



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

Adiciones tipo Michael en precursores de esteroides

Autor: Álvaro Garrido Jiménez

Tutor/es: Alfonso Pérez Encabo

Índice

Índice	1
1. Resumen	2
2. Abreviaturas	3
3. Introducción y antecedentes bibliográficos	4
4. Objetivos y plan de trabajo.....	10
4.1 Objetivos	10
4.2 Plan de trabajo	10
5. Resultados y discusión.....	11
5.1 Síntesis de la enona (1S,3aR,7aS)-7a-etil-1-(oxi-(terc-butildimetilsilil))-4-metilenoctahidro-5H-inden-5-ona.	11
5.2 Ensayos de adición 1,4 sobre la enona 10.....	18
6. Conclusiones.....	21
7. Materiales y métodos experimentales.....	22
8. Anexos	37
Espectros ^1H RMN, ^{13}C RMN, Masas e IR	37

1. Resumen

Este trabajo tiene como objetivo la síntesis de precursores de esteroides no naturales partiendo de moléculas sencillas, como la 2-etil-1,3-ciclopentanodiona. Se siguió una estrategia de seis etapas de síntesis hasta llegar a la enona, (1S,3aR,7aS)-7a-etil-1-(oxi-(terc-butildimetilsilil))-4-metilenoctahidro-5H-inden-5-ona con la estereoquímica deseada. Posteriormente, se llevó a cabo un estudio de su reactividad en reacciones de adición 1,4 o adición tipo Michael con varios reactivos organometalicos con el fin de llegar a intermedios importantes en la síntesis de esteroides no naturales.

This work is focused on the synthesis of non-natural steroid precursors starting from simple molecules, such as 2-ethyl-1,3-cyclopentanedione. A strategy six synthetic steps was followed to reach the enone, (1S,3aR,7aS)-7a-ethyl-1-(oxy-(tert-butyldimethylsilyl))-4-5H-inden-metilenoctahidro-5-one with desired stereochemistry. Subsequently, it conducted a study of their reactivity in 1,4 addition reactions or Michael type addition with various organometallic reagents in order to reach important intermediates from the standpoint of the synthesis of non-natural steroids.

2. Abreviaturas

DMF → Dimetilformamida

p-TsOH → Ácido *p*-toluensulfónico

Me → Metilo

T.a. → Temperatura ambiente

THF → Tetrahidrofurano

AcOH → Ácido acético

HPLC → Cromatografía líquida de alta resolución

IR → Infrarrojo

HRMS → Espectrometría de masas de alta resolución

¹H-RMN → Resonancia magnética nuclear de protón

¹³C-RMN → Resonancia magnética nuclear de carbono

TBS → Dimetil-*tert*-butilsilano

TBSCl → Cloruro de dimetil-*tert*-butilsilano

3. Introducción y antecedentes bibliográficos

La síntesis de esteroides permanece hoy en día como un área de gran interés en la investigación. Después del descubrimiento en 1949 de la importancia terapéutica de los corticosteroides, varios métodos sintéticos han sido desarrollados con el objetivo de poner a punto nuevas rutas para la obtención de numerosos tipos diferentes de esteroides. Ejemplos de estas rutas son la síntesis de Woodward¹, la de Scasett² y la síntesis de Torgov³.

De especial interés son aquellos esteroides denominados “no naturales”, entre los que destacan un grupo que se caracteriza por poseer un sustituyente diferente de metilo en la posición 13 del esteroide. El sustituyente más habitual es un grupo etilo y de este grupo de esteroides tienen especial interés el gestodeno, levonorgestrel y desogestrel, ya que forman parte de los anticonceptivos de última generación (Figura 1).

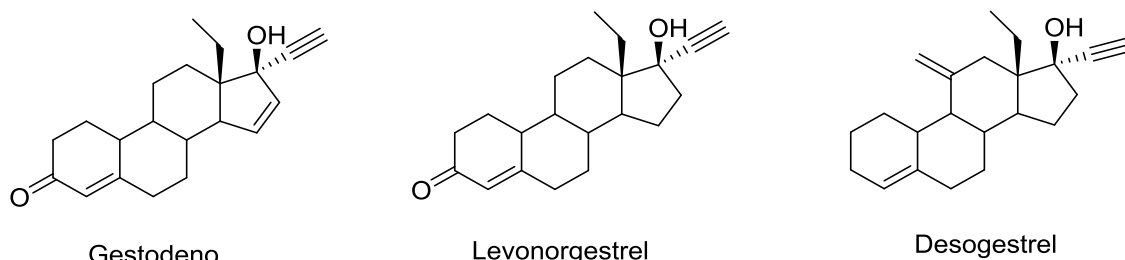


Figura 1

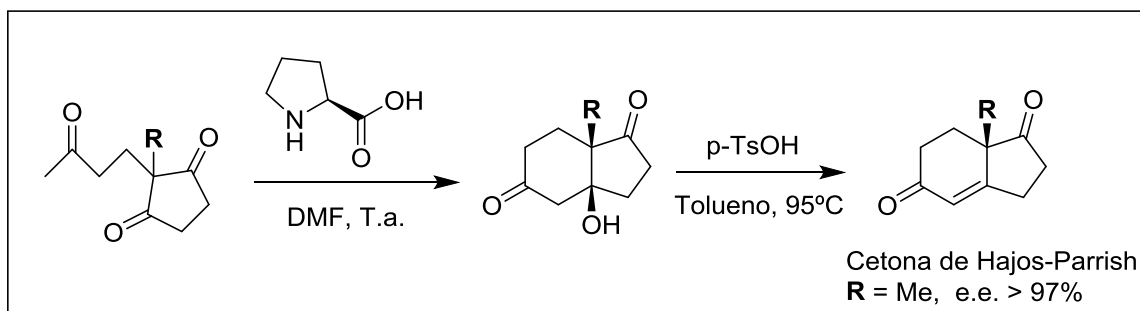
Una posibilidad en la síntesis total de este tipo de esteroides es comenzar con la preparación de los anillos C y D, y una vez obtenidos estos, completar el esqueleto hidrocarbonado del esteroide.

¹ R. B. Woodward; F. Soudheimer; D. Taub; K. Hensler; W. M. MacLamore *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2403.

² Groen, M.B.; Zeelen, F.I. *Red. Trav. Chim. Prays-Bass*, **1986**, 105-465-487.

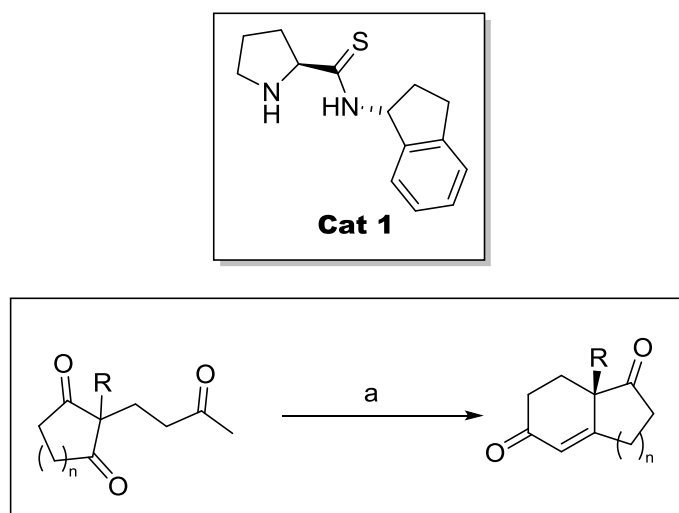
³ (a) Torgov, J.V.; Dokl. Akad. Nauk SSSR. **1959**, 127, 553. (b) Kuo, C.H.; Taub, D.; Wendler, N.L., *J. Org. Chem.* **1963**, 33, 3126.

En esta línea de trabajo, y desde que Hajos y Parrish⁴ publicaron por primera vez la síntesis de este tipo de sistemas bicíclicos (esquema 1), se han preparado numerosos catalizadores, que han permitido mejorar el rendimiento y la relación de enantiómeros con que se obtienen estos productos.



Esquema 1

Así por ejemplo, el grupo de la profesora Carmen Nájera⁵ han desarrollado varias L-prolinamidas capaces de catalizar la reacción de ciclación enantioselectiva con excesos enantioméricos del 84% y conversiones cuantitativas (esquema 2).



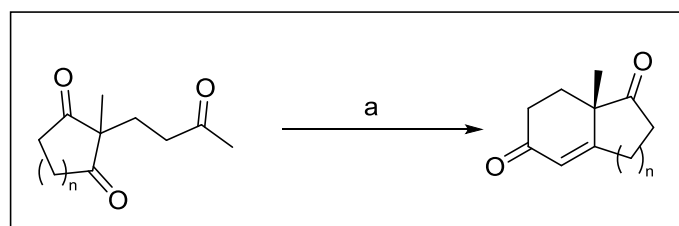
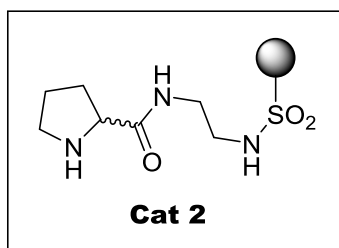
Esquema 2

Reactivos y condiciones: (a) **cat 1** (5% mol), 4-NO₂C₆H₄CO₂H (5% mol), H₂O

⁴ Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.*, **1974**; 39(12); 1615-1621

⁵ (a) A. Diana, A. A. Diego, N. Carmen, *Adv. Synth. Catal*, **2008**, 350, 2467-2472 (b) A. Diana, A. A. Diego, B. Andrea-Nekane, N. Carmen, *Adv. Synth. Catal*, **2009**, 351, 1123-1131

En esta misma línea el grupo del profesor R. Pedrosa⁶ consiguen la ciclación enantioselectiva de tricetonas proquirales con L-Prolinamidas soportadas sobre derivados de poliestireno (esquema 3) con buena relación de enantiómeros y aceptables rendimientos químicos.



Esquema 3

Reactivos y condiciones: (a) **cat 2**, H₂O

La aplicación de esta metodología a la obtención de análogos de la cetona de Hajos-Parrish-Eder-Sauer HPES (Figura 2) ha sido menos estudiada debido a que el empleo de L-prolina y sus derivados proporcionan pobres resultados.

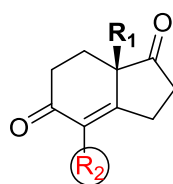
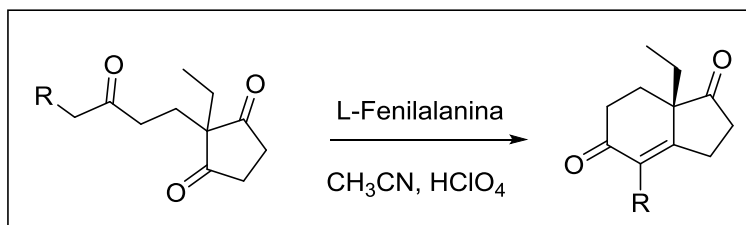


Figura 2: Cetona análoga de HPES

⁶ R. Pedrosa et al, *Tetrahedron Letters*, **2013**, 54, 3101-3104

La obtención de este tipo de sistemas bicíclicos se ha abordado hasta el momento mediante diversas estrategias como son:

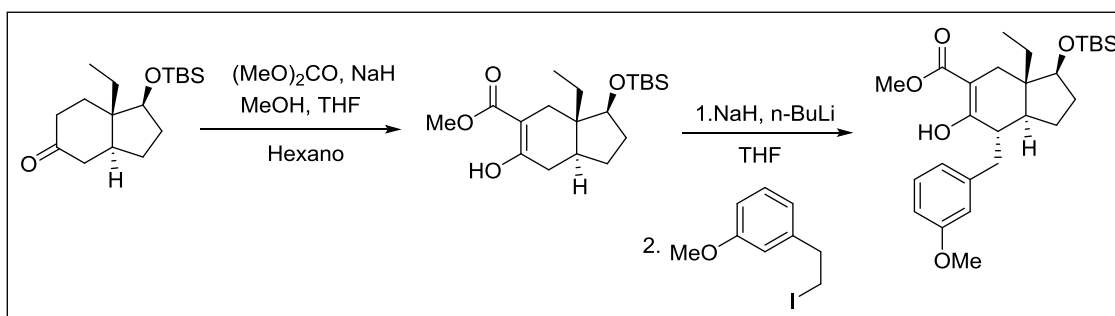
- a) Empleo de α -aminoácidos primarios^{7,8}: la L-fenilalanina y L-alanina son los α -aminoácidos empleados en casi todos los ejemplos encontrados (esquema 4).



Esquema 4

Aunque en los ejemplos descritos los autores aportan los valores de rotación específica de cada uno de los compuestos preparados no aportan un análisis concluyente de la relación de enantiómeros con que se obtienen estos sistemas bicíclicos.

- b) Procesos de alquilación en el carbono 4 del sistema de indenona: Corey⁹ y colaboradores han desarrollado un procedimiento sintético para la obtención de desogestrel donde uno de los pasos implica la alquilación en la posición 4 de la indenona y que permite incorporar el resto hidrocarbonado necesario para completar el sistema de esteroide (esquema 5).



Esquema 5

⁷ E. Ulrich; S. Gerhard; R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1971**, 10, 496-497

⁸ Rajagopal, D.; Narayanan, R.; Swaminathan, S., *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **2001**, 11B, 197-213

⁹ E. J. Corey, A. X. Huang; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 710-714

Una metodología alternativa para la construcción del esqueleto hidrocarbonado consiste en la adición tipo Michael sobre 7a-etil-4-metilenoctahidro-5H-inden-5-ona (figura 2).

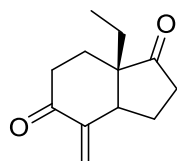
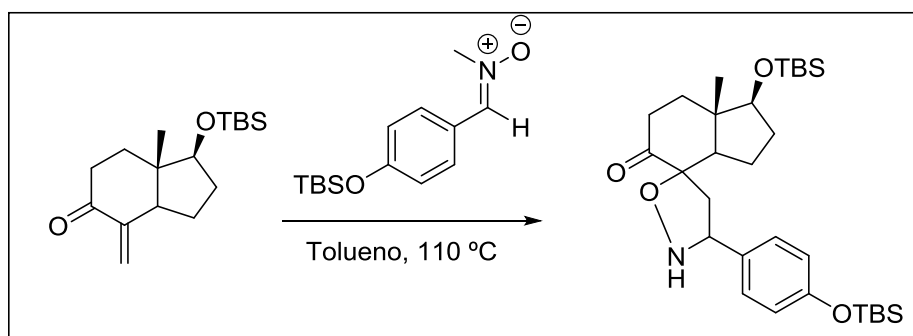


Figura 2

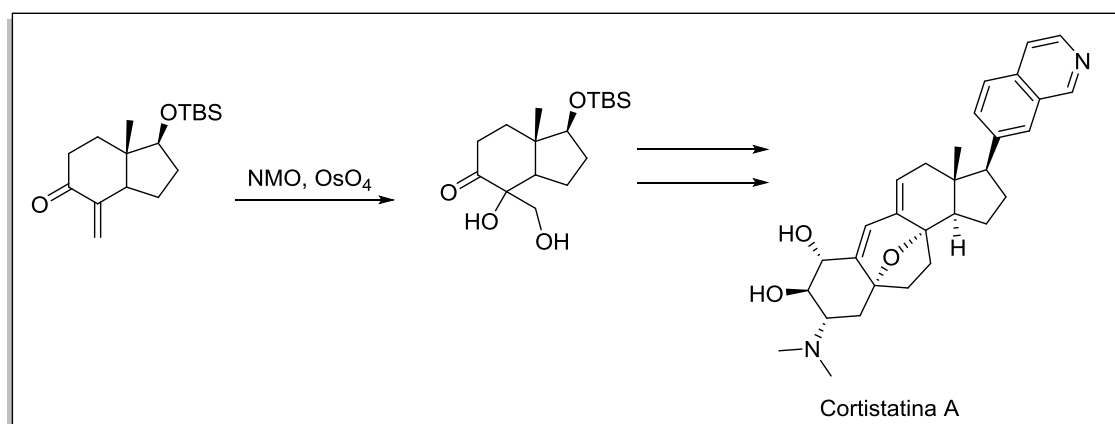
Este tipo de enonas solo han sido empleadas hasta el momento en la preparación de cortistatinas, productos antitumorales de gran interés. De esta forma la cicloadición dipolar [3+2] con una nitrona¹⁰ permite la incorporación de un resto hidrocarbonado (esquema 6).



Esquema 6

¹⁰ L. F. Jessica, C. S. Jeffrey, E. J. Sorensen, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 5394–5397

En esta misma línea de trabajo^{11,12}, la dihidroxilación del doble enlace carbono-carbono ha permitido la síntesis de la cortistatina A y de la subestructura del Taxol (esquema 7).



Esquema 7

Los procesos de adición 1,4 sobre la 7a-etil-4-metilenoctahidro-5H-5-inden-5-ona no han sido estudiados hasta el momento, si bien si está descrita la preparación de la cetoenona¹³ (S)-7a-etil-2,3,7,7a-tetrahidro-(6H)-indeno-1,5-diona (figura 3).

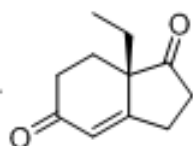


Figura 3

¹¹ K. C. Nicolau, Y; X.-S. Peng; Y.-P. Sun; D. Polet; D. Y.-K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10587-10597

¹² R. C. A. Isaacs, M. J. D. Grandi, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3938–3941

¹³ S. G. Davies, A. J. Russell, R. L. Sheppard, A. D. Smith, J. E. Thomson, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 3190-3200

4. Objetivos y plan de trabajo

4.1 Objetivos

- Sintetizar la enona exocíclica **10** (1*S*,3*aR*,7*aS*)-7*a*-etil-1-(oxi-(terc-butildimetilsilil))-4-metilenooctahidro-5*H*-inden-5-ona a través de una nueva ruta sintética optimizada.
- Estudiar la reactividad de la enona con diferentes reactivos organometalicos.

4.2 Plan de trabajo

De acuerdo con los objetivos planteados el trabajo se divide en dos partes diferenciadas:

1. La síntesis de la enona **10** (1*S*,3*aR*,7*aS*)-7*a*-etil-1-(oxi-(terc-butildimetilsilil))-4-metilenooctahidro-5*H*-inden-5-ona (figura 4).

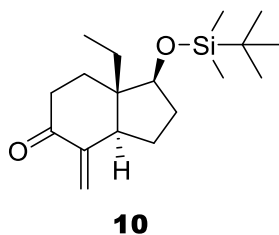
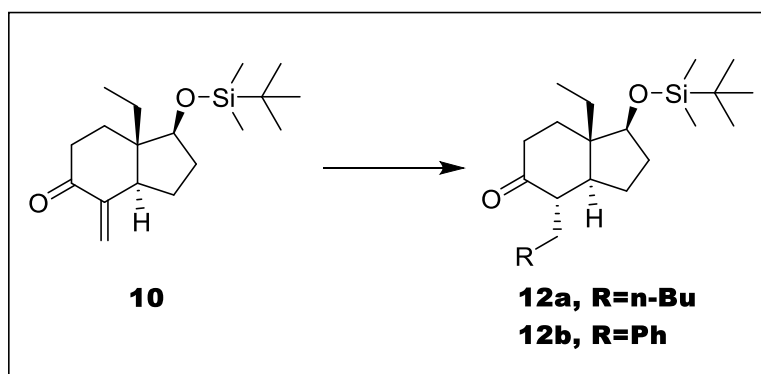


Figura 4

2. Estudio de las reacciones de adición 1,4 o adiciones tipo Michael sobre la enona **10** con diferentes reactivos organometalicos (esquema 8).



Esquema 8

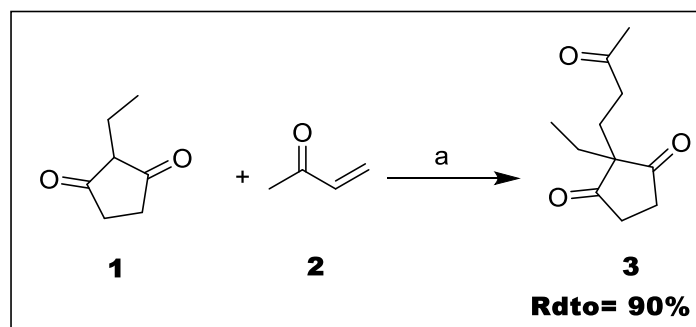
5. Resultados y discusión

5.1 Síntesis de la enona (1*S*,3*a*R,7*a*S)-7*a*-etil-1-(oxi-(terc-butildimetilsilil))-4-metilenooctahidro-5*H*-inden-5-ona.

La síntesis de la enona **10** se lleva a cabo en seis etapas, las cuales se desarrollan a continuación.

1) Síntesis de 2-etil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentanodiona

La preparación de tricetonas proquirales como **3** se ha abordado tanto por catálisis ácida como básica. En nuestro caso, la reacción de 2-etil-1,3-ciclopentadiona **1** con metilvinilcetona **2** en H₂O, catalizada por ácido acético permite preparar la tricetona proquiral **3**, con rendimientos superiores al 90% (esquema 9).



Reactivos y condiciones: (a) AcOH, H₂O, 4 horas, 95 °C

Esquema 9

2) Síntesis de (S)-7a-etil-2,3,7,7a-tetrahidro-6H-indeno-1,5-diona. Ciclación enantioselectiva

La reacción de ciclación estereoselectiva de 2-metil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentanodiona ha sido ampliamente estudiada desde que se publica en 1974 el primer trabajo de Hajos y Parrish⁴.

Desde entonces se han descrito numerosos catalizadores, gran parte de los cuales son derivados de L-Prolina, para los que el proceso de ciclación transcurre de forma estereoselectiva y con rendimientos químicos excelentes.

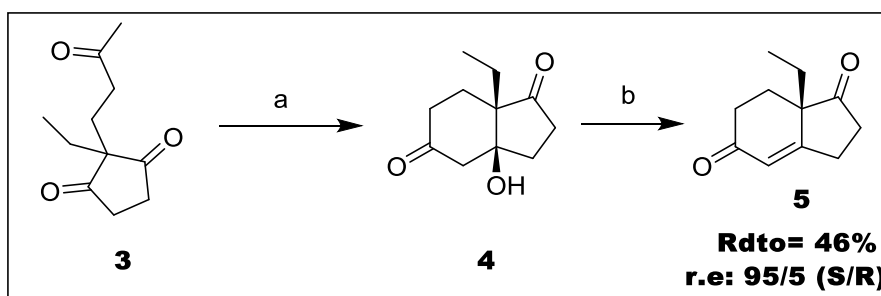
En nuestro grupo de investigación¹⁴ se ha estudiado la reacción de ciclación enantioselectiva de 2-etil-2-(3-oxoalquil)-1,3-ciclopentanodiona catalizada por diferentes derivados de L-Prolina. Aunque hemos obtenido resultados del mismo orden que con L-Prolina, el hecho de que ésta sea un compuesto comercial hace que sea el catalizador escogido para preparar el sistema bicíclico.

La ciclación de 2-etil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentanodiona catalizada por L-Prolina en DMF como disolvente y a temperatura ambiente, proporcionó después de 4 días, una mezcla de la hidroxiketona **4** y de la cetoenona **5**, por lo que se procedió, sin separación previa de ambos productos, a la transformación completa de **4** en **5**.

En la bibliografía¹⁵ se encuentra descrita la transformación de la hidroxiketona **4** en la cetoenona **5** por tratamiento en el mismo medio de reacción con H₂SO₄, pero en nuestro caso la aplicación de estas condiciones de reacción nos proporcionó bajos rendimientos. Por este motivo, se modificó ligeramente el procedimiento experimental, de tal forma que una vez completado el proceso de ciclación estereoselectiva se procede a eliminar a presión reducida el disolvente y a aislar la mezcla de productos **4** y **5**. La calefacción de ambos productos en tolueno y ácido *p*-toluensulfónico conduce a **5**, que tras su purificación mediante una destilación a vacío obtenemos un rendimiento del 46% (esquema 10).

¹⁴ Resultados sin publicar.

¹⁵ T. H. Daniel, M. E. H. Florian, J-O. Gonzalo, M. Peter, N. H. Kendall, T. Dirk. *Chem. Eur. J.*, **2015**, 13646-13665



Reactivos y condiciones: (a) L-Prolina, DMF, 4 días, T.a. (b) *p*-TsOH, Tolueno, 3 horas, Δ

Esquema 10

La estereoquímica del grupo hidroxilo en el compuesto **4** fue asignada teniendo en cuenta los antecedentes bibliográficos para la misma reacción. Con el objetivo de cuantificar, mediante HPLC con columna quiral, la relación de enantiómeros con la que transcurre la reacción de ciclación se procedió a la preparación de una mezcla racémica de **5**. Para ello se siguió el mismo procedimiento experimental descrito anteriormente, pero empleando como catalizador una mezcla racémica de prolina.

Con la mezcla racémica de la cetoenona **5**, se optimizó el análisis mediante cromatografía de líquidos con una columna quiral, Chiralpak IA, empleando como eluyente metanol (100%) y un flujo de 0,3 mL/min. En la figura 4 se puede observar un ejemplo de la separación de ambos enantiómeros aplicando las condiciones encontradas.

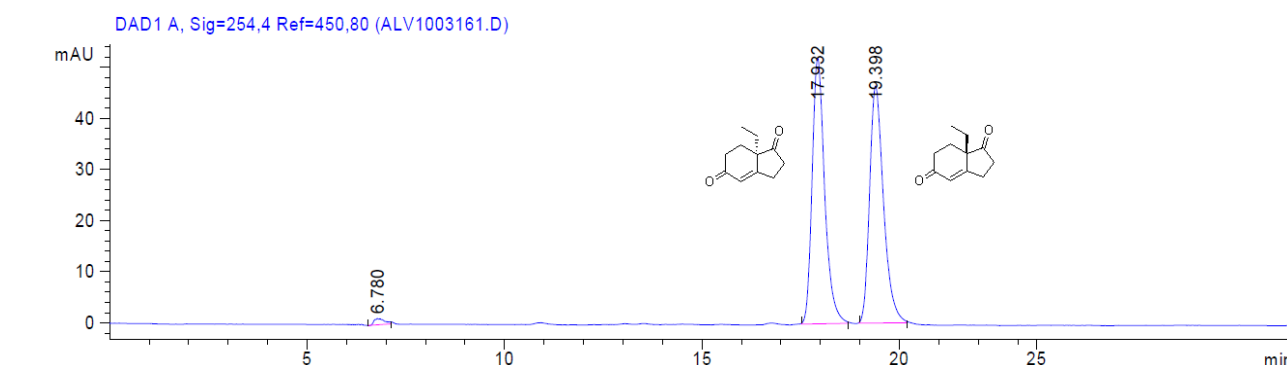


Figura 4. Cromatograma de HPLC empleando como catalizador el racemato de prolina.

La estereoquímica del nuevo estereocentro creado en el producto mayoritario se asignó por comparación con el valor de la rotación específica obtenido de la bibliografía¹⁶.

¹⁶ Zoltan G. Hajos, David R. Parrish, *J. Org. Chem.*, **1974**, Vol. 39, No. 12, 1615

De esta forma, se comprobó que la estereoquímica del producto mayoritario es S cuando se emplea L-Prolina. El análisis por HPLC de la cetoenona **5** proporcionó una relación de enantiómeros (95/5, S/R), es decir, un exceso enantiomérico del 90%, ligeramente mayor que el encontrado en trabajos previos^{5a,b} (Figuras 5 y 6).

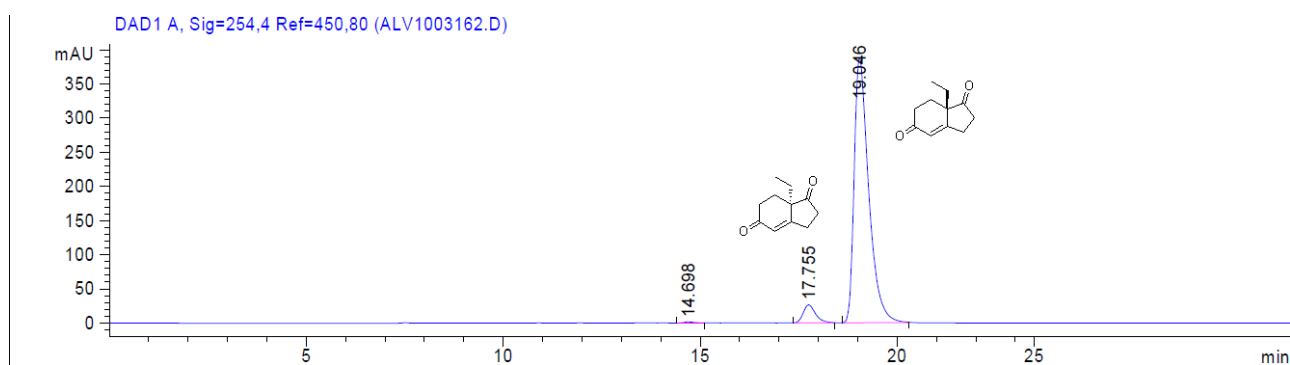


Figura 5. Cromatograma de HPLC empleando como catalizador L-Prolina.

Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=450,80

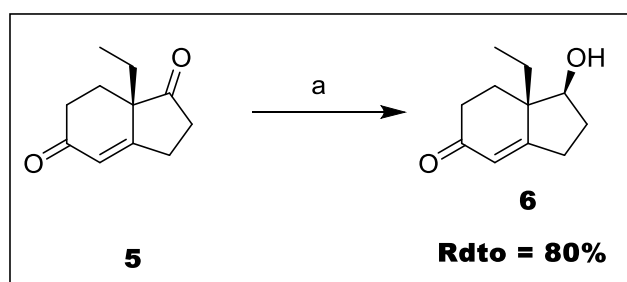
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	14.698	BB	0.2431	28.57594	1.53297	0.2711
2	17.755	BB	0.3253	576.92047	26.40857	5.4724
3	19.046	BB	0.3820	9936.85449	388.01364	94.2565
Totals :				1.05424e4	415.95519	

Figura 6. Relación de enantiómeros obtenida

3) Síntesis de (1S,3aR,7aS)-7a-etil-1-(oxi-(terc-butildimetilsilil))-4-metilenooctahidro-5H-inden-5-ona.

Dado que la presencia del grupo carbonilo en la posición 1 del sistema de indenona puede dar reacciones competitivas en la síntesis de la enona, se transformó en un grupo hidroxilo para su posterior protección como sililderivado.

La reducción quimioselectiva de la cetoenona **5** en presencia de hidruro de tri(terc-butoxi) aluminio y litio en THF a 0 °C proporcionó el alcohol **6** con rendimientos superiores al 80% (esquema 11).



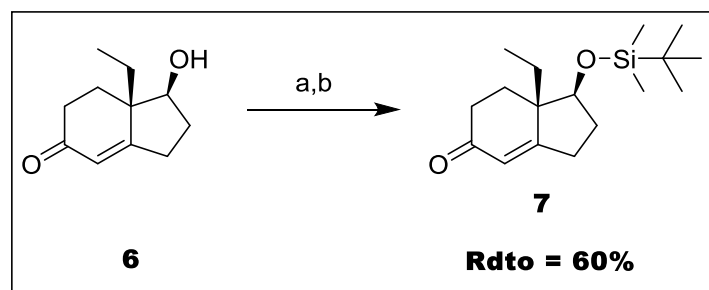
Reactivos y condiciones: (a) $\text{LiAl}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{H}$, THF, 0 °C, acetona

Esquema 11

La estereoquímica del nuevo estereocentro se asignó de acuerdo con los trabajos previos¹⁵ descritos en la bibliografía. En el espectro de ^1H -RMN de la masa de reacción sólo se observa un isómero.

Aunque esta misma reacción de reducción también se encuentra descrita en la bibliografía¹⁵ con NaBH_4 , en nuestro estudio se ha obtenido mayor rendimiento con el hidruro de tri(terc-butoxi) aluminio y litio.

La hidroxiketona **6** se transformó en **7** por reacción con cloruro de dimetilttercbutilsilano en presencia de imidazol y DMF como disolvente¹⁷. Tras la purificación de **7** mediante cromatografía en columna con silica gel, se obtuvo un rendimiento del 60% (esquema 12).

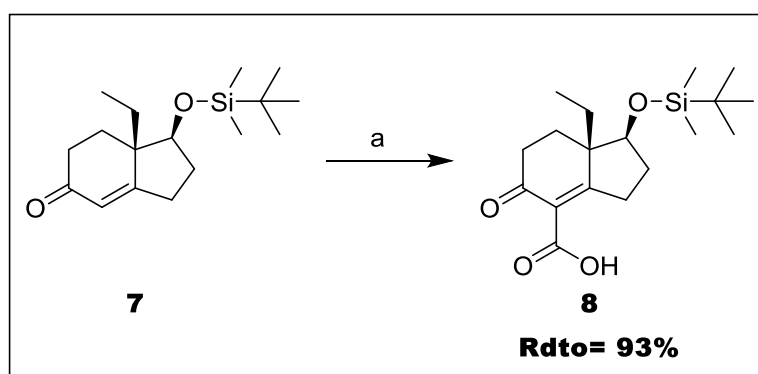


Reactivos y condiciones: (a) Imidazol (b) TBSCl, DMF, 18 horas, T.a.

Esquema 12

El tratamiento de **7** con carbonato de metilmagnesio en DMF proporciona el producto de carboxilación **8** con rendimientos superiores al 90% (esquema 13). La hidrogenación del mismo en presencia de Pd/C al 5% conduce al cetoácido **9** (esquema 14a), donde el hidrogeno del carbono angular (C_{3a}) posee estereoquímica R.

Es interesante destacar que cuando la enona **7** se somete a hidrogenación catalítica¹⁸ en las mismas condiciones se obtiene el compuesto epímero a **9**, con estereoquímica S en el carbono 3a.



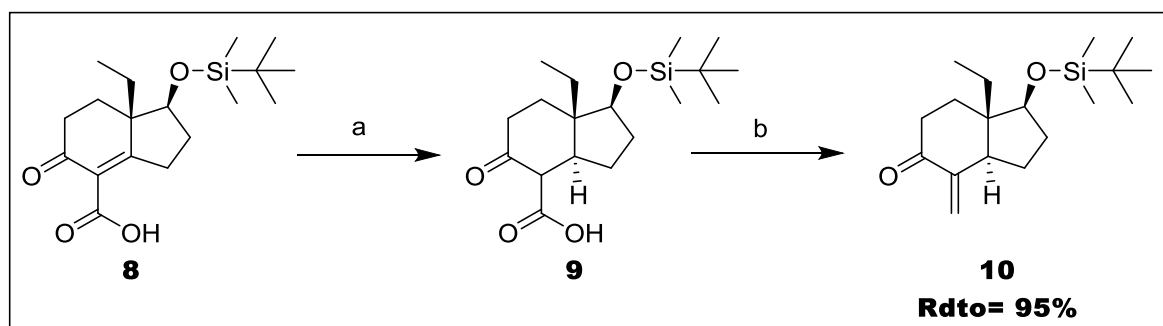
Reactivos y condiciones: Carbonato de metilmagnesio, DMF, 130 °C, 3 horas

Esquema 13

¹⁷ H. K. Woo, R. A. Angie, H. L. Jun, J. D. Samuel, *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 6440-6441

¹⁸ J. Schreiber; H. Maag; N. Hashimoto; A. Eschenmoser, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 330-331

La reacción del cetoácido **9** con la sal de Eschenmoser proporciona la enona exocíclica **10** mediante una reacción de tipo Mannich con rendimientos superiores al 95% (esquema 14b).



Reactivos y condiciones: (a) H₂, Pd/C (5%), Metanol, T.a. (b) Sal de Eschenmoser, CH₃CN, 95 °C, 1 hora

Esquema 14

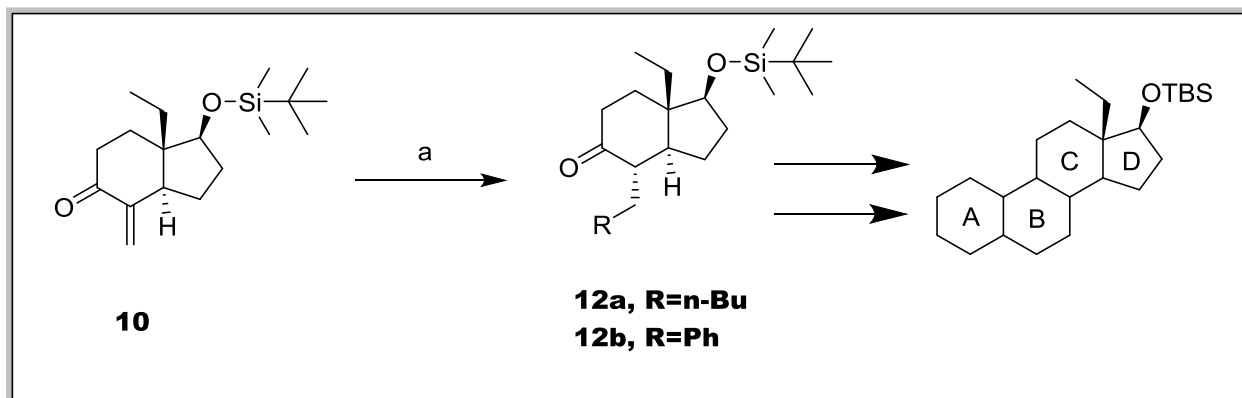
El cetoácido **9** se mostró inestable si se almacena incluso a bajas temperaturas, de tal forma que se debe usar después de su preparación porque se produce su descarboxilación.

La sal de Eschenmoser¹⁹ aunque es un producto comercial, se puede preparar fácilmente a partir de N, N, N', N'-tetrametilendiamina. Una alternativa al uso de la sal de Eschenmoser es el empleo de formaldehído y piperidina en metanol, pero, aunque se obtiene la enona exocíclica **10**, el rendimiento es algo menor.

¹⁹ R. C. George, L. S. Graeme, W. J. S. Peter, J. T. Michael, *J. Chem. Soc. Faraday Trans*, **1994**, 90(20), 3139-3144

5.2 Ensayos de adición 1,4²⁰ sobre la enona 10

Los procesos de adición 1,4²⁰ son una vía para la formación de enlaces carbono-carbono. Este trabajo es una primera aproximación para encontrar las condiciones óptimas con las que incorporar esa parte del esqueleto hidrocarbonado mediante procesos de este tipo y que permita la construcción de diferentes tipos de esteroides (esquema 15).



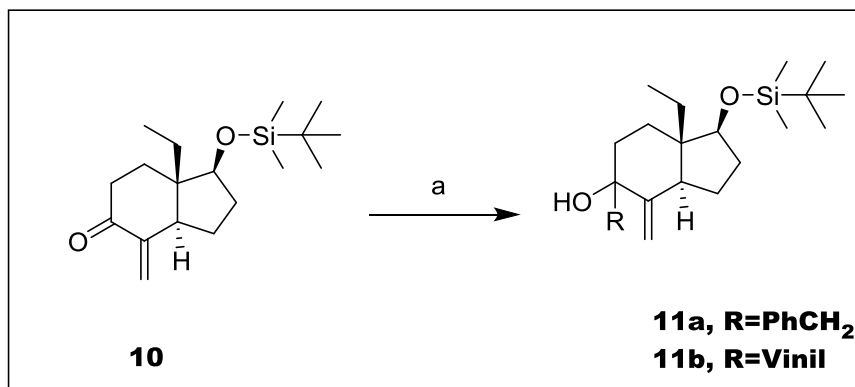
Esquema 15

Reactivos y condiciones: (a) RM, -78 °C

De las múltiples condiciones experimentales y tipos de organometálicos empleados en las reacciones de tipo Michael, en este trabajo hemos empleado reactivos de Grignard en presencia de sales de cobre I, dialquilocupratos y diarilcupratos de litio.

²⁰ (a) Córdova Armando: Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions, 3, pp 145-164 (b) J. K. T. Richard, L. M. Harwood, C. J. Moody: Organocopper Reagents

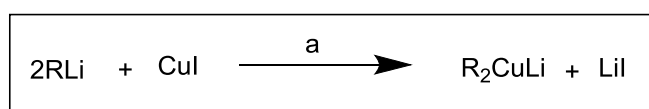
El empleo de reactivos de Grignard con sales de cobre (I) no proporciona los productos de adición 1,4 (esquema 16); aunque se han empleado varias sales de cobre y diferentes temperaturas en ningún caso se ha aislado el producto de adición conjugada.



Esquema 16

Reactivos y condiciones: (a) RMgBr, CuBr, THF, -40 °C

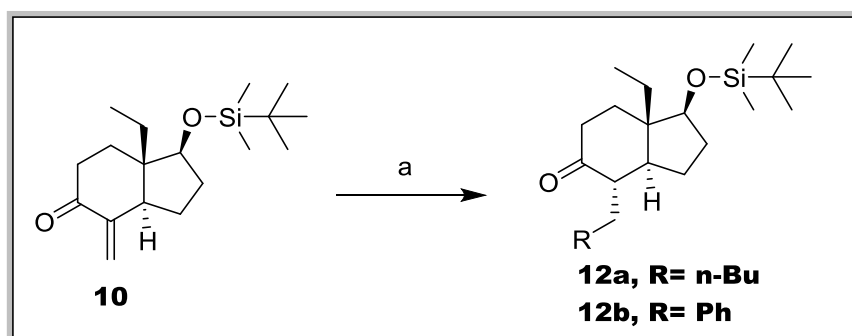
Por el contrario, el empleo de reactivos de Gilman¹⁵ proporciona excelentes resultados. La preparación de los dialquil y diaril cupratos de litio se llevó a cabo por reacción del correspondiente organolitio y yoduro cuproso (esquema 17).



Esquema 17

Reactivos y condiciones: (a) THF, 0 °C

Una vez obtenido el reactivo de Gilman, la adición de la enona **10** a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ proporciona el producto de adición conjugada con excelentes rendimientos (esquema 18).



Esquema 18

Reactivos y condiciones: R_2CuLi , THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$

Como cupratos se emplearon dibutilcuprato de litio y difenilcuprato de litio, en ambos casos se obtiene un solo diastereoisomero con buenos rendimientos (tabla 1).

R_2CuLi	Temperatura	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento*
Bu_2CuLi	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	3	93
Ph_2CuLi	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	3	81

Tabla 1.

*Rendimiento calculado después de purificación mediante cromatografía en columna.

Aunque en ambos casos se observa la formación de un solo producto, la estereoquímica indicada es sólo una propuesta, de acuerdo con procesos descritos en la bibliografía, pero que no está comprobado en este trabajo, por lo que la confirmación de dicha estereoquímica se deberá abordar en posteriores estudios.

6. Conclusiones

- Se llevó a cabo la síntesis de la enona **10** con la estereoquímica deseada por una ruta sintética de seis etapas que proporcionó buenos rendimientos.
- Del mismo modo, en los ensayos de adición sobre dicha enona se logró la obtención de un solo estereoisomero, por determinar en estudios posteriores, con buenos rendimientos en productos de adición 1,4 empleando cupratos de litio, mientras que con reactivos de Grignard se obtuvieron los productos de adición 1,2.
- El estudio de la reactividad de sistemas como la enona con diferentes organometalicos es interesante desde el punto de vista de la síntesis de esteroides no naturales.

7. Materiales y métodos experimentales

El producto de partida, 2-etil-1,3-ciclopentanodiona, así como los reactivos empleados a lo largo de toda la síntesis se compraron a Sigma-Aldrich con una pureza mayor al 99%.

Los disolventes anhidros que fueron utilizados se secaron mediante el uso de tamices moleculares introduciéndolos en el disolvente y generando una atmosfera inerte en el mismo con N₂.

Los análisis TLC se llevaron a cabo en placas de sílica gel Merck (L (5 cm) x W (20 cm)) con indicador fluorescente 254 nm utilizando como eluyentes varias mezclas, AcOEt/Heptano.

Los análisis por HPLC se llevaron a cabo empleando una columna quiral Chiralpak IA (Tamaño del poro: 5 µm, dimensiones: 4.6 mm x 250 mm) y como eluyente metanol (100%) con un flujo de 0,3 mL/min.

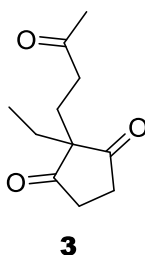
Los espectros de RMN se adquirieron en un instrumento RMN de Agilent Technologies con consola de tres canales Agilent 500 MHz DD2 y sonda fría (¹H, 400,123 MHz; ¹³C, 100.611 MHz). Además, se utilizó un RMN 400 de Agilent Technologies con consola MR 400 de Agilent y sonda One NMR (¹H, 400,123 MHz; ¹³C, 100.611 MHz). Los desplazamientos químicos se expresan como partes por millón utilizando tetrametilsilano como estándar interno. También se obtuvieron espectros bidimensionales, COSY y HSQC, referidos al acoplamiento que existe entre los átomos de hidrogeno y al existente entre átomos de carbono y los átomos de hidrógeno, respectivamente. Obtenidos en el Laboratorio de Técnicas Instrumentales de Valladolid.

Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron en el Espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (MS-TOF) Bruker Maxis Impact. Posibilidad de acoplamiento con cromatógrafo de líquidos WatersAcquity (UPLC-MS-TOF) y cromatógrafo de gases Bruker 450-GC (GC-MS-TOF). Sonda de introducción directa. Fuentes de ionización: electrospray (ESI). Obtenidos en el Laboratorio de Técnicas Instrumentales de Valladolid.

Los Espectros de IR se han registrado en un aparato Bruker FT-IR System.

A continuación, se describen los métodos experimentales empleados en la síntesis de cada compuesto.

Síntesis de 2-etil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentanodiona



A una suspensión de 2-etil-1,3-ciclopentanodiona (86.75 g, 0.69 mol) en H₂O (175 mL), se añade metilvinilcetona (95.00 mL, 1.17 mol) seguido de ácido acético (2.20 mL, 0.04 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 75°C durante 4 horas. Una vez finalizada la reacción, se enfría hasta temperatura ambiente y se extrae con CH₂Cl₂ (1 x 400 mL, 2 x 200 mL). La fase acuosa se re extrae con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). Las fases orgánicas se juntan y se lavan con una disolución saturada de NaCl (1 x 300 mL, 2 x 200 mL) y se secan sobre MgSO₄ anhidro. Se filtra y se elimina el disolvente a vacío obteniendo un aceite incoloro (133.75 g, 99.11%).

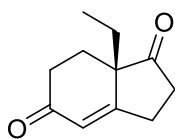
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 2.80-2.56 (4H, m, C(4)H₂, C(5)H₂), 2.35 (2H, t, J=7.5 Hz, C(2')H₂), 2.02 (3H, s, C(4')H₃), 1.81 (2H, t, J=7.5 Hz, C(1')H₂), 1.58 (2H, q, J=7.5 Hz, CH₂CH₃), 0.72 (3H, t, J=7.5 Hz, CH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 216.08 (C(1)O, C(3)O), 207.79 (C(3')O), 59.67 (C(2)), 37.54 (C(2')H₂), 35.57 (C(4)H₂, C(5)H₂), 28.88 (C(4')H₃), 28.03 (CH₂CH₃), 26.41 (C(1')H₂), 8.73 (CH₂CH₃).

HRMS m/z calculado para C₁₁H₁₆NaO₃ ([M+Na]⁺): 219.0992, encontrado 219.0994.

IR, ν (cm⁻¹): 2970 (C-H), 1758 (C=O), 1711 (C=O)

Síntesis de (S)-7a-etil-2,3,7,7a-tetrahidro-6H-indeno-1,5-diona

**5**

En un matraz de topacio se prepara una suspensión de L-Prolina (0.88 g, 7,65 mmol) en DMF anhidra (187,50 mL). Se desgasifica con Ar y se deja agitando durante una hora a temperatura ambiente. A dicha suspensión se añade una disolución de la tricetona (50.00 g, 0.255 mol) en DMF anhidra (62.50 mL) y la mezcla de reacción se deja agitando durante cuatro días a temperatura ambiente.

Una vez finalizada la reacción se procede a la deshidratación del alcohol formado tras la ciclación. Para ello, se elimina la mayor cantidad de disolvente al rotavapor y el residuo se re disuelve en tolueno (200 mL). A continuación, se añade a la disolución ácido para-toluensulfónico (1.33 g, [cat]) y se calienta la mezcla de reacción a 95 °C durante tres horas.

Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente y se procede a su tratamiento y extracción. Se neutraliza con NaHCO₃ hasta que el pH es próximo a 7. Se extrae la fase orgánica y se lava con una disolución saturada de NaCl. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El sólido marrón se purifica por destilación en horno de bolas (280°C, 0.1 mbar) obteniendo un sólido amarillo pálido (21.20 g, 46.65% tras las dos etapas).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 5.95 (1H, s, C(4)H), 3.00-2.90 (1H, m, C(3)H_AH_B), 2.81-2.73 (1H, m, C(3)H_AH_B), 2.73-2.63 (1H, m, C(2)H_AH_B), 2.48-2.34 (3H, m, C(6)H₂, C(2)H_AH_B), 2.24 (1H, ddd, J= 13.9 Hz, 5.2 Hz, 2.3 Hz, C(7)H_AH_B), 1.77-1.67 (3H, m, CH₂CH₃, C(7)H_AH_B), 0.95 (3H, t, J= 7.5 Hz, CH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 215.73 (C(5)O), 198.03 (C(1)O), 170.05 (C(3a)), 124.11 (C(4)H), 52.55 (C(7a)), 35.80 (C(2)H₂), 32.62 (C(6)H₂), 27.06 (C(3)H₂), 26.90 (CH₂CH₃), 25.80 (C(7)H₂), 8.89 (CH₂CH₃).

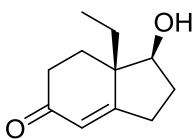
HRMS m/z calculado para C₁₁H₁₄NaO₂ ([M+Na]⁺): 201.0886, encontrado 201.0885.

IR, ν (cm^{-1}): 2981 (C-H), 1732 (C=O), 1650 (C=C)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +229.29° (c = 0.99, cloroformo), +203.94° (c = 1.07, benceno).

m.p =50-51°C

Síntesis de (1S,7aS)-7a-etil-1-hidroxi-1,2,3,6,7,7a-hexahidro-5H-inden-ona

**6**

A una disolución a 0°C de la dicetona (20.00 g, 0.11 mol) en THF anhidro (208 mL) se le añade, gota a gota a lo largo de 30 minutos, una suspensión de $\text{LiAl}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{H}$ (71.20 g, 0.28 mol) en THF anhidro (280 mL) purgando el sistema previamente con Ar.

Una vez finalizada la adición, se deja reposar durante 10 minutos y después se añade lentamente acetona a 0°C (70 mL) para hidrolizar la reacción. Se deja agitando la mezcla una hora más. Pasado ese tiempo se acidifica la mezcla de reacción con H_2SO_4 al 10% hasta que el pH es próximo a 5, observándose la precipitación de $\text{Al}(\text{OH})_3$. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se diluye con una disolución saturada de NaCl (200 mL), extrayendo el producto con éter etílico (2 x 300 mL) y acetato de etilo (2 x 300 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan sobre MgSO_4 anhidro. Se filtra y se elimina el disolvente a vacío. Por último, se purifica el alcohol mediante una cromatografía en columna (silica gel, AcOEt/Heptano (1:2)) obteniendo un líquido amarillo pálido (16.63 g, 82.22%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 5.80 (1H, s, C(4)H), 3.83 (1H, dd, $J = 10.2$ Hz, 7.96 Hz, C(1)H), 2.67-2.54 (1H, m, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}_3$), 2.52-2.26 (4H, m, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}_3$, C(2) H_2 , C(6) $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.16-2.06 (1H, m, C(3) $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.02 (1H, bs, OH), 1.92-1.65 (3H, m, C(7) $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, C(6) $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, C(3) $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 1.60-1.47 (1H, m, C(7) $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 1.03 (3H, t, $J = 7.7$ Hz, CH_2CH_3).

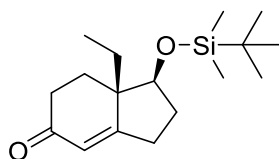
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 199.47 (C(5)O), 174.90 (C(3a)), 123.81 (C(4)H), 82.26 (C(1)H), 47.80 (C(7a)), 33.63 (C(2) H_2), 32.36 (C(6) H_2), 29.58 (C(3) H_2), 27.28 (CH_2CH_3), 24.09 (C(7) H_2), 11.03 (CH_2CH_3).

HRMS m/z calculado para $C_{11}H_{16}NaO_2$ ($[M+Na]^+$): 203.1043, encontrado 203.1040.

IR, ν (cm^{-1}): 3395 (O-H), 2958 (C-H), 1647 (C=O), 1463 (C=C)

$[\alpha]_D^{25} = +40.89^\circ$ (c = 0.90, cloroformo)

Síntesis de (1S,7aS)-7a-etil-1-(oxi-(terc-butildimetilsilil))-1,2,3,6,7,7a-hexahidro-5H-inden-5-ona



7

A una disolución del alcohol (6.81 g, 37.78 mmol) en DMF anhidra (47 mL) se añade imidazol (6.44 g, 94.61 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (8.55 g, 56.72 mmol) y se deja agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas.

Una vez finalizada la reacción se diluye con H₂O y se extrae el producto con éter etílico (3 x 100 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan sobre MgSO₄ anhidro. Se filtra y se elimina el disolvente a vacío. Por último, se procede a la purificación del derivado sililado mediante una cromatografía en columna (silica gel, AcOEt/Heptano (1:15)) obteniendo un líquido incoloro (6.75 g, 60.67%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 5.76 (1H, s, C(4)H), 3.77 (1H, dd, *J*= 9.8 Hz, 8.0 Hz, C(1)H), 2.68-2.54 (1H, m, CH_AH_BCH₃), 2.49-2.20 (4H, m, CH_AH_BCH₃, C(2)H₂, C(6)H_AH_B), 2.01-1.89 (1H, m, C(3)H_AH_B), 1.86-1.71 (2H, m, C(3)H_AH_B, C(7)H_AH_B), 1.63 (1H, td, *J*= 13.6 Hz, 5.5 Hz, C(6)H_AH_B), 1.57-1.46 (1H, m, C(7)H_AH_B), 1.00 (3H, t, *J*= 7.7 Hz, CH₂CH₃), 0.86 (9H, s, 3 x C-CH₃), 0.01 (6H, s, 2 x Si-CH₃).

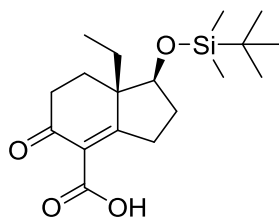
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 199.07 (C(5)O), 174.56 (C(3a)), 123.59 (C(4)H), 82.44 (C(1)H), 47.94 (C(7a)), 33.62 (C(2)H₂), 32.59 (C(6)H₂), 30.04 (C(3)H₂), 27.20 (CH₂CH₃), 25.68 (3 x C-CH₃), 24.29 (C(7)H₂), 17.88 ((C-CH₃)₃), 10.94 (CH₂CH₃), -4.68 (Si-CH₃), -5.01 (Si-CH₃)

HRMS *m/z* calculado para C₁₇H₃₁O₂Si([M+H]⁺): 295.2088, encontrado 295.2089.

IR, ν (cm⁻¹): 2964 (C-H), 1671 (C=O), 1471 (C=C)

[α]_D²⁵ = +33.48° (c = 1.18, cloroformo)

Síntesis del ácido (1S,7aS)-7a-etil-1-(oxi-(terc-butildimetilsilil))-5-oxo-2,3,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indeno-4-carboxílico



8

A una disolución del derivado sililado **7** (3.00 g, 10.19 mmol) en DMF anhidra (22.30 mL) se añade una disolución de carbonato de metilmagnesio 2M en DMF (22.93 mL, 45.86 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica pasando argón a temperatura ambiente durante 20 minutos. Precaentamos la placa calefactora a 130°C y una vez que está a esa temperatura se deja el matraz de reacción calentando durante 3 horas.

Finalizada la reacción, se enfría el matraz de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añade poco a poco una disolución de HCl 2M hasta que se observa la solidificación de la disolución. Entonces se añade éter etílico (100 mL) y una porción de una disolución de HCl concentrado hasta que se observen dos fases homogéneas. Se extrae la fase orgánica y la fase acuosa se reextrae con éter etílico (3 x 100 mL). Se juntan las fases orgánicas, se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre MgSO₄ anhidro. Se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El sólido rojizo obtenido se recrystaliza en la mínima cantidad posible de pentano (5 mL) a -20°C obteniendo un sólido blanco (3.21 g, 93.09%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3.90 (1H, dd, *J* = 10.4 Hz, 7.4 Hz, C(1)H), 3.25-3.20 (2H, m, C(6)H₂), 2.77-2.59 (2H, m, C(2)H₂), 2.34 (1H, ddd, *J* = 13.5 Hz, 5.6 Hz, 2.0 Hz, CH_AH_BCH₃), 2.10-2.01 (1H, m, C(3)H_AH_B), 2.00-1.84 (2H, m, C(3)H_AH_B, C(7)H_AH_B), 1.75 (1H, td, *J* = 13.8 Hz, 5.9 Hz, CH_AH_BCH₃), 1.58-1.48 (1H, m, C(7)H_AH_B), 1.07 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₂CH₃), 0.94 (1H, bs, OH), 0.90 (9H, s, 3 x C-CH₃), 0.06 (6H, s, 2 x Si-CH₃).

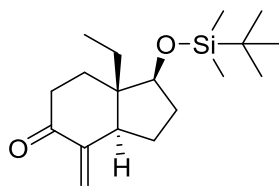
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 202.74 (C(4')), 196.10 (C(5)O), 164.10 (C(3a)), 120.78 (C(4)), 81.66 (C(1)H), 51.24 (C(7a)), 33.65 (C(2)H₂), 31.48 (C(6)H₂), 30.49 (C(3)H₂), 30.07 (CH₂CH₃), 25.69 (3 x C-CH₃), 25.03 (C(7)H₂), 17.94 ((C-CH₃)₃), 11.14 (CH₂CH₃), -4.61 (Si-CH₃), -5.01 (Si-CH₃).

HRMS m/z calculado para C₁₈H₃₁O₄Si([M+H]⁺): 339.1986, encontrado 339.1991.

IR, ν (cm⁻¹): 2950 (C-H), 1734 (C=O), 1626 (C=C)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +22.39° (c = 1.30, cloroformo)

Síntesis de (1S,3aR,7aS)-7a-etil-1-(oxi-(terc-butildimetilsilil))-4-metilenooctahidro-5H-inden-5-ona



10

A una suspensión de Pd/C (5%) (230 mg, 15% en masa) en metanol (25 mL) se añade una disolución del ácido carboxílico insaturado **8** (1.537 g, 4.54 mmol) en metanol (75 mL). Se purga el sistema con H₂ y se deja agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas.

Una vez finalizada la hidrogenación, se filtra la masa de reacción en una placa con zeolita, lavando el matraz de reacción con metanol. Se elimina la mayor cantidad posible de metanol a vacío y se procede a la siguiente etapa sin purificación previa.

El residuo se redissuelve en acetonitrilo (190 mL) y a dicha disolución se añade yoduro de dimetilmetilidenamonio (sal de Eschenmoser) (1.46 g, 7.89 mmol). El matraz de reacción se lleva a una placa calefactora pre calentada a 95°C y se deja a reflujo durante una hora.

Una vez finalizada la reacción, se enfría la mezcla a 0°C y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se diluye con éter etílico (100 mL) y con una disolución de HCl 1M (50 mL). Se extrae la fase orgánica y la fase acuosa se reextrae con éter etílico (3 x 70 mL). Las fases orgánicas se juntan, se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre MgSO₄ anhidro. Por último, se filtra y se elimina el disolvente a vacío obteniendo un sólido amarillo pálido (1.34 g, 95.66%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 5.94 (1H, dd, J= 2.9 Hz, 1.6 Hz, C(4')H_AH_B), 4.99 (1H, dd, J= 2.9 Hz, 1.6 Hz, C(4')H_AH_B), 3.85 (1H, t, J= 8.1 Hz, C(1)H), 2.60-2.49 (1H, m, C(2)H_AH_B), 2.43-2.21 (3H, m, C(2)H_AH_B, C(3)H_AH_B, C(3a)H), 2.17-2.05 (1H, m, C(6)H_AH_B), 1.80-1.63 (3H, m, C(6)H_AH_B, C(7)H₂), 1.57-1.50 (1H, m, CH_AH_BCH₃), 1.46-1.36 (1H, m, C(3)H_AH_B), 1.22-1.11 (1H, m, CH_AH_BCH₃), 1.02 (3H, t, J= 7.5 Hz, CH₂CH₃), 0.89 (9H, s, 3 x C-CH₃), 0.04 (6H, s, 2 x Si-CH₃).

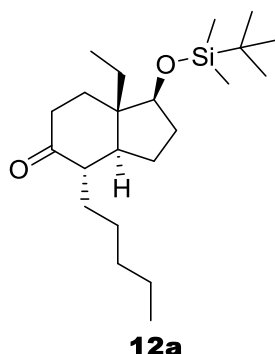
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 201.88 (C(5)O), 147.25 (C(4)), 118.26 (C(4')H₂), 82.93 (C(1)H), 50.10 (C(3a)H), 44.83 (C(7a)), 36.19 (C(2)H₂), 31.76 (C(6)H₂), 30.14 (C(3)H₂), 25.82 (3 x C-CH₃), 21.85 (C(7)H₂), 18.02 (CH₂CH₃), 17.80 ((C-CH₃)₃), 9.53 (CH₂CH₃), -4.66 (Si-CH₃), -4.90 (Si-CH₃).

HRMS m/z calculado para C₁₈H₃₃O₂Si([M+H]⁺): 309.2244, encontrado 309.2248.

IR, ν (cm⁻¹): 2955 (C-H), 1710 (C=O), 1462 (C=C)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -1.06° (c = 0.95, cloroformo)

Síntesis de (1S, 3aS, 7aS)-7a-etil-1-(oxi-(terc-butildimetilsilil))-4-pentiloctahidro-5H-inden-5-ona



A una suspensión a 0°C de CuI (231 mg, 1.22 mmol) en éter dietílico (10 mL) se añade gota a gota una disolución de n-BuLi 2.5 M en hexano (0.972 mL, 2.43 mmol). Se deja agitando la mezcla durante 30 minutos hasta formar el dialquilcuprato de litio. Una vez formado, se enfría el matraz de reacción a -78°C y se añade la enona (150 mg, 0.486 mmol), lentamente, a lo largo de una hora.

Una vez finalizada la adición se hidroliza la masa de reacción con NH₄Cl y se extrae con éter dietílico (2 x 30 mL). Las fases orgánicas se juntan, se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre MgSO₄ anhidro. Por último, se filtra y se elimina el disolvente a vacío obteniendo un aceite amarillo.

El producto de adición 1,4 se purifica mediante una cromatografía en columna (silica gel, AcOEt/Heptano (1:20)) obteniendo un líquido amarillo pálido (165 mg, 92.69%).

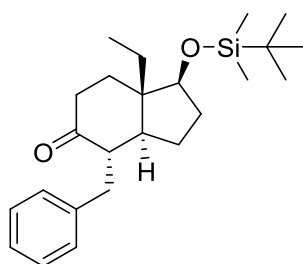
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3.68 (1H, t, *J* = 8.2 Hz, C(1)H), 2.40-2.23 (4H, m, C(3a)H, C(2)H₂, C(6)H_AH_B), 2.05-1.95 (1H, m, C(4a)H_AH_B), 1.75-1.37 (7H, m, C(4)H, C(4a)H_AH_B, CH₂CH₃, C(4c)H_AH_B, C(7)H_AH_B), 1.36-1.12 (8H, m, C(4d)H₂, C(4c)H_AH_B, C(4b)H₂, C(3)H₂, C(6)H_AH_B), 1.09 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH₂CH₃), 0.88 (9H, s, 3 x C-CH₃), 0.86 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, C(4e)H₃), 0.02 (6H, s, 2 x Si-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 212.87 (C(5)O), 82.45 (C(1)H), 50.69 (C(4)H), 50.12 (C(3a)H), 44.33 (C(7a)), 38.14 (C(2)H₂), 32.35 (C(6)H₂), 31.99 (C(4a)H₂), 29.66 (C(3)H₂), 26.91 (C(4b)H₂), 26.47 (C(4c)H₂), 25.82 (3 x C-CH₃), 23.77 (C(7)H₂), 22.54 (C(4d)H₂), 18.01 ((C-CH₃)₃), 17.73 (CH₂CH₃), 14.03 (C(4e)H₃), 9.85 (CH₂CH₃), -4.69 (Si-CH₃), -4.92 (Si-CH₃).

HRMS m/z calculado para $C_{22}H_{43}O_2Si([M+H]^+)$: 367.3027, encontrado 367.3033.

IR, ν (cm^{-1}): 2955 (C-H), 1710 (C=O), 1462 (C=C)

Síntesis de (1S, 3aS, 7aS)-4-bencil-1-(oxi-(terc-butildimetilsilil))-7a-etiloctahidro-5H-inden-5-ona



12b

A una suspensión a 0°C de CuI (231 mg, 1.22 mmol) en éter dietílico (10 mL) se añade gota a gota una disolución de PhLi 1.9 M en dibutyleter (1.28 mL, 2.44 mmol). Se deja agitando la mezcla durante 30 minutos hasta formar el difenilcuprato de litio. Una vez formado, se enfría el matraz de reacción a -78°C y se añade la enona (150 mg, 0.486 mmol), lentamente, a lo largo de una hora.

Una vez finalizada la adición se hidroliza la masa de reacción con NH₄Cl y se extrae con éter dietílico (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se juntan, se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre MgSO₄ anhidro. Por último, se filtra y se elimina el disolvente a vacío obteniendo un aceite amarillo.

El producto de adición 1,4 se purifica mediante una cromatografía en columna (silica gel, AcOEt/Heptano (1:20)) obteniendo un líquido amarillo pálido (152 mg, 80.89%).

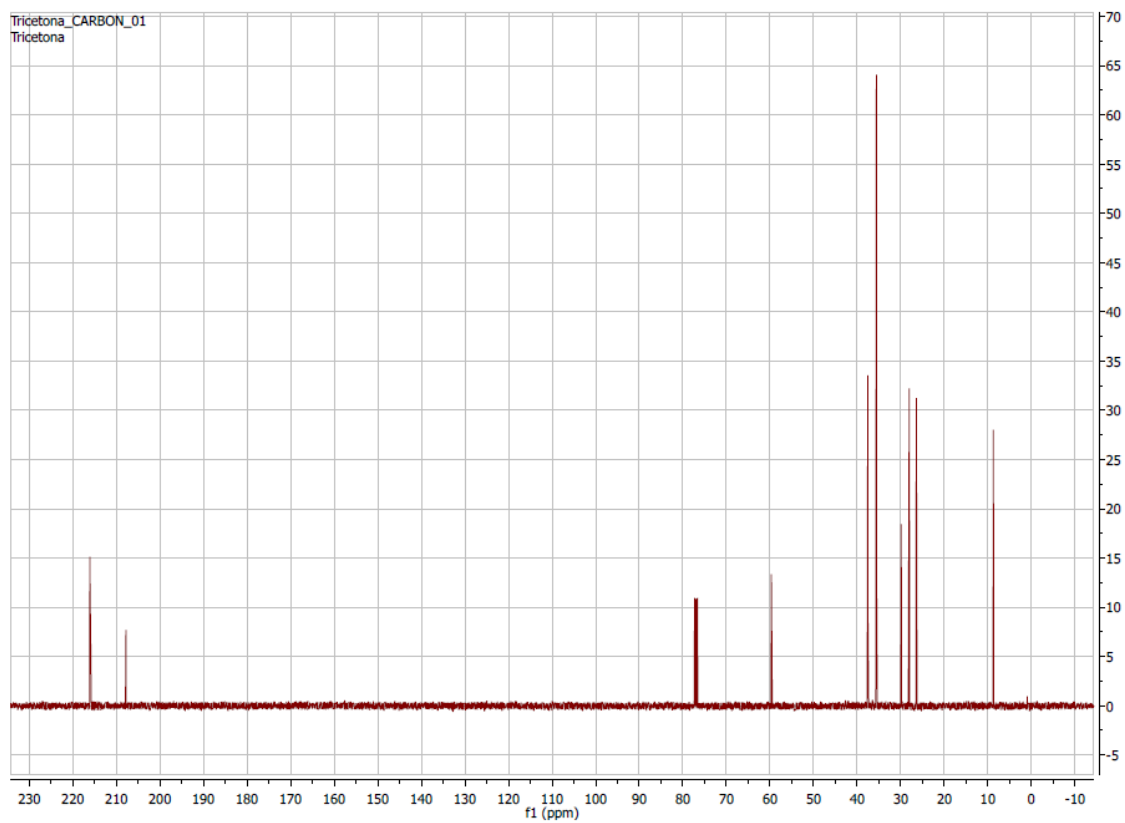
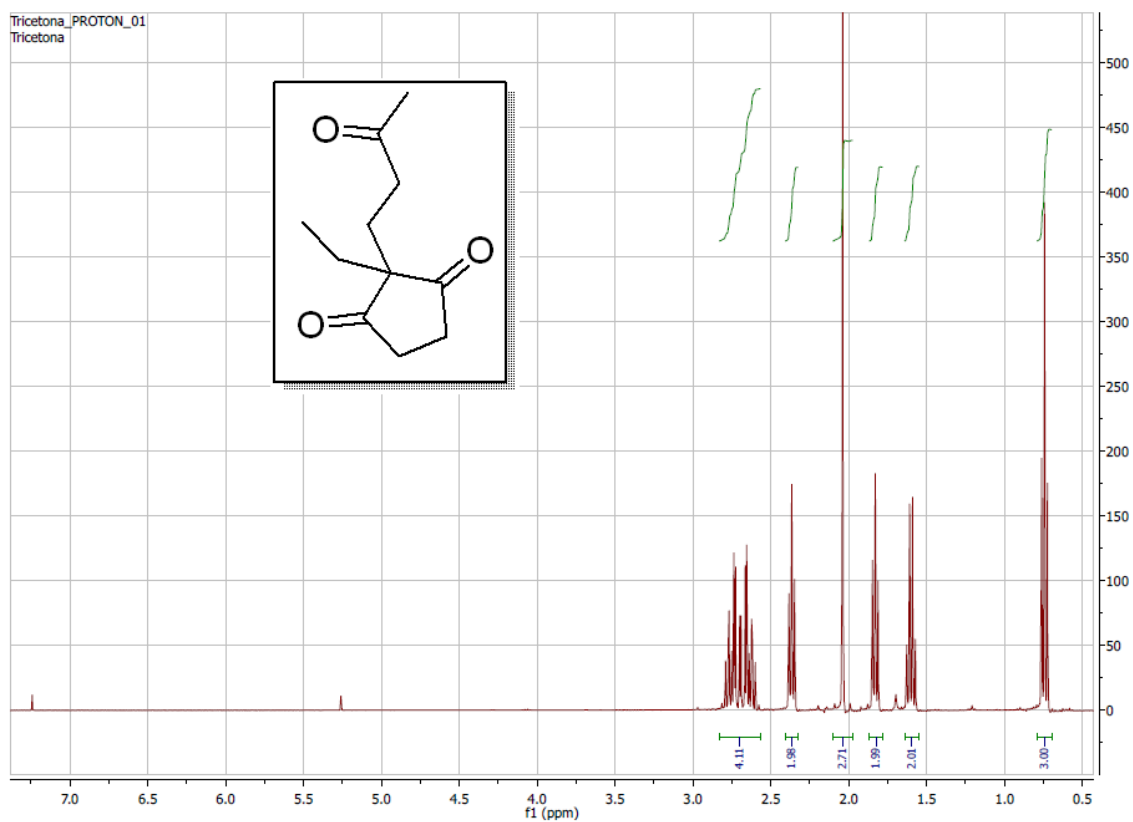
¹H NMR* (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.63-7.59 (2H, m, 2x C(4d)H), 7.47-7.43 (2H, m, 2x C(4c)H), 7.37-7.34 (1H, m, C(4e)H), 3.68(1H, t, J= 8.4 Hz, C(1)H), 3.10-3.02 (1H, m, C(6)H_AH_B), 2.81-2.71 (1H, m, C(4)H), 2.64-2.55 (1H, m, C(6)H_AH_B), 2.40-2.26 (3H, m, C(3)H_AH_B, C(2)H₂), 2.03-1.91 (1H, m, C(4a)H_AH_B), 1.73-1.53 (5H, m, CH₂CH₃, C(7)H_AH_B, C(4a)H_AH_B, C(3a)H), 1.41-1.33 (1H, m, C(7)H_AH_B), 1.27-1.19 (1H, m, C(3)H_AH_B), 1.10 (3H, t, J= 7.5 Hz, CH₂CH₃), 0.90 (9H, s, 3 x C-CH₃), 0.02(6H, s, 2 x Si-CH₃).

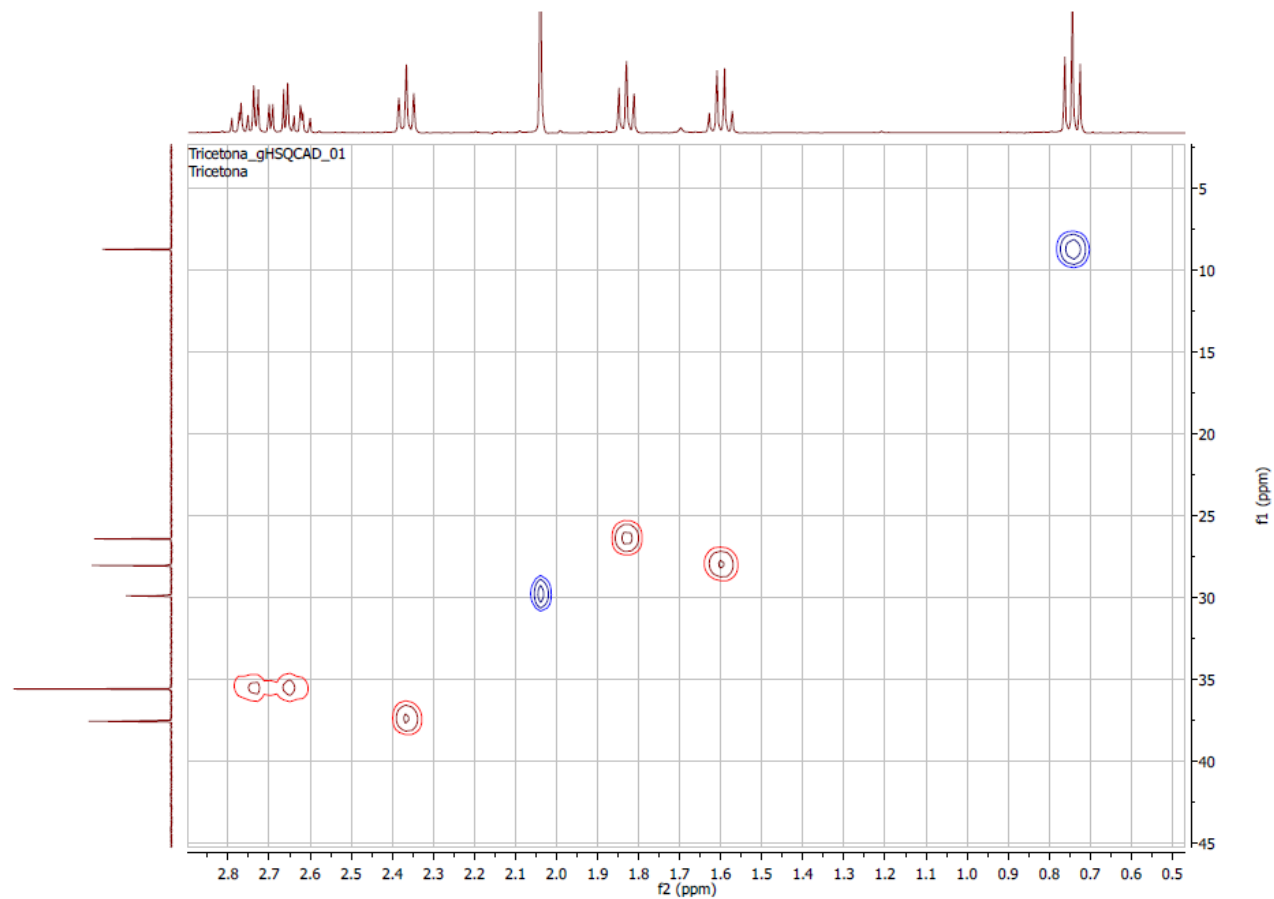
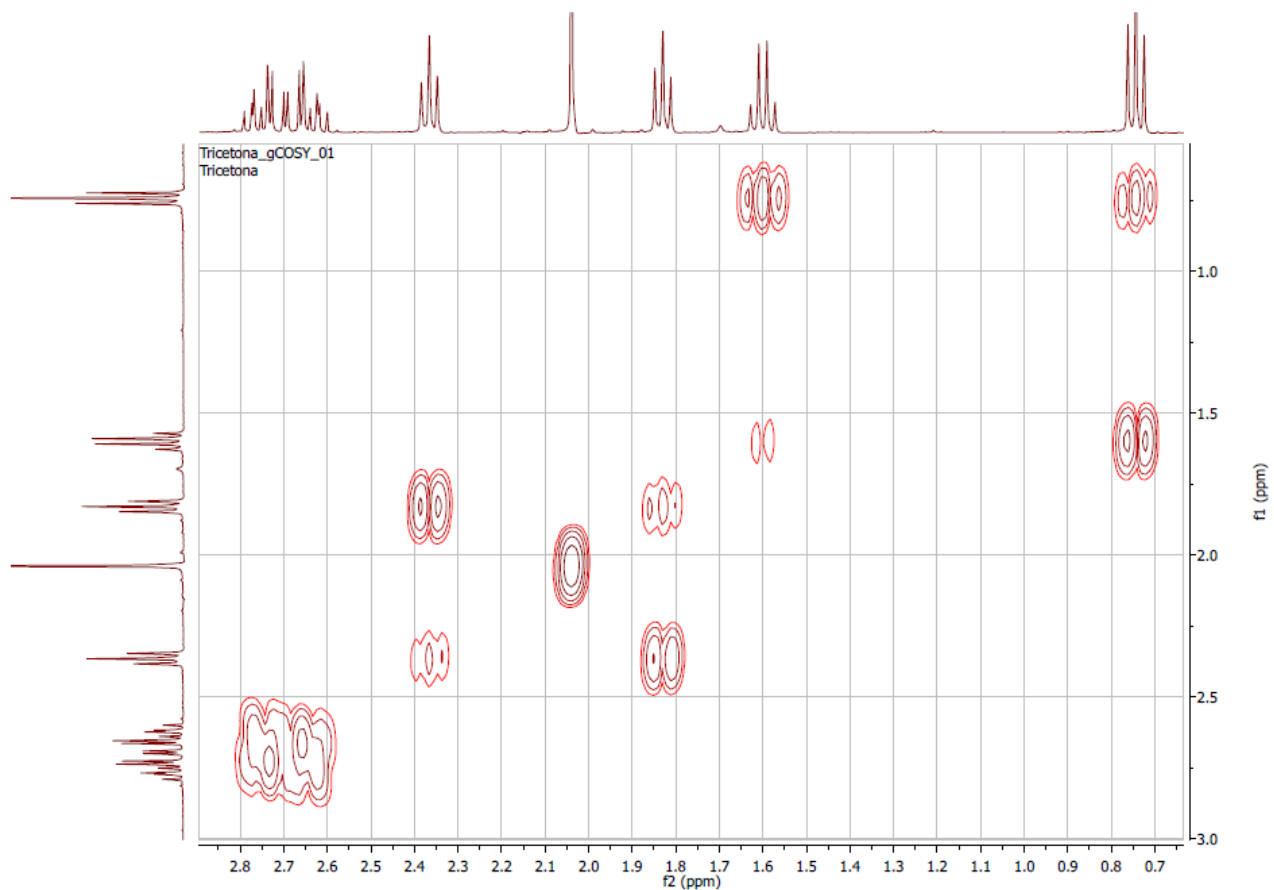
¹³C NMR* (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 212.05 (C(5)O), 129.28 (C(4b)), 128.74 (C(4c)H), 127.23 (C(4e)H), 127.13 (C(4d)H), 82.28 (C(1)H), 52.66 (C(4)H), 51.28 (C(3a)H), 44.66 (C(7a)), 38.02 (C(2)H₂), 32.88 (C(6)H₂), 31.94 (C(4a)H₂), 31.86 (C(3)H₂), 25.88 (3 x C-CH₃), 24.11 (C(7)H₂), 18.05 ((C-CH₃)₃), 17.93 (CH₂CH₃), 9.86 (CH₂CH₃), -4.63 (Si-CH₃), -4.86 (Si-CH₃).

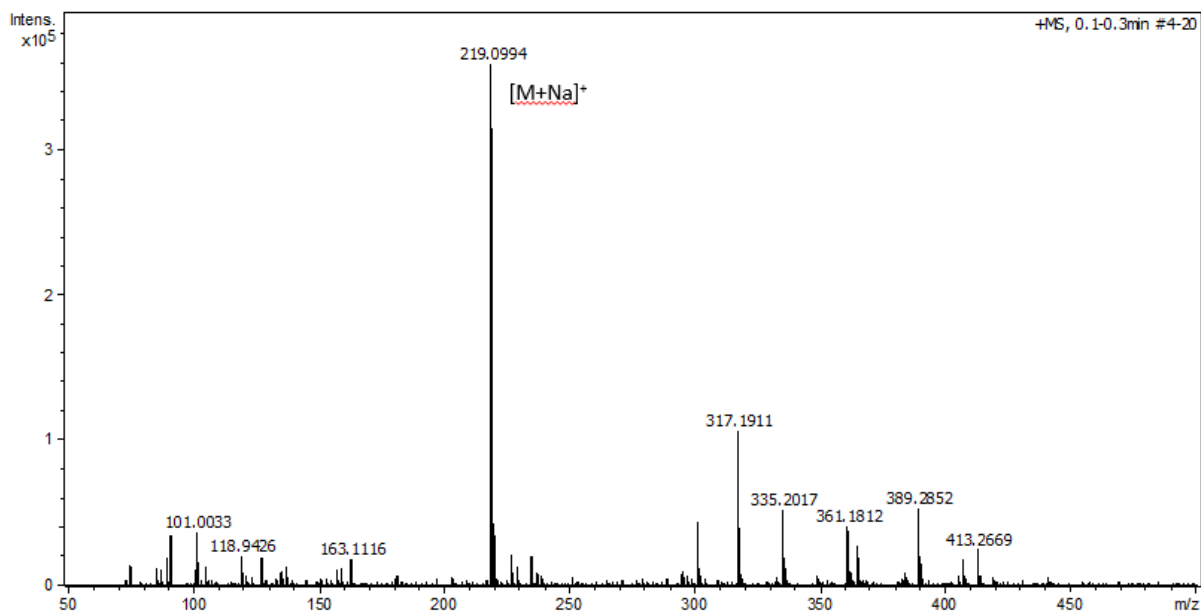
HRMS m/z calculado para $C_{24}H_{39}O_2Si([M+H]^+)$: 387.2714, encontrado 387.272.

IR, ν (cm^{-1}): 2955 (C-H), 1709 (C=O)

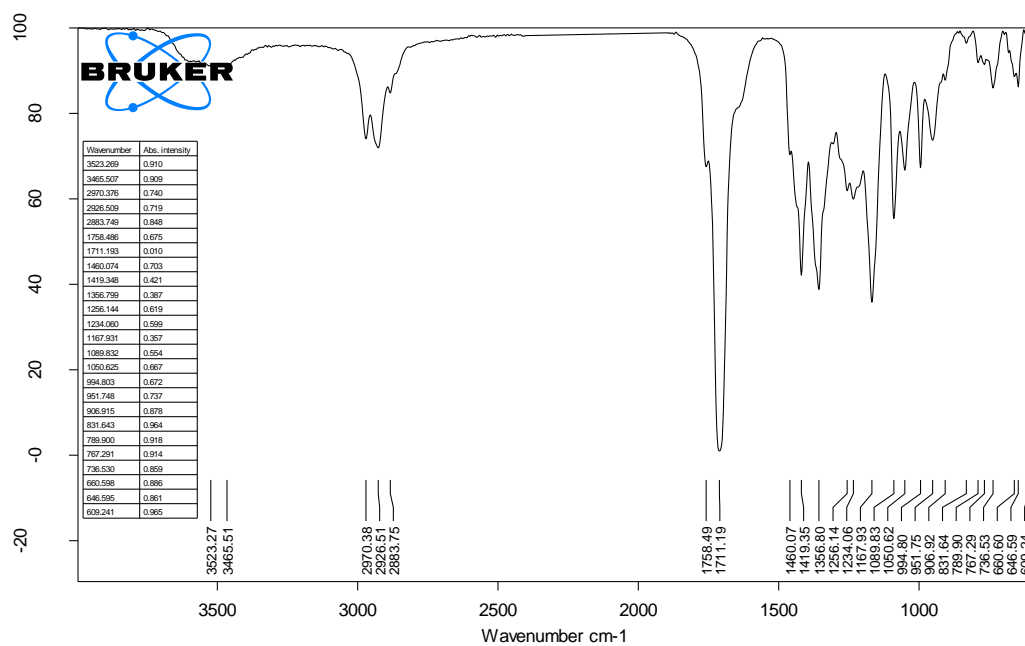
8. Anexos

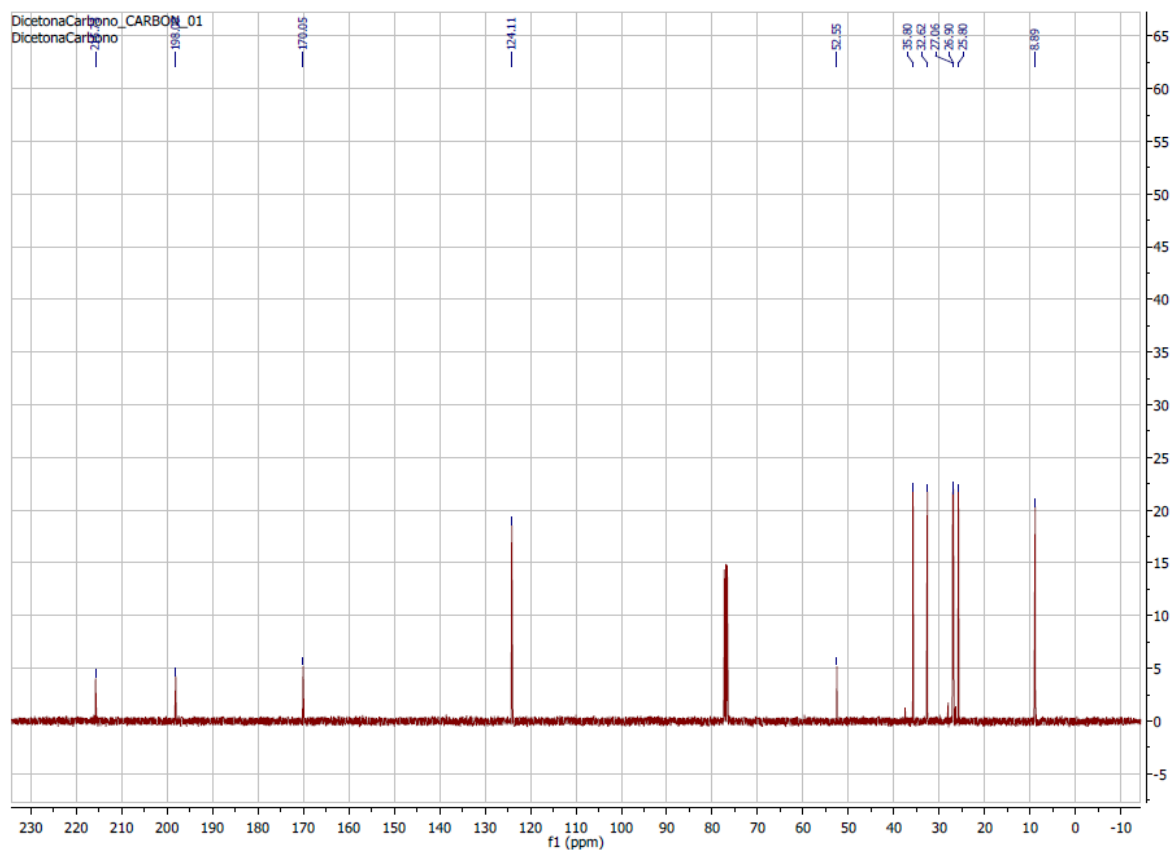
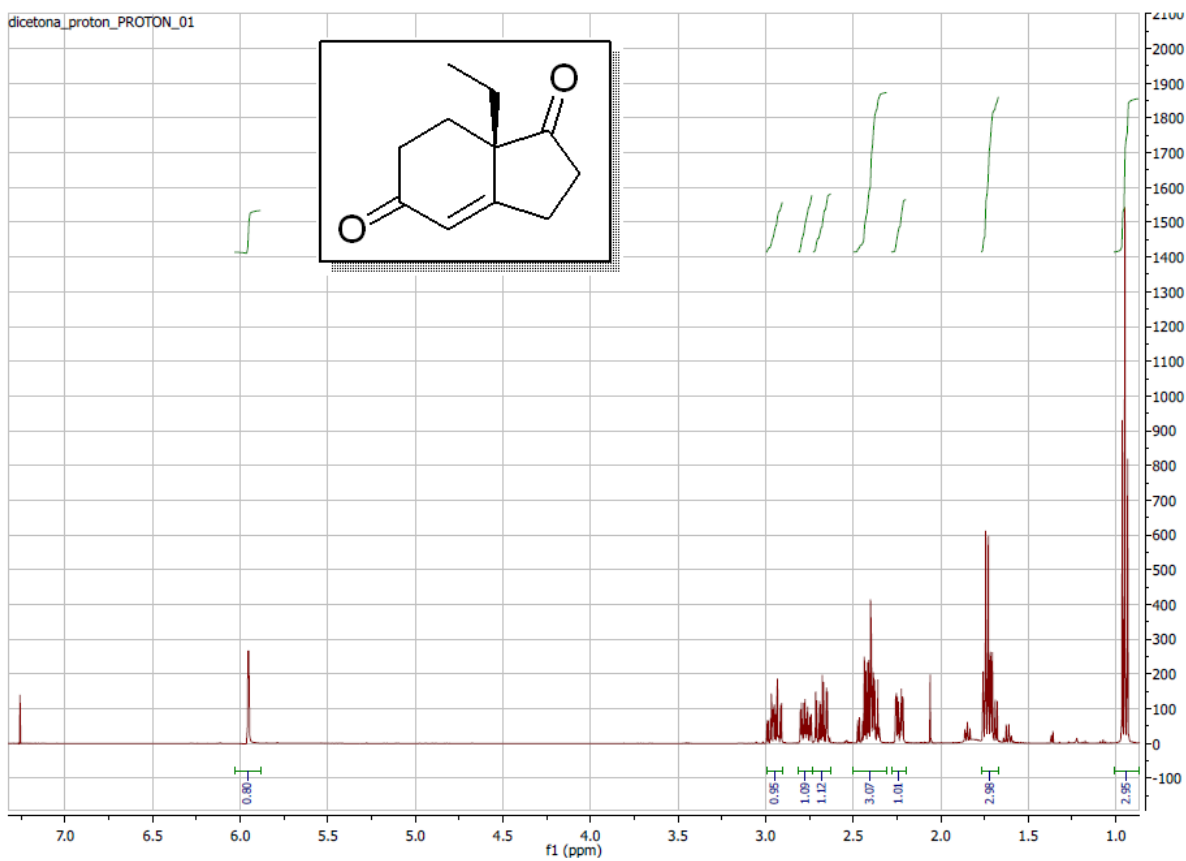
Espectros ^1H RMN, ^{13}C RMN, Masas e IR

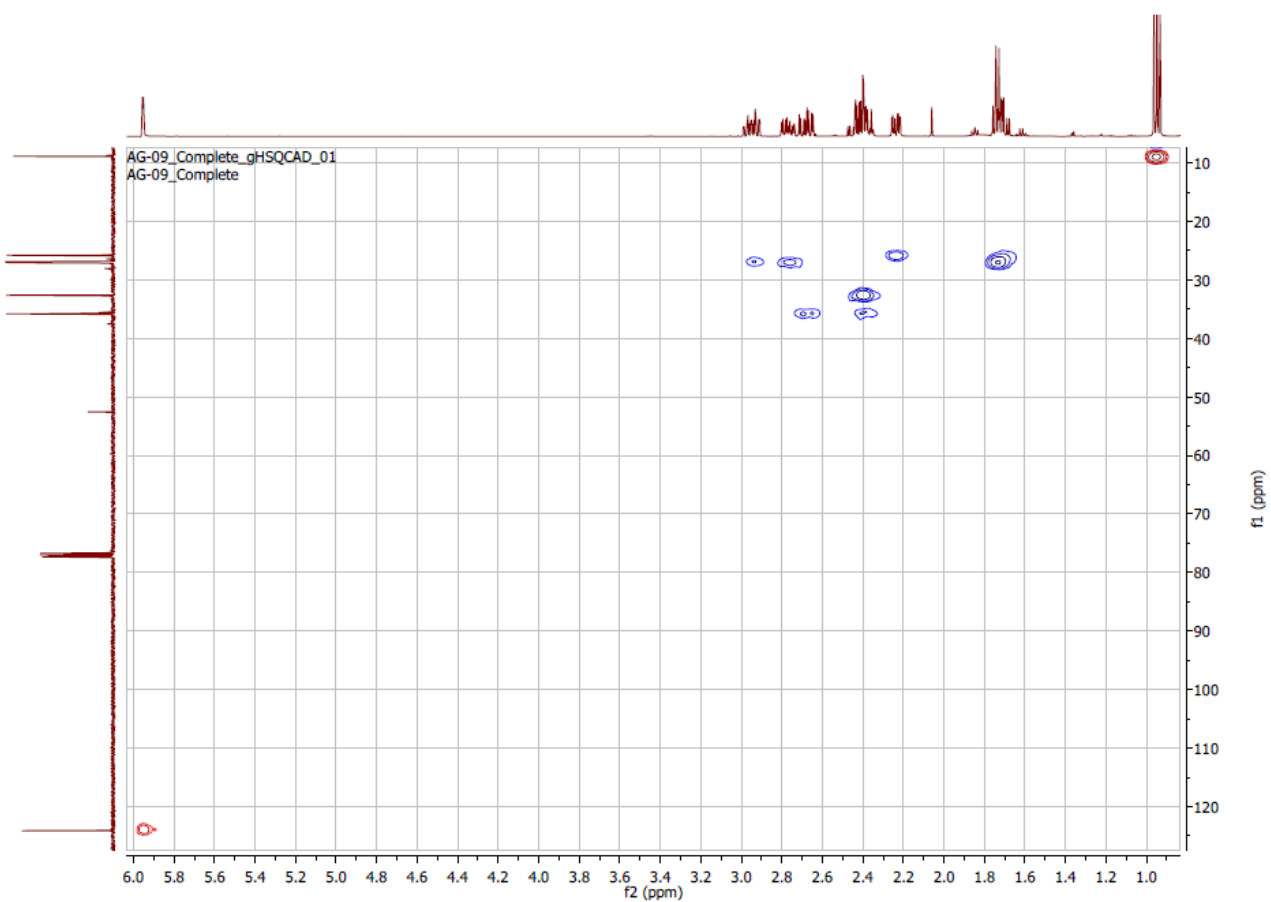
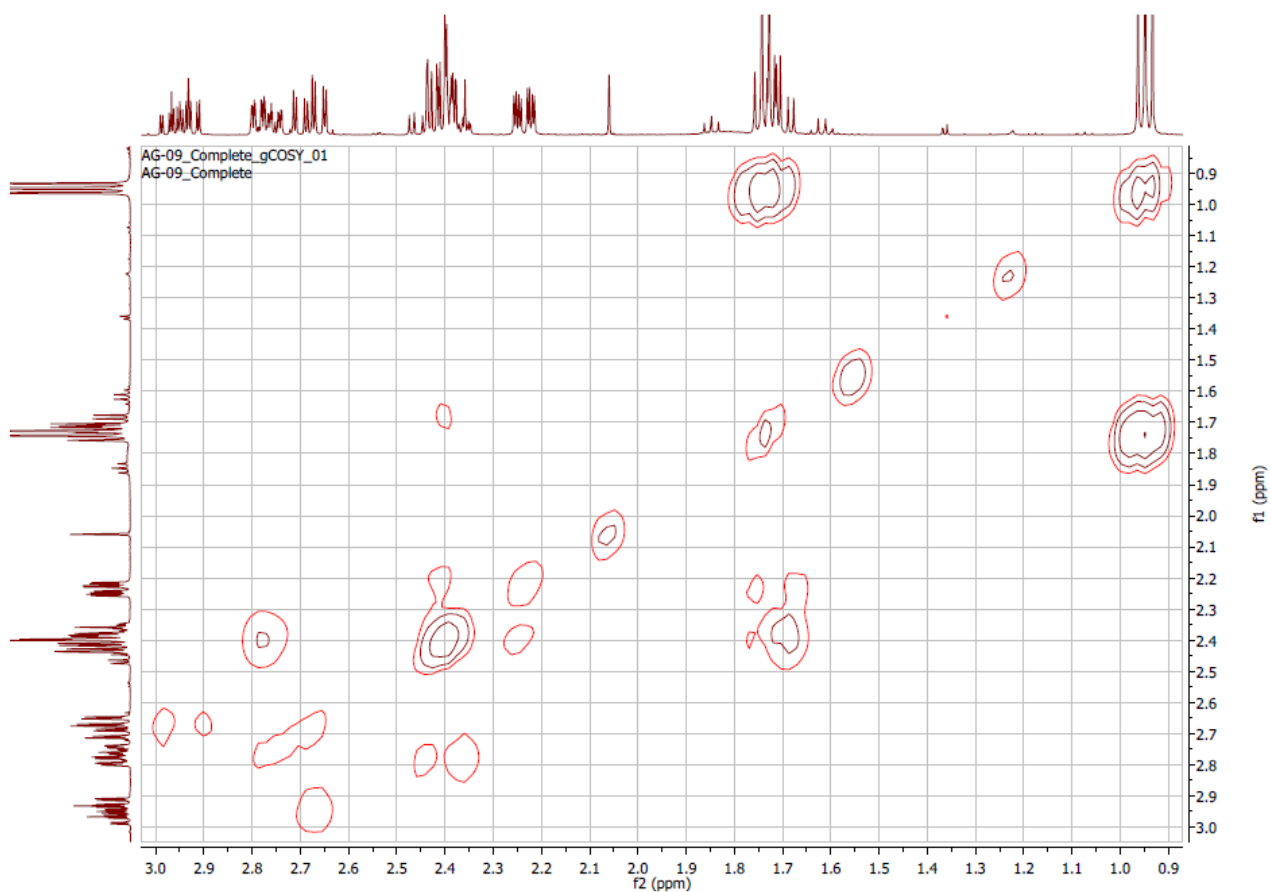


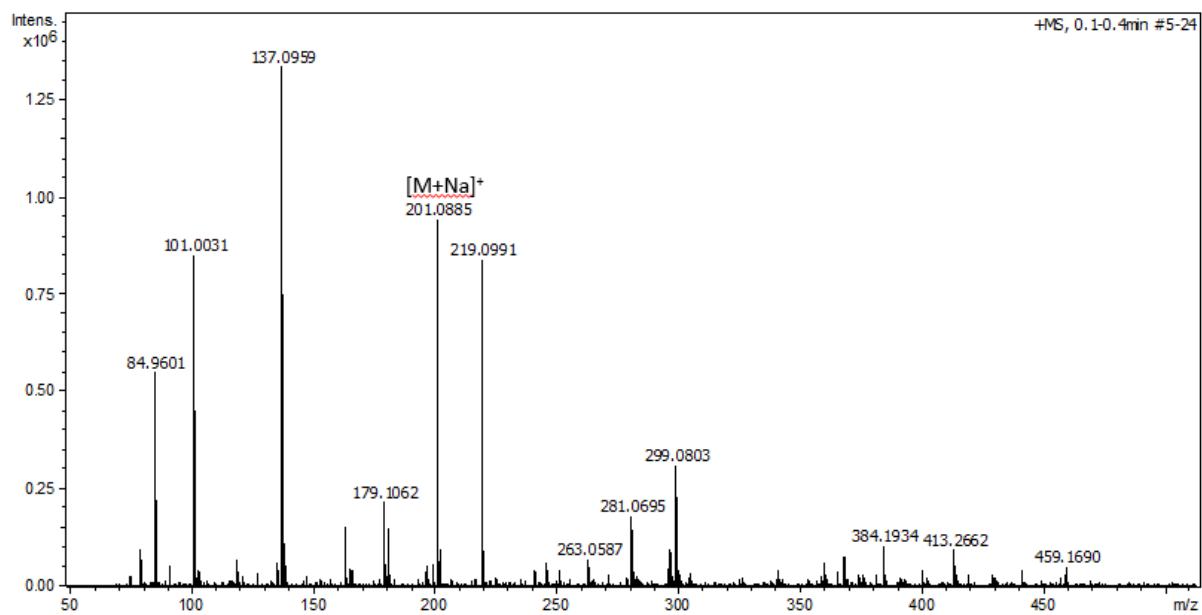


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
219.0994	219.0992	-1.1	2	C11H16NaO3

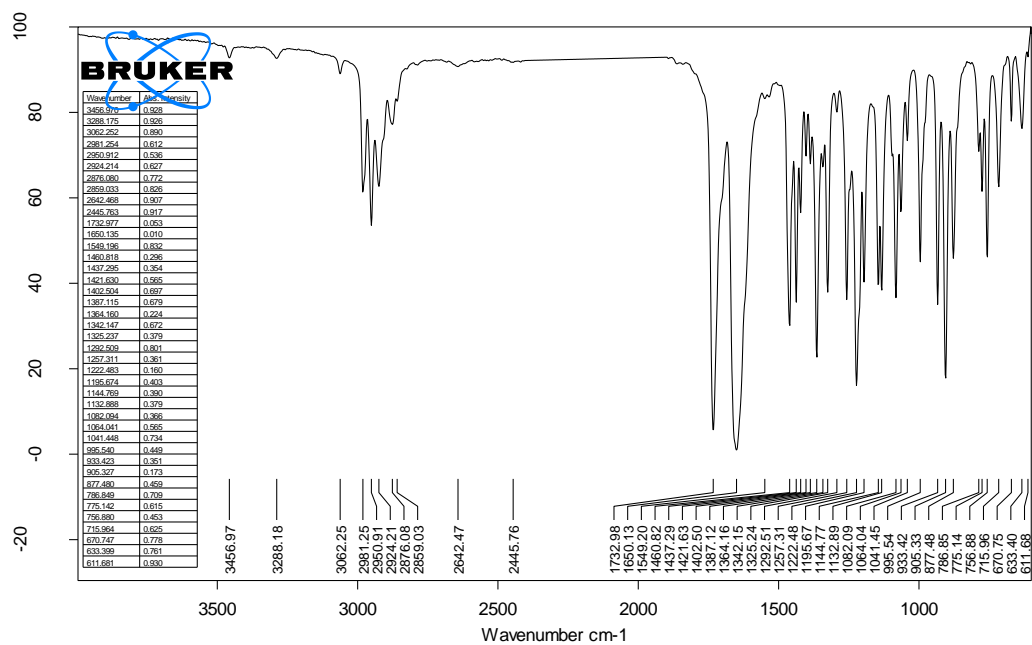


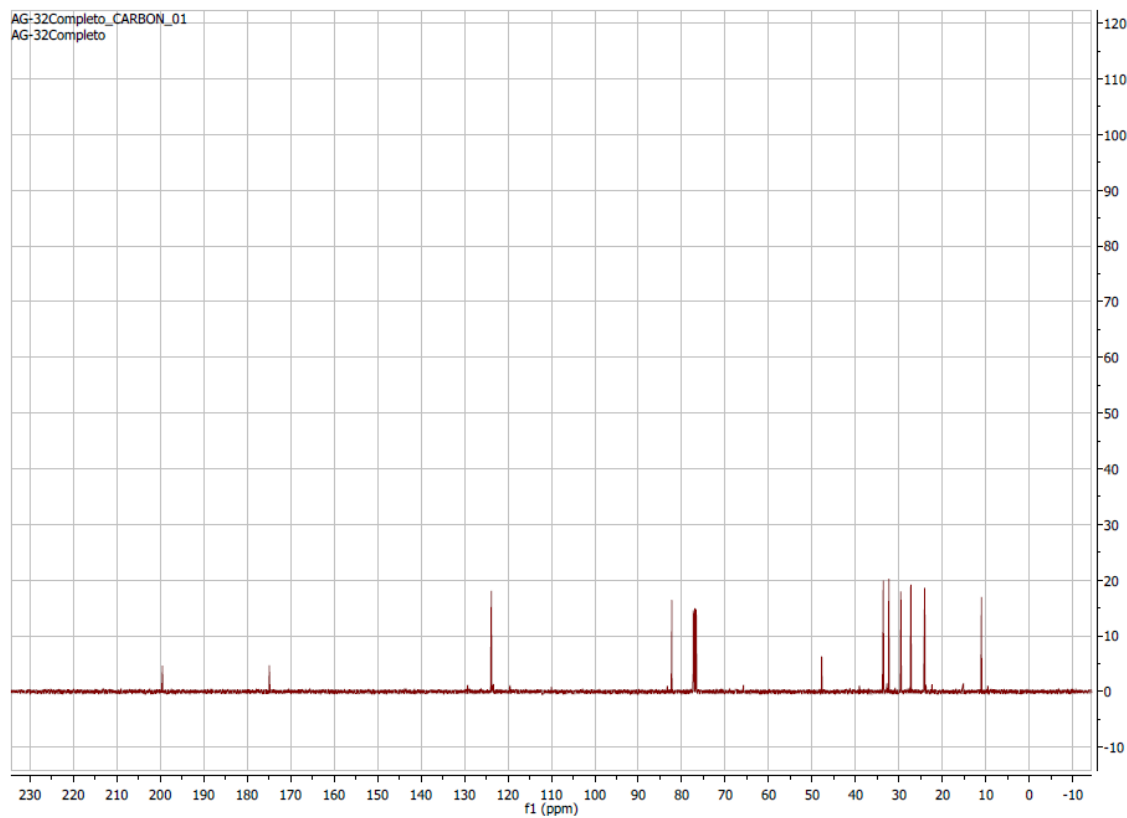
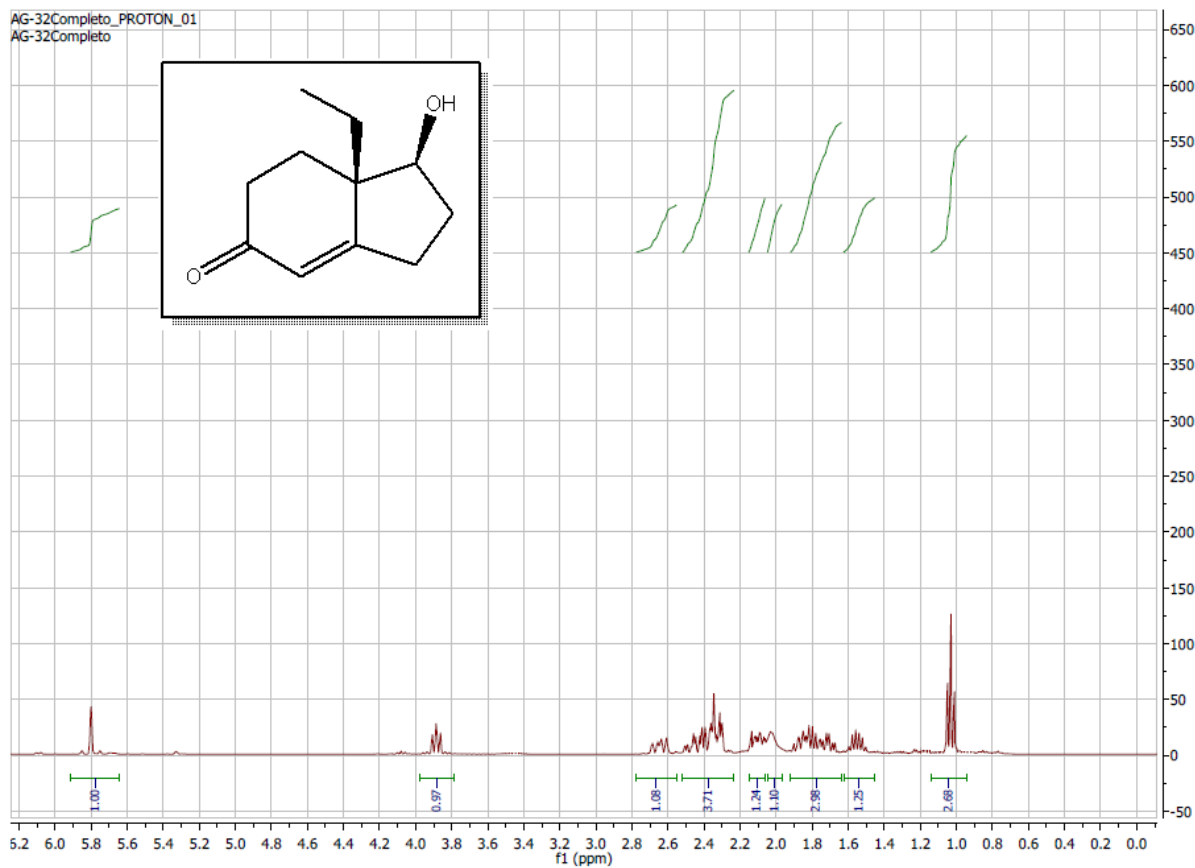


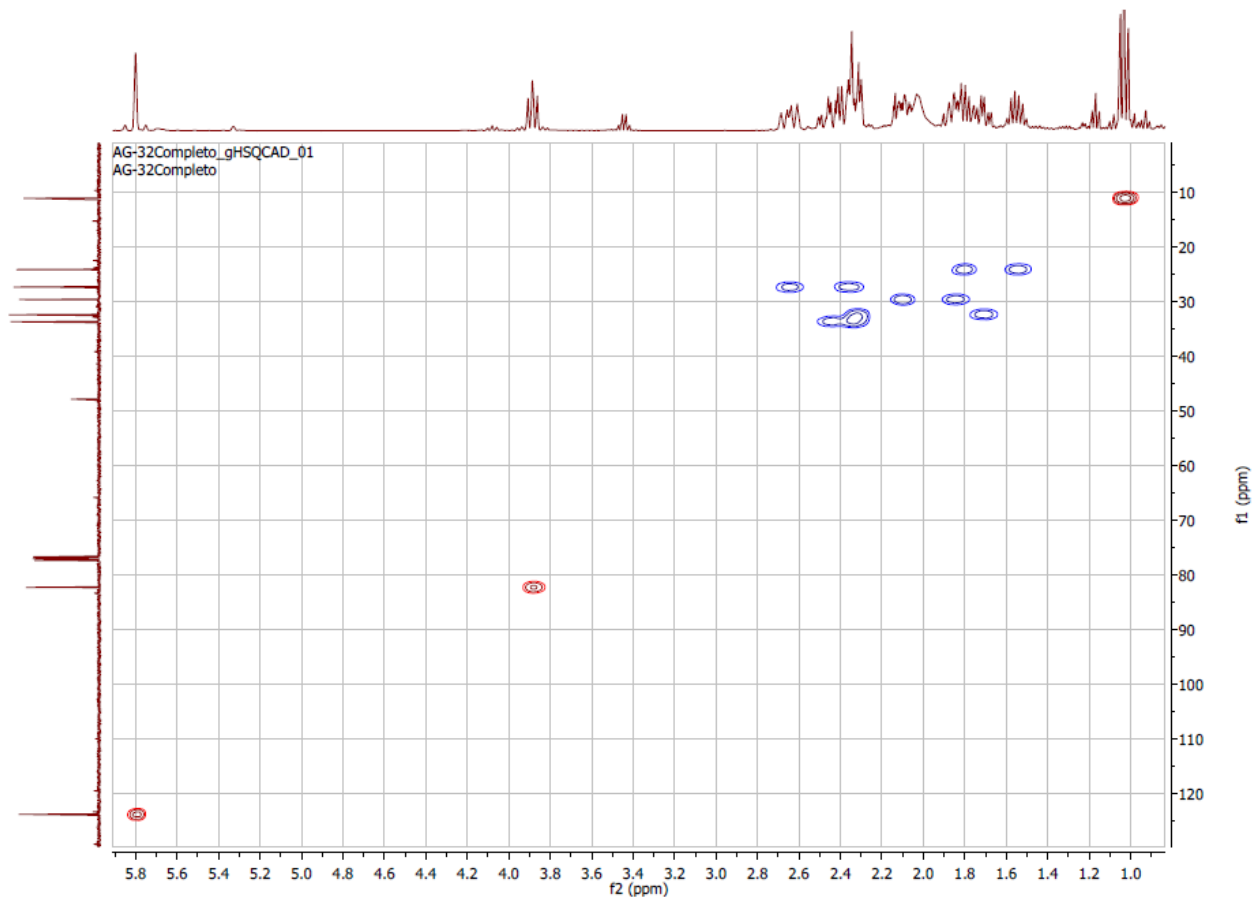
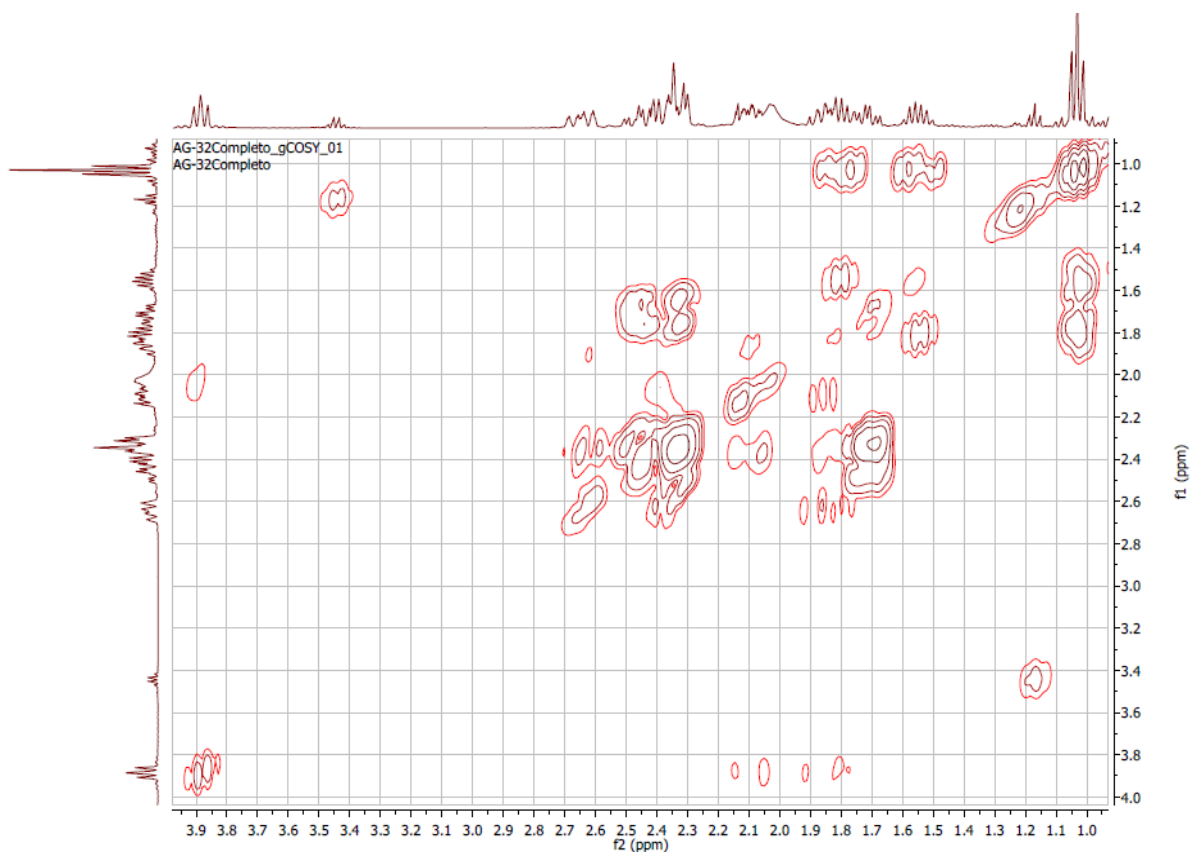


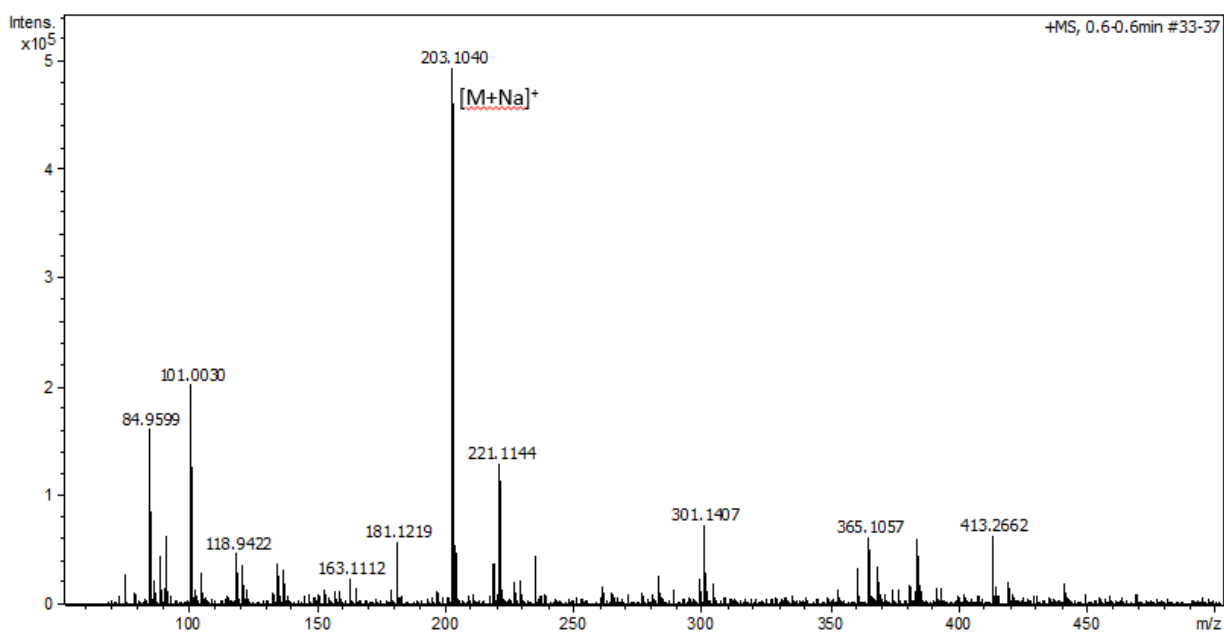


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
201.0885	201.0886	0.7	10.8	C11H14NaO2

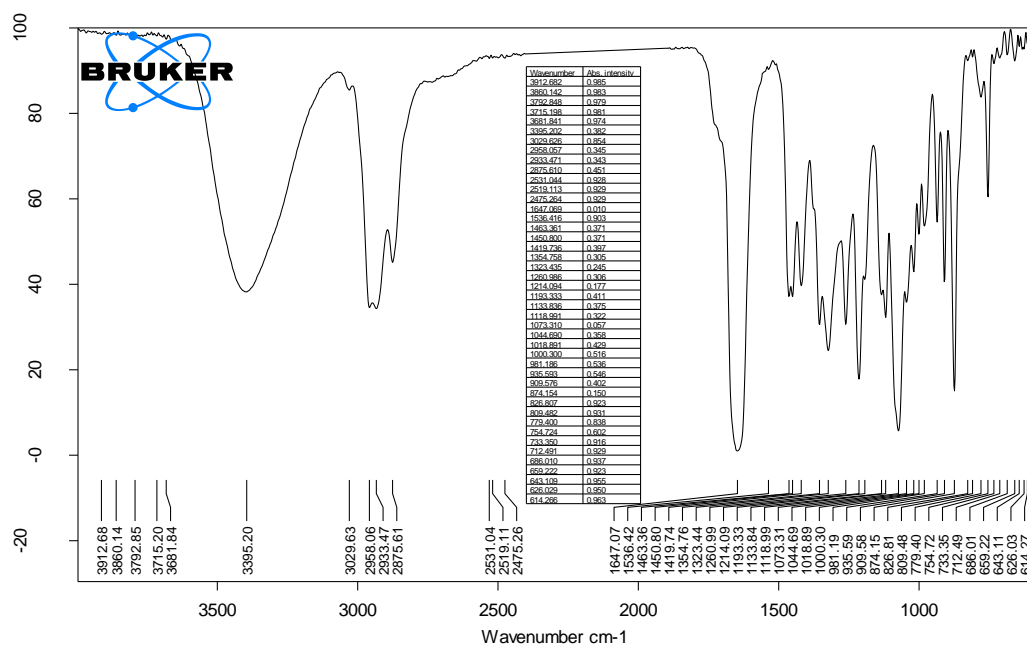


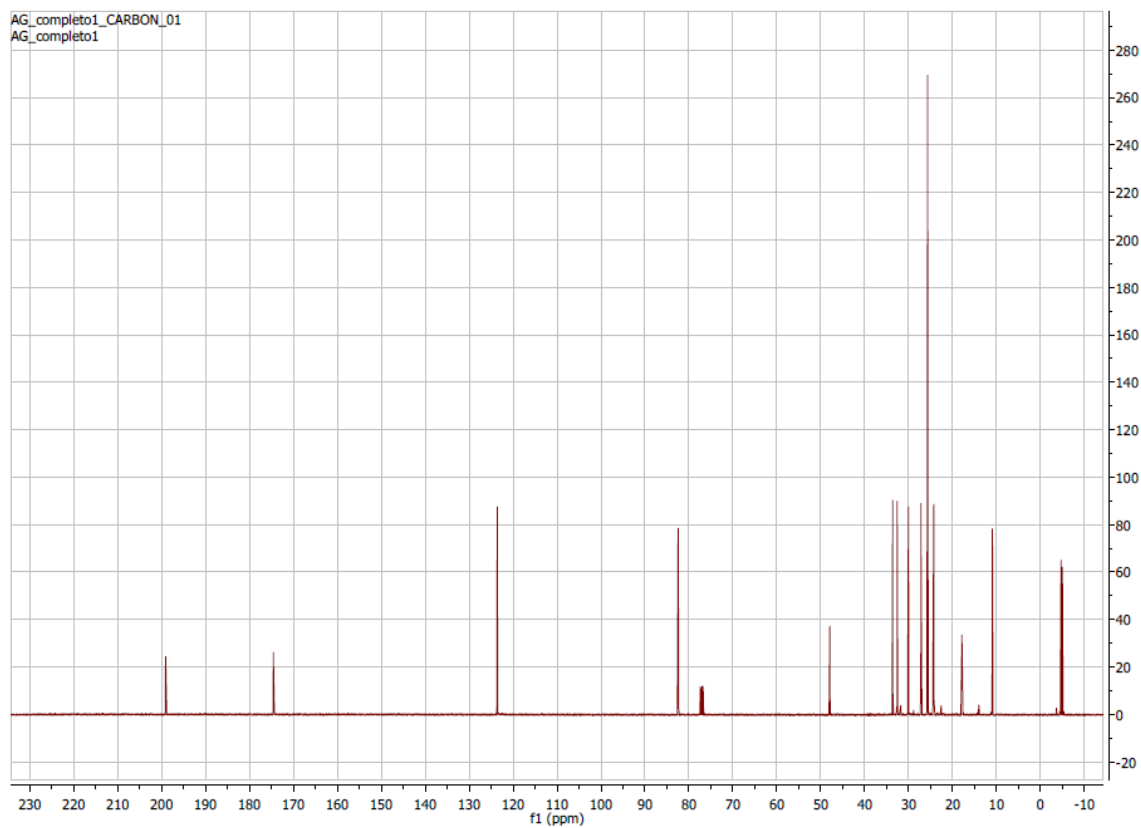
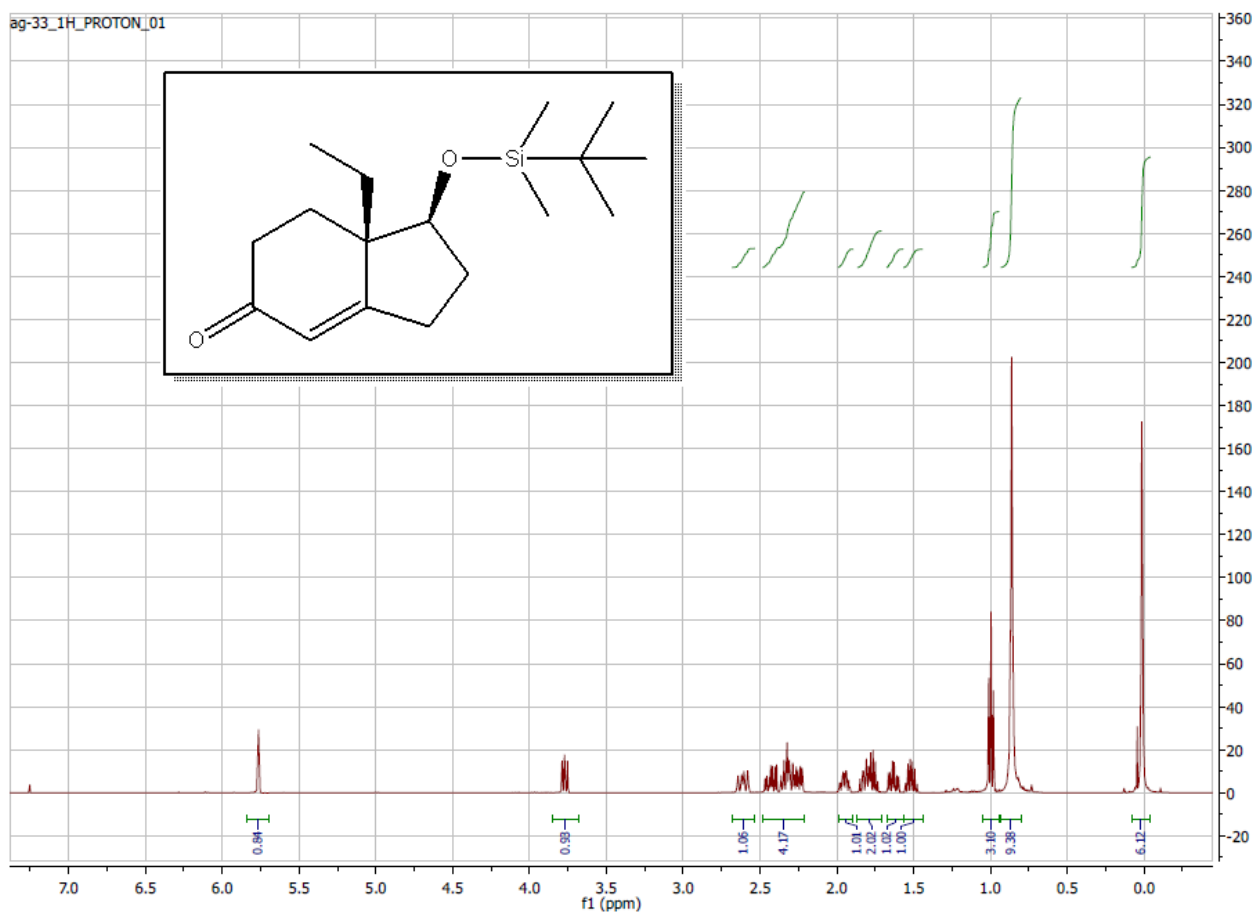


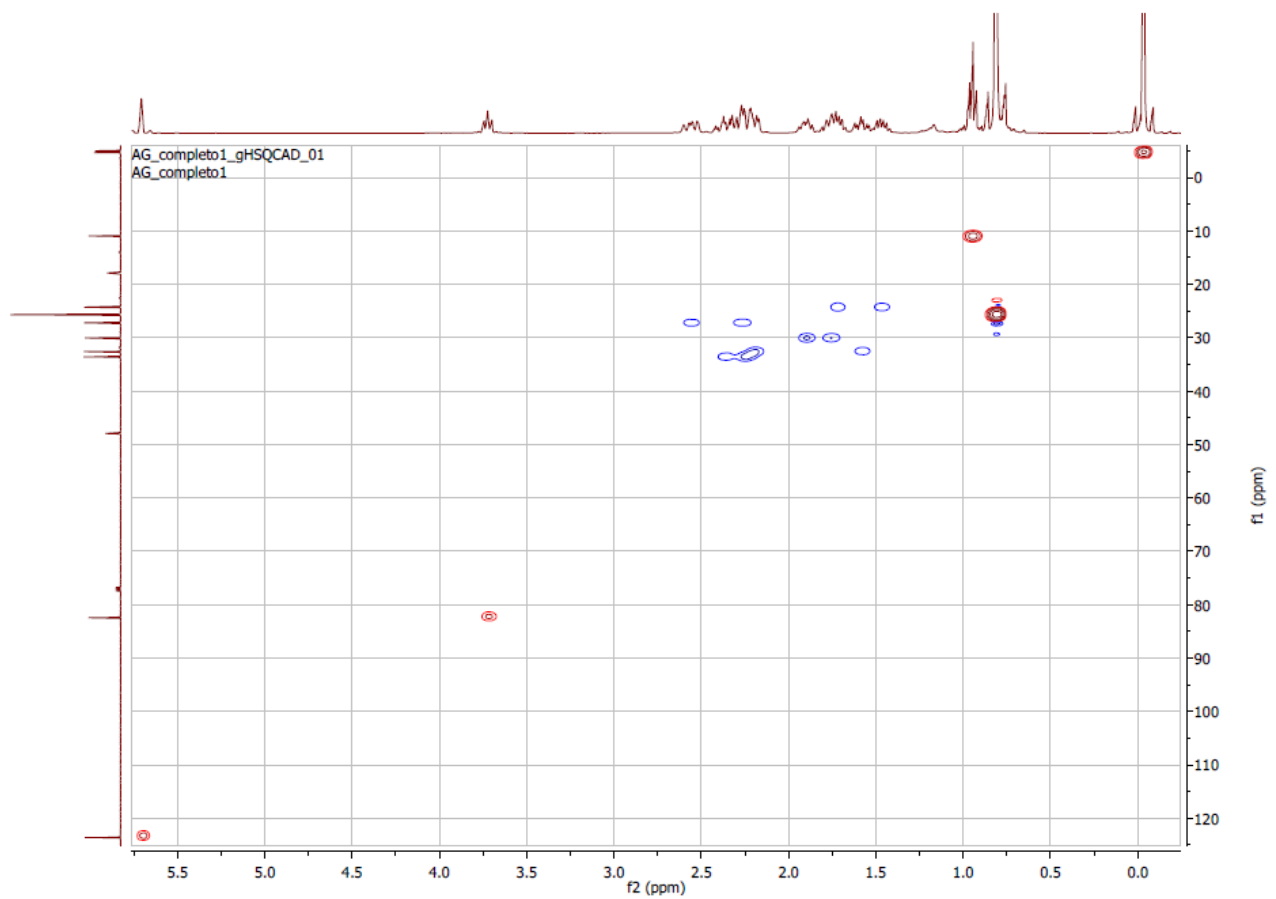
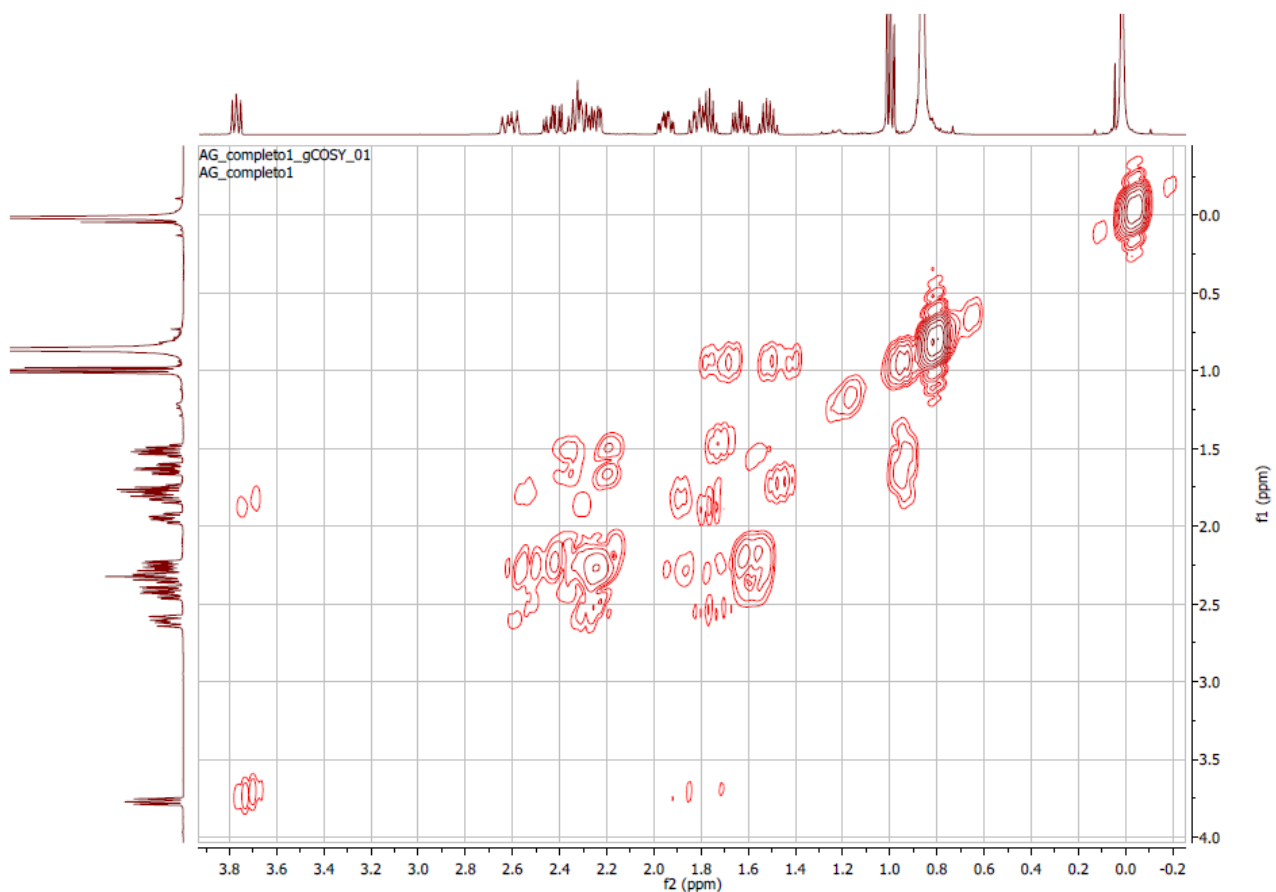


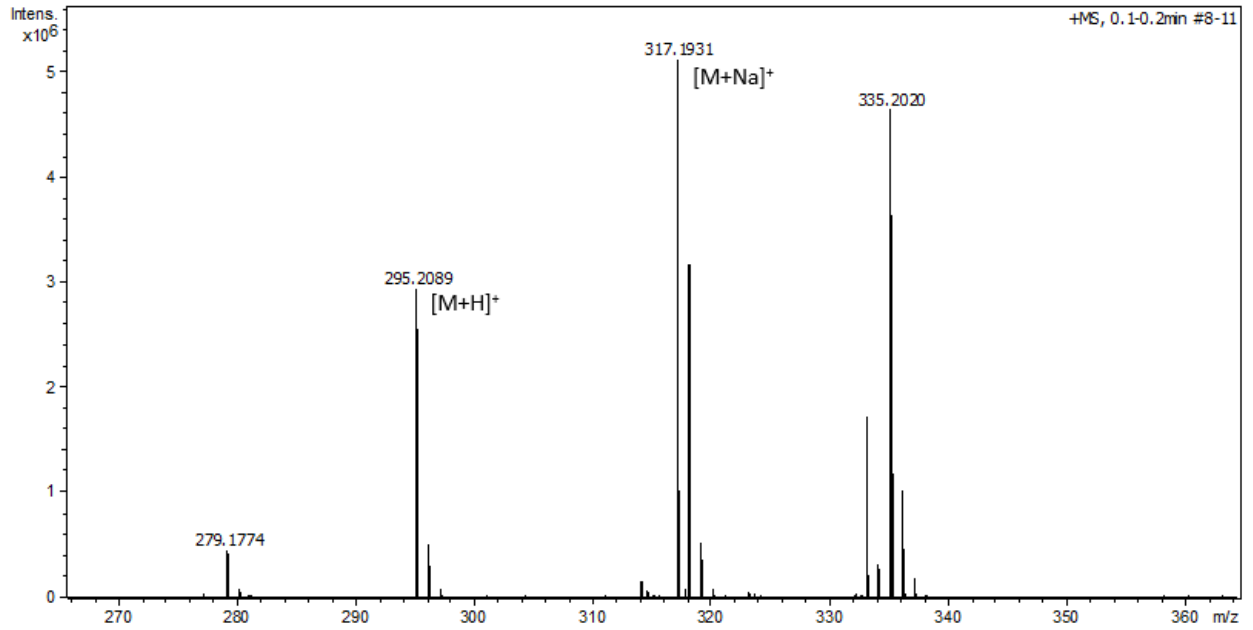


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
203.104	203.1043	1.4	5.9	C11H16NaO2

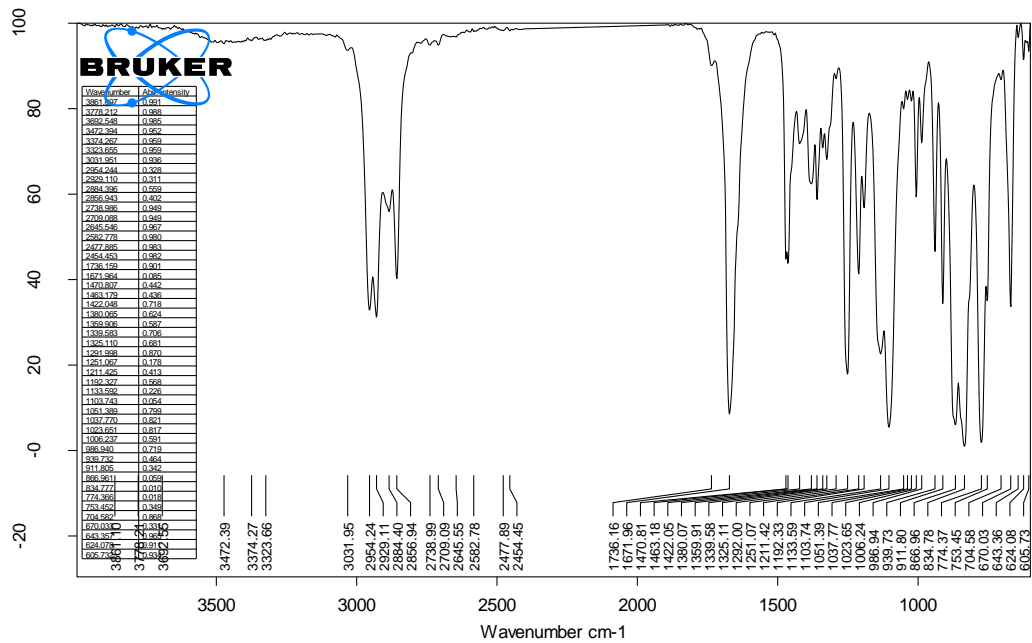


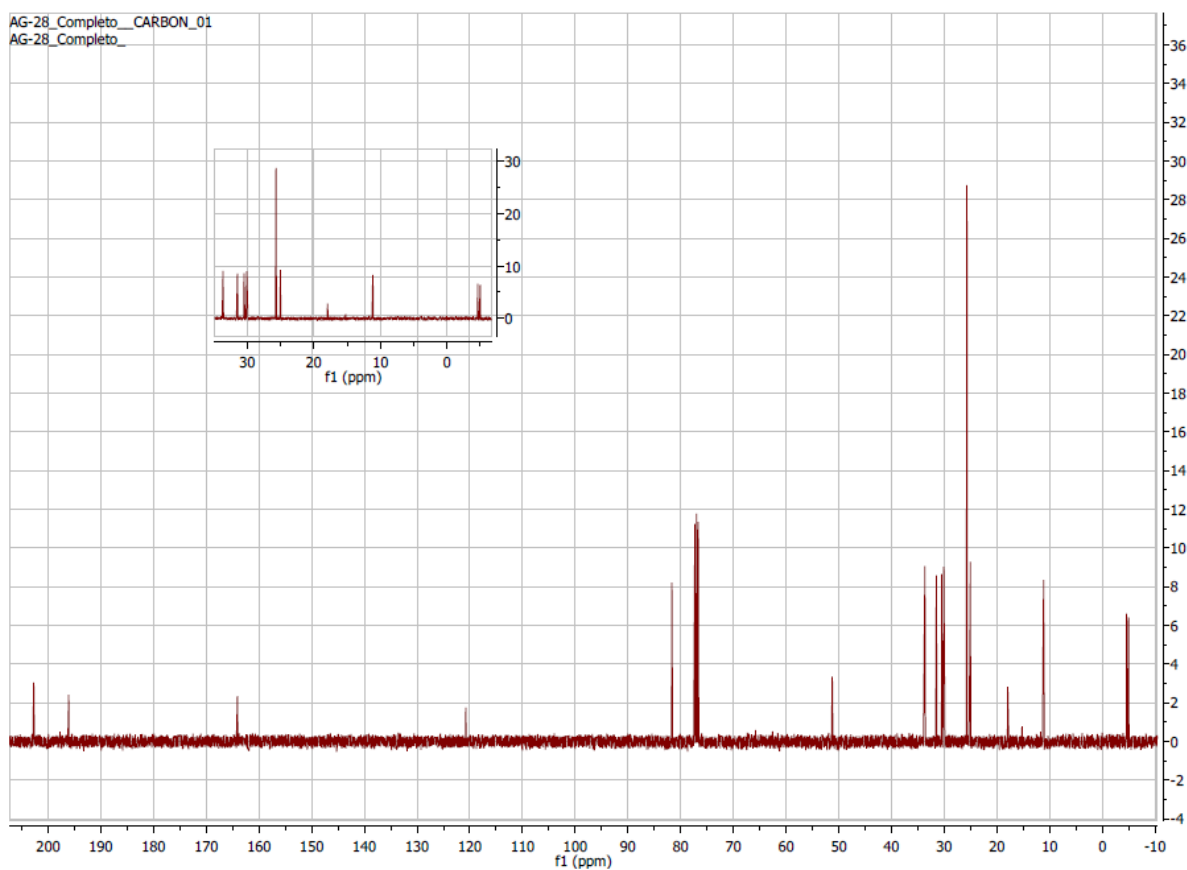
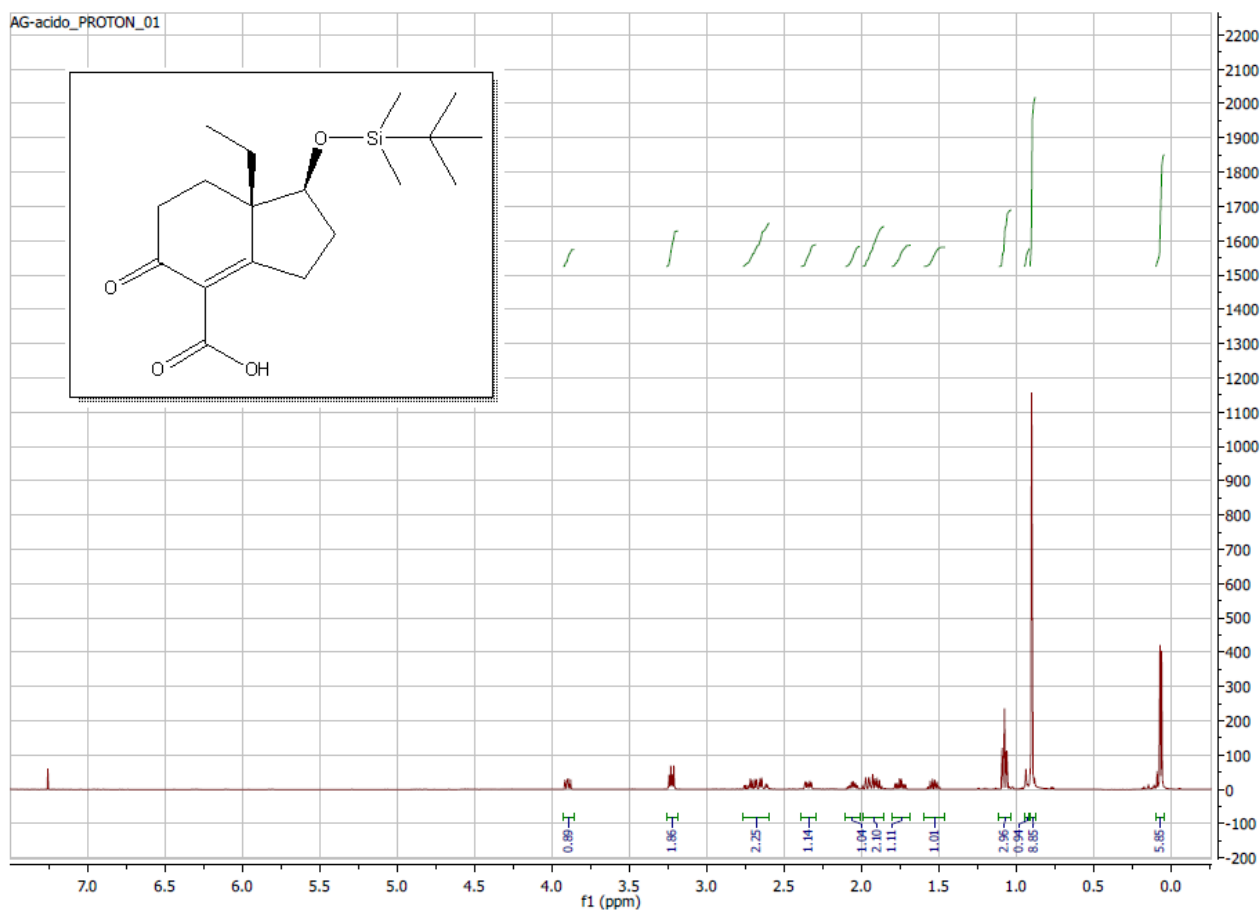


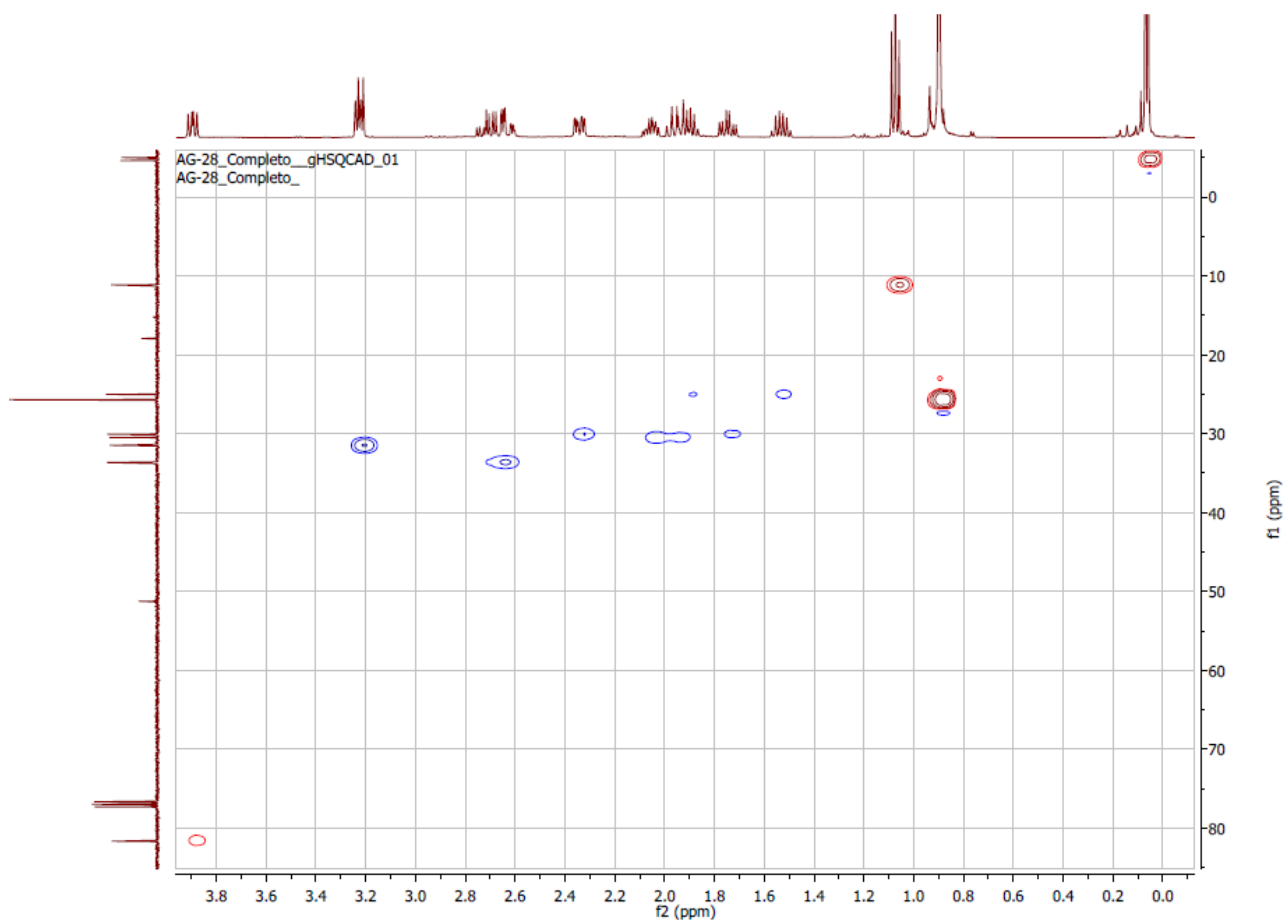
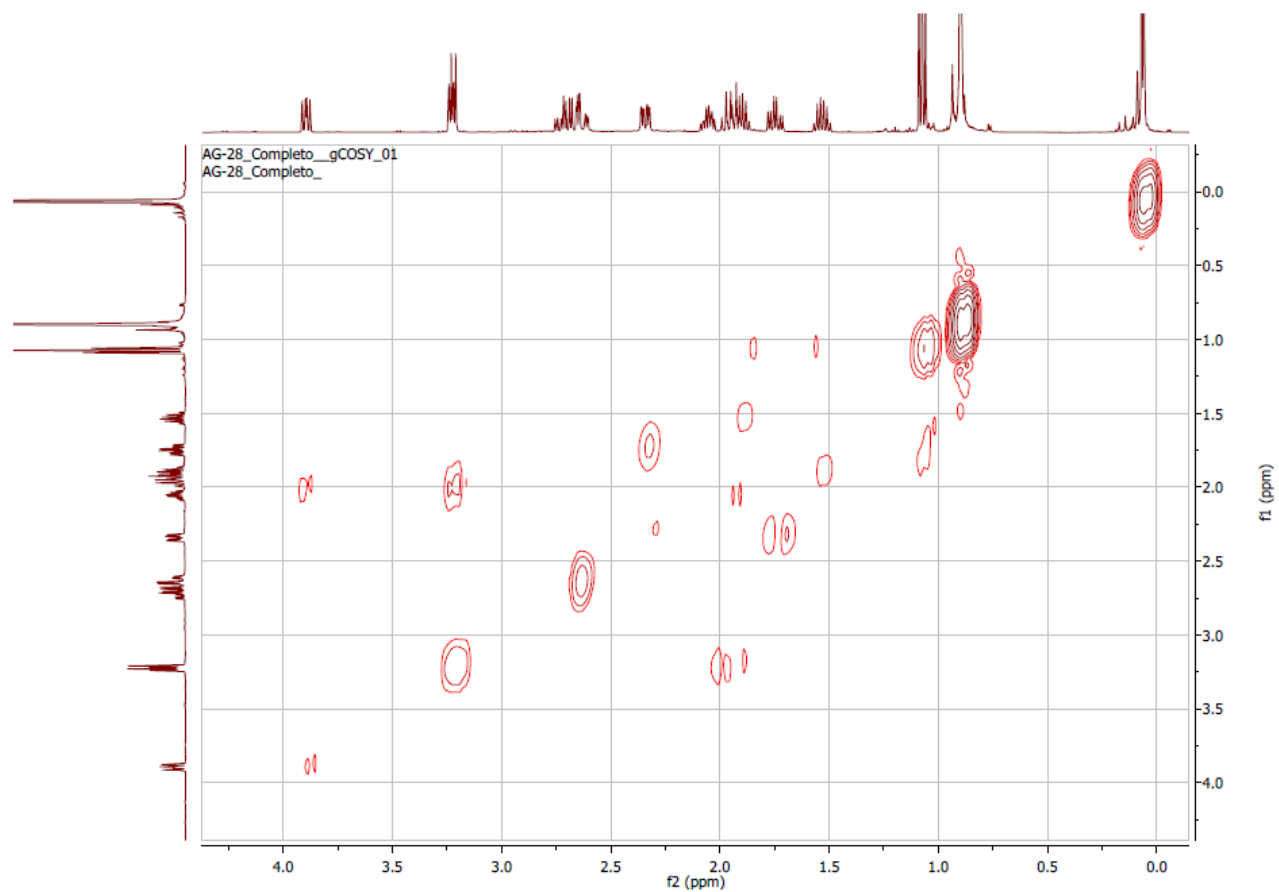


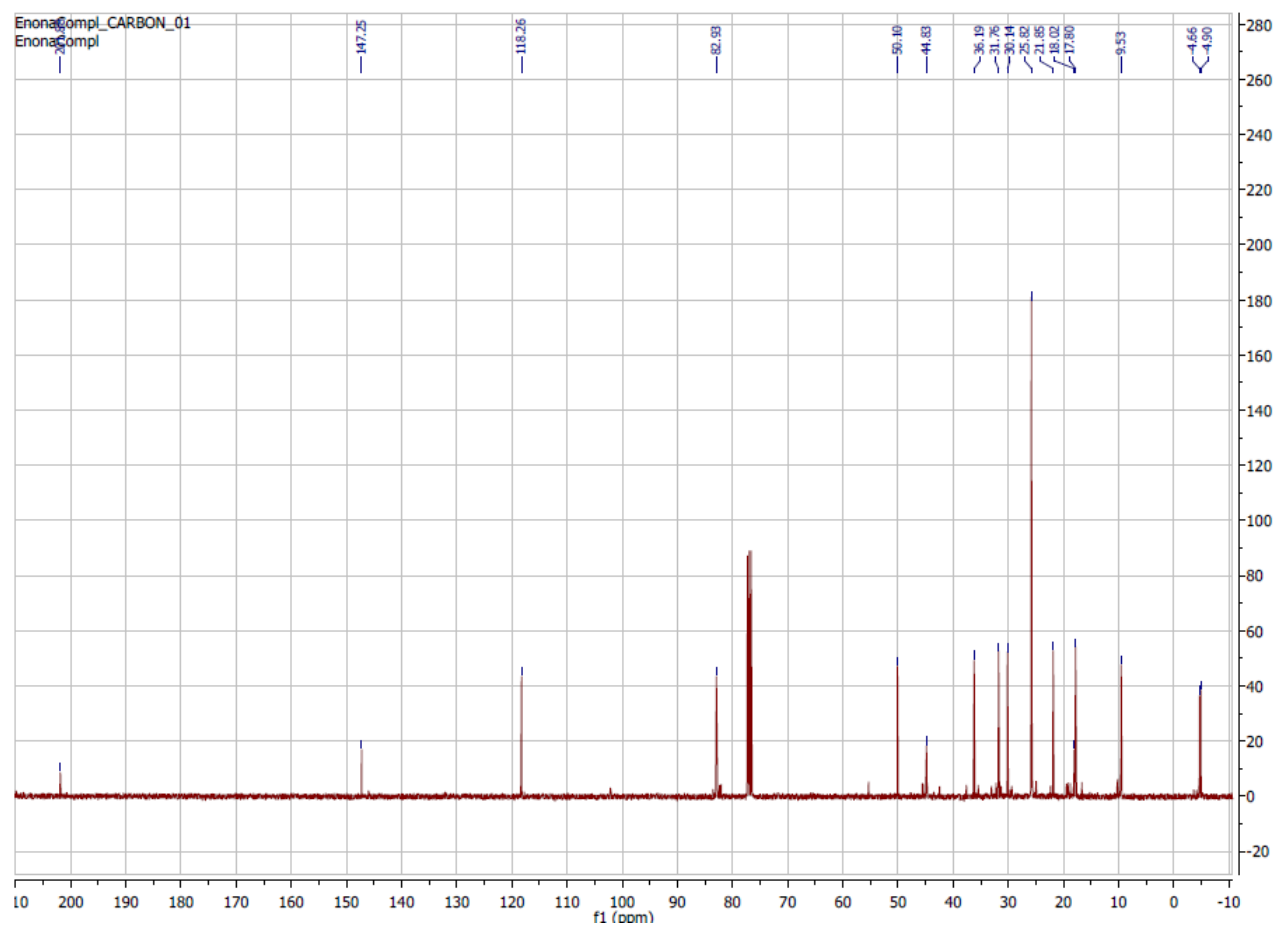
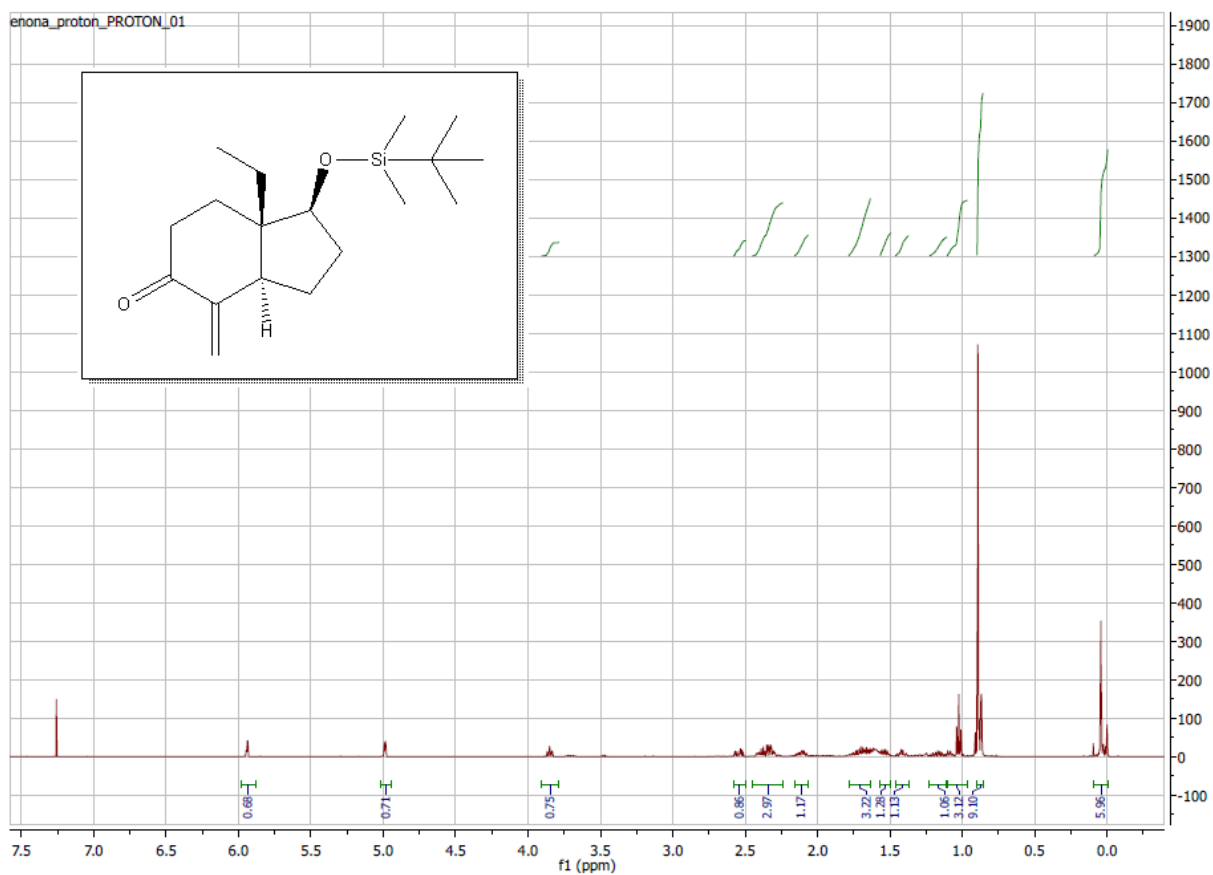


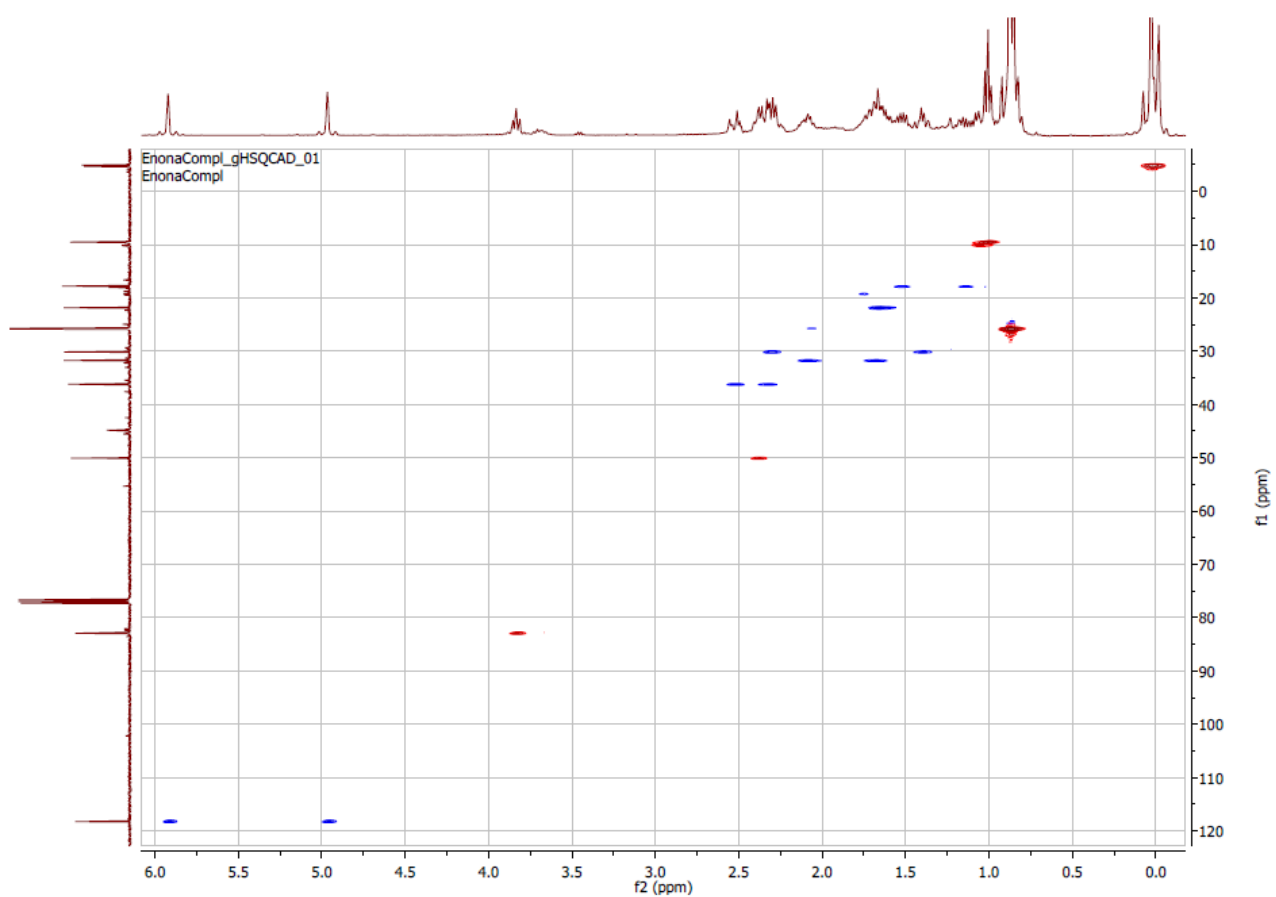
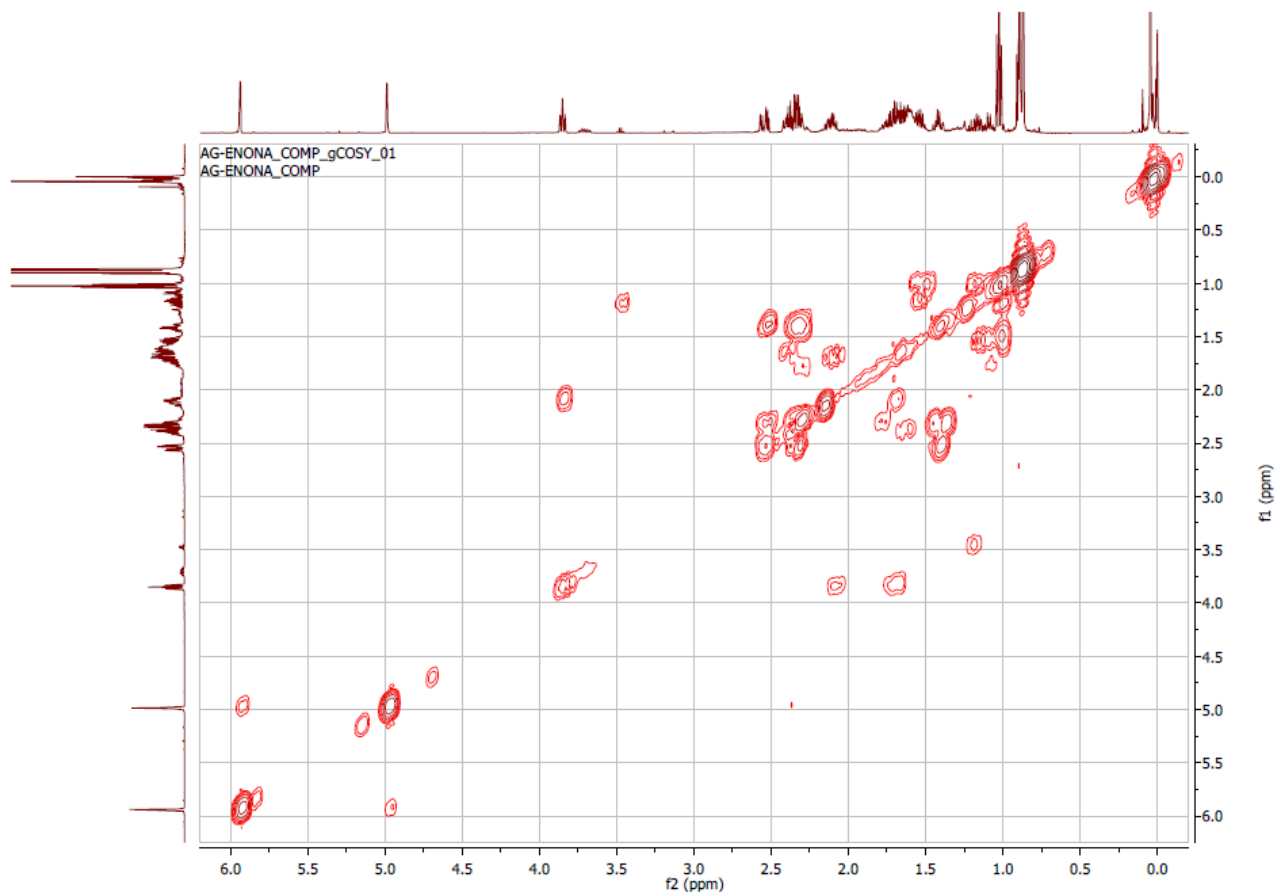
Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
295.2089	295.2088	-0.4	37.1	C17H31O2Si

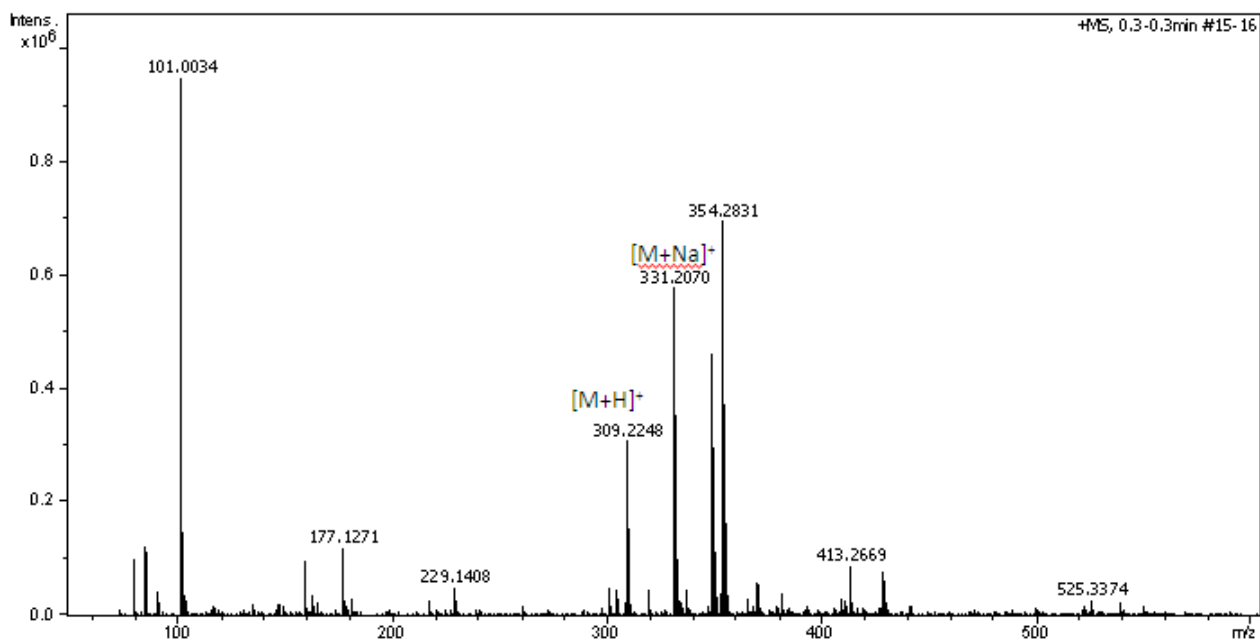




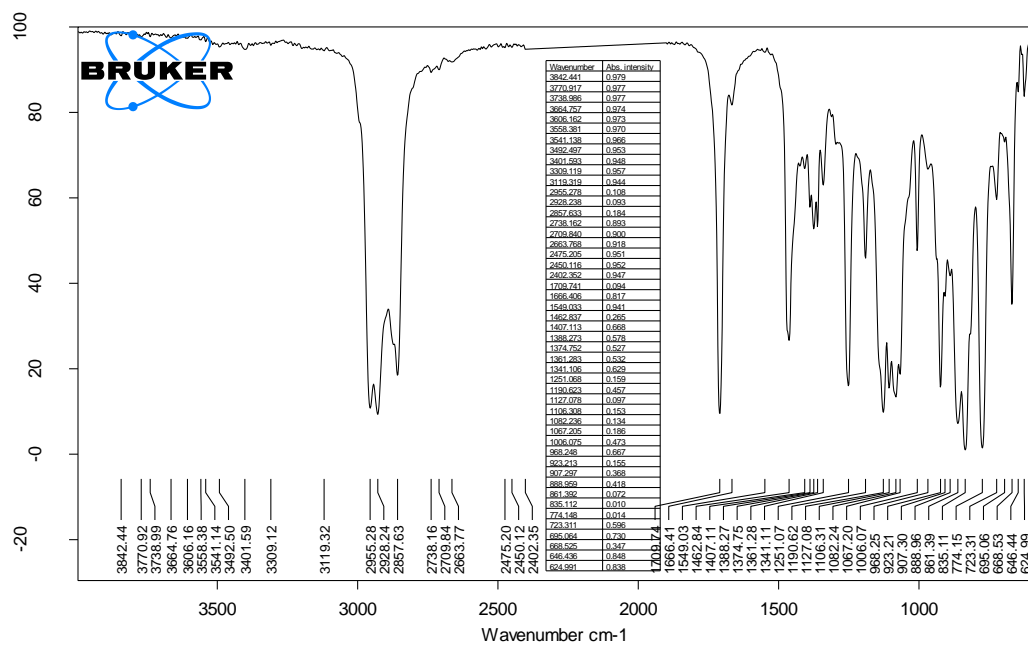


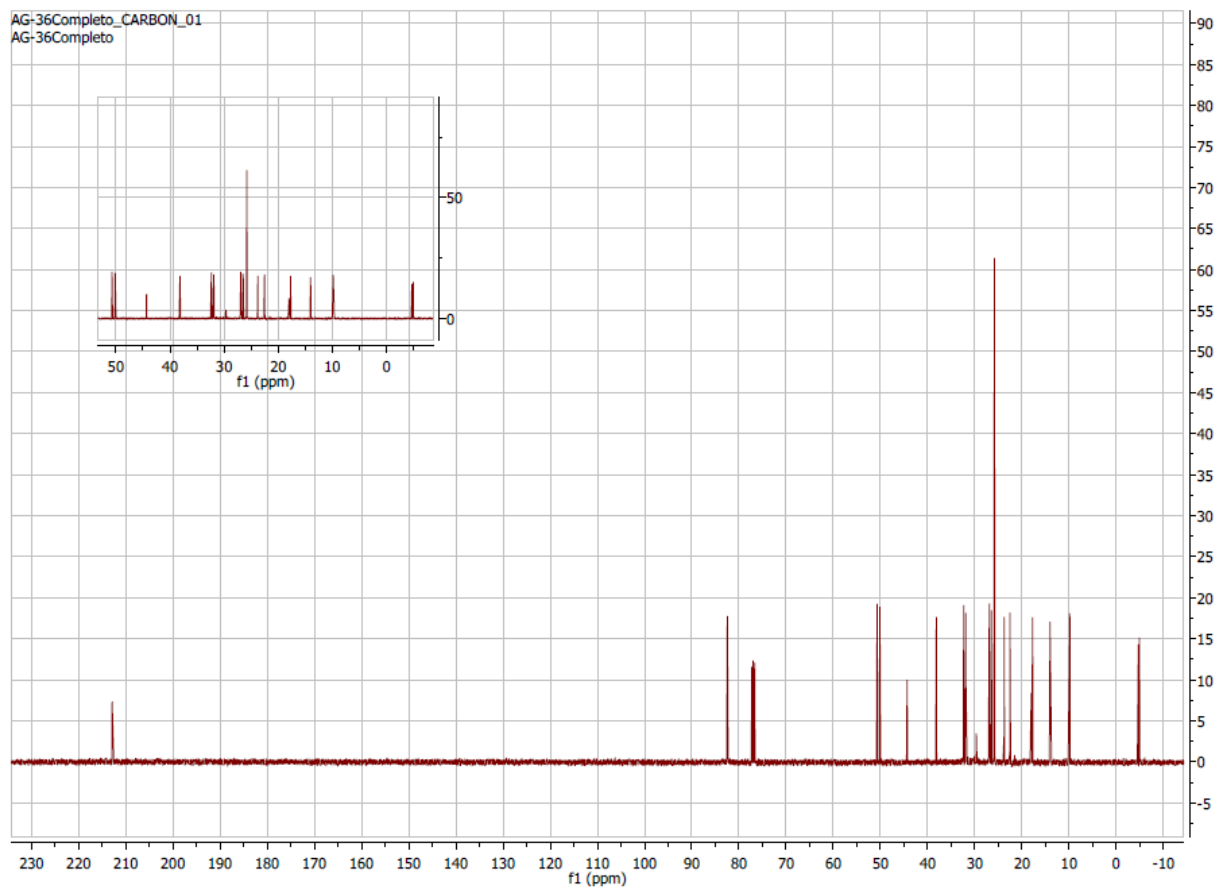
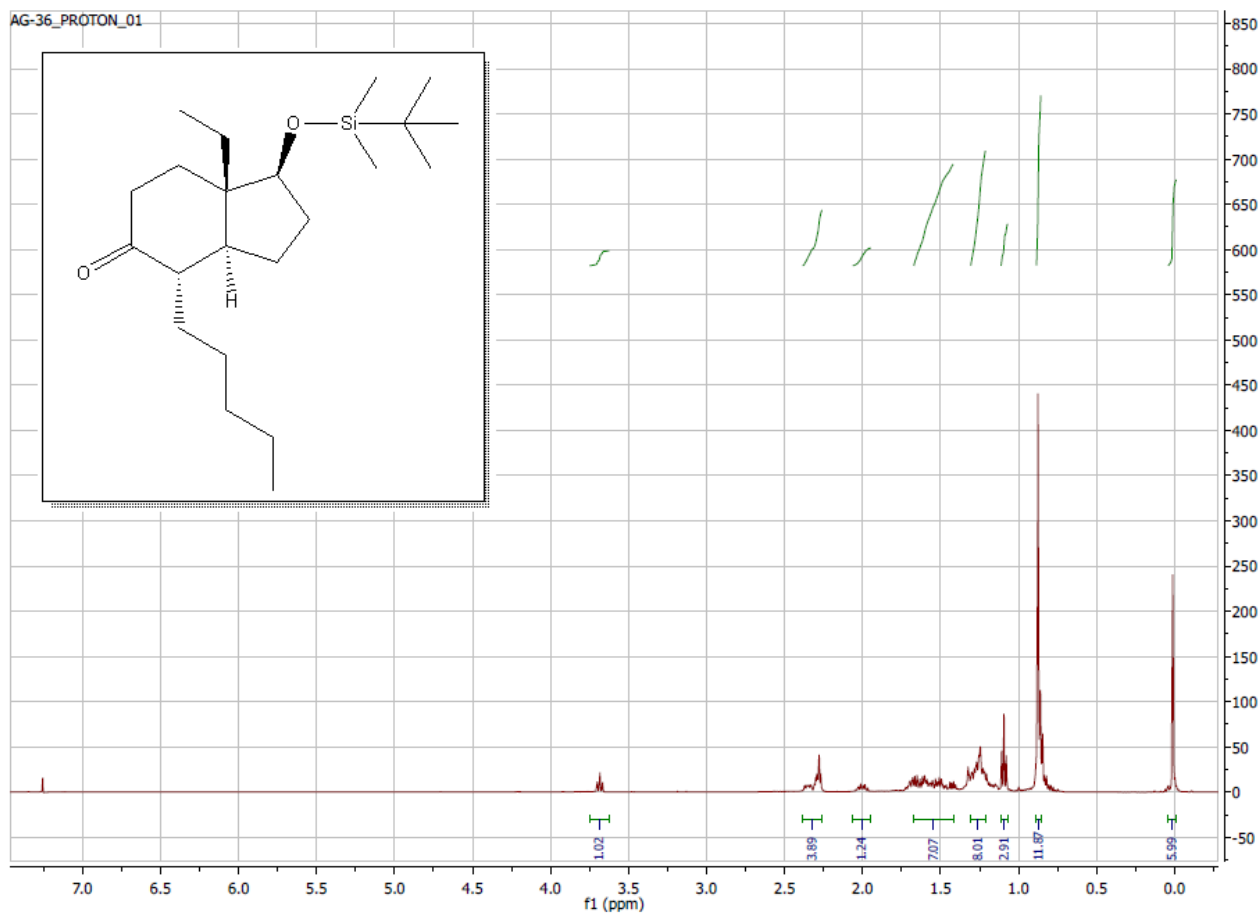


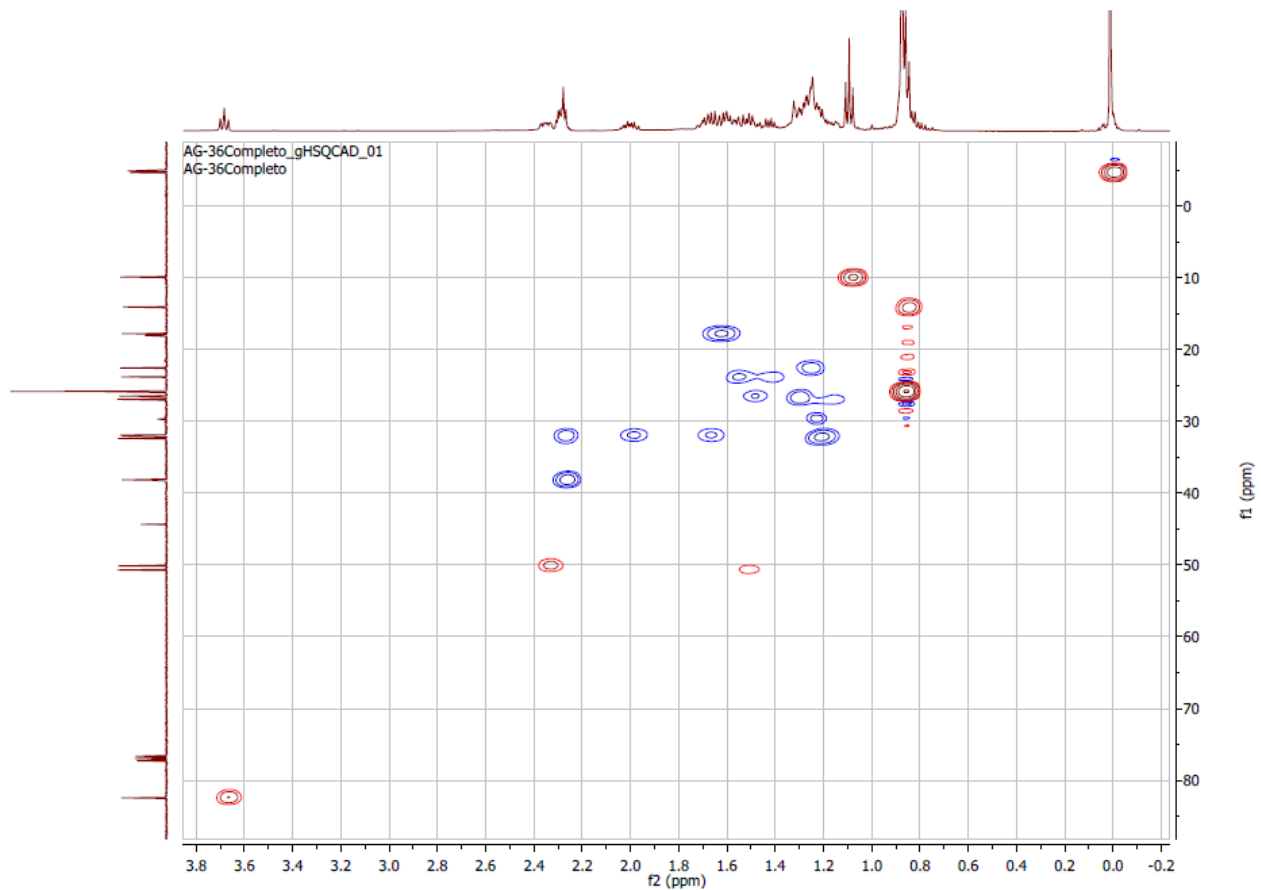
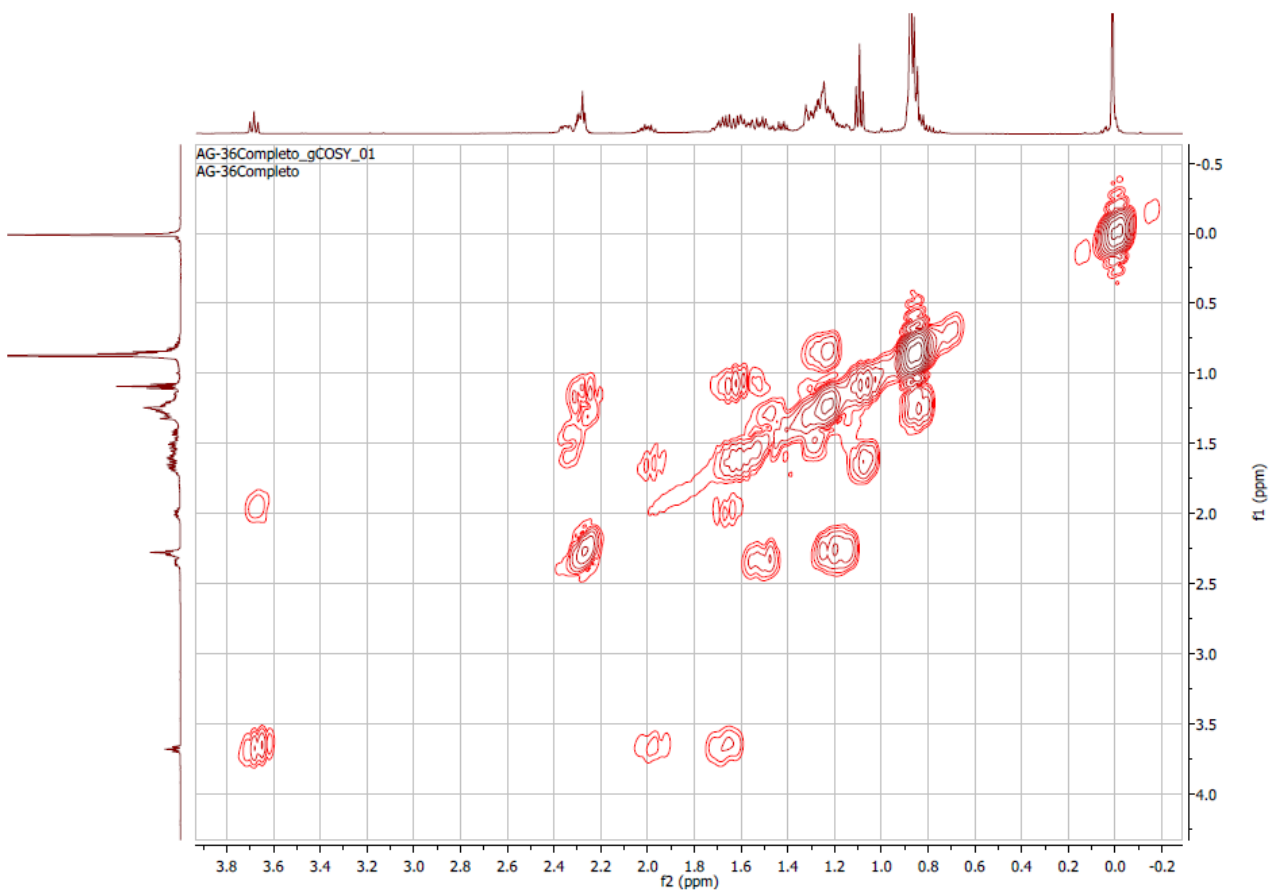


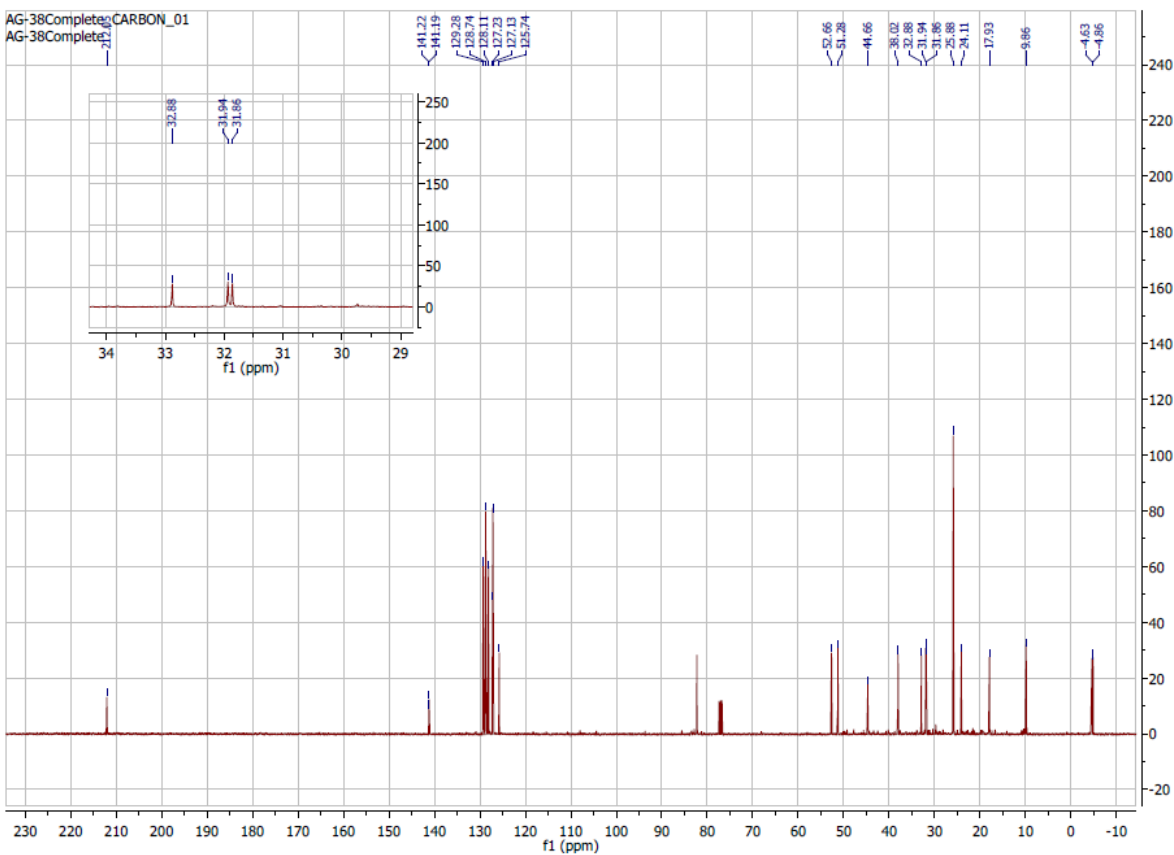
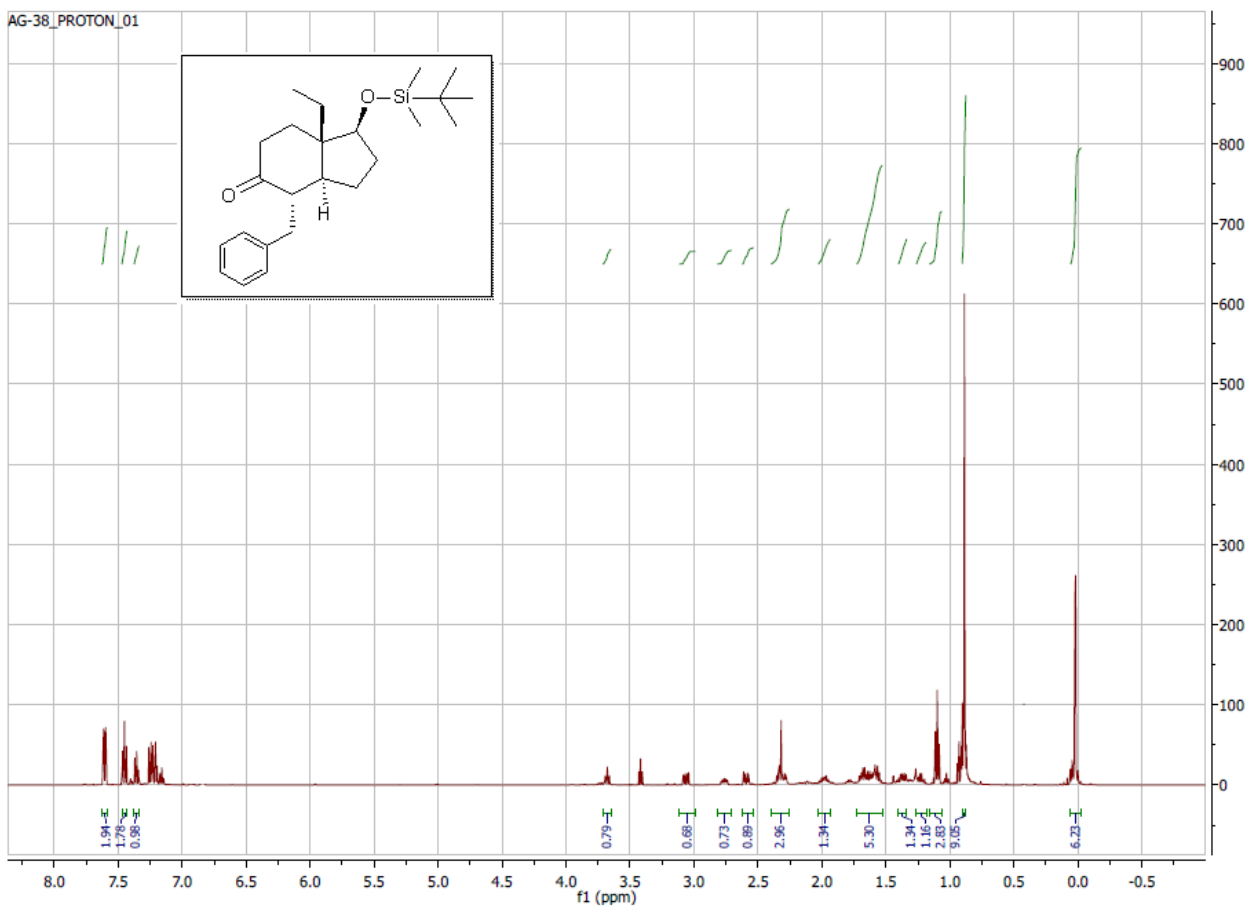


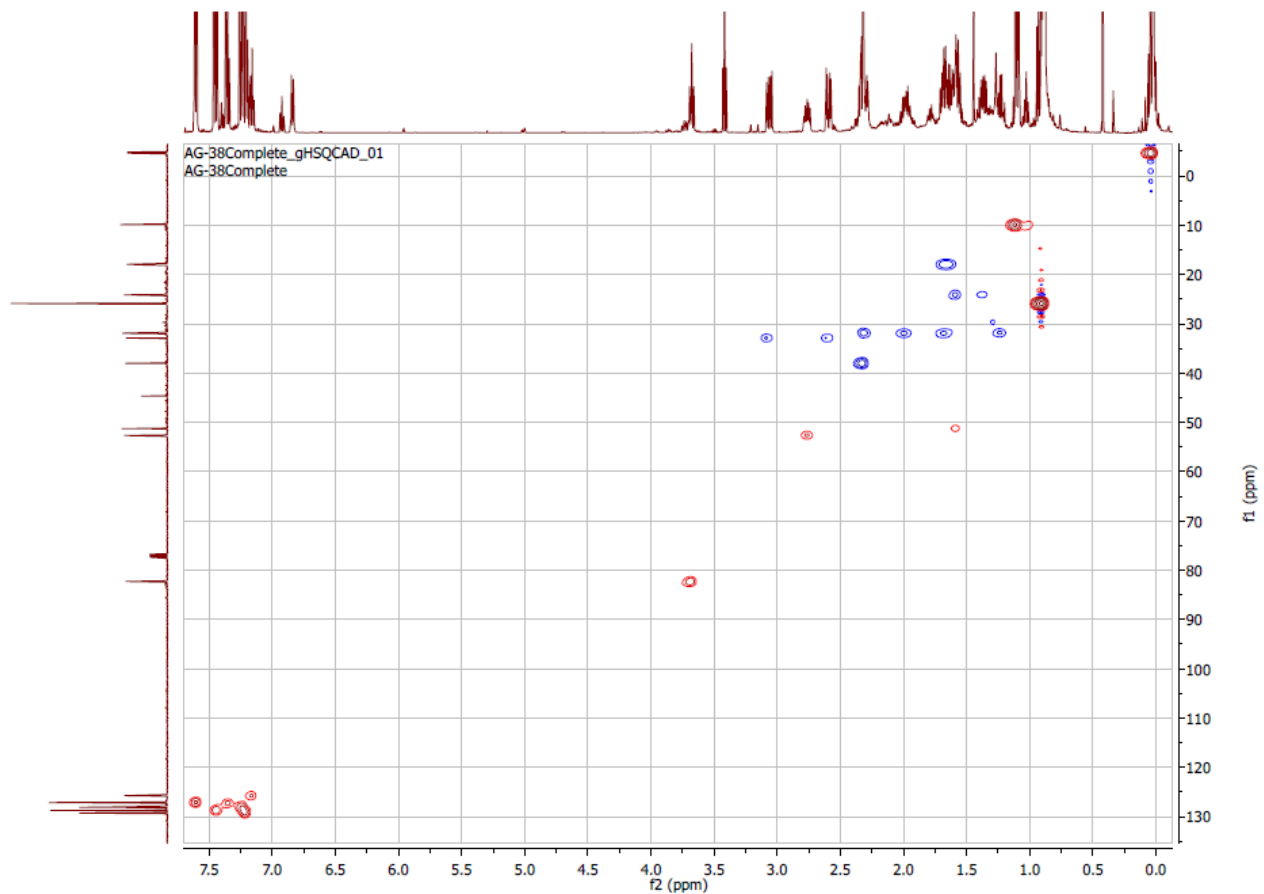
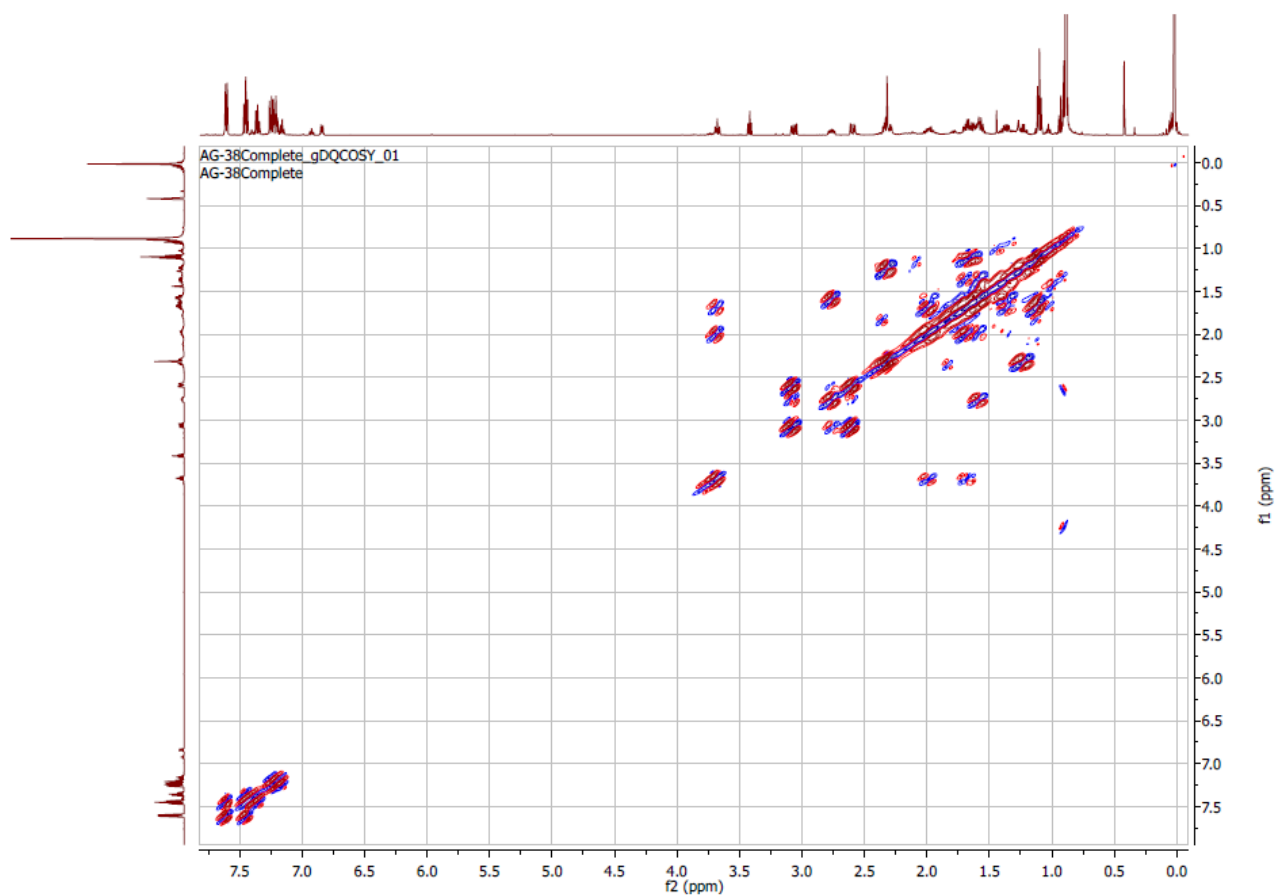
Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
309.2248	309.2244	-1.3	14.3	C18H33O2Si
331.207	331.2064	-2	36.3	C18H32NaO2Si

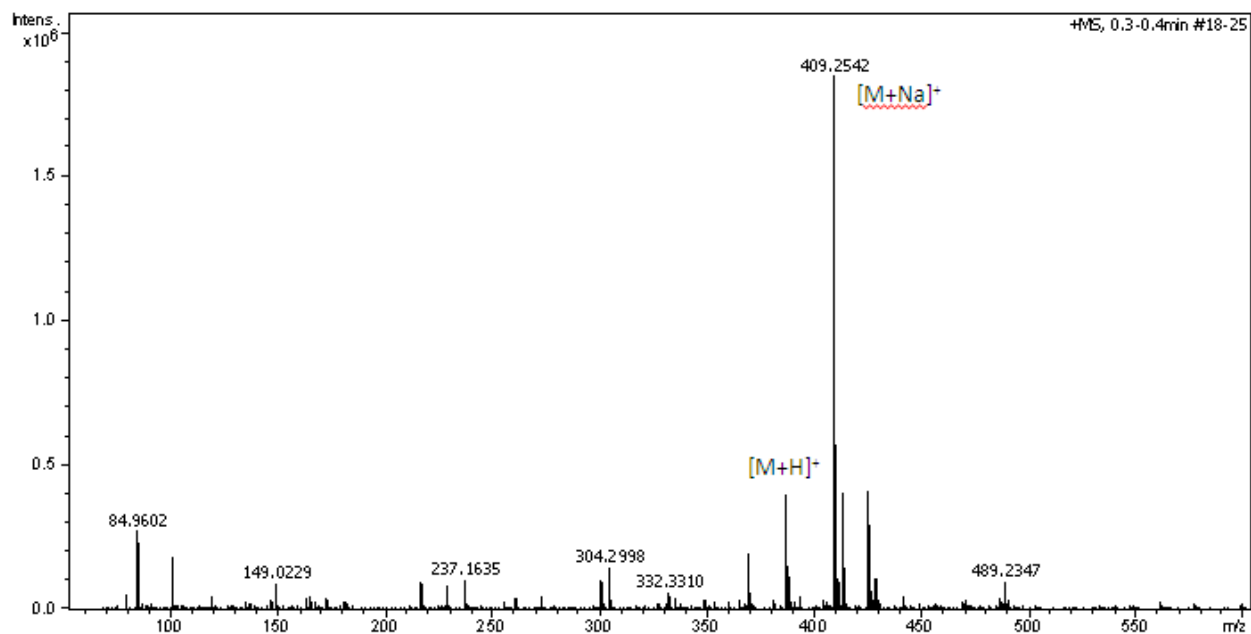












Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
409.2542	409.2533	-2.2	24.9	C ₂₄ H ₃₈ NaO ₂ Si
387.272	387.2714	-1.5	20.1	C ₂₄ H ₃₉ O ₂ Si

