



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Técnicas Avanzadas en Química

Reducciones estereoselectivas en precursores de
esteroides.

Autor: Sonia Campano Tiedra

Tutor/es: Alfonso Pérez Encabo

Índice

1. Abreviaturas	4
2. Resumen.....	5
3. Introducción	6
4. Objetivos y plan de trabajo	7
5. Antecedentes bibliográficos.....	8
5.1 Síntesis de precursores de esteroides estereodefinidos:	8
5.2 Otros ejemplos de reducciones estereoselectivas:.....	9
5.3 Síntesis de oxazaborolidinas utilizadas como catalizadores estereoselectivos:	11
6. Resultados y discusión	13
6.1 Síntesis de la oxazaborolidina	13
6.2 Síntesis de 3-(1'-etil-2,5-dioxociclopentil)propanonitrilo:.....	15
6.3 Reducción estereoselectiva.....	15
6.4 Reducciones no estereoselectivas:	16
7. Conclusiones.....	18
8. Materiales y métodos	19
Anexo: ¹ H-RMN; ¹³ C-RMN; HSQC; COSY; MS; IR	26

1. Abreviaturas

DCM	Diclorometano
DEA	Dietilanilina
DEE	Dietiléter
THF	Tetrahidrofurano
BOC	Tert-butoxicarbonilo

2. Resumen

En este trabajo se ha estudiado la reducción quimio y estereoselectiva de β -dicetonas proquirales con el objetivo de poner a punto un método sintético que permita la síntesis estereocontrolada de esteroides de última generación. El proyecto se ha llevado a cabo en dos etapas: La primera etapa comprende la síntesis de la β -dicetona y de la oxazaborolidina derivada de la L-Prolina necesarias para el estudio; y una segunda etapa que ha comprendido el estudio del proceso de reducción con catecolborano acompañado de la oxazaborolidina. El análisis de los productos obtenidos se ha resuelto mediante resonancia magnética nuclear.

In this work we have studied the chemo and stereoselective reduction of prochiral β -diketones with the aim of developing a synthetic method that allows the stereocontrolled synthesis of last generation steroids. The project has been carried out in two stages: The first stage comprises the synthesis of the β -diketone and the oxazaborolidine derived from the L-Proline necessary for the study; and a second stage that is the study of the reduction process with catecholborane accompanied by oxazaborolidine. The products obtained are determined by means of nuclear magnetic resonance techniques.

3. Introducción

La síntesis de esteroides, así como el nuevo planteamiento de rutas sintéticas para su obtención son hoy, un área activa de la investigación en Química Orgánica.

El descubrimiento de la aplicación de los esteroides como objeto terapéutico ha hecho realizar la investigación de nuevas vías de síntesis que permitan su obtención de una manera más selectiva.

Nuestra investigación se va a centrar en las reacciones de reducción de precursores de esteroides para poder obtener los productos finales de forma estereoselectiva. Se parte de la síntesis de β -dicetonas cíclicas de 5 eslabones que constituirán en su última etapa de ciclación, el anillo D de los esteroides (Figura 1).

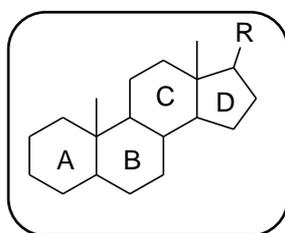


Figura 1

La finalidad de este trabajo está en estudio de los productos de la reducción estereoselectiva de 3-(1'-etil-2,2-dioxociclopentil)propanonitrilo mediante el uso de un organocatalizador derivado de la L-prolina.

4. Objetivos y plan de trabajo

Este trabajo se ha llevado a cabo teniendo en cuenta los siguientes objetivos:

1. Poner a punto un método para la síntesis de la oxazaborolidina.
2. Sintetizar la 3-(1'-etil-2,2-dioxociclopentil)propanonitrilo.
3. Estudiar la reducción estereoselectiva de 3-(1'-etil-2,2-dioxociclopentil)propanonitrilo.
4. Análisis de los productos obtenidos en la reducción estereoselectiva.

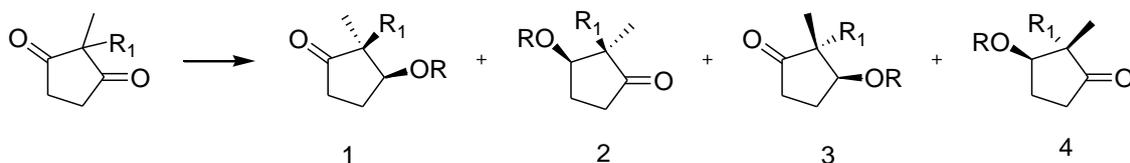
Para poder llevar a cabo los objetivos descritos, se ha desarrollado el siguiente plan de trabajo:

1. Se realizará la síntesis de una oxazaborolidina derivada de la L-Prolina.
2. Se sintetizará la 3-(1'-etil-2,2-dioxociclopentil)propanonitrilo, a partir de 2-etil ciclopenta-1,3-diona y acrilonitrilo.
3. Se estudiarán los productos de la reducción de 3-(1'-etil-2,2-dioxociclopentil)propanonitrilo empleando diferentes agentes reductores, temperatura y disolventes.
4. Se estudiarán los productos de la reducción estereoselectiva de la 3-(1'-etil-2,2-dioxociclopentil)propanonitrilo empleando catecolborano y la oxazaborolidina sintetizada.

5. Antecedentes bibliográficos

5.1 Síntesis de precursores de esteroides estereodefinidos:

Brooks y colaboradores¹ en 1987 probaron diferentes reducciones asimétricas de 1,3-ciclopentanodionas 2,2-disustituidas con levadura de panadería. Estas reducciones proporcionaron intermedios quirales para síntesis estereoselectivas. El producto mayoritario en la reducción con la levadura fue el 2S, 3S. En el esquema 1 se representan los diferentes productos que pueden obtenerse en la reducción.



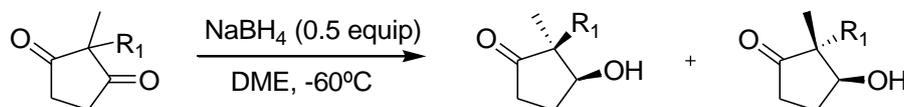
Esquema 1

R₁, en nuestro caso sería CH₂CH₂CN y R= H.

Los resultados observados determinan que utilizando como agente reductor NaBH₄, en este caso particular, se producen los cuatro compuestos mientras que usando levadura de panadería se obtienen solamente 1 y 2.

Carr y Snowden² se fijaron en las anteriores reducciones estereoselectivas y propusieron una serie de experimentos con NaBH₄ para que, variando el efecto del agente reductor, se pudieran producir estas reducciones estereoselectivas reduciendo costes.

La reacción propuesta por estos autores para la reducción de 1,3 dicetonas disustituidas es la siguiente (Esquema 2):



Esquema 2

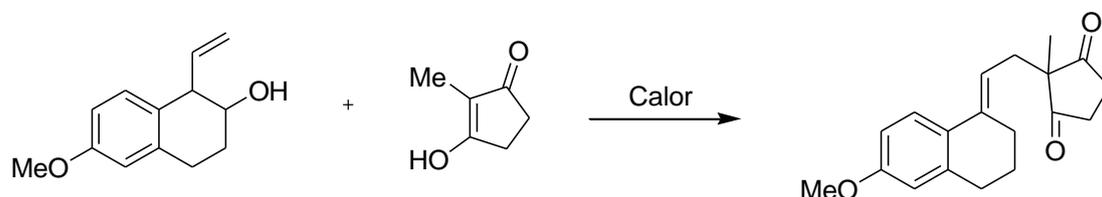
Utilizan 1,2- dimetoxietano como disolvente ya que disminuye el poder reductor del NaBH₄ controlando de esta manera la monoreducción de la dicetona. Se lleva a cabo a -60°C para aumentar la selectividad en la formación de uno de sus diastereoisómeros.

¹ D.W.Brooks, H.Mazdiyasi and P.G.Grothaus, *J.Or.Chem.*, **1987**, Vol. 52, No. 15.

² Carr, J.M.; Snowden, T.S. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 2897-2905.nk, K.N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 558-569

Este trabajo ha sido utilizado para la formación del racemato de cada uno de los diastereoisómeros, ya que la reducción ocurre sin enantioselectividad.

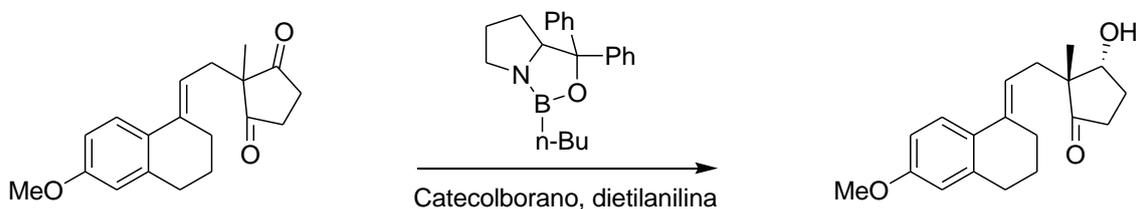
En 1963 Torgov y Ananchenko³ propusieron un procedimiento corto para la síntesis de una estrona que se basaba en el acoplamiento térmico de los reactivos fácilmente disponibles para la formación del producto final (Esquema 3):



Esquema 3

Lo que Yeung y colaboradores⁴ consiguieron fue una modificación de este proceso anteriormente descrito para lograr una versión enantioselectiva y diastereoselectiva.

Llevaron a cabo la reducción de la dicetona utilizando una oxazaborolidina, catecolborano y dietilanilina a -50°C para obtener un rendimiento del 86% y una pureza enantiomérica del 92%. La posterior cristalización en acetato de etilo/hexano proporcionó el 99% de exceso enantiomérico (ee) (Esquema 4).



Esquema 4

5.2 Otros ejemplos de reducciones estereoselectivas:

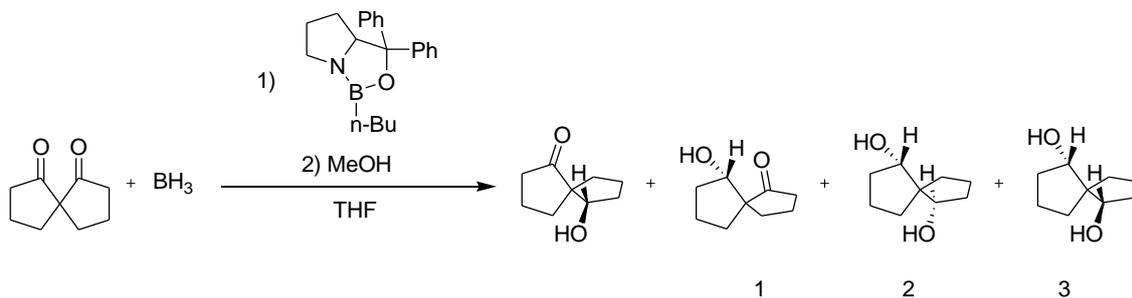
En el año 2000, Chin-Wen Lin⁵ en la universidad de Hong Kong probó a utilizar una oxazaborolidina para proporcionar reacciones de reducción altamente estereoselectivas y enantioselectivas de la espiro(4,4)nonona-1,6-diona. La reducción asimétrica de espirocetonas racémicas dio como resultado espirodioles enantioméricamente puros.

³ Ananchenko, S. N.; Torgov, I. V. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 4, 1553-1558.

⁴ Ying-Yeung Y.; Rong-Jie C.; Corey, E.J. *J.Am.Chem.Soc.*, **2007**, 129, 10346-10347.

⁵ C-W.Lin, C-C. Lin, Y-M. Li and A.S.C.Chan, *tetrahedron letters*, **2000**, 4425-442.

En el esquema 5 se expresan todos los productos encontrados en la reducción, pero el espirodiol 2 se encontraba en exceso frente al resto.



Esquema 5

En 2004 Degolu⁶ realizó varios experimentos para estudiar los factores que influyen en la diastereo y enantioselectividad en reacciones de reducción de bifenilmetil dicetonas (Figura 2). Lo que dictaminan es que el paso por el intermedio de reacción con un centro quiral es lo que determina la estereoselectividad final.

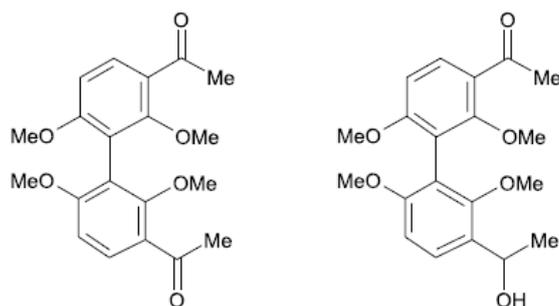


Figura 2

La reducción estereoselectiva de la dicetona la llevaron a cabo utilizando la R-oxazaborolidina como catalizador quiral y $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ como fuente de hidruros. En estas condiciones se obtuvieron altos rendimientos químicos, diastereoselectividad, enantioselectividad y pureza óptica en sus productos. Esta reacción es la reducción de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) en la cual utilizan la oxazaborolidina de la Figura 3 como catalizador para aumentar la estereoselectividad.

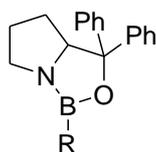


Figura 3

⁶ G. Delogu, M.A.Dettori, A.Patti and S. Pedotti, tetrahedron., **2004**, 10305-10310

5.3 Síntesis de oxazaborolidinas utilizadas como catalizadores estereoselectivos:

Las oxazaborolidinas son productos de gran interés debido a sus propiedades regioselectivas cuando son utilizadas como catalizadores en reacciones de reducción.

En el trabajo realizado por C.Xavier y colaboradores⁷ se describe la síntesis de la oxazaborolidina descrita en la Figura 4 a partir de L-Prolina, para posteriormente realizar una reducción de una cetona y obtenerla con alta regioselectividad.

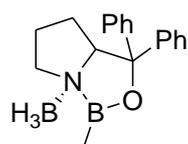
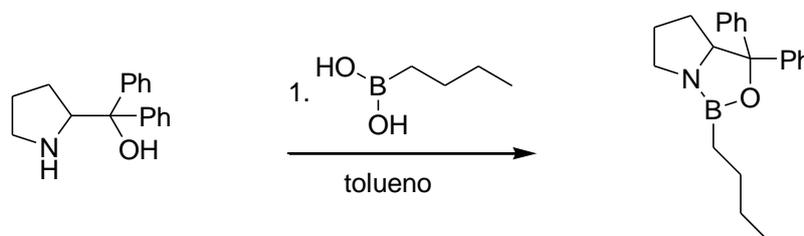


Figura 4

Para lograr la síntesis de esta oxazaborolidina, el planteamiento que siguen es; partiendo de la S-Prolina logran sintetizar el (S)-Prolina-N-carboxilanhidrido que posteriormente harán reaccionar con un bromuro de fenilmagnesio y que mediante tratamiento en medio básico consiguen llegar al amino alcohol. Una vez llegados a este punto tratan el amino alcohol con trimetilboroxina para lograr la oxazaborolidina.

Yeung y colaboradores⁴ sintetizan la oxazaborolidina a partir de (S)-(-)- α,α -difenil-2-pirrolidinmetanol y ácido n-butilborónico en tolueno a reflujo (Esquema 6).

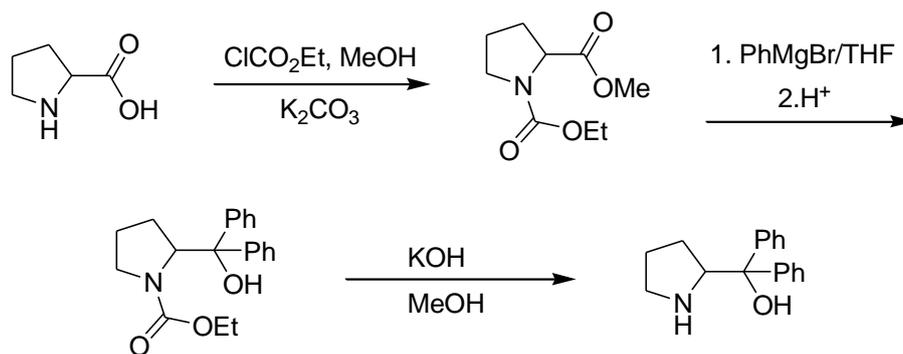


Esquema 6

Zhang y Liu⁸ proponen la síntesis del (S)-(-)- α,α -difenil-2-pirrolidinmetanol a partir de la L-Prolina mediante la protección del grupo amino con BOC, el posterior tratamiento con bromuro de fenilmagnesio y la posterior desprotección en medio básico (Esquema 7):

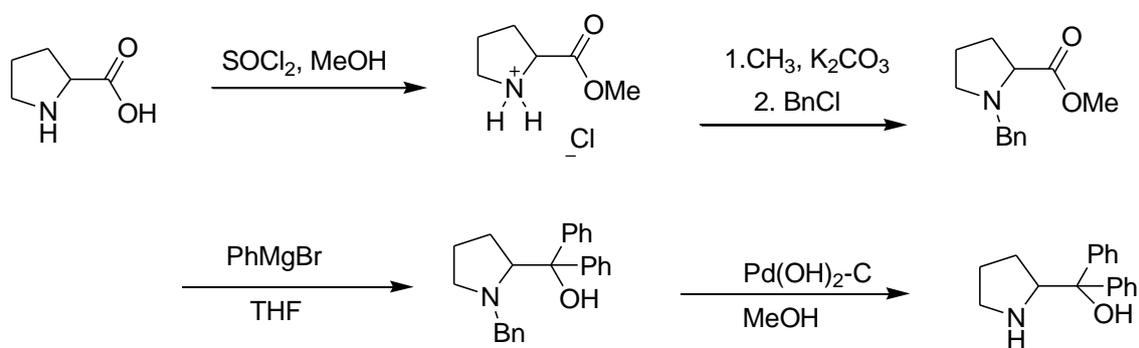
⁷ C.Xavier, J.J.Mohan, D.J.Mathre, A.S.Thompson, J.D.Carroll, E.G.Corley y R.Desmond, *Organic Syntheses*, **1998**, vol 9, 676.

⁸ Y-M. Zhang, P. Liu and H-L.Zhang. *Journal of chemical research*, **2010**, 610-612.



Esquema 7

Wang, Liu y Sun⁹ simplificaron la obtención de este aminoalcohol a partir de la protección del grupo amino con bencilo (Esquema 8).



Esquema 8

⁹ P-A Wang, W-M Liu, X-L Sun, *Organic Preparations and Procedures International*. **2011**, 43, 477-483.

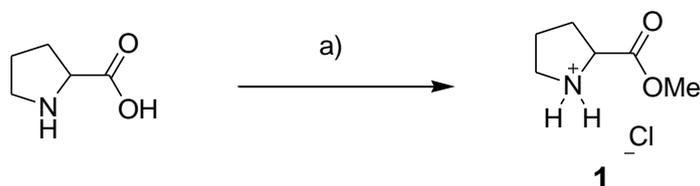
6. Resultados y discusión

6.1 Síntesis de la oxazaborolidina

La síntesis de la oxazaborolidina consta de 5 etapas consecutivas partiendo del aminoácido L-Prolina.

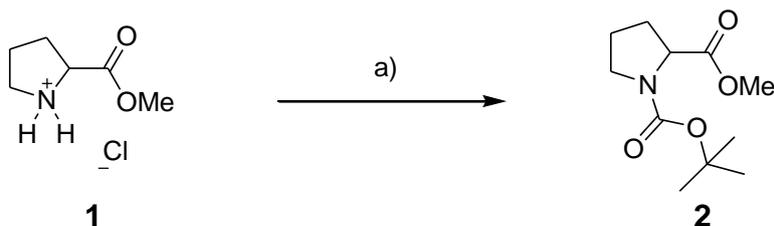
En primer lugar, lo que hemos hecho ha sido la transformación del grupo ácido carboxílico en un grupo éster mediante el tratamiento con metanol y cloruro de tionilo¹⁰. El resultado obtenido es el hidrocloreto del éster (**1**).

En esta reacción se ha obtenido la suficiente pureza como para continuar en la siguiente reacción sin purificar.



Esquema 9: a) SOCl_2 , MeOH

El tratamiento de **1** con dicarbonato de di-terc-butilo en diclorometano y en presencia de trietilamina da como resultado la protección de la amina. Después de una extracción líquido-líquido como método de purificación se obtuvo el N-tert-butoxicarbonil-L-prolina metil éster con un rendimiento del **65%**.

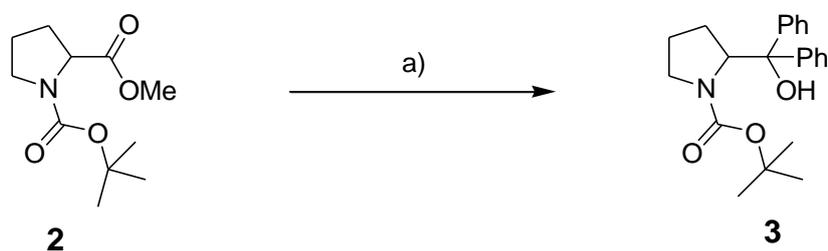


Esquema 10: a) BOC, DCM, trietilamina.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón de **2** se observa como mezcla de dos rotámeros.

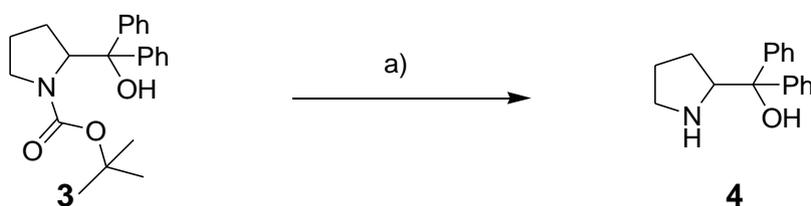
Una vez llegamos a sintetizar **2**, el siguiente paso fue la adición de los dos grupos fenilo y la reducción del éster al alcohol. Esto se consiguió haciendo reaccionar a **2** con bromuro de fenilmagnesio utilizando tetrahidrofurano como disolvente. La reacción es muy exotérmica, por lo que tuvimos que tener especial cuidado en la adición del bromuro de fenilmagnesio a la disolución, haciéndolo a baja temperatura. Una vez

quedó adicionado la reacción continuó a temperatura ambiente y tras un proceso de purificación mediante cromatografía en columna con sílica gel se obtuvo **3** con un muy buen rendimiento (**85%**).



Esquema 11: a) PhMgBr , THF

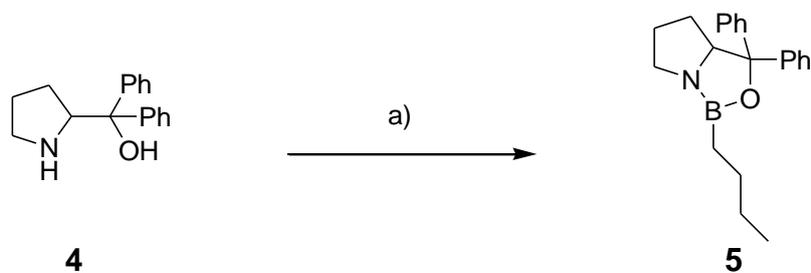
El tratamiento de **3** con hidróxido sódico utilizando como disolvente etanol a reflujo condujo a la desprotección de la amina y por tanto a la formación del aminoalcohol (**4**).



Esquema 12: a) NaOH , EtOH. Reflux

La obtención de este aminoalcohol (**4**) puro conlleva 3 procesos de cristalización con hexano en presencia de carbono activo. De esta forma, se obtiene un sólido blanco, que en principio su apariencia era un líquido amarillo. Debido a estas etapas de purificación, el rendimiento final de la reacción es bajo, por lo que se determina que esta será la etapa limitante de la síntesis de la oxazaborolidina final.

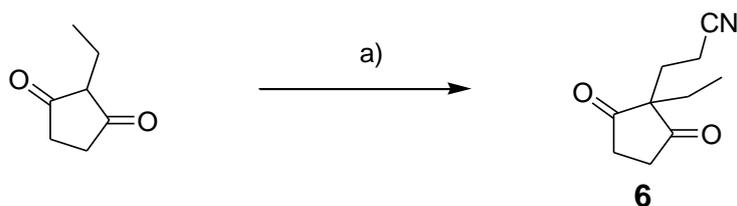
Una vez conseguimos **4** puro, se procedió a realizar la etapa final de la síntesis que consistió en un proceso de deshidratación, en el cual se hace reaccionar ácido *n*-butilborónico y **4** en tolueno a reflujo, utilizando un equipo Dean-Stark para eliminar el agua generado en la reacción. La disolución se destila 3 veces añadiendo tolueno en cada una de ellas para poder eliminar toda el agua. De esta forma se obtuvo **5**⁴.



Esquema 13: a) ac. *n*-butilborónico, tolueno. Reflux

6.2 Síntesis de 3-(1'-etil-2,5-dioxociclopentil)propanonitrilo:

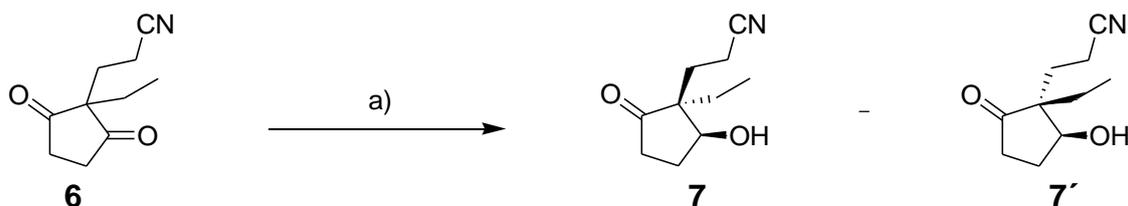
Lo primero que hemos realizado ha sido la adición de un grupo cianoetil en la posición 2 de la 2-etil-ciclopenta-1,3-diona. Esto, se ha llevado a cabo siguiendo el trabajo de Brooks¹. Se ha hecho reaccionar la 2-etil-ciclopenta-1,3-diona con acrilonitrilo en medio básico a reflujo, de esta forma, a través de la reacción de Michael, se da la adición nucleófila al carbanión producido por el ataque de la base, en este caso trietilamina. En esta reacción se ha obtenido la pureza suficiente como para continuar el estudio obteniendo un rendimiento del **50%**.



Esquema 14: a) Trietilamina, acrilonitrilo. Reflux

6.3 Reducción estereoselectiva

La reducción de **6** con catecolborano y la oxazaborolidina sintetizada (**5**) en presencia de dietilanilina ha permitido la obtención de **7** de forma estereo y enantioselectiva.



Esquema 15: a) catecolborano, **5**, DEA

La reducción de **6** da lugar a una especie con dos estereocentros donde uno de ellos (**7**) se obtiene de forma mayoritaria (9:1).

La comparación del desplazamiento químico en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón con lo descrito en la bibliografía¹ ha permitido determinar que el diastereoisómero encontrado en mayor proporción ha sido el 1'S,5S (**7**).

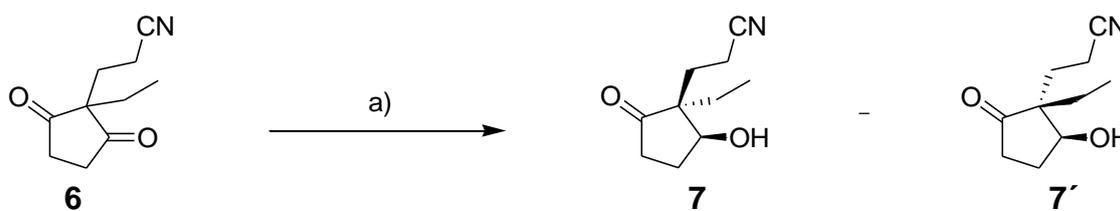
Para la confirmación de la enantioselectividad de la reacción se ha procedido al estudio de la rotación específica del compuesto dando como resultado un valor negativo, por lo cual determinamos que uno de los enantiómeros se encuentra de forma mayoritaria.

Se ha comenzado la optimización de un método por HPLC para la obtención de esta relación enantiomérica, pero hasta el momento no hemos logrado obtener la separación de las señales óptima para su análisis.

6.4 Reducciones no estereoselectivas:

La monorreducción de **6** de forma no enantioselectiva se ha estudiado mediante diferentes reacciones de reducción variando los agentes de reducción, condiciones y disolventes.

El estudio comenzó realizando la reducción con borohidruro sódico, utilizando como disolvente THF¹. Se purifica mediante una extracción líquido-líquido con DEE y agua y posteriormente se somete a otra purificación, esta vez por cromatografía en columna con sílica gel.

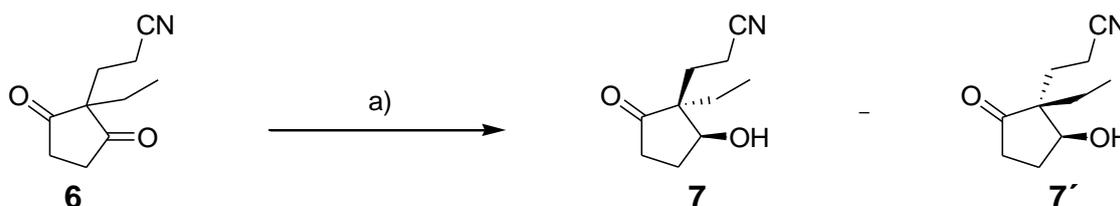


Esquema 16: a) NaBH_4 , THF

El estudio de los productos obtenidos ha sido determinado mediante espectros de resonancia magnética nuclear de protón, que nos da información sobre la aparición y proporción de los diastereoisómeros formados.

En este experimento se ha determinado que la proporción de diastereoisómeros es 2:1, siendo mayoritario **7**.

Otra reducción probada fue utilizar borohidruro sódico, esta vez en mayor proporción y además añadiendo a la reacción DME, que lo que hace es disminuir el efecto reductor de este borohidruro sódico². Esta reacción se lleva a cabo a -60°C con el fin de encontrar una mezcla de diastereoisómeros más igualada para poder separarlos.



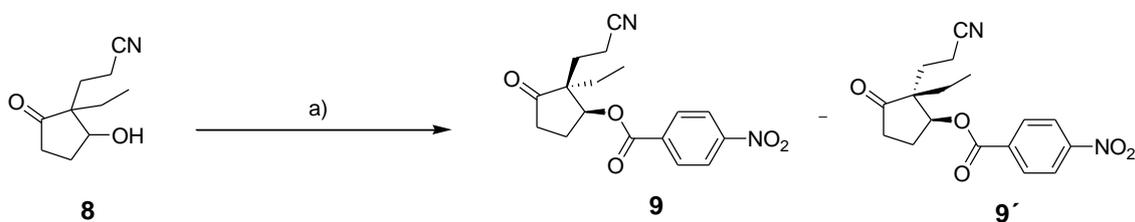
Esquema 17: a) NaBH_4 , DME, -60°C

Los resultados encontrados fueron una proporción de diastereoisómeros 1:1.

Tanto en las publicaciones, como de forma experimental en el laboratorio, no hemos encontrado la forma de poder separar los diastereoisómeros formados (**7** y **7'**), por lo que se tomó en consideración el hecho de derivatizarlos de forma que su estereoselectividad permaneciera inalterada, pero permitiera su separación.

La elección del agente derivatizante ha sido cloruro de paranitrobenzoilo debido a que aporta deslocalización electrónica en la molécula y de esta manera permite realizar su estudio mediante HPLC con detector UV.

Esta derivatización consistió en hacer reaccionar **8** (mezcla de **7** y **7'**) con un 20% en exceso de cloruro de paranitrobenzoilo y trietilamina en DCM. Posteriormente el producto obtenido se somete a un proceso de purificación mediante cromatografía en columna con sílica gel obteniendo un rendimiento del **50%**.



Esquema 18: a) Cloruro de paranitrobenzoilo, NEt_3 , DCM

Los espectros de resonancia magnética nos han permitido observar que la proporción de diastereoisómeros permanece inalterada.

7. Conclusiones

1. Se ha sintetizado la oxazaborolidina y 3-(1'-etil-2,5-dioxociclopentil)propanonitrilo con alta pureza y buen rendimiento.
2. Se ha realizado la reducción de 3-(1'-etil-2,5-dioxociclopentil)propanonitrilo de forma estereoselectiva obteniendo el diastereoisómero 1'S,5S en mayor proporción (9:1).

8. Materiales y métodos

Los reactivos utilizados durante esta síntesis están comprados en ACROS ORGANICS y en Aldrich. Los disolventes anhidros se secaron mediante el uso de tamices moleculares introduciéndolos en el disolvente y generando una atmosfera inerte en el mismo con N₂.

Los análisis TLC se llevaron a cabo en placas de sílica gel L x W 5cm x 20cm con indicador fluorescente 254nm utilizando diversos eluyentes.

Los espectros de RMN se adquirieron en un instrumento 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.

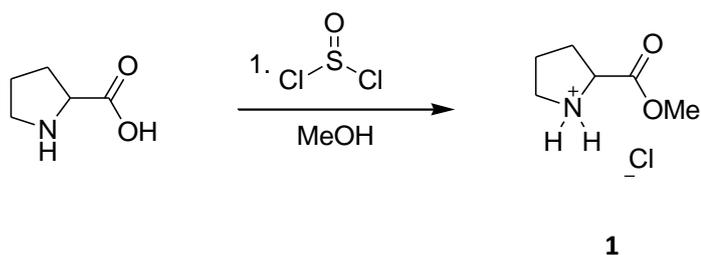
Dichos espectros fueron obtenidos en el Laboratorio de técnicas experimentales de Valladolid. Los valores de J están en Hz. También se obtuvieron espectros bidimensionales, HSQC, referidos al acoplamiento que existe entre los átomos de carbono y los hidrógenos en la molécula y COSY, en el que se determina la proximidad de los hidrógenos dentro de la molécula.

Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron en el Espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (MS-TOF) Bruker Maxis Impact del laboratorio de técnicas experimentales de Valladolid. Fuentes de ionización: electrospray (ESI).

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

A continuación, se detallan los procedimientos experimentales utilizados en este trabajo:

- Síntesis del hidrocloruro del éster metílico de L-prolina¹⁰(**1**):

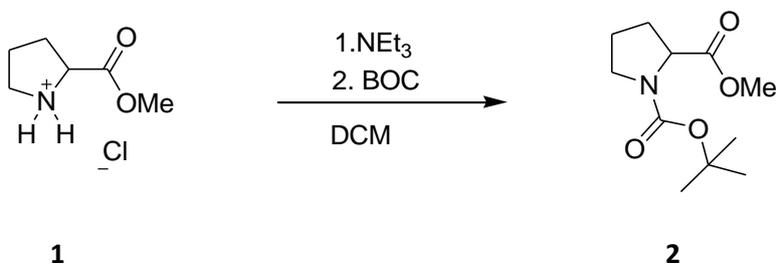


Sobre una disolución de L-prolina (5g, 43.1mmol) en MeOH (22mL) se añade en un periodo de 1h y a 0°C cloruro de tionilo (3.5mL, 48.2mmol) en atmósfera inerte. Una vez haya quedado todo añadido, la disolución se calienta hasta temperatura ambiente y se deja en agitación durante toda la noche. Posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida y aparece un líquido denso amarillo (5.83g, 0.04mol, **82%**).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 10.45 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 2.40 (s, 1H), (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 169.51, 59.33, 53.36, 46.22, 28.69, 23.36.

- Síntesis del éster metílico de N-terc-butoxicarbonil-L-prolina (**2**):



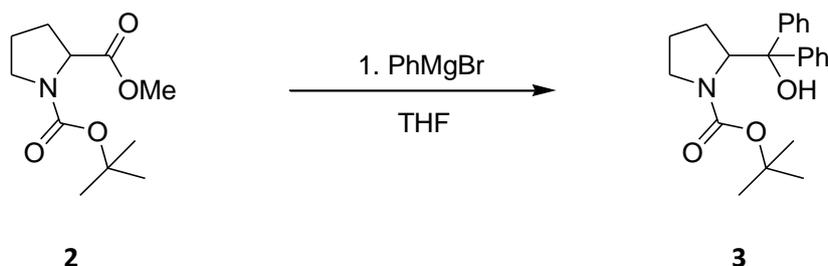
Sobre una disolución de **1** (14g, 85mmol) en DCM (150mL) se añade trietilamina (48mL, 0.34mol) y gota a gota una disolución del BOC (21.71g, 0.102mol) en DCM (50mL). Cuando se ha adicionado todo, se deja en agitación durante 2 días. Posteriormente se lava con una disolución de NaCl saturada y posteriormente con MgSO₄. El resultante se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtiene un líquido amarillo denso (12.43g, 54.28mmol, **64%**).

¹⁰P-A Wang, W-M Liu, X-L Sun, *Organic Preparations and Procedures International*, **2011**, 43, 477-483.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 4.27-4.12 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.53-3.31 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 3H), 1.43-1.34 (m, 9H).

IR, ν (cm⁻¹), 1742.15 (C=O), 1696.99 (C=O).

- *Síntesis de terc-butil-2-(difenilhidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato (3):*



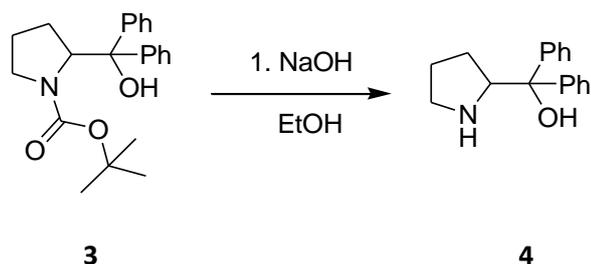
Sobre una suspensión de **2** (12.43g, 0.05mol) en THF (250mL) a 0°C y equipada con un sistema de reflujo, se añade una disolución de bromuro de fenilmagnesio en THF (1M, 0.3mL, 0.3mol) gota a gota. Terminada la adición se retira el baño de hielo y se deja en agitación durante 12h. Una vez completada la reacción (seguimiento por TLC) se hidroliza con hielo y una disolución de NH₄Cl saturada (80mL). Se realiza una extracción líquido-líquido utilizando como disolvente extractor DEE (150mL x3) y lavándolo con una disolución de NaCl saturada. Por último se seca con MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. Se observa un sólido incoloro (14.76g, 0.042mol, **84%**).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 7.46-7.36 (m, 4H), 7.33-7.21 (m, 6H), 4.92-4.89 (dd, 1H, *J*=3.9 Hz), 3.36 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.78 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 148.06, 146.40, 143.71, 131.95, 129.38, 128.21, 128.12, 127.84, 127.67, 127.33, 127.07, 127.03, 125.80, 117.38, 115.34, 81.73, 80.60, 65.71, 47.80, 29.81, 28.40, 22.93.

IR, ν (cm⁻¹), 3363.86 (O-H), 2162.97-1888.61 (armónicos), 1652.86 (C=O).

- Síntesis de 2-(difenilhidroximetil)pirrolidina¹⁰ (**4**):

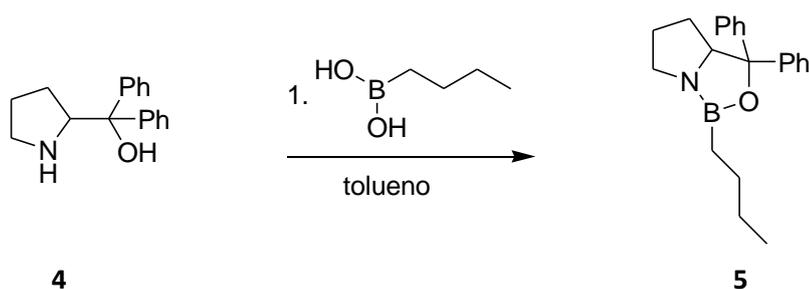


Se prepara una disolución de NaOH (1.25g, 0.032mol) y **3** (1.53g, 4.32mmol) en EtOH (18mL) y se pone a reflujo durante 3h. La disolución resultante se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se concentra. El residuo se disuelve en agua (6mL) y se lleva a cabo una extracción líquido-líquido con DEE (6mL x3). Se lava con una disolución de NaCl saturada y se termina de secar con MgSO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida y se observa un líquido amarillento. El compuesto se purifica mediante una cristalización utilizando hexano como disolvente y carbono activo para eliminar el color. Se obtiene finalmente un sólido blanco (0.61g, 2.41mmol, **56%**).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 7.58-7.48 (m, 4H), 7.32-7.14 (m, 6H), 4.26 (t, 1H, J=7.4 Hz), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 1.76-1.56 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 148.06, 145.36, 128.20, 127.93, 126.47, 126.31, 125.85, 125.50, 64.46, 46.78, 26.30, 25.40.

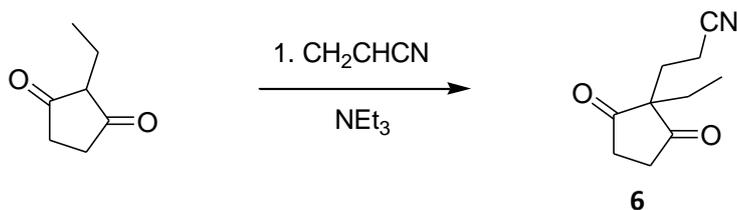
- Síntesis del catalizador de oxaborolidina⁴ (**5**):



Una mezcla de **4** (0.27g, 1.07mmol), ácido n-butilborónico (0.20g, 1.07mmol) y tolueno se calienta a reflujo durante 3 horas con un sistema Dean-Stark acoplado. Posteriormente el disolvente se elimina mediante un sistema de destilación y se repite 3 veces añadiendo más cantidad de tolueno para poder eliminar todo el agua del medio. Por último, se concentra lo resultante a presión reducida y se obtiene un aceite incoloro. (0.13g, 0.41mmol, **38%**).

Espectros descritos en la bibliografía.

- Síntesis de 3-(1'-etil-2,5-dioxociclopentil)propanonitrilo¹ (**6**):



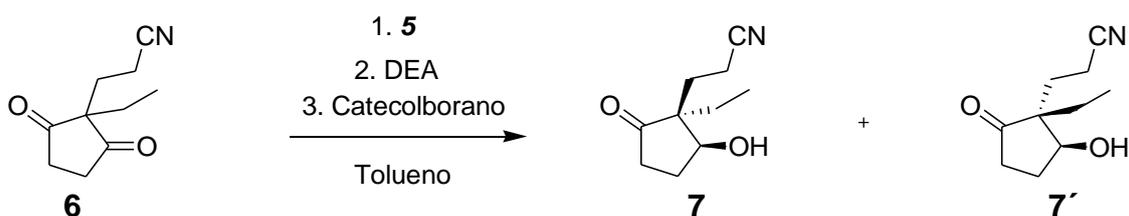
Sobre una disolución de la dicetona (10g, 0.08mol) en trietilamina (50mL) se añade acrilonitrilo (29mL, 0.44mol) y se calienta a reflujo durante 17h. A continuación, la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se añade sobre ella DCM (65mL). Se realiza una extracción líquido-líquido lavando con una disolución 1M de HCl y posteriormente con NaCl saturada. Se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida obteniendo un líquido marrón oscuro (5.67g, 0.032mol, **40%**).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 2.85-2.67 (m, 4H), 2.30-2.23 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 2H), 0.82-0.76 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 215.63, 118.81, 59.81, 35.56, 28.76, 26.56, 12.55, 8.23.

IR, ν (cm⁻¹), 2247.98 (CN), 1715.13 (C=O)

- Reducción estereoselectiva a (2S,3S)- 3-(1'-etil-2'-hidroxi-5-oxociclopentil)propanonitrilo⁴ de forma mayoritaria (**7+7'**):



Sobre una disolución de **5** (0.18g, 0.56mmol) en tolueno (6mL) se añade **6** (0.5g, 2.79mmol) y DEA (0.18mL, 1.42mmol) y se pone en agitación a temperatura ambiente. Una vez esté todo disuelto, la disolución se enfría hasta -50°C y sobre ella se añade durante 2h catecolborano (5.02mL de una disolución 1M en tolueno). Se deja 1h agitando a -50°C. Completada la reacción se hidroliza por adición de MeOH (0.9mL). Se deja calentar hasta temperatura ambiente y se añade a la mezcla una disolución

saturada de NaHCO₃ (6mL) y NaOH 3M (6mL). Se realiza una extracción líquido-líquido utilizando como disolvente extractante DCM (4x15mL). Se lava con una disolución saturada de NaCl y se seca finalmente con MgSO₄. La disolución resultante se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna con sílica gel utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/DCM (1:9). El compuesto se observa a un R_f= 0.2. El disolvente se elimina a presión reducida y se observa un líquido incoloro (0.31g, 1.71mmol, **61%**)

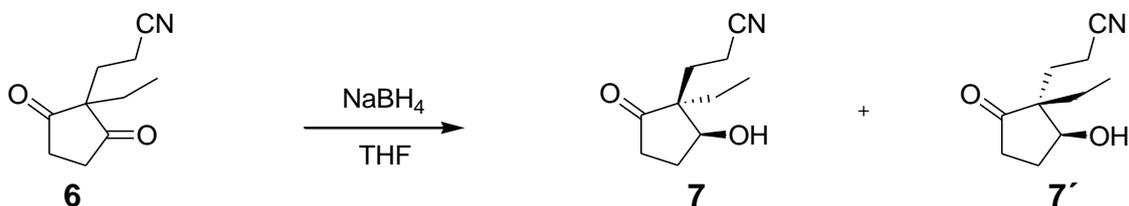
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 4.24 (t, 1H, J= 6.79 Hz), 2.56-2.18 (m, 5H), 1.99-1.78 (m, 3H), 1.58-1.49 (m, 2H), 0.88 (t, 3H, J= 7.55 Hz).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 217.31, 119.70, 75.70, 54.79, 34.81, 27.82, 27.14, 19.13, 11.86, 7.67.

IR, ν (cm⁻¹), 3461.44 (O-H), 2248.28 (CN), 1730.26 (C=O)

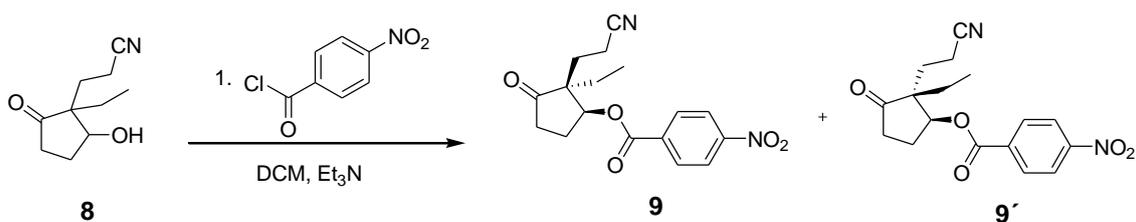
ROTACIÓN ESPECÍFICA: $[\alpha_D^{25}] -6.909^\circ$ (2780ppm, CHCl₃).

- *Síntesis del 3-(1'-etil-2'-hidroxi-5-oxociclopentil)propanonitrilo¹(7+7')*:



Sobre una disolución de **6** (0.5g, 2.79mmol) en THF(14mL) se añade 1.4 mL de una disolución 0.5M de NaBH₄ en agua. La mezcla se deja en agitación durante 3h posteriormente se añade agua (28mL) ajustando el pH de la disolución hasta 2 con HCl 0.5M. La disolución resultante se extrae con DEE (2x70mL), se lava con NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna con sílica gel utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/DCM (1:9). El disolvente se elimina a presión reducida y se obtiene un líquido incoloro (0.13g, 0.72mmol, **25%**).

- Síntesis de *p*-nitrobenzoato de 2-(2'-cianoetil)-2-etil-3-oxociclopentilo (**9+9'**):



Sobre una disolución de **8** (82mg, 0.65mmol) en DCM (6mL) se añade trietilamina (0.27mL) y cloruro de paranitrobenzoilo (0.144g, 0.78mmol). La disolución resultante se deja en agitación a temperatura ambiente durante 3h y posteriormente se elimina el disolvente a vacío. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna con sílica gel utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/Heptano (1:1). El disolvente se elimina a presión reducida y se observa un sólido amarillo (0.10g, 0.36mmol, **52%**).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 8.33-8.30 (m, 2H), 8.20-8.16 (m, 2H), 5.59-5.50 (2t, 1H, J₁= 4.71Hz; J₂= 5.60Hz), 2.64-1.95 (m, 8H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 3H), 0.90 (t, 3H, J= 7.85 Hz).

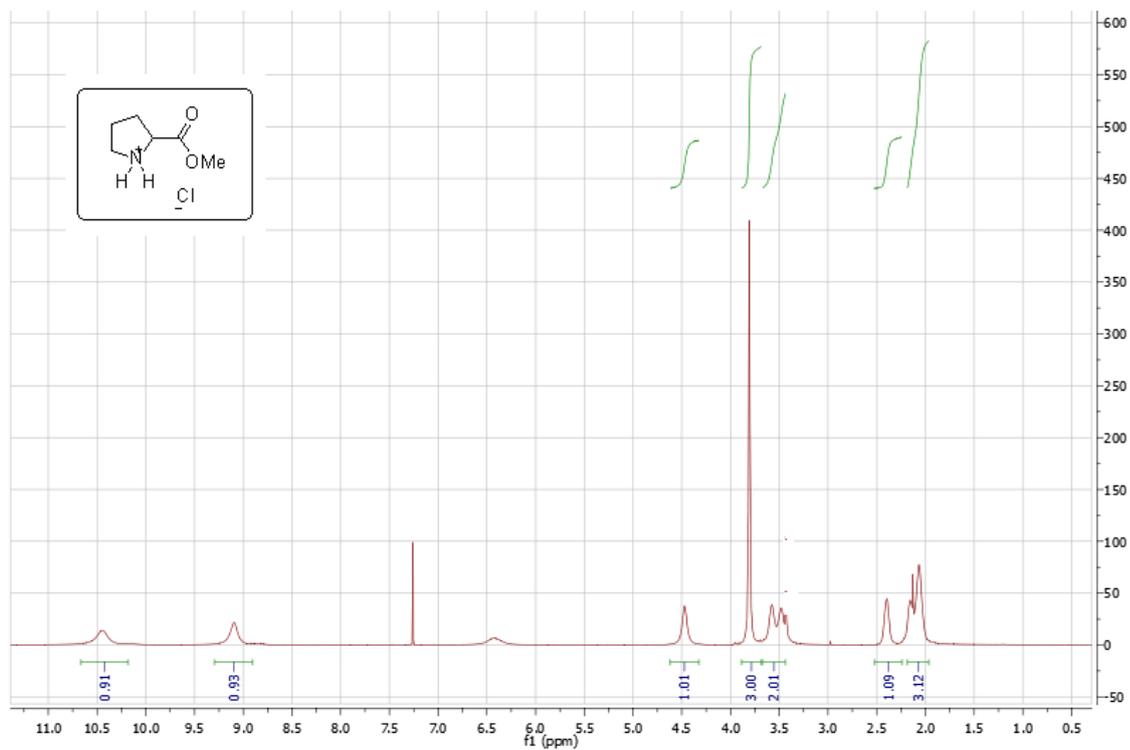
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 215.79, 163.61, 150.58, 134.64, 130.25, 123.74, 119.06, 78.03, 54.57, 35.04, 34.46, 27.14, 25.27, 23.79, 21.33, 12.02, 7.81.

IR, ν (cm⁻¹), 2249.30 (CN), 1722.06 (C=O), 1523.89 (NO₂)

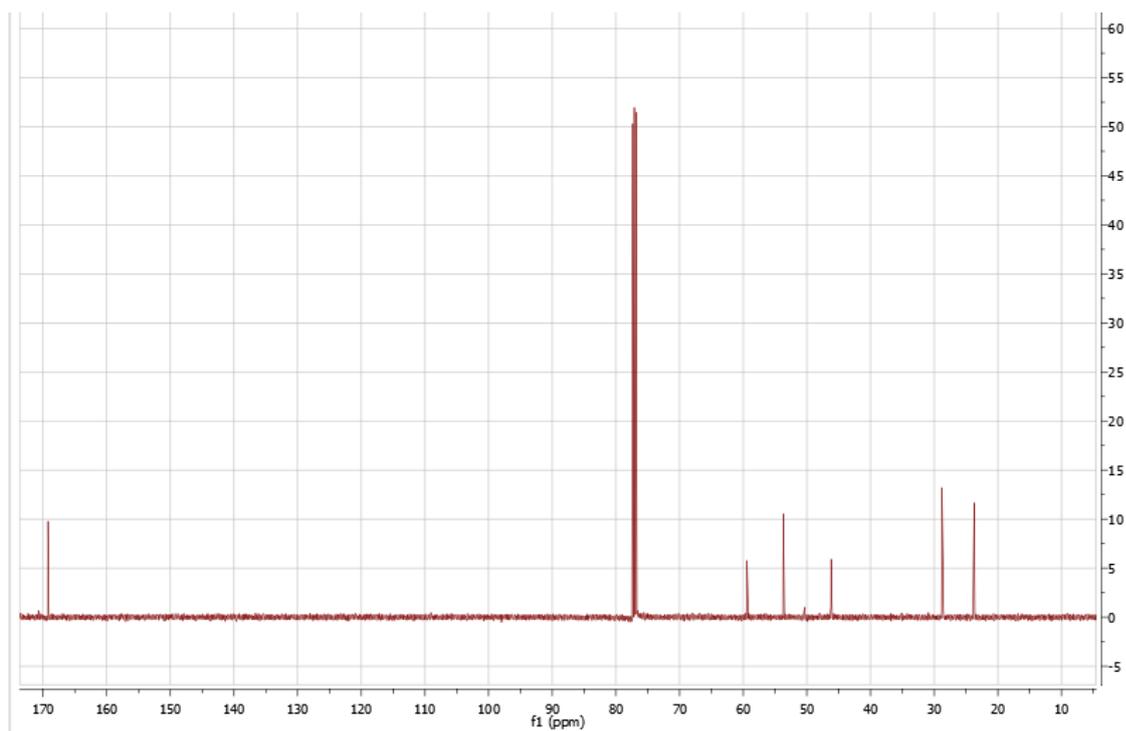
Anexo: ^1H -RMN; ^{13}C -RMN; HSQC; COSY; MS; IR

- *Hidrocloruro del éster metílico de L-prolina (1)*

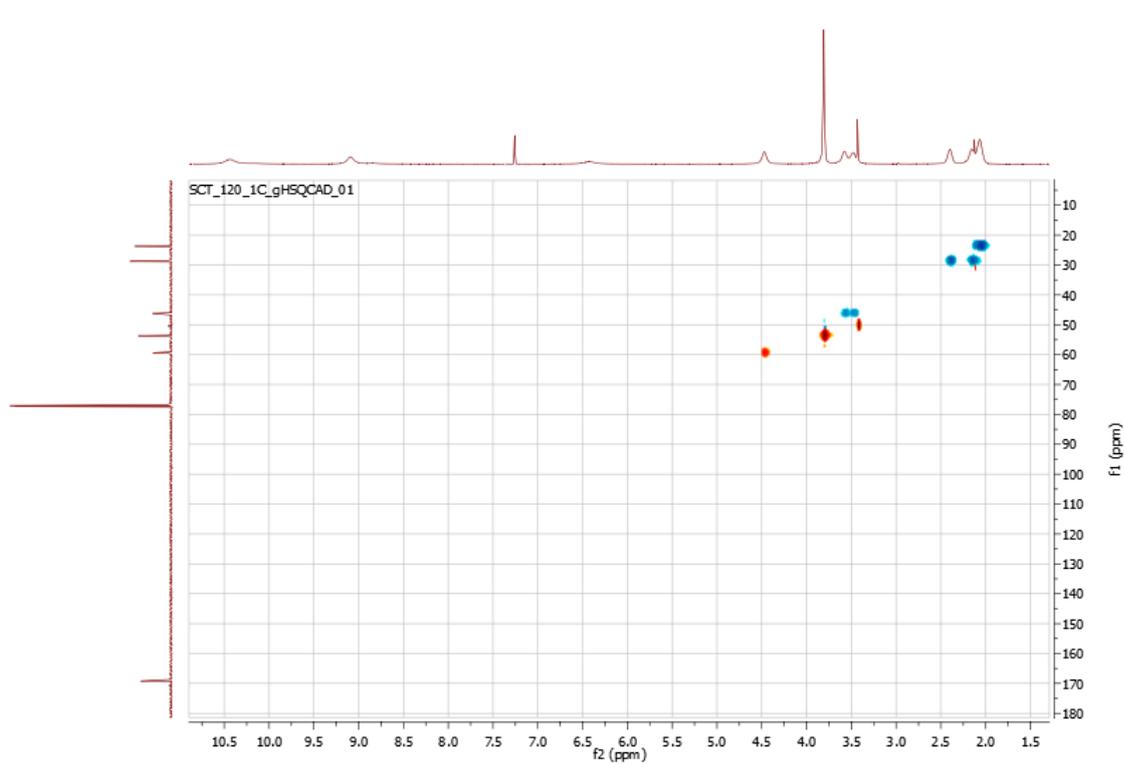
➤ ^1H -RMN



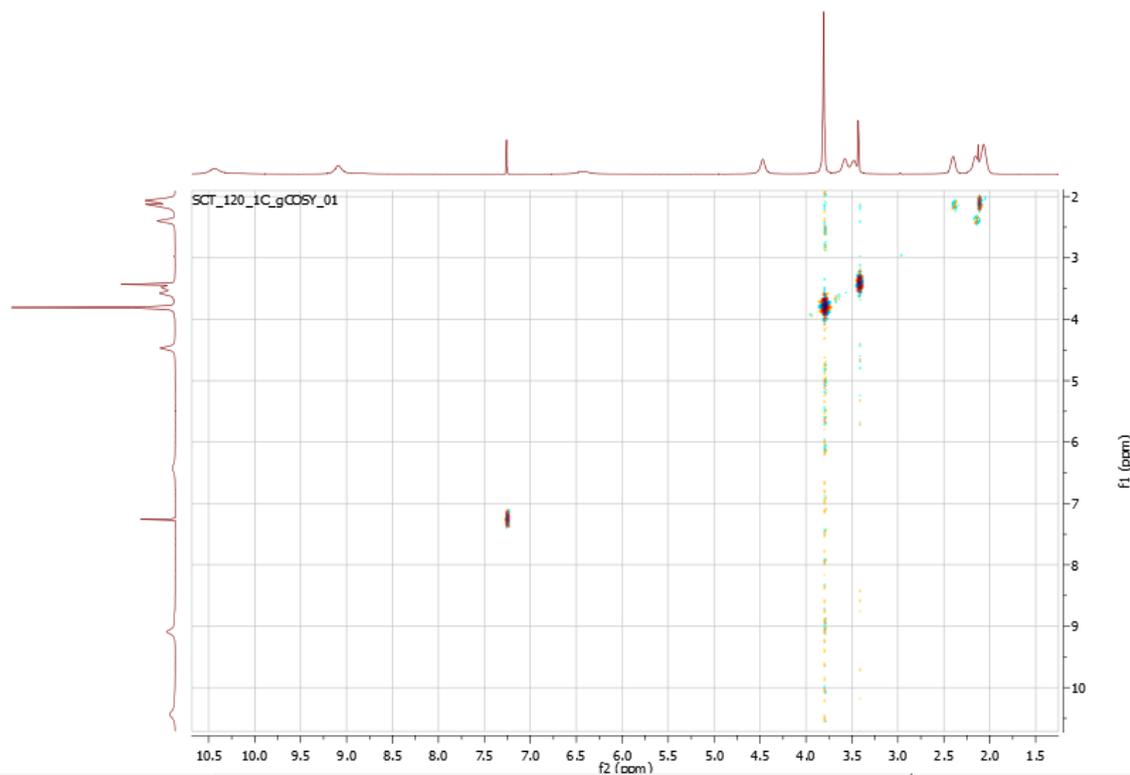
➤ ^{13}C -RMN



➤ HSQC

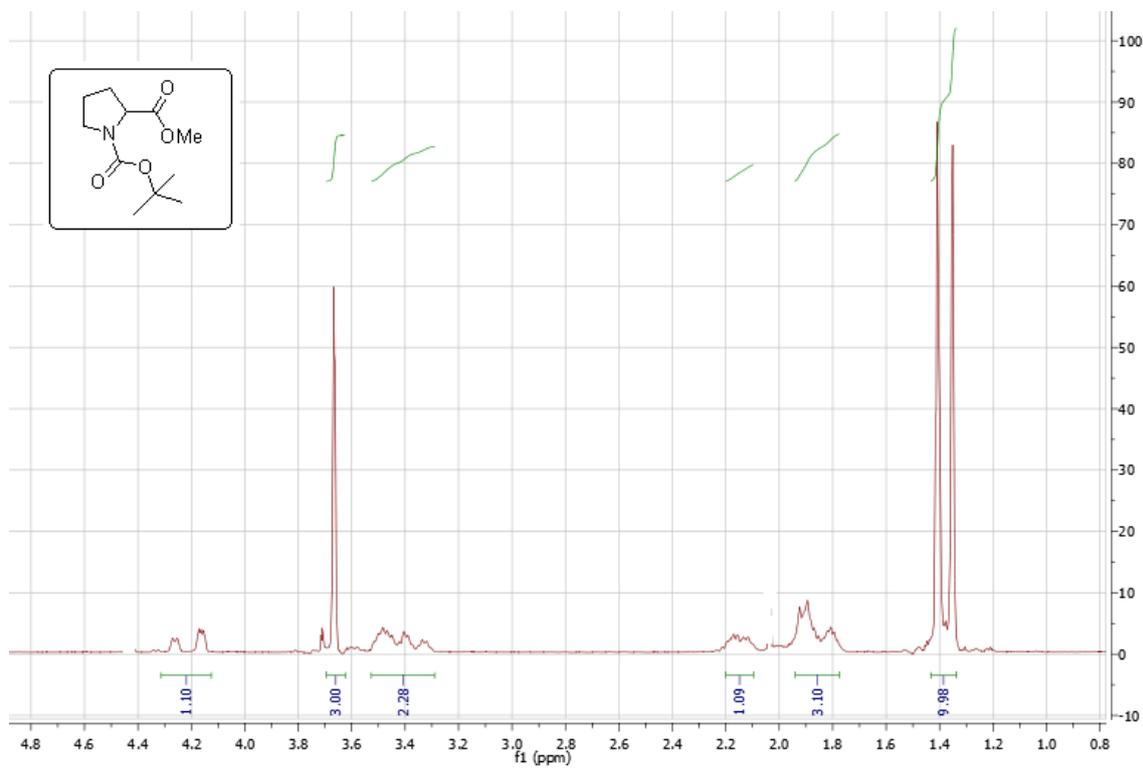


➤ COSY

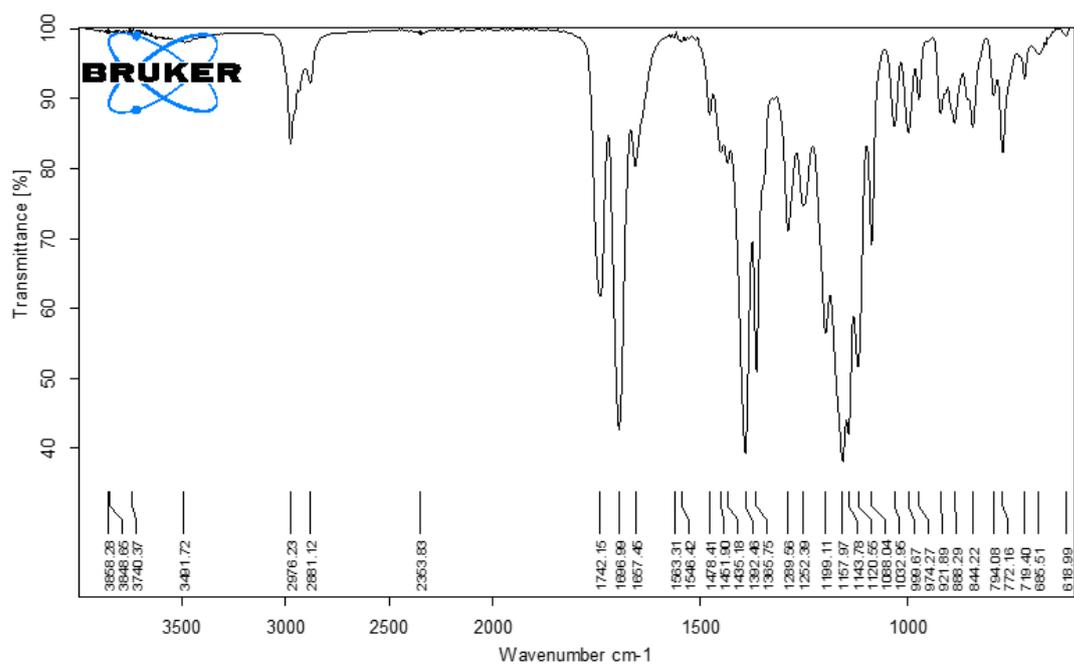


- Éster metílico de *N*-terc-butoxicarbonil-L-prolina (**2**)

➤ ¹H-RMN

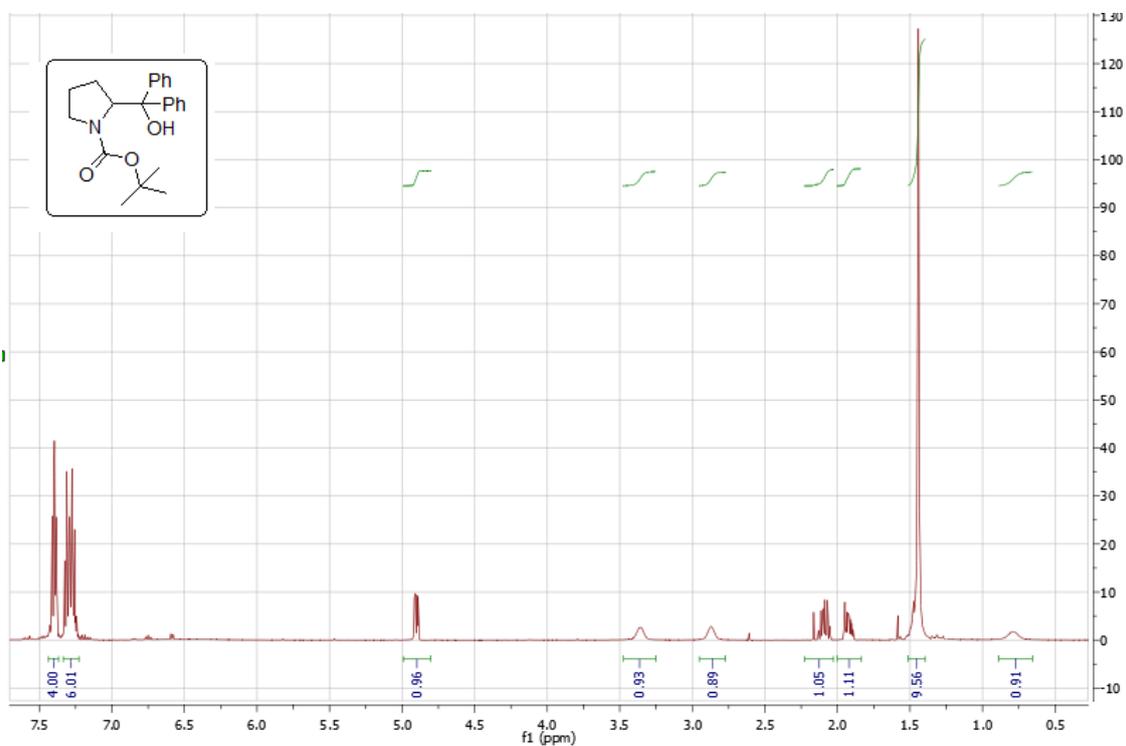


➤ IR

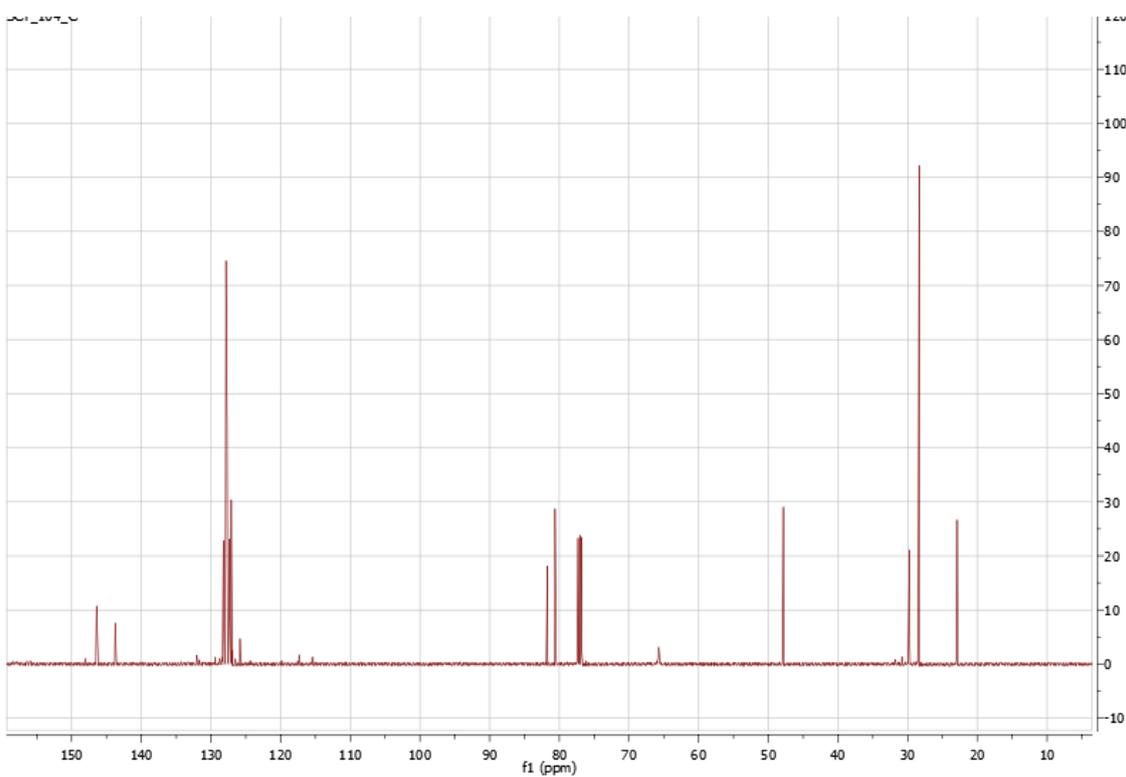


- *Terc-butil-2-(difenilhidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato (3)*:

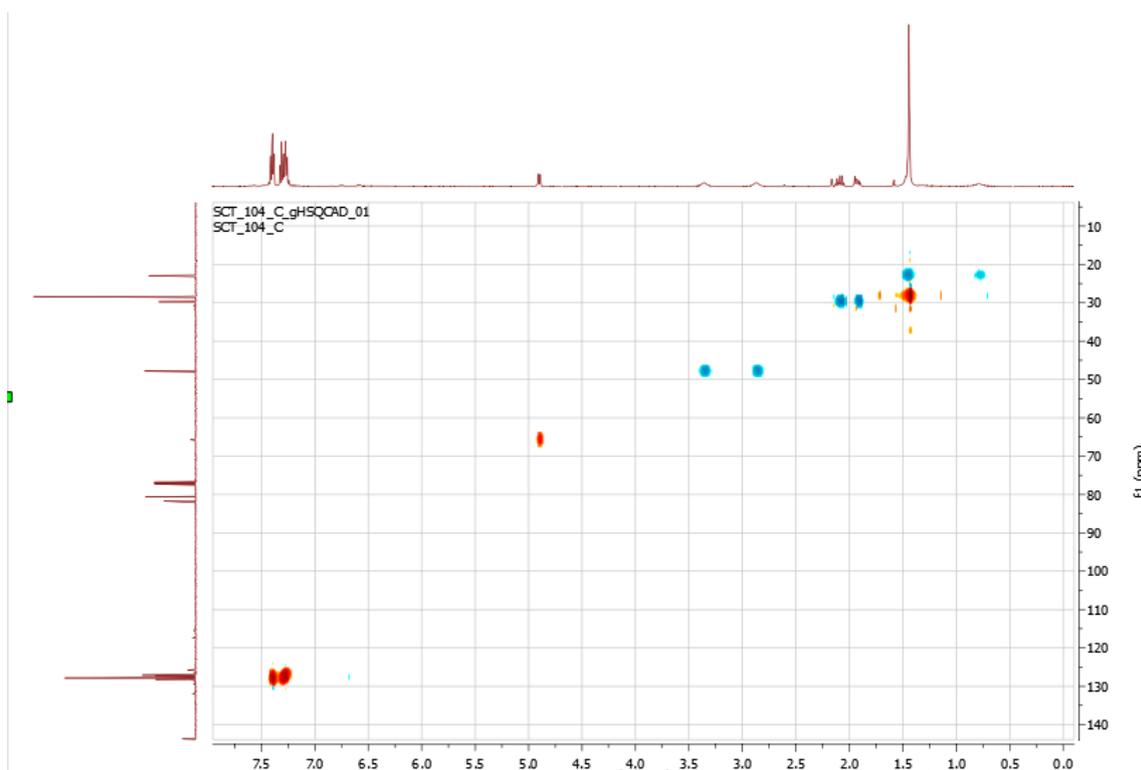
➤ ¹H-RMN



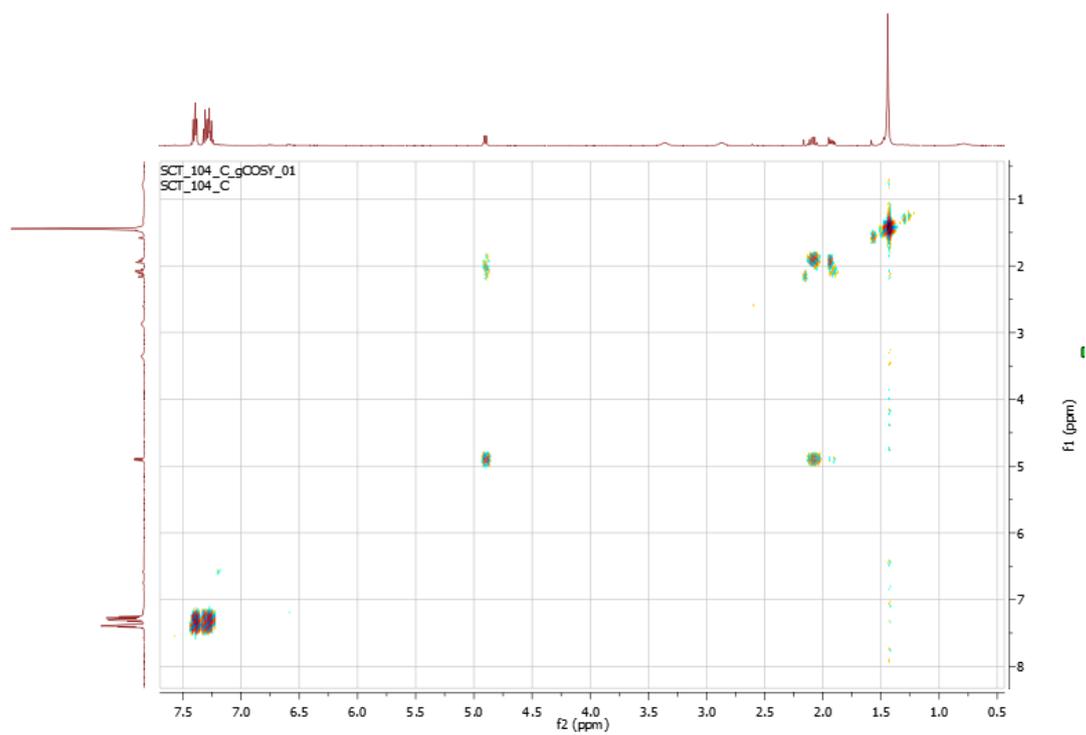
➤ ¹³C-RMN



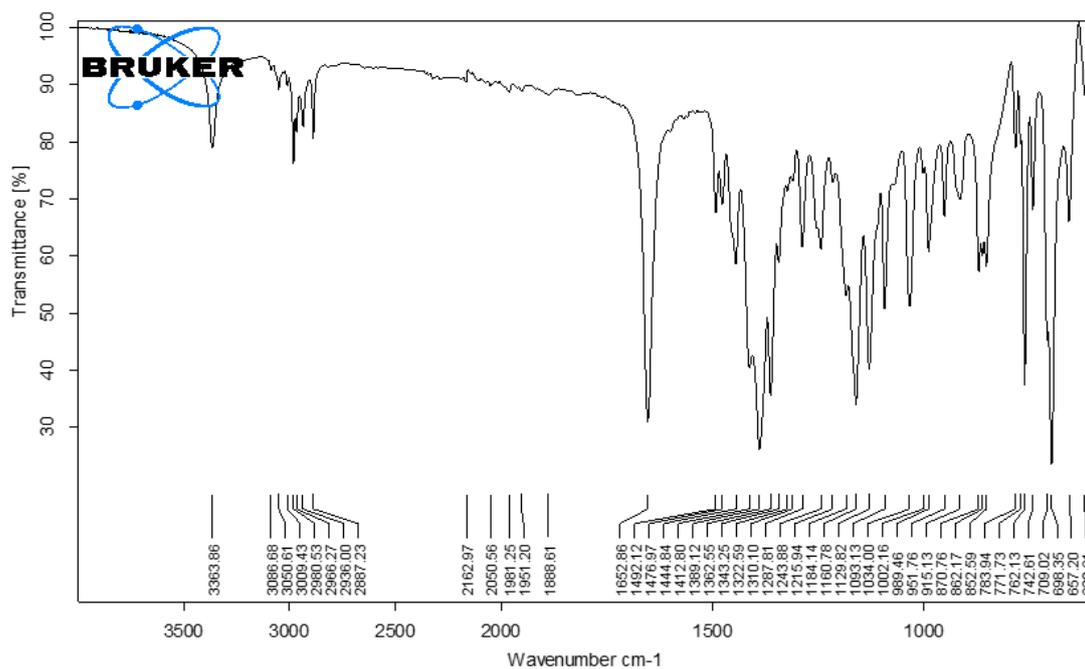
➤ HSQC



➤ COSY

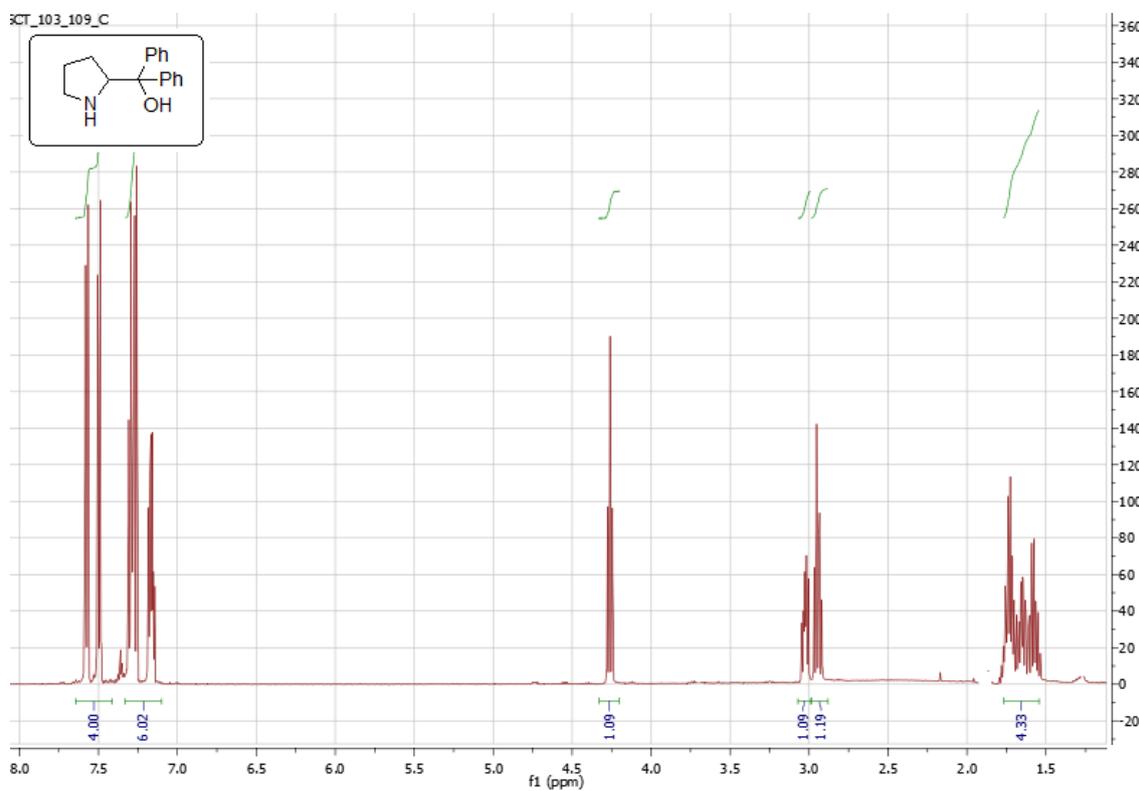


➤ IR

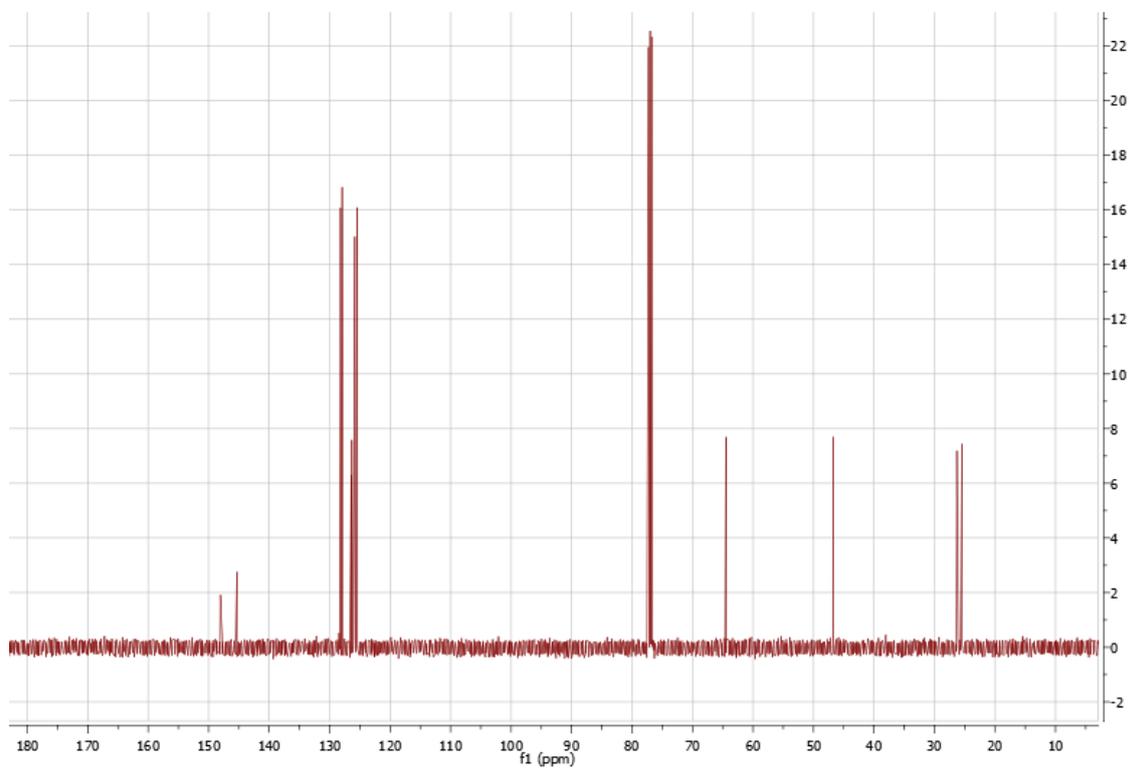


• 2-(difenilhidroximetil)pirrolidina (4):

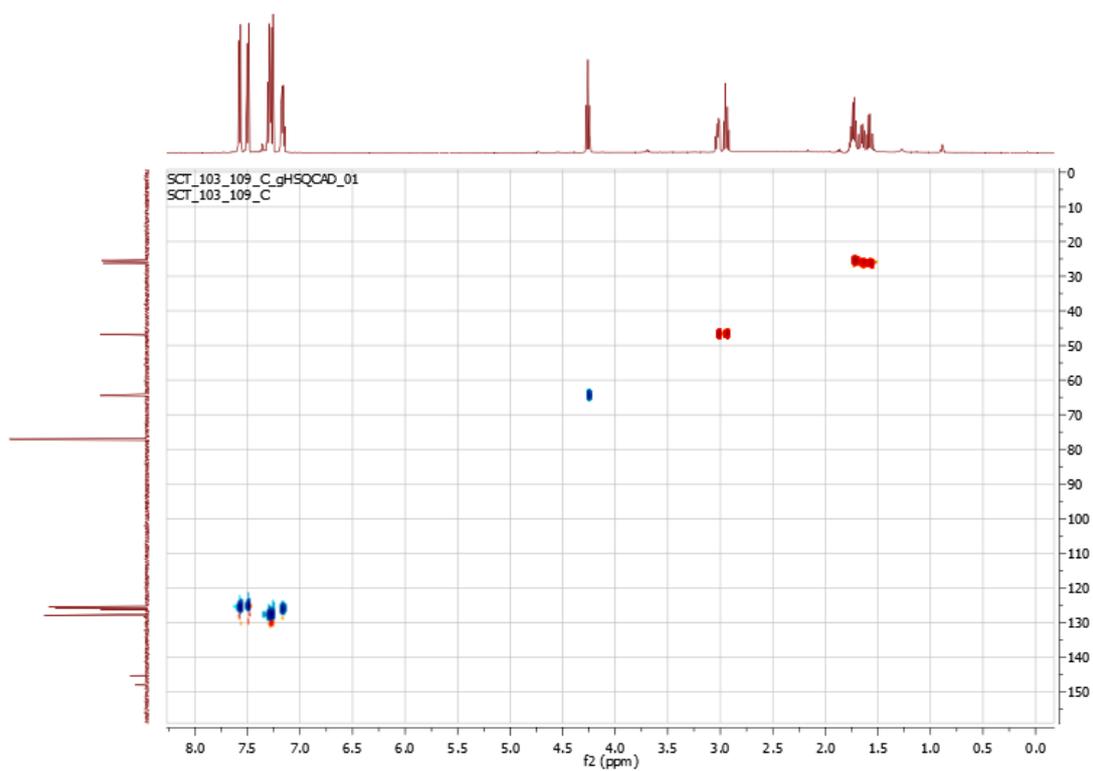
➤ ¹H-RMN



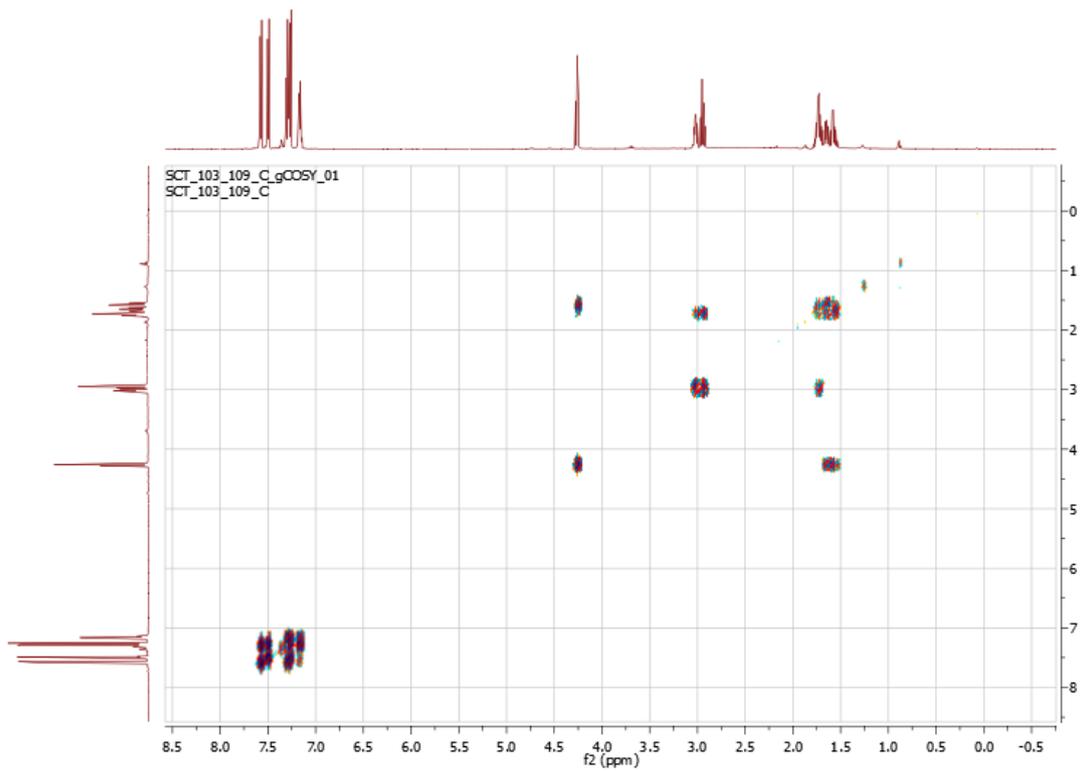
➤ ^{13}C -RMN:



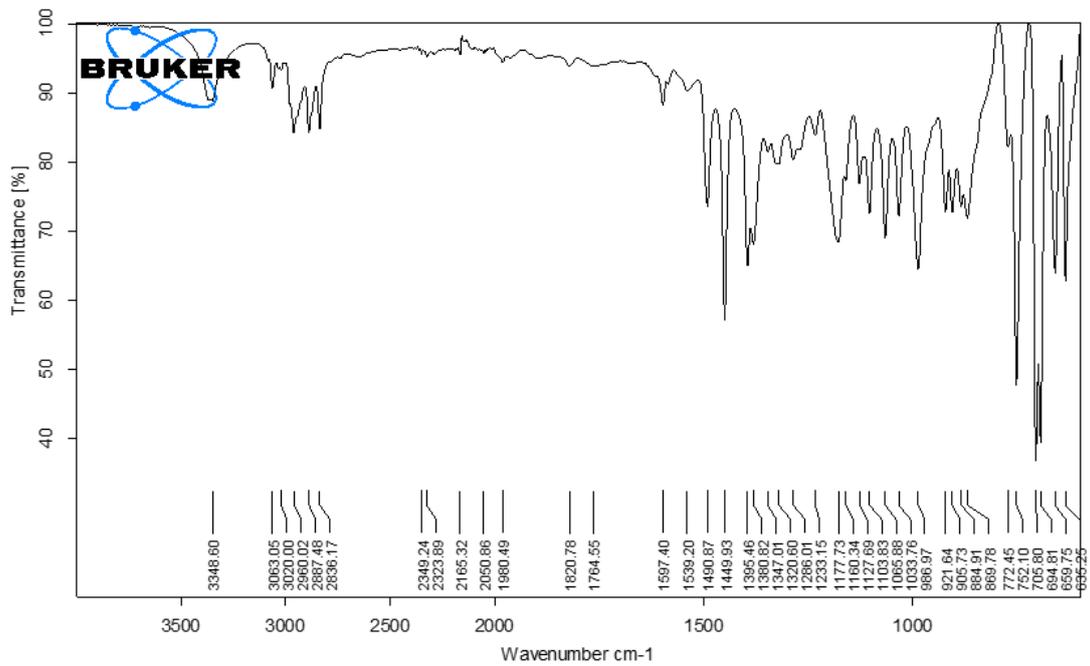
➤ HSQC



➤ COSY

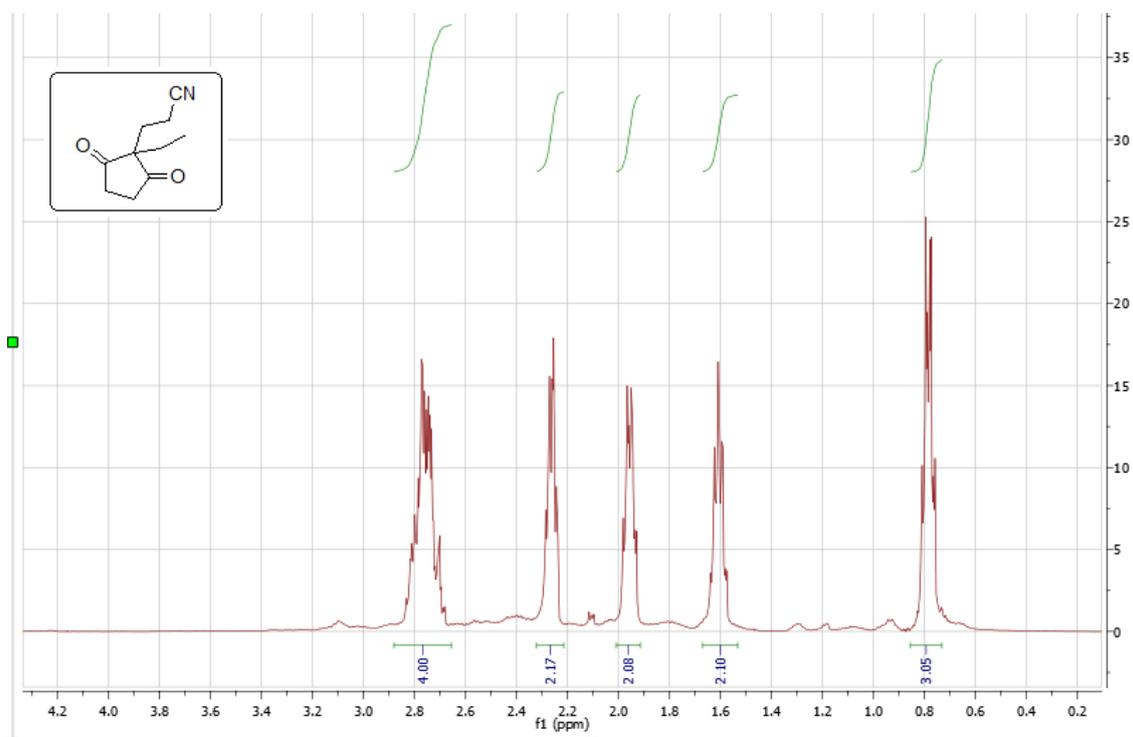


➤ IR

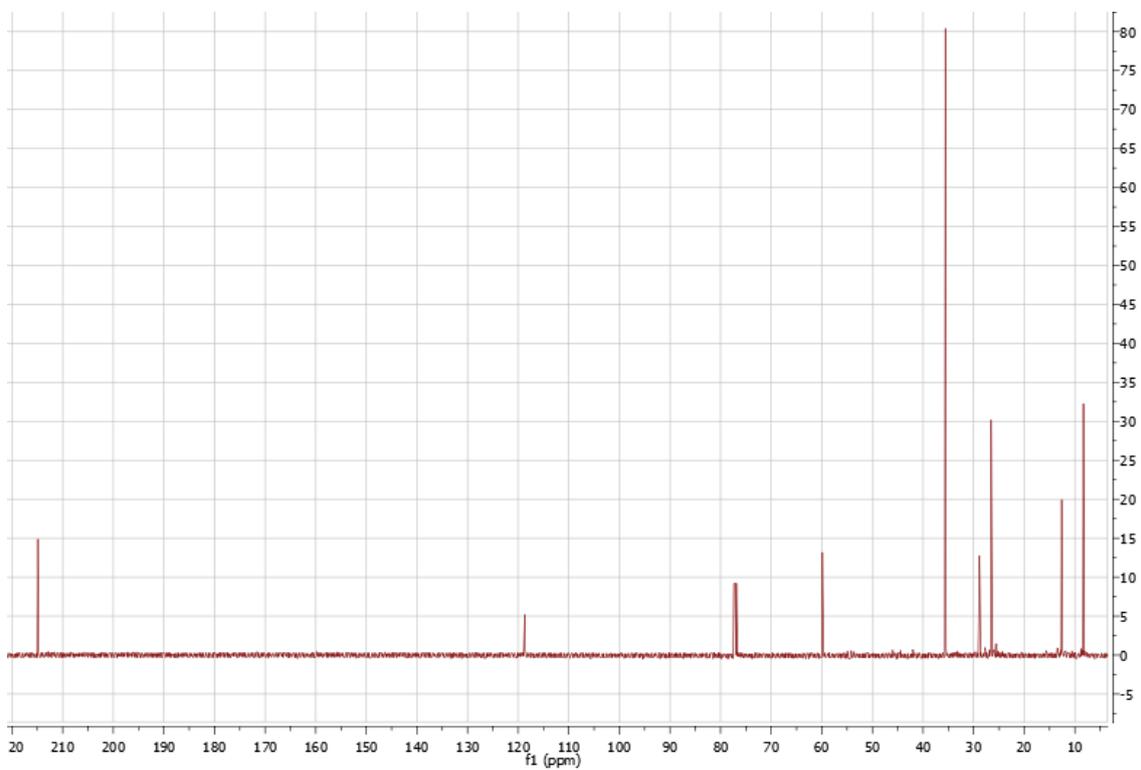


- 3-(1'-etil-2,5-dioxociclopentil)propanonitrilo (6):

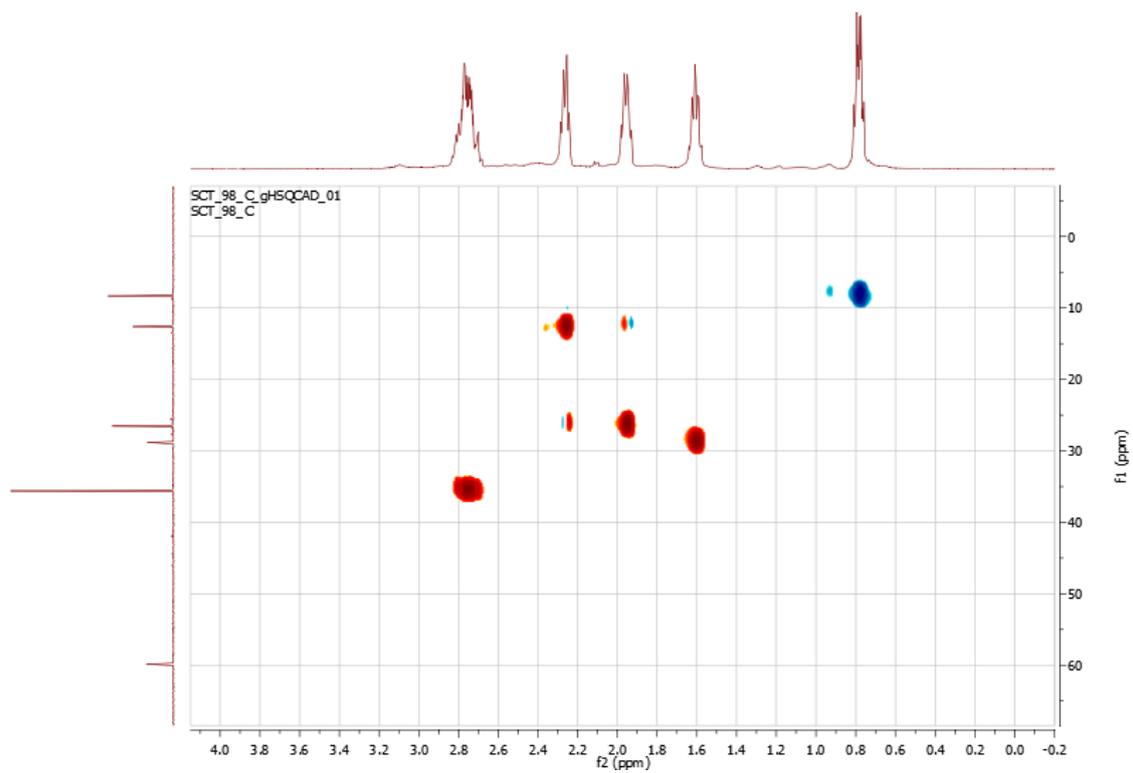
➤ ^1H -RMN



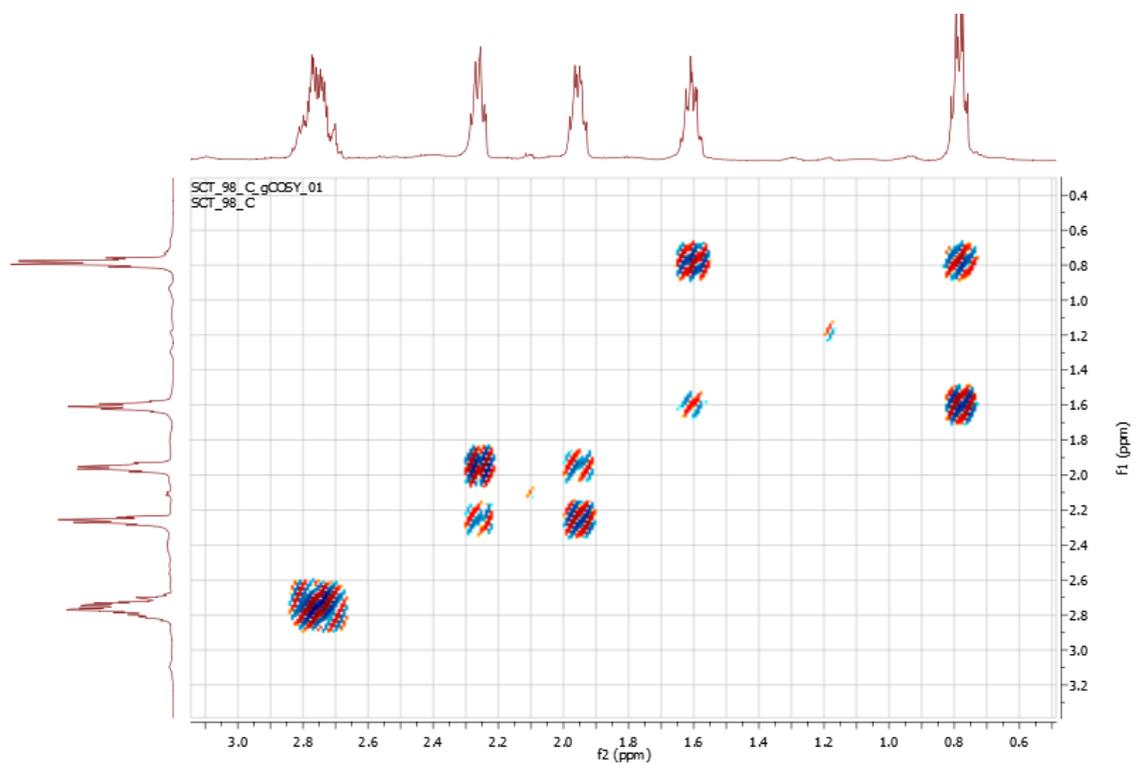
➤ ^{13}C -RMN



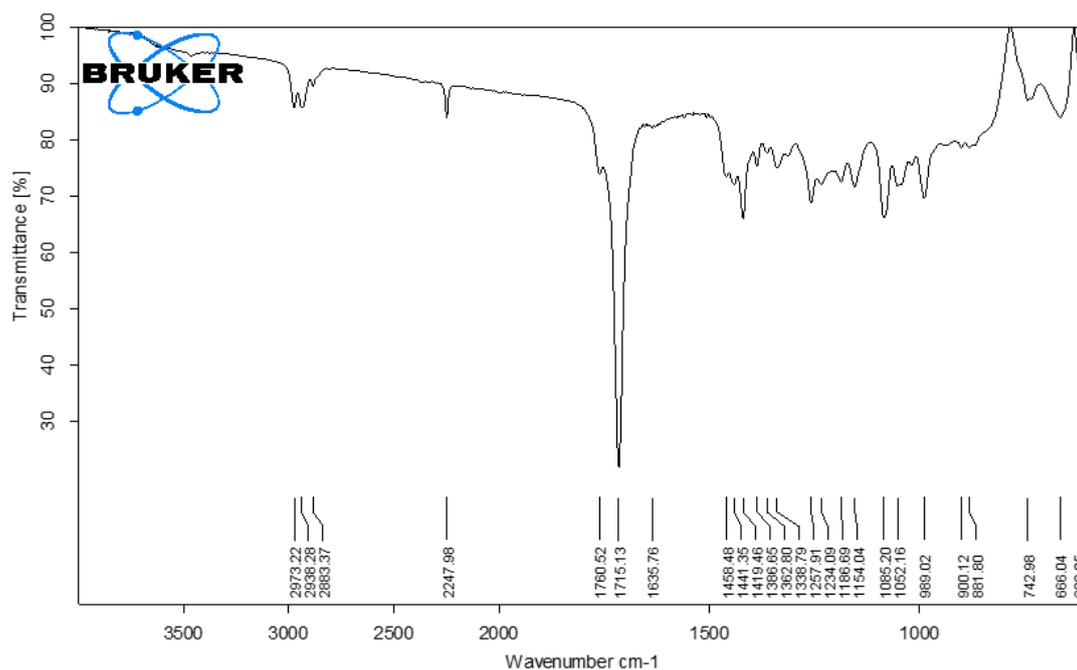
➤ HSQC



➤ COSY

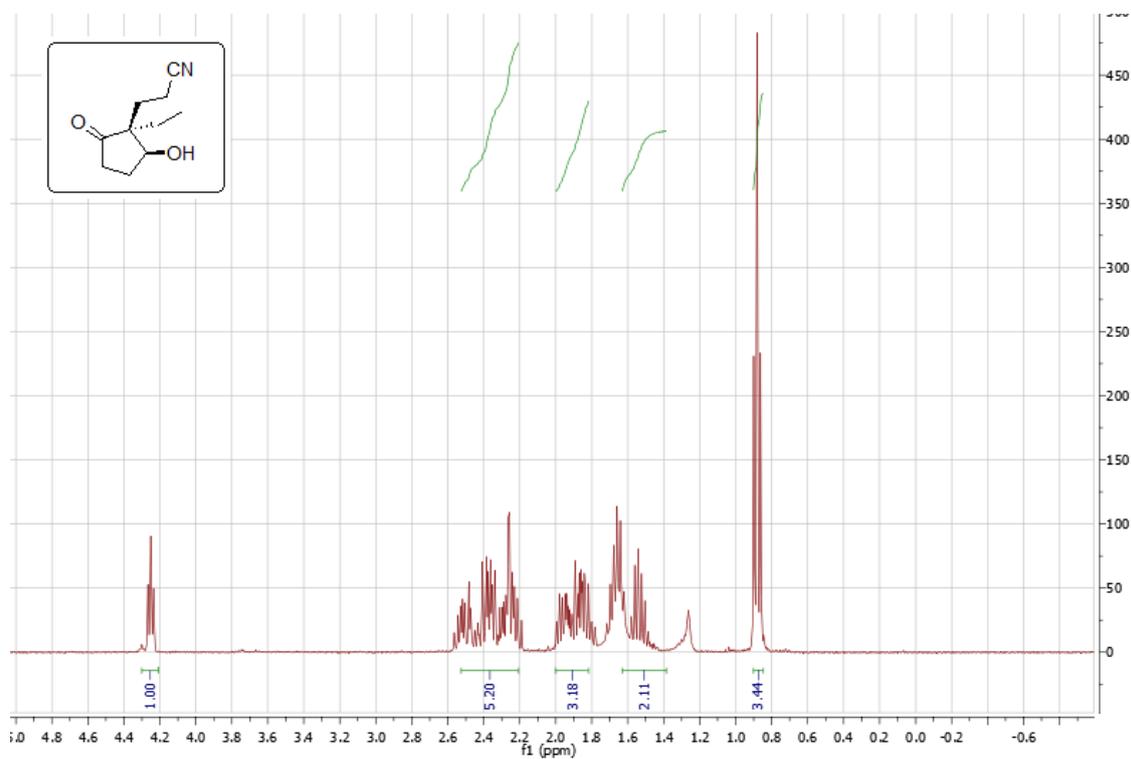


➤ IR

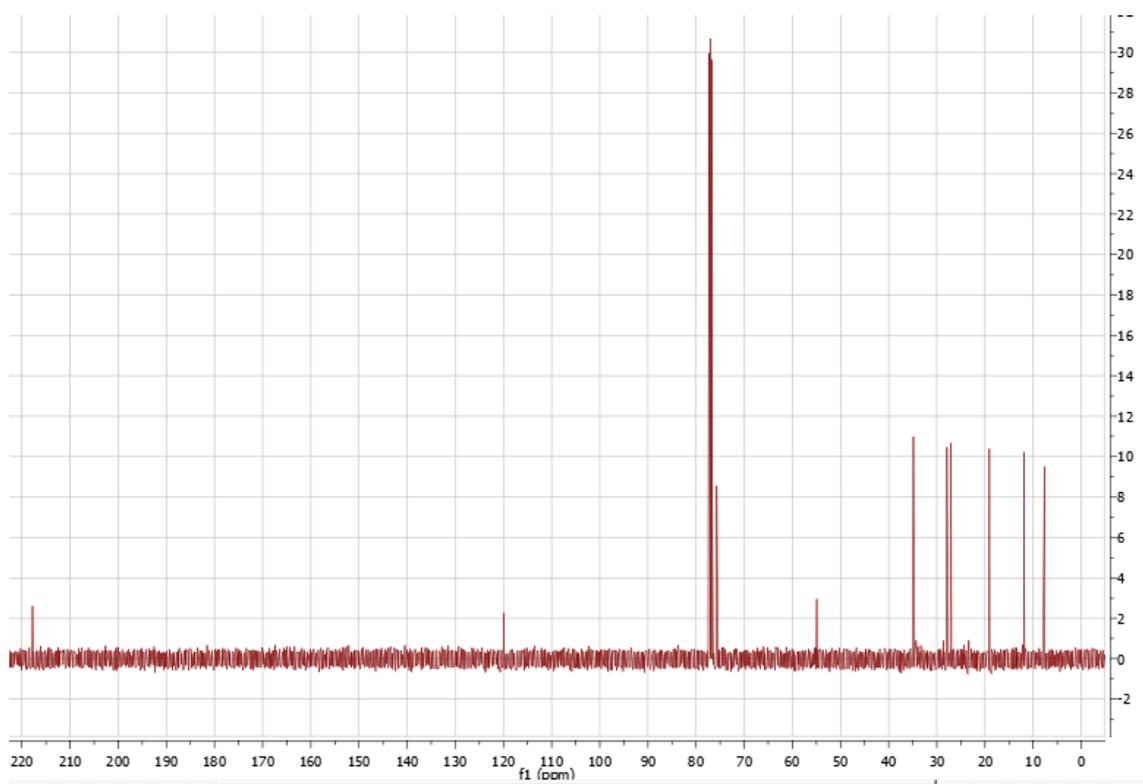


- (2S,3S)- 3-(1'-etil-2'-hidroxi-5-oxociclopentil)propanonitrilo (7+7'):

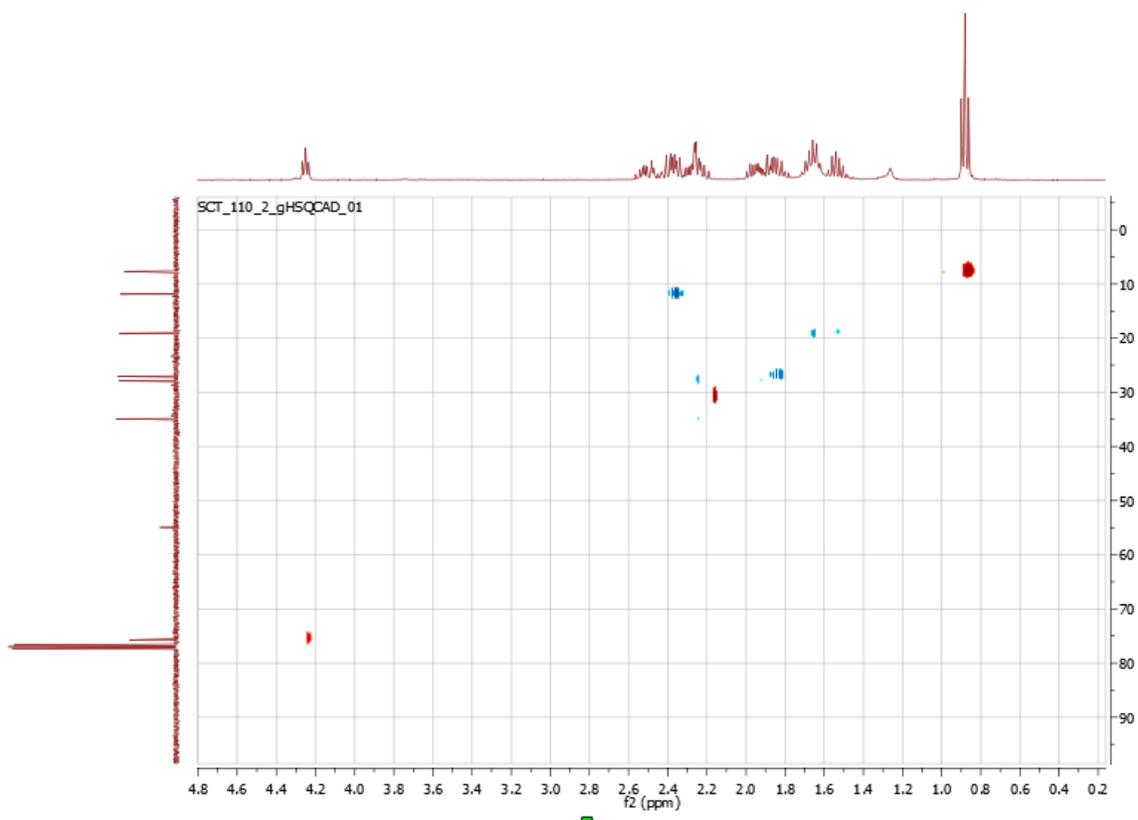
➤ ¹H-RMN



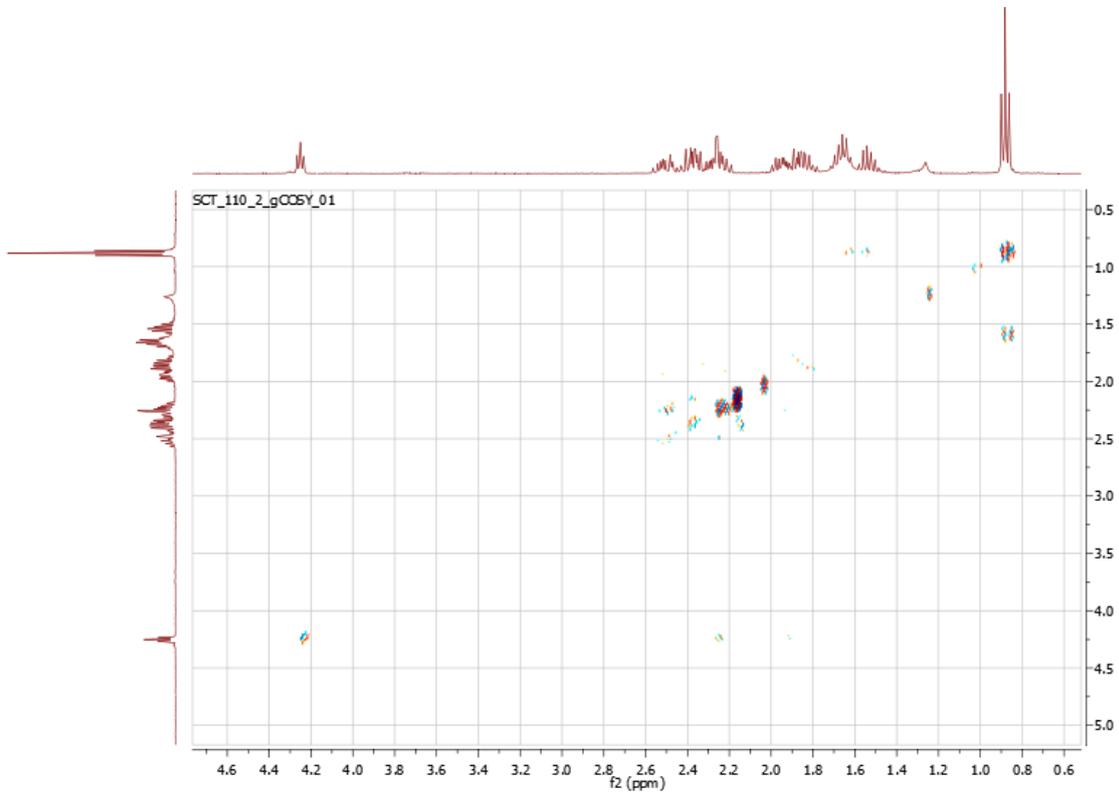
➤ ^{13}C -RMN



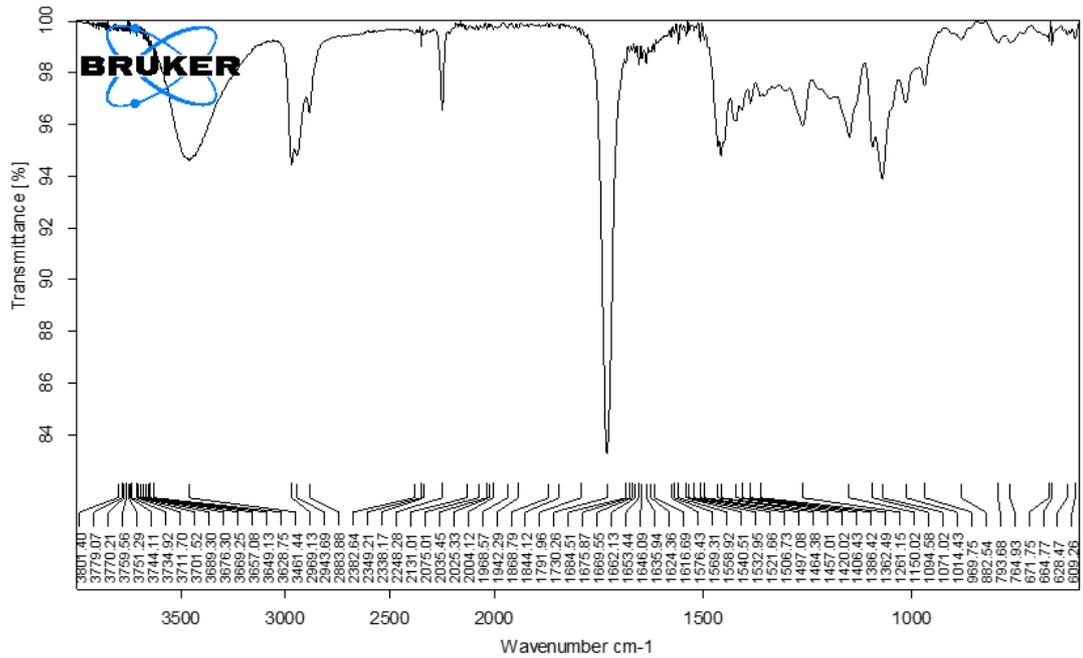
➤ HSQC



➤ COSY

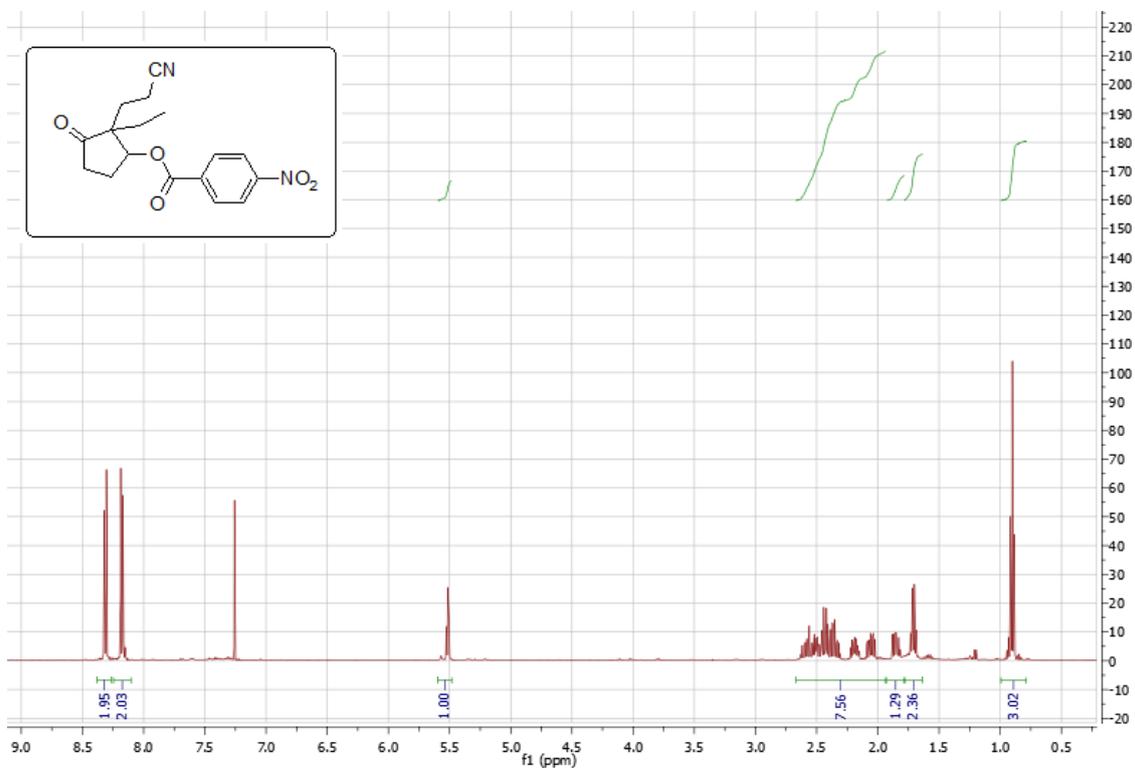


➤ IR

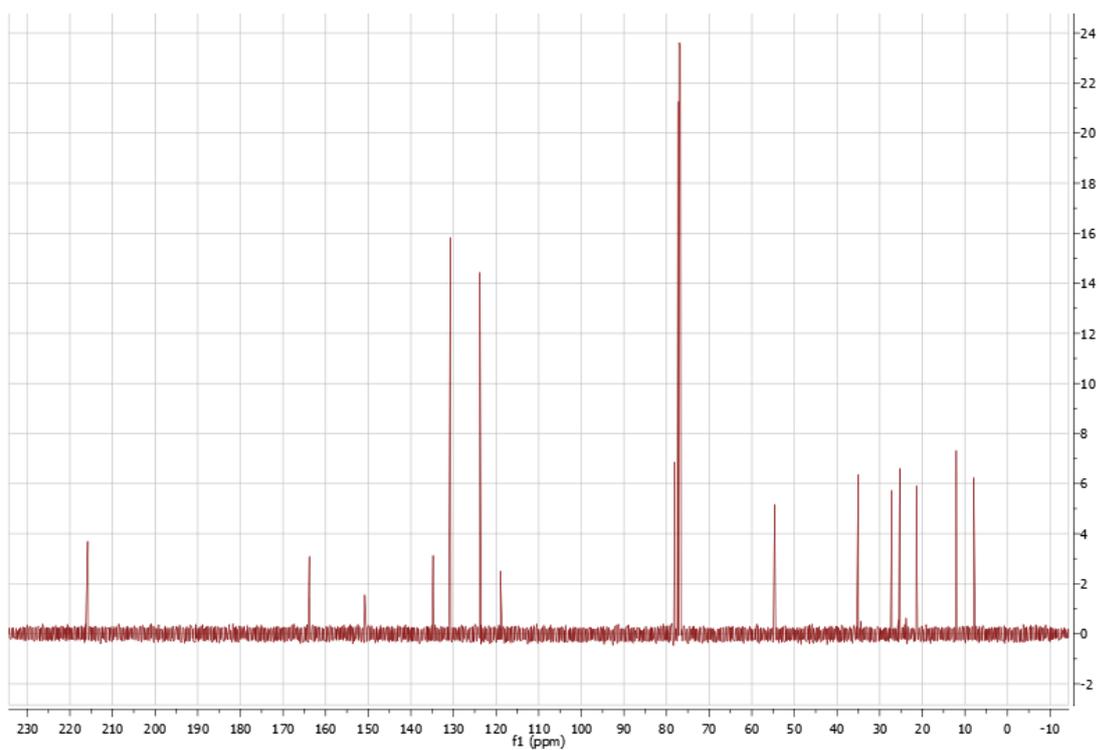


- *P*-nitrobenzoato de 2-(2'-cianoetil)-2-etil-3-oxociclopentilo (9+9'):

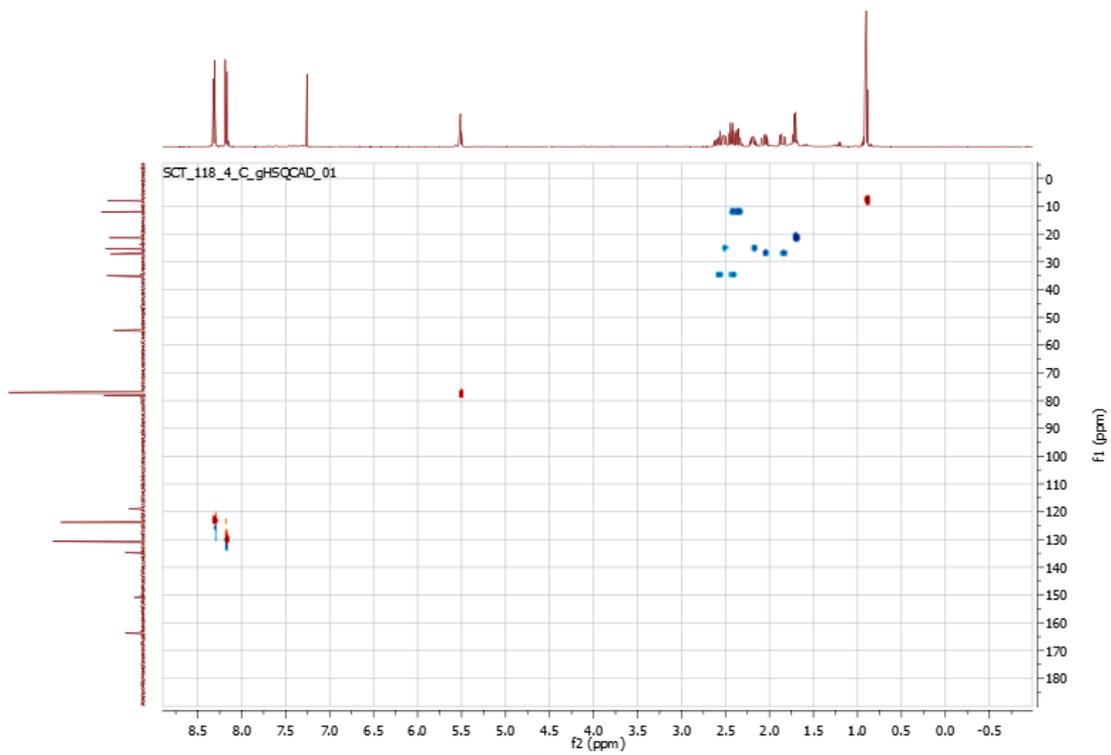
➤ ¹H-RMN



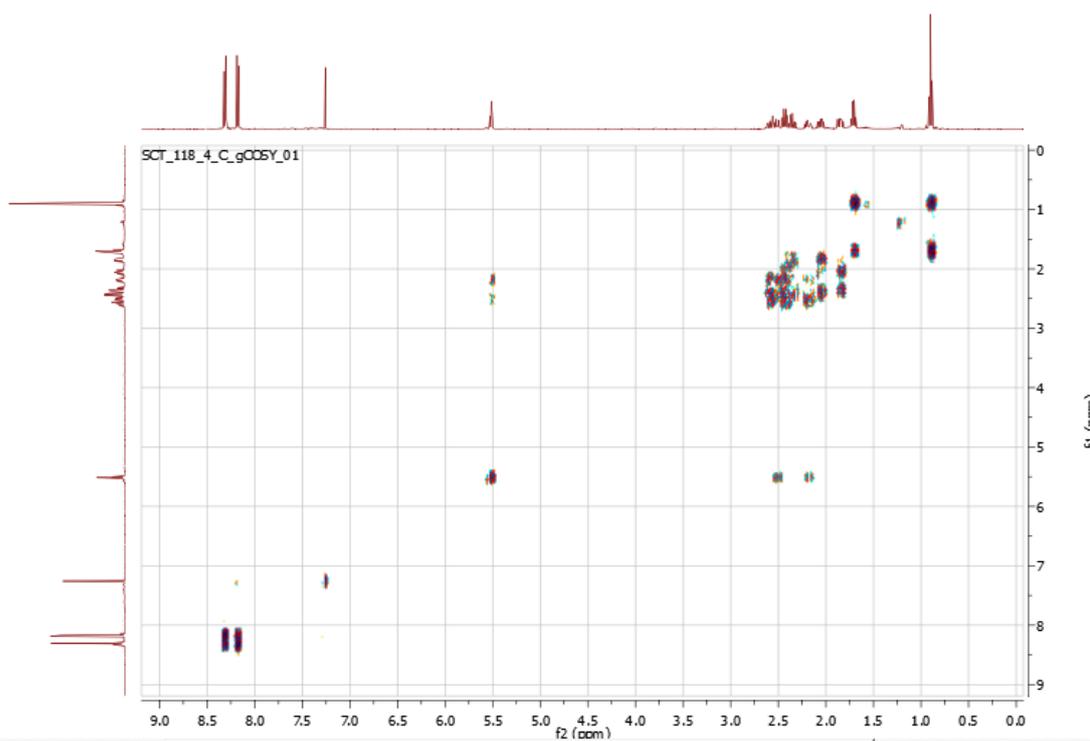
➤ ¹³C-RMN



➤ HSQC



➤ COSY



➤ IR

