



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

Trabajo Fin de Máster

Máster en Técnicas Avanzadas en Química

**Preparación de Catalizadores Derivados de (S)-BINOL para
su Empleo en la Síntesis Estereoselectiva de Esteroides de
Origen no Natural**

Autor: Virginia Abia Moral

Tutor: Alfonso Pérez Encabo

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT	1
1.1. Resumen	1
1.2. Abstract	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	5
3.1. Síntesis de Torgov	5
3.2. Organocatálisis por ácidos fosfóricos derivados de (<i>S</i>)-BINOL	11
4. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	15
4.1. Preparación de organocatalizadores quirales	15
4.2. Obtención de [2-(3,4-Dihidro-6-metoxi-1(<i>2H</i>)-naftalenilideno) etil]-2-etil-1,3-ciclopentanodiona (21).....	16
4.3. Estudio de la ciclación estereoselectiva de Torgov	16
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
5.1. Preparación de organocatalizadores quirales	17
5.2. Obtención de [2-(3,4-Dihidro-6-metoxi-1(<i>2H</i>)-naftalenilideno)etil]-2-etil-1,3-ciclopentanodiona (21).....	26
5.3. Estudio de la ciclación estereoselectiva de Torgov	28
6. MÉTODOS EXPERIMENTALES	33
6.1. Técnicas generales.....	33
6.2. Materiales.....	35
6.3. Métodos generales.....	36
6.4. Procedimientos experimentales y caracterización.....	37
6.5. Selección de espectros de RMN.....	62
6.6. Selección de espectros de Masas.....	103
6.7. Cromatogramas de HPLC	118
7. CONCLUSIONES	120
8. LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	121
9. LISTADO DE ESQUEMAS, FIGURAS Y TABLAS	122
9.1. Esquemas.....	122
9.2. Figuras.....	123
9.3. Tablas	124

1. RESUMEN/ABSTRACT

1.1. Resumen

La química de esteroides es uno de los campos más importantes de la Química Bioorgánica ya que entre los esteroides encontramos biorreguladores fisiológicamente activos como hormonas sexuales, hormonas de la corteza adrenal, agliconas cardíacas, hormonas de los insectos, etc. siendo destacable el empleo práctico de hormonas esteroideas en medicina y agricultura.

El trabajo recogido en esta memoria ha tenido como objetivo la ciclación enantioselectiva de Torgov para la preparación de precursores de 13-etilesteroides no naturales.

Para llevar a cabo este proceso se han empleado reacciones organocatalíticas, ya que constituyen una herramienta poderosa para la construcción estereoselectiva y enantioselectiva de estructuras moleculares quirales. De esta manera, se han preparado ácidos fosfóricos quirales derivados de (*S*)-BINOL con distintos grupos arilo en las posiciones 3 y 3', como organocatalizadores que catalicen el proceso de ciclación estereoselectivo. La síntesis de los organocalizadores se ha alcanzado haciendo uso de la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura.

1.2. Abstract

The chemistry of steroids is one of the most important fields of Bioorganic Chemistry, since among the steroids we find such physiologically active bioregulators as sex hormones, adrenal cortex hormones, cardiac aglycones, insect hormones, etc. being remarkable the practical use of steroid hormones in medicine and agriculture.

The contained work in this report aimed to study the enantioselective cyclization of Torgov for the synthesis of unnatural 13-ethylsteroids precursors.

To accomplish this process, it has been used organocatalytic reactions as they are a powerful tool for stereoselective and enantioselective construction of chiral molecular structures. In this way, chiral phosphoric acids derived from (*S*)-BINOL with different aryl groups in 3 and 3' positions have been prepared as organocatalysts to catalyze the stereoselective cyclization process. Synthesis of organocatalysts has been reached using the Suzuki-Miyaura coupling reaction.

2. INTRODUCCIÓN

Los **esteroides** son una familia de productos naturales de gran interés que tienen efectos biológicos muy variados ^[1] y que presentan una potente actividad fisiológica, como por ejemplo el control de la fecundidad ^[2]. Por ello, algunos de ellos han sido impulsores financieros de su estudio y de sus posibilidades sintéticas. Son, sin duda, la familia de productos naturales sobre la que más tiempo y medios se han dedicado ^[3].

La característica general de los esteroides es la presencia de un sistema tetracíclico de ciclopentanoperhidrofenantreno, en el que los ciclos se denominan A, B, C y D, empezando desde el inferior a la izquierda, y los átomos de carbono se numeran empezando con el anillo A (**Figura 1**). Además, los tres anillos de seis miembros (A, B y C) adoptan conformaciones de silla, pero están impedidos por su rígida geometría de los cambios usuales del ciclohexano ^[4]. Es de importancia conocer que los esteroides contienen generalmente funciones oxigenadas (con frecuencia en C₃), y muchos de ellos son portadores de grupos metilo en C₁₀ y C₁₃.

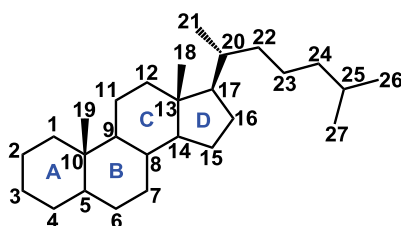


Figura 1: Numeración de esteroides

Los esteroides se clasifican de acuerdo con su estructura química y su actividad fisiológica ^[5] en esteroides, ácidos biliares, hormonas sexuales, hormonas corticales y sapogeninas esteroídicas.

De los muchos centenares de esteroides aislados de plantas y animales por extracción con disolventes orgánicos no polares o técnicas cromatográficas ^[6], millares se han sintetizado en los laboratorios farmacéuticos en búsqueda de nuevos fármacos ^[7].

^[1] A.T.Kicman. *Br. J. Pharmacol.* **2008**, 154(3), 502-521.

^[2] a) X.Miracle, G.C.D.Renzo, A.Stark, A.Fanaroff, X.C.Estrany, E.Saling. *J. Perinatal. Med.* **2008**, 36(3), 191-196; b) A.L.Jefferies. *Paediatr. Child. Health.* **2012**, 17(10), 573-574; c) J.M.Kambafwile, S.Cousens, T.Hansen, J.E.Lawn. *Int. J. Epidemiol.* **2010**, 39, 122-123.

^[3] J.W.Ingle, L.B.Helou, N.Y.Li, P.A.Hebda, C.A.Rosen, K.V.Abbott. *Laryngoscope.* **2014**, 124(4), 921-927.

^[4] H.L.J.Makin, D.B.Gower, B.Kirk. *Steroid Analysis.* **1995**.

^[5] a) E.Falkenstein, H.C.Tillmann, M.Christ, M.Feuring, M.Webling. *Pharmacol. Rev.* **2000**, 52(4), 513-556; b) R.K.Callow, F.G.Young. *Proc. R. Soc. Lon. A.* **1936**, 157, 194.

^[6] L.Dinan, J.Harmatha, R.Lafont. *J. Chromatogr. A.* **2001**, 935(1-2), 105-123.

^[7] A.Butler, S.Sheraden. *The Embryo Project Encyclopedia.* **2013**, 12-26

Los esteroides de origen "no natural" comprenden un conjunto de sustancias con elevado interés farmacológico, ya que se emplean como principios farmacéuticos activos ^[8] (APIs) con actividad anticancerígena, anticonceptivos y reguladores hormonales de última generación.

En muchos casos, el empleo de esteroides sintéticos frente a esteroides naturales produce incrementos de la actividad deseada o de mínimos efectos secundarios, siendo necesaria la introducción de nuevos sustituyentes ^[9] para la modificación de las estructuras de los esteroides naturales.

Entre los esteroides sintéticos que mejor se conocen están los **anticonceptivos orales** y los **agentes anabólicos**. La mayor parte de las píldoras para el control natal ^[10] son una mezcla de dos compuestos: el etinilestradiol (estrógeno sintético) y la noretindrona (progestina sintética) (**Figura 2**).

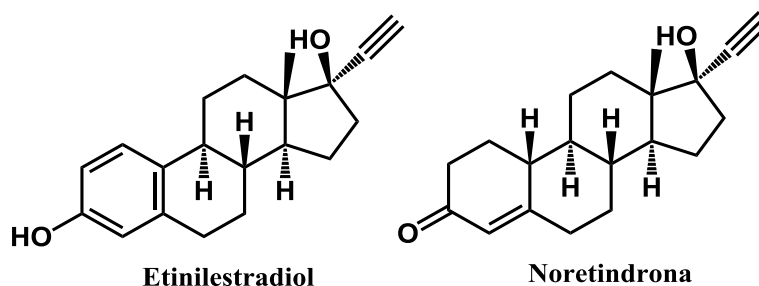


Figura 2: Esteroides anticonceptivos orales sintéticos.

Por otro lado, los esteroides anabólicos como el estanozolol ^[11] y la metandrostenolona (Dianabol), son andrógenos sintéticos que imitan los efectos de construcción de los tejidos de la testosterona natural (**Figura 3**).

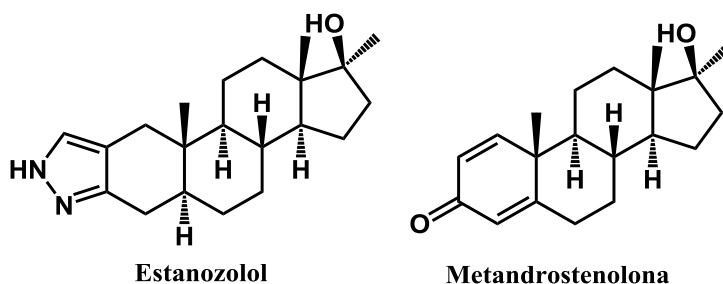


Figura 3: Esteroides anabolizantes sintéticos.

^[8] a) O.V.G.Alvarez, A.M.E.Garcia, M.J.Santos. **2009**, WO2009022894 A1; b) C.G.Daughton, B.W.Brooks. *CRC Press*. **2011**, 287-347; c) A. Hillisch, W.Boidol, W.Schwede, P.Esperling, G.Sauer, C.Hegele-Hartung, U. Kollenkirchen, K.H.Fritzemeier. **2001**, WO 2001032680 A2 20010510.

^[9] a) S.Basaria, J.T.Wahlstrom, A.S.Dobs. *J. Clinical Endocrinol. Metab.* **2013**, 86(11), 271-279; b) T.G.Benedk. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2011**, 29, 5-12.

^[10] S.Rubin. **2004**, WO 2004069260 A1 20040819.

^[11] M.E. Lichten. **2014**, US 20140088050 A1 20140327.

Son de gran interés y objeto de nuestra investigación los esteroides de origen sintético que se caracterizan por tener como sustituyente del carbono de la posición C₁₃ un grupo etilo, destacando la importancia de los siguientes esteroides mostrados con gran demanda en la industria farmacéutica ^[12] ya que constituyen moléculas valiosas debido a su utilización como principios activos (**Figura 4**).

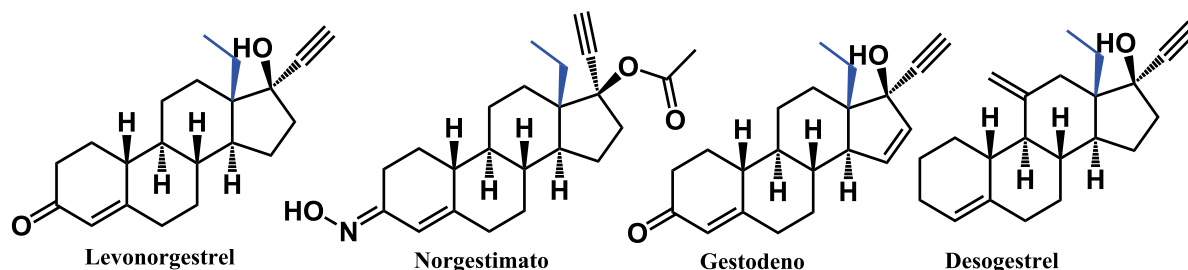


Figura 4: Esteroides no naturales 13-etilesteroides o 13-etilgonanos

En los **esteroides no naturales 13-etilesteroides**, la presencia del sustituyente etilo en el C₁₃ de la molécula imposibilita que las fuentes tradicionales de sustancias naturales que se emplean en la síntesis de esteroides (Soja, Barbastro, etc.) sean adecuadas para la obtención de este tipo de esteroides y por tanto estos compuestos deban prepararse a través de costosas síntesis totales. Por tanto, el desarrollo de nuevos métodos sintéticos que permitan su obtención de forma sencilla, rápida y barata, posibilitará su comercialización a menores costes.

El **método clásico de Torgov**, que consiste en una reacción de carbociclación de una cetona aquiral catalizada por ácidos a partir de intermedios esteroideos ABD, proporciona una vía para la síntesis química total de hormonas esteroideas, y es todavía empleada para la producción a gran escala de ciertas hormonas esteroideas en industrias de Schering AG en Berlín (Alemania) ^[13].

Por ello, parece viable recurrir al empleo de técnicas de organocatálisis, más concretamente a los organocatalizadores ácidos de Brønsted quirales, para abrir una vía en cuanto a la preparación estereoselectiva de esteroides a través de la reacción de Torgov.

De esta forma, durante todo el trabajo se ha recurrido al empleo de ácidos de Brønsted quirales, en particular a ácidos fosfóricos derivados de (S)-BINOL para su aplicación en catálisis asimétrica.

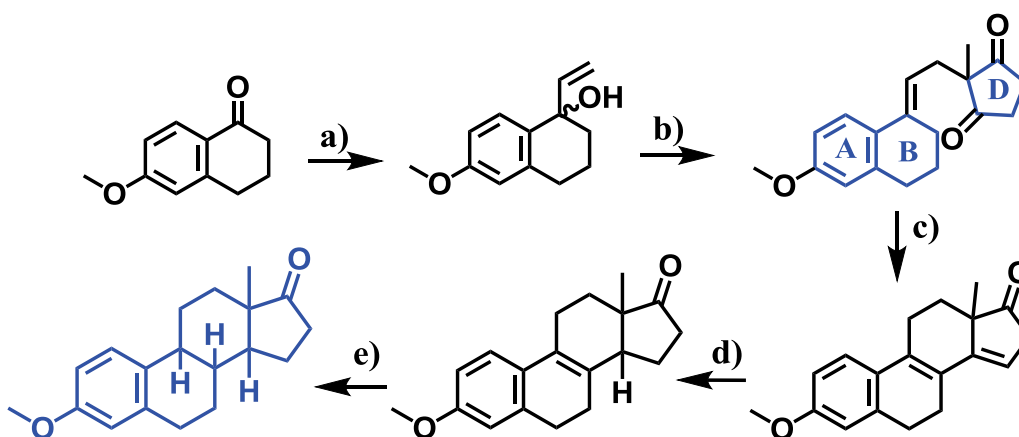
^[12] a) P.N.Rao, J.W.Cessac, R. P.Blye, H.K.Kim. *Steroids*. **1998**, 63(1), 50-57; b) C.K.Garfias, O.G.Flores, P.G.Arrati, G.G.Mariscal, R.V.Rámirez, C.Beyer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, 133, 43-50.

^[13] R.I.Zhdanov, E.J.Corey. *Steroids*. **2009**, 74(9), 723-724.

3. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

3.1. Síntesis de Torgov

La síntesis de Torgov de estronas en forma de éter metílico ^[14] fue desarrollada por I.V.Torgov y S.N.Ananchenko en el año 1963, abriendo una vía para la síntesis total de esteroides (**Esquema 1**) con la preparación del vinil carbinol a partir de 6-metoxi-1-tetralona y bromuro de vinil magnesio. En la segunda etapa, la condensación del alcohol vinílico con el compuesto 1,3-dicarbonílico proporciona la formación del intermedio ABD cíclico, en el cual tiene lugar el cierre de anillo bajo catálisis ácida, obteniendo el dieno de Torgov. A continuación, tras una reacción de hidrogenación catalítica, se obtiene un tetraeno, que se somete a mayor reducción, produciéndose cierta reducción del grupo 17-oxo de forma simultánea, así que la mezcla de reacción se oxida para la síntesis de la estrona.



Reactivos y condiciones: a) bromuro de vinil magnesio, THF; b) 2-metil-1,3-ciclopentanodiona, catalizador base; c) TsOH; d) 1°-Pd/CaCO₃, 2°-H₂; e) 1°-K, NH₃ ^[15], 2°-CrO₃.

Esquema 1: Metodología de síntesis de Torgov de éter metílico de estrona

Simultáneamente, otros grupos publicaron síntesis de estronas similares ^[15b] ^[16].

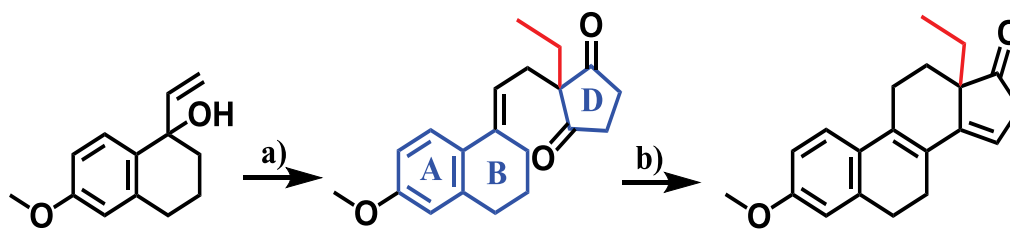
Asimismo, se ha empleado la metodología sintética de la reacción de Torgov para la obtención de 13-etilesteroides ^[17] derivados (**Esquema 2**), objetivo del trabajo.

^[14] S.N.Ananchenko, I.V.Torgov. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 4(23), 1553-1558.

^[15] a) G.H.Douglas, J.M.H.Graves, D.Hartley, G.A.Hughes, B.J.McLoughlin, J.Siddall, H.Smith. *J. Chem. Soc.* **1963**, 5072; b) T.B.Windholz, J.H.Fried, A.A.Patchett. *J. Org. Chem.* **1963**, 28(4), 1092-1094; c) G.A.Hughes, H.Smith. *Chem. Ind.* **1960**, 1022; d) K.K. Koshoev, S.N. Ananchenko, I.V.Torgov. *Khim. Prir. Soedin.* **1965**, 1, 172.

^[16] a) D.J.Crispin, J.S.Whitehurst. *Proc. Chem. Soc., London.* **1963**, 22; b) T.Miki, K.Hiraga, T.Asako. *Proc. Chem. Soc., London.* **1963**, 139; c) H.Smith, G.A.Hughes, G.H.Douglas, D.Hartley, B.J.McLoughlin, J.B.Siddal, G.R.Wendt, G.C.Buzby, D.R.Herbst, K.W.Ledig, J.McMenamin, T.W.Pattison, J.Suida, J.Tokolics, R.A.Edgren, A.B.A.Jansen, B.Gadsby, D.H.R.Watson, y P.C.Phillips. *Experientia.* **1963**, 19, 394.

^[17] a) K.Hiraga. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, 13(11), 1289-1294; b) A.V.Zakharychev, D.R.Lagidze, S.N.Ananchenko, I.V.Torgov. *Izv. Akad. SSSR. Ser. Khim.* **1965**, 760; c) H.Smith, G.A. Hughes, G.H.Douglas, G.R. Wendt. *J. Chem. Soc.* **1964**, 4472.



Reactivos y condiciones: a) 2-etil-1,3-ciclopentanodiona, catalizador base; b) HCl en MeOH

Esquema 2: Síntesis de 13-etilesteroides derivados

3.1.1. Mecanismo y estereoquímica

En un principio, se pensó que la etapa de condensación entre el alcohol vinílico y la dicetona cíclica tenía lugar bajo catálisis básica, empleándose reactivos como hidróxido de benziltrimetilamonio (Triton B) ^[18], hidróxido de potasio y terc-butóxido potásico ^[18c], trietilamina ^[19a], o bicarbonato sódico ^[20].

Más tarde, sin embargo, Kuo, Taub y Wendler demostraron que la condensación se produce mediante catálisis ácido-base. Bajo la influencia de la β -dicetona, que actúa como catalizador, suministrando la acidez necesaria para llevar a cabo la reacción ^[20] ^[21], el vinil carbinol se protona, liberándose una molécula de agua y la formación de un catión estabilizado por resonancia que reacciona con el anión enolato β -dicetona proporcionando el producto de condensación (**Esquema 3**).

En la mayoría de las aplicaciones de la síntesis de Torgov, el intermedio ABD es aislado, después de que el anillo C se cierre empleando pentóxido de fósforo ^[19a] ^[19b] ^[22], ácido p-toluensulfónico ^[18a], ácido fórmico ^[19c] o ácido clorhídrico concentrado ^[18b] ^[18c]. El cierre de anillo bajo condiciones suaves acidas proporciona el intermedio 14-hidroxi, que se deshidrata fácilmente para dar pentaeno ^[19a] ^[23].

^[18] a) S.N.Ananchenko, I.V.Torgov. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 4(23), 1553-1558; b) G.H.Douglas, J.M.H.Graves, D.Hartley, G.A.Hughes, B.J.McLoughlin, J.Siddall, H.Smith. *J. Chem. Soc.* **1963**, 5072; c) D.J.Crispin, J.S.Whitehurst. *Proc. Chem. Soc., London.* **1963**, 22; d) S.N. Ananchenko, I.V.Torgov. *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* **1959**, 127, 553; e) S.N. Ananchenko, V.E.Limanov, V.N.Leovov, V.M.Rzheznikov, I.V.Torgov. *Tetrahedron.* **1962**, 18, 1355-1367; f) T.B.Windholtz, A.A.Patchett, J.Fried. *Belgian Patent.* **1964**, 638,080; *Chem. Abstr.* **1965**, 62, 7846; g) J.S. Whitehurst. **1964.** *French Patent 1374695*; *Chem. Abstr.* **1965**, 62, 4093; h) I.V.Torgov, S.N.Ananchenko, A.V.Platonova. **1963.** *USSR Patent 157056*; *Chem. Abstr.* **1964**, 60, 5596.

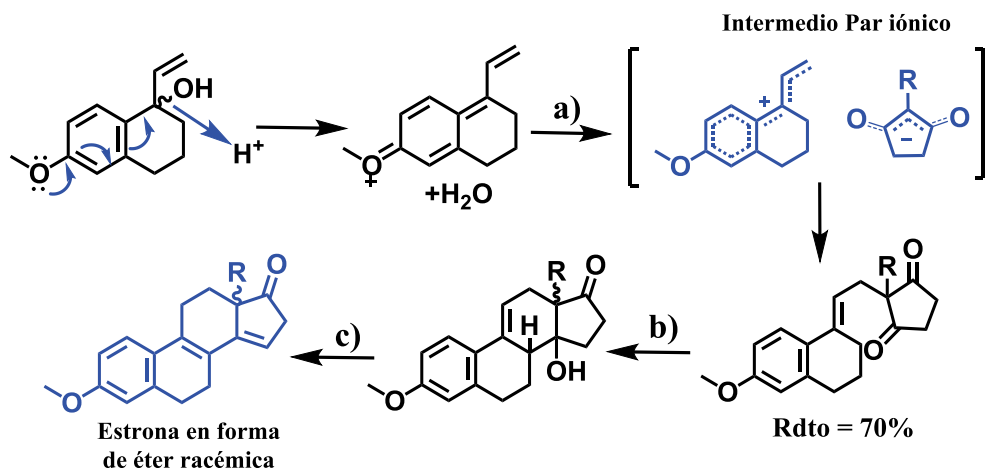
^[19] a) T.Miki, K.Hiraga, T.Asako. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, 13, 1285; b) T.Miki, K.Hiraga, T.Asako. *Proc. Chem. Soc., London.* **1963**, 139; c) T.B.Windholtz, J.H.Fried, A.A.Patchett. *J. Org. Chem.* **1963**, 28(4), 1092-1094.

^[20] D.P.Strike, T.Y.Jen, G.A.Hughes, G.H.Douglas, H.Smith. *Steroids.* **1966**, 8, 309.

^[21] a) C.H.Kuo, D.Taub, N.L.Wendler. *Angew. Chem.* **1965**, 77, 1142; *J. Org. Chem.* **1970**, 33, 3126; **1967.** *French Patent 1500986*; b) A.V.Zakharychev, D.R.Lagidze, S.N. Ananchenko. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8(9) 803-806.

^[22] S.N.Ananchenko, V.N.Leovov, A.V.Platonova, I.V.Torgov. *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* **1960**, 135, 73.

^[23] a) A.V. Zakharychev, S.N. Ananchenko, I.V.Torgov. *Izv. Akad. Nauk SSSR. Ser. Khim.* **1965**, 1413; b) A.V.Zakharychev, I.Hora, S.N.Ananchenko, I.V. Torgov. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 3585.



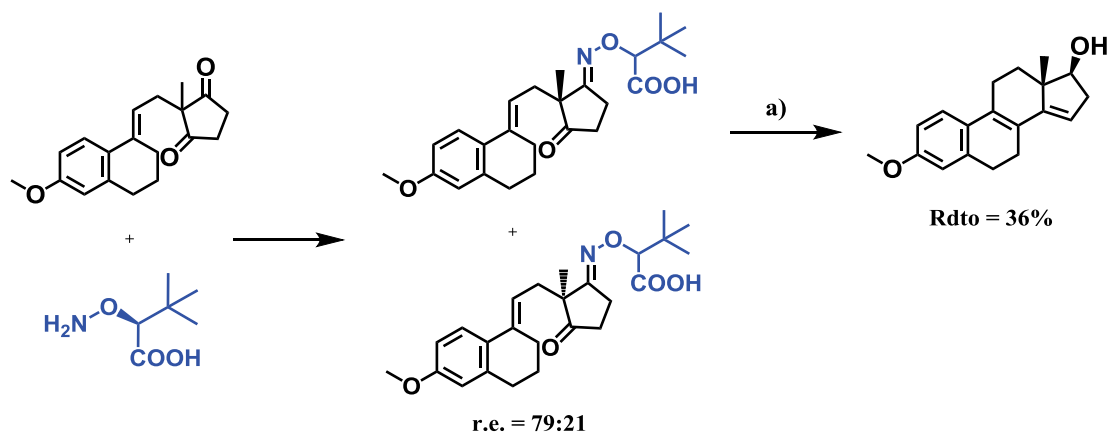
Reactivos y condiciones: a) Alcohol terc-butílico, xileno, reflujo; b) HCl; c) Deshidratación

Esquema 3: Condensación a través de formación de par iónico

3.1.2. Síntesis estereoselectiva de Torgov

La reacción de Torgov proporciona mezclas racémicas de esqueletos esteroideos, pero existen métodos para la obtención de intermediarios enantiopuros de esteroides mediante resoluciones químicas ^[24] (**Esquemas 4 y 5**) o enzimáticas ^[25] (**Esquema 6**) y utilización de un anillo D precursor quirral ^[26] (**Esquema 7**).

Se comprobó que la síntesis estereoselectiva mediada por un cultivo de la levadura *S.Cerevisiae* sufre inconvenientes que incluyen grandes volúmenes de reacción y dificultades encontradas durante la extracción de los productos solubles en agua.



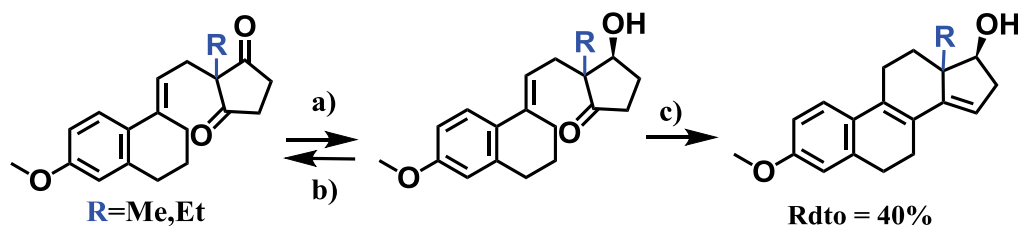
Reactivos y condiciones: a) 1°-[H⁺], 2°-LiAlH₄

Esquema 4: Resolución química empleando ácidos amino oxicarboxílicos quirales ^[24b]

^[24] a) R.Bucourt, L.Nédélec, J.C.Gasc, J.Weill-Raynal. *J.Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 561; b) R.Pappo, R.B.Garland, C.J.Jung, R.T.Nicholson. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 21, 1827; c) T.Asako, K.K.Hiraga, T.Miki. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, 21(1), 107-111.

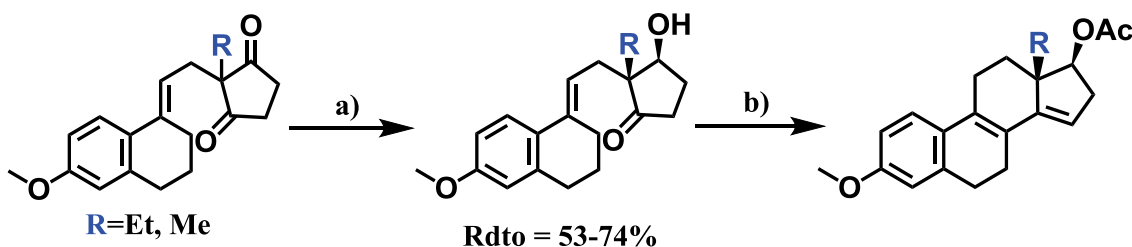
^[25] a) H.Kosmol, K.Kieslich, R.Vössing, H.J.Kosh, K.Petzoldt, H.Gibian. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 701, 198-205; b) C.Rufer, H. Kosmol, E.Schröder, K.Kieslich, H.Gibian. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 702, 141-148; c) C.Rufer, E.Schröder, G.Saucy. *Helv. Chim. Acta.* **1972**, 55, 1333; d) C.Rufer, E. Schröder, H.Gibian. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 702, 141; e) J.Dmochowska, A.Nespiak, L.Nowak, A.Siewinski. *Acta Mycol.* **1977**, 13(1), 85-87.

^[26] P.A.Magriotis, F.Johnson. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1460.



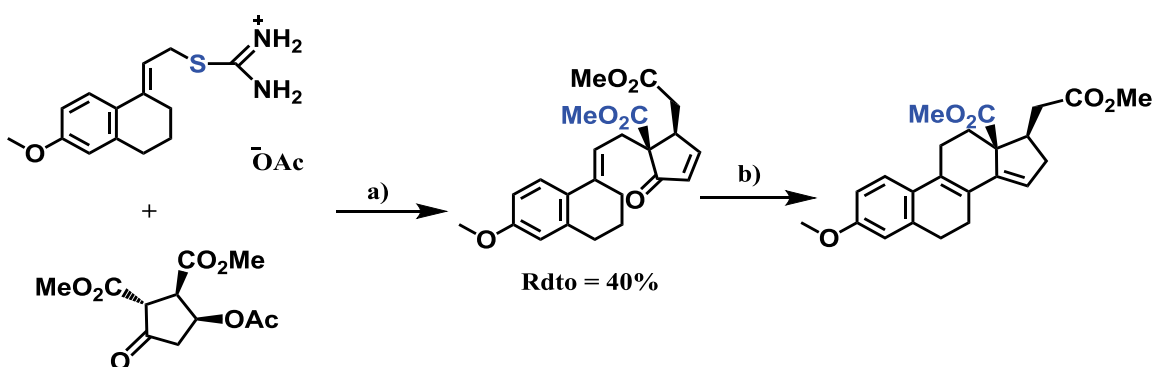
Reactivos y condiciones: a) Reducción con NaBH₄; b) Oxidación con DMSO; c) HCl en MeOH

Esquema 5: Metodología sintética de ciclación enantioselectiva ^[24c] mediante resolución vía oxidación-reducción



Reactivos y condiciones: a) Fermentación con *Saccharomyces Cerevisiae*; b) 1°-Ac₂O, 2°-[H⁺]

Esquema 6: Reducción microbiana asimétrica para obtención de derivados de 13-metilesteroides y 13-estereoides ^[25]



Reactivos y condiciones: a) Cu(OAc)₂; b) 1°-Reducción, 2°-[H⁺]

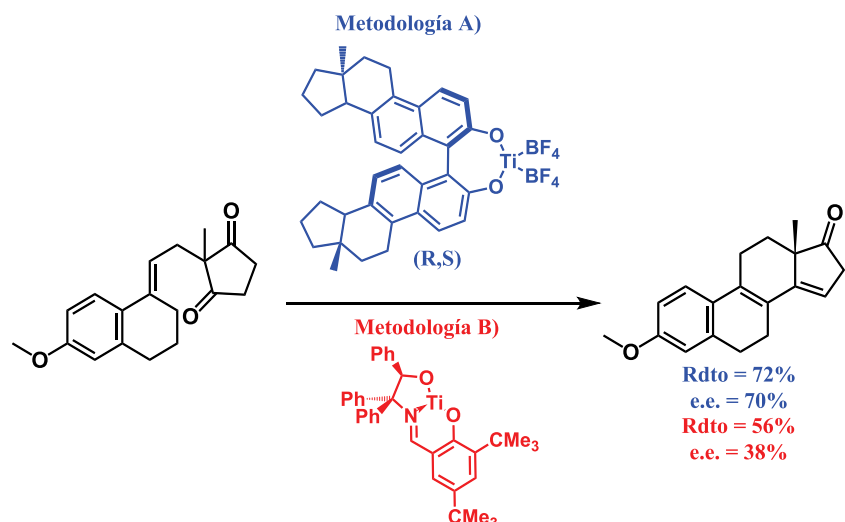
Esquema 7: Síntesis estereoselectiva mediante empleo de anillo D como precursor quiral en reacción de Torgov ^[26]

Posteriormente se comprobó que el empleo de catalizadores quirales de complejos de titanio sustituidos (**Esquema 8**) como (*R*)-BINOL-Ti ^[27] (Metodología A) o de derivados de trifenilaminoetanol-TiCl₂ ^[28] (Metodología B) como ácidos de Lewis es capaz de mediar la reacción de ciclación Torgov. En ambos casos, se alcanza mediante desimetrización catalítica asimétrica a partir de la dicetona precursora formándose el dieno Torgov, un intermediario útil en la síntesis de estrona ^[29].

^[27] V.S.Enev, J.Mohr, M.Harre, K.Nickisch. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1998**, 9, 2693-2699.

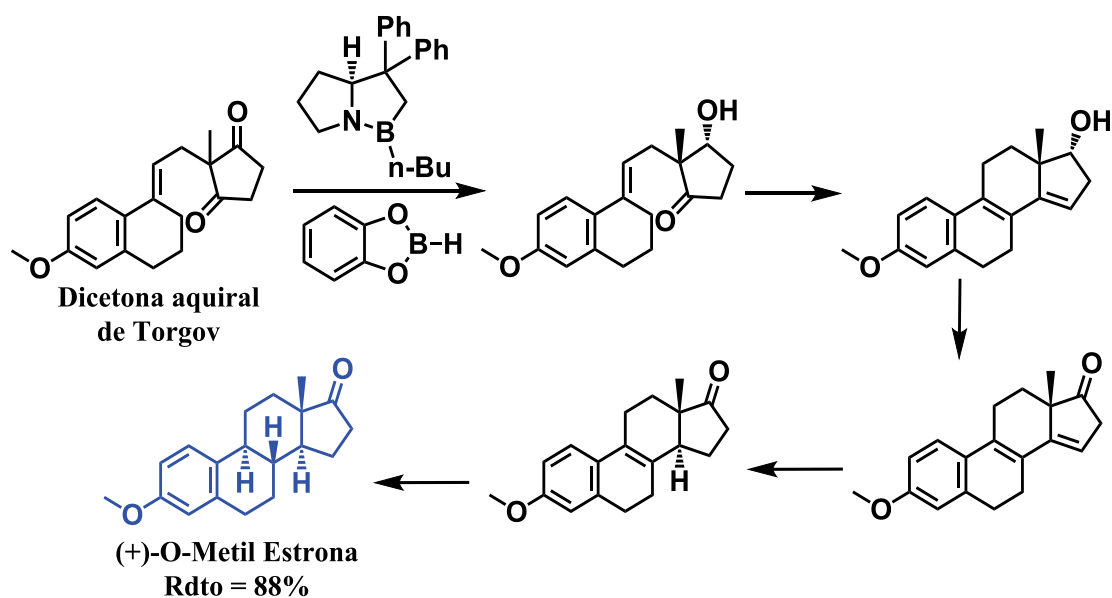
^[28] B.Manfred, R.Fleischer, B.Mai, M.A.Schneider, S.Lachenicht. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346(4), 474-482.

^[29] a) H.Kosmol, K.Kieslich, R. Vössing, H.J.Koch, K.Petzoldt, H.Gibian. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 701, 199; b) C.Rufer, E.Schröder, H.Gibian. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 701, 206; c) Sugahara, K.Ogasawara. *Tetrahedron Letters*. **1996**, 37, 7403; d) K.Tanaka, H.Nakashima, T. Taniguchi, K.Ogasawara. *Organic Lett.* **2000**, 2, 1915.



Esquema 8: Ciclación estereoselectiva mediante empleo de derivados de Ti

Más tarde, se estudió que el empleo conjunto de un catalizador quiral de oxazaborolidina (**Esquema 9**) y de un agente reductor estereoselectivo como el catecolborano da lugar a una ciclación enantioselectiva de Torgov^[30].

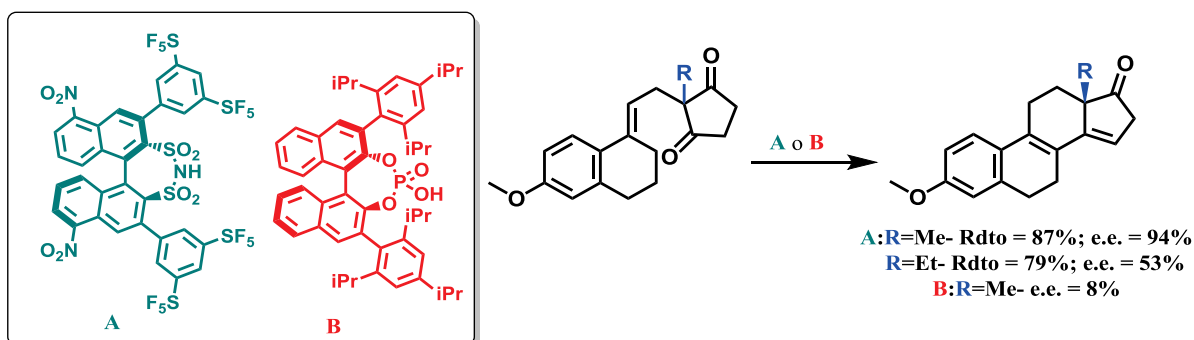


Esquema 9: Ciclación estereoselectiva mediante oxazaborolidina

El estudio más reciente sobre catálisis asimétrica de la reacción de ciclación de Torgov recopilado, habiendo ya comenzado el trabajo desarrollado experimentalmente, emplea como catalizador disulfonimida o ácidos fosfóricos quirales que actúa como ácido de Brønsted para la síntesis total de derivados de estrona^[31] (**Esquema 10**).

^[30] Y.Y. Yeung, R.J. Chein, E.J. Corey. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (34), 10346–10347.

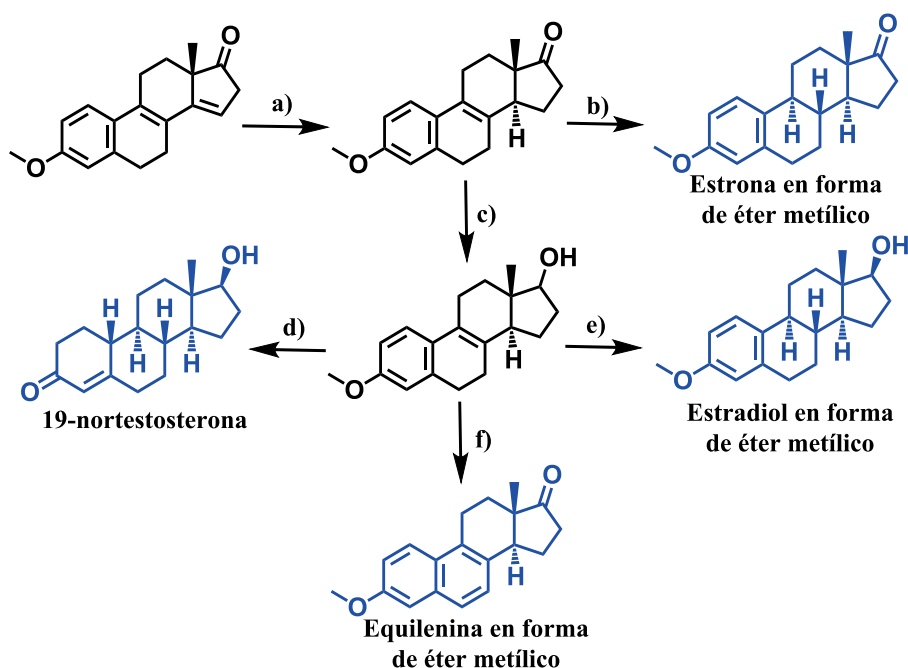
^[31] S. Prévost, N. Dupré, M. Leutzsch, Q. Wang, V. Wakchaure, B. List. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8770–8773.



Esquema 10: Ciclación enantioselectiva empleando ácido de Brønsted quiral

3.1.3. Aplicabilidad de la síntesis de Torgov

La metodología de la síntesis total de esteroides de Torgov se ha empleado para la síntesis de hormonas esteroideas que presentan un amplio espectro de actividad biológica, en particular derivados de estronas ^[32], estradiolos, equilenina, 19-noresteroides ^[33], 14-hidroxiesteroides, etc. (**Esquema 11**).



Reactivos y condiciones: a) Pd/CaCO₃ ^[34], H₂; b) K, NH₃; c) LiAlH₄; d) Reducción de Birch (Na, NH₃, t-BuOH); e) K, NH₃; f) SeO₂

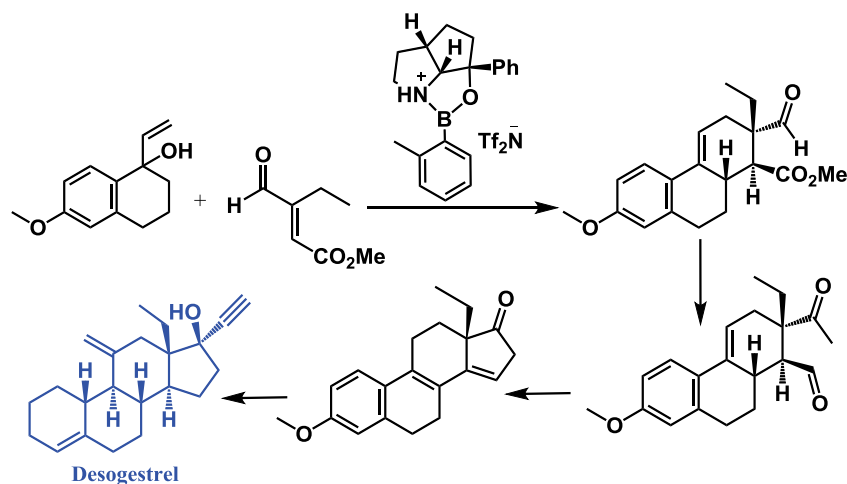
Esquema 11: Aplicabilidad de la síntesis de Torgov

^[32] a) C.H.Kno, D.Taub, N.L.Wendler. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3126-3132; b) C.Rufer, E.Schröder, H.Gibian. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 701, 206-216; c) H.Kosmol, K.Kieslich, R.Vössing, H.J.Koch, K.Petzoldt, H.Gibian. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 701,199-205.

^[33] a) D.J.Crispin, A.E.Vanstone, J.S.Whitehurst. *J. Chem. Soc.* **1970**, 10, 10-18; b) M.B.Groen, F.J.Zeelen. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1986**, 105 (11), 465-487; c) P.Bijoy, R.G.Naik, U.Shivakumar, G.S.R.Subba Rao. *J. Indian Inst. Sci.* **1994**, 74, 519-541; d) C.Florence C, E.Sarabir, A.Groot A. *Tetrahedron.* **2006**, 62, 5363-5383; e) K.K.Koshoev, S.N.Ananchenko, I.V.Torgov. *Khim. Prir. Soedin.* **1965**, 180; f) K.K.Koshoev, S.N.Ananchenko, A.V.Platonova, I.V.Torgov. *Akad. Nauk. SSSR.* **1963**, 2058; g) O.J.Fedorova, E.S.Pekarkaya, J.V.Lukashina, G.S.Grinen-Ko. *Khim. Farm. Zh.* **1974**, 8, 9-13.

^[34] A.V.Zakharychev, S.N. Ananchenko, I.V.Torgov. *Steroids.* **1964**, 3, 31.

Además, cabe destacar la obtención de desogestrel, un 13-etilgonano mediante el empleo de la síntesis de Torgov ^[35] (**Esquema 12**).



Esquema 12: Obtención de desogestrel mediante metodología Torgov

3.2. Organocatálisis por ácidos fosfóricos derivados de (S)-BINOL

3.2.1. Definición y clasificación de organocatálisis

El término “organocatálisis” fue definido por primera vez por David W.C.MacMillan ^[36] como el empleo de moléculas orgánicas de bajo peso molecular para la catálisis en reacciones orgánicas, descubriéndose posteriormente que el empleo de cantidades sub-estequiométricas de los organocatalizadores en su forma enantiopura promovían la reacción buscada y además inducían elevada enantioselectividad.

Desde el punto de vista mecanístico de la reacción ^[37], se distinguen dos tipos principales de organocatalizadores (**Figura 5**) empleados en la actualidad por su interacción con el sustrato en el estado de transición causante de la activación, diferenciándose aquellos donde tiene lugar:

- **Catálisis covalente:** se basa en la formación de aductos covalentes entre el catalizador y el sustrato como intermedio de reacción dentro del ciclo catalítico, implicando la existencia de reacciones reversibles en el anclaje y desanclaje del catalizador al sustrato/producto de forma que sea posible la regeneración del catalizador. Dentro de esta catálisis, se diferencian dos grandes familias: las aminas primarias y secundarias y los carbenos N-heterocíclicos (NHCs).

^[35] Q.Y.Hu, P.D.Rege, E.J.Corey. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5964-5986.

^[36] a) D.W.C.MacMillan. *Nature*. **2008**, 455, 304-308; b) K.A.Ahrendt, C.J.Borths, D.W.C.MacMillan. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244.

^[37] A. Berkessel, H. Gröger. *Asymmetric Organocatalysis*, Germany. **2004**.

- **Catálisis no covalente:** se producen interacciones débiles no covalentes, como la formación de enlaces de hidrógeno (empleando derivados de tioureas y de ácidos fosfóricos), o bien por interacciones iónicas como son las bases quirales (p.ej.: derivados de quinina) o los catalizadores de transferencia de fase (p.ej.: catalizador de Corey).

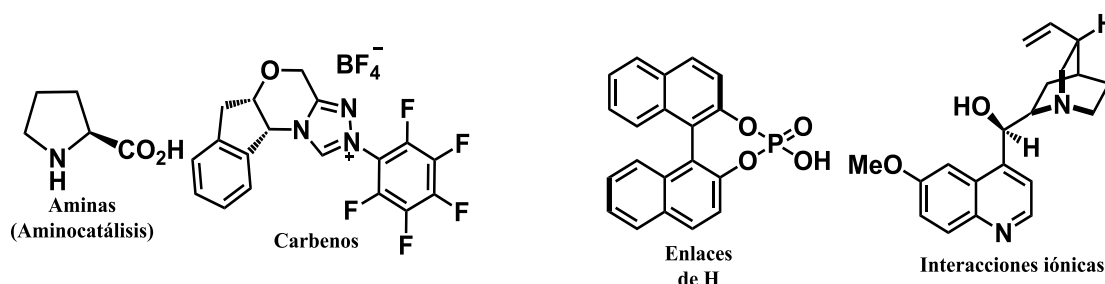


Figura 5: Organocatalizadores covalentes (a la izquierda) y no covalentes (a la derecha)

3.2.2. Catálisis de ácidos fosfóricos quirales derivados de BINOL

En el trabajo se han preparado ácidos fosfóricos derivados de (S)-BINOL, que tienen como característica general la presencia de quiralidad axial con un eje de simetría C_2 y, que actúan como ácidos de Brønsted ^[38] en el ciclo catalítico. En éste, una vez que el sustrato es protonado o activado mediante enlaces de hidrogeno por el catalizador acido, la base conjugada obtenida, que contiene el entorno quiral, se mantiene próxima al protón por interacciones iónicas o electrostáticas (**Figura 6**). A continuación, la posterior transformación sobre este intermedio asimétrico da lugar al producto final enantioenriquecido.

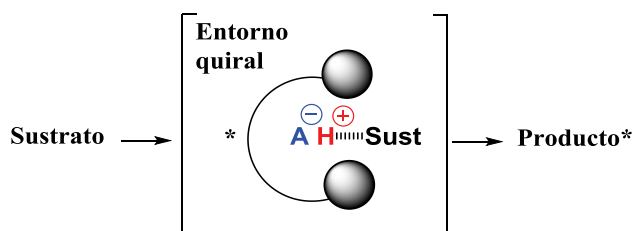


Figura 6: Intermedio quiral respecto al sustrato protonado

Es de destacar el empleo de ácidos fosfóricos quirales derivados de BINOL ^[39] (**Figura 7**) en catálisis debido a que:

^[38] a) J.Seayad, B.List. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719- 724; b) M. Rueping, E. Sugiono. *Ernst. Schering Found. Symp. Proc.* **2008**, 2, 207-253; c) Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal. *Nature.* **2003**, 424, 146; d) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713-5743.

^[39] a) S.J.Connon. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3009-3912; b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe. *Adv. Synth. Cat.* **2006**, 348, 999-1010; c) M. Terada. *Chem. Commun.* **2008**, 4097-4112; d) M. Terada. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, 83, 101-119; e) M. Terada. *Synthesis.* **2010**, 1929-1982; f) T. Akiyama. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744-5758.

- Presentan una acidez adecuada que asegura que los enlaces de hidrógeno (o pares iónicos) formados con el sustrato sean estables, favoreciendo estados de transición diastereoméricos con mayor diferencia energética entre ambos.
- Por las características del grupo fosfato, el BINOL se une al átomo de fósforo de manera rígida mediante dos enlaces P-O, generando un entorno quiral más compacto y restringido.
- La variación en la sustitución del esqueleto de BINOL garantiza una amplia biblioteca de catalizadores, con diferentes propiedades electrónicas y estéricas.
- A diferencia de otros catalizadores, aquí, la función ácida se encuentra muy influenciada por el “bolsillo quiral”, lo que asegura altas enantioselectividades.
- Por último, su bifuncionalidad provoca que el grupo fosfato, constituido por un *ácido de Brønsted* y, a su vez por una *base de Brønsted*, pueda catalizar un mayor número de reacciones de forma más eficaz.

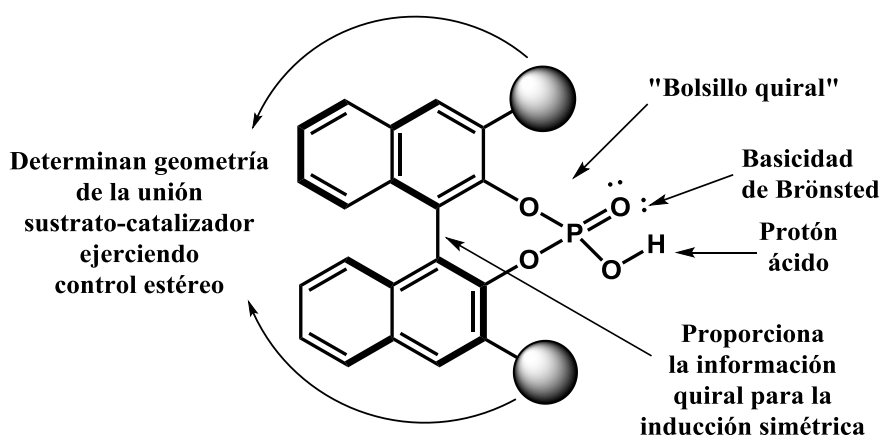


Figura 7: Características de los ácidos fosfóricos quirales

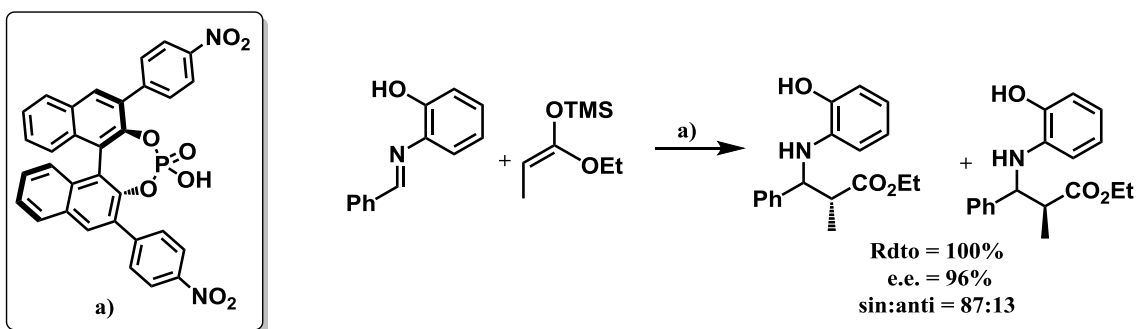
Por todo ello, estos catalizadores ácidos de Brønsted han mostrado excelente aplicabilidad en reacciones organocatalíticas de manera enantioselectiva en la reacción de Mannich entre silil acetales de cetena monosustituidos y aldiminas ^[40] (**Esquema 13**), cicloadición (3+2) de enocarbamatos y 3-indolilmetanoles ^[41] (**Esquema 14**), alquilación Friedel-Crafts de indoles 3-sustituidos en ésteres α -cetimino β,γ -insaturados ^[42] (**Esquema 15**) o anelación de Robinson ^[43] (**Esquema 16**), entre otras.

^[40] T. Akiyama, J.Itoh, K.Yokota, K.Fuchibe. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566.

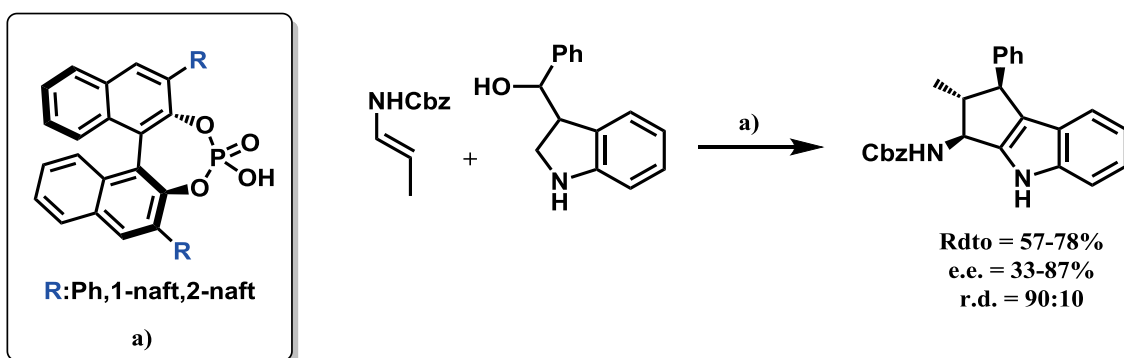
^[41] C. Lebee, A.O.Kataja, F.Blanchard, G.Masson. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21(23), 8399-8402.

^[42] B.Bi, Q.X.Lou, Y.Y.Ding, S.W.Chen, S.S. Zhang, W.H.Hu, J.L. Zhao. *Organic Lett.* **2015**, 17(3), 540-543.

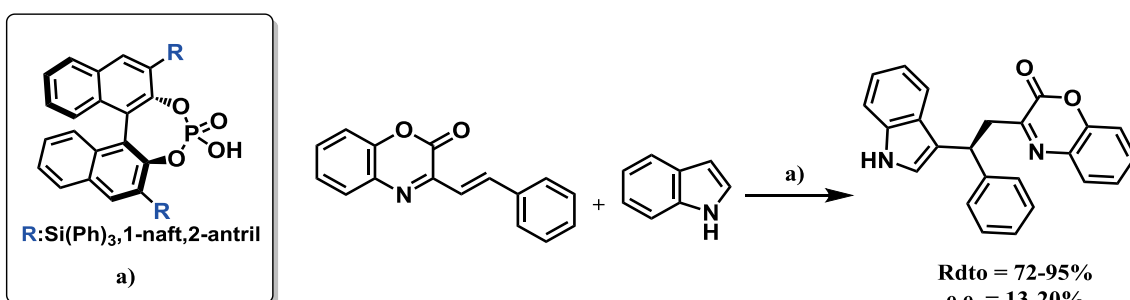
^[43] T. Akiyama, T.Katoh, K.Mori. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4226.



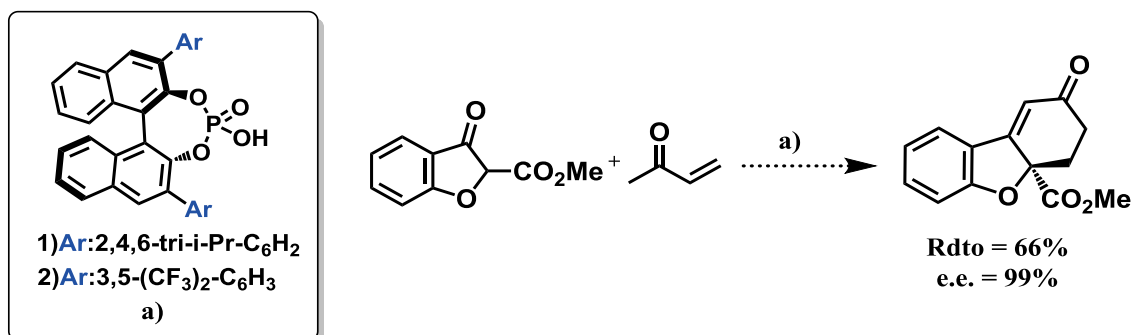
Esquema 13: Reacción de Mannich organocatalizada ^[40]



Esquema 14: Reacción de cicloadición [3+2] organocatalizada ^[41]



Esquema 15: Reacción de alquilación Friedel-Crafts organocatalizada ^[42]



Esquema 16: Reacción de anelación de Robinson organocatalizada ^[43]

4. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

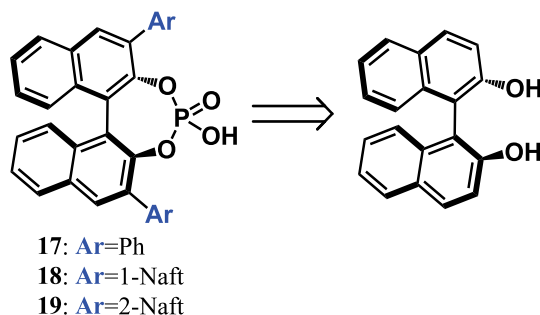
Los objetivos se han establecido en base a los antecedentes bibliográficos anteriormente expuestos, vista la eficacia y versatilidad de la catálisis basada en ácidos fosfóricos quirales.

El plan de trabajo consta de tres partes claramente diferenciadas:

4.1. Preparación de organocatalizadores quirales

Se desarrollarán ácidos fosfóricos derivados de (*S*)-BINOL, como fuente de quiralidad, de tipo ácido de Brønsted para su posible actividad catalítica en procesos de ciclación estereoselectiva. Para ello, se introducirán distintos grupos aromáticos (Ph, 1-Naft y 2-Naft) en las posiciones 3 y 3', no coplanares a los grupos naftilos del BINOL.

Los catalizadores (17), (18) y (19) se prepararán a partir de (*S*)-BINOL comercial de acuerdo al siguiente esquema de análisis retrosintético (**Esquema 17**).



Esquema 17: Síntesis de derivados de (*S*)-BINOL como ácidos fosfóricos

Se buscará el método de síntesis óptimo para conseguir el mayor rendimiento posible en la etapa de acoplamiento de Suzuki-Miyaura, por medio de:

A- Formación de derivado de éster borónico (3) en vez de ácido borónico (2) (**Figura 8**).

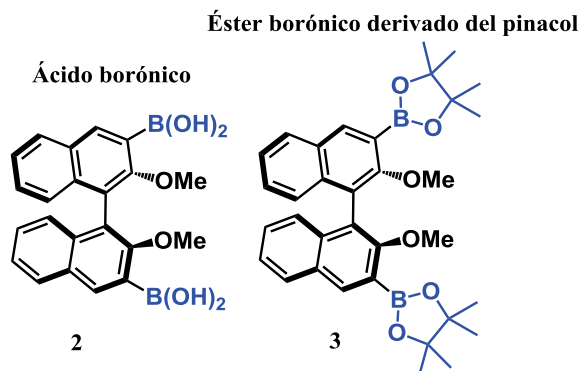
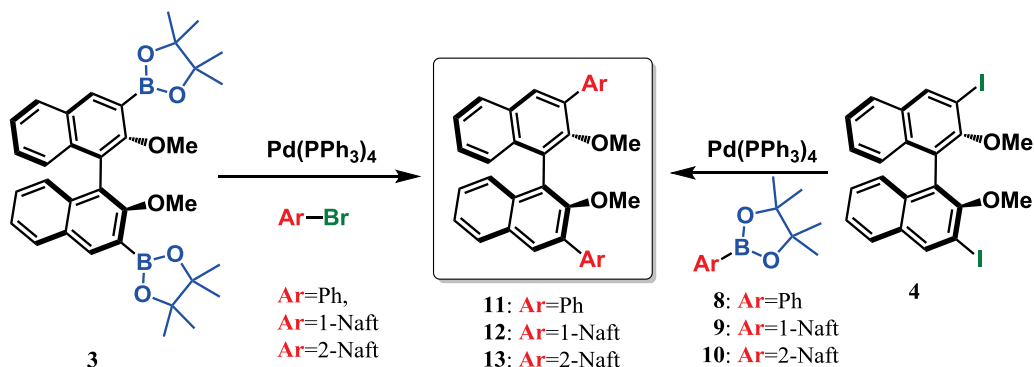


Figura 8: Preparación del éster borónico derivado de pinacol

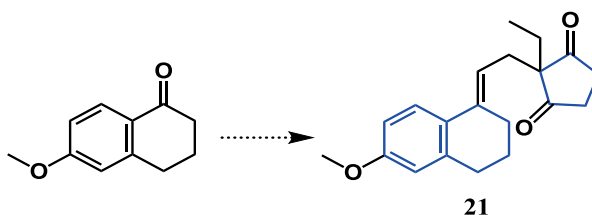
B- Comparación del empleo del derivado de (*S*)-BINOL como éster borónico (**3**) y como halogenuro (**4**) (Esquema 18).



Esquema 18: Comparación de metodologías reacción de Suzuki-Miyaura

4.2. Obtención de [2-(3,4-Dihidro-6-metoxi-1(2*H*)-naftalenilideno)etil]-2-etil-1,3-ciclopentanodiona (**21**)

A partir de 6-metoxi-1-tetralona se llevará a cabo la síntesis óptima de la dicetona (**21**) (Esquema 19), que presenta los anillos A, B y D del esteroide.

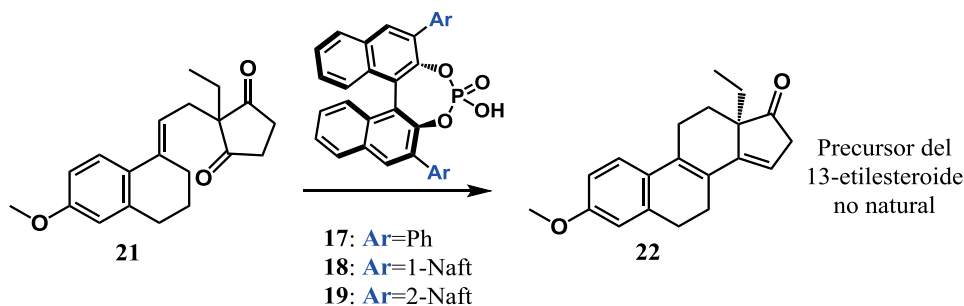


Esquema 19: Síntesis de dicetona (**21**)

Esta síntesis es necesaria para llevar a cabo la ciclación estereoselectiva de Torgov para obtener el sistema ABCD propio de esteroides.

4.3. Estudio de la ciclación estereoselectiva de Torgov

Se preparará el dieno de Torgov (**22**) estudiando su enantioselectividad mediante la catálisis ácida aportada por los derivados de fosfórico preparados (Esquema 20).



Esquema 20: Reacción enantioselectiva de ciclación obteniendo dienona tetracíclica

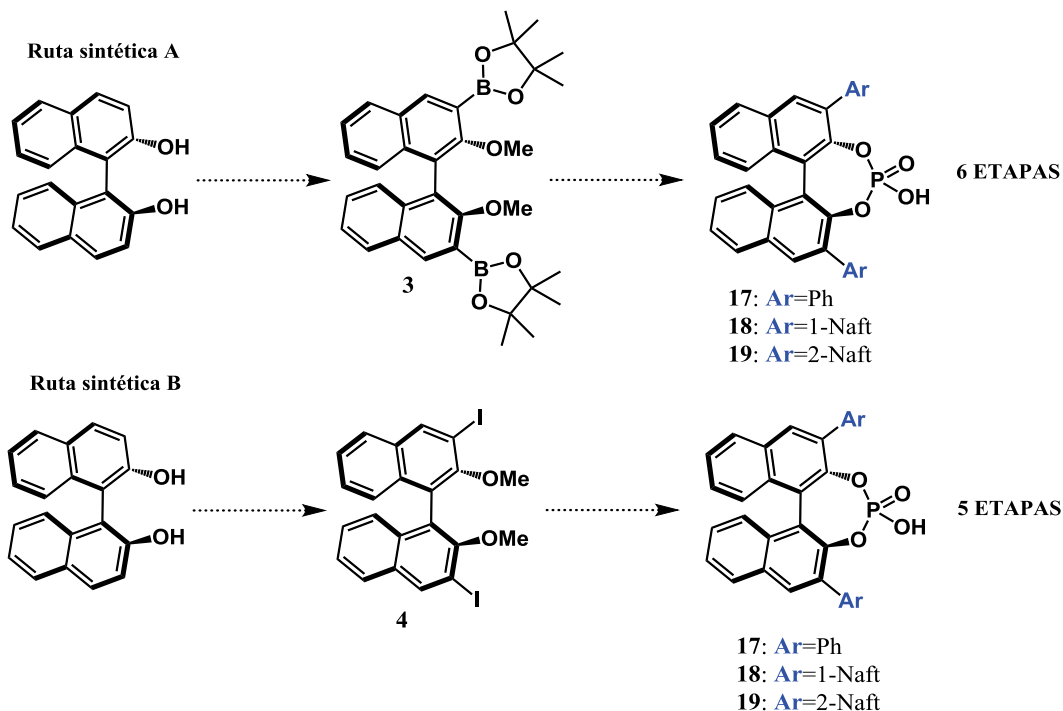
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez presentados los objetivos y el plan de trabajo a seguir, se expondrán los resultados obtenidos y su discusión de acuerdo a los distintos bloques mencionados anteriormente.

5.1. Preparación de organocatalizadores quirales

La preparación de los diferentes derivados de (*S*)-BINOL (**17**), (**18**) y (**19**) se ha realizado de acuerdo a dos rutas sintéticas **A** y **B** que constan de seis y cinco etapas respectivamente (**Esquema 21**).

Para la preparación de todos los catalizadores se ha partido de (*S*)-(-)-1,1'-Bi(2-naftol).



Esquema 21: Rutas sintéticas **A** y **B** seguidas

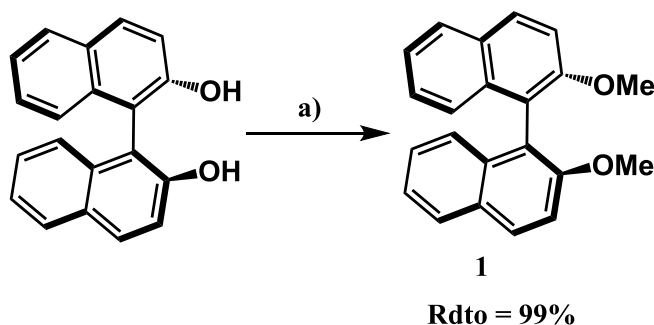
A continuación, se detallarán los aspectos más importantes en la preparación de los catalizadores:

- Síntesis de reactivos empleados en la reacción de Suzuki-Miyaura
- Síntesis de los éteres derivados de la reacción de Suzuki-Miyaura y su desprotección
- Síntesis de ácidos fósforicos derivados de (*S*)-BINOL

5.1.1. Síntesis de reactivos empleados en la reacción de Suzuki-Miyaura

5.1.1.1. Protección de (*S*)-BINOL

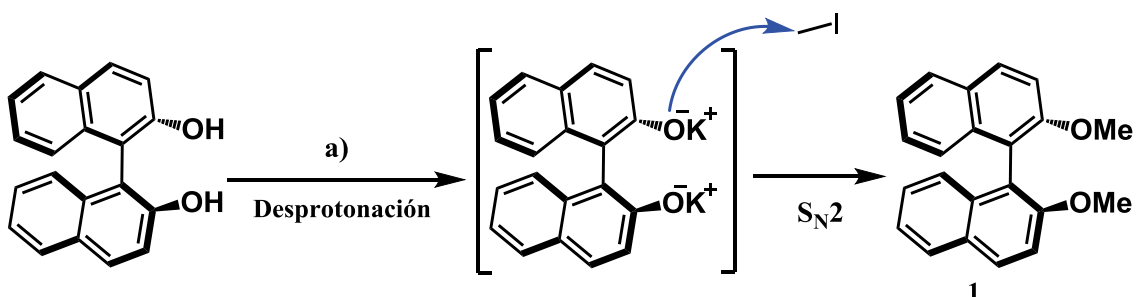
La protección de los grupos hidroxilo del (*S*)-BINOL se logró por reacción de éste con yoduro de metilo y carbonato potásico en acetona a reflujo, formándose como intermedio de la reacción el correspondiente dianión derivado de la desprotonación de los grupos hidroxilo. La reacción de O-alkilación procedió mediante adición yoduro de metilo como electrófilo y por tanto, obteniendo la protección de los dos grupos hidroxilo del producto de partida, en forma de éter metílico. Para lograr un rendimiento mayor en la reacción se efectuó una segunda adición de yoduro de metilo a las 24h de reacción. Tras 48h de reacción se obtuvo el producto (*S*)-2,2'-Dimetoxi-1,1'-binaftaleno (**1**) con un rendimiento del 99% (Esquema 22).



Reactivos y condiciones: a) MeI, K₂CO₃, Acetona, atmósfera de N₂, reflujo

Esquema 22: Protección de (*S*)-BINOL

El proceso se basa en una primera etapa ácido-base para la formación de la sal intermedia que reacciona seguidamente con yoduro de metilo en un proceso referible a la síntesis de Williamson (Esquema 23).



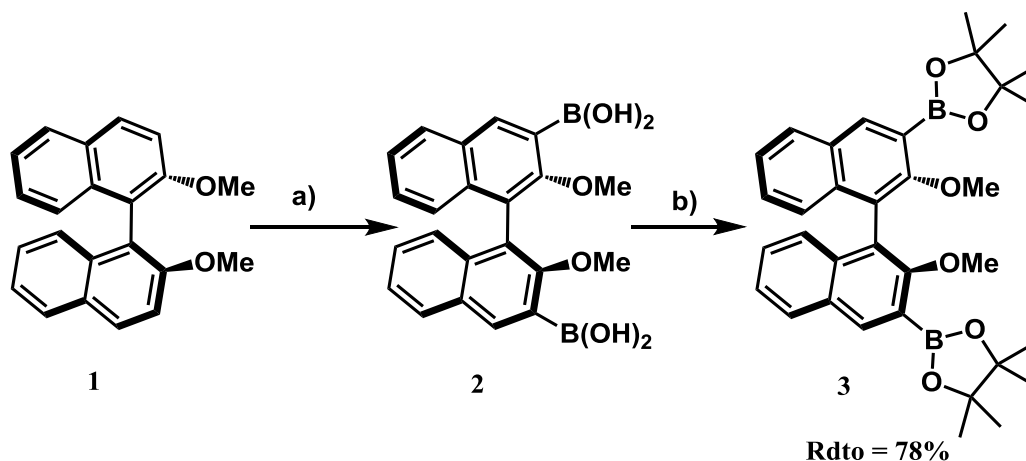
Reactivos y condiciones: a) MeI, K₂CO₃, Acetona, atmósfera de N₂, reflujo

Esquema 23: Proceso de la reacción de protección de (*S*)-BINOL

5.1.1.2. Síntesis de éster borónico por orto-metalación directa y esterificación

La síntesis (*S*)-(2,2'-Dimetoxi-[1,1'-binaftaleno]-3,3'-diil)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (**3**) necesaria para la ruta sintética **A**, se alcanzó en una primera etapa mediante orto-metalación directa de (**1**) empleando *n*-butillitio como agente metalante y base fuerte y tetrametiletildiamina como ligando nitrogenado y posterior tratamiento con borato de trimetilo formándose el ácido diborónico (*S*)-2,2'-Dimetoxi-[1,1'-binaftaleno]-3,3'-diil (**2**).

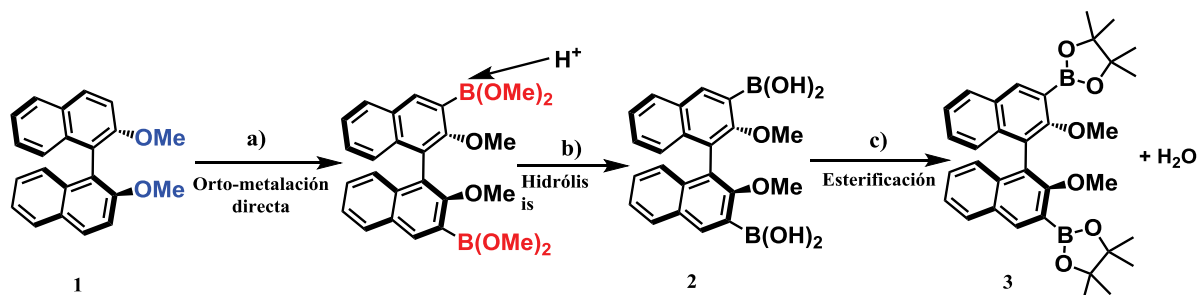
En la segunda etapa tuvo lugar una reacción de esterificación empleando pinacol como alcohol. Tras la elaboración y purificación del crudo de reacción se obtuvo el éster borónico derivado de pinacol (**3**) con un rendimiento del 78% (**Esquema 24**).



Reactivos y condiciones: a) atmósfera de N_2 ; 1°-TMEDA, *n*-BuLi, Et_2O , 2°- $B(OMe)_3$ a $-78^\circ C$; 3°-HCl;
b) Pinacol, Tolueno, MeOH

Esquema 24: Preparación de éster borónico en forma de pinacol

El proceso implica una primera etapa de síntesis del ácido arilborónico (**2**) y en una segunda etapa, el ataque del alcohol correspondiente para la generación del éster borónico (**3**) y agua (**Esquema 25**).



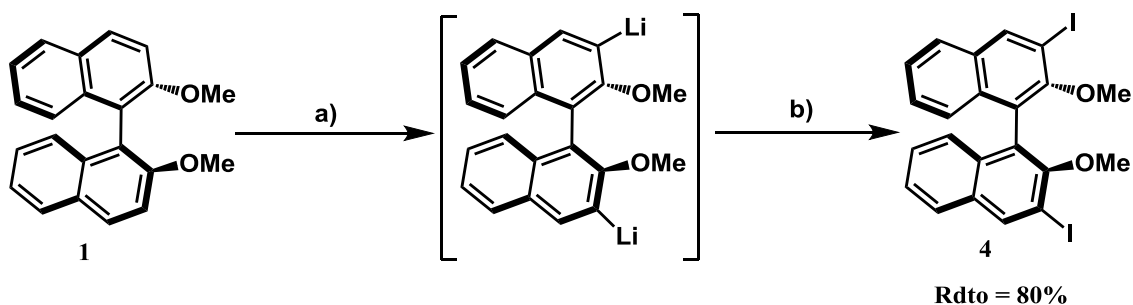
Reactivos y condiciones: a) atmósfera de N_2 ; 1°-TMEDA, *n*-BuLi, Et_2O , 2°- $B(OMe)_3$ a $-78^\circ C$; b) HCl;
c) Pinacol, Tolueno, MeOH

Esquema 25: Proceso de síntesis del éster borónico

En el trabajo se propuso la síntesis de ácidos borónicos en forma de ésteres derivados de pinacol, dada su facilidad de purificación, ya que la recrystalización de los ácidos borónicos se observó que no se producía de manera cuantitativa.

5.1.1.3. Yodación de (*S*)-BINOL protegido

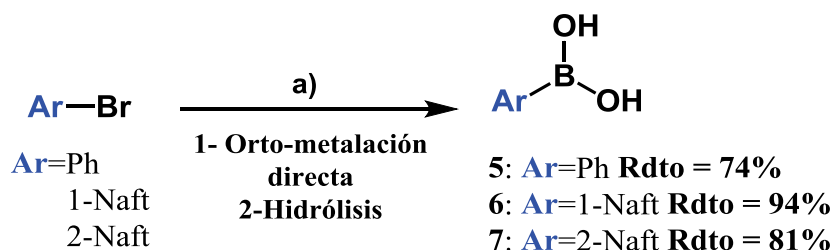
La síntesis (*S*)-3,3'-Diiodo-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftaleno (**4**) necesaria para la ruta sintética **B** comentada consistió en la yodación del compuesto (**1**) mediante la orto-metalación directa usando *n*-butillitio como agente metalante y posterior reacción del intermedio organolítico con yodo, como agente electrófilo, en las posiciones 3 y 3' del derivado de (*S*)-BINOL. Por último, se añade tiosulfato sódico a la mezcla de reacción para eliminación del exceso de I₂. El rendimiento de la reacción obtenido fue del 80% (Esquema 26).



Reactivos y condiciones: a) atmósfera de N₂; 1°-TMEDA, Et₂O, 2°-*n*-BuLi, b) 1°- I₂ a -90°C, 2°-Na₂S₂O₃
Esquema 26: Síntesis y mecanismo de la yodación de (*S*)-BINOL protegido

5.1.1.4. Preparación de ácidos arilborónicos

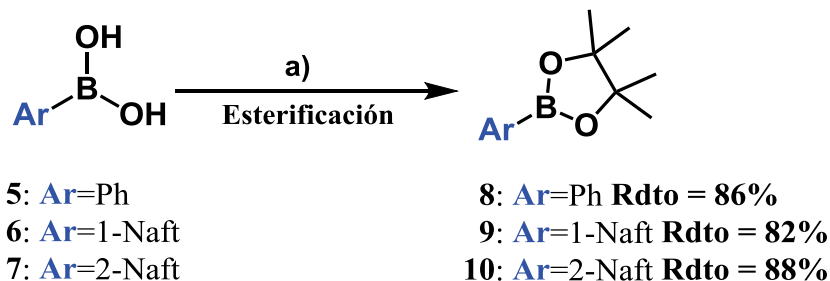
A partir de los bromuros de arilo comerciales se han sintetizado ácidos borónicos (**5**), (**6**) y (**7**) con distintos grupos aromáticos (Esquema 27) a emplear en la ruta sintética **B**.



Reactivos y condiciones: atmósfera de N₂; a) *n*-BuLi, -78°C, THF; b) B(OMe)₃, -78°C
Esquema 27: Síntesis de ácidos borónicos aromáticos

5.1.1.5. Preparación de ésteres borónicos derivados de pinacol

Haciendo uso nuevamente de la reacción de esterificación se han transformado los ácidos borónicos (**5**), (**6**) y (**7**) preparados anteriormente en sus derivados de ésteres borónicos en forma de pinacol (**8**), (**9**) y (**10**) (Esquema 28).



Reactivos y condiciones: atmósfera de N₂; a) pinacol, t.a., Et₂O

Esquema 28: Síntesis de ésteres borónicos

5.1.2. Síntesis de los éteres derivados de la reacción de Suzuki-Miyaura y su desprotección

5.1.2.1. Reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura

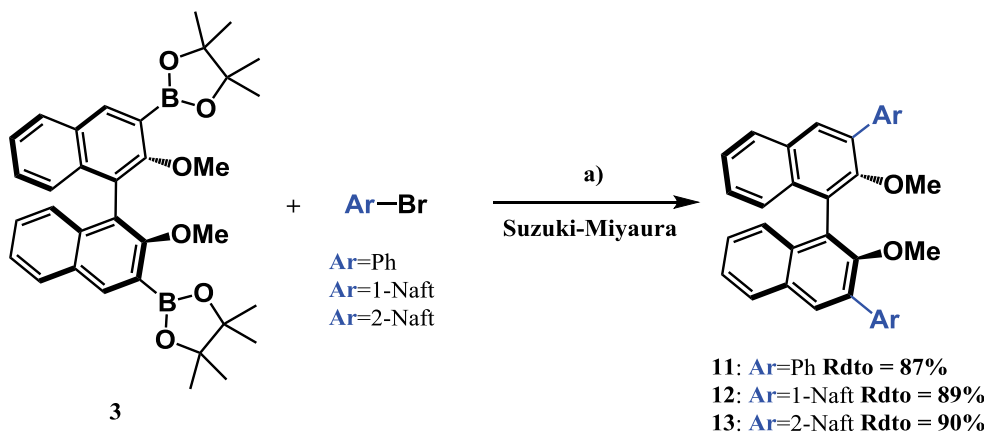
Se ha llevado a cabo la introducción de diferentes grupos aromáticos, como fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo en las posiciones 3 y 3' de los compuestos (**3**) y (**4**) mediante el empleo de la reacción de Suzuki-Miyaura tanto por la ruta sintética **A** como **B**.

Esta reacción se ha utilizado para efectuar la reacción de acoplamiento cruzado entre compuestos organometálicos de boro y haluros, resultando ser un método eficaz para la creación de enlaces C-C. Para ello, el compuesto de boro se mezcló con el haluro correspondiente y con una disolución saturada de Na₂CO₃. Se añadió tolueno/EtOH en una relación de volúmenes aproximada de 3:1 y la mezcla se desgasificó. Posteriormente, se adicionó como catalizador de la reacción Pd(PPh₃)₄ y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo a 80°C bajo atmósfera de argón durante 24h hasta la completa desaparición del compuesto de partida.

Tras varias pruebas se ha comprobado que la adición del catalizador derivado de Pd, debe efectuarse tras la correcta desoxigenación de la mezcla de reacción, ya que de lo contrario se produce la disminución brusca del rendimiento de la reacción debido a la posible oxidación del catalizador y al aumento del producto de homoacoplamiento.

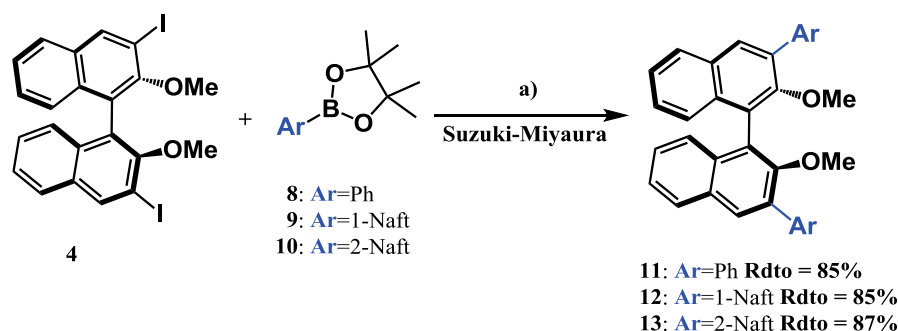
Después de la elaboración y purificación del crudo de reacción se obtuvieron los derivados de (*S*)-3,3'-diaril-2,2'-Dimetoxi-1,1'-binaftaleno (**11**), (**12**) y (**13**), con

rendimientos indicados en los esquemas siguientes para las rutas sintéticas **A** (Esquema 29) y **B** (Esquema 30), obteniendo mejores rendimientos mediante la ruta sintética **A**.



Reactivos y condiciones: a) atmósfera de Ar; 1°-Na₂CO₃, Tolueno, EtOH, 2°- Pd(PPh₃)₄, 3°- Reflujo, 80°C

Esquema 29: Reacción de Suzuki-Miyaura ruta sintética vía **A**



Reactivos y condiciones: a) atmósfera de Ar; 1°-Na₂CO₃, Tolueno, EtOH, 2°- Pd(PPh₃)₄, 3°- Reflujo, 80°C

Esquema 30: Reacción de Suzuki-Miyaura ruta sintética vía **B**

Se ha observado que el empleo de ésteres borónicos tanto en la ruta sintética **A** como en **B**, ha proporcionado rendimientos de la reacción de Suzuki-Miyaura superiores a los encontrados en bibliografía donde se efectúa con ácidos borónicos ^[44].

En ambas reacciones se han empleado como reactivos un éster borónico en forma de pinacol y el haluro correspondiente. No es posible la comparación de los rendimientos obtenidos en ambas rutas, ya que sólo se han encontrado referencias de la reacción de éster borónico en forma de pinacol con derivados de aminas en lugar de haluros ^[45].

^[44] a) G.Lu, V.B.Birman. *Organic Lett.* **2011**, 13(3), 356-358; b) Y.Y.Yan, M. Widhalm. *Monatsh. Chem. Chem. Mon.* **1999**, 130,873-875; c) P.Kratky, U.Haslinger, M. Widhalm. *Monatsh. Chem. Chem. Mon.* **1998**, 129, 1319-1327; d) K.B.Simonsen, K.V. Gothelf, K.A.Jørgensen. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7536-7538.

^[45] a) S.Akine, T.Shimada, H.Nagumo, T.Nabeshima. *Dalton Trans.* **2011**, 40(34), 8507-9; b) S.Akine, T.Shimada, H.Nagumo, T.Nabeshima. *Inorg. Chem.* **2012**, 51(10), 5506-5508; c) Y.He, Z.Bian, C.Kang, L Gao. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5695-5697.

Señalar que en el análisis efectuado de ^1H -RMN del producto de acoplamiento (**11**) y (**13**), se observó un singlete a 3.08ppm y 3.22ppm respectivamente que integraba a seis protones correspondiente a los hidrógenos equivalentes de los dos grupos metoxilo. En el espectro de ^1H -RMN de (**12**) se pudo observar, que a diferencia de lo ocurrido con (**11**) y (**13**), se observaron cuatro singletes entre 3.00 y 3.15 ppm, debido a los compuestos diastereoisómeros generados mediante la introducción de 1-naftilo como grupo aromático en la reacción de Suzuki-Miyaura en las posiciones 3 y 3' del derivado de (*S*)-BINOL (**Figura 9**).

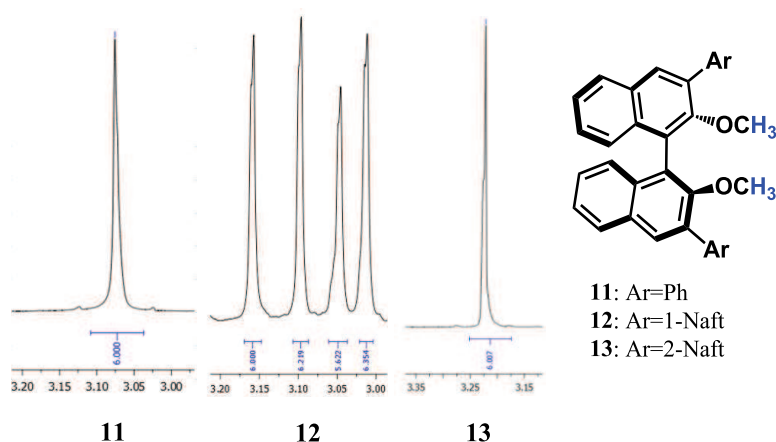


Figura 9: Comparación de los espectros de ^1H -RMN: Singletes debidos al grupo-OMe en (**11**), (**12**) y (**13**)

Comparando dicha situación de la reacción de Suzuki-Miyaura encontrada en la formación de (**12**) en ambas rutas sintéticas con referencias bibliográficas ^[46], se ha deducido que debido a la formación de nuevos ejes quirales alrededor del enlace arilo-arilo formado, se producen diferencias en la configuración 3,3' de la estructura 1,1'-binaftilo, produciéndose cuatro compuestos posibles, siendo dos de ellos el mismo compuesto (**Figura 10**).

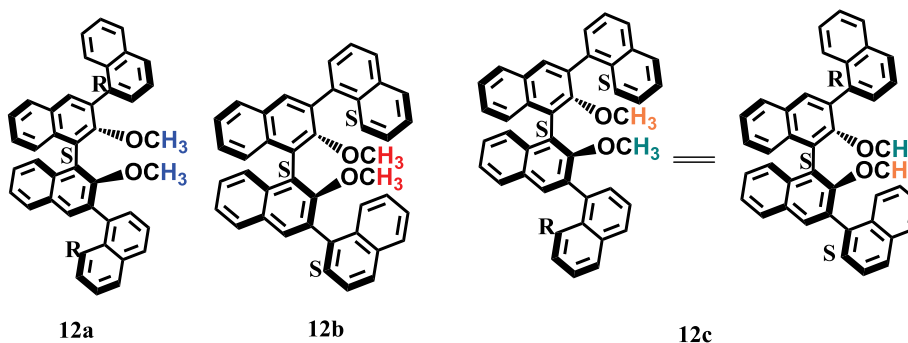


Figura 10: Formación de tres compuestos diastereoisómeros de (**12**)

^[46] D.L.Simonson, K.Kingsbury, M.H. Xu, Q.S. Hu, M.Sabat, L. Pu. *Tetrahedron*. **2002**, 58, 8189-8193.

Por tanto, en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ se han observado las señales de protón en Csp^3 de 3 compuestos diastereoisómeros resultantes que no se forman en la misma proporción, donde:

- Compuesto (**12a**): genera una señal singlete que integra a 6H.
- Compuesto (**12b**): genera una señal singlete que integra a 6H.
- Compuesto (**12c**): genera dos señales singlete que integran a 3H cada una.

Los diastereoisómeros derivados de 1-naftilo, presentaron factores de retención (R_f) casi iguales siendo difícil su purificación en distintas mezclas de eluyentes probados, decidiéndose purificar la mezcla diastereoisomérica de los compuestos y su posterior empleo.

El mecanismo de la reacción de Suzuki-Miyaura para la síntesis de los compuestos (**11**), (**12**) y (**13**) consta de tres etapas (**Figura 11**).

- 1- Adición oxidante del haluro a Pd(0) formándose Pd(II).
- 2- Transmetalación entre el complejo de Pd(II) y alquilborato.
- 3- Regeneración del catalizador de Pd(0) y formación de un enlace C-C mediante eliminación reductora.

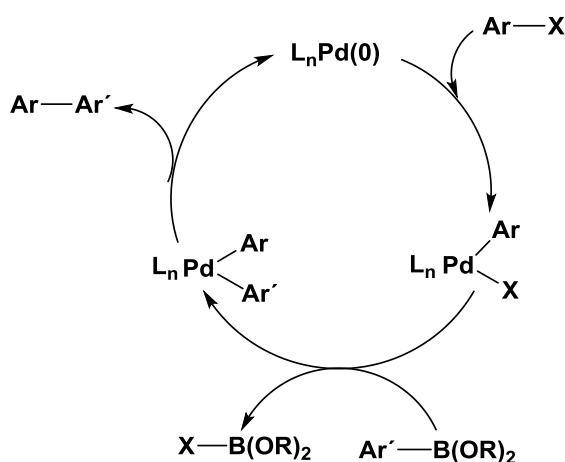
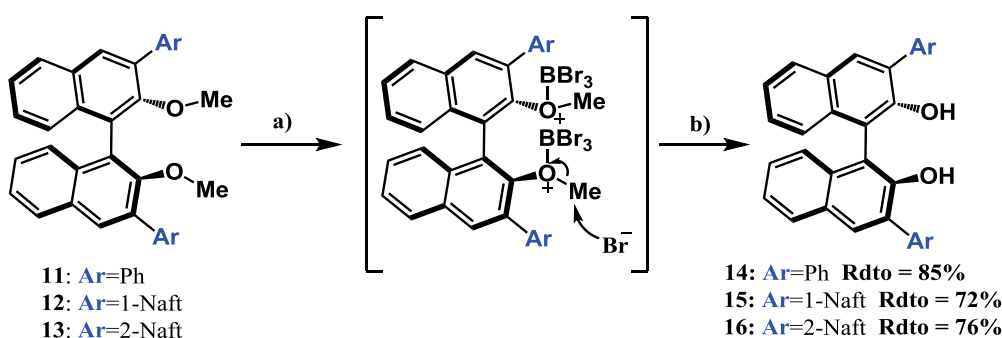


Figura 11: Ciclo catalítico de reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura

5.1.2.2. Reacción de desprotección de aril metil éteres

La reacción de desprotección de (*S*)-3,3'-diaril-2,2'-Dimetoxi-1,1'-binaftaleno (**11**), (**12**) y (**13**) se efectuó mediante reacción con tribromuro de boro en diclorometano. Tras la purificación del crudo de reacción se obtuvieron los correspondientes (*S*)-3,3'-Diaril-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diol (**14**), (**15**) y (**16**) con buenos rendimientos, indicándose la reacción ocurrida a continuación (**Esquema 31**).



Reactivos y condiciones: atmósfera de Ar; a) BBr₃, -78°C, CH₂Cl₂; b) HCl

Esquema 31: Reacción de desprotección de aril metil éteres

De acuerdo a referencias bibliográficas ^[47], es previsible que el isómero más apolar sea (*S,S,S*)-(**15b**) que presenta los protones hidroxílicos a los menores desplazamientos químicos, a diferencia de (*R,S,R*)-(**15a**), donde resuenan a los menores campos magnéticos, siendo éste el conformero más polar (**Figura 12**).

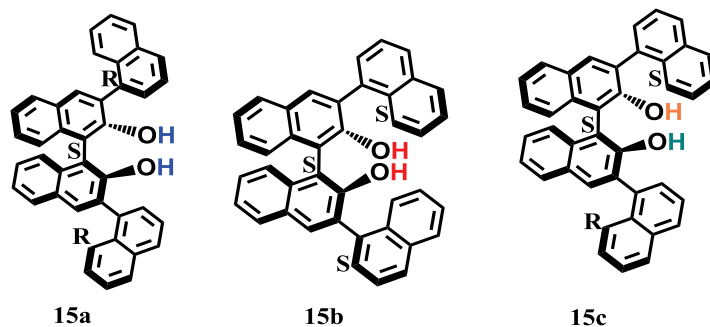
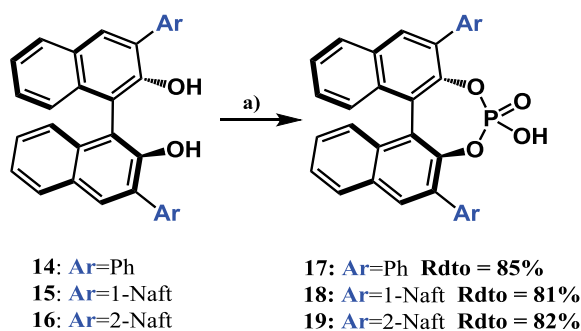


Figura 12: Formación de tres compuestos diastereoisómeros de (**15**)

5.1.3. Síntesis de ácidos fosfóricos derivados de (*S*)-BINOL

Finalmente, la reacción del alcohol (**14**), (**15**) y (**16**) con oxiclورو de fósforo en piridina a reflujo permitió obtener el ácido fosfórico quiral deseado (**17**), (**18**) y (**19**) a las 24h de reacción con los rendimientos indicados en el **Esquema 32**.

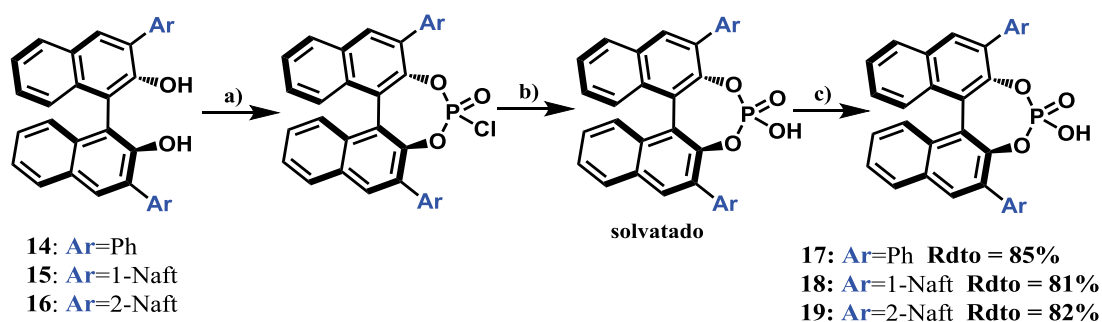


Reactivos y condiciones: atmósfera de N₂; a) 1°-POCl₃ en piridina a reflujo a 95°C, 2°-H₂O, reflujo a 95°C, 3°-HCl

Esquema 32: Preparación de ácidos fosfóricos quirales

^[47] D.L.Simonson, K.Kingsbury, M.H. Xu, Q.S. Hu, M.Sabat, L. Pu. *Tetrahedron*. **2002**, 58, 8189-8193.

El proceso de la reacción engloba los intermedios indicados en el **Esquema 33**.

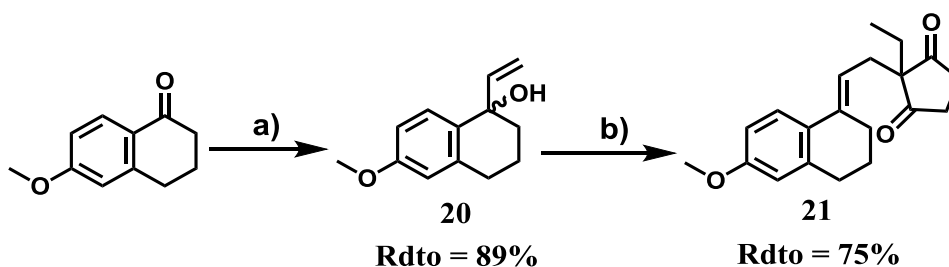


Reactivos y condiciones: atmósfera de N₂; a) POCl₃ en piridina a reflujo a 95°C; b) H₂O, reflujo a 95°C; c) HCl

Esquema 33: Proceso de preparación de los ácidos fosfóricos quirales

5.2. Obtención de [2-(3,4-Dihidro-6-metoxi-1(2H)-naftalenilideno)etil]-2-etil-1,3-ciclopentanodiona (21)

La obtención de la dicetona (21) se logró aplicando la secuencia sintética mostrada (**Esquema 34**). Para ello, en una primera etapa se hace reaccionar 6-metoxi-1-tetralona con bromuro de vinil magnesio, conduciendo al alcohol vinílico (20) con un rendimiento del 89%, que por tratamiento con 2-etil-1,3-ciclopentanodiona en medio metanólico proporciona la dicetona precursora (21) en un rendimiento del 75%.



Reactivos y condiciones: atmósfera de N₂; a) Bromuro de vinil magnesio, THF, -78°C;
b) 2-etil-1,3-ciclopentanodiona, KOH, MeOH, 100°C.

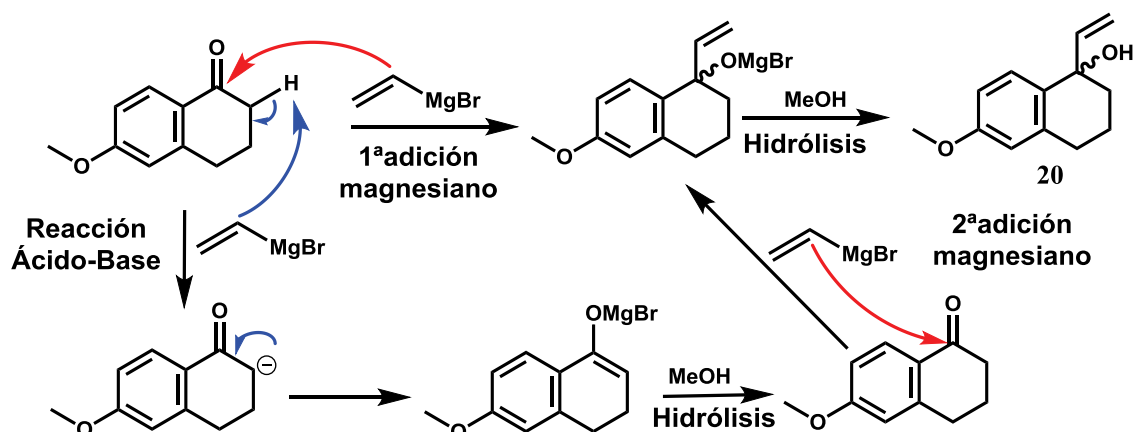
Esquema 34: Ruta de síntesis de la dicetona (21)

En primer lugar, se ha elaborado un procedimiento sintético que proporcione un rendimiento óptimo sobre la reacción de formación del vinil carbinol (20) ya que en el grupo de investigación y en estudios bibliográficos acerca del procedimiento de reacción ^[48] se ha demostrado que la adición de bromuro de vinil magnesio a 6-metoxi-1-tetralona no se completa. Para ello, se añadió a la mezcla de reacción MeOH entre dos adiciones efectuadas de bromuro de vinil magnesio.

^[48] a) M.Weimar, G.Dürner, J.W.Bats, M.W.Göbel. *J. Org. Chem.* **2010**, 75(8), 2718-2721; b) U.K.Wefelscheid, H.U. Reissig. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2010**, 21, 1601-1610.

Se tuvo en cuenta que probablemente tuviera lugar una reacción secundaria debido a un proceso ácido-base en la 6-metoxi-1-tetralona de partida y que imposibilitara que el doble enlace carbono-oxígeno se encontrara disponible para el ataque nucleofílico del bromuro de vinil magnesio, disminuyendo por tanto el rendimiento de la reacción.

La adición del MeOH favoreció la hidrólisis del intermedio formado en la reacción secundaria y posteriormente se efectuó una segunda adición del magnesiano permitiendo el correcto ataque nucleofílico del magnesiano al centro electrofílico C=O (Esquema 35).



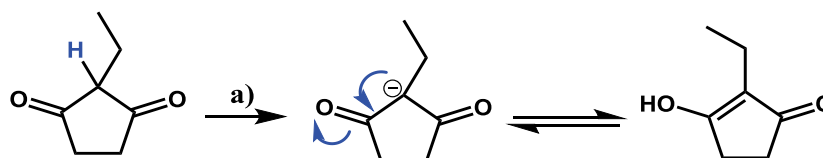
Esquema 35: Mecanismo de la reacción principal (flecha roja) y reacción secundaria (reacción ácido-base, flecha azul) de 6-metoxi-1-tetralona con bromuro de vinil magnesio e hidrólisis del intermedio formado

En segundo lugar, en bibliografía se encuentran descritas diferentes condiciones ^[48] para llevar a cabo la reacción de adición del vinil carbinol sintetizado (**20**) y 2-etil-1,3-ciclopentadiona, pero se ha buscado un método más asequible y con buen rendimiento, evitando:

- el empleo de catalizador Pd(PPh₃)₄ para promover la reacción.
- la utilización de xileno o de N,N-dimetilformamida como disolventes ya que presentan puntos de ebullición elevado.
- el empleo de tensioactivo no iónico Triton B.
- la utilización de tamices moleculares.

^[48] a) M.Sakakibara, A.Ogawa. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35(43), 8013-8014; b) U.K.Wefelscheid, H.U.Reissig. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2010**, 21, 1601-1610; c) S. Prévost, N.Dupré, M.Leutzsch, Q.Wang, V.Wakchaure, B. List. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8770 –8773; d) K.K.Hiraga. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, 13(11), 1289-1294; e) T.B.Windholz, A.A.Patchett, J.Fried. **1972**, U.S.P. 3642841.

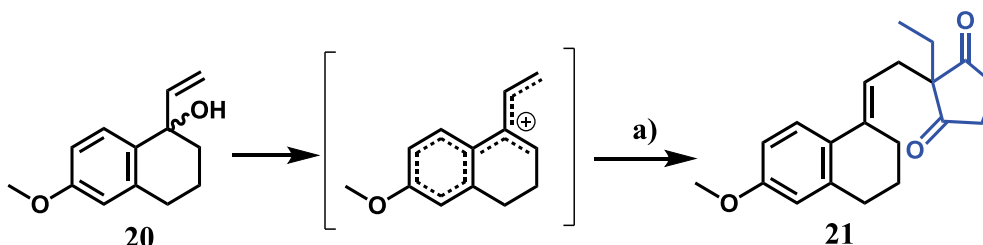
Se ha decidido llevar a cabo la reacción en medio básico mediante la utilización de hidróxido potásico y de metanol como disolvente ^[49]. De esta manera, el empleo de la base ^[50] utilizada produciría la desprotonación rápida y eficaz del hidrógeno de remarcada acidez de 2-etil-1,3-ciclopentadiona para que tuviera lugar la formación del ion enolato necesario para el avance de la reacción (**Esquema 36**).



Reactivos y condiciones: a) KOH

Esquema 36: Formación del enolato de 2-etil-1,3-ciclopentanodiona

La reacción se produce gracias a la formación de un intermedio catiónico sobre el que se produce la adición del compuesto carbonílico ^[51] (**Esquema 37**).



Reactivos y condiciones: a) Enolato de 2-etil-1,3-ciclopentadiona, MeOH, atmósfera de N₂.

Esquema 37: Formación de la dicetona (**21**)

5.3. Estudio de la ciclación estereoselectiva de Torgov

La reacción de ciclación enantioselectiva perseguida de la dicetona (**21**) se llevó a cabo a través de la utilización de los distintos ácidos fosfóricos quirales derivados de (S)-BINOL preparados (**17**), (**18**) y (**19**).

La reacción de Torgov involucra presumiblemente 4 etapas ácido catalizadas involucrando activación de cetona ^[52] mediante el empleo de catalizadores ácidos de Brønsted (**Esquema 38**):

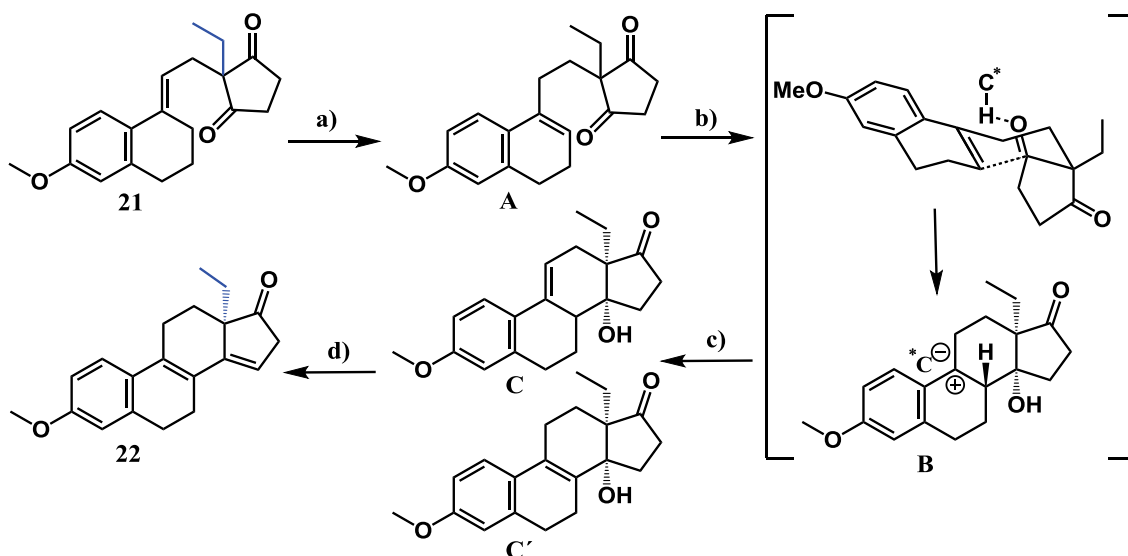
^[49] X.Dongxin. *Faming Zhuanli Shenqing*. **2014**. CN 103553891.

^[50] A.V.Zakharychev, D.R.Lagidze, S.N.Ananchenko. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8(9) 803-806.

^[51] **a)** D.P.Strike, T.Y.Jen, G.A.Hughes, G.H.Douglas, H.Smith. *Steroids*. **1966**, 8, 309; **b)** C.H.Kuo, D.Taub, N.L.Wendler, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 1142; *J. Org. Chem.* **1970**, 33, 3126; **1967**. French Patent 1500986; **c)** A.V.Zakharychev, D.R.Lagidze, S.N. Ananchenko. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8(9) 803-806.

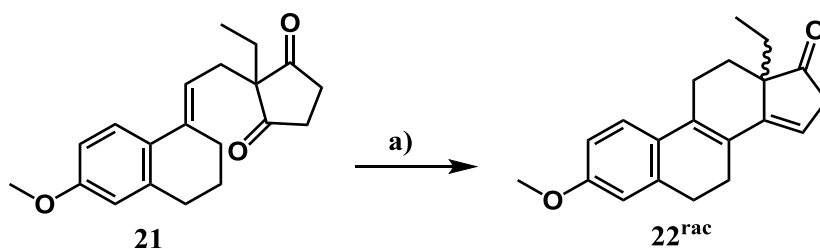
^[52] **a)** S. Prévost, N.Dupré, M.Leutzsch, Q.Wang, V.Wakchaure, B. List. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8770-8773; **b)** M.Rueping, B.J.Nachtsheim, W.Ieawsuwan, I. Atodiresci. *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6838-6853; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6706-6720; **c)** M.Terada. *Synthesis*. **2010**, 1929-1982; **d)** D.Kampen, C.M.Reisinger, B.List. *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 395-456.

- Isomerización de la olefina (**21**) a compuesto endocíclico A;
- Reacción intramolecular Prins para dar el carbocatión estabilizado B;
- Desprotonación para dar alcoholes C y C' ;
- Isomerización y deshidratación para dar dienona esteroidea (**22**).



Esquema 38: Propuesta de mecanismo por el que transcurre la reacción de Torgov catalizada por ácidos de Brønsted quirales

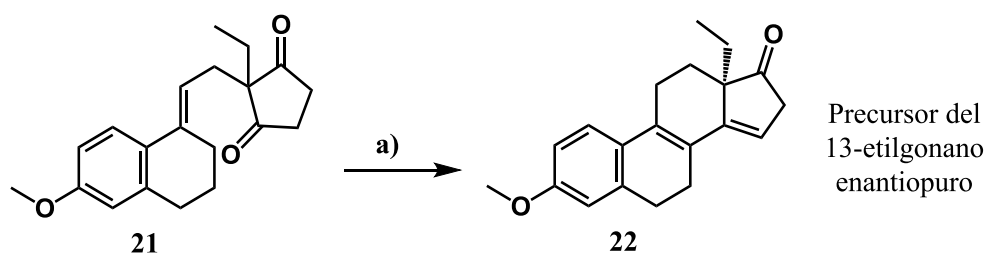
En primer lugar, se preparó el producto de ciclación Torgov de forma racémica (**22^{rac}**) utilizando como catalizador un ácido aquiral ^[53], el ácido p-toluensulfónico (**Esquema 39**). El racemato se ha empleado como patrón en la identificación de los enantiómeros formados por sus tiempos de retención en HPLC, así como su R_f en el estudio de ciclación enantioselectiva.



Reactivos y condiciones: a) 20mol% p-TsOH, Tolueno [0.1M], Reflujo, atmósfera Ar.
Esquema 39: Formación (**22^{rac}**) como patrón de identificación

^[53] a) R.I.Zhdanov, E.J.Corey. *Steroids*. **2009**, 74(9), 723-724; b) I.V.Torgov. *B ACAD SCI USSR CH+*. **1982**, 31(2), 271-284; c) K.K.Hiraga. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, 13(11), 1289-1294; d) F.C.E.Sarabèr, A.Baranovsky, B.J.M.Jansen, M.A.Posthumus, A.Groot. *Tetrahedron*. **2006**, 62, 1726-1742; e) T.B.Windholz, A.A.Patchett, J.Fried. **1972**, U.S.P. 3642841.

En segundo lugar, se han realizado diferentes ensayos de la reacción de ciclación para optimizar la formación de un enantiómero precursor sintético no natural de 13-etilgonano (**22**) (**Esquema 40**). En las pruebas efectuadas se ha variado el catalizador utilizado, la temperatura de reacción, el disolvente y el tiempo de reacción mostrándose los resultados obtenidos en la **Tabla 1**. En dichos ensayos se ha fijado como condición de trabajo un 20% de organocatalizador utilizado.



Reactivos y condiciones: a) 20mol% ácido fosfórico derivado de (*S*)-BINOL (**17**), (**18**) ó (**19**), atmósfera Ar.

Esquema 40: Ensayo de optimización en la formación de (**22**) enantiopuro

Entrada ¹	Catalizador	T (°C)	Tiempo(d)	Disolvente	Rdto (%) ²	r.e. ³
1	17	-30°C	4	Tolueno	54	82:18
2	17	0°C	3	Tolueno	74	79:21
3	17	t.a.	2	Tolueno	80	73:27
4	17	reflujo	1	Tolueno	81	63:37
5	17	0°C	3	CHCl ₃	70	70:30
6	18	-30°C	5	Tolueno	47	73:27
7	18	0°C	4	Tolueno	59	69:31
8	18	t.a.	3	Tolueno	61	63:37
9	18	0°C	4	CHCl ₃	56	59:41
10	19	-30°C	5	Tolueno	55	83:17
11	19	0°C	4	Tolueno	63	81:19
12	19	t.a.	3	Tolueno	65	77:23
13	19	0°C	4	CHCl ₃	60	73:27

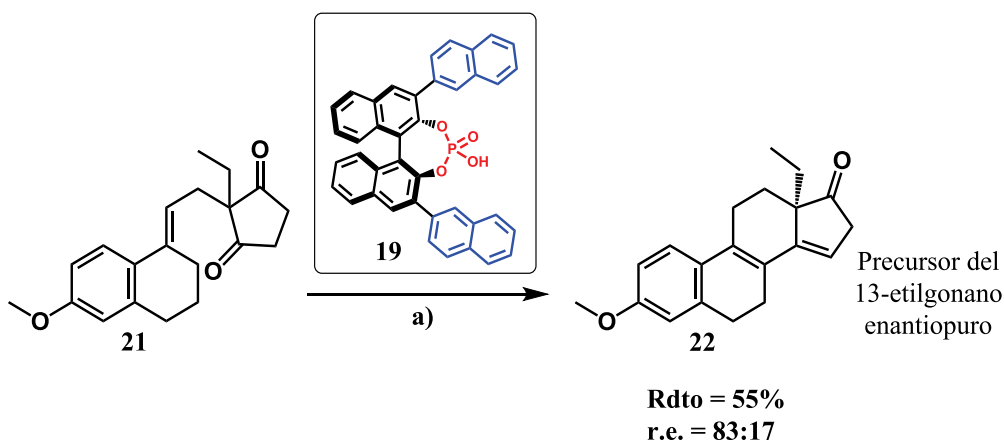
¹ Las reacciones se han llevado a cabo en una escala de 1.6mmol ² Rendimiento tras aislamiento y purificación de los productos por cromatografía en columna; ³ Relación enantiomérica determinada por HPLC en columna estacionaria quiral Chiralpak® IA.

Tabla 1: Estudio de la reacción de ciclación enantioselectiva

El análisis de los resultados obtenidos indica que la actividad catalítica de los organocatalizadores que catalizan la reacción de ciclación estereoselectiva es más eficaz a bajas temperaturas así como el empleo de tolueno como disolvente de reacción.

De los resultados obtenidos, la estereoselectividad del proceso es más eficiente cuando en las posiciones 3 y 3' del esqueleto derivado de (*S*)-BINOL se introduce un grupo 2-naftilo (**Entrada 10**) frente a fenilo (**Entrada 1**).

El ácido fosfórico quiral derivado de (*S*)-BINOL que presenta como grupo sustituyente 2-naftilo proporciona una relación enantiomérica 83:17 para el dieno de Torgov (**22**) y el mayor rendimiento posible (55%) (**Entrada 10**), abriendo un camino al empleo de ácidos fosfóricos quirales voluminosos como organocatalizadores en la reacción de ciclación enantioselectiva (**Esquema 41**) mediante posible catálisis a través de la activación de la cetona.



Reactivos y condiciones: a) 20mol % ácido fosfórico quiral derivado de (*S*)-BINOL (**19**), Tolueno, -30°C, 5d, atmósfera de Ar.

Esquema 41: Síntesis estereoselectiva óptima alcanzada del precursor esteroideo de origen no natural

La utilización de un catalizador enantioméricamente puro ha aportado un entorno asimétrico que ha hecho posible el cierre estereoselectivo del anillo, ya que en el proceso se genera un nuevo estereocentro.

La ciclación por derivados de (*S*)-BINOL con grupo sustituyente en 3 y 3' de un grupo 1-naftilo (**Entrada 6**) proporciona menores excesos enantioméricos y rendimientos que con un grupo 2-naftilo, lo que puede estar justificado por la posible anulación parcial del efecto catalítico por los distintos diastereoisómeros formados en su síntesis haciendo más difícil el proceso catalítico.

Destacar que el enantiómero obtenido en el proceso de ciclación enantioselectiva es previsible que presente configuración absoluta *R* mediante el empleo de un catalizador derivado de (*S*)-BINOL ya que por un estudio comparativo bibliográfico ^[54] de la misma reacción pero con utilización de un catalizador derivado de (*R*)-BINOL se obtuvo como enantiómero mayoritario en HPLC aquel con configuración en su forma *S*, aunque no ha sido comprobado experimentalmente.

La separación óptima de los enantiómeros del producto ciclado por HPLC quiral, tras la puesta a punto de un método de separación, se ha alcanzado con las condiciones descritas en la Sección ***Procedimientos experimentales y caracterización***.

Asimismo, en la sección ***Cromatogramas de HPLC*** se encuentran recogidos los cromatogramas en las condiciones óptimas de reacción para cada uno de los tres catalizadores utilizados **(17)**, **(18)** y **(19)**.

^[54] S.Prévost, N.Dupré, M.Leutsch, Q.Wang, V.Wakchaure, B. List. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8770–8773.

6. MÉTODOS EXPERIMENTALES

6.1. Técnicas generales

6.1.1. Instrumentación

6.1.1.1. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, ^{11}B -RMN y ^{31}P -RMN para la caracterización espectroscópica de todos los compuestos fueron registrados a 25°C en un espectrómetro VARIAN MR 400 MHz con sonda One MR, que opera a una frecuencia de 400MHz para ^1H , de 101MHz para ^{13}C , de 128MHz para ^{11}B y de 162MHz para ^{31}P .

Los espectros se realizaron en cloroformo-d (CDCl_3) o en dimetil sulfóxido- d_6 ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) y se han referenciado con respecto a la señal interna del disolvente residual CHCl_3 ($\delta=7,260\text{ppm}$ para ^1H y $\delta=77,160\text{ ppm}$ para ^{13}C) o $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ($\delta=2,500\text{ppm}$ para ^1H y $\delta=39.520\text{ ppm}$ para ^{13}C).

Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se han expresado en unidades de partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertzios (Hz).

Para la descripción de las señales se han utilizado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), d (doblete), t (tripleto), dd (doble doblete), dt (doble tripleto), td (triple doblete), ddd (doble doblete de doblete) y br (señal ancha).

En los espectros de ^1H -RMN se han indicado el número de protones correspondientes a cada señal. De forma complementaria a los espectros monodimensionales se han realizado experimentos bidimensionales RMN 2D (COSY y HSQC).

El proceso y editado de los espectros registrados se ha realizado mediante el programa *MestReNova*.

Los análisis se llevaron a cabo en la Unidad de RMN del Laboratorio de Técnicas Instrumentales UVA.

6.1.1.2. Espectrometría de Masas de Alta Resolución (HRMS)

Los espectros de masas de alta resolución fueron registrados en un Espectrómetro de Masas de Tiempo de Vuelo (MS-TOF) Bruker Maxis Impact mediante Ionización por Electrospray (ESI) y posibilidad de acoplamiento con Cromatógrafo de Líquidos Waters Acquity (UPLC-MS-TOF).

Los análisis se llevaron a cabo en la Unidad de Espectrometría de Masas del Laboratorio de Técnicas Instrumentales UVa.

6.1.1.3. Pesada

Las muestras se pesaron en balanzas analíticas con valores de precisión de lectura de 0.1mg.

6.1.2. Técnicas generales cromatográficas

6.1.2.1. Cromatografía en Capa Fina (TLC)

El seguimiento de las reacciones y de las cromatografías en columna se efectuó por TLC utilizando gel de sílice Merck 60 (230-240mesh ASTM) soportada en placas de vidrio o aluminio con indicador fluorescente F₂₅₄ con un espesor de 0,25mm.

Todas las moléculas que se han sintetizado presentaban fluorescencia muy intensa debido a la presencia de grupos funcionales aromáticos en sus estructuras. Por esta razón, se han visualizado con lámpara por luz ultravioleta ($\lambda=254/365\text{nm}$) antes de ser reveladas tras contacto con reveladores.

Para su revelado se utilizaron los siguientes reveladores, seguido de calentamiento a 120°C durante unos segundos:

- Disolución al 10% de ácido fosfomolibdico en etanol (revelado general)
- Disolución de anisaldehído (revelado de ésteres borónicos)
- Disolución de permanganato potásico
- Disolución de sulfato de cerio (revelado de éteres protegidos)
- Disolución de bromocresol (revelado de ésteres borónicos)
- Yodo adsorbido sobre gel de sílice

6.1.2.2. Cromatografía Flash en Columna

La purificación de los productos de reacción se realizó por cromatografía flash en columna de vidrio empleando gel de sílice 60Å de poro como fase estacionaria (Merck, 230-240 mesh ASTM) y mezclas de disolventes (heptano, AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH) en proporciones adecuadas como fase móvil a cada compuesto. En algunos casos se empleó elución por gradiente y bajo sometimiento con presión.

6.1.2.3. Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)

Para la medida de la relación enantiomérica se empleó HPLC de forma analítica utilizando un cromatógrafo Hewlett Packard 1090 Serie II equipado con inyector automático, bomba, detector UV de haz de Diodos Array (DAD) y monocromador.

La columna de fase estacionaria quiral empleada fue de la marca Chiralpak® de tipo IA de (250x4.6mm). La detección UV se llevó a cabo a 230.4nm.

Para la fase móvil se han empleado mezclas de disolventes EtOH y MeOH de pureza válida para HPLC.

Las muestras se han preparado disolviendo 2,0mg de compuesto en 0,95mL de EtOH y 0,05mL de MeOH y se filtraron previamente a la inyección con filtros jeringa de 0,20µm de poro.

6.1.3. Destilaciones y secado de reactivos

La eliminación de los disolventes de reacción, extracción y cromatografía se llevó a cabo en rotavapores Büchi R-210 a presión reducida de trompa de agua con bomba de control de vacío V-700. Para la completa eliminación de los disolventes, los productos se sometieron a bombas de vacío (0,5mmHg aprox.).

Los disolventes orgánicos secos (THF, Et₂O, CH₂Cl₂ y tolueno) y reactivos secos (TMEDA) empleados en las reacciones de síntesis se secaron mediante tratamiento sobre tamices moleculares de 4Å, previamente activados en microondas. El resto de disolventes y reactivos se emplearon directamente sin previo secado.

El secado de las fases orgánicas tras lavados acuosos se llevó a cabo por tratamiento con MgSO₄ anhidro y filtración.

6.2. Materiales

6.2.1. Reactivos químicos y disolventes

Los reactivos químicos y disolventes empleados se adquirieron del mejor grado comercialmente asequible de las siguientes casas comerciales: *Sigma-Aldrich*, *Across Organics*, *Merck* y *Scharlau* y fueron utilizados sin previa purificación. Los reactivos se almacenaron según las especificaciones de la casa comercial.

6.2.2. Catalizadores y precursor de 13-etilesteroides

Tanto los catalizadores (17), (18) y (19) como el precursor esteroideo sintetizado (22), así como sus intermediarios de síntesis se prepararon según los procedimientos de síntesis descritos en la Sección *Procedimiento experimentales y Caracterización* y una vez sintetizados, se almacenaron en vial a -30°C bajo atmósfera inerte de N₂ o argón.

6.3. Métodos generales

6.3.1. Condiciones de reacción

Se ha utilizado material de vidrio totalmente seco y limpio en todas las reacciones llevadas a cabo.

Las reacciones que han requerido condiciones anhidras se han llevado a cabo bajo atmósfera inerte de nitrógeno o de argón.

Las reacciones que requirieron calefacción se llevaron a cabo en un sistema provisto de refrigeración sobre una placa calefactora con bloque metálico y control de temperatura con termopar.

Para las reacciones llevadas a cabo a baja temperatura se emplearon baños refrigerantes de mezclas H₂O-hielo (0°C), N₂-acetona (-78°C) o N₂-éter dietílico (-90°C). Cuando en la parte experimental se indica temperatura ambiente (t.a.) se hace referencia a la temperatura usual de laboratorio (20-25°C).

6.3.2. Seguimiento de reacciones

Por regla general las reacciones se siguieron por ¹H-RMN (400MHz) mediante la extracción de alícuotas del crudo de reacción (0.15mL) y concentradas a vacío para evaporación del disolvente. Las reacciones también se siguieron por Cromatografía en Capa Fina (TLC).

El progreso de la reacción se determinó por ¹H-RMN (400MHz) tras sacar alícuotas de reacción e integrar el área de las señales correspondientes al material de partida y al producto deseado.

6.3.3. Determinaciones de la relación de enantiómeros

La determinación de la relación de enantiómeros (r.e.) se realizó por análisis en Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) utilizando como patrón la correspondiente muestra racémica.

6.4. Procedimientos experimentales y caracterización

En bibliografía, existen métodos generales para la preparación de ácidos fosfóricos derivados de BINOL 3,3'-aril sustituidos (**17**), (**18**) y (**19**), así como del precursor de 13-etilesteroides (**22**). Se ha buscado la modificación propia de las síntesis para obtener mejores resultados en cuanto a rendimiento.

6.4.1. (S)-2,2'-Dimetoxi-1,1'-binaftaleno (**1**)^[55]

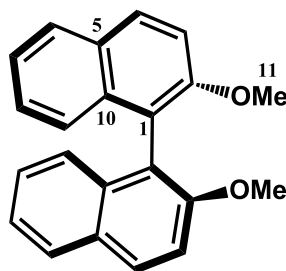


Figura 13: Compuesto (**1**)

En un matraz de 250mL previamente secado y bajo atmósfera inerte de N₂ se introdujo una disolución de (S)-(-)-1,1'-Binaftaleno-2,2'-diol (5.00g, 17.50mmoles, 1.00equiv.) en acetona (160mL). Sobre esta disolución se adicionó K₂CO₃ (8.47g, 61.25mmoles, 3.50equiv.) y MeI (6.54mL, 10.5mmoles, 6.00equiv.). La mezcla de reacción resultante se mantuvo a reflujo y en agitación durante 24h. Transcurrido este tiempo, se efectuó una segunda adición de MeI (2.20mL, 35.00mmoles, 2.00equiv.). Después de 24h con calentamiento a reflujo, se deja que la disolución resultante alcance la temperatura ambiente poco a poco y se concentra dos terceras partes del volumen inicial con el fin de la eliminación de los compuestos volátiles. El residuo resultante se suspendió entre CH₂Cl₂ (100mL) y H₂O (100mL), efectuándose la separación de fases. Posteriormente, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x50mL) y los extractos combinados de fases orgánicas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (100mL) y se secaron sobre MgSO₄ anhidro y tras la eliminación del disolvente bajo presión reducida se obtiene el crudo de reacción resultante que se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, heptano/AcOEt, 4:1, R_f: 0.38) para obtener el compuesto (**1**) como sólido blanco (5.450g, 17.33mmoles, 99%).

^[55] a) M.Hatano, T.Horibe, K.Ishihara. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132(1), 56-57; b) L.M.Jin, Y.Li, J.Ma, Q. Li. *Organic Lett.* **2010**, 12(15), 3552-3555; c) P.C.Knipe, M.D.Smith. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 5094-5097; d) L.Yang, F.Yang, J.Lan, G.Gao, J.You, X.Su. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9(8), 2618-21; e) M.Zheng, Y.Liu, C.Wang, S.Liu, W.Lin. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 2623-2627; f) F.R.Michailidis, L.Guénée, A.Alexakis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52(35), 9266-9270; g) P.Wipf, J.K.Jung. *J. Org. Chem.* **2000**, 65(20), 6319-6337.

(*S*)-BINOL - R_f (Heptano/AcOEt; 1:1): **0.50**.

Compuesto (1) - R_f (Heptano/AcOEt; 1:1): **0.66**.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 4- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 9- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.46 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 3- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.34-7.29 (m, 2H, 8- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.24-7.18 (m, 2H, 7- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.11 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, 6- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 3.77 (s, 6H, 11- CH_3 , O- CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 155.12 (2- C^{ar}), 134.16 (10- C^{ar}), 129.53 (4- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 129.37 (5- C^{ar}), 128.06 (9- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 126.44 (7- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 125.40 (6- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 123.65 (8- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 119.76 (1- C^{ar}), 114.41 (3- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 57.07 (11- CH_3).

HRMS (m/z):

- calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 315.138; encontrada: 315.138.
- calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 337.1199; encontrada: 337.1198.

6.4.2. (*S*)-(2,2'-Dimetoxi-[1,1'-binaftaleno]-3,3'-diil)bis(4,4,5,5 tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (3) ^[56]

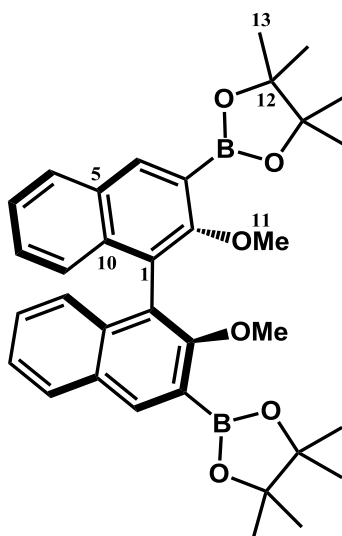


Figura 14: Compuesto (3)

^[56] **a)** L. Feng, F.Liang, Y. Wang, M. Xu, X.Wang. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2938-2942; **b)** S.Akine, T.Shimada, H.Nagumo, T.Nabeshima. *Dalton Trans.* **2011**, 40(34), 8507-9; **c)** S.Ito, K.Ono, N.Iwasawa. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134(34),13962-5; **d)** F.R.Michailidis, L.Guénée, A.Alexakis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52(35), 9266-9270; **e)** K.B.Simonsen, K.V. Gothelf, K.A.Jørgensen. *J.Org.Chem.* **1998**, 63, 7536-7538; **f)** P. Wipf, J.K.Jung. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6319-6337; **g)** F.R.Michailidis, L.Guénée, A.Alexakis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52(35), 9266-9270; **h)** L.M.Jin, Y.Li, J.Ma, Q. Li. *Organic Lett.* **2010**, 12(15), 3552-3555; **i)** P.Wipf, J.K.Jung. *J. Org. Chem.* **2000**, 65(20), 6319-6337.

En un matraz de 500mL previamente secado y bajo atmósfera de N₂ se introdujeron una disolución de TMEDA (19.20mL, 127.24mmoles, 5.00equiv.) en Et₂O anhidro (300mL) y n-BuLi (disolución de 2.5M en hexano, 52.22mL, 127.24mmoles, 5.00equiv.). La disolución incolora resultante se agitó durante 1h a temperatura ambiente y se añadió (S)-2,2'-Dimetoxi-1,1'-binaftaleno (**1**) (8.00g, 25.45mmoles, 1.00equiv.) como sólido y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas más.

Transcurrido ese tiempo, la reacción se enfrió con un baño a -78°C y se adicionó B(OCH₃)₃ (43,75mL, 254.47mmoles, 10.0equiv.) gota a gota durante 20 minutos. Después de completar la adición, se quitó el baño y la mezcla resultante marrón amarillenta se mantuvo en agitación durante 24h a temperatura ambiente. Posteriormente, la reacción se acidificó adicionando una disolución de HCl 1M a 0°C (250mL) y se agitó durante 2h. A continuación, se efectuó la separación de fases de la mezcla acidificada, aislando la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3x50mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con HCl 1M (2x25mL) y disolución saturada de NaCl (40mL) y se secó sobre MgSO₄. Tras filtración y evaporación del disolvente a presión reducida se obtuvo un aceite amarillento.

Seguidamente, el ácido diborónico crudo (**2**) fue redisolto en MeOH (150mL) y tolueno (50mL) y a la disolución resultante se le añadió pinacol (7.52g, 63.63mmoles, 2.50equiv.) y se mantuvo la mezcla a reflujo durante 3h con una trampa Dean-Stark. Transcurrido este tiempo, se dejó que la disolución resultante alcanzara la temperatura ambiente poco a poco y se adicionó H₂O (50mL) y seguidamente se separó la fase orgánica de la acuosa. La fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (3x50mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a sequedad. El crudo de reacción resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, heptano/AcOEt, 15:1) para obtener el compuesto (**3**) como cristales de color amarillo pálido (11.24g, 19.85mmoles, 78%).

Compuesto (1) - R_f(Heptano/AcOEt; 8:1): **0.28**.

Compuesto (3) - R_f(Heptano/AcOEt; 8:1): **0.16**.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.42 (s, 2H, 4-C^{ar}H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 9-C^{ar}H), 7.34 (dd, *J* = 8.0, 6.9, 2H, 8-C^{ar}H), 7.22 (t, *J* = 7.6, 2H, 7-C^{ar}H), 7.11 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 6-C^{ar}H), 3.44 (s, 6H, 11-CH₃, O-CH₃), 1.40 (s, 24H, 13-CH₃).

^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 159.92 (2- C^{ar}), 138.78 (4- C^{arH}), 136.18 (10- C^{ar}), 130.27 (5- C^{ar}), 128.60 (9- C^{arH}), 127.28 (7- C^{arH}), 125.97 (8- C^{arH}), 124.86 (1- C^{ar}), 124.54 (6- C^{arH}), 123.19 (3- C^{ar}), 83.91 (12-C), 62.09 (11- CH_3), 24.98 (13- CH_3).

^{11}B -RMN (128 MHz, CDCl_3): δ (ppm) +34.20 (s).

HRMS (m/z):

- calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{B}_2\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 567.3095; encontrada: 567.3094.

6.4.3. (*S*)-3,3'-Diiodo-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftaleno (4) ^[57]

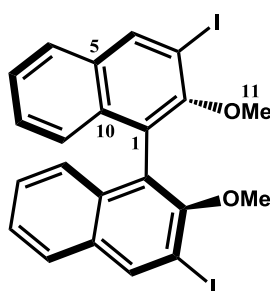


Figura 15: Compuesto (4)

En un matraz de 250mL previamente secado y bajo atmósfera de N_2 se introdujeron una disolución de TMEDA (10.08mL, 66.78mmoles, 6.00equiv.) en Et_2O anhidro (125mL) y n-BuLi (disolución de 2.5M en hexano, 27.45mL, 66.78mmoles, 6.00equiv.). Tras agitar la mezcla durante 20 minutos a temperatura ambiente, se añadió a la disolución (*S*)-2,2'-Dimetoxi-1,1'-binaftaleno (**1**) (3.50g, 11.13mmoles, 1.00equiv.) en una sola porción y la suspensión resultante se agitó durante 3h.

Transcurrido ese tiempo, la mezcla se enfrió a -90°C y se adicionó una disolución de I_2 (16.95g; 66,78mmoles, 6.00equiv.) en éter anhidro (50mL) gota a gota y posteriormente, se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente poco a poco durante 3h. La mezcla de reacción se agitó durante 16h a temperatura ambiente y se añadió una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1M, y tras agitación durante 1h, se separó la fase orgánica por decantación y la fase acuosa se extrajo con Et_2O (3x50mL). Finalmente, el combinado de extractos orgánicos se secó sobre MgSO_4 y tras filtración y eliminación del disolvente a presión reducida se obtuvo el crudo resultante.

^[57] a) S.Brenet, B.Baptiste, C.Philouze, F.Berthiol, J.Einhorn. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6, 1041-1045; b) M.Zheng, Y.Liu, C.Wang, S.Liu, W.Lin. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 2623-2627; c) Y.Meng, W. T.Slaven, D. Wang, T.J.Liu, H.F.Chow, C.J.Li. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1998**, 9, 3693-3707.

El producto deseado (**4**) se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, heptano/CH₂Cl₂, 6:1), obteniéndose como sólido de color amarillo palo (5.04g, 8.90mmoles, 80%).

Compuesto (1) - R_f(Heptano/ CH₂Cl₂; 4:1): **0.17**.

Compuesto (4) - R_f(Heptano/ CH₂Cl₂; 4:1): **0.27**.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.45 (bs, 2H, 4-C^{ar}H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 9-C^{ar}H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 8-C^{ar}H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 7-C^{ar}H), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 6-C^{ar}H), 3.34 (s, 6H, 11-CH₃, O-CH₃).

¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 154.60 (2-C^{ar}), 140.02 (4-C^{ar}H), 133.97 (10-C^{ar}), 132.30 (5-C^{ar}), 127.21 (9-C^{ar}H), 127.09 (7-C^{ar}H), 125.90 (6-C^{ar}H), 125.78 (8-C^{ar}H), 125.50 (1-C^{ar}), 92.50 (3-C^{ar}), 61.26 (11-CH₃).

HRMS (*m/z*):

- calculada para C₂₂H₁₇I₂O₂ [M+H]⁺: 566.9313; encontrada: 566.9318.
- calculada para C₂₂H₁₆I₂NaO₂ [M+Na]⁺: 588.9132; encontrada: 588.9128.

6.4.4. Ácidos arilborónicos (**5**), (**6**) y (**7**) ^[58]

Sobre una disolución agitada de bromuro de arilo (1.00equiv.) en THF anhidro (150mL) contenida en un matraz de 250mL se añadió n-BuLi (disolución de 2.5M en hexano, 1.50equiv.) gota a gota a -78°C y bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 1h. Transcurrido ese tiempo se goteó lentamente B(OCH₃)₃ (1.50equiv.) a -78°C y se permitió a la disolución resultante alcanzar la temperatura ambiente poco a poco. Después de 2h en agitación constante, se adicionó una disolución de HCl 1M (50mL) a 0°C y se mantuvo en agitación la mezcla de reacción durante 1h más a temperatura ambiente.

Posteriormente, se evaporaron dos tercias partes del volumen inicial ya que el THF interferiría en la decantación y se adicionó H₂O (20mL).

^[58] **a)** S.S.Moleele, J.P.Michael, C.B.Koning. *Tetrahedron*. **2006**, 62(12), 2831-2844; **b)** P.A.Bonvallet, C. J.Breitkreuz, Y.S.Kim, E. M. Todd, K.Traynor, C.G.Fry, M.D.Ediger, R.J.McMahon. *J. Org. Chem.* **2007**, 72(26), 10051–10057; **c)** G.A.Molander, L.N.Cavalcanti, B.Canturk, P.S.Pan, L.E.Kennedy. *J. Org. Chem.* **2009**, 74(19), 7364-7369; **d)** J.W.Clary, T.J.Rettenmaier, S.Eagon, C.Murphy, C.L.Bailey, B.Singaram. *Heterocycles*. **2012**, 86; **e)** A.M.Beekman, R.A.Barrow. *J. Org. Chem.* **2014**, 79(3), 1017-1024; **f)** J.W.Clary, Ph.D. *University of California, Santa Cruz*. **2012**, 455 pages.

La mezcla se agitó durante varios segundos y posteriormente se extrajo con AcOEt (3x40mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con H₂O y con disolución acuosa saturadas de NaHCO₃ y NaCl y se secaron sobre MgSO₄. Seguidamente se efectuó la filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el producto crudo resultante.

6.4.4.1. Ácido fenilborónico (5) ^[59]

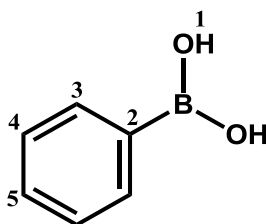


Figura 16: Compuesto (5)

En la reacción se emplearon las cantidades siguientes: bromobenceno (12mL, 114.64mmoles, 1.00equiv.), n-BuLi (disolución de 2.5M en hexano, 70.58mL, 171.96mmoles, 1.50equiv.) y B(OCH₃)₃ (20mL, 171.96mmoles, 1.50equiv.). La purificación se efectuó mediante recristalización en agua, obteniéndose el compuesto (5) como sólido blanco (10.343g, 84.83mmoles, 74%).

Compuesto (5) - R_f(CH₂Cl₂/ AcOEt; 3:1): **0.66**.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8.02 (brs, 2H, 1-H_{OH}, B(OH)₂), 7.78 (dd, J = 5.5, 2.3 Hz, 2H, 3-C^{ar}H), 7.39-7.35 (m, 1H, 5-C^{ar}H), 7.34-7.29 (m, 2H, 4-C^{ar}H).

¹³C-RMN (101 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 134.10 (3-C^{ar}H), 130.05 (5-C^{ar}H), 127.39 (4-C^{ar}H). El carbono unido directamente al átomo de boro no se detectó, probablemente debido a relajación cuadrupolar.

¹¹B-RMN (128 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) +29.23 (s).

^[59] a) S.Bruns, V.Sinnwell, J.Voss. *Magn. Resonan. Chem.* **2003**, 41, 269-272; b) J.L.Wood, L.D.Marciasini, M.Vaultier, M.Pucheault. *Synlett.* **2014**, 25, 551-555.

6.4.4.2. Ácido 1-naftilborónico (6)^[60]

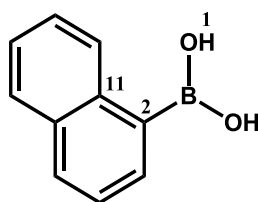


Figura 17: Compuesto (6)

En la reacción se emplearon las cantidades siguientes: bromuro de 1-naftilo (7.50g, 5.06mL, 36.22mmoles, 1.00equiv.), n-BuLi (disolución de 2.5M en hexano, 21.73mL, 54.33mmoles, 1.50equiv.) y B(OCH₃)₃ (6.34mL, 54.33mmoles, 1.50equiv.). La purificación se efectuó mediante suspensión en heptano del producto crudo y posterior filtración, obteniéndose el (6) como sólido blanco (5.86g, 34.05mmoles, 94%).

Compuesto (6) - R_f(CH₂Cl₂/ AcOEt; 3:1): 0.69.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8.39-8.36 (m, 1H, C^{ar}H), 8.35 (brs, 2H, 1-H_{OH}, B(OH)₂), 7.89 (dd, *J* = 11.2, 5.4 Hz, 2H, C^{ar}H), 7.74 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, C^{ar}H), 7.52-7.45 (m, 3H, C^{ar}H).

¹³C-RMN (101 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 135.58 (C^{ar}), 132.83 (C^{ar}), 132.00 (C^{ar}H), 129.11 (C^{ar}H), 128.71 (C^{ar}H), 128.18(C^{ar}H), 125.60 (C^{ar}H), 125.33 (C^{ar}H), 125.05 (C^{ar}H). El carbono unido directamente al átomo de boro no se detectó, probablemente debido a relajación cuadrupolar.

¹¹B-RMN (128 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) +29.17 (s).

6.4.4.3. Ácido 2-naftilborónico (7)^[61]

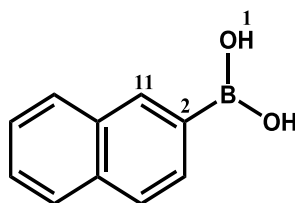


Figura 18: Compuesto (7)

^[60] a) C.S.Li, Y.H.Tsai, W.C.Lee, W.J.Kuo. *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (12), 4004–4013; b) X.Zhang, K.Sun, Y.Liu, M.Xiong, P.Xia, Z.Li, Z.Cao. *Chinese J. Chem.* **2010**, 28(6), 1034-1040; c) Y.Zhou, T.Kijima, T.Izumi. *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, 46(1), 116-118.

^[61] a) A.Ford, E.Sinn, S.Woodward. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 493(1-2), 215-220; b) J.Wang, L. M. Leung. *Dyes Pigm.* **2013**, 99(1), 105-115; c) C.Wang, S.Rakshit, F.Glorius. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132(40), 14006–14008.

En la reacción se emplearon las cantidades siguientes: bromuro de 2-naftilo (7.50g, 36.22mmoles, 1.00equiv.), n-BuLi (disolución de 2.5M en hexano, 21.73mL, 54.33mmoles, 1.50equiv.) y B(OCH₃)₃ (6.34mL, 54.33mmoles, 1.50equiv.). La purificación se efectuó mediante recristalización en agua, obteniéndose el compuesto (7) como sólido blanco (5.05g, 29.34mmoles, 81%).

Compuesto (7) - R_f(CH₂Cl₂/ AcOEt; 3:1): 0.71.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8.38 (s, 1H, 11-C^{ar}H), 8.21 (brs, 2H, 1-H_{OH}, B(OH)₂), 7.92-7.83 (m, 4H, C^{ar}H), 7.53-7.47 (m, 2H, C^{ar}H).

¹³C-RMN (101 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 135.00 (C^{ar}H), 134.10 (C^{ar}), 132.50 (C^{ar}), 130.67 (C^{ar}H), 128.40 (C^{ar}H), 127.80 (C^{ar}H), 127.54 (C^{ar}H), 126.67 (C^{ar}H), 126.47 (C^{ar}H), 125.92 (C^{ar}).

¹¹B-RMN (128 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) +27.70 (s).

6.4.5. Ésteres borónicos de pinacol (8), (9) y (10) ^[62]

En un matraz de 100mL previamente secado y bajo atmósfera de N₂ se introdujeron Et₂O anhidro (75mL) y pinacol (1.40equiv.). Sobre esta mezcla, se adicionó el ácido arilborónico resultante (5), (6) y (7) (1.00equiv.) y la disolución resultante se mantuvo en agitación durante 6h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se evaporó a presión reducida obteniéndose el crudo de reacción.

^[62] a) H.D.S.Guerrand, L.D.Marciasini, T.Gendrineau, O.Pascu, S.Marre, S.Pinset, M.Vaultier, C.Aymonier, M.Pucheault. *Tetrahedron*. **2014**, 70(36), 6156–6161; b) S.K.Bose, T.B.Marder. *Organic Lett.* **2014**, 16(17), 4562–4565; c) F.Labre, Y.Gimbert, P.Bannwarth, S.Olivero, E.Duñach, P.Y.Chavant. *Organic Lett.* **2014**, 16(9), 2366–2369; d) C.Zhu, M.Yamane. *Organic Lett.* **2012**, 14(17), 4560–4563; e) Y.Nagashima, R.Takita, K.Yoshida, K.Hirano, M.Uchiyama. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135(50), 18730–18733; f) J.Zhang, H.H.Wu, J.Zhang. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 28, 6263–6266; g) A.Bej, D.Srimani, A.Sarkar. *Green Chem.* **2012**, 14, 661–667; h) S.Morandi, E.Caselli, A.Forni, M.Bucciarelli, G.Torre, F.Prati. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2005**, 16, 2918–2926.

6.4.5.1. 4,4,5,5-Tetrametil-2-(fenil)-1,3,2-dioxaborolano (**8**)^[63]

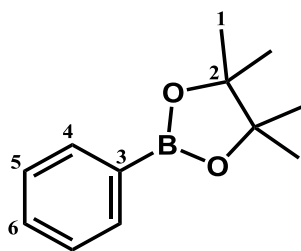


Figura 19: Compuesto (**8**)

En la reacción se emplearon las cantidades siguientes: pinacol (6.78g, 57.41mmoles, 1.40equiv.), ácido fenilborónico (**5**) (5.00g, 41.01mmoles, 1.00equiv.). El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, heptano/AcOEt, 3:1), obteniéndose el compuesto (**8**) como aceite incoloro (7.20g, 35.27mmoles, 86%).

Compuesto (**8**) - R_f (Heptano/AcOEt; 1:1): **0.45**.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.86 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 2H, 4- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.51-7.47 (m, 1H, 6- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.40 (td, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 2H, 5- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 1.38 (s, 12H, 1- CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 134.86 (4- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 131.35 (6- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 127.81 (5- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 83.85 (2-C), 24.99 (1- CH_3). El carbono unido directamente al átomo de boro no se detectó, probablemente debido a relajación cuadrupolar.

$^{11}\text{B-RMN}$ (128 MHz, CDCl_3): δ (ppm) +30.93 (s).

HRMS (m/z):

- calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 205.1397; encontrada: 205.1396.
- calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BNaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 227.1216; encontrada: 227.1120.

^[63] a) D.M.T.Chan, K.L.Monaco, R.Li, D.Bonne, C.G.Clark, P.Y.S.Lam. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, 44, 3863-3865; b) C.D.Roy, H.C.Brown. *Mon. Chem.* **2007**, 138, 879-887; c) J.W.Clary, T.J.Rettenmaier, R.Snelling, W.Bryks, J.Banwell, W. T.Wipke, B.Singaram. *J. Org. Chem.* **2011**, 76(23), 9602-9610; d) J.W.Clary, Ph.D. *University of California, Santa Cruz.* **2012**, 455 pages; e) J.L.Wood, L.D.Marciasini, M.Vaultier, M.Pucheault. *Synlett.* **2014**, 25, 551-555.

6.4.5.2. 4,4,5,5-Tetrametil-2-(1-naftalenil)-1,3,2-dioxaborolano (9) ^[64]

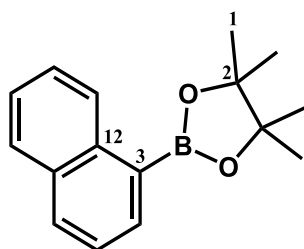


Figura 20: Compuesto (9)

En la reacción se emplearon las cantidades siguientes: pinacol (4.81g, 40.70mmoles, 1.40equiv.), ácido 1-naftilborónico (6) (5.00g, 29.07mmoles, 1.00equiv.). El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, heptano/AcOEt, 7:1), obteniéndose el compuesto (9) como sólido cristalino blanco (6.06g, 23.84mmoles, 82%).

Compuesto (9) - R_f(Heptano/AcOEt; 5:1): **0.49**.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.79-8.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, C^{ar}H), 8.09 (dd, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 1H, C^{ar}H), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, C^{ar}H), 7.85-7.81 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H, C^{ar}H), 7.54 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.3 Hz, 1H, C^{ar}H), 7.48 (dd, *J* = 8.5, 6.8 Hz, 2H, C^{ar}H), 1.43 (s, 12H, 1-CH₃).

¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 137.06 (C^{ar}), 135.78 (C^{ar}H), 133.35(C^{ar}), 131.74 (C^{ar}H), 128.55 (C^{ar}H), 128.48 (C^{ar}H), 126.47 (C^{ar}H), 125.61 (C^{ar}H), 125.10 (C^{ar}H), 83.87 (2-C), 25.12 (1-CH₃). El carbono unido directamente al átomo de boro no se detectó, probablemente debido a relajación cuadrupolar.

¹¹B-RMN (128 MHz, CDCl₃): δ (ppm) +31.34 (s).

HRMS (m/z):

- calculada para C₁₆H₂₀BO₂ [M+H]⁺: 255.1554; encontrada: 255.1557.

^[64] a) D.L.Browne, M.Baumann, B.H.Harji, I.R.Baxendale, S.V.Ley. *Organic Lett.* **2011**, 13 (13), 3312–3315; b) H.Kinuta, M. Tobisu, Na. Chatani. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137 (4), 1593–1600; c) P.Li, C.Fu, S. Ma. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 3604–3610; d) A.F.Asachenko, K.R.Sorochkina, P.B. Dzhevakov, M.A.Topchiiy, M.S.Nechaev. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355 (18), 3553–3557.

6.4.5.3. 4,4,5,5-Tetrametil-2-(2-naftalenil)-1,3,2-dioxaborolano (**10**)^[65]

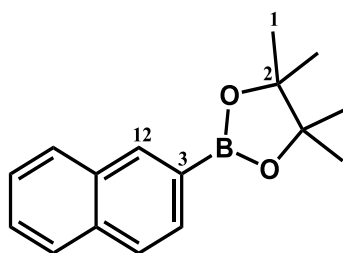


Figura 21: Compuesto (**10**)

En la reacción se emplearon las cantidades siguientes: pinacol (4.81g, 40.70mmoles, 1.40equiv.), ácido 2-naftilborónico (**7**) (5.00g, 29.07mmoles, 1.00equiv.). El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, heptano/AcOEt, 9:1), obteniéndose el compuesto (**10**) como sólido cristalino blanco (6.50g, 25.58mmoles, 88%).

Compuesto (10) - R_f(Heptano/AcOEt; 5:1): **0.57**.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.59 (s, 1H, 12-C^{ar}H), 8.08-8.00 (m, 2H, C^{ar}H), 7.94 (dd, *J* = 13.1, 8.3 Hz, 2H, C^{ar}H), 7.62-7.54 (m, 2H, C^{ar}H), 1.48 (s, 12H, 1-CH₃).

¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 136.33 (C^{ar}H), 135.09 (C^{ar}), 132.87 (C^{ar}), 130.49 (C^{ar}H), 128.63 (C^{ar}H), 127.73 (C^{ar}H), 127.02 (C^{ar}H), 126.97 (C^{ar}H), 125.81 (C^{ar}H), 83.82 (2-C), 24.90 (1-CH₃). El carbono unido directamente al átomo de boro no se detectó, probablemente debido a relajación cuadrupolar.

¹¹B-RMN (128 MHz, CDCl₃): δ (ppm) +31.19 (s).

HRMS (*m/z*):

- calculada para C₁₆H₂₀BO₂ [M+H]⁺: 255.1554; encontrada: 255.1557.
- calculada para C₁₆H₁₉BNaO₂ [M+Na]⁺: 277.1373; encontrada: 277.1377.

^[65] a) P.W.Tan, M.Haughey, D.J.Dixon. *Chem. Comm.* **2015**, 51(21), 4406-9; b) H.Kinuta, M. Tobisu, Na. Chatani. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137 (4), 1593–1600.

6.4.6. (*S*)-3,3'-diaril-2,2'-Dimetoxi-1,1'-binaftaleno (11), (12) y (13) ^[66]

En un matraz de 250mL previamente secado y bajo atmósfera inerte de argón, se introdujeron una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2M (40mL), tolueno (100mL), etanol (30mL) y los reactivos acorde a la ruta a seguir (**A** ó **B**):

- Ruta sintética A: (*S*)-(2,2'-Dimetoxi-[1,1'-binaftaleno]-3,3'-diil) bis (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (**3**) (3.00g, 5.30mmoles, 1.00equiv.) y bromuro de arilo comercial (18.55mmoles, 3.50equiv.).
- Ruta sintética B: (*S*)-3,3'-Diodo-2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftaleno (**4**) (3.00g, 5.30mmoles, 1.00equiv.), éster pinacol del ácido borónico (**8**), (**9**) y (**10**) (18.55mmoles, 3.50equiv.).

Seguidamente, se desgasificó la disolución durante 20min y se añadió el catalizador Pd(PPh₃)₄ (0.924g, 0.80mmoles, 0.15equiv.) como sólido. La mezcla de reacción resultante se mantuvo agitada y con reflujo a 80°C durante 24h y protegida de la luz. Posteriormente, se dejó alcanzar la temperatura ambiente lentamente y se separó la fase orgánica de la acuosa. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3x100mL). Las fases orgánicas se lavaron con H₂O (60mL) y con disolución saturada de NaCl (60mL) y se combinaron y secaron sobre MgSO₄. Por último, se concentraron a sequedad y se obtuvo el crudo de reacción. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, heptano/CH₂Cl₂, 8:1).

6.4.6.1. (*S*)-3,3'-difenil-2,2'-Dimetoxi-1,1'-binaftaleno (11)

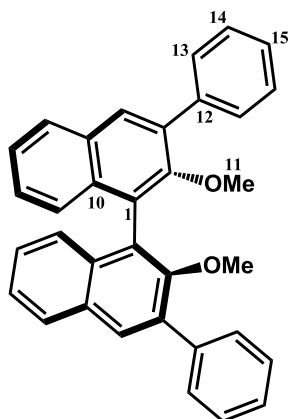


Figura 22: Compuesto (11)

^[66] a) Y.Y.Yan, M. Widhalm. *Monatsh. Chem. Mon.* **1999**, 130,873-875; b) P.Kratky, U.Haslinger, M. Widhalm. *Monatsh. Chem. Mon.* **1998**, 129, 1319-1327; c) F.R.Michailidis, L.Guénée, A.Alexakis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52(35), 9266-9270.

Se han empleado las siguientes cantidades de reactivos:

- Ruta sintética A: 1.95mL de bromobenceno como bromuro de arilo.
- Ruta sintética B: 3.79g de éster pinacol del ácido fenilborónico (**8**).

Se ha obtenido el producto (**11**) como espuma blanca (Ruta A: 2.15g, 4.61mmoles, 87% / Ruta B: 2.10g, 4.50mmoles, 85%).

Compuesto (11) - R_f(Heptano/AcOEt, 8:1): **0.25**.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.87 (s, 2H, 4-C^{ar}H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C^{ar}H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H, C^{ar}H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H, C^{ar}H), 7.30-7.22 (m, 4H, C^{ar}H), 7.14 (d, *J* = 3.5 Hz, 4H, C^{ar}H), 3.08 (s, 6H, 11-CH₃, O-CH₃).

¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 154.13 (2-C^{ar}), 138.96 (C^{ar}), 135.09 (C^{ar}), 133.69 (C^{ar}), 130.88 (C^{ar}), 130.58 (C^{ar}H), 129.37 (C^{ar}H), 128.39 (C^{ar}H), 128.13 (C^{ar}H), 127.35 (C^{ar}H), 126.34 (C^{ar}H), 125.98 (C^{ar}), 125.83 (C^{ar}H), 125.08 (C^{ar}H), 60.59 (11-CH₃).

HRMS (*m/z*):

- calculada para C₃₄H₂₇O₂ [M+H]⁺: 467.2006; encontrada: 467.2006.

6.4.6.2. (*S*)-3,3'-bis(1-naftil)-2,2'-Dimetoxi-1,1'-binaftaleno (**12**)

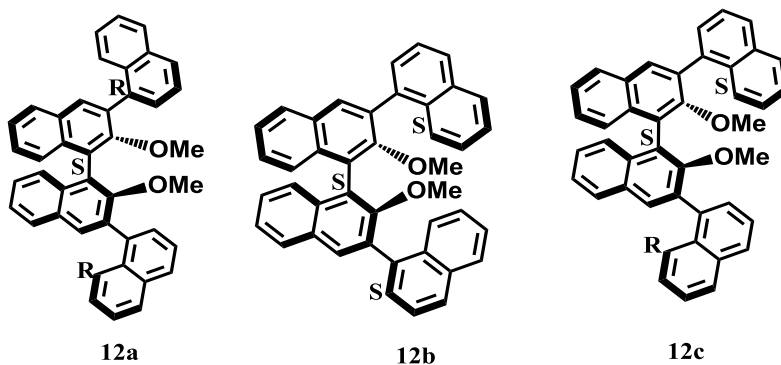


Figura 23: Compuesto (**12**)

Se han empleado las siguientes cantidades de reactivos:

- Ruta sintética A: 2.60mL de 1-bromonaftaleno como bromuro de arilo.
- Ruta sintética B: 4.71g de éster pinacol del ácido 1-naftilborónico (**9**).

Se ha obtenido el conjunto de productos diastereoisómeros (**12a**), (**12b**) y (**12c**) como espuma blanca (Ruta **A**: 2.67g, 4.72mmoles, 89% / Ruta **B**: 2.56g, 4.51mmoles, 85%).

Compuesto (12) - R_f(Heptano/AcOEt; 8:1): **0.28, 0.31, 0.33**.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.16 (s, O-CH₃), 3.10 (s, O-CH₃), 3.05 (s, O-CH₃), 3.01 (s, O-CH₃)

6.4.6.3. (*S*)-3,3'-bis(2-naftil)-2,2'-Dimetoxi-1,1'-binaftaleno (**13**)

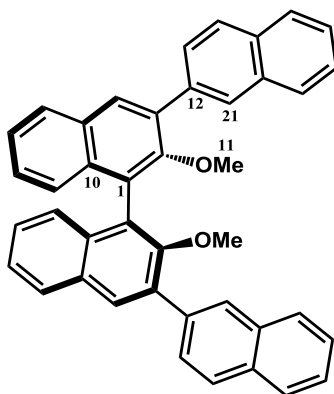


Figura 24: Compuesto (**13**)

Se han empleado las siguientes cantidades de reactivos:

- Ruta sintética A: 3.94g de 2-bromonaftaleno como bromuro de arilo.
- Ruta sintética B: 4.71g de éster pinacol del ácido 2-naftilborónico (**10**).

Se ha obtenido el producto (**13**) como espuma blanca. (Ruta **A**: 2.70g, 4.77mmoles, 90% / Ruta **B**: 2.61g, 4.61mmoles, 87%).

Compuesto (13) - R_f(Heptano/AcOEt; 8:1): **0.30**.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.27 (s, 2H, 4-C^{ar}H), 8.11 (s, 2H, 21-C^{ar}H), 7.98-7.89 (m, 10H, C^{ar}H), 7.55-7.50 (m, 4H, C^{ar}H), 7.47-7.42 (m, 2H, C^{ar}H), 7.33-7.28 (m, 4H, C^{ar}H), 3.22 (s, 6H, 11-CH₃).

¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 154.37 (2-C^{ar}), 136.72 (C^{ar}), 135.06 (C^{ar}), 133.87 (C^{ar}), 133.74 (C^{ar}), 132.78 (C^{ar}), 131.05 (C^{ar}), 131.00 (C^{ar}H), 128.36 (C^{ar}H), 128.27 (C^{ar}H), 128.08 (C^{ar}H), 127.90 (C^{ar}H), 127.84 (C^{ar}H), 127.81 (C^{ar}H), 126.53 (C^{ar}H), 126.24 (C^{ar}H), 126.16 (C^{ar}H), 125.96 (C^{ar}H), 125.23 (C^{ar}H), 60.83 (11-CH₃).

HRMS (*m/z*):

- calculada para C₄₂H₃₀NaO₂ [M+Na]⁺: 589.2138; encontrada: 589.2136.

6.4.7. (S)-3,3'-Diaril-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diol (14), (15) y (16) ^[67]

En un matraz de 100mL previamente secado y bajo atmósfera de argón se introdujo una disolución de (S)-3,3'-diaril-2,2'-Dimetoxi-1,1'-binaftaleno (**11**), (**12**) y (**13**) (3.00mmoles, 1.00equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro (35mL). Sobre esta disolución enfriada a -78°C se adicionó lentamente BBr₃ (1.13mL, 12.0mmoles, 4.00equiv.). La mezcla se agitó durante 1h a -78°C y subsecuentemente 6h a temperatura ambiente, tras lo cual se añadió H₂O (25mL) a 0°C. Ambas fases se separaron por decantación, aislando la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x25mL). Las fases orgánicas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (25mL) y se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, heptano/AcOEt, 10:1).

6.4.7.1. (S)-3,3'-Difenil-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diol (14) ^[68]

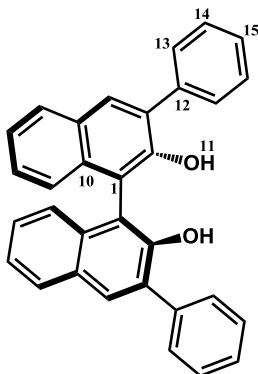


Figura 25: Compuesto (**14**)

Se ha empleado 1.40g de (S)-3,3'-difenil-2,2'-Dimetoxi-1,1'-binaftaleno (**11**).

Se ha obtenido el compuesto (**14**) como sólido cristalino blanco (1.12g, 2.55mmoles, 85%).

^[67] **a)** I. Ahmed, D.A. Clark. *Organic Lett.* **2014**, 16(16), 4332-4335; **b)** Y.Y.Yan, M. Widhalm. *Monatsh. Chem. Chem. Mon.* **1999**, 130,873-875; **c)** P.Kratky, U.Haslinger, M. Widhalm. *Monatsh. Chem. Chem. Mon.* **1998**, 129, 1319-1327; **d)** K.B.Simonsen, K.V. Gothelf, K.A.Jørgensen. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7536-7538; **e)** T.R.Wu, L.Shen, J.M.Chong. *Org. Lett.* **2004**, 6(16), 2701-2704.

^[68] **a)** C.G.Evans, J.E.Gestwicki. *Organic Lett.* **2009**, 11(14), 2957-2959; **b)** F.R.Michailidis, L.Guénée, A.Alexakis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52(35), 9266-9270; **c)** M.Yamanaka, J.Itoh, K.Fuchibe, T.Akiyama. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129(21), 6756-6764; **d)** P.Wipf, J.K.Jung. *J. Org. Chem.* **2000**, 65(20), 6319-6337.

Compuesto (14) - R_f (Heptano/AcOEt; 10:1): **0.31**.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.03 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H, 9- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 6- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.74 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 4H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.49 (dd, $J = 10.6, 4.3$ Hz, 4H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.43- 7.36 (m, 4H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.35-7.30 (m, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.24 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 5.40 (brs, 2H, 11-OH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 150.29 (2- C^{ar}), 137.62 (C^{ar}), 133.11 (C^{ar}), 131.51 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 130.83 (C^{ar}), 129.74 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 129.58 (C^{ar}), 128.61 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 128.58 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 127.89 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 127.47 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 124.45 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 124.42 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 112.58 (C^{ar}).

HRMS (m/z):

- calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 461.1512; encontrada: 465.1514.

6.4.7.2. (*S*)-3,3'-bis(1-naftil)-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diol (15)

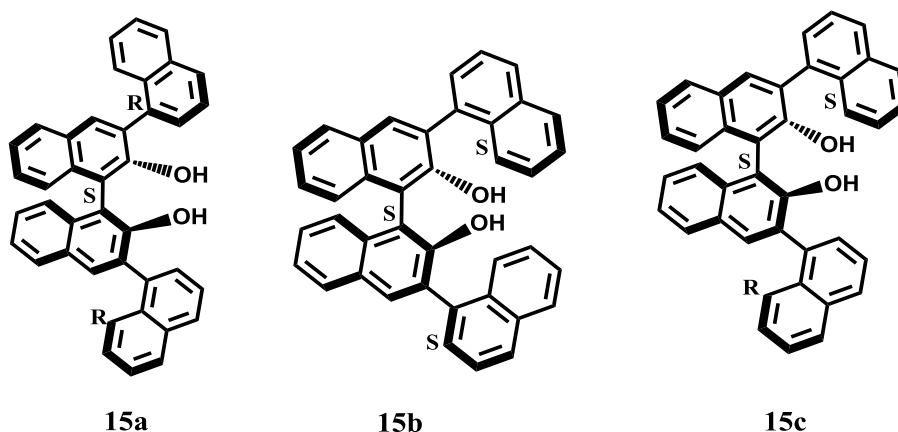


Figura 26: Compuesto (15)

Se ha empleado 1.70g de (*S*)-3,3'-bis(1-naftil)-2,2'-Dimetoxi-1,1'-binaftaleno (12).

Se ha obtenido el conjunto de productos diastereoisómeros (15a), (15b), (15c) como sólido cristalino blanco (1.16g, 2.16mmoles, 72%).

Compuesto (15) - R_f (Heptano/AcOEt; 10:2): **0.54** (*R,S,R*)-(15a), **0.57** (*S,S,R*)-(15c), **0.59** (*S,S,S*)-(15b).

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.39 (brs, 2H, OH), 5.42 (brs, 1H, OH), 5.44 (brs, 1H, OH), 5.49 (brs, 2H, OH).

6.4.7.3. (*S*)-3,3'-bis(2-naftil)-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diol (**16**)

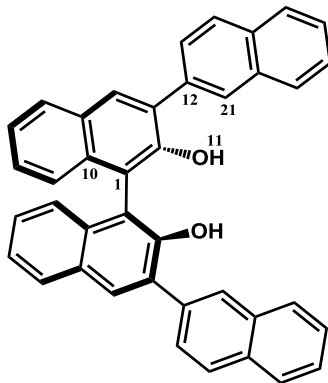


Figura 27: Compuesto (**16**)

Se ha empleado 1.70g de (*S*)-3,3'-bis(2-naftil)-2,2'-Dimetoxi-1,1'-binaftaleno (**13**).

Se ha obtenido el compuesto (**16**) como sólido cristalino blanco (1.23g, 2.28 mmoles, 76%).

Compuesto (16) - R_f (Heptano/AcOEt; 10:2): **0.56**.

Compuesto (16) - R_f (Heptano/AcOEt; 10:1): **0.36**.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.24-8.19 (m, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 8.15 (s, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.98-7.87 (m, 10H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.55-7.49 (m, 4H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.45-7.40 (m, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.39-7.34 (m, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 5.49 (brs, 2H, 11-OH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 150.48 (2-C^{ar}), 135.18 (C^{ar}), 133.62 (C^{ar}), 133.21 (C^{ar}), 132.94 (C^{ar}), 131.84 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 130.82 (C^{ar}), 129.69 (C^{ar}), 128.66 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 128.36 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 128.08 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 127.84 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 127.59 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 126.43 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 126.39 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 124.56 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 124.49 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 112.67 (C^{ar}).

HRMS (m/z):

- calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{26}\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 561.1825; encontrada: 561.1888.

6.4.8. (S)-4-hidroxi-2,6-di(aril)dinaftol[1,3,2]dioxafosfepina4-oxido (17), (18) y (19) ^[69]

En un matraz de 25mL en atmósfera de nitrógeno, se suspendió (S)-3,3'-Diaril-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diol (14), (15) y (16) (2.00mmoles, 1.00equiv.) en piridina anhidra (15mL) y sobre la disolución se adicionó POCl₃ (0.65mL, 7.00mmoles, 3.5equiv.) gota a gota. La mezcla resultante se calentó a 95°C para favorecer la disolución de todos los compuestos y se mantuvo durante 12h. Transcurrido este tiempo, se comprobó que el material de partida había desaparecido por TLC y seguidamente la disolución se enfrió a 0°C para la adición de H₂O (5mL) lentamente. A continuación, la disolución bifásica se calentó a 95°C durante 6h y la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (20mL) y la piridina se extrajo con HCl 6N (3x20mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el producto crudo resultante en cada caso. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

6.4.8.1. (S)-4-hidroxi-2,6-di(fenil)dinaftol[1,3,2]dioxafosfepina4-oxido (17) ^[70]

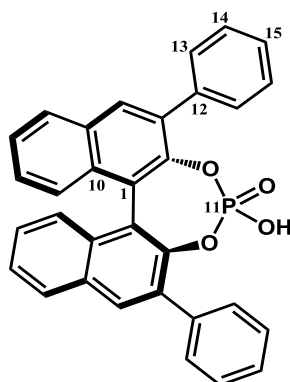


Figura 28: Compuesto (17)

Se ha empleado 0.88g de (S)-3,3'-Difenil-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diol (14). Se ha obtenido el compuesto (17) como espuma sólida blanca (0.85g, 1.70mmoles, 85%).

Compuesto (17) - R_f(CH₂Cl₂/MeOH; 9:1): **0.31**.

^[69] a) C.G.Evans, J.E.Gestwicki. *Organic Lett.* **2009**, 11(14), 2957-2959; b) M.Hatano, T.Ikeno, T. Matsumura, S.Torii, K. Ishihara. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350 (11-12), 1776-1780.

^[70] a) L.J.Yan, X.Liu, P.A.Wang, H.F.Nie, S.Y.Zhang. *Org. Prep. Proc. Int.* **2013**, 45(6), 473-482; b) J.Jacques, C. Fouquey. *Org. Synth.* **1989**, 67(1); c) F.R.Michailidis, L.Guénée, A.Alexakis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52(35), 9266-9270; d) M.Yamanaka, J.Itoh, K.Fuchibe, T.Akiyama. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129(21), 6756-6764; e) B. J.V. Verkuijl. University of Groningen **2009**.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.09 (brs, 1H, 11- PO_4H), 8.01 (s, 2H, 4- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 9- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.62 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 4H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.50 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.34-7.28 (m, 6H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 7.25-7.20 (m, 2H, $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 144.64 (d, $J^{\text{C-P}}=9.4\text{Hz}$, 2- C^{ar}), 136.88 (C^{ar}), 134.24 (C^{ar}), 134.21 (C^{ar}), 132.11 (C^{ar}), 132.72 (C^{ar}), 131.53 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 129.89 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 128.57 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 128.32 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 127.79 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 127.21 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 126.68 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 126.15 ($\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 122.60 (C^{ar}), 122.58 (C^{ar}).

$^{31}\text{P-RMN}$ (162 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.03 (s, 1P, 11- PO_4H).

HRMS (m/z):

- calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{21}\text{NaO}_4\text{P}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 523.1070; encontrada: 523.1078.

6.4.8.2. (*S*)-4-hidroxi-2,6-di(naftalen-1-il)dinaftol[1,3,2] dioxafosfepina4-oxido (18)

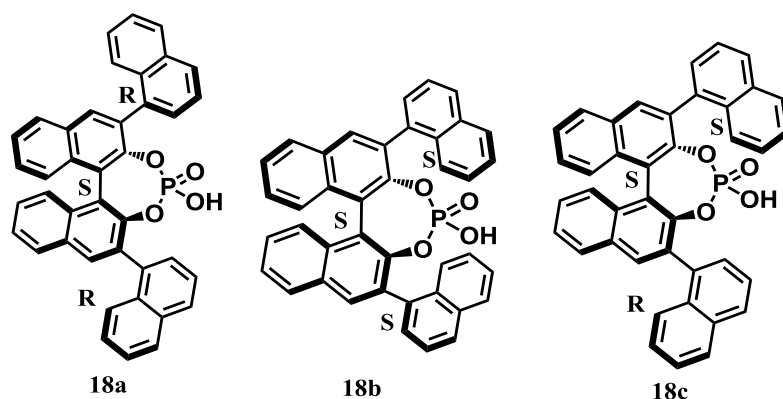


Figura 29: Compuesto (18)

Se ha empleado 1.08g de (*S*)-3,3'-Bis(1-naftil)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil (15). Se ha obtenido el conjunto de productos diastereoisómeros (18a), (18b), (18c) como espuma sólida blanca (0.97g, 1.62mmoles, 81%).

Compuesto (18) - R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; 9:1): 0.35, 0.37, 0.40.

$^{31}\text{P-RMN}$ (162 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 3.66 (s, 1P, PO_4H), 3.57 (s, 1P, PO_4H), 3.48 (s, 1P, PO_4H).

6.4.8.3. (*S*)-4-hidroxi-2,6-di(naftalen-2-il)dinaftol[1,3,2]dioxafosfepina4-oxido (19)
[71]

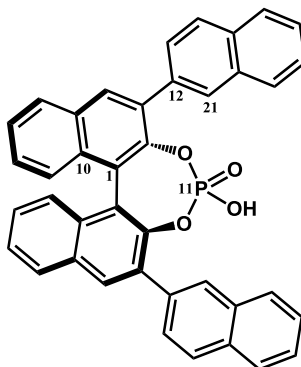


Figura 30: Compuesto (19)

Se ha empleado 1.08g de (*S*)-3,3'-Bis(2-naftil)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftil (16). Se ha obtenido el compuesto (19) como espuma sólida blanca (0.99g, 1.64mmoles, 82%).

Compuesto (19) - R_f (CH₂Cl₂/MeOH; 9:1): 0.37.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.40 (s, 2H, 4-C^{ar}H), 8.25 (s, 2H, 21-C^{ar}H), 8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 9-C^{ar}H), 8.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, C^{ar}H), 7.90 (t, *J* = 9.2 Hz, 6H, C^{ar}H), 7.49-7.44 (m, 6H, C^{ar}H), 7.30 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 2H, C^{ar}H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, C^{ar}H), 4.63 (s, 1H, 11-PO₄H).

¹³C-RMN (101 MHz, DMSO-d₆): δ 146.93 (2-C^{ar}), 134.15 (C^{ar}), 133.81 (C^{ar}), 132.97 (C^{ar}H), 132.11 (C^{ar}H), 131.87 (C^{ar}), 130.91 (C^{ar}), 130.60 (C^{ar}), 128.82 (C^{ar}H), 128.41 (C^{ar}H), 128.27 (C^{ar}H), 128.13 (C^{ar}H), 127.53 (C^{ar}H), 127.30 (C^{ar}H), 126.62 (C^{ar}), 126.20 (C^{ar}H), 126.11 (C^{ar}H), 125.95 (C^{ar}H), 125.39 (C^{ar}H), 122.97 (C^{ar}).

³¹P-RMN (162 MHz, DMSO): δ 3.58 (s, 1P, 11-PO₄H).

HRMS (*m/z*):

- calculada para C₄₀H₂₅NaO₄P [M+Na]⁺: 623.1383; encontrada: 623.1429.

[71] a) R.I.Storer, D.E.Carrera, Y.Ni, D.W.C.MacMillan. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(1), 84-6; b) X.H.Chen, Q.We, S.W.Luo, H.Xiao, L.Z.Gong. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131(38), 13819-13825; c) C.Guo, J.Song, L.Z.Gong. *Organic Lett.* **2013**, 15 (11), 2676-2679.

6.4.9. (1R,5S)-6-metoxi-1-vinil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (20)^[72]

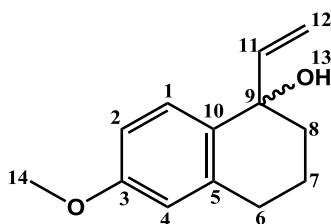


Figura 31: Compuesto (20)

En un matraz de 100mL previamente secado y bajo atmósfera de N₂, se introdujeron 50mL de THF anhidro y 6-metoxi-1-tetralona 99% (5.00g, 28.38mmoles, 1.00equiv.). A continuación, la disolución en agitación se llevó a un baño a -78°C y sobre esta mezcla, se adicionó bromuro de vinil magnesio 0.7M en THF (141.9mL, 99.33mmoles, 3.50equiv.) gota a gota durante 30min. La disolución resultante se mantuvo durante 2h en agitación y transcurrido este tiempo se añadió MeOH (4.03mL, 99.33mmoles, 3.50equiv.) para efectuar la hidrólisis.

Tras 30 minutos después de esta última adición, se añadió a -78°C, magnesiano adicional (60.81mL, 42.57mmoles, 1.50equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente, tras lo cual se enfrió con un baño a 0°C y sobre ella se vertió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (75mL) para realizar la hidrólisis de la masa de reacción. La mezcla se agitó durante varios segundos y se adicionó AcOEt (3x50mL) para la mejor diferenciación de las fases y aislamiento de la fase orgánica. Las fases acuosas se extrajeron con Et₂O (3x75mL) y el combinado de fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (75mL) y NaCl (75mL) y se secó sobre MgSO₄. Por último, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, heptano/AcOEt, 10:1) para obtener (20) como aceite de ligera tonalidad amarillenta (5.131g, 25.12mmoles, 89%).

Compuesto (20) - R_f(Heptano/AcOEt; 5:1): **0.20**.

^[72] a) M. Weimar, G. Dürner, J. W. Bats, M. W. Göbel. *J. Org. Chem.* **2010**, 75(8), 2718-2721; b) S. Prévost, N. Dupré, M. Leutzsch, Q. Wang, V. Wakchaure, B. List. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **2014**, 53, 8770-8773; c) F. C. E. Sarabèr, A. Baranovsky, B. J. M. Jansen, M. A. Posthumus, A. Groot. *Tetrahedron.* **2006**, 62, 1726-1742.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 1-C^{ar}H), 6.75 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H, 2-C^{ar}H), 6.62 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 4-C^{ar}H), 6.03 (dd, *J* = 17.0, 10.7 Hz, 1H, 11-CH), 5.30 (dd, *J* = 17.0, 0.8 Hz, 1H, 12-CH), 5.18 (dd, *J* = 10.7, 0.8 Hz, 1H, 12-C^{ar}H), 3.78 (s, 3H, 14-OCH₃), 2.86-2.70 (m, 2H, 6-CH₂), 2.02-1.78 (m, 5H, 7-CH₂, 8-CH₂, 13-OH).

¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 158.90 (3-C^{ar}), 145.19 (11-CH), 138.74 (5-C^{ar}), 132.32 (10-C^{ar}), 129.51 (1-C^{ar}), 113.34 (4-C^{ar}H), 112.98 (12-CH₂), 112.73 (2-C^{ar}H), 73.16 (9-C), 55.34 (14-OCH₃), 38.07 (8-CH₂), 30.25 (6-CH₂), 19.46 (7-CH₂).

HRMS (*m/z*):

- calculada para C₁₃H₁₅O [M-OH]⁻: 187.1117; encontrada: 187.1117.
- calculada para C₁₃H₁₆NaO₂ [M+Na]⁺: 227.1043; encontrada: 227.1037.

6.4.10. [2-(3,4-Dihidro-6-metoxi-1(2H)-naftalenilideno)etil]-2-etil-1,3-ciclopentanodiona (21) ^[73]

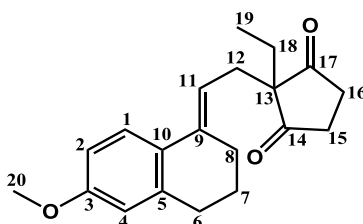


Figura 32: Compuesto (21)

En un matraz de 100mL previamente secado y bajo atmósfera de N₂, que contiene una disolución de vinil carbinol (20) (5.00g, 24.48mmoles, 1.00equiv.) y 2-metilciclopentano-1,3-diona (3.707g, 29.38mmoles, 1.20equiv.) en 50mL de MeOH se añade KOH (0.275g, 4.896mmoles, 0.20equiv.) y se mantiene en agitación a 100°C bajo reflujo durante 2h. Posteriormente, tras dejar enfriar la mezcla de reacción se concentra eliminando MeOH y se añade Et₂O (35mL). Seguidamente, la disolución etérea se lava con NaOH 1M y H₂O y secado sobre MgSO₄. Tras eliminación del disolvente a vacío y recristalización en EtOH, se obtiene el compuesto (21) como aceite de ligera tonalidad amarillenta (5.74g, 18.36mmoles, 75%).

^[73] a) S. Prévost, N.Dupré, M.Leutzsch, Q.Wang, V.Wakchaure, B. List. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **2014**, 53, 8770-8773; b) K.K.Hiraga. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, 13(11), 1289-1294

Compuesto (21) - R_f (Heptano/AcOEt; 5:1): **0.50**.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.39-7.34 (m, 1H, 4- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H, 2- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 6.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 1- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 5.61 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, 11- CH), 3.77 (s, 3H, 20- OCH_3), 2.72 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, 6- CH_2), 2.62 (d, $J = 12.1$ Hz, 4H, 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 12- CH_2), 2.44-2.39 (m, 2H, 18- CH_2), 1.79-1.73 (m, 4H, 7- CH_2 , 8- CH_2), 0.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 19- CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 217.89 (14-CO, 17-CO), 158.93 (3- C^{ar}), 139.23 (5- C^{ar}), 138.05 (10- C^{ar}), 128.46 (1- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 125.17 (9-C), 114.12 (11-C), 113.28 (4- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 112.60 (2- $\text{C}^{\text{ar}}\text{H}$), 62.26 (13-C), 55.33 (20- OCH_3), 36.74 (15- CH_2 , 16- CH_2), 34.46 (8- CH_2), 30.73 (6- CH_2), 28.37 (12- CH_2), 26.53 (18- CH_2), 23.39 (7- CH_2), 9.37 (19- CH_3).

HRMS (m/z):

- calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 313.1798; encontrada: 313.1794.
- calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 335.1618; encontrada: 335.1617.

6.4.11. (R)-3-metoxi-13-etil-11,12,13,16-tetrahidro-6H-ciclopenta[α]fenantren-17(7H)-ona (22) ^[74]

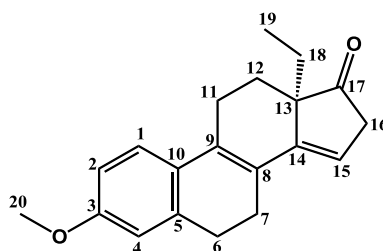


Figura 33: Compuesto (22)

Preparación del patrón racémico (22^{rac}): En un matraz de 50mL previamente seco y bajo atmósfera inerte de argón se introdujo una disolución del compuesto (21) (0.500g, 1.600mmoles, 1equiv.) en tolueno (15mL), ácido p-toluensulfónico (0.055g, 0.32mmoles, 0.20equiv.) y se mantuvo la reacción a reflujo durante 3h.

^[74] **a)** S. Prévost, N.Dupré, M.Leutsch, Q.Wang, V.Wakchaure, B. List. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **2014**, 53, 8770 – 8773; **b)** Q.Y.Hu, P.D.Rege, E.J.Corey. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126(19), 5984–5986; **c)** K.K.Hiraga. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, 13(11), 1289-1294.

Preparación de (22): En un matraz de 50mL previamente secado y bajo atmósfera inerte de argón se introdujo una disolución del compuesto (21) (0.500g, 1.600mmoles, 1equiv.) en tolueno o cloroformo (15mL) y ácido fosfórico quirál (17), (18) ó (19) (0.055g, 0.32mmoles, 0.20equiv.). En los distintos ensayos de ciclación estereoselectiva, se optimizó la reacción a diversas temperaturas (-30°C, 0°C, t.a., reflujo).

En ambos casos, se ha seguido la reacción por TLC hasta que todo el material de partida había desaparecido. Al término de la reacción, la mezcla se permitió alcanzar la temperatura ambiente poco a poco y seguidamente se eliminó a vacío el disolvente.

El residuo resultante se redisolvió en AcOEt (10mL) y se lavó con disoluciones acuosas saturadas de NaHCO₃ (5mL) y NaCl (5mL) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el producto crudo resultante, el cual se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, heptano/AcOEt, 10:1), obteniéndose el compuesto (22) como aceite amarillo (0.433g, 1.472mmoles, 92%).

Posteriormente el producto purificado se diluyó en la proporción adecuada de etanol/metanol para HPLC.

Compuesto (22) - R_f(Heptano/AcOEt; 8:1): 0.43.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 1-C^{ar}H), 6.77-6.72 (m, 2H, 4-C^{ar}H, 2-C^{ar}H), 5.94 (m, 1H, 15-CH), 3.81 (s, 3H, 20-OCH₃), 3.15 (d, *J* = 23.6 Hz, 1H, 16-CH), 2.93 (d, *J* = 23.6 Hz, 1H, 16-CH), 2.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 6-CH₂), 2.63 (dd, *J* = 21.5, 6.8 Hz, 3H, 7-CH₂, 11-CH), 2.32 (dt, *J* = 15.8, 8.0 Hz, 1H, 11-CH), 2.15 (dd, *J* = 8.7, 6.4 Hz, 1H, 12-CH), 1.58 (dd, *J* = 13.4, 6.4 Hz, 3H, 12-CH, 18-CH₂), 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 19-CH₃).

¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 220.27 (17-CO), 158.79 (3-C^{ar}), 146.21 (9-C), 138.29 (14-C), 129.92 (8-C), 128.74 (5-C^{ar}), 125.65 (10-C^{ar}), 124.19 (1-C^{ar}H), 115.87 (15-CH), 113.78 (4-C^{ar}H), 111.28 (2-C^{ar}H), 55.44 (10-OCH₃), 53.16 (13-C), 43.77 (16-CH₂), 28.63 (12-CH₂), 26.60 (18-CH₂), 25.97 (6-CH₂), 23.18 (11-CH₂), 23.02 (7-CH₂), 8.46 (19-CH₃).

HRMS (m/z):

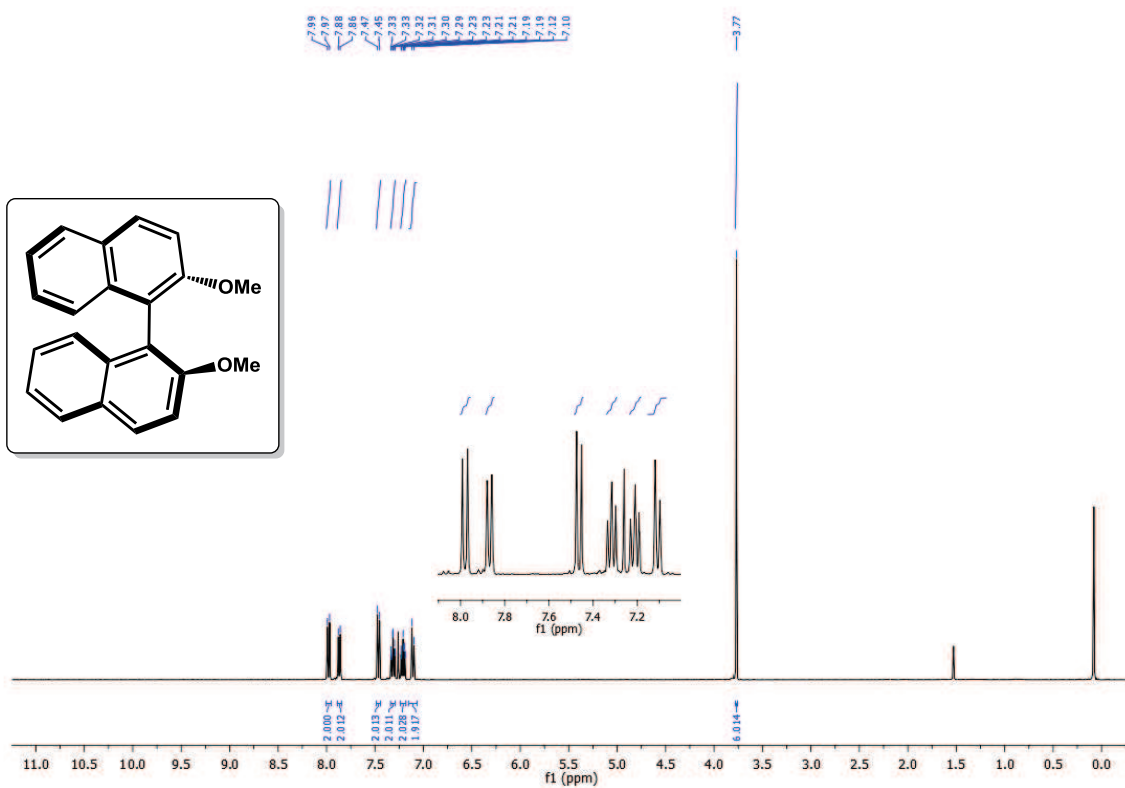
- calculada para $C_{20}H_{23}O_2 [M+H]^+$: 295.1693; encontrada: 295.1691.
- calculada para $C_{20}H_{22}NaO_2 [M+Na]^+$: 317.1512; encontrada: 317.1509.

Condiciones HPLC: Columna Chiralpak® IA, Eluyente EtOH:MeOH = 95:5, Flujo 0.5mLmin^{-1} ; $\lambda = 230.4\text{nm}$, $t_{\text{mayoritario}} = 12.8$, $t_{\text{minoritario}} = 14.3$, r.e. = 83:17.

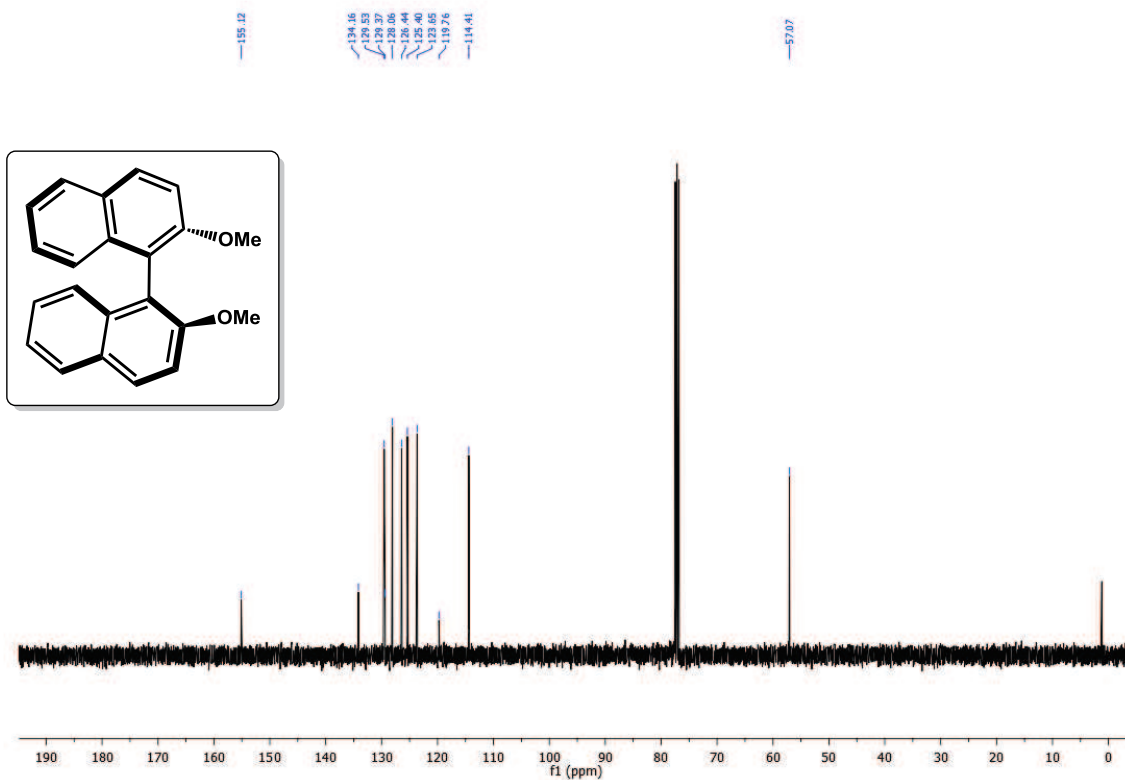
6.5. Selección de espectros de RMN

Compuesto (1):

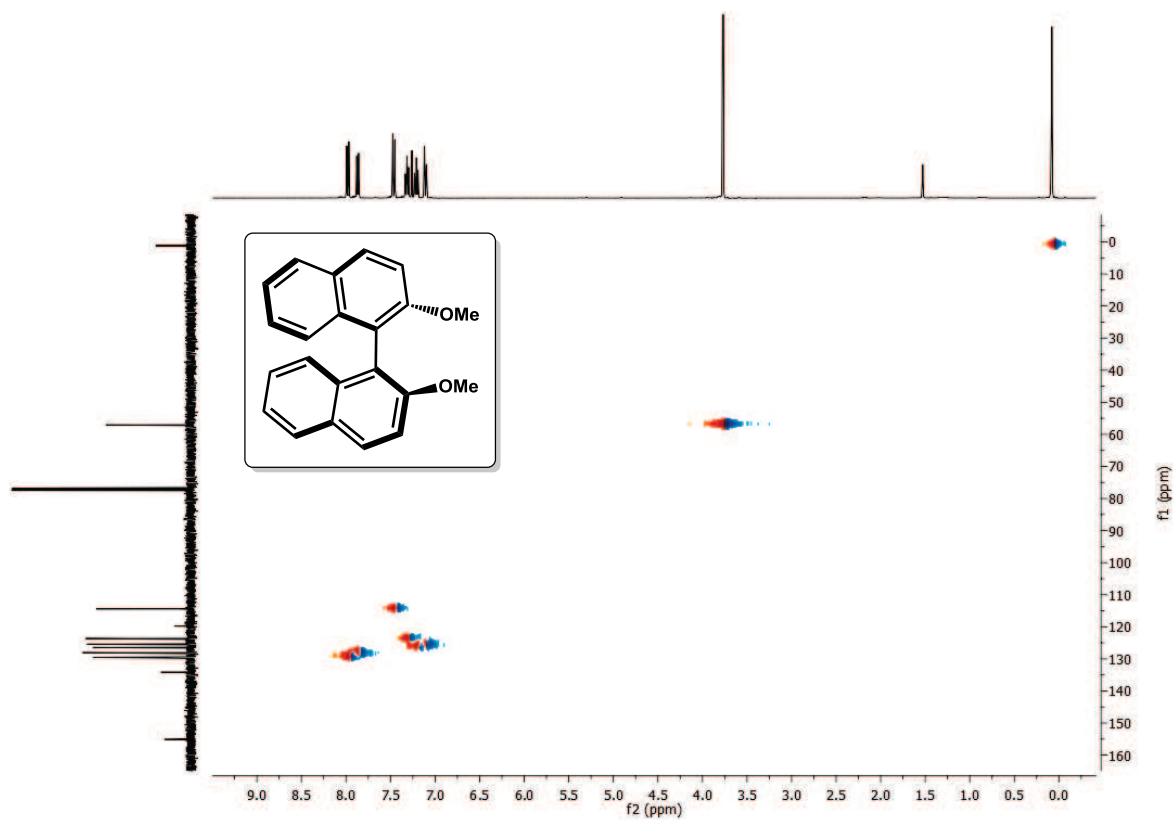
¹H-RMN:



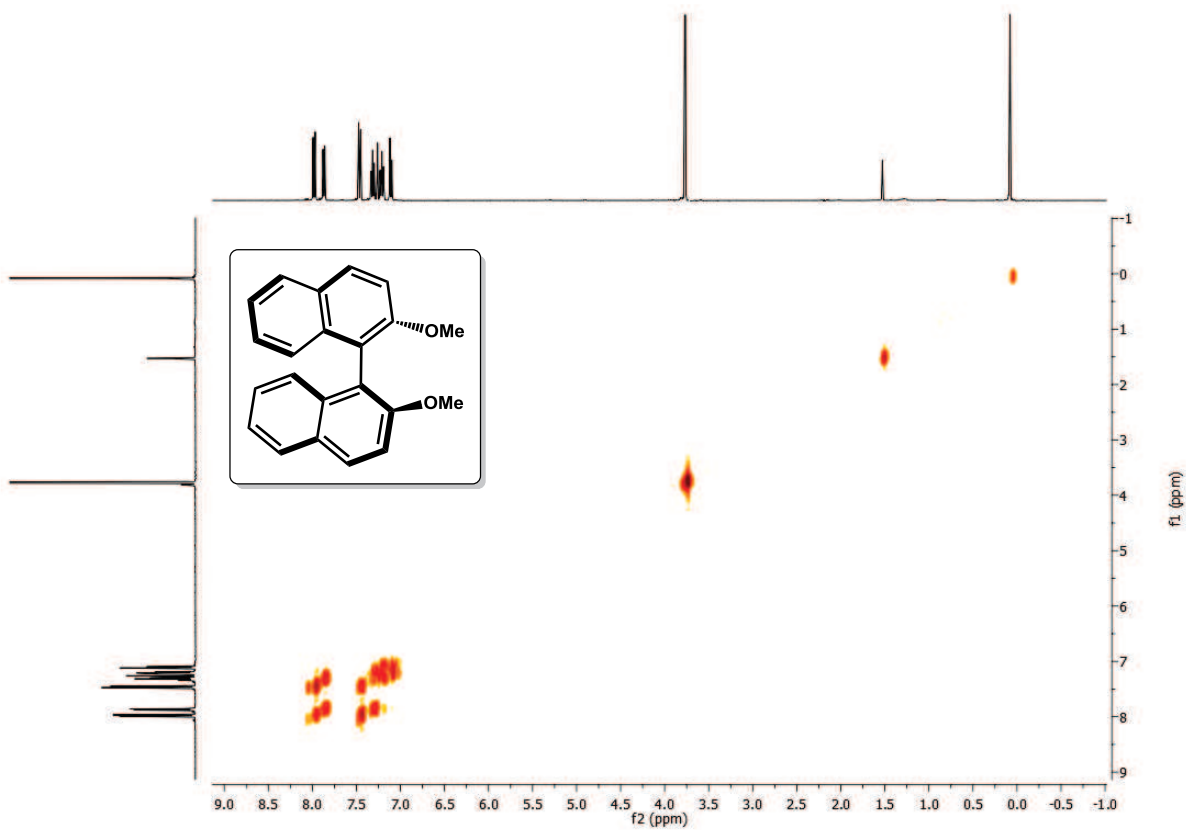
¹³C-RMN:



HSQCAD-RMN:

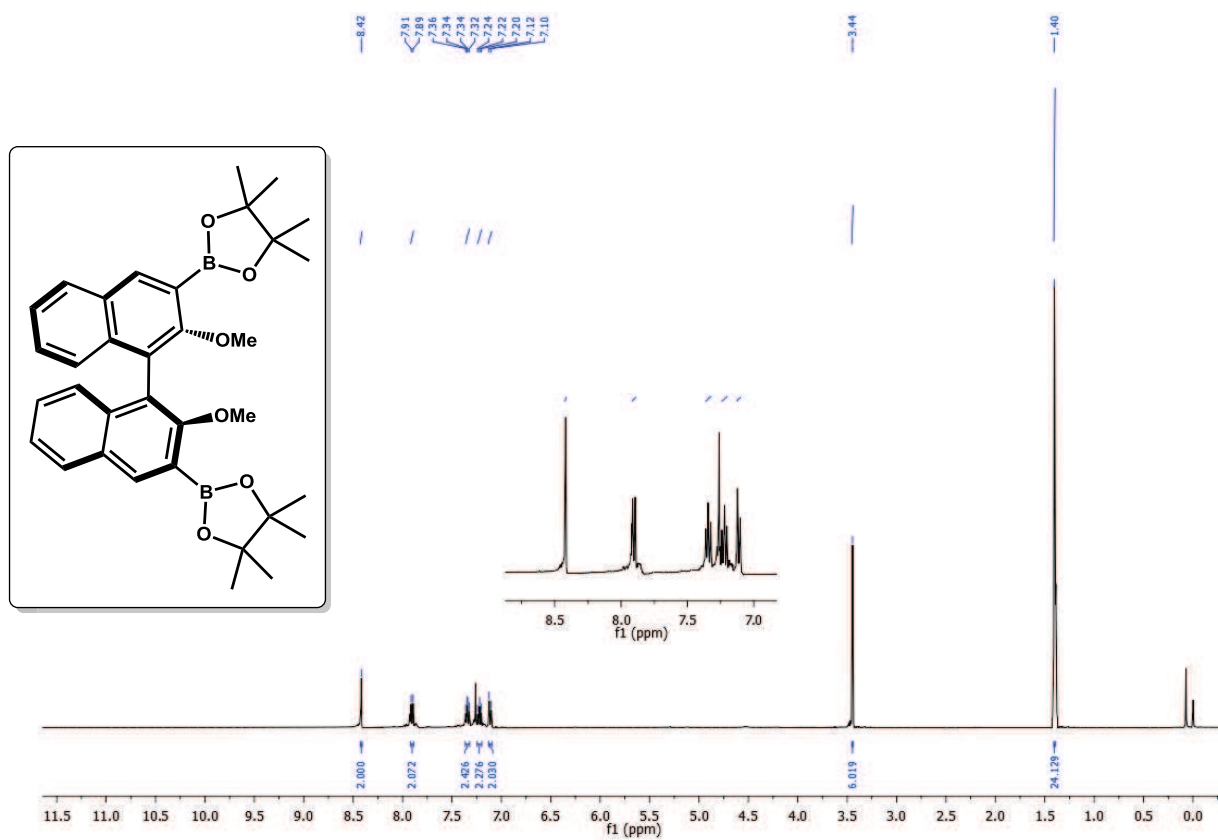


gCOSY-RMN:

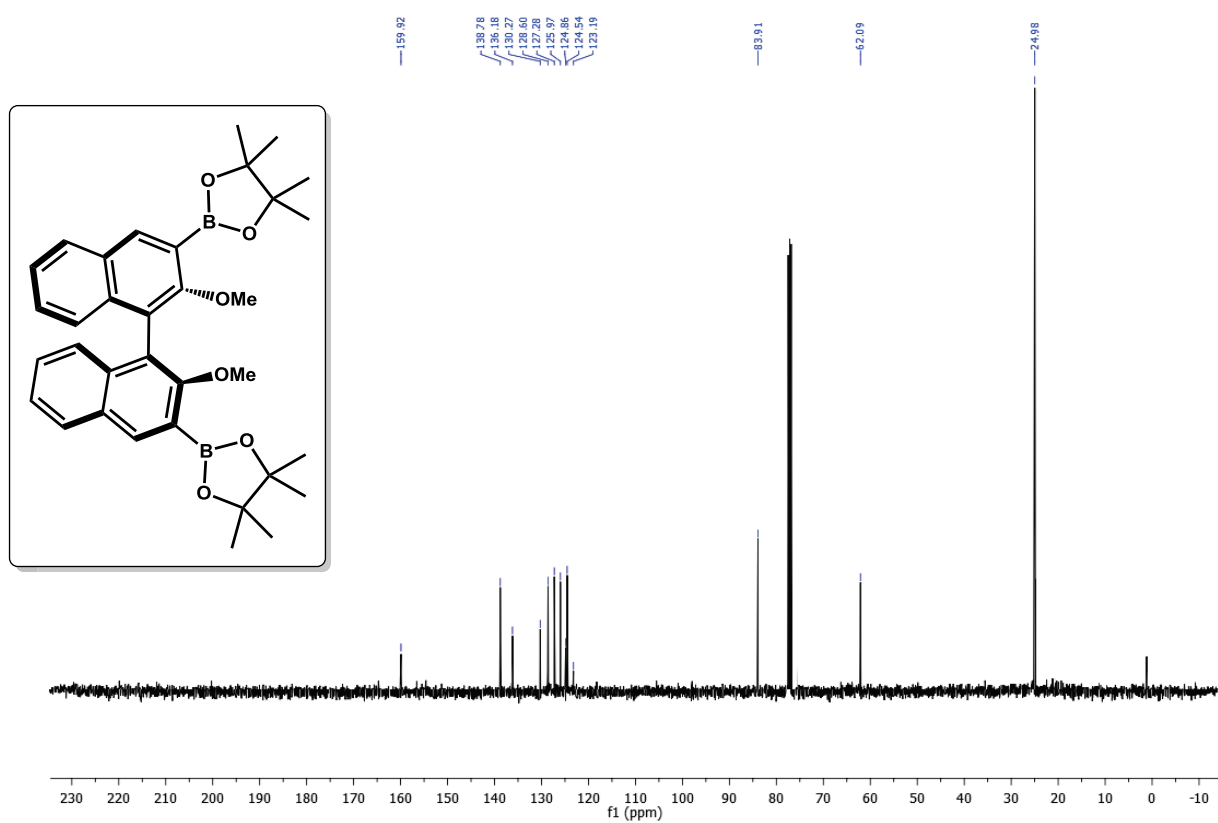


Compuesto (3):

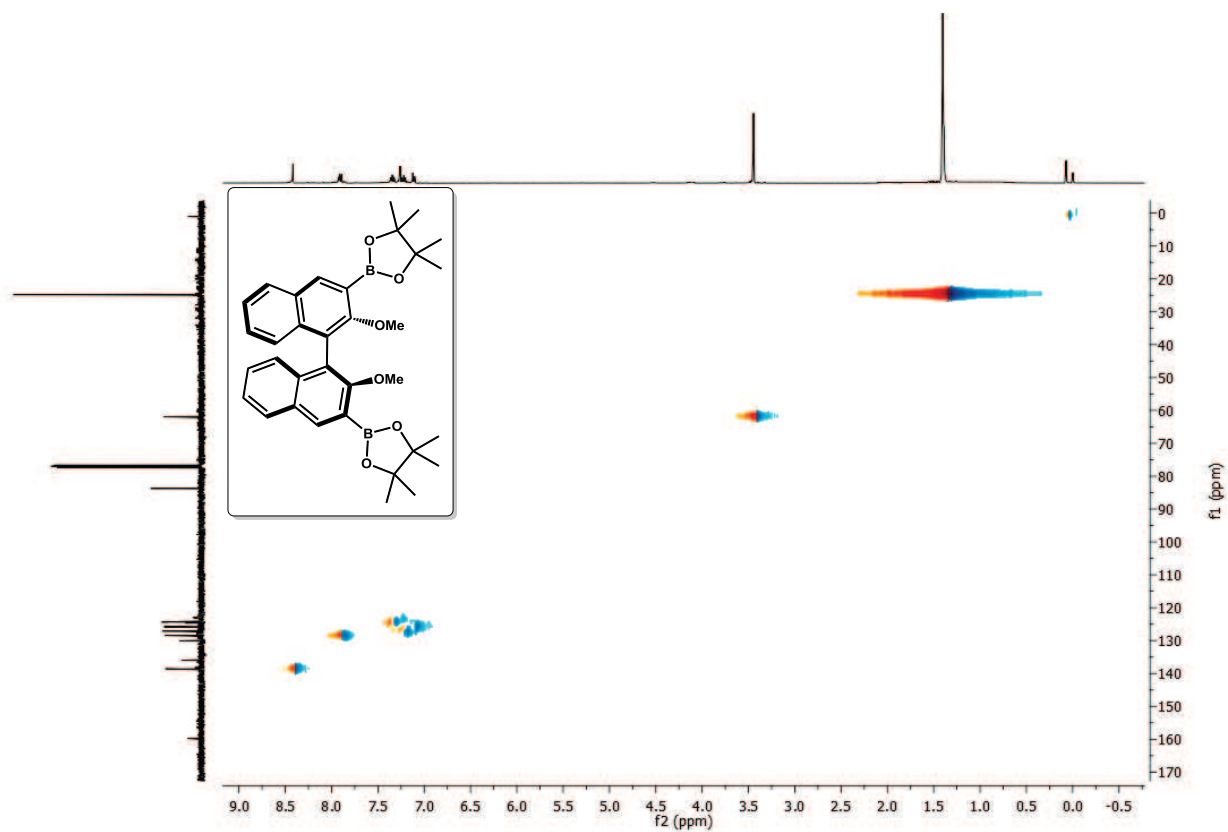
¹H-RMN:



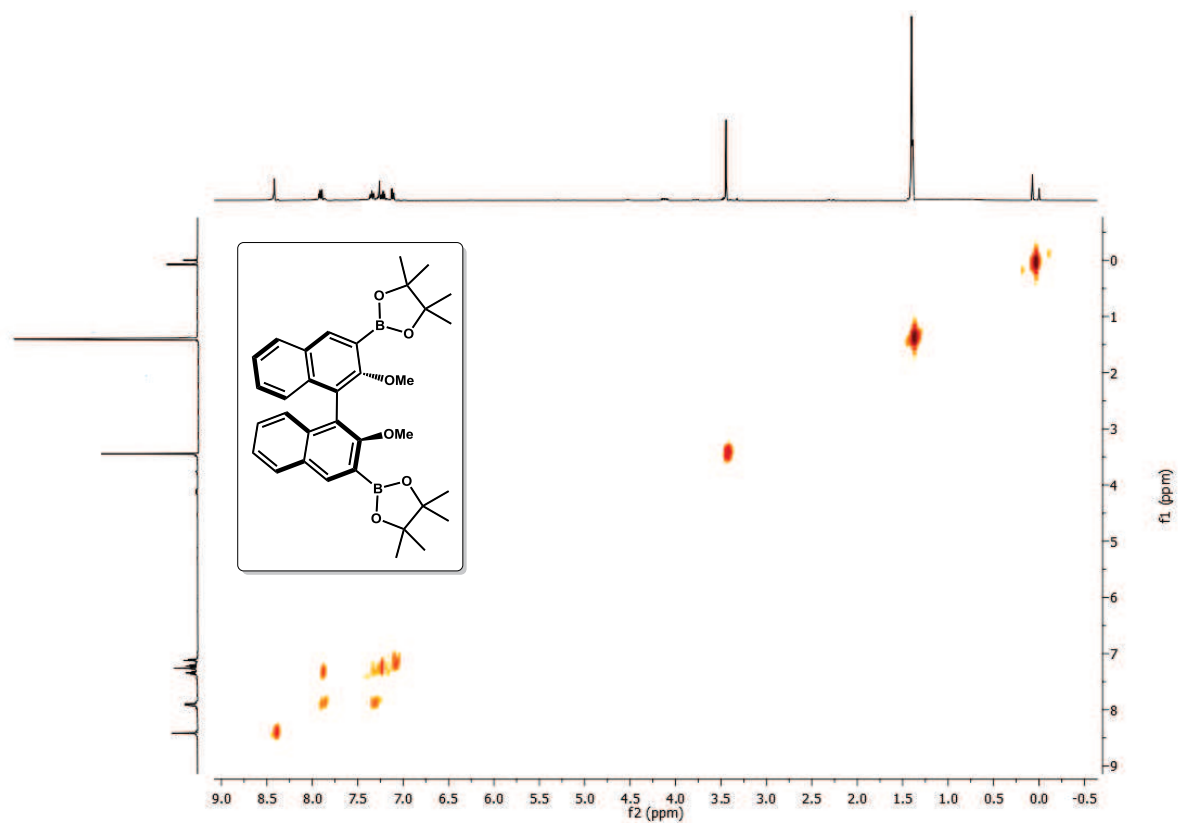
¹³C-RMN:



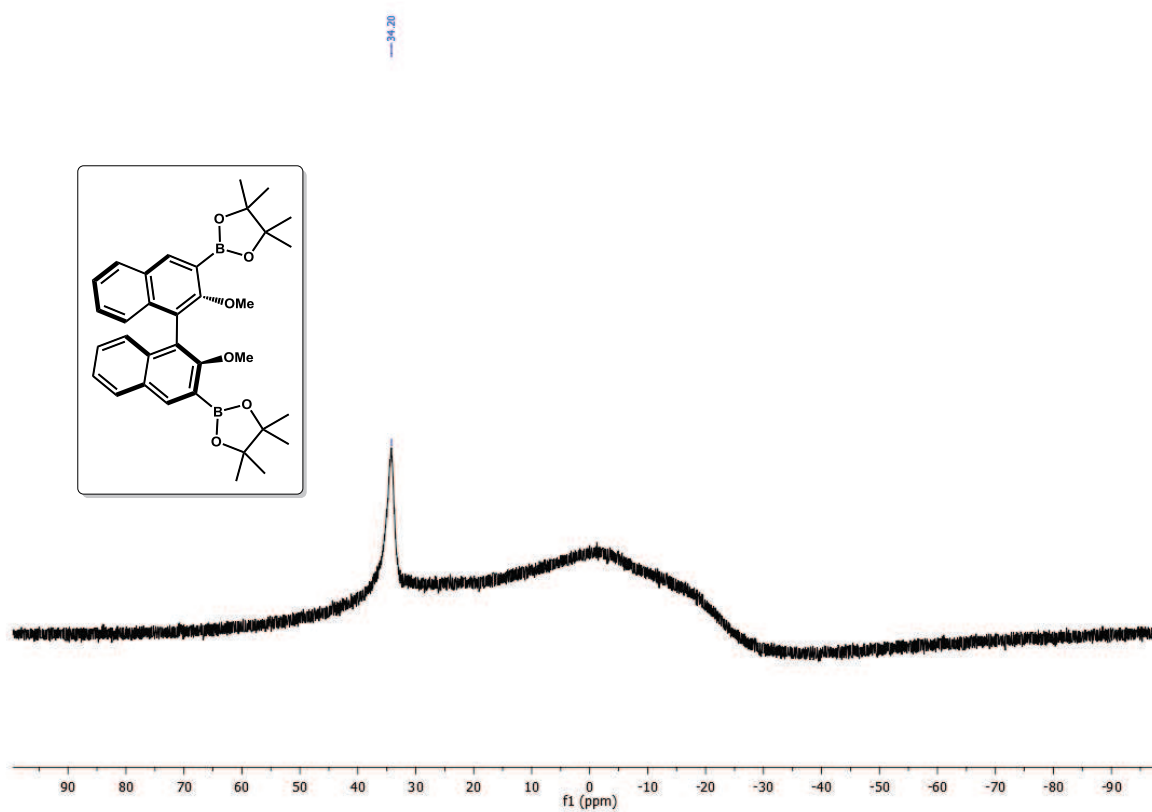
HSQCAD-RMN:



gCOSY-RMN:

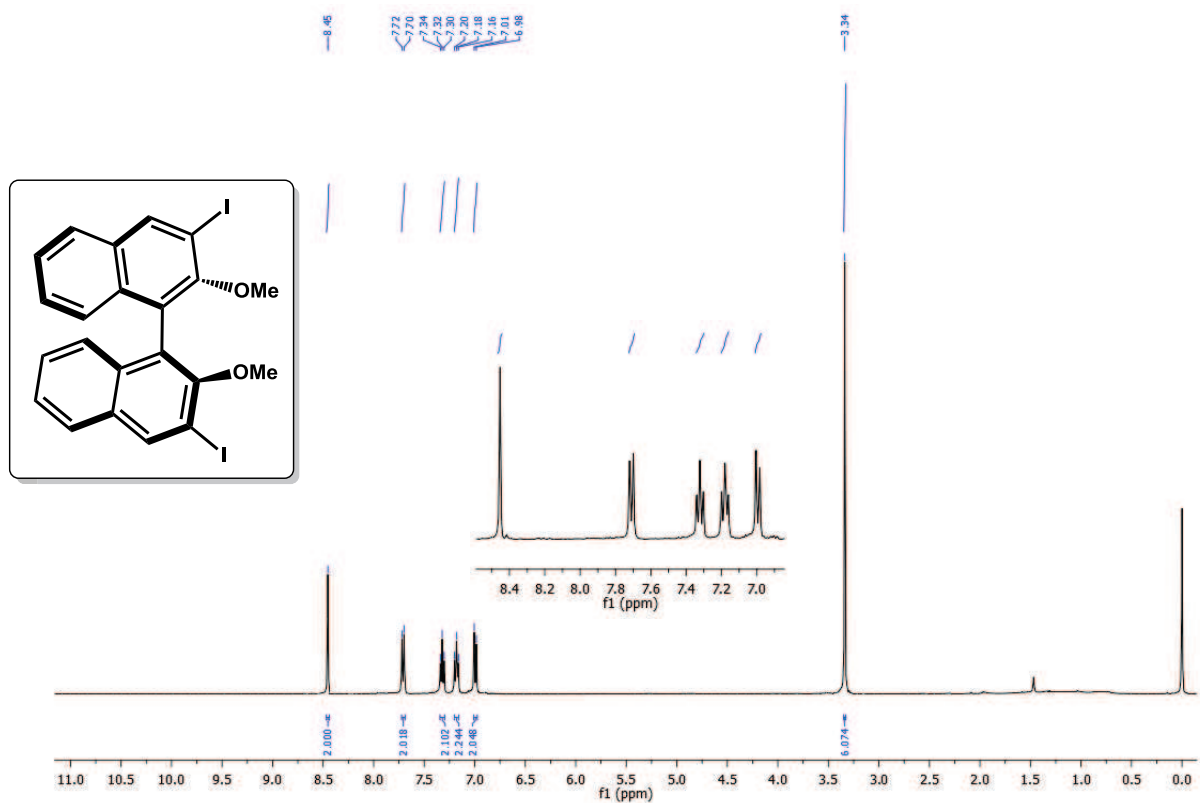


¹¹B-RMN:

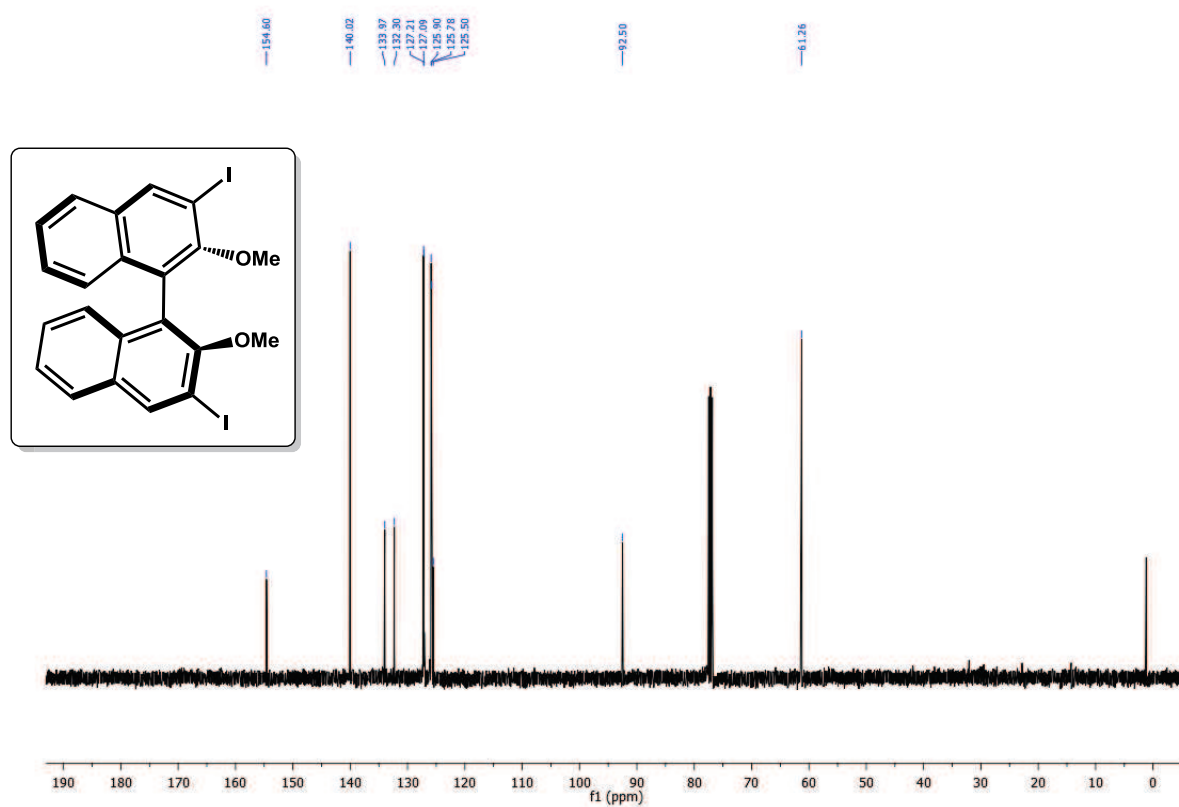


Compuesto (4):

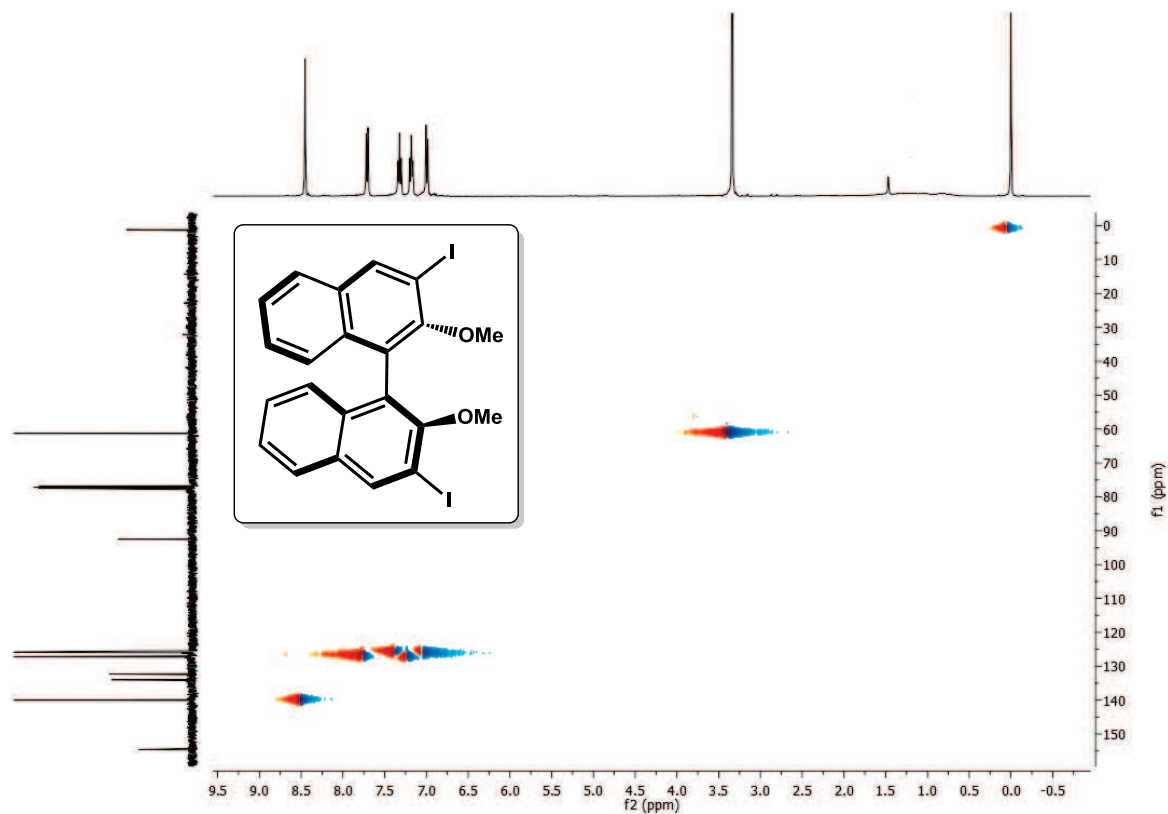
¹H-RMN:



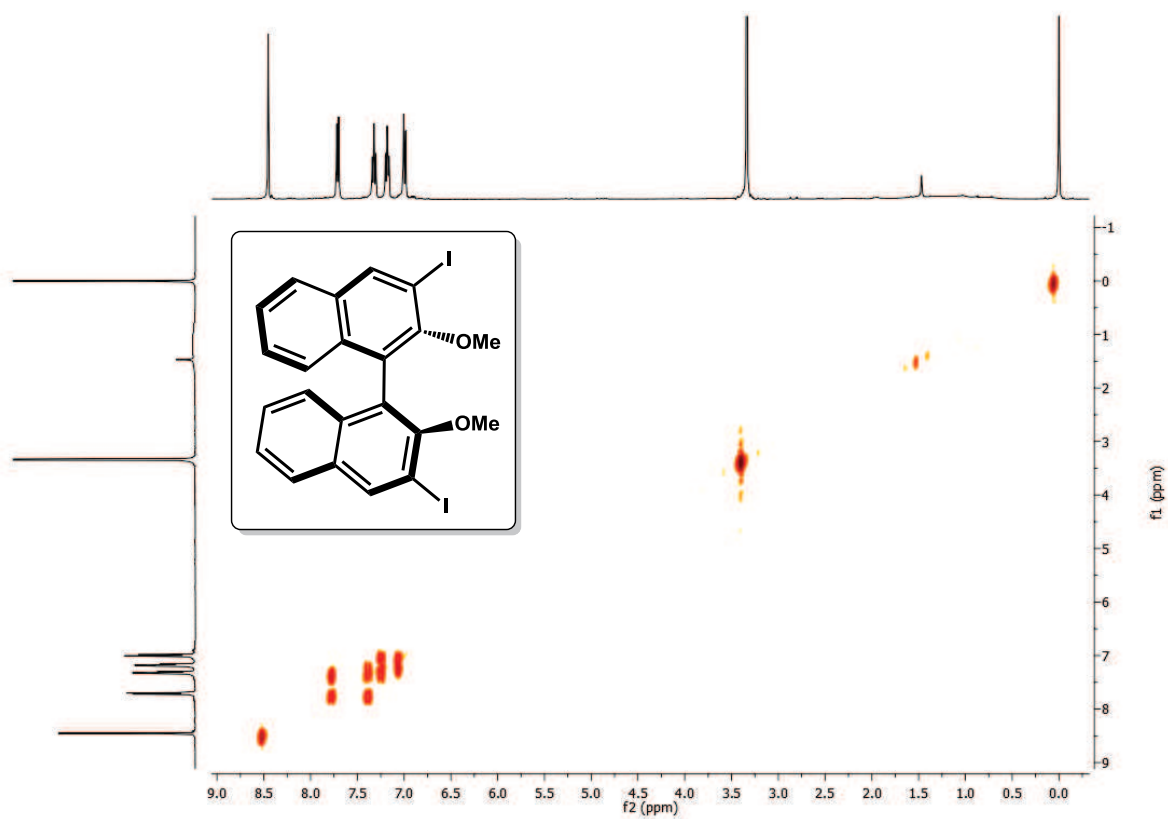
^{13}C -RMN:



HSQCAD-RMN:

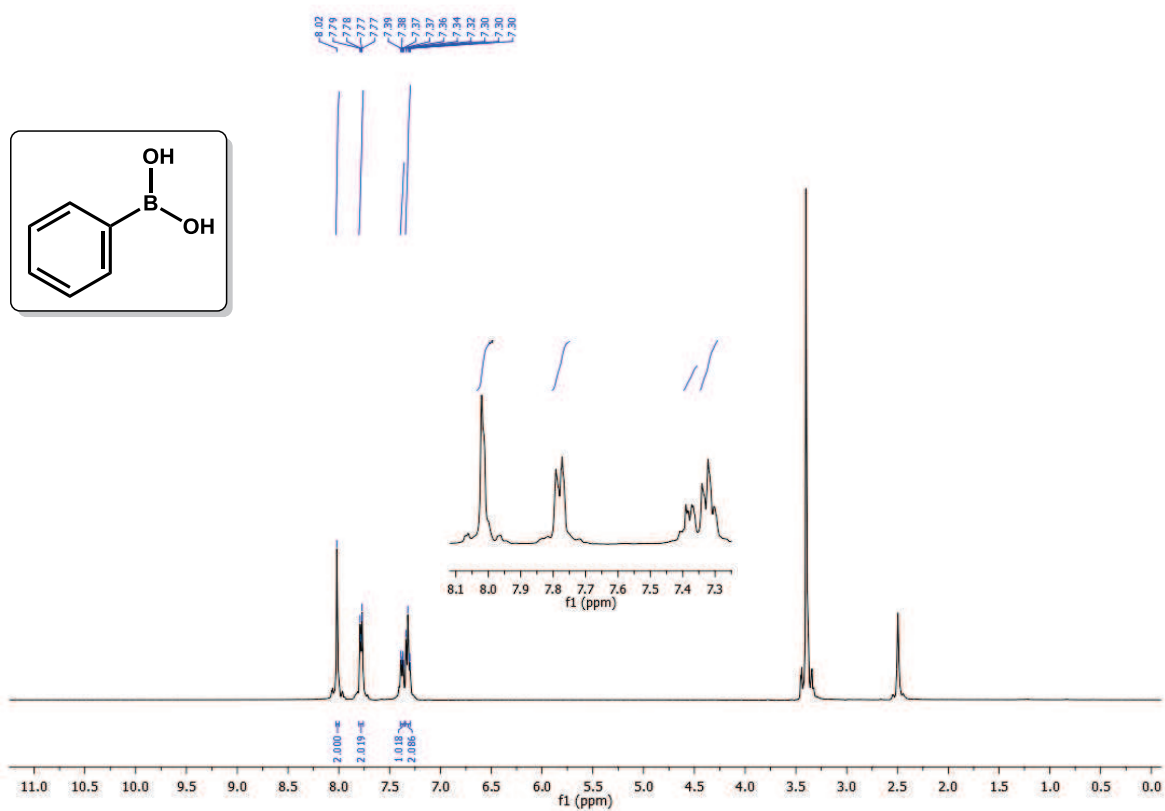


gCOSY-RMN:

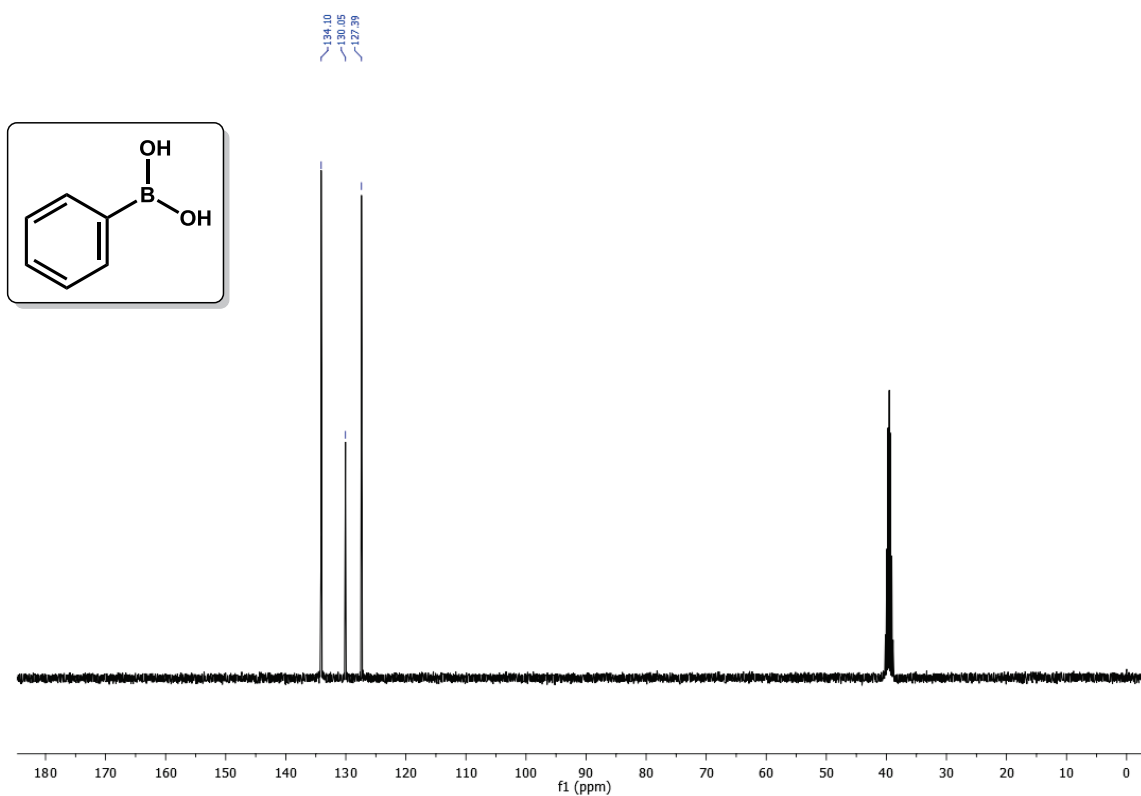


Compuesto (5):

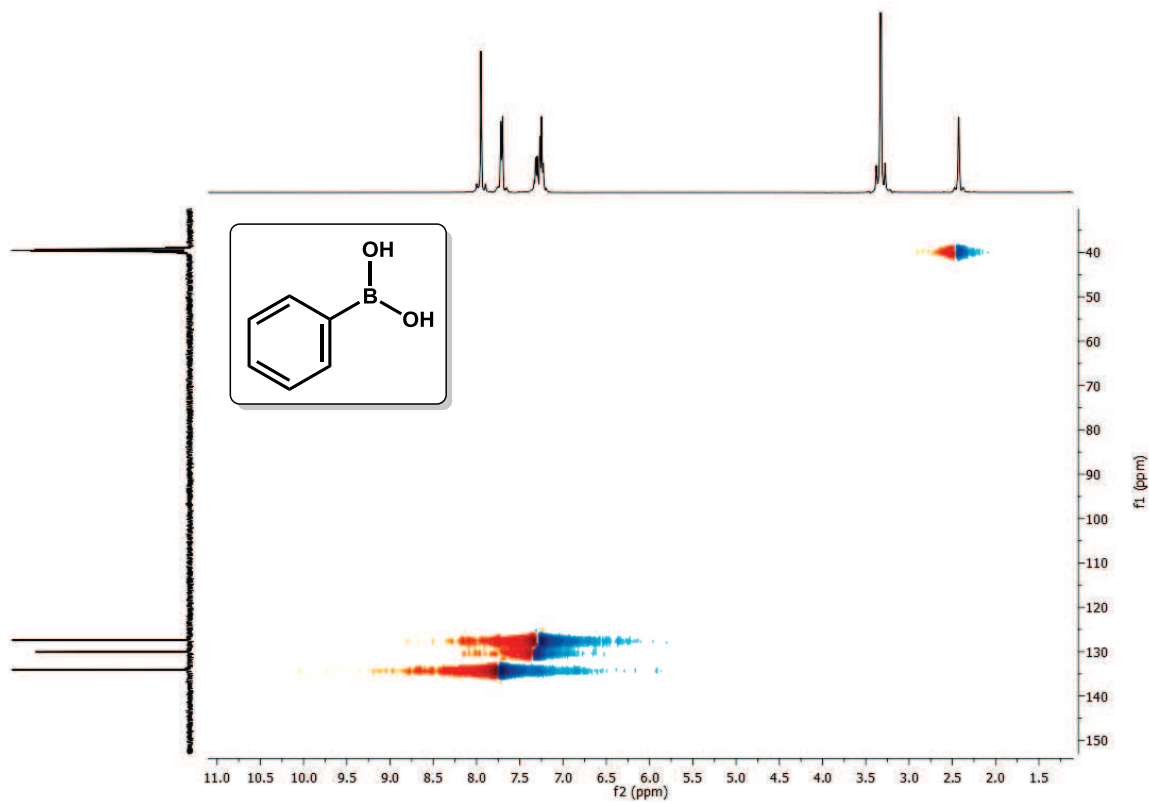
¹H-RMN:



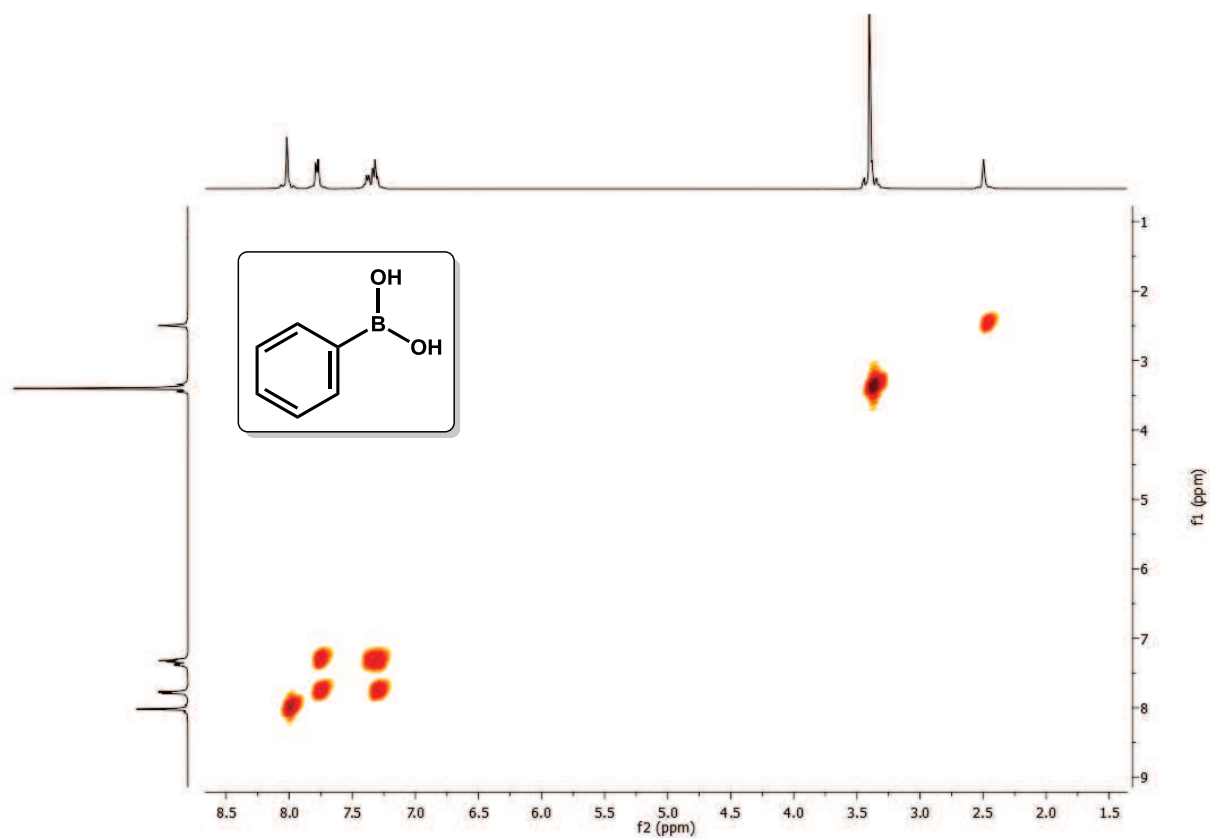
^{13}C -RMN:



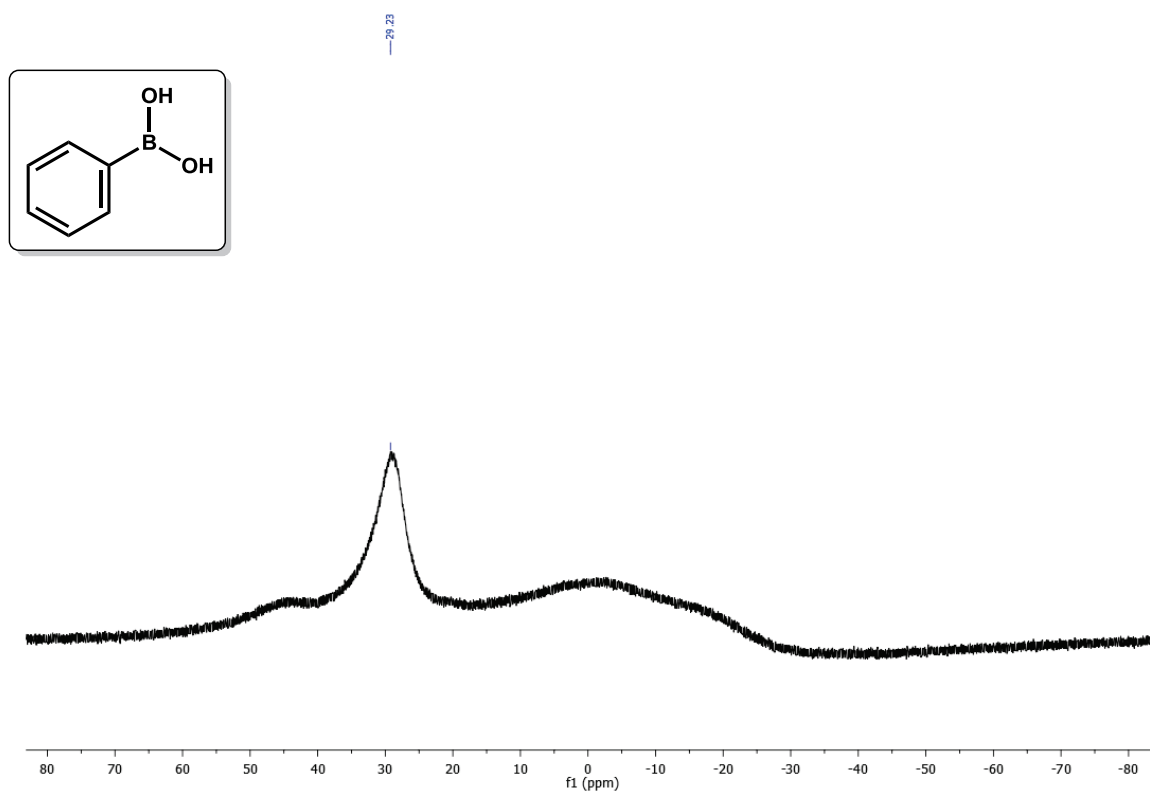
HSQCAD-RMN:



gCOSY-RMN:

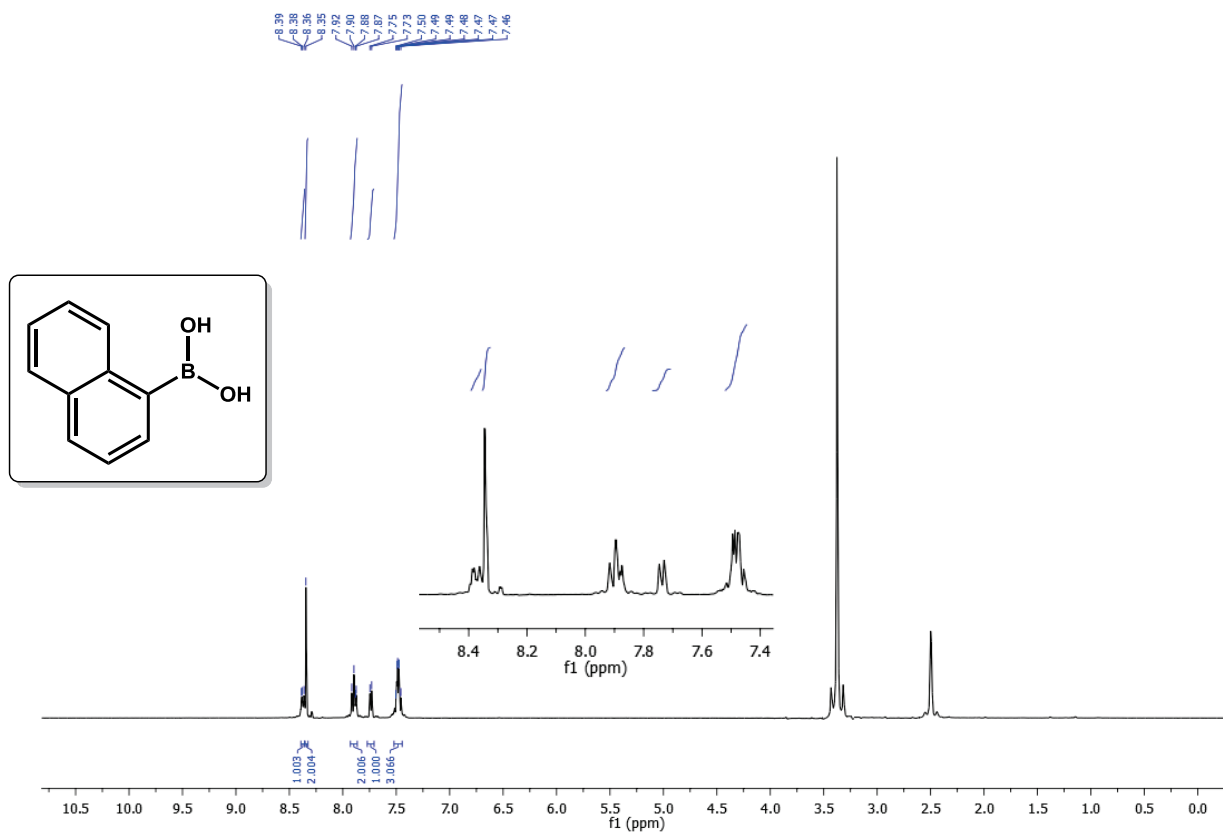


¹¹B-RMN:

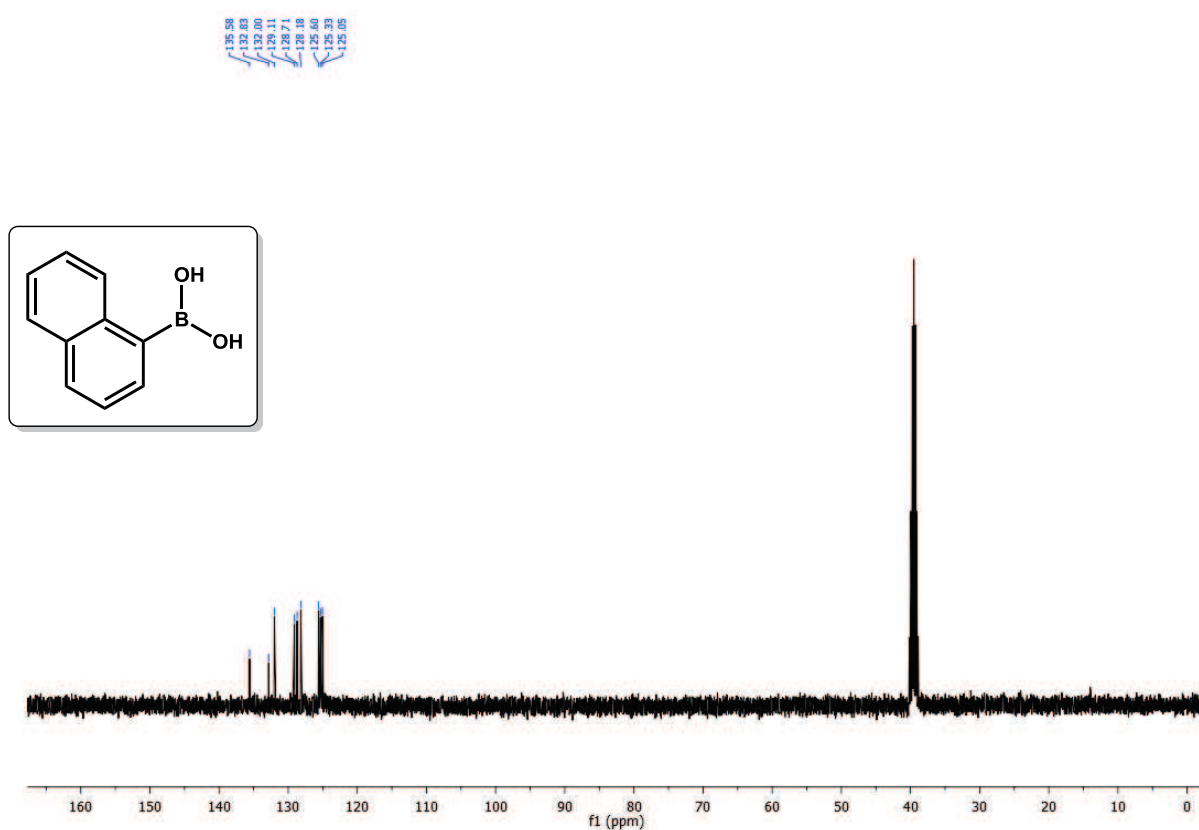


Compuesto (6):

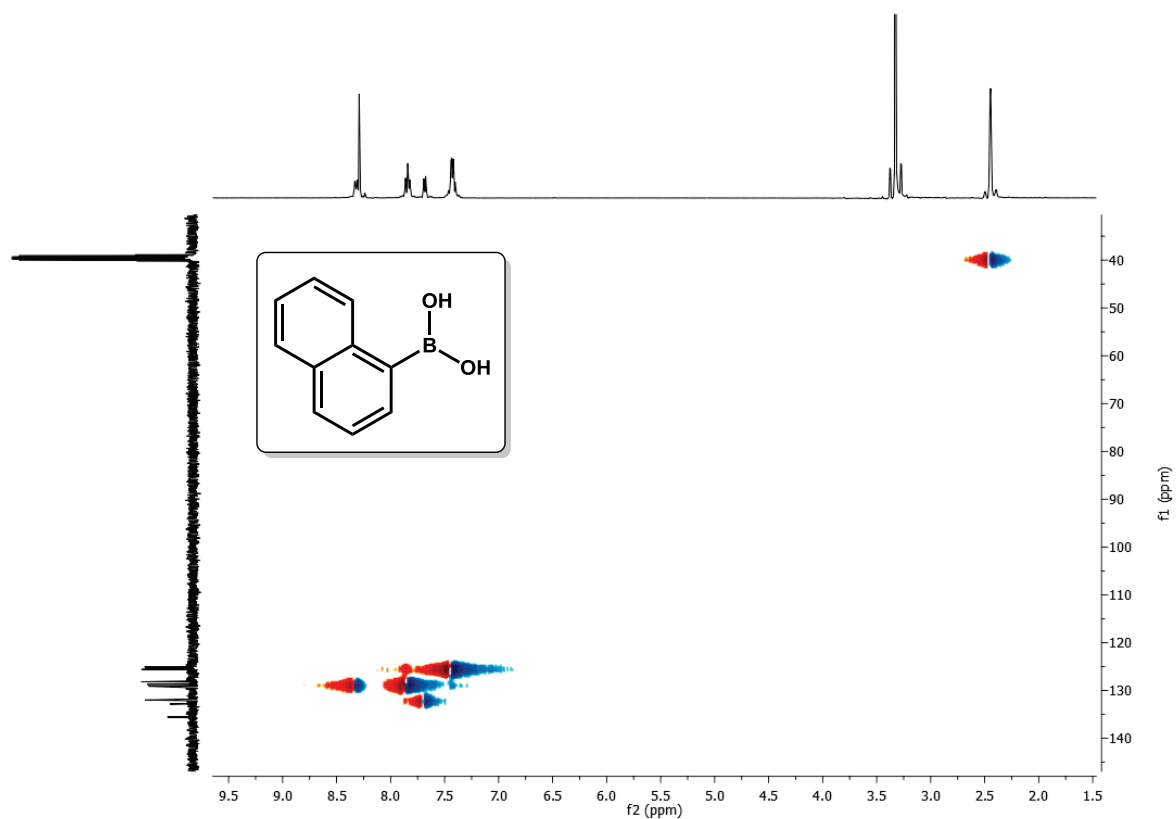
¹H-RMN:



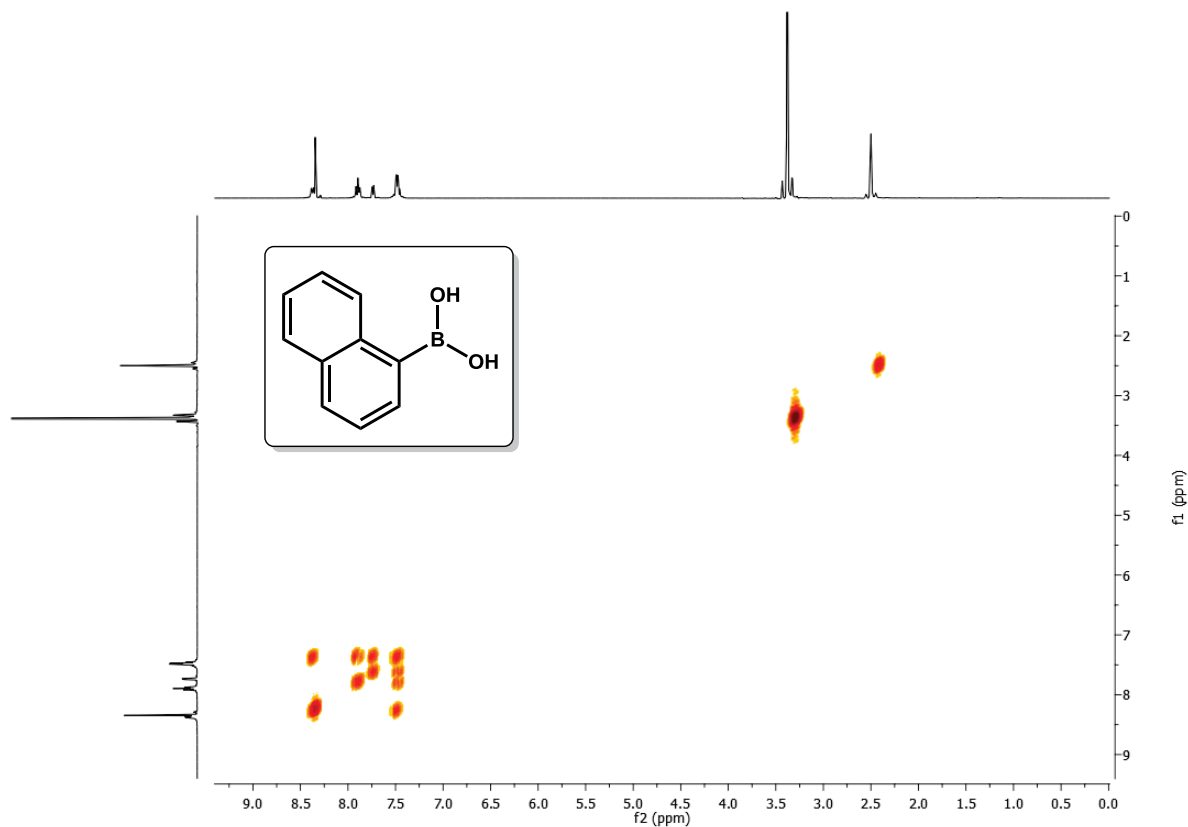
¹³C-RMN:



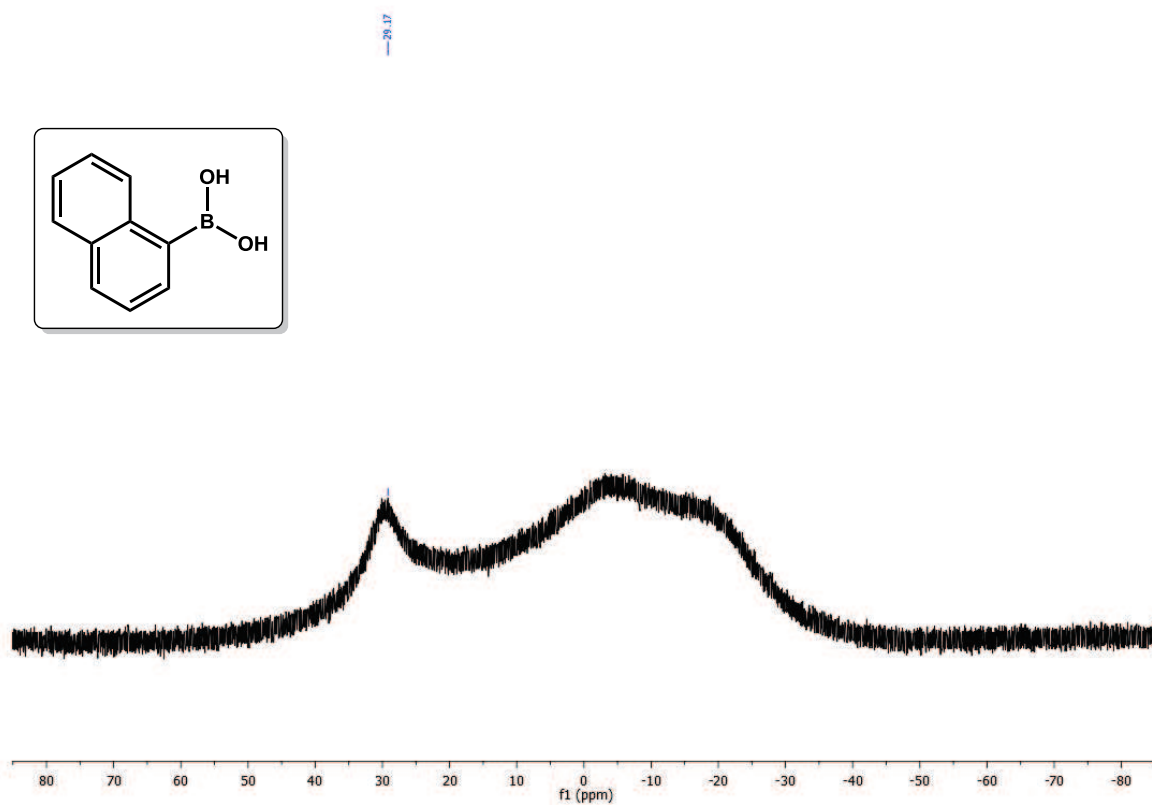
HSQCAD-RMN:



gCOSY-RMN:

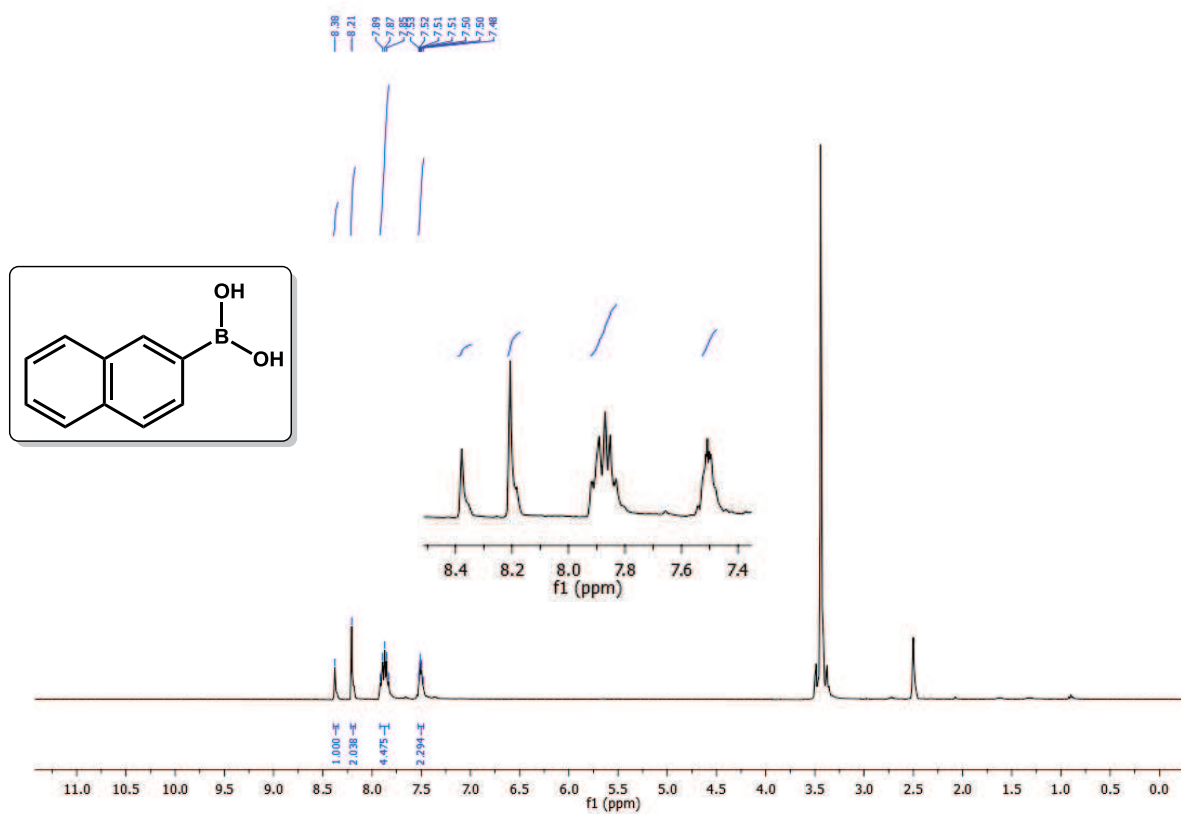


¹¹B-RMN:

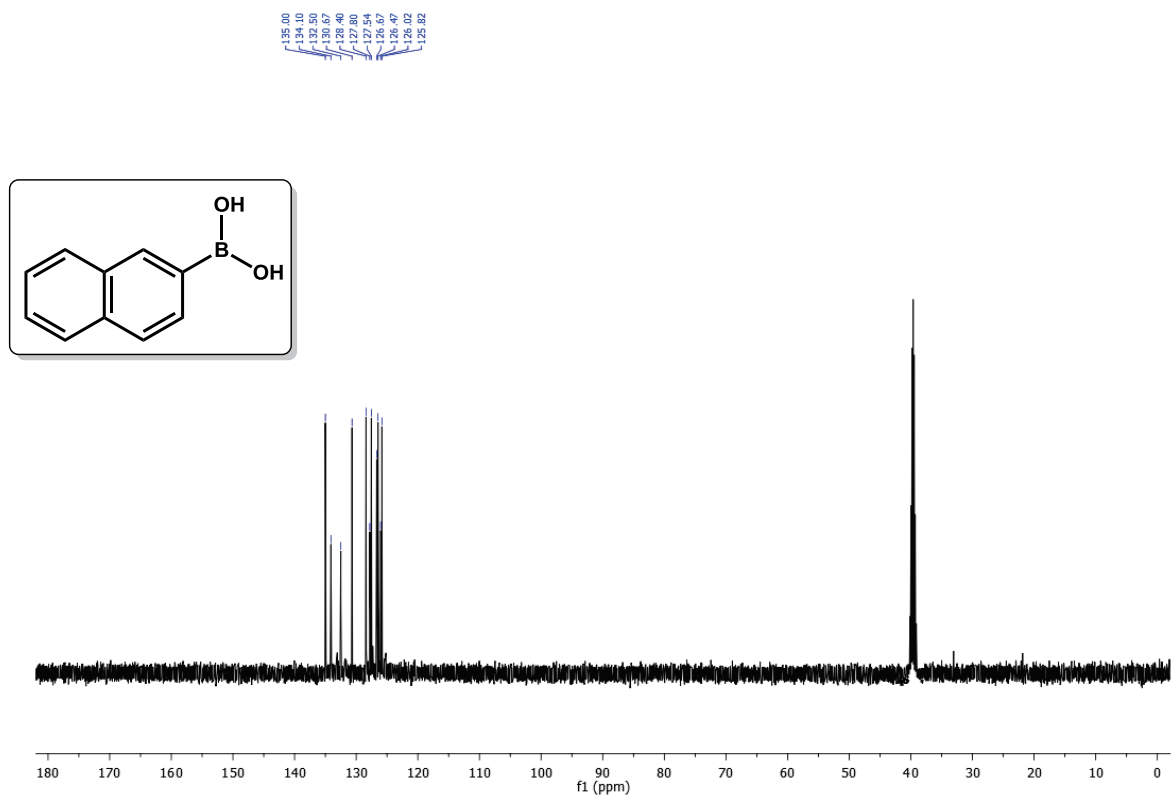


Compuesto (7):

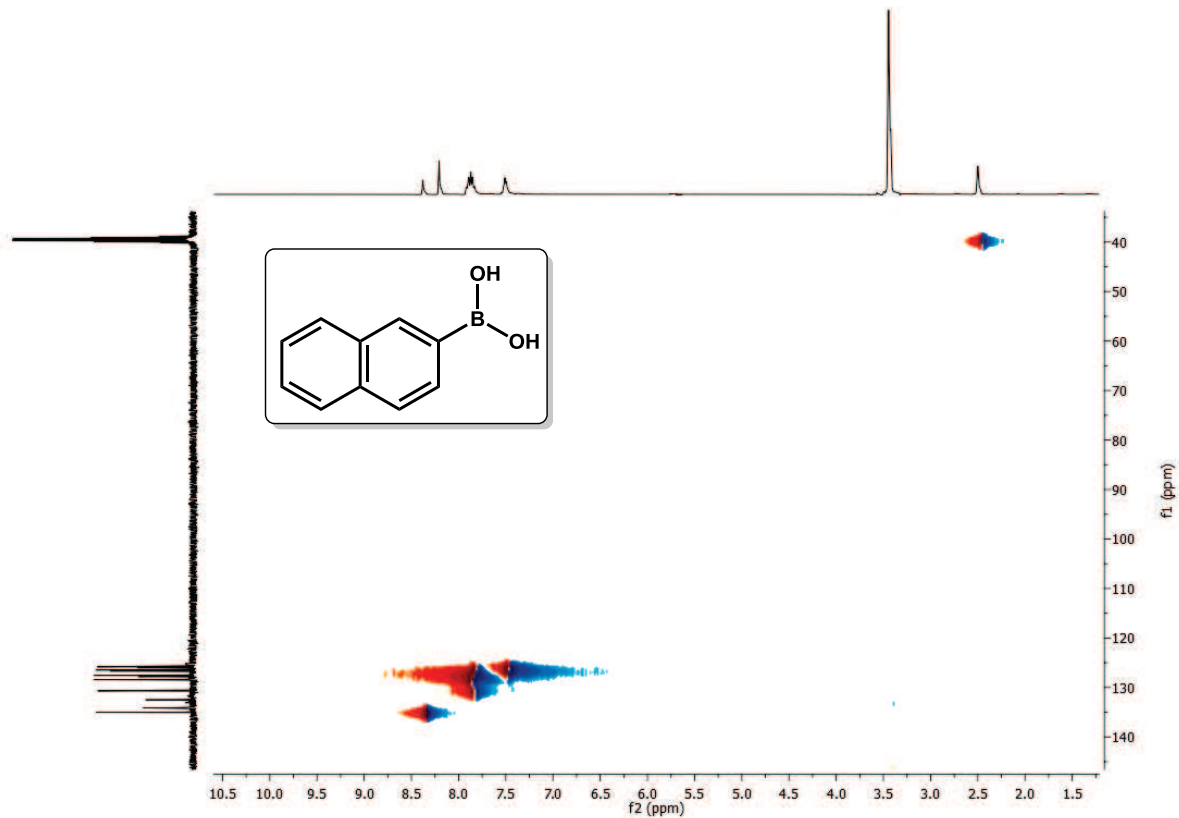
¹H-RMN:



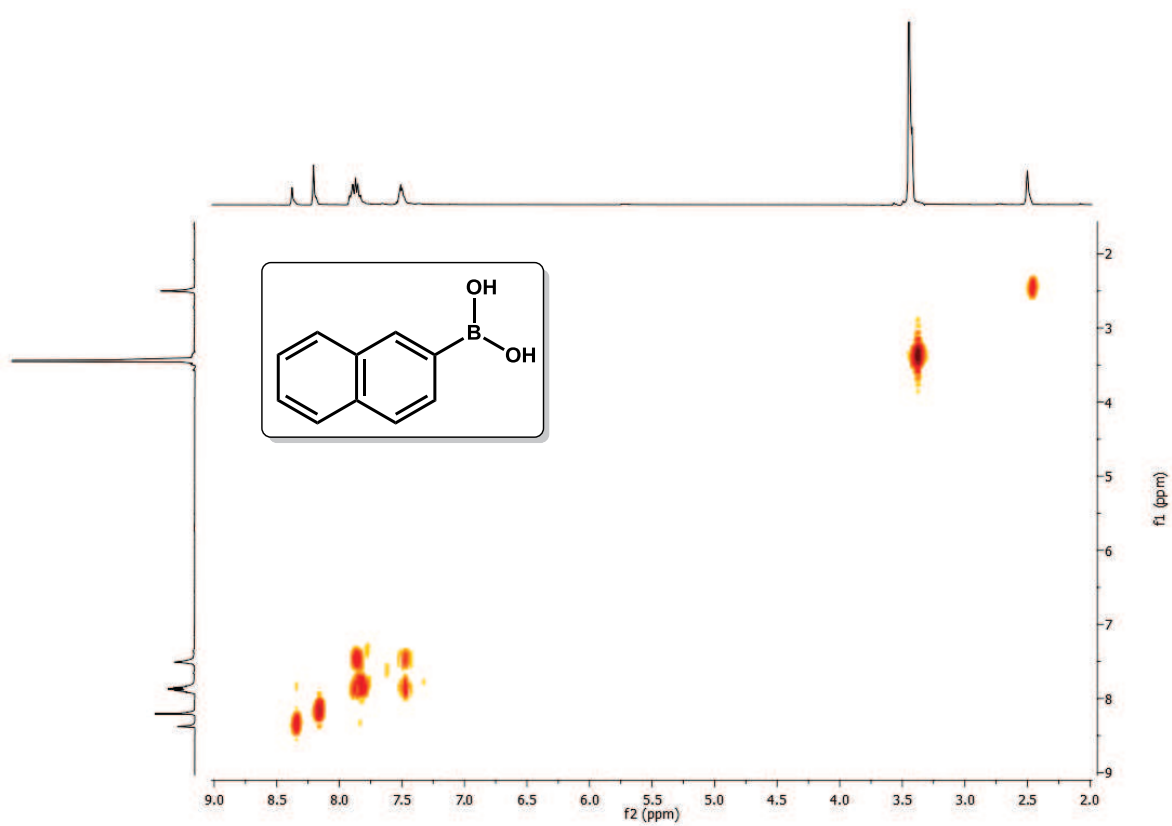
^{13}C -RMN:



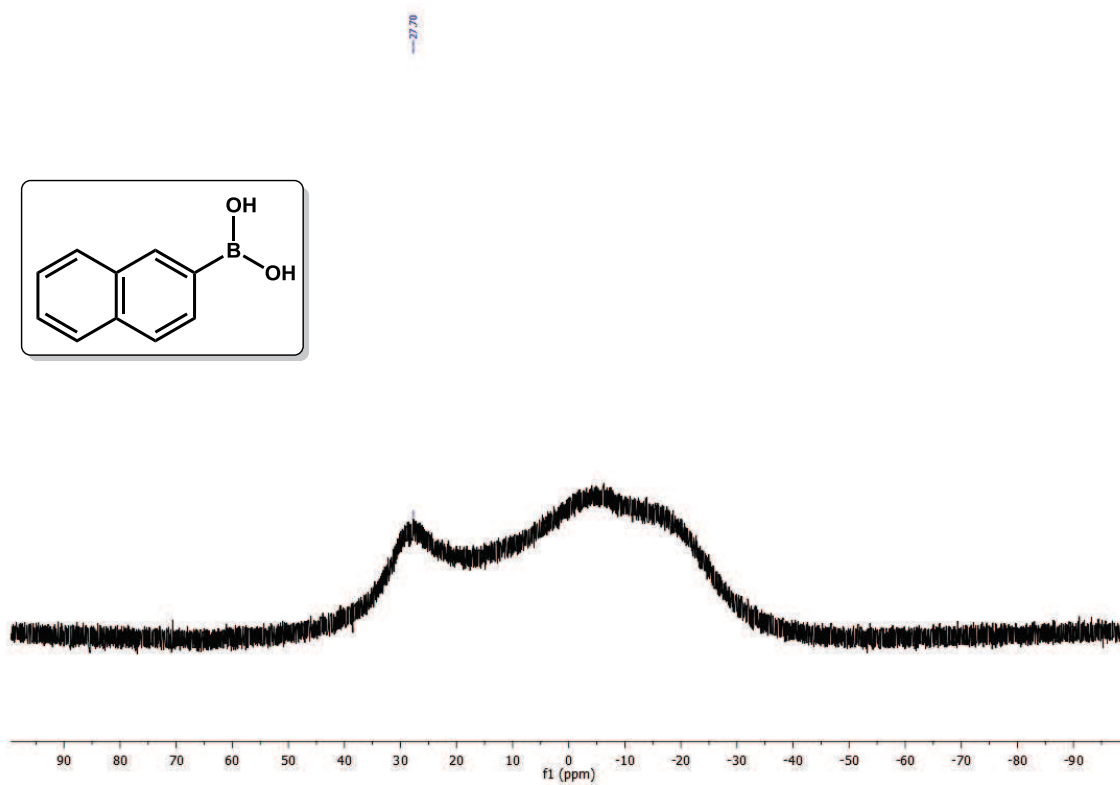
HSQCAD-RMN:



gCOSY-RMN:

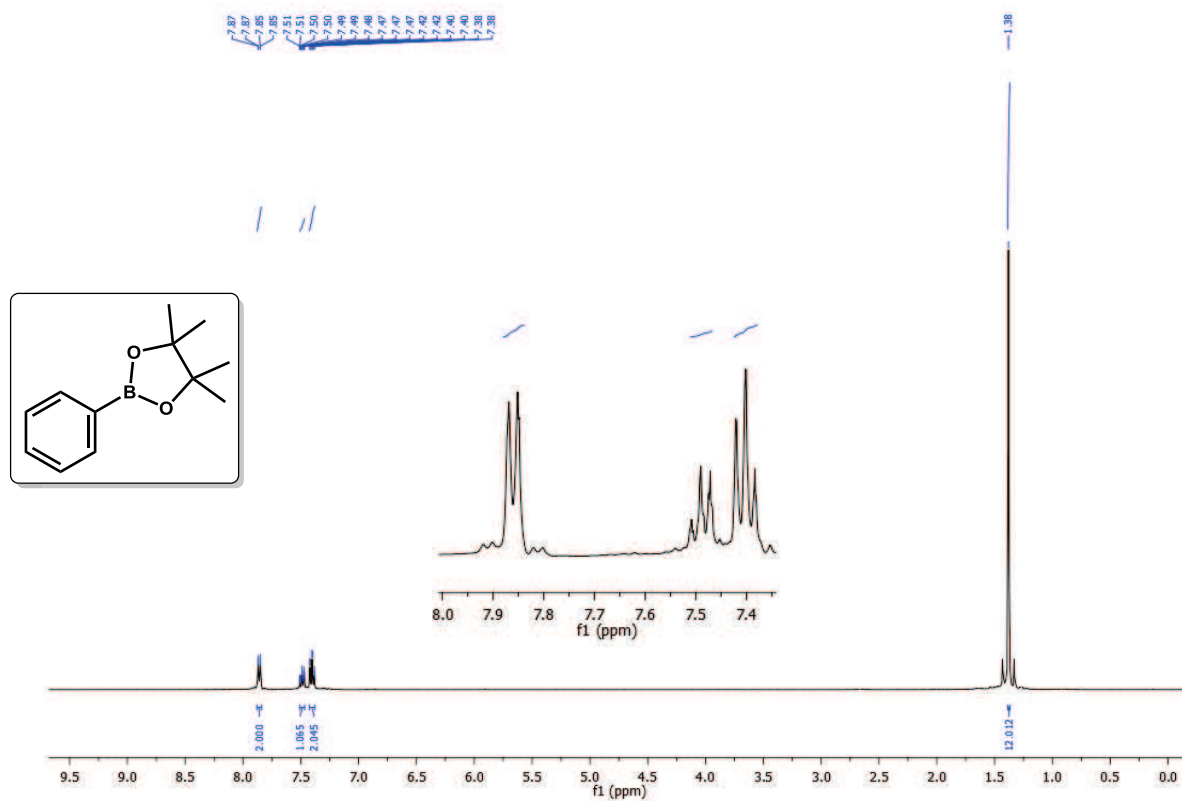


¹¹B-RMN:

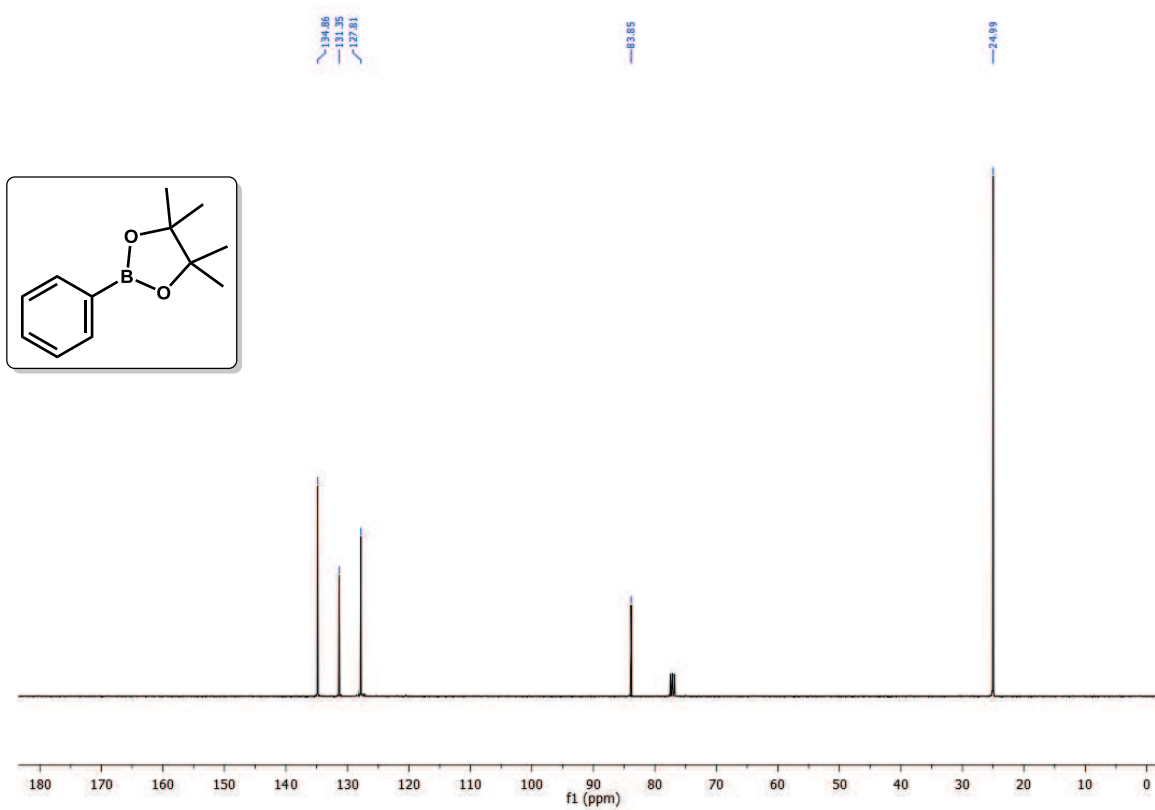


Compuesto (8):

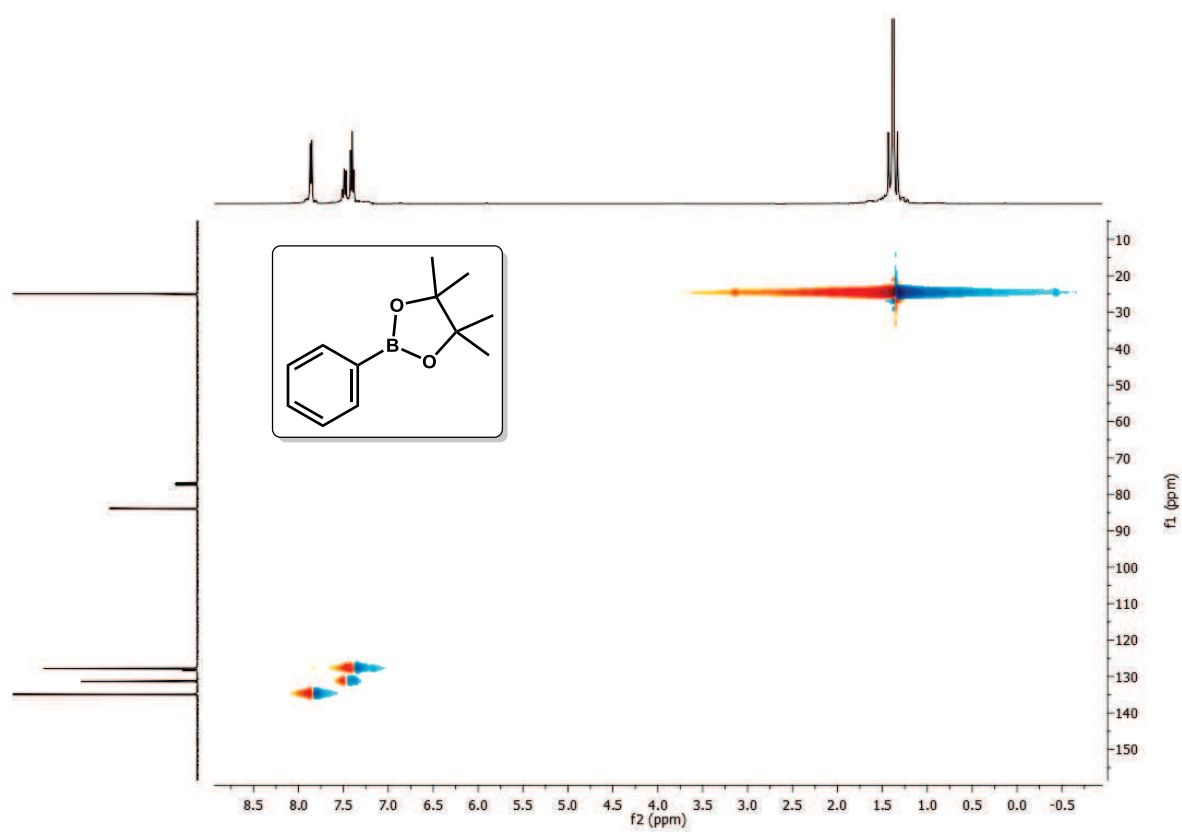
¹H-RMN:



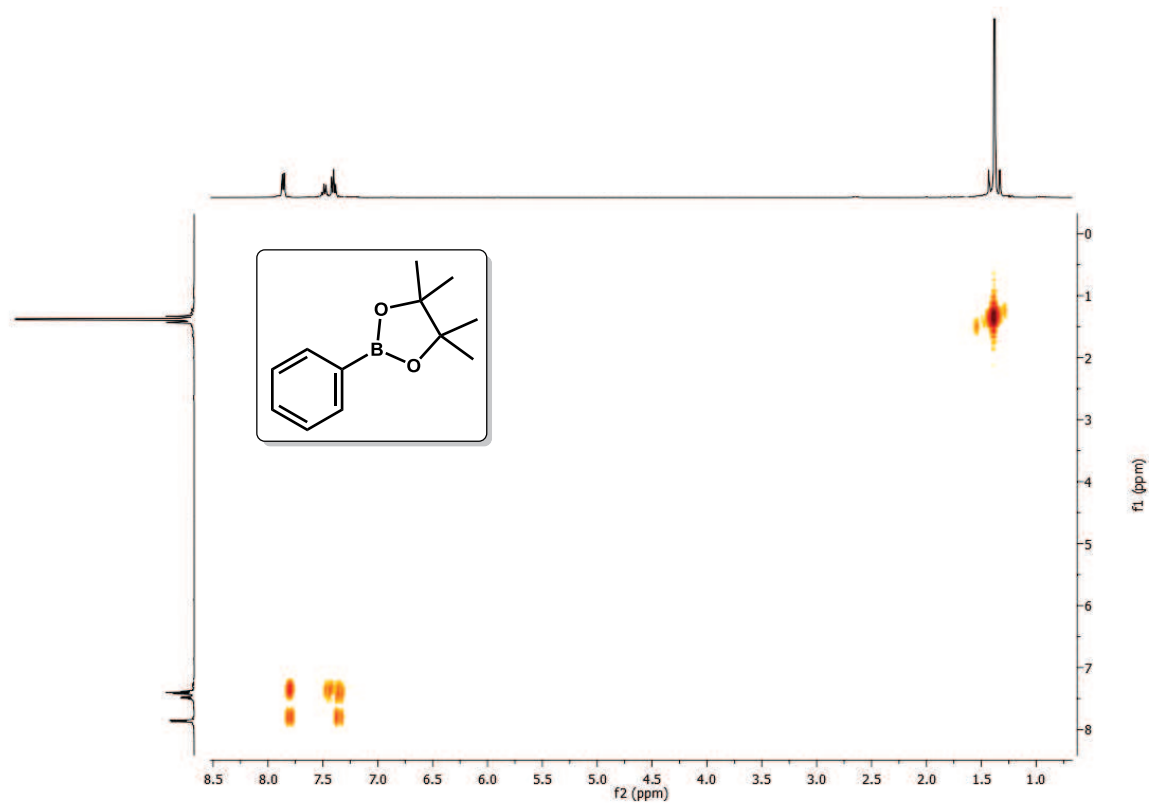
¹³C-RMN:



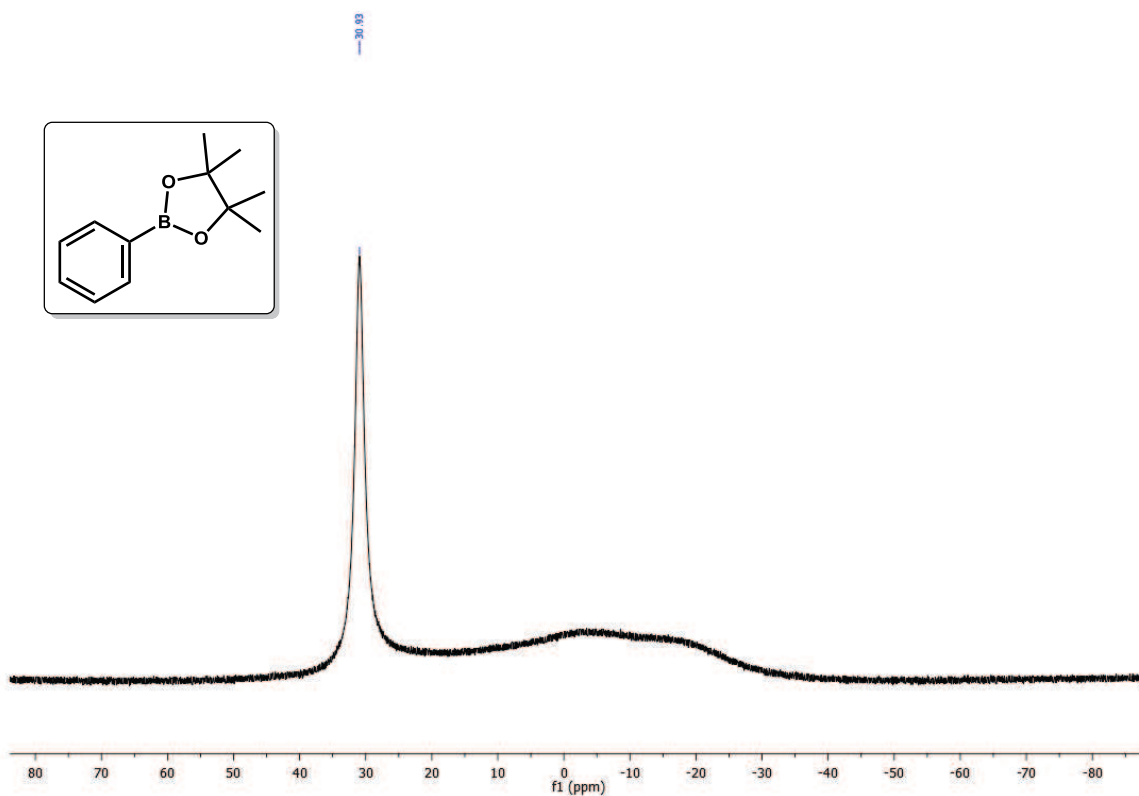
HSQCAD-RMN:



gCOSY-RMN:

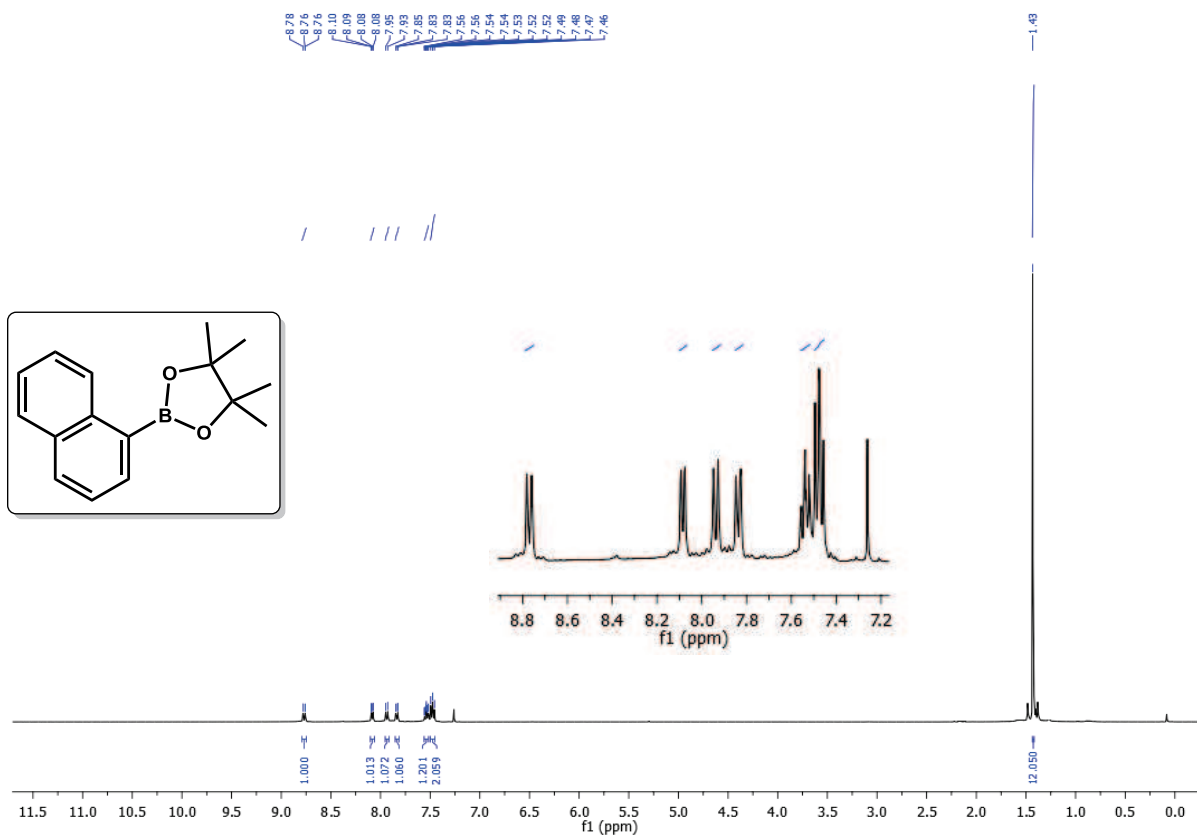


^{11}B -RMN:

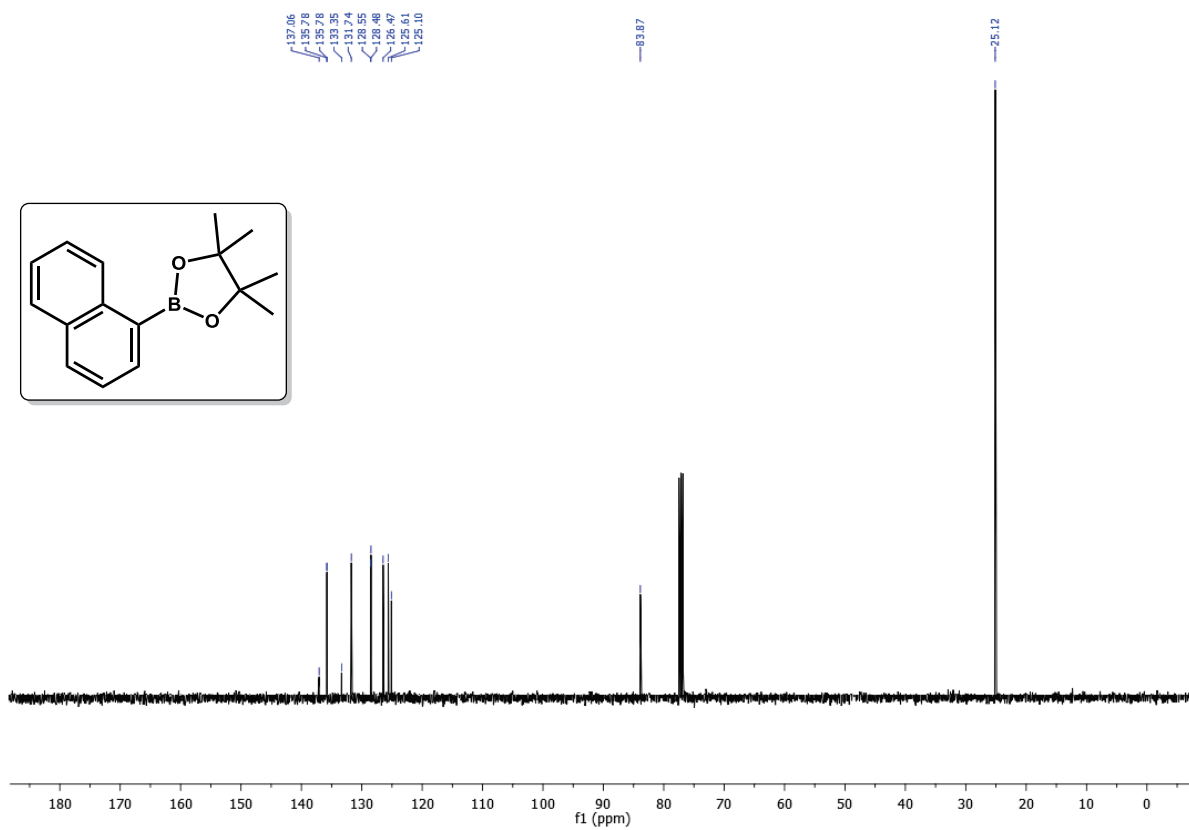


Compuesto (9):

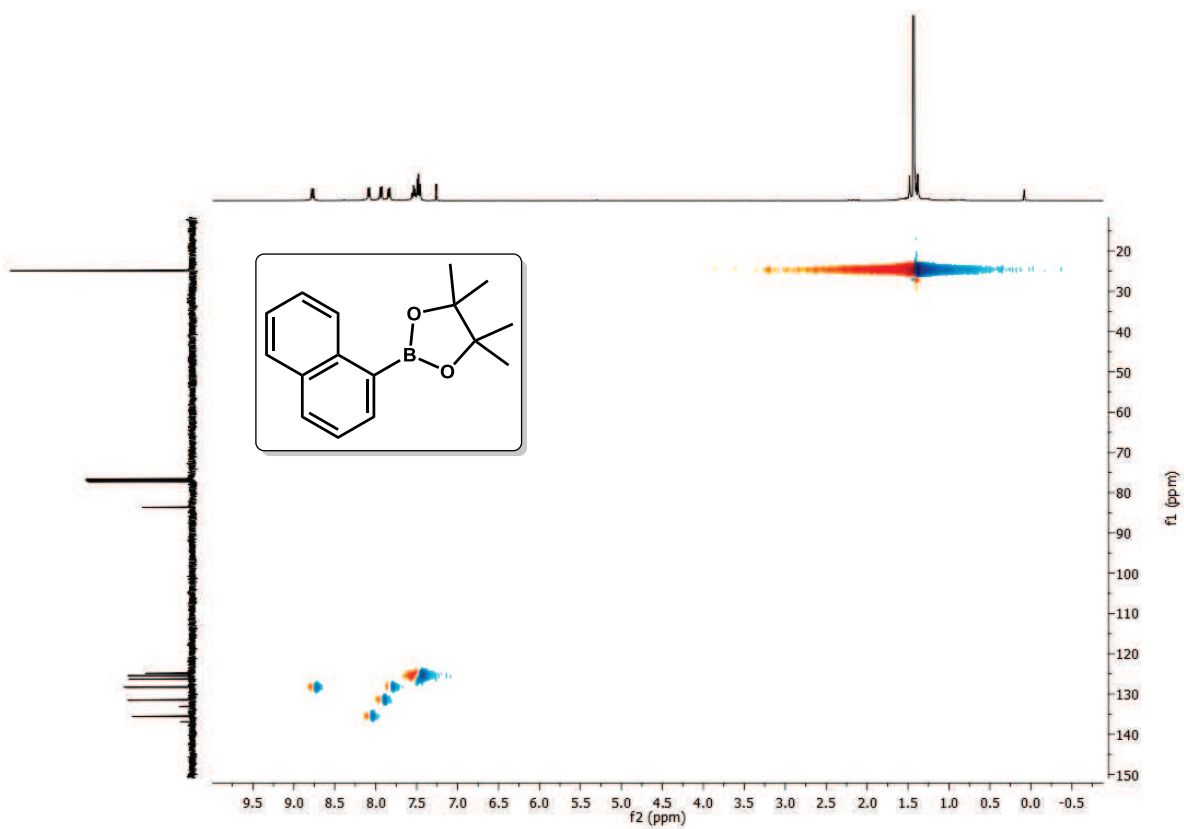
^1H -RMN:



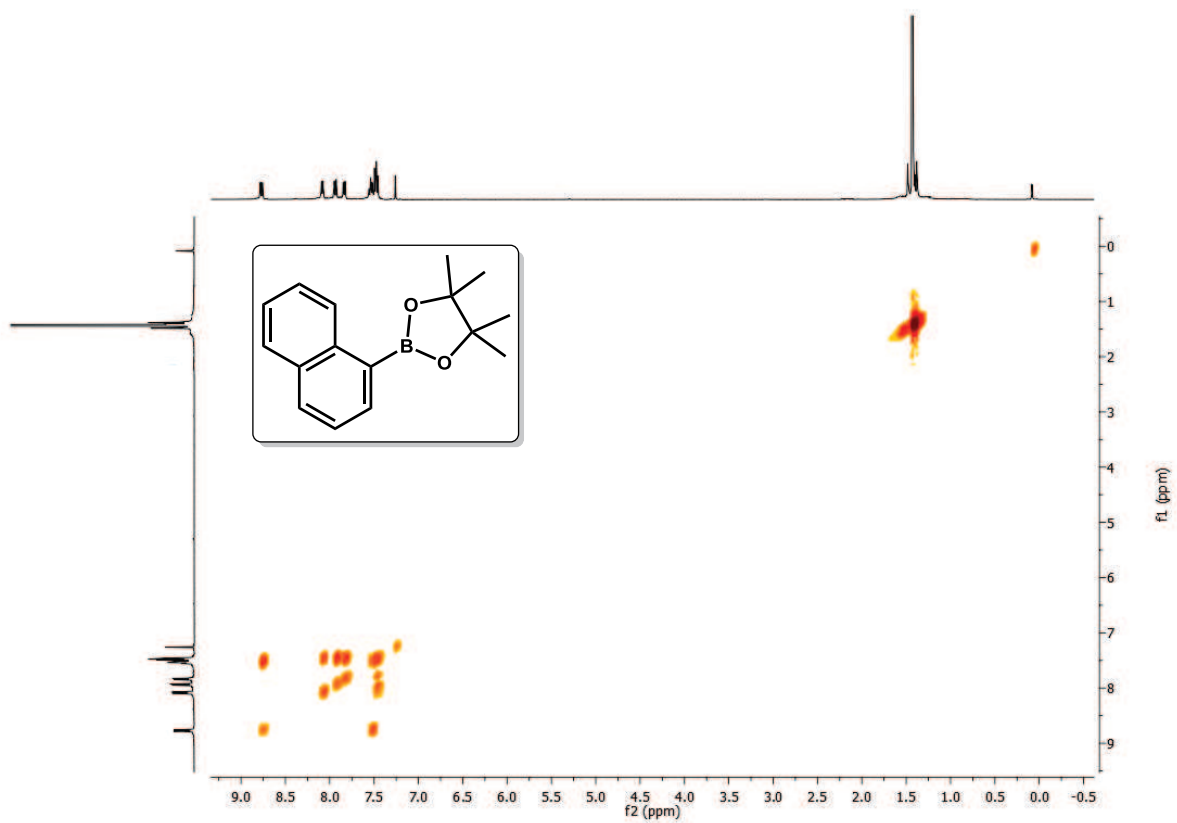
^{13}C -RMN:



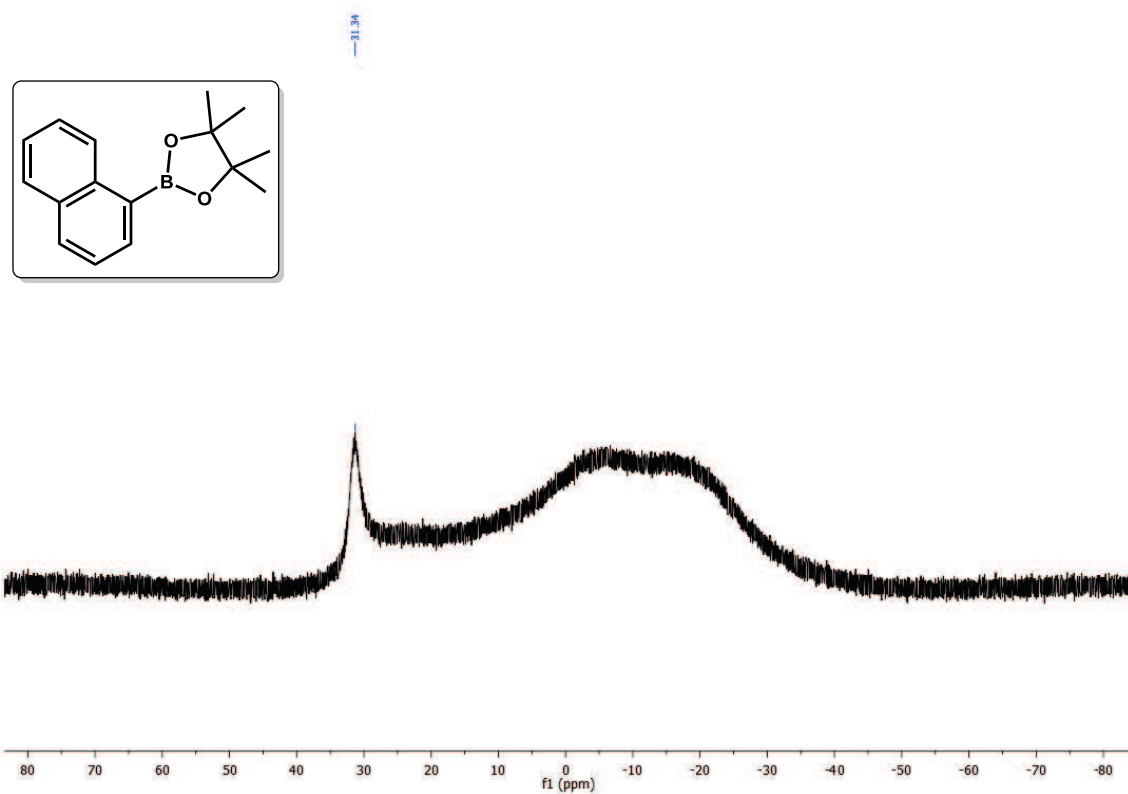
HSQCAD-RMN:



gCOSY-RMN:

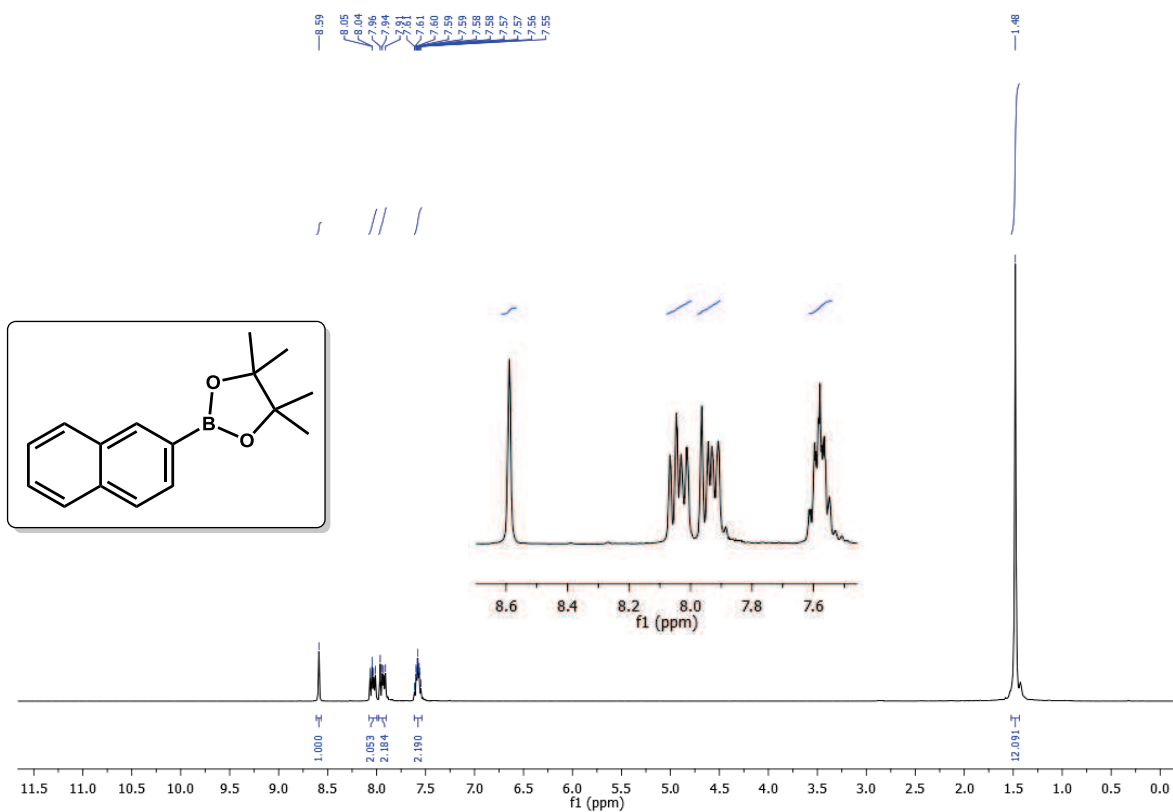


¹¹B-RMN:

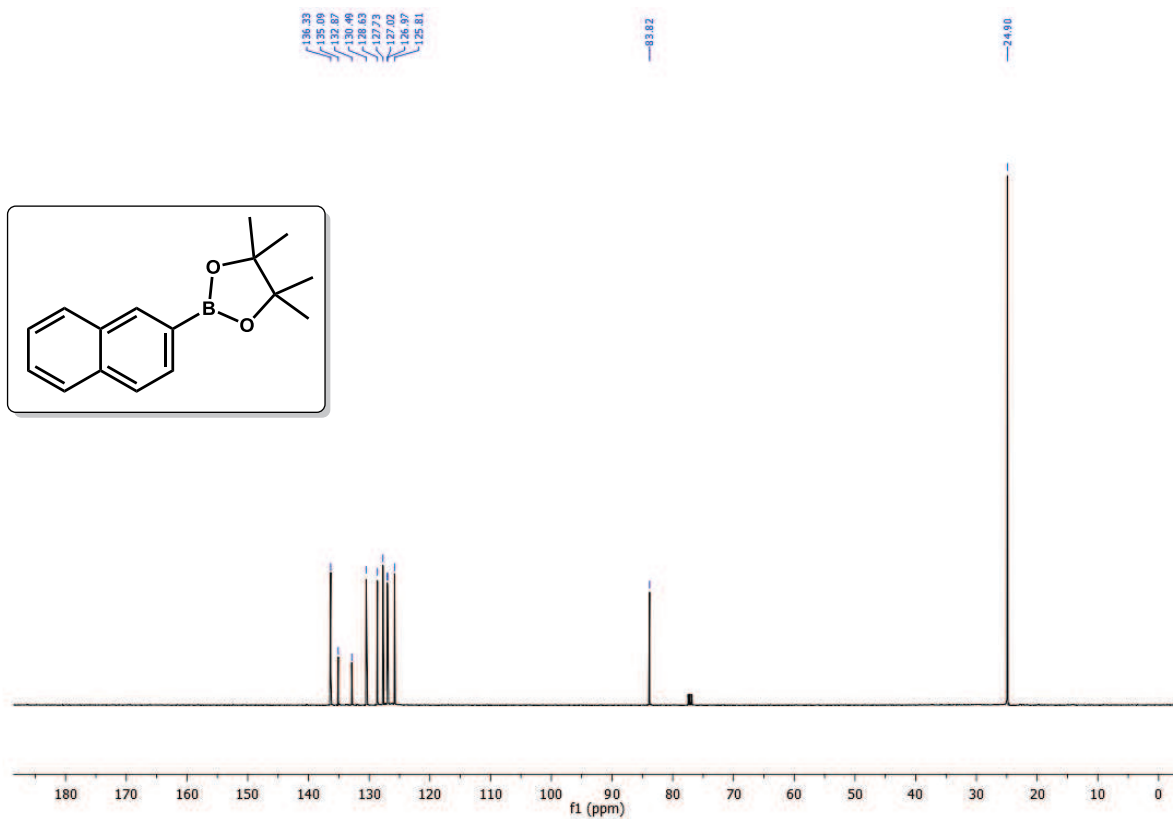


Compuesto (10):

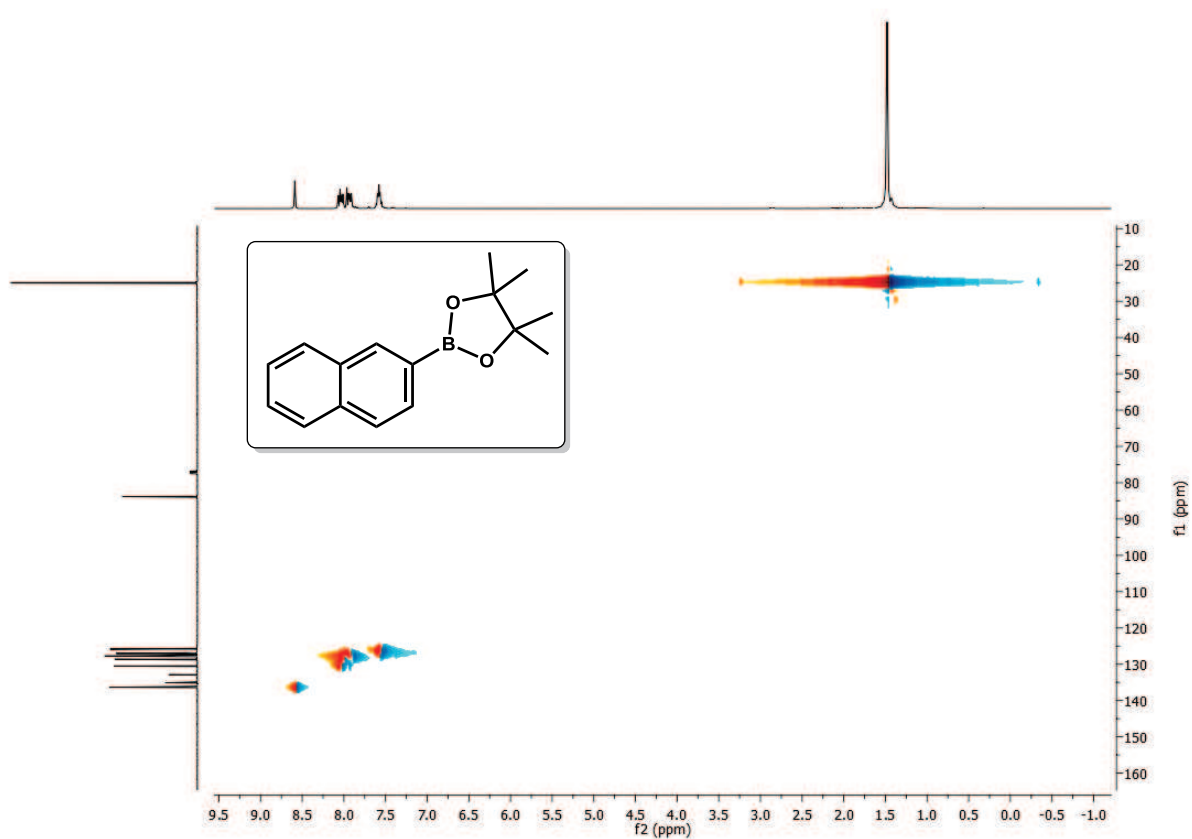
¹H-RMN:



¹³C-RMN:



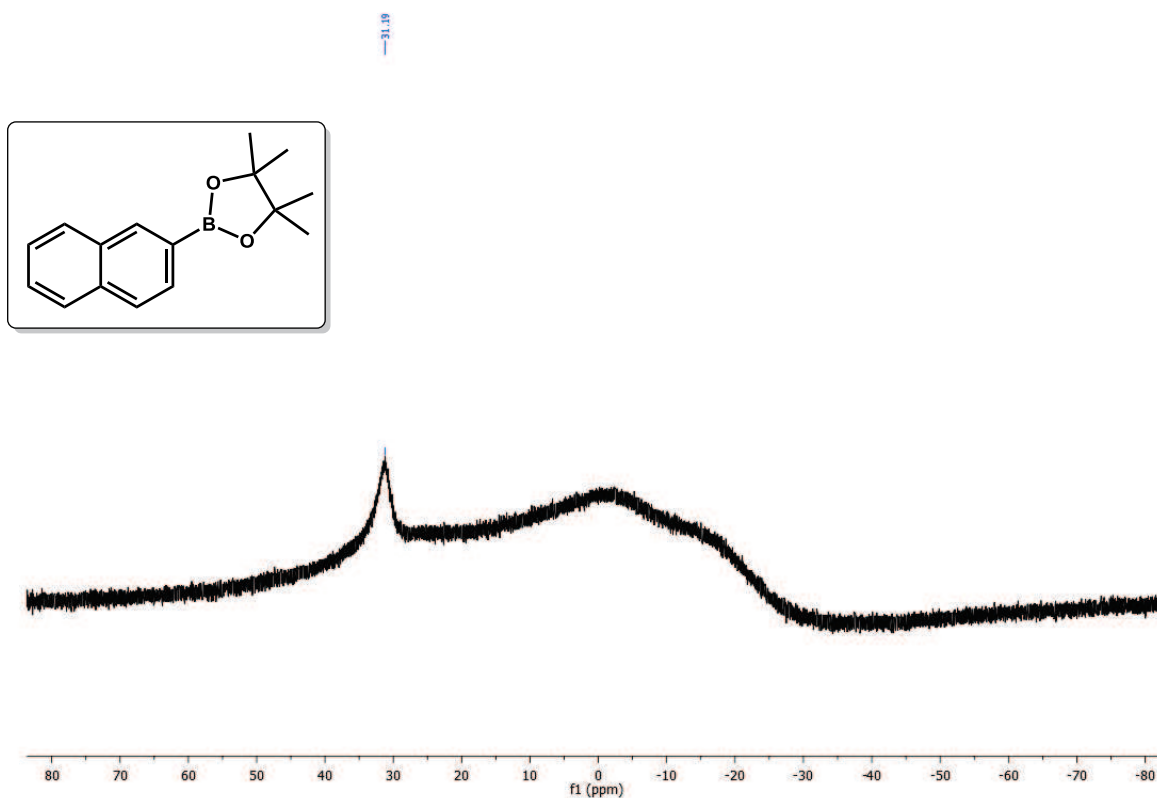
HSQCAD-RMN:



gCOSY-RMN:

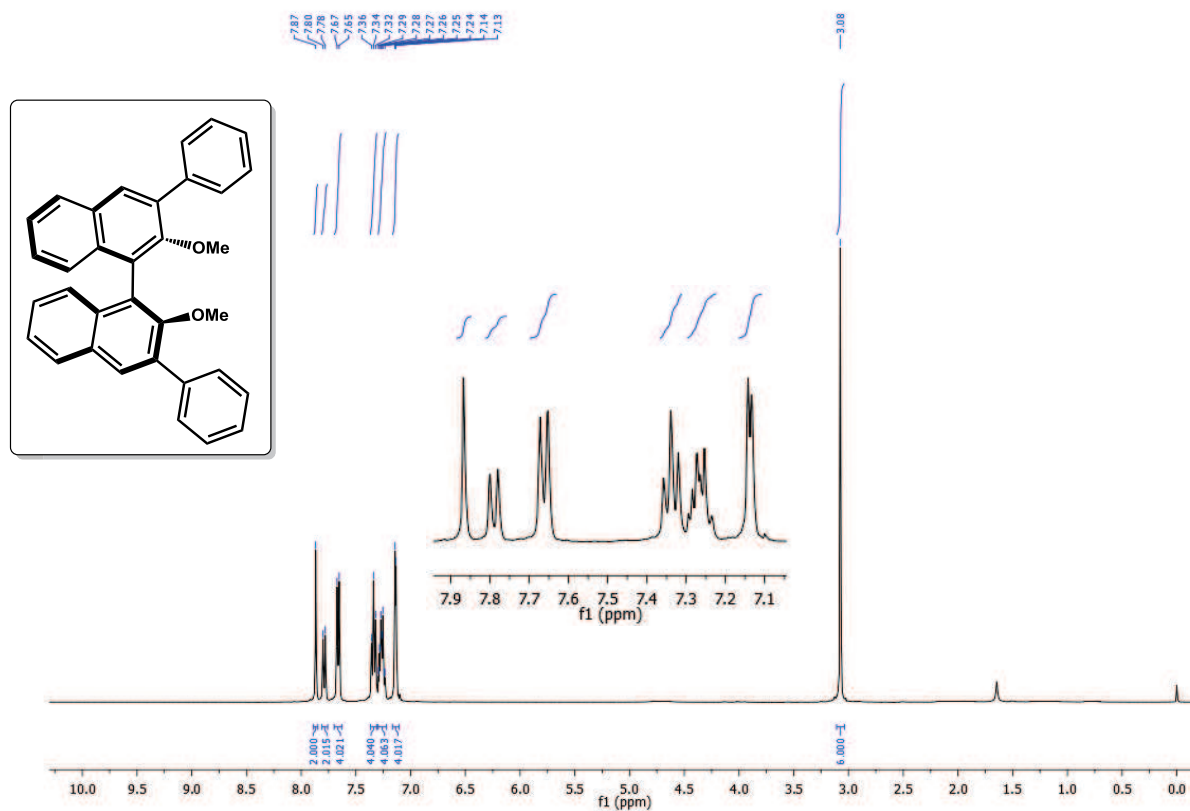


^{11}B -RMN:

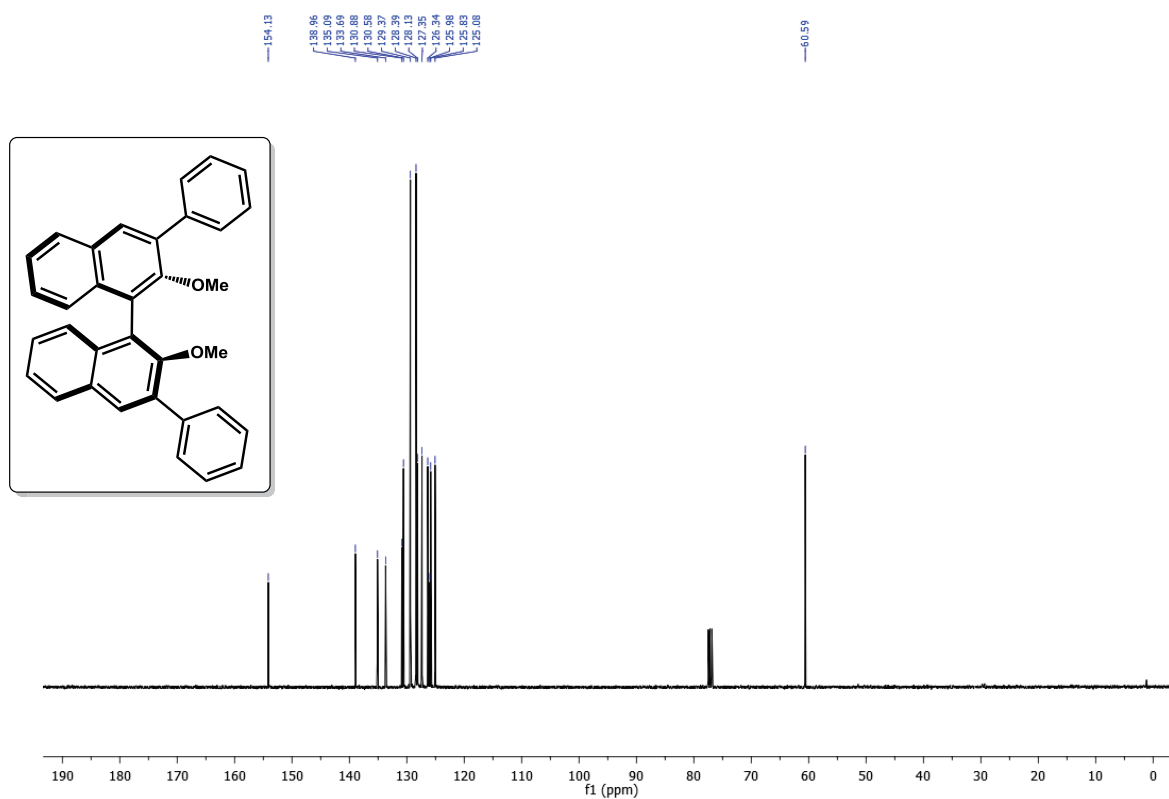


Compuesto (11):

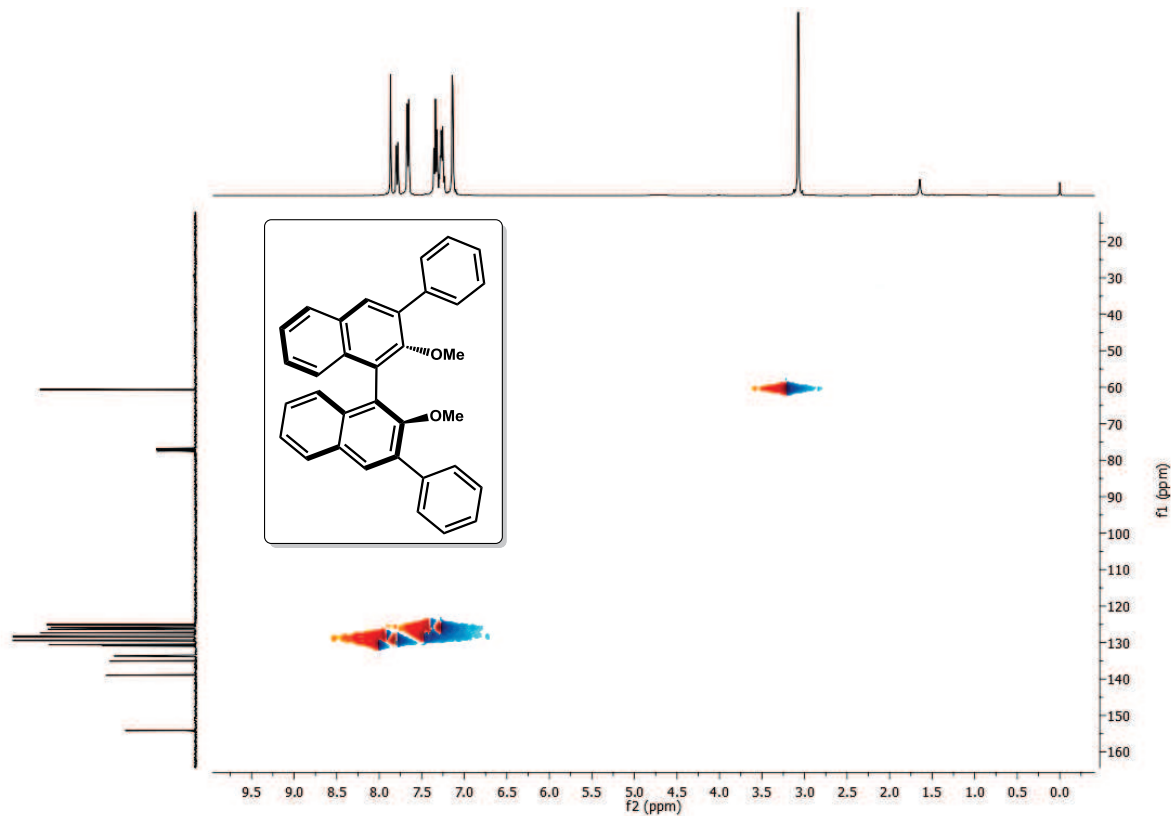
^1H -RMN:



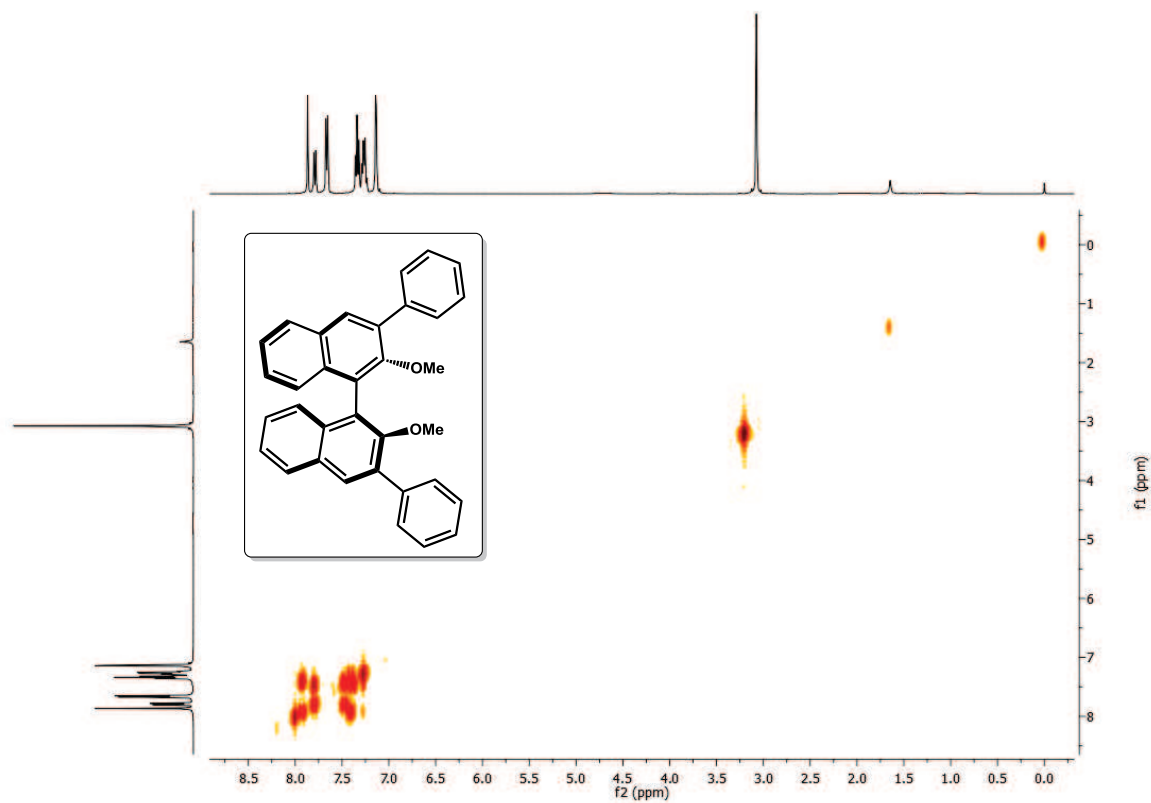
^{13}C -RMN:



HSQCAD-RMN:

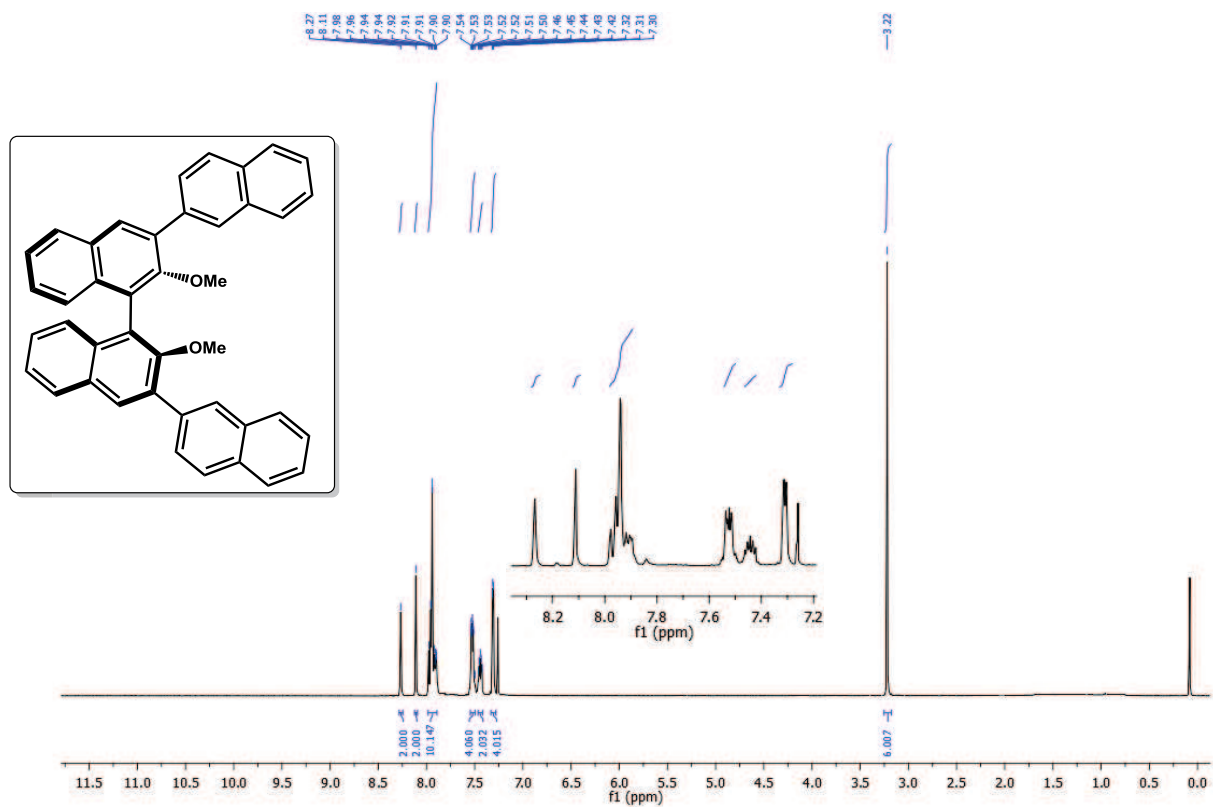


gCOSY-RMN:

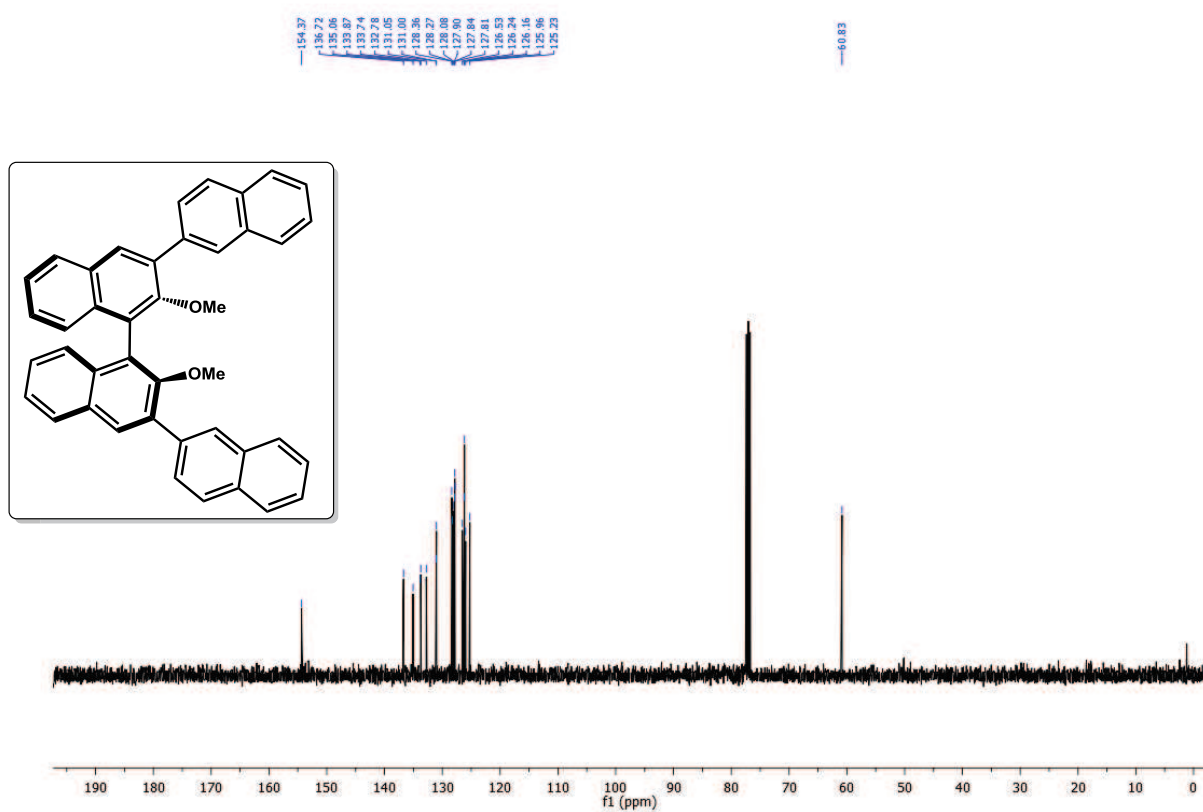


Compuesto (13):

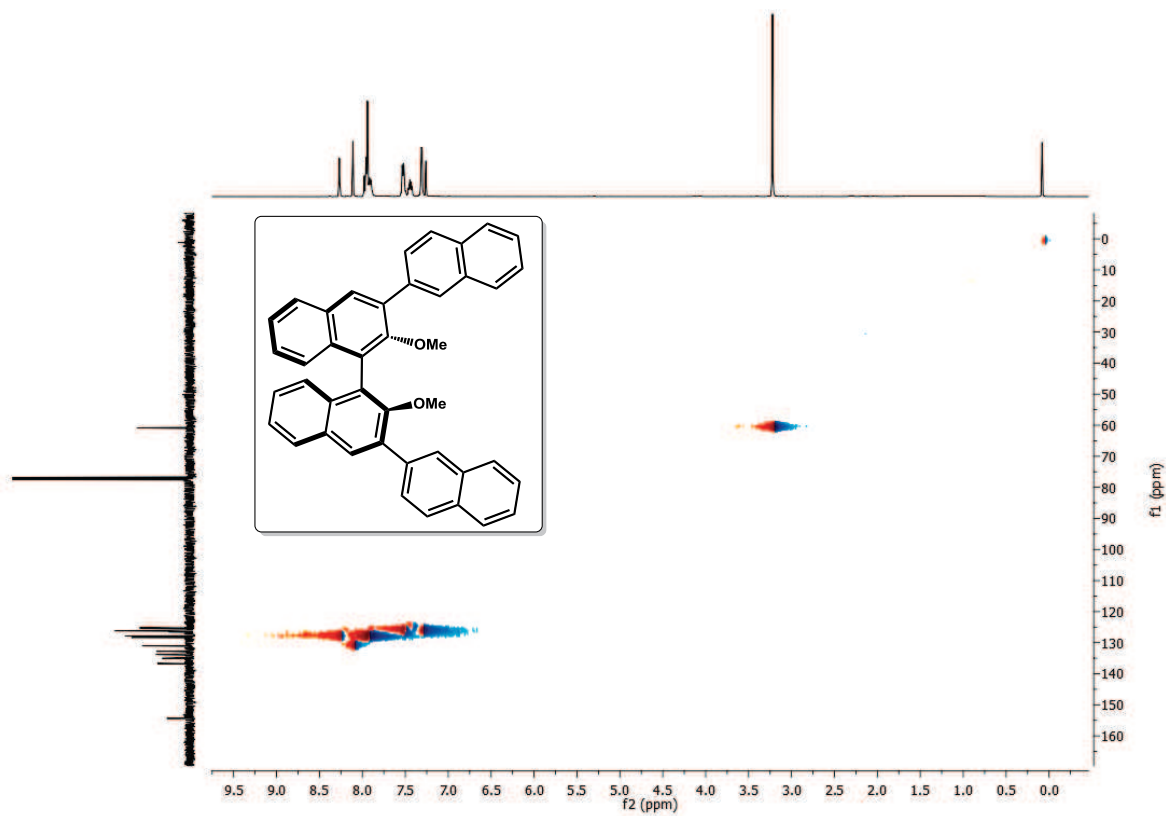
¹H-RMN:



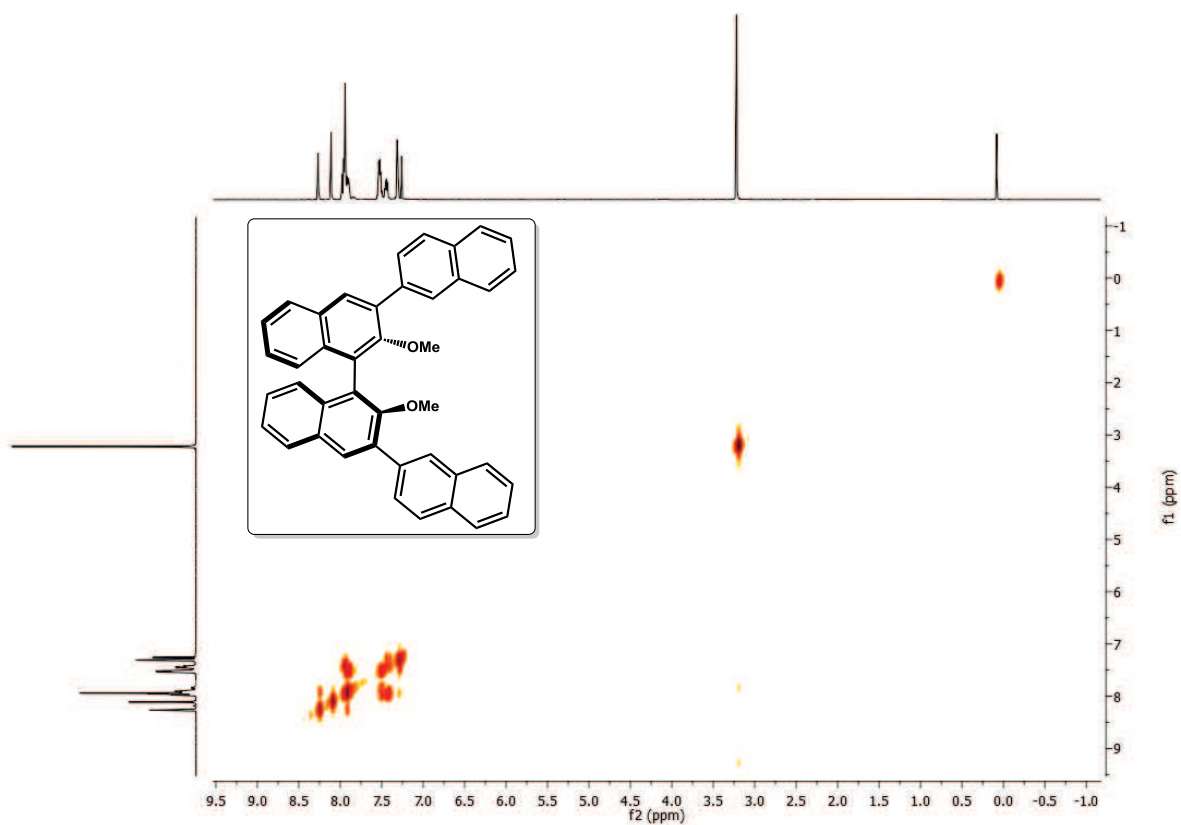
¹³C-RMN:



HSQCAD-RMN:

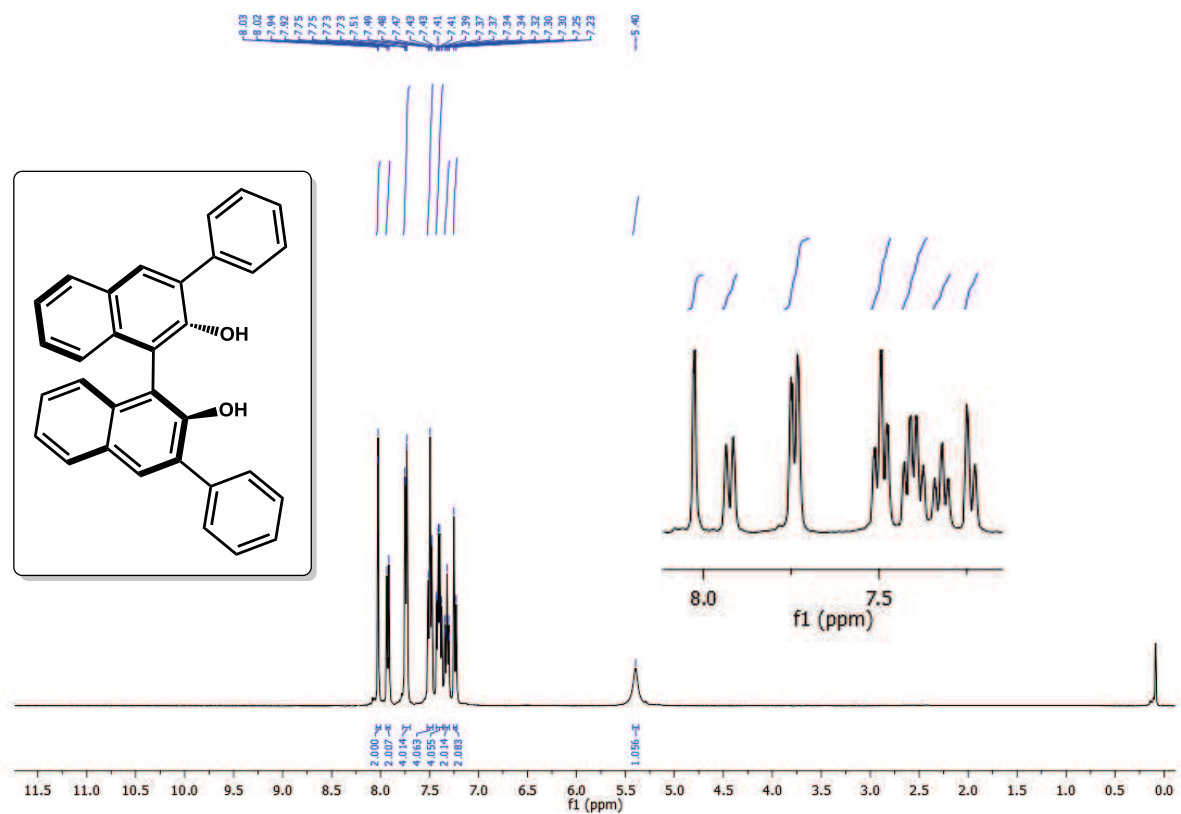


gCOSY-RMN:

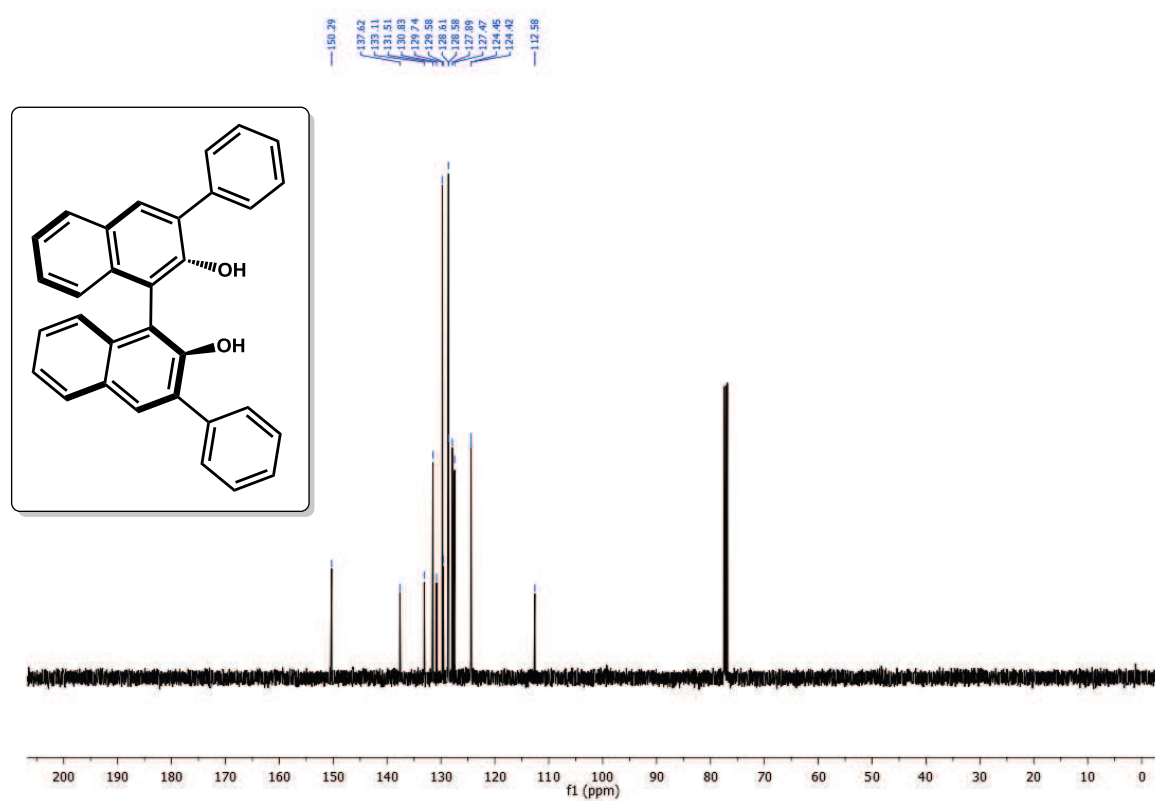


Compuesto (14):

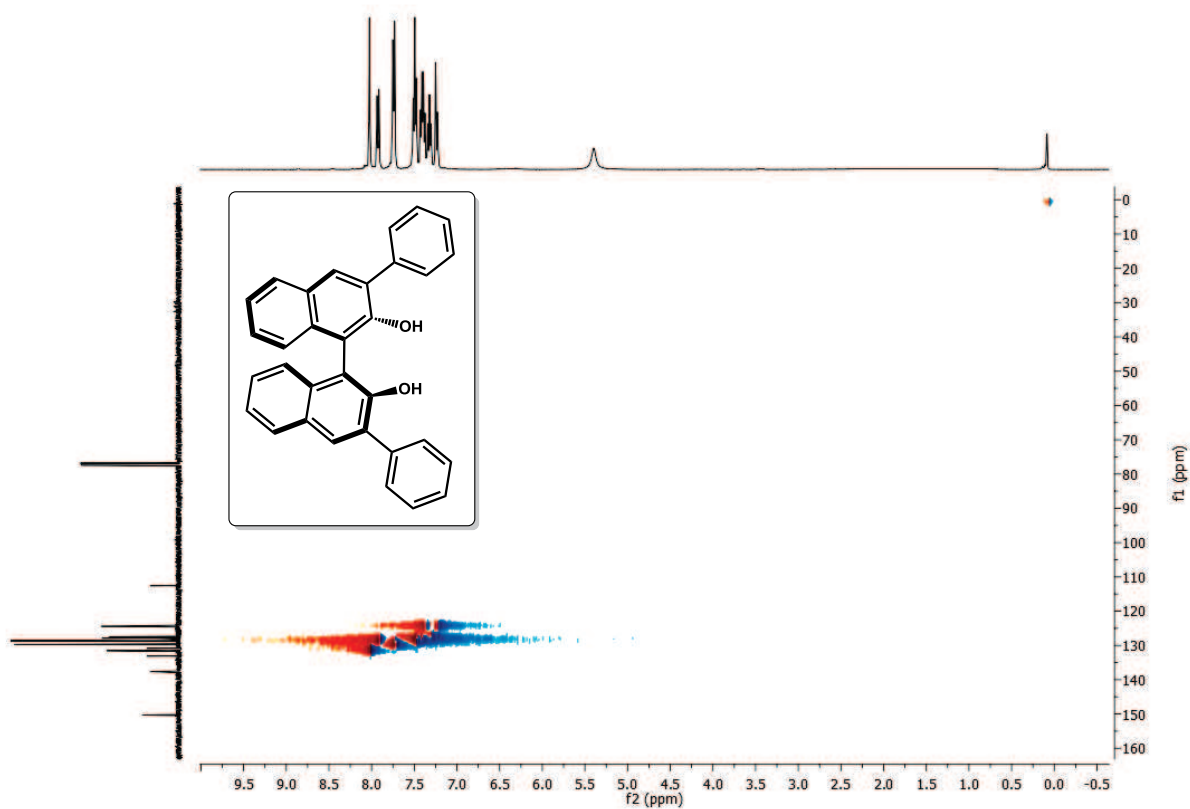
¹H-RMN:



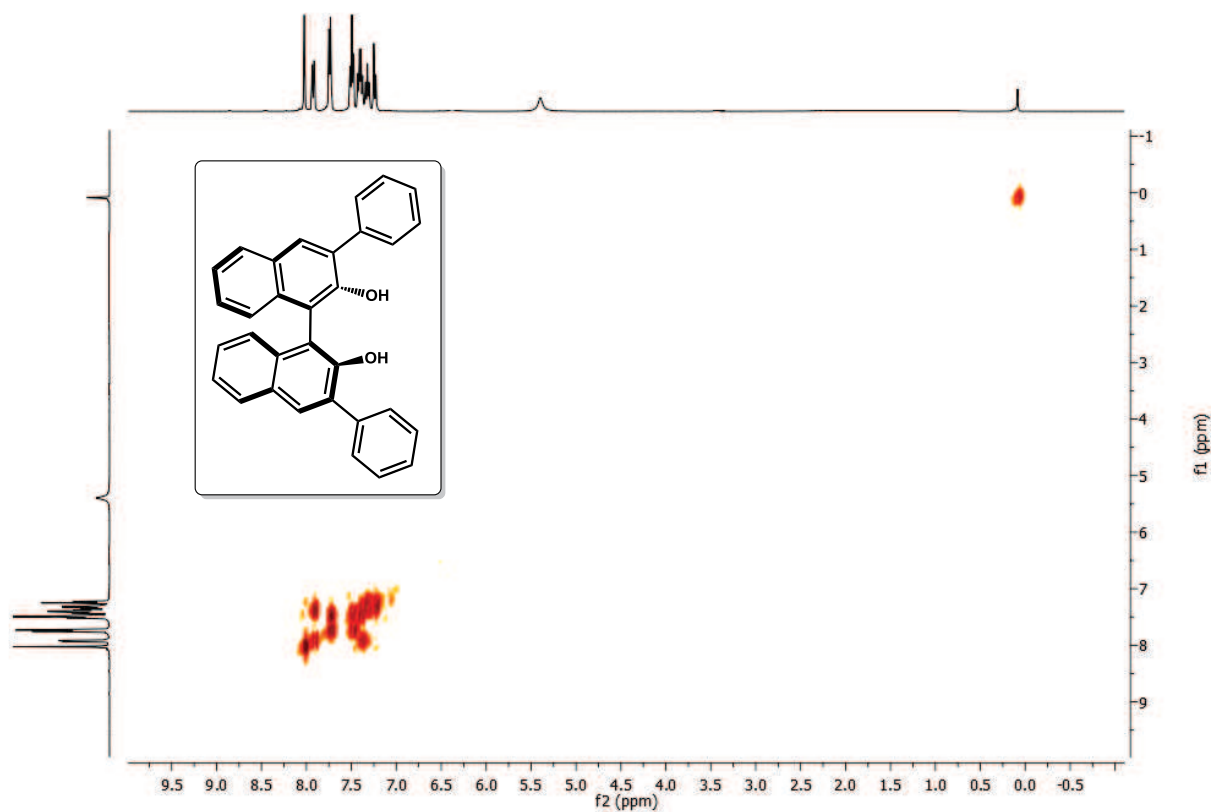
¹³C-RMN:



HSQCAD-RMN:

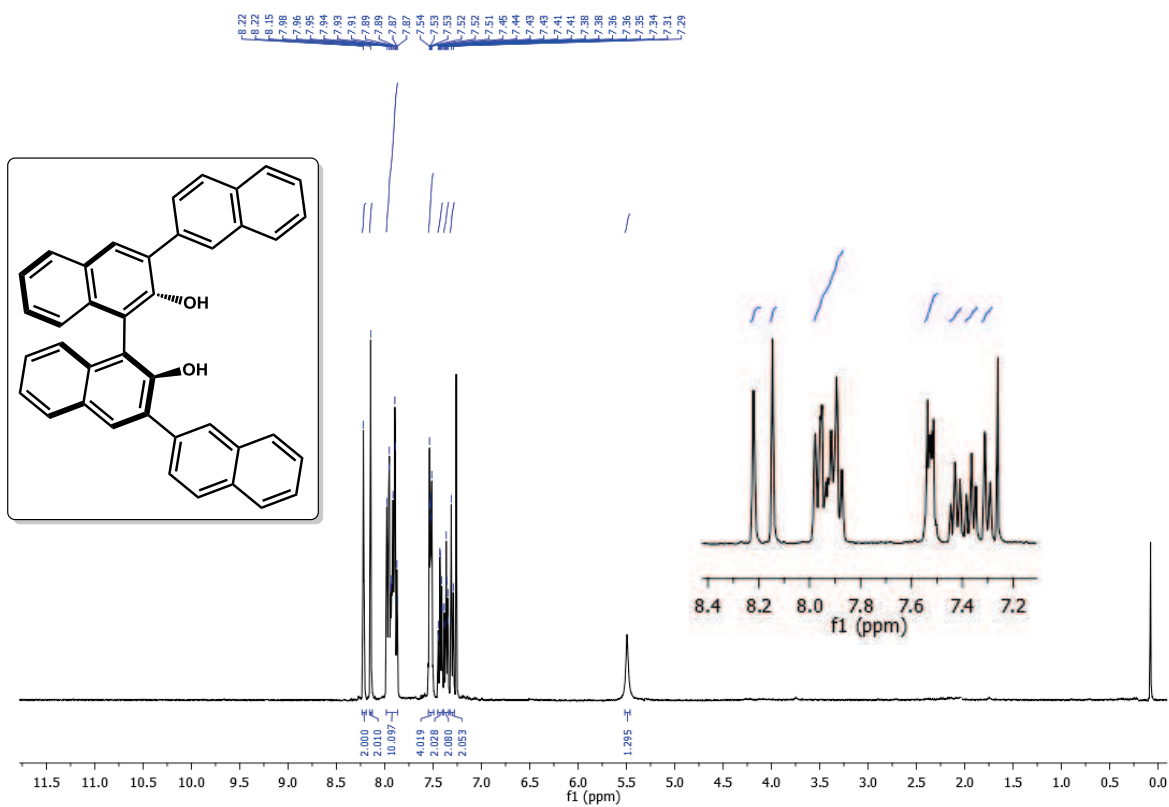


gCOSY-RMN:

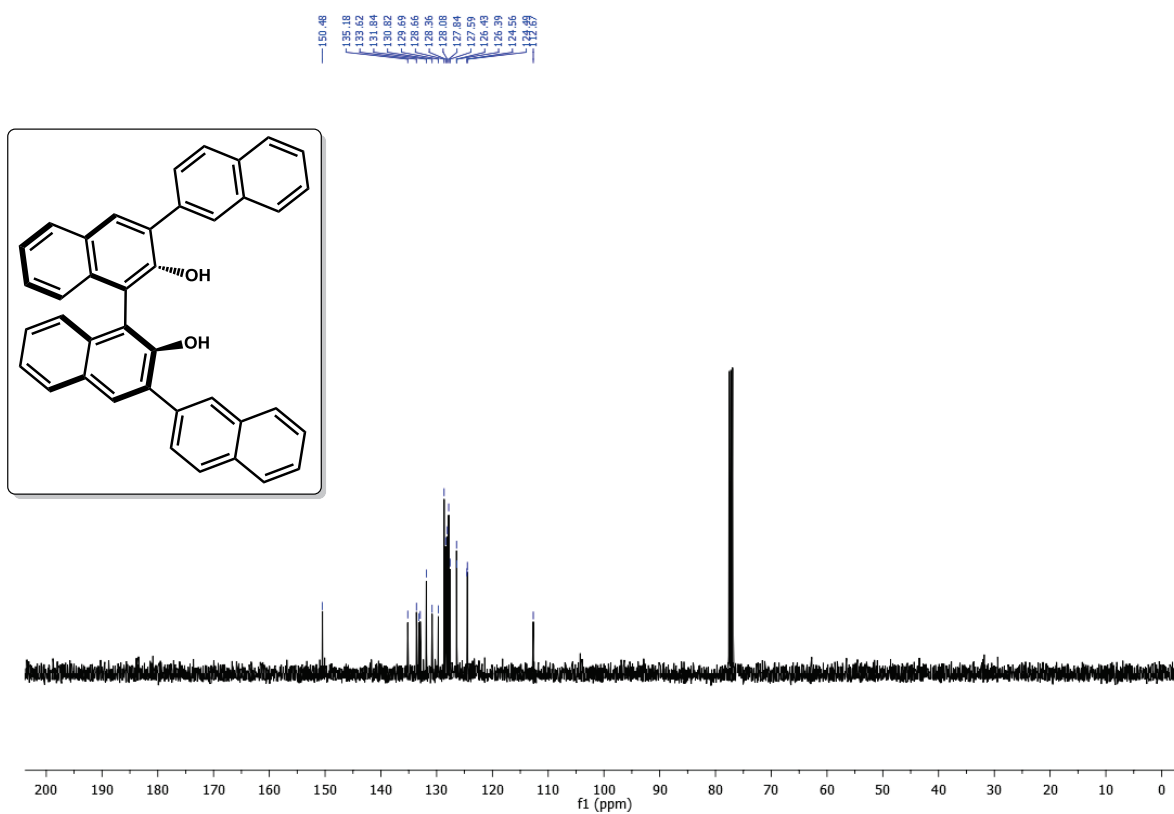


Compuesto (16):

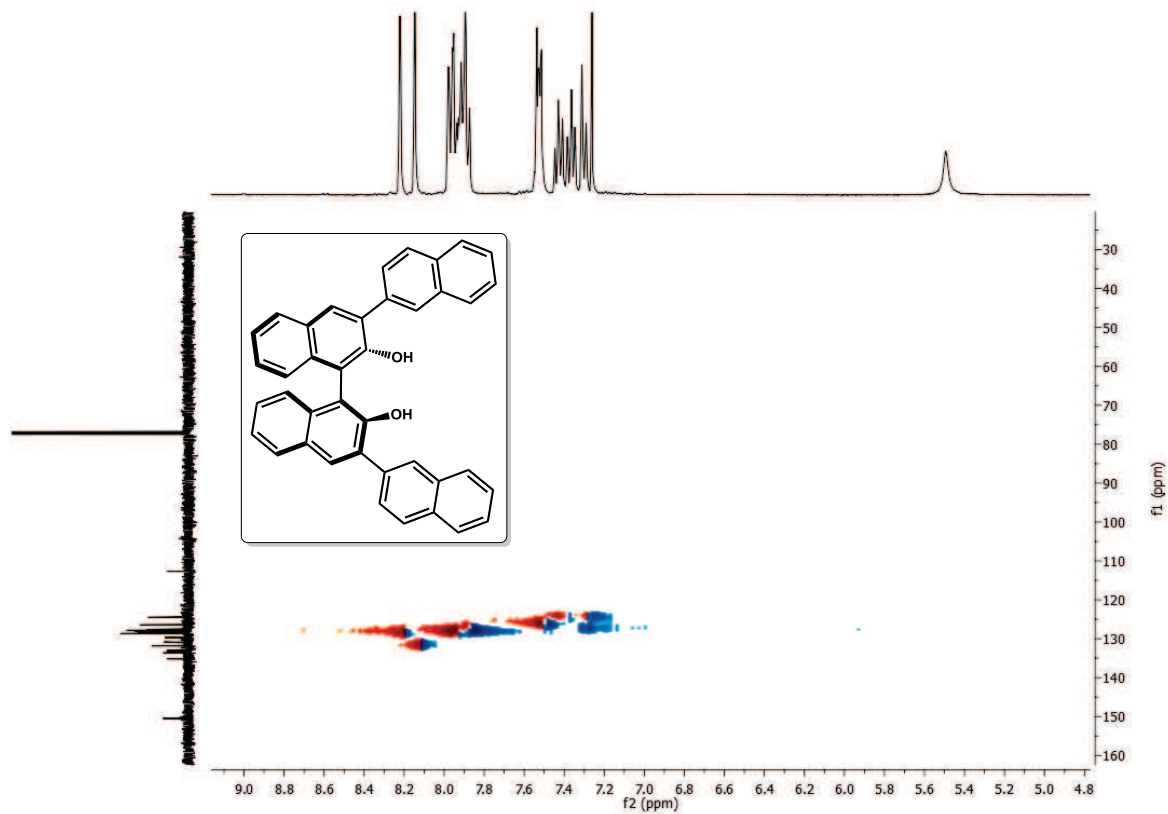
¹H-RMN:



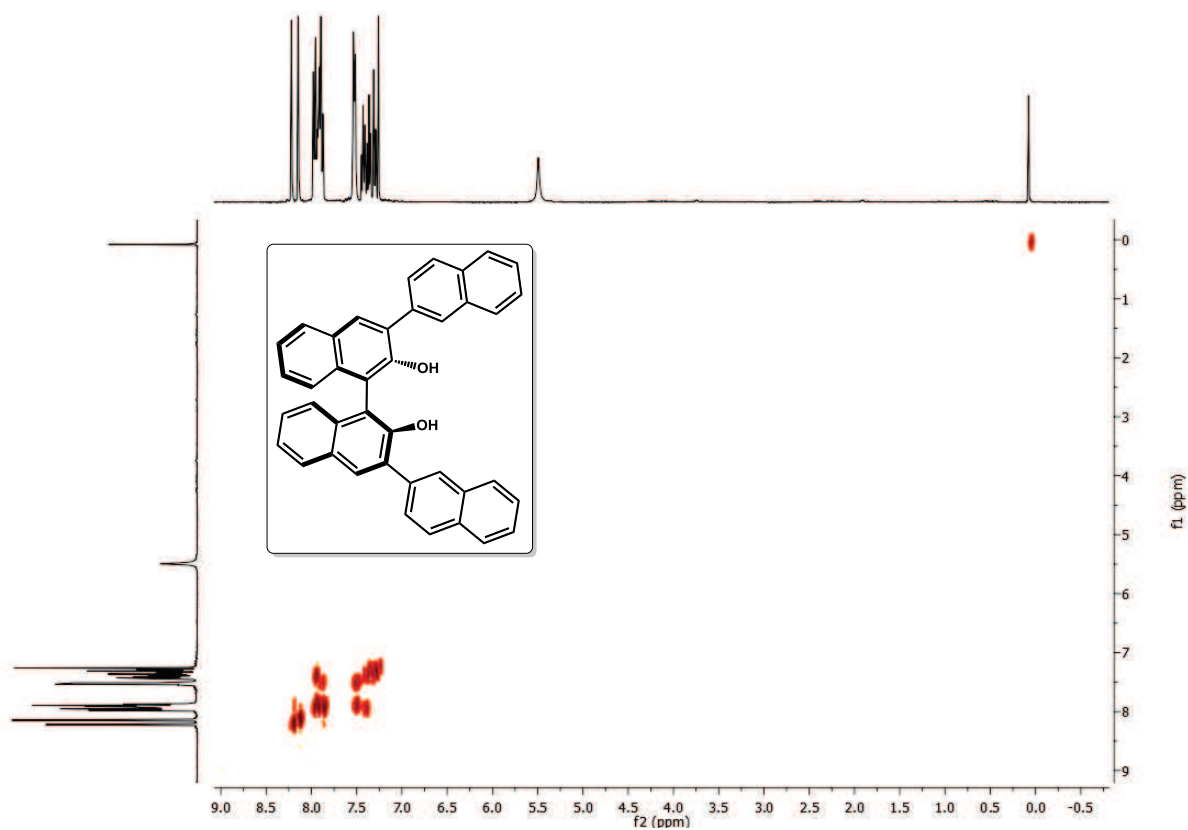
^{13}C -RMN:



HSQCAD-RMN:

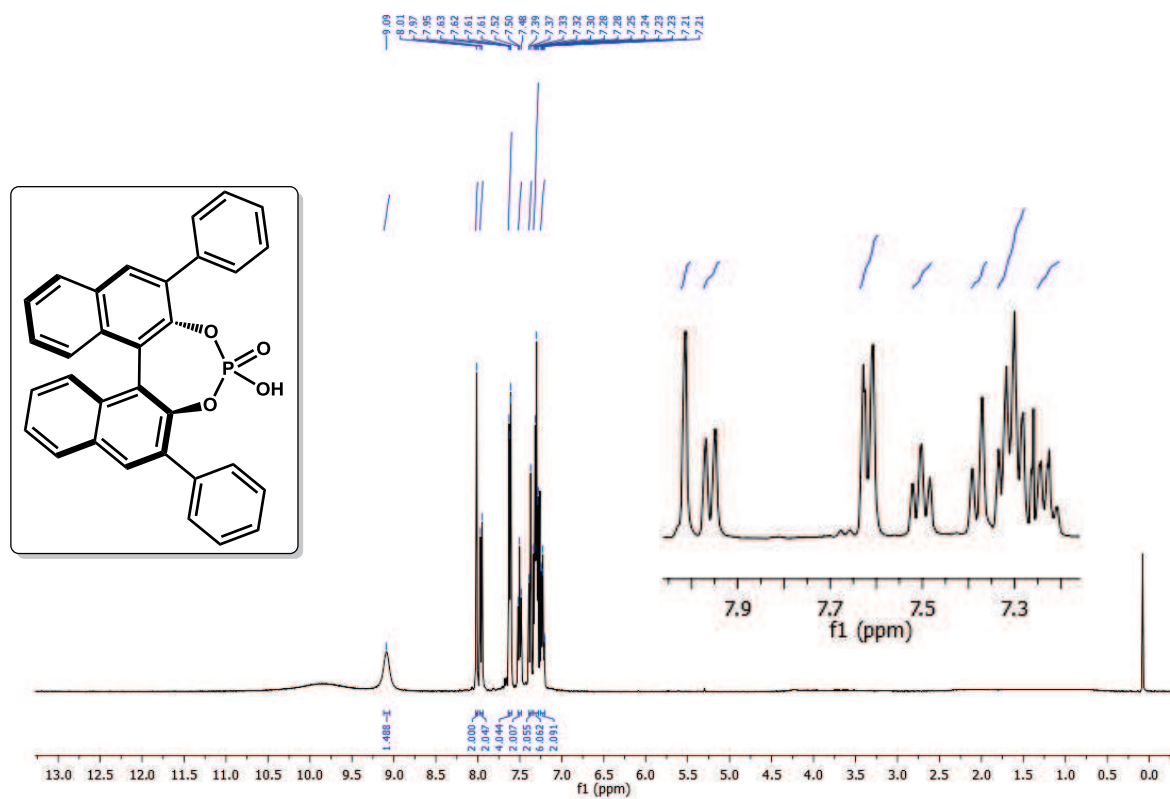


gCOSY-RMN:

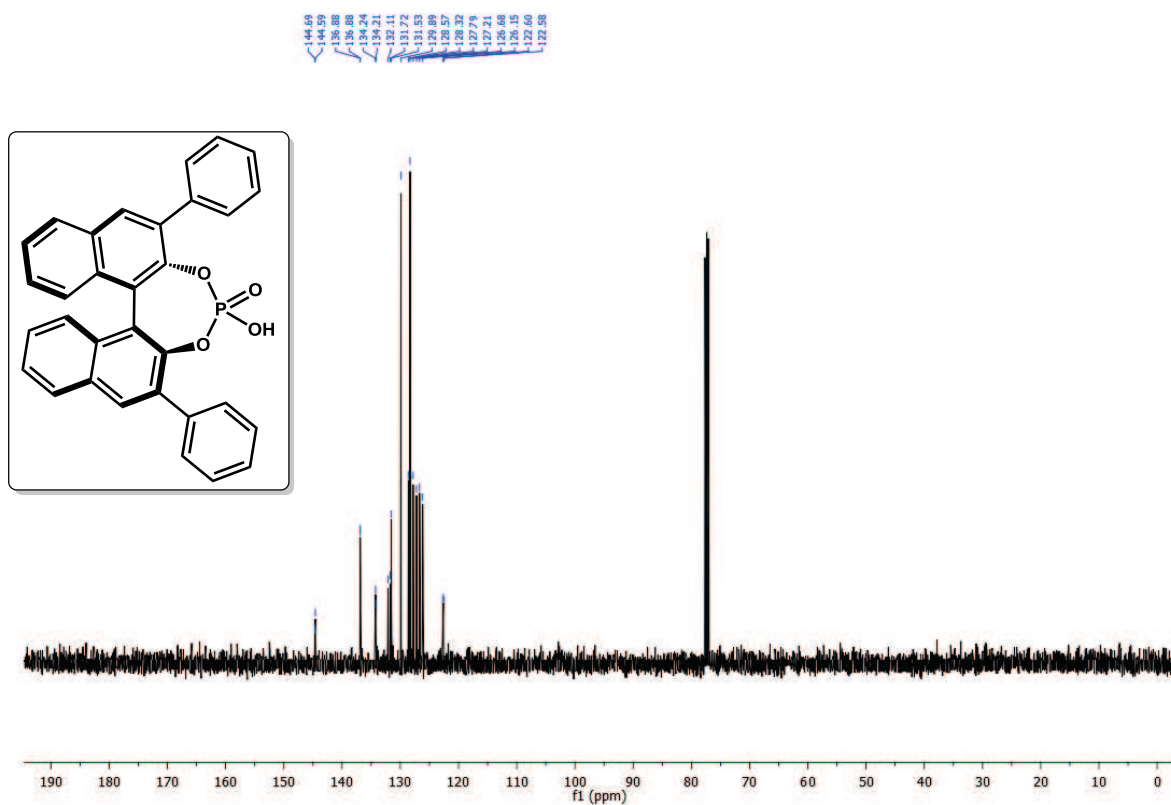


Compuesto (17):

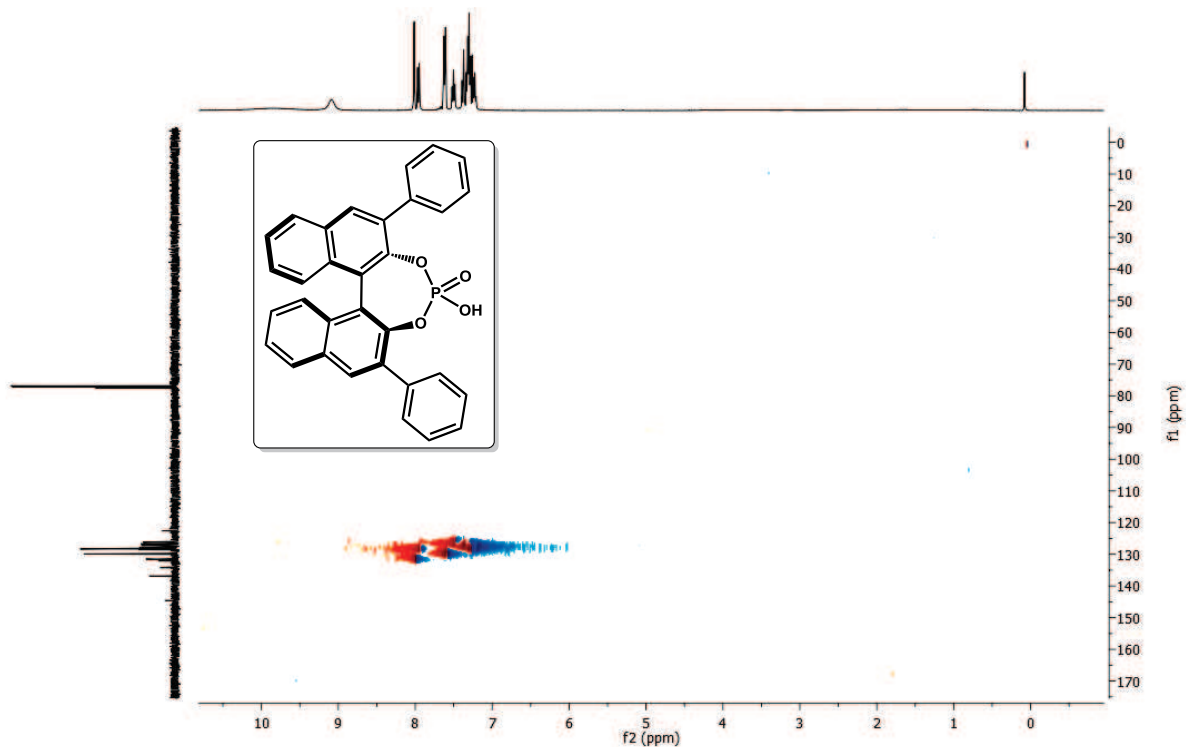
¹H-RMN:



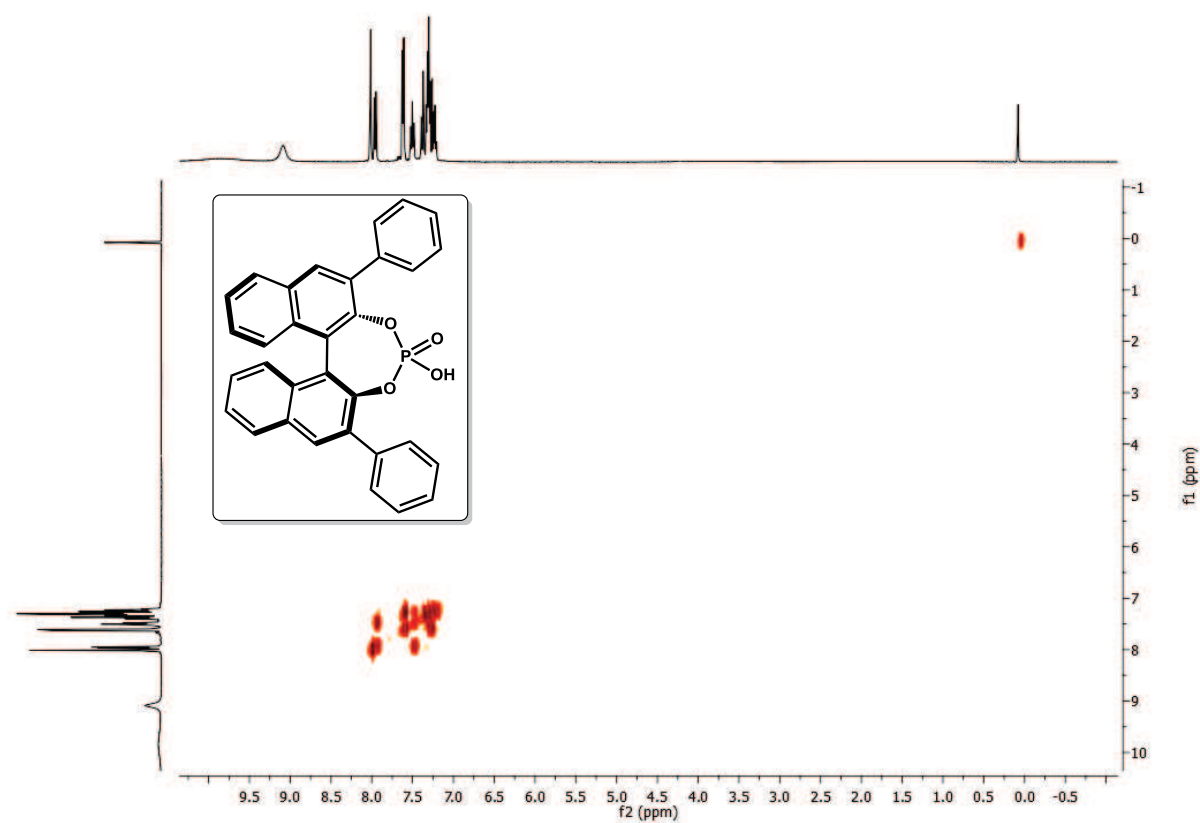
¹³C-RMN:



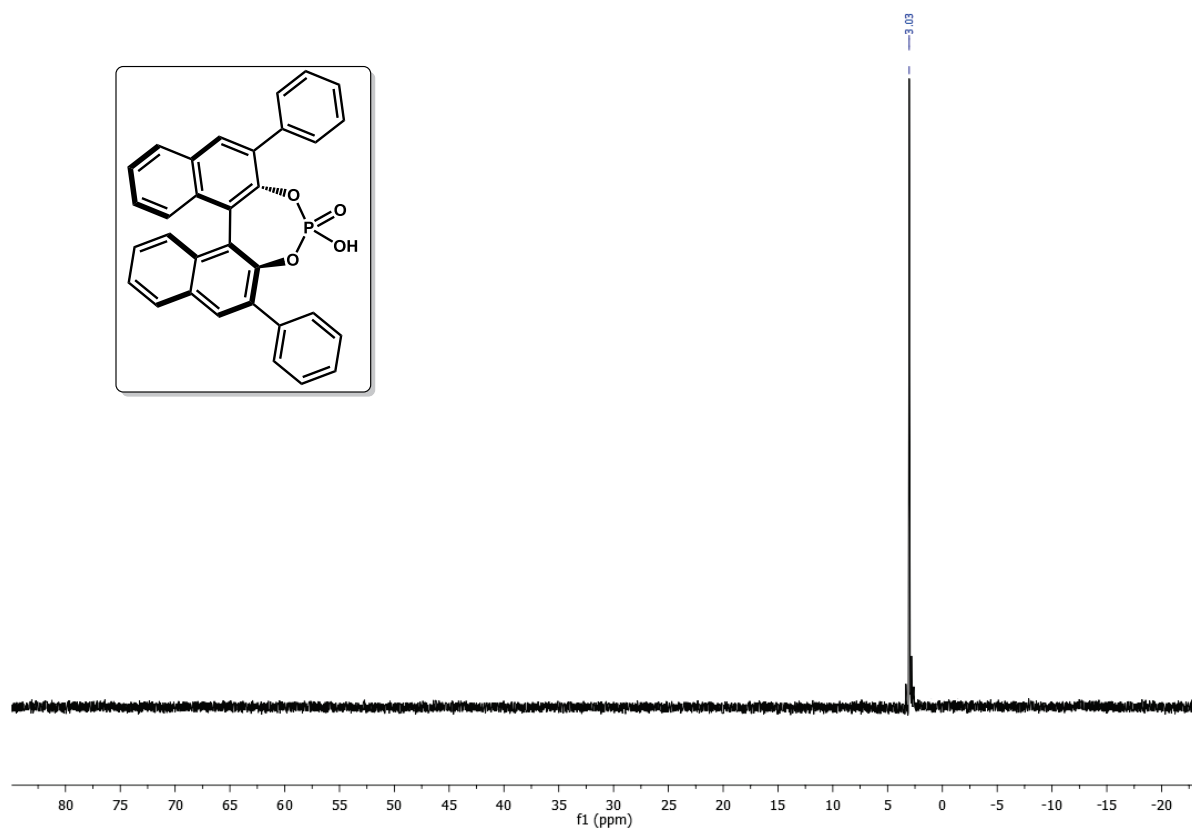
HSQCAD-RMN:



gCOSY-RMN:

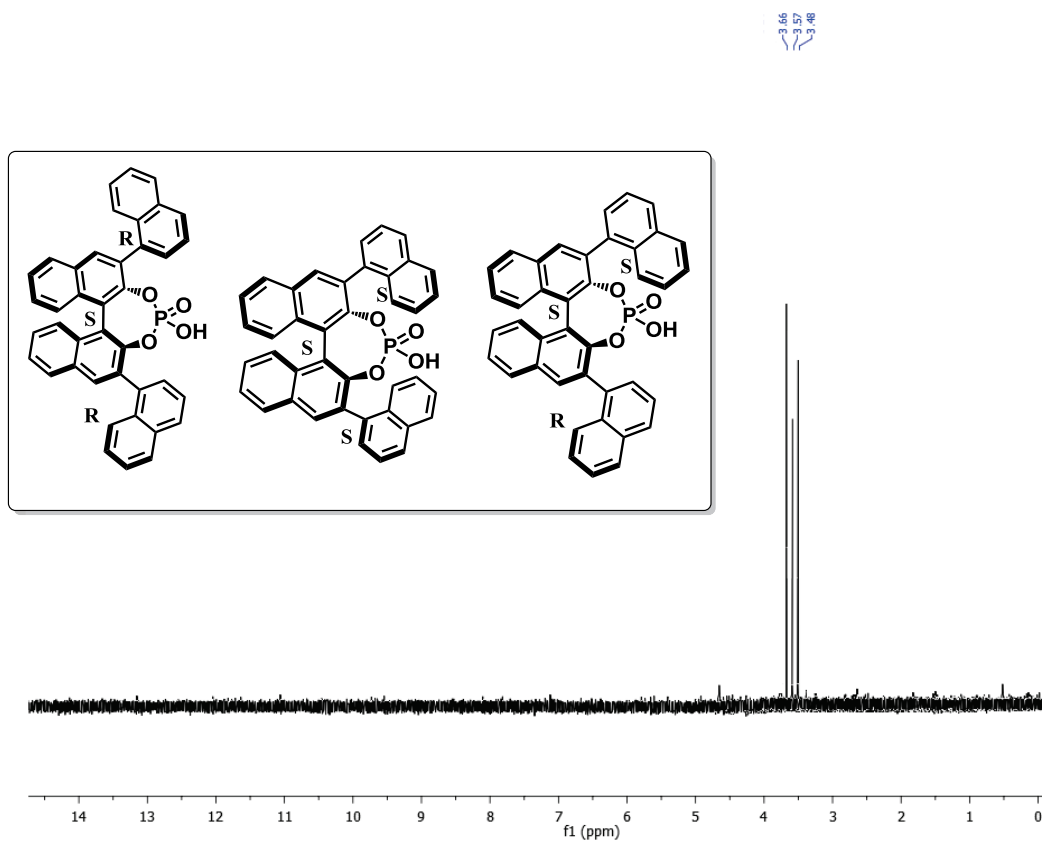


³¹P-RMN:



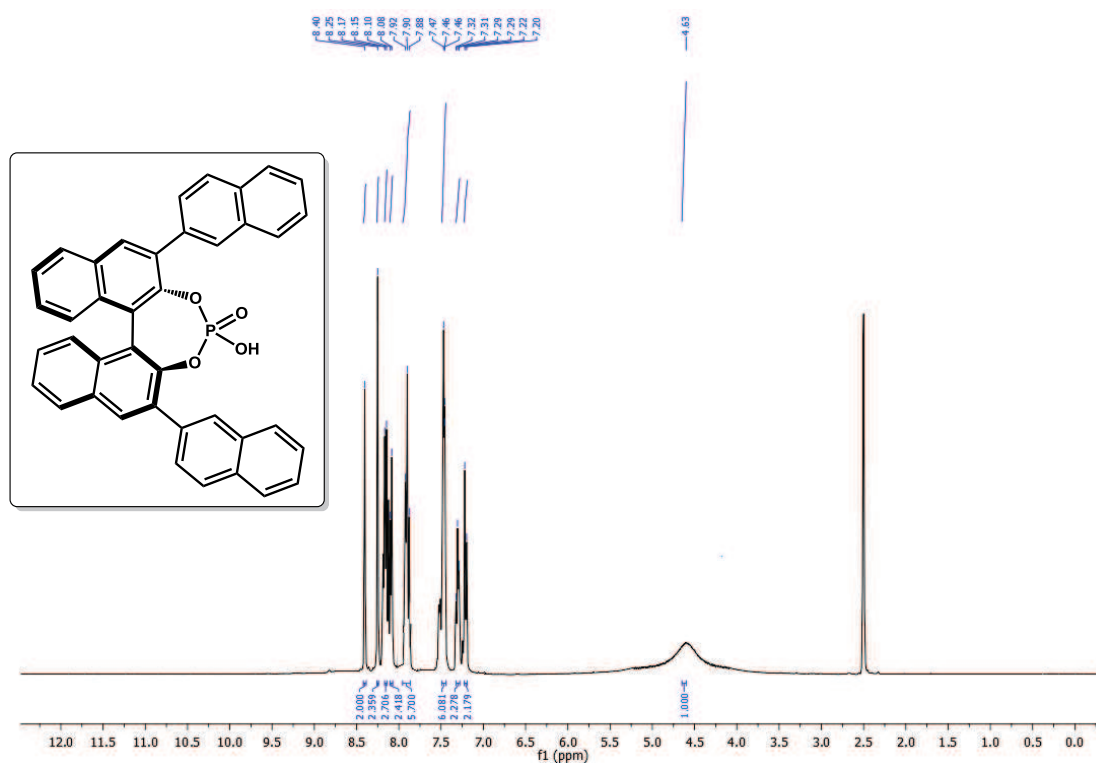
Compuesto (18):

³¹P-RMN:

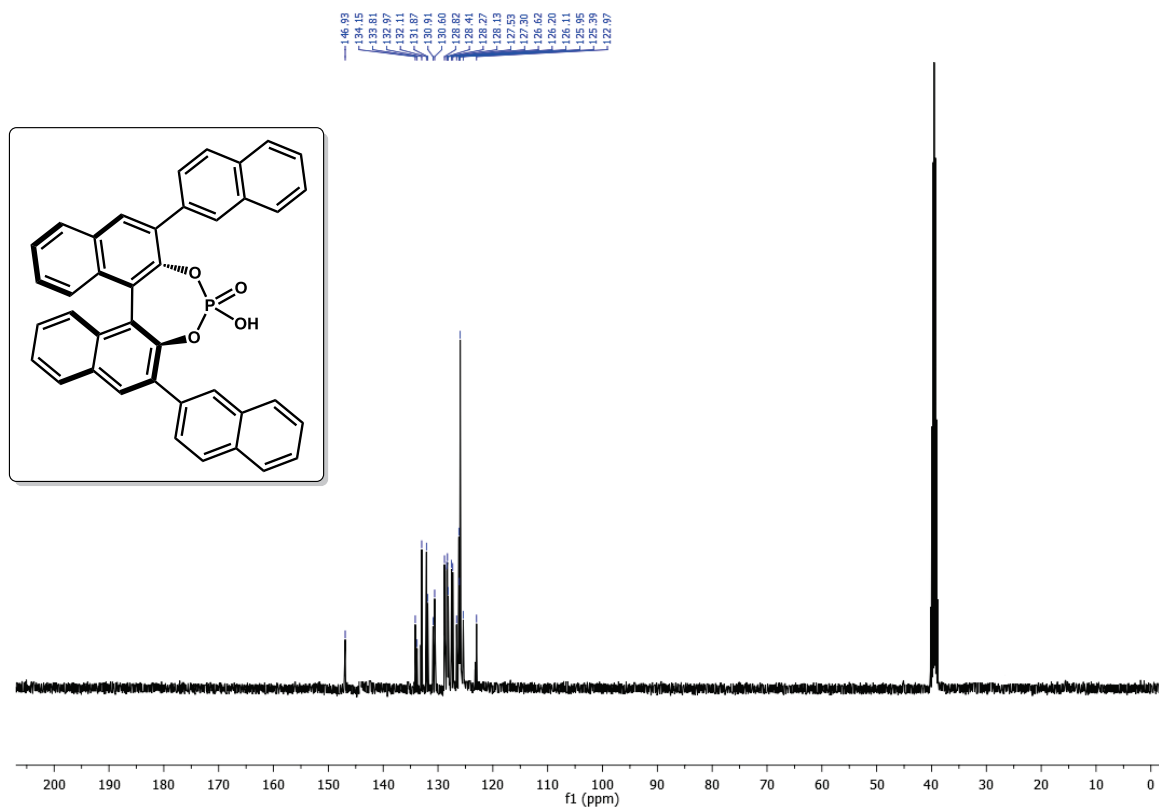


Compuesto (19):

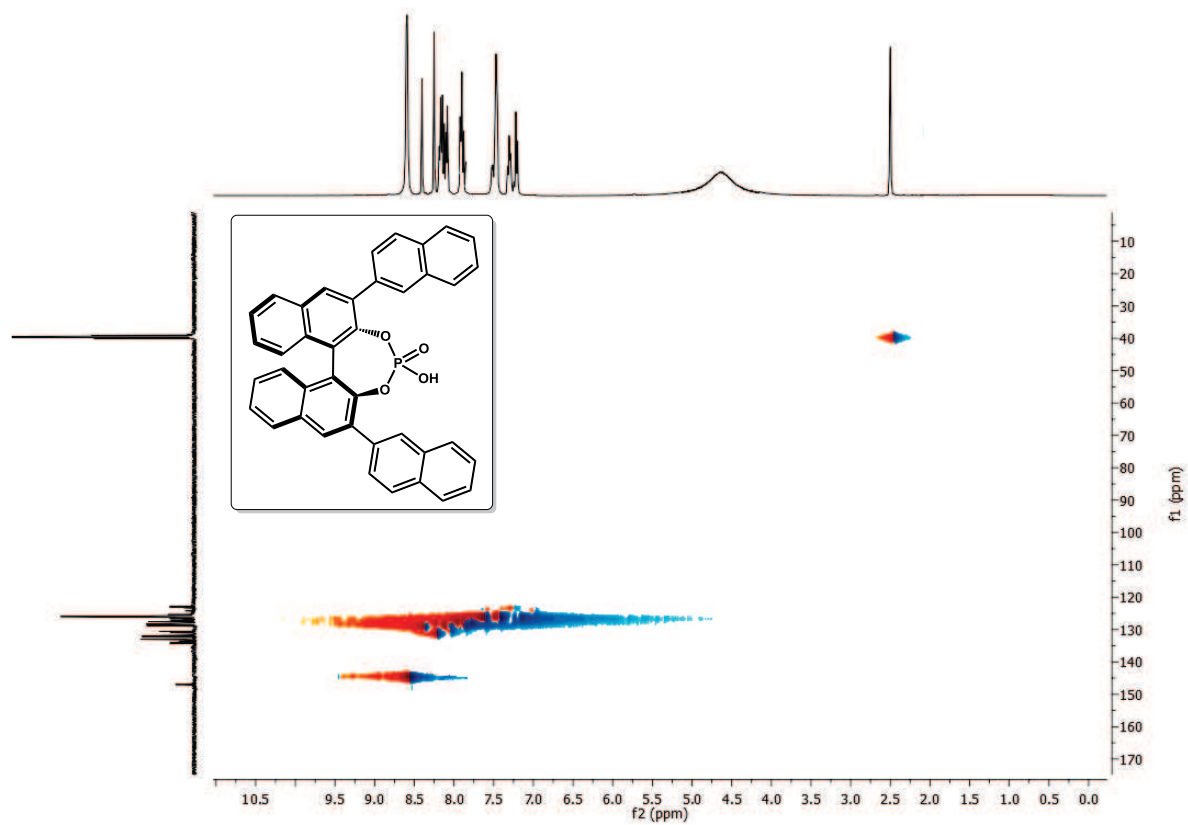
¹H-RMN:



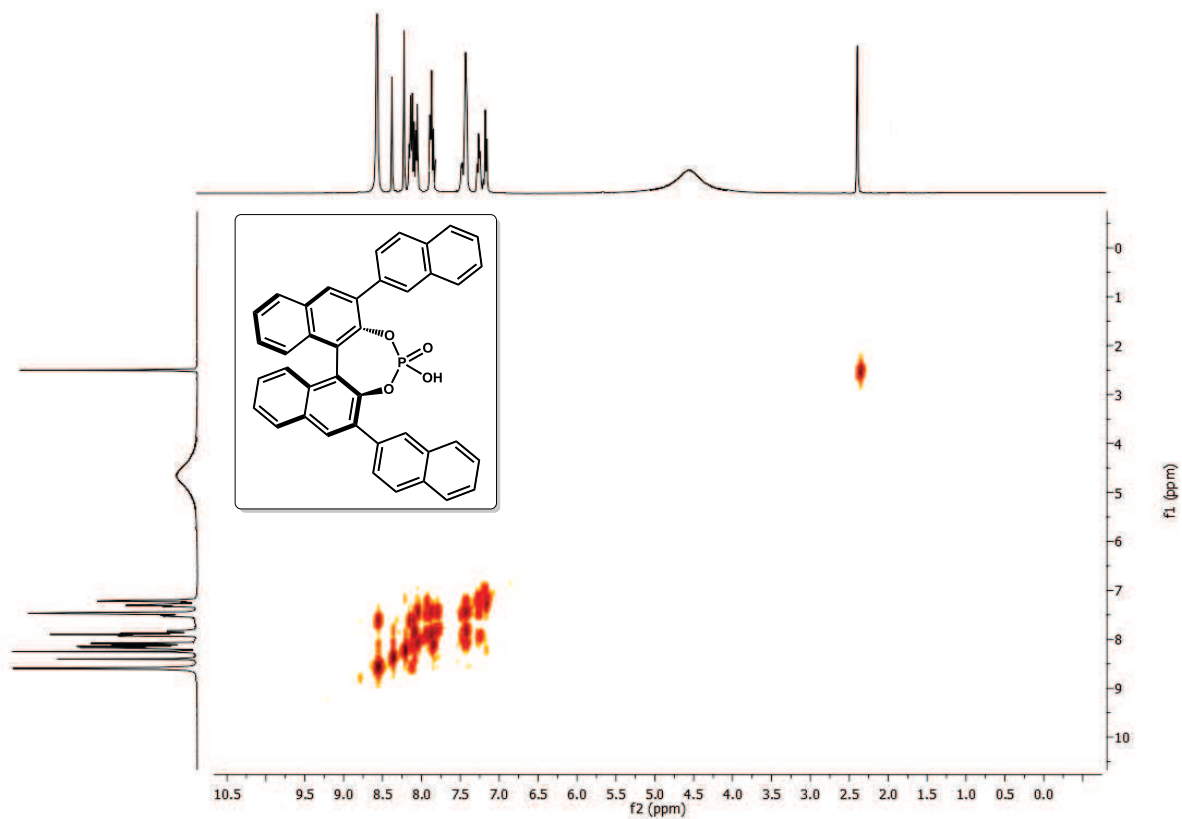
¹³C-RMN:



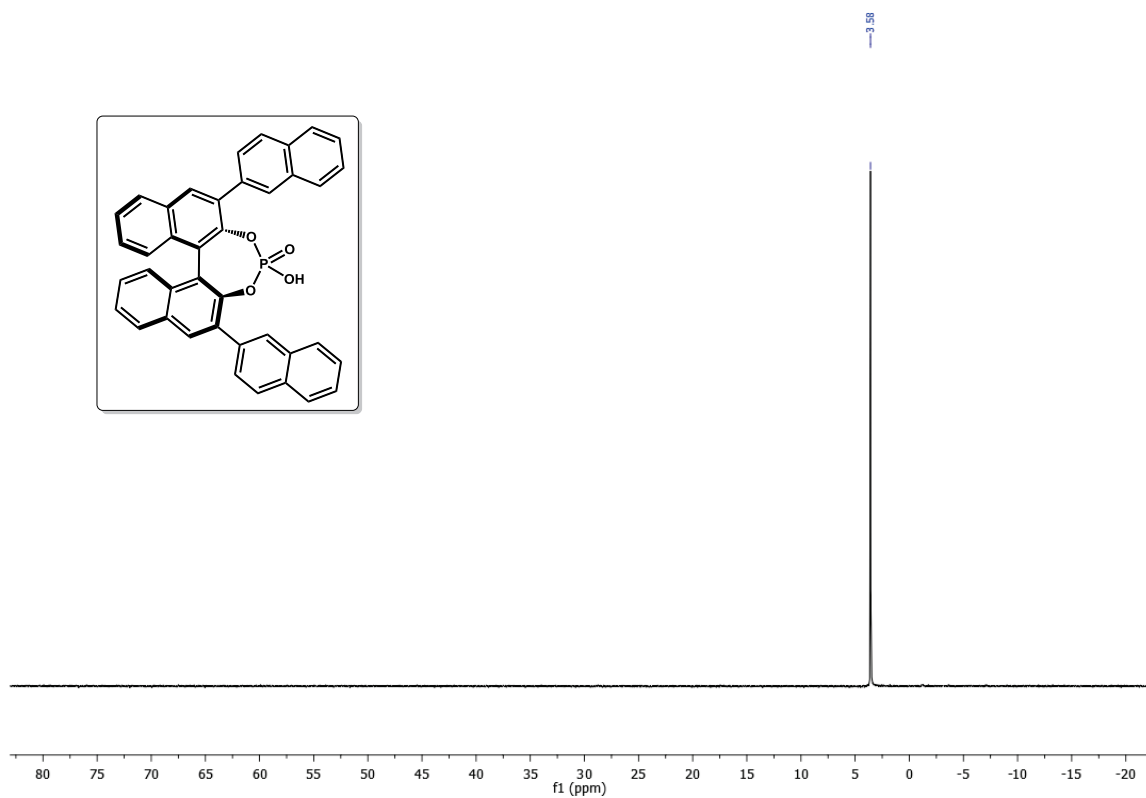
HSQCAD-RMN:



gCOSY-RMN:

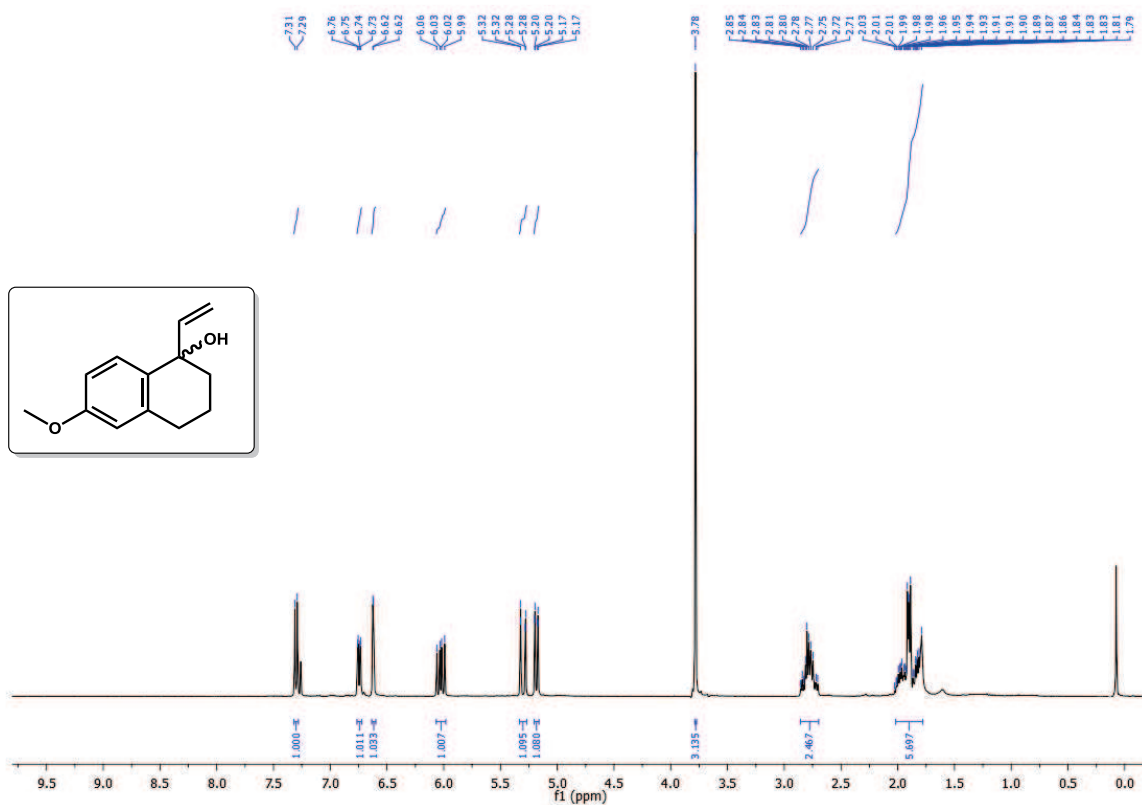


^{31}P -RMN:

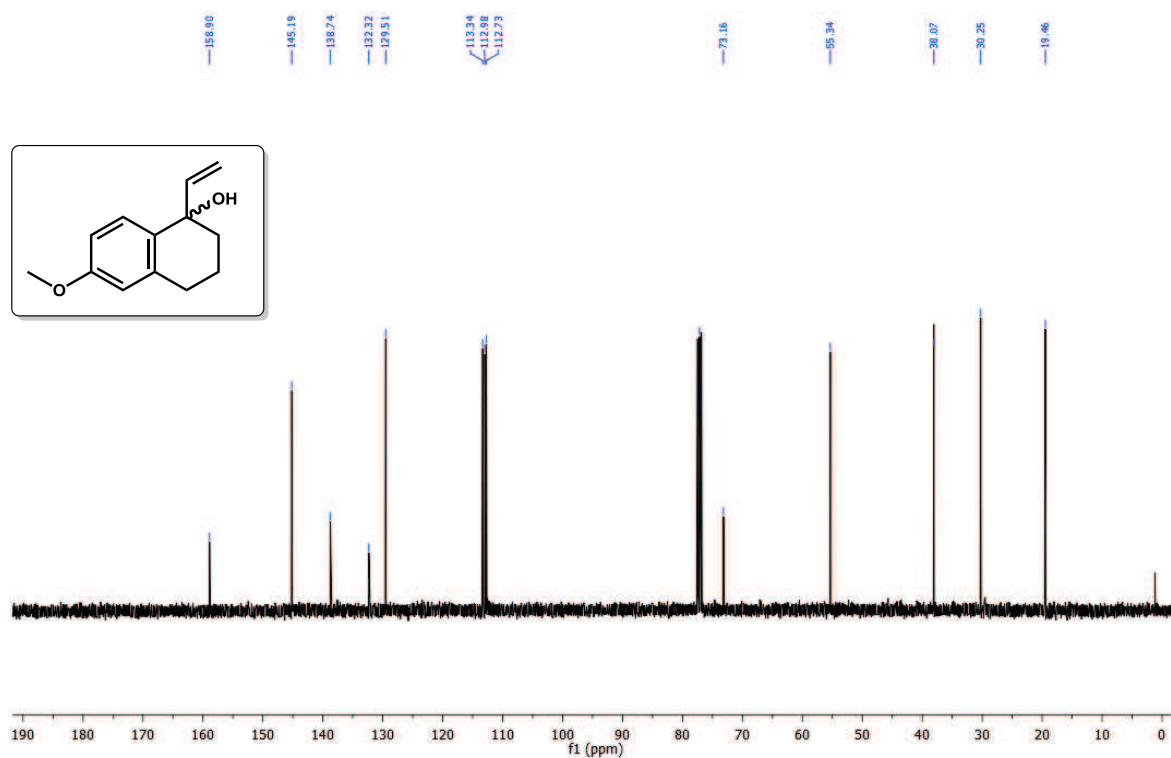


Compuesto (20):

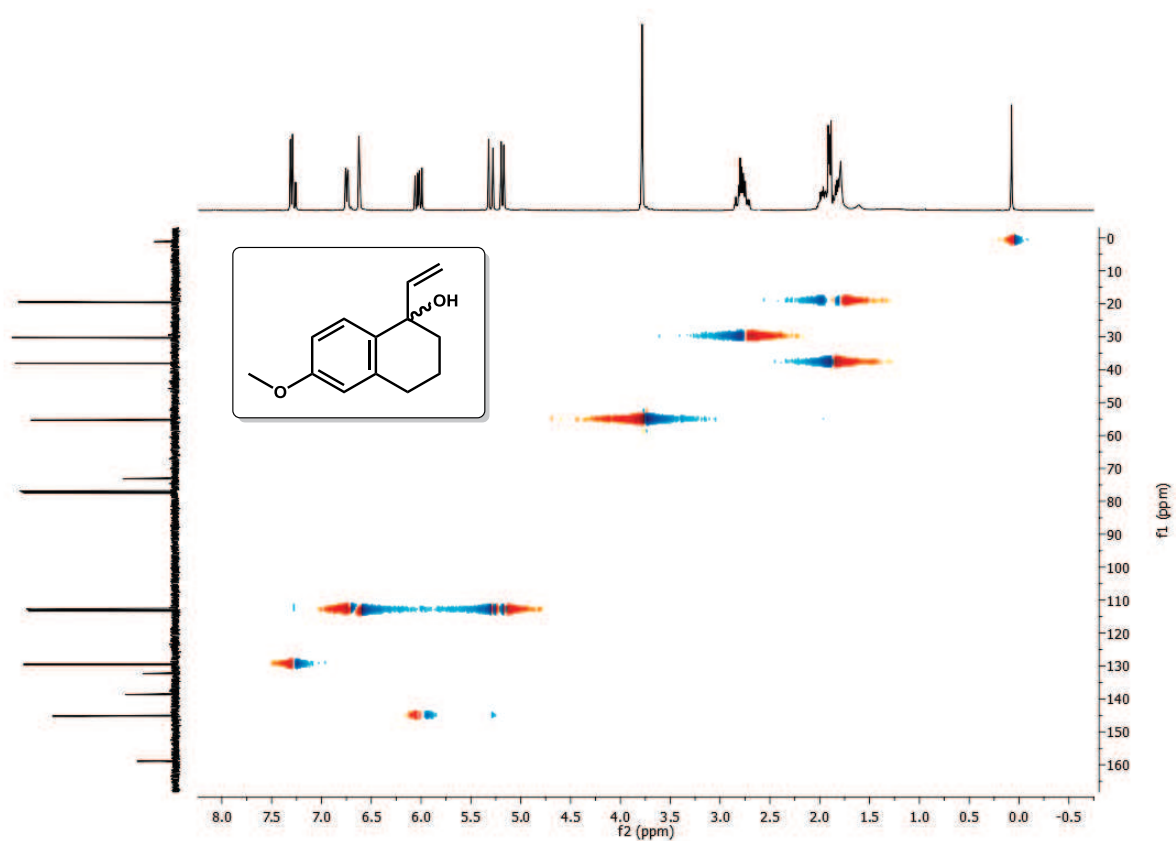
¹H-RMN:



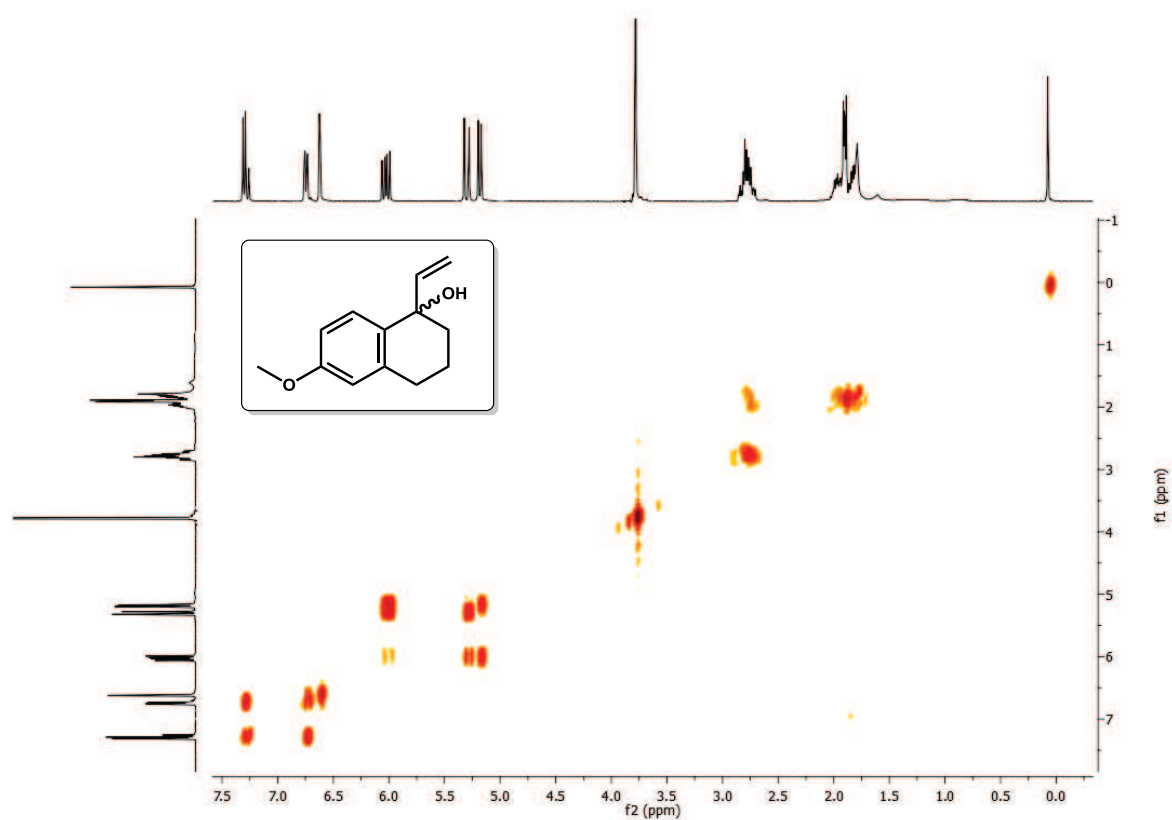
¹³C-RMN:



HSQCAD-RMN:

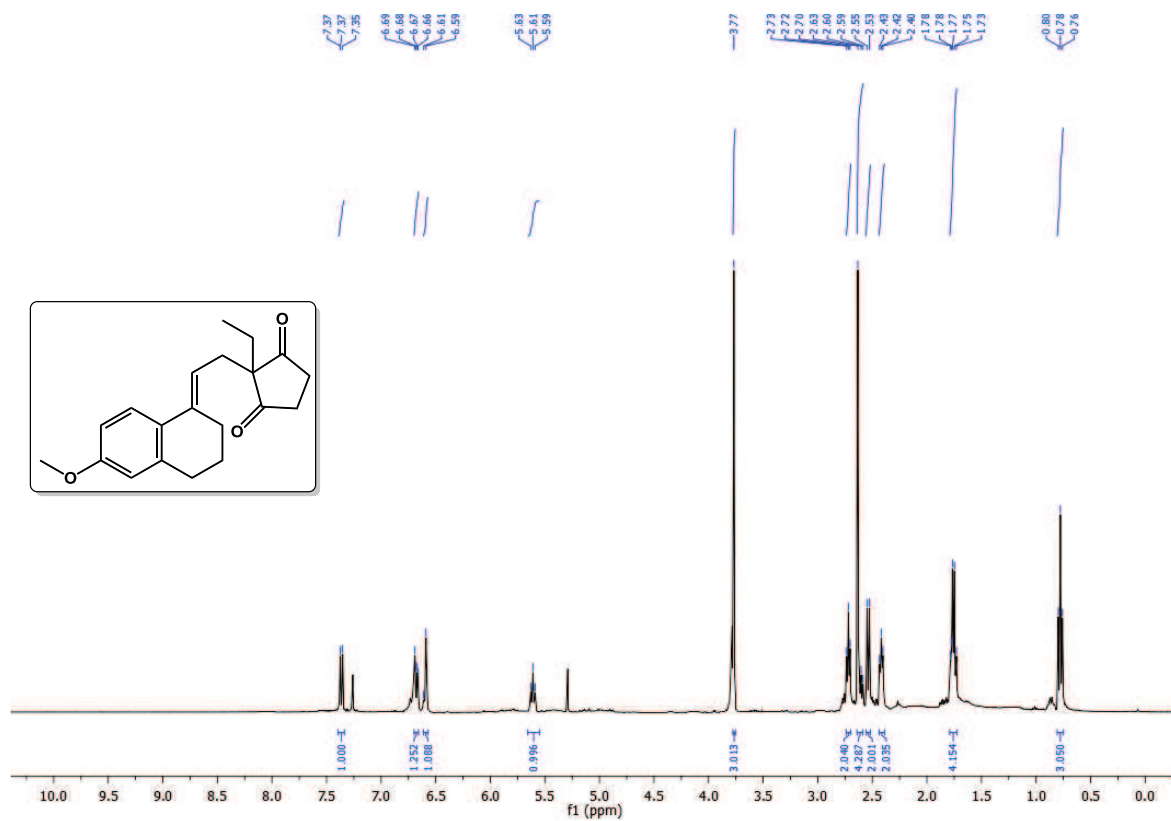


gCOSY-RMN:

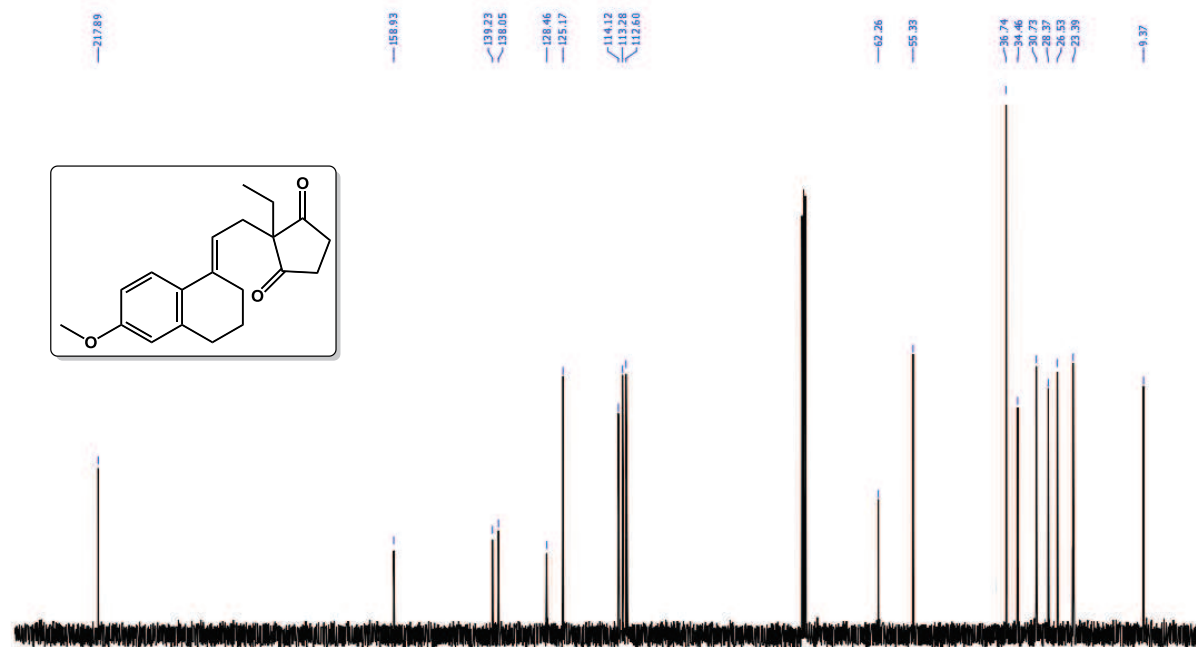


Compuesto (21):

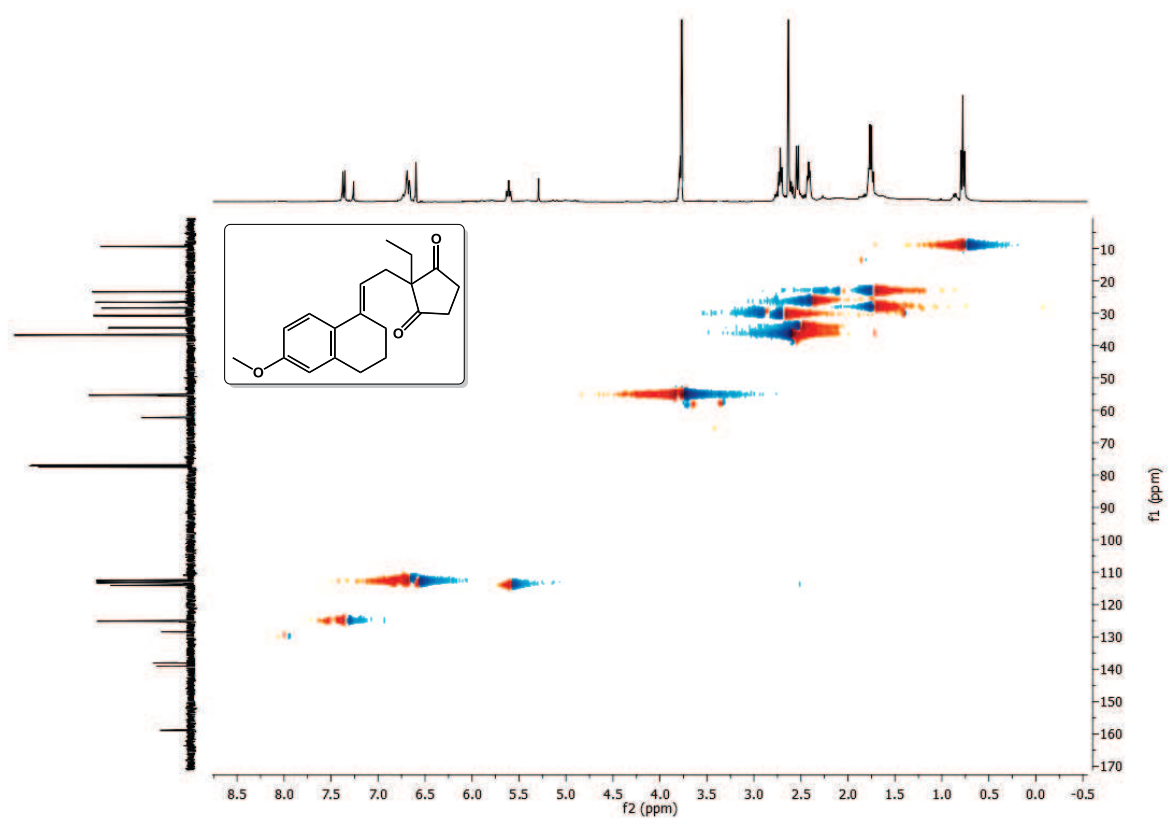
¹H-RMN:



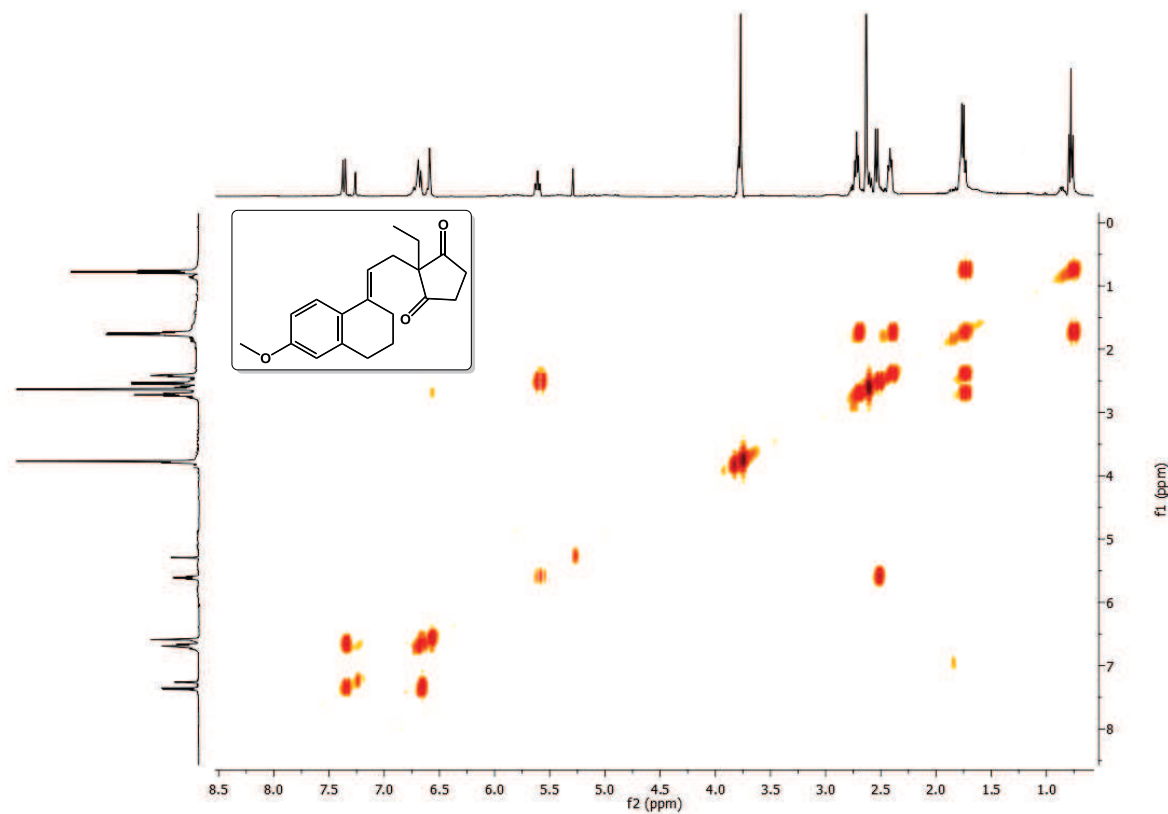
¹³C-RMN:



HSQCAD-RMN:

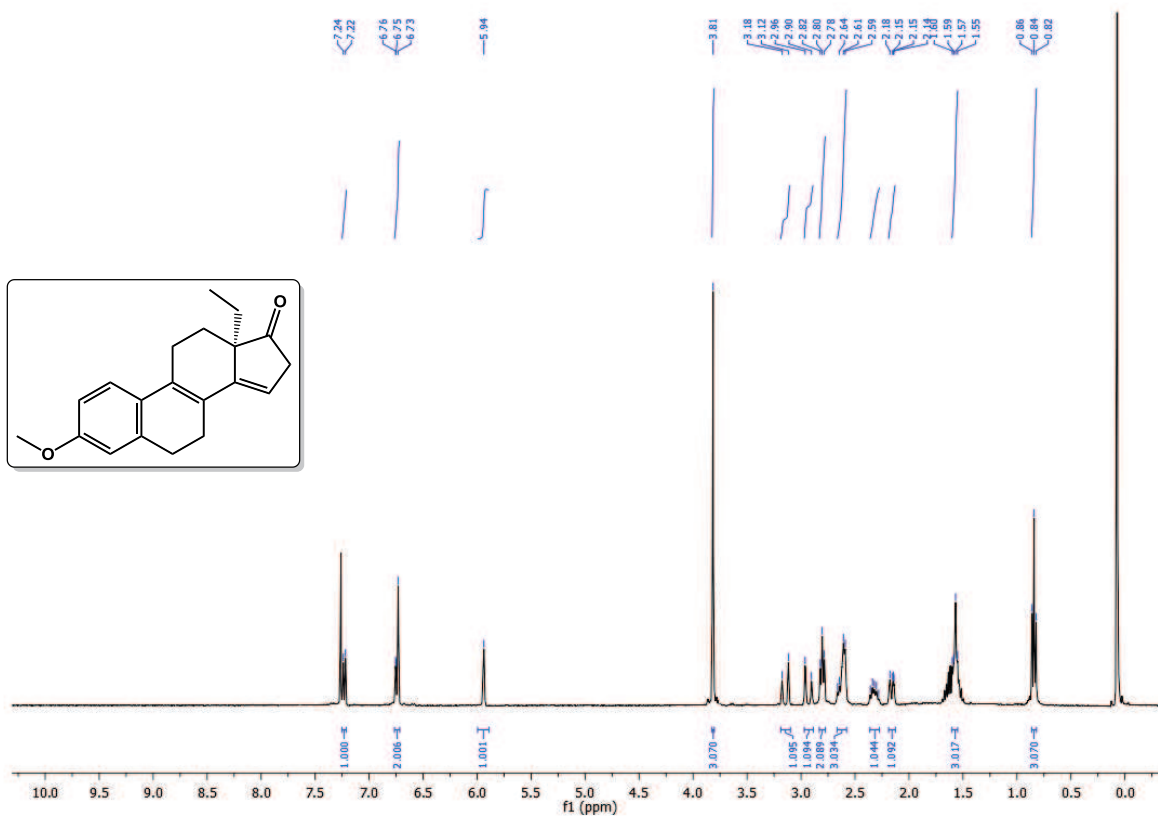


gCOSY-RMN:

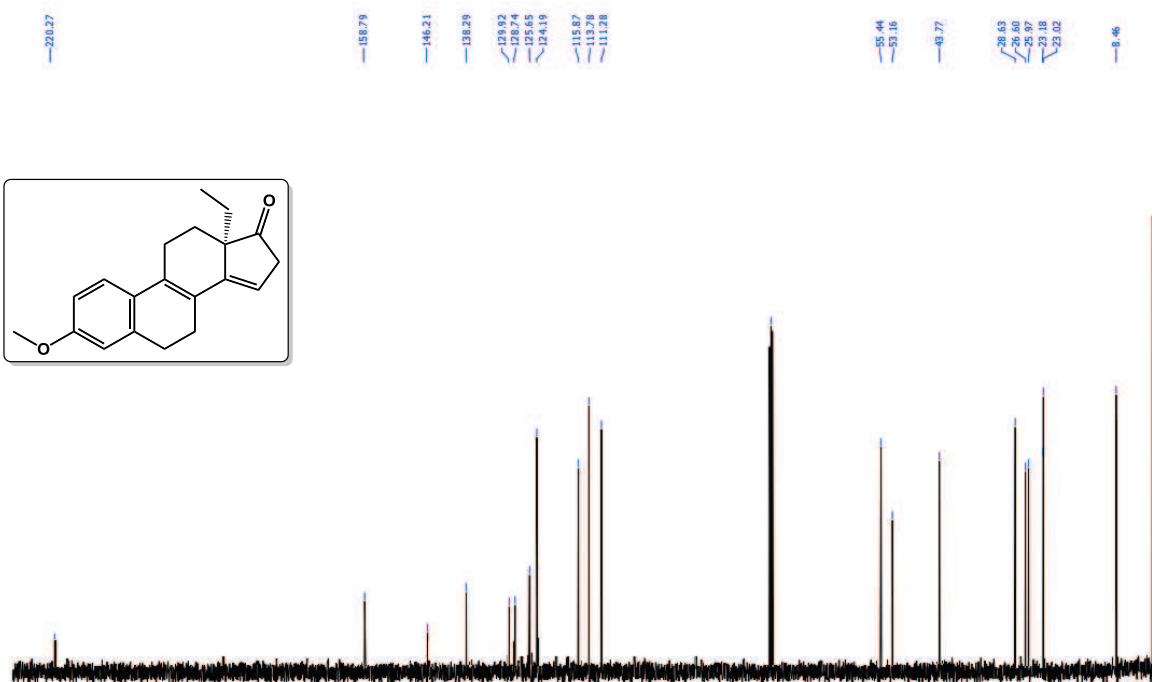


Compuesto (22):

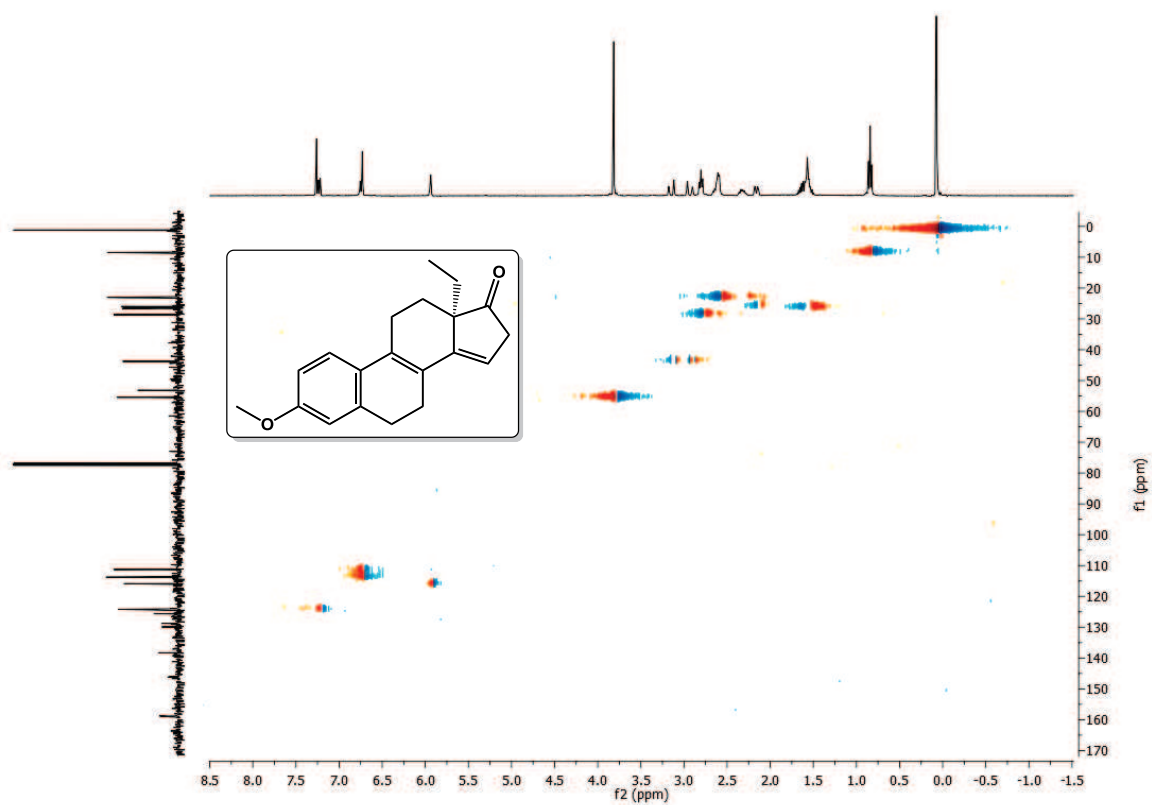
¹H-RMN:



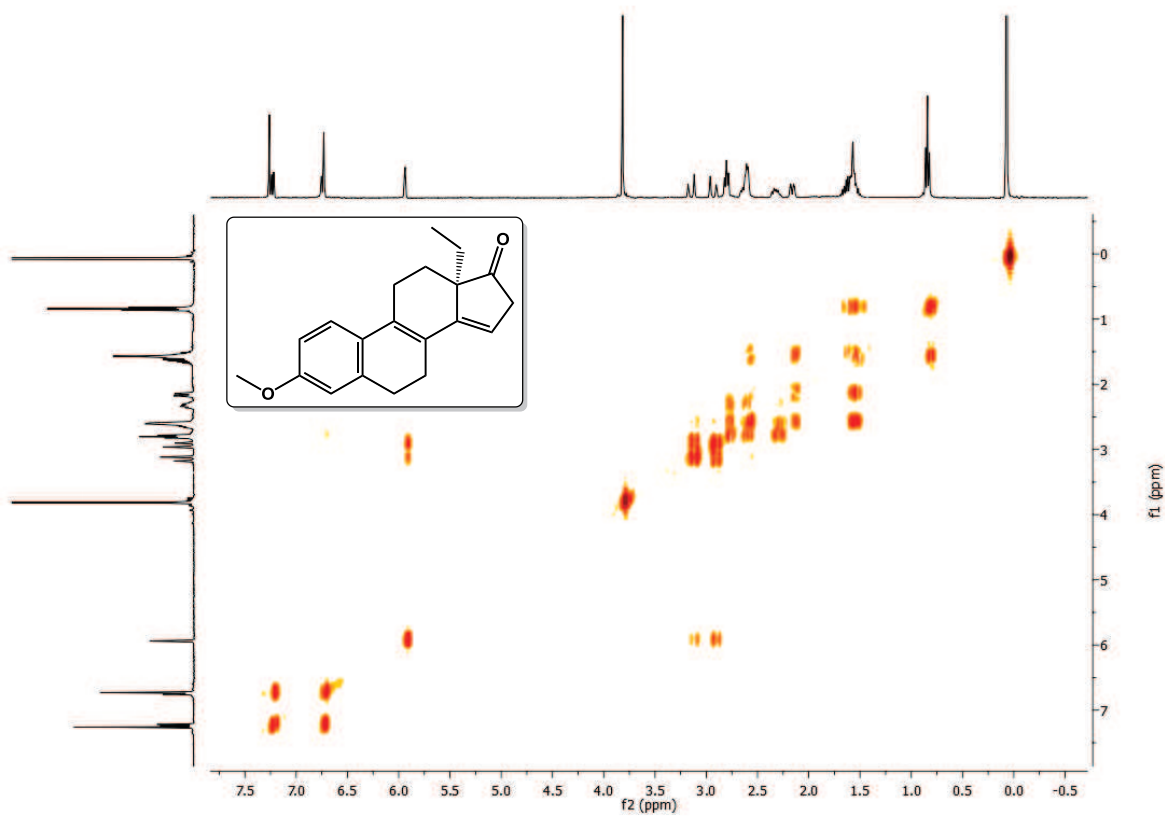
¹³C-RMN:



HSQCAD-RMN:



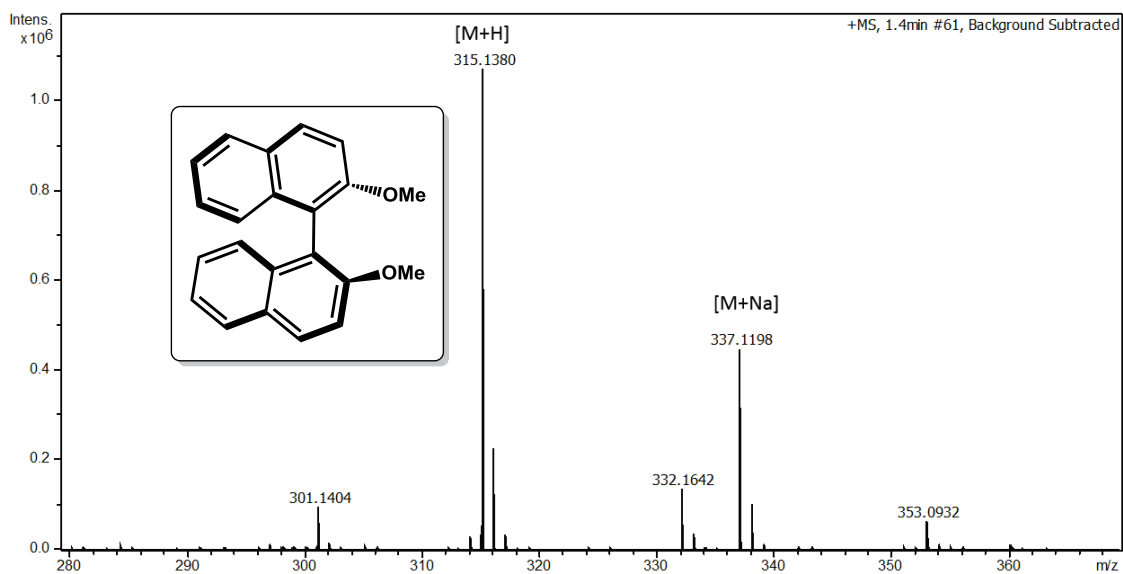
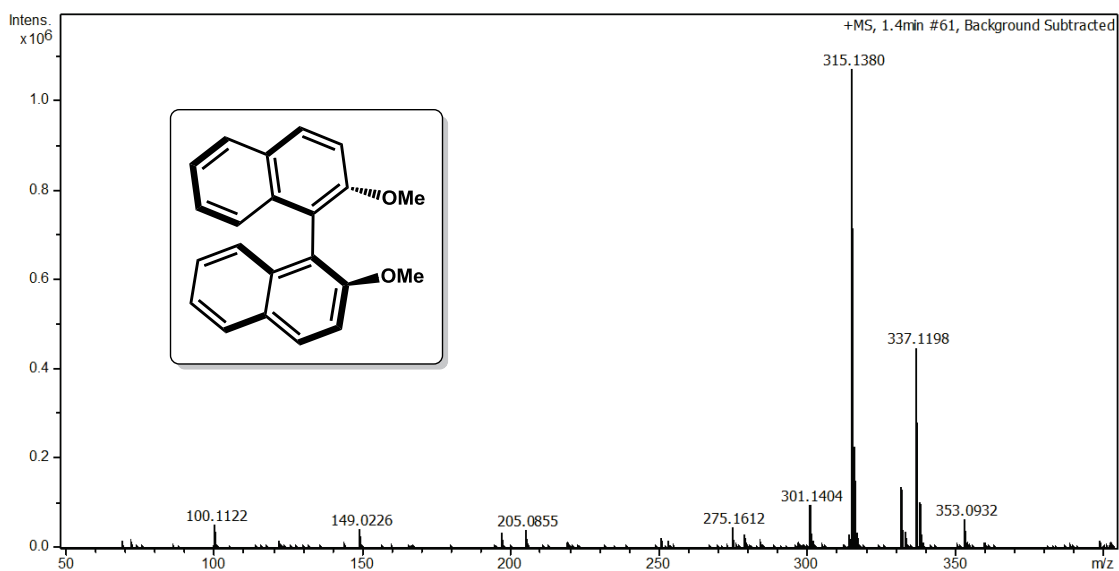
gCOSY-RMN:



6.6. Selección de espectros de Masas

Compuesto (1): C₂₂H₁₈O₂

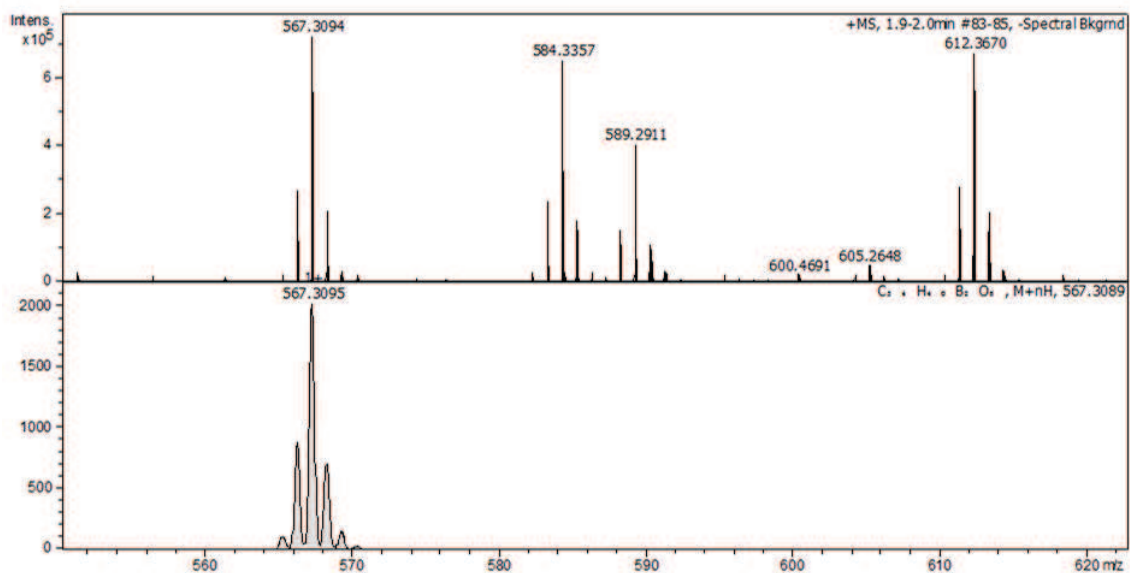
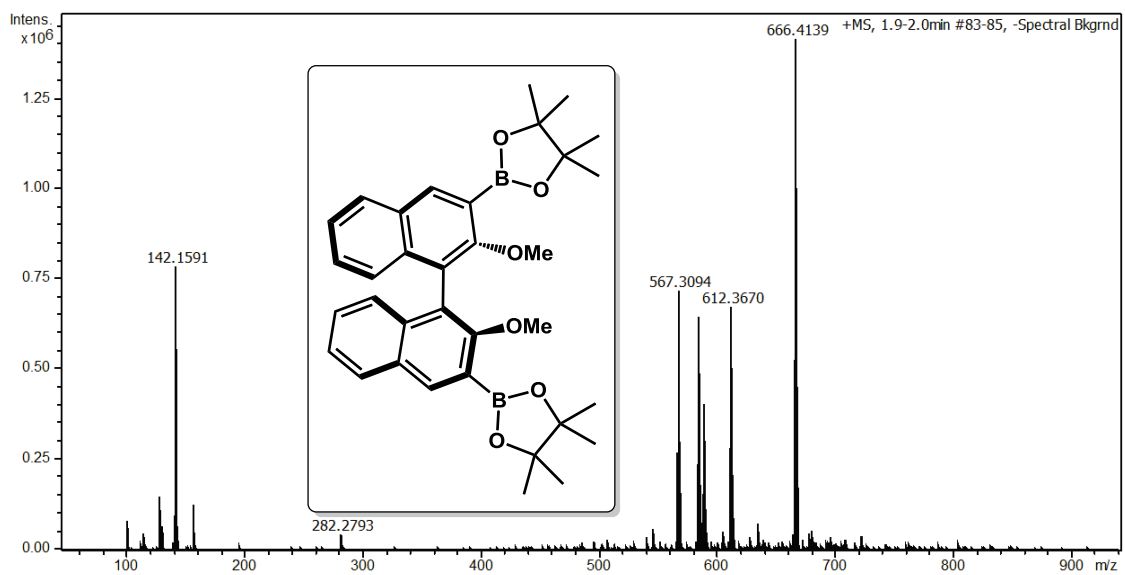
Peso molecular: 314,38g/mol



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
315.138	315.138	-0.1	17.1	C22H19O2
337.1198	337.1196	-0.4	6	C20H13N6
	337.1199	0.4	6.7	C22H18NaO2

Compuesto (3): C₃₄H₄₀B₂O₆

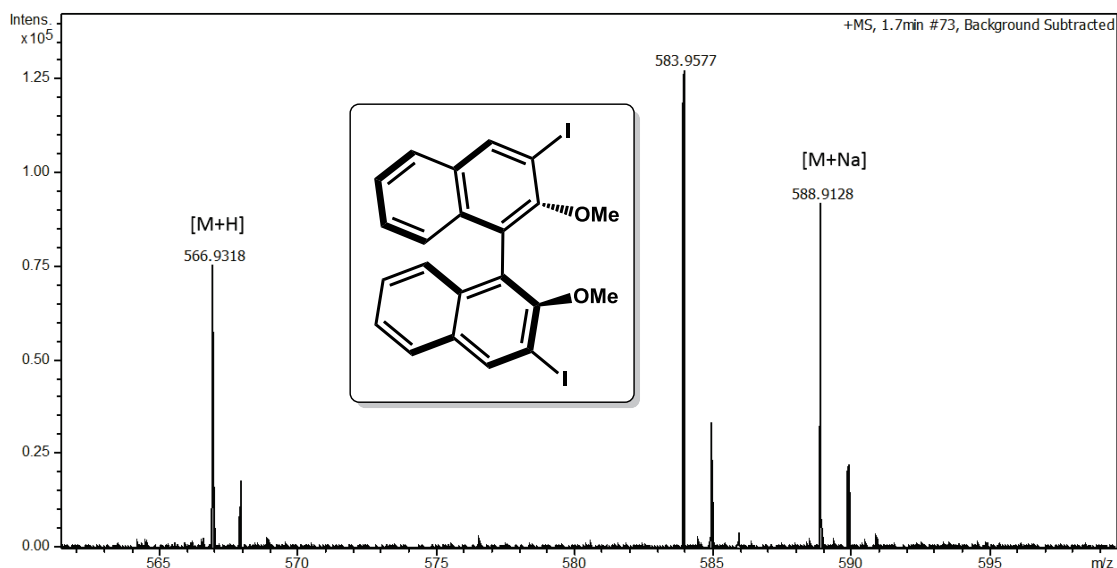
Peso molecular: 566,31g/mol



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
567.3094	567.3095	0.3	37.7	C ₃₄ H ₄₁ B ₂ O ₆

Compuesto (4): C₂₂H₁₆I₂O₂

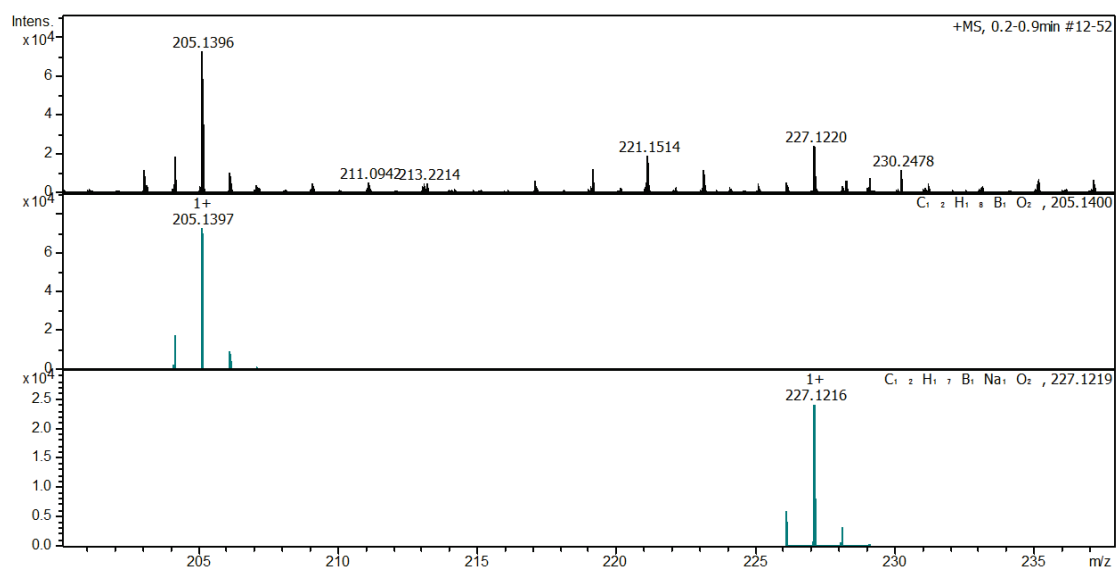
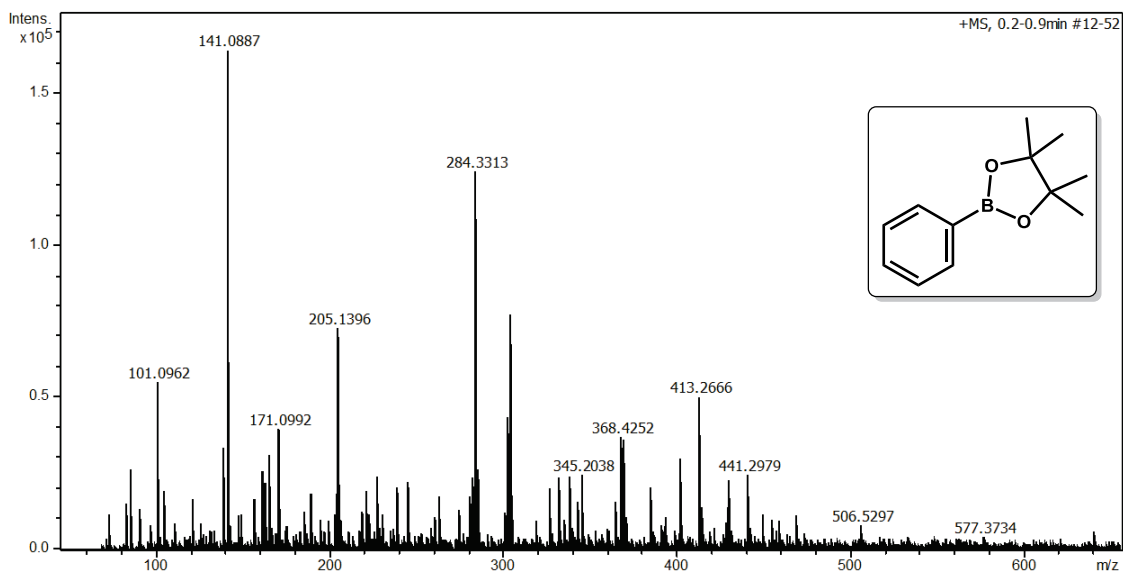
Peso molecular: 566,18 g/mol



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
566.9318	566.932	0.4	15	C23H8IN2O8
	566.9314	-0.7	21.9	C23H3O18
	566.9313	-0.9	2.4	C22H17I2O2
	566.9333	2.8	24.7	C24H4IN6O4
	566.9323	0.9	28.4	C23HIN10Na
	566.9309	-1.5	13.7	C22H5IN6NaO4
	566.9303	-2.5	18.9	C22N4NaO14
	566.9336	3.3	26.1	C26H9INaO6
588.9128	588.9129	0.2	5	C20H11I2N6
	588.9123	-0.8	6.2	C20H6IN4O10
	588.9137	1.5	10.1	C21H2IN8O6
	588.9117	-1.8	16.4	C20HN2O20
	588.9132	0.7	2.5	C22H16I2NaO2
	588.9133	0.9	18.3	C23H2NaO18
	588.9139	1.9	11.6	C23H7IN2NaO8
	583.9577	583.9578	0.1	10.1
583.9579		0.3	19.2	C23H6NO18
583.9572		-1	3.2	C20H3IN13O2
583.9585		1.4	9.1	C23H11IN3O8
583.9593		2.6	21	C24H2N5O14
583.9575		-0.5	5.5	C22H8IN7NaO4
583.9569		-1.5	15.2	C22H3N5NaO14
583.9588		1.8	14.3	C23H4IN11Na
583.9561		-2.8	11.7	C21H12IN3NaO8

Compuesto (8): C₁₂H₁₇BO₂

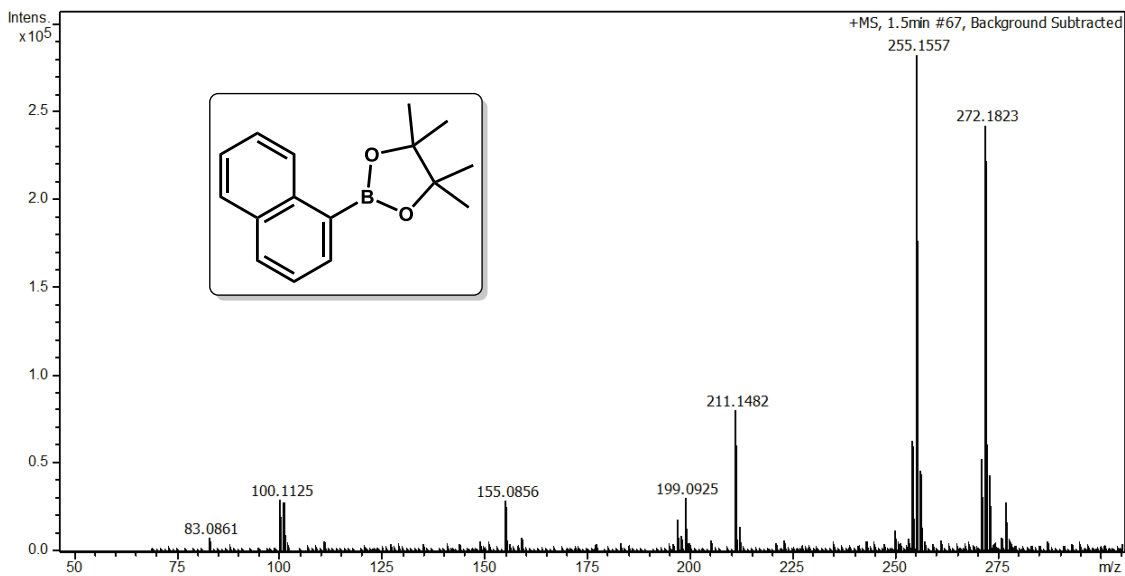
Peso molecular: 204,08 g/mol



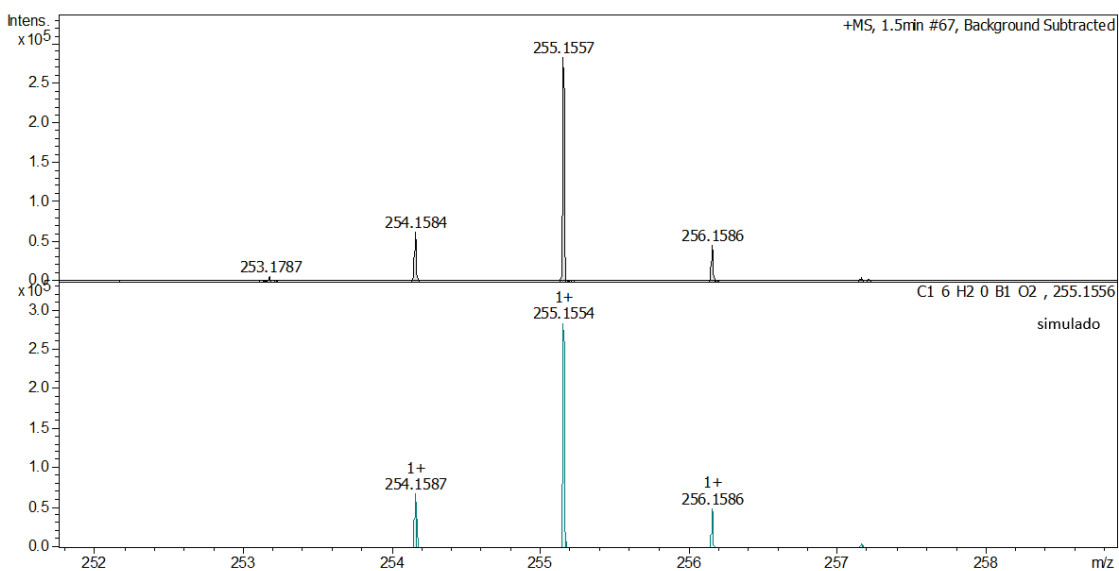
Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
205.1396	205.1397	0.1	7.6	C ₁₂ H ₁₈ BO ₂
227.1220	227.1216	-1.8	13.6	C ₁₂ H ₁₇ BNaO ₂

Compuesto (9): C₁₆H₁₉BO₂

Peso molecular: 254,14 g/mol

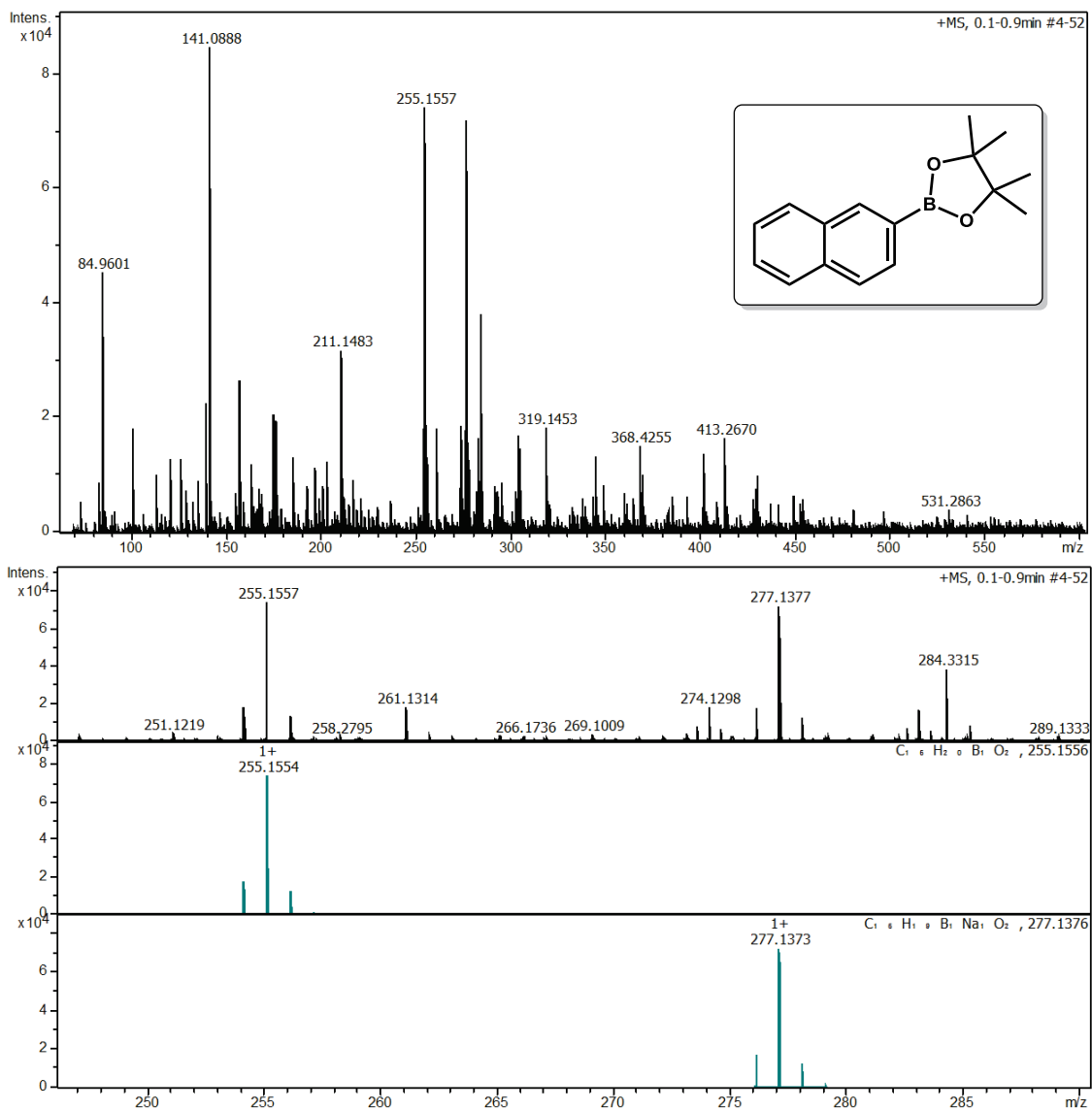


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
255.1557	255.1554	-1.3	10.5	C ₁₆ H ₂₀ BO ₂
272.1823	272.1829	2.4	23.2	C ₁₀ H ₂₂ N ₇ O ₂
	272.1819	-1.3	10.4	C ₁₆ H ₂₃ BNO ₂



Compuesto (10): C₁₆H₁₉BO₂

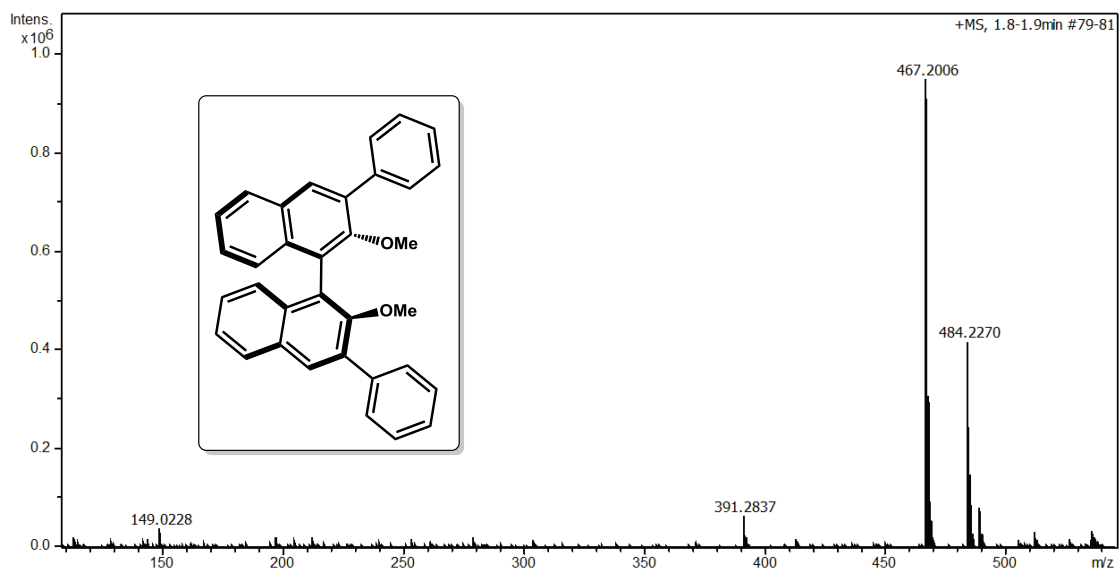
Peso molecular: 254,14 g/mol



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
255.1557	255.1554	-1.3	3.3	C ₁₆ H ₂₀ BO ₂
277.1377	277.1373	-1.5	5.2	C ₁₆ H ₁₉ BNaO ₂

Compuesto (11): C₃₄H₂₆O₂

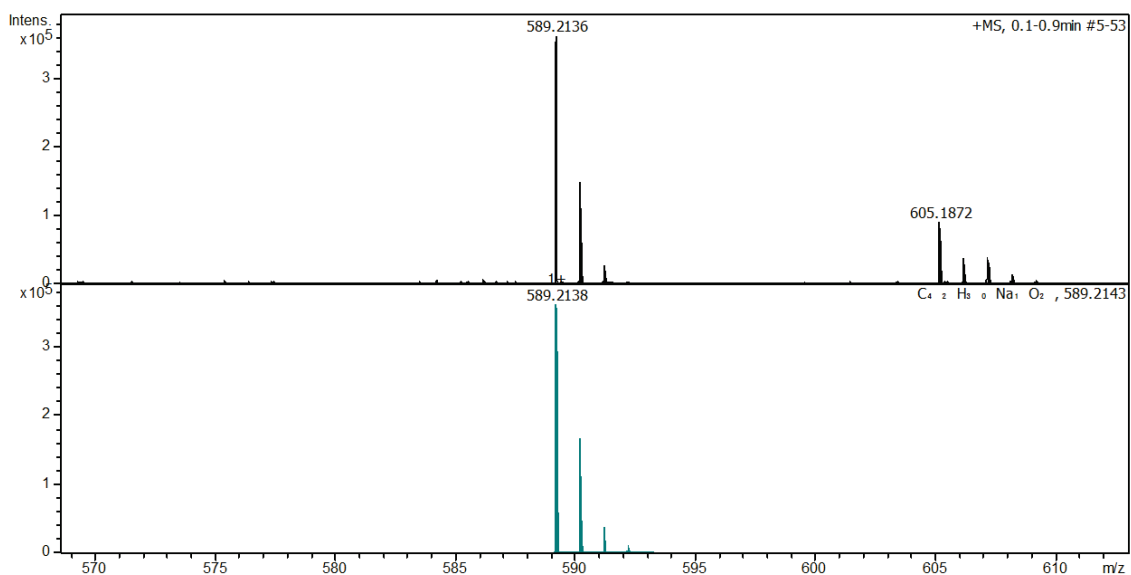
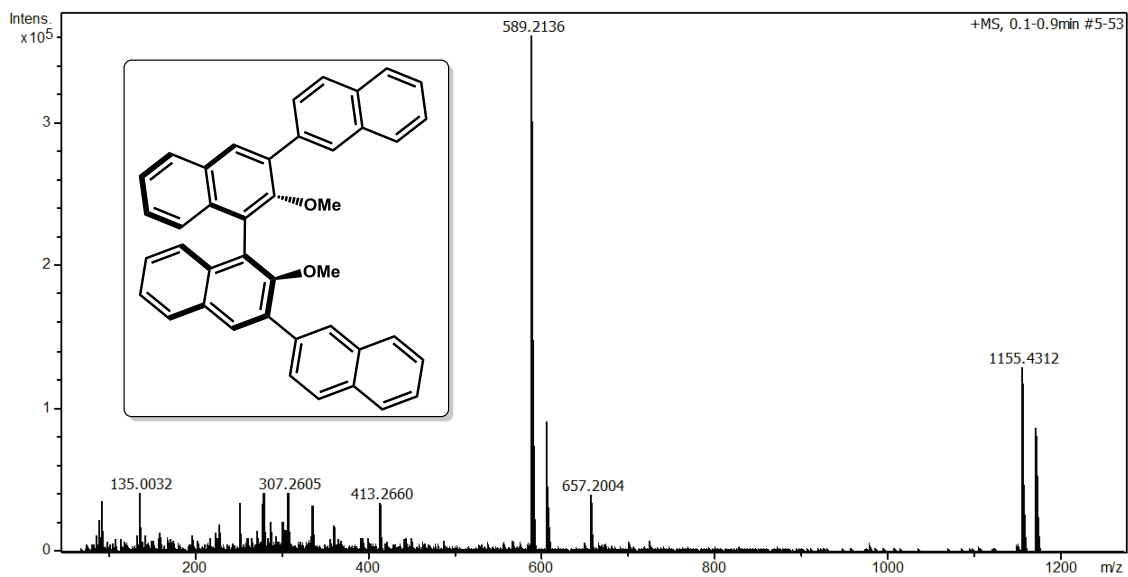
Peso molecular: 466,58 g/mol



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
467.2006	467.2006	-0.1	25.2	C ₃₄ H ₂₇ O ₂
	467.2024	3.9	35.7	C ₂₂ H ₃₁ N ₂ O ₉
484.227	484.2271	0.3	12.4	C ₃₄ H ₃₀ N ₂ O ₂

Compuesto (13): C₄₂H₃₀O₂

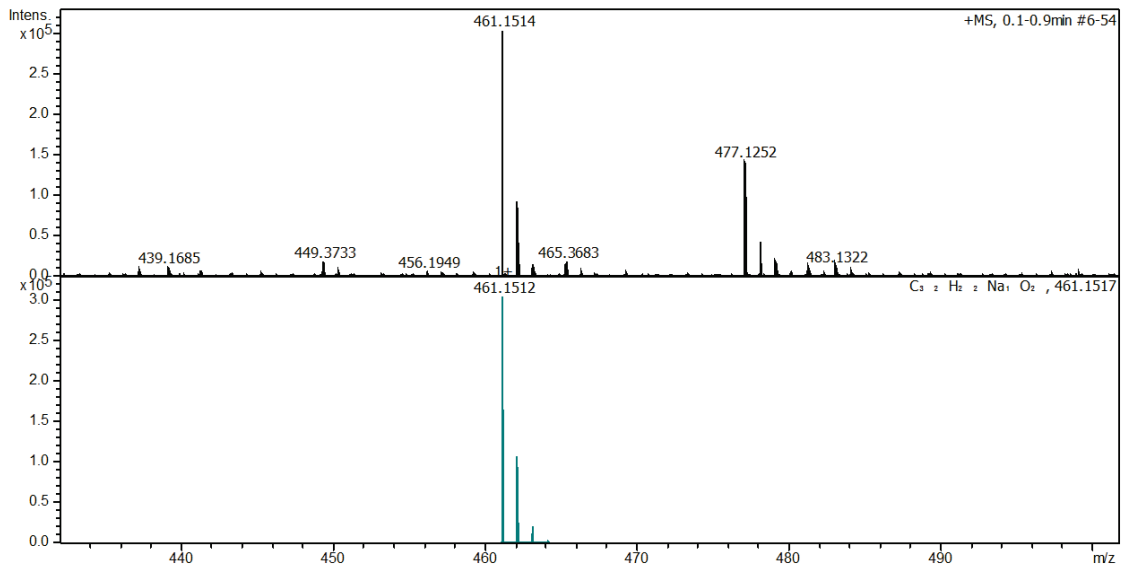
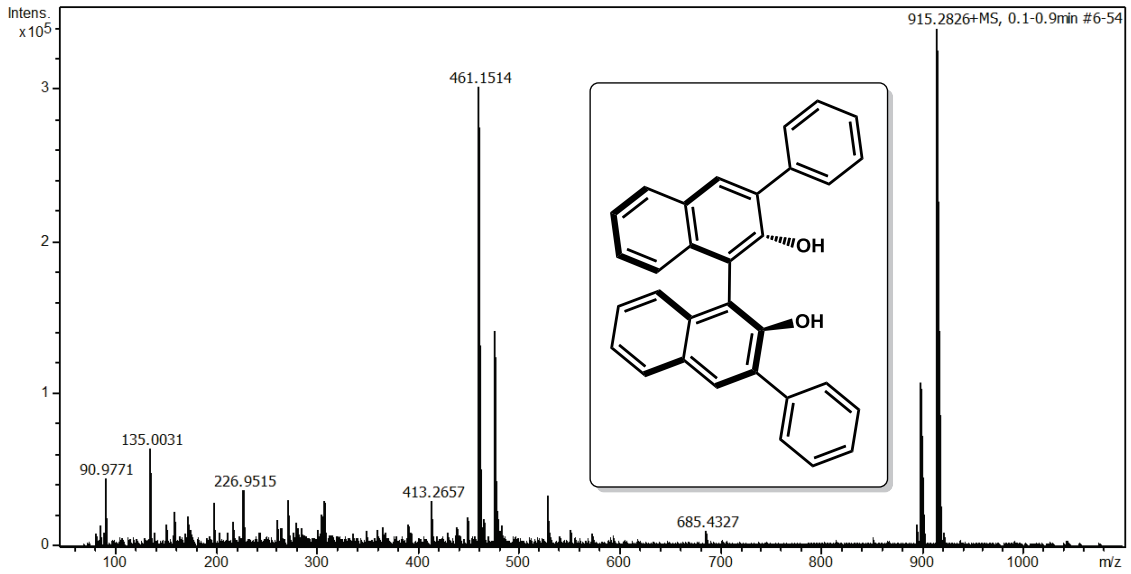
Peso molecular: 566.70 g/mol



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
589.2136	589.2138	0.3	29.4	C ₄₂ H ₃₀ NaO ₂

Compuesto (14): C₃₂H₂₂O₂

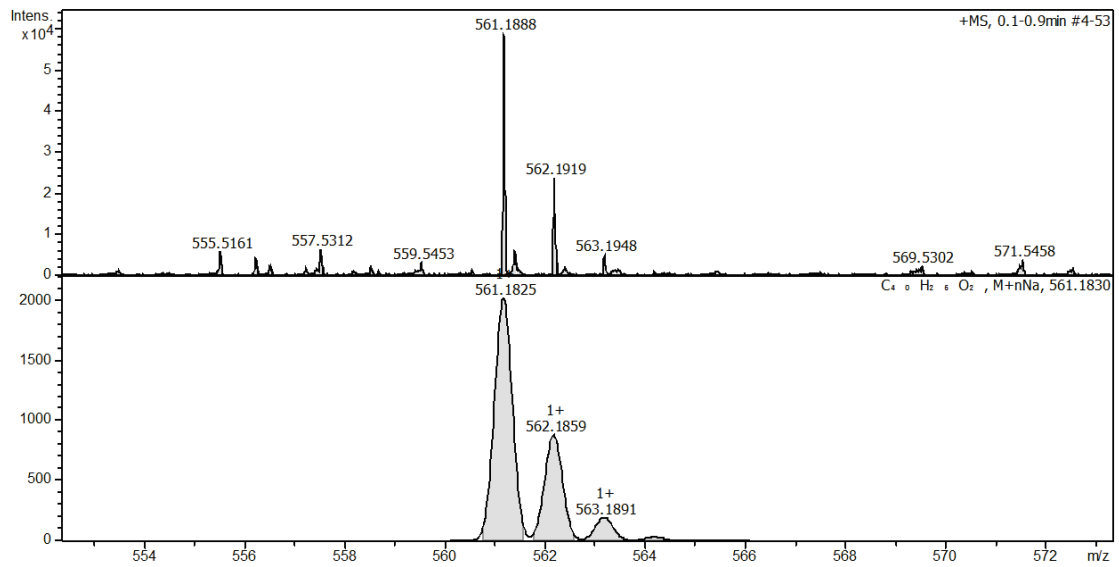
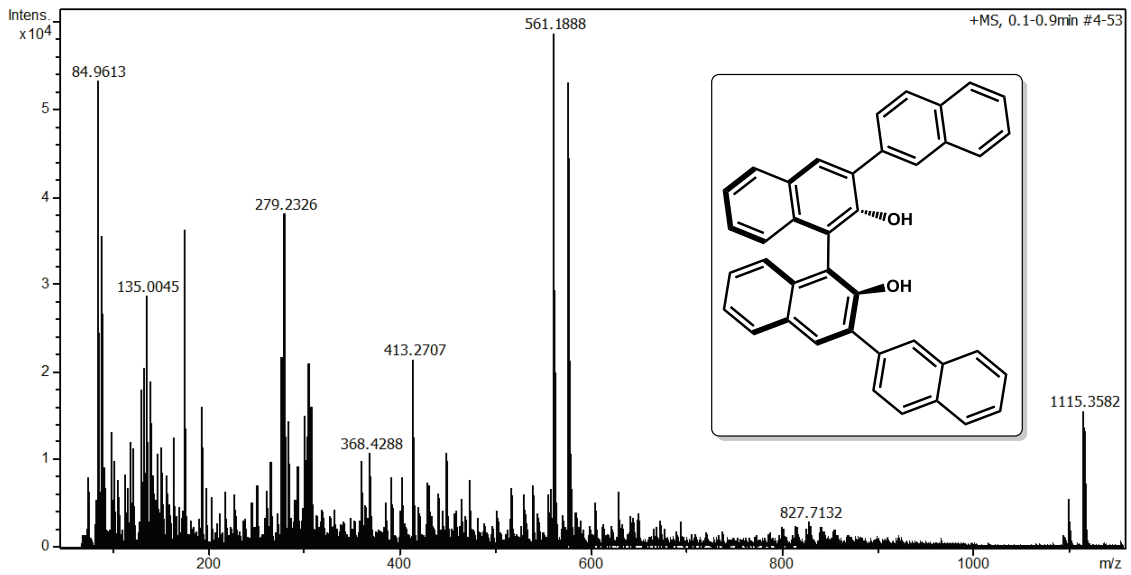
Peso molecular: 438.53 g/mol



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
461.1514	461.1512	-0.4	21.8	C ₃₂ H ₂₂ NaO ₂

Compuesto (16): C₄₀H₂₆O₂

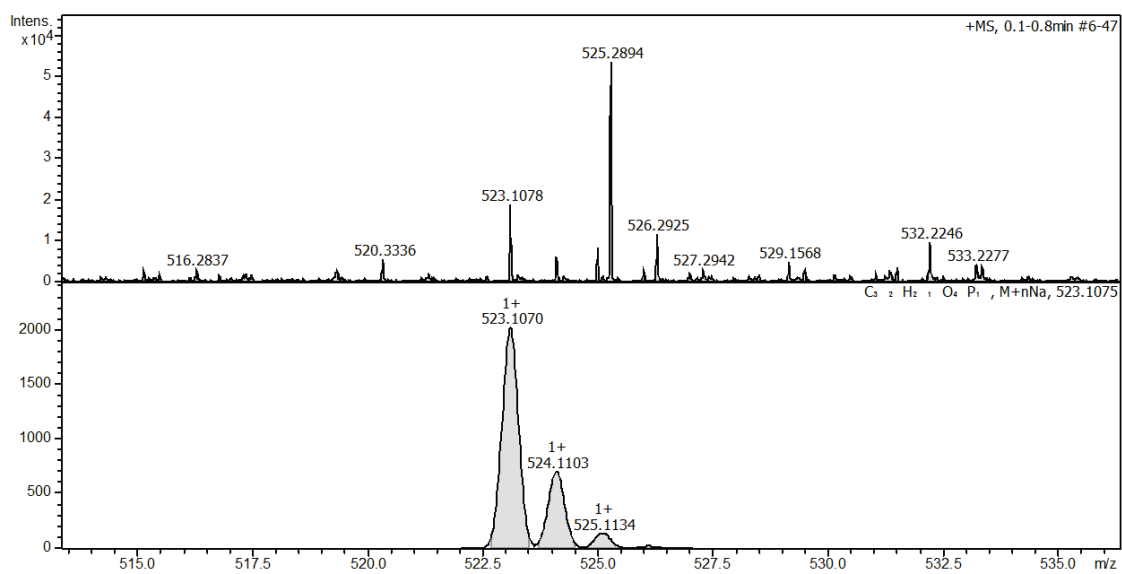
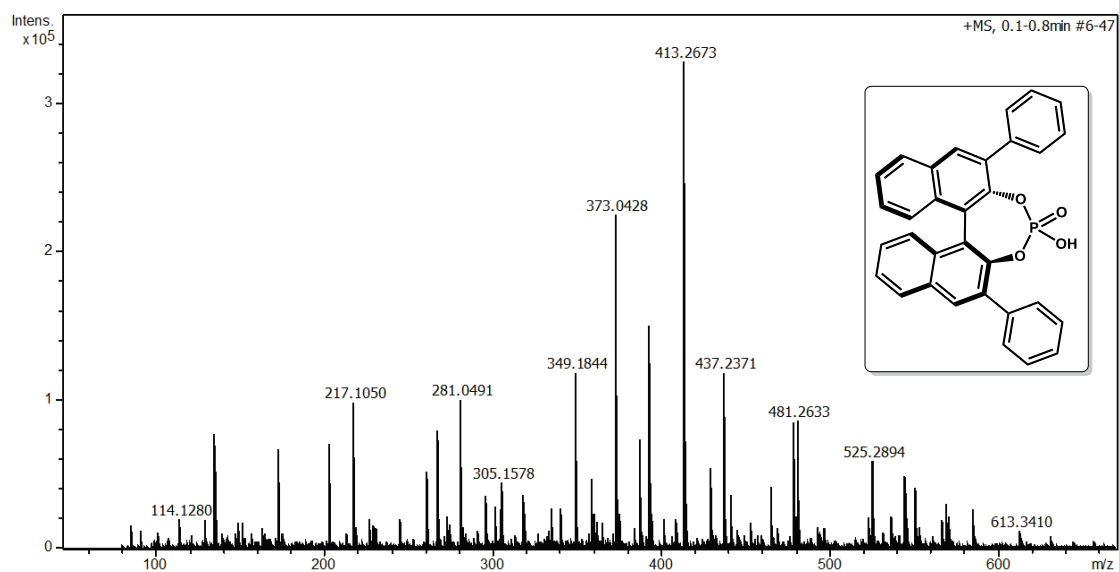
Peso molecular: 538.65 g/mol



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
561.1888	561.1825	-11.2	16.6	C ₄₀ H ₂₆ NaO ₂

Compuesto (17): C₃₂H₂₁O₄P

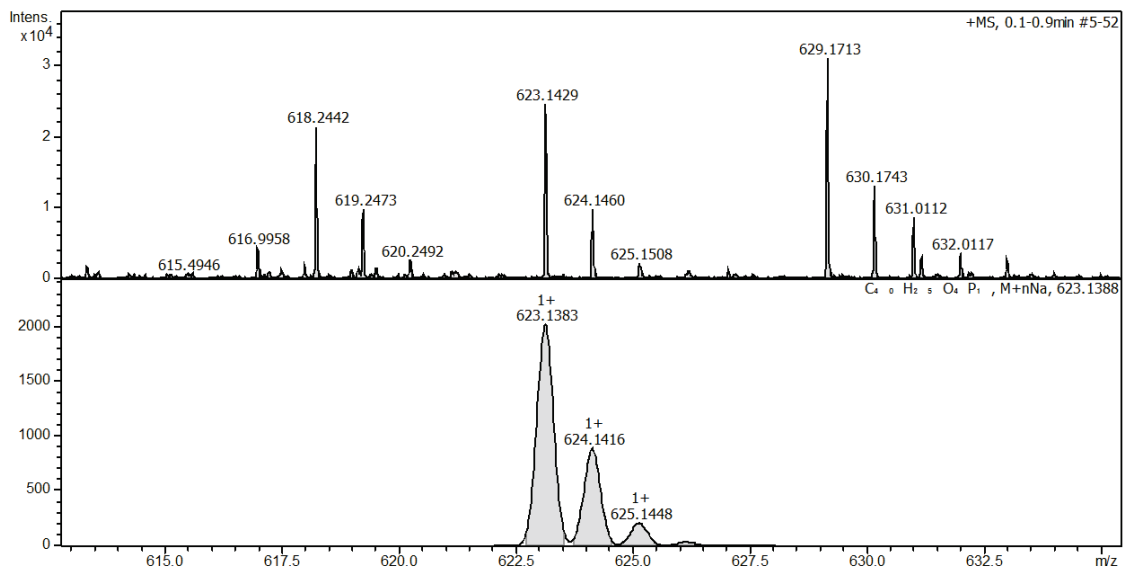
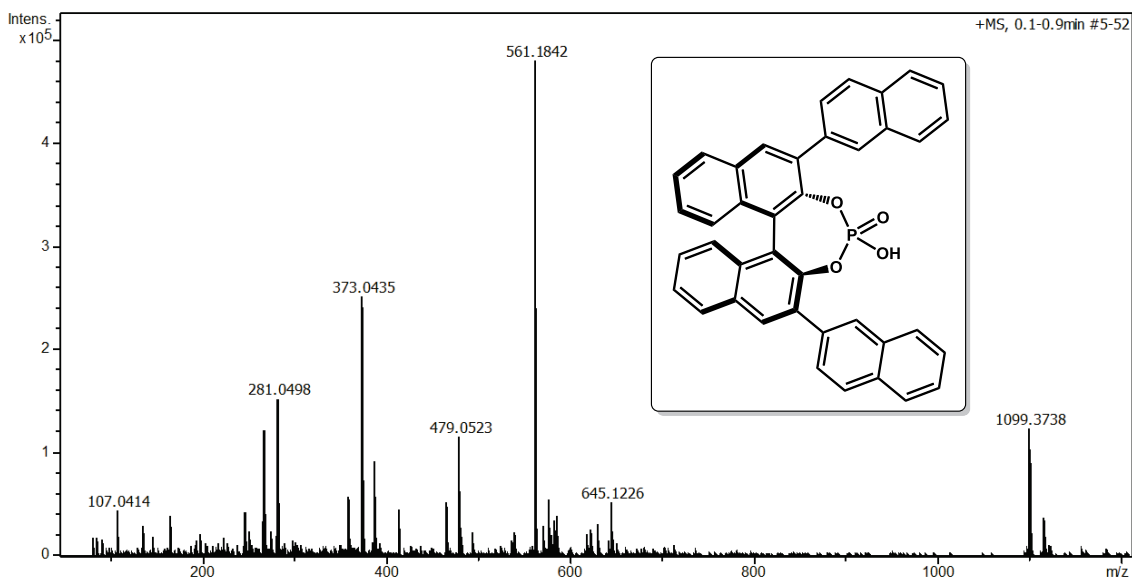
Peso molecular: 500.49 g/mol



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
523.1078	523.1070	-1.6	10.7	C32H21NaO4P

Compuesto (19): C₄₀H₂₅O₄P

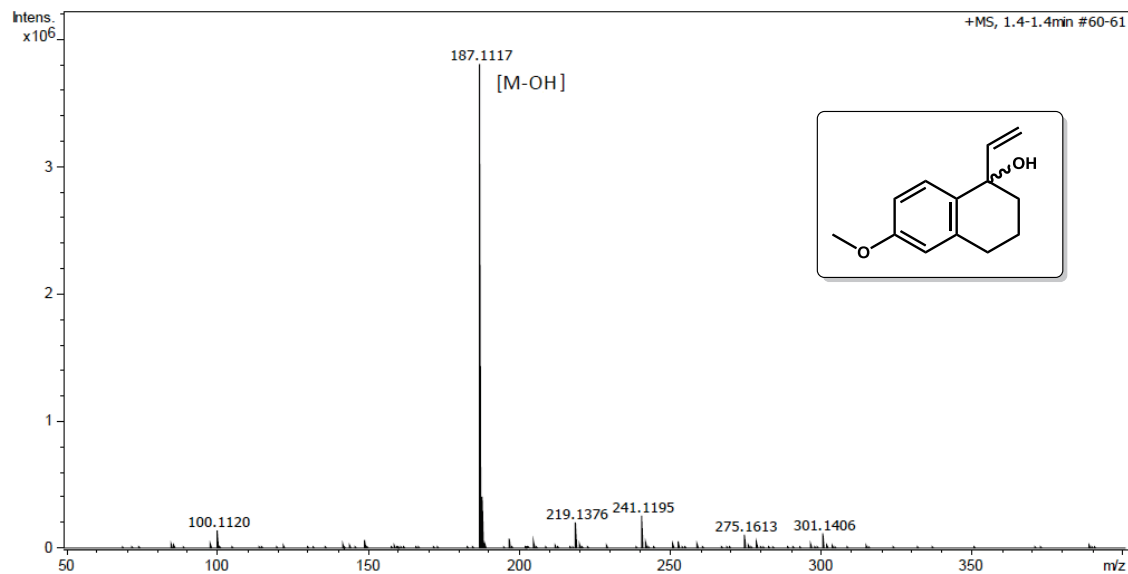
Peso molecular: 600.61g/mol



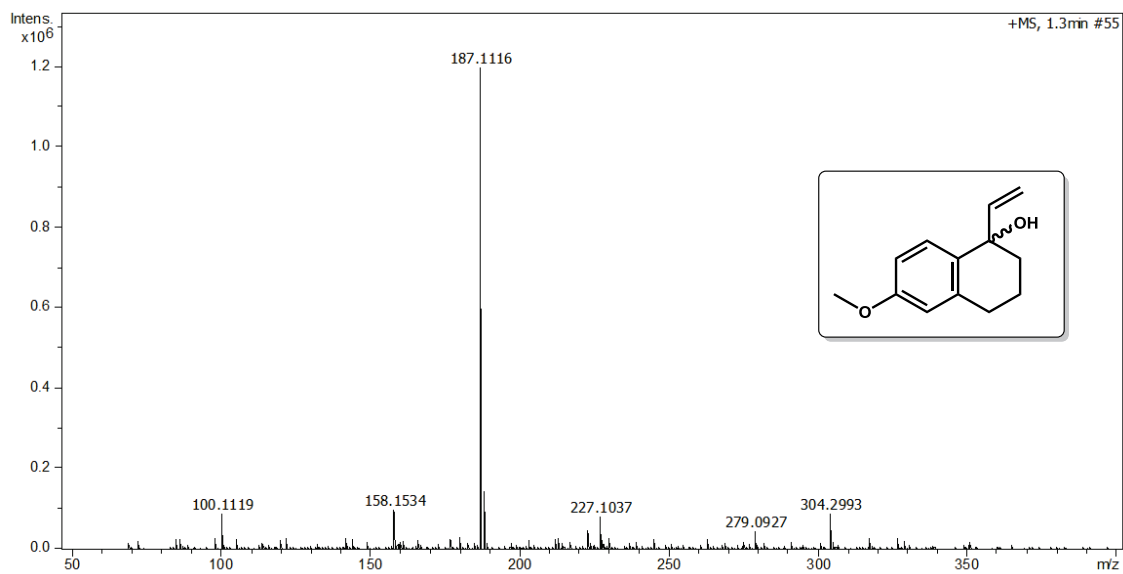
Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
623.1429	623.1383	-7.5	21.4	C ₄₀ H ₂₅ NaO ₄ P

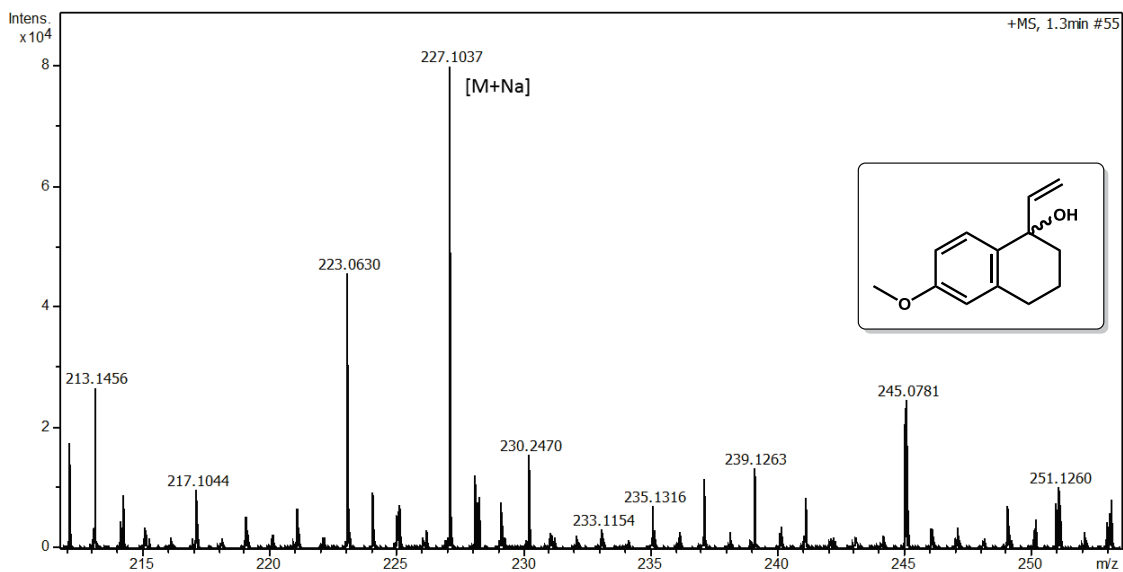
Compuesto (20): C₁₃H₁₆O₂

Peso molecular: 204,27 g/mol



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
187.1117	187.1117	0.2	21.1	C13H15O

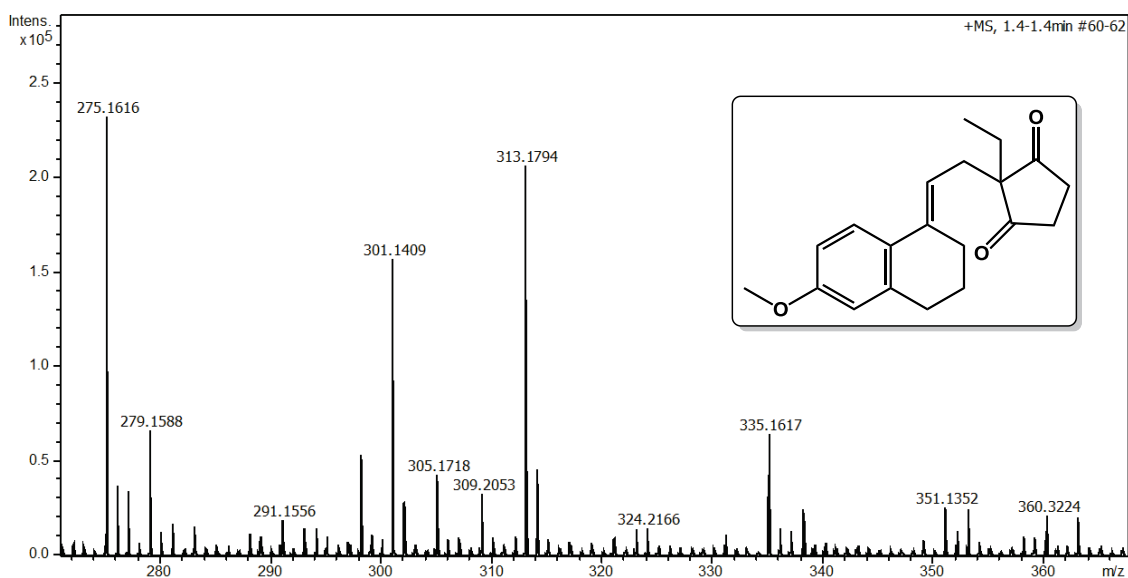




Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
227.1037	227.104	1	20.4	C ₁₁ H ₁₁ N ₆
	227.1043	2.2	17.9	C ₁₃ H ₁₆ NaO ₂

Compuesto (21): C₂₀H₂₄O₃

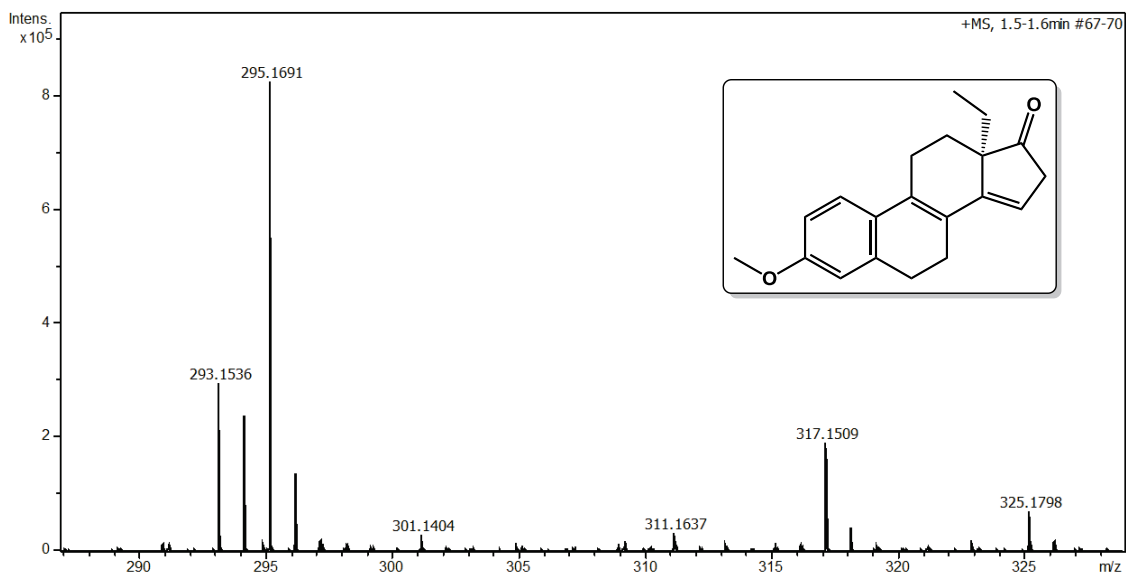
Peso molecular: 312.41g/mol



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
313.1794	313.1798	1.4	8.0	C ₂₀ H ₂₅ O ₃
335.1617	335.1618	0.2	34.3	C ₂₀ H ₂₄ NaO ₃

Compuesto (22): C₂₀H₂₂O₂

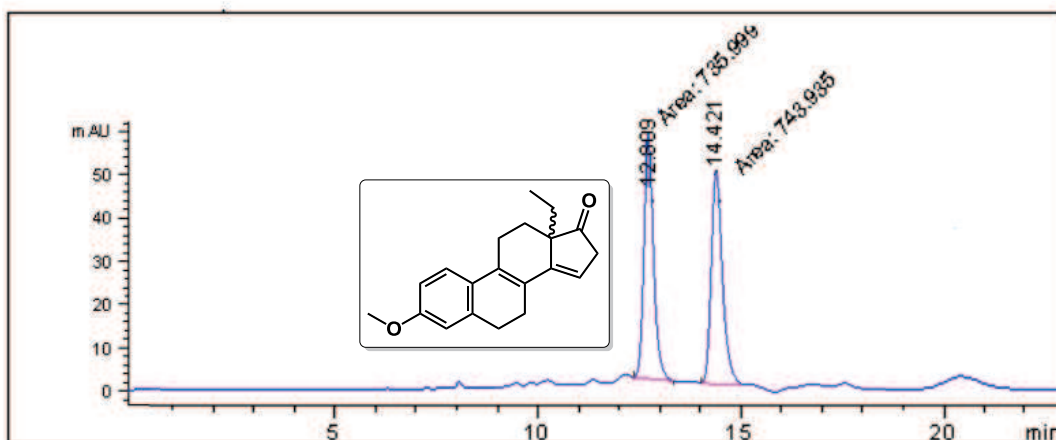
Peso molecular: 294.39g/mol



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
295.1691	295.1693	0.4	32.3	C ₂₀ H ₂₃ O ₂
317.1509	317.1512	1.0	10.4	C ₂₀ H ₂₂ NaO ₂

6.7. Cromatogramas de HPLC

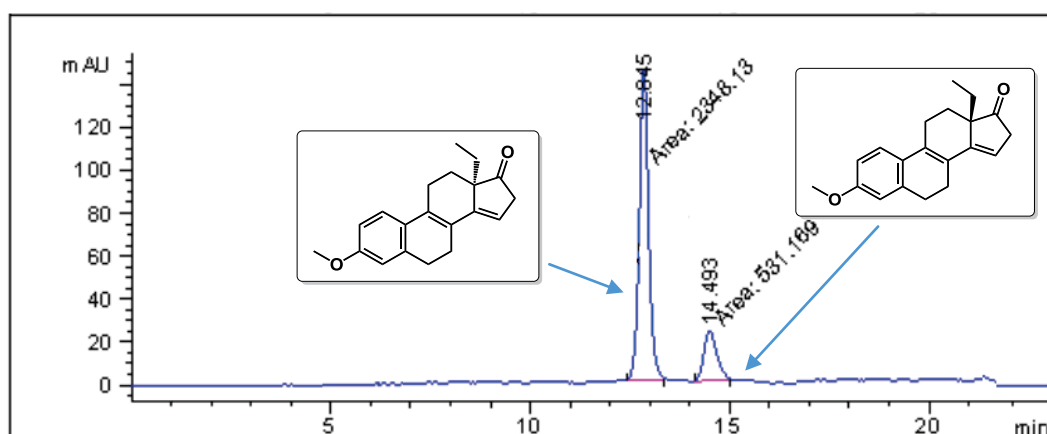
6.7.1. Mezcla racémica (22^{rac}):



Pico	Tiempo (tr) [min]	Área [mAU*s]	Altura [mAU]	Anchura [min]	Área %
1	12.809	735.99854	56.75078	0.2161	49.7319
2	14.421	743.93494	49.40861	0.2509	50.2681

6.7.2. Producto ciclado (22) mediante catálisis ácida de (17)

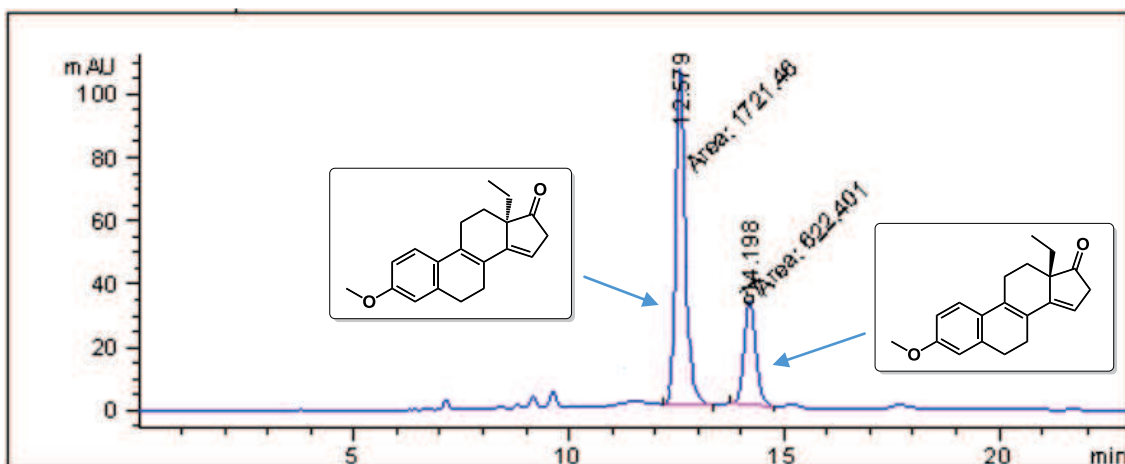
- Condiciones: Entrada 1 de la Tabla 1. e.e. = 63.10%



Pico	Tiempo (tr) [min]	Área [mAU*s]	Altura [mAU]	Anchura [min]	Área %
1	12.845	2348.13452	145.13115	0.2697	81.5522
2	14.493	531.16858	23.54716	0.3760	18.4478

6.7.3. Producto ciclado (22) mediante catálisis ácida de (18)

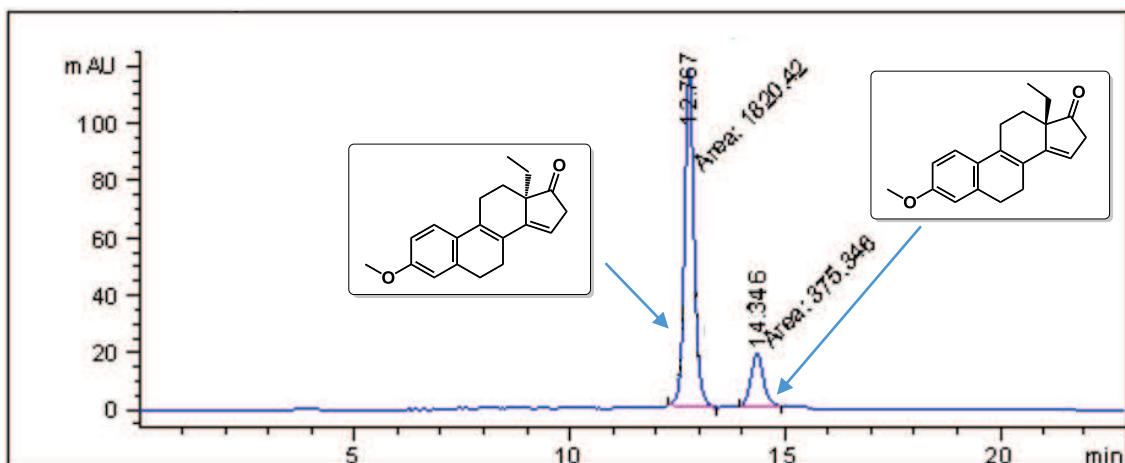
- Condiciones: Entrada 6 de la Tabla 1. e.e. = 46.89%



Pico	Tiempo (tr) [min]	Área [mAU*s]	Altura [mAU]	Anchura [min]	Área %
1	12.579	1721.46118	106.21320	0.2701	73.4455
2	14.198	622.40063	33.02842	0.3141	26.5545

6.7.4. Producto ciclado (22) mediante catálisis ácida de (19)

- Condiciones: Entrada 10 de la Tabla 1. e.e. = 65.81%



Pico	Tiempo (tr) [min]	Área [mAU*s]	Altura [mAU]	Anchura [min]	Área %
1	12.767	1820.42358	118.02955	0.2571	82.9059
2	14.346	375.34631	18.38812	0.3402	17.0941

7. CONCLUSIONES

Tras el estudio realizado en la memoria se han extraído las siguientes conclusiones:

- El acoplamiento de Suzuki-Miyaura ha resultado ser una metodología adecuada para la introducción de diversos grupos aromáticos en las posiciones 3 y 3' del (*S*)-BINOL, logrando la obtención de varios catalizadores quirales derivados del ácido fosfórico (**17**), (**18**) y (**19**) con buen rendimiento.
- La metodología empleada para efectuar la reacción de Suzuki-Miyaura ha permitido la obtención de mayores rendimientos mediante el empleo de (*S*)-BINOL en forma de éster pinacólico (**3**) que frente a su empleo en forma de haluro (**4**).
- Se ha comprobado la eficacia del empleo de ésteres pinacólicos (**3**), (**8**), (**9**) y (**10**) en la reacción de Suzuki-Miyaura respecto de ácidos borónicos (**2**), (**5**), (**6**) y (**7**).
- El empleo como ácido de Brønsted del derivado de ácido fosfórico de (*S*)-BINOL con grupo 2-naftilo (**19**) en la construcción de sistemas cíclicos de la reacción de Torgov ha resultado ser el más enantioselectivo de los catalizadores sintetizados.
- Se ha conseguido la puesta a punto de un método de separación por HPLC quiral de los enantiómeros formados en la ciclación de Torgov.
- Se ha logrado optimizar la síntesis de la dicetona (**21**).
- Es necesaria la búsqueda de una purificación óptima para la separación de los diastereoisómeros generados al emplear (*S*)-BINOL derivado de 1-naftilo (**18**) para conocer el efecto catalítico de cada configuración 3,3'-arilo.
- Es necesario continuar con la búsqueda de nuevos organocatalizadores derivados de (*S*)-BINOL como ácido fosfórico que generen un incremento en el rendimiento químico, así como de su valor de exceso enantiomérico en la reacción de Torgov con el objetivo de implementar procedimientos sintéticos escalables, mediante la probable introducción de diversos grupos funcionales en el esqueleto de (*S*)-BINOL o en los sustituyentes.

8. LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Las abreviaturas y acrónimos utilizados en esta memoria son los siguientes:

Ar	Grupo arilo/aromático
BINOL	1,1'-Bi(2-naftol)
CDCl₃	Cloroformo deuterado
COSY	Técnica de RMN (Correlation/Correlated Spectroscopy)
d	días
DMSO-d₆	Sulfóxido de dimetilo deuterado
e.e.	exceso enantiomérico
ESI-MS	Espectrometría de Masas con Ionización por Electrospray
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Eficacia
HSQC	Técnica de RMN (Heteronuclear Single Quantum Correlation)
HRMS	Espectrometría de Masas de Alta Resolución
rac	racémico
r.d.	Relación diastereoisomérica
r.e.	Relación enantiomérica
R_f	Factor de retención
Rdto	Rendimiento
t_r	Tiempo de retención
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en Capa Fina
TMEDA	Tetrametiletilenodiamina
TsOH	Ácido p-toluensulfónico
¹H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
¹³B-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Boro
¹³C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
³¹P-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Fósforo
UPLC-MS-TOF	Cromatografía Líquida de Ultra-Alta Resolución acoplada con Espectrómetro de Masas de Tiempo de Vuelo

9. LISTADO DE ESQUEMAS, FIGURAS Y TABLAS

9.1. Esquemas

Esquema 1: Metodología de síntesis de Torgov de éter metílico de estrona

Esquema 2: Síntesis de 13-etilesteroides derivados

Esquema 3: Condensación a través de formación de par iónico

Esquema 4: Resolución química empleando ácidos amino oxicarboxílicos quirales ^[24b]

Esquema 5: Metodología sintética de ciclación enantioselectiva ^[24c] mediante resolución vía oxidación-reducción

Esquema 6: Reducción microbiana asimétrica para obtención de derivados de 13-metilesteroides y 13-etilesteroides ^[25]

Esquema 7: Síntesis estereoselectiva mediante empleo de anillo D como precursor quiral en reacción de Torgov ^[26]

Esquema 8: Ciclación estereoselectiva mediante empleo de derivados de Ti

Esquema 9: Ciclación estereoselectiva mediante oxazaborolidina

Esquema 10: Ciclación enantioselectiva empleando ácido de Brønsted quiral

Esquema 11: Aplicabilidad de la síntesis de Torgov

Esquema 12: Obtención de desogestrel mediante metodología Torgov

Esquema 13: Reacción de Mannich organocatalizada ^[40]

Esquema 14: Reacción de cicloadición [3+2] organocatalizada ^[41]

Esquema 15: Reacción de alquilación Friedel-Crafts organocatalizada ^[42]

Esquema 16: Reacción de anelación de Robinson organocatalizada ^[43]

Esquema 17: Síntesis de derivados de (*S*)-BINOL como ácidos fosfóricos

Esquema 18: Comparación de metodologías reacción de Suzuki-Miyaura

Esquema 19: Síntesis de dicetona (**21**)

Esquema 20: Reacción enantioselectiva de ciclación obteniendo dienona tetracíclica

Esquema 21: Rutas sintéticas **A** y **B** seguidas

Esquema 22: Protección de (*S*)-BINOL

Esquema 23: Proceso de la reacción de protección de (*S*)-BINOL

Esquema 24: Preparación de éster borónico en forma de pinacol

Esquema 25: Proceso de síntesis del éster borónico

Esquema 26: Síntesis y mecanismo de la yodación de (*S*)-BINOL protegido

Esquema 27: Síntesis de ácidos borónicos aromáticos

Esquema 28: Síntesis de ésteres borónicos

Esquema 29: Reacción de Suzuki-Miyaura ruta sintética vía **A**

Esquema 30: Reacción de Suzuki-Miyaura ruta sintética vía **B**

Esquema 31: Reacción de desprotección de aril metil éteres

Esquema 32: Preparación de ácidos fosfóricos quirales

Esquema 33: Proceso de preparación de los ácidos fosfóricos quirales

Esquema 34: Ruta de síntesis de la dicetona (**21**)

Esquema 35: Mecanismo de la reacción principal (flecha roja) y reacción secundaria (reacción ácido-base, flecha azul) de 6-metoxi-1-tetralona con bromuro de vinil magnesio e hidrólisis del intermedio formado

Esquema 36: Formación del enolato de 2-etil-1,3-ciclopentanodiona

Esquema 37: Formación de la dicetona (**21**)

Esquema 38: Propuesta de mecanismo por el que transcurre la reacción de Torgov catalizada por ácidos de Brønsted quirales

Esquema 39: Formación (**22^{rac}**) como patrón de identificación

Esquema 40: Ensayo de optimización en la formación de (**22**) enantiopuro

Esquema 41: Síntesis estereoselectiva óptima alcanzada del precursor esteroideo de origen no natural

9.2. Figuras

Figura 1: Numeración de esteroides

Figura 2: Esteroides anticonceptivos orales sintéticos.

Figura 3: Esteroides anabolizantes sintéticos.

Figura 4: Esteroides no naturales 13-etilesteroides o 13-etilgonanos

Figura 5: Organocatalizadores covalentes (a la izquierda) y no covalentes (a la derecha)

Figura 6: Intermedio quiral respecto al sustrato protonado

Figura 7: Características de los ácidos fosfóricos quirales

Figura 8: Preparación del éster borónico derivado de pinacol

Figura 9: Comparación de los espectros de ¹H-RMN: Singletes debidos al grupo-OMe en (**11**), (**12**) y (**13**)

Figura 10: Formación de tres compuestos diastereoisómeros de (**12**)

Figura 11: Ciclo catalítico de reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura

Figura 12: Formación de tres compuestos diastereoisómeros de (**15**)

Figura 13: Compuesto (**1**)

Figura 14: Compuesto (3)

Figura 15: Compuesto (4)

Figura 16: Compuesto (5)

Figura 17: Compuesto (6)

Figura 18: Compuesto (7)

Figura 19: Compuesto (8)

Figura 20: Compuesto (9)

Figura 21: Compuesto (10)

Figura 22: Compuesto (11)

Figura 23: Compuesto (12)

Figura 24: Compuesto (13)

Figura 25: Compuesto (14)

Figura 26: Compuesto (15)

Figura 27: Compuesto (16)

Figura 28: Compuesto (17)

Figura 29: Compuesto (18)

Figura 30: Compuesto (19)

Figura 31: Compuesto (20)

Figura 32: Compuesto (21)

Figura 33: Compuesto (22)

9.3. Tablas

Tabla 1: Estudio de la reacción de ciclación enantioselectiva