



---

**Universidad de Valladolid**

Facultad de Ciencias

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

Grado en Química

**Síntesis de precursores de esteroides no naturales mediada por  
L- $\alpha$ -aminoácidos primarios**

*Autor: Rodrigo Franco Jiménez*

*Tutor: Alfonso Pérez Encabo*



# Índice

---

Resumen/Abstract.....	4
Introducción.....	5
Antecedentes bibliográficos.....	8
Objetivos.....	14
Resultados y discusión.....	15
Conclusiones.....	20
Bibliografía.....	21
Experimental.....	22
Anexo:	
-Espectros.....	30
-Abreviaturas y acrónimos.....	43



## Resumen

---

El presente trabajo ha permitido abordar el estudio de los procesos de ciclación estereoselectiva de tricetonas proquirales promovidas por  $\alpha$ -aminoácidos enantioméricamente puros. En un primer paso se ha puesto a punto el procedimiento sintético de 2-etil-2-(6-m-metoxifenil-3-oxohexil)-1,3-ciclopentadiona y posteriormente se ha estudiado la ciclación estereoselectiva de esta tricetona con diferentes  $\alpha$ -aminoácidos comerciales, desarrollando así un método alternativo para la síntesis de precursores de esteroides con buena enantioselectividad.

## Abstract

---

The present work has allowed to approach the study of stereoselective cyclization reactions of prochiral triketones promoted by enantiomerically pure  $\alpha$ -amino acids. First of all, the synthetic procedure of 2-ethyl-2-(6-m-methoxyphenyl-3-oxohexyl)-1,3-cyclopentadione was set up and the stereoselective cyclization of this triketone was studied with different commercial  $\alpha$ -amino acids, developing therefore an alternative method for the synthesis of steroid precursors with good enantioselectivity.

# Introducción

Adolf Windaus, premio nobel de Química en 1928, puso en evidencia la importancia biológica de los esteroides descubriendo la fórmula estructural del colesterol en 1932. Desde el descubrimiento de la estructura del colesterol, precursor de todos los esteroides, hasta la aplicación del primer esteroide tópico eficaz en 1952, pasaron unos 20 años.

Los esteroides son lípidos no saponificables pertenecientes a la subclase de triterpenoides (compuestos  $C_{30}$ ), aunque la mayoría de ellos han perdido entre 1 y 13 átomos de carbono. Se caracterizan por un esqueleto esterano, derivado del tetraciclo ciclopentanoperhidrofenantreno y una cadena lateral susceptible de contener un diverso número de átomos de carbono. Los cuatro anillos se nombran A, B, C y D y la numeración del esqueleto es la que se muestra en la figura inferior (1). La modificación del estado de oxidación de dichos anillos y la presencia de diversos grupos funcionales y cadenas hidrocarbonadas diferencia a estos compuestos entre sí.

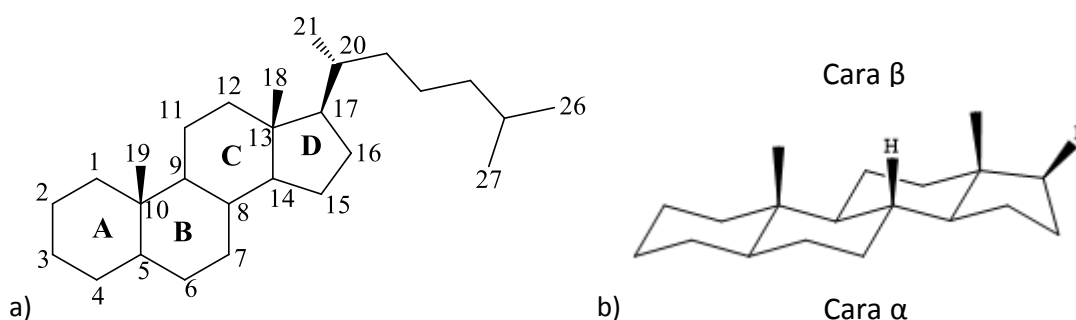


Figura 1.- a) Esqueleto y nomenclatura de un esteroide; b) Estructura de un esteroide

Los esteroides son parte integral de las membranas celulares, metabolitos de las grasas, sustancias cardioactivas, hormonas y diferentes modificaciones en su estructura permiten utilizarlos como fármacos terapéuticos.

La síntesis de esteroides permanece hoy en día como un área en activo 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 estos importantes esteroides. Ejemplos de estas rutas son la síntesis de Woodward<sup>1</sup>, la de Scasett<sup>2</sup> y la síntesis de Torgov<sup>3</sup>.

Las modificaciones de las estructuras de los esteroides naturales con actividad hormonal y la introducción de nuevos sustituyentes dan lugar, en muchos casos, a mejores productos desde el punto de vista terapéutico, bien por aumento de la actividad deseada o por disminución de acciones secundarias perjudiciales.

Esteroides sintéticos son utilizados como medicamentos antiinflamatorios, agentes de estimulación de crecimiento, anticonceptivos orales... La mayor parte de las píldoras para el control natal son una mezcla de dos compuestos: un estrógeno sintético (como por ejemplo, el etinilestradiol) y una progestina sintética (como la noretindrona). Otros usos médicos incluyen el tratamiento de los efectos colaterales de la quimioterapia, asma, artritis, cáncer de mama y otras muchas enfermedades.

Son de especial interés y objeto de nuestra investigación estos esteroides denominados no naturales y que se caracterizan por tener un grupo diferente de metilo en la posición 13, generalmente este sustituyente es un resto etilo. Unos ejemplos son el gestodeno, desogestrel y levonorgestrel (figura 2). Estos compuestos tienen una gran demanda en la industria farmacéutica, ya que se emplean en el control de la natalidad.

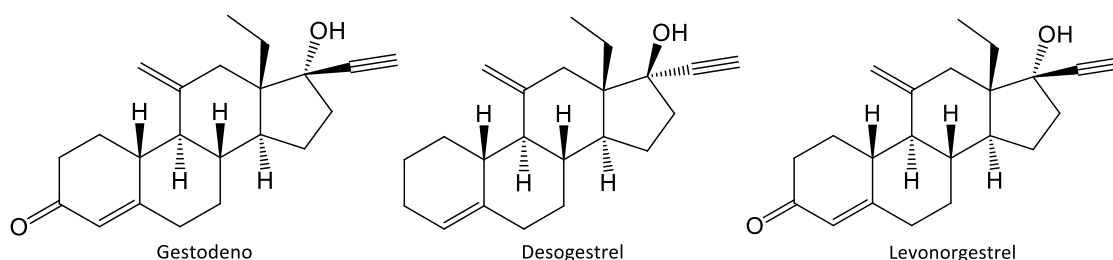


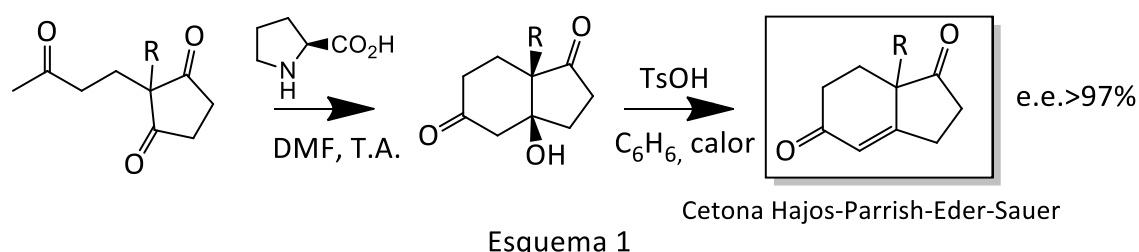
Figura 2.- Esteroides no naturales con resto etilo en la posición 13.

Su elevado coste se fundamenta en la necesidad de obtenerlos mediante síntesis total, ya que no existen en la naturaleza precursores que permitan un fácil acceso a su preparación. De este modo, el desarrollo de nuevos métodos sintéticos que permitan su obtención de forma sencilla, rápida y barata, permitirá la comercialización a precios más reducidos.



## Antecedentes bibliográficos

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. En esta línea de trabajo, y desde que Hajos y Parrish<sup>4</sup> publicaron por primera vez la síntesis de este tipo de sistemas bicíclicos (esquema 1), se han preparado nuevos catalizadores, que han permitido mejorar el rendimiento y la relación de enantiómeros con que se obtienen estos productos:



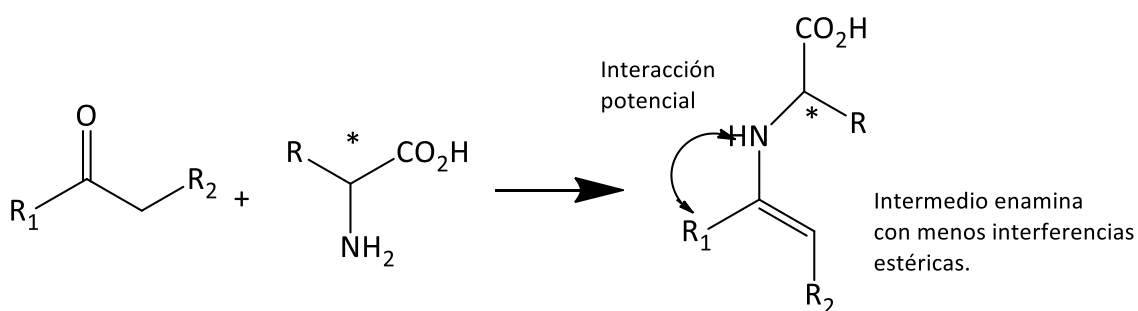
La aplicación de esta metodología a la obtención de análogos de la cetona de HPES ha sido menos estudiada debido a que el empleo de L-prolina y sus derivados proporcionan pobres resultados.

Organocatálisis<sup>5</sup> es el término empleado para describir a aquellas reacciones llevadas a cabo con cantidades subestequiométricas de moléculas orgánicas pequeñas como catalizadores. Este tipo de catálisis se ha convertido en una importante área de investigación en química. Fue a finales de la década de los 90 cuando empezó a conocerse, estableciendo que la catálisis asimétrica moderna está basada en tres grandes pilares: biocatálisis, catálisis con metales y catálisis con moléculas puramente orgánicas. Hay esencialmente cuatro tipos de organocatálisis: bases de Lewis, ácidos de Lewis, bases de Brønsted y ácidos de Brønsted. En este trabajo se emplean ácidos de Brønsted como catalizadores. Ácidos quirales de Brønsted como el ácido paratoluensulfónico han sido usados como catalizadores para una gran variedad de reacciones desde hace tiempo.

No fue hasta el año 2004<sup>6</sup> cuando se empezaron a investigar y conocer aminoácidos primarios como organocatalizadores efectivos en aminocatálisis asimétrica,

particularmente por vía enamina. Comparado con la prolina y análogos, los aminoácidos primarios tienen algunas ventajas en la activación de la enamina. El grupo NH del intermedio enamina puede estar involucrado en interacciones con sustratos adecuados, facilitando el control estereoquímico durante la reacción. Además, los intermedios enamina derivados de aminoácidos primarios están menos impedidos estéricamente que las contrapartes derivadas de prolina; esto puede ser crítico, especialmente cuando se utilizan compuestos carbonílicos estereoselectivos en la reacción. La catálisis asimétrica se basa en el empleo de catalizadores quirales; la gran variedad de soportes quirales introducidos por aminoácidos quirales los hacen elecciones favorables en síntesis asimétrica. Por lo tanto no es sorprendente que los catalizadores de aminoácidos primarios rápidamente hayan alcanzado y encontrado varias aplicaciones en organocatálisis asimétrica recientemente.

Como se muestra en el esquema 2 el grupo NH de la enamina intermedia puede estar implicada en posibles interacciones con sustratos adecuados.



Esquema 2

Muchos aminoácidos naturales han sido usados directamente para la activación de sustratos vía enamina. En estas transformaciones, la quiralidad de los aminoácidos provoca estereoselectividad en la formación del producto. Si es alcanzable un alto nivel de enantioselectividad, estos aminoácidos naturales serán ideales debido a su excelente disponibilidad.

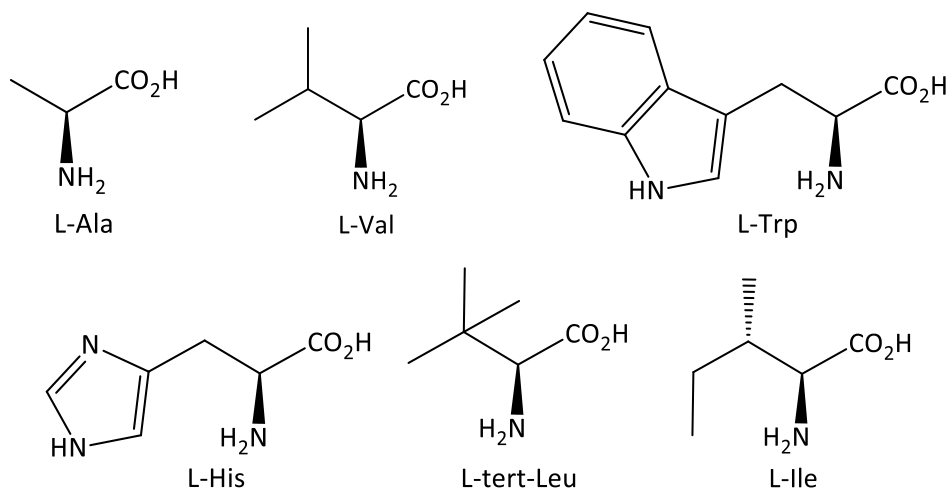
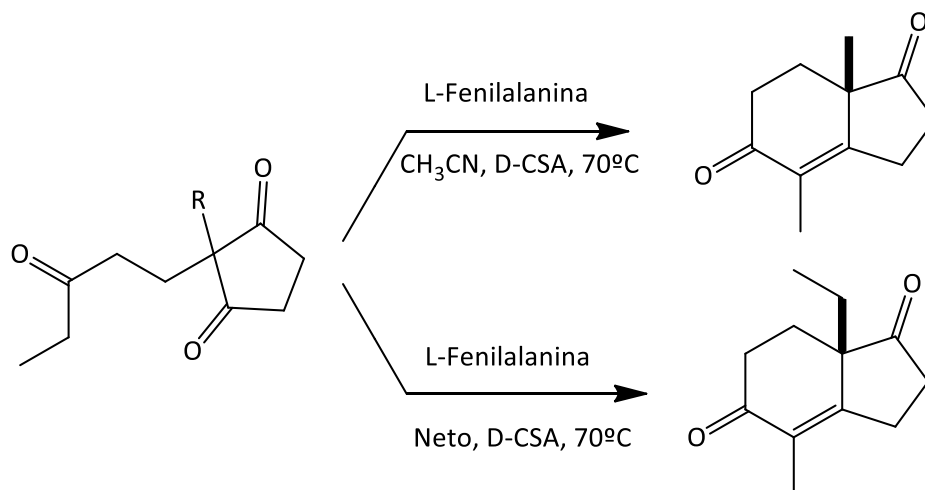


Figura 3.- Algunos aminoácidos naturales.

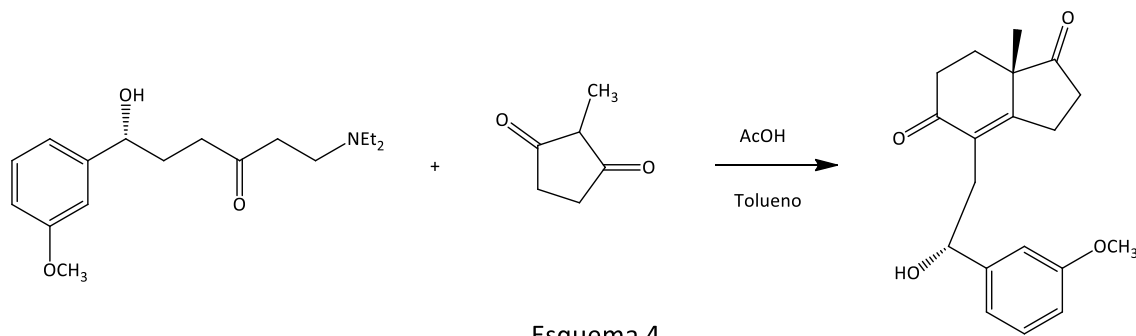
Este fenómeno parece importante en aquellos casos donde el compuesto carbonílico presenta mayores interacciones estéricas.

La síntesis de cetonas análogas a la HPES ha sido posible por reacción de las correspondientes tricetonas proquirales con L-fenilalanina<sup>7,8</sup> y ácido D-Camforsulfónico (esquema 3).



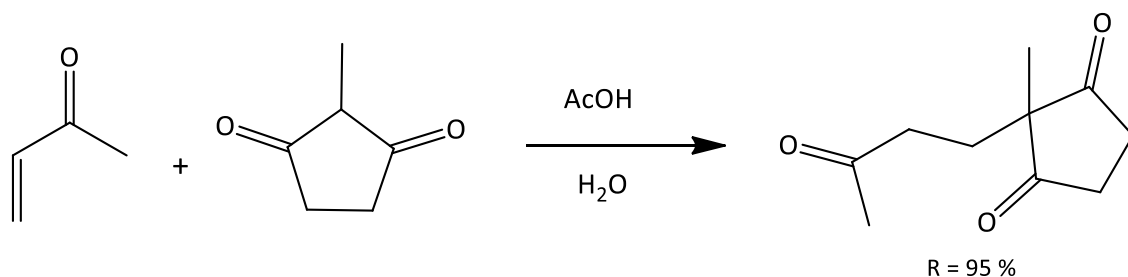
Esquema 3

Cohen y colaboradores<sup>9</sup> 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 por tratamiento ácido de β-aminocetonas como precursores de enonas (esquema 4).

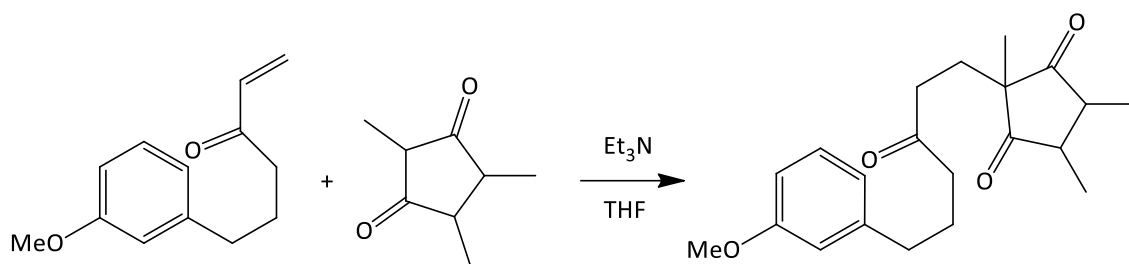


El empleo de las condiciones descritas en la bibliografía hasta el momento, requieren de largos periodos de calefacción, además se han estudiado poco aminoácidos primarios como sustratos que permitan la ciclación estereoselectiva a los sistemas bicíclicos. Por este motivo, parece razonable profundizar en el estudio de estos procesos para mejorar las condiciones en las que se pueden obtener estos productos.

La preparación de las tricetonas proquirales necesarias en este trabajo se pueden preparar según esta descrito en la literatura siguiendo dos metodologías alternativas. Una posible vía es el tratamiento en medio ácido de 2,3-ciclopentadionas con vinilcetonas, en estas condiciones se ha preparado<sup>10</sup> 2-etil-2-(3-oxopentil)-1,3-ciclopentadionas con excelentes rendimientos químicos.

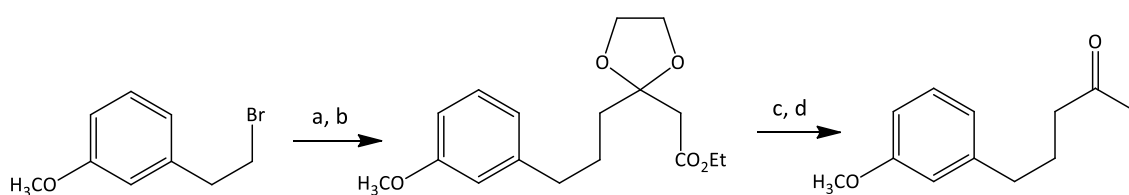


Otra vía posible para la preparación de tricetonas es el tratamiento<sup>11</sup> de la vinilcetona y el compuesto dicarbonílico con trietilamina en THF.



Esquema 6

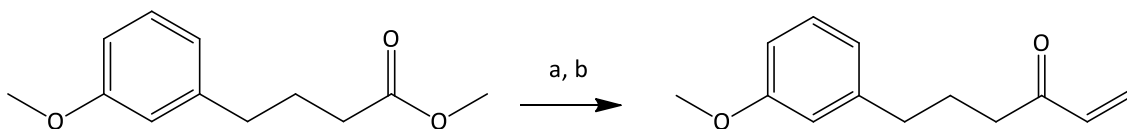
Además, mientras la etilvinilcetona es un compuesto comercial, la 6-(3-metoxifenil)-1-hexen-2-ona no es comercial y por lo tanto se debe preparar como paso previo al proceso de condensación. En la bibliografía existen diferentes procedimientos sintéticos que permiten la preparación de esta cetona: el grupo de Wang<sup>12</sup> 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 conduce a la vinilcetona.



Reactivos y condiciones: (a)  $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , THF, NaH, n-Butil,  $\text{N}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , *p*-TsOH,  $90^\circ\text{C}$ ; (c) THF,  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{N}_2$ , reflujo; (d) HCl,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$

Esquema 7

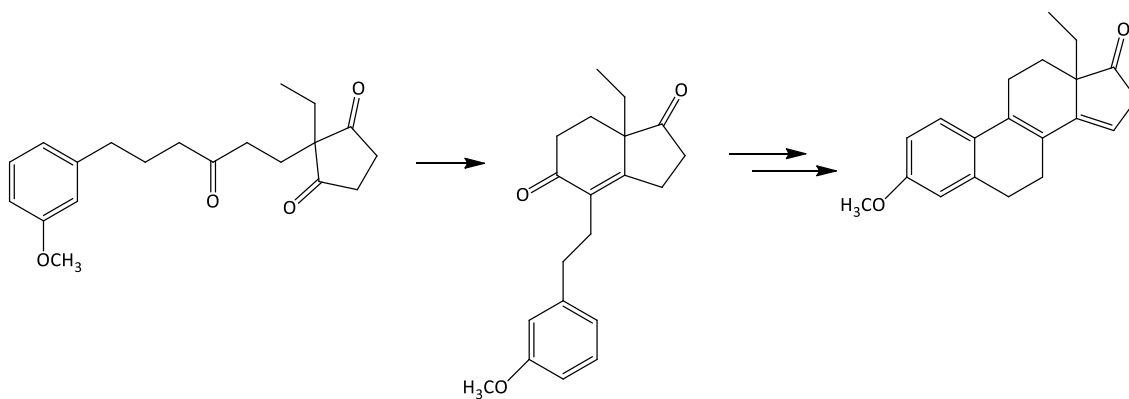
Una alternativa desarrollada por Oikawa<sup>13</sup>, emplea  $\beta$ -cetosulfóxidos como intermedio y como grupo que permite la generación del doble enlace carbono-carbono (esquema 8).



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

Esquema 8

La ciclación enantioselectiva de tricetonas proquirales promovida por  $\alpha$ -aminoácidos primarios enantioméricamente puros, permitirá sintetizar un intermedio clave en la síntesis de diferentes esteroides con especial interés farmacológico (esquema 9).

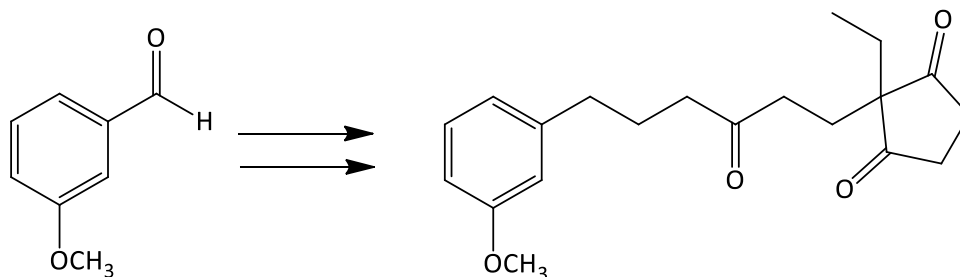


Esquema 9

# Objetivos

---

## I. Preparar la 2-etil-2-(6-*m*-metoxifenil-3-oxohexil)-1,3-ciclopentadiona

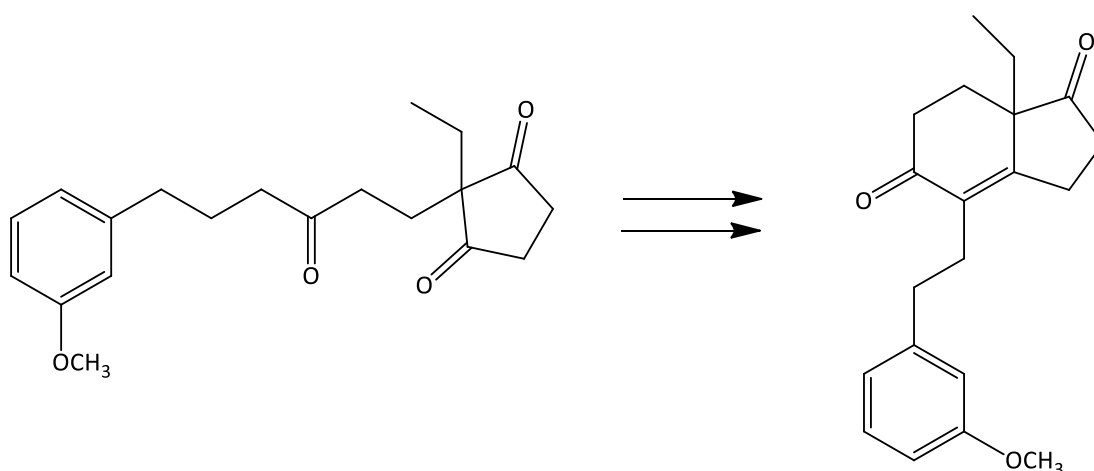


Esquema 10

## II. Estudiar la ciclación enantioselectiva de la tricetona previamente preparada utilizando $\alpha$ -aminoácidos primarios como catalizadores orgánicos, determinando si:

a) La presencia de un ácido de Brønsted acelera el proceso de ciclación.

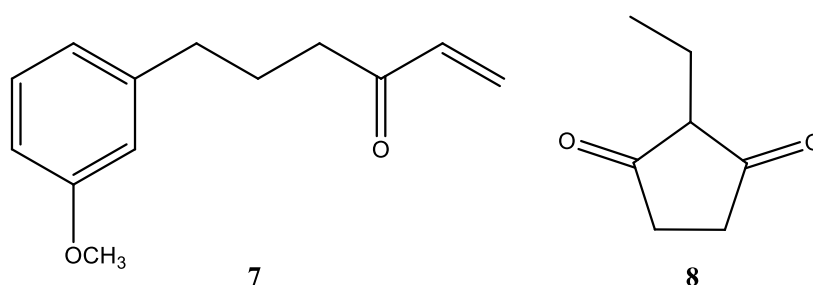
b) La estereoquímica de los  $\alpha$ -aminoácidos primarios interviene en la formación del estereocentro del producto de ciclación.



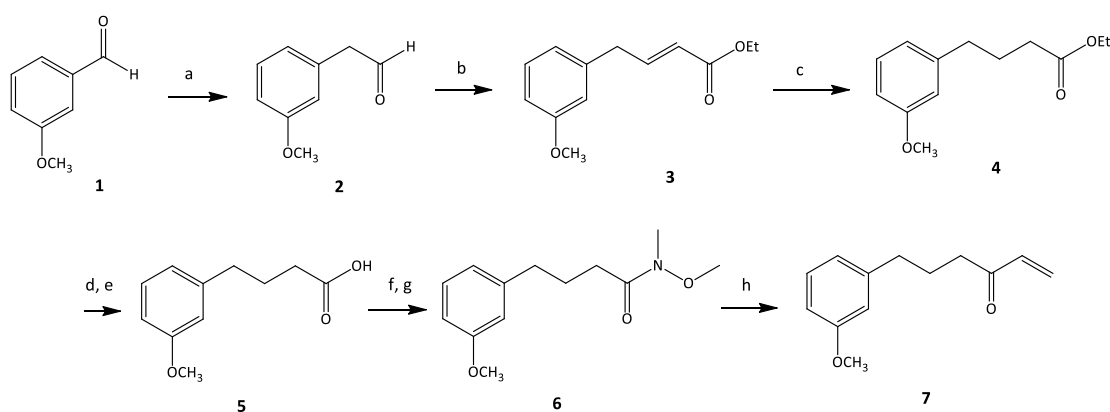
Esquema 11

## Resultados y discusión

El desarrollo de la metodología propuesta y que permitirá la preparación de diferentes esteroides, requiere partir de 6-(3-metoxifenil)-1-hexen-3-ona (**7**), que por condensación con 2-etil-1,3-ciclopentadiona (**8**) conduce a la tricetona proquiral necesaria en la preparación del sistema bicíclico.



Aunque la preparación del compuesto **7** esta descrita en la bibliografía<sup>10,11</sup>, se decidió abordar un método nuevo de síntesis. En el esquema 12 se recogen los pasos seguidos en la preparación de la enona **7**.



Reactivos y condiciones: (a)  $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ; ; (b)  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_5\text{P}$ , NaH 60%, THF; (c) Pd (C)10%, MeOH; (d) KOH, MeOH, (e) HCl; (f)  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ , (g) N,O-dimetilhidroxilamina hidrocloreuro, THF, 0°C; (h)  $\text{C}_2\text{H}_3\text{MgBr}$ , THF, -30°C.

Esquema 12



El primer paso permite la homologación del aldehído **1** por reacción de Darzens con 2-cloroacetato de etilo en medio básico seguida de hidrólisis ácida. En vez de utilizar etóxido sódico comercial, se optó por sintetizarlo directamente a partir de sodio metálico y etanol. El rendimiento fue del 50%. El tratamiento de **2** con etoximetil carbonil metilfosfonato de dietilo e hidruro de sodio conduce al ester insaturado **3** con buenos rendimientos. Para esta reacción se emplearon temperaturas de hasta -45°C para obtener mejores rendimientos.

La hidrogenación catalítica de **3** empleando Paladio sobre carbono húmedo al 10% condujo con buen rendimiento al ester etílico **4** tras 24h. El 4-(3-metoxifenil)butanoato de etilo se saponifica por tratamiento con KOH, y una vez hidrolizado obtenemos el ácido 4-(3-metoxifenil)butanoico **5**, que se hizo reaccionar con cloroformiato de etilo y con hidrocioruro de N,O-dimetilhidroxilamina para obtener la amida de Weinreb **6**. Para la síntesis de la amida de Weinreb se probaron distintas opciones: se probó la síntesis vía cloruro de ácido, haciendo reaccionar el ácido con SOCl<sub>2</sub>, que no funcionó debido a que produjo la ciclación del ácido en 6-metoxi-1-tetralona. Otra vía que se probó fue la reacción con N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC) con resultados poco convincentes. Se concluyó que la preparación vía de cloroformiato de etilo era la idónea debido a su excelente rendimiento.

La amida de Weinreb **6** proporcionó la enona **7** por reacción con una disolución de bromuro de vinilmagnesio en THF. Aquí surgía un problema en los primeros intentos, debido a la hidrólisis del compuesto en hielo y disolución de NH<sub>4</sub>Cl saturada. Esta hidrólisis no impedía la generación de una amina (figura 4), por adición 1,4 de la amina libre sobre la enona, perdiendo parte de la enona y dando lugar a una disminución del rendimiento del producto deseado. Más adelante esto se evitó empleando HCl 0,5 M en vez de NH<sub>4</sub>Cl<sub>sat</sub> a la hora de hidrolizar, alcanzando buenos rendimientos. El rendimiento global del proceso es del 35% hasta este punto.

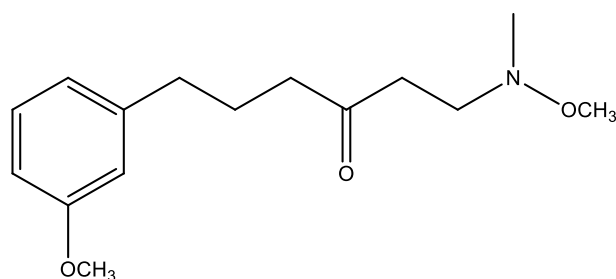
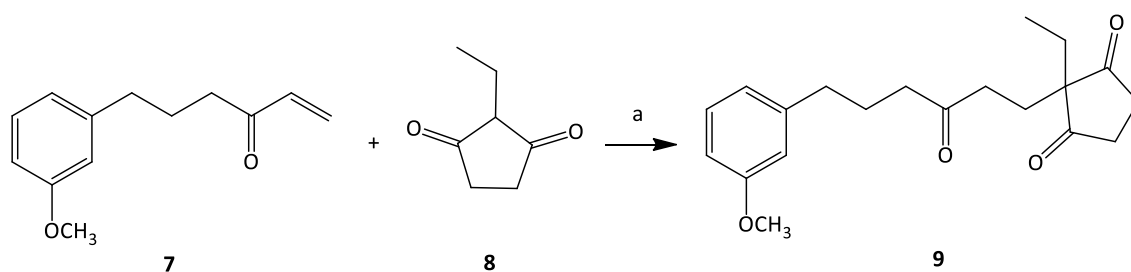


Figura 4.- Amina generada en el último paso de la síntesis de la enona **7**.

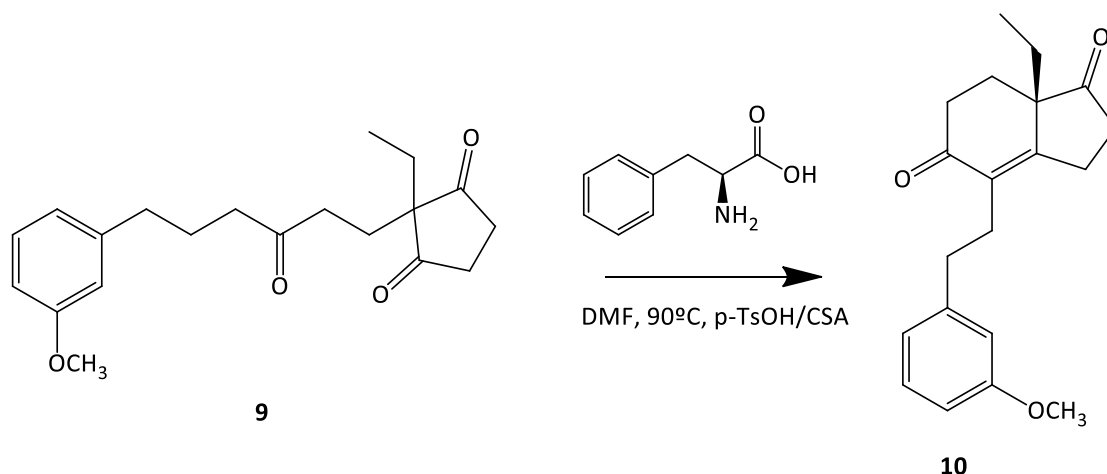
Con la enona **7** ya preparada se obtuvo la correspondiente tricetona proquiral (esquema 13), por reacción de **7** con 2-etil-1,3-ciclopentadiona de origen comercial en agua y ácido acético a reflujo, con buen rendimiento.



Reactivos y condiciones: (a) H<sub>2</sub>O, HAcO, 90°C.

Esquema 13

La ciclación estereoselectiva de **9** fue posible aplicando las condiciones óptimas encontradas en la bibliografía<sup>8</sup> (esquema 14). En estas condiciones se obtuvo el sistema bicíclico **10** con un rendimiento del 65% y una relación de enantiómeros S/R: (85/15).



Esquema 14

En primer lugar se hizo reaccionar la tricetona **9** con alanina en su forma racémica con el objetivo de poner a punto el análisis mediante HPLC quiral de las diferentes reacciones estereoselectivas. Se comprobó que el exceso enantiomérico es del mismo orden para todos los aminoácidos, y que cuando se emplean  $\alpha$ -aminoácidos enantioméricamente puros el proceso es estereoselectivo. Utilizamos aminoácidos en forma L, que siempre provocaron un exceso enantiomérico del enantiómero S.

El otro factor a considerar es la naturaleza del ácido que se añade junto con el  $\alpha$ -aminoácido. Como se indicó en los antecedentes, se pudo observar que en los trabajos previos se añadía ácido D-Canforsulfónico, pero los autores no explicaban si la estereoquímica de dicho ácido influía en alguna medida en la relación de enantiómeros y en el rendimiento químico del proceso. Por este motivo se procedió a ensayar junto con el ácido D-Canforsulfónico, ácido L-Canforsulfónico y ácido p-toluensulfónico. Los resultados obtenidos nos indican que la naturaleza del ácido empleado no influye ni en el rendimiento de la reacción ni en la relación de enantiómeros; lo que sí es importante es la presencia de dicho ácido, ya que cuando no se emplea, el proceso transcurre de forma muy lenta, y los rendimientos son mucho menores.

En la figura 5 se muestra un ejemplo de cromatograma donde se puede apreciar la relación con la que se obtienen ambos enantiómeros.

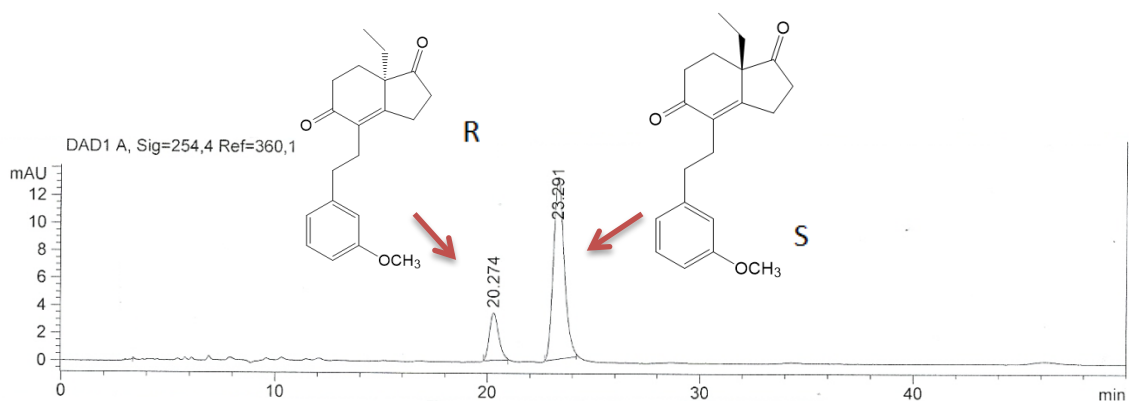


Figura 5.- Cromatograma producto de ciclación (L-Treonina, p-TsOH) con una relación de enantiómeros de 82/18.

La estereoquímica del producto mayoritario se determinó por comparación de la rotación específica de nuestro compuesto con la descrita en la bibliografía<sup>8</sup> para el compuesto homólogo con resto metilo, ya que suponemos que tienen el mismo signo de rotación;  $[\alpha]_D = +34,33^\circ$  (c=0.3, CHCl<sub>3</sub>, 77% e.e.).

Tabla 1.- Estudio de ciclación estereoselectiva de **9** en presencia de L- $\alpha$ -aminoácidos.

Ensayo	$\alpha$ -aminoácido	Ácido	Rendimiento (%)	R.E. (S/R) (%)
1	L-Alanina	L(-)-Canforsulfónico	67	75/25
2	L-Alanina	D(+)-Canforsulfónico	65	76/24
3	L-Alanina	p-toluensulfónico	71	80/20
4	L-Fenilalanina	L(-)-Canforsulfónico	93	83/17
5	L-Fenilalanina	D(+)-Canforsulfónico	89	85/15
6	L-Fenilalanina	p-toluensulfónico	95	76/24
7	L-Valina	D(+)-Canforsulfónico	53	83/17
8	L-Valina	p-toluensulfónico	68	83/17
9	L-Leucina	D(+)-Canforsulfónico	74	80/20
10	L-Leucina	p-toluensulfónico	61	82/18
11	L-Treonina	D(+)-Canforsulfónico	67	77/23
12	L-Treonina	p-toluensulfónico	68	82/18

# Conclusiones

---

De acuerdo con los objetivos enunciados anteriormente podemos establecer las siguientes conclusiones:

- I. **Se ha puesto a punto un nuevo método para sintetizar 2-etil-2-(6-metoxifenil-3-oxohexil)-1,3-ciclopentadiona**
- II. **La ciclación estereoselectiva de tricetonas proquirales en presencia de  $\alpha$ -aminoácidos primarios enantioméricamente puros transcurre con buenos rendimientos químicos y buena enantioselectividad. El proceso de ciclación estereoselectiva permite preparar intermedios en la síntesis de esteroides de origen no natural.**
- III. **La estereoquímica del  $\alpha$ -aminoácido primario influye directamente en la estereoquímica del producto de ciclación. Cuando se emplean L- $\alpha$ -aminoácidos, la estereoquímica del estereocentro creado es S.**
- IV. **La presencia de un ácido de Brønsted acelera el proceso de ciclación estereoselectiva, sin embargo, no influye en la estereoquímica del producto.**

# Bibliografía

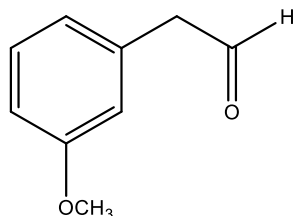
---

1. Woodwarel, R.B.; Soudheimer, F.; Taub, D.; Hensler, K.; McLamore, 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. Hajos, Z.G.; Parrish, D.R.; *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.
5. Benjamin List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413-5415
6. Dalco, P.I.; *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*, **2013**, Vol.1, pp 52-54.
7. Sakai, H.; Hagiwase, H.; Ito, Y.; Hoshi, T.; Ando, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 40, 2965-2968.
8. Rajagopal, D.; Narayanan, R.; Swaminathan, S. *Proc. Indian Aead. Sci. (Chem. Sci.)* **2001**, 11B, 197-213.
9. Cohen, N.; Banner, B.L.; Blount, I.F.; Tsai, M.; Sanay, G. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3229-3239.
10. Zhu, H.; Clemento, F.R.; Houk, K.N.; Meyes, M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1632.
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.; Kurosawa, T.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, 23, 2466-2467.

# Experimental

---

## A.- Síntesis de 3-metoxifeniletanal (2)

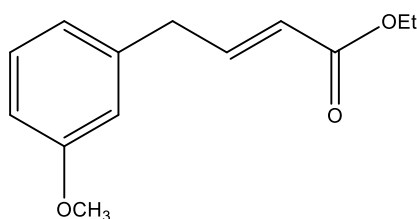


A una disolución de EtOH (80 mL) se le añade Na (4.1 g, 178 mmol). Se agita la mezcla hasta disolución completa del sodio. Se reduce la temperatura hasta 0°C y se añade una mezcla de m-anisaldehído (20 g, 147 mmol) y cloroacetato de etilo (20 g, 163 mmol). Se añaden 2 volúmenes de EtOH y se deja en agitación durante una hora. Se hidroliza, por adición de la mezcla en un erlenmeyer con hielo (400 g) y ácido acético (4 mL). A continuación se procede a la extracción, para ello se añade al erlenmeyer diclorometano (200 mL) y se lleva a un embudo de decantación para su extracción (3 x 200 mL). Se lava la fase orgánica obtenida con una disolución saturada de NaCl (200 mL), se seca con sulfato de magnesio, se filtra el precipitado blanco y se elimina el disolvente a vacío obteniendo un aceite amarillo. El aceite amarillo obtenido se trata con EtOH (200 mL) y por adición de una disolución de NaOH 3N (100 mL) gota a gota. Vemos como se forma un sólido blanco. Se deja en agitación durante 4 horas. Se enfría la mezcla de reacción a 0°C (baño de hielo) y se filtra. El sólido blanco filtrado se disuelve con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (40 g) y agua (300 mL). Se añade a la mezcla HCl 3N hasta pH ácido. Se deja agitando la mezcla durante 12 horas. Después se extrae con diclorometano (3 x 200 mL), y se lava la fase orgánica con agua (200 mL) y una disolución saturada de cloruro sódico (200 mL). Se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio, se filtra y se elimina el disolvente a vacío obteniendo un aceite amarillo (9,29 g, 66 mmol, R = 45%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**, 9.68 (t, J=1.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.5, 1H), 6.82 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (d, J=1.8 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**, 199.71, 160.20, 135.00, 130.00, 122.20, 116.50, 111.30, 55.70, 51.4.

## B.- Síntesis de etil-4-(3-metoxifenil) but-2-enoato (3)



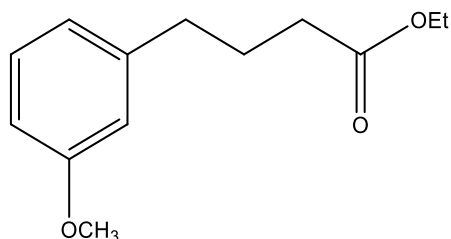
En un matraz de 250 mL se prepara una suspensión de NaH (60% en peso) (3.72 g, 93 mmol) en THF anhidro (60 mL). Se baja la temperatura a 0 °C (baño de hielo). En otro matraz de 250 mL, se prepara una disolución de etoximetil carbonil metilfosfonato de dietilo (22.3 g, 93 mmol) en THF anhidro (100 mL). Se añade esta disolución a la primera y se deja agitando durante 20 min. A continuación se disuelve el 3-metoxifeniletanal (9.29 g, 66 mmol) en THF anhidro (65 mL) y se añade poco a poco a la disolución inicial. Se deja en agitación hasta el día siguiente. Se procede a la hidrólisis: en un erlenmeyer se añade hielo (400 g) y disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (4 mL). Se añade el producto de la reacción en el erlenmeyer poco a poco. Se lava el matraz con éter etílico (50 mL) y se añade al erlenmeyer también. Se vierte la mezcla en un embudo de decantación y se extrae la fase orgánica con éter etílico (3 x 100 mL). Se lava la fase orgánica con disolución saturada de NaCl, se seca con sulfato de magnesio y se filtra. Una vez terminada la reacción se elimina el disolvente a vacío y se obtiene un aceite amarillo (17.3 g, 58.7 mmol, R = 63%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**, 7.25 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.75 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.25 (d, J=16 Hz, 1H), 6.28 (d,t, J=16, 7 Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.21 (d, J=7 Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.5 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**, 171.00, 160.00, 139.00, 134.50, 129.99, 121.50, 119.00, 114.00, 111.5, 60.05, 55.00, 38.50, 14.50.



### C.- Hidrogenación de etil-4- (3-metoxifenil) but-2-enoato (4)

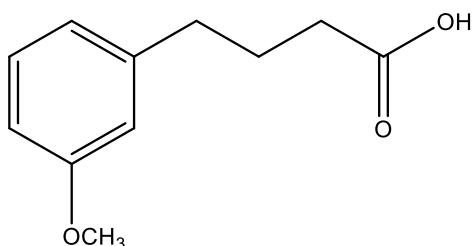


En un matraz de 100 mL se disuelve ester, etil-4-(3-metoxifenil) but-2-enoato, (0.67 g, 3.28 mmol) en MeOH (33.4 mL) y se añade paladio sobre carbono (10% Pd) (0.1 g). Se conecta el matraz a un globo con hidrógeno. Se deja la reacción en agitación y atmosfera de hidrógeno hasta el día siguiente. Una vez terminada la reacción se filtra la disolución a vacío con zeolita y MeOH. Una vez filtrada, se elimina el disolvente a vacío y se obtiene un líquido transparente (0.65 g, 1.5 mmol, R = 97%).

**<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**, 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6,7-6,8 (m, 3H), 4.11 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.62 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.30 (t, J=7.5 Hz, 2H) 1.94 (m, J=7.5 Hz, 2H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**, 173.50, 159.70, 143.02, 129.22, 120.92, 114.18, 111.20, 60.19, 55.02, 35.20, 33.63, 26.42, 14.20.

### D.- Saponificación de etil-4- (3-metoxifenil) butanoato (5)

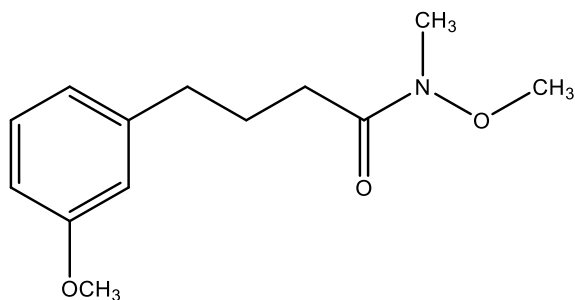


En un matraz de 250 mL añadimos etil-4- (3-metoxifenil) butanoato (2.65 g, 12 mmol), y añadimos 10 mL de metanol. En otro matraz disolvemos 8.4 g de KOH en 75 mL de MeOH, y después lo añadimos al primer matraz, y se deja en agitación durante 3h. Después, se añaden 4 mL de agua y se elimina el metanol a vacío. A continuación se añaden 10 mL de agua y se lava con éter (2 x 50 mL). Se añade ácido clorhídrico concentrado gota a gota hasta pH ácido, y se extrae con acetato de etilo ( 2 x 100 mL) y se lava con disolución saturada de NaCl, se seca con sulfato de magnesio, se filtra el precipitado blanco y se elimina el disolvente a vacío, y obtenemos un sólido amarillo (2.1 g, 11 mmol, R = 90%).

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm), 11.29 (s, 1H), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.7-6.8 (m, 3H) 3.78 (s, 3H), 2.65 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.36 (t, J=7.5 Hz, 2H) 1.95 (m, J=7.1 Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm), 179.76, 159.70, 142.78, 129.22, 120.92, 114.18, 111.20, 55.02, 34.96, 33.40, 25.95.

## E.- Síntesis de la amida de Weinreb (6)



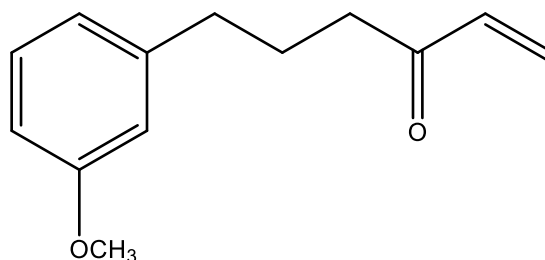
En un matraz de 500 mL se añade el ácido 4-(3-metoxi)butanoico (25 g, 129 mmol) y se disuelve en 250 mL de diclorometano. A continuación se añade trietilamina (53.8 mL, 387 mmol) y se pone en baño de hielo a 0°C. Después se añade cloroformiato de etilo poco a poco (16 mL, 168 mmol) y se deja agitando durante 30 minutos. En otro matraz, de 1 L y dos bocas, se añade hidrocloreuro de N,O-dimetilamina (16.34 g, 168 mmol), 200 mL de DCM y trietilamina (53.8 mL, 387 mmol). El contenido del primer matraz se vierte sobre el segundo, y se deja agitando en atmósfera de argón. Dejamos agitando durante 24h. Después, diluimos la mezcla de reacción en 300 mL de AcOEt y se añade a

un erlenmeyer con 100 mL de disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se decanta la fase orgánica, se lava con 100 mL de agua, seguida de disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (3 x 80 mL), se seca con sulfato de magnesio, se filtra el precipitado blanco y se elimina el disolvente a vacío, obteniendo un aceite amarillo (25.61 g, 113 mmol, R = 90%).

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm), 7.17 (t, J=7.5 Hz, 1H) 6.77 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.70-6.74 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.64 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.42 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.95 (m, J=7.6 Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm), 159.70, 143.25, 129.22, 120.92, 114.18, 111.20, 61.13, 55.02, 35.20, 31.12, 25.95.

#### F.- Síntesis de la 6-(3-metoxifenil)hex-1-en-3-ona (7)

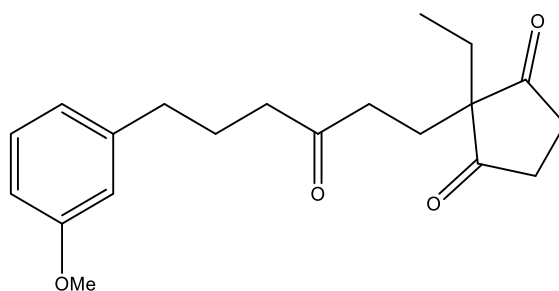


En un matraz de 1 L, se añade la amida de Weinreb (22.51 g, 100 mmol) con THF anhidro (500 mL). A continuación, en un recipiente Dewar se prepara un baño frío de  $-40^\circ\text{C}$ . Una vez alcanzadas las condiciones de temperatura, se añade una disolución 0.7 M de bromuro de vinilmagnesio en THF (286 mL, 200 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente durante 24h. Después se hidroliza en un erlenmeyer con hielo y 200 mL de  $\text{HCl}$  0,5 N. Se diluye con 150 mL de  $\text{AcOEt}$  y se decanta la fase orgánica, que se lava con disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (3 x 100 mL) se seca con sulfato de magnesio, se filtra el precipitado blanco y se elimina el disolvente a vacío. Se obtiene un aceite amarillento (20.1 g, 98.5 mmol, R = 98.5%)

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm), 7.18 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.7-6.8 (m, 3H), 6.32 (dd, J=17.7 Hz, 1H), 6.16 (d, J=17.7 Hz, 1H), 5.78 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.59 (dt, J=7.5 Hz, 4H), 1.94 (m, J=7.5 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm), 200.53, 159.70, 143.02, 136.51, 129.22, 127.89, 120.92, 114.18, 111.20, 55.02, 38.80, 34.96, 25.25.

## G.- Síntesis de la 2-etil-2-(3-oxo-6m-metoxifenilhexil)-1,3-ciclopentadiona (9)

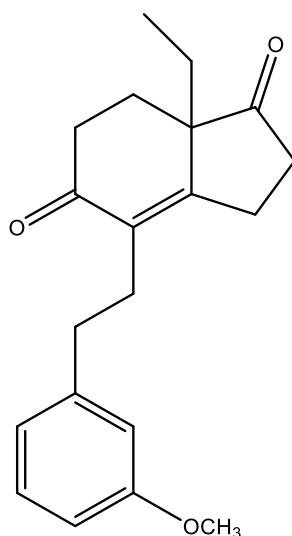


En un matraz de 250 mL, se añade 6-(3-metoxifenil)hex-1-en-3-ona (4.4 g, 21.6 mmol) y agua (30 mL). A continuación se añade 2-etil-1,3 ciclopentadiona (3.36 g, 25.92 mmol) y  $\text{HAcO}$  (2 mL). Se deja la reacción calentando a reflujo, con agitación a  $90^\circ\text{C}$  durante 4 horas. Terminada la reacción, se diluye la mezcla con acetato de etilo (120 mL) y se separa la fase acuosa por extracción con acetato de etilo (3 x 10 mL). Se juntan las fases orgánicas y se lavan con disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (3 x 10 mL), se seca con sulfato de magnesio, se filtra el precipitado blanco y se elimina el disolvente a vacío obteniéndose un líquido de tono ocre (6.61 g, 20 mmol,  $R = 92.8\%$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm), 7.17 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.65-6.75 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.3-2.8 (m, 10H), 1.82 (dt,  $J=15$  Hz, 4H), 1.61 (q,  $J=7.5$  Hz, 2H), 0.76 (t,  $J=15$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm), 216.12, 210.01, 159.47, 143.02, 129.07, 120.68, 114.18, 111.20, 59.57, 55.02, 41.94, 36.77, 35.43, 34.96, 28.22, 26.42, 24.78, 8.79.

## H.- Ciclación de la 2-etil-2-(3-oxo-6*m*-metoxifenilhexil)-1,3-ciclopentadiona (10)



En un matraz opaco de 10 mL se añade la 2-etil-2-(3-oxo-6*m*-metoxifenilhexil)-1,3-ciclopentadiona (0.080 g, 0.24 mmol) y el  $\alpha$ -aminoácido (0.021 g, 0.24 mmol). A continuación se añade ácido D-canforsulfónico (0.056 g, 0.24 mmol) y N,N-dimetilformamida (0.6 mL). Se agita la mezcla a 90°C durante 48h. La mezcla de reacción se deja enfriar y se diluye con DCM (20 mL). Se añaden 20 mL de HCl 0.5 N, se decantan las fases, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL) y con una disolución saturada de NaCl (3 x 10 mL). Se seca con sulfato de magnesio anhidro y se filtra el precipitado blanco. Se elimina el disolvente a vacío obteniéndose un aceite marrón oscuro que se purifica por cromatografía en columna, (sílica gel, AcOEt/ Heptano 1/3, RF=0.2) (0.05 g, 0.015 mmol, 63%).

Análisis HPLC: Columna: Phenomenex Lux<sup>®</sup> 5 $\mu$ m Amylose-1, eluyente: Hexano/isopropanol (95/5), flujo: 0,9 mL/min.  $t_r$  isómero R: 21.1 min,  $t_r$  isómero S: 24.2 min.

$[\alpha]_D = +34,33^\circ$  (c=0.3, CHCl<sub>3</sub>, 77% e.e.).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm), 7.14 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.69 (t, J=7.5 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.66 (t, J=7 Hz, 2H), 2.53 (t, J=7 Hz, 2H), 2.44 (m, 3H), 2.0-2.3 (m, 3H), 1.5-1.7 (m, 4H), 0.86 (t, J=7.5 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm),** 216.59, 197.39, 164.48, 159.47, 143.25, 132.67, 129.22, 121.39, 114.81, 110.97, 55.26, 52.59, 35.67, 34.73, 32.69, 27.52, 25.25, 24.38, 8.79.

## Anexo

---

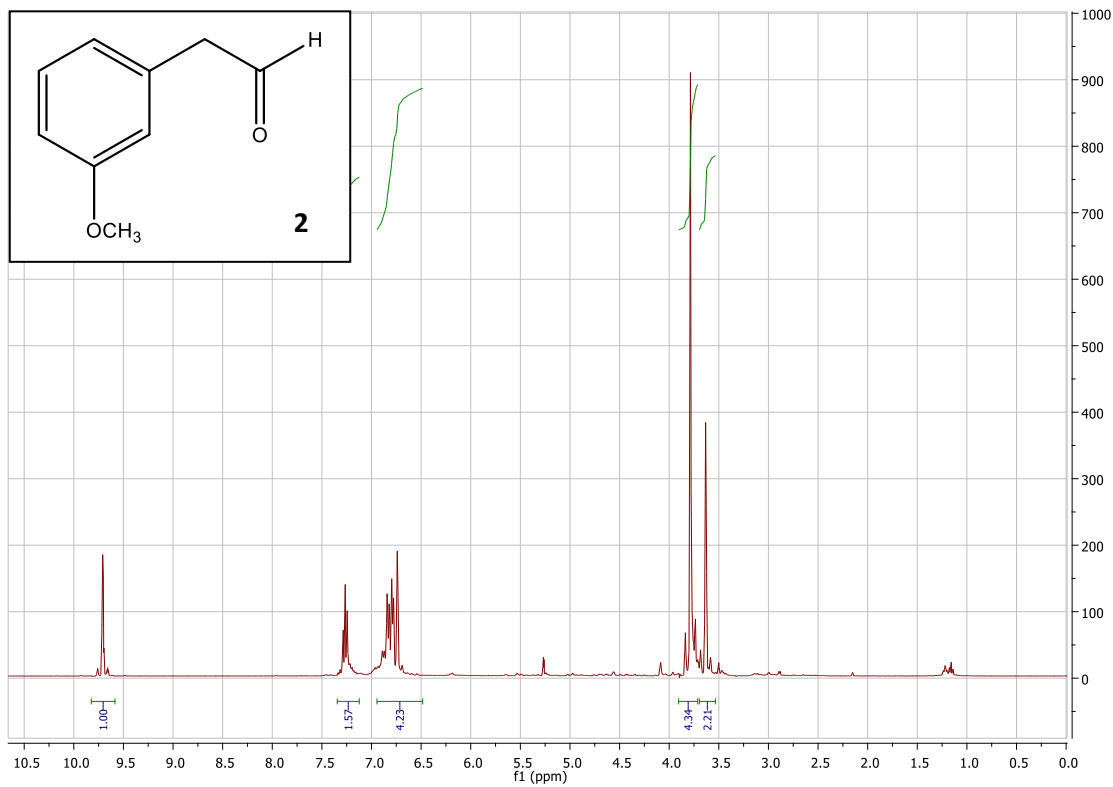
### - Espectros

Los espectros de  $^1\text{H}$  NMR y  $^{13}\text{C}$  NMR se adquirieron en un instrumento de resonancia magnética nuclear de Agilent Technologies con consola de tres canales Agilent 500 MHz DD2 y sonda fría ( $^1\text{H}$ , 400,123 MHz;  $^{13}\text{C}$ , 100.611 MHz). Además, se utilizó un RMN 400 de Agilent Technologies con consola MR 400 de Agilent y sonda One NMR ( $^1\text{H}$ , 400,123 MHz;  $^{13}\text{C}$ , 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 localizado en el Parque Científico de la Universidad de Valladolid.

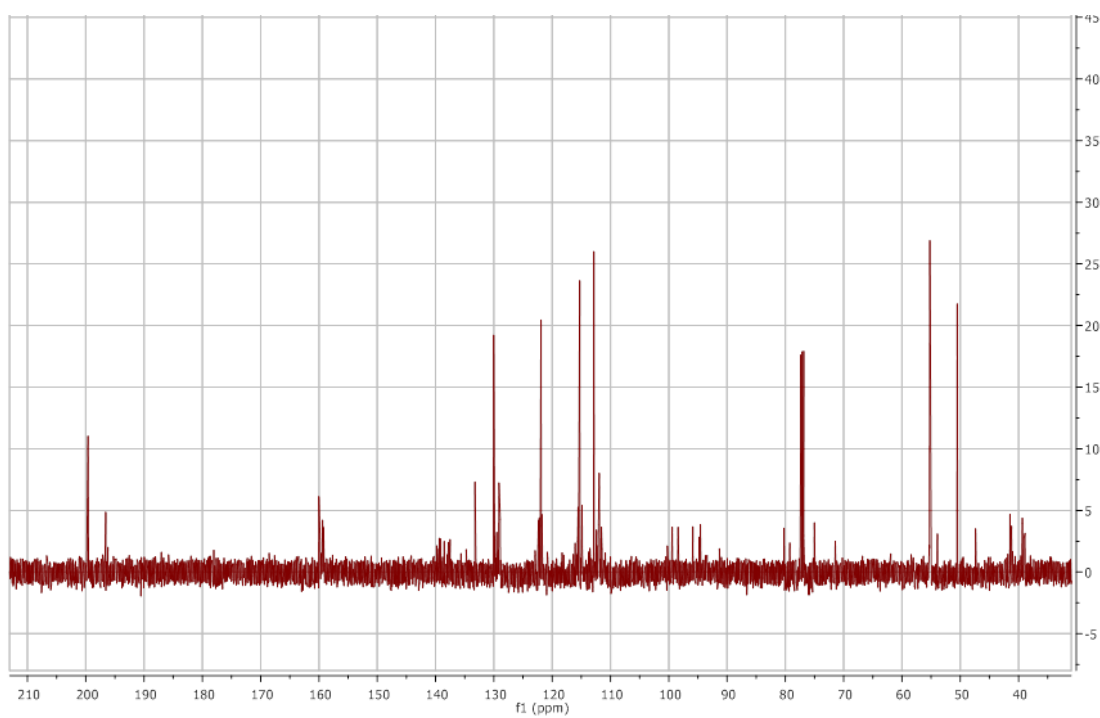
Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron en el Espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (MS-TOF) *Bruker Maxis Impact*. Posibilidad de acoplamiento con cromatógrafo de líquidos *WatersAcquity* (UPLC-MS-TOF) y cromatógrafo de gases *Bruker 450-GC* (GC-MS-TOF). Sonda de introducción directa.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

## Compuesto 2.- 3-metoxifeniletanal

Espectro  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



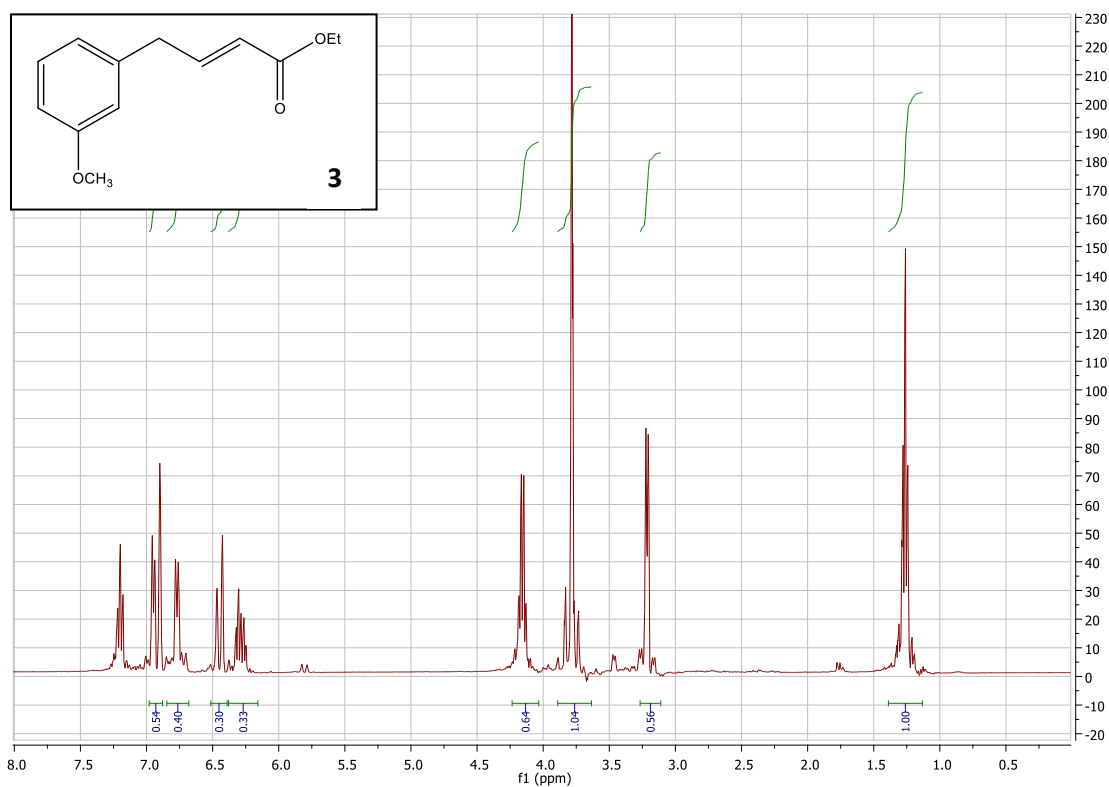
Espectro  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



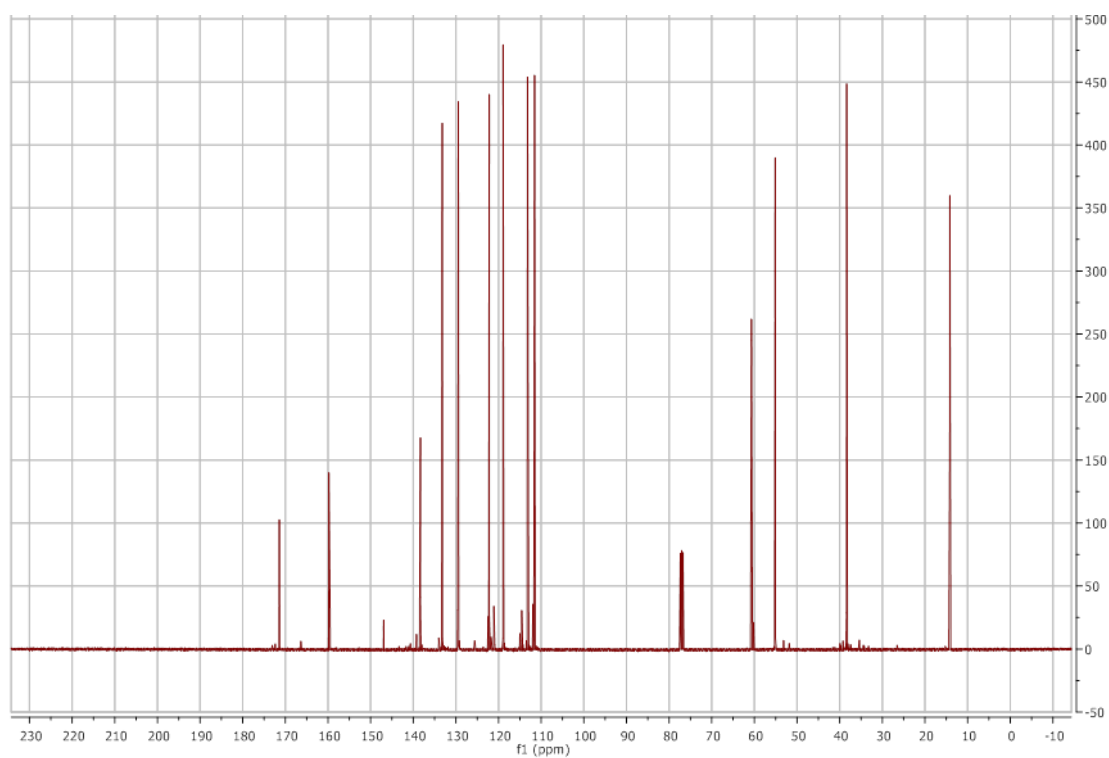


### Compuesto 3.- 4-(3-metoxifenil) but-2-enoato de etilo

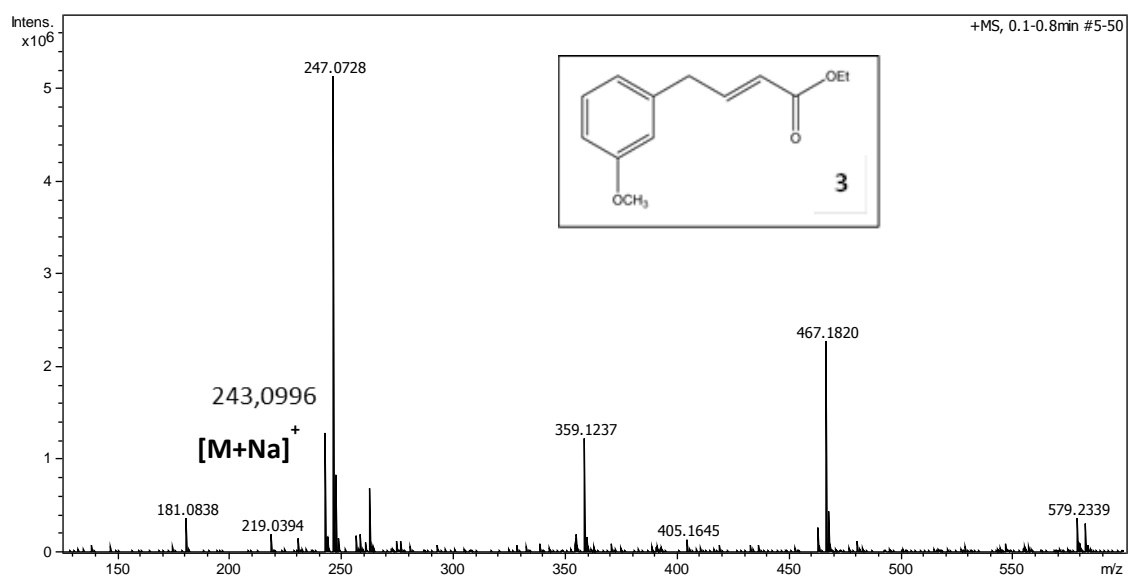
Espectro  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Espectro  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

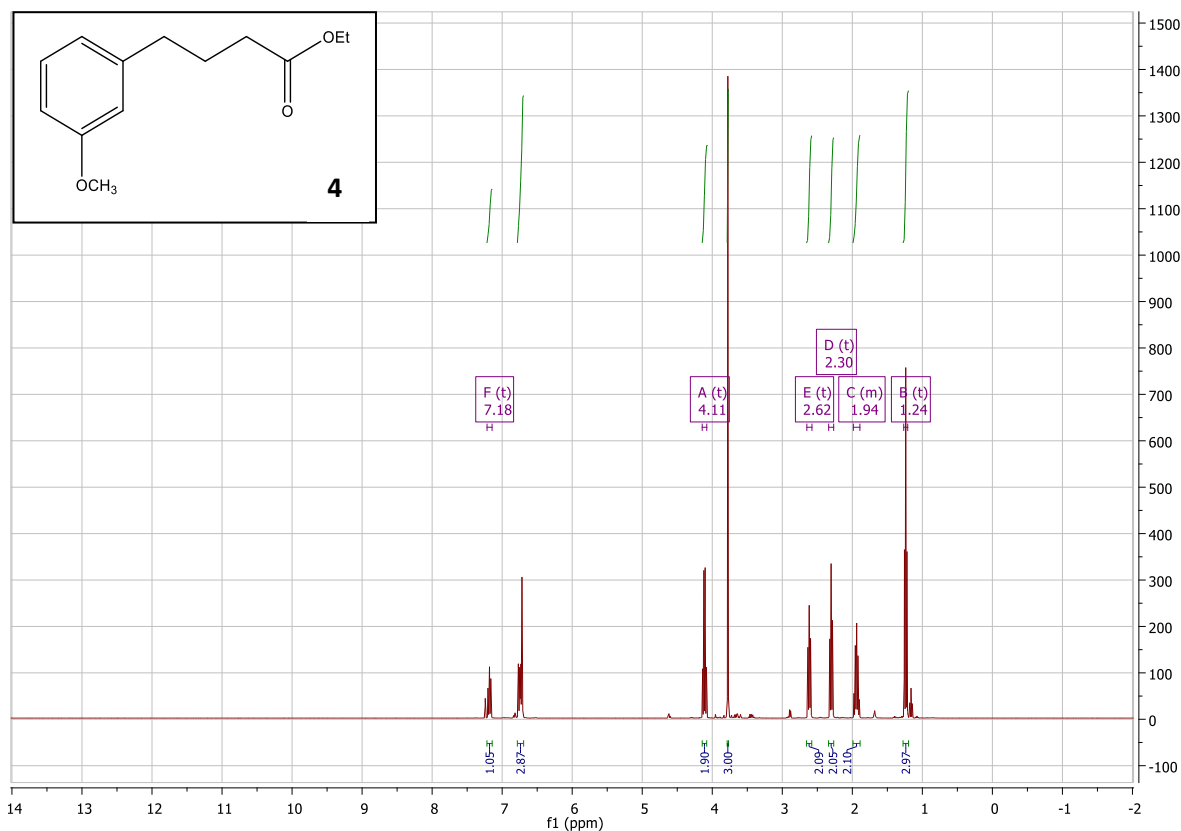


### Espectro de masas ESI-MS-TOF modo positivo.

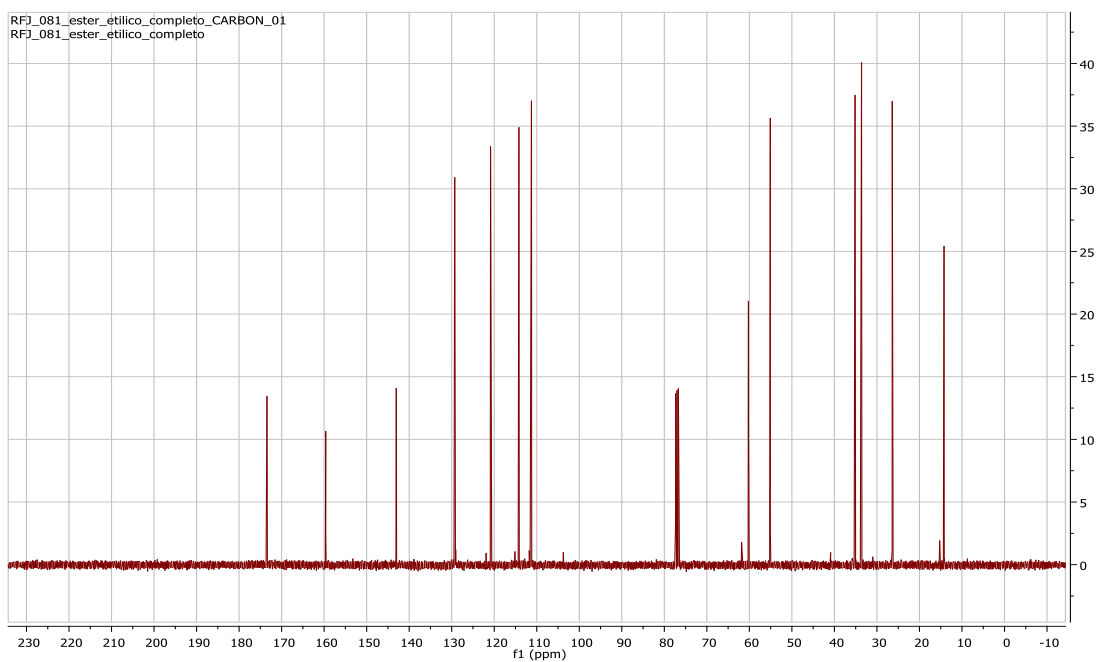


### Compuesto 4.- 4-(3-metoxifenil) butanoato de etilo

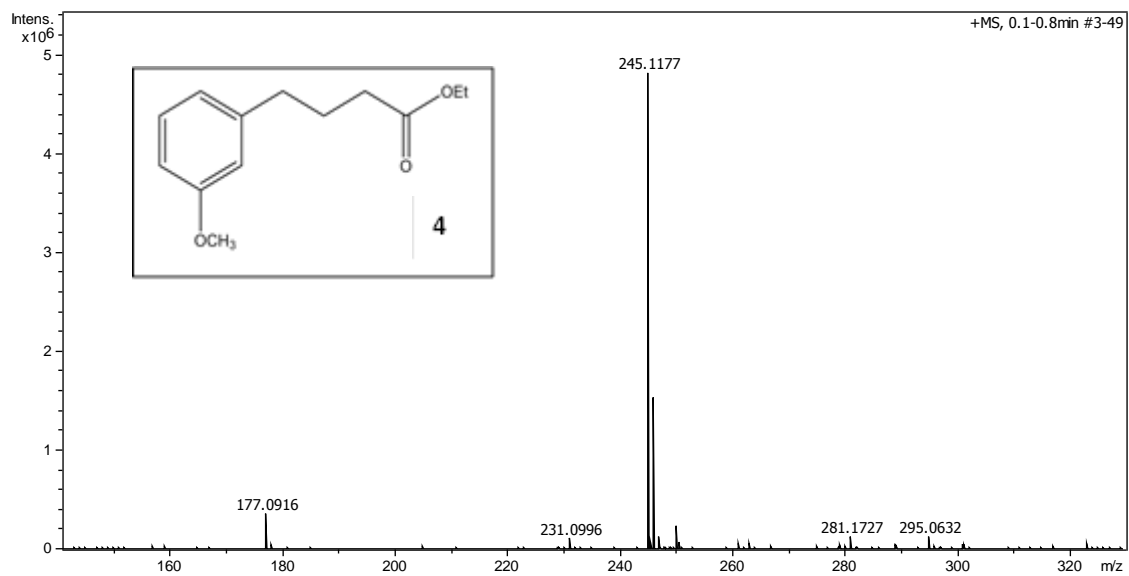
### Espectro <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>).



### Espectro $^{13}\text{C}$ NMR (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).

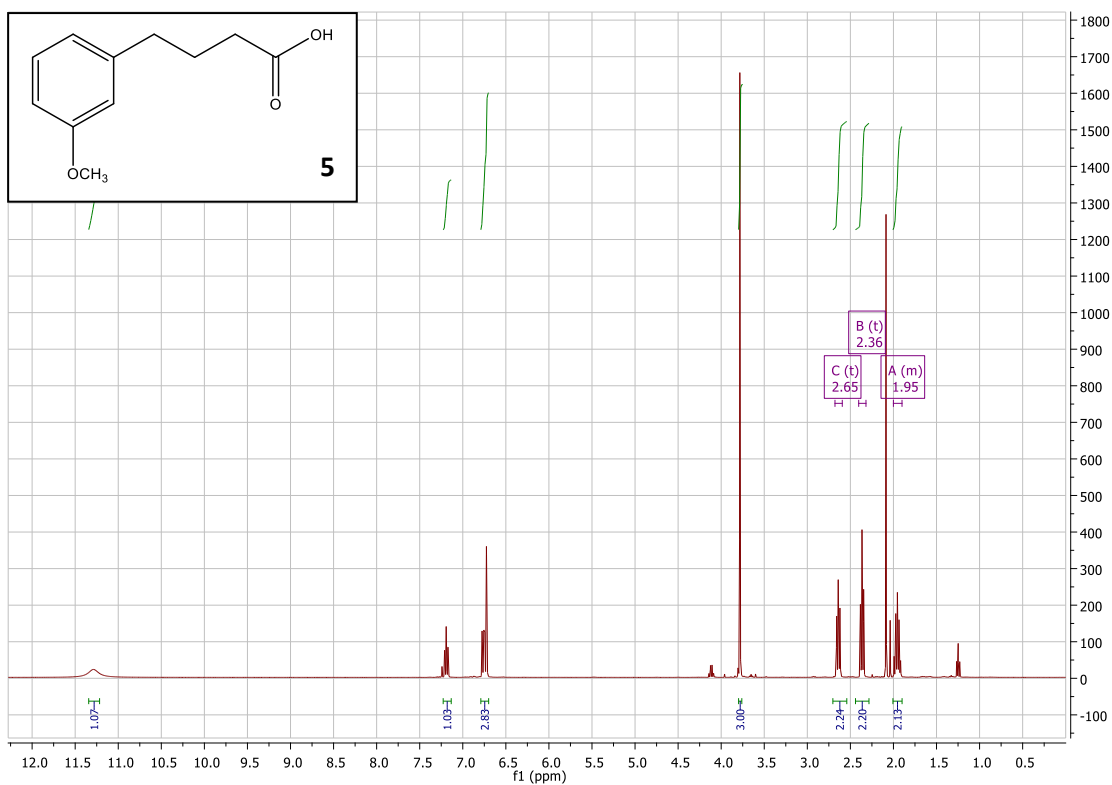


### Espectro de masas ESI-MS-TOF modo positivo.

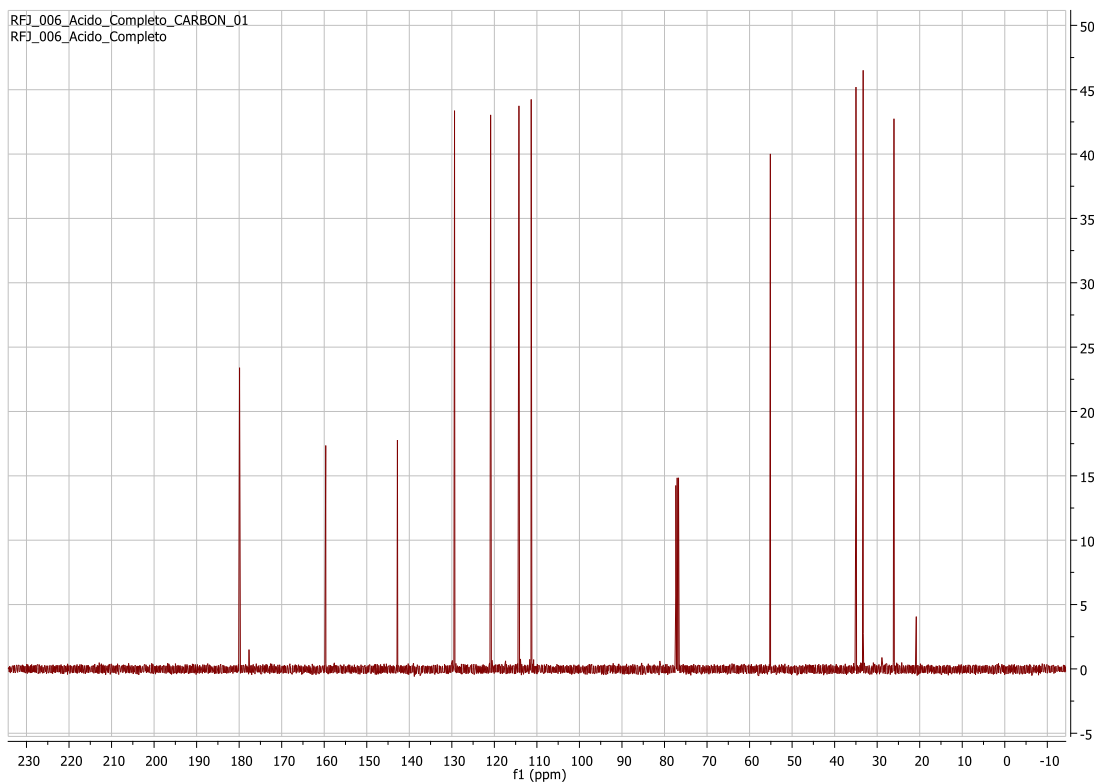


# Compuesto 5.- Ácido 4-(3-metoxifenil) butanoico

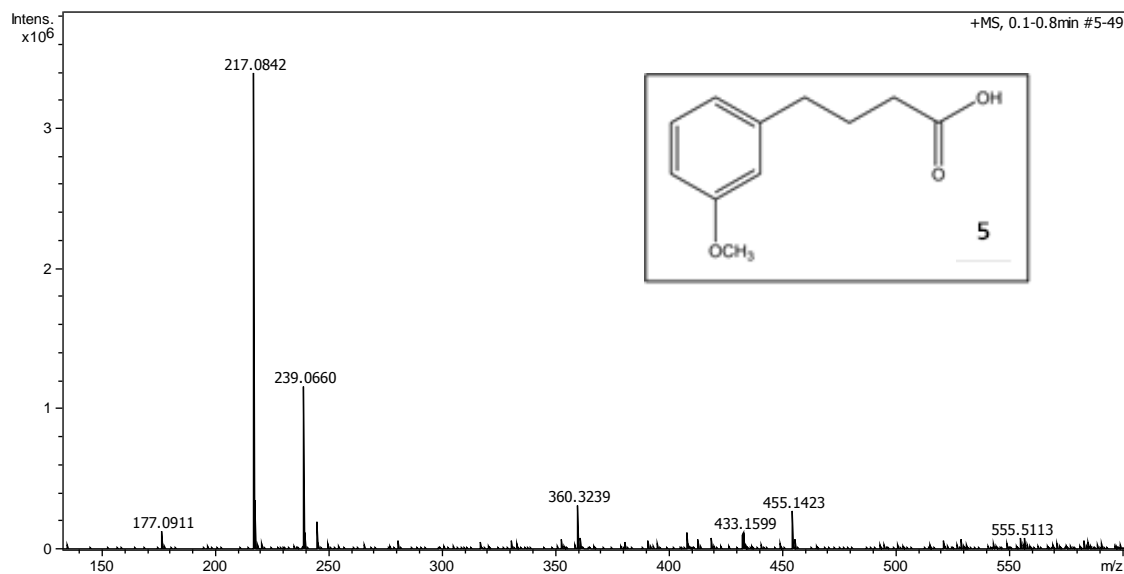
Espectro  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Espectro  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

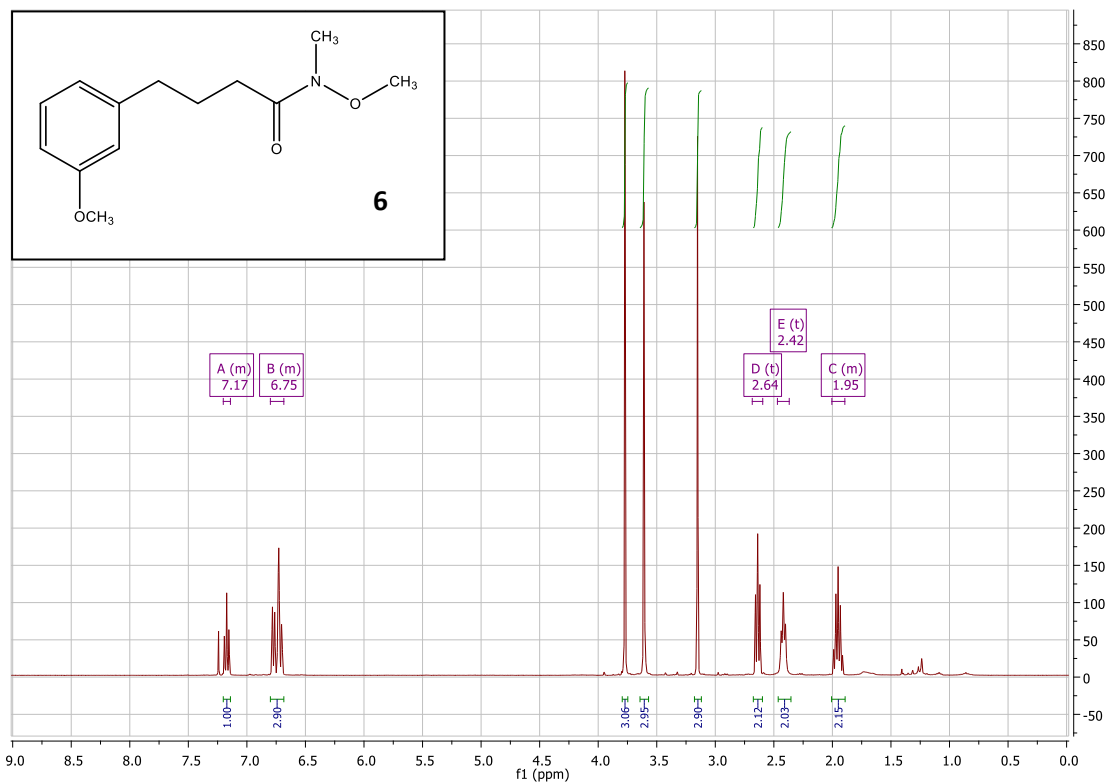


## Espectro de masas **ESI-MS-TOF modo positivo**.

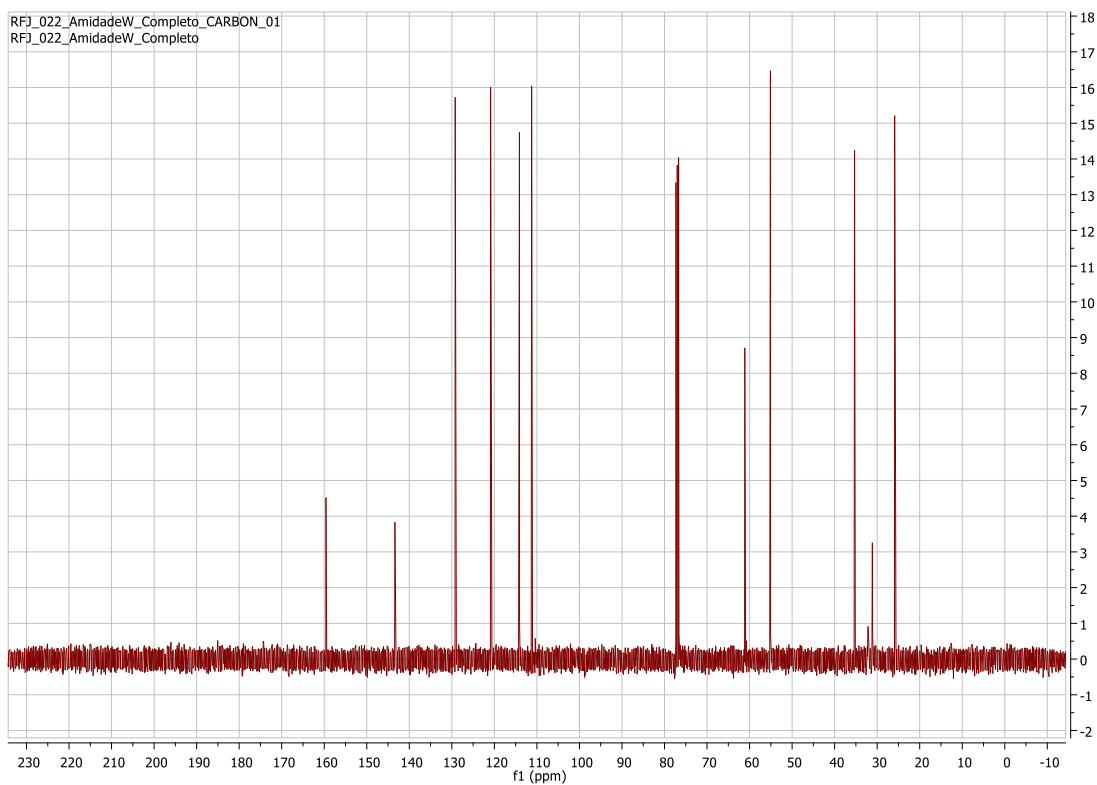


## Compuesto **6**.- Amida de Weinreb

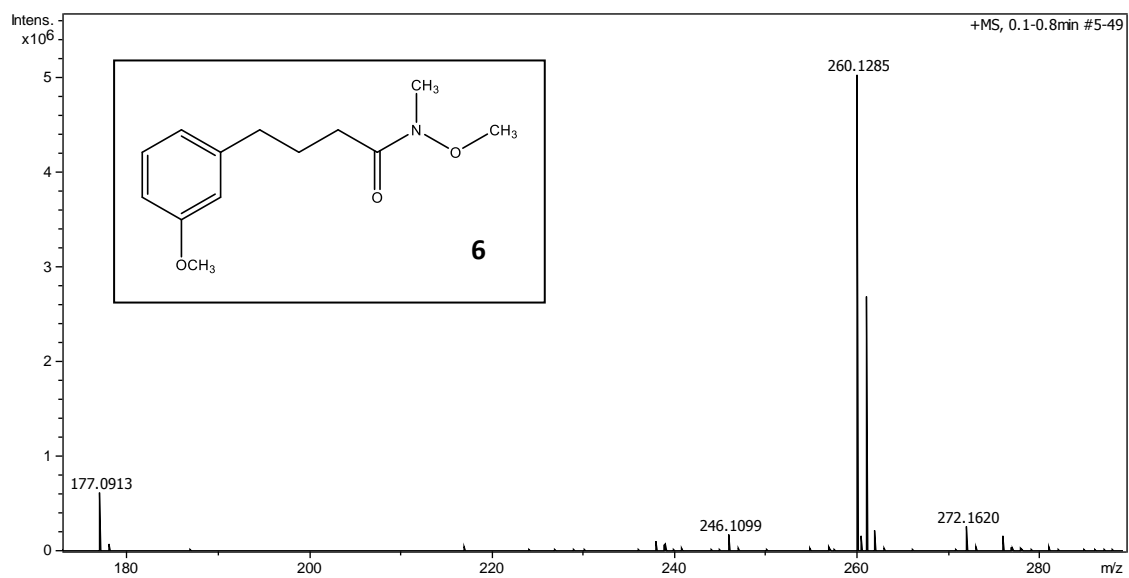
### Espectro <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>).



### Espectro $^{13}\text{C}$ NMR (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).

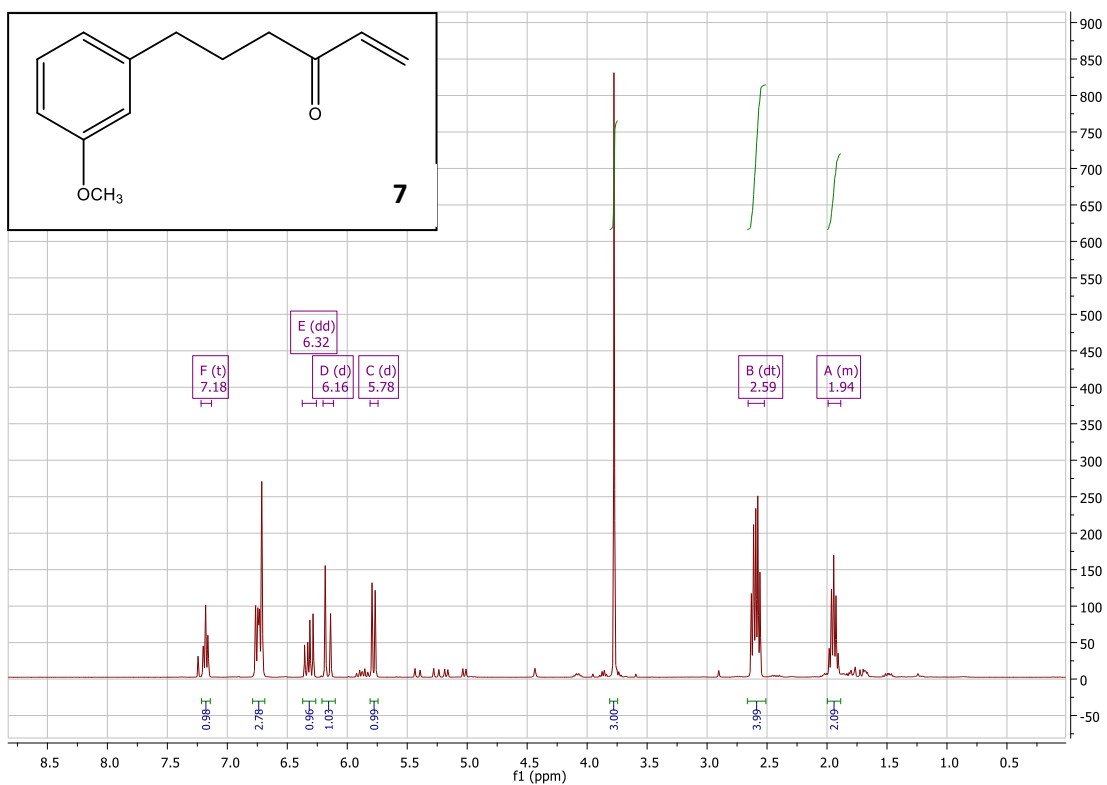


### Espectro de masas ESI-MS-TOF modo positivo.

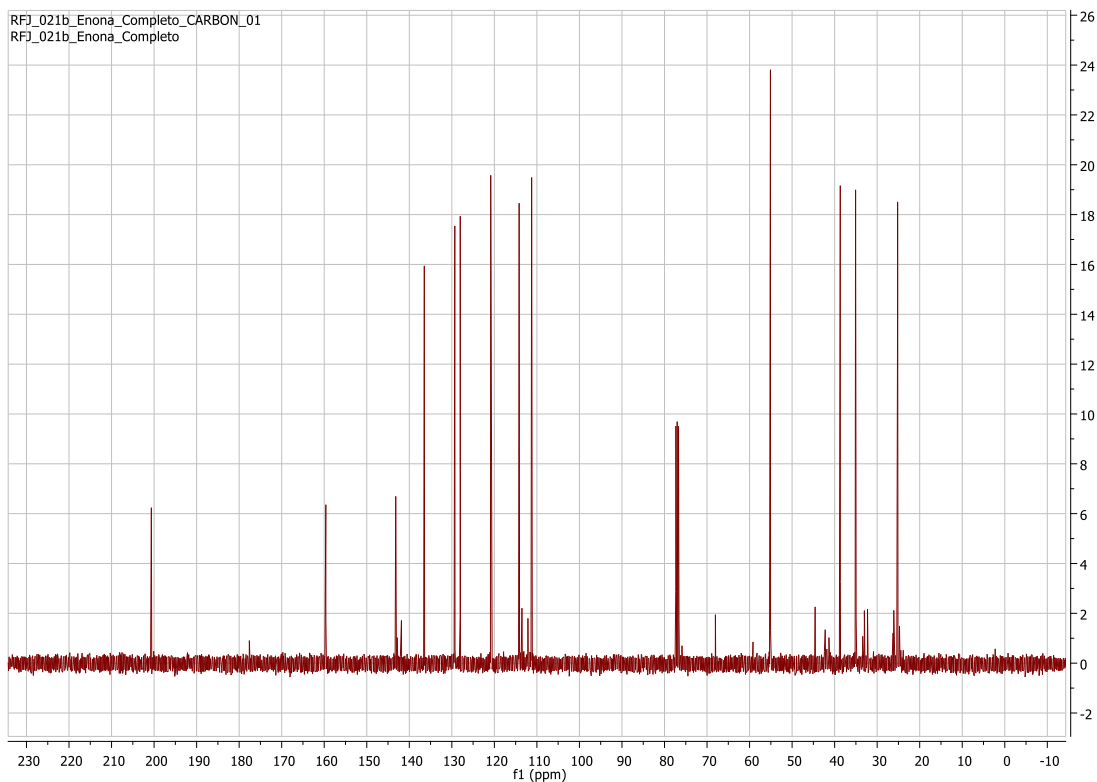


# Compuesto 7.- 6-(3-metoxifenil)hex-1-en-3-ona

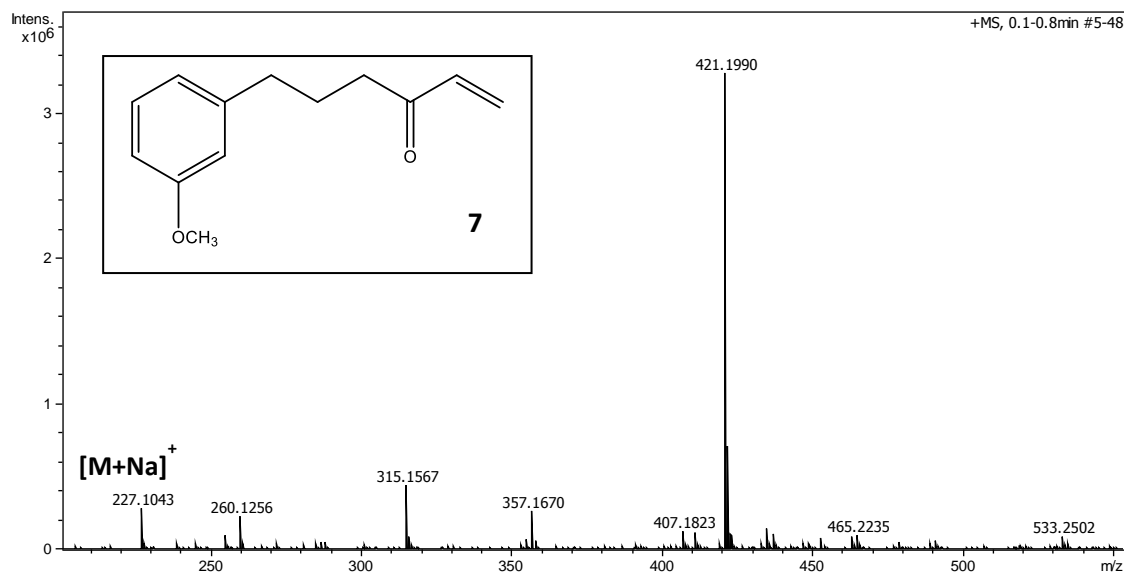
Espectro  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



Espectro  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

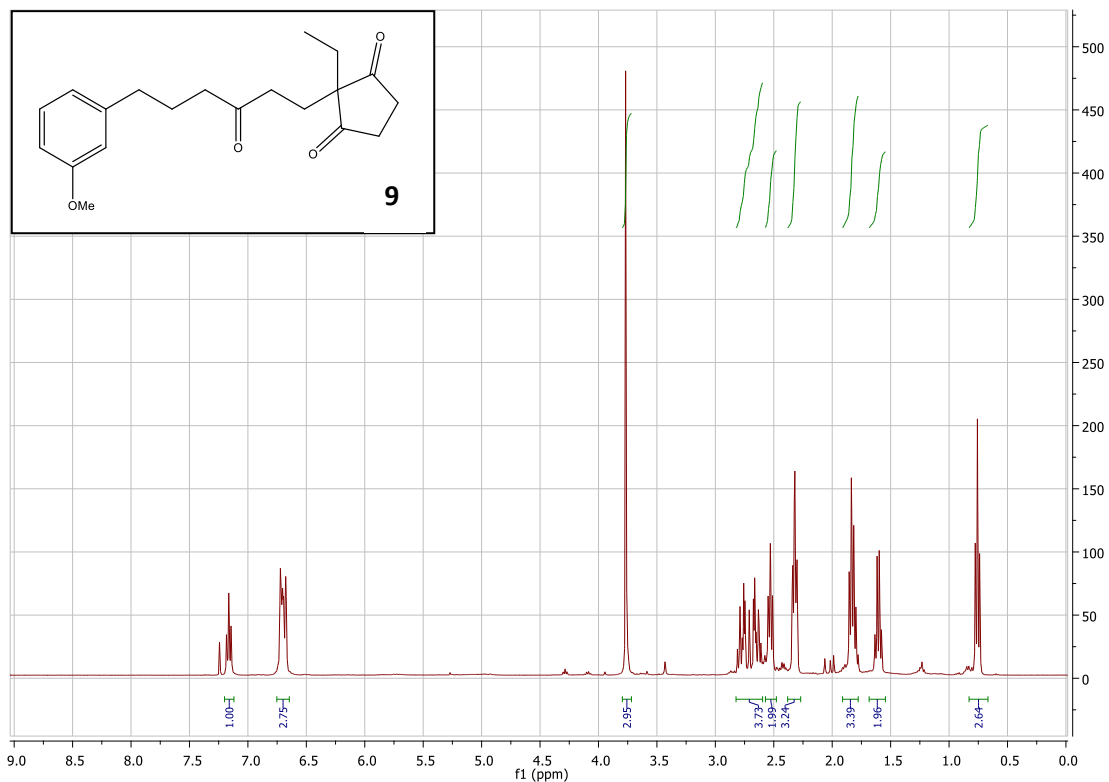


### Espectro de masas ESI-MS-TOF modo positivo.



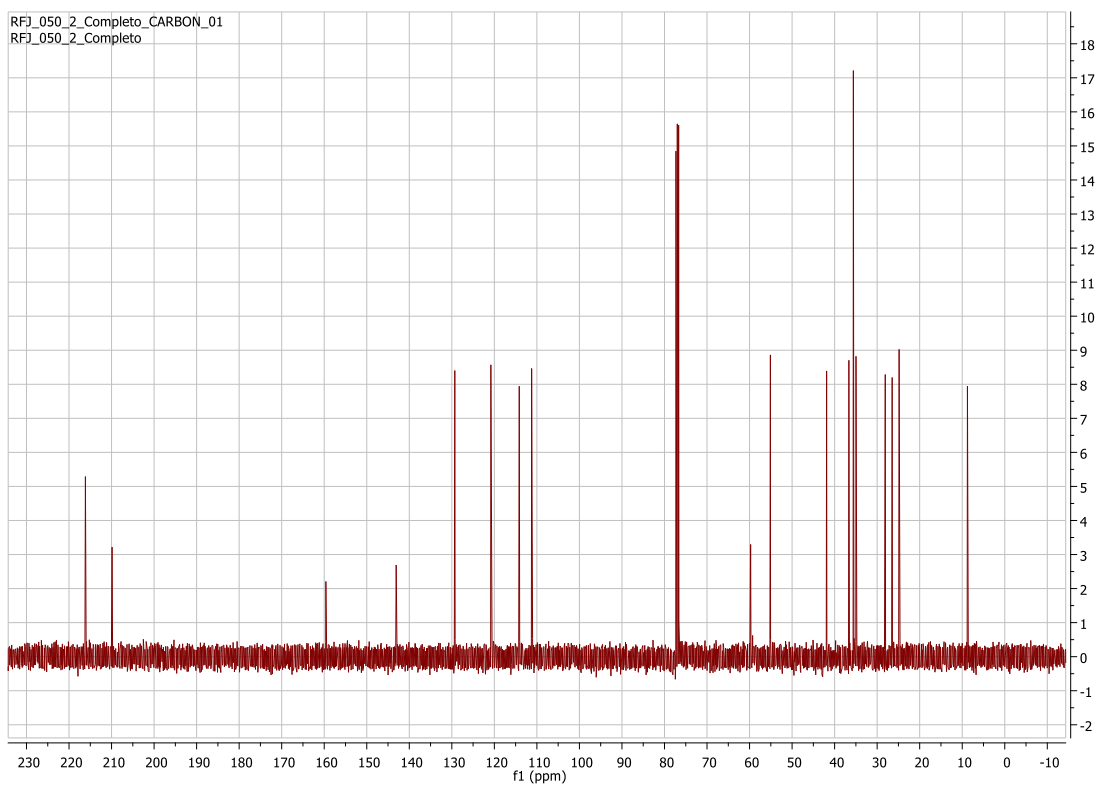
### Compuesto 9.- 2-etil-2-(3-oxo-6m-metoxifenilhexil)-1,3-ciclopentadiona.

### Espectro <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>).

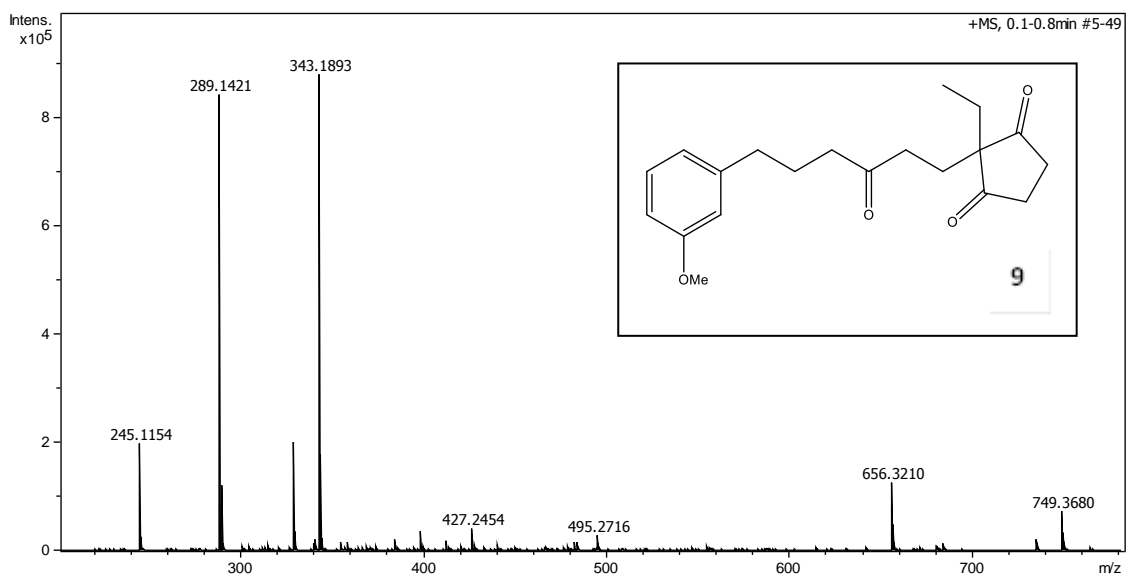




### Espectro $^{13}\text{C}$ NMR (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).

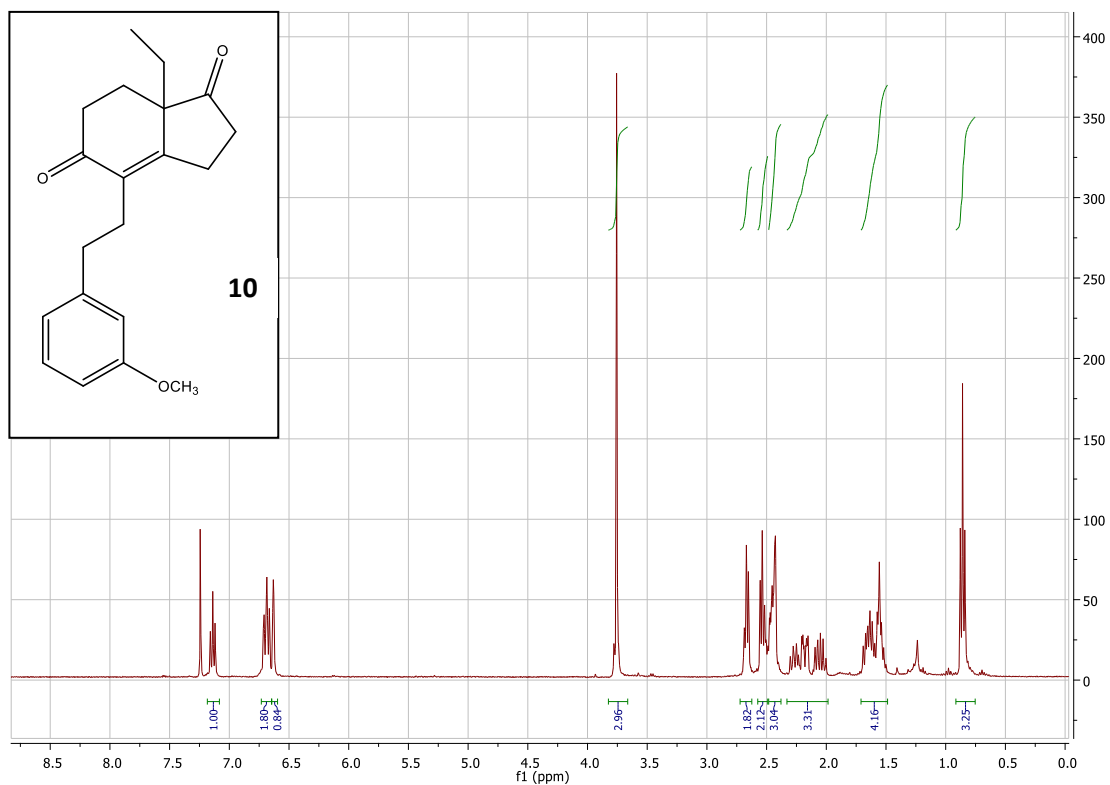


### Espectro de masas ESI-MS-TOF modo positivo.

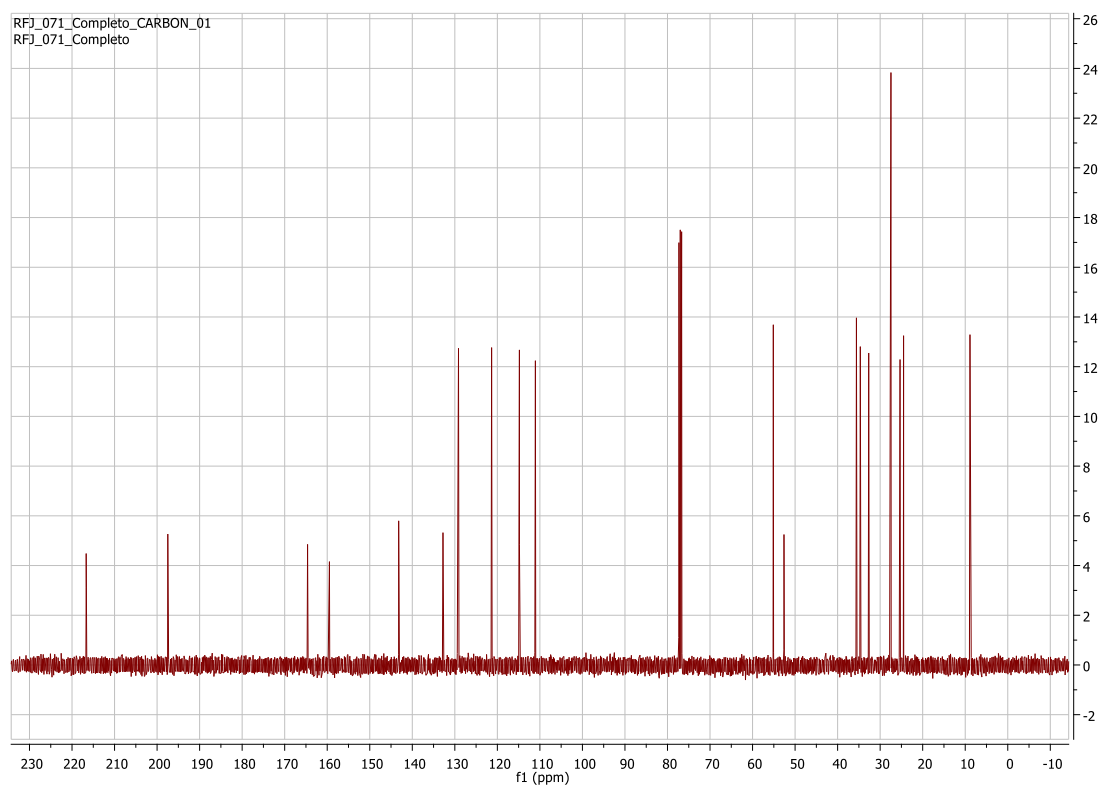


Compuesto **10**.- 2-etil-2-(3-oxo-6*m*-metoxifenilhexil)-1,3-ciclopentadiona

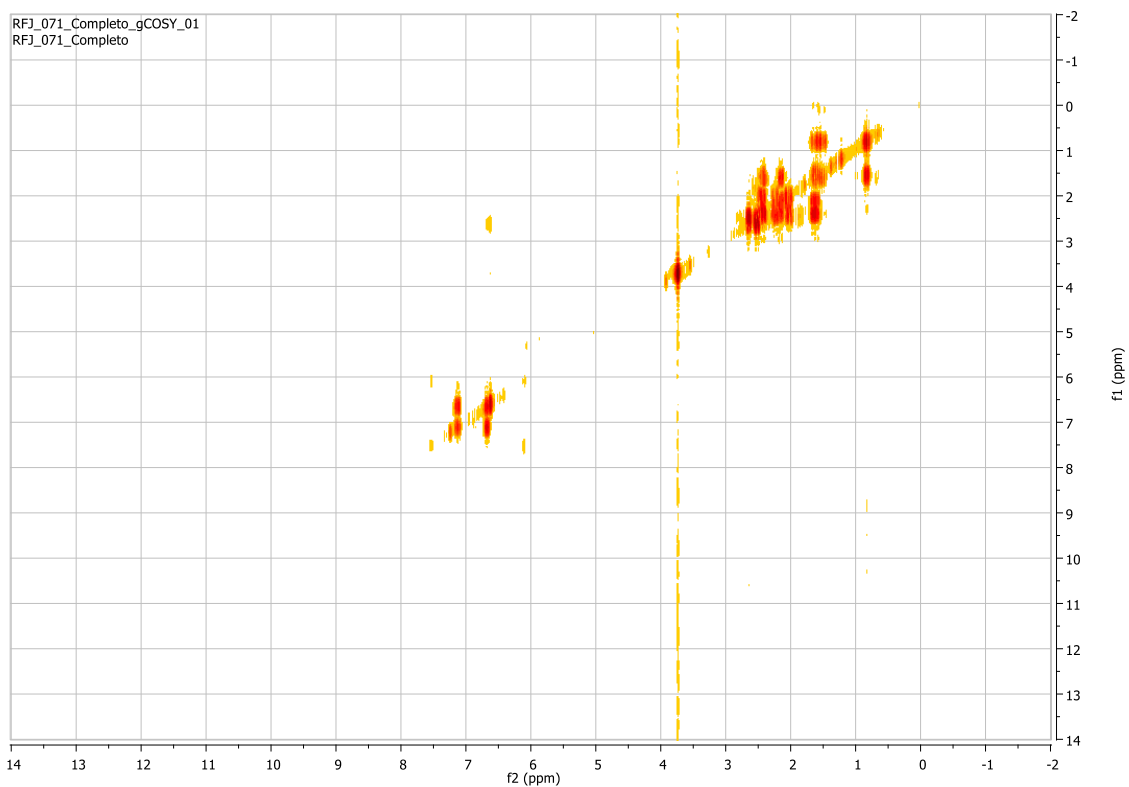
Espectro  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



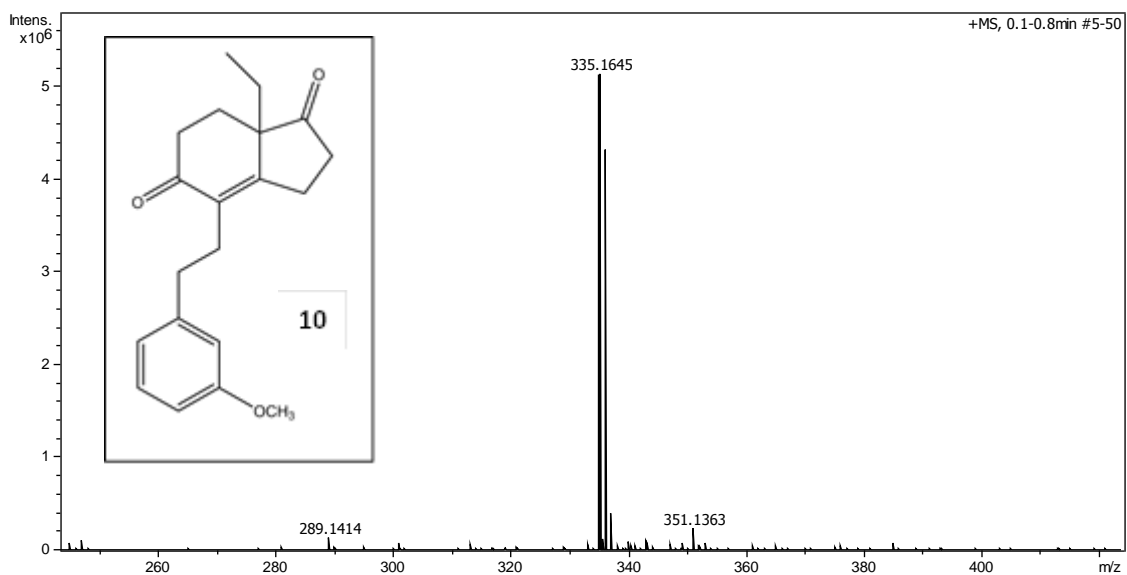
Espectro  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



### Espectro gCOSY (400MHz, CDCl<sub>3</sub>).



### Espectro de masas ESI-MS-TOF modo positivo.



## - **Abreviaturas y acrónimos**

$^1\text{H}$ -RMN: Resonancia magnética de protón.

$^{13}\text{C}$ -RMN: Resonancia magnética de carbono  $\text{C}^{13}$ .

AcOH: Ácido acético.

AcOEt: Acetato de etilo.

COSY: Abreviatura de "*Correlation Spectroscopy*". Espectroscopía de correlación.

CSA: Ácido canforsulfónico.

DCM: Diclorometano.

DMF: Dimetilformamida.

e.e.: Exceso enantiomérico.

EtOH: Etanol.

GC: Acrónimo de "*Gas chromatography*". Cromatografía de gases.

HPLC: Abreviatura de "*High performance liquid chromatography*". Cromatografía líquida de alta resolución.

ESI: Abreviatura de "*Electrospray ionization*". Ionización de electrospray.

HSQC: Acrónimo de "*Heteronuclear Simple Quantum Correlation*". Correlación cuántica simple heteronuclear.

L-Ala: L-Alanina.

L-His: L-Histidina.

L-Ile: L-Isoleucina.

L-tert-Leu: L-tert-Leucina.

L-Trp: L-triptófano.

L-Val: L-Valina.

MeOH: Metanol.

MS-TOF: Acrónimo de "*Mass Spectrometry Time Of Flight*". Espectrometría de masas de tiempo de vuelo.

T.A.: Temperatura ambiente.

THF: Tetrahidrofurano.

TsOH: Ácido paratoluensulfónico.

UPLC: Acrónimo de "*Ultra Performance Liquid Chromatography*". Cromatografía líquida de ultra alta resolución.