



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

Aproximaciones a la Síntesis de Precursores de Esteroides no Naturales

Autor: Pablo Vallejo González

Tutora: Purificación Cuadrado Curto

1. ÍNDICE

Resumen	1
Abstract	1
Introducción	2
Antecedentes bibliográficos	4
Aproximación a la síntesis de esteroides no naturales	4
Reducción estereoselectiva de dicetonas aquirales.....	8
Objetivos	10
Plan de trabajo	11
Discusión de resultados	14
Síntesis de la 1-(4-metil-2,6,7-trioxobicyclo[2.2.2])-4-octen-3-ona (1a).....	14
Síntesis de 3-oxo pent-4-enoato de etilo (1b)	20
Ensayos de ciclación.....	21
Conclusiones	25
Técnicas experimentales	27
Síntesis de enonas funcionalizadas.....	27
Procedimiento general para la ciclación sobre la dicetona proquiral	35
Bibliografía	37-38
Anexo: Caracterización espectroscópica	39

2. RESUMEN

Se ha estudiado la ciclación enantioselectiva de compuestos tricarbónicos proquirales. Los compuestos bicíclicos obtenidos como resultado de dicha ciclación sirven como productos de partida en la síntesis de esteroides de "última generación", donde los sustituyentes en los carbonos angulares han sido modificados, especialmente en el carbono 13 donde el grupo metilo se cambia por un grupo etilo. Además las cetonas bicíclicas sintetizadas, cetonas Hajos-Parrish-Eder-Sauer (HPES), incorporan como sustituyente en la posición 4 un grupo etoxicarbonilo que será un punto de apoyo importante en la síntesis total del esteroide final.

2. ABSTRACT

The enantioselective cyclization of prochiral tricarbonyl compounds has been studied. The bicyclic compounds obtained serve as starting materials in the synthesis of "last generation" steroids where the substituents in the angular carbons have been modified, especially in 13th carbon, where the methyl group is substituted by an ethyl group. In addition, the synthesized bicyclic ketones, Hajos-Parrish-Eder-Sauer ketones (HPES), incorporate as substituent in the 4th position an ethoxycarbonyl group and which will be an important point in the total synthesis of the final steroid.

3. INTRODUCCIÓN

Los esteroides son lípidos no saponificables. Se caracterizan por poseer un esqueleto estructural esterano, derivado del tetraciclo ciclopentano-perhidrofenantreno, y una cadena lateral que contiene de un diverso número de átomos de carbono. Los cuatro anillos del esteroide se nombran de forma A, B, C, y D. La numeración de los anillos sigue el orden de la figura inferior.

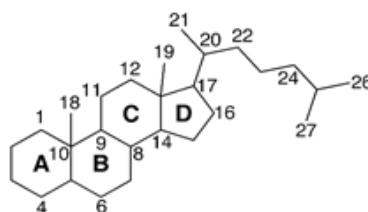


Figura 1

La síntesis de este tipo de moléculas es hoy en día un área en activo dentro de la investigación en química orgánica y farmacológica. Tras el descubrimiento en 1949 de las propiedades terapéuticas de los corticoesteroides se han venido desarrollando diversos métodos sintéticos con el objetivo final de llevar estas rutas sintéticas a escala industrial.

Hoy en día, la mayor parte de los esteroides sintéticos se obtienen mediante reacciones que modifican la estructura de esteroides naturales. La principal desventaja de hacer uso de este método es que la modificación de la estructura de este nuevo esteroide va a ser bastante limitada. De especial interés son los esteroides de última generación donde el grupo metilo del carbono angular C-13 ha sido sustituido por un grupo etilo, dado que presenta mayor actividad farmacológica.

Una de las ventajas del proceso sintético llevado a cabo en este trabajo es que en lugar de partir de un esteroide previo, lo hacemos a partir de moléculas sencillas, llevamos a cabo una síntesis total del esteroide, de tal forma que logramos funcionalizar el esqueleto esterano, pudiendo incorporar un grupo etilo, en vez de un grupo metilo en C-13, hecho éste que ha demostrado la capacidad de incrementar

notablemente la bioactividad del esteroide respecto del natural. Este cambio estructural abre un abanico de posibilidades, ya que se ha descubierto que esta funcionalización puede dotar a nuestro futuro esteroide de unas propiedades farmacológicas diferentes a las existentes actualmente.

Ejemplos de este tipo de rutas son la síntesis de Woodward¹, la de Scasett² y la síntesis de Torgov³. Entre los esteroides no naturales más ampliamente distribuidos farmacológicamente están el gestodeno, levonorgestrel y desogestrel, que forman parte de los anticonceptivos de última generación con mayor actividad a dosis menores, con la consiguiente disminución de efectos secundarios.

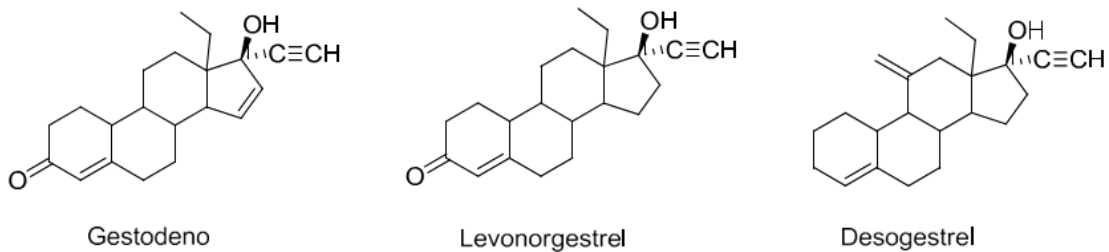


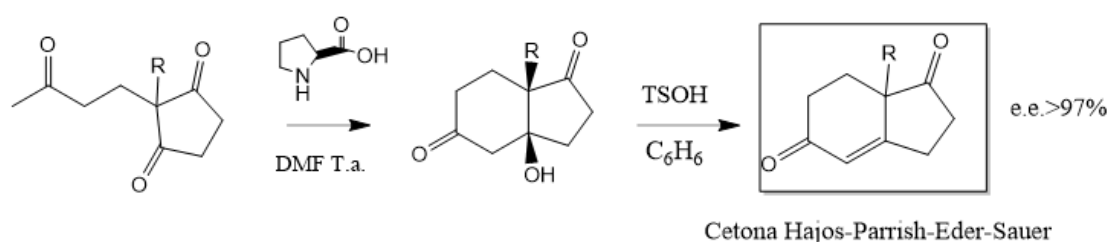
Figura 2

4. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

La síntesis de esteroides de origen “no natural” ha sido abordada siguiendo diferentes estrategias, entre las que destacamos las siguientes.

4.a. Aproximaciones a la síntesis de esteroides no naturales

Una posibilidad es comenzar a partir de la preparación de los anillos C y D, y una vez obtenidos estos, completar el esqueleto hidrocarbonado del esteroide. En esta línea de trabajo, y desde que Hajos y Parrish⁵ publicaron por primera vez la síntesis de este tipo de sistemas bicíclicos, se han ido preparando nuevos catalizadores, que han permitido mejorar el rendimiento y el exceso enantiomérico con que se obtienen estos productos. De entre las diferentes posibilidades descritas en la bibliografía para abordar el objetivo de construcción del esteroide, el empleo de aminoácidos quirales sobre sistemas carbonílicos adecuados, permite inducir procesos de ciclación que transcurren preferentemente hacia una estereoquímica concreta (esquema 1).



Esquema 1

El empleo de aminoácidos primarios como catalizadores determina que la reacción transcurra a través de una enamina. Además, el que el aminoácido sea primario presenta ventajas con respecto a la prolina⁶ en la activación de los intermedios. El grupo NH de la enamina intermedia puede estar implicado en posibles interacciones con el sustrato adecuado (figura 3). Así mismo, la formación de puentes

de hidrógeno entre el carboxilo y el grupo carbonilo, incorpora una clara diastereoselectividad facial, de modo que la configuración del aminoácido induce la cara preferente de ciclación.

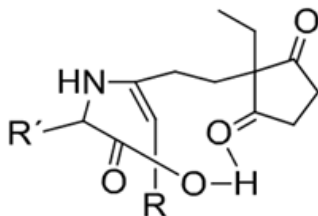
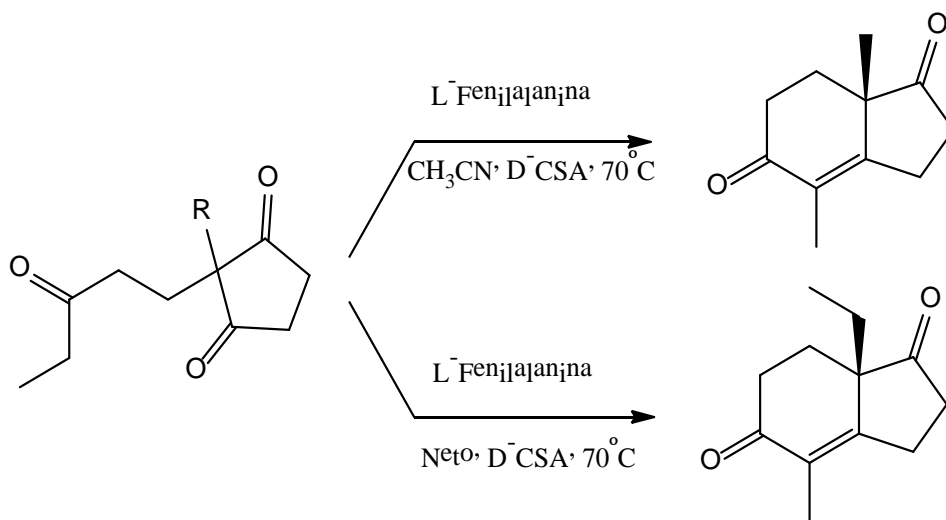


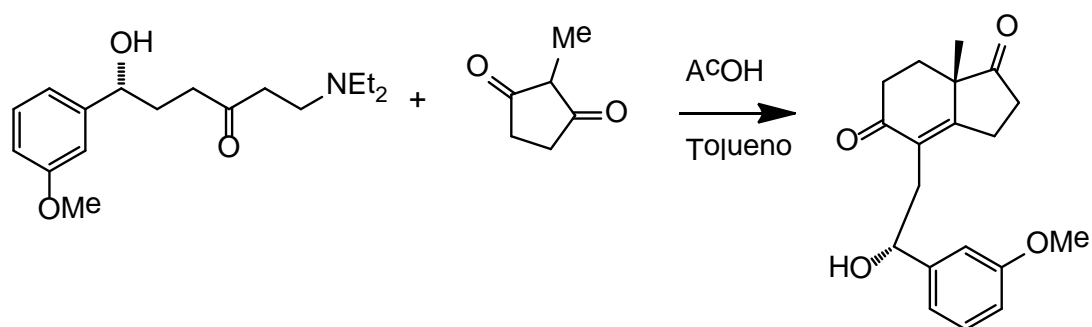
Figura 3

La síntesis de cetonas análogas a la HPES es posible por reacción de las correspondientes tricetonas proquirales con L-fenilalanina^{7,8} y ácido D-camforsulfónico (esquema 2):



Esquema 2

Cohen y colaboradores^{9, 10} han descrito la preparación de (1R,S)-2-[5,6,7,7a-tetrahidro-(7aS,R)-metil-1,5-dioxo-4-indanil)-1-(3-metoxifenil)etanol mediante el uso de un tratamiento ácido de β -aminocetonas como precursores de enonas (esquema 3):

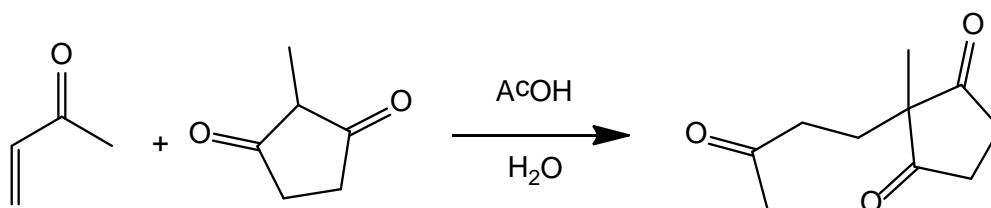


Esquema 3

El empleo de las condiciones descritas en la bibliografía hasta el momento, requieren de largos periodos de calefacción; además se han estudiado pocos aminoácidos primarios como catalizadores que permitan la ciclación estereoselectiva a los sistemas bicíclicos¹¹.

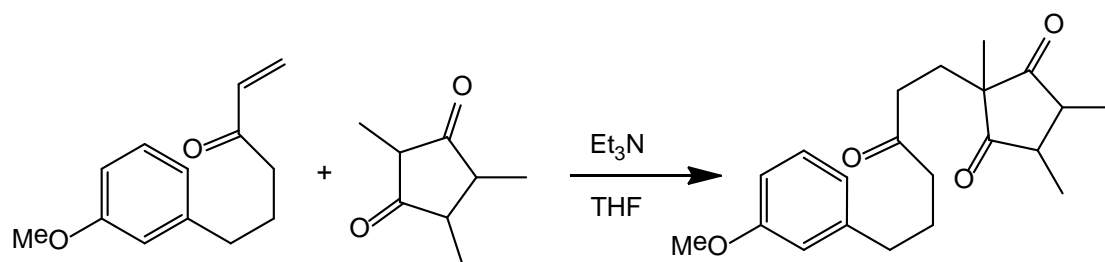
La obtención de enonas del tipo HPES, que además estén funcionalizadas, es por tanto, un campo de interés en la preparación de este tipo de esteroides.

La preparación de las tricetonas proquirales similares a las utilizadas en este proyecto, se ha descrito en la bibliografía siguiendo dos metodologías alternativas. Una posible vía es el tratamiento en medio ácido de 1,3-ciclopentanodionas con vinilcetonas, en estas condiciones se han preparado⁸ 2-etil-2-(3-oxopentil)-1,3-ciclopentanodionas con excelentes rendimientos químicos (esquema 4).



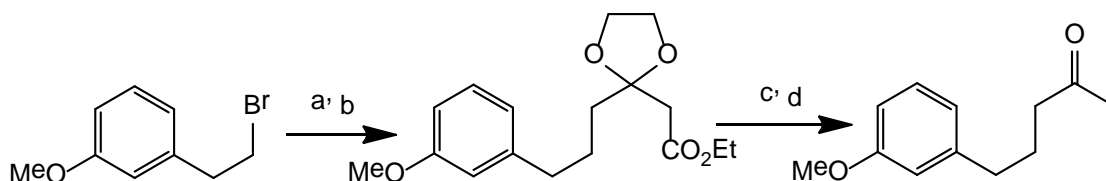
Esquema 4

Otra vía posible para la preparación de tricetonas es el tratamiento de la vinilcetona y el compuesto dicarbonílico con trietilamina en THF (esquema 5):



Esquema 5

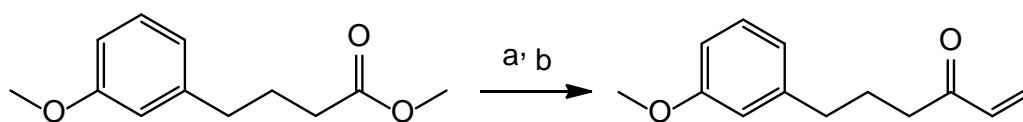
El empleo de 6-(3-metoxifenil)-1-hexen-2-ona (que no es comercial y por lo tanto se debe preparar como paso previo al proceso de condensación), permite la incorporación de todo el esqueleto hidrocarbonado del esteroide final. En la bibliografía existen diferentes procedimientos sintéticos para la preparación de esta cetona: el grupo de Wang¹² sintetiza este intermedio por reacción del dianión derivado de acetilacetato de etilo con 1-bromo-2-(3-metoxifenil)etano para dar 6-(3-metoxifenil)-3-oxohexanoato de etilo, que siguiendo las reacciones del esquema 7 llegar a la vinilcetona:



Reactivos y condiciones: (a) $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, THF, NaH, $n\text{-BuLi}$, N_2 , 0°C ; (b) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $p\text{-TSAH}$, 90°C ; (c) THF, LiAlH_4 , N_2 , reflujo; (d) HCl, CH_3COCH_3

Esquema 6

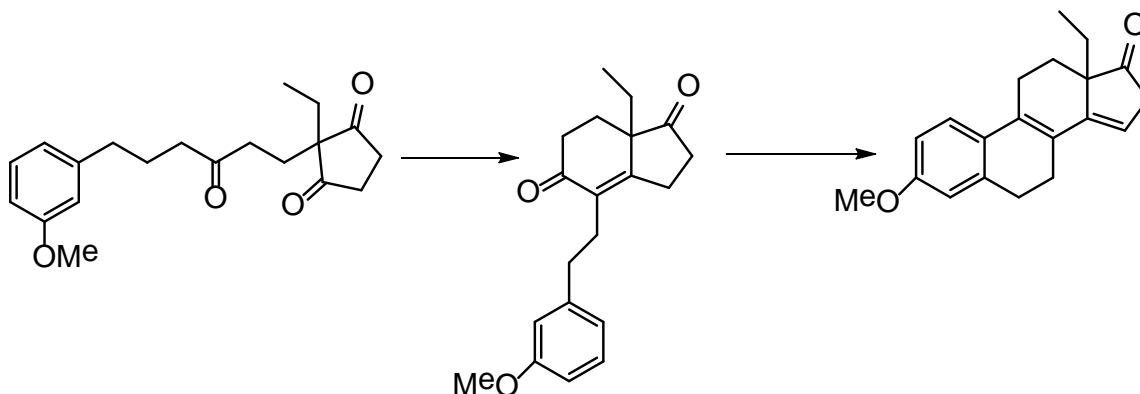
Una alternativa desarrollada por Oikawa¹³, emplea β -cetossulfóxidos como intermedios y como grupo de apoyo para la generación del doble enlace carbono-carbono (esquema 7):



Reactivos y condiciones: (a) EtSOEt , NaH, THF; (b) calor

Esquema 7

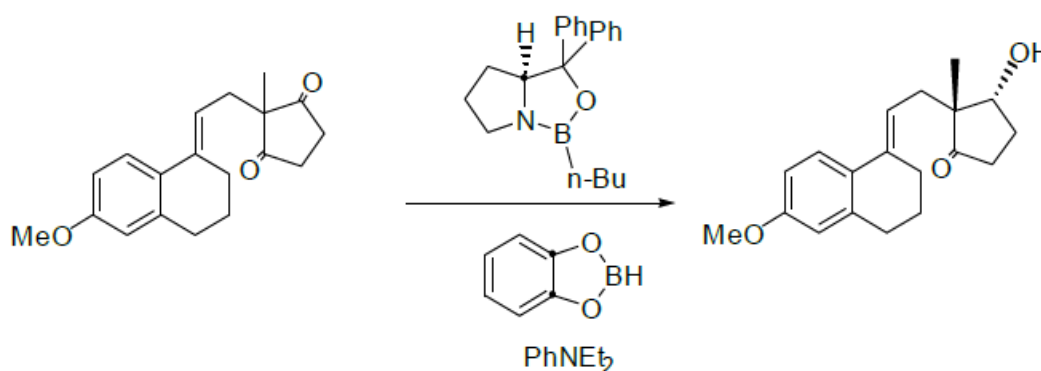
La ciclación enantioselectiva de tricetonas proquirales promovida por α -aminoácidos primarios enantioméricamente puros, permitirá sintetizar un intermedio clave en la síntesis de diferentes esteroides con especial interés farmacológico (esquema 8):



Esquema 8

4.b. Reducción estereoselectiva de dicetonas aquirales

La inducción asimétrica en la estructura esteroidea final, se puede conseguir en la preparación del anillo D. La reducción enantioselectiva y diastereoselectiva de la dicetona aquiral de Torgov¹⁴, proporciona un acceso al control de la estereoquímica de los centros C-13 y C-17 del futuro esteroide (en torno al 90% de pureza enantiomérica) (esquema 9):



Esquema 9

La presencia de la PhEt_2N , que forma un complejo con el catecol borano, parece ser responsable tanto del estereocontrol observado, como también de la inversión de la estereoquímica relativa de los dos centros quirales (figura 4), respecto a la bibliografía anterior¹⁵.

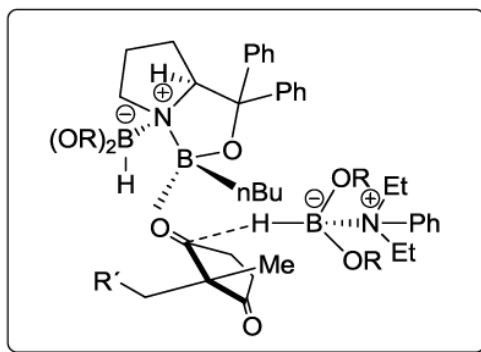
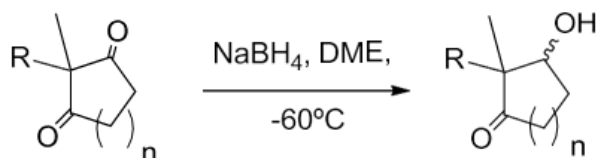


Figura 4

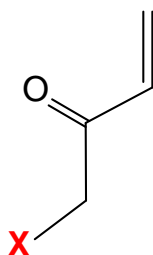
La reducción quimioselectiva de 1,3-cicloalcanodionas¹⁶, empleando NaBH_4 , en presencia de DME, reduce significativamente la proporción de diol formado. De hecho, este procedimiento constituye un protocolo importante para la síntesis de productos naturales terpénicos (Esquema 10):



Esquema 10

5. OBJETIVOS

1. Nuestro objetivo principal es la optimización de procesos diferentes para la ***síntesis de enonas funcionalizadas, susceptibles de conducir a la síntesis enantioespecífica de los anillos C y D del esqueleto de un esteroide no natural.***

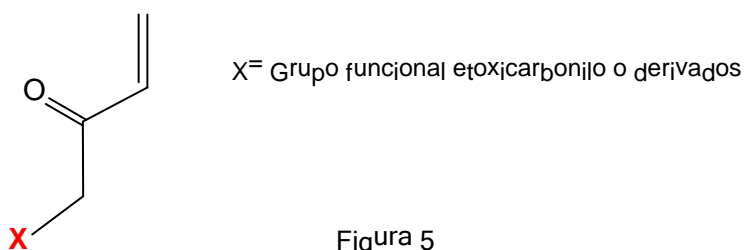


2. La última parte del trabajo se dedicará a ***determinar las condiciones de reacción óptimas para obtener un mayor rendimiento en el proceso de ciclación, así como mejorar los excesos enantioméricos en C-17.***

6. PLAN DE TRABAJO

Para la consecución de los anteriores objetivos, hemos diseñado el siguiente plan de trabajo:

1. Preparación de cetonas α, β -insaturadas y funcionalizadas (Figura 5):



Manteniendo la unidad α, β -insaturada, el grupo X se puede incorporar como tal, o bien como un precursor que enmascare su reactividad, empleando diferentes procedimientos. En primer lugar, se ensayará el empleo de un grupo OBO, para obtener la 1-(4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)but-3-en-2-ona como aceptor de Michael (Figura 6).

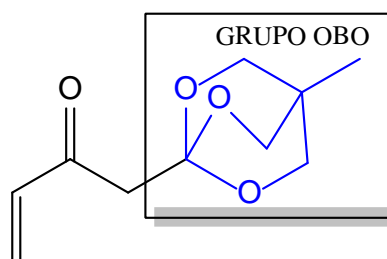


Figura 6

Se compararán vías alternativas para ello, modificando condiciones de reacción, y estrategias sintéticas diferentes, que serán descritas más adelante en el apartado de Discusión de Resultados.

Una segunda posibilidad es emplear directamente el 3-oxo-4-pentenoato de etilo (Figura 7).

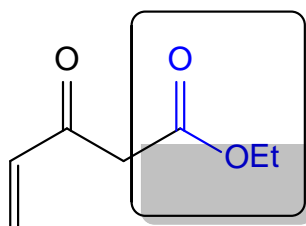
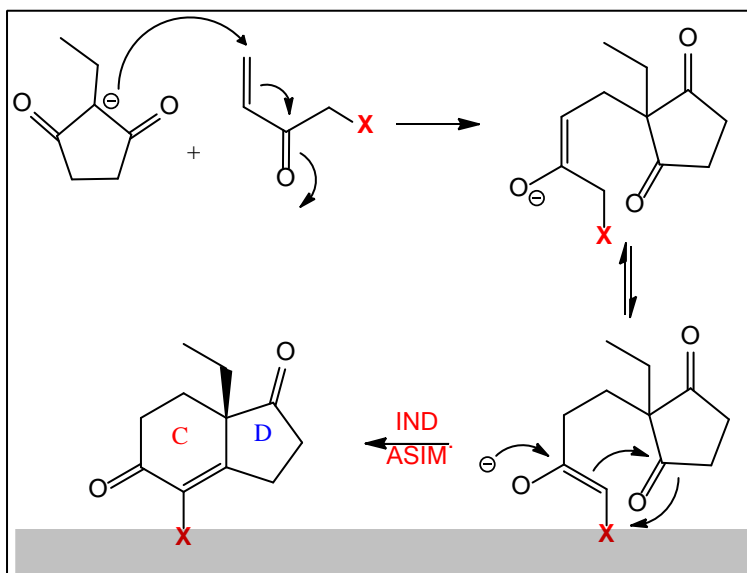


Figura 7

2. Ensayar diferentes condiciones de trabajo con el objetivo de optimizar la obtención del aceptor de Michael. Se llevará a cabo una variación de disolvente utilizado, así como de estequiometrías, temperaturas y tiempos de reacción con el objetivo de obtener unos altos rendimientos sintéticos.

3. Estudio de la estereoselectividad de la reacción haciendo uso de métodos cromatográficos.

Se llevarán a cabo ensayos de ciclación para la obtención de compuestos bicíclicos variando tanto el aminoácido catalizador, como las condiciones de reacción, también con el objetivo de estudiar las variaciones en el rendimiento de reacción. (Esquema 11)



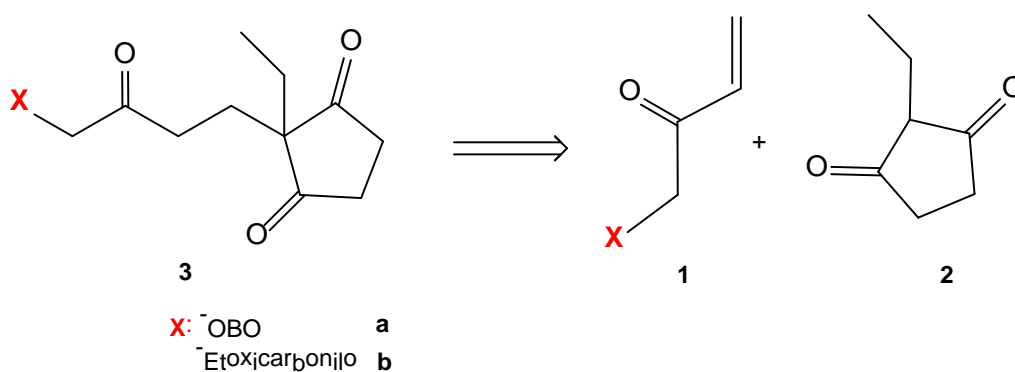
Esquema 11

La incorporación de las citadas enonas como aceptor de Michael sobre el carbanión derivado de la 2-etil-1,3-ciclopentadiona, proporciona una tricetona aquiral, cuya ciclación intramolecular determina la fusión de ciclos, y la aparición de

un nuevo centro quiral (futuro C-17 del esteroide). Haciendo uso de aminoácidos quirales de diferente naturaleza se ensayará la inducción asimétrica en el proceso.

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

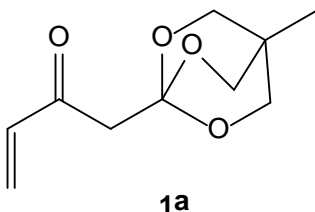
La preparación de las tricetonas necesarias para abordar el desarrollo de la ciclación estereoselectiva de las denominadas cetonas HPES hace necesario disponer de enonas capaces de promover la formación de los compuestos tricarbónicos necesarios (**3**) (Esquema 12). El análisis retrosintético nos proporciona la estructura de los productos necesarios en la primera parte de este trabajo.



Esquema 12

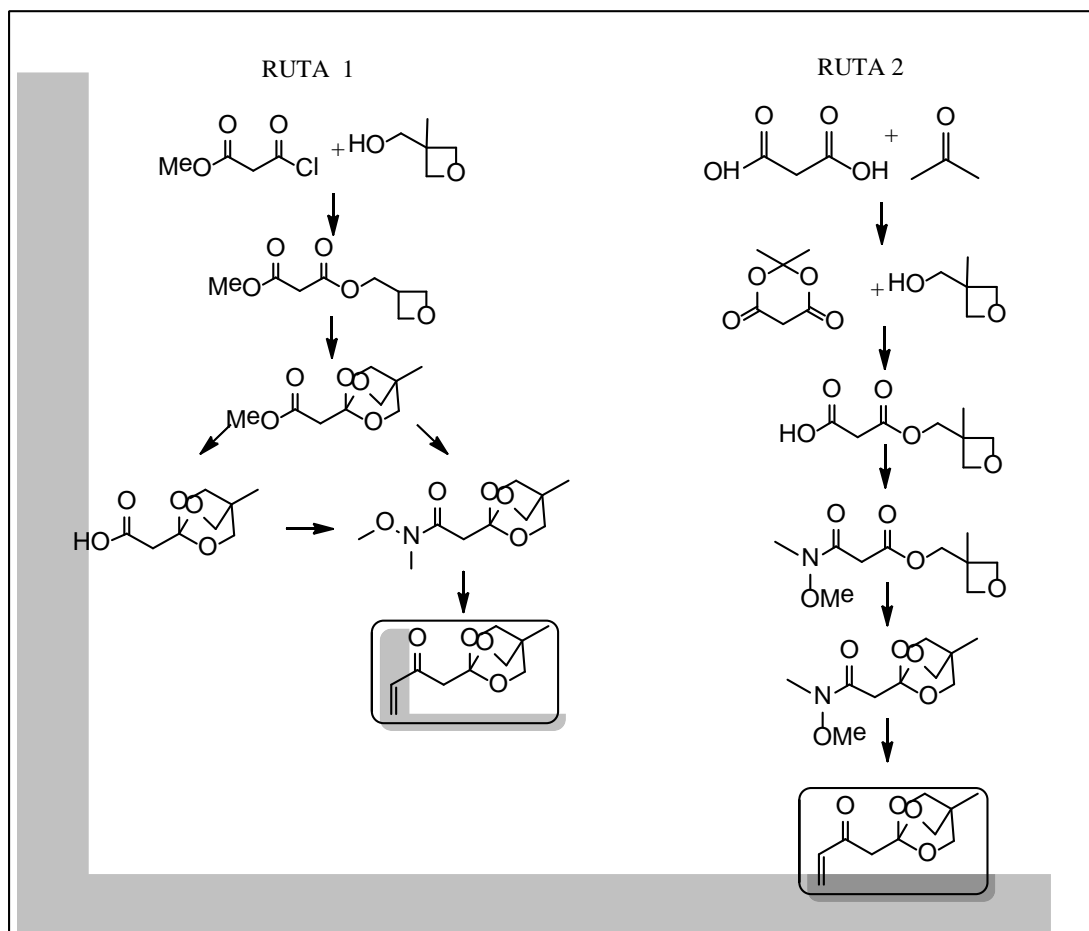
Mientras la 2-etil-1,3-ciclopentadiona es un producto comercial, ninguna de las enonas necesarias es comercial, por lo que nos centramos en la preparación de los compuestos anteriormente mencionados.

7.1 Síntesis de la 1-(4-metil-2,6,7-trioxobiciclo[2.2.2])-4-octen-3-ona (**1a**)



La elección de este derivado de ácido carboxílico se fundamenta en la posibilidad de incorporar en la posición 4 del sistema bicíclico un grupo que permita, una vez formado éste, completar la estructura del esteroide final. La preparación de

dicho compuesto se aborda siguiendo diferentes estrategias, que paso a resumir de forma breve en el Esquema 13 y que desarrollaré más adelante.

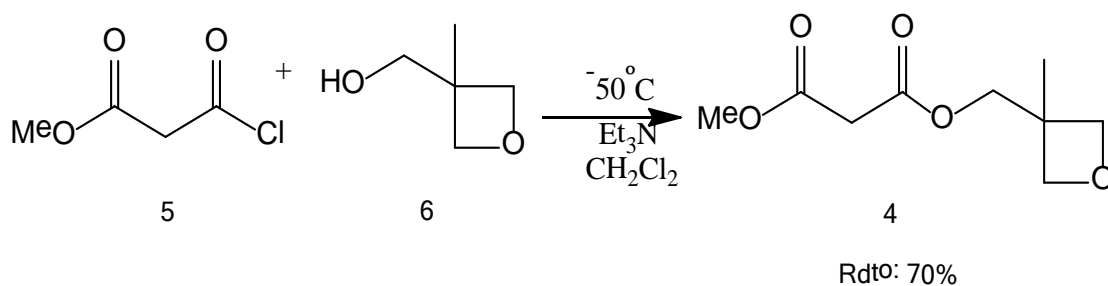


Esquema 13

La incorporación del OBO derivado se puede llevar a cabo satisfactoriamente a partir del (3-metiloxetan-3-il)-metilmalonato de metilo **4** (Esquema 14), por tratamiento con un ácido de Lewis, de acuerdo con el esquema anterior. Otra posibilidad es incorporar el derivado malónico como ácido de Meldrum. La comparación de ambas rutas sintéticas nos va a permitir determinar el mejor camino de síntesis.

7.1.a. Síntesis de (3-metiloxetan-3-il)-metilmalonato de metilo (4)

La reacción en cantidades equimolares de 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (5) con 3-metil-3-oxetanmetanol (6) en presencia de trietilamina y diclorometano como disolvente conduce a 4 con buen rendimiento (esquema 14).

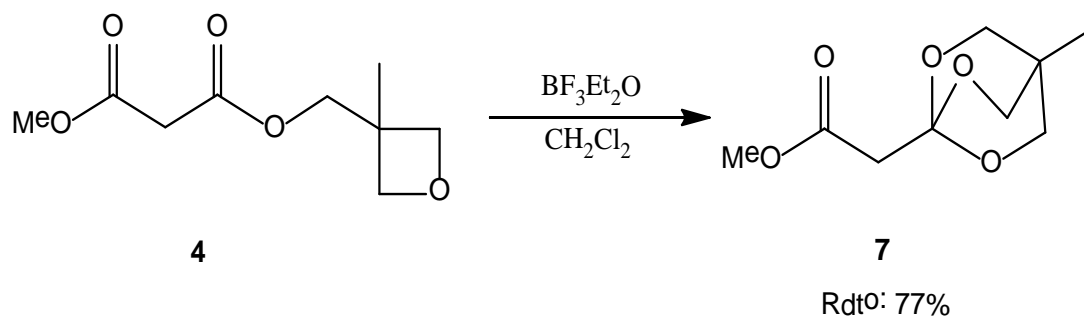


Esquema 14

Se llevan a cabo varios intentos variando las cantidades de la trietilamina. Finalmente haciendo uso de un exceso (2.5 equivalentes), se obtiene el mejor resultado (rdto. 70%).

7.1.b. Síntesis de 2-[4-Metil-2, 6, 7-trioxabicyclo (2.2.2)octan]-1-il etanoato de metilo (7)

Una vez obtenido 4, su transformación en el OBO derivado 7 es posible por tratamiento con $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$. El rendimiento después de la purificación mediante cromatografía en columna es del 77%.

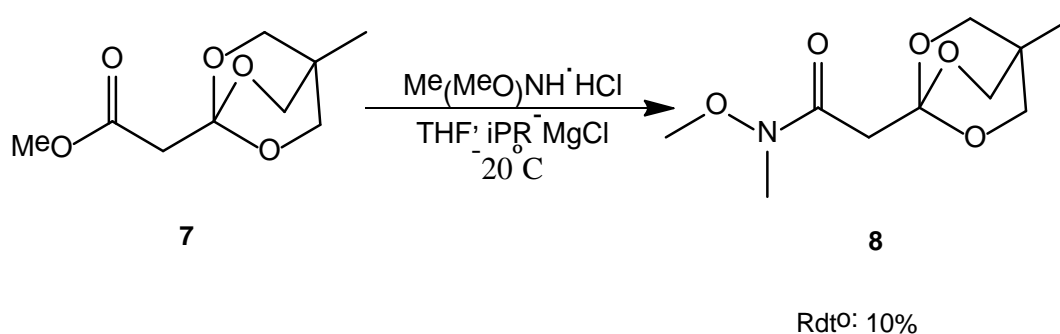


Esquema 15

La transformación del grupo metoxicarbonilo en una enona requiere de la transformación del grupo éster en un grupo funcional capaz de reaccionar adecuadamente. Por ello, preparamos la amida de Weinreb, bien a partir del éster, o previa saponificación de éste al ácido carboxílico.

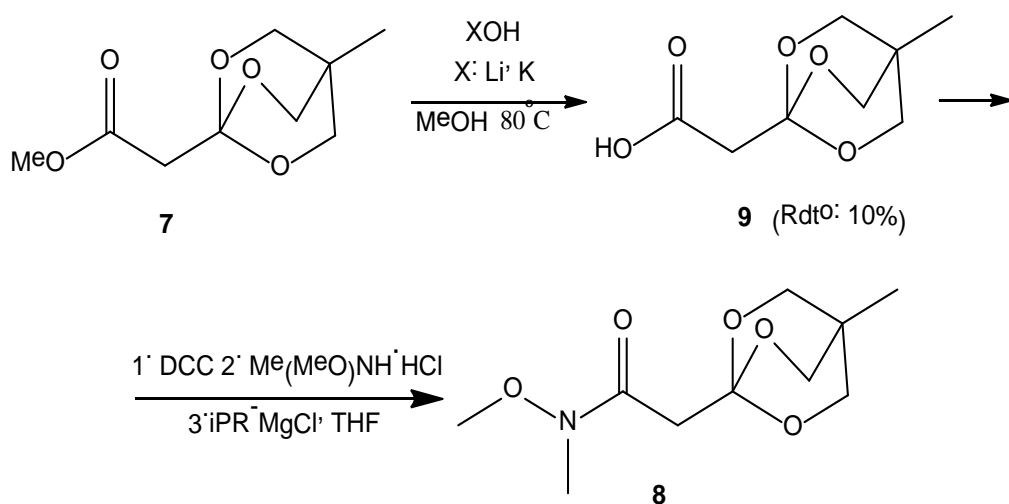
7.1.c. Síntesis de la N-metoxi-N-metil-2-(4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida (**8**)

En un primer lugar el tratamiento de **7** con el hidrocloreto de N-metil-o-metilhidroxilamina y cloruro de isopropilmagnesio conduce a la amida deseada pero con un bajo rendimiento (Esquema 16).



Esquema 16

Otra vía alternativa ensayada es la preparación de la amida a partir del ácido, haciendo uso de DCC para facilitar el proceso. De esta forma el tratamiento de **7** con hidróxido de Litio o potasa en metanol conduce al ácido **9** (Esquema 17). Éste, por reacción con DCC y la amina tampoco permite obtener **8** con rendimientos satisfactorios.

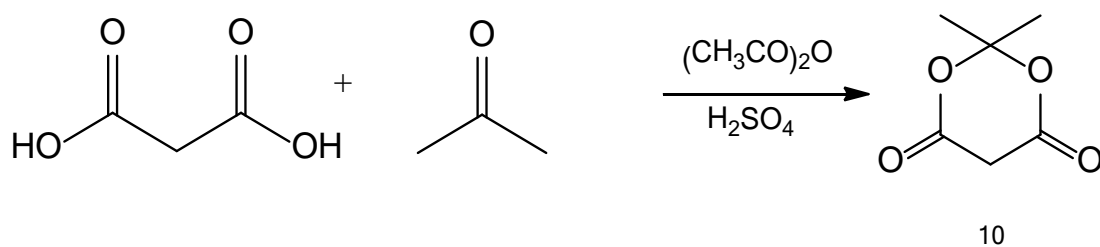


Esquema 17

Teniendo en cuenta que los requerimientos estéreos del grupo OBO dificultan la reacción de formación de la amida, se procede a invertir el orden, preparando inicialmente la amida a partir de un derivado del ácido malónico similar al éster **4**.

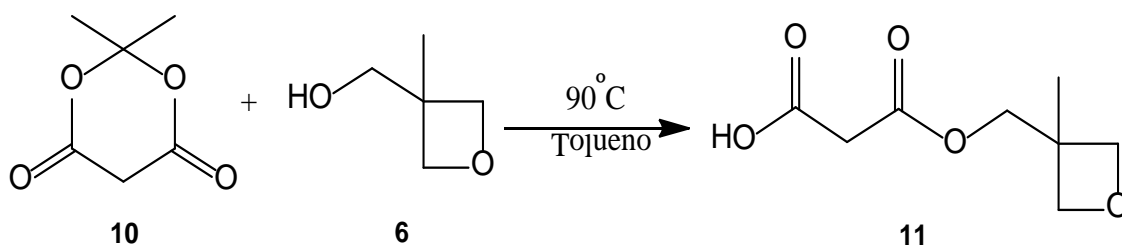
7.1.d. Síntesis del Ácido-3-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-3-oxopropanoico(**11**)

Se lleva a cabo la síntesis del ácido de Meldrum, partiendo del ácido malónico y anhídrido acético, y se obtiene un producto puro con un rendimiento de reacción del 51.7% (Esquema 18).



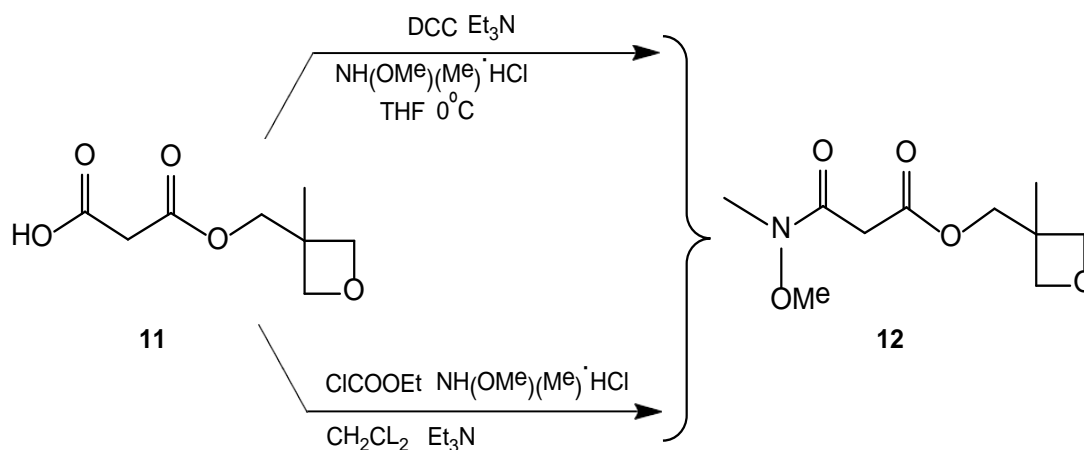
Esquema 18

A continuación, este compuesto reacciona con el alcohol **6**, y conduce el monoéster malónico **11** con excelente rendimiento (95%) (Esquema 19).



Esquema 19

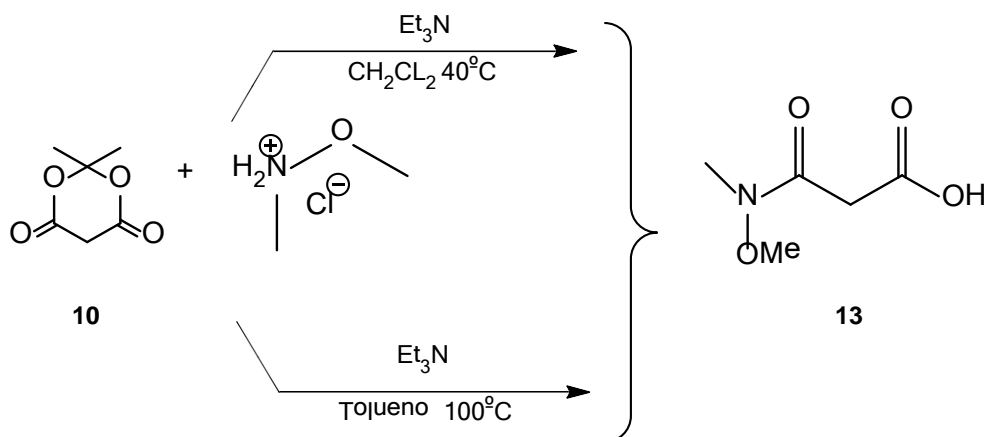
La transformación posterior de **11** en la amida de Weinreb **12** se aborda por dos vías diferentes (Esquema 20):



Esquema 20

La formación de la amida por reacción de **11** en trietilamina con DCC y el hidrocloreuro de la metoximetilamina, transcurre en muy escasa extensión.

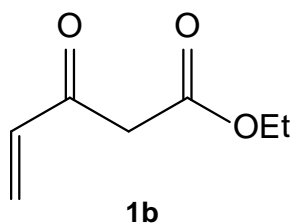
La activación del carboxilo con cloroformiato de etilo tampoco dio buenos rendimientos. El compuesto **12** se aisló, pero con rendimientos muy bajos, que desaconsejaron el empleo de este planteamiento sintético. Se ensayaron otras opciones basadas en el ácido de Meldrum **10**. La reacción de éste con cloruro de N,O-dimetilhidroxilamonio a diferentes temperaturas, para intentar la apertura y formación en una etapa de la amida **13** fracasó de nuevo.



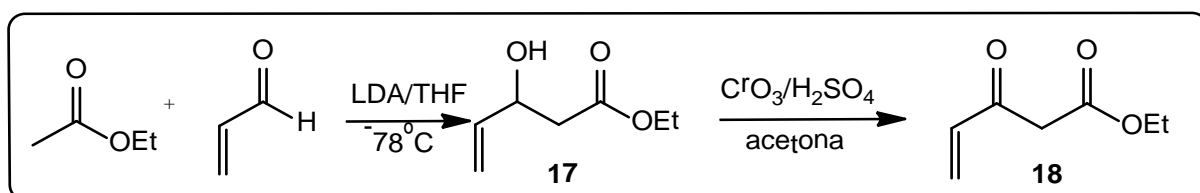
Esquema 21

7.2. Síntesis de 3-oxo pent-4-enoato de etilo (1b)

Ante la imposibilidad de sintetizar la enona buscada a través de las vías anteriores, pasamos a preparar el β -cetoéster **1b**:



Su síntesis se aborda siguiendo estrategias sencillas basadas en una condensación tipo aldólico entre el acetato de etilo y la acroleína. El hidroxialcohol alílico formado se oxida haciendo uso del Reactivo de Jones al producto buscado:



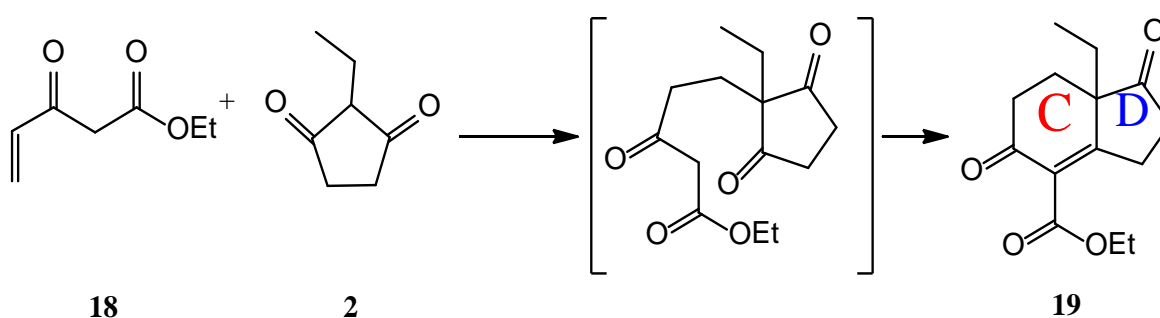
Esquema 22

El alcohol **17** se forma cuantitativamente. Se caracteriza y se emplea directamente para la etapa de oxidación. El reactivo de Jones se prepara "in situ", y la oxidación se lleva a cabo a temperatura ambiente. El cetoéster **18** se forma

satisfactoriamente, y a partir de él, llevamos a cabo los ensayos de ciclación sobre la 2-etil-1,3-ciclopentadiona.

7.3. Ensayos de ciclación

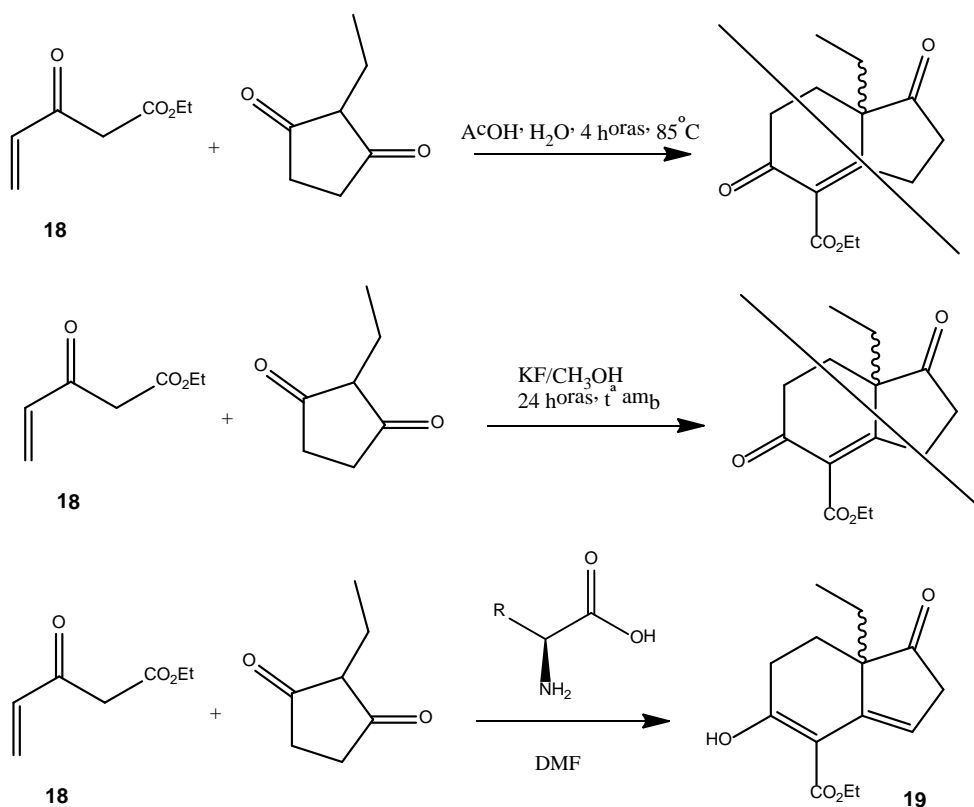
La adición de **2** a la enona **18**, se ensayó en diferentes condiciones, y en los casos en que se obtuvieron resultados satisfactorios, evoluciona directamente desde la tricetona intermedia al sistema bicíclico final (**19**):



Esquema 23

A diferencia de los planteamientos sintéticos recogidos en la bibliografía existente, el proceso descrito en este trabajo supone un gran avance, pues en una etapa se insertan los dos sintones necesarios y la cetona tricíclica intermedia evoluciona “in situ” al sistema bicíclico final, obviando con ello toda la etapa de ciclación intramolecular. La presencia del grupo etoxicarbonilo es por tanto crucial, estabilizando el enol intermedio y facilitando su evolución. Otro aspecto importante, es la versatilidad que este grupo éster confiere al biciclo, de cara a la construcción del esqueleto esteroideo final.

Con el objetivo de optimizar el rendimiento de reacción se realizaron ensayos variando las condiciones de reacción (esquema 24):



Esquema 24

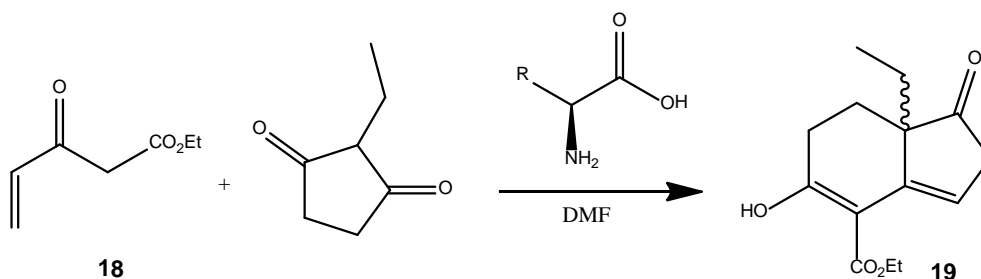
Tanto en condiciones de catálisis ácida (vía enol, promovida por ácido acético), como por tratamiento con fluoruro potásico en metanol, tienen lugar procesos de policondensación, conducentes a mezclas complejas de reacción. El empleo de aminoácidos como catalizadores, que promuevan la reacción vía enamina, fue satisfactorio en lo que a rendimiento químico se refiere, pues evoluciona en una etapa al producto de ciclación, formándose directamente el sistema bicíclico, que se aísla como el enol (**19**).

La última etapa del trabajo se centró por tanto en los procesos de ciclación en presencia de aminoácidos distintos, y de diferentes condiciones de reacción, con los resultados que se recogen en la siguiente tabla (Tabla 1).

La enona **18** y la dicetona se emplean en cantidades equimolares a diferentes diluciones en DMF, y con diferentes % de aminoácido (Esquema 25). Los últimos ensayos se llevaron a cabo en disolventes deuterados, para poder llevar a cabo el seguimiento de la reacción.

Tabla 1. CONDICIONES DE CICLACIÓN ENSAYADAS

Ensayo	Aminoácido/Disolvente	t (horas)	T(°C)	Rdto.
Ensayos realizados a una concentración de enona 0.7M				
1	L-Prolina(10%)/ DMF	24	rt	15%
4	Pirrolidina (10%)/DMF	48	50	NR
5	L-Prolina(10%)/ DMF	24	90	10%
6	L-Alanina (10%)/DMF	48	90	NR
7	L-Alanina-Ác.Camforsulfónico(1/1) (10%)/DMF	72	90	NR
Ensayos realizados a una concentración de enona 1.4M				
8	L-Prolina(10%)/ DMF	48	90	20%
9	β -Hidroxi-D-prolina (10%)/DMF	48	90	NR
10	β -Hidroxi-D-prolina (50%)/DMF	48	90	NR
11	L-Prolina(50%)/ D ₂ O	36	90	10%
12	L-Prolina(50%)/ CDCl ₃	24	90	43%
13	L-D Prolina(50%)/ CDCl ₃	24	90	45%



La síntesis en una sola etapa del compuesto **19** supone un importante avance en la aproximación al sistema esteroideo, aunque transcurre en rendimientos moderados y no se ha podido estudiar la inducción asimétrica, por problemas técnicos en la separación cromatográfica de los enantiómeros. Hasta ahora, las rutas sintéticas propuestas planteaban la preparación de una tricetona, y, a partir de ella promovían la ciclación. Los resultados obtenidos con el β -cetoéster **18** son muy

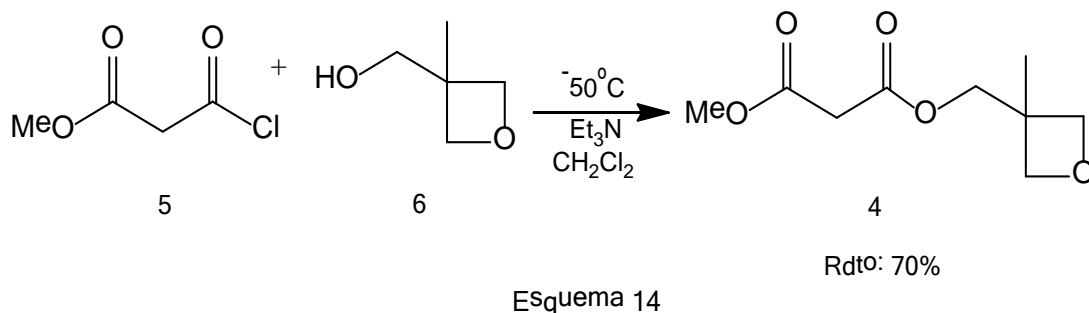
prometedores y abren una vía a la construcción en una sola etapa de los anillos C/D de los esteroides. La presencia del grupo etoxicarbonilo será una potente herramienta sintética para el ensamblaje del resto del esqueleto esteroideo.

8. CONCLUSIONES

1. La mejor vía de incorporación de la enona a la 2-etil-1,3-ciclopentadiona, es la 1-etoxicarbonil-3-buten-2-ona, fácilmente accesible a partir de acroleína.
2. La adición conjugada a dicha enona, transcurre en presencia de aminoácidos quirales, y evoluciona directamente al sistema bicíclico, hecho éste que supone un importante avance en la aproximación al esteroide.
3. No se ha podido estudiar la inducción asimétrica en este proceso, y será objeto de estudio en trabajos posteriores.
4. Los objetivos planteados se han satisfecho con resultados concluyentes en lo que a viabilidad de las rutas sintéticas propuestas se refiere. Se abre así un camino para futuras investigaciones en este campo.

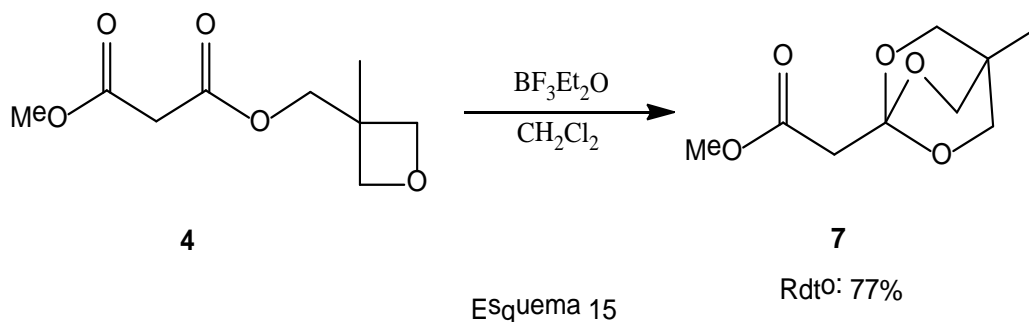
9. TÉCNICAS EXPERIMENTALES

9.1. Síntesis del [(3-metiloxetan-3-il)metil]malonato de metilo (4)



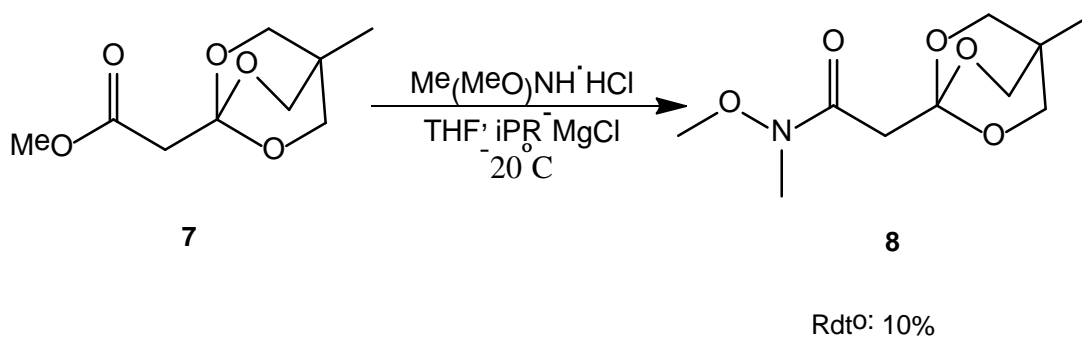
Se toma un matraz de 50mL, se lleva el sistema a atmósfera inerte, se añaden 10mL de diclorometano anhidro, 16mmol (2.10mL) de trietilamina, y 6mmol (0.6mL) de 3-metiloxetan-3-il metanol, la mezcla se agita y se lleva el sistema hasta alcanzar -50°C. Simultáneamente, en un segundo matraz de 25mL se disuelven 6mmol (0.82g) del 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo en 10mL de diclorometano. Una vez tenemos las dos disoluciones, se añade gota a gota el contenido del segundo matraz en el primero durante 20 minutos. Una vez finalizada la adición, se deja que evolucione a temperatura ambiente durante 24 horas. Se obtiene un rendimiento final del 70% obteniéndose el compuesto **4**, como un aceite viscoso, que se caracteriza por ¹H-NMR (espectro número 1), y se utiliza directamente para la siguiente etapa.

9.2. Síntesis de 2-[4-Metil-2, 6, 7-trioxabicyclo (2.2.2)octan]-1-il-etanoato de metilo (7)



En un matraz de 25 mL, se introducen 5.7 mmol (1.15g) del éster y se disuelven en 8mL de diclorometano, se lleva el sistema a atmósfera inerte con agitación y se enfría a una temperatura de (-15°C a -20°C) mediante un baño de nitrógeno líquido en acetona. Se añade durante media hora, mediante un sistema de adición automático, 1.43 mmol (0.18mL) de trifluoruro de boro eterato, manteniendo ese intervalo de temperatura durante el proceso de adición. Una vez finalizada la adición, se deja que evolucione hasta temperatura ambiente y se deja reaccionando 24 horas. Una vez finaliza la reacción se añaden 5.7mmol (0.79mL) de trietilamina con agitación constante, y 32.5 mL de éter. Se obtiene un precipitado blanco en la disolución, que es el complejo trietilamina-trifluoroborano. Se filtra la suspensión y se concentra el rotavapor. El compuesto obtenido es un aceite amarillento, que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/heptano : 1/3). El rendimiento es del 77%. (Espectros 2, 3, 4 y 5. EM: 225,0759 (M+Na)).

9.3 Síntesis de la *N*-metoxi-*N*-metil-2-(4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-il)acetamida(8)

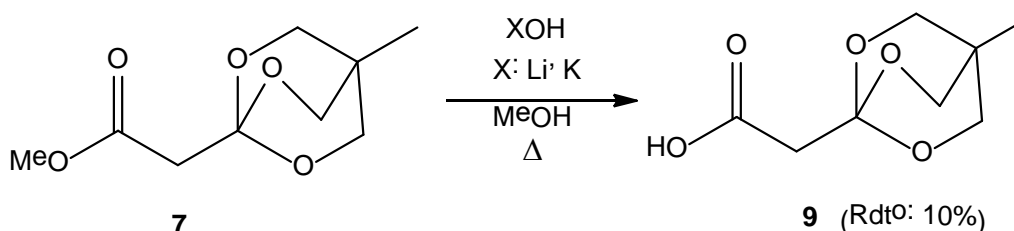


Esquema 16

Se introducen 1.86 mmol (0.35g) de **7**, con 2.88mmol (0.28g) de Me(MeO)NH·HCl, y 10mL de THF anhidro en un matraz de 50mL. Se agita hasta disolución del ester. Se lleva la temperatura a -20°C mediante baño de Nitrógeno líquido en acetona, y se añaden 3.0mL de iPr-MgCl, se deja reaccionar durante 20 minutos manteniendo la temperatura en -15°C. Después se deja que el sistema evolucione a temperatura ambiente durante 24horas. Se lleva la disolución a un

Erlenmeyer con hielo, donde se añade NH_4Cl en cantidades isocóricas, se añaden 30mL de AcOEt, acto seguido se trata la fase orgánica resultante con 30mL de una disolución saturada en NaCl, y MgSO_4 . Se concentra al rotavapor, y tras purificarlo mediante columna de gel sílica (AcOEt/Heptano 1:3) se obtiene un rendimiento del 10% de compuesto impuro.

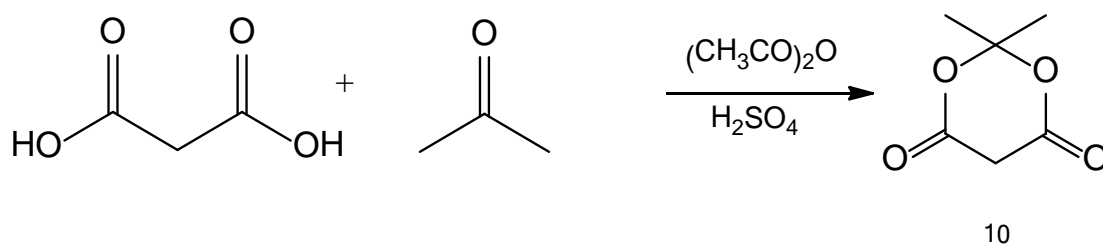
9.4 Síntesis del ácido 2-(4-metil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-acético (9)



Esquema 17

Se introducen en un matraz de 25mL, 10mL de MeOH, 12.5 mmol (0.7g) de KOH, y 2.48mmol (0.5g) de **7**, y se calienta a un reflujo durante 2 horas. Se concentra el producto al rotavapor, obteniendo 0.2g. Se trata añadiendo 20mL de dietiléter, y se lentamente una disolución de HCl 0.5M, hasta que pH=5. Se obtiene un rendimiento final muy bajo.

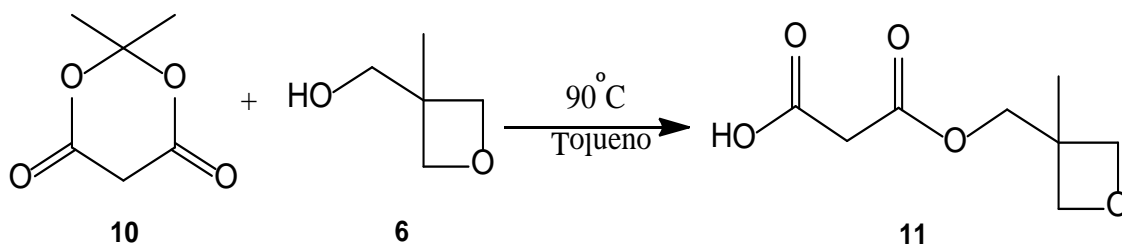
9.5. Síntesis de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (ácido de Meldrum) (10)



Esquema 18

Se añaden a un matraz de 25mL, 10.4mmol (5.2g) de ácido malónico, 10.2mmol (6mL) de anhídrido acético, y la mezcla se agita hasta obtener la disolución completa del ácido. Se coloca un baño de hielo y se añade gota a gota 0.15mL de ácido sulfúrico concentrado. Se añaden 5.0mmol (3.8mL) de acetona gota a gota con la ayuda de un embudo de adición en atmósfera inerte. Una vez transcurre el proceso de adición, se deja reaccionando 1,5 horas. Acto seguido se introduce 12 horas al congelador. Se separa por filtración el sólido blanco formado, se lava con agua fría y se purifica mediante cromatografía en columna de gel sílice (AcOEt/heptano : 1/3), obteniéndose el compuesto **10** un rendimiento del 52%. El compuesto se caracteriza espectroscópicamente ($^1\text{H-NMR}$ espectro número 6), y se utiliza directamente para la siguiente etapa.

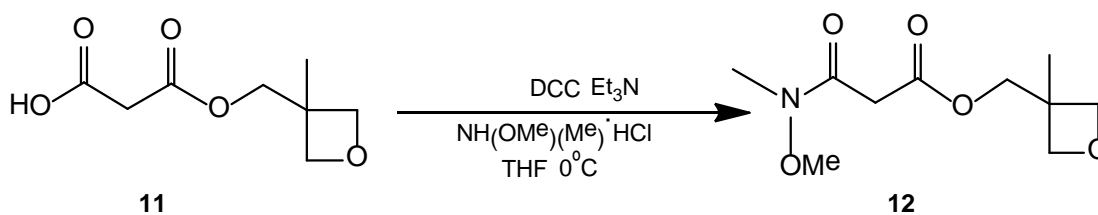
9.6 Síntesis del Ácido 3-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-3-oxopropanoico(**11**)



Esquema 19

En un matraz de 250 mL, se introducen 42 mmol (6,00g) del ácido de Meldrum sintetizado en la etapa anterior y 42mmol (4,25g) de (Metiloxietan-3-il)metanol, se añaden 60mL de tolueno anhidro y se acopla un sistema de reflujo conectado a un sistema de atmósfera inerte con Argón. Se calienta la mezcla con agitación a una temperatura de 90°C durante 24 horas. Una vez se ha producido la reacción, se elimina el tolueno en el rotavapor, y se lleva a la bomba de vacío. Se lleva a cabo una separación por columna de gel sílice (AcOEt:Heptano / 1:5) y se obtiene un rendimiento del 95%. El compuesto obtenido es un producto aceitoso grisáceo. Se caracteriza en los espectros 7, 8, 9 y 10. EM: 211.0325 (M+Na).

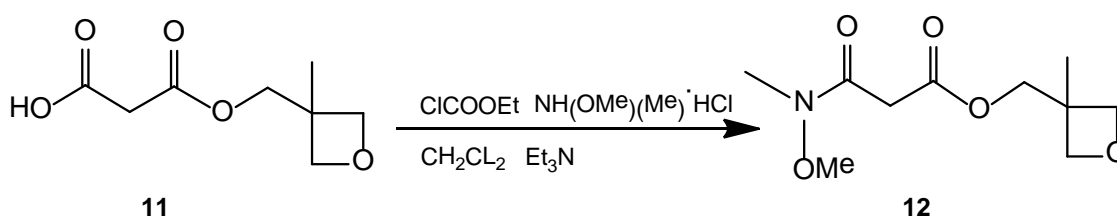
9.7.a . Síntesis del 3-(metoxi(metil)amino)-3-oxopropanoato de (3-metiloxetan-3-il)metilo (12)



Esquema 20`a

En un matraz e 25mL a 0°C se añaden 1.60mmol (0.305g) de **11**, 8.1mL de THF anhidro, 1.95mmol (0.401g) de DCC, y 4.86mmol (0.68mL) de Et₃N, se coloca un sistema de atmósfera inerte y se añaden 0.224 g de NH(OMe)(Me)·HCl. Se deja agitando 48 horas. Se trata el producto con 60mL de AcOEt, se hace un lavado de 30mL de NaCl cdo. y se seca con MgSO₄. Tras purificarlo con columna de gel sílica, no se obtiene un compuesto puro ni un rendimiento útil (<5%).

9.7.b. Síntesis de la Amida de Weinreb “Vía Cloroformiato” (12)

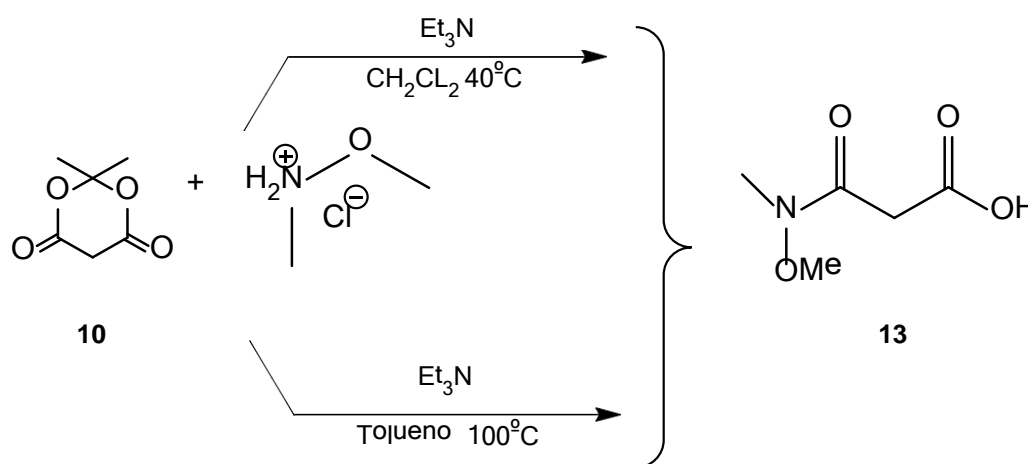


Esquema 20`b

En un matraz de 50mL se añaden 1.8mmol (0.35g) de **11**, 10mL de CH₂Cl₂ y 0.8mL de Et₃N. Se lleva el matraz a 0°C mediante baño de hielos, y se coloca un sistema de atmósfera inerte con agitación constante. Se añade gota a gota con la ayuda de un sistema de adición automático 2.42mmol (0.224mL) de cloroformiato.

En otro matraz de 25mL se añaden (2.42mmol) 0.23g de $\text{NH}(\text{OMe})(\text{Me})\cdot\text{HCl}$, 10mL de DCM y 0.8mL de Et_3N . Se agita y se produce una reacción dando lugar a una suspensión transparente de un sólido blanco (Hidrocloruro de trietilamina). Tras 30 minutos de reacción, se lleva el contenido del segundo matraz al del primero, y se deja reaccionando 24 horas. Se trata el producto con 50mL de AcOEt, 30mL de NH_4Cl , 2x 30mL de NaCl sat. y MgSO_4 . Tras concentrar al rotavapor y llevar a cabo una purificación mediante columna de gel sílica (AcOEt/Heptano 1:5), se obtiene **12** en un rendimiento de <5%.

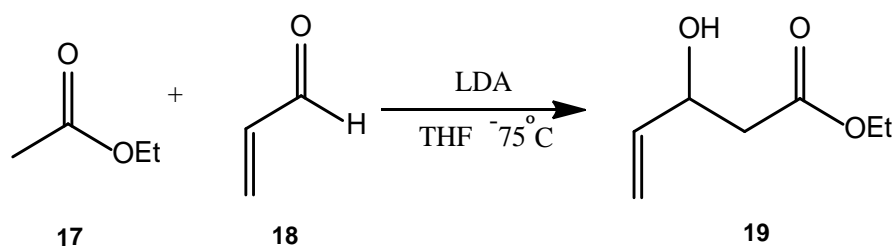
9.8. Síntesis del ácido 3-(metoxi(metil)amino)-3-oxopropanoico **13 a partir del Ácido de Meldrum **10****



Esquema 21

En un matraz de 50mL se añaden 10mL de disolvente (Tolueno o Diclorometano) 2.07mmol (0.3g) del ácido de Meldrum, 3.15mmol (0.3g) de $\text{NH}(\text{OMe})(\text{Me})\cdot\text{HCl}$ y 0.58mL de Et_3N . Se calienta a reflujo (a 40°C en el primer caso y a 100°C en el segundo) durante media hora. Se filtra el producto mediante un filtro de pliegues, y se concentra el crudo al rotavapor. No se obtiene el producto **13**.

9.9. Síntesis del 3-hidroxi-4-pentenoato de etilo (19)

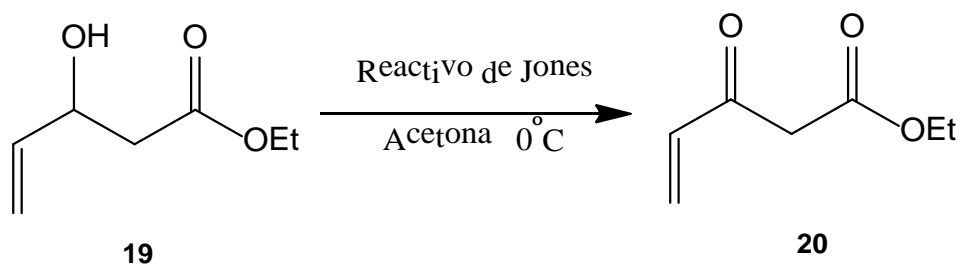


Esquema 26

Se lleva a atmosfera inerte un matraz de 250 mL de dos bocas. Se añaden 40mL de Tetrahidrofurano anhidro y 3.2mL de diisopropilamina con agitación constante. Se lleva el sistema a -30°C mediante un baño de nitrógeno líquido, y se añaden 10mL de n-butillitio, se deja la reacción agitando a esa temperatura durante 15 minutos. La LDA (22mmol) formada se utiliza "in situ". Se enfría el sistema hasta -70°C , y se añade entonces gota a gota durante 20 minutos 21.5mmol (2.1mL) de acetato de etilo, con cuidado de que la temperatura no suba de -70°C con agitación constante durante una hora. En otro matraz se disuelven 21.5mmol (1.44ml) de acroleína recién destilada en 11 mL de tetrahidrofurano anhidro. Una vez transcurrido ese periodo, vierto rápidamente el contenido de este matraz en el de 250 mL, manteniendo la temperatura por debajo de -60°C durante la adición. Se deja agitando 5 minutos, y se añaden 10mL de cloruro de amonio con agitación y otros 10 de metanol. Se lleva la mezcla a un embudo de decantación que contiene 50mL de éter, se realizan 3 extracciones a la fase acuosa con 10mL de éter, se lava la fase orgánica con 20mL de una disolución saturada de cloruro sódico, se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro, y se concentra al rotavapor, el crudo de reacción se cromatografía en columna de gel sílica (AcOEt/Heptano : 1/3) obteniéndose un aceite amarillento que se caracteriza como **19** con un rendimiento del 95%. Se caracteriza mediante los espectros 11, 12, 13 y 14. EM: 167.5643 (M+Na).

9.10. Síntesis del 3-oxo-4-pentenoato de etilo (20)

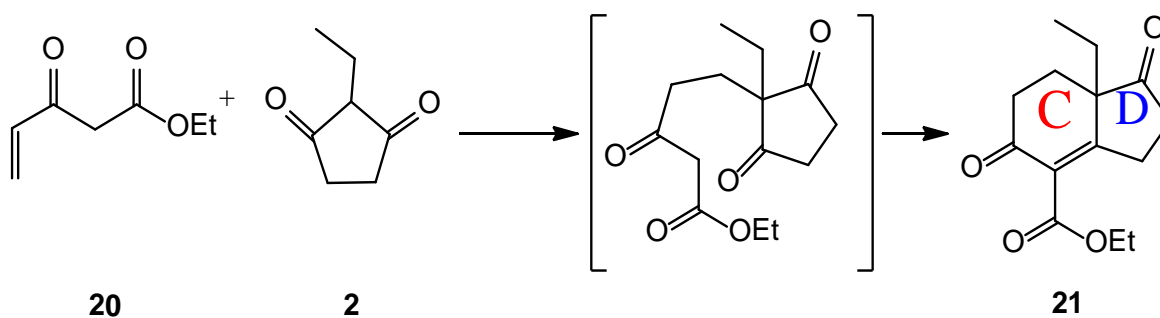
Preparación del reactivo de Jones: En un vaso de precipitados se colocan 67 g de CrO_3 y se adiciona con mucha precaución gota a gota, 58 mL de ácido sulfúrico concentrado en un baño de hielo. Se diluye con agua hasta un volumen final de 250 mL y se mantiene en frío durante 30 minutos.



Reacción de oxidación: En un matraz de 10 mL, se introducen 14 mmol (2 g) del alcohol **19** y 30 mL de acetona. Se sitúa el matraz en un baño de hielo y se coloca un embudo de adición con 12 mL de reactivo de Jones. Este se añade gota a gota durante 10 minutos con agitación constante, y se deja que reaccione a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido ese periodo, se añade 1.5 mL de metanol para neutralizar el reactivo de Jones sobrante. Se lleva la disolución de color verdoso a un embudo de decantación que contiene 60 mL de éter, y se añaden 40 mL de agua. En el matraz ha quedado un sólido verde aceitoso que se al que se hacen varios lavados con acetato de etilo, y se llevan a un embudo de decantación, después ese aceite se deshecha. Se realizan tres extracciones con 30 mL de éter a la fase acuosa, se lava la fase orgánica resultante con (2 x) 50 mL de una disolución saturada en cloruro sódico y se seca con sulfato magnésico, se concentra con el rotavapor a una presión superior a 100 mba y temperatura ambiente, ya que el compuesto tiene una alta volatilidad. Finalmente se obtiene un rendimiento de reacción del 54% obteniendo un compuesto aceitoso amarillento puro. El compuesto se caracteriza mediante los espectros 15, 16, 17 y 18. EM: 165.9865 (M+Na).

9.11. Síntesis de (S)(R)-7a-etil-1,5-hidroxi-2,6,7,7a-tetrahidro-1H-indeno-4-carboxilato de etilo (21)

Reacción de obtención del racemato haciendo uso de L,D-Prolina (50:50) como catalizador. Se toma un matraz de 10mL y se colocan 1.4mmol (200mg) de 3-oxo-4-pentanoato de etilo, 1.4mmol (180mg) de la 2-etilciclopenta-1,3-diona, 0.35mmol (0.045mg) de L-prolina y 0.35mmol (0.045mg) de D-Prolina, catalizador al 50%, y se añaden 2mL de Cloroformo deuterado. Se deja reaccionando a 90°C a reflujo con agitación constante durante 24 horas. Se realiza una purificación mediante columna de gel sílica (AcOEt/Heptano 1:3) y se obtiene el producto bicíclico, en la forma de un aceite amarillo con un 45% de rendimiento. El compuesto se caracteriza por los espectros 19, 20, 21 y 22. EM: 273.8473 (M+Na).



Esquema 23

Tabla 1. CONDICIONES DE CICLACIÓN ENSAYADAS

Ensayo	Aminoácido/Disolvente	t (horas)	T(°C)	Rdto.
Ensayos realizados a una concentración de enona 0.7M				
1	L-Prolina(10%)/ DMF	24	rt	15%
4	Pirrolidina (10%)/DMF	48	50	NR
5	L-Prolina(10%)/ DMF	24	90	10%
6	L-Alanina (10%)/DMF	48	90	NR
7	L-Alanina-Ác.Camforsulfónico(1/1) (10%)/DMF	72	90	NR
Ensayos realizados a una concentración de enona 1.4M				
8	L-Prolina(10%)/ DMF	48	90	20%
9	β-Hidroxi-D-prolina (10%)/DMF	48	90	NR
10	β-Hidroxi-D-prolina (50%)/DMF	48	90	NR
11	L-Prolina(50%)/ D ₂ O	36	90	10%
12	L-Prolina(50%)/ CDCl ₃	24	90	43%
13	L-D Prolina(50%)/ CDCl ₃	24	90	45%

Tabla 1

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Woodward, R.B.; Soudheimer, F.; Taub, D.; Hensler, K.; MacLamore, W.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2403.
- 2.- Groen, M.B.; Zeelen, F.I. *Red. Trav. Chim. Prays-Bass* **1986**, *105*, 465-487.
- 3.- (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.
- 4.- Brooks, D.W.; Mazdiyasi, H.; Grothaus, P.G.; *J.Org.Chem.*, **1987**, *52*, 3223-3232.
- 5.- Hajos, Z.G.; Parrish, D.R.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- 6.- (a) Fuentes de Arriba, A.L.; Simón, L.; Raposo, C.; Alcazar, V.; Morán, J.R. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4841-4845. (b) Davies, S.G.; Sheppard, R.L.; Smith, A.D.; Thomson, J.E. *Chem.Commun.*, **2005**, 3802-3804.
- 7.- Sakai, H.; Hagiwase, H.; Ito, Y.; Hoshi, T.; Ando, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2965-2968.
- 8.- Rajagopal, D.; Narayanan, R.; Swaminathan, S. *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **2001**, *11B*, 197-213.
- 9.- Lohen, N.; Banner, B.L.; Blount, I.F.; Tsai, M.; Sanay, G. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 332-339.
- 10.- a) Zhu, H.; Clemento, F.R.; Houk, K.N.; Meyes, M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1632. b) Ramachary, D.B.; Kishor, M.; *Org.Biomol.Chem.*, **2008**, *6*, 4176-4187.
- 11.- Lee, S-S.; Lin, G-S; Wang, K.C. *Tetrahedron Asymm.* **1996**, *7*, 1563-1566.
- 12.- Wang, K.C.; Liang, C-H.; Kan, W-M.; Lee, S.S. *Biorganic and Medicinal Chemistry*, **1994**, *2*, 27-34
- 13.- Oikawa, Y.; Kusosawa, T.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2466-2467.

14.- (a) Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F.R.; Cheong, P.H-Y.; Honk, K.N. *Acc.Chem.Res.* **2004**, *37*, 558-569. (b) Ying-Yeung Y.; Rong-Jie C.; Corey, E.J. *J.Am.Chem.Soc.*, **2007**, *129*, 10346-10347.

15.- Corey, E.J.; Helal, C. *Angew.Chem.Int.Ed.*, **1998**, *37*, 1986-2012.

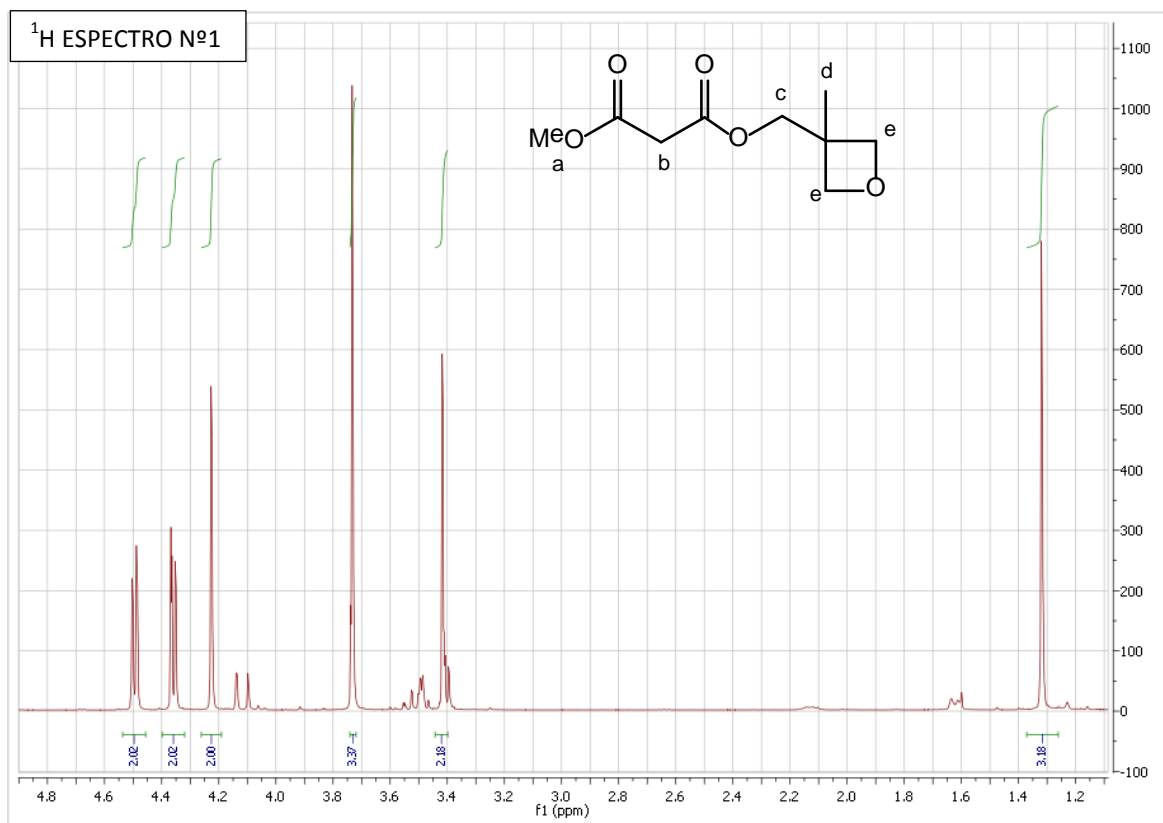
16.- Carr, J.M.; Snowden, T.S. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2897-2905.

11. ANEXO: CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

1. 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.

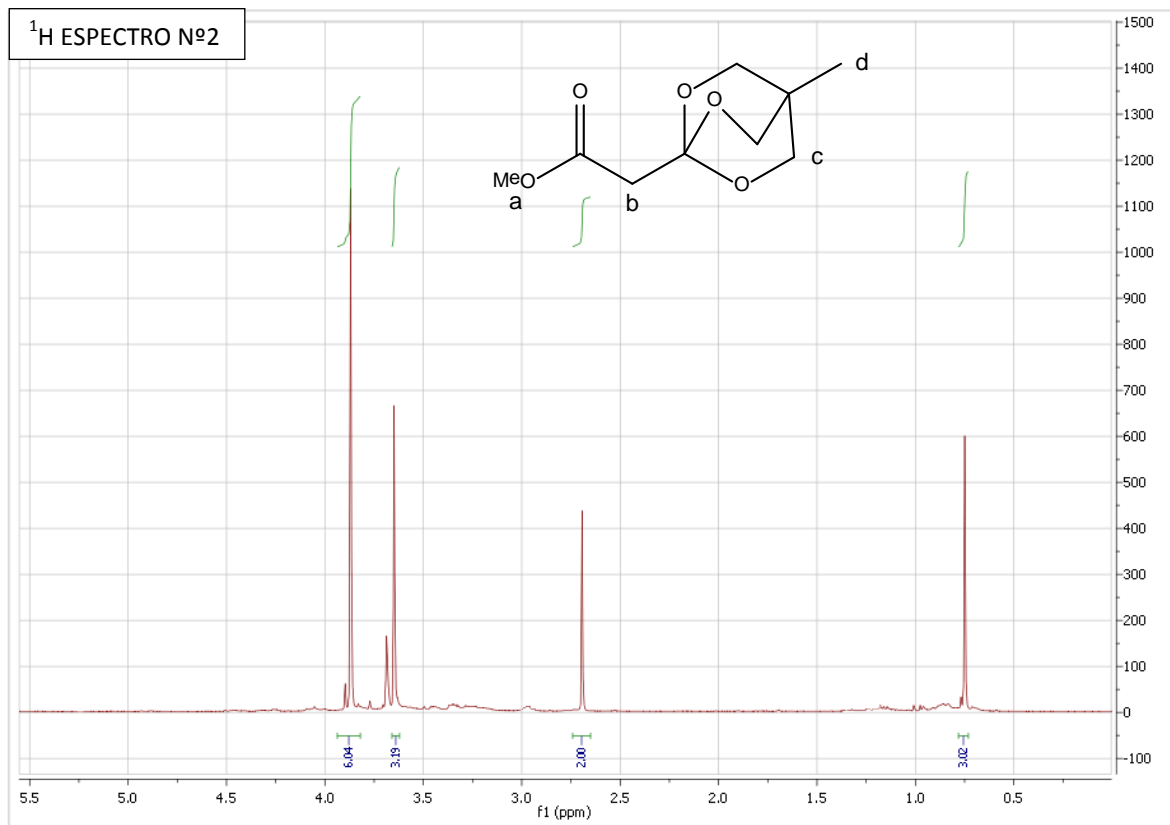
2. Los *espectros de masas de alta resolución* se obtuvieron en el Espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (MS-TOF) Bruker Maxis Impact. Posibilidad de acoplamiento con cromatógrafo de líquidos WatersAcquity (UPLC-MS-TOF) y cromatógrafo de gases Bruker 450-GC (GC-MS-TOF). Sonda de introducción directa.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

Compuesto 4: [(3-metiloxetan-3-il)metil]malonato de metilo

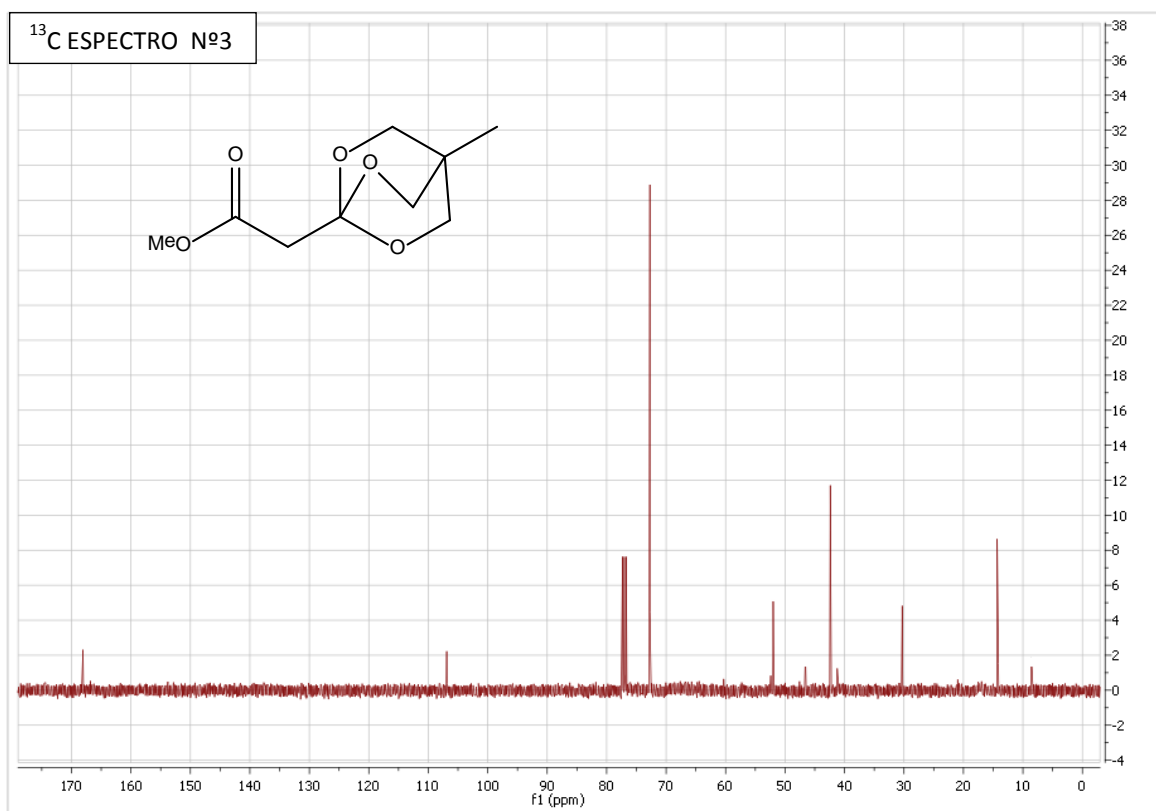


Espectro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 4.3 - 4.5 (dd, 4He), 4.25 (s, 2Hc), 3.73-3.75 (s, 3Ha), 3.45 (s, 2Hb), 1.3 (s, 3Hd).

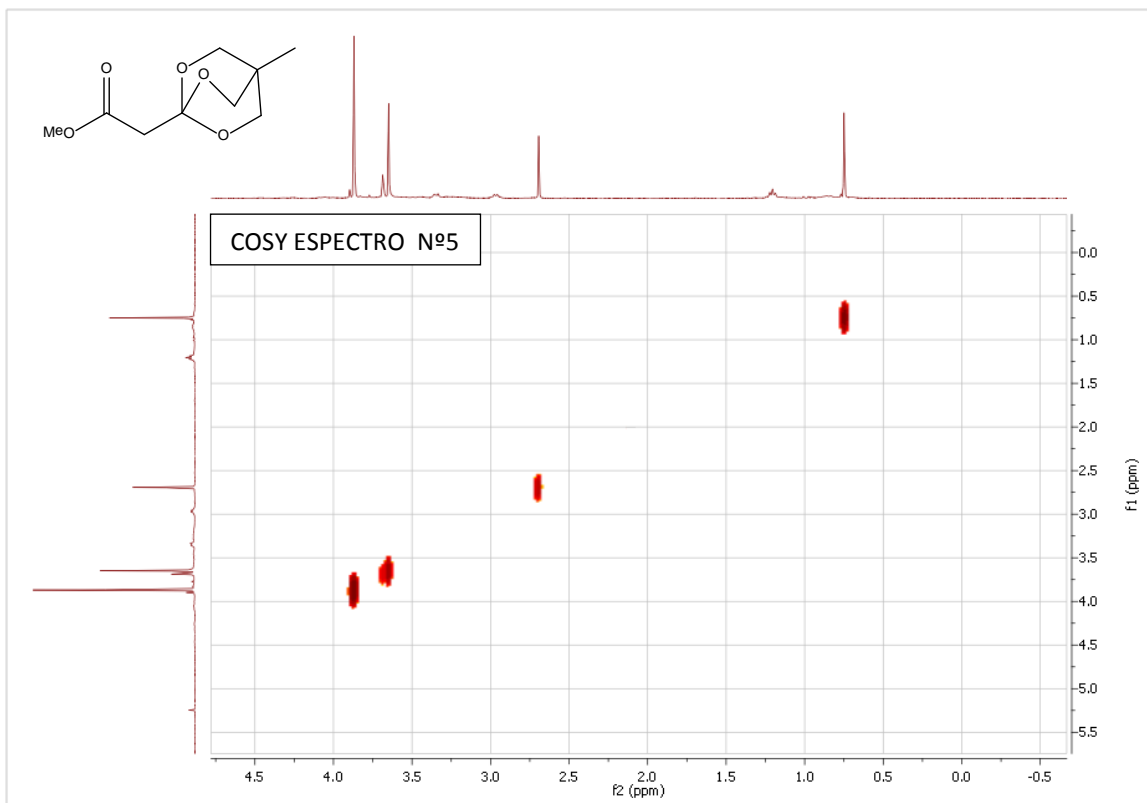
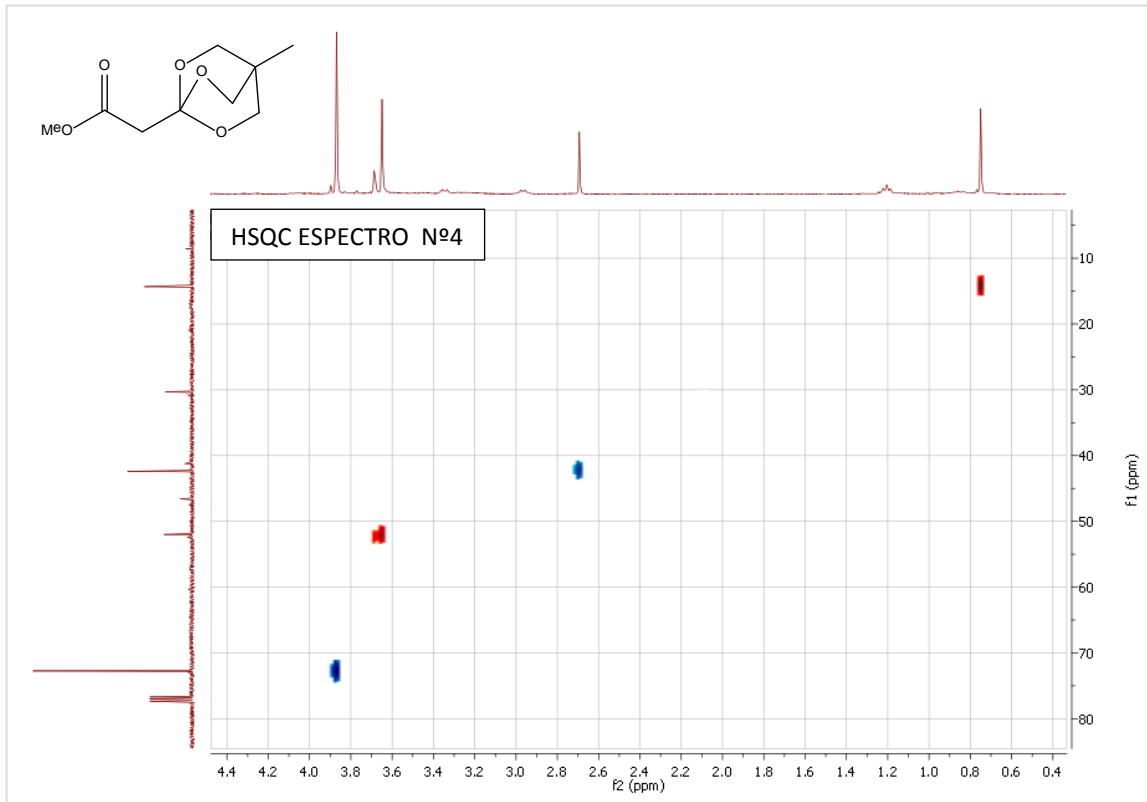
Compuesto nº 6: Acetato de 2-[4-Metil-2, 6, 7-trioxabicyclo (2,2,2)octan]-1-ilo



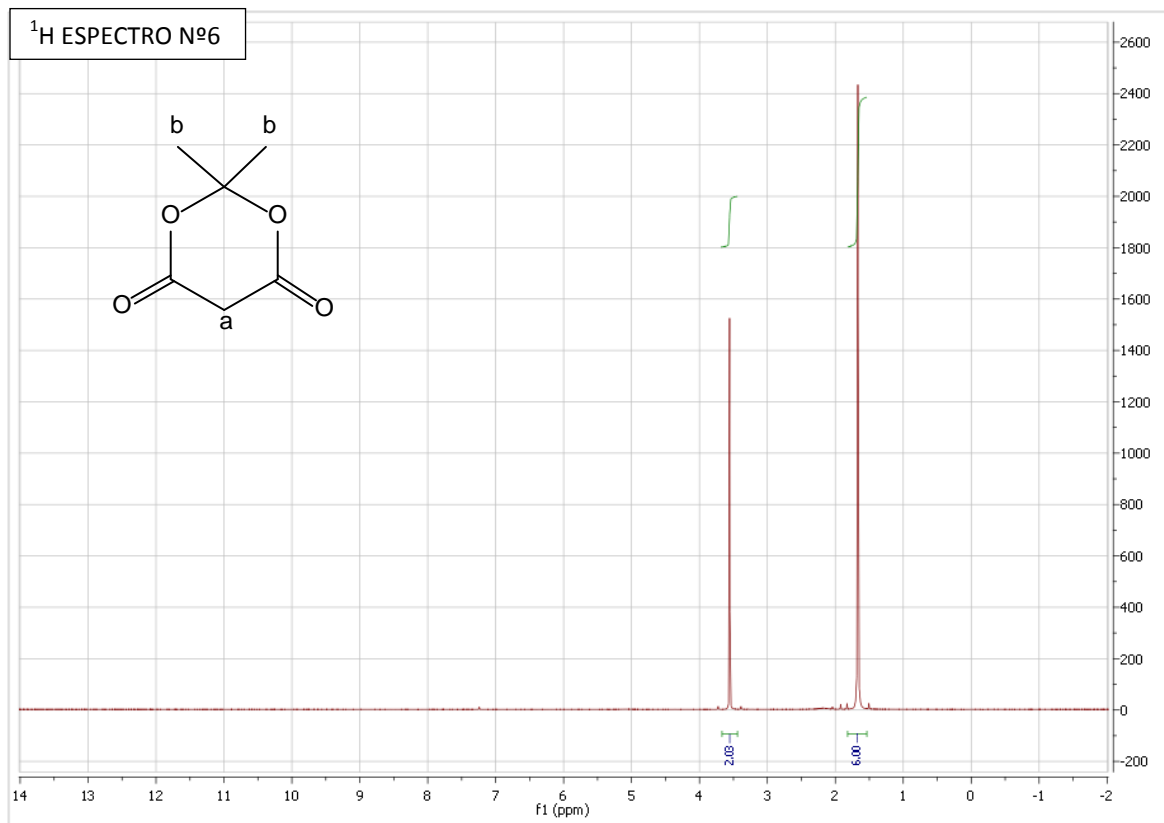
Espectro 2: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3.80 (s, 6Hc), 3.6 (s, 3Ha), 2.7 (s, 2Hb), 0.75 (s, 3Hd).



Espectro 3: ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm): 168 (C=O), 117 (C-(O)₃), 72 (CH₂-O), 53 (CH₃-O-CO-), 42 (OC-CH₂), 30 (C), 15(CH₃).

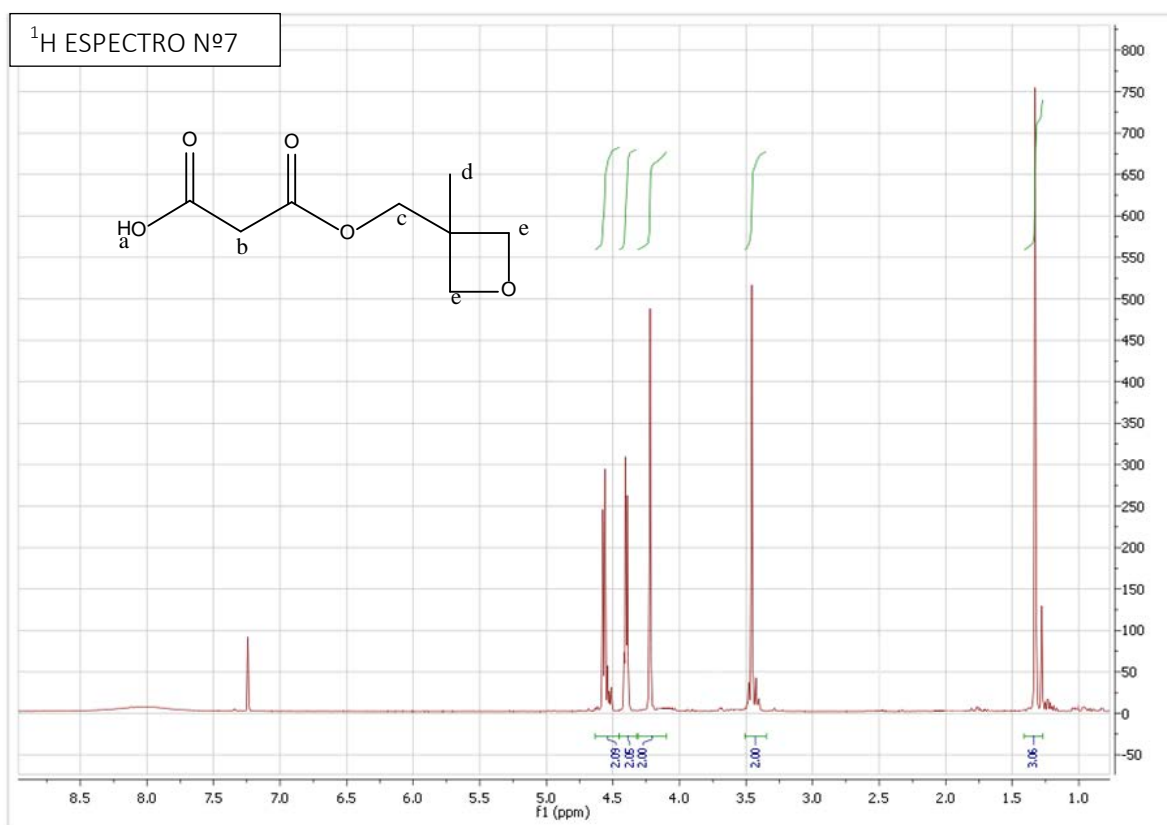


Compuesto 10: Ácido de Meldrum

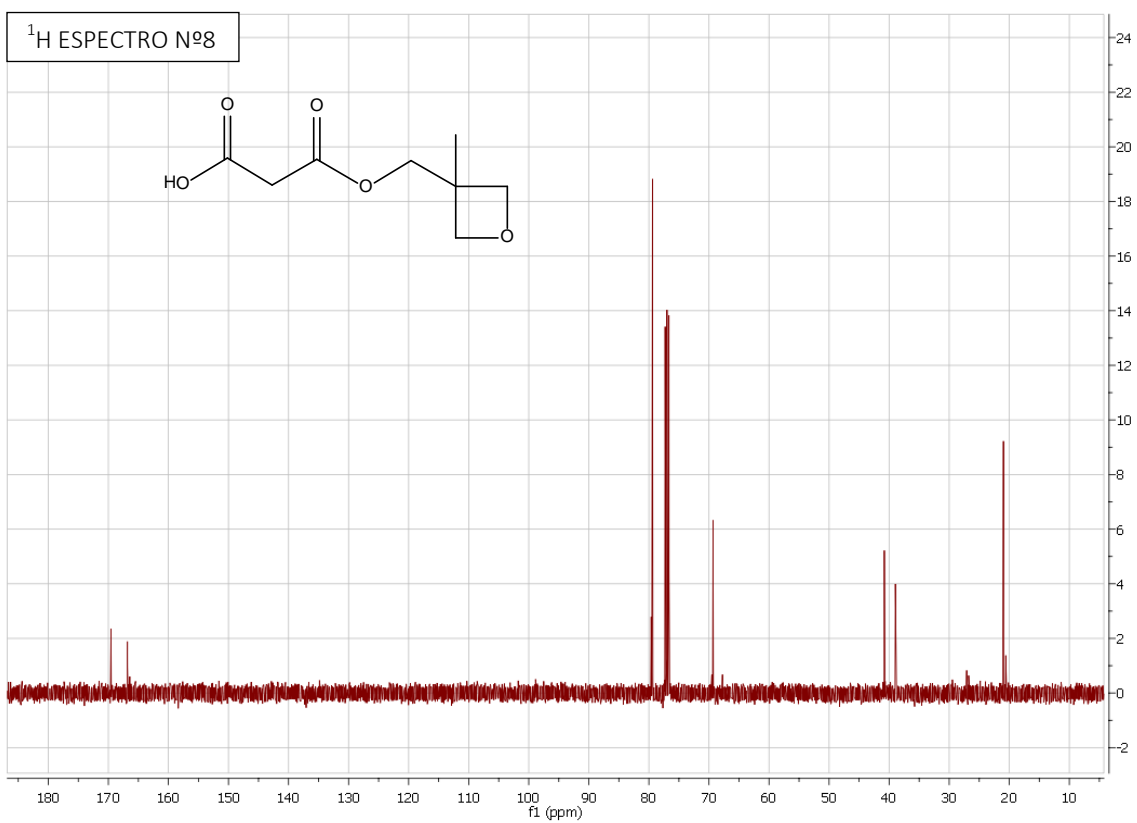


Espectro 6: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3.55 (s, 2Ha), 1.65 (s, 6Hb).

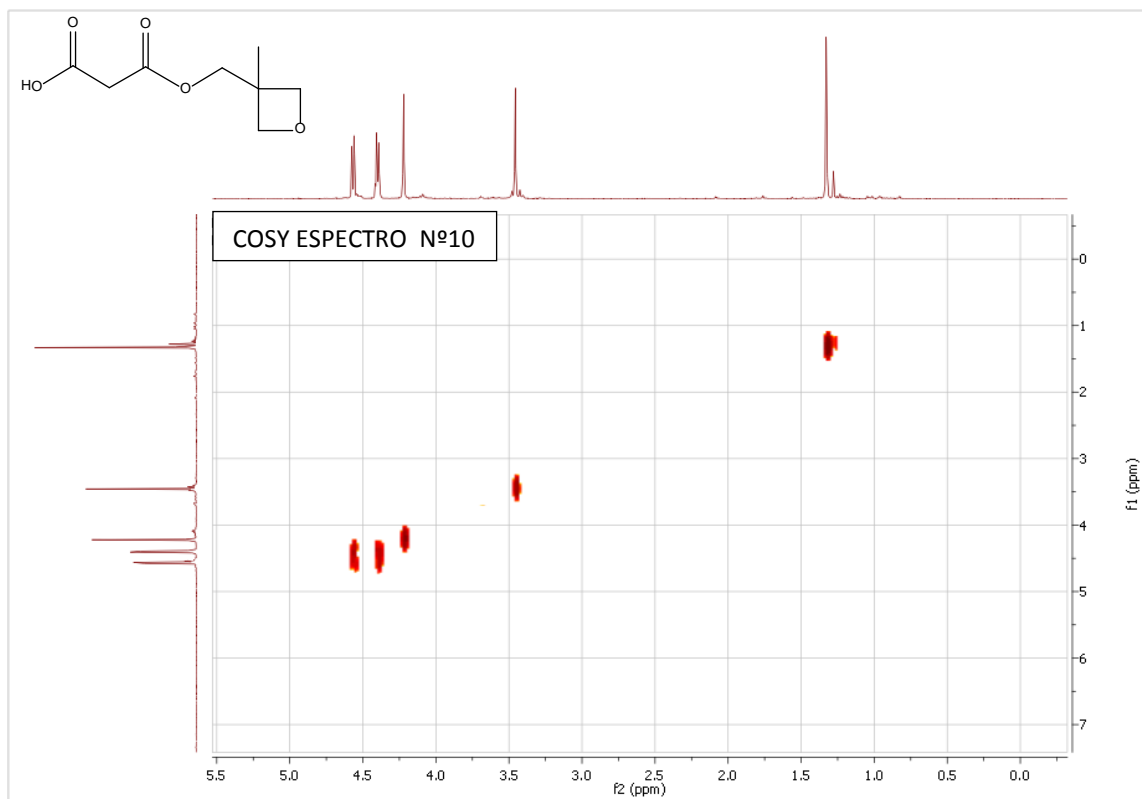
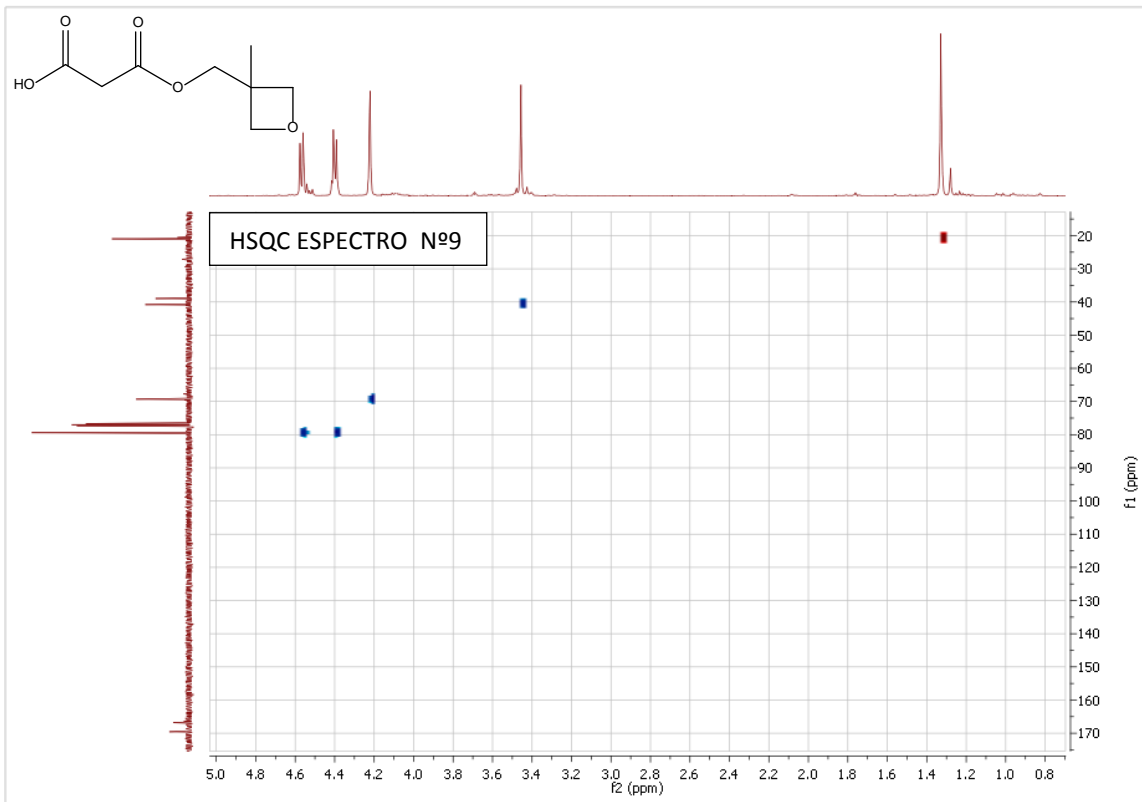
Compuesto nº 11: Metil ((3-metiloxetan-3-il)metil)malonato



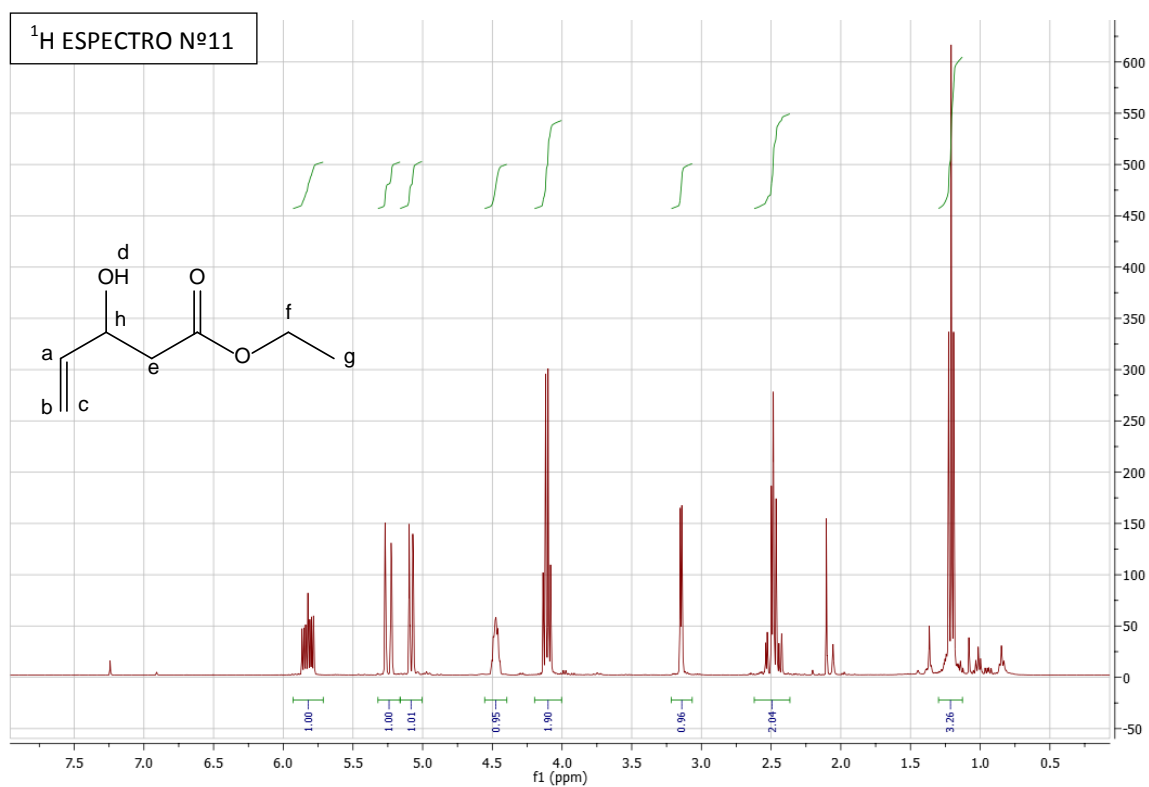
Espectro 7: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.5-8.5 (s, 1Ha), 4.3-4.6 (dd, 4He), 4.25 (s, 2Hc), 3.45 (s, 2Hb), 1.3 (s, 3Hd).



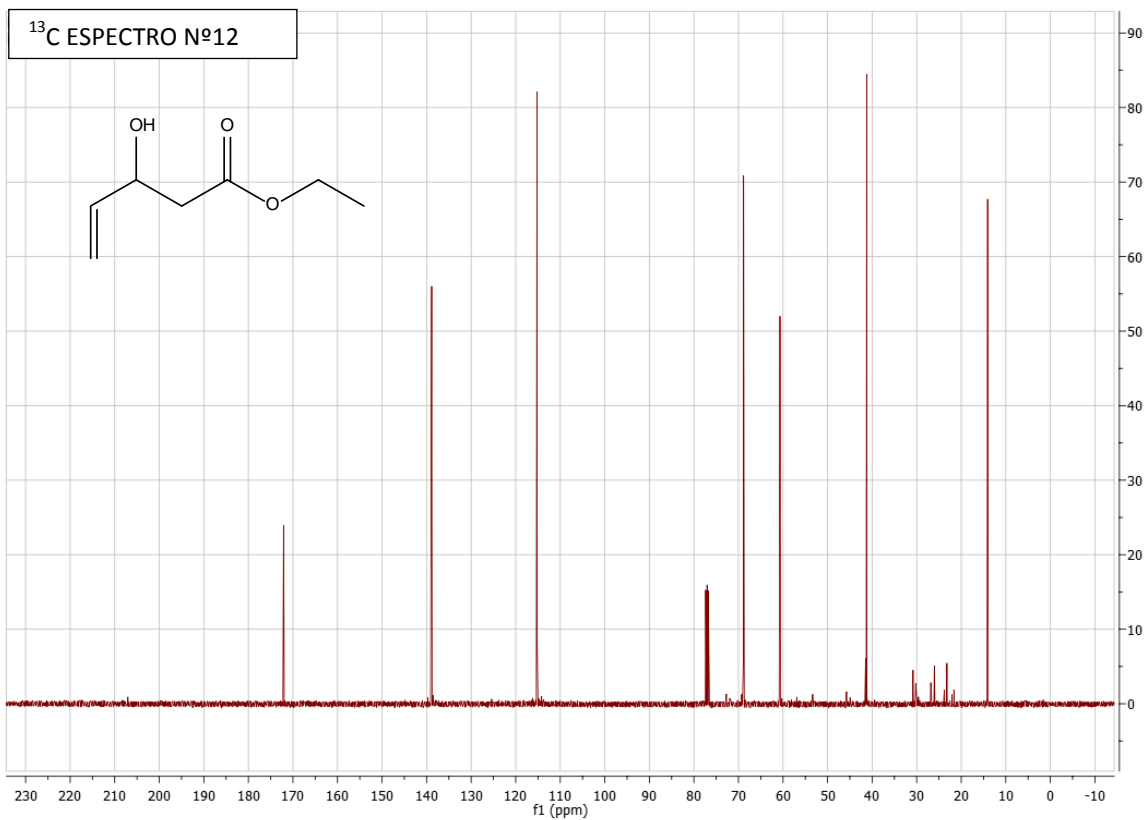
Espectro 8: ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm): 170 (OH-C=O), 167 (OR-C=O), 80 (C-O-C), 69 (R-CH₂-OOR), 40 (HOOC-CH₂-COOR), 39 (C), 20 (CH₃).



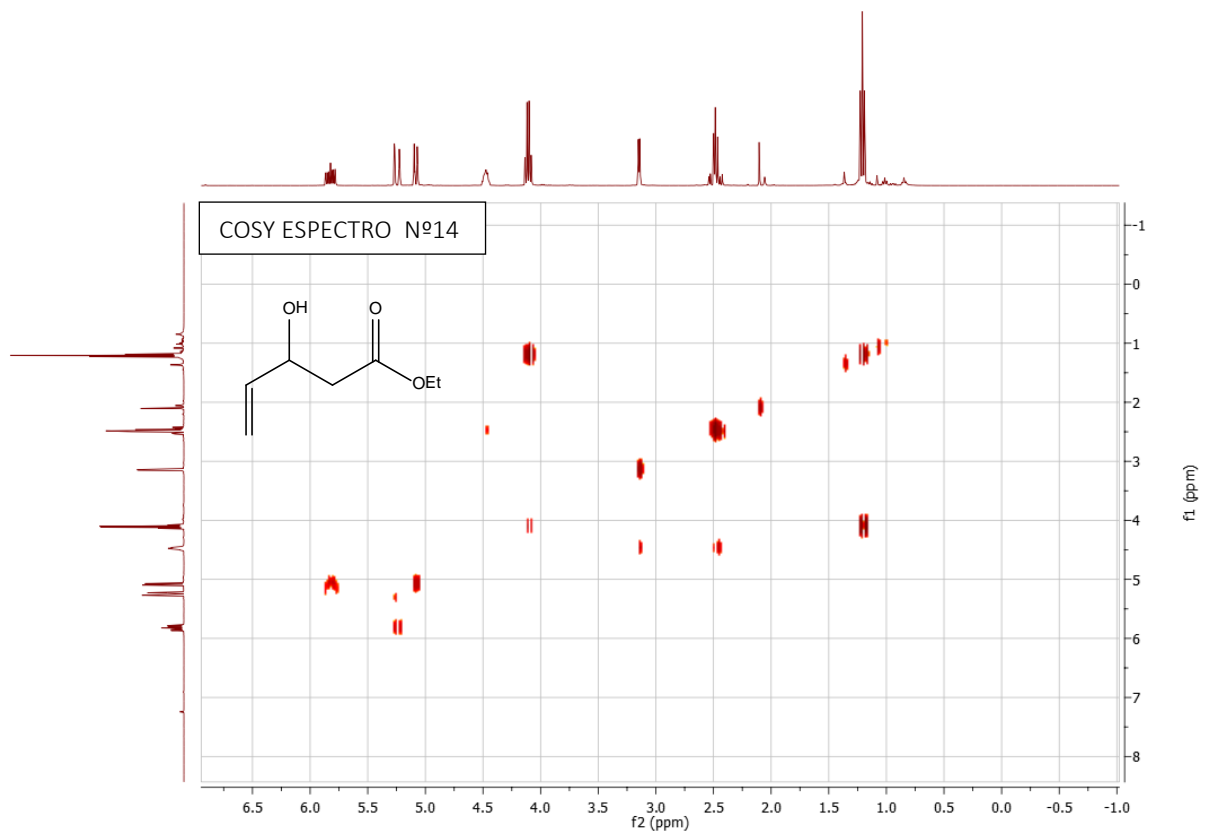
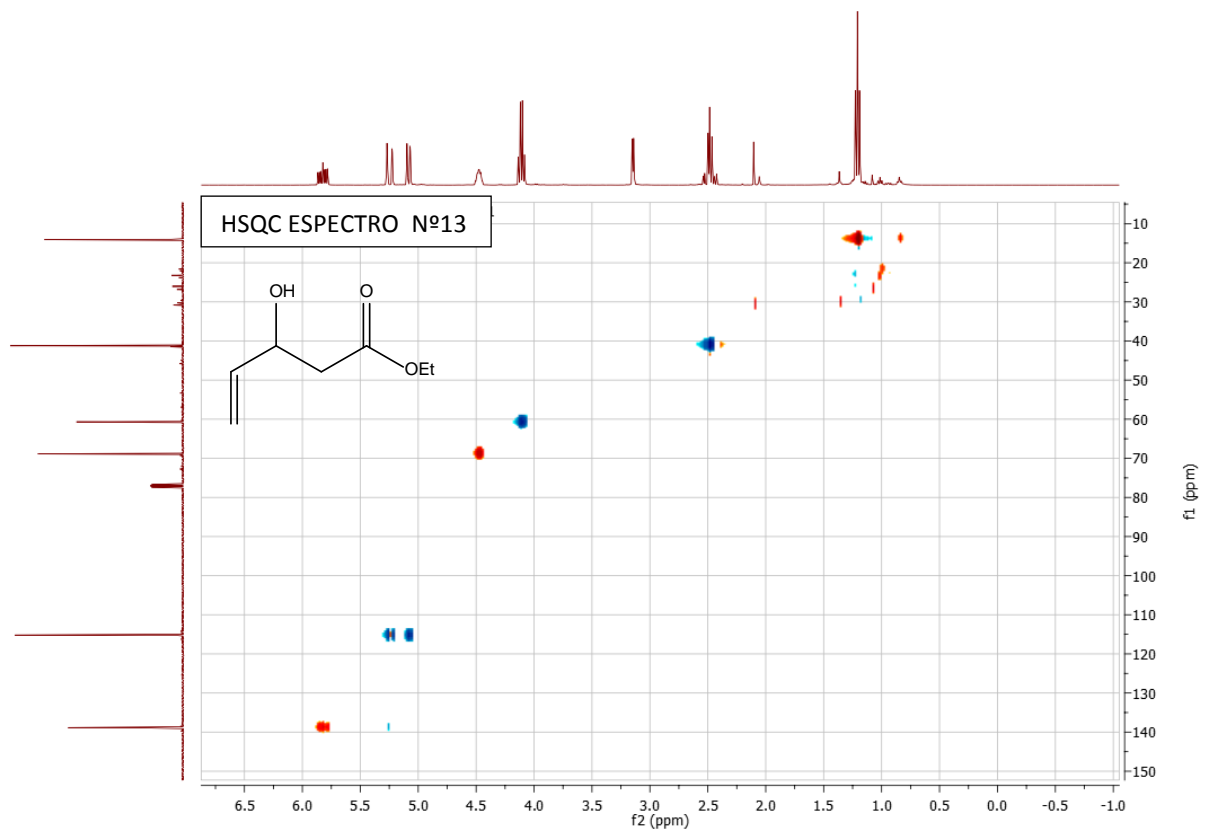
Compuesto nº 19: 3-hidroxi-4-pentenoato de etilo.



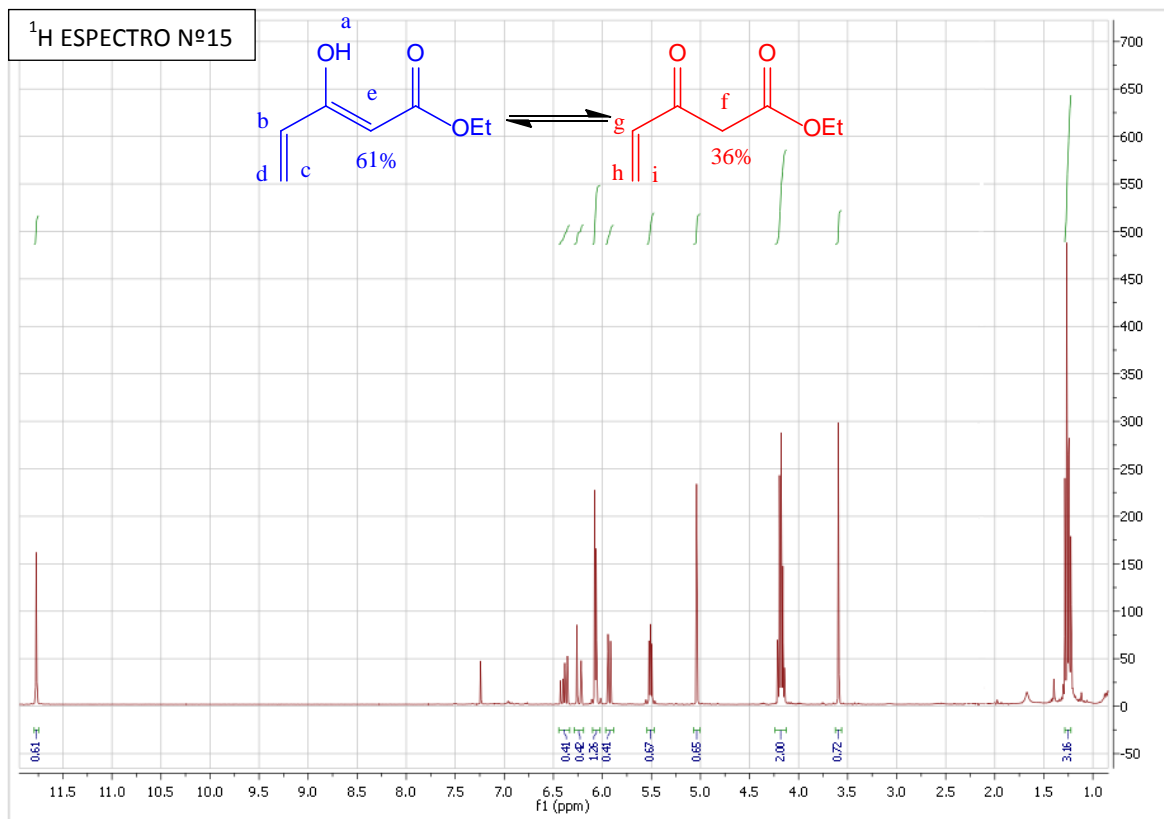
Espectro 11: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 5.7-5.8 (m, 1Ha), 5.25 (d, 1Hc), 5.1 (d, 1Hb), 4.4 (t, 1Hh), 4.2 (q, 2Hf), 3.2 (m, Hd), 2.5 (t, 2He), 1.25(t, 3Hg)



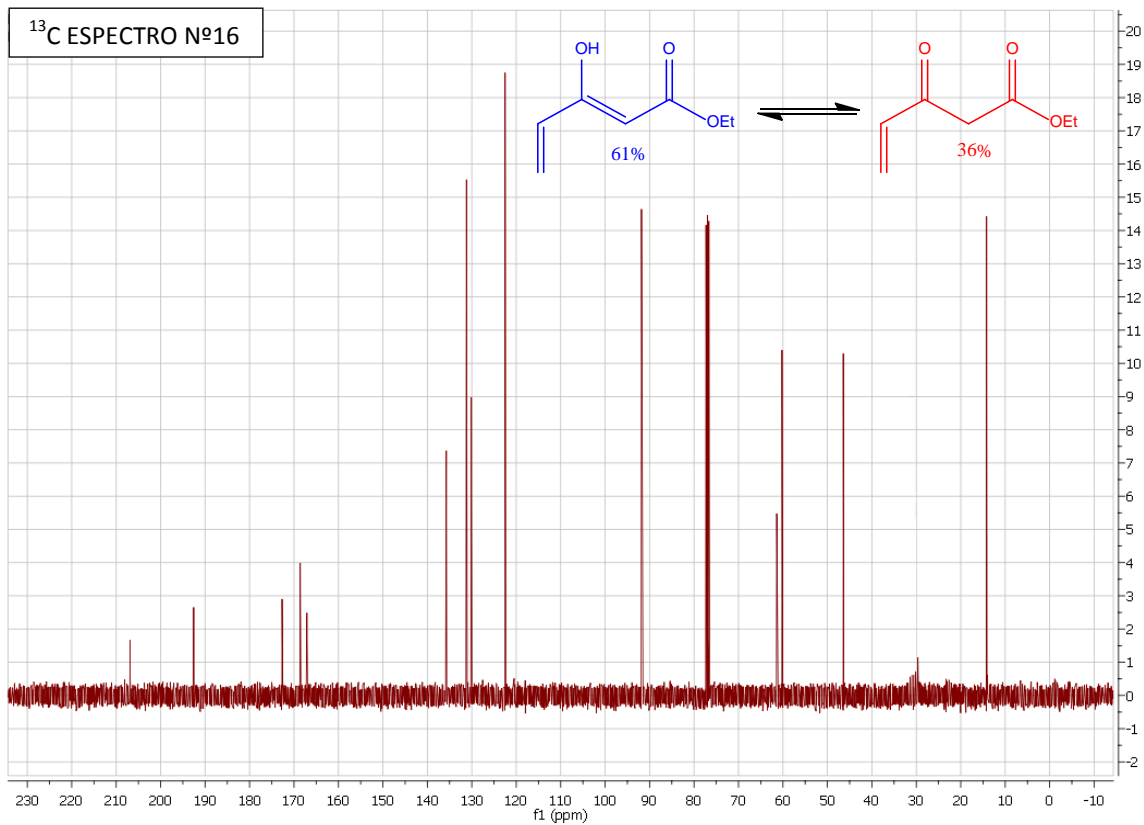
Espectro 12: ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm): 172 (R-COOR), 139 (R=CH-R), 115 (CH₂=R), 69 (C-OH), 60 (O-CH₂-R), 39 (C), 14 (OR-CH₃).



Compuesto nº 20: 3-oxo-4-pentenoato de etilo y 3-hidroxipenta-2,4-dienoato de etilo (61:36).



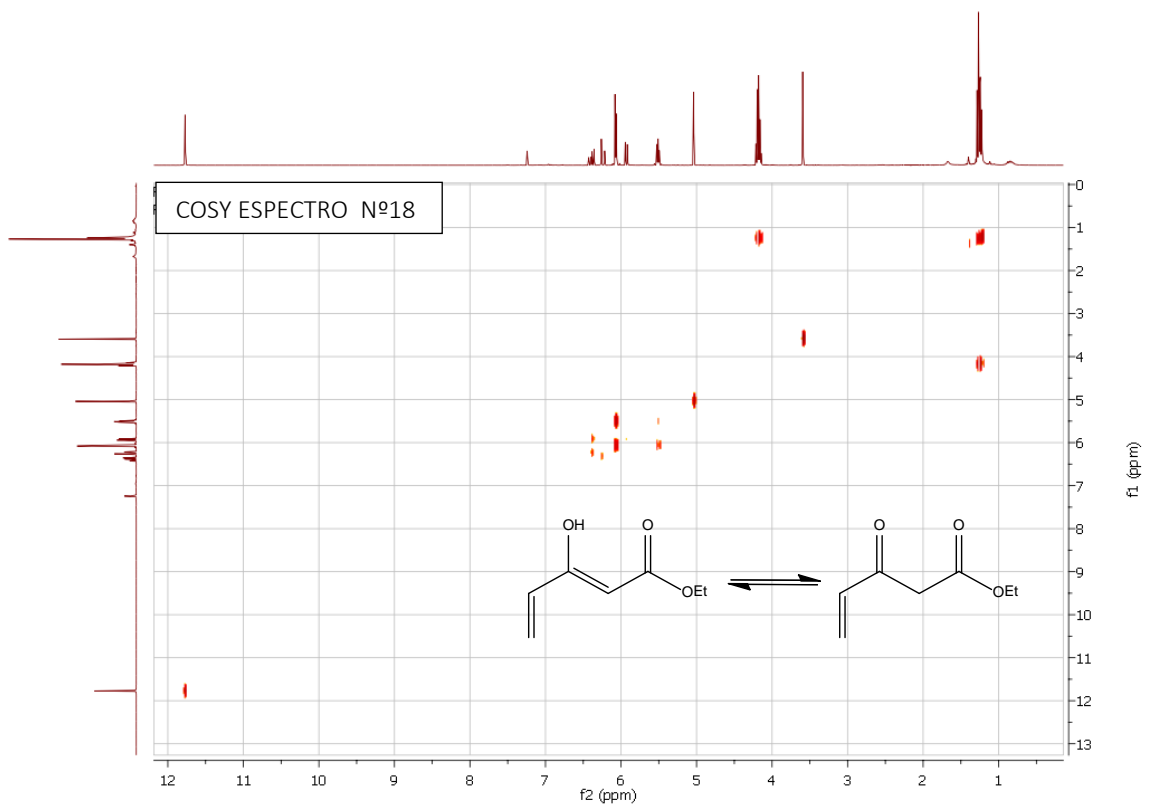
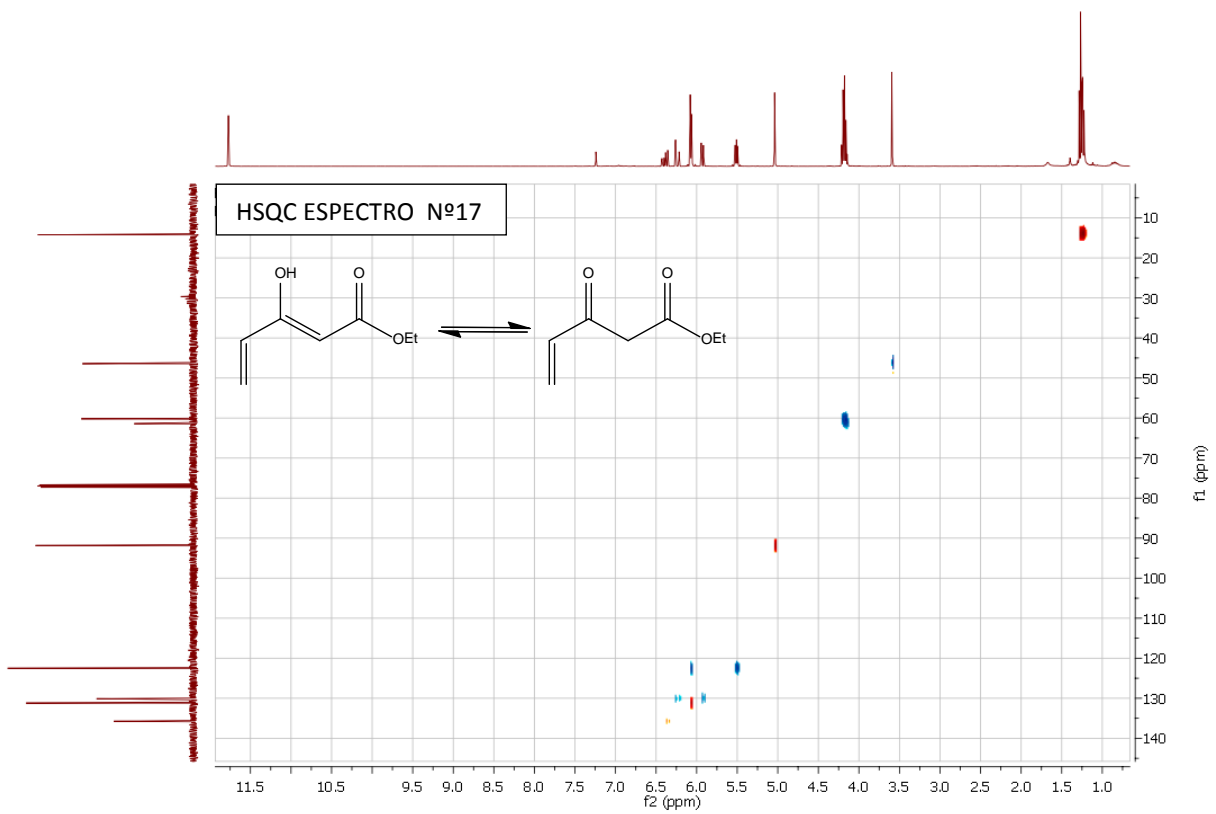
Espectro 15: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 11.75 (s, 1Ha), 6.4 (dd, 1Hg), 6.3 (d, 1Hi), 6.1 (d, Hb, Hc), 5.9 (d, 1Hh, J=7Hz), 5.5 (t, 1Hd, J=7Hz), 5.0 (s, 1He), 4.2 (m, 2H etilo), 3.55 (s, 2Hf), 1.25 (t, 3H etilo).



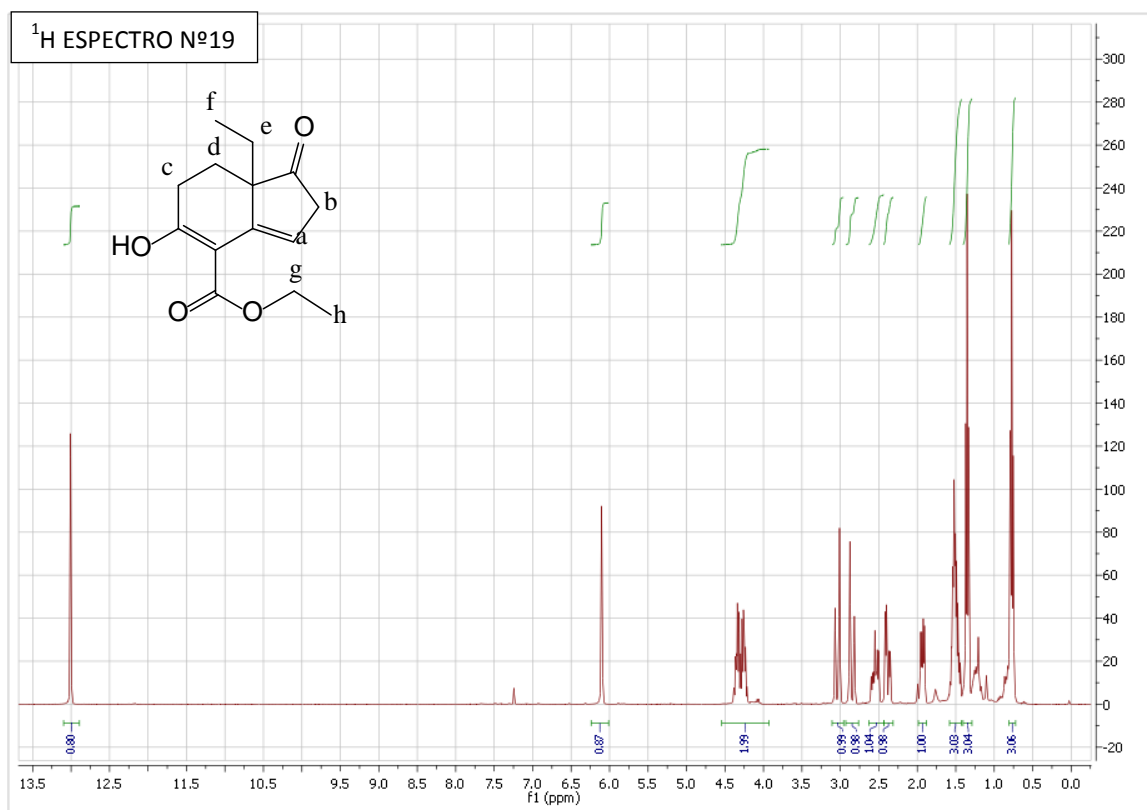
Espectro 16: ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm):

Forma enol: 193 (RO -C=O), 166 (R-C-OH), 132 (R=CH-R), 123 (CH₂=R), 93 (R=CH-COO), 60 (O-CH₂-R), 14 (R-CH₃).

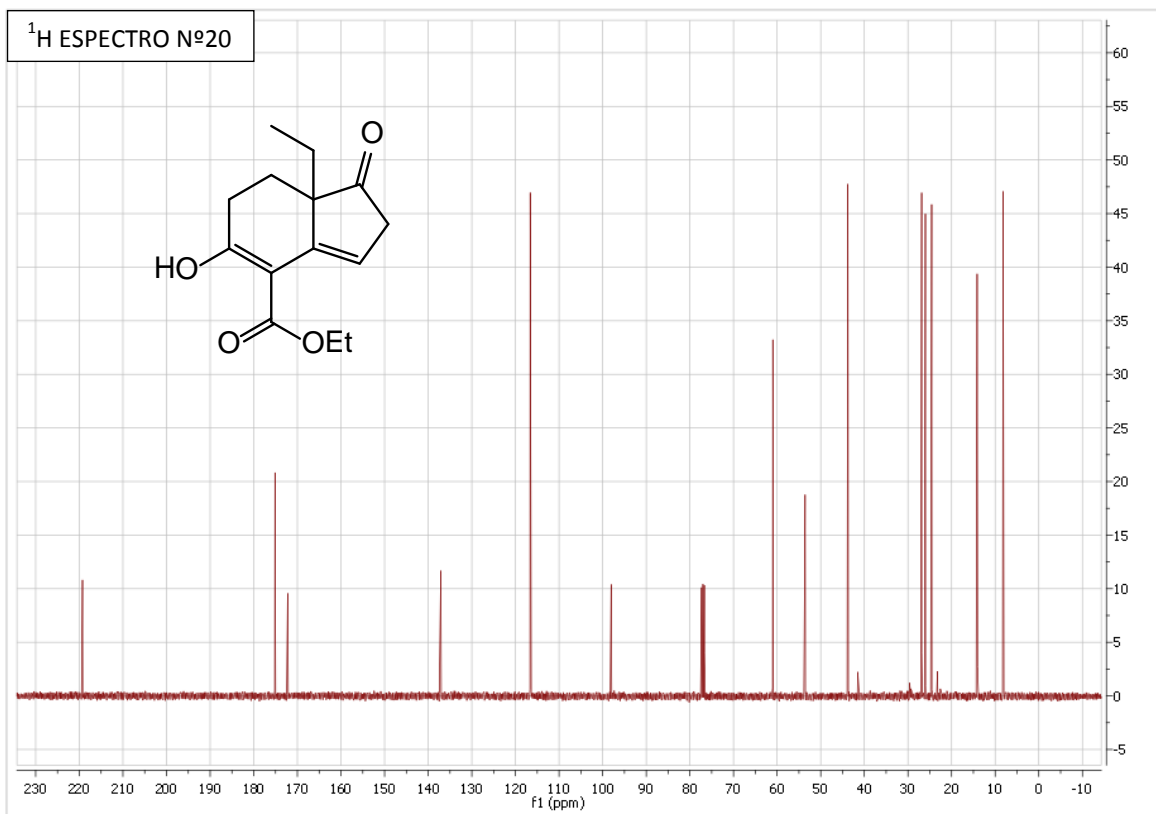
Forma enona: 207 (R-C=O), 168 (RO -C=O), 135 (R=CH-R), 130 (CH₂=R), 63 (O-CH₂-R), 46 (OC-C-CO), 14 (R-CH₃).



Compuesto nº 21: (S)-7a-etil-1,5-hidroxi-2,6,7,7a-tetrahidro-1H-indeno-4-carboxilato de etilo.



Espectro 19: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 13.0 (s, 1H enol), 6.1 (s, 1H_a), 4-4.5 (m, 2H_g), 2.75-3.0 (dd, 1H_b), 2.4-2.6 (m, 2H_c), 1.4-2 (4H (2H_e y 2H_d), 1.4 (t, 3H_h), 0.75 (t, 3H_f).



Espectro 20: ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm): 220 (R-C=O), 175 (RC-OH), 173 (RO-C=O), 136 (C), 116 (R-C=R), 98 (C), 61(C), 54(O-CH₂-CH₃), 43 (R-CH₂-C=O), 28 (R-CH₂-R), 27(R-CH₂-CH₃), 25 (R-CH₂-R), 14(O-CH₂-CH₃), 8 (R-CH₃).

