



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

Preparación de Precursores de Esteroides no Naturales por Métodos Organocatalíticos.

Autor: Alfonso Pérez Sánchez

Tutor/es: Purificación Cuadrado Curto

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	4
3. Antecedentes bibliográficos.....	6
4. Plan de trabajo.....	16
5. Resultados y discusión.....	17
6. Conclusiones.....	28
7. Experimental.....	29
8. Anexos.....	45

RESUMEN

En el presente trabajo se ha estudiado la ciclación estereoselectiva de tricetonas derivadas de 1,3-ciclopentadionas catalizada por L-prolina y diversos derivados de ésta. La cetona de Hajos-Parrish así obtenida constituye el primer paso en la síntesis estereoselectiva de esteroides no naturales, de entre los que se puede destacar: gestodeno, levonorgestrel y desogestrel. Estos productos tienen un elevado interés comercial debido a su alta actividad farmacológica. Durante este trabajo se han preparado las tricetonas de partida y algunos de los catalizadores empleados posteriormente en el estudio del proceso de ciclación. La reacción de condensación intramolecular catalizada por L-prolina y derivados de trans-4-hidroxi-(S)-prolina ha permitido aislar (S)-7 α -etil-2,3,7,7 α -tetrahidro-1H-indeno-1,5(6H)-diona (cetona de Hajos-Parrish) con buen rendimientos y excelente relación de enantiomeros

ABSTRACT

In this work we have studied the stereoselective cyclization of triketones derived from 1,3-cyclopentadiones catalyzed by (S)-proline and derivatives. The Hajos-Parrish ketone is the first step in the stereoselective synthesis of non-natural steroids, where gestodene, levonorgestrel and desogestrel can be highlighted. These products have a high commercial attention. During the working period, initial triketones have been prepared, as well as some of the catalyst lately used in the study of mentioned cyclization processes. The intramolecular condensation reaction catalyzed by (S)-proline and trans-4-hydroxy-(S)-proline to give (S)-7 α -etil-2,3,7,7 α -tetrahydro-1H-indene-1,5(6H)-dione (Hajos-Parrish ketone) with good yield and enantiomer relation.

INTRODUCCIÓN

La síntesis total de esteroides permanece como un área en activo en la investigación, aunque el objetivo de los estudios y de los métodos usados han ido cambiando a lo largo de los años. Los primeros trabajos sirvieron para confirmar la elucidación de la estructura de los principales esteroides: estrona, testosterona y progesterona. Después del descubrimiento, en 1949, de la importancia terapéutica de los corticosteroides, varios métodos sintéticos han sido desarrollados con el objetivo del descubrimiento de nuevas rutas para la obtención de estos importantes esteroides. Ejemplos de estas rutas son la síntesis de *Woodward*¹ y la de *Scarett*². Aunque estas síntesis alcanzaron la etapa de planta piloto, mostraron ser ineficaces desde el punto de vista económico, y por lo tanto siendo no rentables. Siguiendo al descubrimiento de los contraceptores orales, el 19-norsteroides se convirtió en objeto de la síntesis total de esteroides. La síntesis de Torgov, Smith y Velluz alcanzaron la etapa de producción. En años posteriores, la síntesis total de esteroides ha probado ser particularmente útil en la demostración y prueba de nuevas metodologías y estrategias sintéticas.

De especial interés son aquellos denominados “no naturales”, y que se caracterizan por poseer un resto diferente de metilo en la posición 13. El sustituyente más habitual es un grupo etilo. De estos esteroides resultan especialmente interesantes:

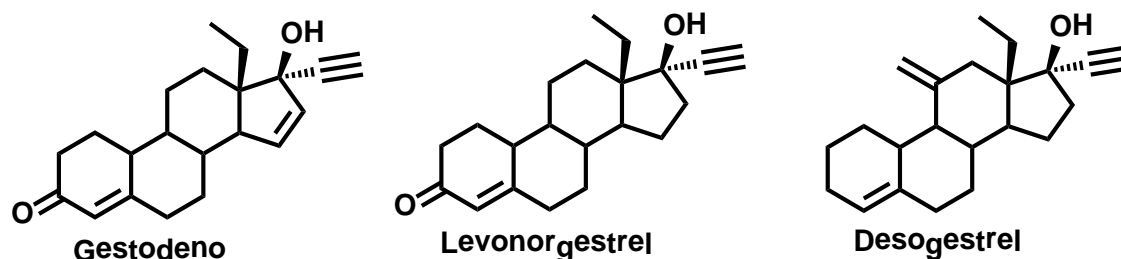


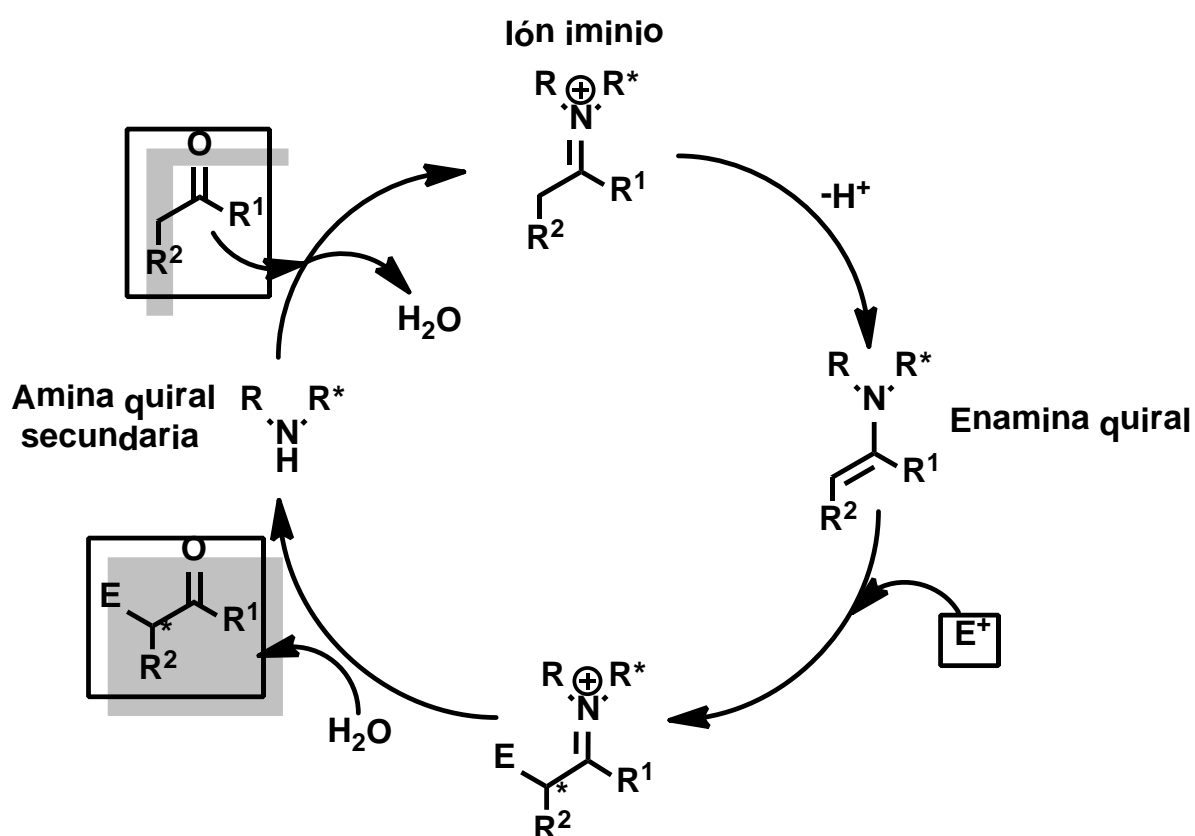
Figura 1: Esteroides de especial interés

¹R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. MacLamore, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2403 (1951)

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

Para llevar a cabo la síntesis total de esteroides, se pueden utilizar los organocatalizadores, que son moléculas orgánicas pequeñas que cumplen la función de catálisis enantioselectiva. A la hora de llevar a cabo esta catálisis asimétrica, se utilizan como catalizadores determinados derivados de aminoácidos, en mayor número L-Prolina.

El empleo de L-Prolina y derivados de este permite realizar procesos de ciclación enantioselectiva. Esta metodología permite la construcción de los anillos A y B de los futuros esteroides. Con esta metodología se ha sintetizado la denominada cetona de Hajos – Parrish, que en el caso de llevar un grupo etilo en el carbono angular completa la formación de los posibles anillos A y B. Este tipo de catalizadores reaccionan a través de la formación de una enamina (vía enamina), por lo que la preparación de posibles catalizadores objeto de estudio deben poseer una amina secundaria, y un hidrógeno con carácter ácido, que tiene como misión anclar el grupo carbonilo y aumentar su electrofilia.



Esquema 1: Mecanismo general de catálisis vía enamina.

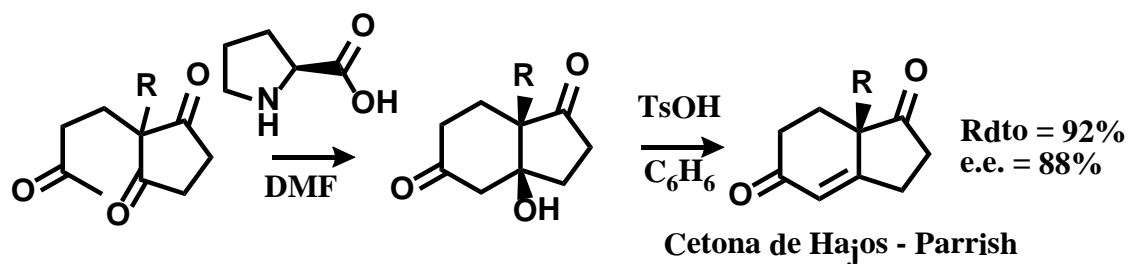
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Con el objetivo de ordenar los antecedentes bibliográficos consultados se han dividido en tres apartados:

- 2.1 Síntesis de la cetona de Hajos-Parrish
- 2.2 Métodos de preparación de 13-etilesteroides
- 2.3 L-Prolina y derivados en organocatálisis

2.1 Síntesis de la cetona de Hajos - Parrish((+)-7a-etil-2,3,7,7a-tetrahidro-1H-indeno-1,5(6H)-diona).

Desde que Hajos – Parrish³ publicaron por primera vez la síntesis de este tipo de sistemas bicíclicos (esquema 2), se han desarrollado nuevos catalizadores que han permitido mejorar las condiciones de preparación de este tipo de compuestos.



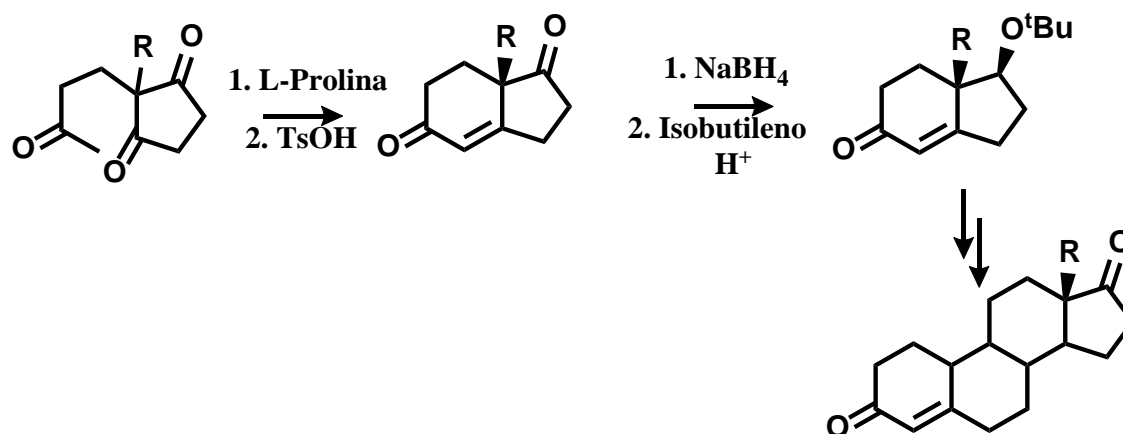
Esquema 2

Esta metodología se ha aplicado con éxito posteriormente⁴ en la síntesis de 19-noresteroides (esquema 3).

³a) Hajos Z.G.; Parrish D.R., *J. Org. Chem.*, **39**(12) 1615-1621 (1974)

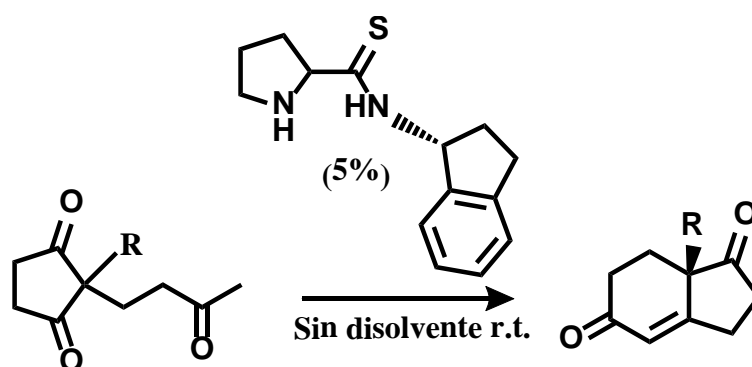
b) Hajos Z.G.; Parrish D.R., *J. Org. Chem.*, **39**(12) 1612-1615 (1974)

⁴Michelin R.A.; Hajos Z.G., Cohen N., Parrish D.R., Portland L.A. Sciammna N., Scott M.A., Wherli P.A., *J. Org. Chem.*, **40** 675-681 (1975)



Esquema 3

El grupo de Carmen Nájera ha desarrollado diferentes catalizadores⁵ derivados de (S)-Prolina con los que consiguen rendimientos y relación de enantiómeros similares a los descritos por Hajos – Parrish.



Esquema 4

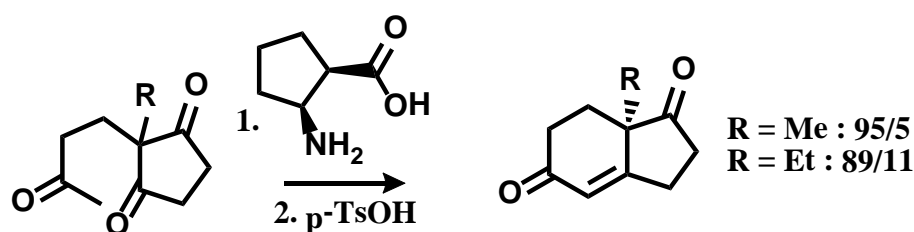
Es especialmente atractivo ya que se realiza sin disolvente, lo que desde el punto de vista medioambiental es favorable. Recientemente se ha descrito⁶ la síntesis de cetonas de este tipo

⁵a) Almasi D., Alonso D.A., Nájera C., *Adv. Synth. Catal.*, **350** 2467-2472 (2009)

b) Almasi D., Alonso D.A., Balaguer A.N., Nájera C., *Adv. Synth. Catal.*, **351** 1123-1131 (2009)

utilizando catalizadores derivados de prolinamida soportados sobre poliestireno con buenos rendimientos químicos y relación de enantiómeros (Esquema). En este caso el empleo de esta estrategia permite recuperar el catalizador, después del lavado del soporte, y usarlo más de una vez.

También se han descrito procesos de ciclación utilizando aminoácidos con una amina primaria, como el ácido β -aminocisopentacina⁷. En este caso se obtienen excelentes relaciones de enantiómeros, en el caso de tener en el carbono angular un grupo metilo y descendiendo notablemente en el caso de que este grupo sea un grupo etilo (esquema 5).



Esquema 5

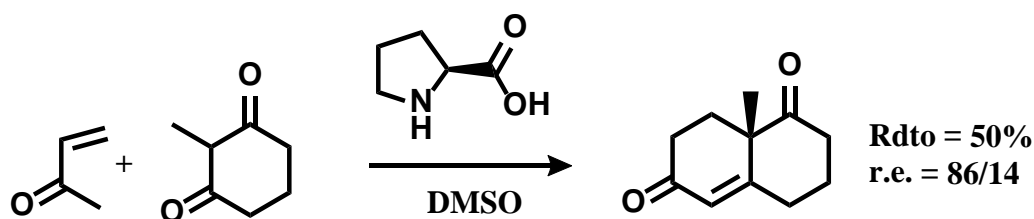
Estos resultados son concordantes con los encontrados en otros trabajos donde el resto metilo proporciona mejor relación de enantiómeros que el etilo. Debido a este problema se hace necesario poner a punto una nueva metodología que permita obtener este sistema bicíclico con mejor relación de enantiómeros.

La ciclación tipo Robinson ha sido ensayada con 2-metil-1,3-ciclohexadiona⁸, donde directamente se puede preparar la cetona de Wieland – Miescher en un proceso catalizado por (S)-Prolina y varios derivados de este aminoácido (esquema 6).

⁶Pedrosa R., Andrés J.M., Manzano R., Pérez-López C., *Tetrahedron Lett.*, **54** 3101-3104

⁷Davies S.G., Sheppard R.L, Smith A.D., Thompson J.E., *Chem. Commun.*, 3802-3804 (2005)

⁸Bui T., Barbas III C.F., *Tetrahedron Lett.*, **41** 6951-6954 (2000)

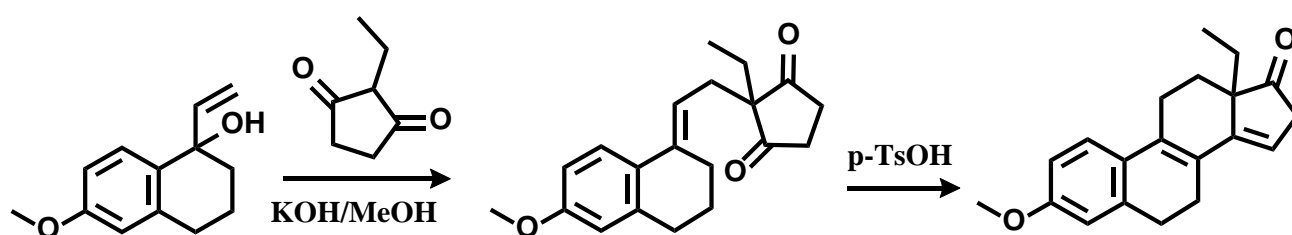


Esquema 6

2.2 Métodos de preparación de 13-etilesteroides

La modificación en la posición 13 de los esteroides de origen natural por otros sustituyentes, lo más habitual un resto etilo, ha abierto la posibilidad de preparación de nuevos esteroides, entre los que se encuentran los denominados contraceptivos orales, de segunda generación (levonorgestrel), y de tercera generación (gestodeno, desogestrel), que presentan un número menor de efectos secundarios.

La síntesis de Torgov fue una de las primeras metodologías aplicadas a la preparación de este tipo de esteroides, ya que utilizando 2-etil-1,3-ciclopentadienona como producto de partida, permitiendo la obtención de este tipo de esteroides. Hitaga y colaboradores utilizan esta metodología en la preparación de diversos 17-etilesteroides⁹ (esquema 7)

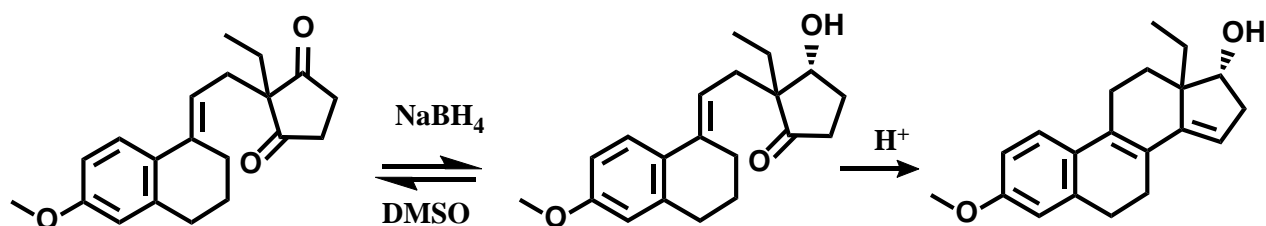


Esquema 7

⁹ Hisaga V., *Chem. Pharm. Bull.*, **13(11)** 1289-1294 (1965)

El alcohol resultante en la etapa de reducción del carbonilo en la posición 17 es susceptible de resolución, lo que permite obtener uno solo de los enantiómeros.

La reducción de uno de los grupos carbonilo antes de producirse la ciclación de Torgov permite la resolución dinámica de ambos isómeros, ya que la oxidación del producto no resuelto y nueva reacción de reducción, va a permitir aislar uno de los isómeros¹⁰.



Esquema 8

Este mismo proceso se ha realizado utilizando procesos de biosíntesis¹¹, obteniendo el correspondiente alcohol con excelentes rendimientos. Debido al notable interés industrial de este tipo de esteroides se han desarrollado un gran número de síntesis.

En la bibliografía se encuentran recogidos diferentes procedimientos para la síntesis de desogestrel¹², gestodeno¹³ y levonorgestrel¹⁴, probablemente los productos con mayor interés

¹⁰ Asako T., Hiraga K., Miki T., *Chem. Pharm. Bull.*, **21(1)** 107-111 (1973)

¹¹ Rufer C., Kosmol H., Schroder E., Kieslich K., Gibian H., Liebig S., *Ann. Chem.*, **702** 141-148 (1967)

¹² a) Lenna, Roberto; Mariani, Edoardo; Vanossi, Andrea *PCT Int. Appl.* (2014), WO 2014037873 A1 20140313

b) Ostendorf, Martin *PCT Int. Appl.* (2013), WO 2013135744 A1 20130919

c) Nickisch, Klaus; Santhamma, Bindu *PCT Int. Appl.* (2013), WO 2013071210 A1 20130516

d) Shang, Muhong; Chai, Hongwei; Wang, Wei; Zhai, Baoshuang; Cai, Ruiping *Faming Zhuanli Shenqing* (2012), CN 102675392 A 20120919

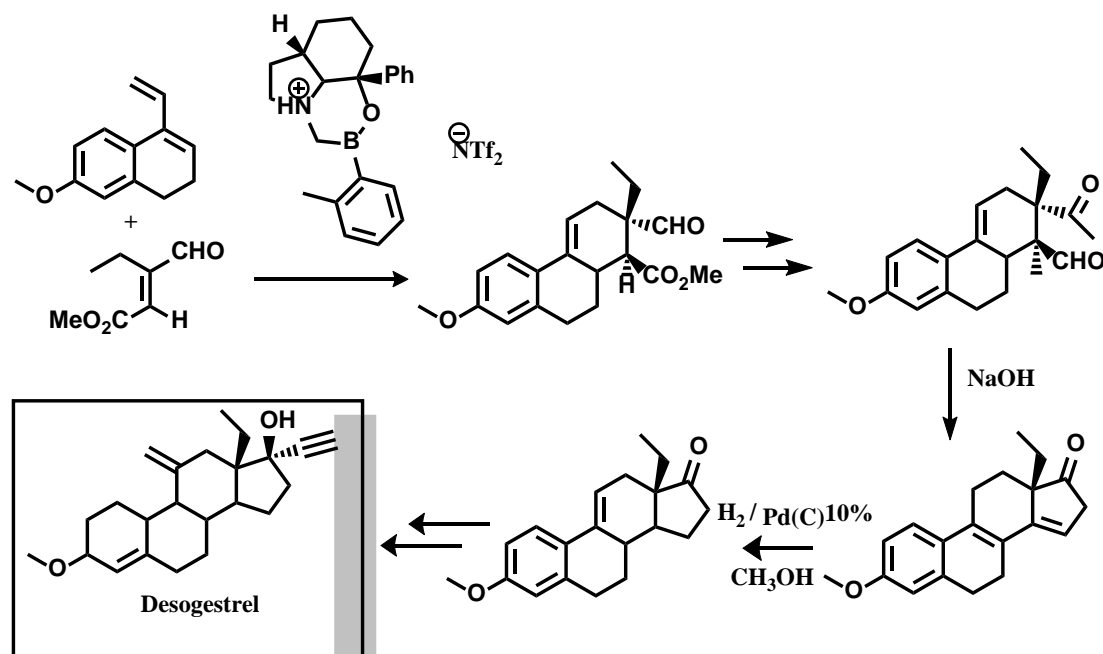
¹³ a) Moutou, Jean-Luc; Mouton, Florent; Pellegrino, Gilles; Dillenschneider, Jean-Marc; Lafay, Jean (2011), WO 2011098439 A2 20110818

b) Jean-Luc; Mouton, Florent; Pellegrino, Gilles; Dillenschneider, Jean-Marc; Lafay, Jean *Eur. Pat. Appl.* (2011), EP 2354150 A1 20110810

c) Grisenti, Paride; Reza, Helai Sharzad; Pengo, Daniele *Eur. Pat. Appl.* (2005), EP 1586579 A1 20051019

d) Ferraboschi, Patrizia; Grisenti, Paride; Onofri, Andrea; Prestileo, Paolo *Synlett* (2004),

desde el punto de vista farmacológico. En cuanto al desogestrel, es especialmente interesante el método desarrollado por Corey¹⁵ y colaboradores, donde la reacción de Diels-Alderenantioselectiva entre el dieno generado a partir de tetralona y trans-3-formil-2-pentenoato de metilo catalizada por una sal de oxazaborolidina (esquema 9)



Esquema 9

El levonorgestrel se obtiene industrialmente¹⁶ a partir de un metoxidieno, generado por reducción de Birch, donde se produce la reacción con acetiluro de litio con posterior hidrólisis y recristalización.

(10), 1838-1840

¹⁴ a)Hu, Tianjin *Faming Zhuanli Shenqing* (2013), CN 103087134 A 20130508

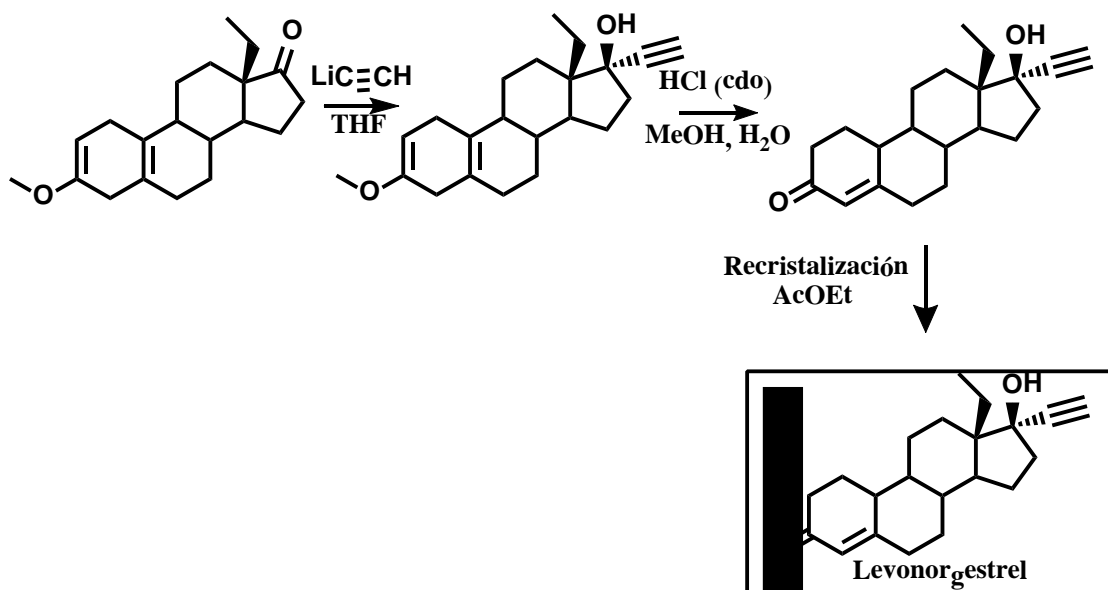
b)Zadbuke, Swapnil Ajit; Mehare, Kishor Gulabrao; Godbole, Himanshu Madhav; Singh, Girij Pal, *PCT Int. Appl.* (2012), WO 2012110947 A1 20120823

c)Zeng, Wei; Li, Zhifeng; Tian, Weixue; Zhang, *LiangrenZhongguoYaowuHuaxueZazhi* (2011), 21(2), 126-129

d)Cai, Dongwei; Wu, Xiying, *Faming Zhuanli Shenqing* (2011), CN 101982472 A 20110302

¹⁵Hu Q.Y., Rege P.D., Corey E.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **126** 5964-5986 (2004)

¹⁶ Madbuke S., Mehase K., Gobbole H., Singh G., WO 2012/110974



Esquema 10. Síntesis de Levonorgestrel.

La obtención de gestodeno¹⁷ requiere introducir un doble enlace entre los carbonos 15 y 17. Esta síntesis se realiza a partir de 15-hidroxi-18-metil-ester-4-en-3,17-diona, que mediante la protección del grupo hidroxilo con acetato y el grupo carbonilo de la posición 3 como enólico permite la incorporación del resto de acetileno en la posición 17. La hidrólisis final y eliminación del acetato permite aislar el gestodeno.

2.3 L-Prolina y derivados en organocatálisis

La (S)-Prolina es buen catalizador de la reacción aldólica ya que une la presencia de una amina secundaria con la de un grupo carboxílico, donador de protones. Debido a esto, la (S)-Prolina y sus posibles derivados han sido objeto de estudio en reacciones aldólicas. La primera reacción aldólica¹⁸ intermolecular catalizada por aminas fue desarrollada por List y

¹⁷ Mouton J.L., Mouton F., Pelle-Grino G., Dillenschneider J.M., Laytay J., WO2011/098439 A2

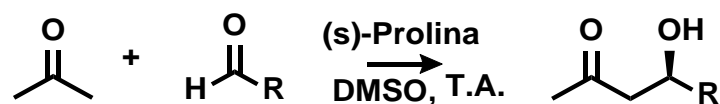
^{18a)} List B., *Synlett.*, 1675 (2001)

b) List B., Lerner R.A., Barbas III C.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **122** 2395 (2000)

c) Notz W., List B., *J. Am. Chem. Soc.*, **122** 7386 (2000)

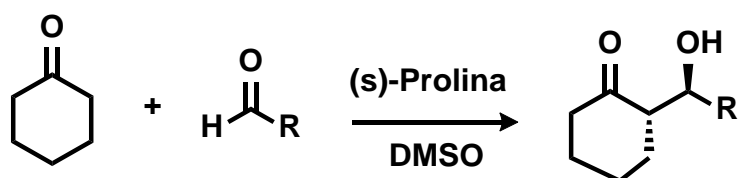
d) List B., Pojartier P., Castello C., *Org. Lett.*, **3** 573 (2001)

colaboradores en el año 2000, donde hace reaccionar acetona en exceso con diferentes aldehídos aromáticos y alquílicos, en presencia de L-Prolina, obteniendo buenos rendimientos y enantioselectividades.



Esquema 11

El empleo de cetonas cíclicas¹⁹ como sistemas donadores ha permitido observar que la reacción transcurre con excelente relación de diastereoisómeros y enantiómeros (esquema 12).



Esquema 12

Posteriormente se han preparado prolinamidas quirales, que se han mostrado como eficaces catalizadores de procesos aldólicos. Dentro de este tipo de catalizadores son especialmente importantes los usados por el grupo Gong²⁰, Xiao²¹ o Zhao²² que obtuvieron relaciones de enantiómeros cercanas al 99%.

e)List B., *Tetrahedron*, **58** 5573 (2002)

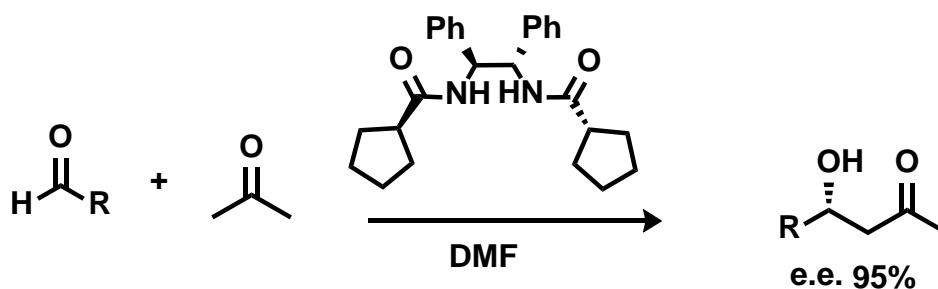
¹⁹Bahamanyar S., Houk K.N., Martin H.J., List B., *J. Am. Chem. Soc.*, **125** 2475 (2003)

²⁰a) Tang Z., Yang Z.H., Chen X.H., Cun L.F., Mi A.Q., Jiang Y.Z., Gong J.Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **127** 9285 (2005)

b) He L., Tang Z., Cun L.F., Mi A.Q., Jiang Y.Z., Gong L.Z., *Tetrahedron* **62** 346 (2006)

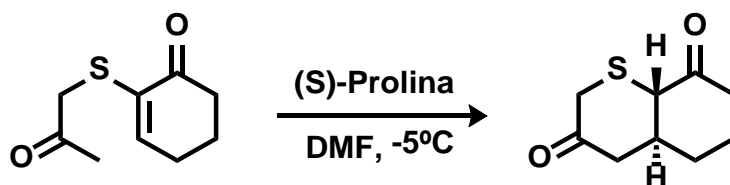
²¹Chen J.R., Lu H.N., Li X.Y., Cheng L., Wan L., Xiao W.J., *Org. Lett.*, **7** 4543 (2005)

²²Samanta S., Liu J., Dodda R., Zhao C.G., *Org. Lett.*, **7** 5321 (2005)



Esquema 13

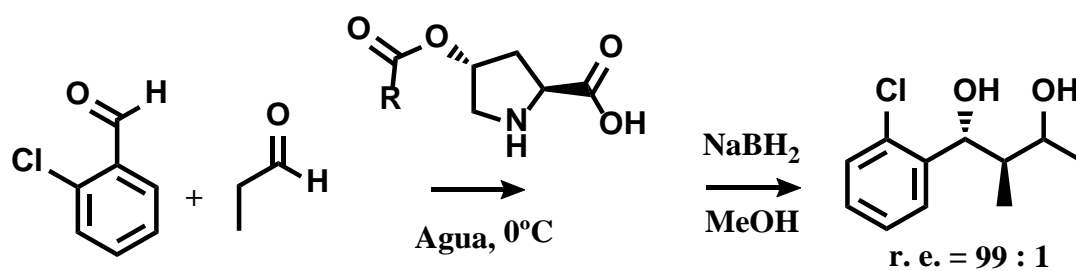
La modificación de la estructura de (S)-Prolina ha permitido la obtención de tioprolinamidas, diaminas y péptidos con los que también se obtienen excelentes rendimientos químicos y relación de isómeros. La aplicación a reacciones aldólicas de tipo intramolecular ha dado buenos resultados, tanto con (S)-Prolina, que ya hemos visto su aplicación a la síntesis de Hajos – Parrish, como con otros derivados. Así por ejemplo la ciclación de dicetonas conteniendo azufre transcurre con facilidad en presencia de (S) – Prolina en DMF, aunque la relación de isómeros baja.



Esquema 14

Trabajos previos han demostrado que la introducción de un sustituyente en la posición 4 del anillo de (S)-prolina puede favorecer el aumento de la estereoselectividad de ciertos procesos. Hayashi y colaboradores²³ han utilizado diferentes derivados de trans-4-hidroxi-L-prolina en la reacción de α -clorobenzaldehído con propanal obteniendo relaciones de enantiómeros cercanas a 99:1. Además estos catalizadores son compatibles con el uso de agua como disolvente, lo que les hace más atractivos para su empleo en procesos de tipo industrial.

²³ Hayashi, Y, Aratake, S, Okamo, T, Takahashi, J, Sumiya, T, Shoji, M, *Angew. Chem. Int.*, **45** 5527 (2006)



Esquema 15

Todos estos antecedentes bibliográficos nos indican que el empleo de catalizadores derivados de (S)-prolina en procesos de adición y ciclación estereoselectiva es una buena estrategia para conseguir procesos con buenos rendimientos y excelente relación de enantiómeros.

PLAN DE TRABAJO

El plan de trabajo se estructuró en tres bloques: Obtención de los sistemas tricarbónicos, síntesis de los posibles catalizadores y estudio de las reacciones enantioselectivas de ciclación.

- **A)** Obtención de una serie de compuestos tricarbónicos, con lo que se probaran distintos organocatalizadores.
- **B)** Preparación de una serie de organocatalizadores, de manera que estos fueran derivados de la L-prolina y de la trans-4-hidroxi-L-prolina.
- **C)** Estudio de la reacción de ciclación enantioselectiva para formar los precursores bicíclicos de los esteroides.

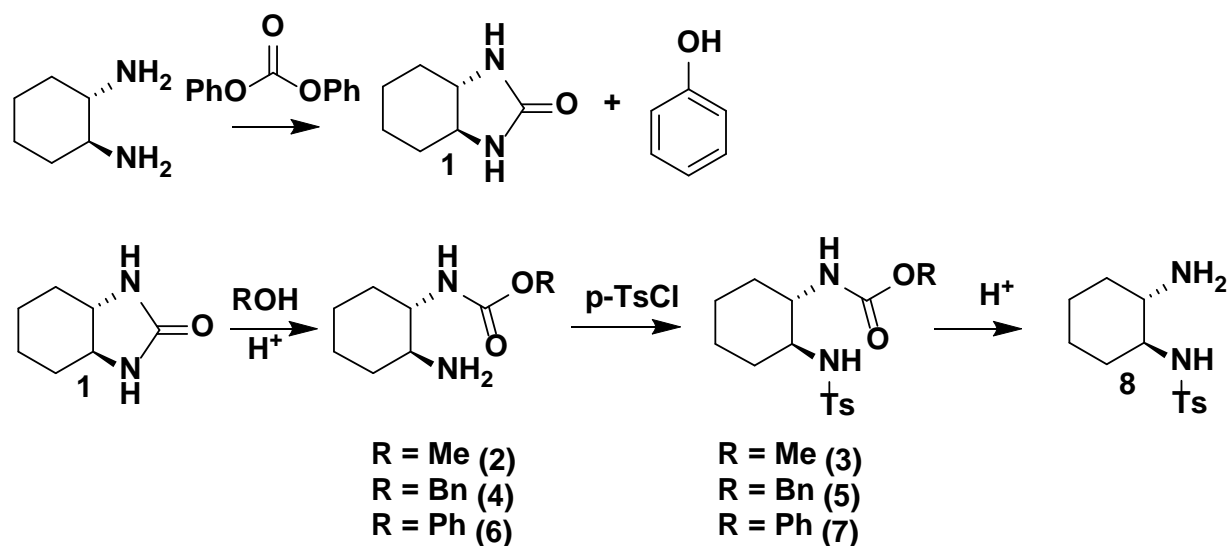
RESULTADOS

1. Síntesis de catalizadores

En trabajos previos se pudo comprobar que la (S)-Prolina se comporta como excelente catalizador en los procesos de ciclación enantioselectiva para la obtención de la denominada cetona de Hajos – Parrish. De esta forma buscamos mejorar los resultados encontrados para la (S)- Prolina por modificación de su estructura. En este sentido se pretenden preparar derivados de (1S,2S)-1,2-diaminociclohexano y trans-4-hidroxi-(S)-prolina.

1.a. Síntesis de derivados de (1S,2S)-1,2-diaminociclohexano.

De los dos grupos amino, se optó por derivatizar uno de ellos como sulfonamida. Este grupo permitirá la existencia de un hidrógeno con carácter ácido en el catalizador final. Para la preparación de esta sulfonamida se siguió el procedimiento descrito en la bibliografía²⁴ y que se recoge en el esquema siguiente



Esquema 16: Ruta sintética para la obtención del derivado de 1,2-diaminodieciclohexano.

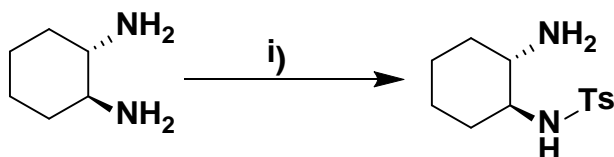
²⁴ A. L. Fuentes deArriba, D. G. Seisdedos, L. Simon, V. Alcázar, C. Raposo, J. R. Morán, *J. Org. Chem.*, **75** 8303-8306 (2010)

El primer paso, común a todas ellas, consistió en un tratamiento del compuesto de partida con carbonato de difenilo, utilizando ácido p-toluensulfónico e isopropanol como disolvente, conduciendo al derivado de urea de forma cuantitativa. La apertura del derivado de urea se ensayó en diferentes condiciones, como son metanol en medio ácido de HCl, alcohol bencílico, fenol y ácido metanosulfónico.

En la etapa siguiente se llevó a cabo la reacción de los compuestos anteriormente obtenidos con cloruro de tosilo, utilizando trietilamina como base y acetato de etilo como disolvente, según la literatura¹¹. De esta manera se consigue la tosilación del grupo amino libre.

En la última etapa de la ruta se probaron varios métodos para producir la desprotección y obtener así el otro grupo amino libre. Desafortunadamente el rendimiento obtenido en el proceso de hidrólisis o hidrogenolisis de los carbamatos así obtenido fue inferior al 10%, por lo que como procedimiento sintético tuvo que ser abandonado.

Como método alternativo para la obtención del derivado de (1S,2S)-1,2-diaminaciclohexano se probó la reacción directa²⁵ con defecto de cloruro de tosilo.



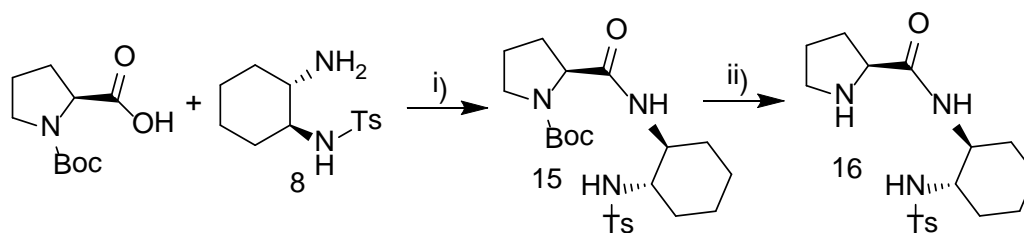
Reactivos y condiciones: i) TsCl, CH₂Cl₂, NEt₃

Esquema 17: Formación de tosilamidas

Se llevó a cabo la reacción directa entre el (1S,2S)-1,2-diaminaciclohexano y el cloruro de tosilo, utilizando trietilamina como base y diclorometano como disolvente. De esta manera se obtuvo a parte del producto deseado el producto de partida que se puede separar con facilidad y volver a ser utilizado. El rendimiento de la reacción fue del 38%.

²⁵J. Balsells, L. Mejorado, M. Phillips, F. Ortega, G. Aguirre, R. Somanathan, P. J. Walsh, *Tetrahedron: Asymmetry*, **9** 4135-4142 (1998)

La sulfonamida **8** se hizo reaccionar con Boc-L-Prolina empleando las condiciones previamente descritas (esquema 5); de esta forma fue preparado el derivado de L-Prolina**16** con buen rendimiento.



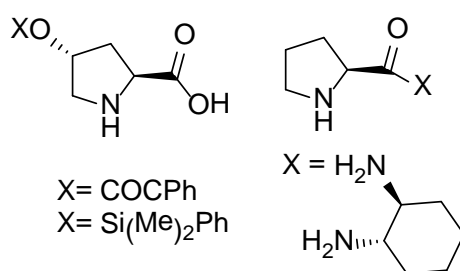
Reactivos y condiciones: i) ClCO_2Et , CH_2Cl_2 , NEt_3 , 0°C ; ii) TFA, CH_2Cl_2 , N_2

Esquema 18: Ruta sintética para obtener **16**

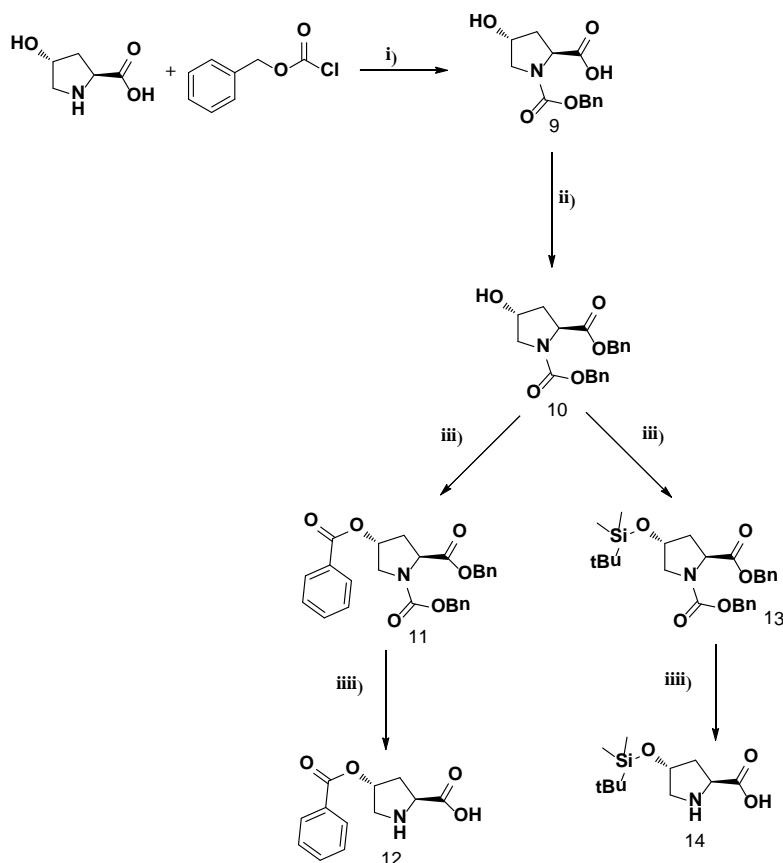
En una segunda etapa se produce la reacción del compuesto derivado de amida obtenido en la etapa anterior con ácido trifluoroacético utilizando diclorometano como disolvente. En este paso se produce la desprotección del grupo amino protegido como Boc. Con esto llegamos a la obtención del compuesto **16**. El rendimiento de la reacción es del 95%. El compuesto obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando una mezcla acetato de etilo/metanol (5:1) como eluyente.

1.b. Síntesis de derivados de trans-4-hidroxi-(S)-prolina.

La preparación de derivados de trans-4-hidroxi-(S)-prolina (esquema 19) se llevó a cabo a través de un intermedio común (**10**) que se prepara en dos etapas en dos etapas, Primero reacciona con cloroformiato de bencilo y después con bromuro de bencilo en medio básico. A partir de este se prepararon dos nuevos derivados con cloruro de dimetilercbutilsilicio y cloruro de benzoilo.



Esquema 19: Tipos de organocatalizadores preparados



Reactivos y condiciones: i) NaOH (4M), 0°C; ii) BnBr, NEt₃, THF; iii) ClCO₂Bn, NEt₃, CH₂Cl₂; iiiii) H₂, Pd/C, EtOH; iiiiii) (Me)₂(tBu)SiCl, NEt₃, CH₂Cl₂; iiiiii) H₂, Pd/C, EtOH

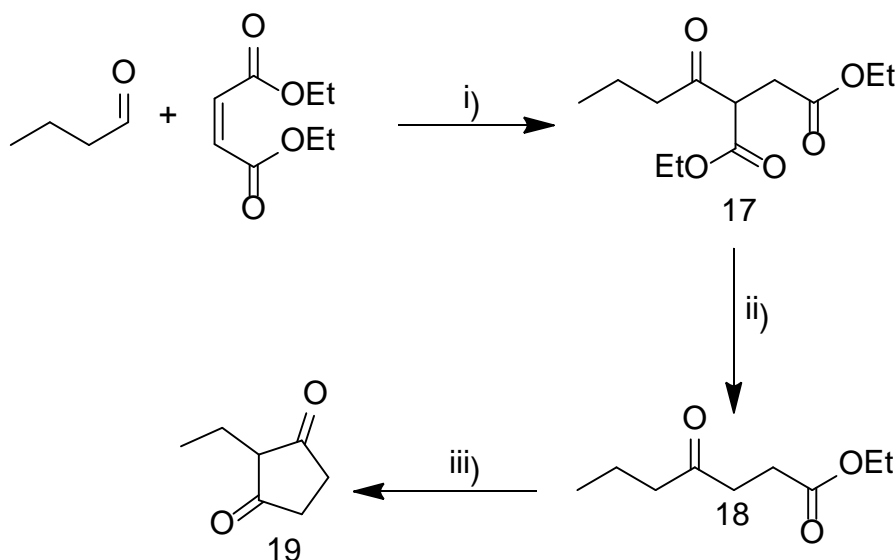
Esquema 20: Ruta sintética para obtener 12 y 14

Tras esto se procedió a proteger el grupo carboxilo. Para ello se hizo reaccionar el compuesto obtenido anteriormente con bromuro de bencilo en presencia de trietilamina como base y THF como disolvente.

Por último en un cuarto paso la hidrogenación catalítica de los compuestos formados anteriormente, utilizando como catalizador paladio sobre carbono. El compuesto se purifica por cromatografía en columna utilizando una mezcla de acetato de etilo/heptano (1:1) como eluyente.

2. Síntesis de los compuestos tricarbonílicos precursores de los sistemas bicíclicos.

Previamente a la preparación de los compuestos tri y tetracarbonílicos sobre los que se estudiar la reacción con los catalizadores, es necesario llevar a cabo la síntesis de la dicetona **19**. La ruta sintética utilizada para la síntesis de esta dicetona es la siguiente:

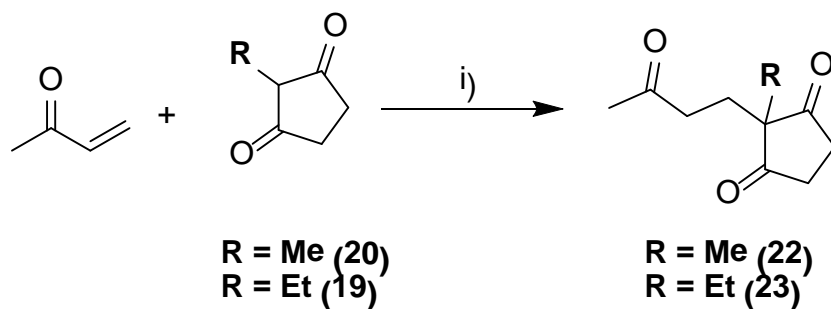


Reactivos y condiciones: i) $(C_6H_5CO_2)_2O_2$, refluxo, 4h; ii) 1. HBO_3 , $180^\circ C$, 4h; 2. H_2O , $0^\circ C$; iii) $MeONa/MeOH$, xileno, DMSO, $140^\circ C$

Esquema 21: Ruta sintética para la obtención de la dicetona

La primera etapa transcurre mediante una reacción radicalaria entre maleato de dietilo y n-butiraldehído, utilizando peróxido de benzoilo como iniciador que permite obtener el compuesto **17**. El tratamiento de este compuesto con ácido bórico en proporción equimolar promueve la decarboxilación, dando lugar al compuesto **18**. La transformación en la dicetona **19** fue posible por reacción con metóxido sódico en DMSO / xileno, reacción puesta a punto previamente en nuestro grupo de investigación.

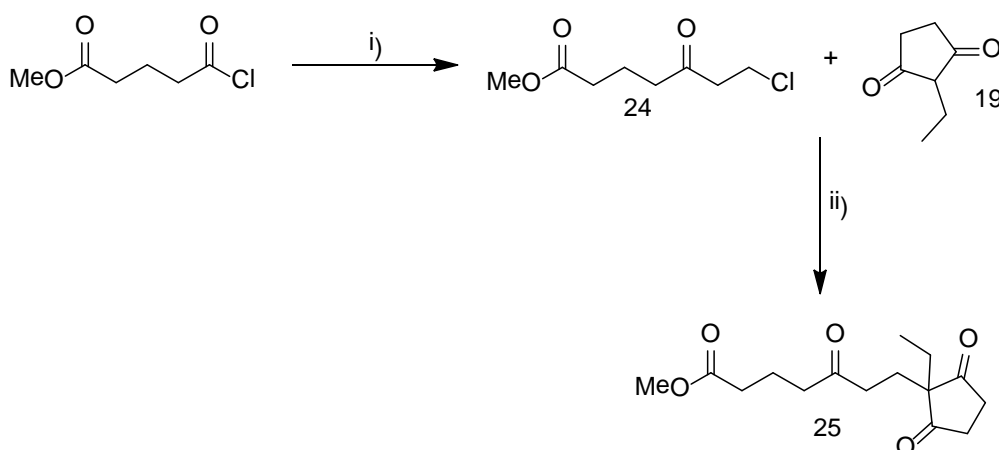
La ruta sintética seguida para la síntesis de los compuestos tricarbonílicos es la siguiente:



Reactivos y condiciones: i) NEt_3 , AcOEt , N_2 , 6 días

Esquema 22: Ruta sintética para la obtención del tricarbonilo 21

Se llevó a cabo la reacción entre la dicetona **20** y el compuesto insaturado, en presencia de trietilamina como base y como disolvente. En esta reacción se obtuvo un rendimiento del 68%. La purificación de este compuesto **22**, igual que en el caso anterior se llevó a cabo por cromatografía en columna, utilizando una mezcla acetato de etilo/heptano (1:1) como eluyente. El compuesto **23** fue purificado mediante destilación a vacío.



Reactivos y condiciones: i) AlCl_3 , C_2H_4 , CH_2Cl_2 , N_2 ; ii) NEt_3 , AcOEt , 3 días

Esquema 23: Ruta sintética para la obtención de **25**

El primer paso es la reacción entre el compuesto cloruro de ácido y el etileno, en presencia de tricloruro de aluminio como catalizador y diclorometano como disolvente, según la literatura²⁶. El etileno se burbujea sobre la masa de reacción, saturando la atmósfera del mismo. Obteniéndose el compuesto **24** con un rendimiento de 86% y una pequeña cantidad de

²⁶ L. B. Barkley, W. S. Knowles, H. Raffelson, Q. E. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.*, **78** 4112 (1957)

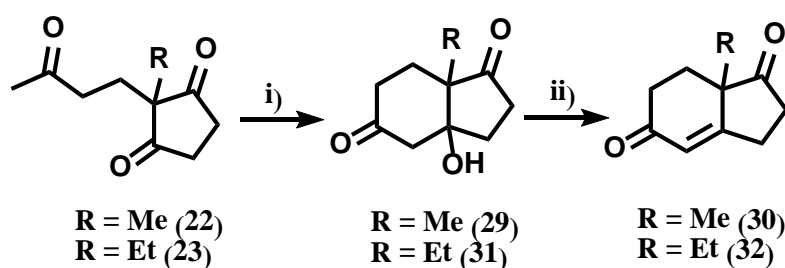
impurezas debidas principalmente al compuesto clorado de partida que ha quedado sin reaccionar. El compuesto obtenido se purifica por cromatografía en columna, utilizando una mezcla acetato de etilo/heptano (1:4) como eluyente. En una segunda etapa se lleva a cabo la reacción entre el compuesto **24** y la dicetona**19**, en presencia de trietilamina como base. Se obtiene un rendimiento del 81%, Se lleva a cabo una purificación del compuesto **25** por cromatografía en columna utilizando una mezcla acetato de etilo/heptano (1:2) como eluyente.

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

El estudio de la actividad de los distintos organocatalizadores se realizó mediante prueba de estos con los distintos compuestos tricarbónicos sintetizados previamente. Ante de comenzar las distintas pruebas se fijaron las condiciones con las que se trabajó, las cuales corresponden a la utilización de DMSO o DMF como disolvente, 15% de organocatalizador.

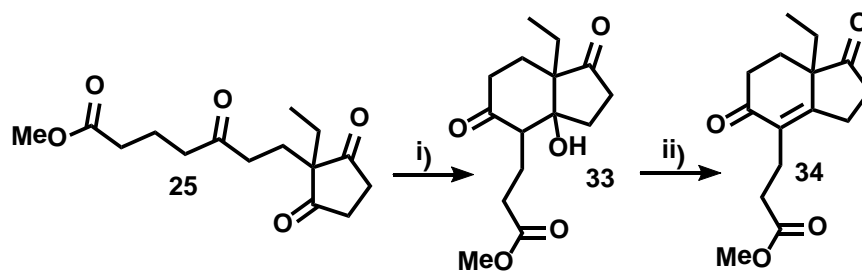
En el estudio de la reacción de ciclación enantioselectiva de compuestos tricarbónicos se han empleado junto con el catalizador derivado de (1S,2S)-1,2-diaminaciclohexano los derivados de trans-4-hidroxi-(S)-prolina, cis-4-hidroxi-(R)-prolina y ácido (4R)-1,3-tiazolidin-4-carboxílico.

En la reacción de ciclación se obtiene en primer lugar el cetol (esquema 24) que sufre en parte la deshidratación del alcohol angular, por lo que una vez concluida la reacción se transformó todo ello en la enona, por tratamiento con p-TsOH, y así no obtener mezcla de productos.



Reactivos y condiciones son: i) Catalizador, DMF, ii) 90°C, p-TSA

Esquema 24: Reacción de ciclación estereoselectiva.



Reactivos y condiciones son: i) Catalizador, DMF, ii) 90°C, p-TSA

Esquema 25: Reacción de ciclación estereoselectiva.

De forma similar se realizó el estudio con el cetoéster **25** (esquema 25). A continuación se muestran los resultados obtenidos, En los siguientes esquemas (26 y 27) se recogen los catalizadores y compuestos carbonílicos utilizados en este estudio.

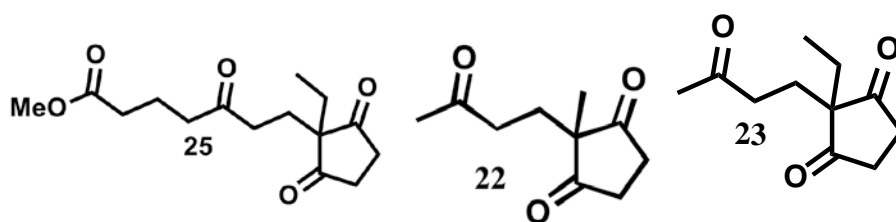
Tabla 1. Estudio de la ciclación estereoselectiva.

Entrada	Catalizador	Sustrato	Rdt. (%) ^a	r.e. ^b	T(h)
1	26	22	90	98:2	25
2	27	22	87	2:98	4
3	28	22	92	98:2	3
4	26	23	94	97:3	22
5	27	23	91	4:96	9
6	28	23	89	93:7	9
7	16	23	49	74:26	14
8	14	23	68	93:7	21
9	12	23	^c	93:7	^c
10	35	25	69	50:50	11 d

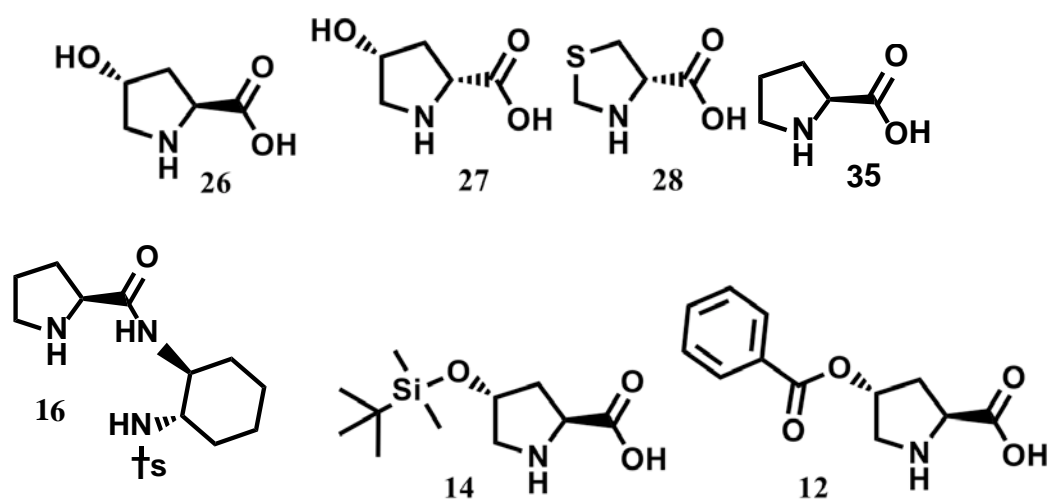
^aObtenidos tras purificación por cromatografía en columna

^bDeterminado por HPLC quiral

^cNo determinado.



Esquema 26: compuestos utilizados como sustratos



Esquema 27: Compuestos utilizados como organocatalizadores

El análisis de los resultados obtenidos nos indican que tanto la trans-4-hidroxi-(S)-prolina como sus derivados o la cis-hidroxi-(R)-prolina proporcionan buenos rendimientos y excelente relación de enantiómeros en los procesos de ciclación estudiados, lo que abre un camino a su utilización a escala mayor o incluso su posible industrialización. La ciclación catalizada por derivados de 1,2-diaminociclohexano proporciona peores resultados y tiempos de reacción prolongados lo que puede estar motivado por el excesivo volumen de estos catalizadores lo que hace más difícil el proceso catalítico.

CONCLUSIONES

- 1.- La reacción de adición de Michael entre vinilcetonas y compuestos dicarbonílicos es un buen método para la preparación de los compuestos tricarbonílicos.
2. Los catalizadores derivados de (S)-prolina conducen a excelentes rendimientos químicos y relación de enantiómeros en la formación de la cetona de Hajos-Parrish.

