



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE MASTER

Máster en técnicas avanzadas en química

Título del Trabajo

**ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE CICLACIÓN DE 2-ETIL-2-(3-OXOALQUIL)-
1,3-CICLOPENTADIONAS PROMOVIDAS POR α -AMINOÁCIDOS
ENANTIOMERICAMENTE PUROS**

Autor:

VÍCTOR GONZÁLEZ GÓMEZ

Tutor:

Purificación Cuadrado Curto

ÍNDICE

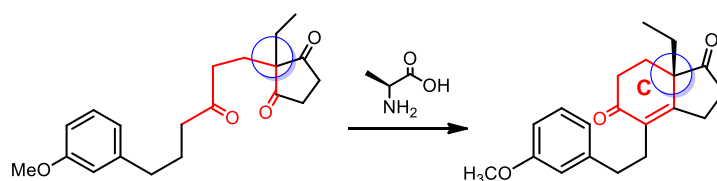
• Índice	2
• Resumen	3
• Introducción	4
• Antecedentes bibliográficos	6
• Objetivos	13
• Plan de trabajo	14
• Resultados y discusión	17
➤ Vía 1	19
-Preparación de 1,3-ciclopentadienonas-2,2-disustituidas	19
-Desimetrización reductiva de la β -dicetona	20
-Construcción del esqueleto hidrocarbonado	21
-Protección selectiva del grupo carbonilo	22
➤ Vía 2	25
-Síntesis de la 6-(3-metoxifenil)-1-hexen-3-ona	25
- Construcción del esqueleto hidrocarbonado	27
- Ciclación estereoselectiva	28
• Conclusiones	32
• Técnicas experimentales	33
➤ Vía 1	33
-Síntesis de los productos de partida	33
-Construcción del esqueleto hidrocarbonado	38
➤ Vía 2	39
-Síntesis de los productos de partida	39
-Construcción del esqueleto hidrocarbonado	42
- Ciclación estereoselectiva	42
• Anexos	44
➤ Bibliografía	44
➤ Caracterización espectroscópica	45

RESUMEN

This work accounts for new procedures designed in order to build a basic hydrocarbon skeleton of 13-ethylsubstituted steroid systems, which are not natural, but they show improved physiological action. Two alternative paths are considered:



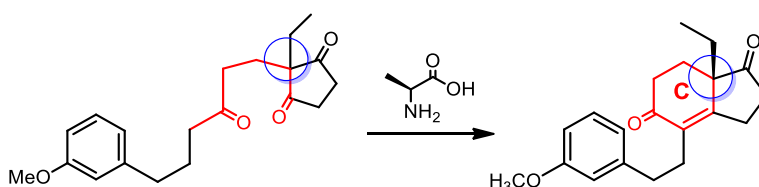
Both converge to give the same prochiral ketone, which cyclization would finally lead to the enantioselective C ring closure of the ulterior steroid. Thus, once the asymmetric induction due to the chiral aminoacids in C13 configuration has been analyzed:



El trabajo que se presenta desarrolla procedimientos que permitan abordar la construcción del esqueleto hidrocarbonado básico de sistemas esteroideos 13-etilsustituidos, no naturales, pero de acción fisiológica incrementada. Para ello se plantean dos vías alternativas:



Ambas confluyen en una misma tricetona proquiral, cuya ciclación conducirá finalmente al cierre enantioselectivo del anillo C del futuro esteroide, analizando la inducción asimétrica ejercida por aminoácidos quirales, en la configuración del C-13:



INTRODUCCIÓN

La síntesis de esteroides así como el desarrollo de nuevas rutas sintéticas para su obtención, son a día de hoy un área en activo de la investigación en Química Orgánica. Tras el descubrimiento de la importancia terapéutica de los corticosteroides en 1949, la investigación de nuevas vías de síntesis que permitan su obtención ha experimentado un gran auge. Algunos ejemplos de estas vías sintéticas son la síntesis de Woodward, la de Scasett o la de Torgov^{1,2,3}.

Nuestra investigación se va a centrar en los esteroides “no naturales”, que se caracterizan por poseer un sustituyente diferente de metilo en la posición C-13 del esteroide. El sustituyente que se encuentra con más frecuencia es un grupo etilo. Y entre éstos destacan: **gestodeno**, **levonorgestrel** y **desogestrel**, que forman parte de los anticonceptivos de última generación. Sus estructuras se muestran en la figura 1:

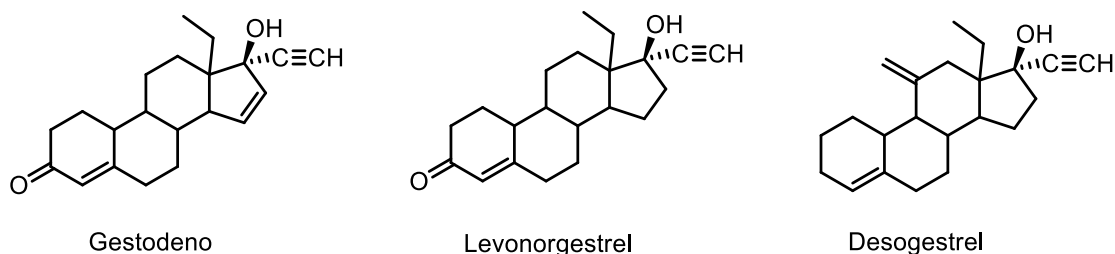
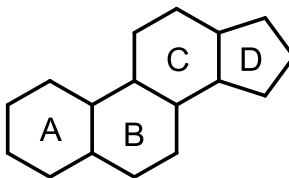


Figura 1

Una posibilidad para realizar la síntesis de estos esteroides consiste en preparar primero los anillos C y D del esteroide y una vez obtenidos éstos, completar el esqueleto hidrocarbonado mediante la ciclación estereoselectiva del anillo B (Figura 2):



¹ Woodward, R.B.; Soudheimer, F.; Taub, D.; Hensler, K.; MacLamore, W.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2403.

² Groen, M.B.; Zeelen, F.I. *Red. Trav. Chim. Prays-Bass* **1986**, 105-465-487.

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

Figura 2

En nuestro caso se han estudiado dos estrategias diferentes como vía de acceso a la construcción del precursor hidrocarbonado del esteroide, en función del enlace C-C que ensamble los 2 fragmentos del esqueleto final (Figura 3):

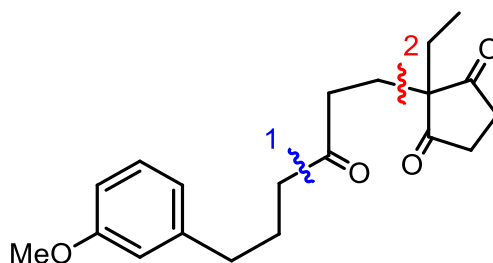
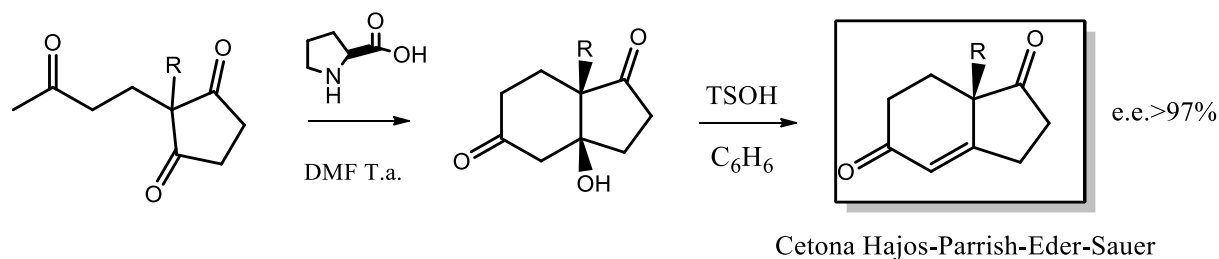


Figura 3

ANTECEDENTES

En este capítulo, se recoge una breve revisión bibliográfica de los procedimientos descritos con anterioridad para la síntesis total de esteroides “no naturales”.

Hajos y Parrish⁴ publicaron por primera vez la síntesis de precursores estereodefinidos del sistema bicíclico C - D (cetona de Hajos-Parrish-Eder-Sauer), a partir de tricetonas, que en presencia de aminoácidos quirales se ciclan preferentemente hacia una estereoquímica concreta (Esquema 1).



Esquema 1

La aplicación de esta metodología a la obtención de análogos de la cetona de HPES (Figura 4), sustituidos sobre el doble enlace, proporciona pobres resultados.

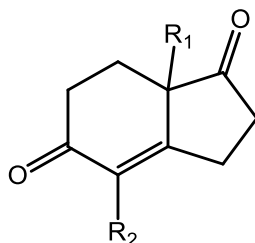
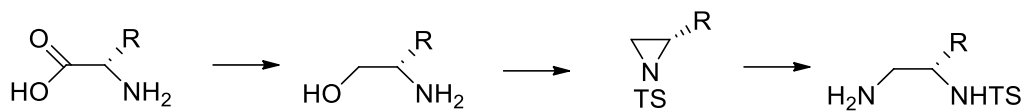


Figura 4: Cetona análoga a HPES

Dentro de este contexto, en el año 2003 se prepararon nuevos catalizadores, que han permitido mejorar el rendimiento y la relación de enantiómeros con que se obtienen estos productos de ciclación. Por ejemplo, Argouarch y col⁵, han preparado a partir de aminoácidos diaminas quirales (esquema 2), para estudiar su acción como organocatalizadores quirales en síntesis asimétrica, en una extensa variedad de procesos.

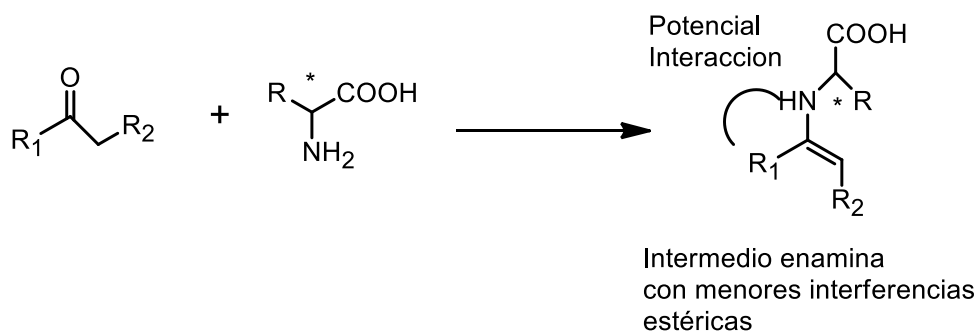
⁴ Hajos, Z.G.; Parrish, D.R.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.

⁵ Argouarch, G.; Stones, G.; Gibson, C.L.; Kennedy, A.R.; Sherrington, D.C.; *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 4408-4417.



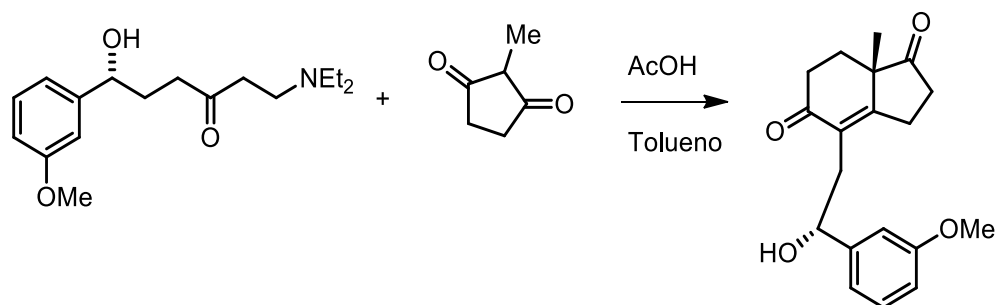
Esquema 2

A partir del año 2004 se empiezan a utilizar α -aminoácidos primarios en procesos catalíticos a través de enaminas (esquema 3).



Esquema 3

Cohen y colaboradores^{6,7} han descrito la preparación de (1R, S)-2-[5,6,7,7a-tetrahidro-(7aS,R)-metil-1,5-dioxo-4-indanil)-1-(3-metoxifenil)etanol por tratamiento ácido de β -aminocetonas como precursores de enonas (esquema 4):



Esquema 4

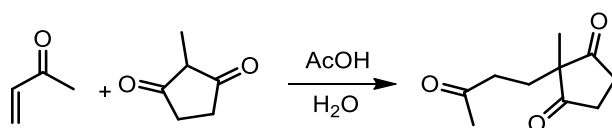
⁶ Lohen, N.; Banner, B.L.; Blount, I.F.; Tsai, M.; Sanay, G. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3229-3239.

⁷ a) Zhu, H.; Clemento, F.R.; Houk, K.N.; Meyes, M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1632. b) Ramachary, D.B.; Kishor, M.; *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 4176-4187.

El empleo de las condiciones descritas en la bibliografía hasta el momento, requiere de largos periodos de calefacción; además se han estudiado un reducido número de aminoácidos primarios como catalizadores que permitan la ciclación estereoselectiva a los sistemas bicíclicos⁸.

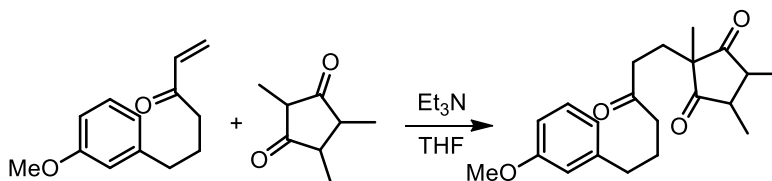
Por otra parte, la preparación de las cetonas proquirales que sirven como producto de partida para el estudio de estas ciclaciones estereoinducidas, se ha realizado por dos metodologías alternativas.

En el año 2001, Rajagopal y col.⁹ describieron el tratamiento en medio ácido de 1,3-ciclopentadionas con vinilcetonas. En estas condiciones se han preparado 2-metil-2-(3-oxobutil)-1,3-ciclopentadionas con excelentes rendimientos químicos (esquema 5).



Esquema 5

Otra vía posible para la preparación de tricetonas es el tratamiento de la vinilcetona y el compuesto dicarbonílico con trietilamina en THF (Esquema 6).



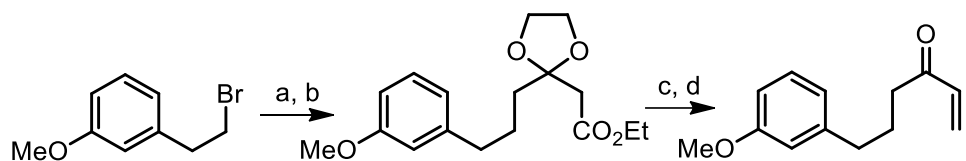
Esquema 6

Mientras la etilvinilcetona es un compuesto comercial, la 6-(3-metoxifenil)-1-hexen-3-ona no es comercial y por lo tanto se debe preparar como paso previo al proceso de condensación. En la bibliografía se recogen varios procedimientos sintéticos para la preparación de esta cetona: el grupo de Wang¹⁰ sintetiza este intermedio por reacción del dianión derivado de acetilacetato de etilo con 1-bromo-2-(3-metoxifenil)etano para dar 6-(3-metoxifenil)-3-oxohexanoato de etilo, que siguiendo las reacciones del esquema 7 conduce a la vinilcetona.

⁸ Lee, S-S.; Lin, G-S; Wang, K.C. *Tetrahedron Asymm.* **1996**, *7*, 1563-1566.

⁹ Rajagopal, D.; Narayanan, R.; Swaminathan, S. *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **2001**, *11B*, 197-213.

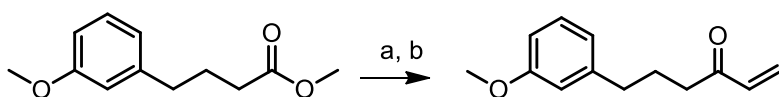
¹⁰ Wang, K.C.; Liang, C-H.; Kan, W-M.; Lee, S.S. *Biorganic and Medicinal Chemistry*, **1994**, *2*, 27-34.



Reactivos y condiciones: (a) $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, THF, NaH, n-Butil, N_2 , 0°C ; (b) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, p-TSOH, 90°C ; (c) THF, LiAlH_4 , N_2 , reflujo; (d) HCl, CH_3COCH_3

Esquema 7

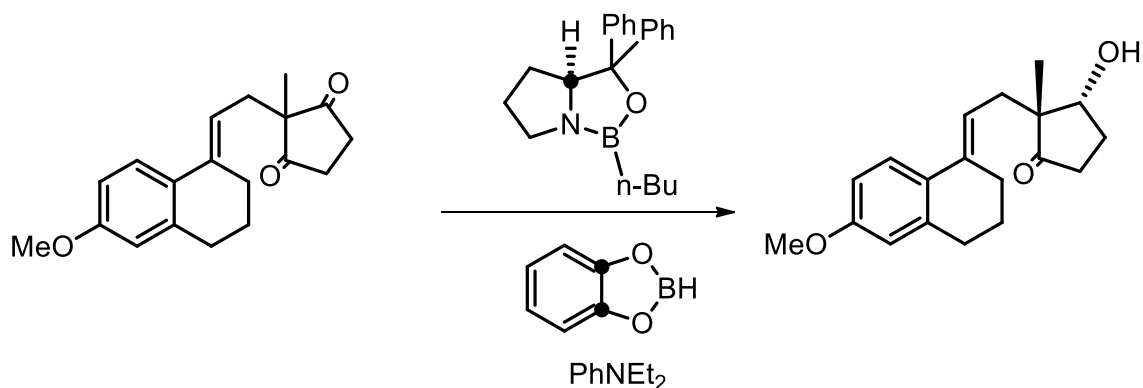
Una alternativa desarrollada por Oikawa¹¹, emplea β -cetossulfóxidos como intermedio y como grupo que permite la generación del doble enlace carbono-carbono (esquema 8):



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

Esquema 8

Por otro lado, se ha publicado una variante al empleo de las cetonas HPES como sustratos en la ciclación organocatalizada, que consiste en la inducción asimétrica en la estructura esteroidea final, empleando una β -hidroxiciclopentanona quiral como precursor del anillo C: la reducción enantioselectiva de la dicetona aquiral de Torgov¹², proporciona un acceso al control de la estereoquímica de los centros C-13 y C-17 (en torno al 90% de pureza enantiomérica) (esquema 9).



Esquema 9

¹¹ Oikawa, Y.; Kusosawa, T.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2466-2467.

¹² (a) Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F.R.; Cheong, P.H-Y.; Honk, K.N. *Acc.Chem.Res.* **2004**, *37*, 558-569. (b) Ying-Yeung Y.; Rong-Jie C.; Corey, E.J. *J.Am.Chem.Soc.*, **2007**, *129*, 10346-10347.

La presencia de la PhEt_2N , que forma un complejo con el catecol borano, determina el estereocontrol observado, y la estereoquímica relativa de los dos centros quirales (figura 5)¹³.

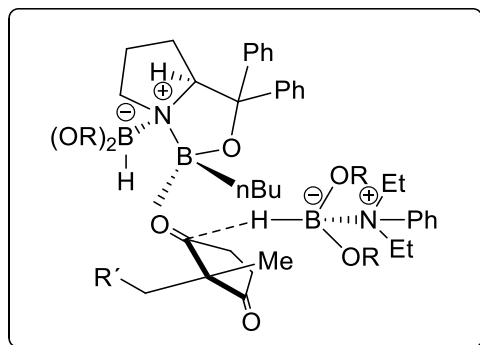
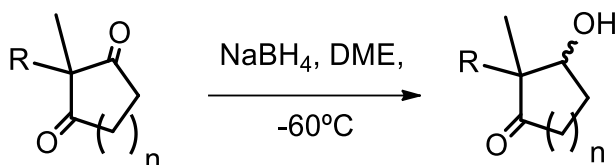


Figura 5

La reducción quimioselectiva de 1,3-cicloalcanodionas¹⁴, empleando NaBH_4 , en presencia de DME, reduce significativamente la proporción de diol formado. De hecho, este procedimiento constituye un protocolo importante para la síntesis de productos naturales terpénicos (Esquema 10):



Esquema 10

➤ **Construcción del esqueleto hidrocarbonado**

Las 1,3-dicetonas 2,2-disustituidas, constituyen un valioso punto de partida, para llegar a la síntesis de esteroides de alto valor añadido. Ello exige una actuación quimio- y estereoselectiva¹⁵ sobre los diferentes grupos funcionales presentes, en primer lugar, y a continuación el ensamblaje del esqueleto hidrocarbonado¹⁴(Figura 6).

¹³ Corey, E.J.; Helal, C. *Angew.Chem.Int.Ed.*, **1998**, 37, 1986-2012.

¹⁴ Carr, J.M.; Snowden, T.S. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 2897-2905.nk, K.N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 558-569.

¹⁵ Brooks, D.W.; Mazdiyasi, H.; Grothaus, P.G.; *J.Org.Chem.*, **1987**, 52, 3223-3232.

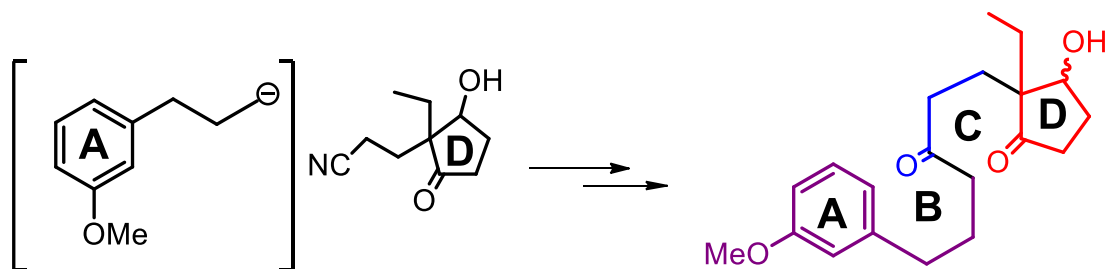
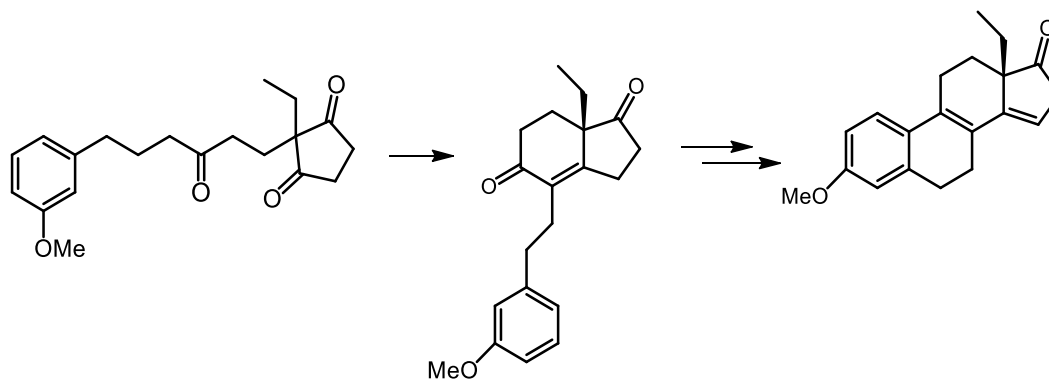


Figura 6

Por otro lado, la ciclación enantioselectiva de tricetonas proquirales promovida por α -aminoácidos primarios enantioméricamente puros, permitiría sintetizar un intermedio clave en la síntesis de diferentes esteroides con especial interés farmacológico (esquema 11).



Esquema 11

La construcción del esqueleto hidrocarbonado completo del esteroide a partir de dicetonas como la de la figura 8, se puede llevar a cabo por métodos altamente quimio- y estereoselectivos, en presencia de aminoácidos quirales como la L-prolina¹⁶:

¹⁶ Fuentes de Arriba, A.L.; Simón, L.; Raposo, C.; Alcazar, V.; Morán, J.R. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4841-4845. (b) Davies, S.G.; Sheppard, R.L.; Smith, A.D.; Thomson, J.E. *Chem. Commun.*, **2005**, 3802-3804.

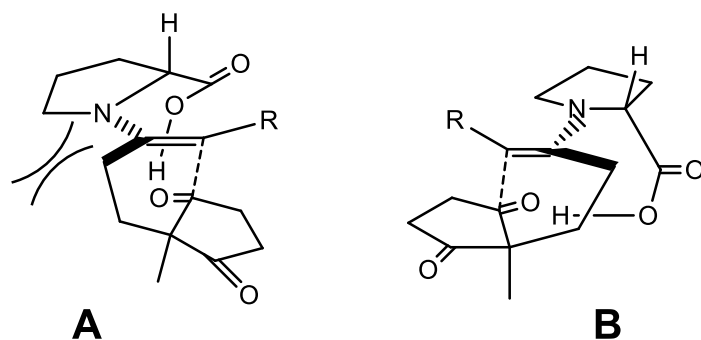


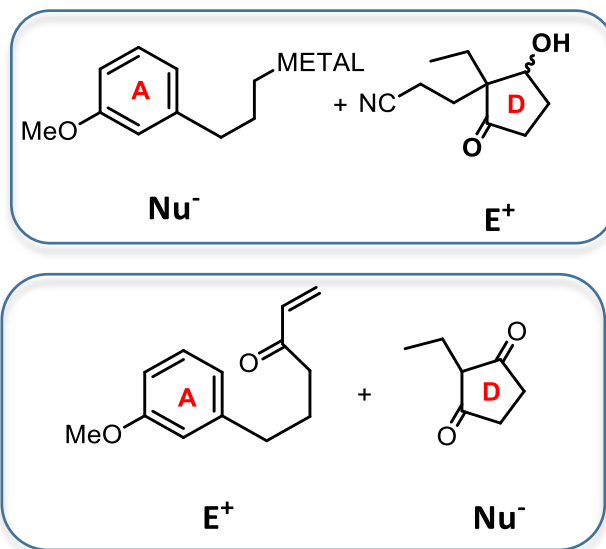
Figura 7

El diferente grado de impedimento estéreo que presentan los intermedios **A** y **B** de la adición nucleofílica, determina que el proceso transcurra en mayor extensión a través de **B**, proporcionando mayoritariamente uno de los enantiómeros.

OBJETIVOS

El trabajo contenido en la presente Memoria tiene como objetivo el desarrollo de procedimientos que permitan abordar la construcción del esqueleto hidrocarbonado básico de sistemas esteroideos 13-etilsustituídos.

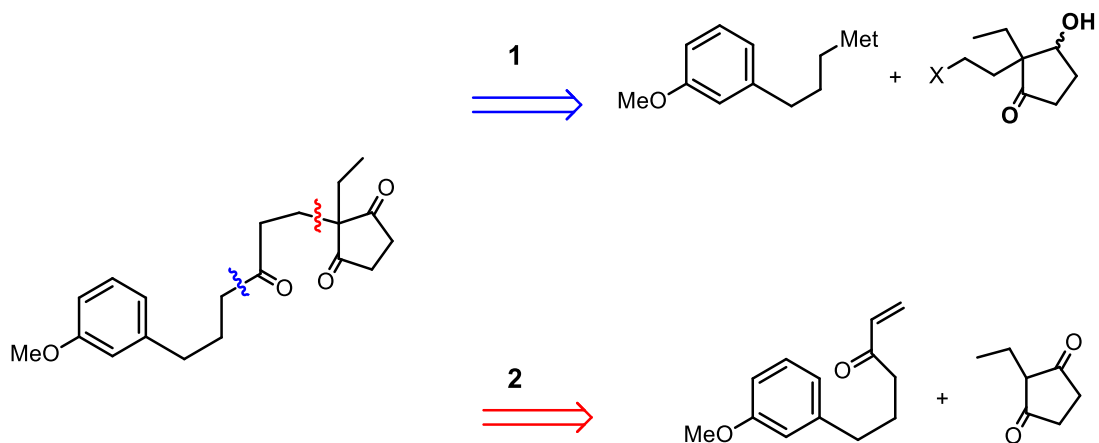
Para ello se plantean dos vías alternativas:



El desarrollo de ambas se llevará a cabo de acuerdo con el plan de trabajo que se expone en el siguiente capítulo.

PLAN DE TRABAJO

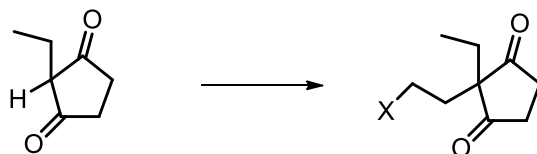
El plan de trabajo propuesto, que se centra en la **preparación de precursores de esteroides no naturales con potencial actividad farmacológica**, se ha desarrollado en torno a dos estrategias sintéticas:



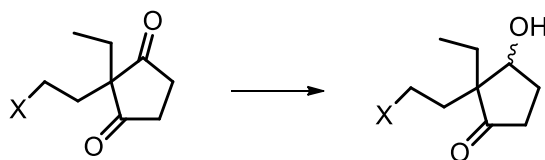
Cada una de estas vías sintéticas se desarrollará de acuerdo al siguiente esquema:

VÍA 1:

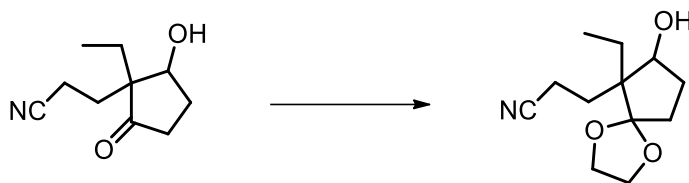
1.1 Síntesis de 1,3-ciclopentadienonas 2,2-disustituidas:



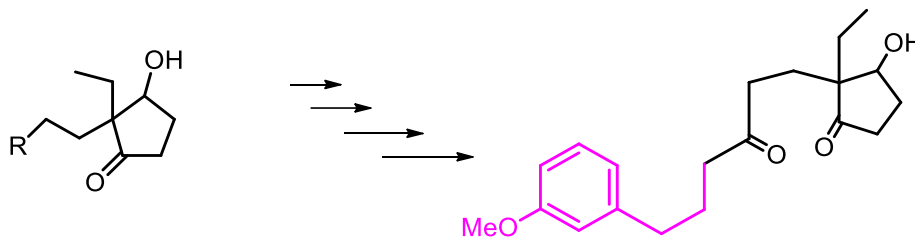
1.2 Desimetrización reductiva:



1.3 Protección del grupo carbonilo

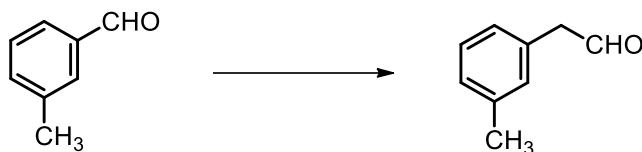


1.4 Empleo de estos intermedios para el ensamblaje del esqueleto hidrocarbonado:

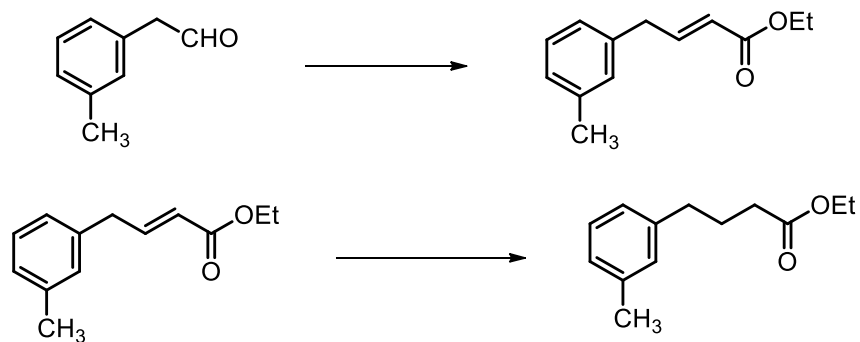


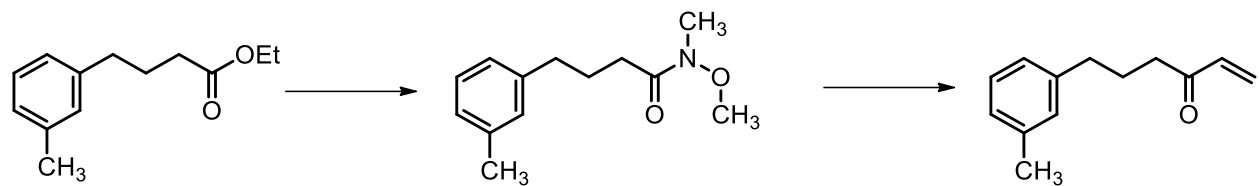
VÍA 2:

2.1 Formación del (3-metoxifenil) acetaldehído por reacción de Darzens:

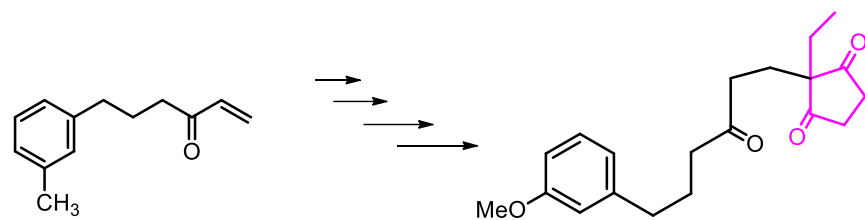


2.2 Alargamiento de cadena:

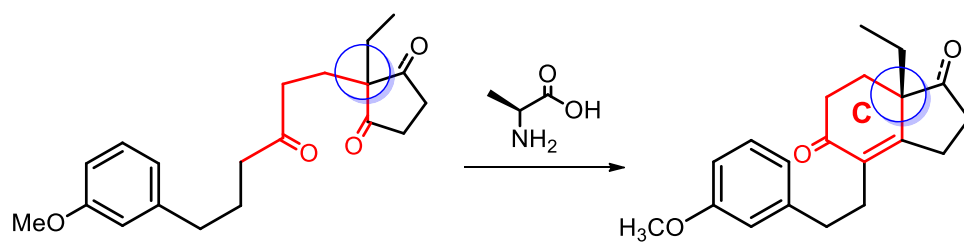




2.3 Empleo de estos intermedios para el ensamblaje del esqueleto hidrocarbonado:



Ciclación de los precursores formados en ambas vías:

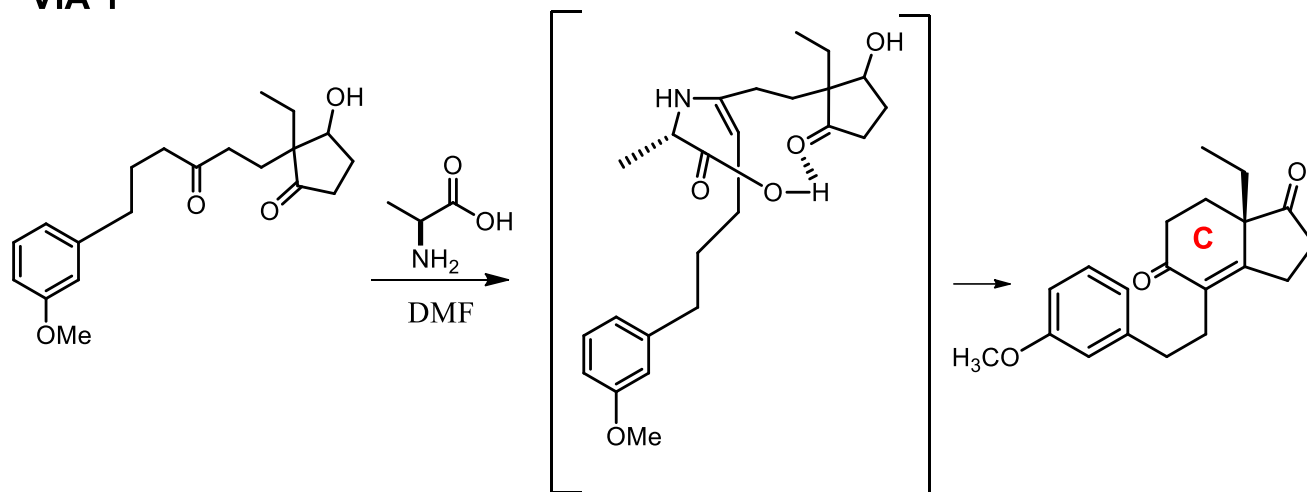


RESULTADOS EXPERIMENTALES Y DISCUSIÓN

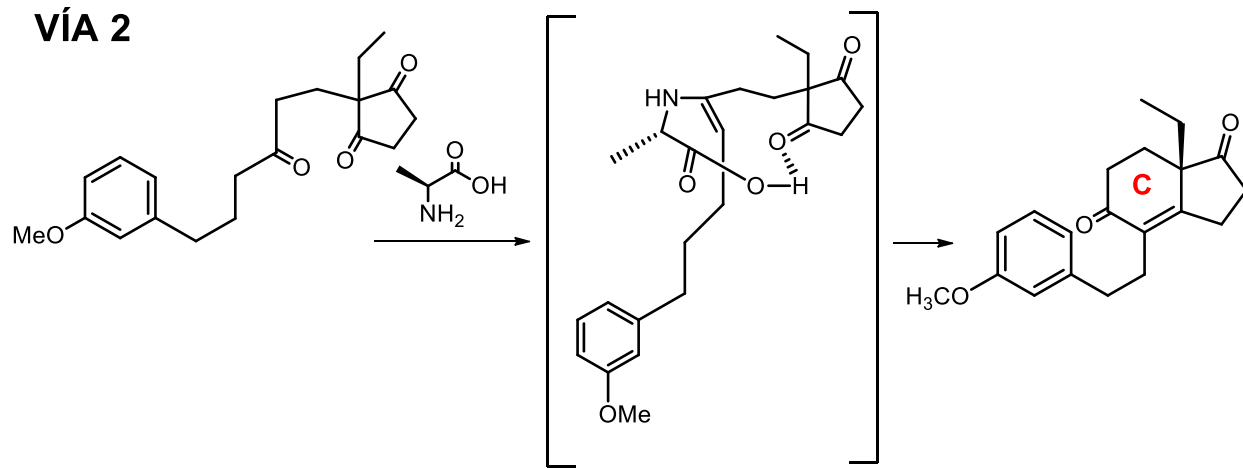
El trabajo que presento como Final de Master, se ha dedicado a optimizar la preparación del esqueleto hidrocarbonado base para los esteroides no naturales C-13-etil sustituidos, objetivo último de esta línea de investigación.

Para ello, se han desarrollado dos estrategias sintéticas alternativas, ambas enfocadas a la preparación de tricetonas proquirales o análogos, a partir de las cuales, se llevará a cabo la ciclación estereoinducida por aminoácidos quirales como organocatalizadores⁶, del anillo **C** del futuro esteroide:

VÍA 1

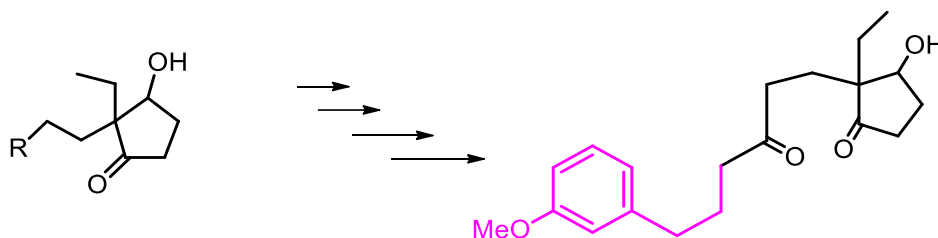


VÍA 2

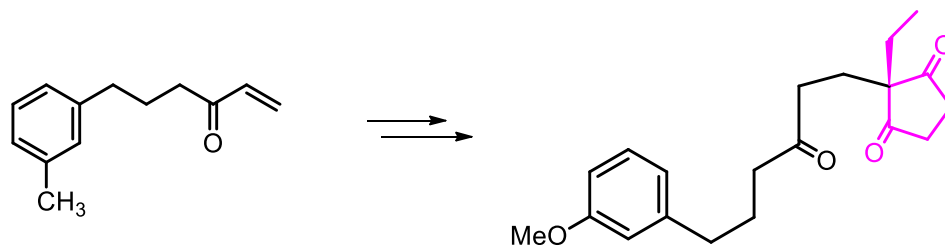


Dependiendo de la estrategia sintética, la ciclación se llevará a cabo sobre una 3-hidroxi-1-ciclopentanona o sobre la 1,3-ciclopentadienona correspondiente, que se prepararan de acuerdo con los siguientes esquemas.

- **VÍA 1-** Desimetrización reductiva de 1,3-ciclopentadienonas 2,2-disustituidas:



- **VÍA 2-** Empleo la 2-etil-1,3-ciclopentadienona como nucleófilo para el ensamblaje del esqueleto hidrocarbonado:

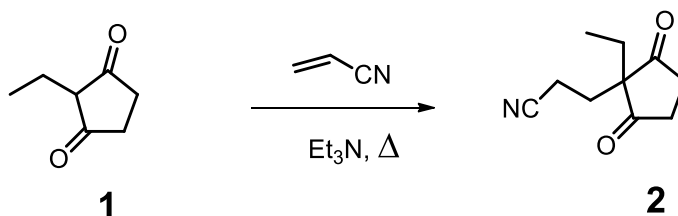


VÍA 1:

➤ Preparación de 1,3-ciclopentadienonas-2,2-disustituidas¹⁵:

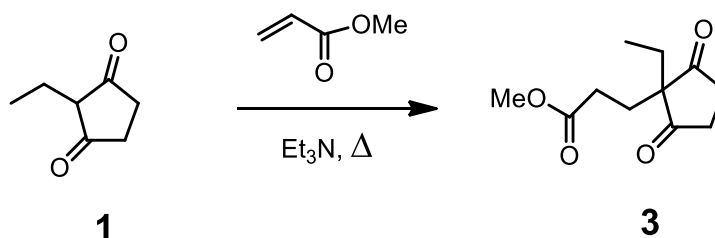
La preparación de síntones derivados de la 2-etil-1,3-ciclopentadienona se ha llevado a cabo por deprotonación de la dicetona y posterior captura del carbanión con 2 aceptores de Michael diferentes, acrilonitrilo (**2**) y acrilato de metilo (**3**):

Síntesis de 2-(cianoetil)-2-etil-1,3-ciclopentadienona (**2**)



La deprotonación de la 2-etil-1,3-ciclopentadiona (**1**) se efectúa con trietilamina a reflujo; el carbanión se captura “in situ” con acrilonitrilo, formándose el producto de adición conjugada **2** en un 71% (p.e=240°C, 0,3 mmHg), que se caracteriza espectroscópicamente (Espectros nº 1, 2, 3, 4, 5), y se incorpora directamente a la siguiente etapa de síntesis.

Síntesis 2-(metoxicarbonil)etil-2-etil-1,3-ciclopentadienona (**3**)



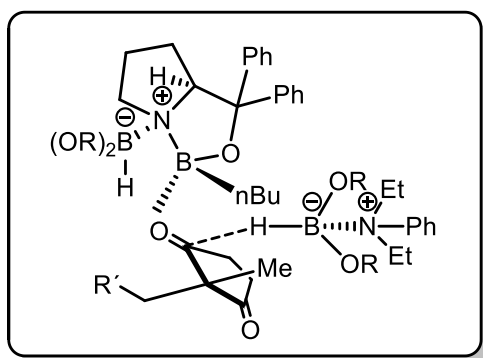
Para la preparación del dicetoéster **3**, el procedimiento es referible. El crudo de reacción es un aceite viscoso, que se fracciona por cromatografía en columna de gel de sílice, proporcionando el éster con un 86,20% de rendimiento (espectros nº 6, 7, 8, 9 y 10).

Es de destacar que en las condiciones empleadas ambos aductos de Michael se obtienen con buenos rendimientos, lo que permite abordar las etapas siguientes de síntesis.

➤ **DESIMETRIZACIÓN REDUCTIVA DE LA β -DICETONA**¹⁴

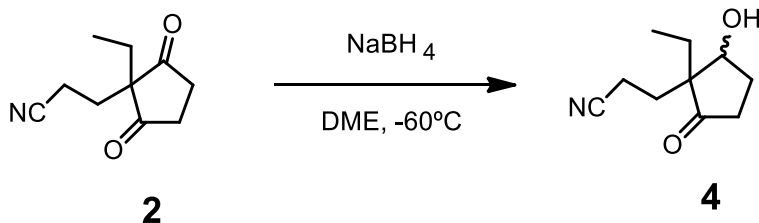
La monorreducción selectiva de β -dicetonas cíclicas, es factible empleando condiciones bien establecidas en la bibliografía¹⁶, que en mi trabajo ajustamos a nuestras ciclopentadienonas.

➤ La **quimioselectividad** en la monorreducción de los compuestos **2** y **3**, se consigue con éxito, empleando medio equivalente de NaBH₄ a -60°C, y lenta evolución posterior hasta t^a ambiente. En un primer momento, se pensó en complementar la monorreducción selectiva con catalizadores que puedan inducir estereoselectividad en el proceso. De hecho, los estudios de Torgov¹⁴ en este sentido emplean organocatalizadores, como el que aparece en la figura, que proporcionan excesos enantioméricos aceptables en la configuración del futuro C-17:



Sin embargo, dicho carbono proquiral en la dicetona, habrá de regenerar el grupo carbonilo en las últimas etapas de la síntesis, para apoyar la creación de la cadena hidrocarbonada de los esteroides finales. Por ello, a partir de este punto, la estereoselectividad de la fusión de los anillos C y D, se abordó en la etapa de ciclación correspondiente. A partir de aquí, la hidroxiciclopentanona se empleará como racemato.

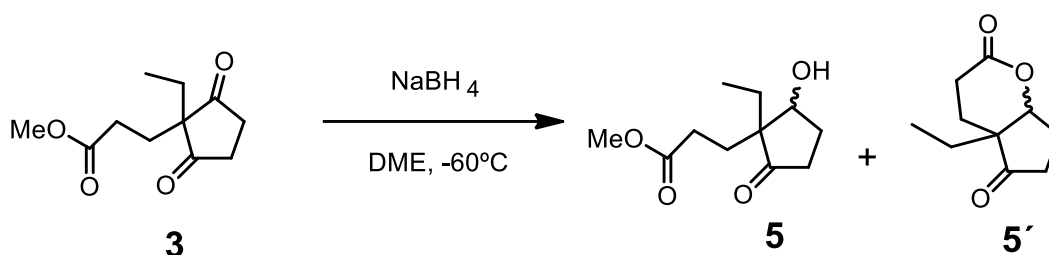
Síntesis de la 2-(cianoetil)- 2-etil-3-hidroxiciclopentanona (4)



En el caso del nitrilo **2**, se obtiene la hidroxiketona **4** con un 84% de rendimiento, que se purificó por cromatografía en columna, y se caracterizó espectroscópicamente como el racemato **4** (espectros nº 11, 12, 13, 14, y 15).

Síntesis 2-(metoxicarbonil)- 2-etil-3-hidroxiciclopentanona (**5**)

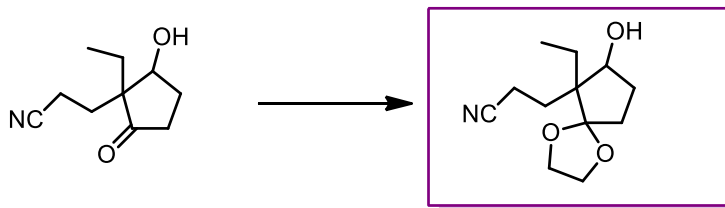
Para el caso del éster metílico **3**, la monoreducción ocurre satisfactoriamente, pero conduce a una mezcla compleja de hidroxiketona y de la lactona resultante de la transesterificación durante la reacción (**5'**). Por ello, el compuesto **5**, se aisló y caracterizó, pero con escaso rendimiento (17,50%).



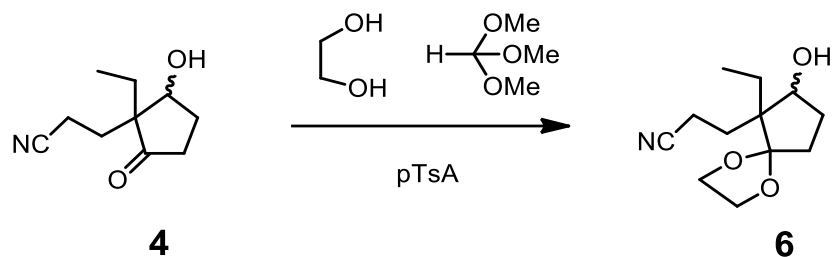
La formación competitiva de la lactona **5'**, resta interés al compuesto **3** como punto de partida en nuestro proceso de síntesis. Por ello, las etapas sucesivas se han estudiado solo para el nitrilo **4**.

➤ PROTECCIÓN SELECTIVA DEL GRUPO CARBONILO¹⁵:

El grupo ciano del derivado de ciclopentanona se empleará como electrófilo para incorporar a la estructura los átomos de carbono y la funcionalidad necesarios para crear los anillos B y C del esteroide. Ello exige previamente la protección selectiva del grupo carbonilo, más reactivo:



Síntesis del dioxolano (6) [derivado de la 2-(cianoetil)- 2-etil-3-hidroxiciclopentanona(4)]



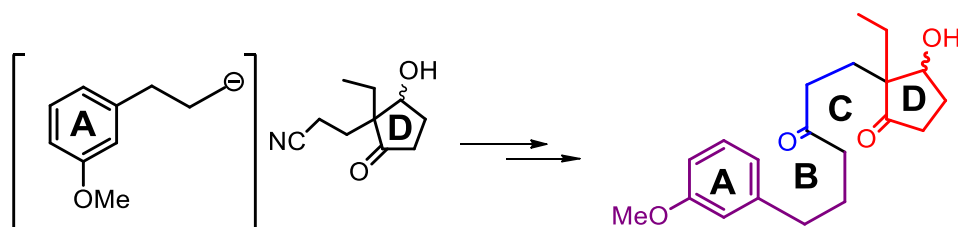
La formación del dioxolano **6**, por reacción con etilenglicol y ortoformiato de trimetilo, en presencia de ácido p-toluensulfónico, transcurre a temperatura ambiente con elevado rendimiento, sin que se produzca la eliminación del OH. El compuesto **6** se caracteriza espectroscópicamente (espectros nº 16, 17, y 18), y se obtiene con un rendimiento del 77,6%.

A partir de aquí, empleamos el nitrilo **6 como intermedio clave para la consecución del objetivo final.**

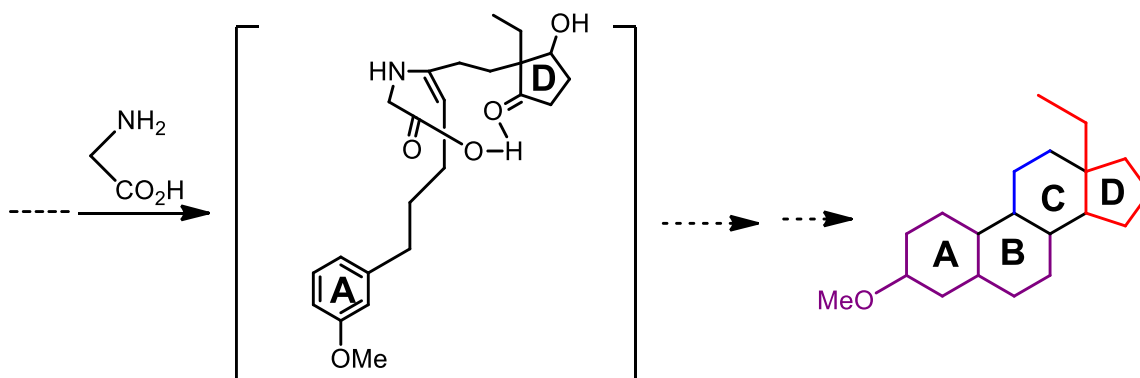
➤ CONSTRUCCIÓN DEL ESQUELETO HIDROCARBONADO:

De acuerdo con el plan de trabajo expuesto, la siguiente etapa en nuestro objetivo será estudiar la construcción del anillo C, apoyándonos en el grupo ciano como herramienta para el ensamblaje del esqueleto hidrocarbonado.

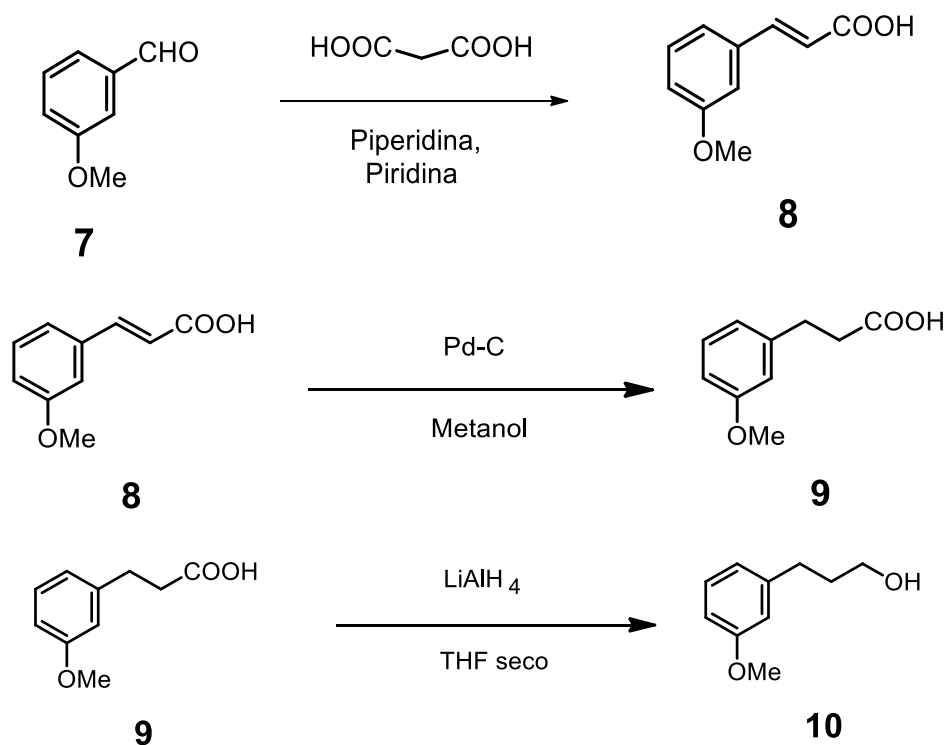
Partiendo del reactivo organomagnesiano derivado del 1-bromo-3-(3-metoxifenil)propano, que permitirá obtener un sistema con la funcionalidad adecuada para el cierre final de los anillos B y C.

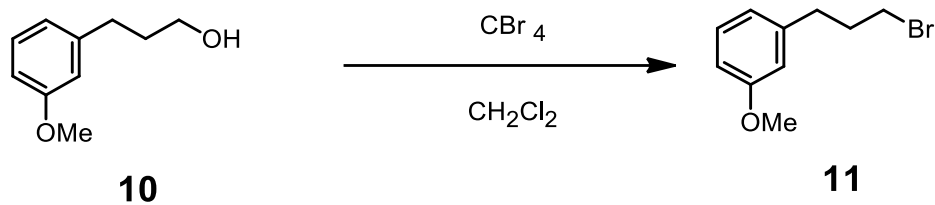


Finalmente la ciclación vía enamina en presencia de un aminoácido^{7b,16b} permitirá la ciclación del anillo C en condiciones muy suaves compatibles con la presencia del grupo hidroxilo libre.



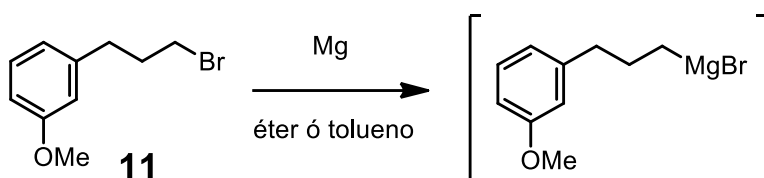
El bromuro **11** se sintetizó de acuerdo con procedimientos descritos (técnicas experimentales):



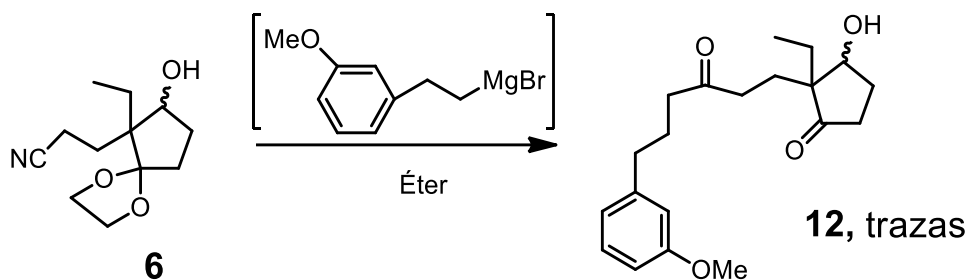


El compuesto **11**, se purifica por destilación¹⁷ (p.e. 113-116°C/10 Torr; lit: 146-148°C /17 Torr) y se caracteriza espectroscópicamente (espectros 19 y 20).

La preparación a partir de **11** del reactivo de Grignard, nos lleva directamente a la última etapa de este trabajo:



Como electrófilo empleamos el dioxolano **6**, y 1,5 equivalentes del organomagnesiano. Terminada la adición, se calienta a reflujo. En estas condiciones, no se aísla el producto de reacción esperado (**12**), sino que se recupera el nitrilo de partida intransformado, aunque se hidroliza el dioxolano.



La falta de reactividad en las condiciones de reacción ensayadas, puede en principio deberse a una baja reactividad del grupo ciano. Si se fuerzan las condiciones de reacción (2,5 equivalentes del reactivo de Grignard), y se aumenta la temperatura sustituyendo el éter por tolueno como disolvente, tampoco se observa reacción.

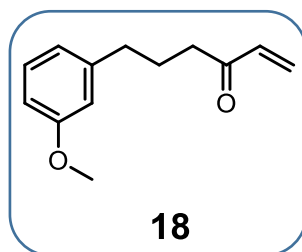
¹⁷ Hughes, G. A.; Smith, H.; US 3391165 A, **1968** (Patente)

En vista de los resultados obtenidos, y teniendo en cuenta, por un lado, la escasa electrofilia del grupo ciano (comparado con derivados carbonílicos o carboxílicos), y por otro, los impedimentos estéricos que presenta el sustrato, pasamos a la segunda estrategia sintética propuesta, donde se construye previamente el aceptor de Michael, portador de todos los carbonos necesarios para los anillos A, B y C, para emplearlo frente al carbanión derivado de la 1,3-ciclopentadiona 2-etil sustituida.

VÍA 2:

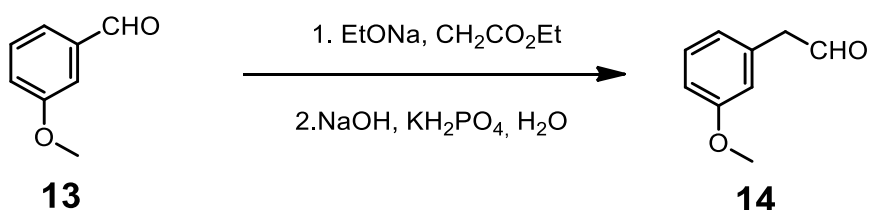
En el desarrollo del esquema propuesto para esta vía, la primera parte aborda la preparación de la enona **18** a partir del 3-metoxibenzaldehído **13**:

➤ Síntesis de la 6-(3-metoxifenil)-1-hexen-3-ona:



Síntesis del (3-metoxifenil) acetaldehído (**14**)

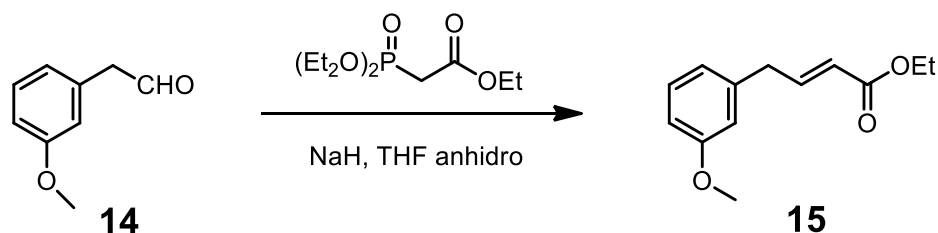
La homologación del 3-metoxibenzaldehído se lleva con rendimiento aceptable por reacción de Darzens, obteniéndose así directamente el 2-arylacetaldehído **14** (65%) previa saponificación del α,β -epoxiester intermedio, y eliminación de CO_2 :



El compuesto **14**, se purifica por destilación¹⁸ (p.e. 93-96°C/1 Torr; lit: 96-98°C /0,85 Torr) y se caracteriza espectroscópicamente (espectros 21 y 22).

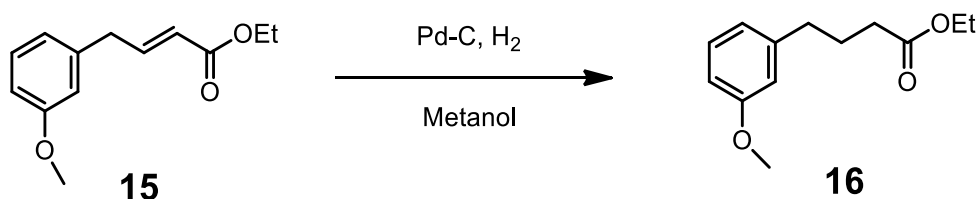
Síntesis del 4-(3-metoxifenil)-2-butenoato de etilo (**15**).

A partir del compuesto **14** se lleva a cabo la reacción sobre el carbono carbonílico del aldehído, del carbanión derivado del fosfonato de dietilo que aparece en el esquema, por reacción de éste con NaH (Reacción de Horner-Emmons). Se forma así el ester α,β -insaturado, muy mayoritariamente como estereoisómero *E* [**15**(60%) (espectros 23, 24, 25, 26 y 27)], acompañado de pequeñas cantidades del isómero *Z* y del ester β,γ -insaturado. Sin embargo, aunque se aisló y caracterizó el estereoisómero *trans* **15**, la mezcla de reacción se emplea directamente en la siguiente etapa:



4-(3-metoxifenil) butanoato de etilo (**16**)

La reducción del doble enlace transcurre cuantitativamente a una atm. de H₂ empleando Pd sobre Carbón y a temperatura ambiente; la reacción se sigue extrayendo alícuotas de la masa de reacción, que se analizan por RMN. Cuando el producto de partida ha desaparecido, el compuesto **16** se purifica por destilación¹⁹ (p.e. 73-76°C/1 Torr; lit: 170-171°C /20 Torr), y se caracteriza (espectros 28, 29, 30, 31 y 32):

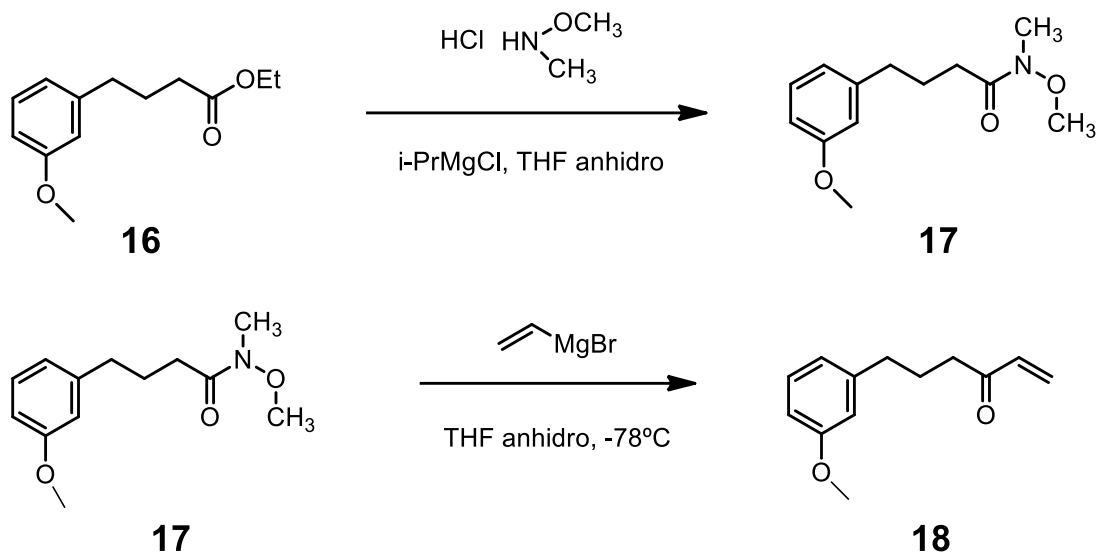


¹⁸ Nelson, N. A.; Wollensak, J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6626-30

¹⁹ Crowley, G. P.; Robinson, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1938**, 2001-2005.

Síntesis de la 6-(3-metoxifenil)-1-hexen-3-ona (18)

El éster **16** se emplea a continuación para crear sobre el carbono carboxílico la cetona α,β -insaturada (**18**). Para ello previamente se prepara la amida de Weinreb correspondiente, substrato muy selectivo para la síntesis de cetonas por reacción con magnesianos. Se forma así el compuesto **17** a partir del éster, que frente al bromuro de vinilmagnesio y en condiciones muy suaves proporciona la enona **18**:



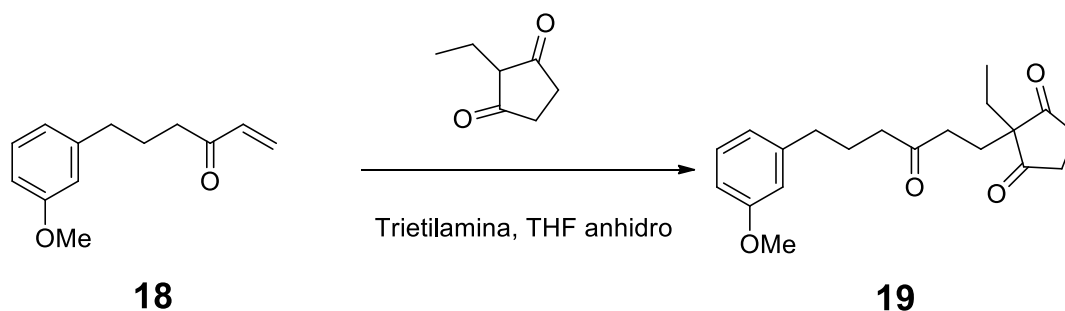
El compuesto **18**, se purifica por destilación²⁰ (p.e. 136-139°C/0,1 Torr; lit: 140-145°C /0,10 Torr) y se caracteriza espectroscópicamente (espectros 37, 38, 39, 40 y 41).

➤ CONSTRUCCIÓN DEL ESQUELETO HIDROCARBONADO

Síntesis de la 2-etil-2-(3-oxo-6-metoxifenilhexil)-1,3-ciclopentanodiona (19)

La vinil cetona **18** se comporta como un excelente aceptor de Michael frente al carbanión derivado de la 2-etil-1,3-ciclopentadiona. Con ello, empleando trietilamina como base se llega a la tricetona **19** con elevado rendimiento:

²⁰ Hughes, G. A.; Smith, H.; US 3407217 A, 1968 (Patente)

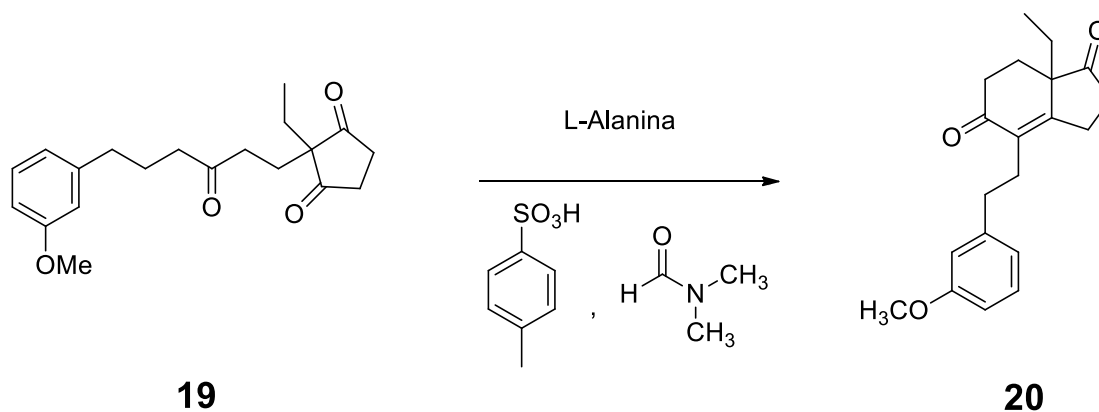


La caracterización espectroscópica de **19** confirma su estructura (rdto. 68%) y permite con ello concluir que **está vía sintética es mucho más apropiada para nuestro objetivo.**

➤ **CICLACIÓN ESTEREOSELECTIVA**

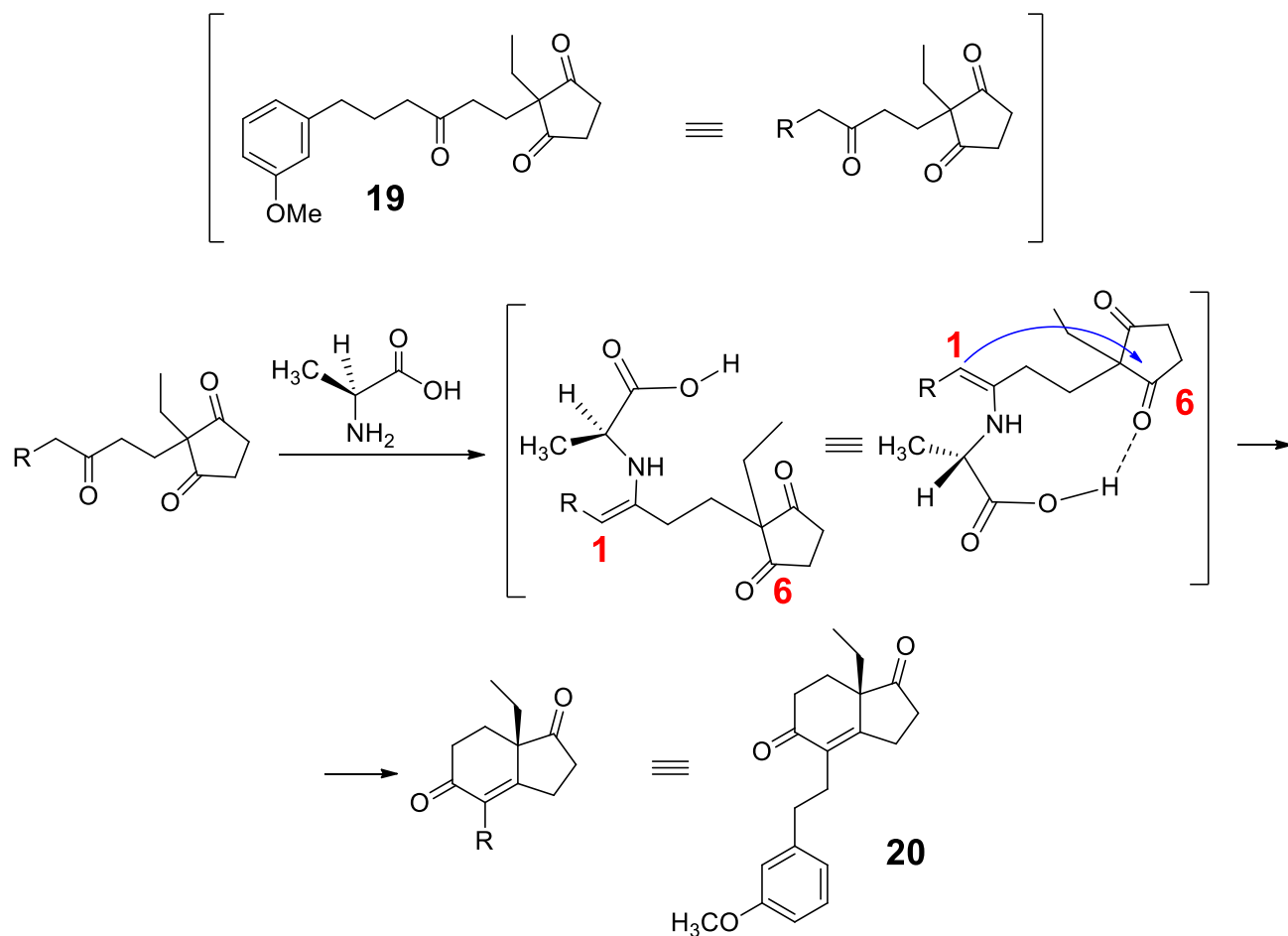
Ciclación de la 2-etil-2-(3-oxo-6-metoxifenilhexil)-1,3-ciclopentanodiona (20)

La última etapa de este trabajo aborda el estudio de la ciclación de la tricetona **19** en presencia de aminoácidos quirales:

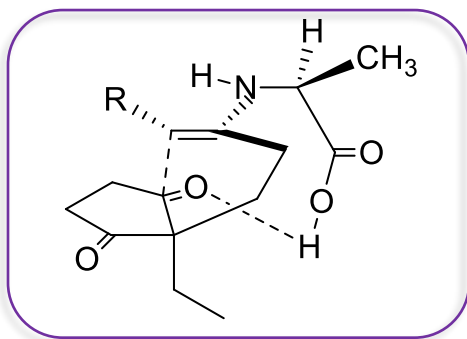


De acuerdo con los datos recogidos en la bibliografía⁶, cuando se emplean α -aminoácidos enantioméricamente puros para catalizar la ciclación, el proceso es estereoselectivo, obteniendo mejor relación de enantiómeros en el caso de α -aminoácidos en los que el sustituyente del carbono 2 no presente grandes requerimientos estéricos. **Nosotros hemos estudiado la enantioselectividad de la ciclación empleando L-alanina como aminoácido quiral.**

El aminoácido actúa incorporándose en la estructura por reacción con uno de los tres grupos carbonilo de la tricetona **19**, y formando preferentemente la enamina que puede evolucionar para formar un ciclo estable (6 eslabones). Dicha enamina se asocia intramolecularmente, estableciendo puente de hidrógeno entre el grupo carboxilo y la cetona.



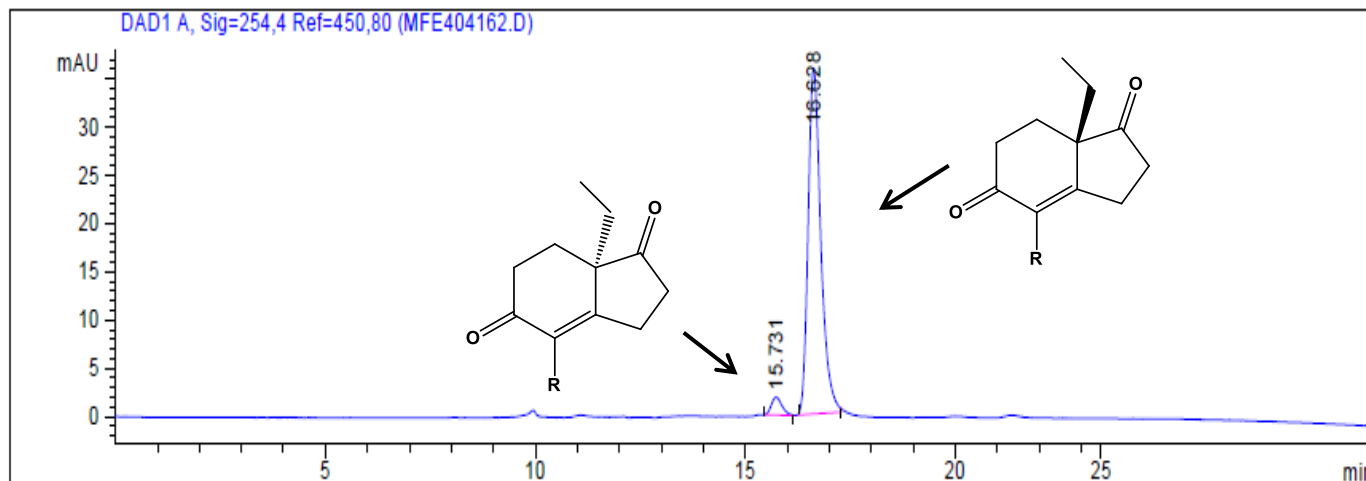
Tal asociación tiene dos efectos: activación de la electrofilia del carbono carbonílico, y además, anclaje preferente a través del intermedio menos estéricamente impedido, de modo que la estereoquímica del centro quiral del aminoácido induce el sentido de ciclación y con ello la configuración del nuevo centro quiral que aparece (C-13):



En primer lugar se hizo reaccionar la tricetona **19** con alanina en su forma racémica, para determinar por cromatografía de gases, el tiempo de retención de los 2 enantiómeros posibles de **20**, y así poner a punto el análisis mediante HPLC quiral de las diferentes reacciones estereoselectivas.

Un factor a considerar es la naturaleza del ácido que se añade junto con el α -aminoácido (*L*-alanina). Inicialmente comparamos el uso de ácido *p*-toluensulfónico y de ácido canforsulfónico. Los rendimientos obtenidos son similares, y también la relación de enantiómeros. Se ensayó también la reacción en ausencia de ácido. El análisis de los resultados obtenidos indica que la naturaleza del ácido empleado no influye en el desarrollo de la reacción ni en su enantioselectividad; lo que sí parece importante es su presencia, ya que cuando no se emplea, el proceso transcurre de forma muy lenta, y los rendimientos son menores. De esta forma, **los mejores resultados se obtienen cuando se usa DMF como disolvente, *L*-alanina como α -aminoácido, ácido *p*-toluensulfónico y una temperatura de entre 50°C y 90°C.** Cuando la reacción se mantiene a 90°C, los tiempos de reacción se acortan, pero la relación de enantiómeros se mantiene. Así, a 90°C, está terminada en 24 horas, pero cuando se realiza a 50°C necesita de 48 horas para completarse. En la siguiente figura se muestra un ejemplo de cromatograma donde se puede apreciar la relación con la que se obtienen ambos enantiómeros.

La estereoquímica del producto mayoritario se determinó por comparación de la rotación específica de nuestro compuesto con la descrita en la bibliografía⁴.



Ensayo	α-Aminoácido	Ácido	T (°C)	Rend (%)	r.e.(R/S)(%)
1	L-Alanina	A. <i>p</i> -toluensulfónico	90	60	9/91
2	L-Alanina	A. L(-)-Camforsulfónico	90	35	9/91
3	L-Alanina	A. D(+)-Camforsulfónico	90	70	9/91
4	L-Alanina	A. <i>p</i> -toluensulfónico	50	88	10/90

CONCLUSIONES

- *La síntesis de 1,3-ciclopentadienonas 2,2-disustituidas con la funcionalización necesaria para cumplir los objetivos propuestos se ha llevado a cabo con excelentes rendimientos.*
- *La monoreducción de las mismas proporciona β -hidroxicetonas con excelente quimioselectividad.*
- *El empleo del nitrilo como centro electrofílico para la construcción del esqueleto hidrocarbonado, plantea problemas serios de reactividad frente a organomagnesianos.*
- *La adición de Michael de la 2-etil-1,3-ciclopentadiona a la 6-[3-metoxifenil]-1-hexen-3-ona, constituye un método eficaz para obtener tricetonas proquirales, que porten en su estructura los 19 átomos de C del sistema tetracíclico final.*
- *El empleo de la L-alanina como catalizador proporciona buenos excesos enantioméricos en la ciclación del anillo C.*
- *Finalmente, resaltar la importancia que el desarrollo de este trabajo ha tenido en mi formación desde varios puntos de vista. Por un lado, el contacto íntimo y directo con las técnicas de elucidación estructural, complementa y aumenta el conocimiento de herramientas como la Resonancia Magnética Bidimensional, dando a su enfoque una utilidad mucho más práctica. Por otro lado, me ha permitido el empleo de los conocimientos adquiridos para su aplicación a problemas sintéticos concretos.*

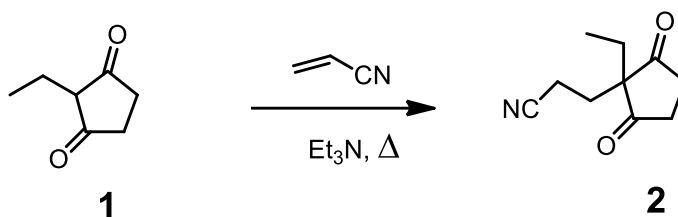
TÉCNICAS EXPERIMENTALES

VÍA-1

A.- SÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS DE PARTIDA

Síntesis de 2-(cianoetil)-2-etil-1,3-ciclopentadienona (**2**)¹⁵

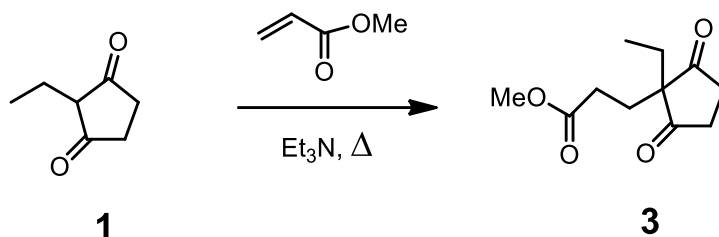
En un matraz de 50 ml, se introducen 36 mmol (4,53 g) de 2-etil-1,3-ciclopentadiona(**1**) y 20 ml de trietilamina, se calienta con agitación a reflujo. Una vez disuelta la dicetona se adicionan 200 mmol (13 ml) de acrilonitrilo y la mezcla se calienta a reflujo 16h. Se enfría a temperatura ambiente y se elimina la trietilamina en el rotavapor, una vez eliminada se traslada la mezcla a un embudo de decantación. Se realiza un lavado con HCl 0.5 M hasta que el pH de la fase acuosa sea ácido, se extrae con 3 porciones de 10 ml de CH₂Cl₂ y por último se realiza un presecado con NaCl saturado. Se transfiere el compuesto a un erlenmeyer y se seca con MgSO₄ anhidro. Se filtra y se concentra eliminando el disolvente. El compuesto se purifica por destilación en un horno de bolas (p.e=240°C, 0,3 mmHg), aislándose **2** como un sólido blanco amarillento, con un rendimiento del 71%. (Espectros nº 1, 2, 3, 4, 5).



Síntesis 2-(metoxicarbonil)etil-2-etil-1,3-ciclopentadienona (**3**)¹⁵

Se añaden a un matraz de 100 ml, 32 mmol (4 g) de 2-etil-1,3-ciclopentadiona y 20 ml de trietilamina; la mezcla se calienta con agitación a reflujo hasta la completa disolución de los reactivos. Posteriormente se adicionan 200 mmol (18 ml) de acrilato de metilo y se mantiene el reflujo 16h. A continuación se elimina la trietilamina en el rotavapor y se traslada el residuo a un embudo de decantación. En primer lugar se realiza un lavado con HCl 0.5 N hasta que el pH de la fase acuosa sea ácido, se realizan tres extracciones con 10 ml de CH₂Cl₂ y por último se realiza un presecado con NaCl sat. Se transfiere el compuesto a un erlenmeyer y se seca con MgSO₄ anhidro.

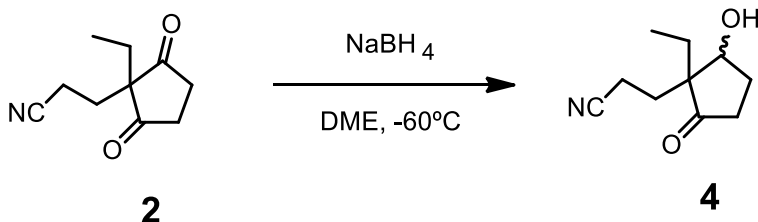
Se filtra y se concentra eliminando el disolvente. El crudo de reacción así obtenido se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano:acetato de etilo/2:1). Se aísla así el compuesto **3**, como un aceite viscoso, con un 86% de rendimiento, que se caracteriza espectroscópicamente (espectros nº 6, 7, 8, 9 y 10).



Síntesis 2-(cianoetil)- 2-etil-3-hidroxiciclopentanona (**4**)¹⁴

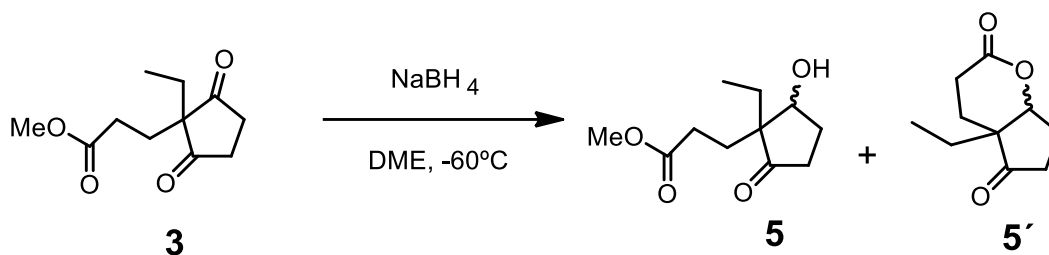
En un matraz de 50 ml de dos bocas se colocan 5,5 mmol (1 g) de la dicetona **2** y 11,2 ml de DME, la reacción va a realizarse en atmósfera inerte de Argón. El compuesto es enfriado a -60°C utilizando un dewar con acetona y un dedo frío. Una vez a esa temperatura se añaden 2,7 mmol (0,105 g) NaBH₄ y se mantiene dos horas con agitación; transcurrido ese tiempo, se deja evolucionar hasta temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se hidroliza con HCl 0,5 N hasta pH ácido. Se lleva la mezcla a un embudo de decantación y se realizan tres extracciones con 10 ml de acetato de etilo. Se lleva a cabo un presecado con NaCl sat y se pasa a un erlenmeyer con MgSO₄. Se filtra y se concentra eliminando el disolvente.

El compuesto obtenido se purifica mediante columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/AcOEt: 9/1) (Rdto.: 84%). Se caracteriza espectroscópicamente como el racemato **4** (espectros nº 11, 12, 13, 14, y 15).



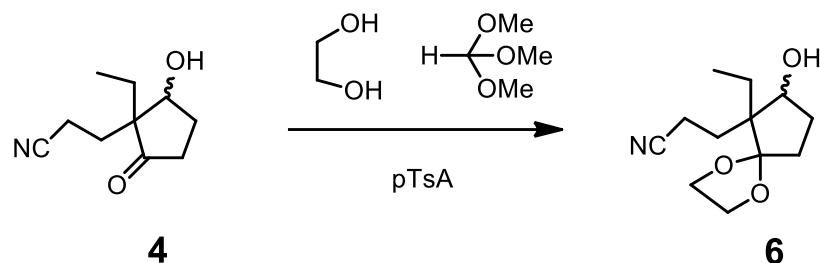
Síntesis 2-(metoxicarbonil)- 2-etil-3-hidroxiciclopentanona (5)¹⁴

Se añaden en un matraz de 50 ml de dos bocas 4,7 mmol (1 g) del compuesto **3** y 9,42 ml de DME, la reacción va a realizarse en atmósfera inerte de Argón. El compuesto es enfriado a -60°C utilizando un dewar con acetona y un dedo frio. Una vez a esa temperatura se añaden 2,32 mmol (0,088 g) NaBH₄, y se mantiene dos horas con agitación. Transcurrido ese tiempo, se adiciona acetato de etilo para diluir y se hidroliza con HCl 0,5 N hasta pH ácido. Se lleva el compuesto a un embudo de decantación y se realizan tres extracciones con 10 ml de acetato de etilo. Se realiza un presecado con NaCl sat. y se pasa a un erlenmeyer con MgSO₄. Se filtra y se concentra eliminando el disolvente. El crudo se identifica como una mezcla de **5** y **5'**, que se fracciona mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/AcOEt: 9/1). Aislándose el compuesto **5** con un rendimiento del 17,50%.



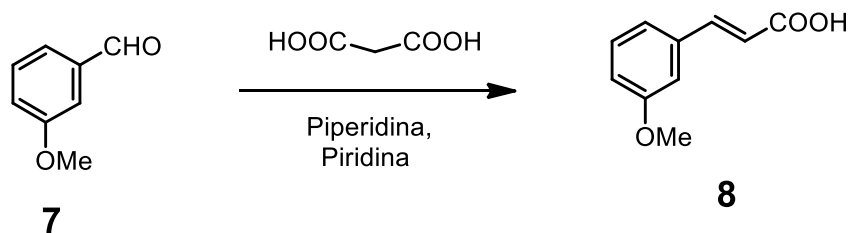
Síntesis del dioxolano (6) [derivado de la 2-(cianoetil)- 2-etil-3-hidroxiciclopentanona(4)]¹⁵

Se añaden a un matraz de 25 ml 6 mmol (0,19 g) del compuesto **4**, 4,96 mmol (0,28 ml) de etilenglicol, 3,45 mmol (0,38 ml) de ortoformiato de trimetilo y 0,09 mmol (0,017 g) de ácido *p*-toluensulfónico. La reacción se lleva a cabo a t^a ambiente, con agitación en atmosfera inerte de Argón. Se deja agitando a esa t^a durante 16h., a continuación se adicionan 10 ml de NaHCO₃ sat. y se realizan 3 extracciones con éter (3x10 ml). Tras el presecado con NaCl sat., se pasa a un erlenmeyer y se seca sobre MgSO₄. Se filtra y se concentra eliminando el disolvente. El crudo de reacción se fracciona en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/AcOEt: 9/1) (Rdto.: 77,6%). El compuesto **6** se caracteriza espectroscópicamente (Espectros nº 16, 17,y 18).



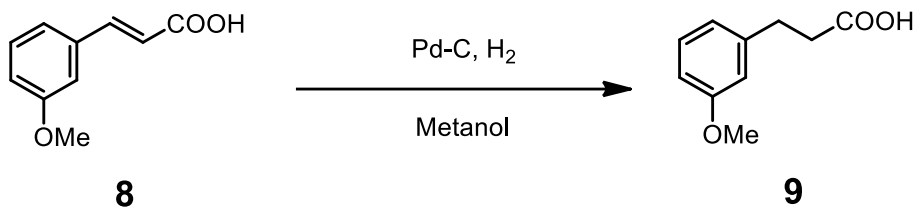
Síntesis ácido 3-metoxicinámico (8)

En un matraz de 250 ml de 2 bocas se añaden 32 mmol (4,4 g) de 3-metoxibenzaldehído (compuesto **7**), 38,7 mmol (4,02 g) de ácido malónico, 0,4 ml de piperidina y 100 ml de piridina. La reacción se calienta a reflujo, con agitación, durante 24 h. Pasado ese tiempo se elimina la piridina en el rotavapor. A continuación se adicionan 50 ml de HCL 1 M, apareciendo un sólido blanco, que se filtra a vacío. El crudo se lava con HCL 1M y con heptano frío. El sólido así obtenido, se seca y se recrystaliza de heptano, presentando un punto de fusión de 112-114°C (lit.: 116-119°C).(Rdto. 81%)



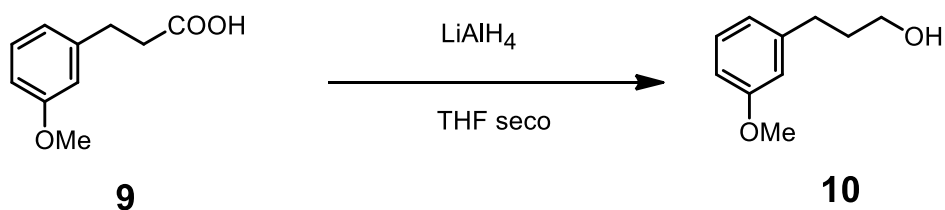
Síntesis ácido 3-(3-metoxifenil)propanoico (9)

En un matraz de 50 ml se añaden 20 ml de metanol, posteriormente se adiciona 5,6 mmol (1 g) del compuesto **8** y 0,1 g de Paladio/carbón. Se deja que la reacción transcurra con agitación y a 1 atm de H₂ durante 24h. El residuo obtenido se filtra a vacío utilizando tierra de diatomeas para separar el catalizador, y por último se concentra en el rotavapor. Se obtiene un sólido blanco que se incorpora a la siguiente etapa del proceso de síntesis. Punto de fusión 38-40°C (lit.: 41-42°C) (Rdto.: 80%).



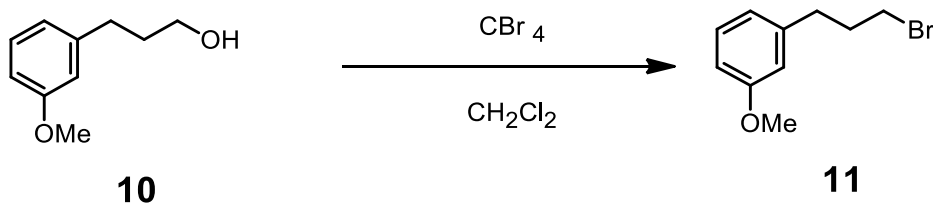
Síntesis 3-(3-metoxifenil)propanol (10)

Se introduce en un matraz de 100 ml de dos bocas una suspensión de LiAlH_4 5,5 mmol (0,21 g) en 20 ml de THF seco, y posteriormente se añade gota a gota una disolución de 2,8 mmol (0,5g) del compuesto **9** en 5 ml de THF. La reacción se calienta durante una hora a reflujo, una vez pasado ese tiempo se deja enfriar colocándola en un baño de hielo. El compuesto se hidroliza añadiendo primero 0,21 ml de H_2O , a continuación 0,21 ml de NaOH al 15% y por último 0,63 ml de H_2O . Se observa la aparición de un precipitado blanco, que se filtra a vacío (Rdto. 65,21%).



Síntesis 1-bromo-3-(3-metoxifenil)propano (11)

En un matraz de 50 ml se mezclan 1,8 mmol (0,3 g) del compuesto **10** y 2,16mmol (0,71 g) de CBr_4 en 10 ml de CH_2Cl_2 . La reacción que tiene lugar en atmósfera inerte de Argón se enfría a 0°C , una vez alcanzada esa temperatura se adiciona una disolución de 0,70 g de PPh_3 en 5 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1h y posteriormente se concentra en el rotavapor. Para purificar el compuesto es necesario realizar una columna cromatográfica. El compuesto puro se caracteriza espectroscópicamente (Espectros nº 19, 20 y 21). El rendimiento es del 73,28%.



B.-CONSTRUCCIÓN DEL ESQUELETO HIDROCARBONADO.

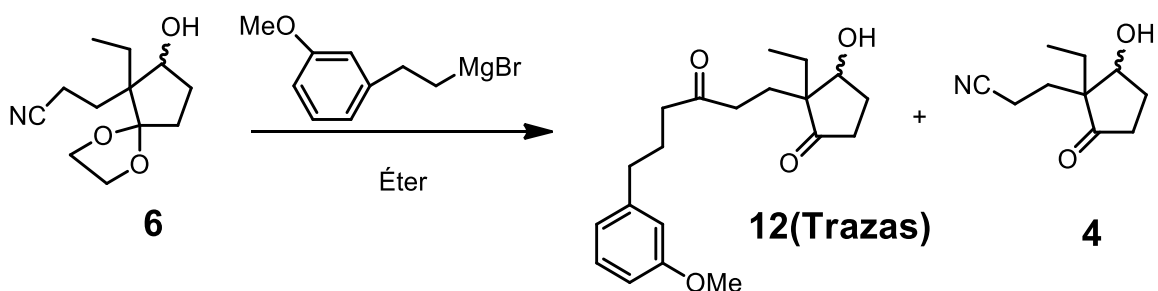
Síntesis de la hidroxidicetona (12)

a) Preparación del magnesiano:

En un matraz de 100 ml, se colocan 6,52 mmol (0,159 g) de torneaduras de Magnesio, y se cubren con éter dietílico seco. Sobre esta suspensión se añaden unas gotas de 1-bromo-3-(3-metoxifenil)propano. Cuando se observa una ligera turbidez (inicio de la reacción), se añade el resto del bromuro 6,27 mmol (1,35 g) disuelto en 20 ml de dietiléter seco, gota a gota, manteniendo un reflujo lento. Finalizada la adición, se agita hasta que la mayor parte del magnesio desaparece. La suspensión resultante se utiliza "in situ" en la siguiente etapa.

b) Adición nucleófila al grupo ciano del compuesto 6:

Se adicionan lentamente 2,22 mmol (0,50 g) (proporción molar 1:2) del compuesto 6 disuelto en éter sobre el organomagnesiano recién preparado, observándose la aparición de un precipitado blanco. Terminada la adición, la reacción se calienta a reflujo con agitación durante 16h. Posteriormente, se enfría a 0°C y se hidroliza por adición de 10 ml de HCl 1 M. Se traslada a un embudo de decantación, y se realizan dos extracciones con 10 ml de éter. Se lleva a cabo un presecado con NaCl saturado y se pasa a un erlenmeyer con MgSO₄. Se filtra y se concentra eliminando el disolvente. El crudo de reacción se analiza por técnicas espectroscópicas, y posteriormente se fracciona en columna de gel de sílice empleando Cl₂CH₂/AcOEt como eluyente (9:1). Se recupera mayoritariamente el compuesto 4 [2-(cianoetil)-2-etil-3-hidroxiciclopentanona].



VÍA 2:

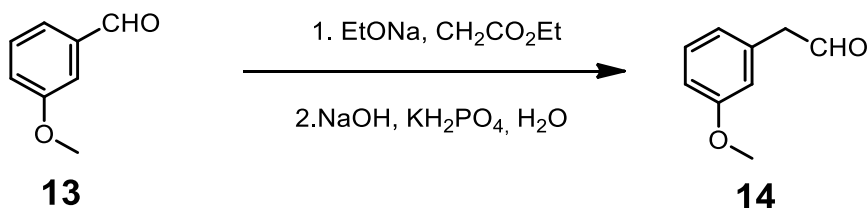
A.-SÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS DE PARTIDA

Síntesis del (3-metoxifenil)acetaldehído (14)

En un matraz de 2 bocas de 100 ml, conectado a un refrigerante de bolas, que contiene 40 ml de etanol se adicionan 88,2 mmol (2 g) de sodio. Se agita la mezcla hasta comprobar que todo el sodio esta disuelto. Una vez disuelto se enfría la mezcla a 0°C y se añaden a lo largo de 1 hora, mediante un embudo de adición, 73,5 mmol (10 g) de *m*-anisaldehido y 80,9 mmol (9,9 g) de cloroacetato de etilo. Se deja la mezcla agitando durante 1 hora, pasado ese tiempo se deja evolucionar hasta temperatura ambiente y se pasa a un vaso con hielo (200 g) y ácido acético (2 ml), para llevar a cabo la hidrólisis. Se traslada el crudo de reacción a un embudo de decantación, en el que se realizan 3 extracciones con DCM (3 x 100 ml), se realiza un presecado con NaCl sat. , se deja secar sobre MgSO₄ y se concentra obteniéndose un aceite amarillo.

A continuación se lleva a cabo el tratamiento de este aceite (el α,β -epoxiester intermedio), para lo cual se le añaden 100 ml de etanol y 50 ml NaOH 3 N gota a gota. La reacción se deja con agitación vigorosa durante 12 horas. Se observa la aparición de un precipitado blanco pasado ese tiempo; la mezcla de reacción se filtra en una placa filtrante. El sólido blanco que se obtiene se añade a un matraz de 250 ml de 2 bocas, junto con 19,4 g de KH₂PO₄ y 150 ml de agua. A continuación se adiciona HCl 3N hasta conseguir pH 3. Se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 horas.

Transcurridas las 12 horas se vierte en un embudo de decantación, en el que se realizan 3 extracciones con DCM (3 x 100 ml), se lava con H₂O, con NaCl sat. para presecarlo y se deja secar sobre MgSO₄. Por último el compuesto se concentra, obteniéndose un aceite amarillo, y se caracteriza espectroscópicamente (espectros 21 y 22), obteniéndose un rendimiento del 65%.

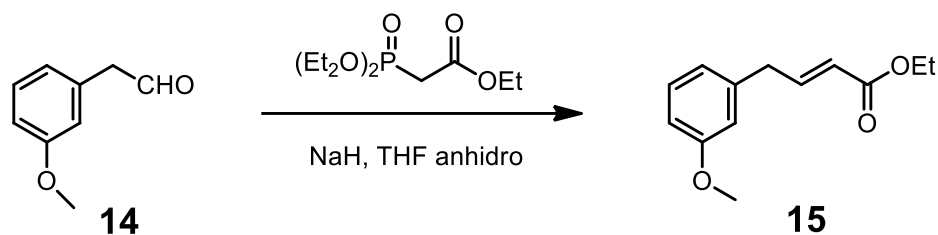


Síntesis del 4-(3-metoxifenil)-2-butenato de etilo (15)

Se prepara en un matraz de 250 ml de 2 bocas una suspensión de NaH (60% en peso) (1,2 g, 30,20 mmol) en 20 ml de THF anhidro y se baja la temperatura a 0°C. En otro matraz se prepara una disolución de 29,98 mmol (7,18 g) de trifenilfosfonato en 38 ml de THF anhidro. Esta disolución se añade sobre la suspensión de NaH y se deja agitando 20 minutos. A continuación

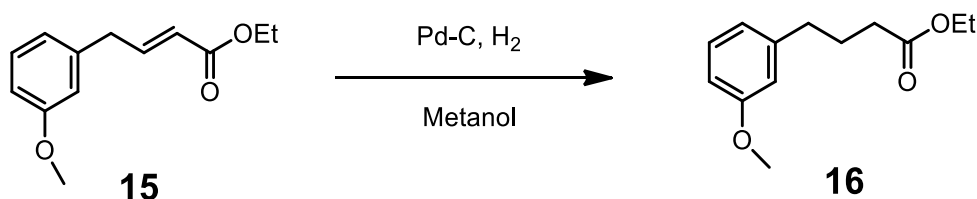
se adiciona una disolución de 20,01 mmol (3 g) de 3-metoxifeniletanal disueltos en 24 ml de THF anhidro. Se deja agitando 12 horas y se lleva a cabo su hidrólisis, en un Erlenmeyer con 200 g de hielo y 2 ml de NH₄Cl.

Se lleva el crudo de reacción a un embudo de decantación y se realizan 3 extracciones con 100 ml cada una de éter etílico, se lava con NaCl para presecar y se deja sobre MgSO₄. Por último se concentra, se purifica mediante cromatografía en columna, obteniéndose un aceite amarillo, y se caracteriza espectroscópicamente (espectros 23, 24, 25, 26 y 27), con un rendimiento del 60%.



4-(3-metoxifenil)butanoato de etilo (16)

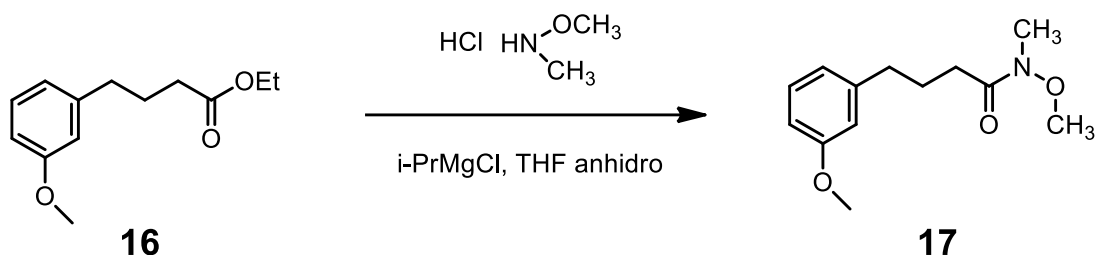
En un matraz de 100 ml se disuelven 3,91 mmol (0,80 g) del 4-(3-metoxifenil)but-2-enoato de etilo, en 40 ml de metanol y se añaden 0,1 g de paladio sobre carbono (10% Pd). Se genera atmósfera de hidrógeno y se deja agitando 24 horas. Pasado ese tiempo se filtra a vacío, a través de un lecho de zeolita. Se concentra la disolución, obteniéndose un líquido transparente, y se lleva a cabo su caracterización espectroscópica (espectros 28, 29, 30, 31, y 32). El rendimiento es del 98%.



(N-metil-N-metoxi-carboxiamida) del ácido 4-(3-metoxifenil)butanoico (17)

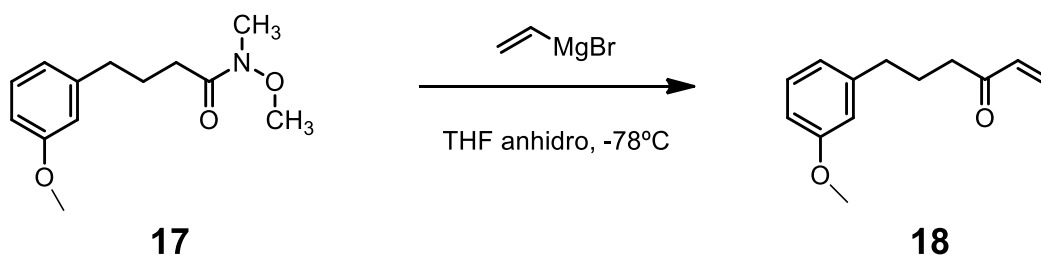
En un matraz de 50 ml que contiene 1 mmol (0,20 g) del 4-(3-metoxifenil)butanoato de etilo se adicionan 1,5 mmol (0,15 g) de la amina de Weinreb. Posteriormente añadimos 10 ml de THF anhidro, se baja la temperatura a -45°C y se genera atmósfera de Ar. Bajo esas condiciones

se vierten, gota a gota, sobre la mezcla 1,3 ml de *i*-PrMgCl (2M). Se realiza un seguimiento de la reacción por placa; cuando se observa que ha terminado, se lleva a cabo la hidrólisis de la mezcla en un vaso de precipitados con hielo y 6,5 ml de NH₄Cl. El crudo de reacción se pasa a un embudo de decantación, donde se realizan tres extracciones (3x100 ml) con AcOEt y se deja secar sobre MgSO₄. Por último se elimina el disolvente a vacío, obteniéndose un líquido transparente que se caracteriza espectroscópicamente (espectros 33, 34, 35, 36, 37), como **17** con un rendimiento del 52%.



Síntesis de la 6-(3-metoxifenil)-1-hexen-3-ona (**18**)

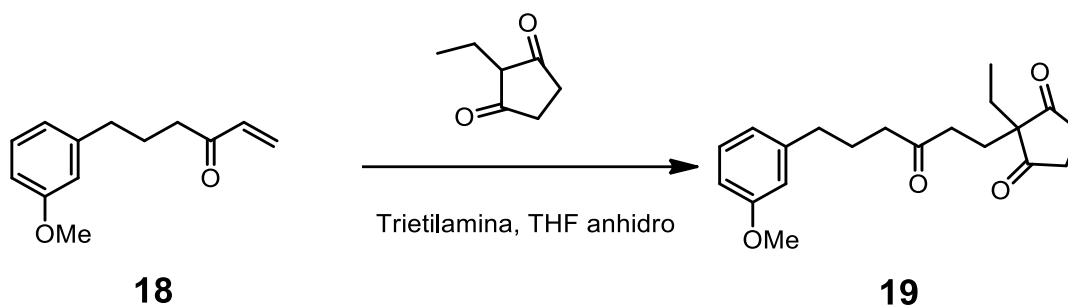
En un matraz de 100 ml que contiene 2,6 mmol (0,60 g) de la amida de Weinreb (**17**) se añaden 37 ml de THF. Se enfría a -78°C y se genera atmosfera de Ar; alcanzada esa temperatura se adicionan 6 ml de bromuro de vinilmagnesio (0,7M) disuelto en de THF. La mezcla se deja agitando 4 horas hasta que alcanza los 0°C. Se hidroliza posteriormente en un Erlenmeyer con hielo y 10 ml de NH₄Cl sat. Se pasa el compuesto a un embudo de decantación, en el que se realizan 3 extracciones con acetato (3x30 ml), se preseca con NaCl sat. y se deja secar sobre MgSO₄. Por último se concentra, obteniéndose un líquido amarillento, y se caracteriza espectroscópicamente (espectros 38, 39, 40, 41 y 42). El rendimiento obtenido es del 24%.



B.-CONSTRUCCIÓN DEL ESQUELETO HIDROCARBONADO

Síntesis de la 2-etil-2-(3-oxo-6-metoxifenilhexil)-1,3-ciclopentanodiona (19)

En un matraz topacio de 10 ml, se añade 1 mmol (0,22 g) de la 6-(3-metoxifenil)hex-1-en-3-ona en 0,5 ml de agua. A continuación se añaden 1,17 mmol (0,15 g) de la 2-etil-1,3-ciclopentanodiona (**1**) y 0,07 ml de AcOH. Se deja la reacción a reflujo, con agitación durante 4 horas. Acabada la reacción se pasa el crudo de reacción a un embudo de decantación y se realizan 3 extracciones con AcOEt (3x10 ml). Se juntan las fases orgánicas y se lavan con NaCl sat. Se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra obteniéndose un líquido marrón oscuro con un rendimiento del 68%. Por último se lleva a cabo su caracterización espectroscópica (espectros 43 y 44).

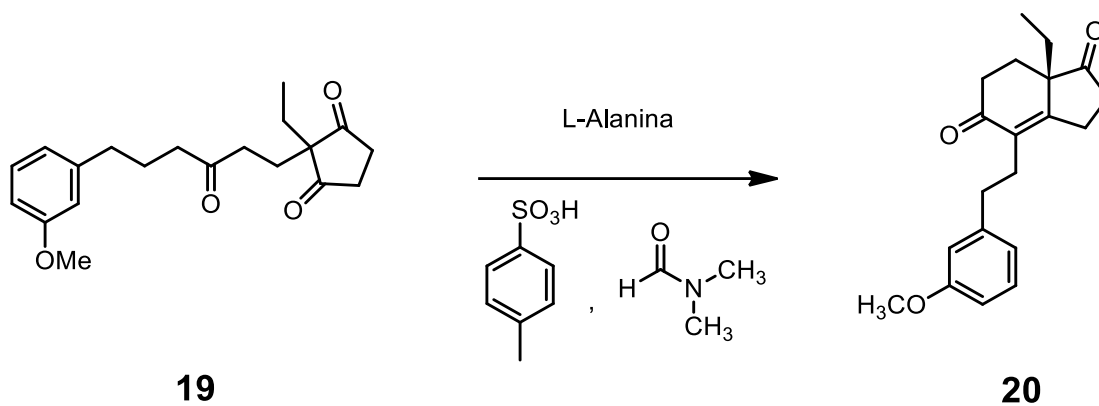


C.-CICLACIÓN ESTEREOSELECTIVA

Ciclación de la 2-etil-2-(3-oxo-6-metoxifenilhexil)-1,3-ciclopentanodiona (20)

En un matraz de 10 ml se añaden 0,303 mmol (0,1 g) de la 2-etil-2-(3-oxo-6-metoxifenilhexil)-1,3-ciclopentanodiona y una cantidad catalítica de la L-alanina. A continuación se añaden 0,17 mmol (0,03 g) de pTsA y 0,16 ml de N,N-dimetilformamida. Se agita la mezcla a la tª indicada en la tabla durante 24 horas. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se trasvasa a un embudo de decantación, donde se separan las fases; la orgánica se lava tres veces con HCl 0,5M, una con una disolución de NaHCO₃ y dos con NaCl sat. Por último se seca sobre MgSO₄ se filtra y se concentra. Obteniéndose así un aceite marrón oscuro, que se caracteriza espectroscópicamente (espectros 45 y 46), con unos rendimientos que se muestran en la siguiente tabla:

Ensayo	α -Aminoácido	Ácido	T (°C)	Rend (%)	r.e.(R/S)(%)
1	L-Alanina	A. <i>p</i> -toluensulfónico	90	60	9/91
2	L-Alanina	A. L(-)-Camforsulfónico	90	35	9/91
3	L-Alanina	A. D(+)-Camforsulfónico	90	70	9/91
4	L-Alanina	A. <i>p</i> -toluensulfónico	50	88	10/90



Análisis HPLC: Columna: Chiralpak IA, eluyente: Metanol (100%), flujo: 0,3 mL/min. t_r isómero R: 15,6 min, t_r isómero S: 16,7 min.

ANEXOS

BIBIOGRAFIA

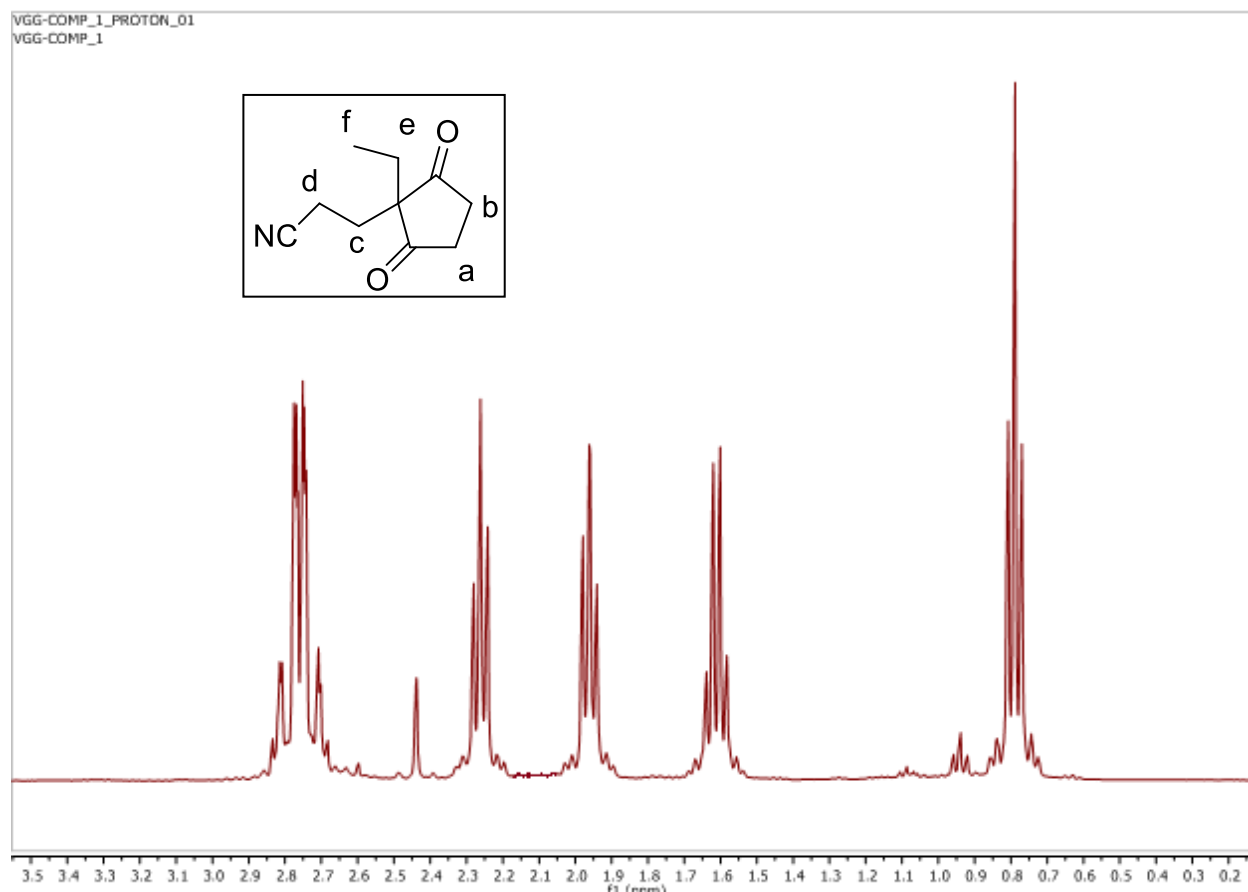
- 1.- Woodward, R.B.; Soudheimer, F.; Taub, D.; Hensler, K.; MacLamore, W.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2403.
- 2.- Groen, M.B.; Zeelen, F.I. *Red. Trav. Chim. Prays-Bass* **1986**, 105-465-487.
- 3.- (a) Torgov, J.V.; *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* **1959**, *127*, 553. (b) Kuo, C.H.; Taub, D.; Wendler, N.L. *J.Org. Chem.* **1963**, *33*, 3126.
- 4.- Hajos, Z.G.; Parrish, D.R.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- 5.- Argouarch, G.; Stones, G.; Gibson, C.L.; Kennedy, A.R.; Sherrington, D.C.; *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 4408-4417.
- 6.- Lohen, N.; Banner, B.L.; Blount, I.F.; Tsai, M.; Sanay, G. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3229-3239.
- 7.- a) Zhu, H.; Clemento, F.R.; Houk, K.N.; Meyes, M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1632. b) Ramachary, D.B.; Kishor, M.; *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 4176-4187.
- 8.- Lee, S-S.; Lin, G-S; Wang, K.C. *Tetrahedron Asymm.* **1996**, *7*, 1563-1566.
- 9.- Rajagopal, D.; Narayanan, R.; Swaminathan, S. *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **2001**, *11B*, 197-213.
- 10.- Wang, K.C.; Liang, C-H.; Kan, W-M.; Lee, S.S. *Biorganic and Medicinal Chemistry*, **1994**, *2*, 27-34.
- 11.- Oikawa, Y.; Kusosawa, T.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2466-2467.
- 12.- (a) Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F.R.; Cheong, P.H-Y.; Honk, K.N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558-569. (b) Ying-Yeung Y.; Rong-Jie C.; Corey, E.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 10346-10347.
- 13.- Corey, E.J.; Helal, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1986-2012.
- 14.- Carr, J.M.; Snowden, T.S. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2897-2905. nk, K.N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558-569.
- 15.- Brooks, D.W.; Mazdiyasni, H.; Grothaus, P.G.; *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3223-3232.
- 16.- (a) Fuentes de Arriba, A.L.; Simón, L.; Raposo, C.; Alcazar, V.; Morán, J.R. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4841-4845. (b) Davies, S.G.; Sheppard, R.L.; Smith, A.D.; Thomson, J.E. *Chem. Commun.*, **2005**, 3802-3804.
- 17.- Hughes, G. A.; Smith, H.; US 3391165 A, **1968** (Patente)
- 18.- Nelson, N. A.; Wollensak, J. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 6626-30
- 19.- Crowley, G. P.; Robinson, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1938**, 2001-2005.
- 20.- Hughes, G. A.; Smith, H.; US 3407217 A, **1968** (Patente)

CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

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

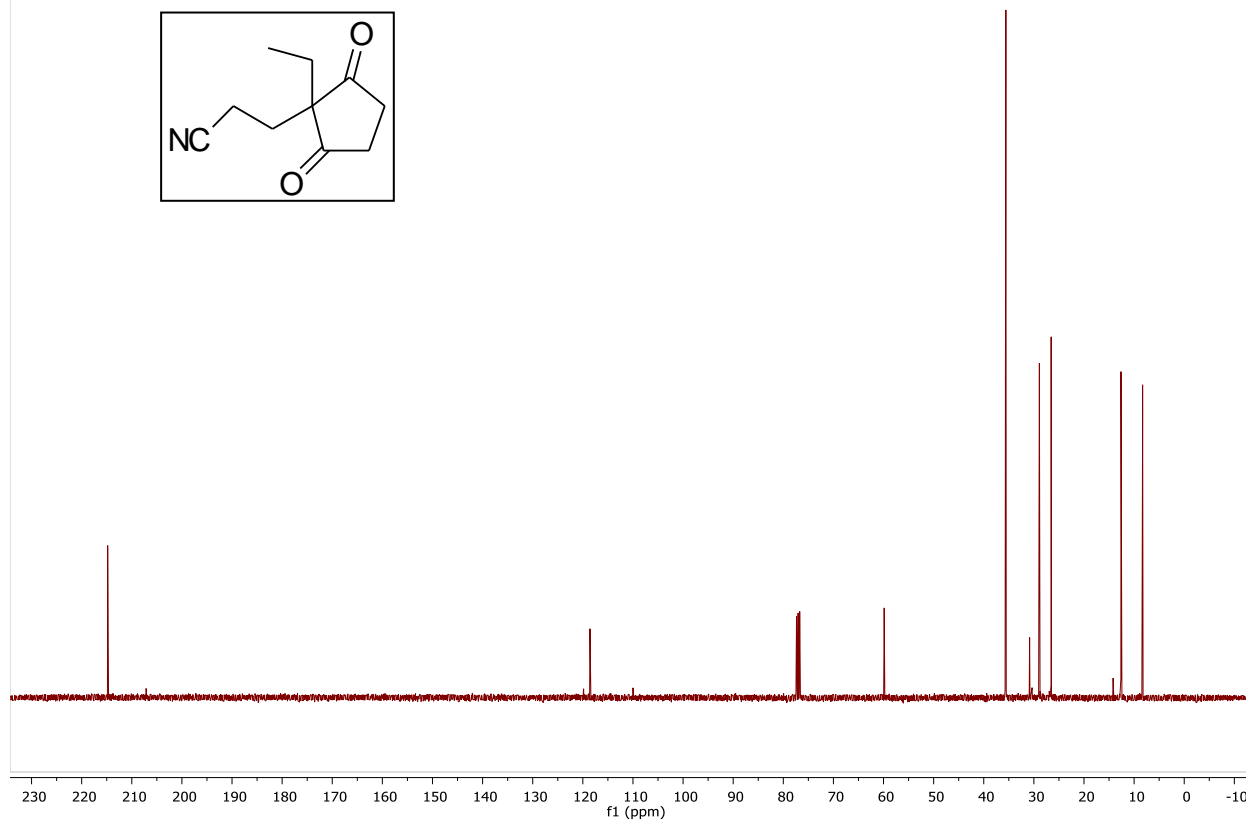
- Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron en el Espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (MS-TOF) Bruker Maxis Impact. Posibilidad de acoplamiento con cromatógrafo de líquidos WatersAcquity (UPLC-MS-TOF) y cromatógrafo de gases Bruker 450-GC (GC-MS-TOF). Sonda de introducción directa.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

Compuesto 2: 2-(2-cianoetil)-2-etil-1,3-ciclopentadiona

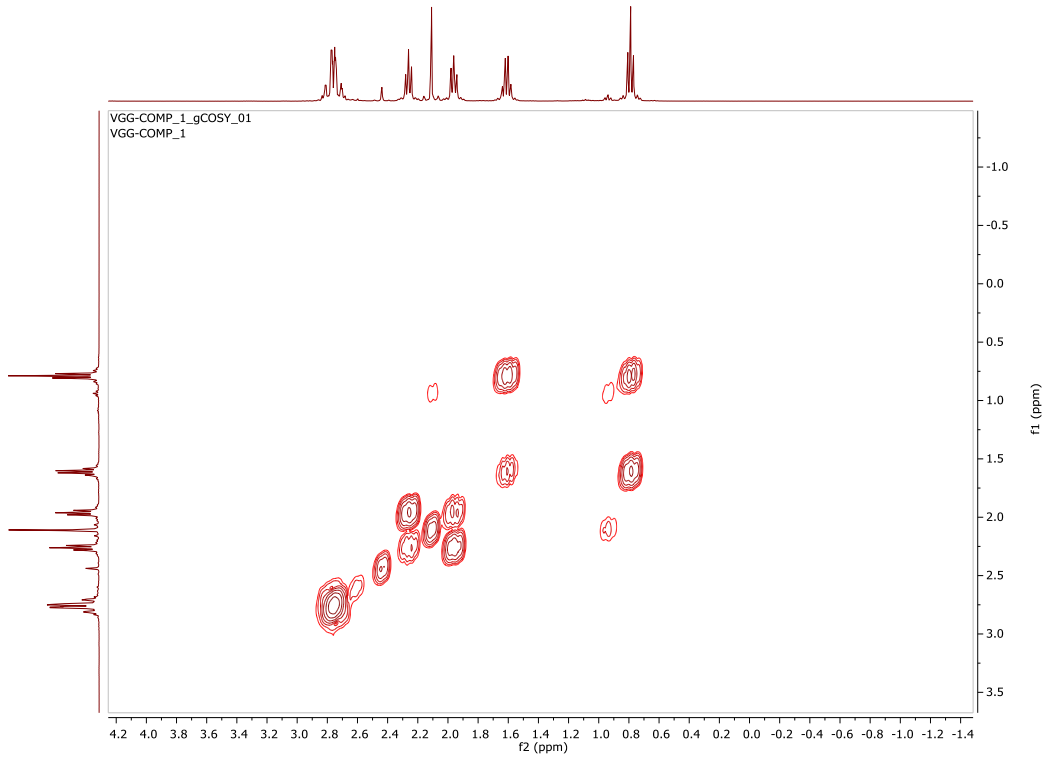


Espectro 1: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 2,75 (m, 4H (Ha, Hb)), 2,25 (t, J=6,8Hz, 2Hc), 1,95 (t, J=6,8 Hz, 2Hd), 1,60 (q, J=7,2 Hz, 2He), 0,80 (t, J=7,2 Hz, 3Hf).

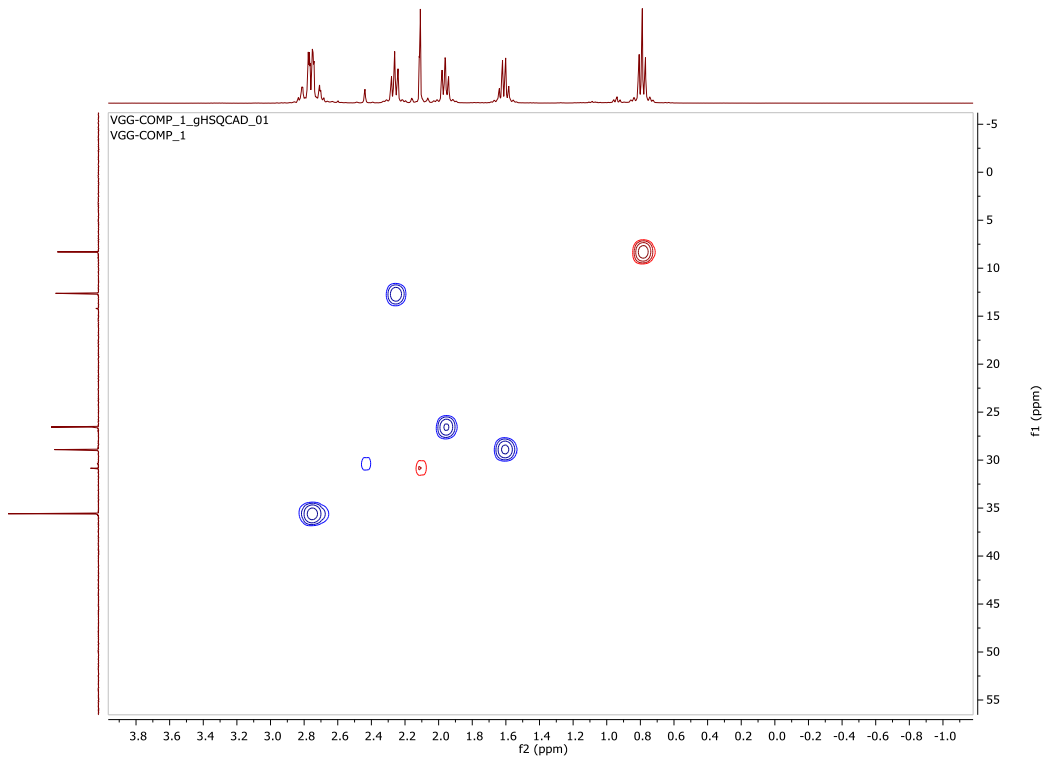
VGG-COMP_1_CARBON_01
VGG-COMP_1



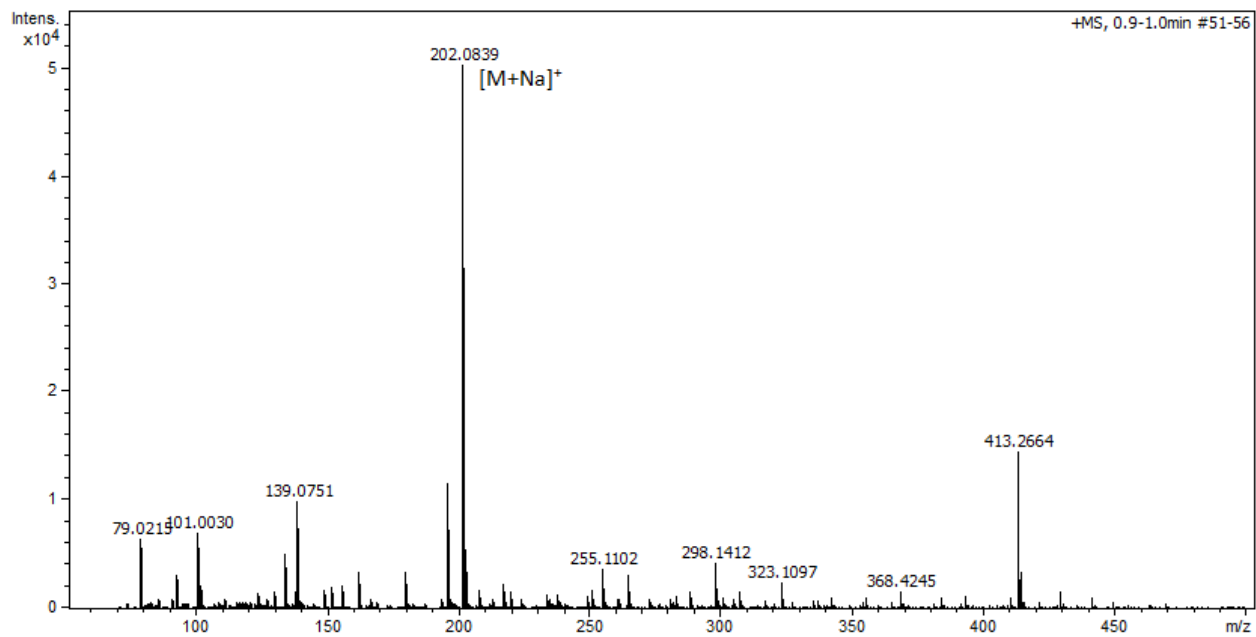
Espectro 2: ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) δ (ppm): 215,1 (**C=O**), 215 (**C=O**), 118 (**C-N**), 60 (**C Cuaternario**), 36 (**O=C-C-C=O**), 28 (**C-CN**), 26 (**CH₂-CH₃**), 13 (**C-C-CN**), 8(**CH₂-CH₃**).



Espectro 3: COXY.



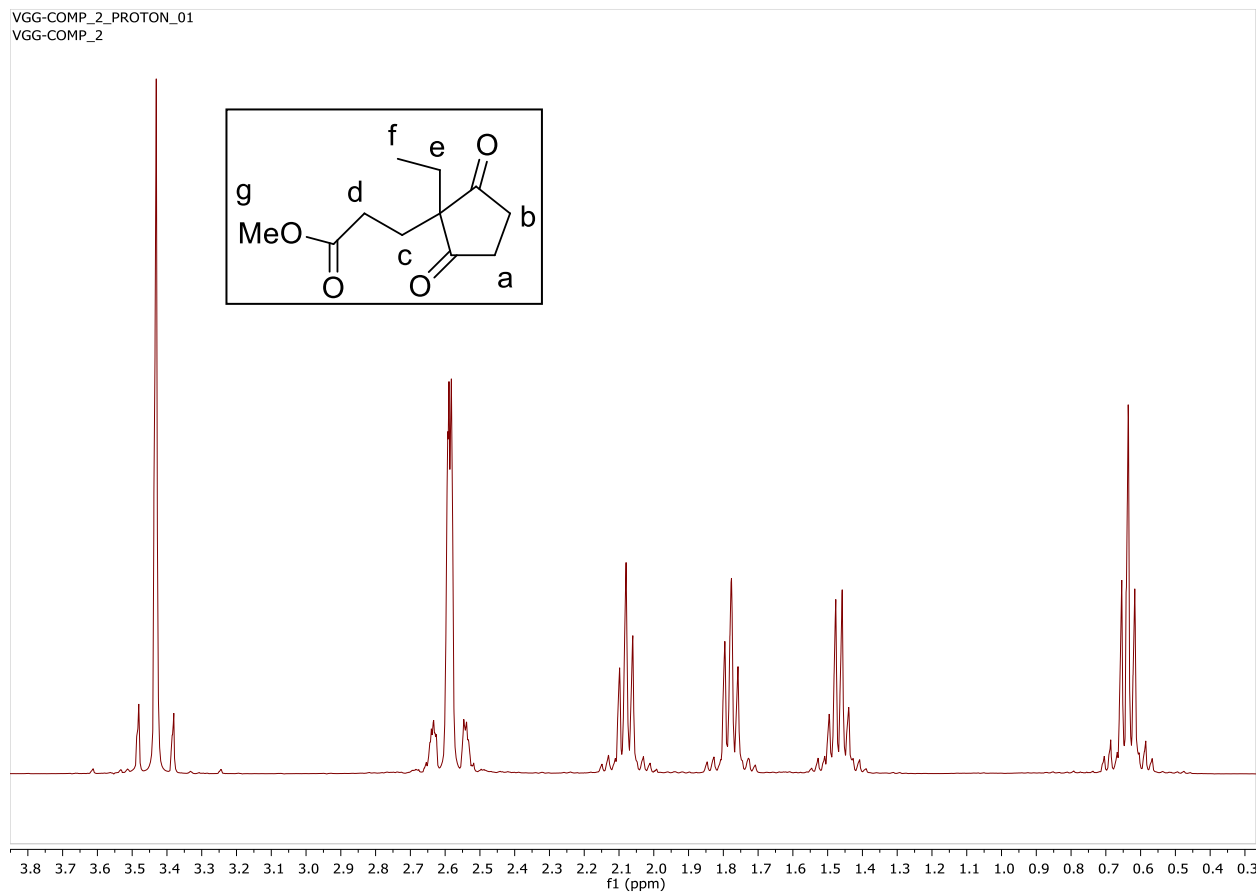
Espectro 4: HSQC.



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
202.0839	202.0838	0	3.2	C10H13NNaO2

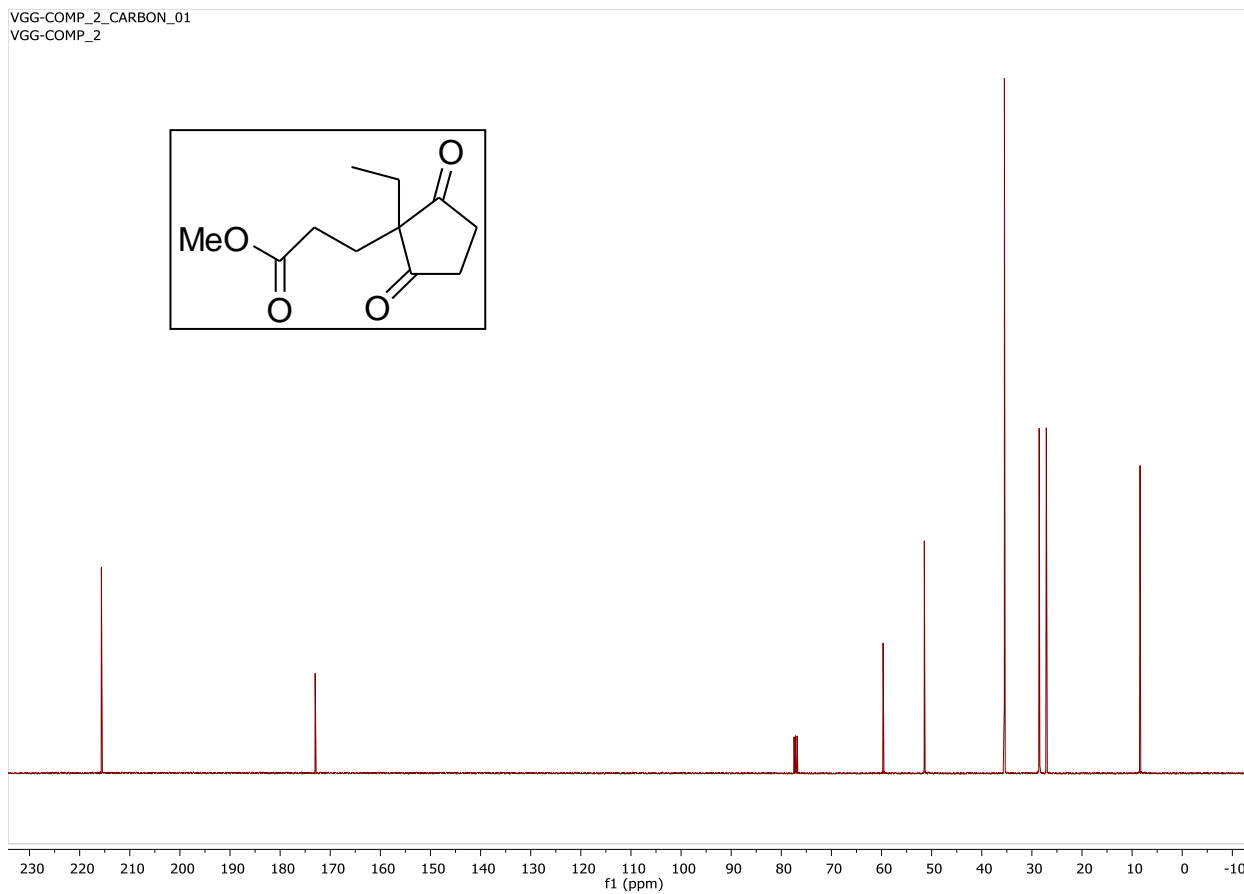
Espectro 5: EM.

Compuesto 3: 2-(metoxicarbonil)etil-2-etil-1,3-ciclopentadienona

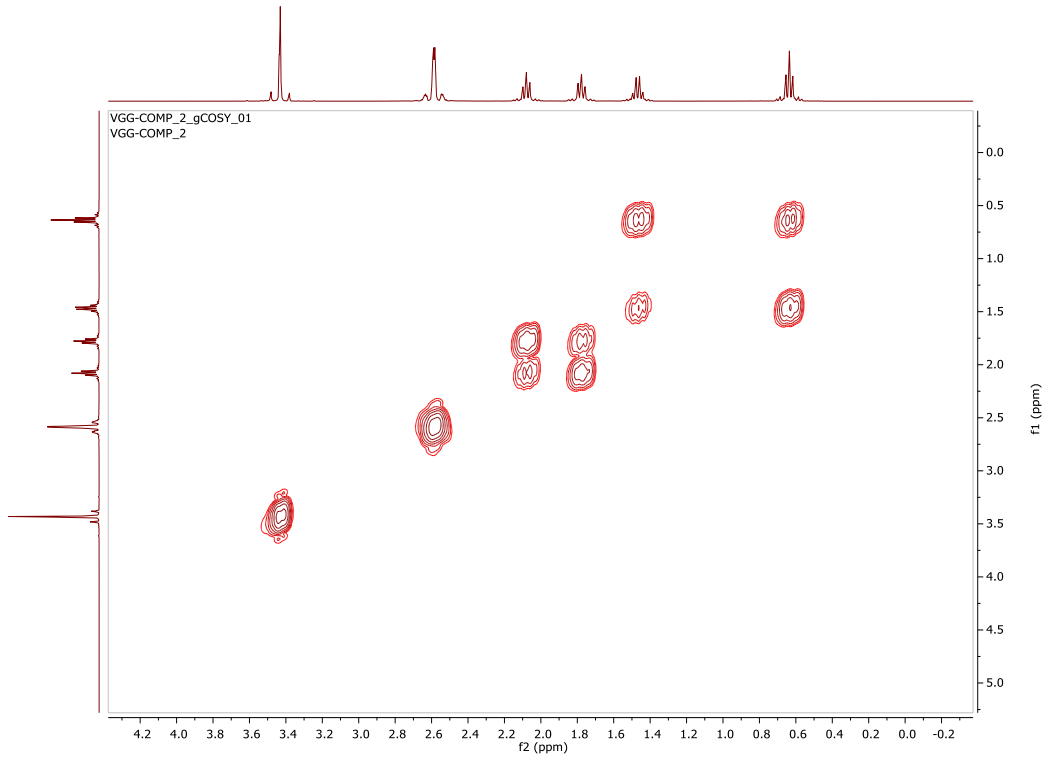


Espectro 6: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3,45 (s, 3Hg), 2,60 (m, 4H (Ha, Hb)), 2,10 (t, J=7Hz, 2Hd), 1,75 (t, J=7 Hz, 2Hc), 1,50(q, J=6,9 Hz, 2He), 0,60 (t, J=6,9 Hz, 3Hf).

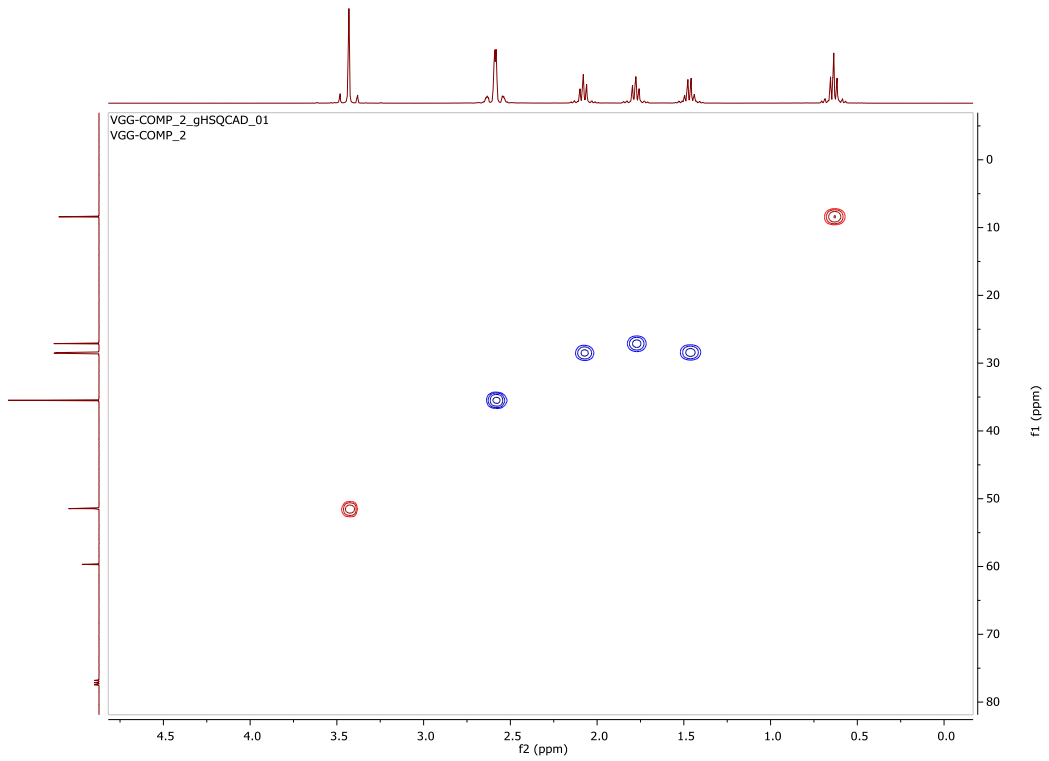
VGG-COMP_2_CARBON_01
VGG-COMP_2



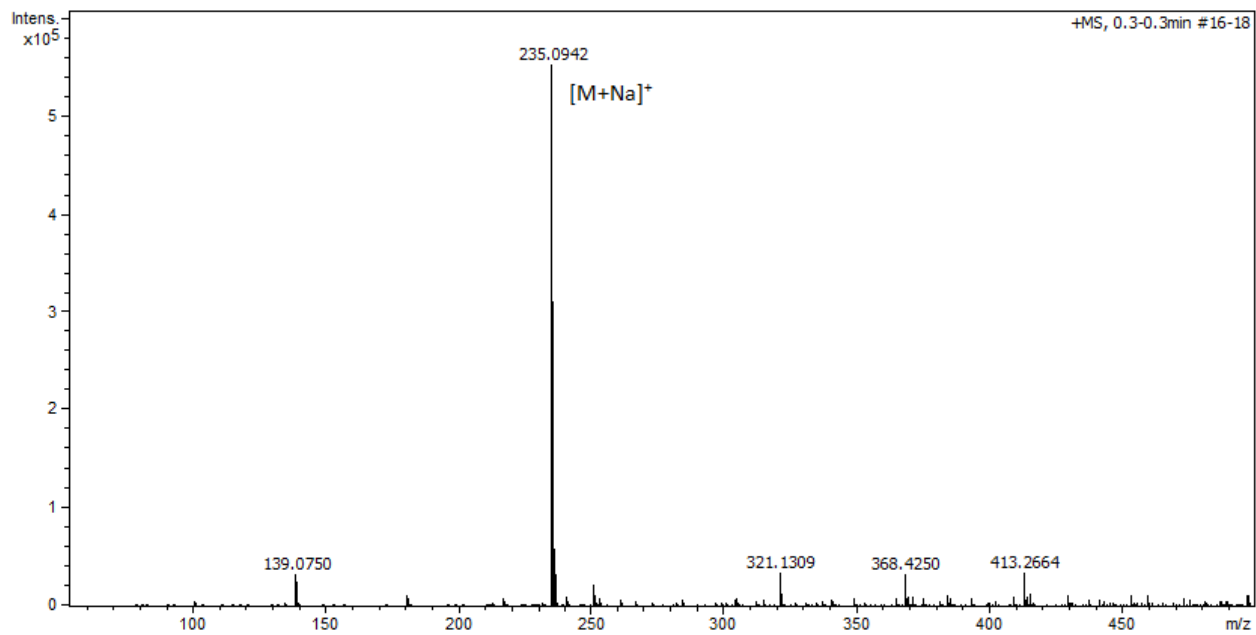
Espectro 7: ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm): 216,1 (C=O), 216 (C=O), 173 (O- C =O), 60 (C Cuaternario), 52 (O-CH₃), 36 (O=C-C-C=O), 28 (C- C -CO₂Me), 26,1 (C-C-CO₂Me), 26 (CH₂-CH₃), 8 (CH₂-CH₃).



Espectro 8: COXY.



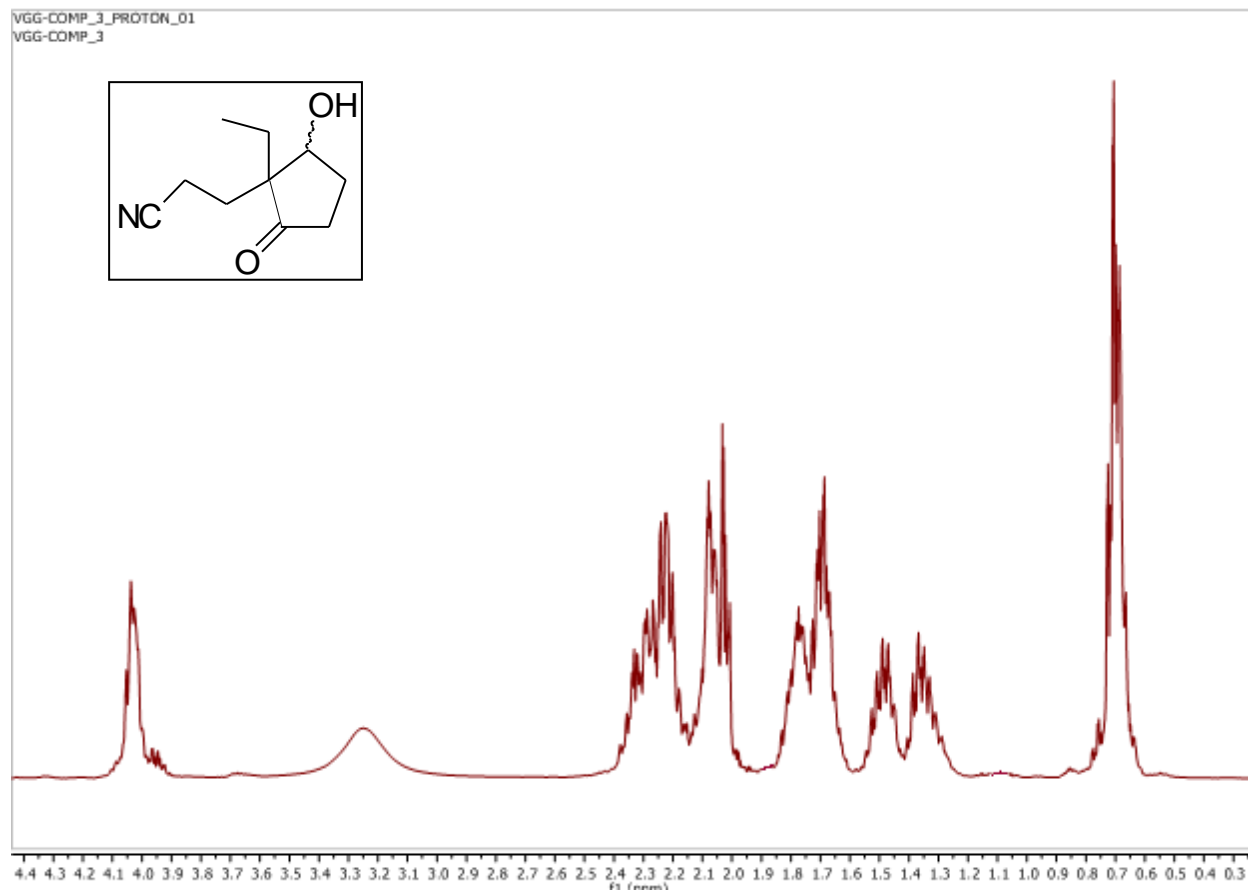
Espectro 9: HSQC.



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
235.0942	235.0941	-0.4	9.9	C ₁₁ H ₁₆ NaO ₄

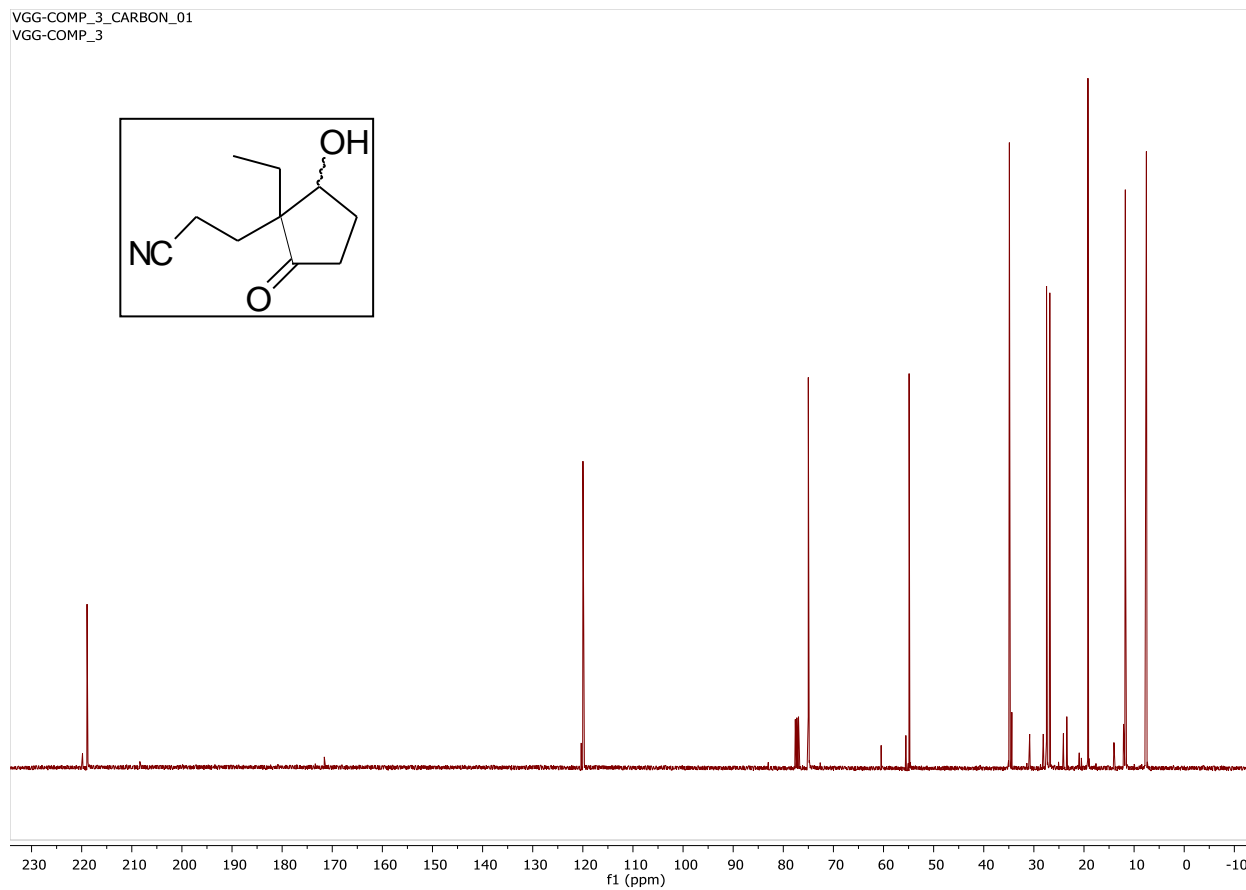
Espectro 10: EM.

Compuesto 4: 2-(cianoetil)- 2-etil-3-hidroxiciclopentanona

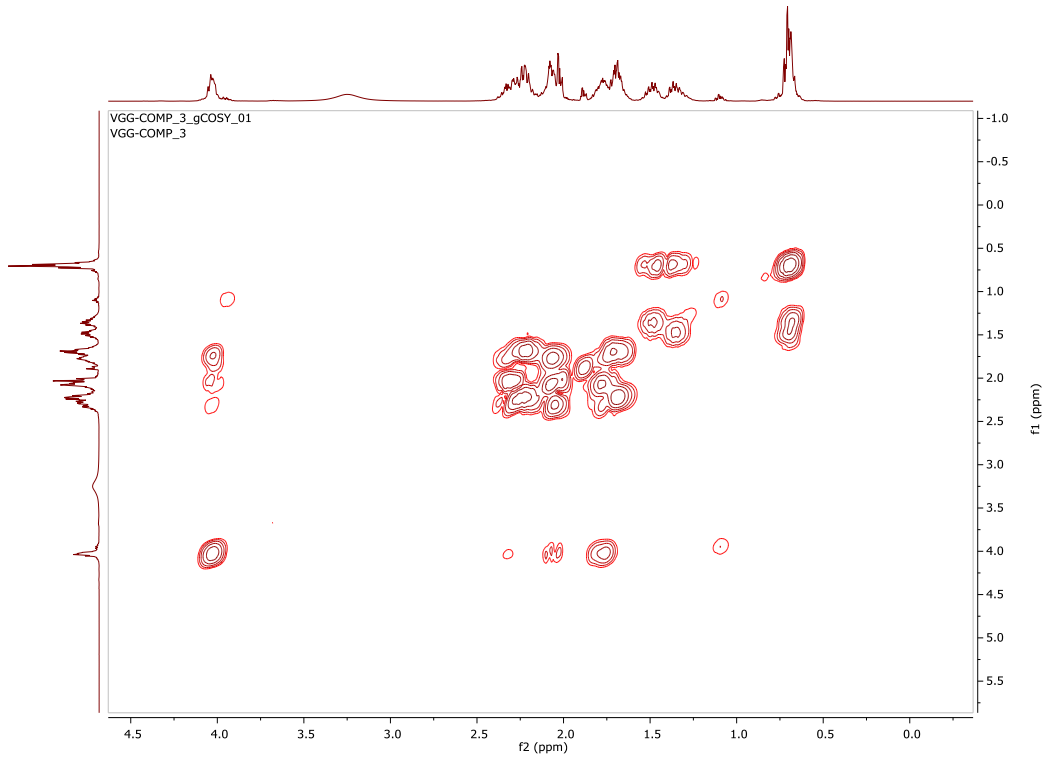


Espectro 11: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 4,05 (m, 1H), 3,40-3,10 (s ancho, 1H, OH), 2,40-2,15 (m, 3H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 3H), 1,55-1,40 (m, 1H), 1,40-1,25 (m, 1H), 0,75-0,60 (m, 3H).

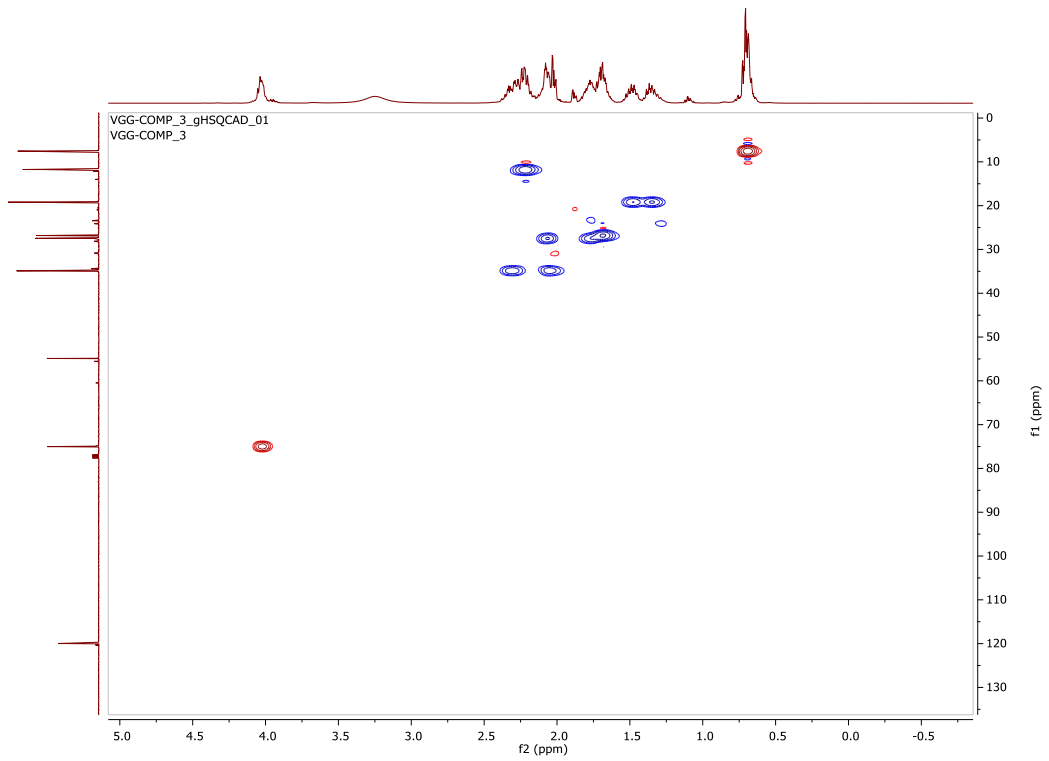
VGG-COMP_3_CARBON_01
VGG-COMP_3



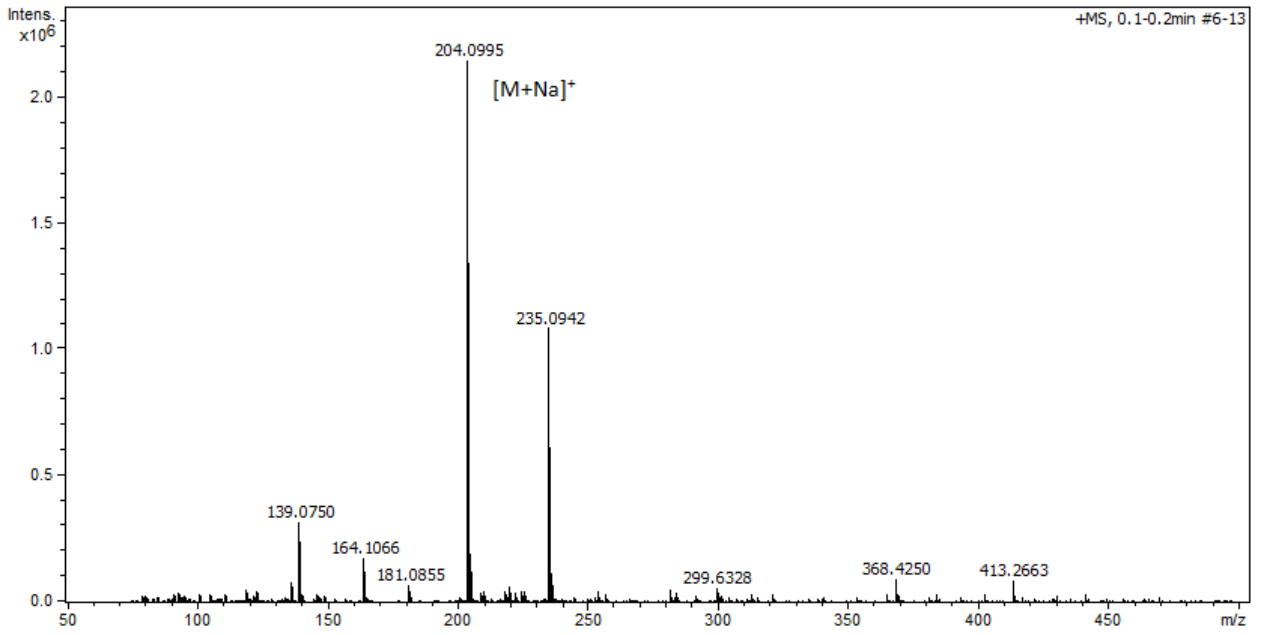
Espectro 12: ^{13}C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm): 219 (C=O), 120 (C-N), 74 (C-OH), 55 (C Cuaternario), 34 (O=C-C), 27 (C-C-OH), 26 (C-CN), 19 (CH₂-CH₃), 12 (C-C-CN), 7 (CH₂-CH₃).



Espectro 13: COXY.



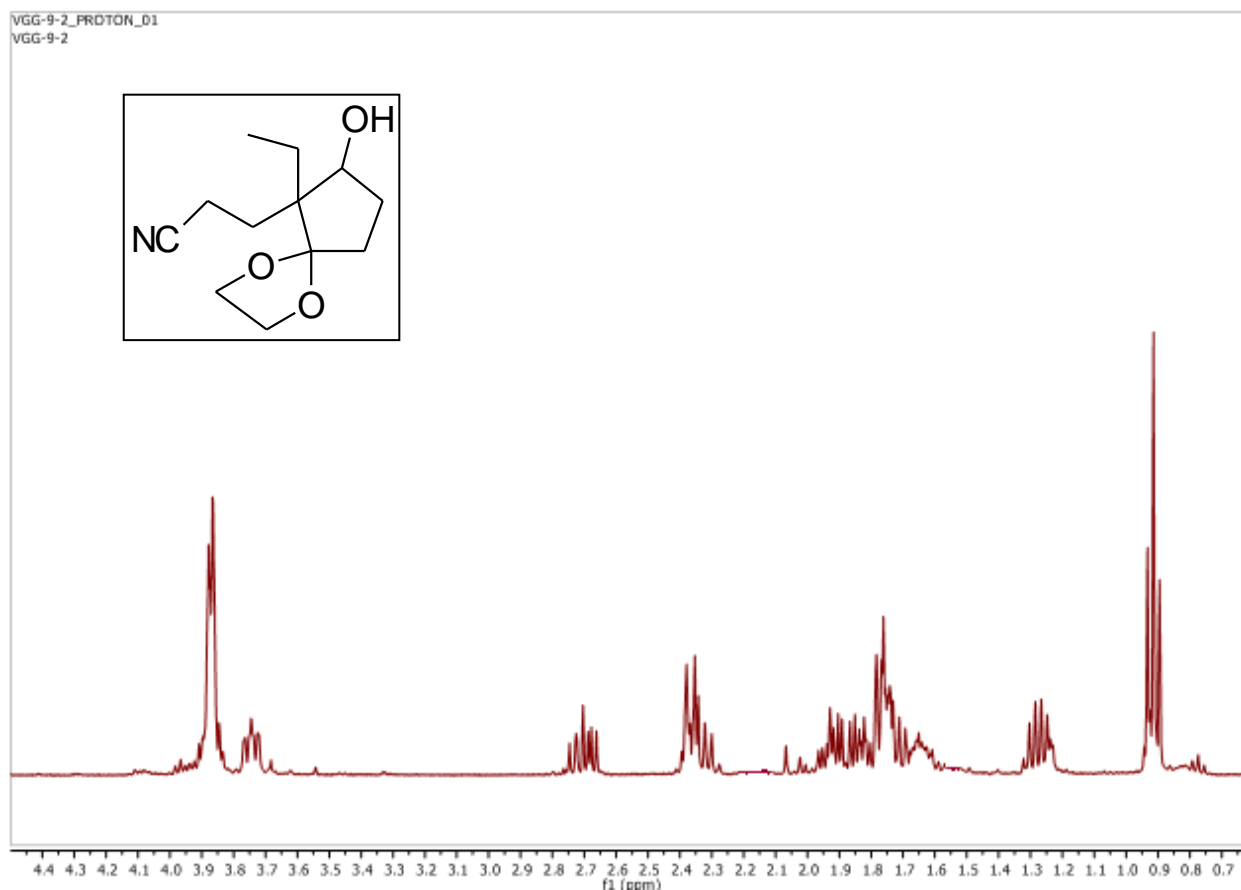
Espectro 14: HSQC.



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
204.0995	204.0995	0	15.7	C ₁₀ H ₁₅ NNaO ₂

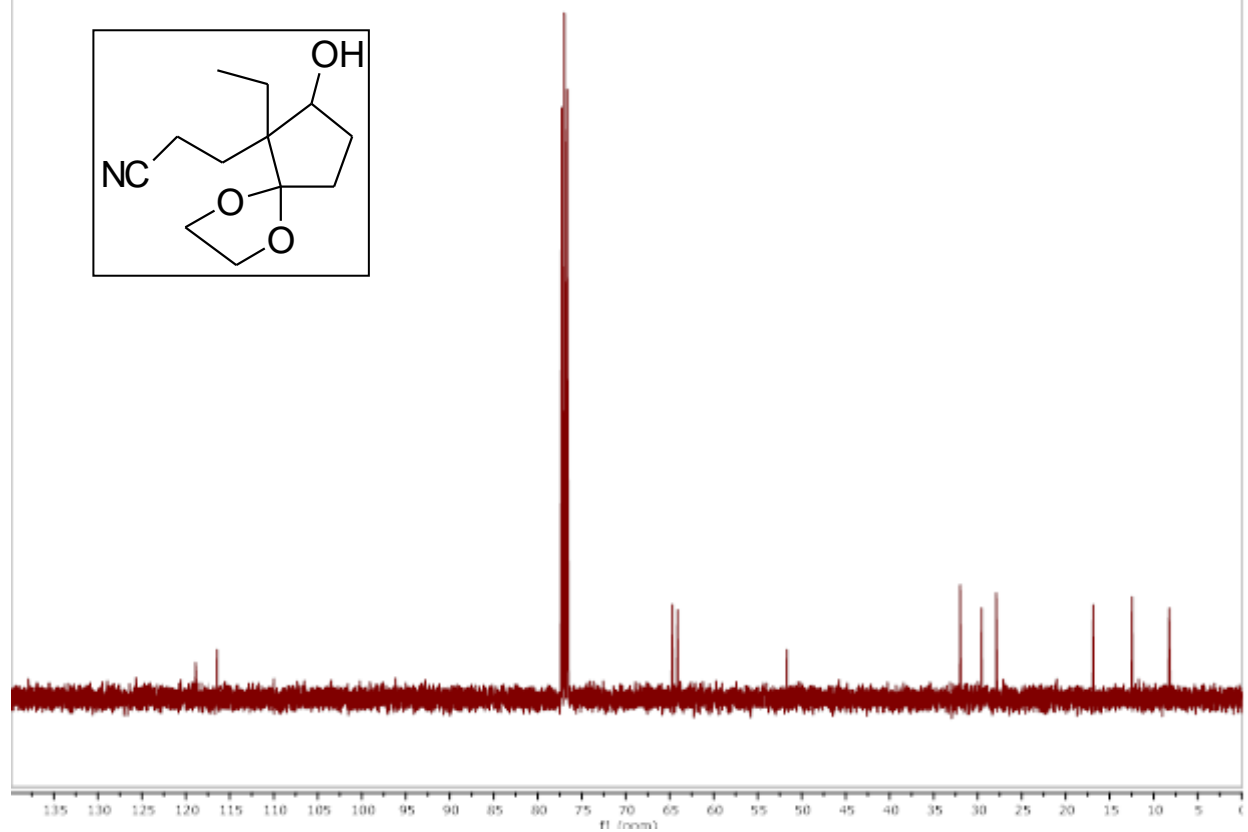
Espectro 15: EM.

Compuesto 6: dioxolano (6) [derivado de la 2-(cianoetil)- 2-etil-3-hidroxiciclopentanona(4)]

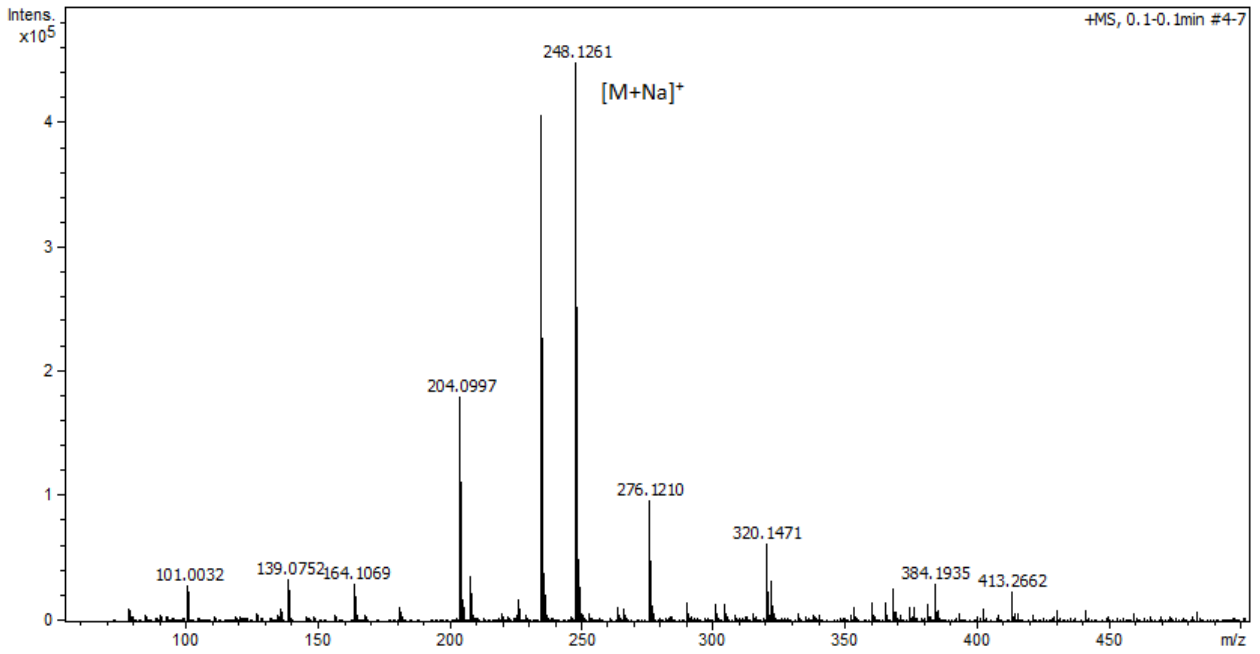


Espectro 16: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 3,85 (m, 4H), 3,75 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 2H), 1,95-1,60 (m, 4H), 1,3-1,2(m, 2H), 0.9 (t, 3H).

MGG-9-2_CARBON_01
MGG-9-2



Espectro 17: ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) δ (ppm): 119 (O-C-O) 116 (C-N), 64(C-OH), 63 (O-C-C-O), 52(C Cuaternario), 32(GP-C-CH₂), 29 (C-C-OH), 28 (C-CN), 17(CH₂-CH₃), 12 (C-C-CN), 8 (CH₂-CH₃).

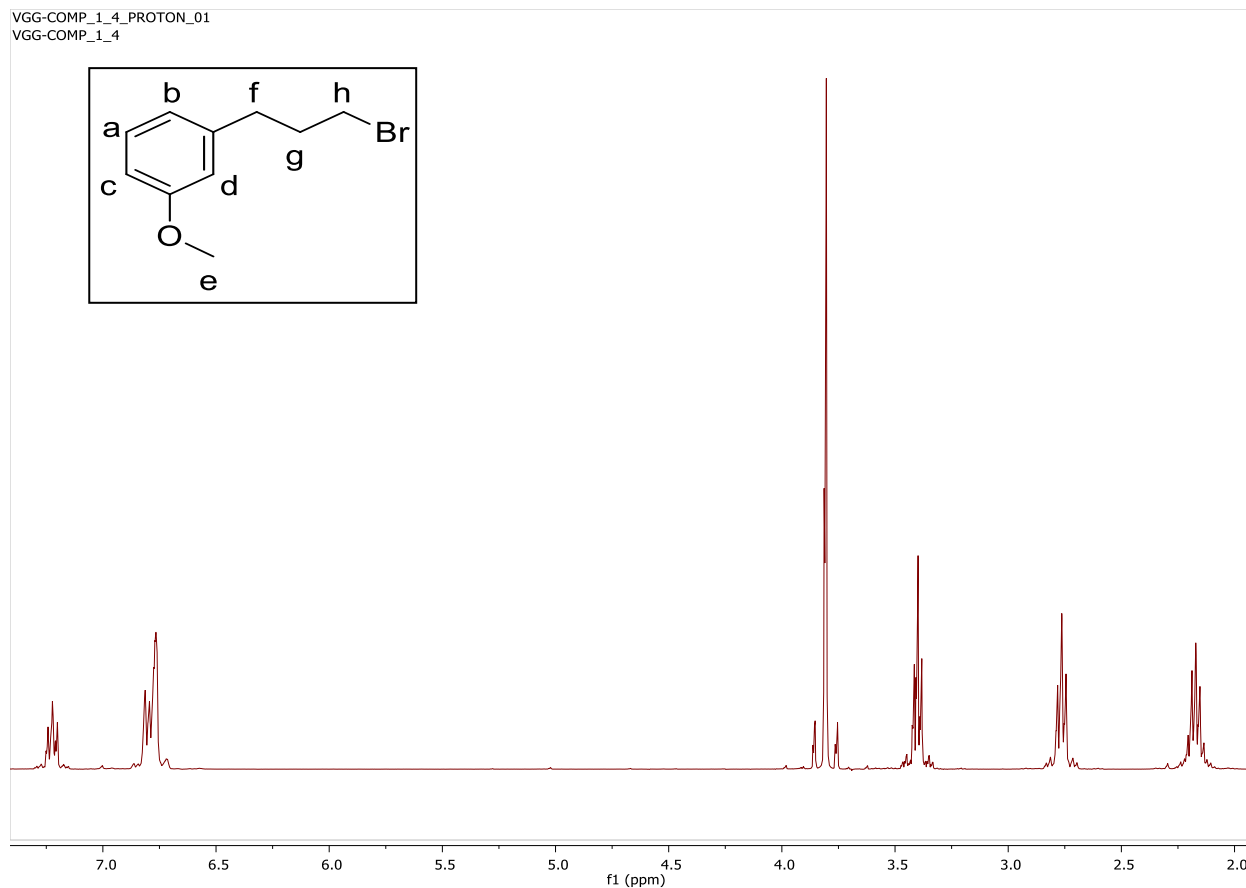


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
248.1261	248.1257	-1.4	15.1	C ₁₂ H ₁₉ NNaO ₃

Espectro 18: EM.

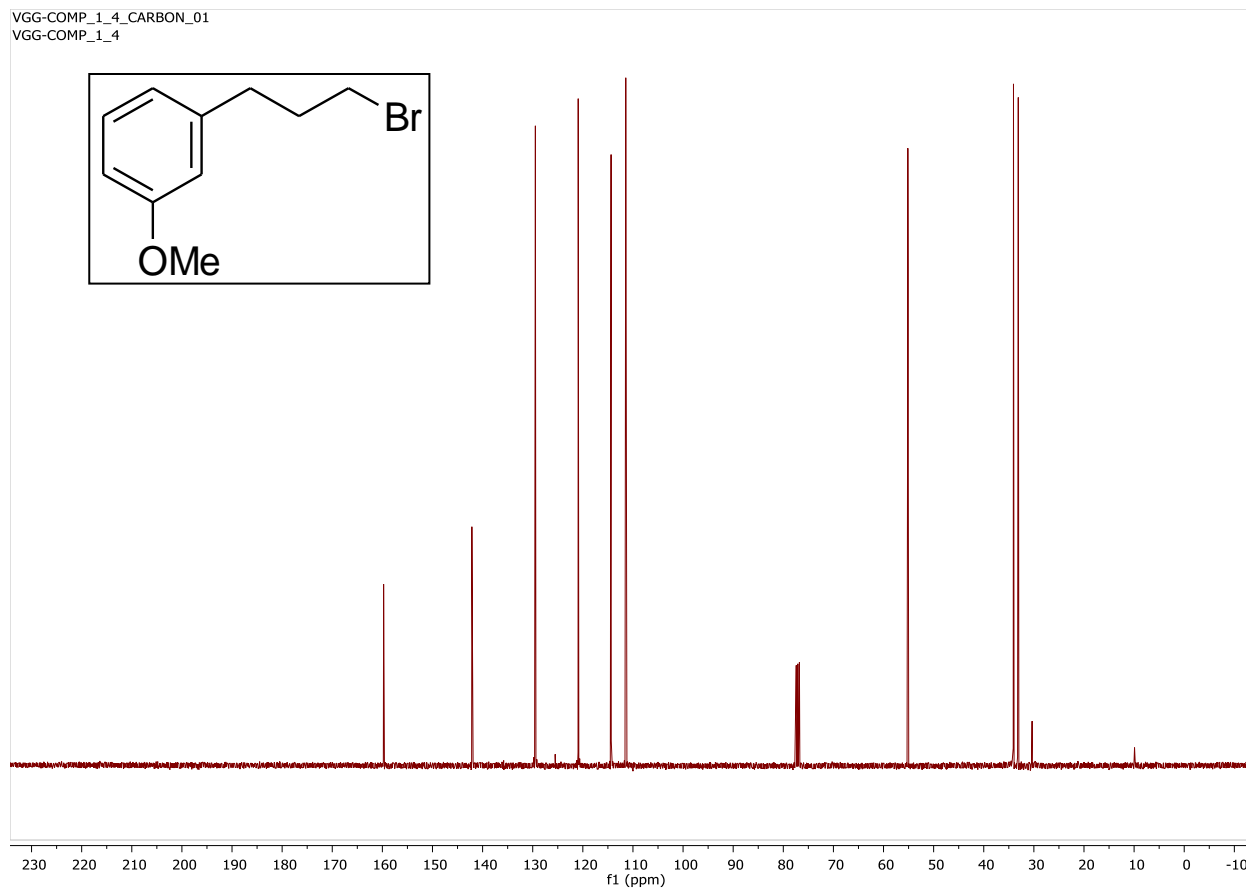
Compuesto 11: 1-bromo-3-(3-metoxifenil)propano

VGG-COMP_1_4_PROTON_01
VGG-COMP_1_4



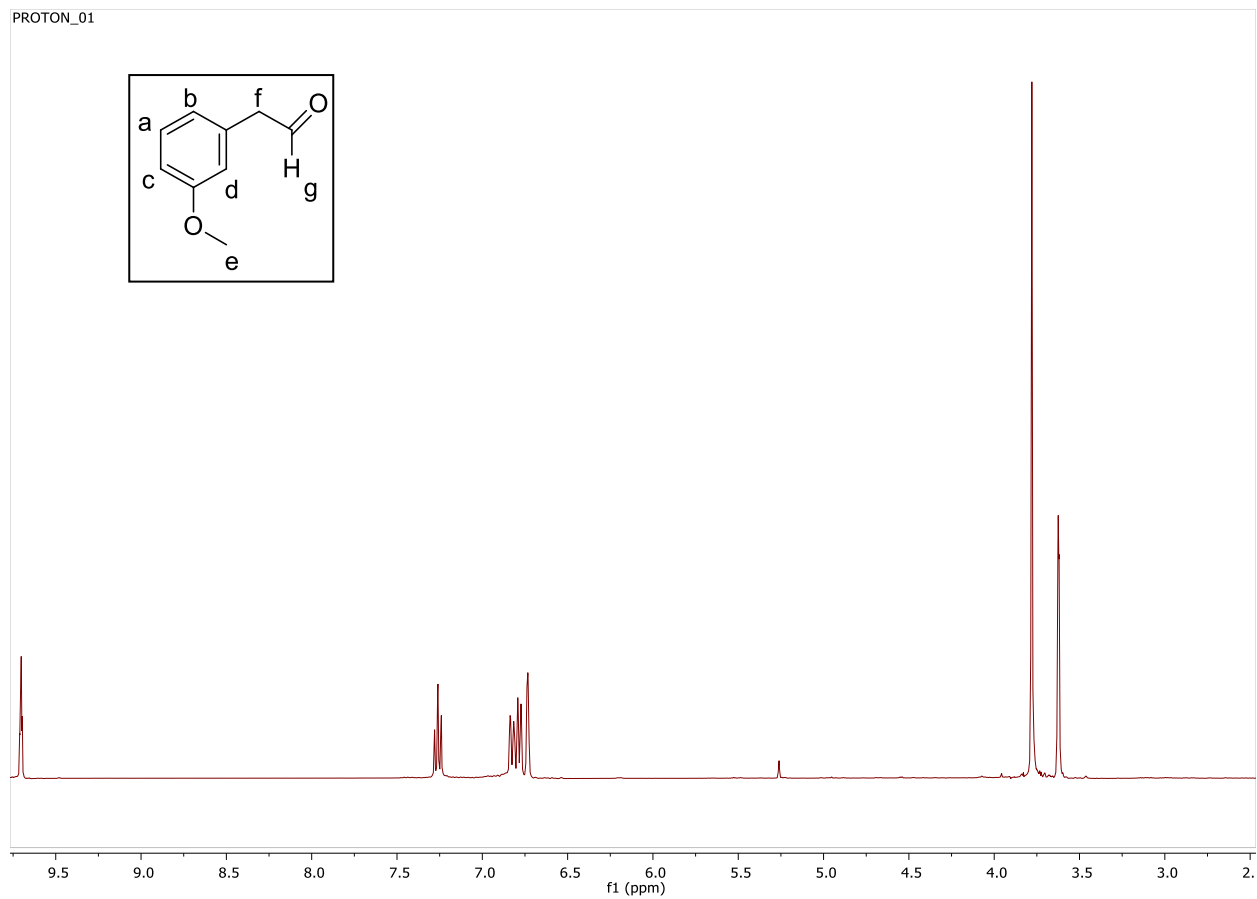
Espectro 19: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7,20 (t, J=7,3 Hz, 1Ha), 6,80 (m, 3H (Hb, Hc, Hd)) , 3,80 (s, 1He), 3,45 (t, J=6,7 Hz , 2Hf), 2,75 (t, J= 6,8 Hz, 2Hh), 2,15 (m, J=6,8 Hz y J=6,7 Hz 2Hg).

VGG-COMP_1_4_CARBON_01
VGG-COMP_1_4



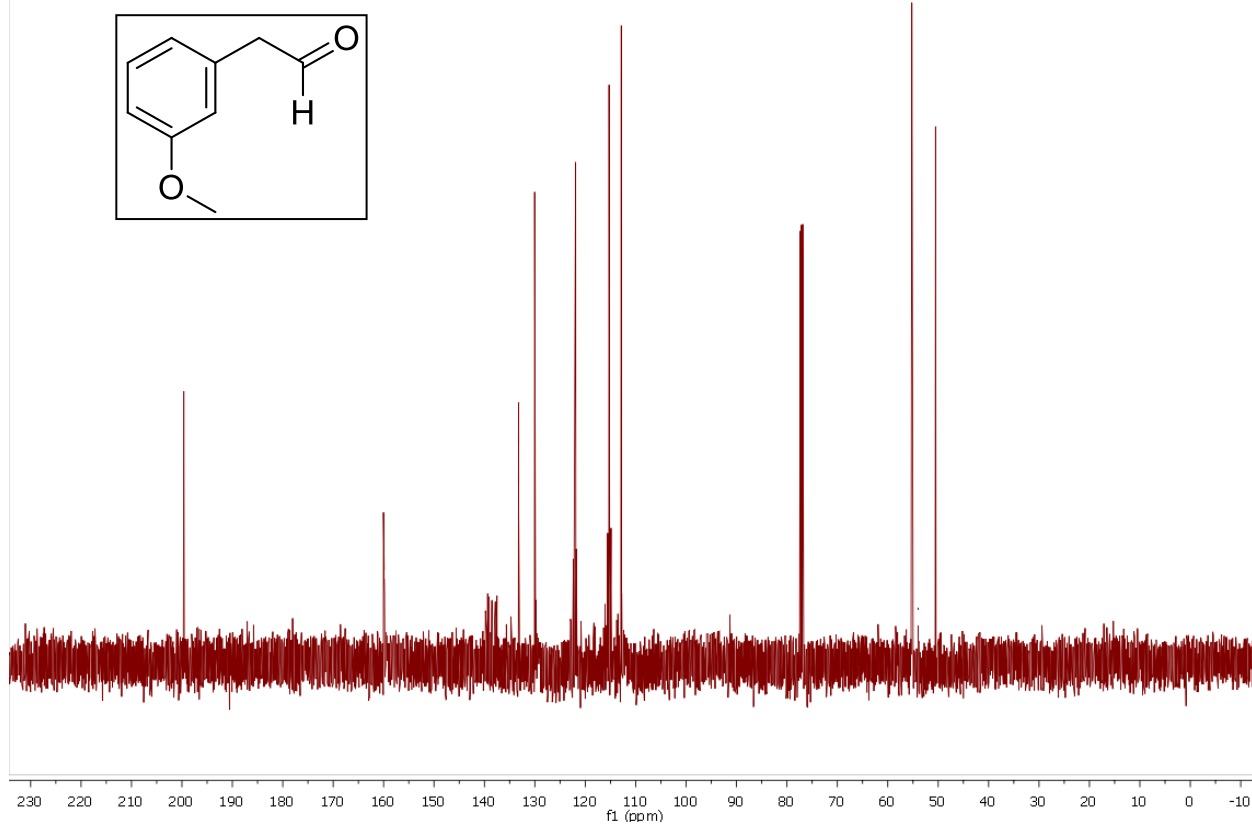
Espectro 20: ^{13}C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm): 160 (C(Ph)), 143 (C(Ph)), 129, 121, 114, 112
(4 x CH(Ph)), 56(CH₃O), 34 (Ph-C), 33,9(C-C-Br), 32 (C-C-Br).

Compuesto 14: Síntesis del (3-metoxifenil)acetaldehído



Espectro 21: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 9.70 (t, $J=1.8$ Hz, 1Hg), 7.27 (t, $J=7.5$, 1Ha), 6,75 (m, 3H (Hb,Hc,Hd), 3,80 (s, 3H), 3,60 (d, $J=1.8$ Hz, 2Hf).

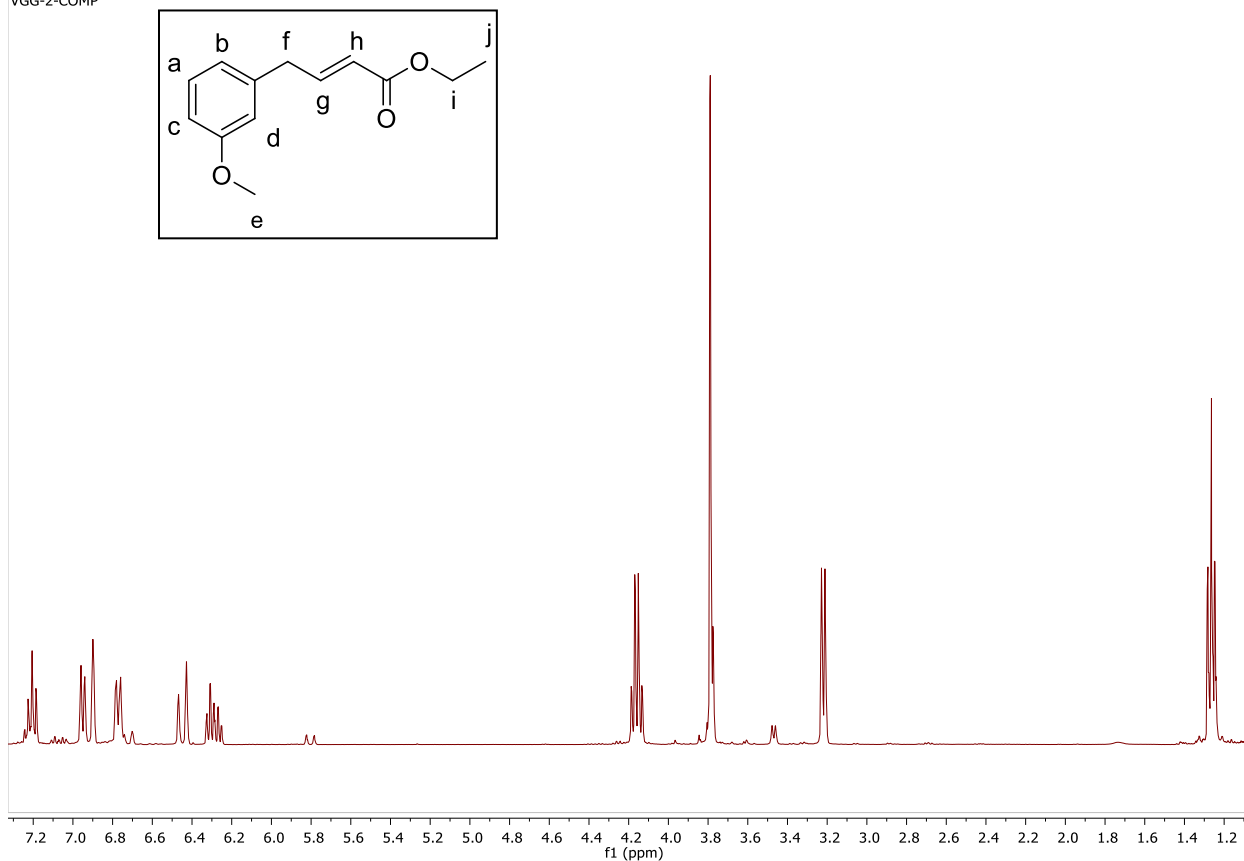
19_CARBON_01



Espectro 22: ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ(ppm): 200 (CHO), 160 (C(Ph)), 135 (C(Ph)), 130,122,116,114 (4 x CH(Ph), 55 (OCH₃), 51(C-CHO).

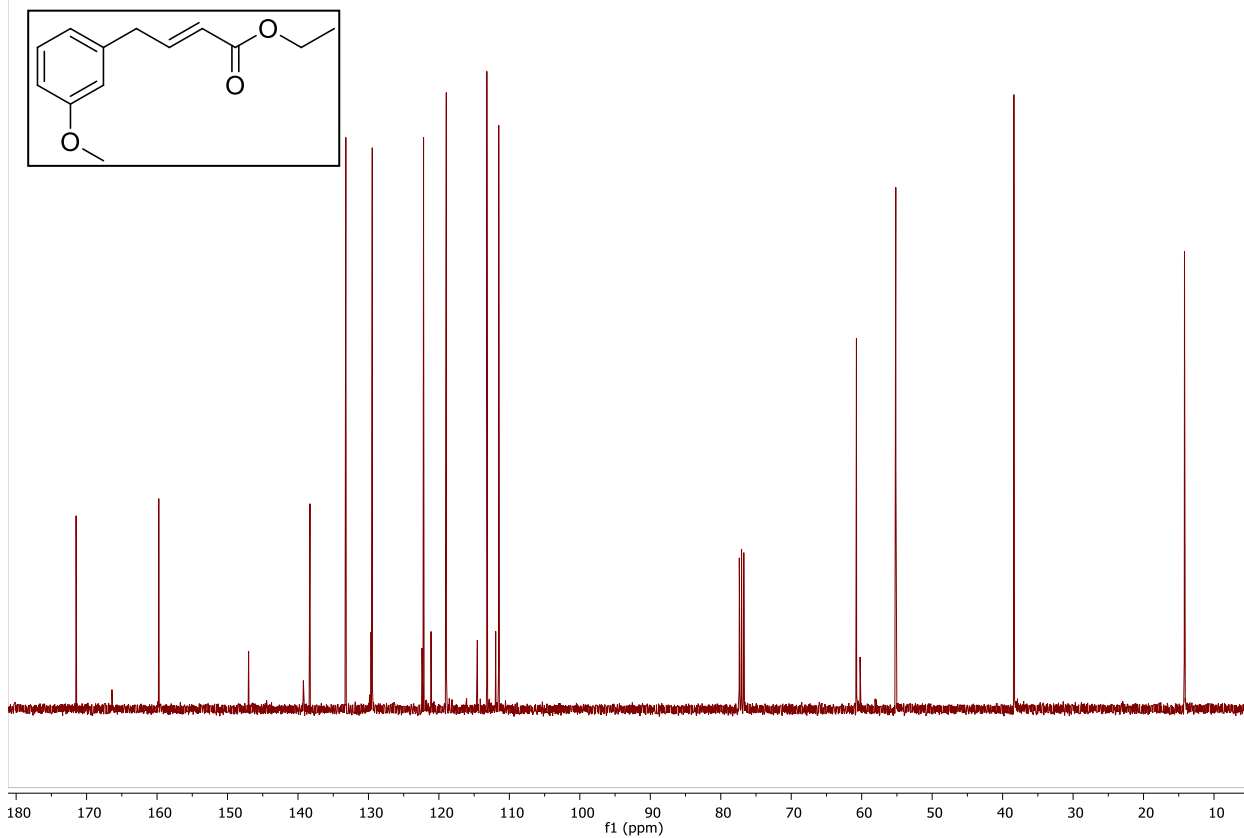
Compuesto 15: 4-(3-metoxifenil)-2-butenato de etilo

PROTON_01
VGG-2-COMP

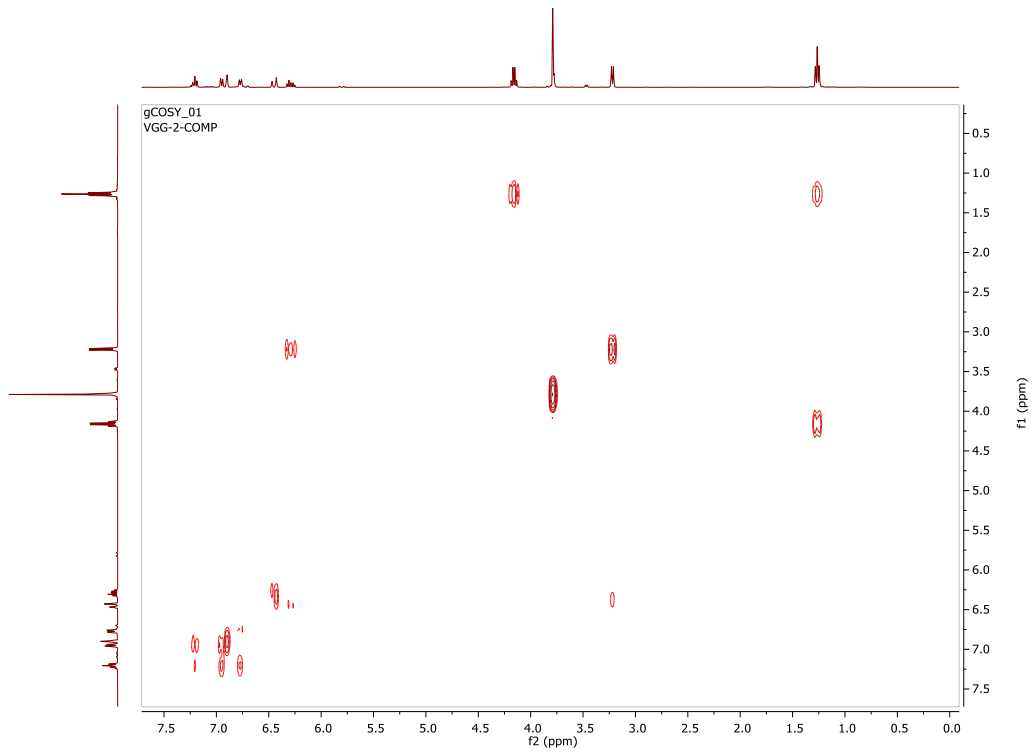


Espectro 23: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7,25 (t, $J=7,4$ Hz, 1Ha), 6,95 (d, $J=7,4$ Hz, 1Hb), 6,90 (s, 1Hd), 6,75 (d, $J=7,4$ Hz, 1Hc), 6,45 (d, $J=13$ Hz, 1Hh), 6,30 (dt, $J=13$ Hz, $J=6.9$ Hz, 1Hg), 4,15 (q, $J=7.1$ Hz, 2Hi), 3,8 (s, 3He), 3,2 (d, $J=6.9$ Hz, 2Hf), 1,25 (t, $J=7.1$ Hz, 3Hj).

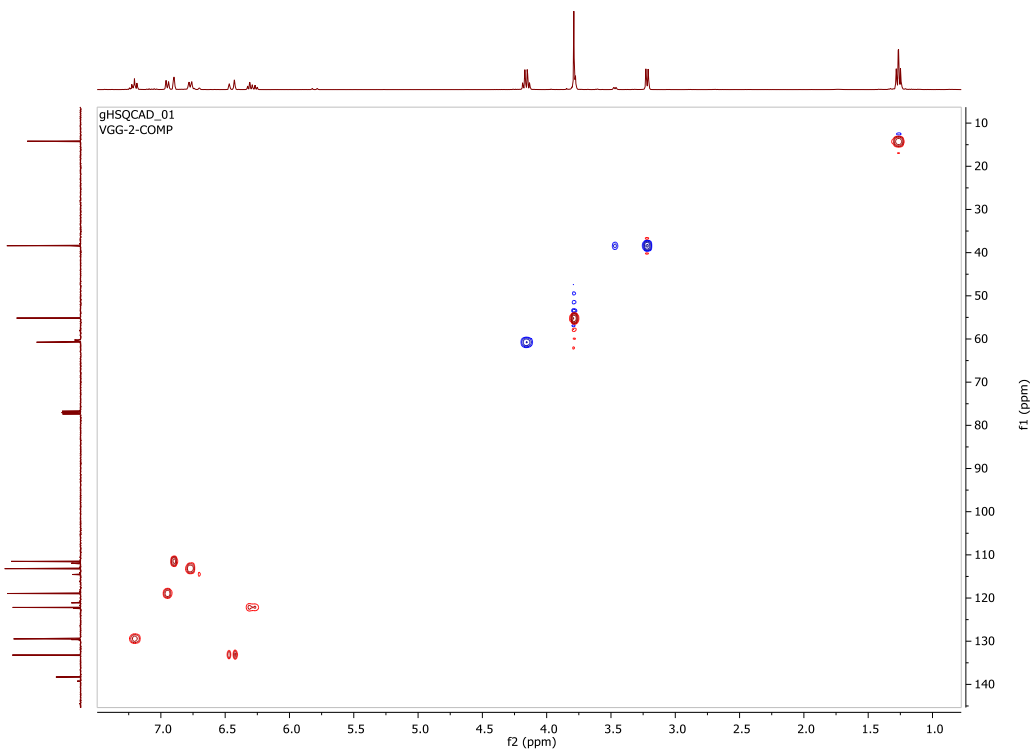
CARBON_01
VGG-2-COMP



Espectro 24: ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) δ (ppm): 173 (CO_2Et), 160 ($\text{C}(\text{Ph})$), 138 ($\text{C}(\text{Ph})$), 134, 130, 124, 119 (4 x ($\text{CH}(\text{Ph})$)), 114 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}_2\text{Et}$), 112 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}_2\text{Et}$), 62 (CH_2CH_3), 55 (CH_3O), 38 ($\text{Ph}-\text{C}$), 14 (CH_2CH_3).

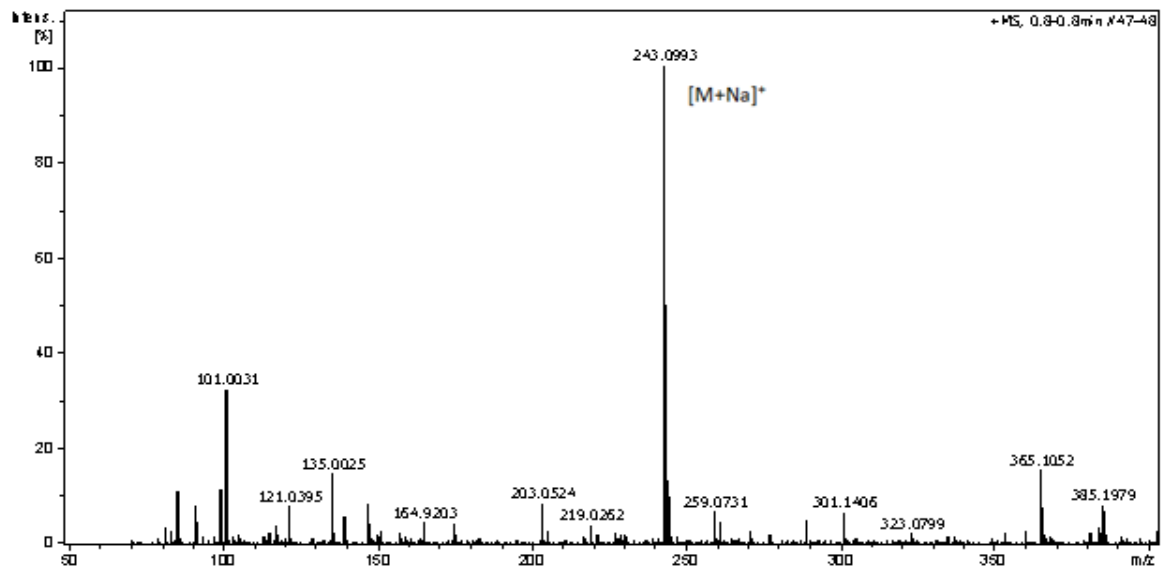


Espectro 25: COXY.



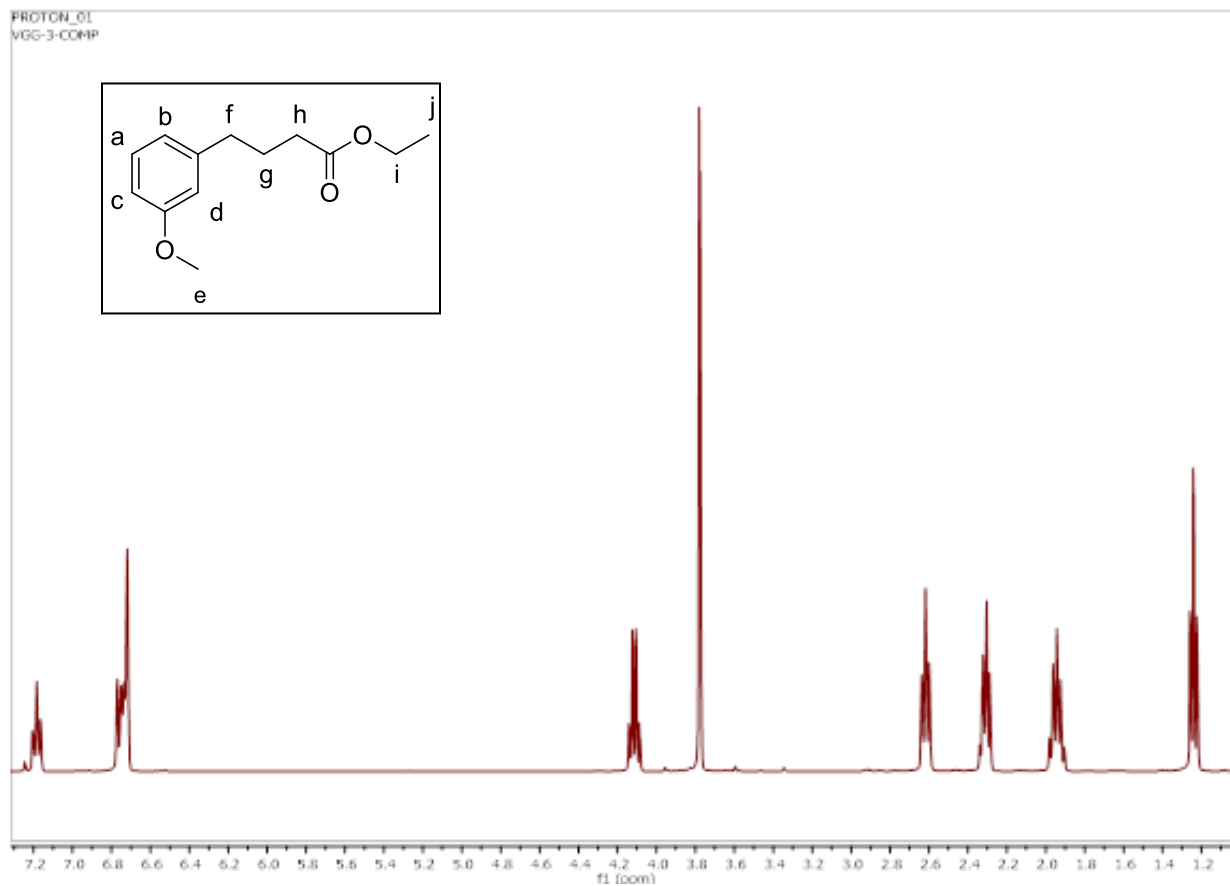
Espectro 26: HSQC.

Espectro 27: EM.



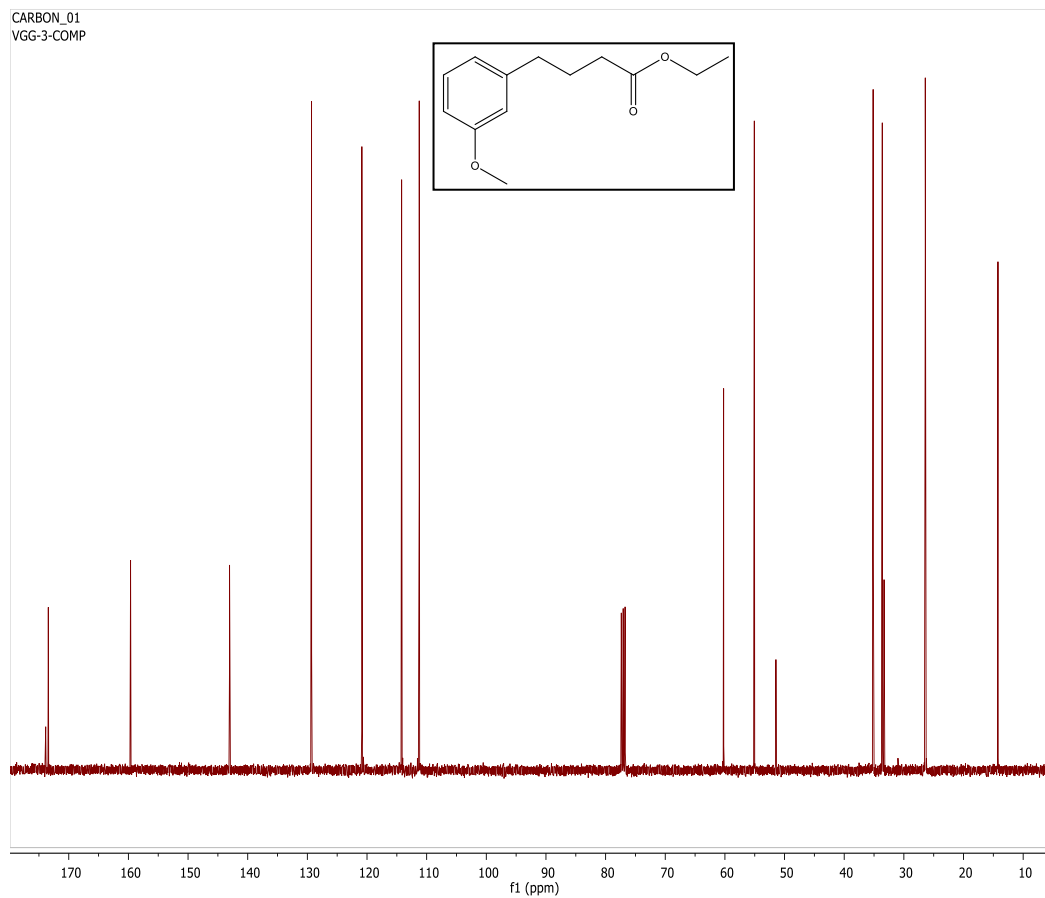
Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
243,0993	243,0992	-0.5	5.0	C13H16NaO3

Compuesto 16: 4-(3-metoxifenil)butanoato de etilo

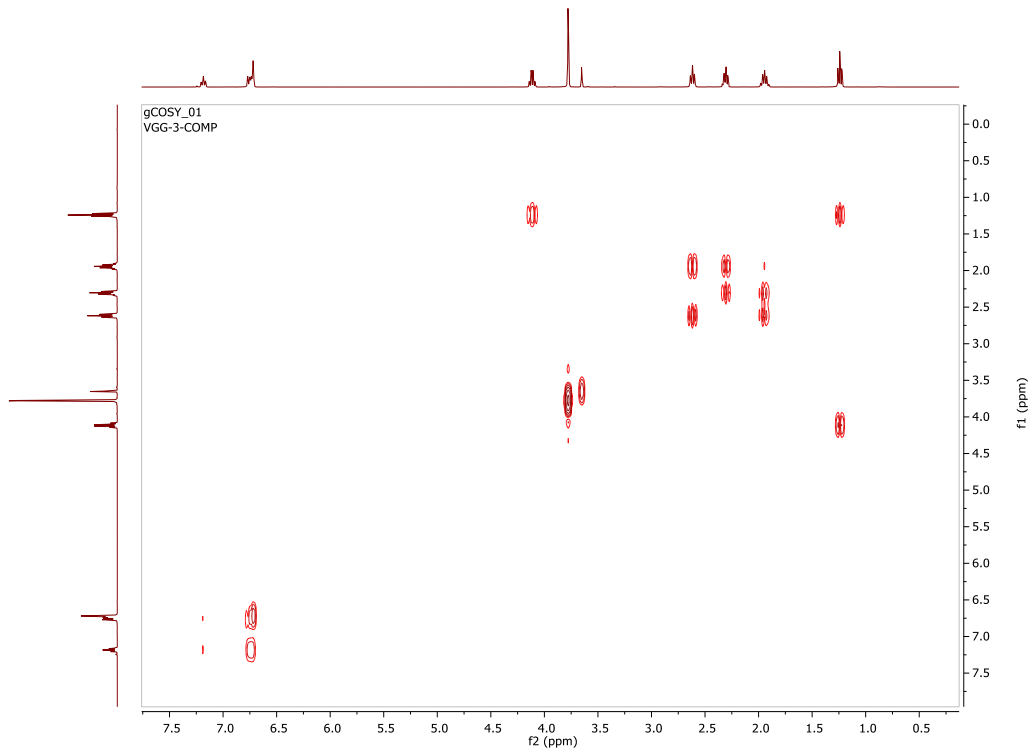


Espectro 28: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7,18 (t, J=7,5 Hz, 1Ha), 6,75 (m, 3H (Hb,Hc,Hd)), 4,11 (q, J=7,2 Hz, 2Hi), 3,78 (s, 3He), 2,60 (t, J=6,8 Hz, 2Hf), 2,30 (t, J=6,7 Hz, 2Hh), 1,93 (m, J=6,8 Hz y J=6,7 Hz, 2Hg), 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3Hj).

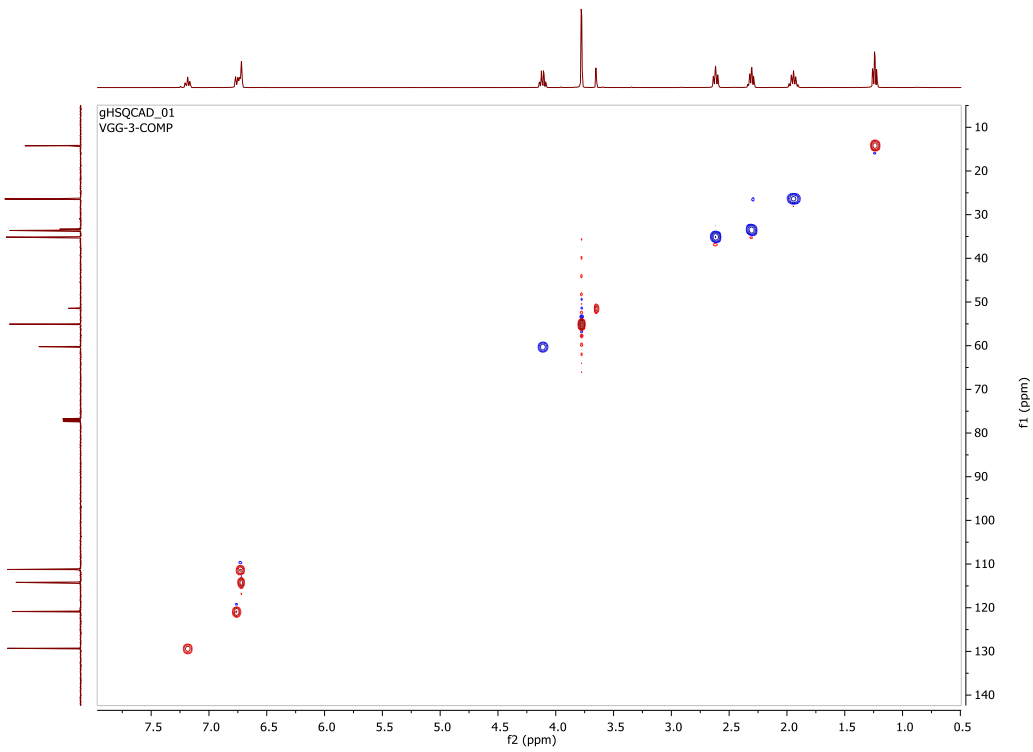
CARBON_01
VGG-3-COMP



Espectro 29: ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ(ppm): 177 (CO₂Et), 158 (C(Ph)), 145 (C(Ph)), 128, 122, 114, 112 (4 x CH(Ph)), 61 (CH₂CH₃), 56 (CH₃O), 36 (Ph-C), 34 (C-CO₂Et), 27 (CH₂-CH₂-CH₂), 13 (CH₂CH₃).

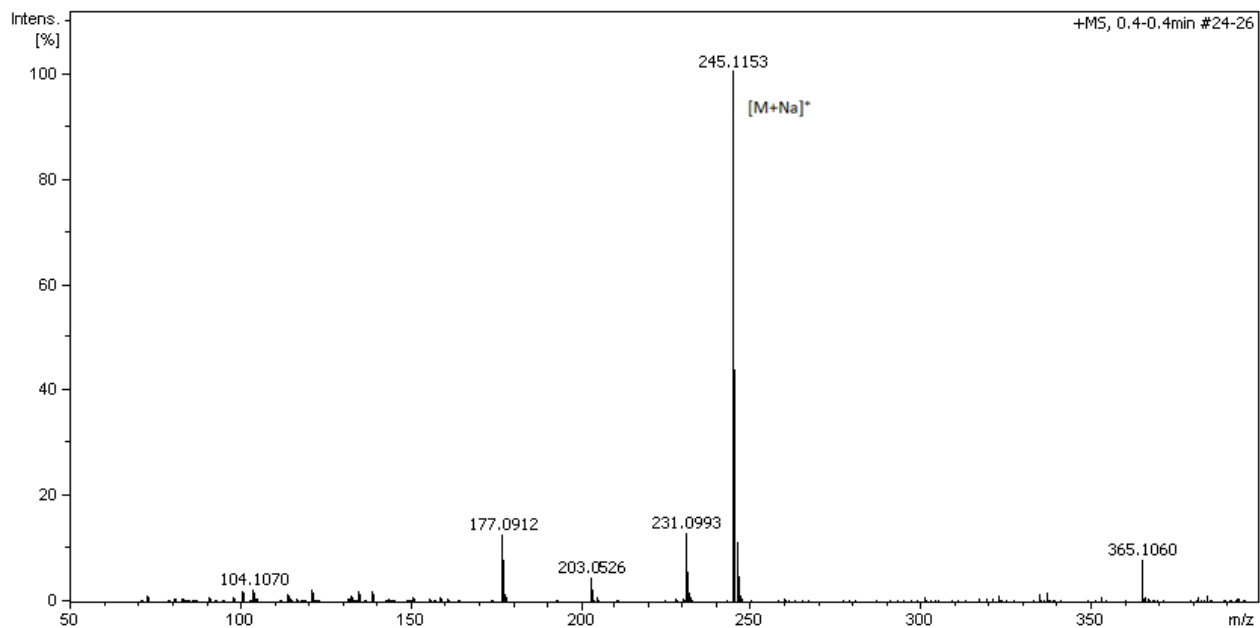


Espectro 30: COXY.



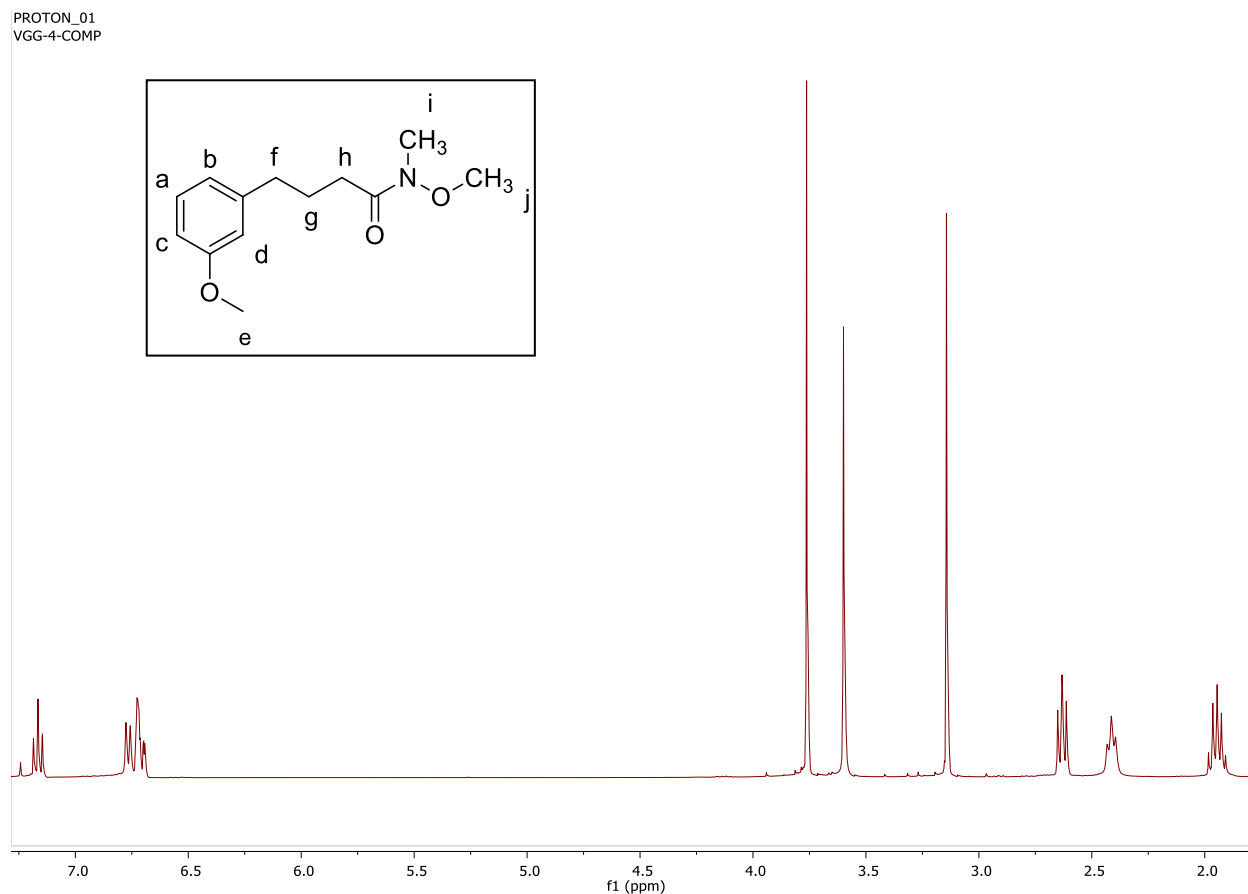
Espectro 31: HSQC.

Espectro 32: EM.



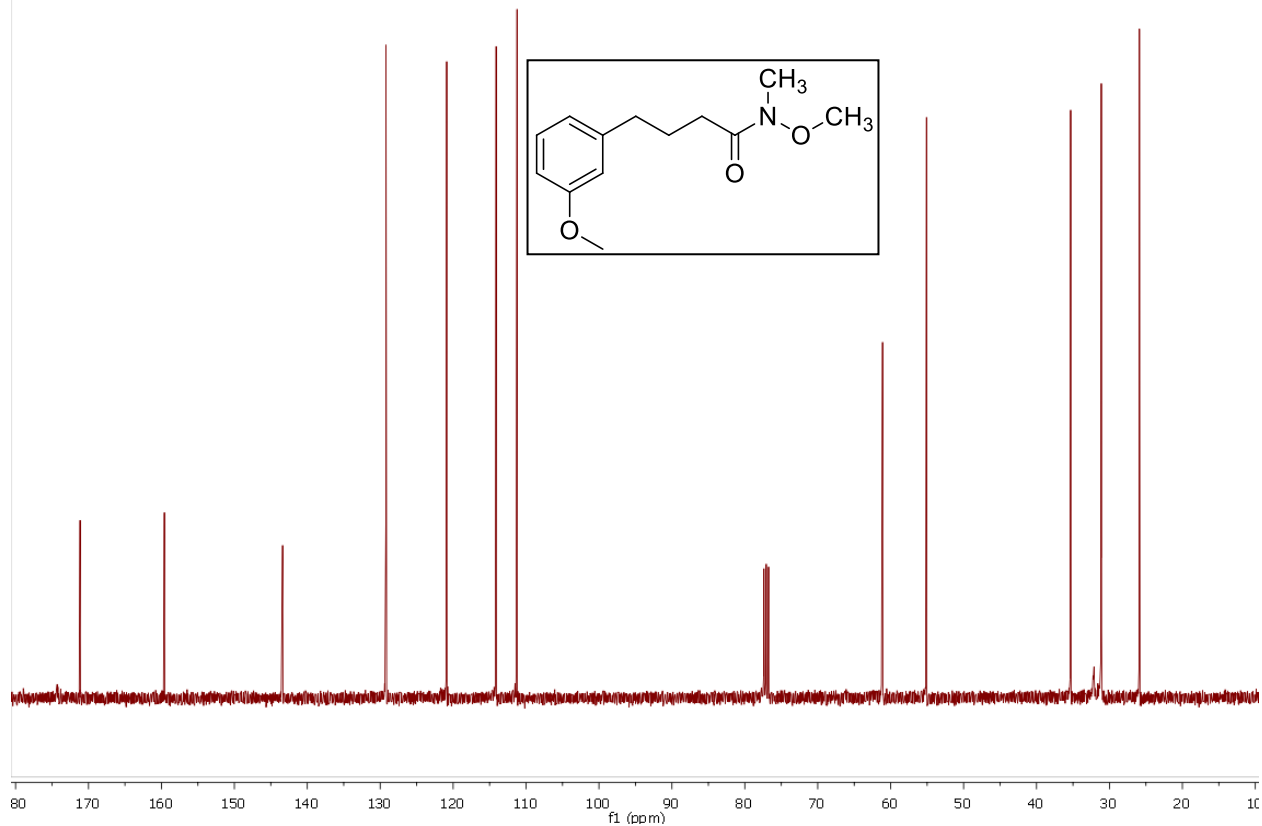
Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
245,1153	245,1148	-2.0	18.2	C ₁₃ H ₁₈ NaO ₃

Compuesto 17: (N-metil-N-metoxi-carboxiamida) del ácido 4-(3-metoxifenil)butanoico

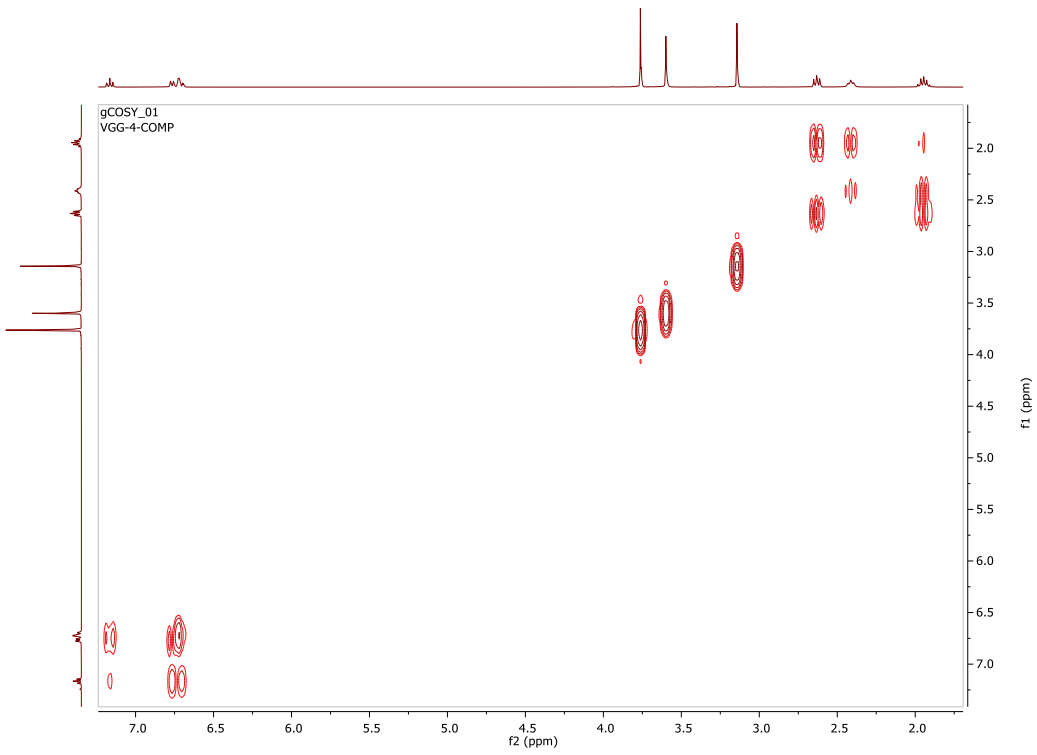


Espectro 33: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7,20 (t, J=7,4Hz, 1Ha), 6,75 (m,3H (Hb,Hc,Hd)), 3,77 (s, 3He,), 3,60 (s, 3Hj), 3,15 (s, 3Hi), 2,65 (t, J= 7 Hz, 2Hf), 2,40 (t, J= 6,9 Hz, 2Hh), 1,90 (m, J= 7 y 6,9 Hz, 2Hg).

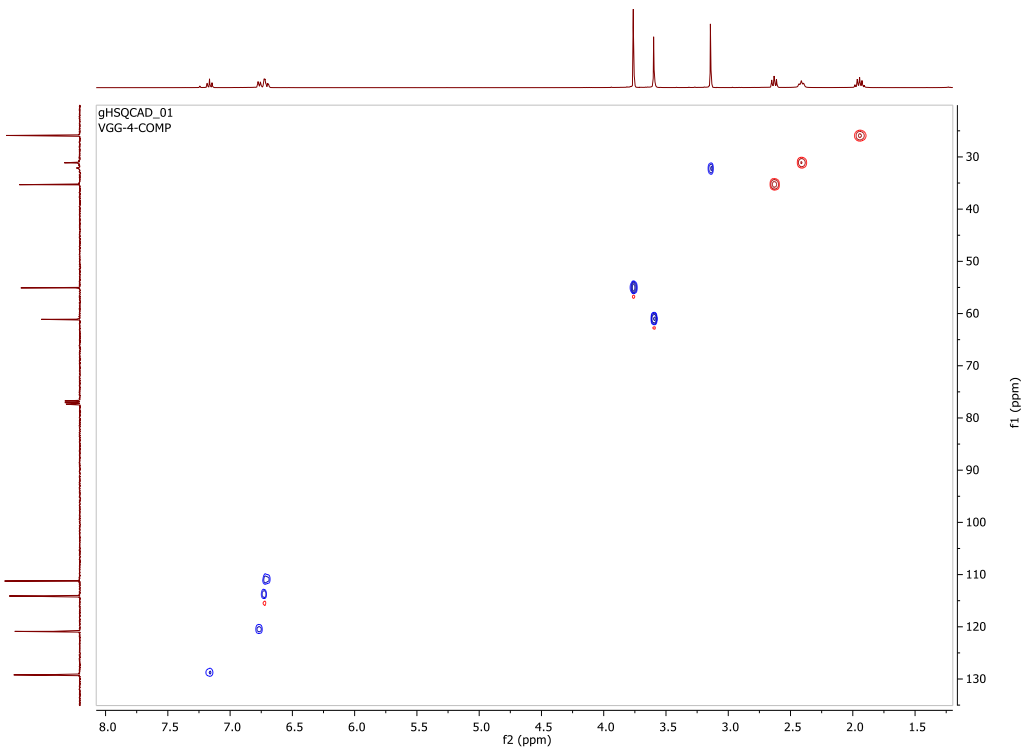
CARBON_01
VGG-4-COMP



Espectro 34: ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ(ppm): 172 (C=O-N), 160 (C(Ph)), 143 (C(Ph)), 128, 122, 114 , 111 (4 x CH(Ph)), 62 (C-O-N), 55 (OCH₃), 36,5 (Ph-C), 36 (N-CH₃), 32 (C-C=O), 26 (CH₂-CH₂-CH₂).

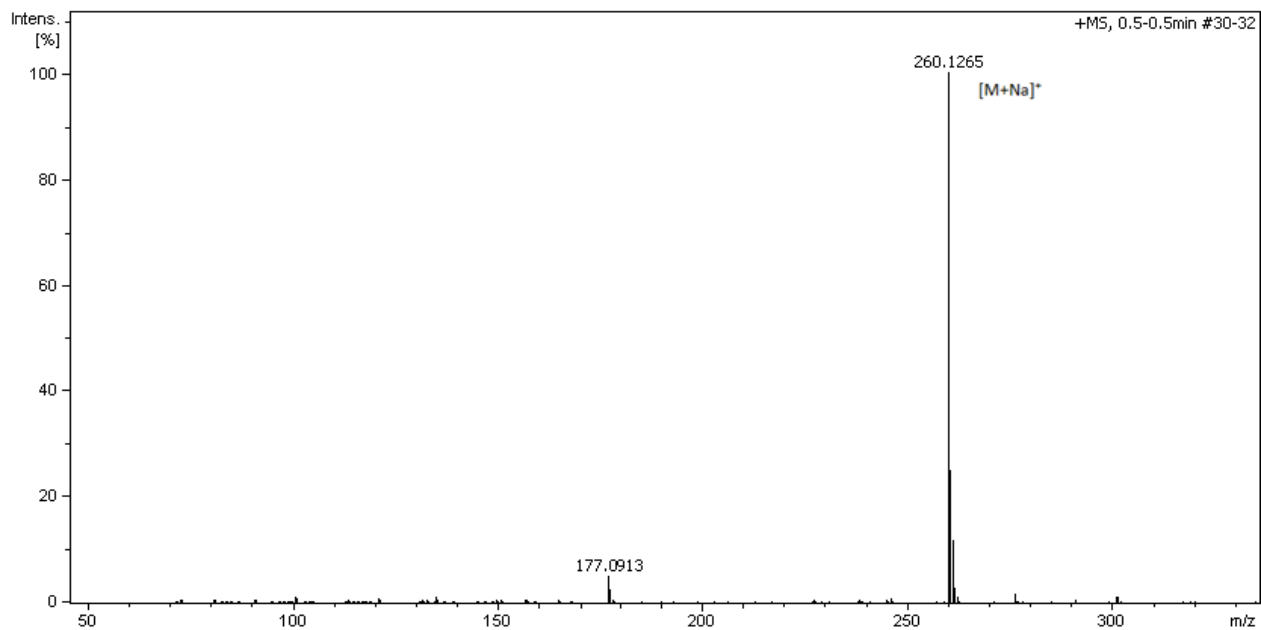


Espectro 35: COXY.



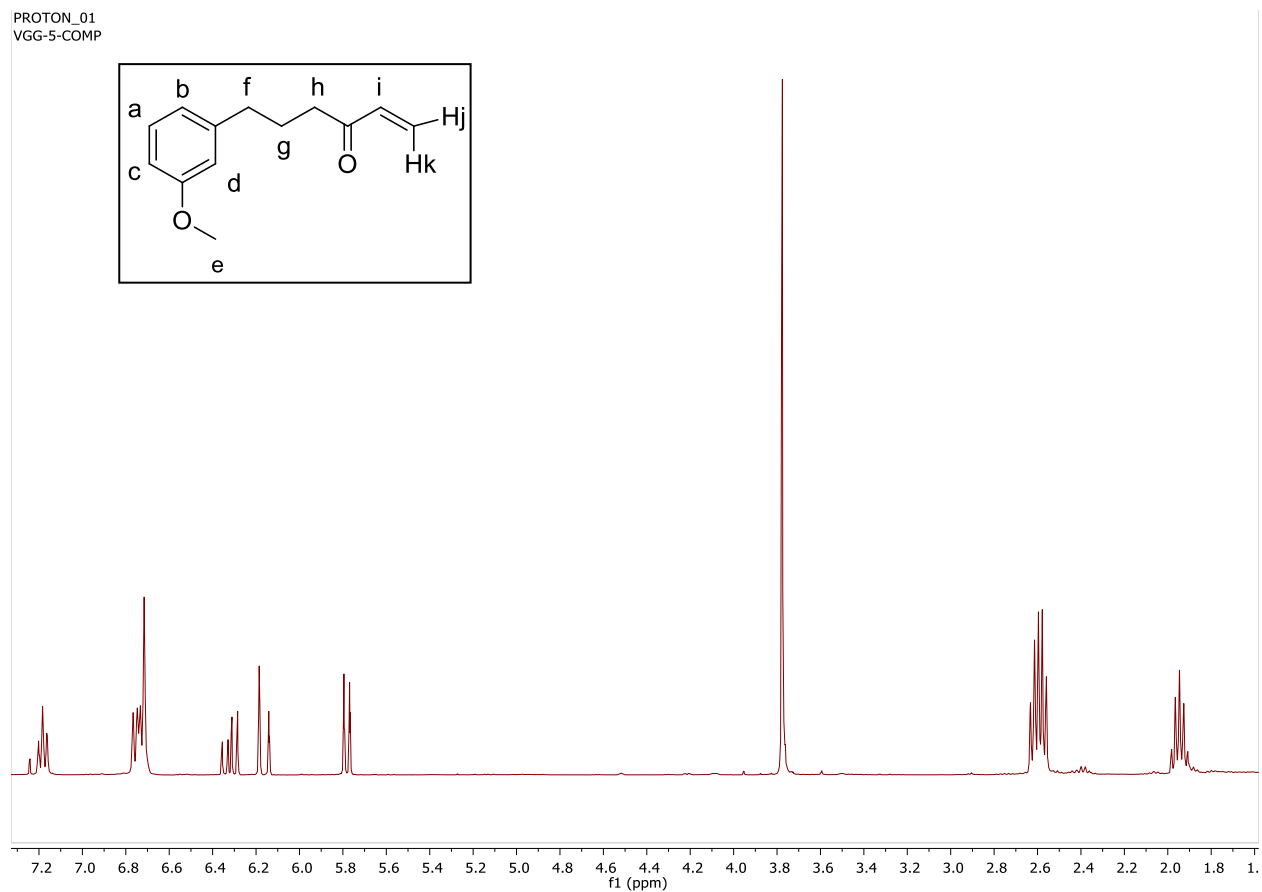
Espectro 36: HSQC.

Espectro 37: EM.



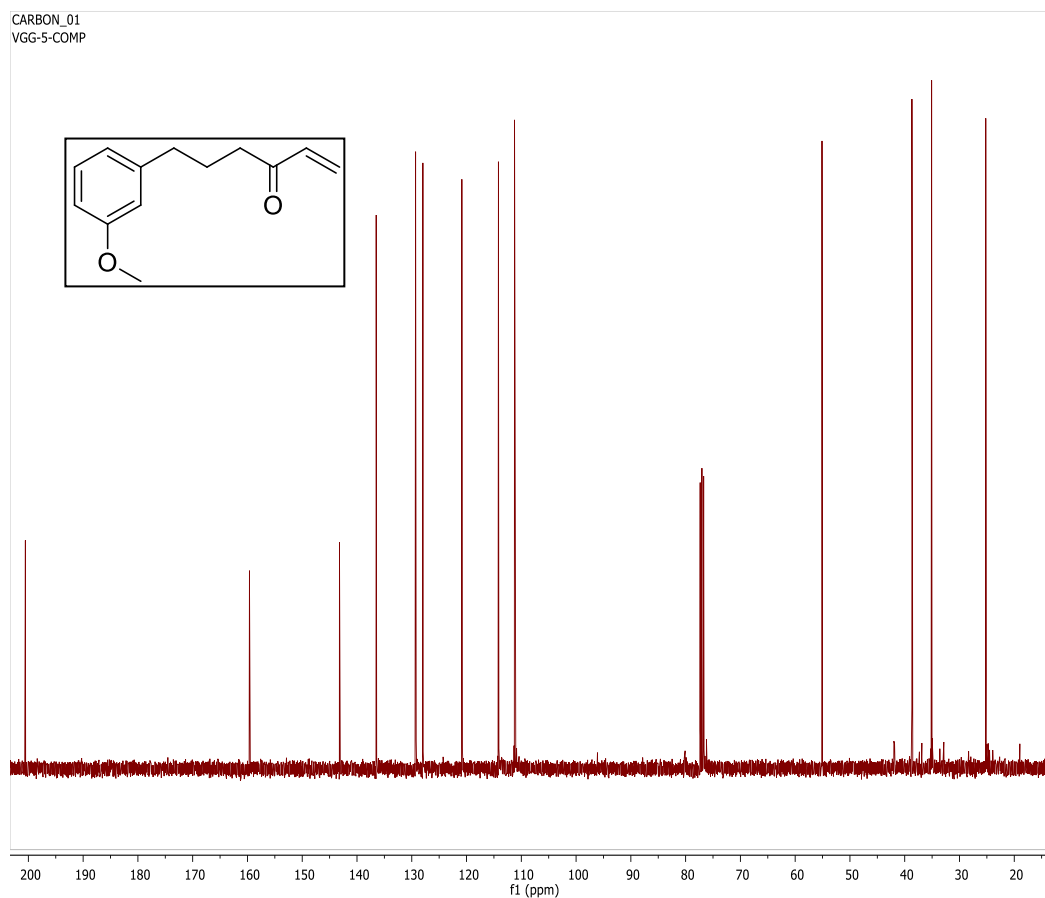
Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
260,1265	260,1257	-3.2	18.0	C ₁₃ H ₁₉ NNaO ₃

Compuesto 18: 6-(3-metoxifenil)-1-hexen-3-ona (18).

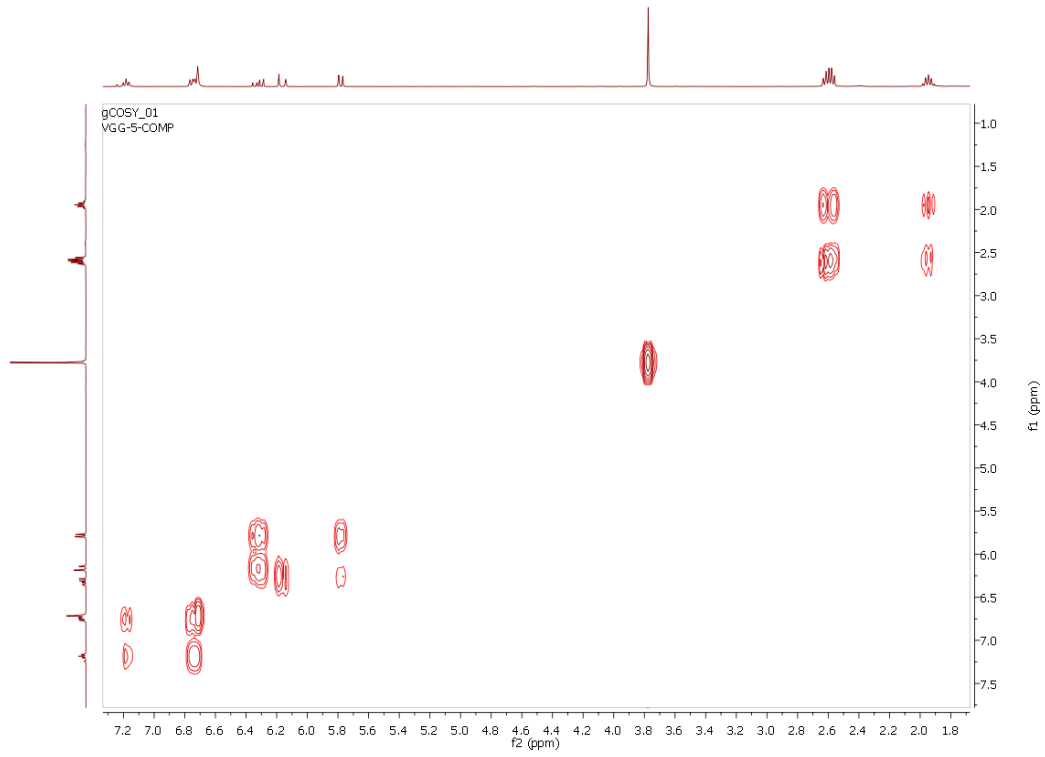


Espectro 38: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7,18 (t, J=7,4 Hz, 1Ha), 6,75 (m, 3H (Hb,Hc,Hd)), 6,35 (dd, J= 15 Hz y J= 11 Hz, 1Hi), 6,18 (d, J= 15 Hz, 1Hk), 5,78 (d, J= 11 Hz, 1Hj), 3,79 (s, 3He), 2,6 (m, 4H (Hf,Hh)), 1,95 (m, 2Hg).

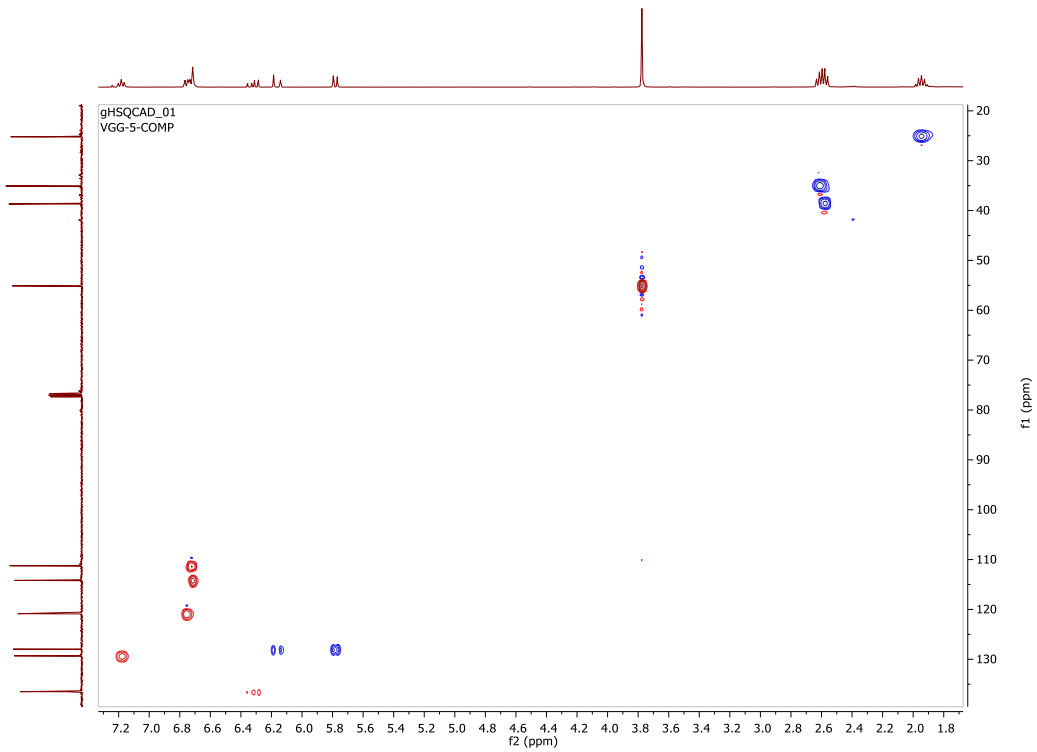
CARBON_01
VGG-5-COMP



Espectro 39: ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ(ppm): 200 (C=O), 158 (C(Ph)), 143 (C(Ph)), 137 (O=C-C=C), 129 (CH(Ph)), 127 (O=C-C=C), 122, 114, 111 (3 x CH(Ph)), 56 (OCH₃), 38 (Ph-C), 36 (C-C=O), 25 (CH₂-CH₂-CH₂).

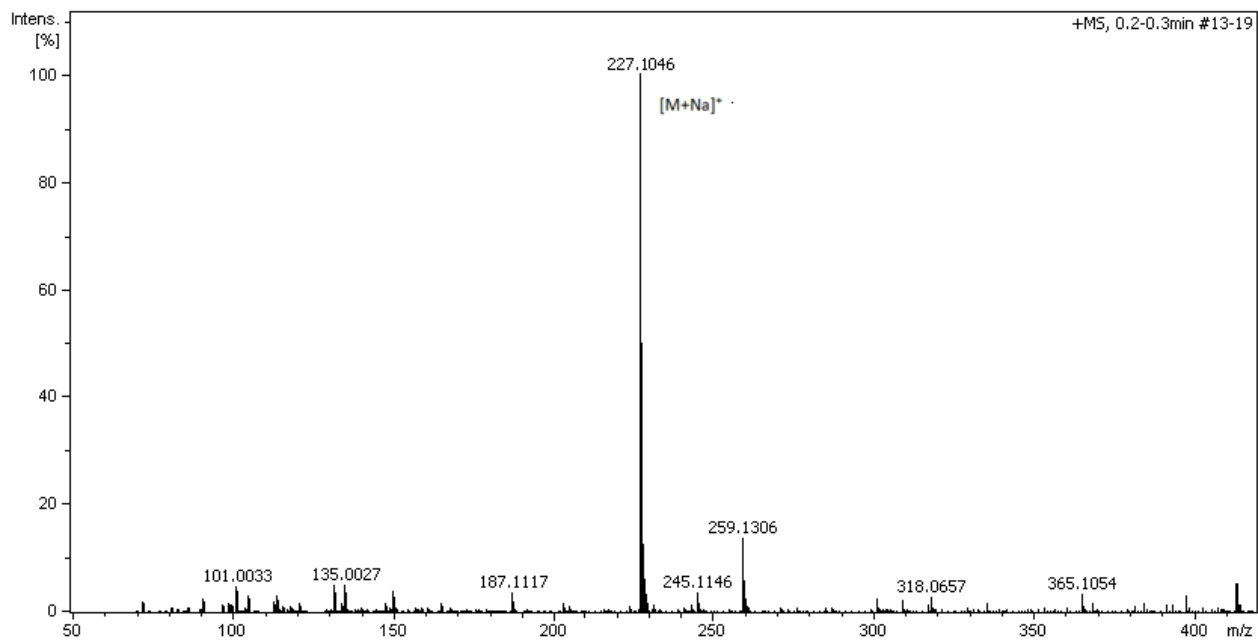


Espectro 40: COXY.



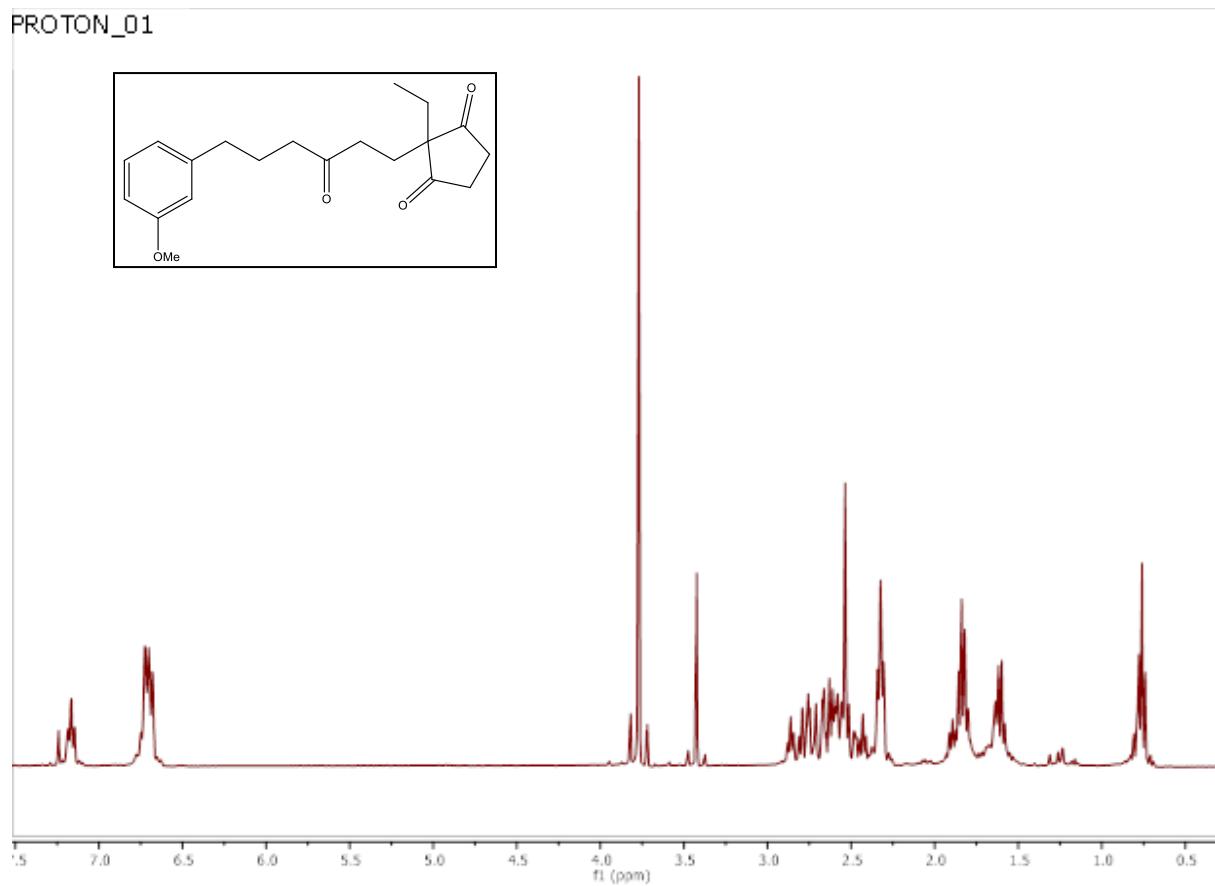
Espectro 41: HSQC.

Espectro 42: EM.



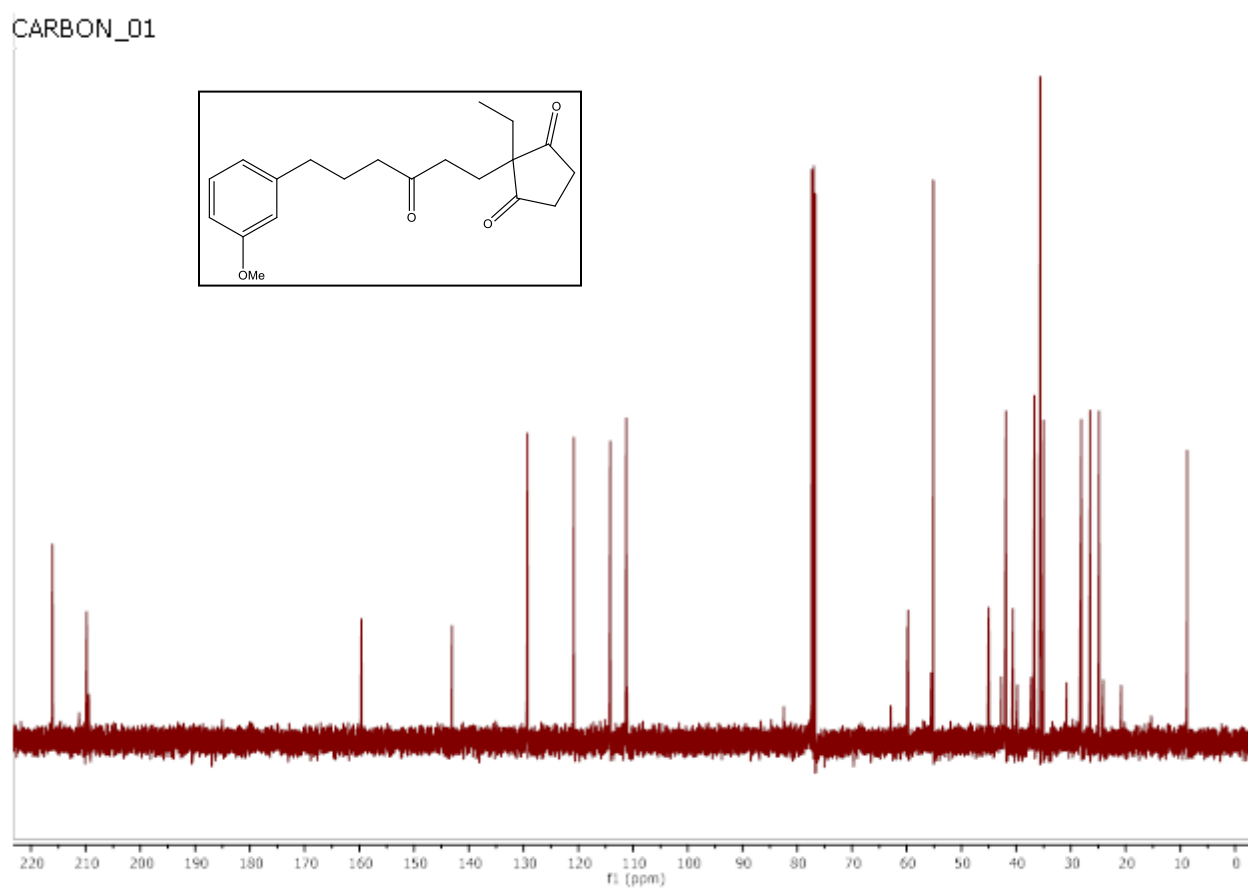
Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
227,1046	227,1043	-1.6	10.0	C13H16NaO2

Compuesto 19: 2-etil-2-(3-oxo-6-metoxifenilhexil)-1,3-ciclopentanodiona



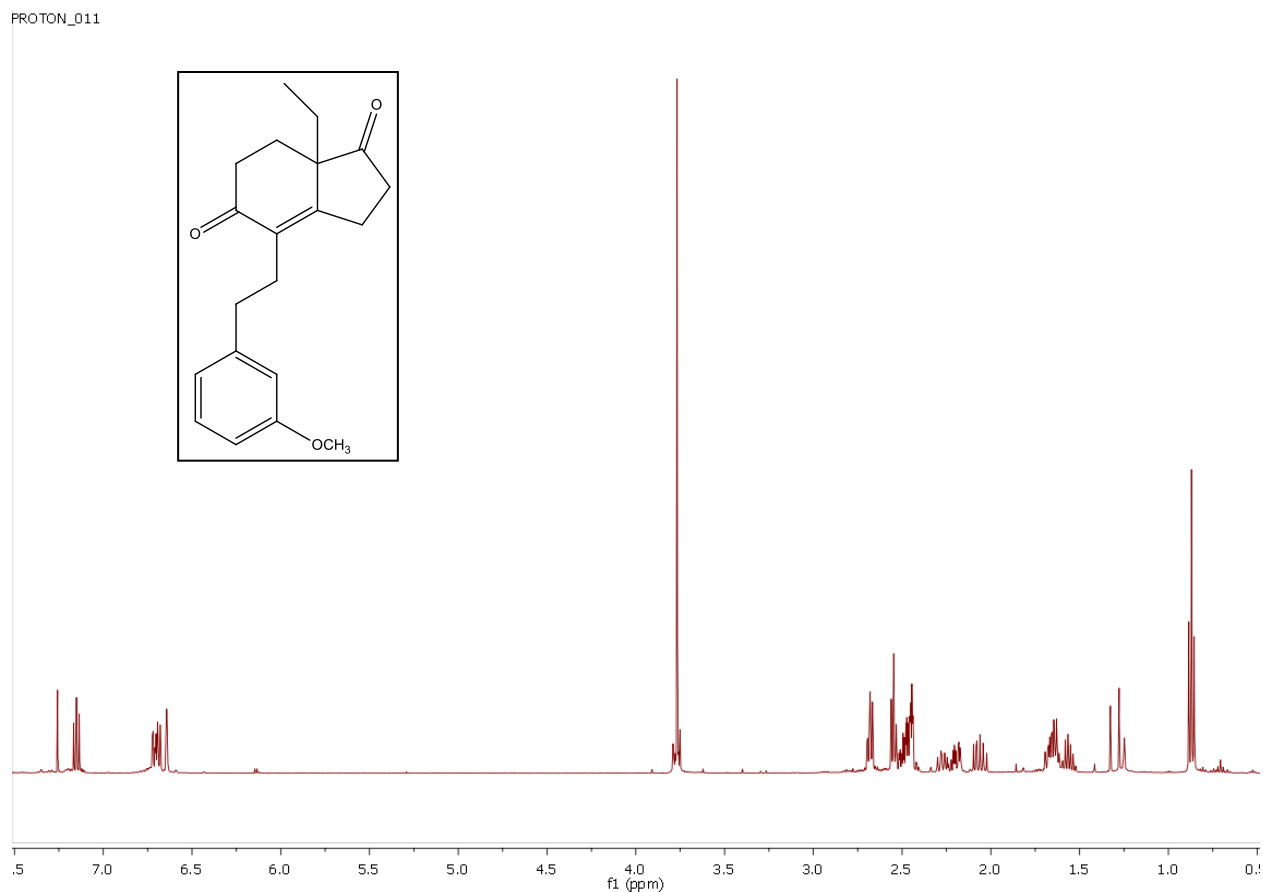
Espectro 43: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7,17 (*t*, *J*=7.5 Hz, 1H), 6,70 (*m*, 3H), 3,78 (*s*, 3H), 2,90-2,30 (*m*, 8H), 1,90-1,75 (*m*, 4H), 1,70-1,50 (*m*, 4H), 0,76 (*t*, *J*=7.2 Hz, 3H).

CARBON_01



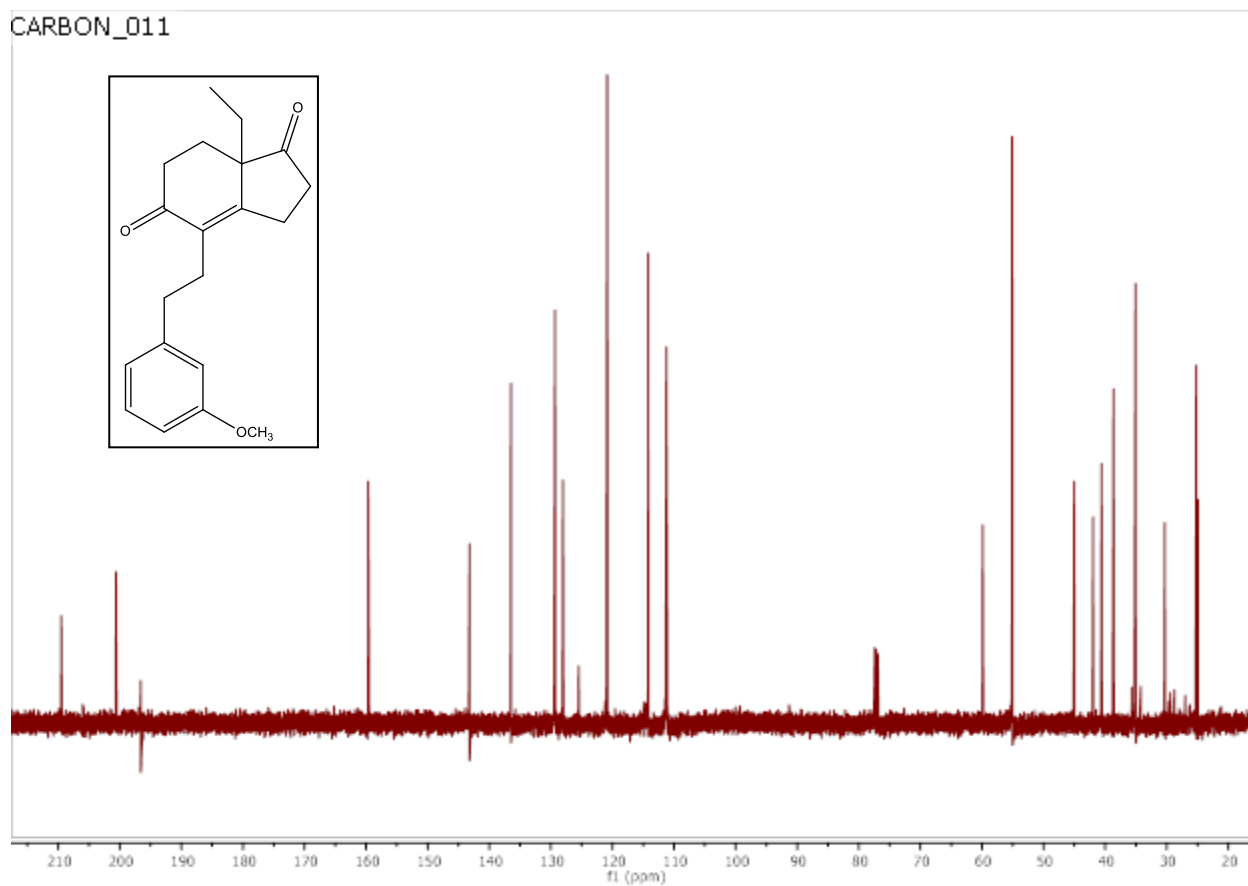
Espectro 44: ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ(ppm): 215, 210 (3 X C=O), 160 (C(Ph)), 144 (C(Ph)), 129, 121, 115, 111(4 x CH(Ph)) , 60, 55, 45, 42, 40, 37, 36, 35, 28, 26, 25, 9.

Compuesto 20: 2-etil-2-(3-oxo-6-metoxifenilhexil)-1,3-ciclopentanodiona



Espectro 45: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7,15 (*t*, *J*=7.5 Hz, 3H), 6,70 (*m*, 2H), 6,64 (*t*, 1H), 3,76 (*s*, 3H), 2,54 (*t*, *J*=7 Hz, 2H), 2,50-2,40 (*m*, 3H), 2,30-2,15 (*m*, 2H), 2,10-2,00 (*m*, 1H), 1,70-1,50 (*m*, 4H), 0,85 (*t*, *J*=7.5Hz, 3H).

CARBON_011



Espectro 46: ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ(ppm): 210 (C=O), 200 (C=C-C=O), 160 (C(Ph)), 144 (C(Ph)), 130 (O=C-C=C), , 129 (CH(Ph)), 128 (O=C-C=C), 125, 121, 114 (3 x CH(Ph)), 111, 60, 55, 45, 42, 40, 39, 35, 30, 25.