



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

Trabajo Fin de Máster

Máster en Técnicas Avanzadas en Química

**Avances en la preparación de intermedios clave para la
síntesis de esteroides no naturales**

Autor: Alba Esteban Bravo

Tutor/es: Purificación Cuadrado Curto

Índice

I. Resumen	2
II. Introducción y antecedentes bibliográficos.....	3
III. Objetivos.....	10
IV. Resultados y discusión	11
V. Conclusiones	16
VI. Materiales y métodos experimentales	17
VII. Anexos	25
Espectros ^1H RMN, ^{13}C RMN, Masas e IR	25

I. Resumen

Este proyecto pretende aportar avances en la preparación de diversos precursores de esteroides no naturales a partir de moléculas sencillas. De la ruta sintética estudiada en nuestro grupo de investigación, se ha podido mejorar alguno de los procedimientos sintéticos, así como una nueva ruta sintética capaz de acortar los pasos para llegar a este tipo de esteroides de origen no natural. El estudio se ha completado con la caracterización de cada compuesto preparado mediante diversas técnicas de elucidación estructural tales como RMN, IR y EM.

This project aims to make progress in the development of several precursors of non-natural steroids from simple molecules. Starting from the synthetic route studied in our research group, it has been possible to improve some of the synthetic procedures, as well as a new synthetic route able to shorten the steps to reach this type of non-natural steroids. The study has been completed with the characterization of each compound prepared by various structural elucidation techniques such as NMR, IR and HRMS.

II. Introducción y antecedentes bibliográficos

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

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

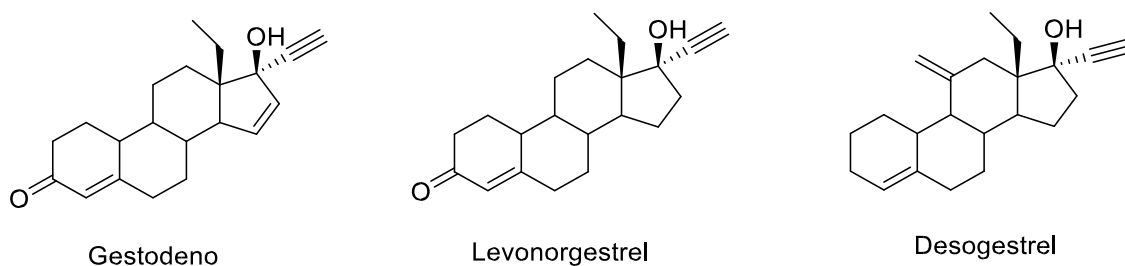


Figura 1

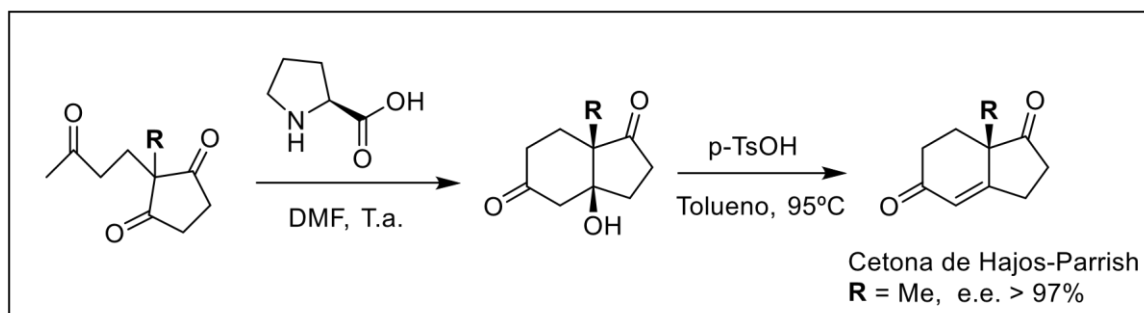
Una posibilidad en la síntesis total de este tipo de esteroides es comenzar con la preparación de los anillos C y D, y una vez obtenidos estos, completar el esqueleto hidrocarbonado del esteroide.

¹ Woodward R. B., Soudheimer F., Taub D., K. Hensler, MacLamore W. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 24032404.

² Groen, M. B., Zeelen, F. J., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1986**, 105, 465-487.

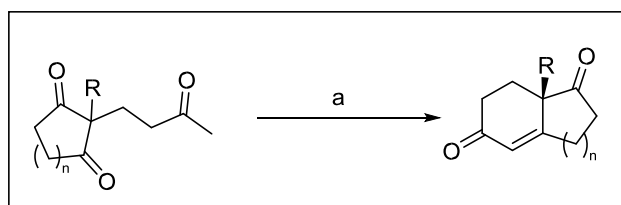
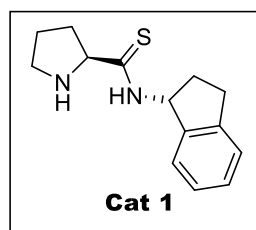
³ (a) Torgov I. V., *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1959**, 127:553. (b) Kuo C. H., Taub D., Wendler N.L., *J. Org. Chem.* **1963**, 33, 3126.

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



Esquema 1

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



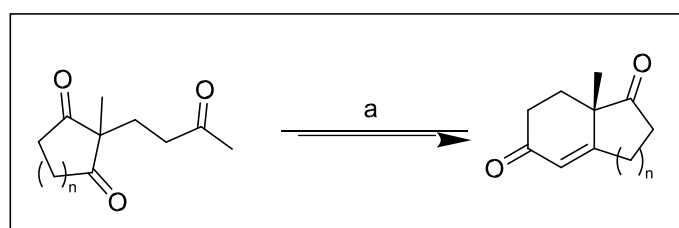
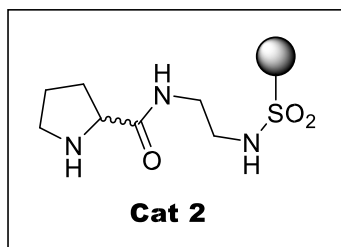
Esquema 2

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

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

⁵ (a) Almaşi D., Alonso D. A., Nájera C., *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 2467–2472. (b) Almaşi D., Alonso D. A., Nájera C., Balaguer A.N., *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 1123-1131

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



Esquema 3

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

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

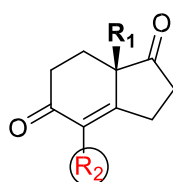
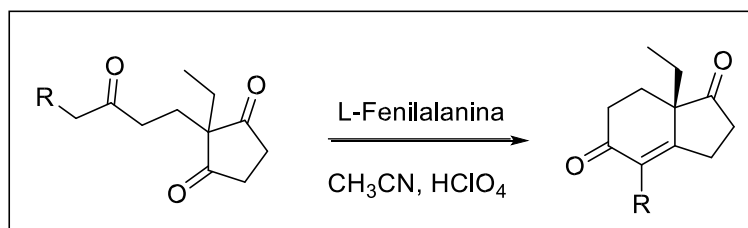


Figura 2: Cetona análoga de HPES

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

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

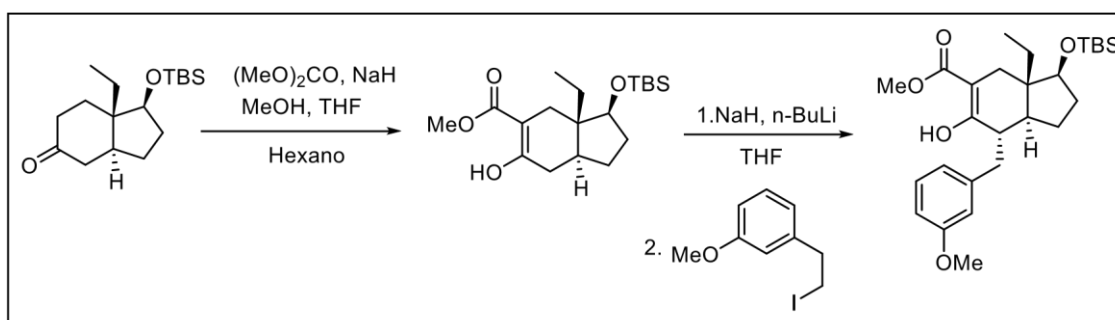
- a) Empleo de α -aminoácidos primarios^{7,8}: la L-fenilalanina y L-alanina son los α -aminoácidos empleados en casi todos los ejemplos encontrados (Esquema 4).



Esquema 4

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

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



Esquema 5

⁷ Eder U., Sauer G., Wiechert, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1971**, 10, 496-497

⁸ Rajagopal D., Narayanan R., Swaminathan S., *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **2001**, 113, 197-213

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

Una metodología alternativa para la construcción del esqueleto hidrocarbonado consiste en procesos de adición conjugada o adición tipo Michael sobre la 7a-etil-4-metilenociclohexano-5-ona (Figura 3).

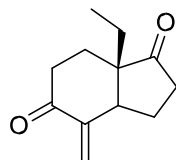
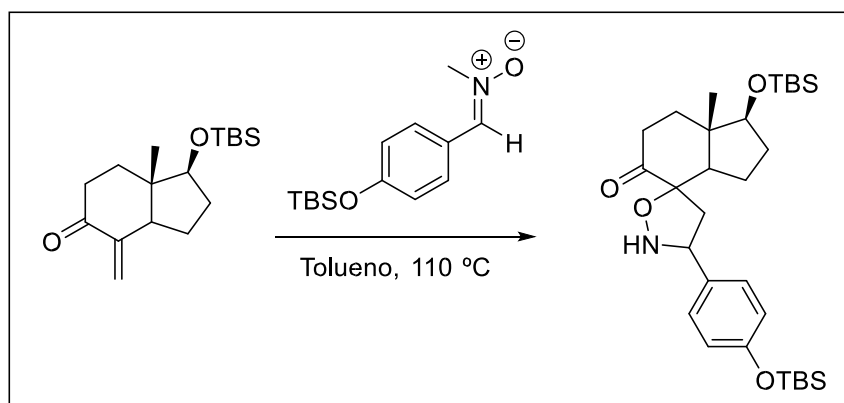


Figura 3

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



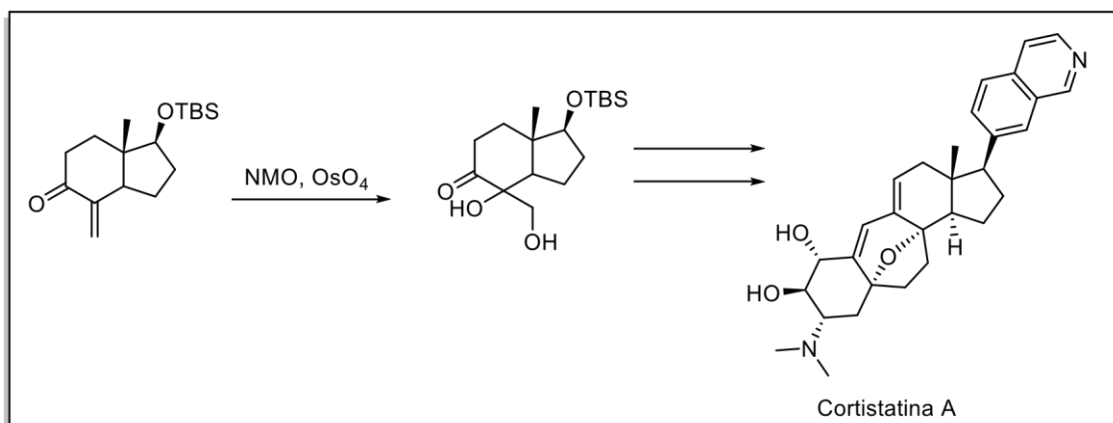
Esquema 6

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

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

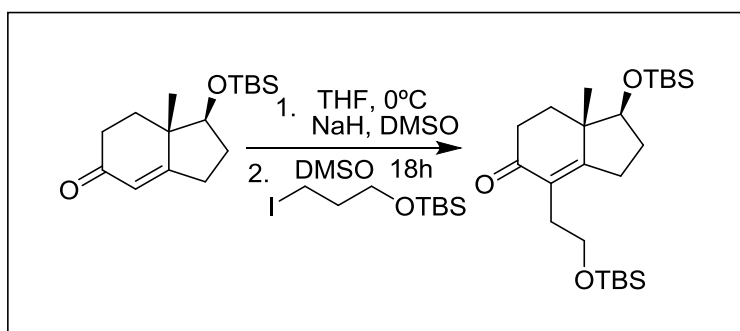
¹¹ Nicolau K. C., Peng X.-S., Sun Y.-P., Polet D., Chen D. Y.-K., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10587-10597

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



Esquema 7

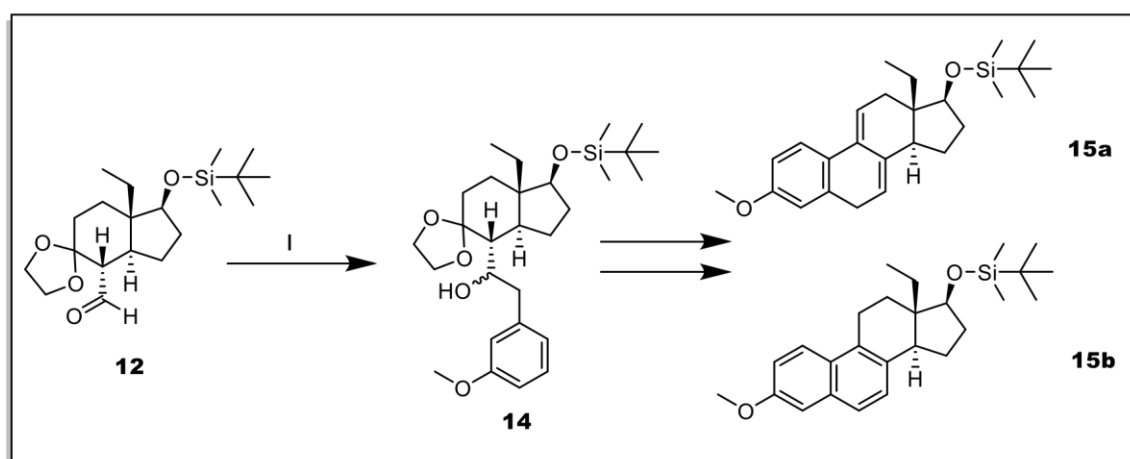
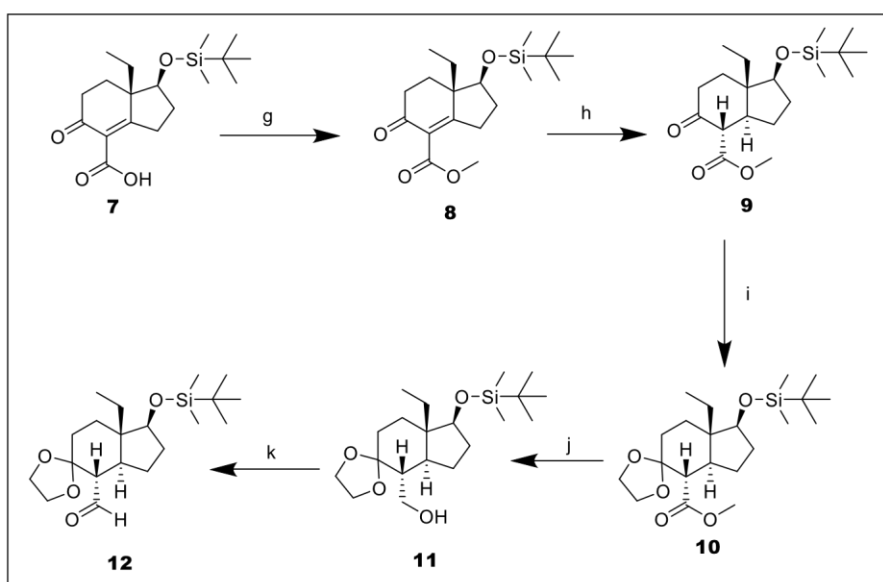
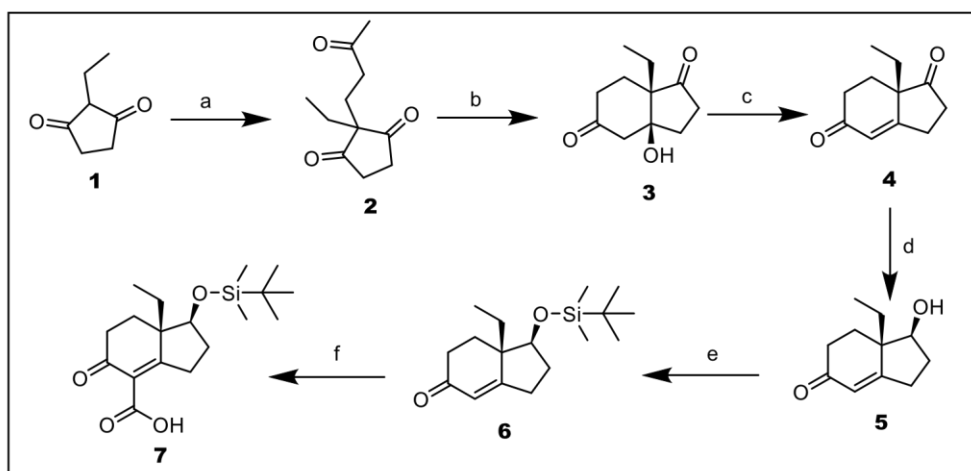
Otra metodología alternativa para la construcción del esqueleto hidrocarbonado que permita la formación de los anillos A y B del esteroide final, es la introducción directa del resto hidrocarbonado necesario. Descrito está el procedimiento general de la α -alquilación de una enona¹³ referible a la cetona de Hajos-Parrish. (Esquema 8)



Esquema 8

Resumiendo todo lo citado, en nuestro grupo de investigación se ha estudiado una nueva ruta sintética para la preparación de intermedios en la síntesis de esteroides no naturales. A continuación, se muestra el esquema de las transformaciones de dicha ruta:

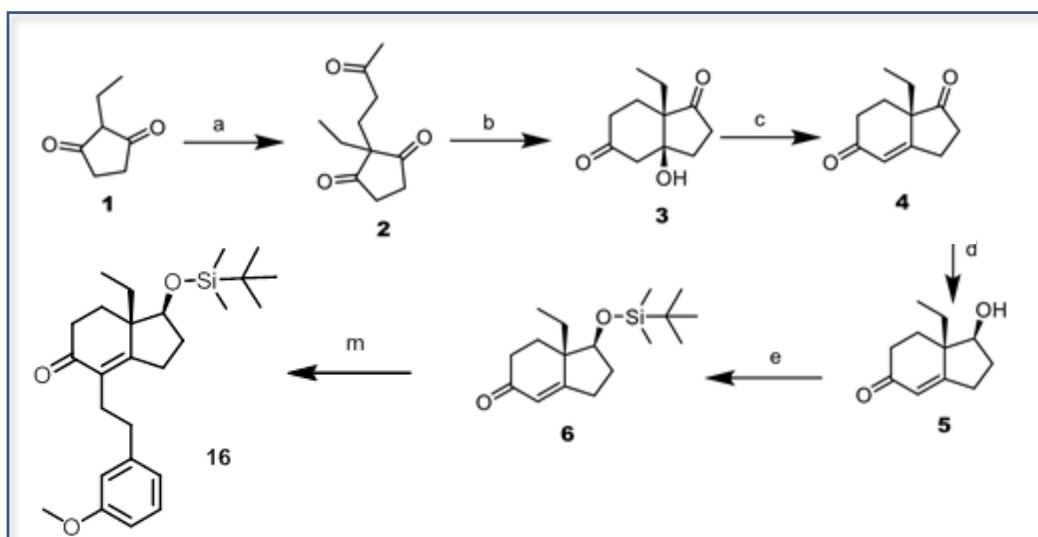
¹³ Stubbing, L. A., Lott, J. S., Dawes, S. S., Furkert, D. P. and Brimble, M. A. Synthesis of DOHNAA, a *Mycobacterium tuberculosis* Cholesterol CD Ring Catabolite and FadD3 Substrate. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**: 6075-6083



III. Objetivos

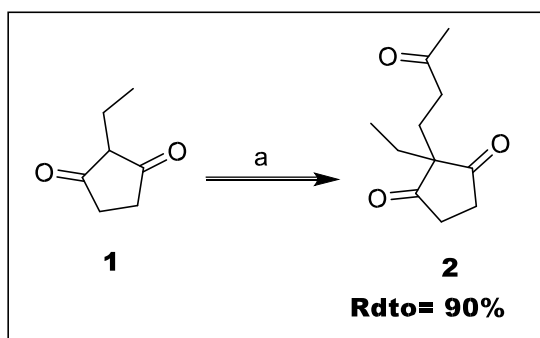
- Optimizar y acortar la ruta de síntesis ya estudiada que permite obtener intermedios en la síntesis de esteroides no naturales.
- Caracterizar cada compuesto preparado mediante diversas técnicas de elucidación estructural (^1H RMN, ^{13}C RMN, IR, EM).
- Familiarizarse con el uso de diferentes técnicas analíticas como cromatografía preparativa y resonancia magnética nuclear.

El esquema a seguir en este estudio se muestra a continuación:



IV. Resultados y discusión

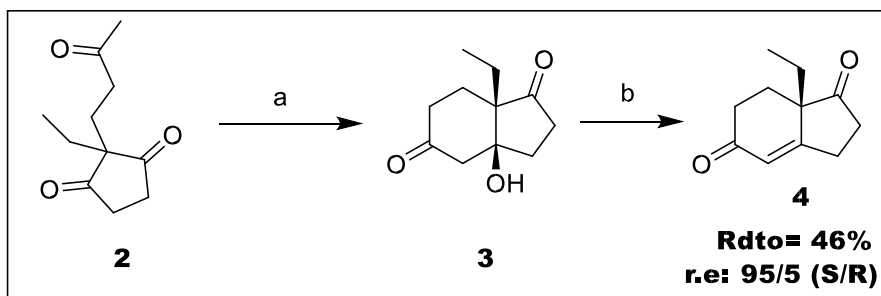
La preparación de tricetonas proquirales como **2** se ha abordado tanto por catálisis ácida como básica. En nuestro caso, la reacción de 2-etil-1,3-ciclopentadiona **1** con metilvinilcetona en H₂O, catalizada por ácido acético permite preparar la tricetona proquiral **2**, con rendimientos superiores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



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

Esquema 9

La ciclación de 2-etil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentanodiona catalizada por L-Prolina en DMF como disolvente y a temperatura ambiente, proporcionó, tras 4 días de reacción, una mezcla de la hidroxicetona **3** y de la cetoenona **4**, por lo que se procedió, sin separación previa de ambos productos, a la transformación completa de **3** en **4**. La calefacción de ambos productos en tolueno empleando ácido *para*-toluensulfónico como catalizador conduce a **4** con un rendimiento global del 46% tras su purificación por destilación a vacío con horno de bolas (Esquema 10).



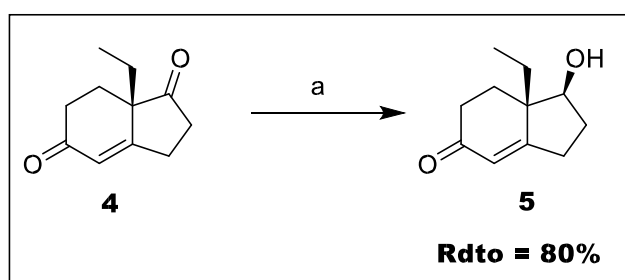
Reactivos y condiciones: (a) L-Prolina, DMF, 4 días, T.a. (b) *p*-TSOH, Tolueno, 3 horas, Δ

Esquema 10

La estereoquímica del grupo hidroxilo en el compuesto **3** fue asignada teniendo en cuenta los antecedentes bibliográficos para la misma reacción, mientras que la estereoquímica del etilo en la cetoenona **4** se asignó por comparación con el valor de la rotación específica obtenido de la bibliografía⁴.

Con el fin de evitar reacciones indeseadas en las posteriores transformaciones, se procedió a proteger el grupo carbonilo de la posición 1 del sistema bicíclico. Para ello, fue necesaria la reducción de este y su posterior protección como sililderivado.

La reducción quimioselectiva de la cetoenona **4** en presencia de hidruro de tri(terc-butoxi) aluminio y litio en THF a 0 °C proporcionó el alcohol **5** como único diastereoisómero con rendimientos superiores al 80% (Esquema 11).

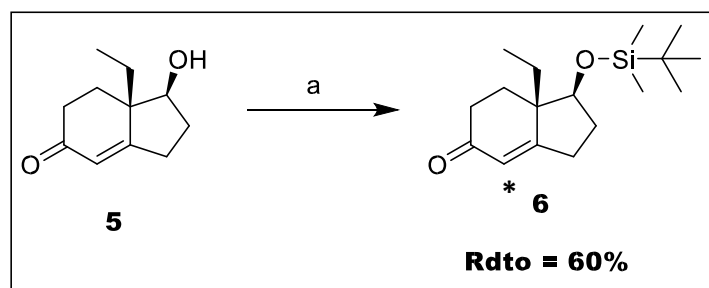


Reactivos y condiciones: (a) $\text{LiAl}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{H}$, THF, 0 °C, acetona

Esquema 11

La estereoquímica del nuevo estereocentro se asignó de acuerdo con los trabajos previos descritos en la bibliografía.

La hidroxiketona **5** se transformó en **6** por reacción con cloruro de dimetiltercbutilsilano en presencia de imidazol y DMF como disolvente. Tras la purificación de **6** mediante cromatografía en columna, se obtuvo un rendimiento del 60% (Esquema 12).



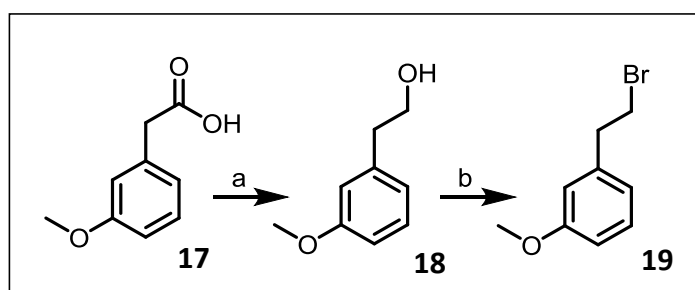
Reactivos y condiciones: (a) Imidazol, TBSiCl, DMF, 18 horas, T.a.

Esquema 12

En este punto, a la hora de la α -alquilación de la enona **6**, es donde nos propusimos acortar la ruta sintética ya estudiada en nuestro grupo de investigación.

Como hemos citado en la bibliografía¹³, podríamos incorporar directamente el resto alquílico en la posición señalada en el esquema 12 (*), el cual necesitamos para formar los anillos A y B del esteroide final.

El resto hidrocarbonado a sintetizar es el bromuro **19**, que fue sintetizado a partir de la reducción del ácido carboxílico derivado **17**, dando lugar al alcohol **18**, y con su posterior bromación. (Esquema 13)

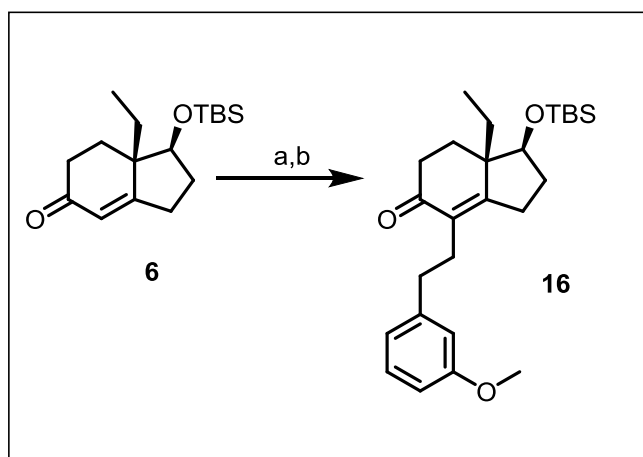


Reactivos y condiciones: (a) LiAlH₄, THF anhidro (b) CBr₄, Ph₃P, CH₂Cl₂

Esquema 13

Los intentos de alquilación directa del anillo C con el bromuro **19**, empleando NaH como base, condujo a resultados no concluyentes que deberán ser objeto de estudio posterior. No obstante, hemos podido observar que el compuesto **16** sí que se forma, pero en muy bajo rendimiento, casi nulo, y con muchas dificultades para separarlo del producto de partida, por lo que nos ha sido imposible aislarlo y caracterizarlo.

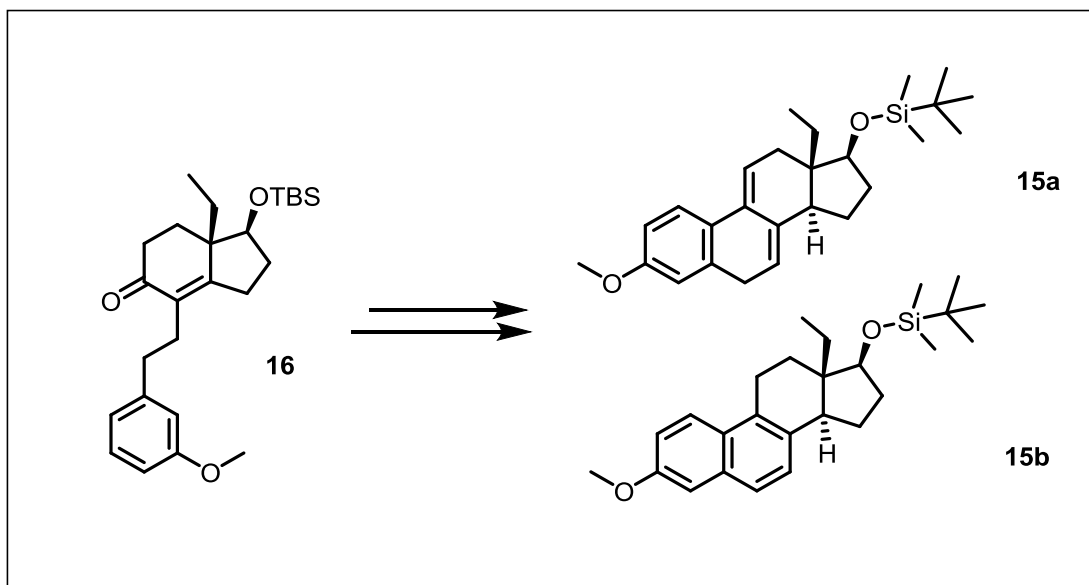
La optimización de estos procesos, supondrá un importante avance en la síntesis de esteroides.



Reactivos y condiciones: (a) THF 0°C, NaH DMSO anhidro Δ (b) **19**, DMSO anhidro

Esquema 14

A partir de este intermedio clave **16**, se puede llegar al producto **15 (a,b)** o referibles (Esquema 15).



Esquema 15

El estudio de estos productos no se ha llevado a cabo en este trabajo, no obstante, la reducción de pasos de la ruta sintética ya estudiada en nuestro equipo de investigación supone un gran avance en la síntesis total de esteroides no naturales.

V. Conclusiones

- 1) Se acertó una ruta ya estudiada que ha permitido obtener intermedios clave en la síntesis de esteroides no naturales, aunque con necesidad de estudiar mejor dicho procedimiento para obtener mejores rendimientos.
- 2) Cada producto sintetizado fue caracterizado por completo por diversas técnicas de elucidación estructural (^1H RMN, ^{13}C RMN, IR, MS).
- 3) La preparación de intermedios como **16** supone un avance en la síntesis total de esteroides no naturales.

VI. Materiales y métodos experimentales

El producto de partida, 2-etil-1,3-ciclopentanodiona, así como los reactivos empleados a lo largo de toda la síntesis se compraron a Sigma-Aldrich con una pureza mayor al 99%. Los disolventes anhidros que fueron utilizados se secaron mediante el uso de tamices moleculares introduciéndolos en el disolvente y generando una atmosfera inerte en el mismo con N₂.

Los análisis TLC se llevaron a cabo en placas de sílica gel Merck (L (5 cm) x W (20 cm)) con indicador fluorescente 254 nm utilizando como eluyentes varias mezclas, AcOEt/Heptano. Los análisis por HPLC se llevaron a cabo empleando una columna quiral Chiralpak IA (Tamaño del poro: 5 µm, dimensiones: 4.6 mm x 250 mm) y como eluyente metanol (100%) con un flujo de 0,3 mL/min.

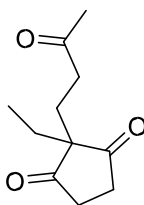
Los espectros de RMN se adquirieron en un instrumento RMN de Agilent Technologies con consola de tres canales Agilent 500 MHz DD2 y sonda fría (¹H, 500 MHz). Además, se utilizó un RMN 400 de Agilent Technologies con consola MR 400 de Agilent y sonda One NMR (¹H, 400,123 MHz; ¹³C, 100.611 MHz). Los desplazamientos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

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

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

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

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



3

A una suspensión de 2-etil-1,3-ciclopentanodiona (86.75 g, 0.69 mol) en H₂O (175 mL), se añade metilvinilcetona (95.00 mL, 1.17 mol) seguido de ácido acético (2.20 mL, 0.04 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 75 °C durante 4 horas. Una vez finalizada la reacción, se enfría hasta temperatura ambiente y se extrae con CH₂Cl₂ (1 x 400 mL, 2 x 200 mL). La fase acuosa se re extrae con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). Las fases orgánicas se juntan y se lavan con una disolución saturada de NaCl (1 x 300 mL, 2 x 200 mL) y se secan sobre MgSO₄ anhidro. Se filtra y se elimina el disolvente a vacío obteniendo un aceite incoloro (133.75 g, 99.1%).

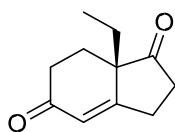
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 2.80-2.56 (4H, m, C(4)H₂, C(5)H₂), 2.35 (2H, t, *J*=7.5 Hz, C(2')H₂), 2.02 (3H, s, C(4')H₃), 1.81 (2H, t, *J*=7.5 Hz, C(1')H₂), 1.58 (2H, q, *J*=7.5 Hz, CH₂CH₃), 0.72 (3H, t, *J*=7.5 Hz, CH₂CH₃).

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

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

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

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



4

En un matraz de topacio se prepara una suspensión de L-Prolina (0.88 g, 7,65 mmol) en DMF anhidra (187,50 mL). Se desgasifica con Ar y se deja agitando durante una hora a temperatura ambiente. A dicha suspensión se añade una disolución de la tricetona **3** (50.00 g, 0.255 mol) en DMF anhidra (62.50 mL) y la mezcla de reacción se deja agitando durante cuatro días a temperatura ambiente.

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

Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente y se procede a su tratamiento y extracción. Se neutraliza con NaHCO₃ hasta que el pH es próximo a 7. Se extrae la fase orgánica y se lava con una disolución saturada de NaCl. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El sólido marrón se purifica por destilación en horno de bolas (250 °C, 0.5 mbar) obteniendo un sólido amarillo pálido (21.20 g, 46.7% tras las dos etapas).

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

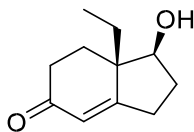
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 215.73 (C(5)O), 198.03 (C(1)O), 170.05 (C(3a)), 124.11 (C(4)H), 52.55 (C(7a)), 35.80 (C(2)H₂), 32.62 (C(6)H₂), 27.06 (C(3)H₂), 26.90 (CH₂CH₃), 25.80 (C(7)H₂), 8.89 (CH₂CH₃).

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

IR, ν (cm⁻¹): 2981 (C-H), 1732 (C=O), 1650 (C=C).

[α]_D²⁵ = +229.29° (*c* = 0.99, cloroformo), +203.94° (*c* = 1.07, benceno).

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



5

Se disuelve la dicetona **4** (20.00 g, 0.11 mol) en THF anhidro (208 mL) y se enfría la disolución a 0 °C. A continuación, se prepara una suspensión de $\text{LiAl}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{H}$ (71.20 g, 0.28 mol) en THF anhidro (280 mL) y se purga con Ar.

Mediante un embudo de adición se añade sobre la suspensión del hidruro la disolución de la dicetona. Una vez finalizada la adición, se deja reposar durante 10 minutos y después se añade lentamente acetona a 0 °C (70 mL) para hidrolizar la reacción. Se deja agitando la mezcla una hora más. Pasado ese tiempo se acidifica la mezcla de reacción con H_2SO_4 1M hasta que el pH es próximo a 5, observándose la precipitación de $\text{Al}(\text{OH})_3$. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo obtenido se diluye con una disolución saturada de NaCl (200 mL), extrayendo el producto con éter etílico (2 x 300 mL) y acetato de etilo (2 x 300 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan sobre MgSO_4 anhidro. Se filtra y se elimina el disolvente a vacío. Por último, se purifica el alcohol mediante una cromatografía en columna (silica gel, AcOEt/Heptano (1:7)) obteniendo un líquido amarillo pálido (16.63 g, 82.2%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 5.80 (1H, s, C(4)H), 3.83 (1H, dd, $J=10.2$ Hz, 7.96 Hz, C(1)H), 2.672.54 (1H, m, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}_3$), 2.52-2.26 (4H, m, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}_3$, C(2) H_2 , C(6) $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.16-2.06 (1H, m, C(3) $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.02 (1H, bs, OH), 1.92-1.65 (3H, m, C(7) $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, C(6) $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, C(3) $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 1.60-1.47 (1H, m, C(7) $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 1.03 (3H, t, $J=7.7$ Hz, CH_2CH_3).

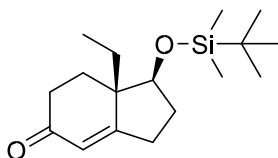
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 199.47 (C(5)O), 174.90 (C(3a)), 123.81 (C(4)H), 82.26 (C(1)H), 47.80 (C(7a)), 33.63 (C(2) H_2), 32.36 (C(6) H_2), 29.58 (C(3) H_2), 27.28 (CH_2CH_3), 24.09 (C(7) H_2), 11.03 (CH_2CH_3).

HRMS m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 203.1043, encontrado 203.1040.

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

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

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



6

A una disolución del alcohol **5** (6.81 g, 37.78 mmol) en DMF anhidra (47 mL) se añade imidazol (6.44 g, 94.61 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsilano (8.55 g, 56.72 mmol) y se deja agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas.

Una vez finalizada la reacción se diluye con H₂O (300 mL) y se extrae el producto con Et₂O (3 x 100 mL). Se juntan las fases orgánicas, se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre MgSO₄ anhidro. Se filtra y se elimina el disolvente a vacío. Por último, se procede a la purificación del derivado sililado mediante una cromatografía en columna (silica gel, AcOEt/Heptano (1:15)) obteniendo un líquido incoloro (6.75 g, 60.7%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 5.76 (1H, s, C(4)H), 3.77 (1H, dd, *J* = 9.8 Hz, 8.0 Hz, C(1)H), 2.682.54 (1H, m, CH_AH_BCH₃), 2.49-2.20 (4H, m, CH_AH_BCH₃, C(2)H₂, C(6)H_AH_B), 2.01-1.89 (1H, m, C(3)H_AH_B), 1.86-1.71 (2H, m, C(3)H_AH_B, C(7)H_AH_B), 1.63 (1H, td, *J* = 13.6 Hz, 5.5 Hz, C(6)H_AH_B), 1.57-1.46 (1H, m, C(7)H_AH_B), 1.00 (3H, t, *J* = 7.7 Hz, CH₂CH₃), 0.86 (9H, s, 3 x C-CH₃), 0.01 (6H, s, 2 x Si-CH₃).

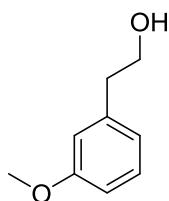
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 199.07 (C(5)O), 174.56 (C(3a)), 123.59 (C(4)H), 82.44 (C(1)H), 47.94 (C(7a)), 33.62 (C(2)H₂), 32.59 (C(6)H₂), 30.04 (C(3)H₂), 27.20 (CH₂CH₃), 25.68 (3 x C-CH₃), 24.29 (C(7)H₂), 17.88 ((C-CH₃)₃), 10.94 (CH₂CH₃), -4.68 (Si-CH₃), -5.01 (Si-CH₃)

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

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

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

Síntesis de 2-(3-metoxibencil) etan-1-ol



18

Se forma una suspensión de LiAlH_4 (2.3 g, 0.06 mol) y THF anhidro (hasta cubrir el THF).

A continuación, se disuelve el ácido **17** (2.5g, 0.015 mol) en THF anhidro y se añade gota a gota, a 0°C , sobre la suspensión del hidruro. Una vez añadido se deja que alcance temperatura ambiente y a continuación se mantiene a reflujo durante 2 horas.

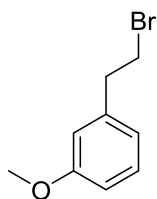
Una vez pasado este tiempo, se deja que alcance la temperatura ambiente y a continuación se hidroliza a 0°C . Hidrólisis X, X, 3X. Añadimos 2.3 mL de agua gota a gota, a continuación 2.3 mL de NaOH 3M, y por último 6.9 mL de agua de nuevo.

Se elimina el sólido blanco que se ha generado (sales) por filtración con placa, y el disolvente se elimina a vacío. Se obtiene un líquido incoloro (1.96g, 8.3%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7.29-7.20 (1H, m, C-CH-CO), 6.82-6.79 (3H, m, CO-CH-CH-CH-C), 3.85 (2H, t, Ph(CH_2)), 3.80 (2H, t, CH_2OH), 2.82(3H, s, O- CH_3)).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 160.5 (CO), 114 y 111 (CH-CO-CH), 138.5 (C- CH_2), 130 (CH-CH-CH), 120.9 ($\text{CH}_2\text{C-CH-CH}$), 61.1 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 55.8 (CH_3), 39.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$).

Síntesis de 1-(2-bromoetil)-3-metoxibenceno



19

Se disuelve el alcohol **18** (1.96 g, 0.013 mol) en cloroformo y se añade CBr_4 (5.17 g, 0.0156 mol). Esta mezcla se lleva a 0°C y se le añade una disolución de Ph_3P (5.11 g, 0.195 mol) en CH_2Cl_2 .

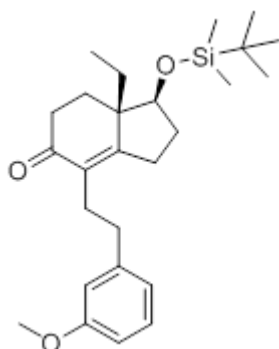
La reacción se agita a temperatura ambiente 1 hora y se hace un seguimiento por placa.

Cuando la reacción ha terminado se elimina el disolvente a vacío. Se obtiene un líquido amarillento, que tras la purificación en columna cromatográfica (Acetato:Heptano 1:1), se obtiene un líquido incoloro (1.27 g, 47.5%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7.25-7.21 (1H, m, C-CH-CO), 6.81-6.77 (3H, m, CO-CH-CH-CH-C), 3.81 (3H, s, O- CH_3), 3.58 (2H, t, CH_2OH), 3.15 (2H, t, Ph(CH_2)).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 160.5 (CO), 114 y 111 (CH-CO-CH), 140.4 (C- CH_2), 129.6 (CH-CH-CH), 120.0 ($\text{CH}_2\text{C-CH-CH}$), 61.1 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 55.8 (CH_3), 31.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$).

Síntesis de (1S,7aS)-1-((tert-butildimetilsilil)oxi)-7a-etil-4-(3-metoxifenetil)-1,2,3,6,7,7a-hexahidro-5H-inden-5-ona



16

Se añade DMSO anhidro (1.75 mL) sobre NaH (dispersión al 60%, 33.4 mg, 0.835 mmol) y la mezcla se calienta a 50°C 1 hora. La mezcla color amarillenta se lleva a temperatura ambiente, se diluye con THF (1.75 mL), y se enfría a 0°C.

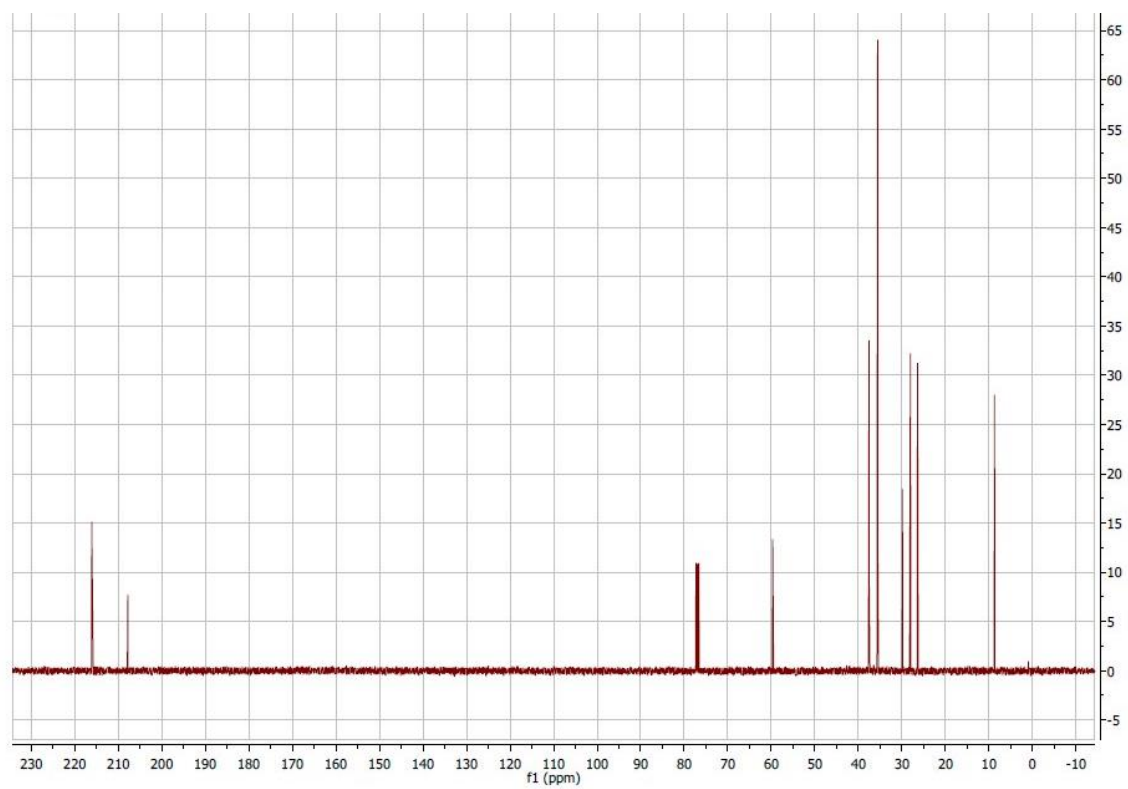
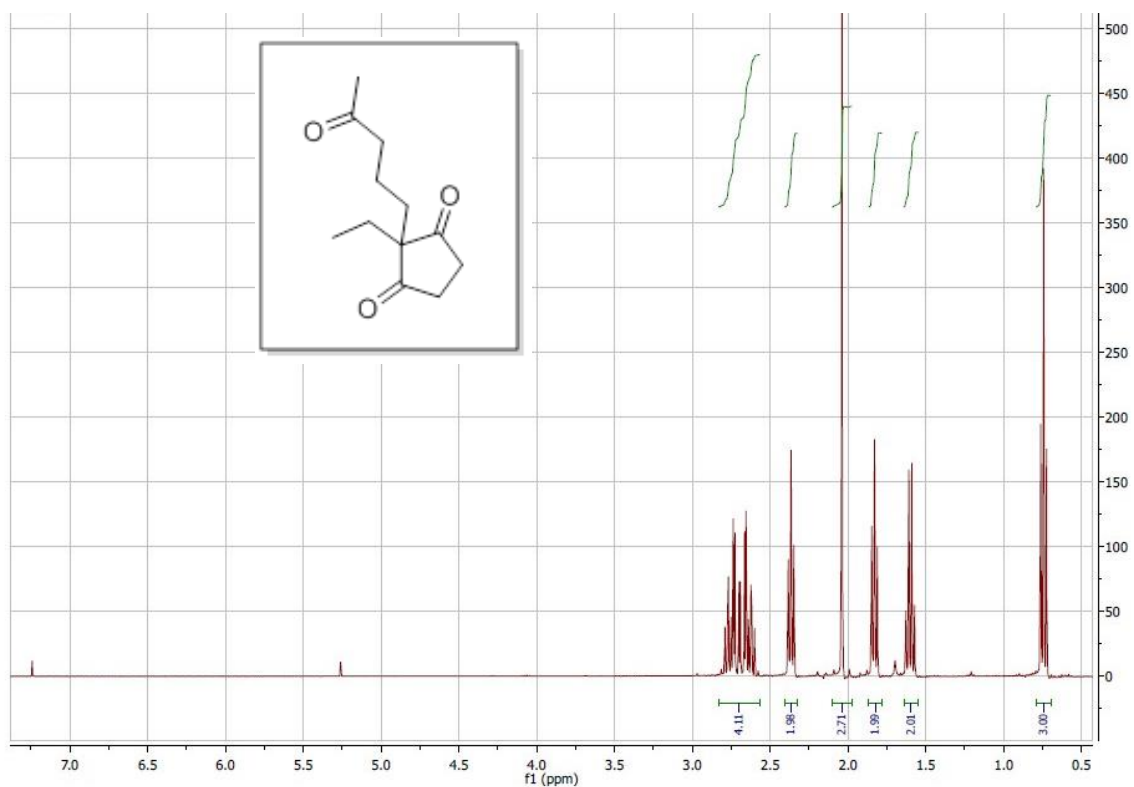
Se añade gota a gota a esta mezcla la enona **6** (0.250 g, 0.696 mmol) disuelta en THF (1.75 mL). La mezcla fuertemente coloreada se deja agitando durante 2 horas a temperatura ambiente.

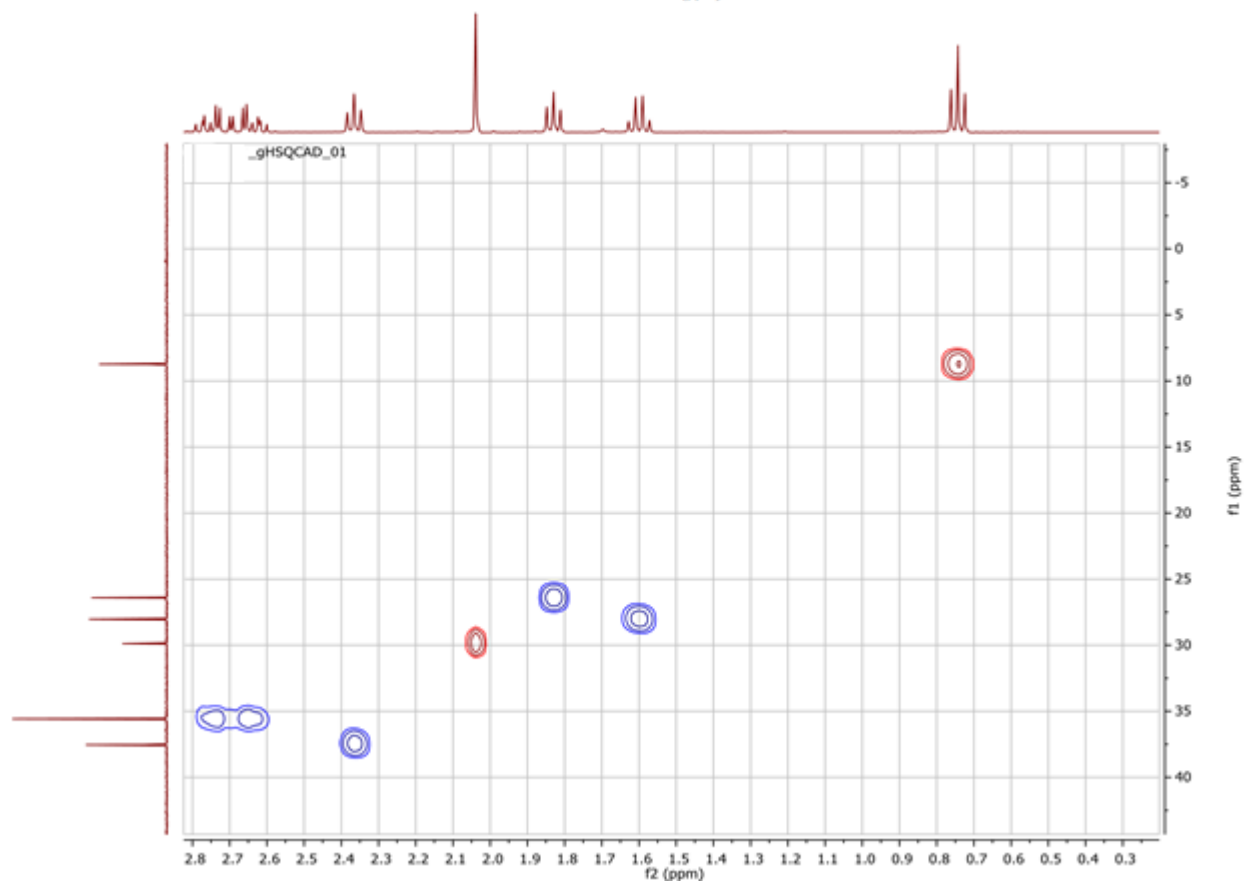
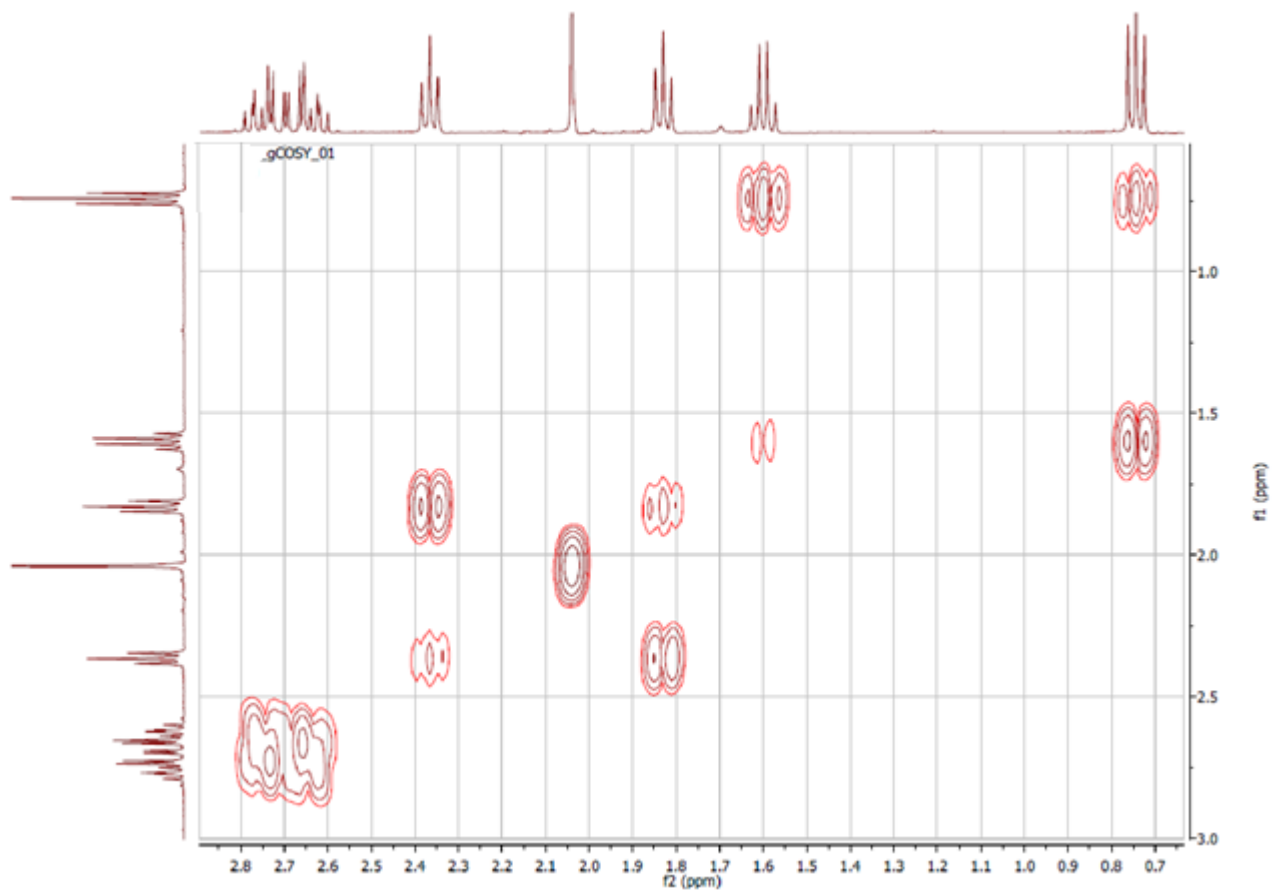
A continuación, se añade lentamente el bromuro **19** (0.15 g, 0.835 mmol) disuelto en DMSO (1.75 mL). La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente toda la noche.

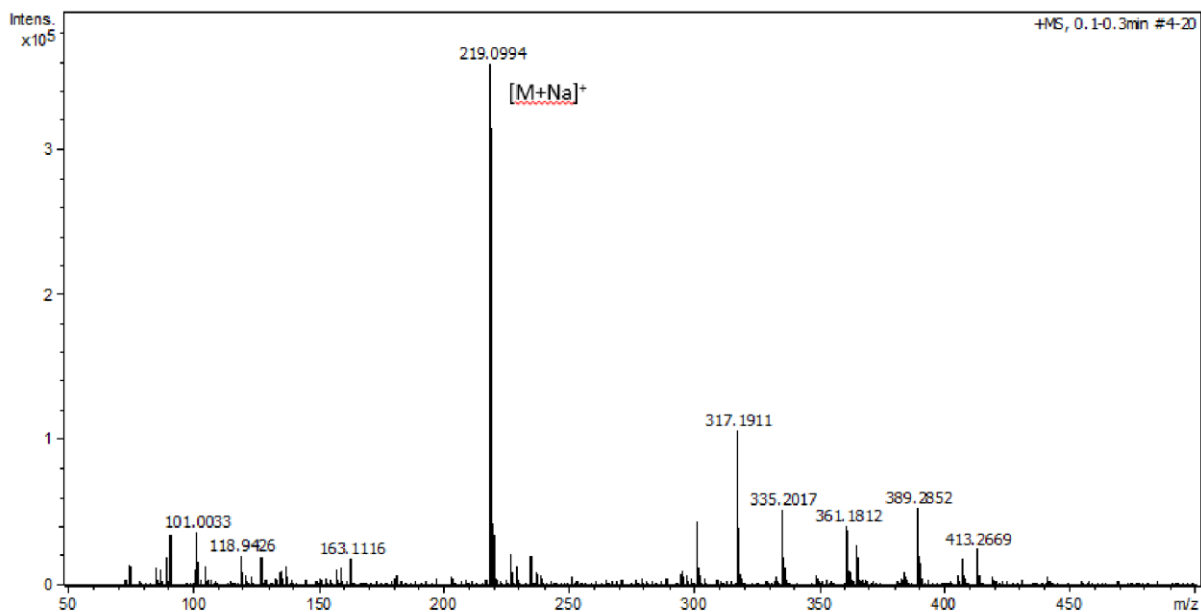
Pasado este tiempo se hidroliza con disolución saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrae con acetato de etilo 3 veces. Las fases orgánicas se juntan y se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío para dar un aceite anaranjado. Tras la purificación con columna cromatográfica (Acetato:Heptano 1:6) se obtiene como un aceite amarillento nuestro compuesto final (<20 mg, <10%).

VII. Anexos

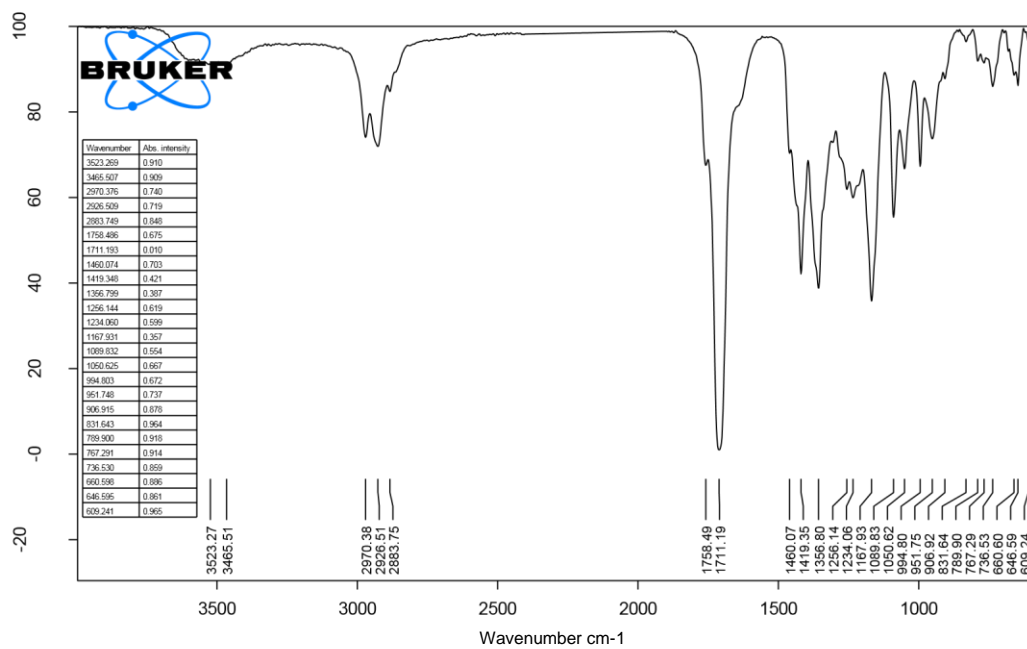
Espectros ^1H RMN, ^{13}C RMN, Masas e IR

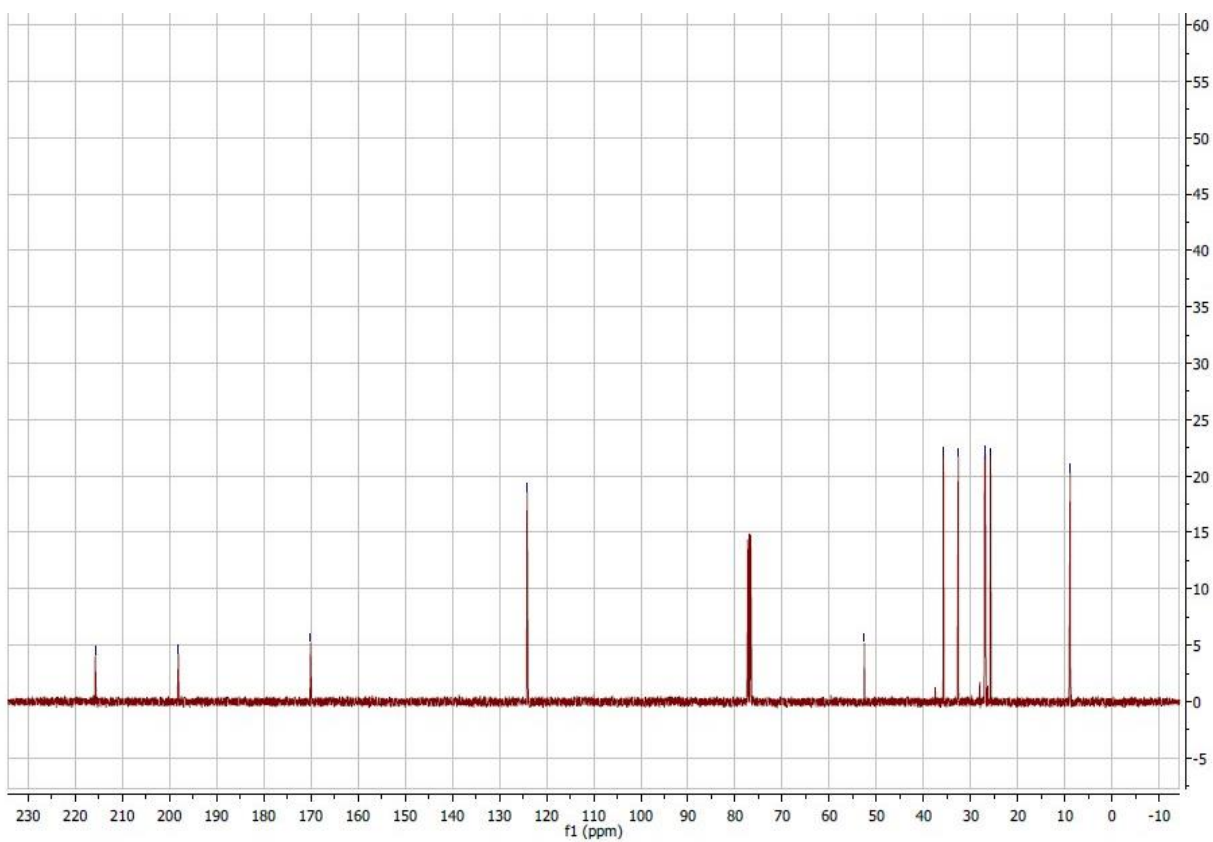
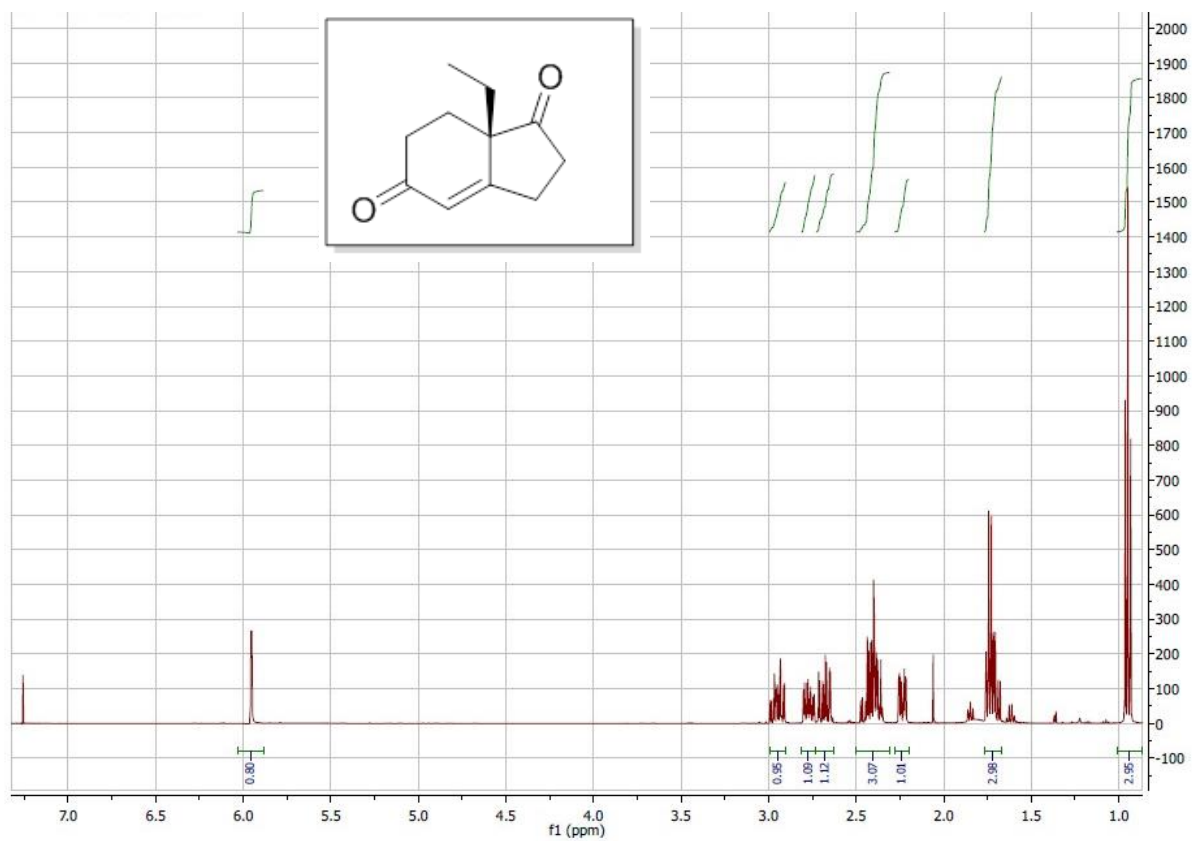


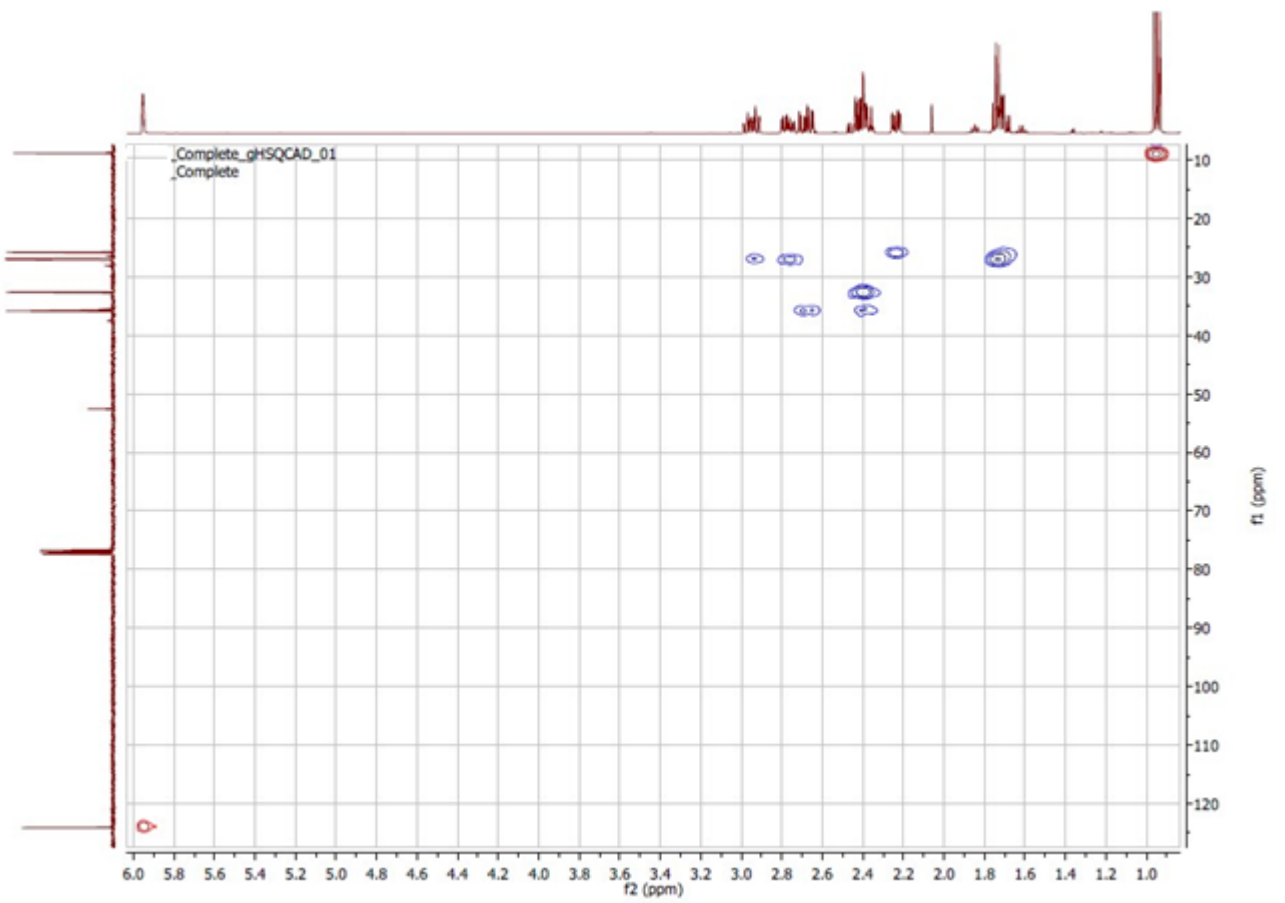
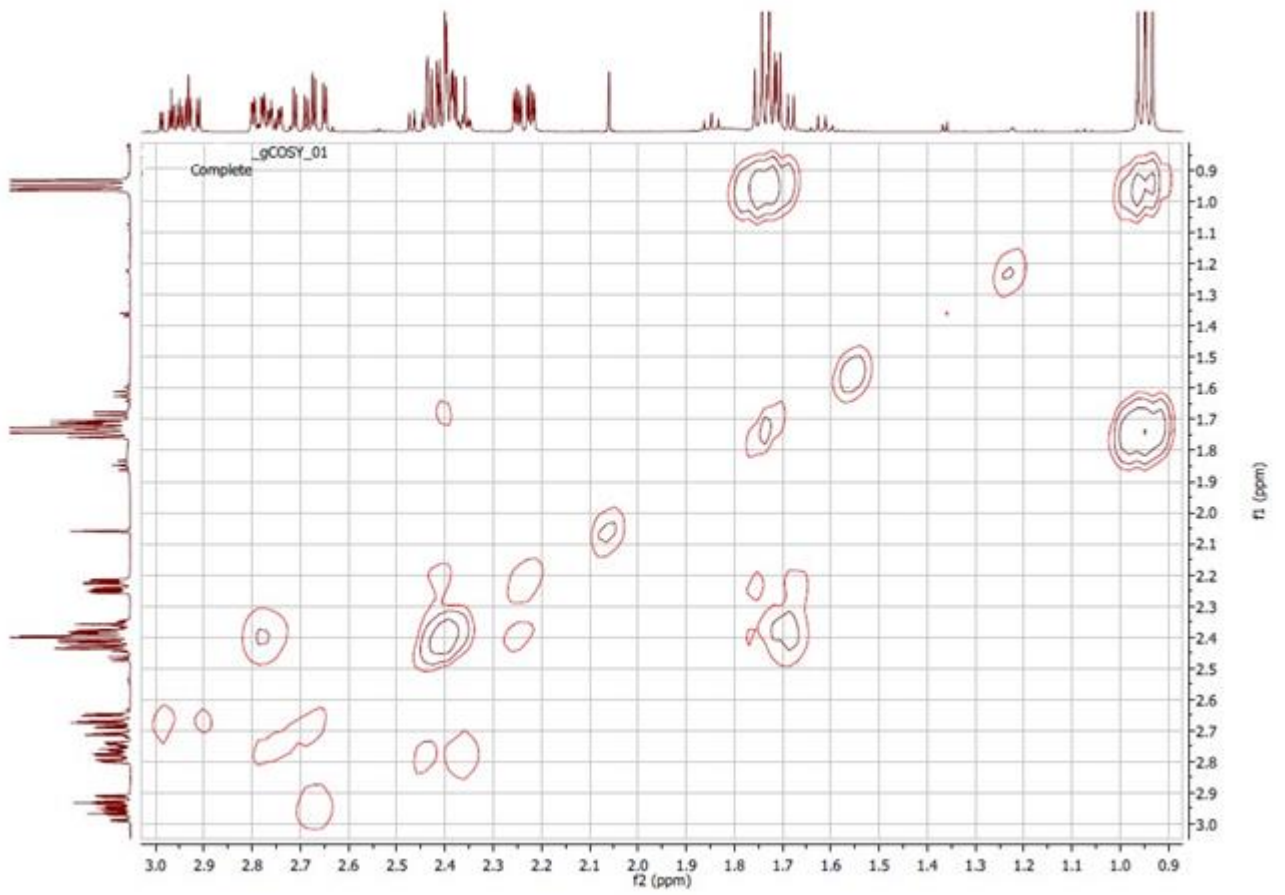


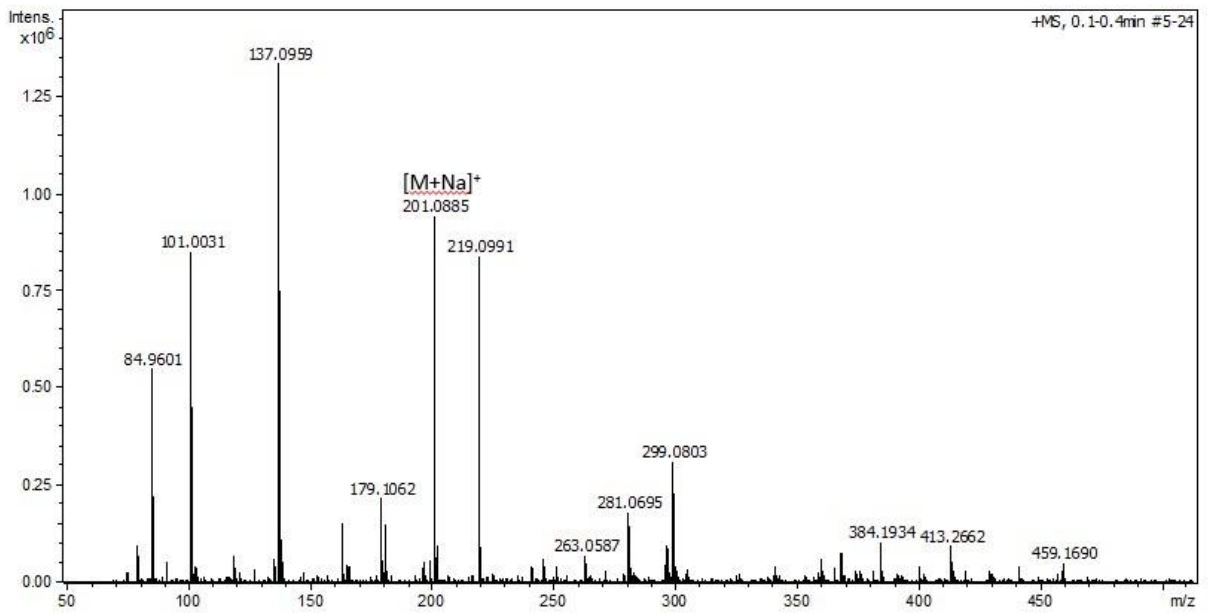


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
219.0994	219.0992	-1.1	2	C11H16NaO3

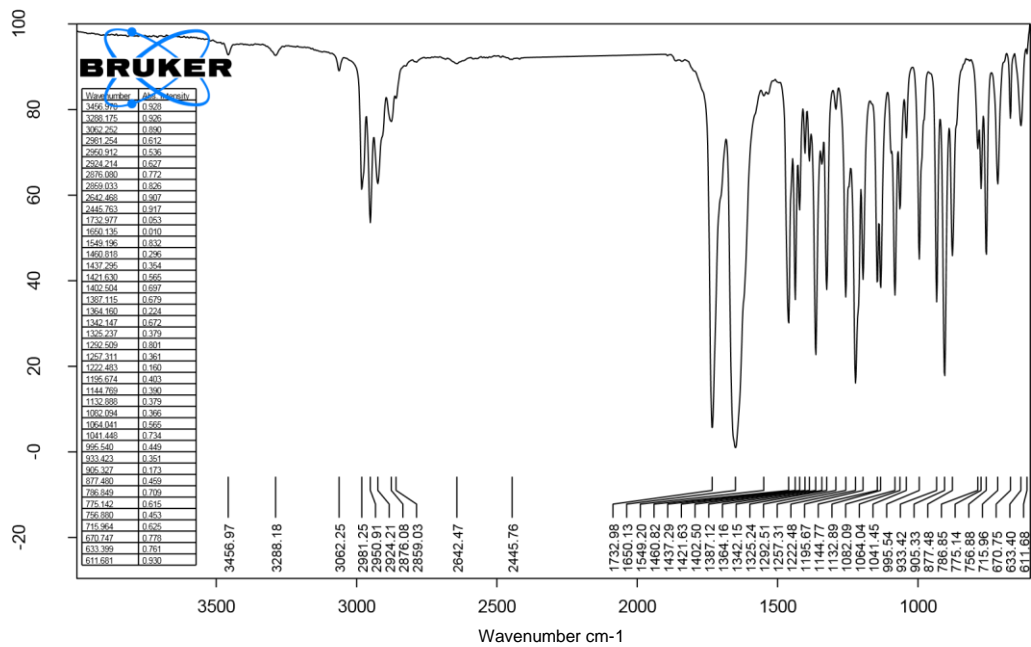


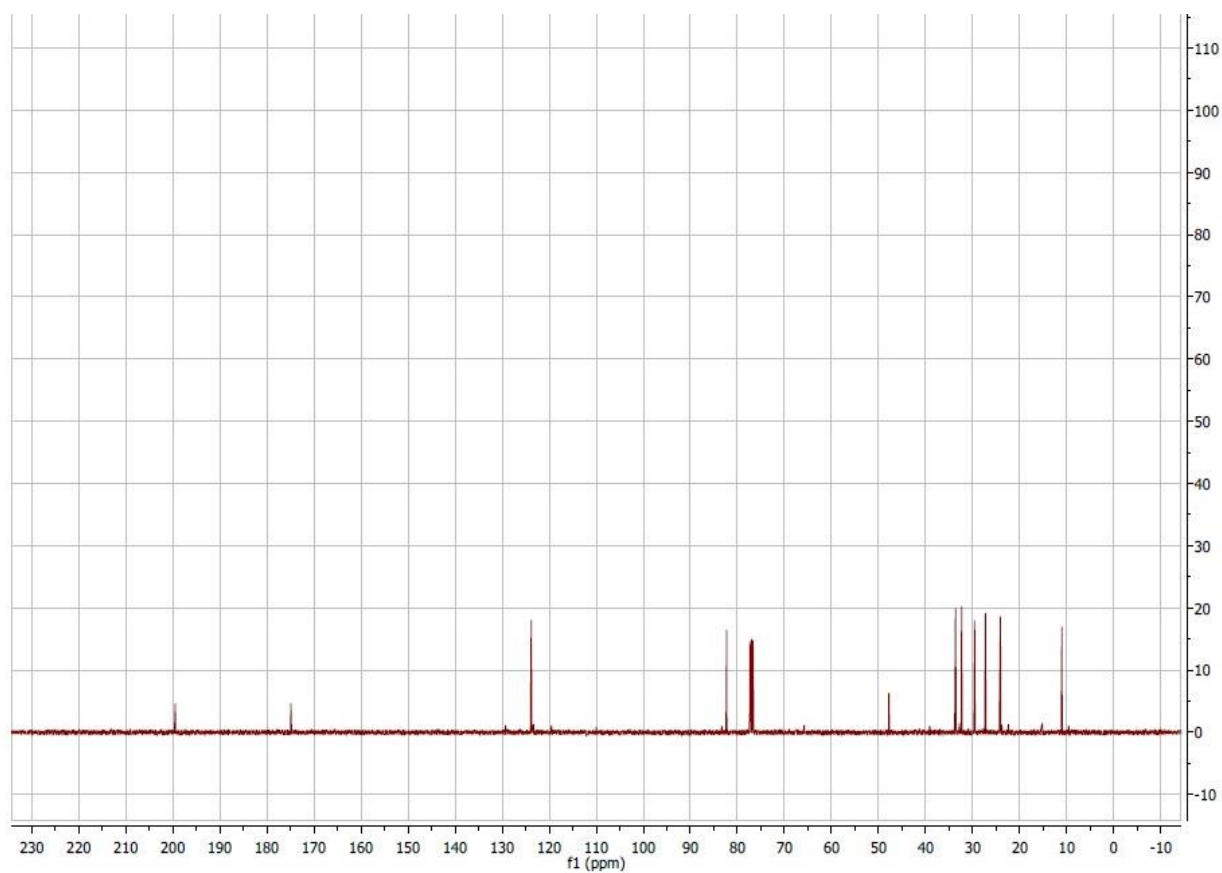
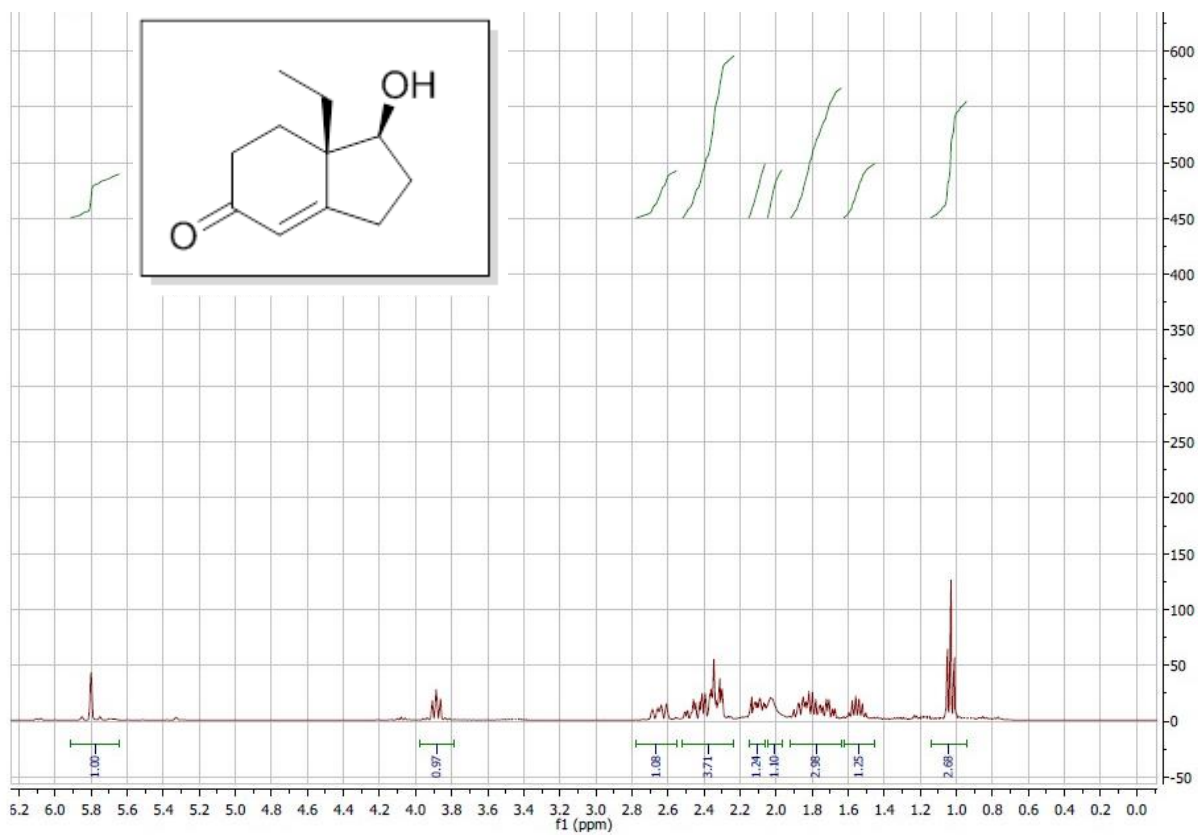


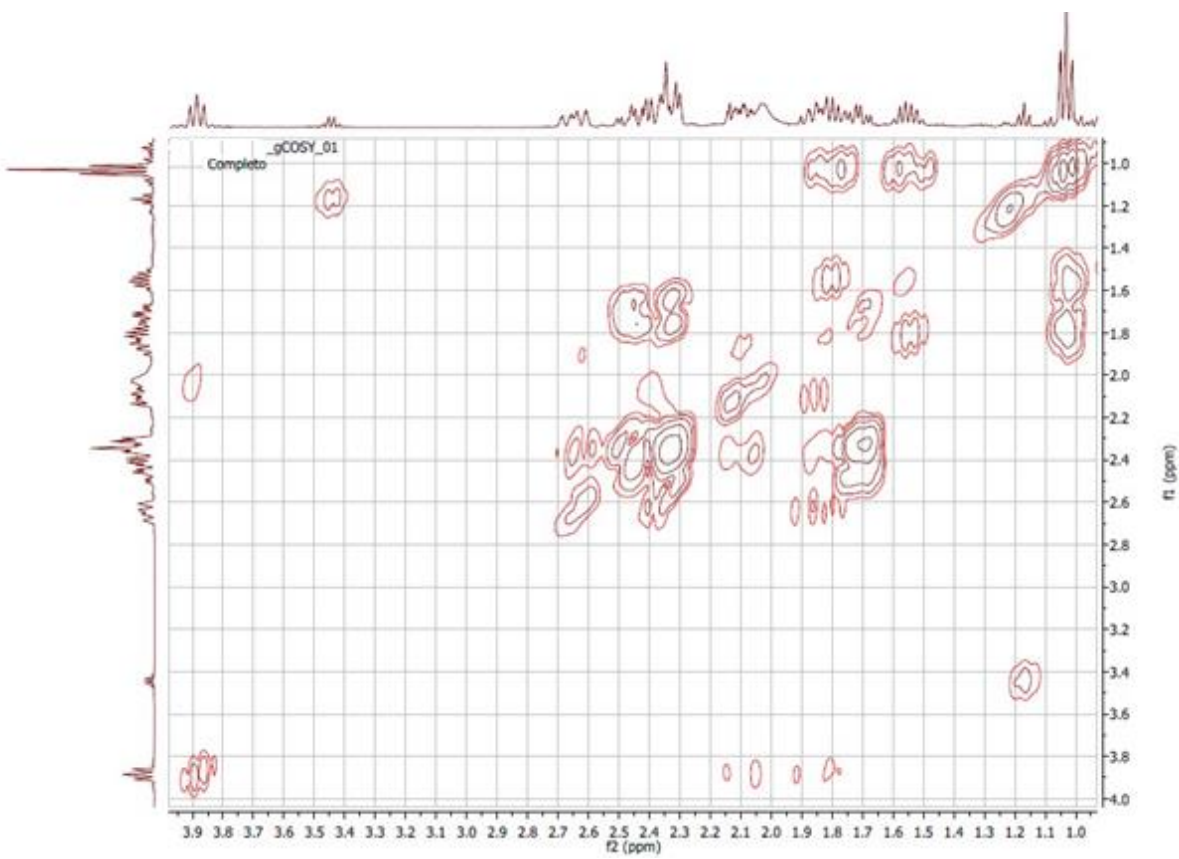
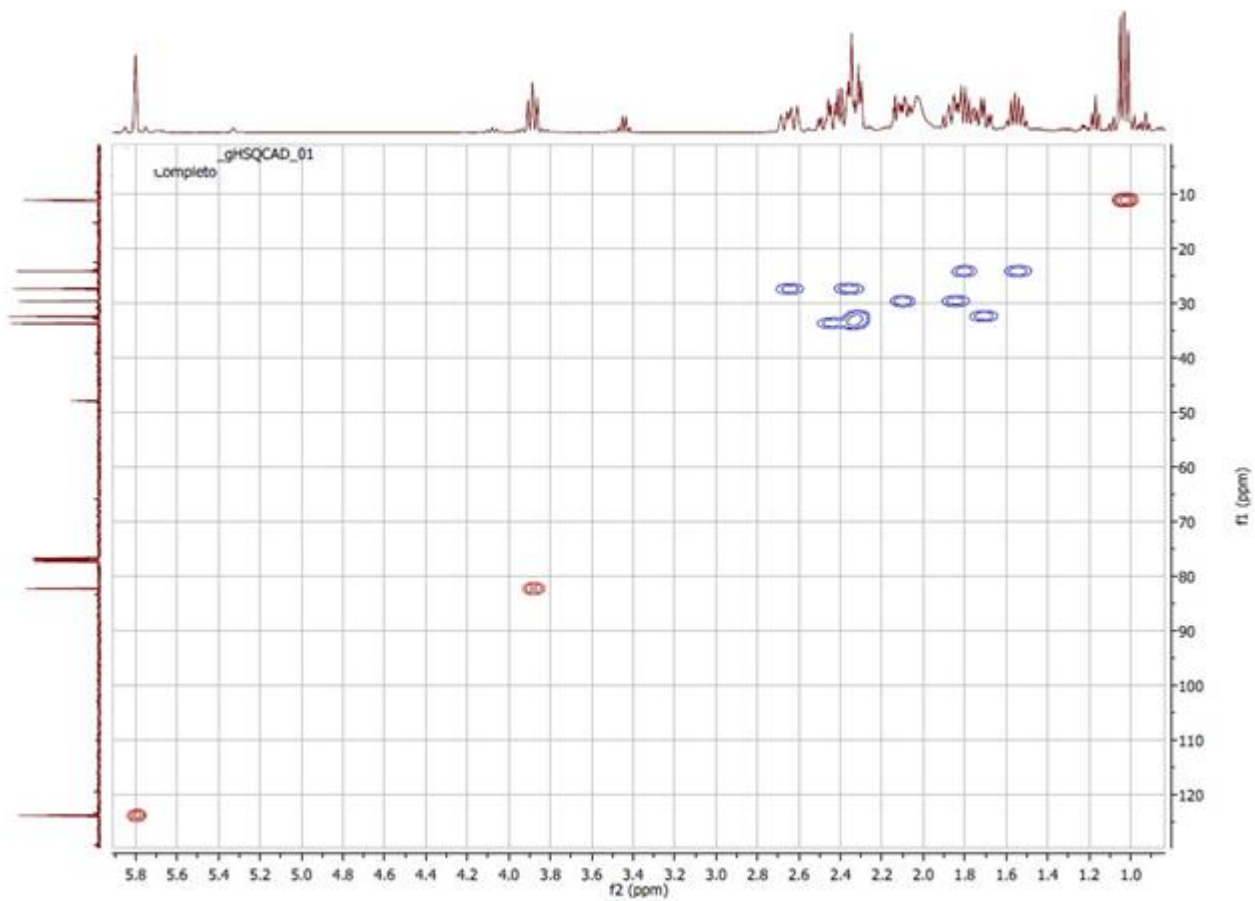


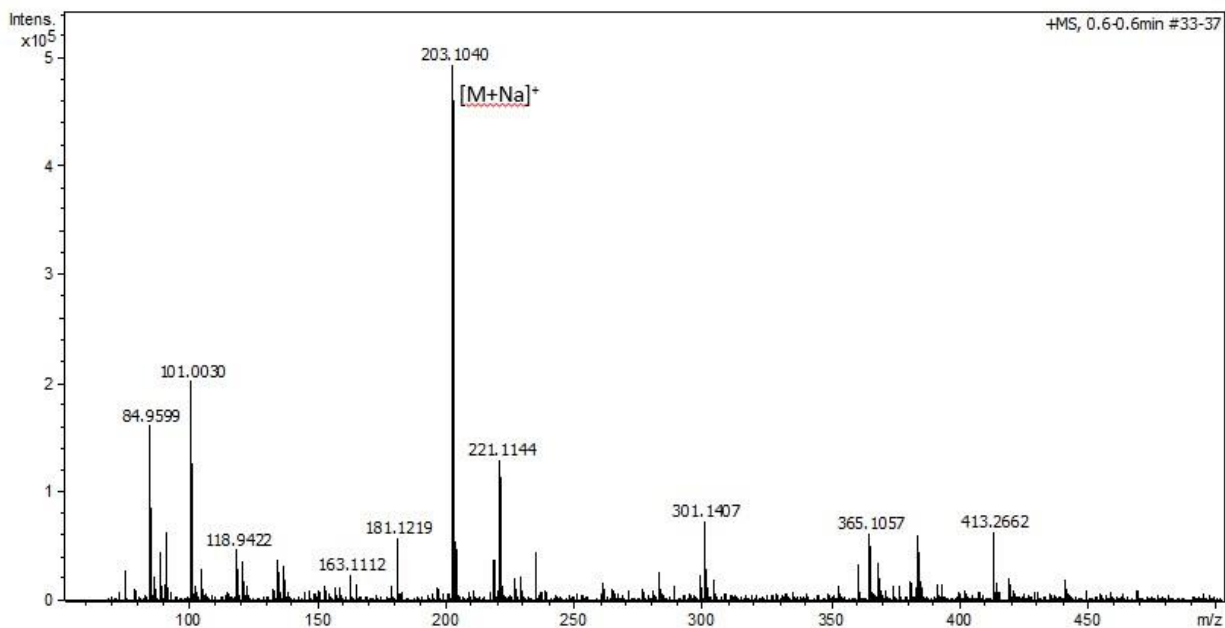


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
201.0885	201.0886	0.7	10.8	C11H14NaO2

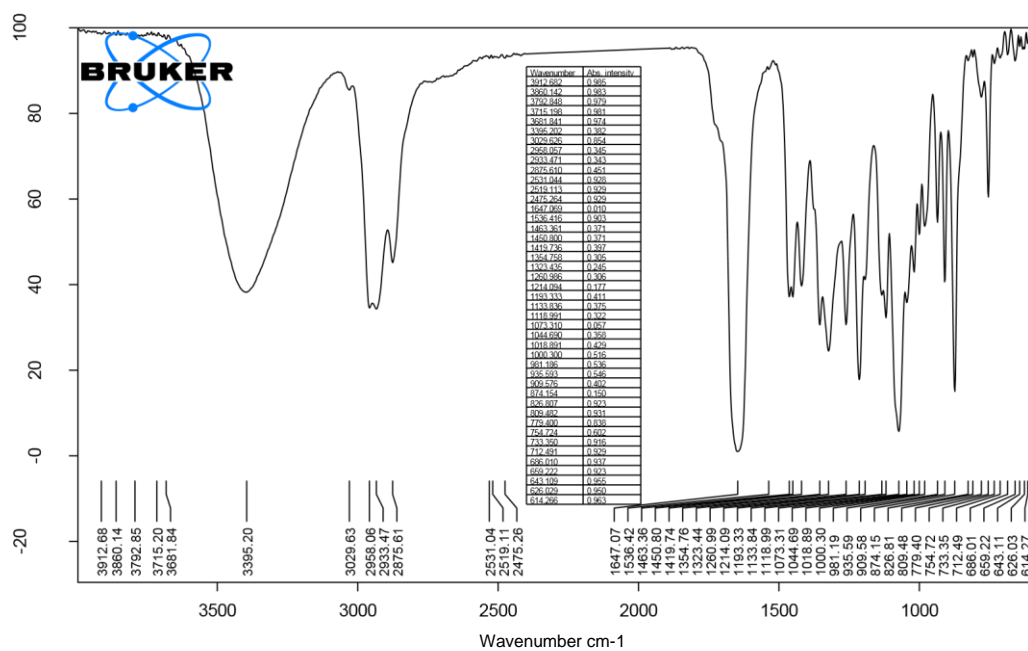


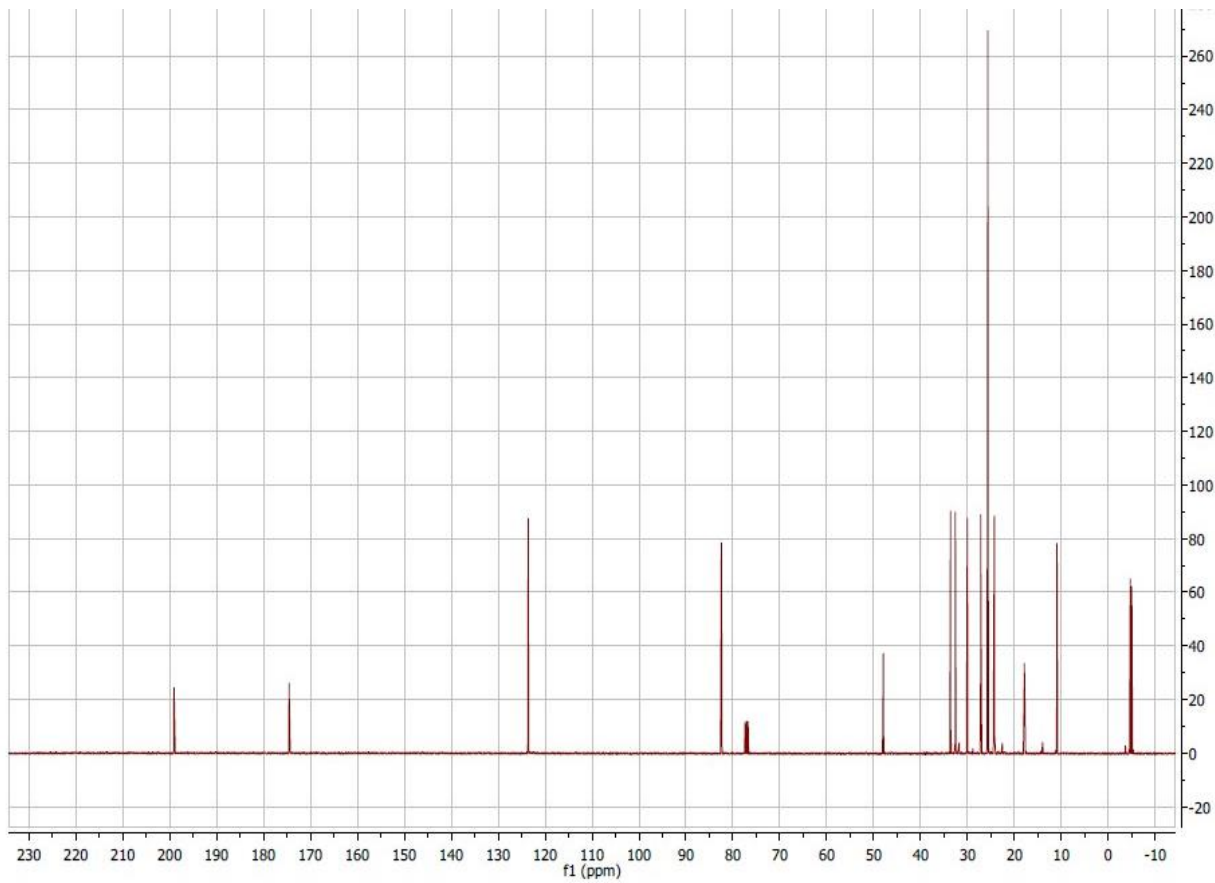
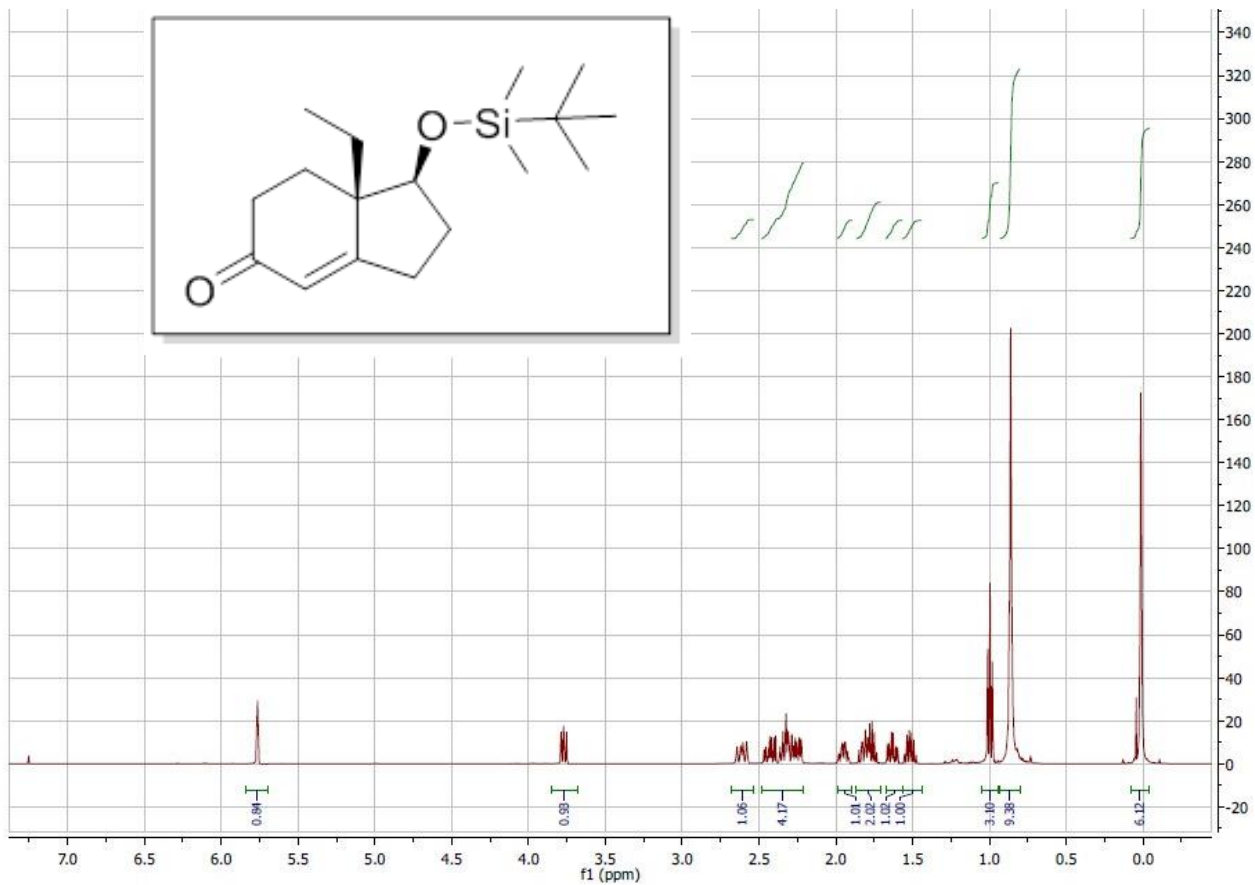


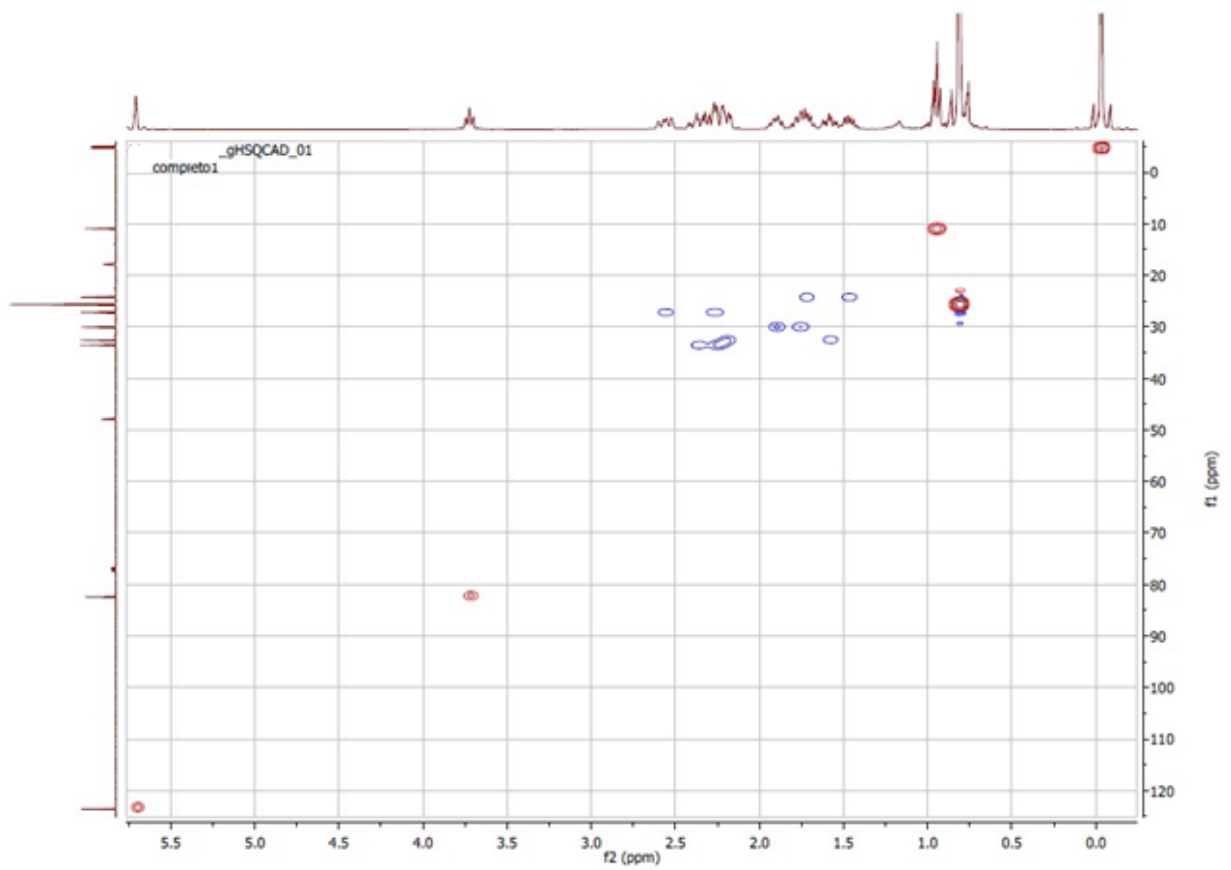
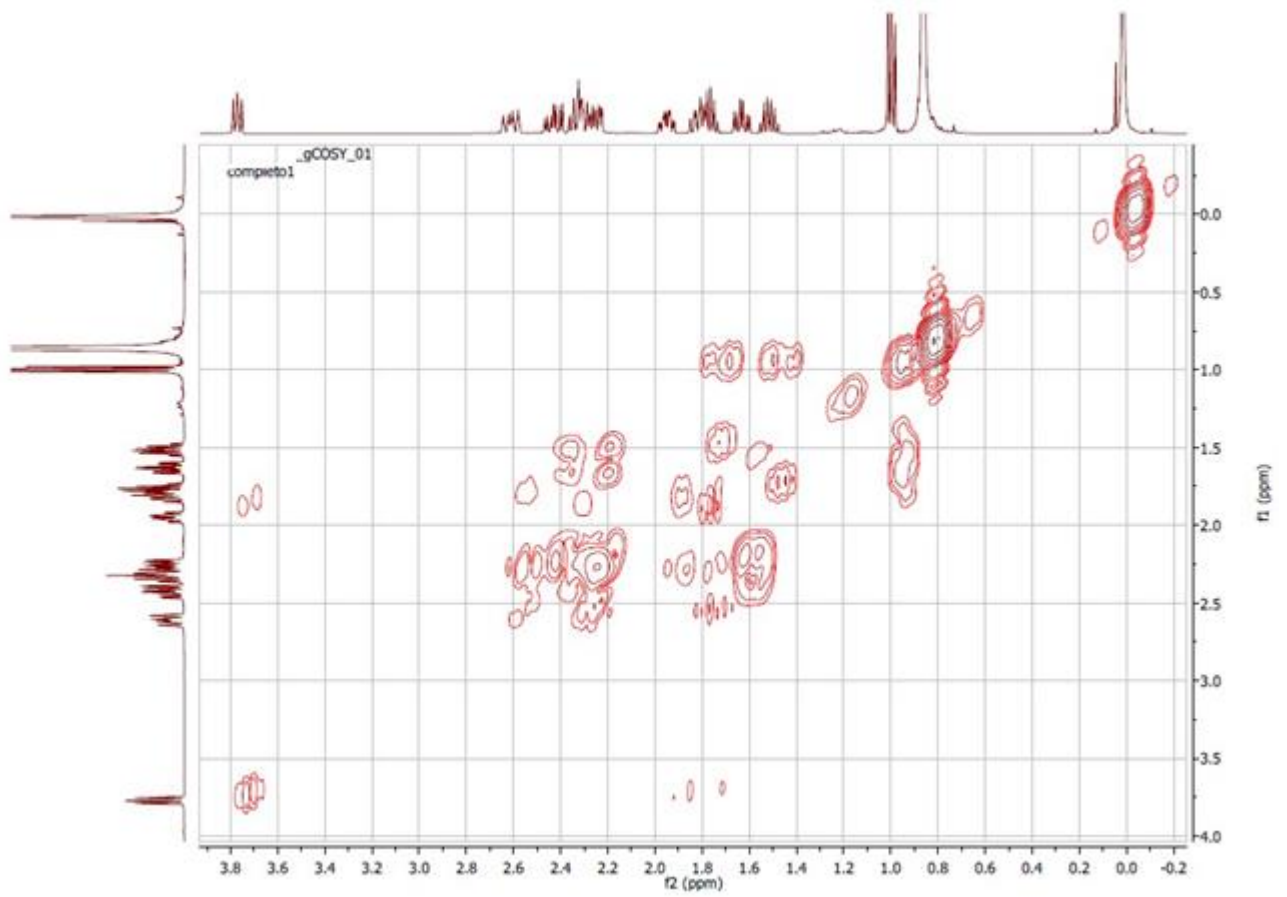


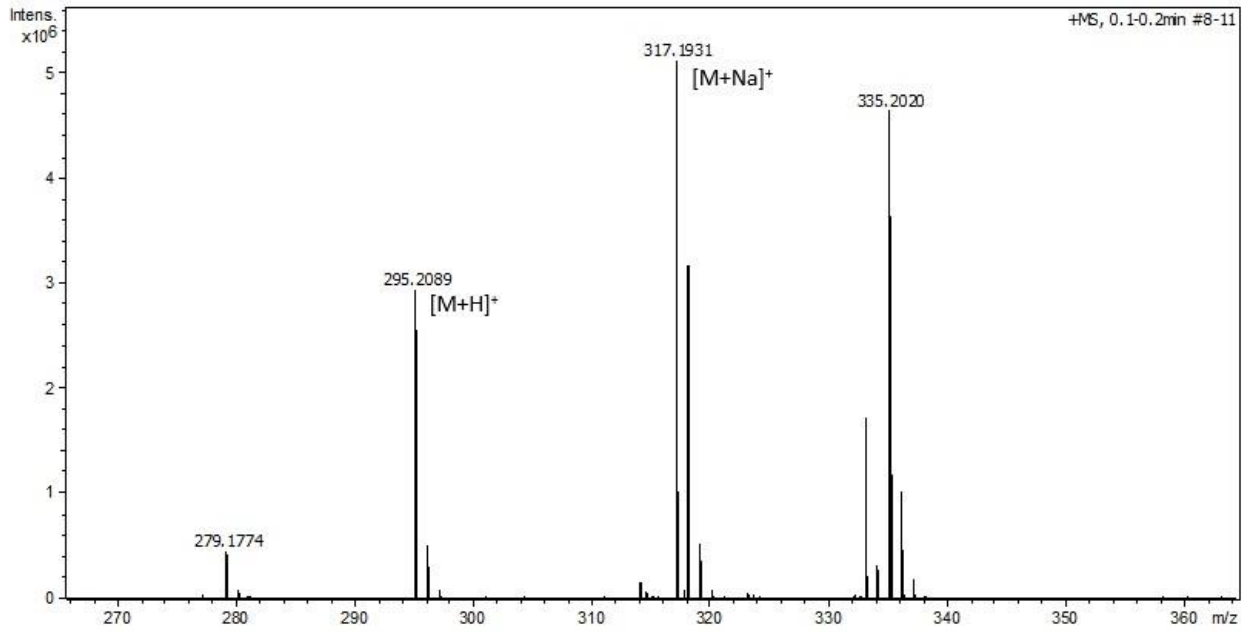


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
203.104	203.1043	1.4	5.9	C11H16NaO2









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

