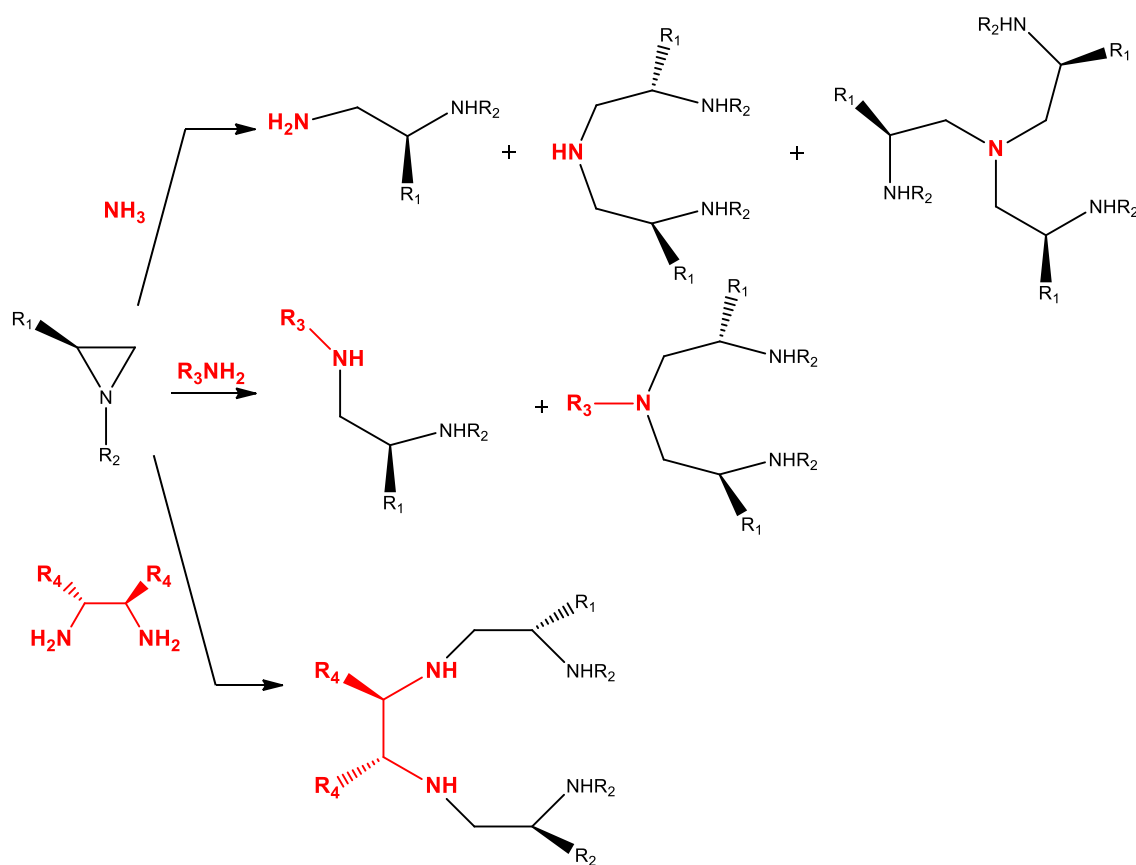


Figura 19

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 queremos sintetizar (**figura 20**).

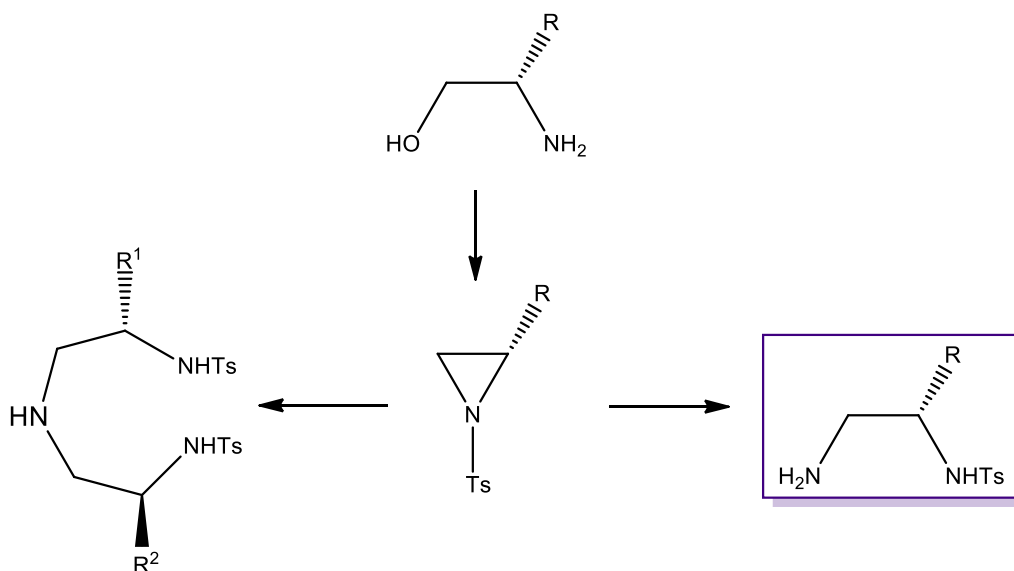


Figura 20

En un estudio previo realizado por mi grupo de investigación, se puso a punto un método de síntesis completo partiendo de aminoácidos enantioméricamente puros. El objetivo que se buscaba era obtener compuestos capaces no solo de favorecer la evolución de la reacción, sino también inducir enantioselectividad en aquellos procesos que lo permitan. El trabajo se llevó a cabo partiendo de reactivos quirales de fácil acceso.

Las diaminas quirales preparadas se ensayaron en procesos de ciclación de tricetonas proquirales, sintones frecuentemente empleados en la síntesis de los anillos C y D de los esteroides. Como cabría esperar, la ciclación intramolecular vía enamina transcurrió satisfactoriamente, pero no se consiguieron excesos enantioméricos adecuados del isómero deseado en la posición C-13 del futuro esteroide (**figura 21**).

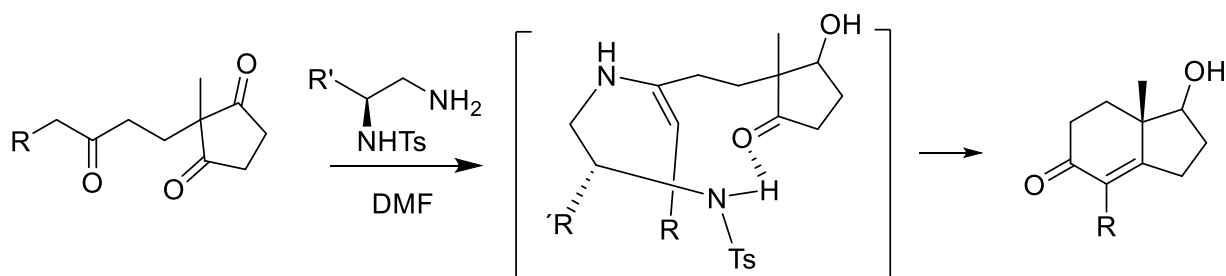


Figura 21

La ruta sintética desarrollada¹⁷ fue la siguiente (figura 22):

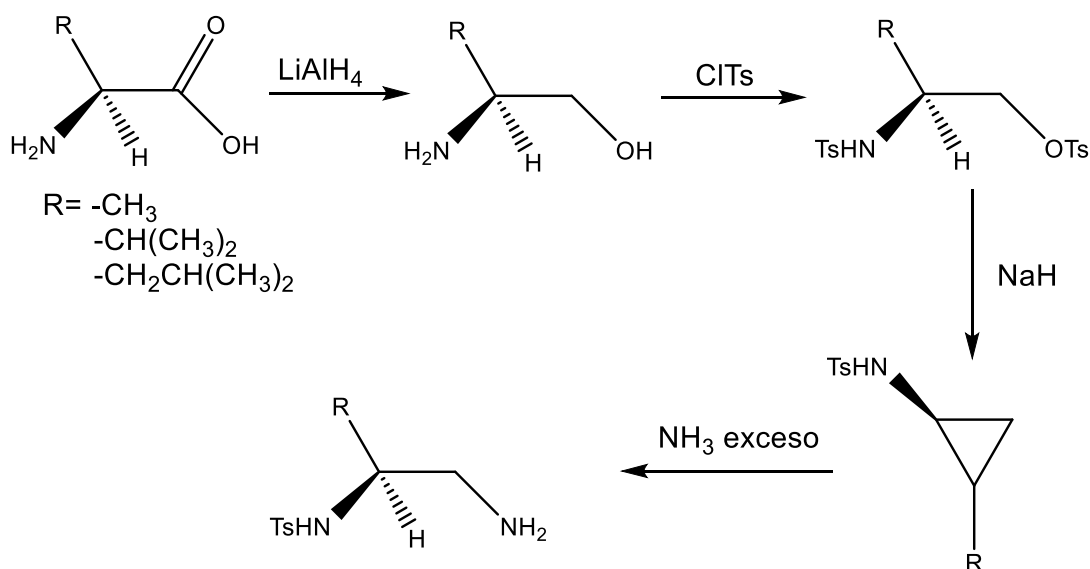


Figura 22

El desarrollo de este método nos permitió obtener de manera satisfactoria y aislada las diaminas que se probaron como catalizadores e inductores de la asimetría del proceso. Aunque los resultados no fueron destacables, sí que se pudo extraer alguna conclusión válida del experimento. Durante el diseño del proceso, se consideró variar el tamaño del resto R con el objetivo de determinar si el impedimento estérico participa en el proceso de inducción de la asimetría. Para ello, se dispuso de aminoácidos cuyo resto R estuviera compuesto por cadenas alquílicas de diferentes tamaños para así suponer un aumento de volumen sin generar otro tipo de interacciones intramoleculares que pudiera inducir un grupo funcionalizado.

Se pudo comprobar como al aumentar el impedimento estérico generado por el resto R aumentaba la asimetría del proceso de ciclación, hecho que abrió la puerta a nuevos experimentos. Comprobado que el ciclo de catálisis vía enamina funciona con un compuesto

bifuncionalizado, es de interés desarrollar una variedad de inductores simétricos con diversa funcionalidad para establecer los parámetros más significativos que tienen lugar durante la ciclación de los anillos C y D del precursor del compuesto esteroide de origen no natural.

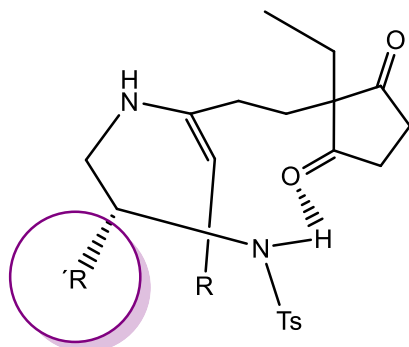
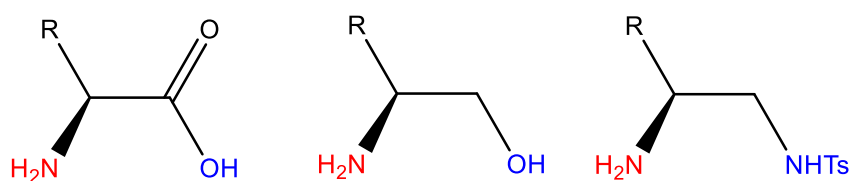


Figura 23

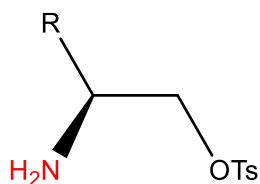
3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es estudiar la inducción asimétrica que ejercen diferentes reactivos bifuncionales quirales que tengan en común un grupo NH_2 próximo a un centro quiral, en procesos de ciclación estereoselectiva de tricetonas vía enamina. Dicho proceso constituye una etapa clave en la síntesis de los anillos C y D de los esteroides.

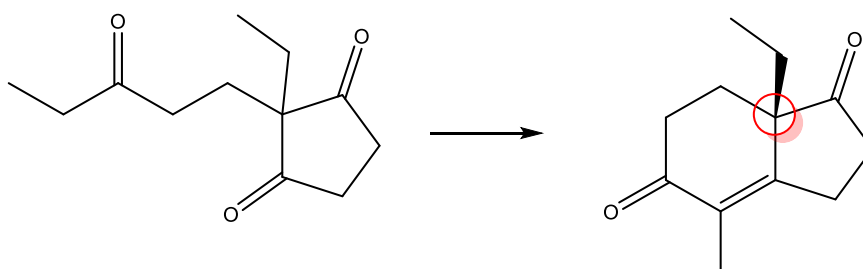
1.- Sintetizar compuestos bifuncionales que puedan actuar catalíticamente vía enamina, puedan interactuar con un enlace de hidrogeno intramolecular y se puedan emplear en la ciclación intramolecular para la formación del precursor del esteroide.



2.- Sintetizar compuestos bifuncionales que puedan actuar catalíticamente vía enamina y no pueden crear enlaces de hidrógeno intramoleculares.



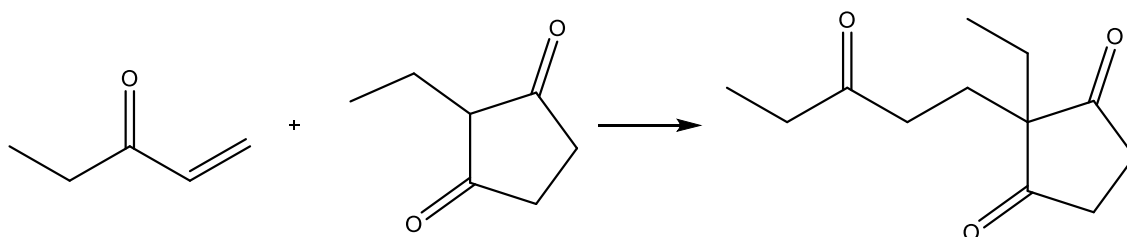
3.- Ensayar los reactivos preparados en el proceso de ciclación de la tricetona proquiral, analizando la posible inducción asimétrica.



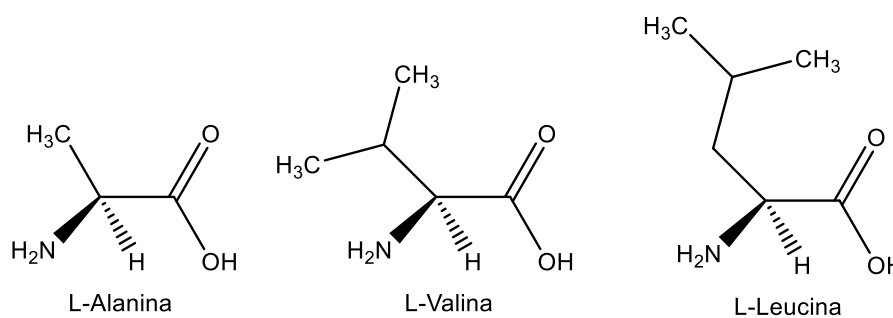
4. PLAN DE TRABAJO

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

1.- Preparación de 2-etil-2-(3-oxopentil)-1,3-ciclopentadienona.

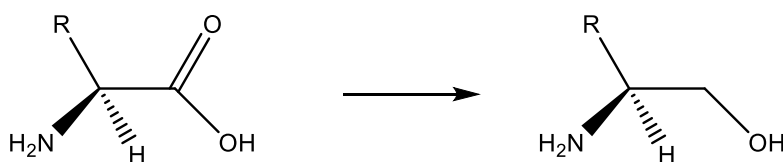


2.- Desarrollar una ruta sintética a partir de aminoácidos para obtener diferentes reactivos bifuncionales:

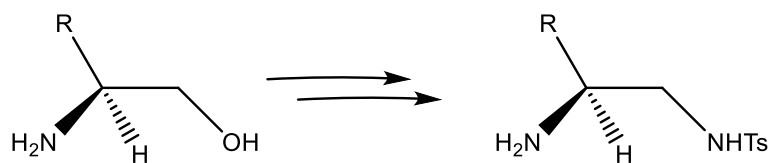


2.1.- Síntesis de compuestos bifuncionales capaces de formar enlaces de hidrógeno intramoleculares.

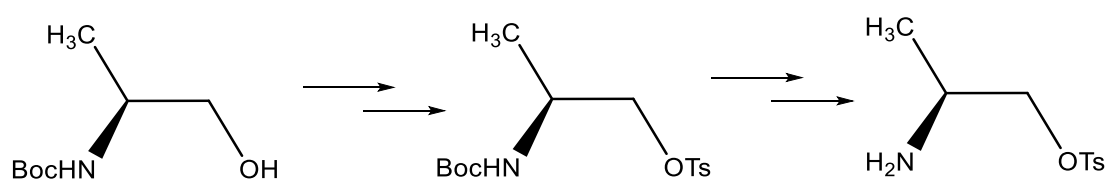
a- Obtención de los aminoalcoholes derivados de aminoácidos enantioméricamente puros.



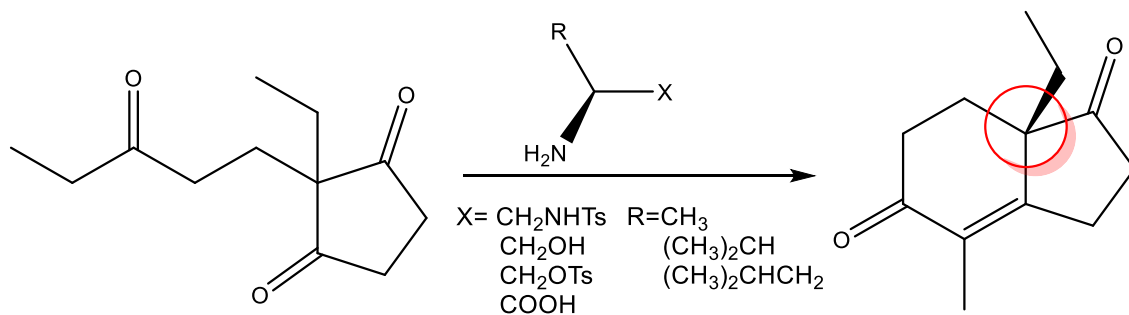
b- Obtención de las diaminas monotosiladas en posición 2 respecto del carbono quiral:



2.2.-Síntesis de compuestos monofuncionales:



3.- Reacción de ciclación con los diferentes catalizadores. Análisis de los resultados obtenidos mediante técnicas cromatográficas de alta resolución.



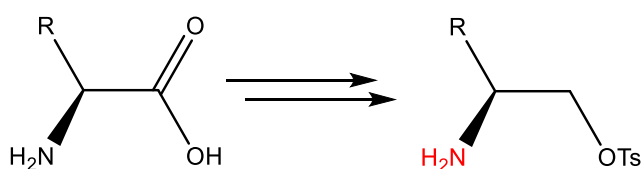
Análisis de los resultados obtenidos mediante técnicas cromatográficas de alta resolución.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

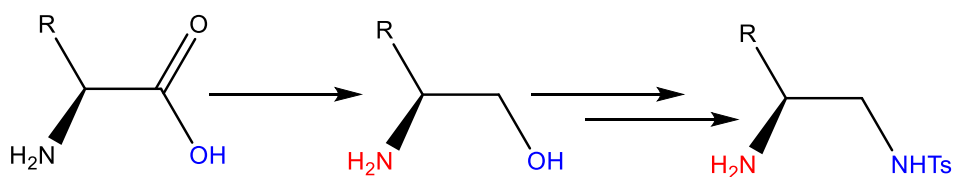
Abordar la síntesis de compuestos enantioméricamente puros puede resultar complicado ya que requiere encontrar una ruta de síntesis que nos permita conservar la quiralidad deseada. El planteamiento inicial de este trabajo es intentar la síntesis de ligandos quirales a partir de α -aminoácidos enantioméricamente 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 el estudio de los efectos producidos por la naturaleza diferente de los grupos funcionales obtenidos.

Como se ha establecido en el plan de trabajo, los compuestos que queremos probar se pretenden obtener a partir de aminoácidos enantioméricamente puros que son compuestos comerciales. Mediante dos rutas alternativas de síntesis se obtienen compuestos que únicamente interactúan vía enamina, que denominamos como monofuncionales, o bien, compuestos bifuncionalizados que interactuarán intramolecularmente además de formar la enamina y que denominamos bifuncionales durante este trabajo.

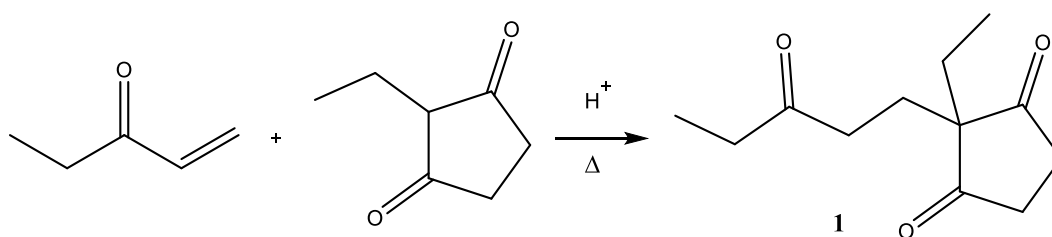
Compuestos Monofuncionales



Compuestos bifuncionales



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

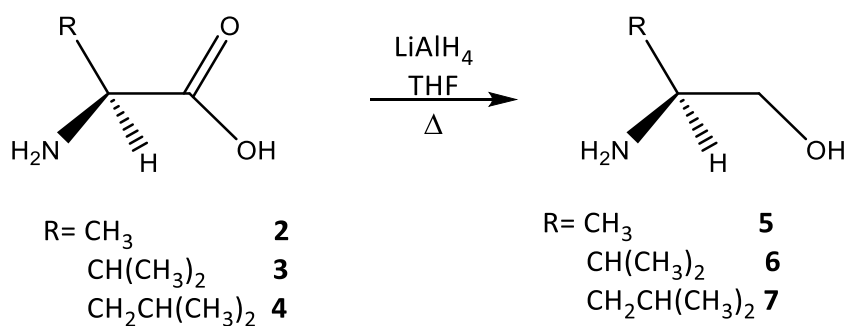


Esquema 1

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 α-Aminoalcoholes

La síntesis de α-aminoalcoholes a partir de L-aminoácidos se lleva a cabo empleando un reductor fuerte como es el LiAlH₄, en THF y condiciones estrictamente anhidras, proporciona con excelente rendimiento el α-aminoalcohol quiral correspondiente.



Esquema 2

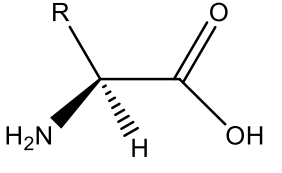
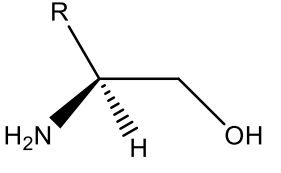
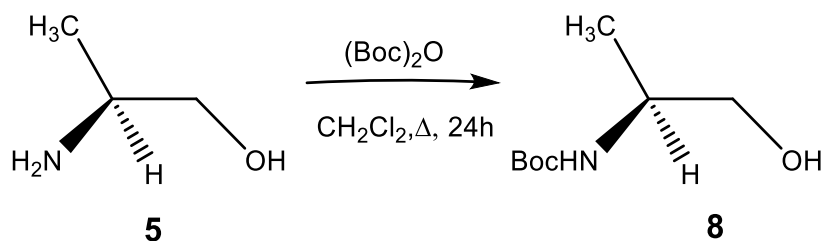
		Rdto. %
R=CH ₃ 2	R= CH ₃ 5	82
R=CH(CH ₃) ₂ 3	R= CH(CH ₃) ₂ 6	84
R=CH ₂ CH(CH ₃) ₂ 4	R= CH ₂ CH(CH ₃) ₂ 7	89

Tabla 1

5.3. Síntesis de diaminas monotosiladas

5.3.1.- Síntesis de N-Boc

La protección del grupo aminoalcohol **2** transcurre satisfactoriamente por tratamiento con tert-butoxicarbonilo con calefacción suave, proporcionando el Boc-derivado. El proceso es bastante quimioselectivo habida cuenta que el alcohol es un nucleófilo más duro que el grupo amino y, por lo tanto, reacciona con más dificultades con el grupo protector. Como en la anterior etapa, las condiciones tienen que ser de nuevo anhidras, empleando como disolvente diclorometano secado previamente.

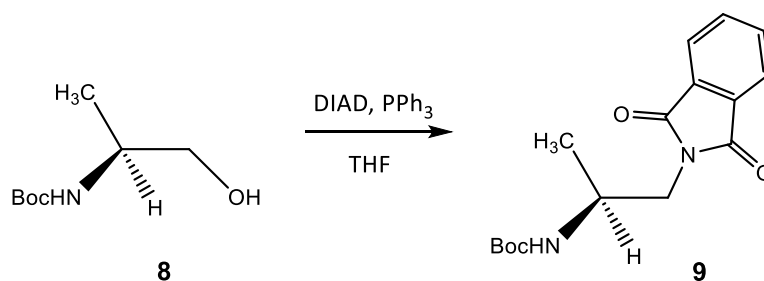


Esquema 3

		Rdto. %
R= CH ₃ 5	R= CH ₃ 8	64

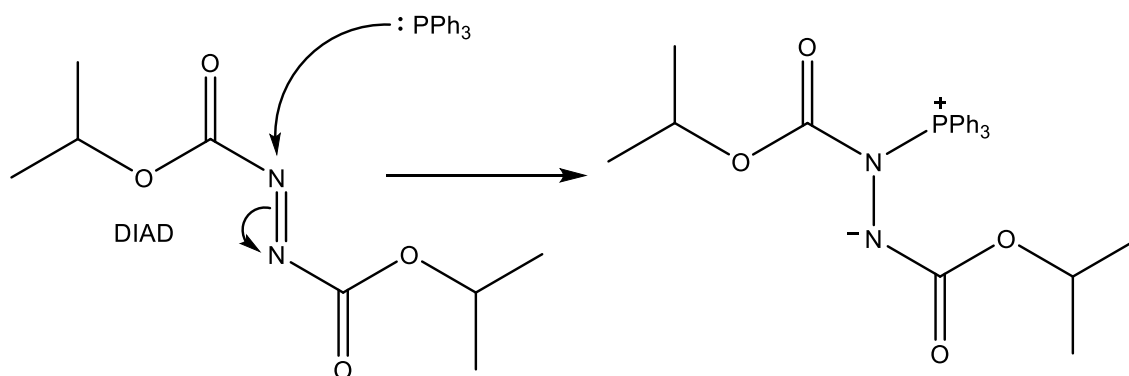
Tabla 2

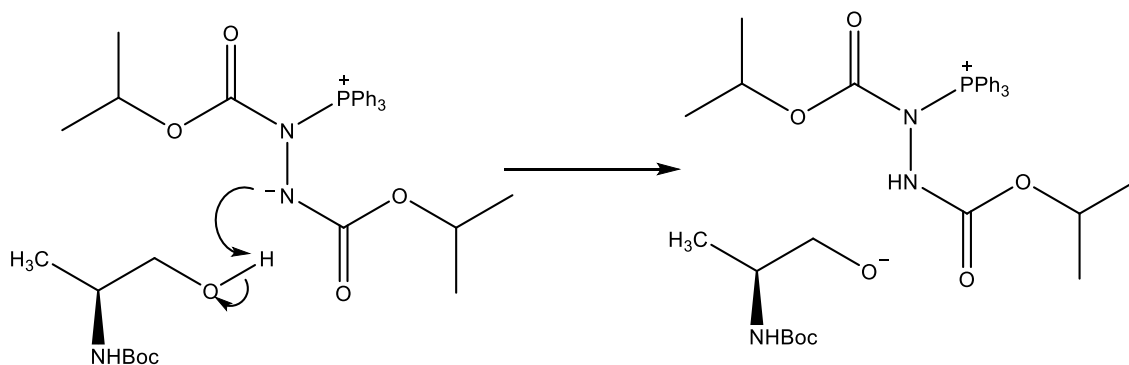
5.3.2.- Reacción de Mitsunobu



Esquema 4

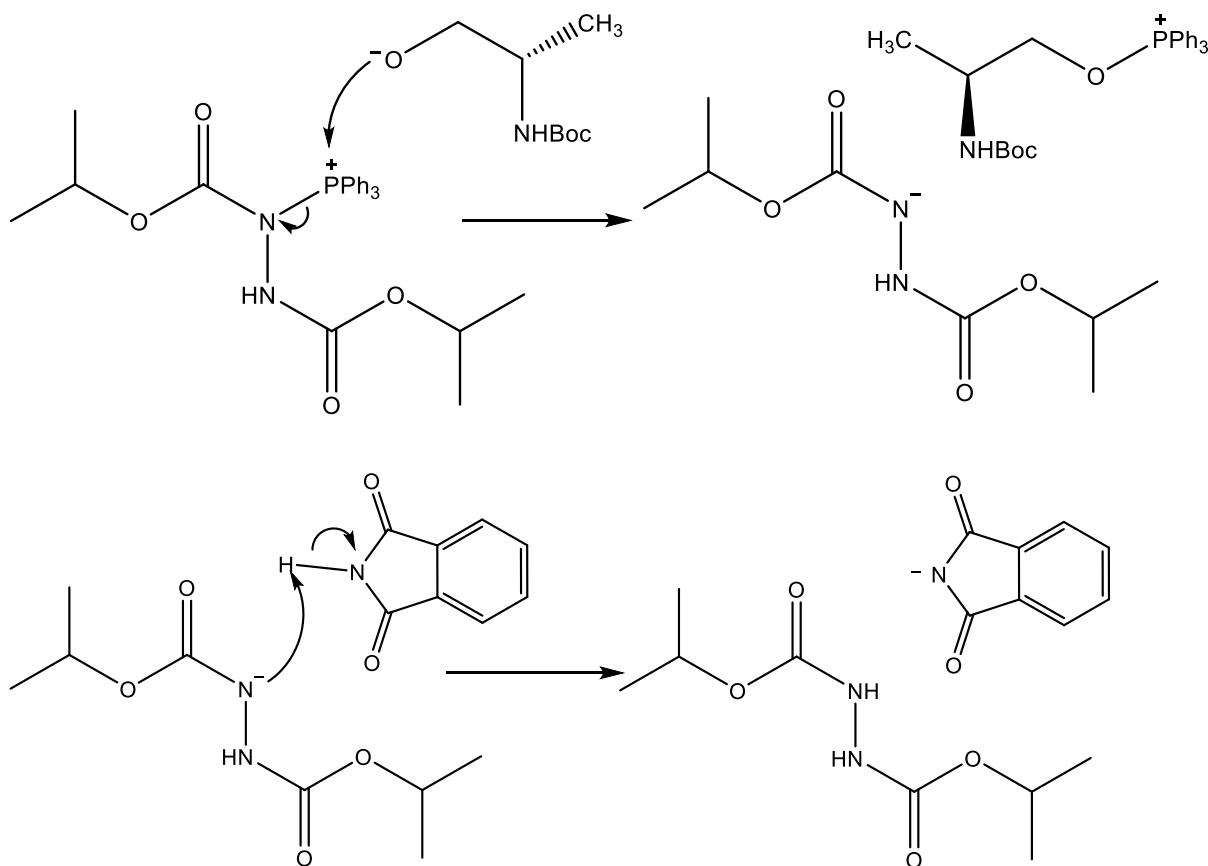
El tratamiento del Boc-derivado con ftalimida en presencia de Azodicarboxilato de diisopropilo y trifenilfosfina en THF seco, a temperatura ambiente proporciona el producto deseado. En primer lugar, la trifenilfosfina se coordina con el DIAD, generando un anión estabilizado por deslocalización de la carga, lo suficientemente reactivo como para desprotonar el grupo alcohol y formar un alcóxido. Este proceso está representado en el **esquema 5**.

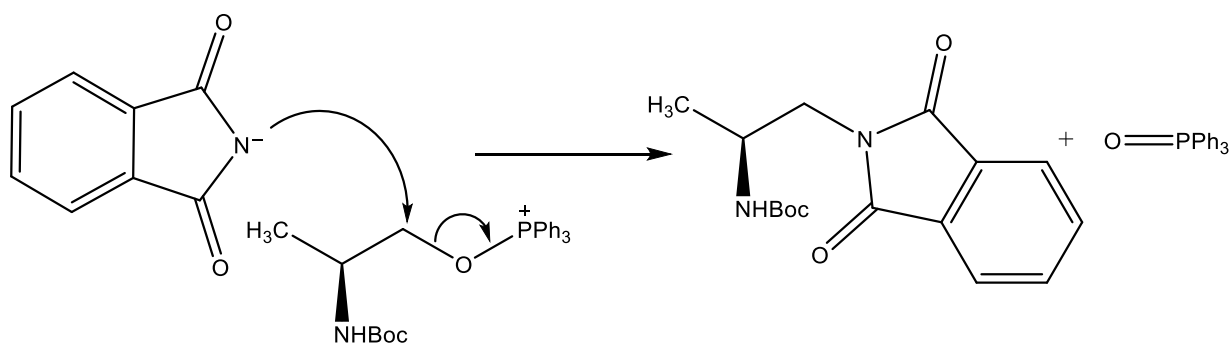




Esquema 5

Este alcóxido ataca el grupo fósforo con carga positiva debida a la coordinación con el nitrógeno, generándose un buen grupo saliente como está representado en el **esquema 6**. La ftalimida es desprotonada igualmente por el DIAD y actúa como nucleófilo, desplazando mediante un mecanismo de sustitución nucleófila S_N2 el óxido de trifenilfosfina.





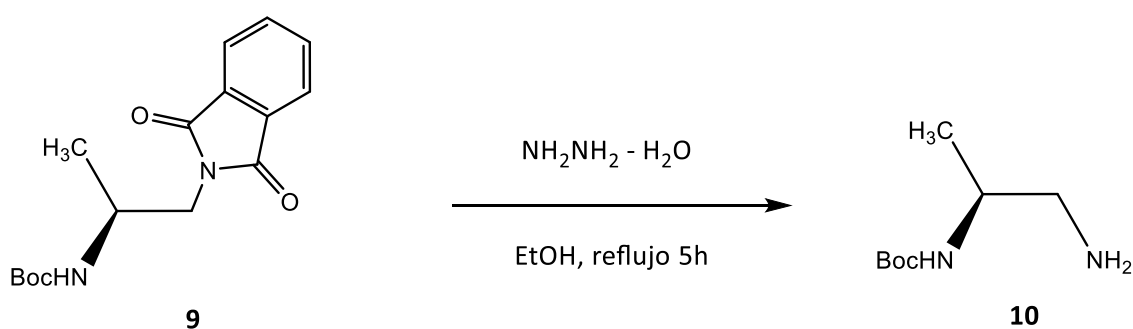
Esquema 6

Las condiciones deben ser anhidras ya que el agua inhibiría la formación de los aniones y cationes intermedios y detendría el transcurso de la reacción.

		Rdto. %
R= CH ₃ 8	R= CH ₃ 9	72

Tabla 3

5.3.3. Hidrazinólisis



Esquema 7

Empleando hidrazina, el compuesto **9**, un derivado de ftalimida, reacciona en medio etanol con hidrazina, nucleófilo fuerte, en condiciones de reflujo, obteniendo el amino-boc,

compuesto **10** después de purificarse la masa de reacción por columna cromatográfica. No obstante, el rendimiento de esta etapa es pobre con lo que la purificación se prueba una manera alternativa:

- Neutralizando la silicagel con trietilamina al 2% ya que una posibilidad para los malos resultados era considerar la acidez de los grupos silano de la silicagel. Aunque se mejora el rendimiento ligeramente, la separación no es lo suficientemente eficaz y la mezcla resultante no se considera apta para la continuación de la ruta sintética.

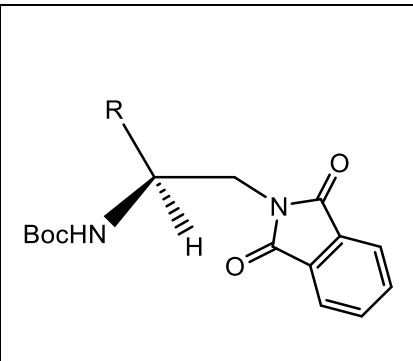
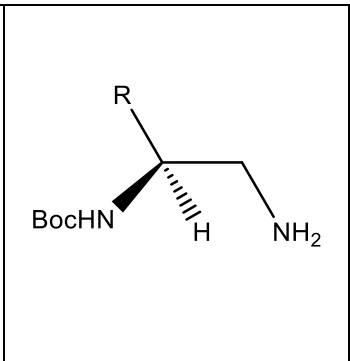
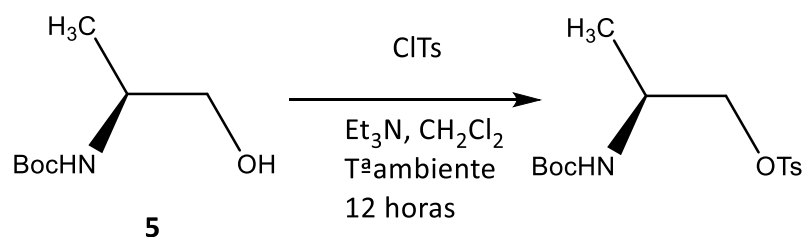
		Rdto. %
R= CH ₃ 9	R= CH ₃ 10	10

Tabla 4

Debido a los pobres rendimientos en esta etapa y al tiempo empleado en la optimización de todas las etapas de la ruta de síntesis, no se pudo continuar el proceso y de este modo obtener el catalizador que se pretendía probar. En posteriores trabajos se debe optimizar esta etapa para poder finalizar la ruta sintética y así poder realizar el estudio comparativo de trabajos anteriores.

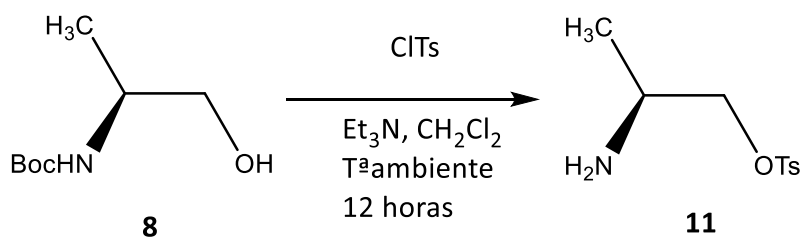
5.4. Síntesis del O-tosil derivado del alaninol.



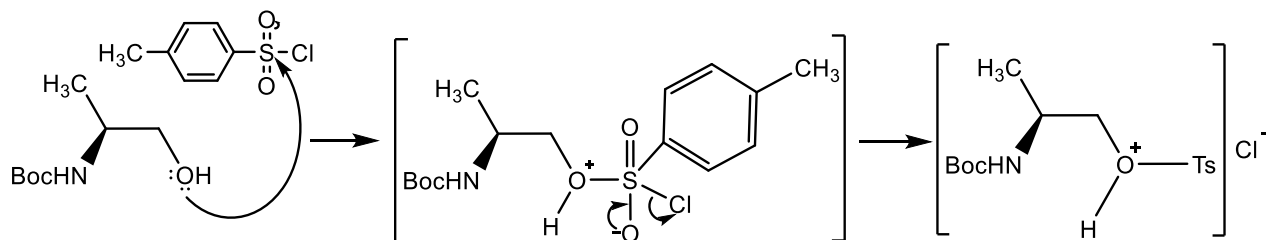
Esquema 8

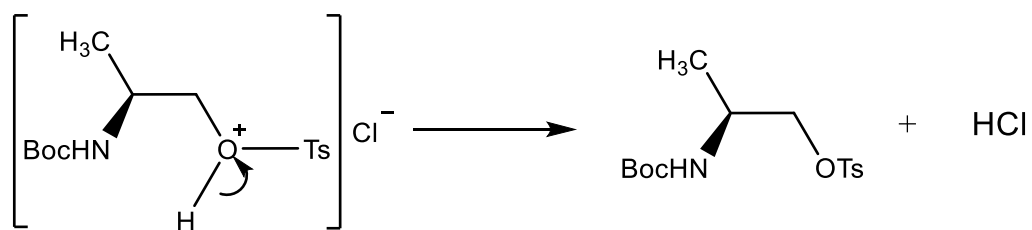
A partir del aminoalcohol **5**, se prepara el correspondiente compuesto monotosilado **11**. Para ello de nuevo se procede en condiciones anhidras de DCM, atmosfera inerte para garantizar que no se producen reacciones laterales. Se añade cloruro de tosilo sobre el aminoalcohol a 0°. Una vez finalizada la adición, se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente y se deja reaccionar durante 12 horas.

Al finalizar la reacción y tras la posterior separación por columna cromatográfica, el análisis realizado por RMN, confirma la ausencia del grupo protector Boc.



El compuesto obtenido resultó ser directamente el producto de la ruta de síntesis planteada inicialmente y que la desprotección había ocurrido simultáneamente a la tosilación.



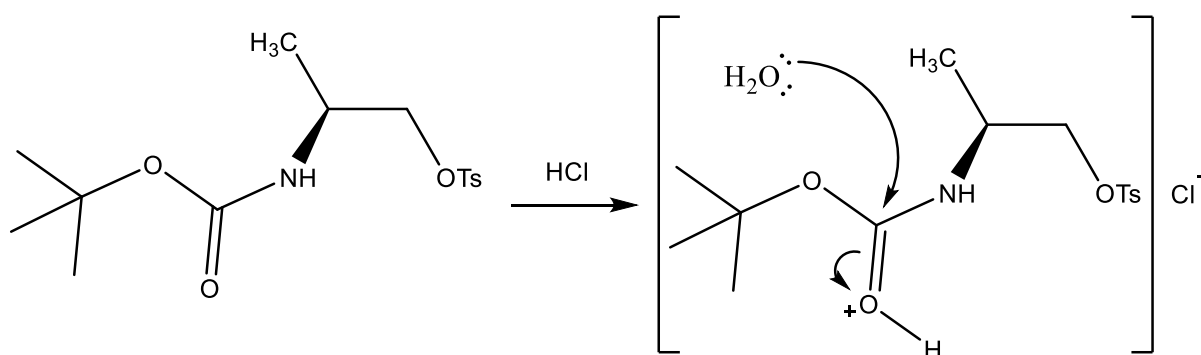


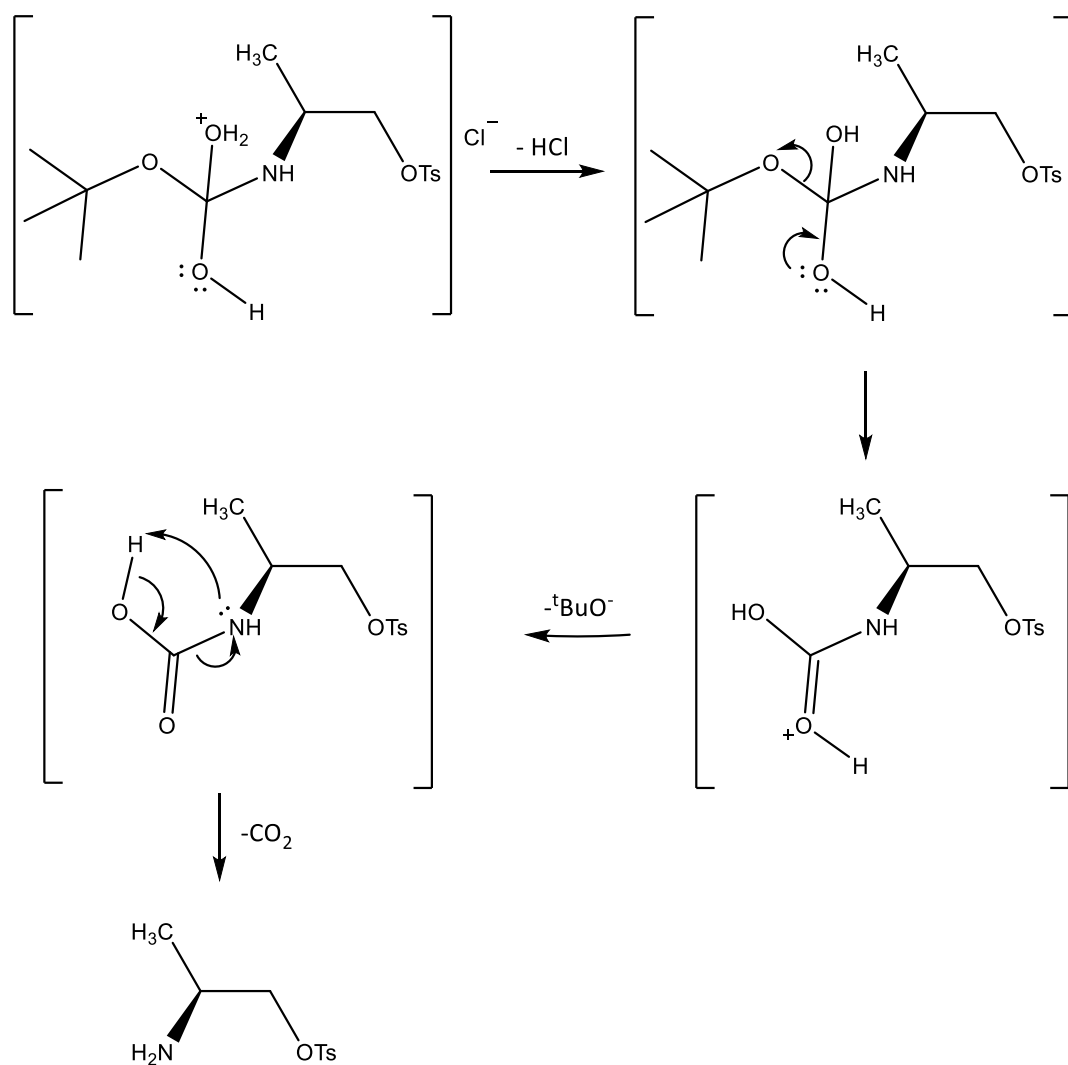
Esquema 9

Durante el proceso de tosilación, el cloruro de hidrógeno desprendido interactúa con el NHBoc originando su hidrólisis hasta el compuesto **11** y combinando dos etapas de síntesis en una sola como se puede ver en el **esquema 10**.

Boc-Derivado	Mitsunobu	Rdto. %
R= CH₃	R= CH₃	47

Tabla 5



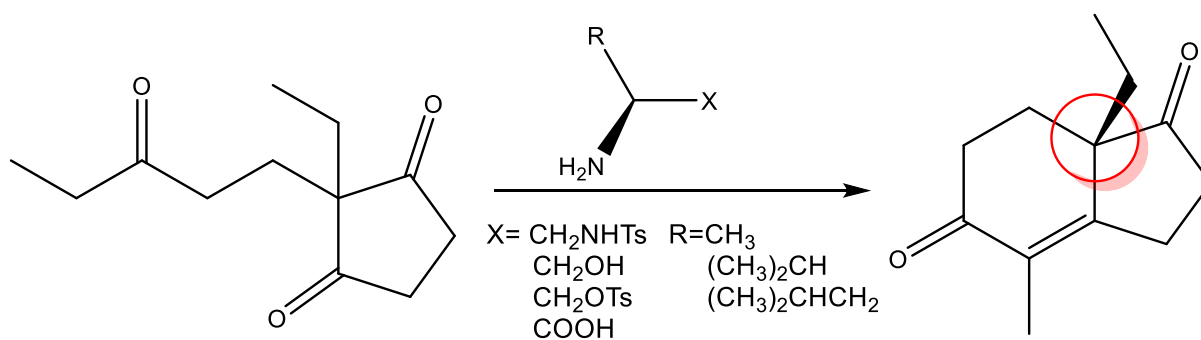


Esquema 10

		Rdto. %
R=CH ₃ 5	R= CH ₃ 11	47

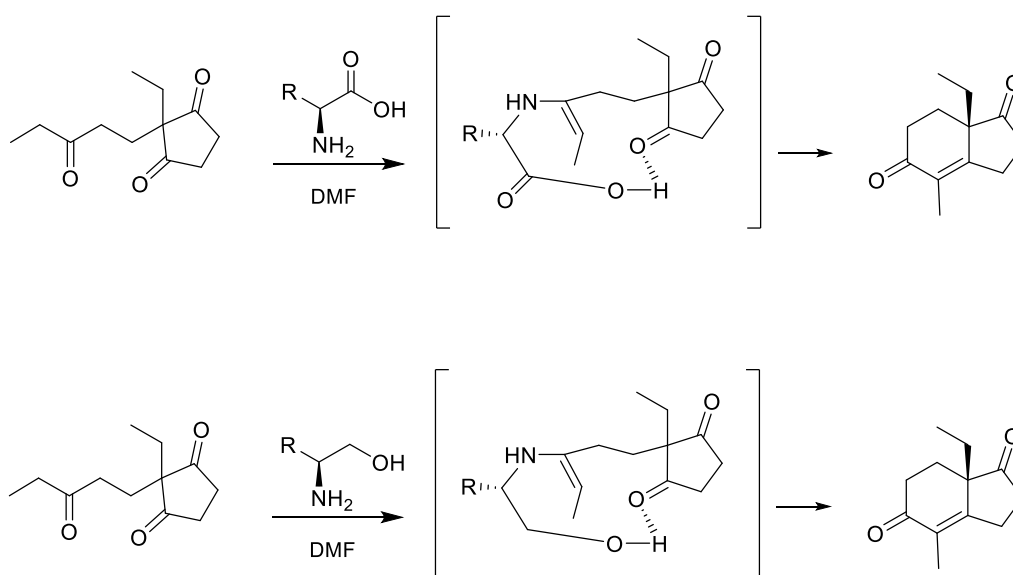
Tabla 6

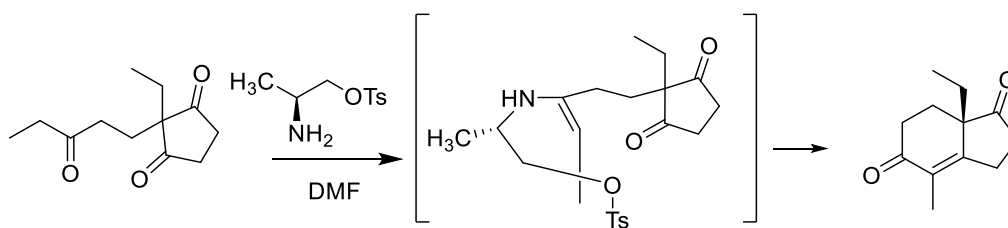
5.5. Ciclación vía enamina de la tricetona



Esquema 11

El compuesto **1** se somete a la reacción de ciclación del **esquema 11** en las mismas condiciones de temperatura, concentración de catalizador y tiempo de reacción, para poder comparar en igualdad de condiciones los catalizadores en una misma reacción. Estas condiciones de reacción se optimizaron y utilizaron en este grupo de trabajo previamente, de modo que se escogen como parámetros fijos. Las reacciones se realizan a 80°C, con presencia de pTsOH en cantidades equimolares a las del catalizador, DMF como disolvente, atmósfera inerte y las reacciones se dejan evolucionar durante 48h. El producto de estas reacciones es el compuesto bicíclico **12**.





Esquema 12

A parte de compararse la reactividad vía enamina asociada a la presencia de cada uno de los catalizadores, el estudio que se está desarrollando evalúa además la capacidad del catalizador para establecer interacciones intramoleculares inducida por el catalizador, como puede verse en el **esquema 12**, el estudio que se está desarrollando, evalúa la capacidad del catalizador para establecer interacciones intramoleculares que sean capaces de anclar la conformación del intermedio de reacción durante la ciclación y así favorecer la evolución de la misma mayoritariamente por una de las posibles caras del sustrato.

En la **tabla 7** se recoge un resumen de los diferentes compuestos probados finalmente.

	X=CO ₂ H	X=CH ₂ OH	X=CH ₂ OTs	X=CH ₂ NHTs
R=CH ₃	2	5	11	-
R=CH(CH ₃) ₂	3	6	-	-
R=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4	7	-	-

Tabla 7

A continuación, se exponen los resultados obtenidos en los ensayos de ciclación por cada grupo de compuestos. Los resultados se han obtenido por análisis HPLC quiral, que permite la separación de enantiómeros. Las condiciones empleadas para esta separación

estaban previamente establecidas por la experimentación realizada en este grupo de investigación.

Volumen inyección: 5 μ l

Flujo: 1ml/min

Eluyente: Metanol 100%

- **Ciclación empleando aminoácidos:**

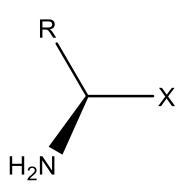
	X=CO ₂ H		
	R(%)	Relación enantiomérica	Exceso enantiomérico
R=CH ₃	92	89:11	78%
R=CH(CH ₃) ₂	89	92:8	84%
R=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	88	92:8	84%

Tabla 8

Los aminoácidos son capaces de establecer un enlace de hidrógeno en el intermedio de ciclación, intramolecular lo suficientemente fuerte como para poder facilitar la inducción asimétrica con unos excesos enantioméricos muy buenos. Asimismo, el tamaño del resto R aumenta la eficacia del proceso hacia la evolución mayoritaria por la cara menos impedida.

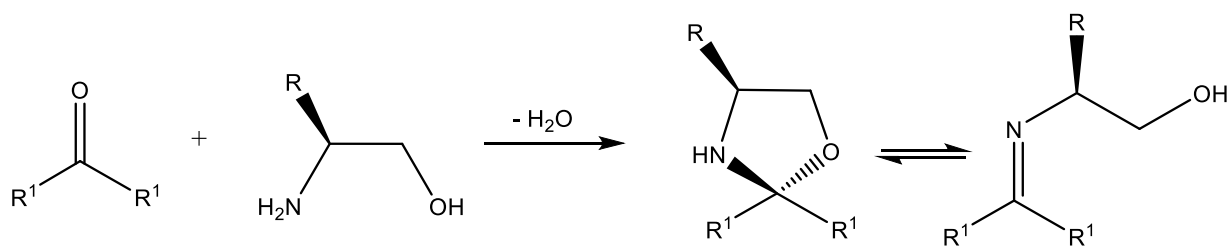
- **Ciclación empleando aminoalcoholes**

	X=CH ₂ OH		
	R(%)	Relación enantiomérica	Exceso enantiomérico
R=CH ₃	-	-	-
R=CH(CH ₃) ₂	-	-	-
R=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-	-	-

Tabla 9

Al realizar los ensayos en las mismas condiciones de reacción que con los aminoácidos, cabría esperar que la reacción hubiera evolucionado. Sin embargo, 48 horas después del comienzo de la reacción, no se observó ningún producto de ciclación.

El proceso propuesto interferente es la formación de una oxazolidina. Este proceso actuaría competitivamente con la formación de la enamina, siendo más favorable y, por tanto, impidiendo la reacción de ciclación intramolecular.



Esquema 13

Aunque en un principio podría aparentar el interés de estos compuestos en el proceso de ciclación, finalmente la experimentación ha revelado que, en las condiciones en las que se ha realizado el experimento, no sirven como inductores de la asimetría en la formación de los anillos C y D del precursor del esteroide.

- **Ciclación empleando Alaninol Tosilado**

La prueba realizada con este compuesto arrojó unos resultados similares a los obtenidos con los aminoalcoholes. La falta de un enlace de hidrógeno hace imposible la activación del centro electrófilo. La formación de la enamina no es requisito suficiente para la evolución de la reacción de ciclación intramolecular. Se puede afirmar que la formación de un enlace de hidrógeno en el intermedio de reacción es necesario para que transcurra la reacción.

6. CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- La formación de un enlace de hidrógeno en la reacción de ciclación de la tricetona proquiral para la obtención de los anillos C y D del esqueleto esteroideo, resulta indispensable, dado que, pese a formarse la enamina, la reacción no transcurre si el catalizador bifuncional no activa el sustrato. Puede apreciarse en la falta de reactividad con el catalizador monofuncional, en la reacción empleando alaninol O-tosilado.
- Los aminoácidos primarios prueban ser catalizadores bifuncionales adecuados ya que resultan muy eficientes en la reacción de ciclación probada, generando unos excesos enantioméricos muy buenos. Sería apropiado que la continuación de esta línea de investigación se centrara en el empleo de aminoácidos con sustituyentes más voluminosos.
- El empleo de aminoalcoholes en las condiciones ensayadas no resulta adecuado, debido a la existencia de reacciones fuertemente competitivas, que anulan la posibilidad de actuar como catalizadores apropiados para la reacción de ciclación.

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 Hz.

La separación 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.

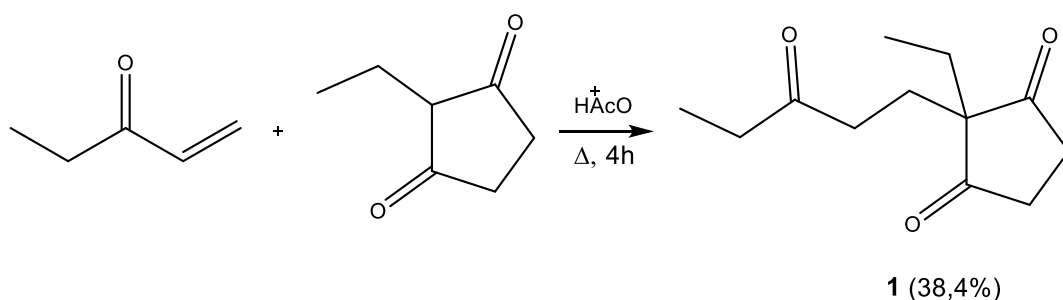
Todas las reacciones que requerían condiciones anhidras, han sido realizadas bajo atmósfera de Argón en disolventes previamente secados con tamiz molecular de 4 Å, activados en un horno de microondas.

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.

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

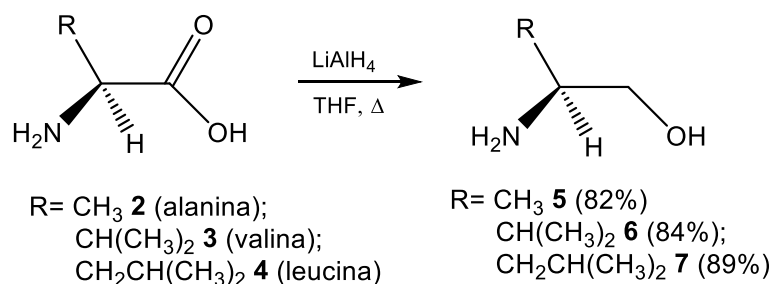


Esquema 14

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 compuestos bifuncionalizados.

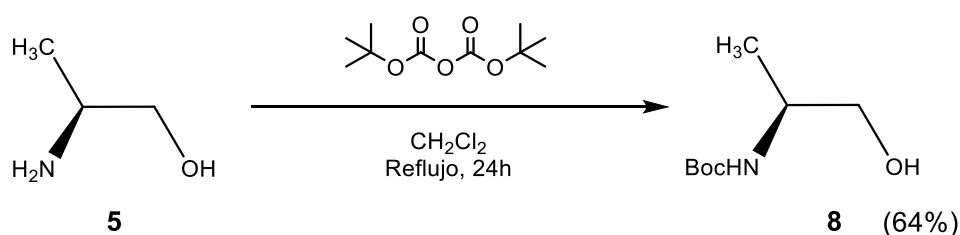
7.3.1.-Síntesis de α -aminoalcoholes por reducción de α -aminoácidos **2**, **3**, **4**.



Esquema 15

En un matraz de 250 ml de dos bocas se colocan 1,518g (40 mmol) de LiAlH₄ en 80 ml de THF seco. A continuación, se añaden 10 mmoles de aminoácido (0,8909 g para **2**, 1,183g para **3**, 1,312g para **4**). La reacción es violenta, con abundante formación de espuma por lo que la adición debe realizarse gota a gota. 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] y se elimina el disolvente a vacío, aislándose los compuestos **5**, **6** y **7**, con aspecto de líquido aceitoso de color amarillento, que se caracterizan espectroscópicamente (espectros n° 2,3 y 4).

7.3.2.-Protección con tert-butoxicarbonil del aminoalcohol **5**.

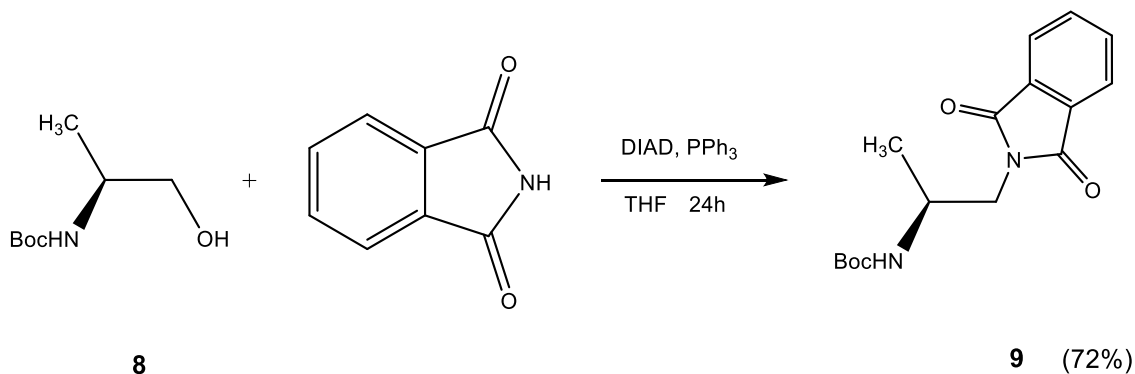


Esquema 16

En un matraz esférico, en atmósfera inerte se disuelve el compuesto (**5**), 0,7509g (10 mmol) en 15 ml de diclorometano anhidro. Posteriormente se añade lentamente una disolución de Boc₂O (2,184g, 10mmol) en diclorometano anhidro (30mL). 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 empleando como eluyente diclorometano. Finalmente se obtiene un sólido blanco (**8**) que se caracteriza espectroscópicamente (espectro 5)

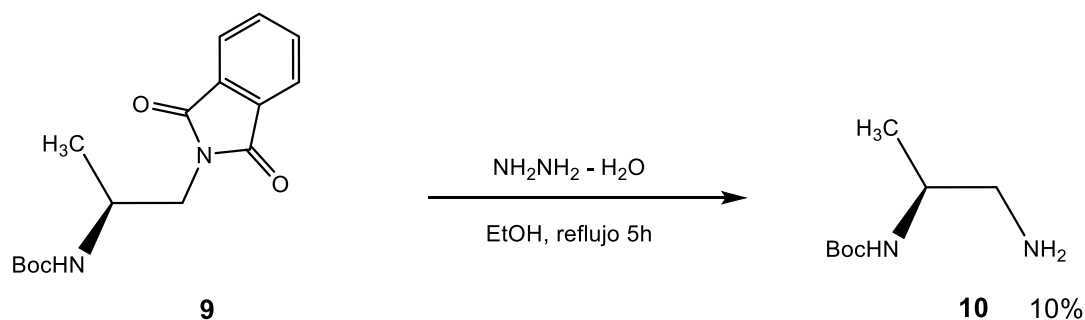
7.3.3.-Reacción de Mitsunobu del Boc-aminoalcohol derivado **8**.



Esquema 17

En un matraz esférico de dos bocas, en atmósfera inerte, se añade el compuesto (**8**) (1,752g, 10 mmol), ftalimida (1,471g, 10 mmol), trifenilfosfina (2,623g), previamente secada, y se disuelven en THF anhidro (25mL). Posteriormente se adiciona gota a gota una disolución de DIAD (2,123g, 10,5 mmol) en THF seco (25mL). 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 diclorometano. Se obtiene finalmente un sólido blanco (**9**) que se caracteriza espectroscópicamente (espectro 6)

7.3.4.-Hidrazinólisis del compuesto **9**.

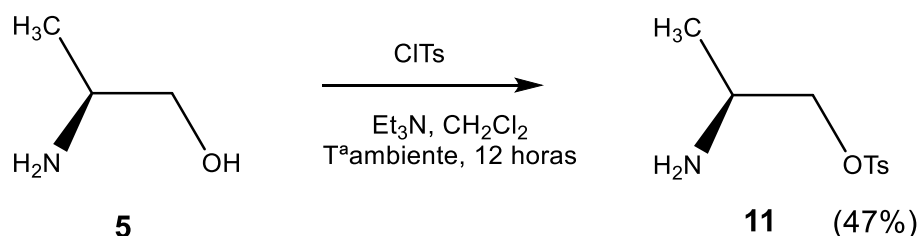


Esquema 18

En un matraz esférico se añade el compuesto **9** (3,044g, 10mmol) y se disuelve en etanol (35mL). Se adiciona hidrazina monohidratada (5,250g, 105 mmol) 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 diclorometano, 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. Se obtiene finalmente un sólido blanco (**10**) que se caracteriza espectroscópicamente (espectro 7)

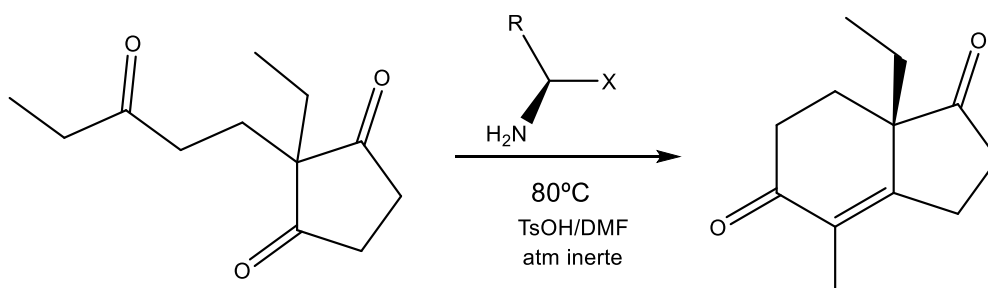
7.4.-Tosilación del grupo alcohol



Esquema 19

En un matraz esférico con el compuesto **3** (1,752g, 10mmol) se añade cloruro de tosilo (1,907g), trietilamina (2,530g, 25mmol) y se disuelven en diclorometano seco (15mL). 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 **11**. que se caracteriza espectroscópicamente (espectro 8)

7.5.-Ciclación



Esquema 20

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). A continuación, se añade una cantidad equimolar del compuesto a probar como catalizador. Se calienta a 80°C con agitación durante 4h. El seguimiento de la reacción se realiza por espectroscopía NMR. La mezcla de reacción se extrae con CH₂Cl₂ (20mL, 3 veces) y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (15mL, 3 veces). Se seca con MgSO₄ 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 compuesto **12** caracterizado espectroscópicamente (espectro 9).

El producto resultante **12** se analiza por HPLC para establecer el exceso enantiomérico obtenido, por comparación con resultados previamente establecidos en mi equipo de trabajo.

8. BIBLIOGRAFÍA

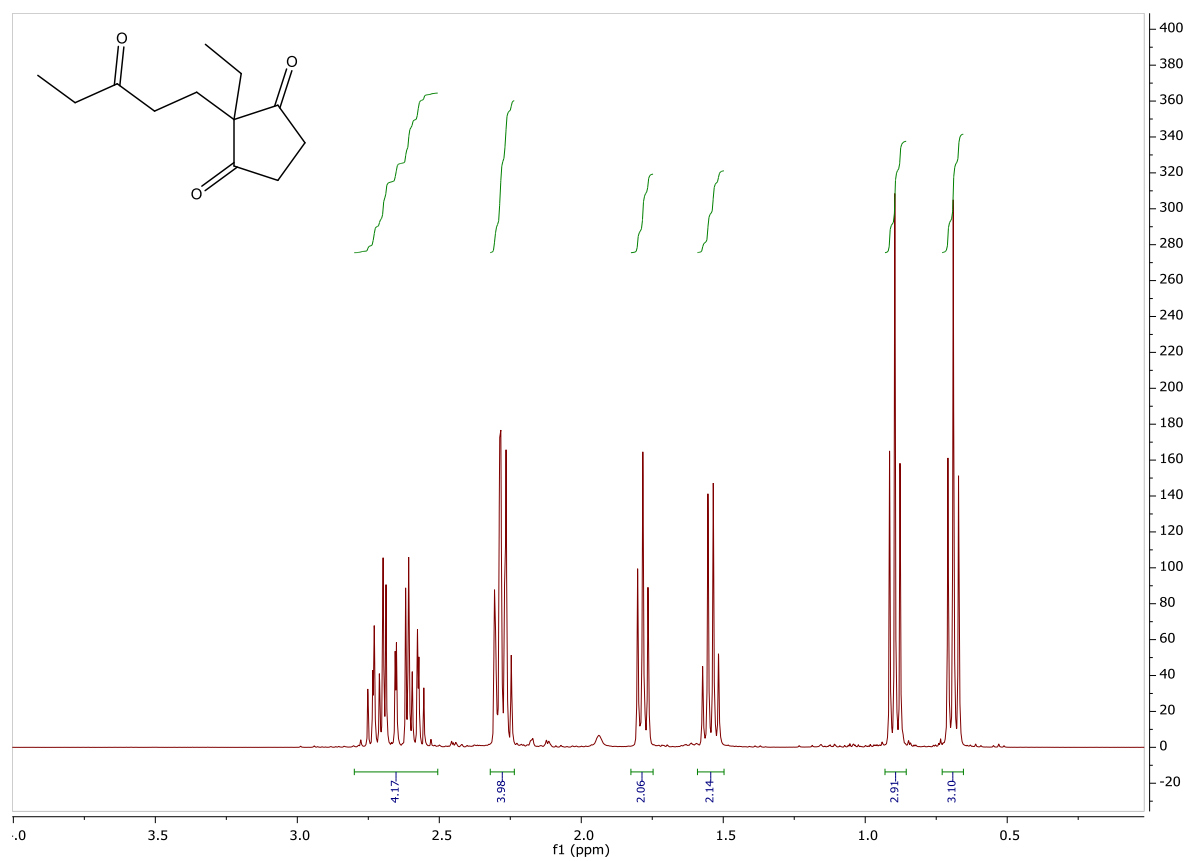
- 1.- Woodward, R.B.; Soudheimer, F.; Taub, D.; Hensler, K.; MacLamore, W.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2403.
- 2.- Groen, M.B.; Zeelen, F.I. *Red. Trav. Chim. Prays-Bass* **1986**, 105-465-487.
- 3.- Torgov, J.V.; *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* **1959**, *127*, 553.
- 4.- Zhu, H.; Clemento, F.R.; 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.
- 16.- Argouarch, G.; Stones, G.; Gibson, C.L.; Kennedy A.R.; Sherrington D.C.; *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 4408-4417.

17.- Zazo Vay, R. **2018.** Preparación de diaminas quirales y ensayos de su acción como catalizadores en ciclaciones asimétricas. Trabajo fin de grado.

9. ANEXOS

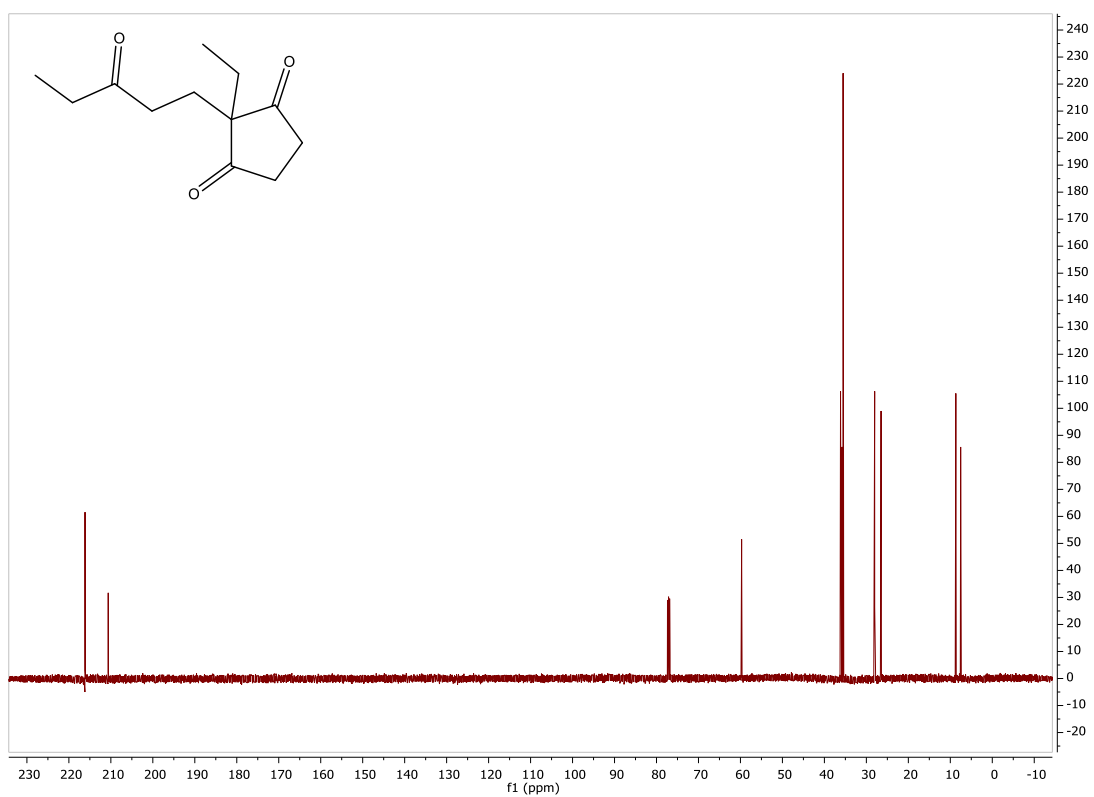
ESPECTRO 1: 2-etil-2-(3-oxopentil) ciclopentano-1,3-diona (1)

• ^1H NMR:



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

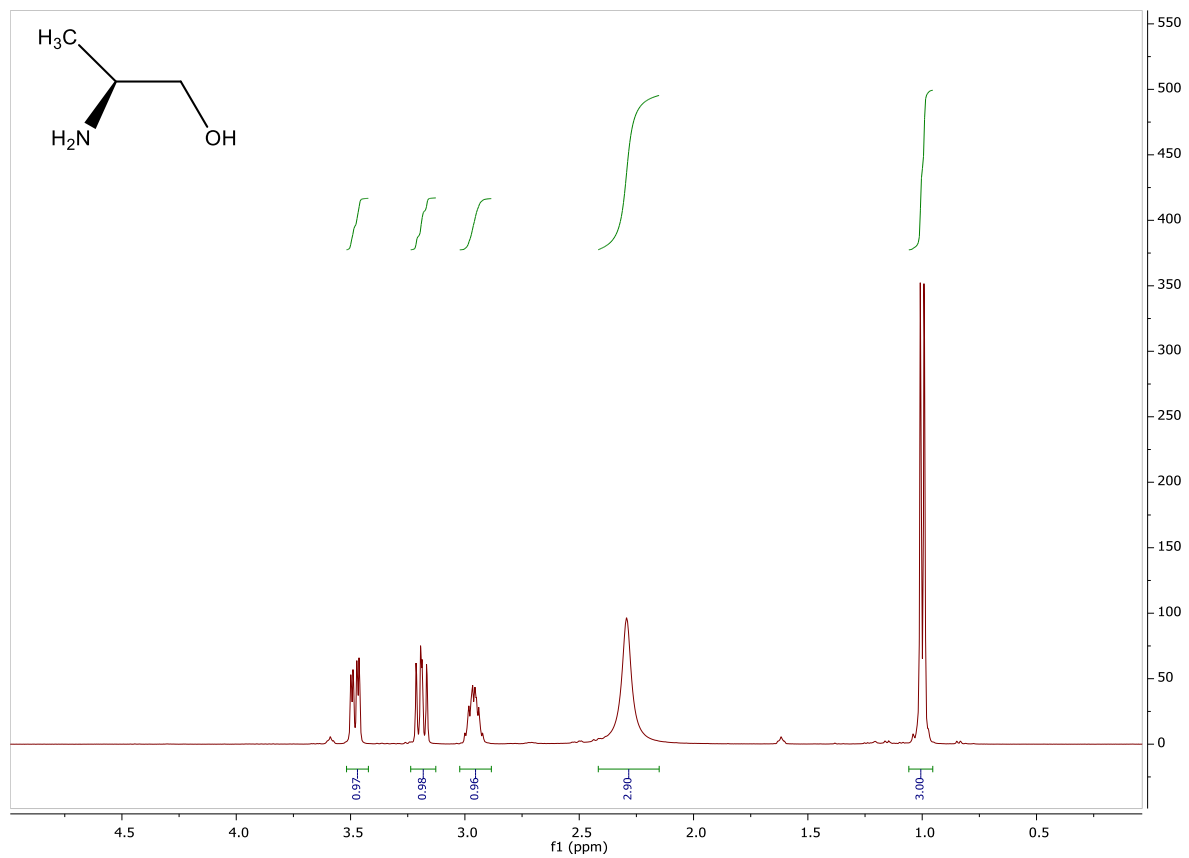
• ¹³C NMR



¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 216.1, 210.6, 59.7, 36.1, 35.8, 35.5, 28.0, 26.5, 8.6, 7.5

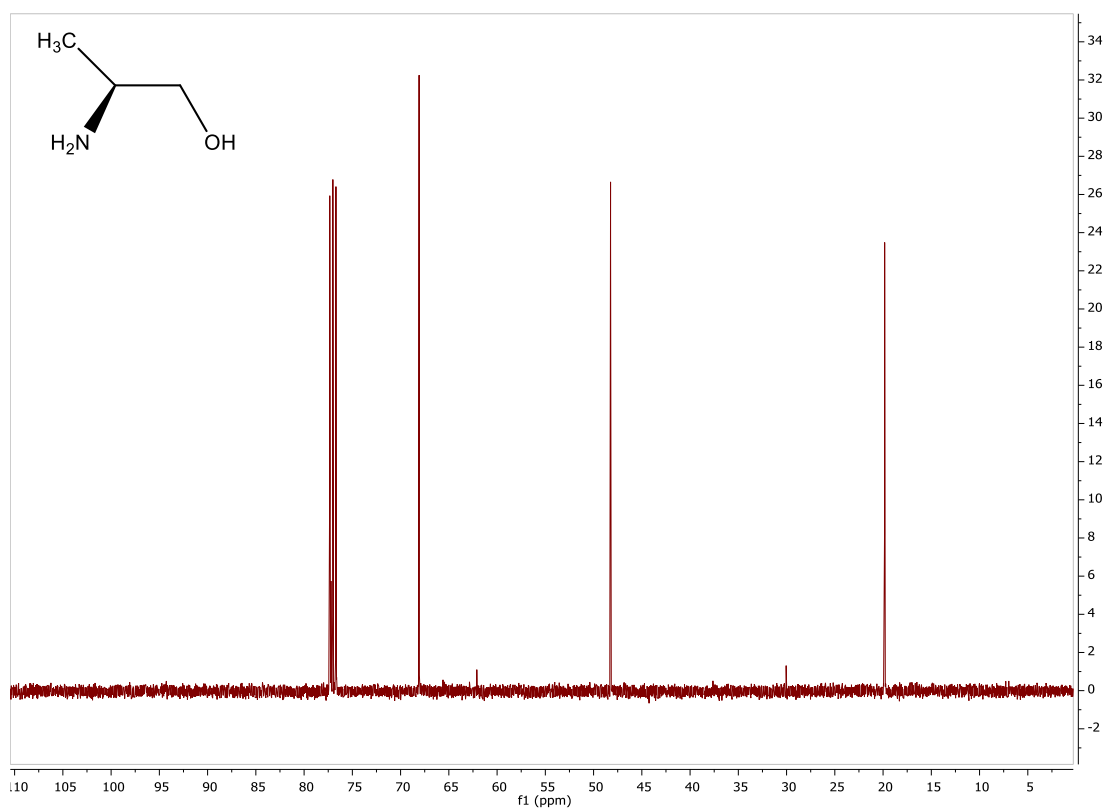
ESPECTRO 2 (S)-2-aminopropan-1-ol (5)

• ^1H NMR



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (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 (*NH_2* y *OH*, 3H), 0.99 (*d*, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)

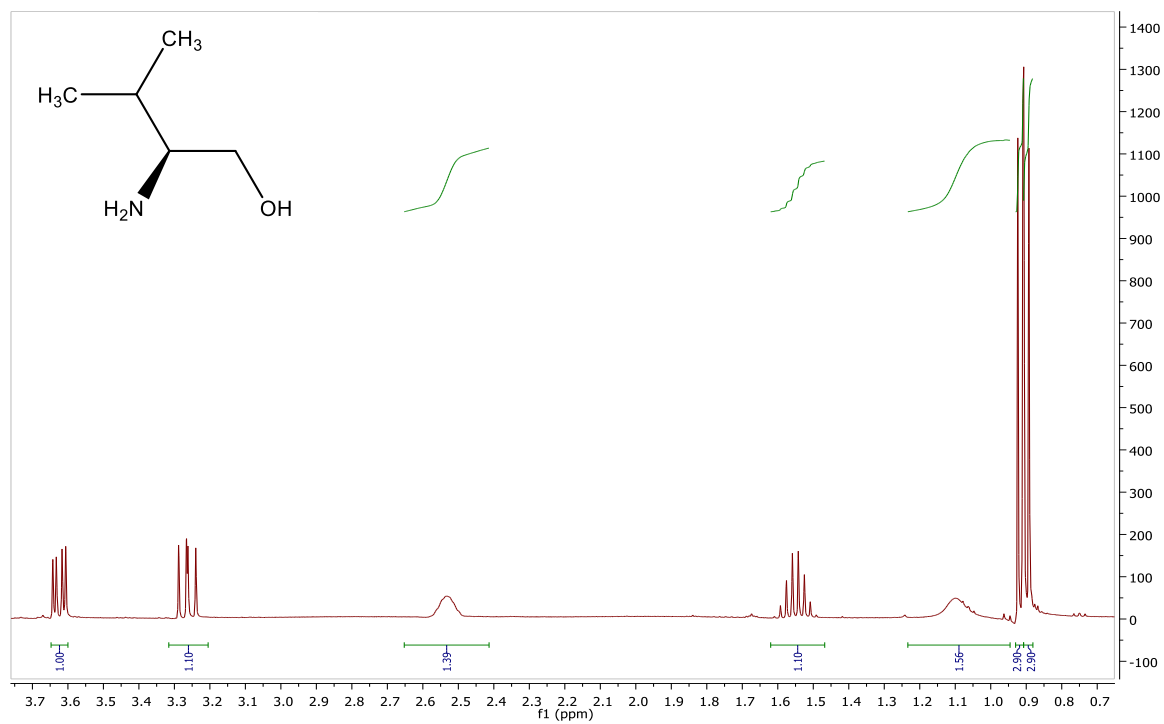
• ¹³C NMR



¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 68.0, 48.2, 19,8

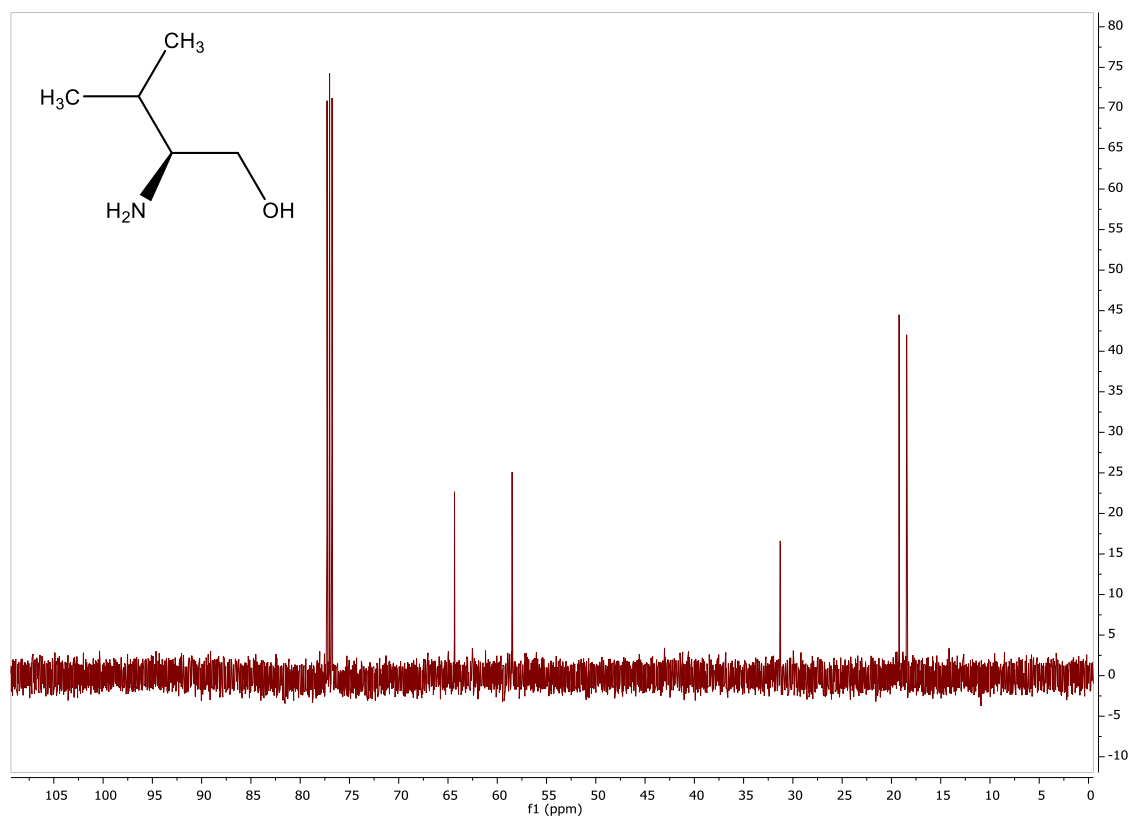
ESPECTRO 3: (S)-2-amino-3-metilbutano-1-ol (6)

• ^1H NMR



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.62 (*dd*, $J_1=10.5\text{Hz}$, $J_2=4.0\text{Hz}$, 1H), 3.26 (*dd*, $J_1=10.4\text{Hz}$, $J_2=8.9\text{Hz}$, 1H), 2.53 (*s*, 1H), 1.55 (*m*, 1H), 1.09 (*s*, 3H), 0.91 (*dd*, $J_1=6.7\text{Hz}$, $J_2=5.8\text{ Hz}$, 6H)

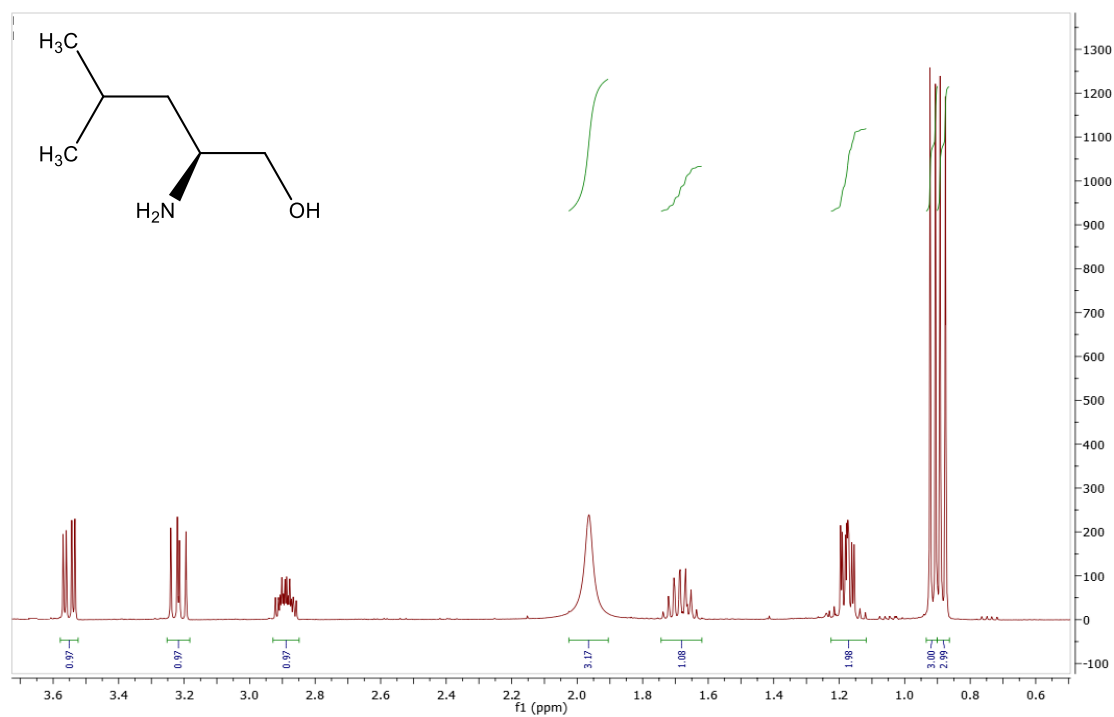
• ¹³C NMR



¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 64.3, 58.4, 31.2, 19.2, 18.4

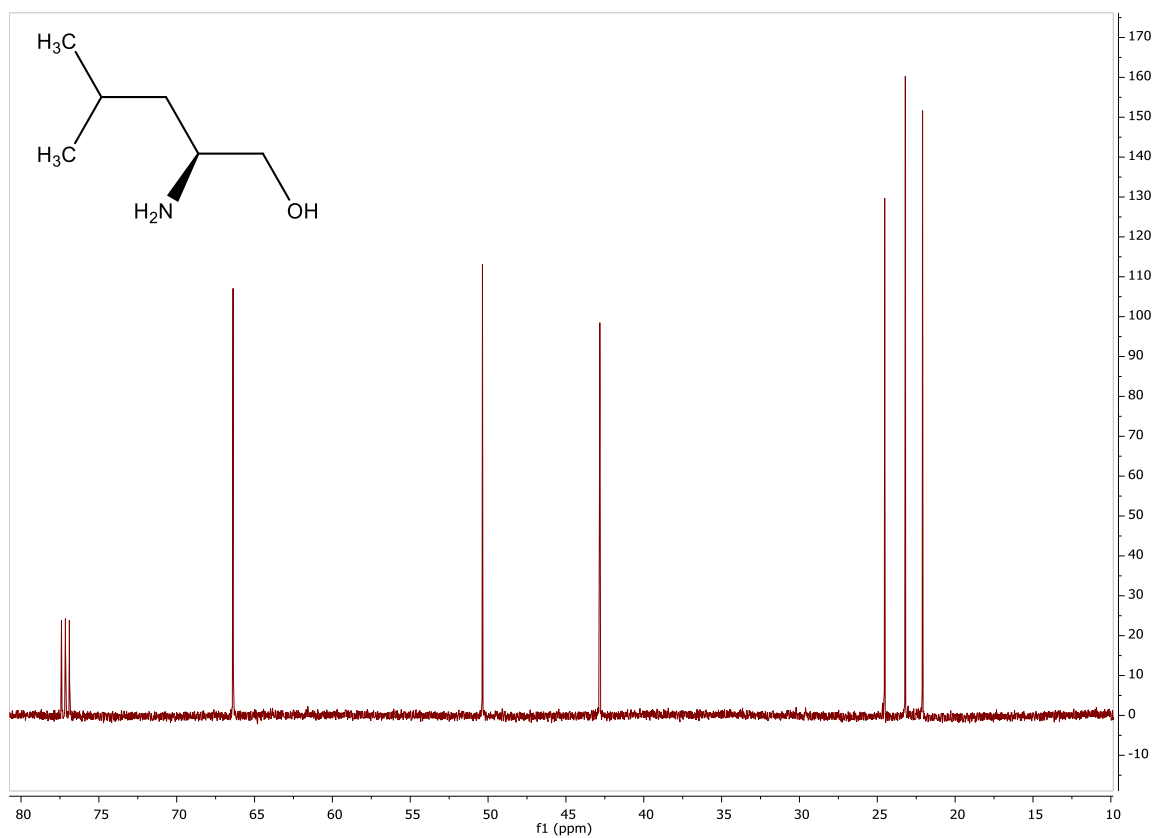
ESPECTRO 4: (S)-2-amino-4-metilpentan-1-ol (7)

• ^1H NMR



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.55 (*dd*, $J_1=10.6$, $J_2=3.8\text{Hz}$, 1H), 3.22 (*dd*, $J_1=10.6\text{Hz}$, $J_2=8.0\text{Hz}$, 1H), 2.89 (*m*, 1H), 1.96 (*s*, NH_2 y OH , 3H), 1.68 (*m*, 1H), 1.18 (*m*, 2H), 0.90 (*dd*, $J_1=12.2\text{Hz}$, $J_2=6.6\text{Hz}$, 6H).

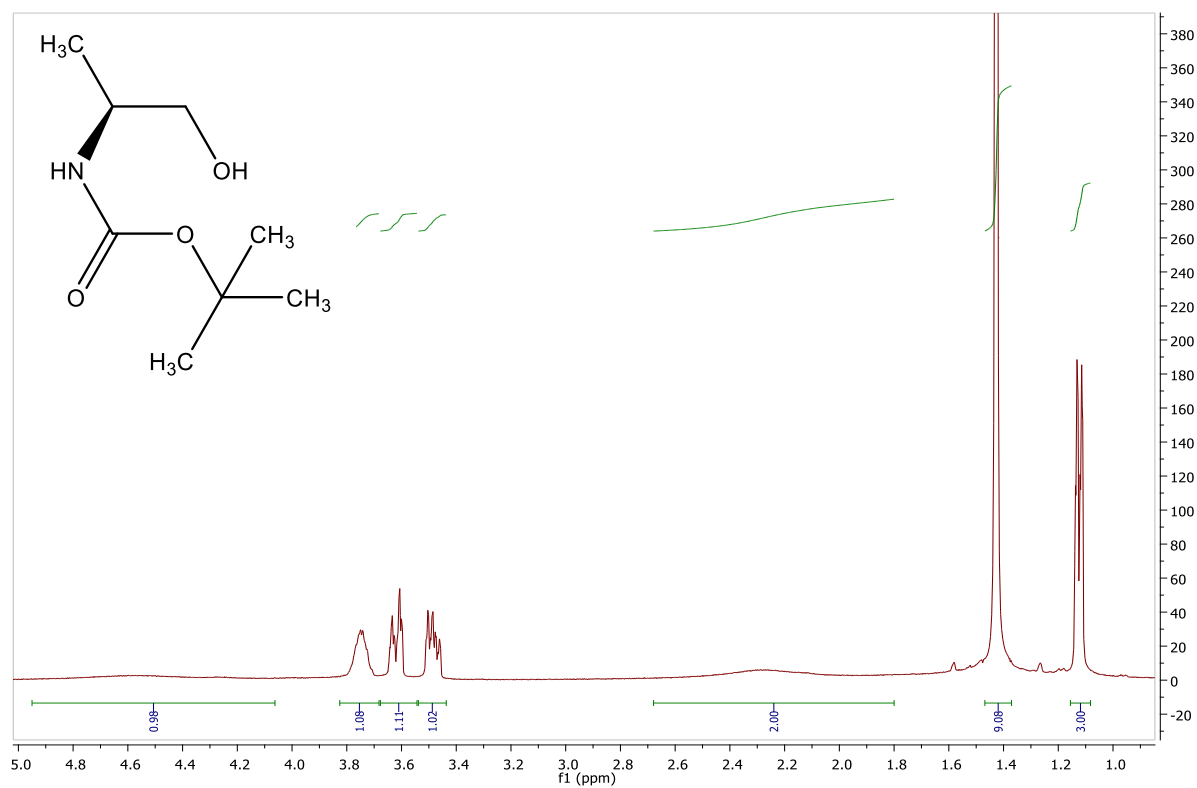
• ¹³C NMR



¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 66.3, 50.3, 42.8, 24.5, 23.2, 22.0

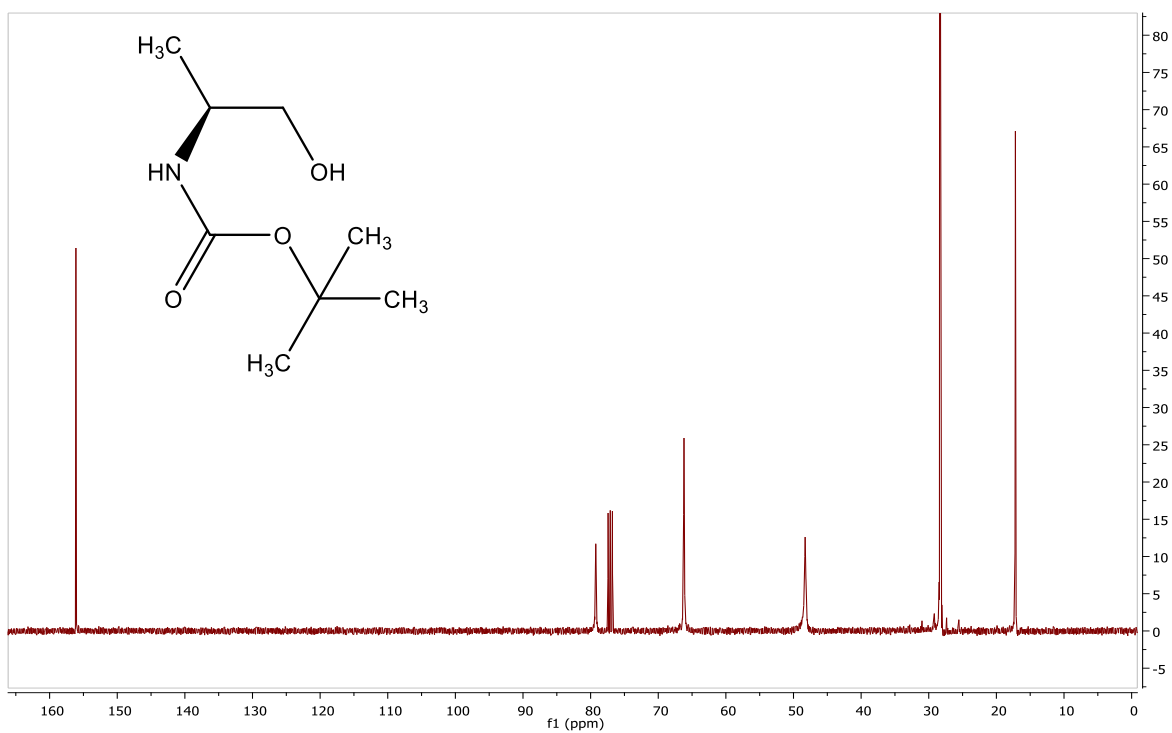
ESPECTRO 5: tert-butil (S)-(1-hidroxiiprpan-2-il) carbamato (8)

• ^1H NMR



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.80-4.10 (s, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 1.8-2.65 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.12 (d, $J_1=7.0\text{Hz}$, 3H).

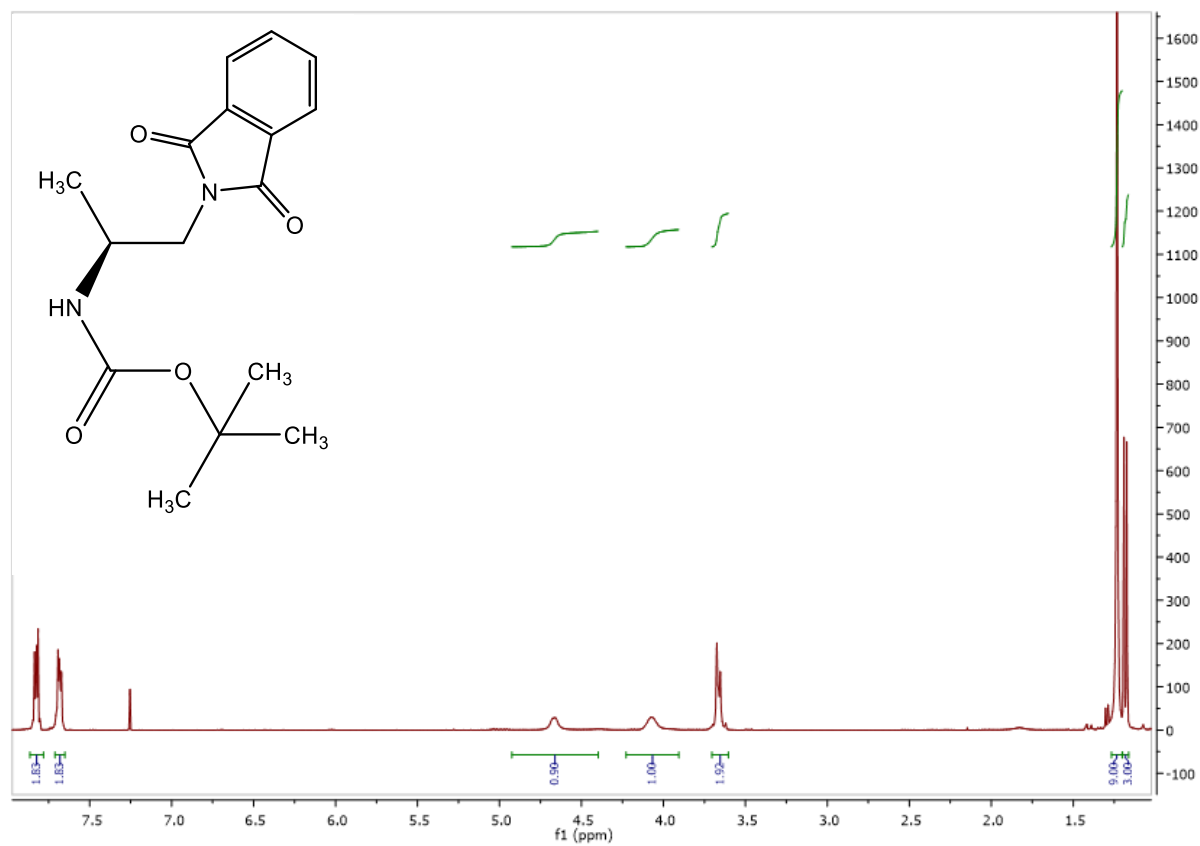
• ¹³C NMR



¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156.1, 79.2, 66.2, 48.2, 28.2, 17.18

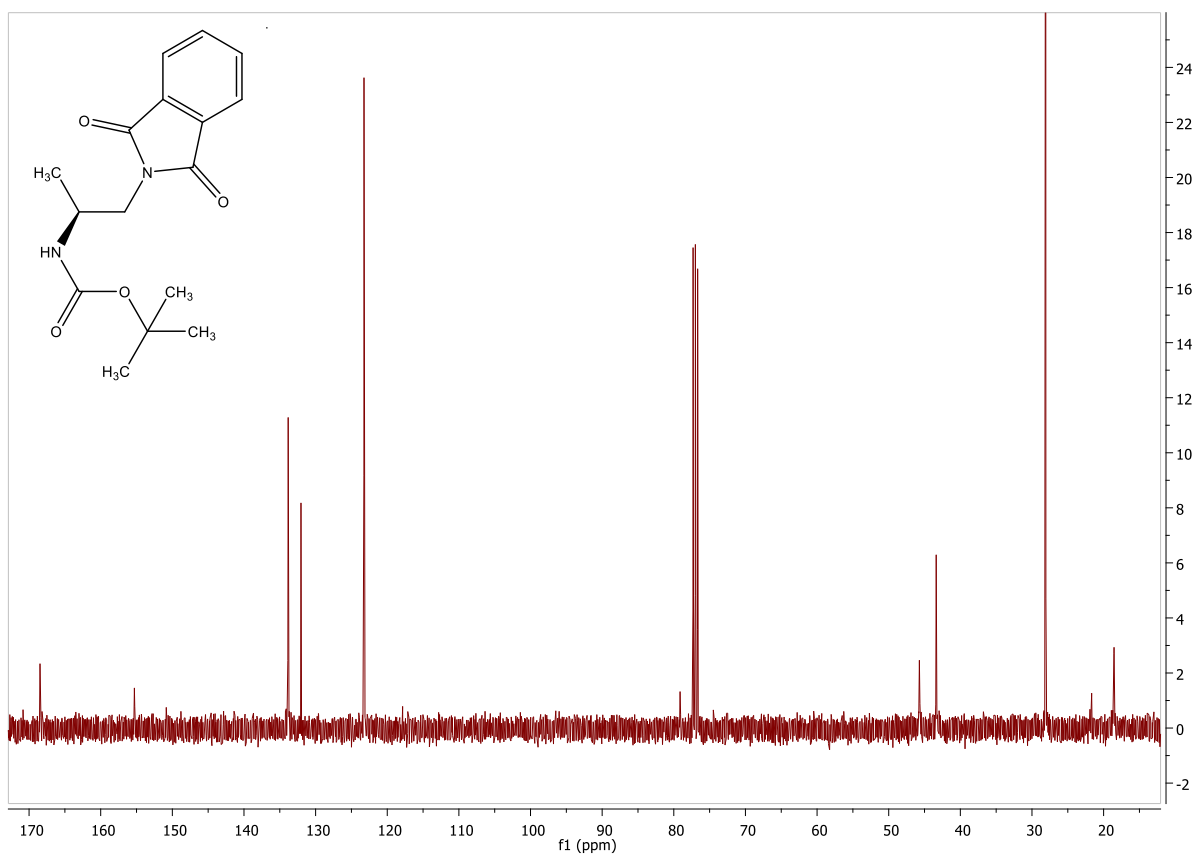
ESPECTRO 6: tert-butil (S)-(1-(1, 3-dioxoisindolin-2-il) propan-2-il) carbamato (9)

• $^1\text{H NMR}$



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.82 (*dd*, $J_1=5.4$, $J_2=3.1$ Hz, 2H), 7.68 (*dd*, $J_1=5.3$, $J_2=3.0$ Hz, 2H), 4.67 (*m*, 1H), 4.07 (*m*, 1H), 3.66 (*m*, 2H), 1.23 (*s*, 9H), 1.18 (*d*, $J=6.7$ Hz, 3H).

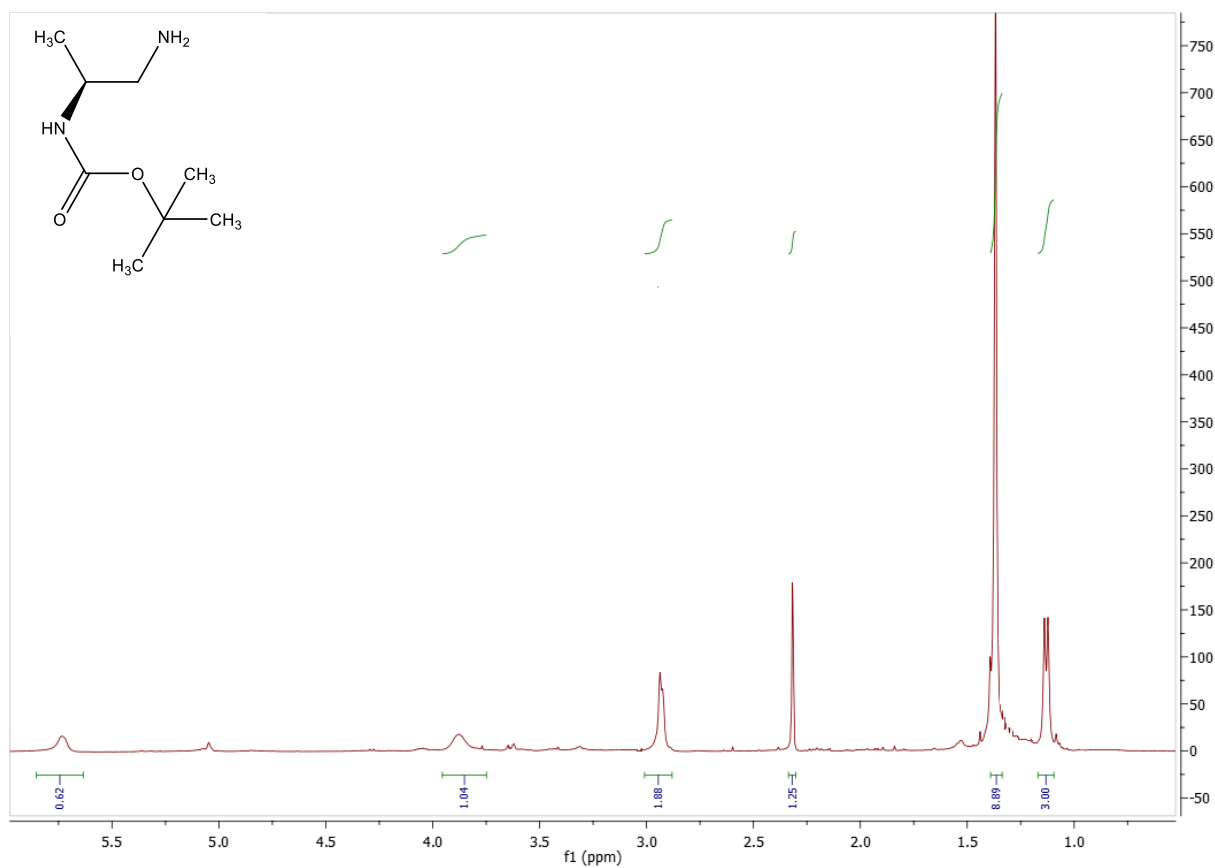
• ¹³C NMR



¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.4, 155.3, 133.8, 132.0, 123.25, 79.11, 45.72, 43.3, 28.0, 18.5.

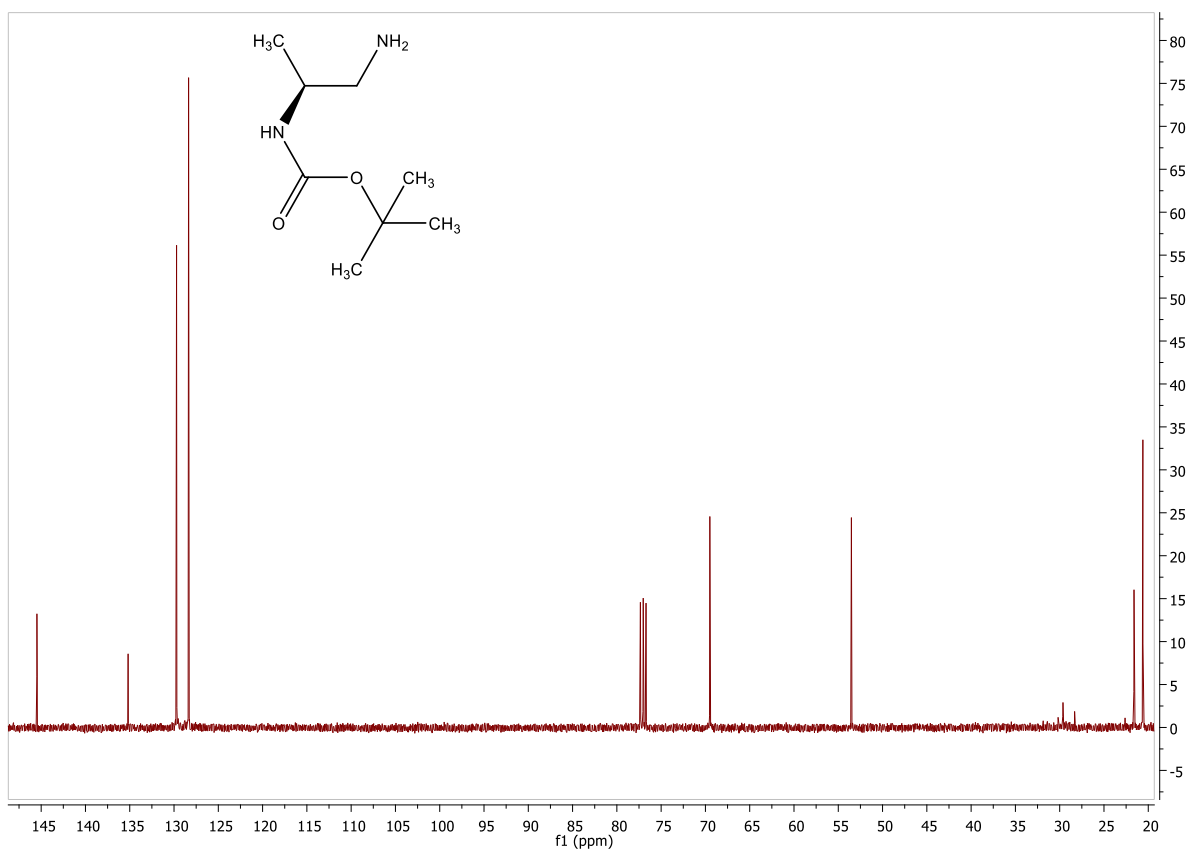
ESPECTRO 7: tert-butil (S)-(1-aminopropan-2-il) carbamato (10)

• $^1\text{H NMR}$



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.75 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.13 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H).

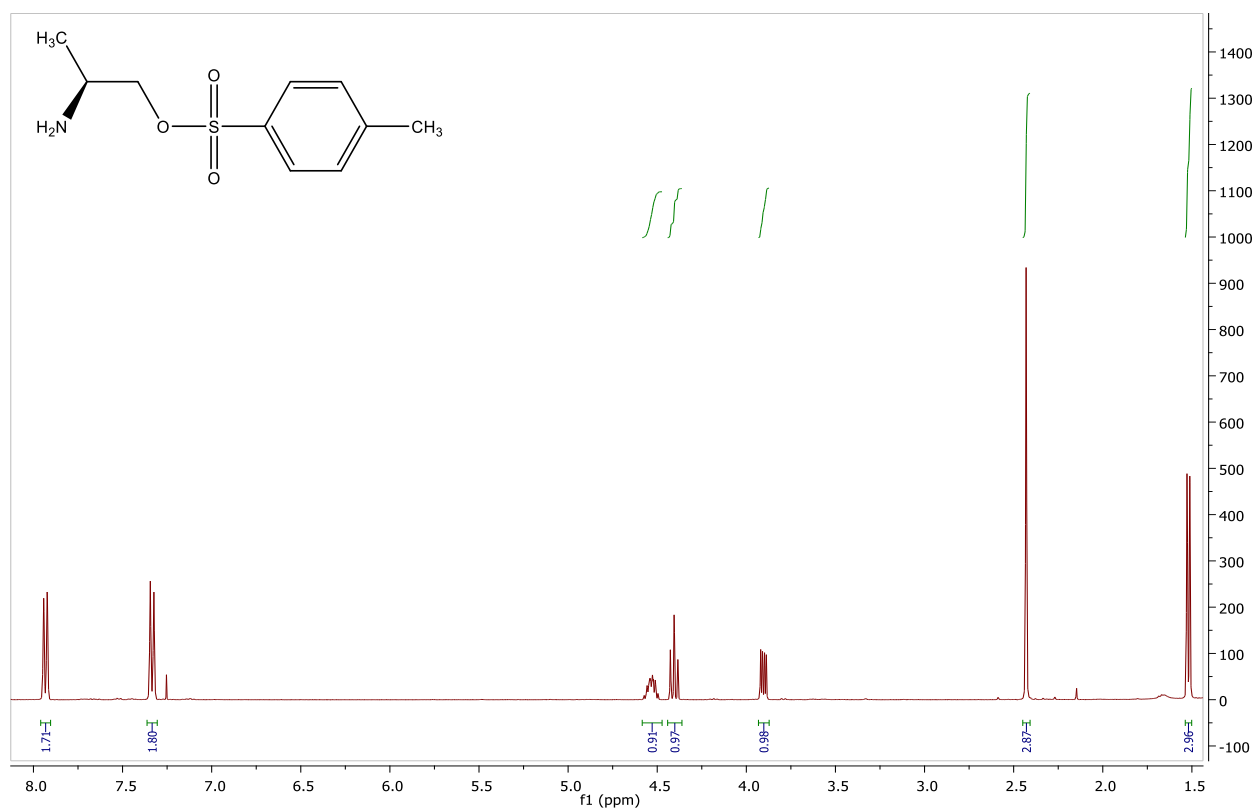
• ¹³C NMR



¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 145.4, 135.1, 129.7, 128.3, 69.4, 53.5, 21.6, 20.6

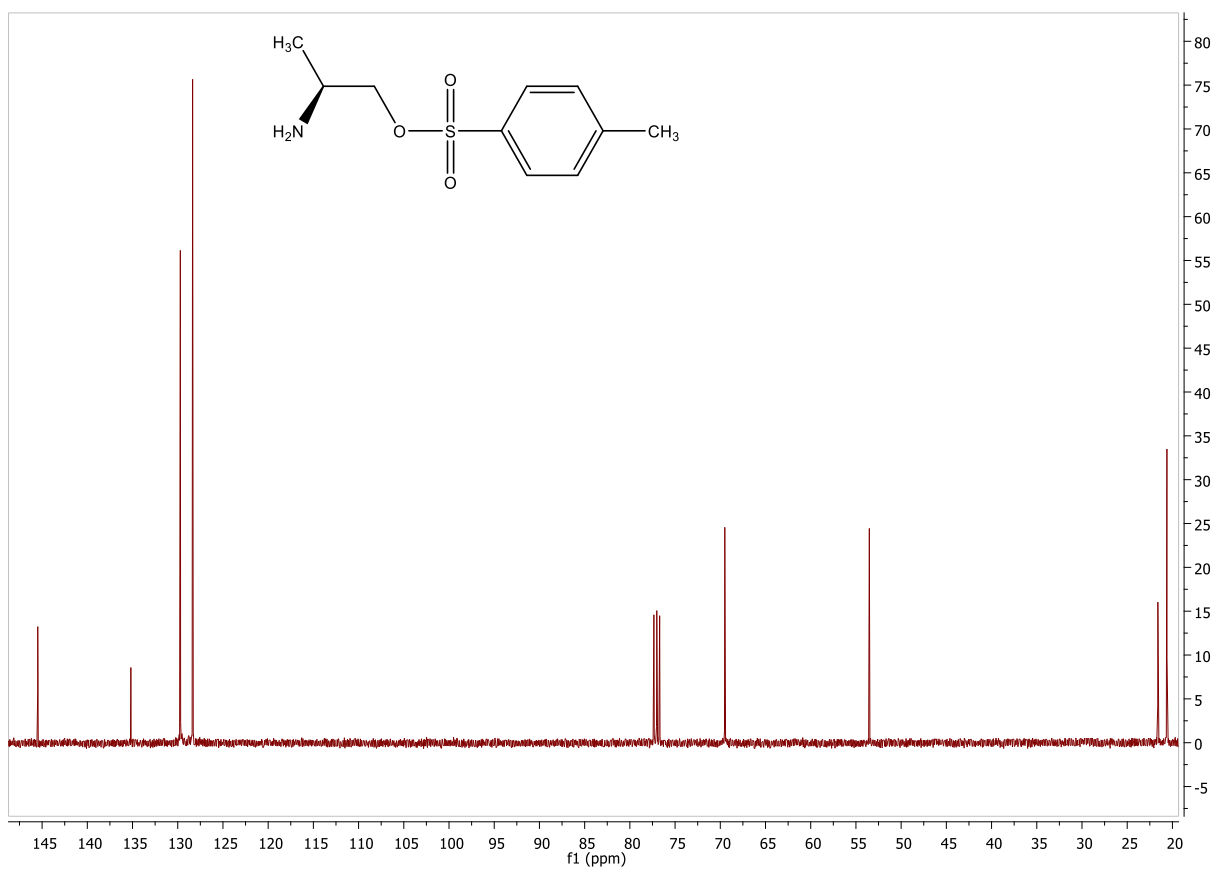
ESPECTRO 8: (S)-2 aminopropil 4-metilbenenosulfonato (11)

• ^1H NMR



^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.93 (*d*, $J=7.9\text{Hz}$, 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 (*m*, 1H), 2.43 (*s*, 3H), 1.52 (*d*, $J=6.2\text{Hz}$, 3H).

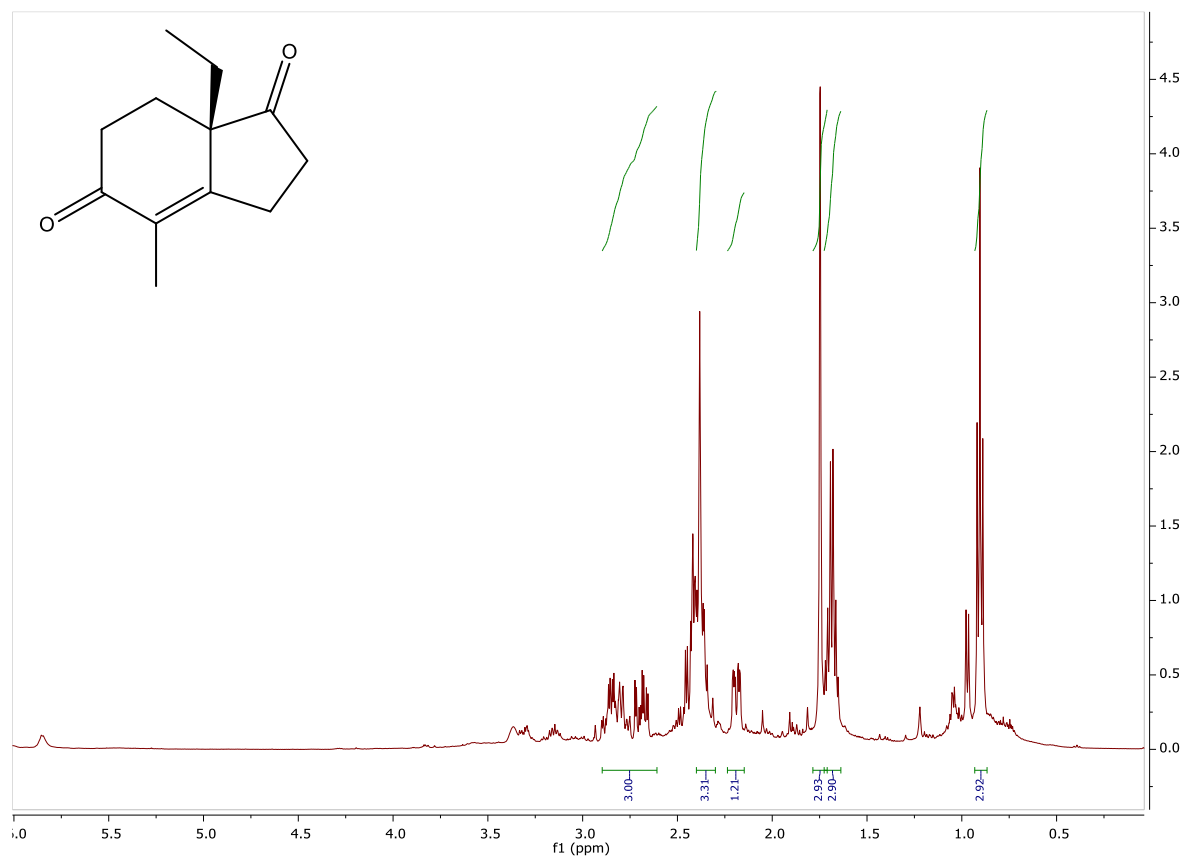
• ¹³C NMR



¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 145.4, 135.1, 129.7, 128.3, 69.4, 53.5, 21.6, 20,6

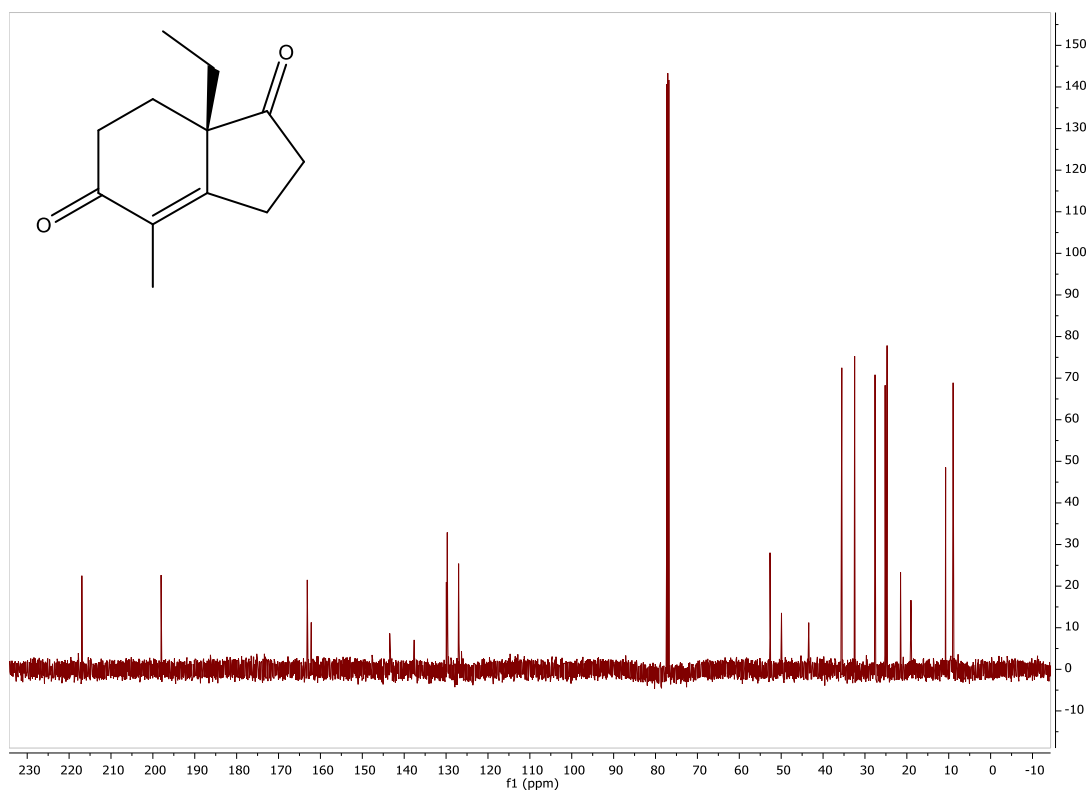
ESPECTRO 14: Biciclo 12.

• ^1H NMR



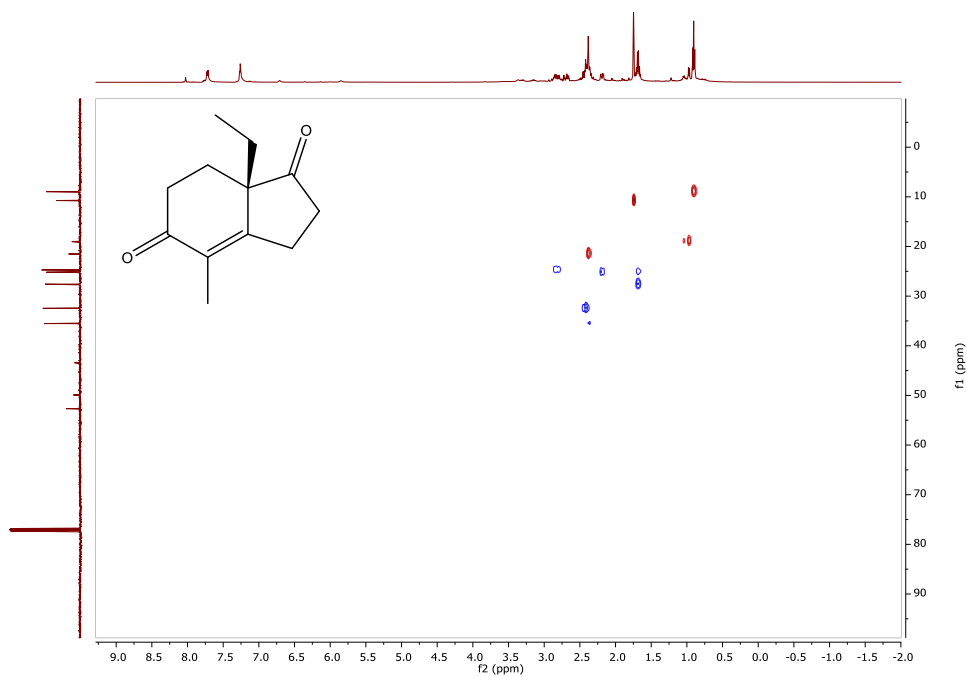
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm): 2.90-2.60 (*m*, 3H), 2.48-2.30 (*m*, 3H), 2.20-2.15 (*m*, 1H), 1.79 (*s*, 3H), 1.70-1.65 (*m*, 3H), 0.9 (*t*, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)

• ¹³C NMR



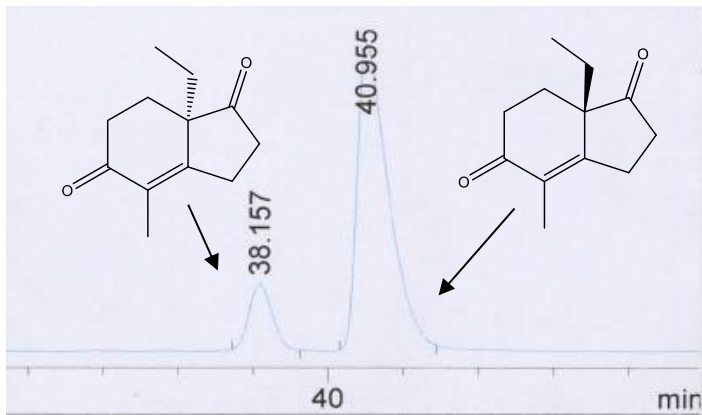
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 217.1, 197.8, 163.8, 130.0, 52.5, 35.8, 32.6, 27.8, 25.2, 24.5, 10.6, 8.9

• HSQC

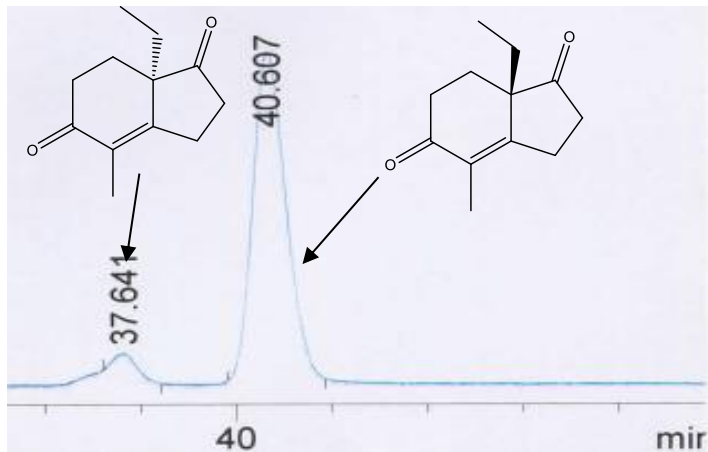


CROMATOGRAMAS ENSAYO CON AMINOÁCIDOS

- Prueba de ciclación con Alanina (2)



- Prueba de ciclación con Valina (3)



- Prueba de ciclación con Leucina (4)

