

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

*Máster interuniversitario en Química Sintética
e Industrial*

César Pérez López
Valladolid, Septiembre de 2013

***PREPARACIÓN DE PRECURSORES DE ESTEROIDES POR
MÉTODOS ORGANOCATALÍTICOS***

ÍNDICE

	Página
1. Introducción	3
2. Plan de trabajo.....	9
3. Resultados y discusión.....	15
4. Experimental.....	30
5. Conclusiones.....	46
6. Bibliografía	48

INTRODUCCIÓN

En química, uno de los campos que más interés ha despertado en el siglo XXI es el de la organocatálisis. La búsqueda de nuevos compuestos plenamente orgánicos que actúen como catalizadores en diferentes procesos sintéticos ha dado lugar a una inmensa cantidad de trabajos relacionados con el tema.

Así mismo, los investigadores han tratado de conseguir buenos resultados no sólo en cuanto a velocidad de reacción y rendimiento, sino también en lo que a la selectividad respecta.

Si bien algunos aspectos como la regio o la diastereoselectividad son de gran importancia, sin duda la enantioselectividad es el caso de mayor interés. La obtención de compuestos enantioméricamente puros es algo que la investigación química viene buscando desde hace muchos años.

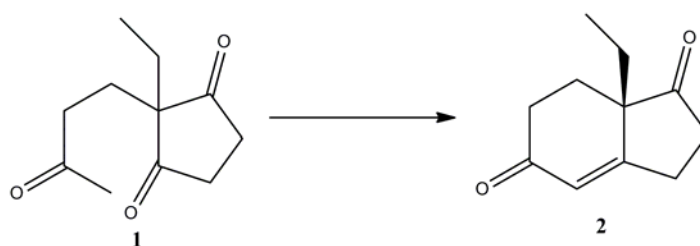
Dentro del amplio espectro de reacciones con interés enantioselectivo, nos centramos en uno de los principales métodos de formación de enlaces carbono-carbono: la reacción aldólica.

Cabe destacar la importancia que tiene la reacción aldólica intramolecular, permitiendo la formación de compuestos cíclicos, con una elevada enantioselectividad. Dentro del amplio espectro de compuestos que podemos formar mediante este procedimiento, uno de los grupos de mayor interés es el de los derivados de la denominada cetona de Hajos-Parrish, que nos ofrece la posibilidad de sintetizar ciclos condesados de cinco y seis eslabones, respectivamente, con diferentes grupos en distintas posiciones. En los trabajos originales de estos autores^{1,2}, datados en los años 70, ya se obtuvieron excelentes resultados utilizando prolina de alta pureza enantiomérica como catalizador.

Tanto el compuesto con resto metilo como el de resto etilo son de gran interés, pues sirven como precursores en la síntesis de algunos esteroides de alto valor. El primero de ellos ha sido ampliamente estudiado en el campo de la organocatálisis. Sin embargo, para el caso de un resto etilo encontramos muy pocas referencias respecto a su síntesis enantioselectiva.

Este compuesto en concreto presenta un elevado interés ya que es precursor de esteroides denominados “no naturales” cuya síntesis enantioselectiva es de gran importancia. Desde que Hajos y Parrish lo obtuvieron, no se había vuelto a estudiar su síntesis hasta la última década, siguiendo el curso de toda la organocatálisis.

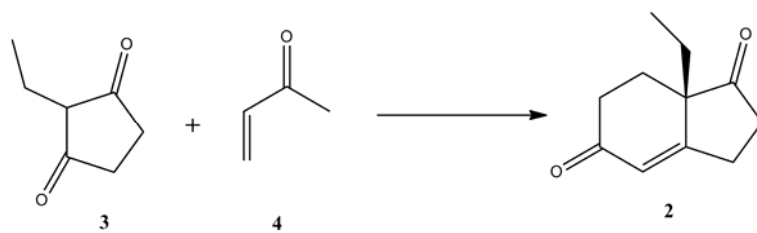
Nuestro objetivo es conseguir la preparación del compuesto bicíclico **2** a partir de la tricetona **1**, como se muestra en el **Esquema 1** en el mayor exceso enantiomérico posible y excelente rendimiento químico.



Esquema 1. Reacción aldólica intramolecular objetivo del trabajo

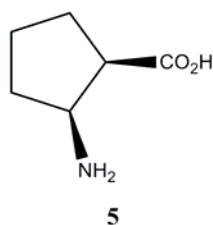
Para ello pretendemos ensayar catalizadores existentes así como sintetizar otros nuevos, derivados de prolina, entre los que consideramos posibles candidatos a mejorar la reacción, en función de su estructura y los resultados obtenidos en su utilización como organocatalizadores en otras reacciones de tipo aldólico.

Si realizamos una búsqueda bibliográfica sobre el compuesto de nuestro interés encontramos publicaciones que utilizan de nuevo la prolina como catalizador para la obtención de este compuesto bicíclico³, obteniendo rendimientos moderados y excesos enantioméricos del 90%, consiguiendo una mejora respecto a los primeros trabajos. Además, la síntesis se realiza de forma ‘one-pot’ a partir del compuesto cíclico de cinco eslabones, lo cual puede presentar una gran ventaja experimental.



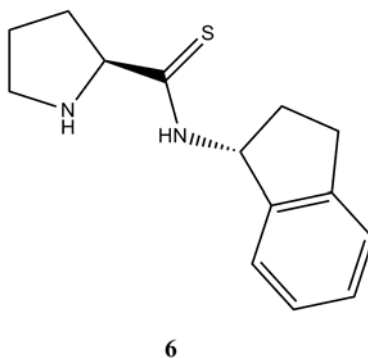
Esquema 2. Reacción ‘one-pot’

Recientemente se ha descrito una pequeña mejora utilizando pentacina⁴, derivado con dos centros quirales muy próximos, gracias al cual se obtienen relaciones enantioméricas moderadas y tiempos de reacción largos (más de 4 días). Sin embargo, los autores presentan una comparativa con otros aminoácidos cuyos resultados son notablemente peores a los obtenidos con **5**.



Esquema 3. Pentacina

Encontramos también referencias sobre la utilización de prolinoamidas como catalizadores⁵, llegando a obtener excesos enantioméricos del 84%, con rendimiento y conversión cuantitativas, a pesar de mostrar tiempos de reacción largos (6 días). Actualmente, este resultado es el mejor de los publicados. Cabe destacar que se trata igualmente de la última publicación al respecto.

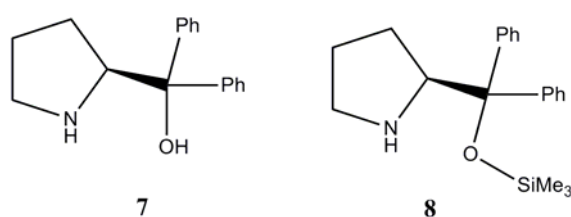


Esquema 4. Prolinoamida con dos centros quirales

A la vista de estos últimos resultados, podemos pensar en la importancia de la introducción de un segundo centro quiral adyacente al nitrógeno de la tioamida, lo que se apoya en el argumento que ya hemos utilizado anteriormente. Además, la sustitución de oxígeno por azufre, dando lugar a una tioamida parece tener relevancia, lo cual puede deberse a la diferente acidez que presentan ambos grupos, lo cual es clave para la reacción, si tomamos como válido el mecanismo via enamina que se propone en la literatura para este tipo de reacción⁶.

Por otra parte, encontramos referencias sobre un interesante aminoalcohol derivado de prolina debido a su funcionalización y a la presencia de dos grupos fenilo en su estructura. Este compuesto, junto con alguno de sus derivados como éteres sílicicos, ha sido utilizado en reacciones de tipo aza-Michael⁷, cuyo mecanismo se propone via enamina, al igual que la reacción de nuestro interés. Así mismo, hay publicaciones que ponen de manifiesto el uso de este tipo de compuestos como organocatalizadores en reacciones de tipo Michael intramolecular⁸.

Igualmente, otros autores lo utilizan en una reacción tipo aldólica, utilizando un isocianato como reactivo, con buenos resultados, al igual que el derivado funcionalizado con un metilo en el nitrógeno pirrolidínico⁹. Incluso se han utilizado en la epoxidación asimétrica de enonas¹⁰, poniendo de manifiesto su versatilidad como organocatalizadores.



Esquema 5. Prolinoles utilizados como organocatalizadores.

Así mismo, son interesantes algunas sulfonamidas arílicas derivadas de prolina que también se han utilizado en reacciones enantioselectivas de formación de enlaces carbono-carbono con buenos resultados¹¹. Estos compuestos también han sido utilizados en reacciones de ciclación como organocatalizadores¹², lo que nos invita a pensar en su utilidad para el caso de nuestro estudio.

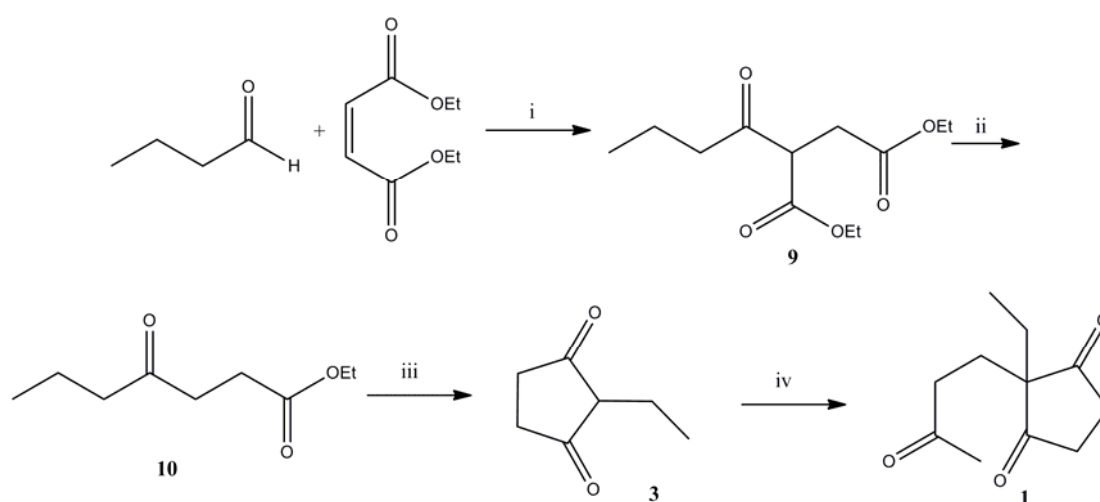
En consecuencia, proponemos la síntesis de prolinamidas o prolinatioamidas con un segundo centro quiral como posibles catalizadores. Igualmente, los aminoalcoholes derivados de prolina con restos aromáticos podrían ser de utilidad por lo que abordaremos su síntesis. Además, no podemos olvidarnos del abanico de posibilidades que nos ofrece la realización de ensayos con otros aminoácidos naturales, pues sus diferencias estructurales frente a la prolina podrían ser importantes a la hora de mejorar el proceso.

PLAN DE TRABAJO

El plan de trabajo se estructuró en tres bloques: Obtención del sistema tricarbónico, síntesis de los posibles catalizadores, y estudio de la reacción enantioselectiva de ciclación.

1. Síntesis del compuesto tricarbónico precursor de sistema bicíclico.

La obtención de la tricetona precursora del sistema de ciclos condensados puede conseguirse mediante diferentes procedimientos, si bien se decidió optar por el camino mostrado en el **Esquema 6**.



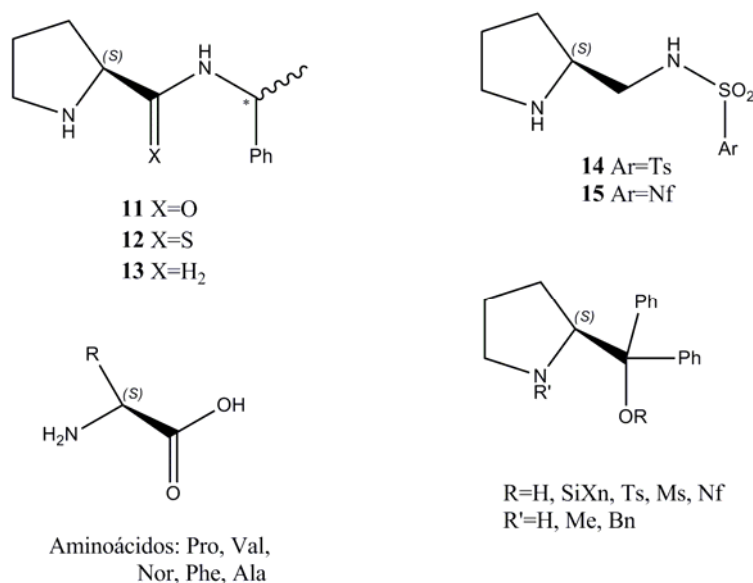
Reactivos y condiciones: i) $(C_6H_5CO_2)_2O_2$, reflujo, 4h. ii) 1. HBO_3 , 180 °C, 4 h; 2. H_2O , 0°C. iii) $MeONa/MeOH$, xileno, DMSO, 140 °C. iv) metil-vinil-cetona, H_2O , $HOAc$.

Esquema 6. Plan de síntesis del precursor del sistema bicíclico.

La síntesis de los compuestos **9** y **10** resultaría sencilla, como indica la literatura^{13,14}. La ciclación de este último para obtener el compuesto **3**, se encuentra también descrita^{1,2}.

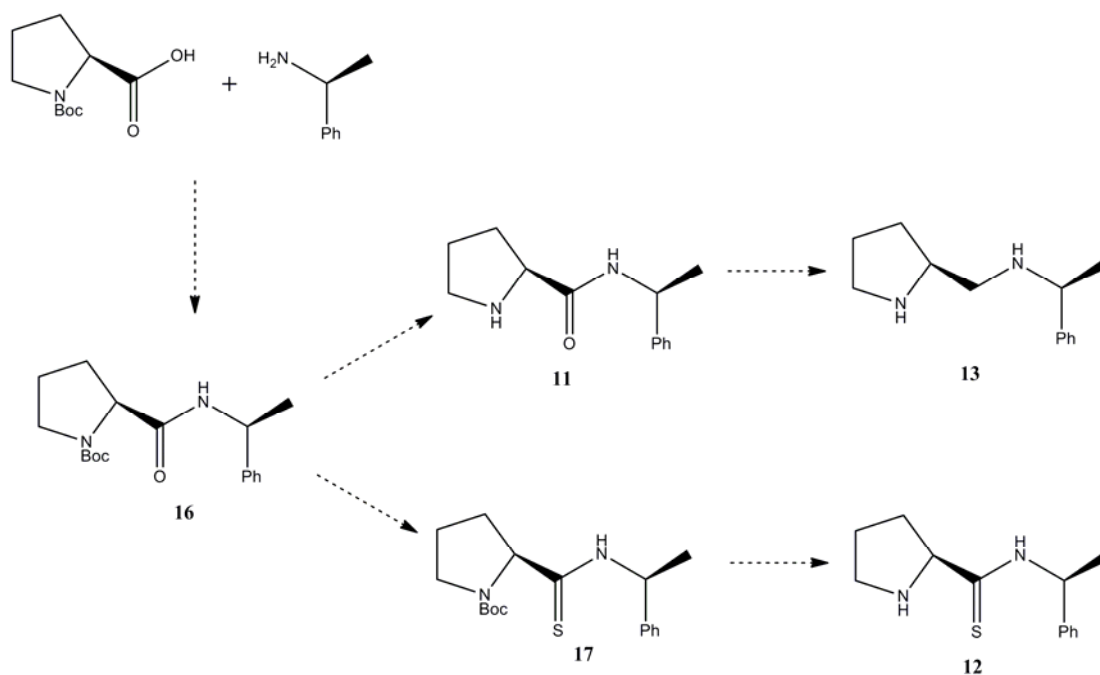
2. Síntesis de los organocatalizadores

Dentro del amplio rango de posibles compuestos con actividad catalítica y enantioselectividad para el proceso de nuestro interés decidimos centrarnos en cuatro “familias” de catalizadores. De un lado, los derivados de prolina y metil-bencil-amina, de otro los derivados de difenil metanolprolina y finalmente, las sulfonamidas arílicas derivadas de prolina, además de una serie de aminoácidos naturales, fácilmente accesibles.



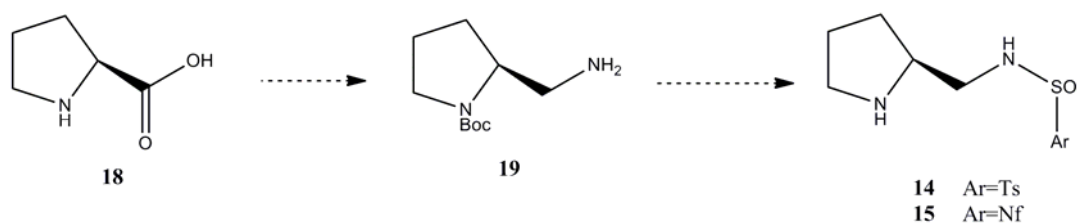
Esquema 7. Compuestos propuestos como organocatalizadores.

La síntesis de los derivados de prolina y metilbencilamina es posible a partir del derivado protegido en el nitrógeno como Boc, para continuar con la conversión a tioacetona y posterior desprotección, o bien la desprotección directa seguida, en su caso, de reducción de la amida al grupo amino, como se observa en el **Esquema 8**.



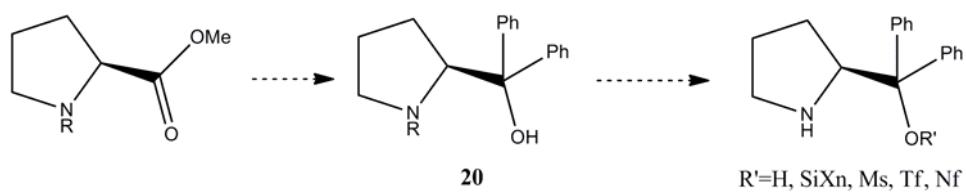
Esquema 8. Estrategia sintética de los derivados de prolina y metilbencilamina.

La síntesis de las sulfonamidas se diseñó a partir de la amina primaria derivada de prolina y el cloruro de ácido sulfónico correspondiente.



Esquema 4. Ruta sintética prevista para la síntesis de las sulfonamidas propuestas.

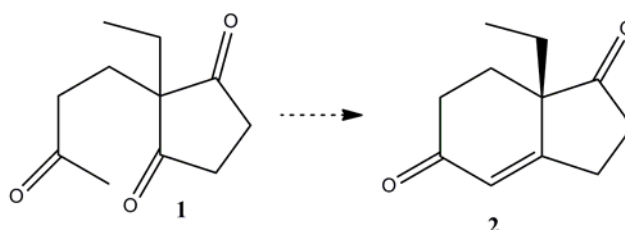
Finalmente, la síntesis de los derivados difenílicos de prolina se propuso a partir del éster metílico de ésta, protegido como Boc o bencilo, cuya síntesis encontramos descrita previamente, por reacción con el magnesiano correspondiente y posterior desprotección. A partir del compuesto **20**, se abordaría la reacción con diferentes reactivos para la obtención del resto de derivados propuestos.



Esquema 9. Plan de síntesis de los aminoalcoholes derivados de prolina propuestos.

3. Estudio de la actividad catalítica de los compuestos en la reacción de ciclación.

El objetivo principal del trabajo es optimizar un método de síntesis del compuesto **2**, obteniendo éste en el mayor rendimiento y con la mayor relación enantiomérica.



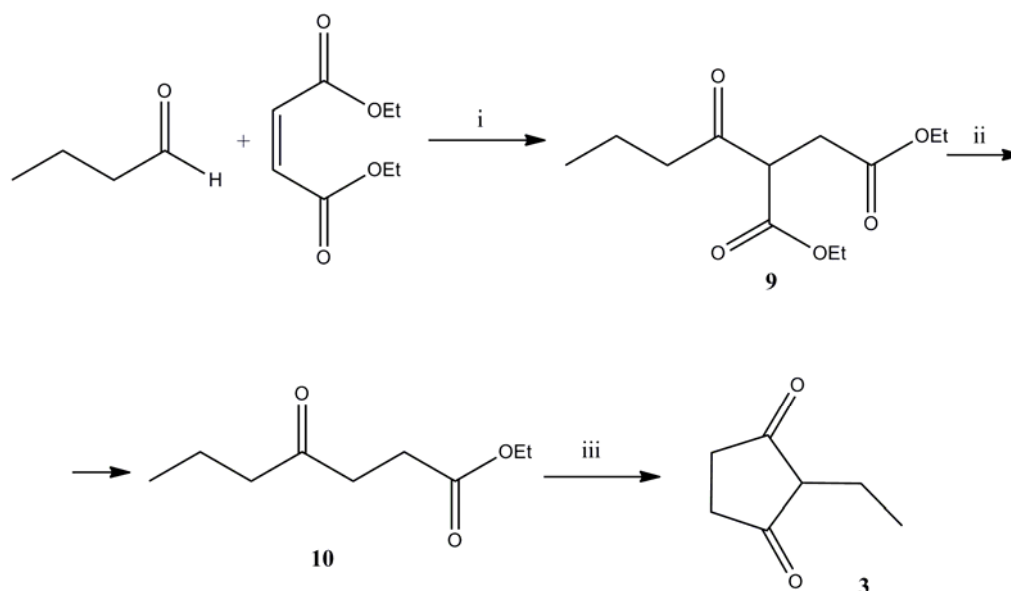
Esquema 10. Reacción de ciclación intramolecular objetivo del trabajo.

Para ello, además de encontrar el mejor catalizador enantioselectivo de los propuestos, se estudiarían las mejores condiciones en cuanto a disolvente, temperatura, cantidad de catalizador y necesidad de cocatalizador.

RESULTADOS

1. Síntesis del compuesto tricarbonílico precursor de sistema bicíclico.

El precursor del sistema bicíclico **2** es una tricetona cuya síntesis es posible a partir de maleato de dietilo y n-butiraldehído en 3 pasos sintéticos como se muestra en el **Esquema 11**.



Reactivos y condiciones: i) (C₆H₅CO₂)₂O₂, reflujo, 4h. ii) 1. H₃BO₃, 180 °C, 4 h; 2. H₂O, 0°C. iii) MeONa/MeOH, xileno, DMSO, 140 °C.

Esquema 11. Síntesis del compuesto **3**.

La primera etapa transcurre mediante una reacción radicalaria entre maleato de dietilo y n-butiraldehído, utilizando peróxido de benzoílo como iniciador que permite obtener el compuesto **9** con rendimientos cuantitativos, siguiendo el procedimiento descrito en la literatura¹³. El tratamiento de este compuesto con ácido bórico en proporción equimolar promueve la descarboxilación¹⁴, dando lugar al compuesto **10**, de nuevo con rendimiento cuantitativo.

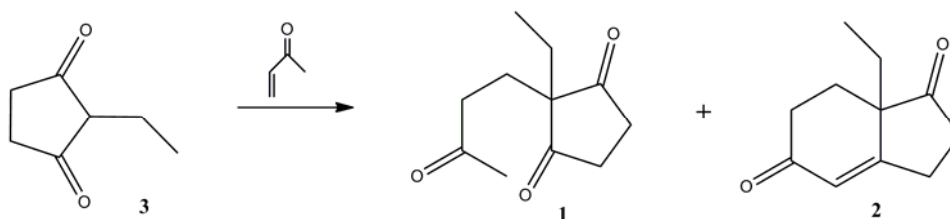
El siguiente paso, la obtención de la dicetona **3** en las condiciones encontradas en la bibliografía^{1,2}, transcurre con rendimientos muy bajos (5-10%). Para ello, se probaron diferentes modificaciones:

- Cambio de disolvente: La utilización de tolueno en lugar de xileno. Este cambio no produjo ninguna mejora.

- Cambio de la base utilizada: En lugar de utilizar metóxido sódico, se abordó la reacción tanto con terbutóxido sódico como potásico. En ambos casos la reacción no mejoraba.
- Modificación del tratamiento realizado: Se controló la acidificación tras la hidrólisis hasta pH 2 exactamente. De esta forma precipitó el compuesto deseado como sólido blanco.

En sucesivas repeticiones para optimizar el proceso, se obtuvieron rendimientos moderados de hasta el 63%. El punto clave se encontró en la filtración y lavado del compuesto precipitado. Las impurezas se eliminaron mediante sucesivos lavados con éter dietílico previamente enfriado a -18°C . En esta etapa se observó la pérdida de parte del compuesto de interés, por lo que es importante realizar el mínimo número de lavados posible, hasta que el sólido sea completamente blanco.

La síntesis del compuesto **1** se llevó a cabo mediante un procedimiento descrito para el compuesto análogo de resto metilo^{1,2}. Tras probar un procedimiento previamente utilizado por nuestro grupo de investigación para la síntesis de un compuesto análogo con resto metilo en lugar de etilo, sin disolvente y con cantidades catalíticas de trietilamina^{4b}, en el que no se obtuvo el compuesto esperado, por lo que el acoplamiento con metil-vinil cetona se realizó en agua con ácido acético como catalizador. El compuesto fue purificado mediante destilación a vacío, si bien se observó una contaminación de aproximadamente un 10% del compuesto bicíclico **2** por reacción aldólica intramolecular. Este hecho puede asociarse a la presencia de pequeñas cantidades residuales de ácido en el medio de reacción, que catalizan el proceso de ciclación. Sin duda, la presencia de esta impureza no permite su uso como material de partida.



Esquema 12. Síntesis del compuesto **1**, precursor del biciclo **2**.

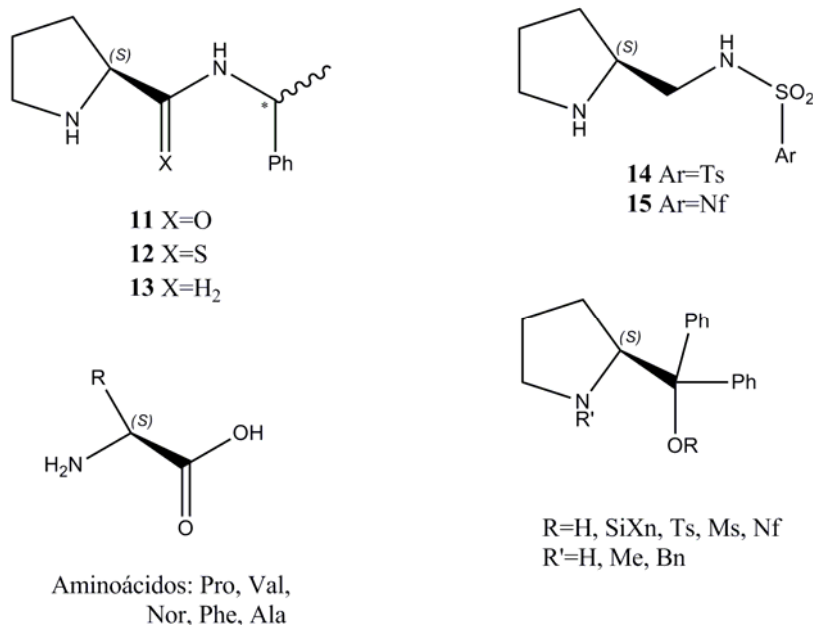
Se propusieron dos soluciones a este hecho:

- Purificar el compuesto mediante dos destilaciones consecutivas y posterior columna de gel de sílice.
- Utilizar un método descrito en la bibliografía^{4b}, realizando el acoplamiento de la dicetona y la metilvinilcetona en medio básico, esta vez con exceso de trietilamina.

Así mismo, se abordó la síntesis del compuesto **1** sin purificar previamente el compuesto **3**. De esta forma, se utilizó la dicetona **3**, tras ser filtrada sin realizar los lavados con éter dietílico, directamente en la reacción con la metil-vinil cetona, dando como resultado el compuesto **1** con un rendimiento global del 81%, mejorando notablemente los anteriores resultados.

2. Síntesis de los organocatalizadores

Nos hemos centrado en tres “familias” de catalizadores. De un lado, los derivados de prolina y metil-bencilamina, de otro las tioamidas derivadas de prolina y, finalmente, los aminoalcoholes derivados de prolina con grupos fenilo. Además, utilizaremos algunos aminoácidos naturales.

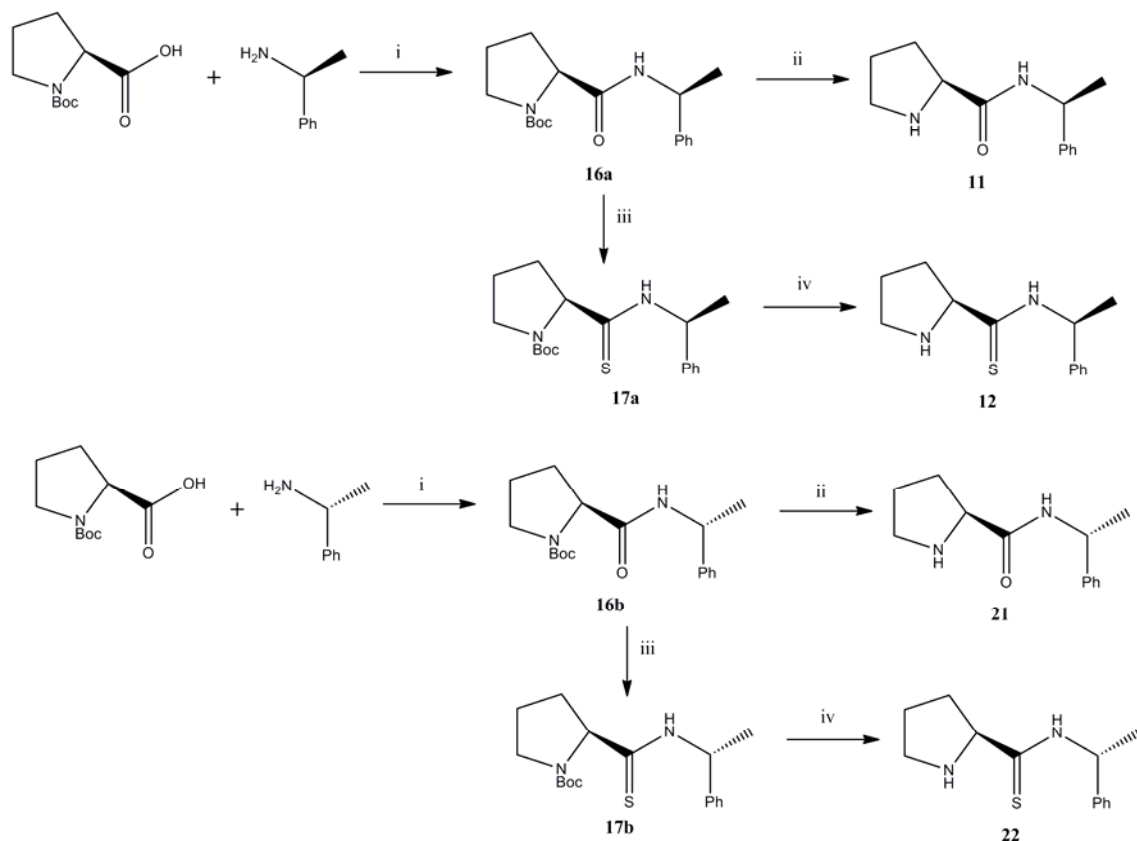


Esquema 13. Compuestos propuestos como posibles organocatalizadores.

Respecto a la síntesis de las prolinaidas **11** y **21**, hemos realizado diferentes pruebas en distintas condiciones de reacción. Se hizo reaccionar Boc-L-prolina con metilbencilamina, en presencia de DCC y en diclorometano. Tras 6 días la reacción no fue completa. Así pues, se probó partiendo del hidrocloreto del cloruro de ácido de la prolina, sintetizado *in situ* en THF como disolvente. La reacción no tuvo lugar, ni siquiera en presencia de trietilamina.

Partiendo de nuevo de Boc-L-prolina, con clorofomato de etilo y trietilamina en THF como disolvente, se formó el anhídrido mixto, cuya reactividad frente a la amina correspondiente es muy elevada. En este caso, tras la desprotección con TFA en diclorometano, se obtiene el compuesto en muy bajo rendimiento.

Cambiando a diclorometano como disolvente en lugar de THF, y tras la desprotección en las mismas condiciones que en el caso anterior, se obtiene un rendimiento global del 77%, con lo que comprobamos que la mejor manera de sintetizar prolinamidas es a través de la activación del ácido carboxílico mediante la formación del correspondiente anhídrido mixto.

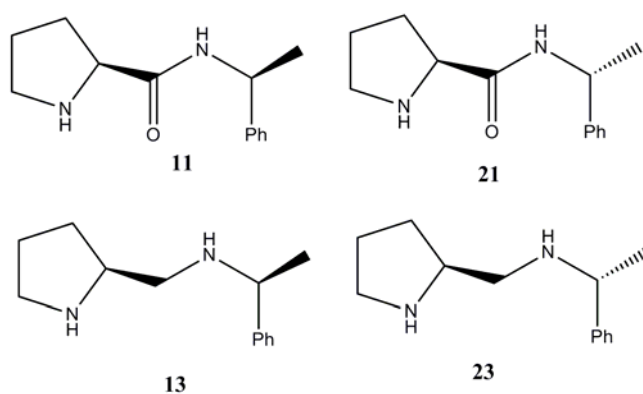


Reactivos y condiciones: i) ClCO₂Et, CH₂Cl₂, 0°C; ii) TFA/CH₂Cl₂; iii) Reactivo de Lawesson, THF, 60 °C; iv) TFA/CH₂Cl₂.

Esquema 14. Ruta sintética para las prolinamidas **11**, **21** y las prolinioamidas **12**, **22**.

Para la obtención de los tioderivados **12** y **22** se utilizó el reactivo de Lawesson, que permite la sustitución del átomo de oxígeno del grupo carboxilo por un azufre, sin modificar la configuración del carbono asimétrico adyacente. La posterior desprotección mediante TFA/CH₂Cl₂ permite obtener el compuesto final en un rendimiento global del 74%.

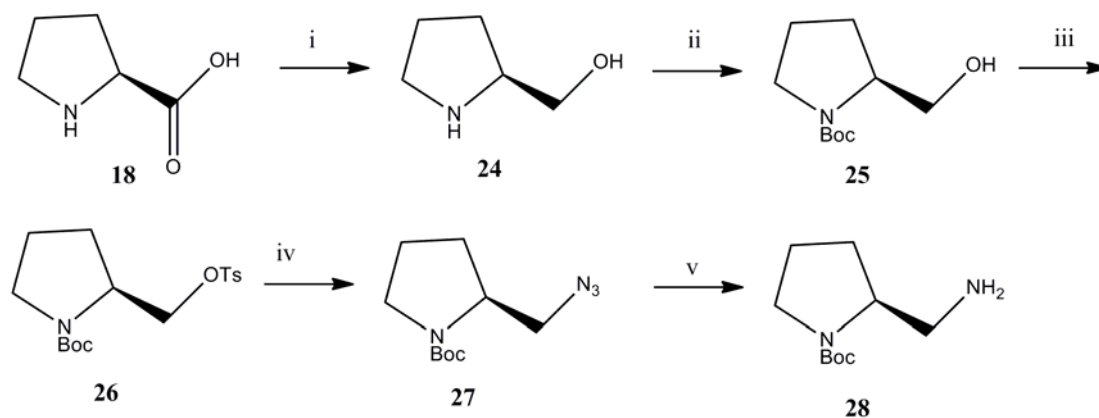
Se intentó la síntesis de los compuestos **13** y **23** por reducción con hidruro de litio y aluminio de los compuestos **11** y **21**, sin resultados satisfactorios.



Esquema 15. Compuestos **13**, **23** y sus precursores **11**, **21**.

La síntesis de estos compuestos se intentó así mismo mediante sustitución nucleófila del compuesto tosilado **26**, sin que se produjese la reacción correspondiente. Cabe destacar que en la bibliografía apenas se encuentran referencias a la preparación de estos compuestos, lo que nos hace pensar que no es nada sencilla.

Las sulfonamidas **14** y **15** propuestas se sintetizaron a partir de la amina primaria **28** derivada de prolina. Para la síntesis de este precursor se utilizó la ruta sintética que se muestra en el **Esquema 16**, descrita en la bibliografía.

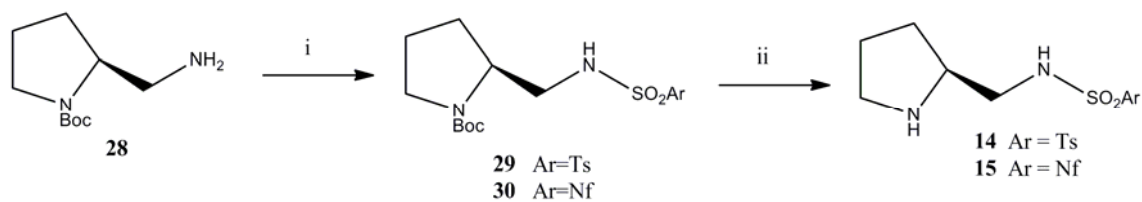


Esquema 16. Ruta sintética de la amina primaria **28**.

La reducción de L-prolina con LiAlH_4 permitió obtener el prolinol **24** con un rendimiento del 88%. La protección del grupo amina por reacción con carbonato de tertbutilo en diclorometano proporciona el compuesto **25** con rendimiento cuantitativo.

Por reacción con cloruro de tosilo se obtiene el compuesto **26** con rendimiento del 90%. La calefacción de éste en DMSO con azida de sodio proporciona el compuesto **27** en rendimiento moderado (60%). El tratamiento de esta azida con trifenilfosfina da lugar a la obtención la amina primaria **28** en rendimiento del 77%.

La reacción de la amina primaria con el correspondiente cloruro de sulfoarilo da como resultado la sulfonamida requerida. Como se muestra en el **Esquema 17**.



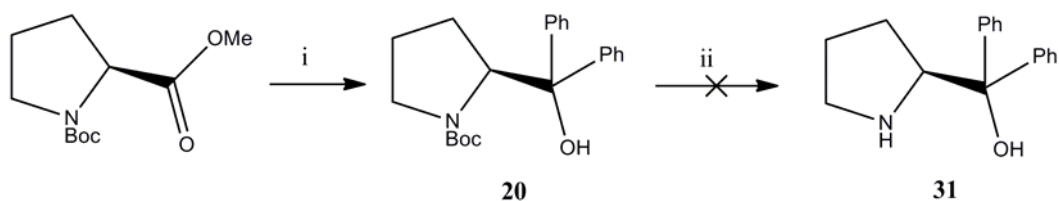
Reactivos y condiciones: i) ClSO₂Ar, Et₃N, 0°C; ii) TFA, CH₂Cl₂

Esquema 17. Síntesis de las sulfonamidas **14** y **15**.

La reacción de adición con el correspondiente cloruro en presencia de Et₃N, y posterior desprotección en medio TFA/CH₂Cl₂ proporciona los compuestos **14** y **15**, respectivamente, con rendimientos del 80% y 77% para cada caso.

En lo referente a los aminoalcoholes derivados de prolina, en primer lugar se sintetizó el éster metílico de la Boc-L-prolina. Tras realizar una prueba con cloruro de acetilo y metanol, seguida de protección del nitrógeno como *Boc*, se acudió a un procedimiento¹⁵ que nos ofreció mejores resultados tanto en rendimiento (95% frente a 84%) como en sencillez experimental, a partir de cloruro de tionilo en metanol y posterior protección.

La síntesis del alcohol **20** se llevó a cabo por adición lenta del magnesiano correspondiente¹⁶, en THF a 0°C. La desprotección con TFA en diclorometano no proporcionó el producto deseado, sino el producto de apertura del ciclo. Al realizar la desprotección en medio básico de NaOH el resultado es el mismo.

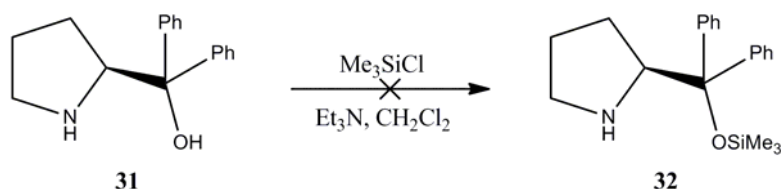


Reactivos y condiciones: i) PhMgBr (2 eq), THF; ii) TFA, CH₂Cl₂.

Esquema 18. Síntesis del compuesto **31**.

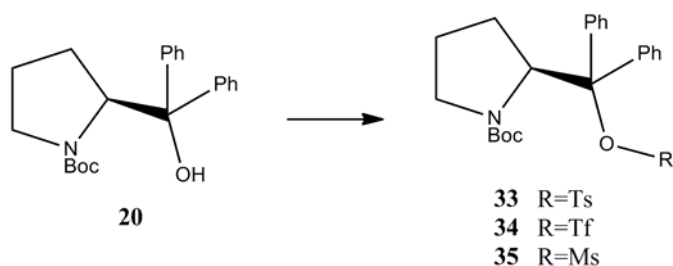
Por esta razón se procedió a sintetizar el derivado difenílico protegido esta vez como bencilo, obteniendo en primer lugar el éster metílico de la prolina, que por reacción con bromuro de bencilo en diclorometano proporcionó el compuesto deseado. La adición del magnesiano sobre éste y su posterior desprotección por hidrogenólisis en metanol en presencia de paladio sobre carbono como catalizador permitió obtener el compuesto **31** con un rendimiento del 75%.

Por otro lado, a partir del compuesto **31**, se intentó sintetizar el compuesto **32**, como se muestra en el **Esquema 19**. En este caso, la reacción no tiene lugar, probablemente por utilizar cloruro de trimetilsililo, pues la bibliografía indica la necesidad de utilizar un producto más reactivo¹⁷.



Esquema 19. Ruta prevista para la síntesis del compuesto **32**.

Igualmente, a partir del compuesto **20**, hemos intentado sin éxito la síntesis de los compuestos **33**, **34** y **35**, como mostramos en el **Esquema 20**.



Esquema 20. Síntesis de diferentes derivados del compuesto **20**.

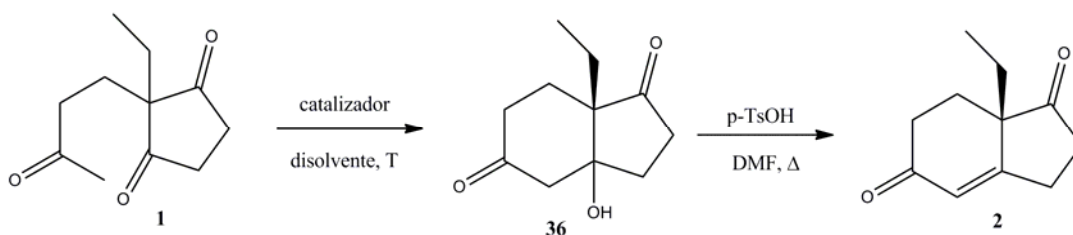
Los resultados para estos ensayos fueron:

- Para el compuesto **33** se probó la reacción en piridina a 0° C , sin que el producto de partida reaccionase.
- El compuesto **34** se intentó sintetizar de dos formas, ambas con anhídrido tríflico como reactivo. Se probó en diclorometano, con un equivalente de trietilamina, dando lugar al producto de desprotección **31**. Con el fin de evitar este hecho, se repitió la reacción en una mezcla de diclorometano/trietilamina 50/50, quedando el producto de partida sin reaccionar.
- Finalmente, el compuesto **35** se trató de obtener mediante el procedimiento de diclorometano/trietilamina 50/50, resultando igualmente el producto de partida sin reaccionar.

Todos los compuestos sintetizados, además de algunos amoniácidos naturales se utilizaron en diferentes ensayos de la reacción de ciclación de nuestro interés, como se expone en el siguiente apartado.

3. Estudio de la actividad catalítica de los catalizadores en la reacción de ciclación.

El estudio de la reacción se abordó en dos partes diferenciadas: El estudio de las condiciones óptimas de reacción; y la búsqueda del mejor catalizador de entre los propuestos.



Esquema 21. Reacción estudiada.

Para obtener las mejores condiciones de reacción se realizaron estudios de temperatura, disolvente y necesidad de cocatalizador utilizando en todos los casos L-prolina como catalizador, debido a su fácil acceso al tratarse de un reactivo comercial y a no haber encontrado hasta el momento ningún compuesto que mejorase los resultados obtenidos con éste por Hajos y Parrish en los años 70.

Los resultados del estudio sobre el disolvente más adecuado a utilizar se muestran en la **Tabla 1**.

Entrada	Disolvente	t(h)	Conversión(%) ^a	r(%) ^b	r.e. ^c
1	DMF	90	76	80	75:25
2	DMSO	90	71	70	57:43
3	H ₂ O	400	15	20	54:46
4	Neto	400	39	32	72:28
5	Tolueno	400	42	32	57:43
6	CH ₃ CN	400	43	40	80:20

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b Rendimiento aislado tras purificar. ^c Determinado por HPLC quiral.

Tabla 1. Estudio de optimización del disolvente a utilizar.

Si nos fijamos en los tiempos de reacción y la conversión obtenida en cada caso, sin duda los únicos disolventes que podrían servirnos para nuestro objetivo son DMF y DMSO (*entradas 1 y 2*). Atendiendo además a la relación enantiomérica obtenida, el mejor disolvente a utilizar es DMF (*entrada 1*). De esta forma, el resto de ensayos se llevaron a cabo utilizando este disolvente.

Se estudió también la necesidad de utilizar un cocatalizador en el medio de reacción. Se eligieron como candidatos ácido acético y PNBA. Los ensayos se realizaron a temperatura ambiente, con DMF como disolvente. Los resultados se observan en la **Tabla 2**.

Entrada	Cocatalizador	t(h)	Conversión(%)^a	r(%)^b	r.e.^c
1	No	90	76	80	75:25
2	HOAc	48	77	75	86:14
3	PNBA	48	75	77	85:15

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b Rendimiento aislado tras purificar. ^c Determinado por HPLC quiral.

Tabla 2. Estudio de la necesidad de un cocatalizador.

Se observó un aumento de la velocidad de la reacción, consiguiendo la misma conversión de producto de partida en 30 horas menos utilizando un cocatalizador (*entradas 2 y 3*), con rendimientos referibles a los obtenidos en ausencia de éste (*entrada 1*). Además, la relación enantiomérica obtenida mejora ostensiblemente, si bien no se observan diferencias entre la utilización de ácido acético (*entrada 2*) o de PNBA (*entrada 3*). En conclusión, la utilización de uno de estos compuestos como cocatalizador resulta muy favorable. A la vista de este hecho, se optó por utilizar ácido acético en los siguientes ensayos, debido a su manejo experimental más sencillo.

Respecto a la influencia de la temperatura en el transcurso de la reacción, hemos realizado ensayos a 25 °C y 50° C, respectivamente.

Entrada	T(°C)	t(h)	Conversión(%)^a	r(%)^b	r.e.^c
1	25	48	77	75	86:14
2	50	72	72	80	55:45

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b Rendimiento aislado tras purificar. ^c Determinado por HPLC quiral.

Tabla 3. Estudio del efecto de la temperatura en la reacción de interés.

Se observó que el aumento de temperatura (*entrada 2*) no mejora ni la conversión ni el rendimiento, además de empeorar notablemente la relación enantiomérica obtenida, hasta el punto de acercarse al compuesto racémico.

Finalmente, hicimos ensayos para la cantidad relativa de catalizador utilizado. Se han realizado pruebas utilizando un porcentaje molar del 15% y del 30% respectivamente, en DMF, a temperatura ambiente, y utilizando ácido acético como cocatalizador. Los resultados se muestran en la **Tabla 4**.

Entrada	% catalizador	t(h)	Conversión(%)^a	r(%)^b	r.e.^c
1	15%	48	77	75	86:14
2	30%	48	78	80	83:17

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b Rendimiento aislado tras purificar. ^c Determinado por HPLC quiral.

Tabla 4. Estudio de la proporción de catalizador a utilizar.

Estos resultados indican que la utilización de mayor proporción de catalizador no afecta a la conversión, el rendimiento o el exceso enantiomérico. Por tanto, utilizaremos un 15% de organocatalizador en adelante, lo cual resulta más económico, obteniendo los mismos resultados.

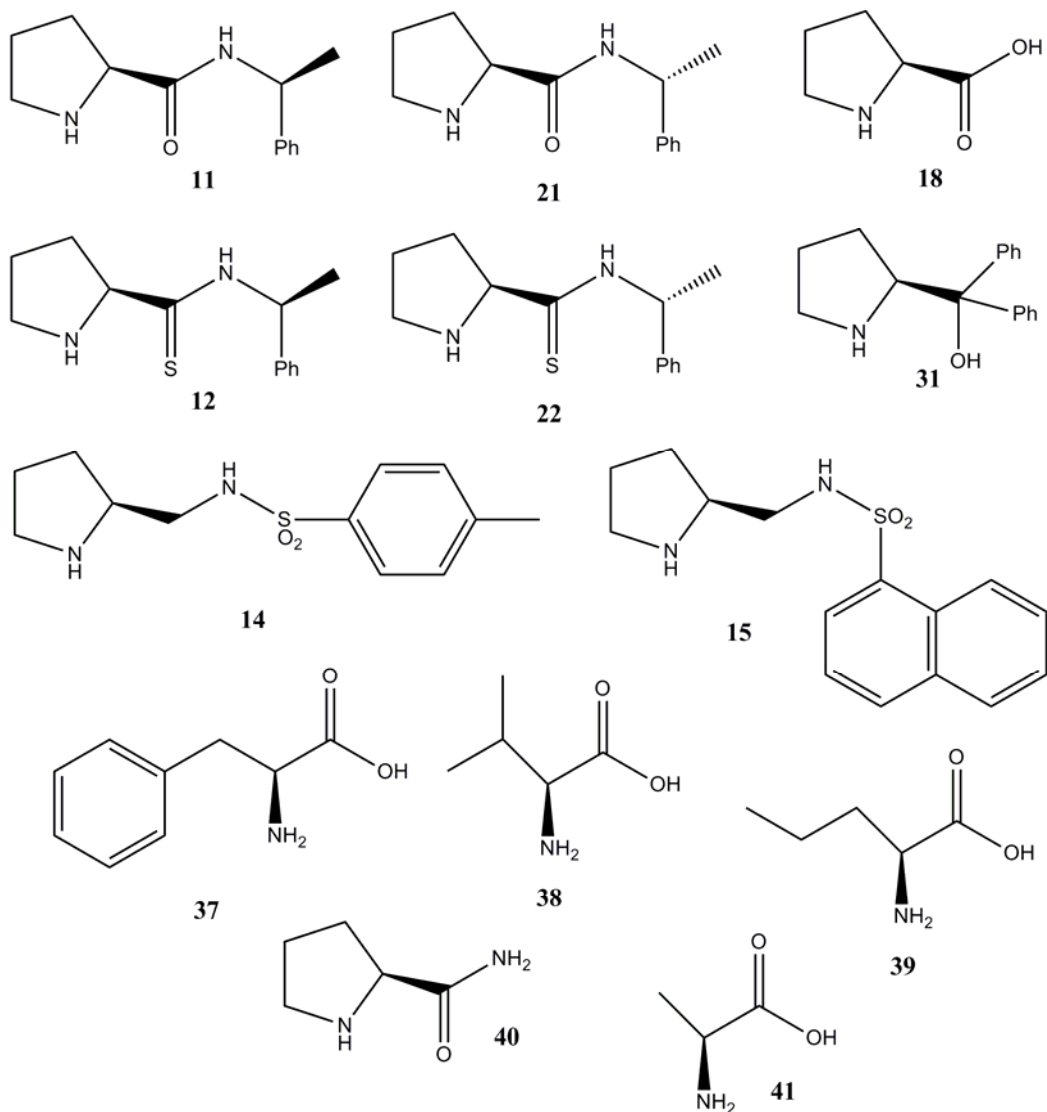
Así pues, antes de comenzar con los ensayos de los diferentes organocatalizadores, fijamos las condiciones que utilizaremos en todas las pruebas, sirviéndonos de los resultados obtenidos en los ensayos anteriores. Utilizaremos DMF como disolvente, temperatura ambiente, 15% de organocatalizador y ácido acético como cocatalizador.

A continuación mostramos los resultados obtenidos, seguidos de los compuestos con los cuales hemos realizado los pertinentes ensayos.

Entrada	Catalizador	Conversión(%)	r(%)	r.e.
1	18 (L-prolina)	77	75	86:14
2	11	50	40	58:42
3	21	56	55	60:40
4	12	58	66	69:31
5	22	52	40	61:39
6	14	55	58	52:48
7	15	45	52	53:47
8	31	74	63	51:49
9	37	70	74	62:38

Entrada	Catalizador	Conversión(%)	r(%)	r.e.
10	38	67	63	68:32
11	39	52	65	59:41
12	40	76	40	72:28
13	41	74	70	55:45

Tabla 5. Resultados obtenidos para los diferentes compuestos utilizados como organocatalizadores.



Esquema 22. Compuestos utilizados como organocatalizadores.

Observamos que ninguno de los compuestos utilizados mejora los resultados obtenidos con L-prolina (*entrada 1*). En cuanto a conversión del producto de partida tan sólo los compuestos **31**, **37**, **40** y **41** (*entradas 8, 9, 12, 13*) se acercan a los resultados obtenidos con L-prolina. Sin embargo, en lo referente a relación enantiomérica, ninguno se acerca a la que se obtuvo con L-prolina (86:14), y tan sólo la obtenida con L-prolinamida (*entrada 12*) se acerca, aunque aún se mantiene lejos (72:28).

EXPERIMENTAL

Generalidades

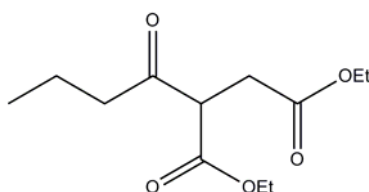
Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron a 25 °C en un espectrómetro de RMN 400 MHz 4R de Agilent Technologies con sonda One NMR y 500 MHz de Agilent Technologies provisto de sonda fría (20K). El disolvente utilizado habitualmente fue cloroformo deuterado. Los desplazamientos químicos en los espectros de ^1H (δ) se expresan en partes por millón (ppm) respecto a tetrametilsilano y las constantes de acoplamiento (J) en hercios (Hz), tomando como referencia interna la resonancia de CHCl_3 residual.

La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo mediante un instrumento Hewlett-Packard 1090 Serie II con detector diodo array, empleando una columna quiral Chiralpack IA (250×4.6 mm). La detección se llevó a cabo a 254 nm.

Las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina empleando cromatoplasmas de gel de sílice Merck 60 F254 con indicador fluorescente, empleando como revelador luz ultravioleta, yodo adsorbido sobre gel de sílice o una disolución al 10% de ácido fosfomolibdico en etanol. Las separaciones cromatográficas se llevaron a cabo bajo presión y utilizando gel de sílice 230-400 mesh.

Los disolventes empleados en las reacciones organocatalíticas no se purificaron ni se secaron previamente. Los disolventes utilizados en las demás reacciones se purificaron y secaron mediante tamices moleculares de 4 Å previamente activados. La eliminación de los disolventes a presión reducida se llevó a cabo mediante rotavapores Büchi R-210.

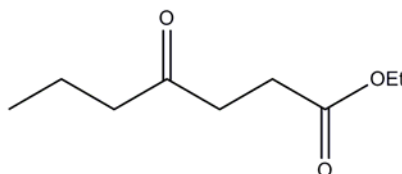
2-butiril-succinato de dietilo 9



A una mezcla de maleato de dietilo (81 mL, 0.5 mol) y n-butiraldehído (144 mL, 2 mol, 4 eq) se le añade peróxido de benzoílo (3.63g, 0.015 mol, 3%). La mezcla se deja a reflujo durante toda la noche. Tras dejar enfriar, se destila el n-butiraldehído en exceso a presión atmosférica (p.eb.= 65 °C), seguido de destilación del compuesto **9** a vacío (p.eb.= 110 °C, p= 0.01 torr) como líquido amarillo pálido (121 g, 99%).

¹H-RMN (CDCl₃): 4.21 – 4.03 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 17.5, 8.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 17.5, 6.3 Hz, 1H), 2.72 – 2.50 (m, 1H), 1.61 (dd, J = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 1.32 – 1.13 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 1H).

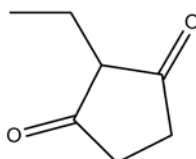
4-etil-heptanoato de etilo **10**



Una mezcla de **9** (100 mL, 0.43 mol) y ácido bórico (26.8 g, 0.43 mmol, 1 eq) se calienta a 180 °C durante 5 horas. Tras dejar enfriar, la mezcla roja obtenida se añade de una vez sobre H₂O previamente enfriada a 4°C. La mezcla heterogénea se extrae con tolueno (3x250 mL), se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y concentra para obtener el compuesto **10** como líquido rojo (76 g, 98%).

¹H-RMN (CDCl₃): 4.09 (dt, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 2.72 – 2.49 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.59 (tdd, J = 14.7, 8.1, 6.7 Hz, 2H), 1.26 – 1.14 (m, 2H), 0.88 (dd, J = 8.1, 6.7 Hz, 3H).

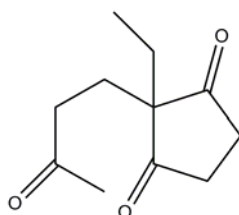
2-etil-1,3-ciclopentadiona **3**



Se pone a ebullición xileno (560 mL), en un sistema de destilación. Se gotea, durante 40 minutos, una disolución de MeONa, preparada in situ mediante la lenta adición de sodio (11 g, 0.48 mol, 2 eq) sobre metanol (100 mL). Se añade DMSO (15 mL) y se deja agitando a ebullición durante 15 minutos. Se gotea una disolución del compuesto **10** (40 mL, 0.24 mol) en xileno (40 mL), durante 45 minutos. Tras 15 minutos se deja enfriar lentamente a temperatura ambiente. Se gotea agua (80 mL) durante 15 minutos. La mezcla resultante se enfría a 0°C y se acidifica con HCl c.c. hasta pH 2, precipitando el compuesto blanco. La mezcla se agita a 0°C durante 90 minutos, tras lo cual se filtra a vacío. El sólido obtenido se lava sucesivas veces con éter dietílico previamente enfriado a -18 °C, hasta la desaparición de impurezas de color. Se obtiene un sólido blanco (19 g, 63%).

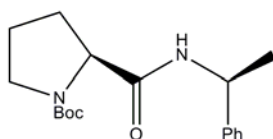
¹H-RMN (CDCl₃ + CD₃OD): 2.46 (s, 4H), 2.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

2-etil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentadiona **1**



A una disolución de **3** (5g, 39.6 mmol) en AcOEt (100 mL), se añade trietilamina (8.2 mL, 59.4 mmol, 1.5 eq). Transcurridos 30 minutos se añade metil-vinil-cetona (4.95 mL, 59.4 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agita durante 4 días. Se elimina el disolvente y los compuestos volátiles a vacío, se redisuelve en CH₂Cl₂ y se filtra. Se purifica en columna de gel de sílice (heptano/acetato 1:1) para obtener el compuesto **1** como líquido amarillo (4.26 g, 55%).

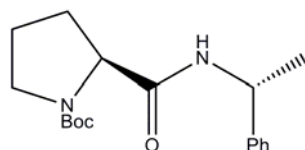
*ter-butyl(2S)-2-[(1S)-1-feniletil]carbamoil}pirrolidina-1-carboxilato **16***



A una disolución a 0°C de Boc-L-prolina (2 g, 9.3 mmol, 1.16 eq) en CH₂Cl₂ (30 mL) se añade trietilamina (1.4 mL, 9.3 mmol, 1.16 eq). Sobre esta mezcla se gotea cloroformiato de etilo (0.9 mL, 9.3 mmol, 1.16 eq), a 0°C, y se deja agitando durante 30 minutos. A continuación, se añade S-(2-metil)bencilamina (1 mL, 8 mmol) y se deja remontar lentamente a temperatura ambiente, siguiendo la reacción mediante TLC (heptano/acetato 1:1) hasta la completa desaparición del producto de partida. La mezcla resultante se lava con disolución saturada de NaCl (2x20 mL), se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y concentra para obtener un aceite rosado (2.18 g, 86%).

¹H-RMN (CDCl₃): 7.51 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 5H), 5.10 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

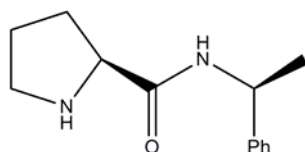
ter-butil(2S)-2-[(1R)-1-feniletil]carbamoil}pirrolidina-1-carboxilato



El compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto **16**, partiendo en este caso de R-(2-metil)-bencilamina.

¹H-RMN (CDCl₃): 7.51 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 5H), 5.10 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

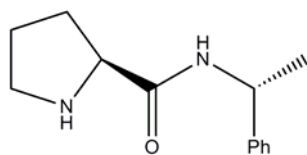
*(2S)-N-[(1S)-1-feniletil]pirrolidina-2-carboamida **11***



A una disolución de **16** (1.75 g, 8 mmol) en CH₂Cl₂ (24 mL) y se añade TFA (6 mL, 80 mmol, 10 eq). La reacción se sigue mediante TLC (heptano/acetato 1:1). Una vez completa, se elimina el disolvente al rotavapor. Se añade disolución saturada de NaHCO₃ (15 mL). Se extrae con AcOEt (3 x 10 mL), se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y concentra. La purificación del aceite obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato 1:1, acetato/metanol 5:1) proporciona el compuesto **11** como sólido blanco (1.56 g, 90%).

¹H-RMN (CDCl₃): 8.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.08 (m, 5H), 4.96 – 4.83 (m, 1H), 4.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.25 – 2.99 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.95 – 1.60 (m, 3H), 1.41 (d, J = 7.8 Hz, 3H).

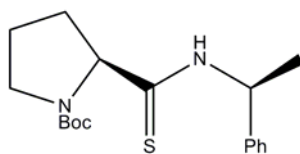
(2S)-N-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidina-2-carboamida **21**



El compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto **11**.

¹H-RMN (CDCl₃): 8.47 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.11 (m, 4H), 4.98 – 4.84 (m, 1H), 4.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.23 – 3.02 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.96 – 1.67 (m, 3H), 1.42 (d, J = 7.5 Hz, 2H).

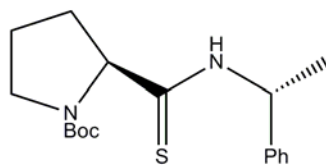
ter-butyl(2S)-2-[[[(1S)-1-feniletíl]tiocarbamoil]pirrolidina-1-carboxilato **17**



A una disolución de **16** (780 mg, 2.45 mmol) en THF (11 mL) se le añade de una vez el reactivo de Lawesson (990 mg, 2.45 mmol, 1 eq). La mezcla se calienta a 60°C toda la noche. Tras eliminar el disolvente al rotavapor, se purifica mediante columna de gel de sílice (heptano/acetato 1:1) para obtener el compuesto **17** como aceite verde oscuro (654 mg, 80%).

¹H-RMN (CDCl₃): 7.35 (m, 2 H), 7.28 (m, 3H), 5.77 (m, 1 H), 4.69 (dd, J = 3.2 Hz, J = 8.2 Hz, 1H), 3.46 (m, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 2.27 (m, 2 H), 1.83 (m, 2 H), 1.58 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.45 (s, 9 H).

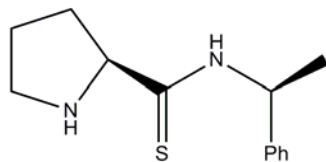
ter-butil(2S)-2-[(1S)-1-feniletil]tiocarbamoilpirrolidina-1-carboxilato



El compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto **12**.

¹H-RMN (CDCl₃): 7.36–7.32 (m, 4 H), 7.29–7.26 (m, 1 H), 5.79 (m, 1 H), 4.68 (dd, J = 3.8 Hz, J = 8.2 Hz, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 2.34 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.33 (s, 9 H).

*(2S)-N-[(1S)-1-feniletil]pirrolidina-2-carbotioamida **12***

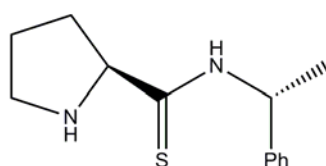


A una disolución de **17** (800 mg, 2.39 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) se le añade TFA (1.45 mL, 19.1 mmol, 8 eq). La reacción se sigue mediante TLC (heptano/acetato 1:1). Una vez completa, se elimina el disolvente al rotavapor. Se añade disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL). Se extrae con AcOEt (4 x 5 mL), se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y concentra.

La purificación del aceite obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato 1:1, acetato/metanol 5:1) proporciona el compuesto **12** como sólido amarillo (502 mg, 90%).

¹H-RMN (CDCl₃): 7.34 – 7.17 (m, 5H), 5.57 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 8.1, 6.7 Hz, 1H), 3.86 – 3.66 (m, 1H), 3.22 – 3.00 (m, 2H), 2.52 – 2.30 (m, 1H), 1.94 – 1.64 (m, 3H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

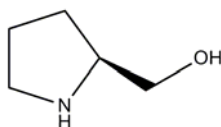
(2S)-N-[(1R)-1-feniletil]pirrolidina-2-carbotioamida **22**



El compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto **12**.

¹H-RMN (CDCl₃): 7.35 (m, 2 H), 7.28 (m, 3 H), 5.72 (m, 1 H), 4.22 (dd, J = 5.5 Hz, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.05 (dt, J = 10.0 Hz, J = 6.8 Hz, 1 H), 2.89 (dt, J = 10.0 Hz, J = 6.2 Hz, 1 H), 2.36 (m, 1 H), 1.99 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H), 1.68 (m, 1 H), 1.62 (m, 1 H), 1.59 (d, J = 6.9 Hz, 3 H).

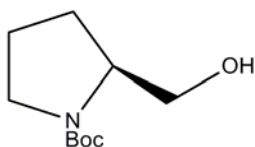
2-hidroximetil-pirrolidina **24**



Sobre una suspensión de L-prolina (10g, 86.9mmol) en THF (145 ml) a 0°C, se añade LiAlH₄ (4.95g, 1.66 equivalentes) gota a gota y se pone a reflujo durante 2 horas. (Disolución grisácea). Se gotea una disolución de KOH al 20% (10.4 ml), a 0°C. El precipitado blanco obtenido se filtra y el sólido del filtrado se disuelve en THF (86.70ml) y se pone a reflujo 30 minutos. Se filtra, se juntan los dos filtrados, se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite incoloro (7.76 g, 88%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 3.8 – 3.4 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.0 – 2.8 (m, 2H), 1.9 – 1.6 (m, 4H), 1.40 – 1.35 (m, 1H).

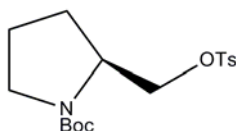
N-terbutoxicarbonil-2-hidroximetil-pirrolidina **25**



A una disolución del 2-hidroximetil-pirrolidina (7.76 g, 76.7 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) y se añade $(\text{Boc})_2\text{O}$ (16.75 g, 76.7 mmoles, 1 eq). La reacción se sigue mediante TLC (acetato/metanol; 5:1). Una vez finalizada, se elimina el disolvente al rotavapor y se purifica directamente columna de gel de sílice (acetato) para obtener un aceite incoloro (14.97 g, 97%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 3.90 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.40-3.24 (m, 2H), 2.00-1.65 (m, 5H).

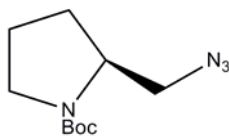
N-terbutoxicarbonil-2-tosilmetil-pirrolidina **26**



A una disolución de *N*-Boc-L-prolinol (12.2 g, 60.7 mmol) en piridina (65 mL) a 0°C , se añade cloruro de tosilo (13.8 g, 72.5 mmol, 1.2 eq) y se deja con agitación durante 6 horas. La reacción se sigue mediante TLC (acetato/metanol; 5:1). Una vez concluida, se diluye en éter dietílico (600 mL). La fase orgánica se lava con HCl 10% (3x225 mL), disolución saturada de NaHCO_3 (3x225 mL) y disolución saturada de NaCl (2x225 mL). Se seca con MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra. Se purifica mediante columna de gel de sílice (hexano/acetato; 3:1, para obtener un aceite amarillo (19.4 g, 90%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7.76 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.32 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.00-1.65 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

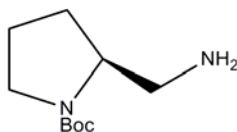
N-terbutoxicarbonil-2-azidometil-pirrolidina **27**



Se disuelve el tosilato de partida (19.4 g, 54.7 mmol) en DMSO (575 mL) y se añade azida sódica (21.3 g, 327.6 mmol, 6 eq). Se calienta a 65°C durante 19 horas. Tras dejar enfriar a temperatura ambiente, se diluye en éter etílico (1 L). Se lava la fase orgánica con disolución saturada de NaCl (400 mL), se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra. Se obtiene un aceite amarillo (7.5 g, 60%).

¹H-RMN (CDCl₃): 3.86 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.22 (m, 3H), 2.00-1.70 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

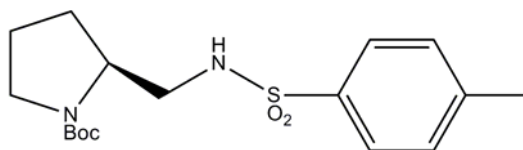
N-terbutoxicarbonil-2-aminometil-pirrolidina **28**



Se disuelve la azida de partida (7.5 g, 32.3 mmol) en THF anhidro (280 mL) y se añade trifenilfosfina (18 g, 68.7 mmol, 2.1 eq), agua (1.3 mL) y se pone a reflujo. El curso de la reacción mediante TLC (acetato). Tras finalizar se añade éter dietílico (500 mL) y HCl 1M hasta pH~2 con agitación vigorosa. La fase acuosa se lava con éter dietílico (2x200 mL) y se lleva hasta pH básico con NaOH 1M. Se extrae con CH₂Cl₂ (5x200 mL), se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra. Se purifica en columna de gel de sílice (acetato, acetato/metanol 5:1), obteniendo **28** como aceite amarillo (4.98 g, 77%).

¹H-RMN (CDCl₃): 3.69 (m, 1H), 3.40-3.15 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.90-1.60 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

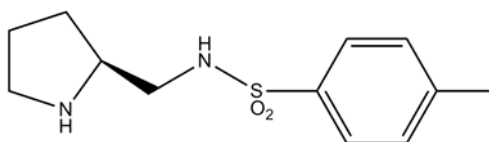
N-terbutoxicarbonil-2-[(*N*-*p*-toluensulfonil)aminometil]-pirrolidina **29**



A una disolución de *N*-Boc-2-aminometilpirrolidina (0.5g, 2.5mmol) en Et₃N (4.5 ml) a 0°C y atmosfera inerte, se añade cloruro de *p*-toluensulfonilo (707.9 g, 3.13 mmol, 1.25 eq) y se deja con agitación. La reacción se sigue mediante TLC (heptano/acetato; 1:1). Una vez finalizada se añade éter dietílico (100 mL) y se lava con HCl 1M (50 mL), disolución saturada de NaHCO₃ (2x40 mL) y disolución saturada de NaCl (2x40 mL). Se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra. Se purifica en columna de gel de sílice (heptano/acetato 3:1, heptano/acetato 1:1). Se obtiene un sólido amarillo (736 mg, 83%).

¹H-RMN (CDCl₃): 7.74 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 3.50 – 3.00 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 1.70 – 1.55 (m, 4H), 1.38 (s, 9H).

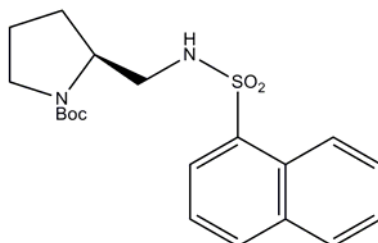
2-[(*N*-*p*-toluensulfonil)aminometil]-pirrolidina **14**



A una disolución de **29** (943 mg, 2.5 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) se le añade TFA (0.75 mL, 10 mmol, 4 eq). La reacción se sigue mediante TLC (heptano/acetato 1:1). Una vez completa, se elimina el disolvente al rotavapor. Se añade disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL). Se extrae con AcOEt (4 x 5 mL), se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y concentra. La purificación del aceite obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato 1:1, acetato/metanol 5:1) proporciona el compuesto **14** como sólido amarillo (610 mg, 96%).

¹H-RMN (CDCl₃): 7.75 – 7.65 (m, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 23.8, 14.6, 6.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.16 – 1.92 (m, 2H), 1.79 – 1.49 (m, 1H).

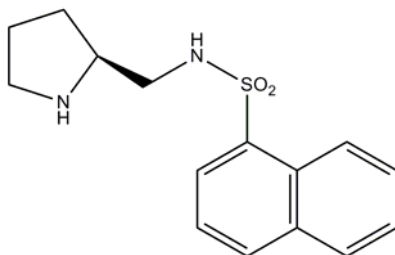
N-terbutoxicarbonil-2-[(*N*-naftilsulfonyl)aminometil]-pirrolidina **30**



A una disolución de *N*-Boc-2-aminometilpirrolidina (0.5 g, 2.5 mmol) en Et₃N (4.5 ml) a 0°C y atmosfera inerte, se añade cloruro de naftilsulfonylo (708 mg, 3.13 mmol, 1.25 eq). La reacción se sigue mediante TLC (heptano/acetato; 1:1). Una vez terminada, se añade éter dietílico (100 mL) y se lava con HCl 1M (50 mL), disolución saturada de NaHCO₃ (2x40 mL) y disolución saturada de NaCl (2x40 mL). Se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra. Se purifica en columna de gel de sílice (heptano/acetato 3:1, heptano/acetato 1:1). Se obtiene un sólido amarillo (820 mg, 84%).

¹H-RMN (CDCl₃): 8.50 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 2H), 3.0 (d, *J* = 6.4Hz, 2H), 2.0-1.8 (m, 4H).

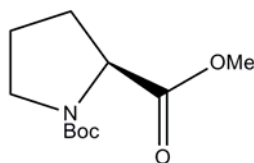
2-[(*N*-naftilsulfonyl)aminometil]-pirrolidina **15**



A una disolución de **30** (865 mg, 2.3 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) se le añade TFA (1 mL, 13.8 mmol, 6 eq). La reacción se sigue mediante TLC (heptano/acetato 1:1). Una vez completa, se elimina el disolvente al rotavapor. Se añade disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL). Se extrae con AcOEt (4 x 5 mL), se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y concentra. La purificación del aceite obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato 1:1, acetato/metanol 5:1) proporciona el compuesto **15** como sólido amarillo (614 mg, 92%).

¹H-RMN (CDCl₃): 8.50 (dd, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 3.73 – 3.58 (m, 2H), 3.30 – 3.11 (m, 3H), 3.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.03 – 1.78 (m, 4H), 1.65 – 1.46 (m, 1H).

Boc-L-prolina metil ester

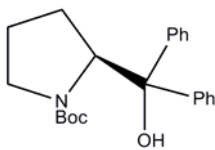


A una disolución de L-prolina (1 g, 8.7 mmol) en metanol (10 mL), a 0°C y en atmósfera inerte, se gotea SOCl₂ durante 20 minutos. La mezcla resultante se pone a reflujo durante 1 hora. Tras enfriarse, se elimina el disolvente al rotavapor.

Se disuelve el sólido blanco obtenido en ter-butanol (12 mL) y se añade trietilamina (3 mL, 21.75 mmol, 2.5 eq). Tras dejar reaccionar durante 10 minutos se gotea una disolución de Boc₂O (1.92 g, 8.8 mmol, 1.01 eq) en ter-butanol (2 mL), durante 25 minutos. La mezcla se deja agitando toda la noche. Se filtra la suspensión obtenida, y se elimina el disolvente a vacío. Tras disolver de nuevo en éter dietílico (10 mL), se lava con HCl 1M (2x10 mL), disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL) y disolución saturada de NaCl (10 mL). Se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y concentra, obteniéndose un aceite incoloro (1.9 g, 95%).

¹H-RMN (CDCl₃): 4.29 (m, 0.4H), 4.19 (m, 0.6H), 3.69 (s, 3H), 3.58 – 3.29 (m, 1.2H), 2.32 – 2.06 (m, 0.8H), 1.99 – 1.76 (m, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.40 (s, 3H).

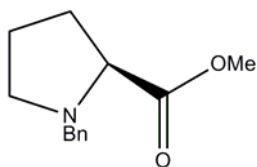
N-terbutoxicarbonil-2-[hidroxi(difenil)metil]pirrolidina **20**



A una disolución de Boc_1-prolina metil ester (0.9 g, 3.93 mmol) en THF seco (24 mL), en atmósfera inerte se gotea durante 45 minutos una disolución 1M en dietil éter de bromuro de fenilmagnesio (13.75 mL, 13.75 mmol, 3.5 eq) y se deja agitado durante 4 horas. La mezcla se enfría a -78°C , y se añade agua (2 mL), tras lo cual se deja remontar a temperatura ambiente lentamente. La suspensión obtenida se filtra. Se lava con disolución saturada de NaCl (20 mL). Se seca con MgSO_4 anhidro, se filtra y concentra. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato 3:1) proporciona el compuesto **21** como sólido blanco (1.25 g, 90%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7.5-7.2 (m, 10H), 6.4 (s, 1H), 4.9 (dd, $J = 8.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.4-3.2 (m, 1H), 3.0-2.9 (m, 1H), 2.2-2.0 (m, 1H), 2.0-1.8 (m, 1H), 1.6-1.4 (m, 10H), 0.8 (s, 1H).

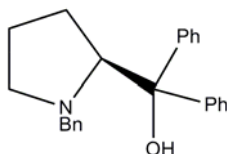
N-bencil-*L*-prolina metil ester



A una disolución de *L*-prolina (1 g, 8.7 mmol) en metanol (10 mL), a 0°C y en atmósfera inerte, se gotea SOCl_2 durante 20 minutos. La mezcla resultante se pone a reflujo durante 1 hora. Tras enfriarse, se elimina el disolvente al rotavapor. Se disuelve el sólido blanco obtenido en CH_2Cl_2 (10 mL) y se añade trietilamina (3 mL, 21.75 mmol, 2.5 eq). Tras dejar reaccionar durante 10 minutos se gotea bromuro de bencilo (0.52 mL, 4.4 mmol, 1.01 eq), durante 30 minutos. La mezcla se deja agitando toda la noche. La mezcla obtenida se lava disolución saturada de NaCl (10 mL). Se seca con MgSO_4 anhidro, se filtra y concentra, obteniéndose un aceite amarillo (1.74 g, 91%).

¹H-RMN (CDCl₃): 7.35 - 7.25 (m, 5H), 3.88 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.57 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.39 (dd, J = 16.5, 8.3 Hz), 2.25 – 1.70 (m, 4H).

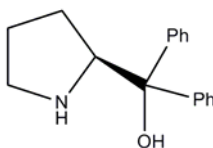
N-bencil-2-[hidroxi(difenil)metil]pirrolidina



A una disolución de Bn-l-prolina metil ester (7.1 g, 32.4 mmol) en THF seco (180 mL), en atmósfera inerte de gotea durante 45 minutos una disolución 1M en dietil éter de bromuro de fenilmagnesio (113 mL, 113 mmol, 3.5 eq) y se deja agitando toda la noche. La mezcla se enfría a 0°C, y se añade agua (20 mL), tras lo cual se deja remontar a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se extrae con éter dietílico (3x20 mL). Se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y concentra. El compuesto **28** se obtiene mediante recristalización de dietil éter (9.8 g, 88%).

¹H-RMN (CDCl₃): 7.75 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.36 – 7.06 (m, 11H), 4.98 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.26 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.96 – 2.93 (m, 1H), 2.40 – 2.37 (m, 1H), 2.01 – 1.97 (m, 1H), 1.80 – 1.62 (m, 3H).

2-[hidroxi(difenil)metil]pirrolidina **31**

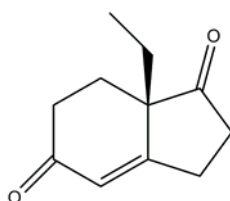


A una disolución del compuesto N-bencil protegido (0.5 g, 1.46 mmol) en metanol (4.5 mL) se añade ácido acético (0.1 mL) y Pd-C 10% (50 mg). Sobre esta mezcla se burbujea hidrógeno durante 2 minutos, tras lo que se mantiene la reacción en atmósfera de hidrógeno hasta la completa conversión del producto de partida, analizado mediante TLC (heptano/acetato 3:1). La mezcla se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El aceite obtenido se basifica con NaOH 1M (5 mL) y se extrae con AcOEt (3x5 mL).

Se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y concentra. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato 1:1, acetato/metanol 5:1) proporciona el compuesto **31** como sólido blanco (277 mg, 75%).

¹H-RMN (CDCl₃): 7.7-7.5 (m, 4H), 7.4-7.1 (m, 6H), 4.7 (s, 1H), 4.3 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.1-2.9 (m, 2H), 1.9-1.5 (m, 5H).

Procedimiento general de la reacción de ciclación estudiada para obtener 2



A una mezcla de catalizador (0.075 mmol, 15%), disolvente (1 mL) y, en su caso, HOAc ó PNBA (0.15 mmol), se añade la tricetona **4** (0.5 mmol). La mezcla de reacción se agita el tiempo indicado. Seguidamente se añade ácido p-toluensulfónico monohidratado (48 mg, 0.25 mmol, 0.5 eq), y se calienta a 95 °C durante dos horas. A continuación se hidroliza con disolución saturada de NH₄Cl (3 mL) y se extrae con acetato de etilo (4x5 mL). Se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra. La mezcla se purifica mediante una rápida cromatografía en columna de gel de sílice. El exceso enantiomérico se determina por HPLC quiral (Columna: Chiralpak IA, eluyente: metanol/etanol 50:50, t_r = 10.5, 11.4 min) de una alícuota tomada antes de la purificación en columna.

¹H-RMN (CDCl₃): 5.97 (s, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 1H), 2.83 – 2.66 (m, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 3H), 2.29 – 2.23 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 3H), 0.97 (t, J=7.4 Hz, 3H).

CONCLUSIONES

- Se ha conseguido poner a punto un método efectivo de síntesis del compuesto **1**, precursor del sistema bicíclico **2**, de gran interés en la síntesis de algunos esteroides no naturales de alto valor.
- Se ha desarrollado la síntesis de un buen número de derivados de prolina, a través de diferentes métodos, que pueden ser de gran interés futuro como organocatalizadores.
- Se han optimizado las condiciones de reacción de obtención del compuesto **2** de manera enantioselectiva en cuanto a disolvente, temperatura de reacción, proporción de catalizador y necesidad de cocatalizador.
- Se han realizado diferentes ensayos con los compuestos sintetizados y con algunos aminoácidos naturales para la síntesis enantioselectiva del compuesto **2**. No se ha conseguido mejora respecto a los resultados obtenidos con L-prolina como organocatalizador hasta el momento.
- Es necesario continuar con el trabajo de búsqueda de un compuesto orgánico que mejore sustancialmente los resultados obtenidos en este momento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zoltan G. Hajos and David R. Parrish; *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 1615.
2. Robert A. Micheli, Zoltan G. Hajos, Noal Cohen, David R. Parrish, Louis A. Portland, Werner Sciamanna, Melinda A. Scott, and Pius A. Wehrli; *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 675.
3. Dhevalapally B. Ramachary and Mamillapalli Kishor; *Org. Biomol. Chem.*, 2008, 6, 4176–4187.
4. a) Stephen G. Davies, Ruth L. Sheppard, Andrew D. Smith and James E. Thomson; *Chem. Commun.*, 2005, 3802–3804. b) Stephen G. Davies, Angela J. Russell, Ruth L. Sheppard, Andrew D. Smith and James E. Thomson; *Org. Biomol. Chem.*, 2007, 5, 3190–3200.
5. a) Diana Almaşi, Diego A. Alonso, and Carmen Nájera; *Adv. Synth. Catal.* 2008, 350, 2467 – 2472. b) Diana Almaşi, Diego A. Alonso, Andrea-Nekane Balaguer, and Carmen Nájera; *Adv. Synth. Catal.* 2009, 351, 1123 – 1131.
6. a) Linh Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, and Benjamin List; *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 16-17. b) Hui Zhu, Fernando R. Clemente, K. N. Houk, and Matthew P. Meyer; *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 1632–1633.
7. Ana Pou and Albert Moyano; *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 3103–3111.
8. Huan Chena, Dan Zhang, Fei Xue, Yong Qina; *Tetrahedron* 69 (2013) 3141 - 3148.
9. Ryosuke Haraguchi and Seiji Matsubara; *Org. Lett.*, Vol. 15, No. 13, 2013.
10. Capobianco, Amedeo; Russo, Alessio; Lattanzi, Alessandra; Peluso, Andrea; *Adv. Synth. Catal.* 2012, 354, 2789-2796.
11. Satyajit Saha and Jarugu Narasimha Moorthy; *J. Org. Chem.* 2011, 76, 396–402.
12. Chun-Li Cao, You-Yun Zhou, Jian Zhou, Xiu-Li Sun, Yong Tang, Yu-Xue Li, Guang-Yu Li, and Jie Sun; *Chem. Eur. J.* 2009, 15, 11384 – 11389.
13. Tracy M. Patrick, Jr; *J. Org. Chem.* 1952, 1009.
14. Pius A. Wehrli and Vera Chu; *J. Org. Chem.*, 1978, 38, 3436.
15. Pat N. Confalone, Edward M. Huie, Soo S. Ko, and Greg M. Cole; *J. Org. Chem.* 1988, 53, 482-487.
16. Michael D. Price, Mark J. Kurth, and Neil E. Schore; *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7769 – 7773.
17. Marigo, Mauro; Wabnitz, Tobias C.; Fielenbach, Doris; Jorgensen, Karl Anke; *Angewandte Chemie, International Edition* (2005), 44(5), 794-797.