



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**Catálisis Asimétrica: La reacción de  
epoxidación de Sharpless aplicada a la síntesis  
del acetato de (*E*)-5-((2*S*,3*S*)-3-(hidroximetil)-3-  
metiloxiran-2-il)-3-metilpent-2-en-1-ilo a partir  
de geraniol**

**(Química Orgánica)**

**TRABAJO FIN DE GRADO EN QUÍMICA**

***Daniel Fernández Coto***

**Oviedo, Febrero 2023**

## Contenido

Abreviaturas.....	2
Resumen.....	3
1. Introducción.....	4
1.1. Epóxidos.....	4
1.2. Primer método práctico para epoxidación asimétrica.....	5
1.3. Mecanismo de la reacción de epoxidación asimétrica.....	5
1.4. Selectividad del método.....	6
1.5. Síntesis de epoxi-alcoholes quirales.....	7
2. Objetivos.....	9
3. Discusión de resultados.....	10
3.1. Protección del grupo hidroxilo.....	10
3.2. Hidroxilación en posición alílica.....	13
3.3. Reacción de epoxidación de Sharpless.....	16
4. Parte experimental.....	19
4.1. Generalidades.....	19
4.1.1. Condiciones de trabajo.....	19
4.1.2. Disolventes.....	19
4.1.3. Técnicas instrumentales.....	19
4.2. Procedimientos Experimentales.....	20
4.2.1. Síntesis de acetato de geranilo.....	20
4.2.2. Síntesis de acetato de (2E,6E)-8-hidroxi-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ilo.....	21
4.2.3 Síntesis del (E)-5-((2S,3S)-3-hidroximetil-3-metiloxiran-2-il)-3-metilpent-2-en-1-ilo.....	22
5. Conclusiones.....	23
6. Bibliografía.....	24
7. Anexos.....	26

## Abreviaturas

AcOEt: acetato de etilo.

ATP: Adenosín trifosfato.

Bu: Butilo.

$\text{CDCl}_3$ : Cloroformo deuterado

DET: Tartrato de dietilo

DEPT: Mejora sin distorsión por transferencia de polarización (Por sus siglas en inglés Distortionless Enhancement by Polarization Transfer)

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

MCPBA: Ácido meta-cloroperbenzoico.

NaOCl: Hipoclorito de Sodio

ppm: Partes por millón.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

TBHP o tBuOOH: Hidroperóxido de tert-butilo

$\text{Ti}(\text{O}_i\text{-Pr})_4$ : Isopropóxido de titanio.

TLC: Cromatografía en capa fina (Por sus siglas en inglés Thin Layer Chromatography)

UV: Ultravioleta

## Resumen

En esta memoria se describe la síntesis del (*E*)-5-((2*S*,3*S*)-3-hidroximetil-3-metiloxiran-2-il)-3-metilpent-2-en-1-ilo que se utiliza como precursor para la síntesis de productos naturales

La estructura de la memoria es la siguiente, en primer lugar, se presenta una introducción donde se hace alusión a los epóxidos y el desarrollo de la síntesis de estos durante los años, además de una explicación de la reacción de epoxidación de Sharpless junto a diversas aplicaciones que esta tiene.

Por otro lado, se indica el objetivo de este trabajo de fin de grado, que se continuará con la discusión de los resultados en el proceso de síntesis del producto final.

Posteriormente, se menciona la parte experimental donde se explica todo lo realizado en el laboratorio indicando explícitamente los reactivos, disolventes, y condiciones utilizadas para cada una de las reacciones de este proceso.

Finalmente, se señalan las conclusiones que se sacaron tras la síntesis del producto, además de la bibliografía consultada y un anexo en el que se reflejan los espectros de cada una de las moléculas sintetizadas durante el proceso.

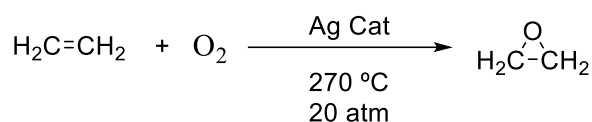
# 1. Introducción

## 1.1. Epóxidos

En química orgánica, los epóxidos se definen como aquellos éteres cíclicos cuyo anillo está formado por 3 átomos. Esta estructura les otorga unas características excepcionales como intermedios de síntesis.

Los epóxidos son compuestos de gran importancia e interés tanto a nivel académico como en procesos industriales. Diversos polímeros como poliglicoles o poliuretano, fármacos o incluso aditivos alimenticios se obtienen a través de intermedios epóxidos.

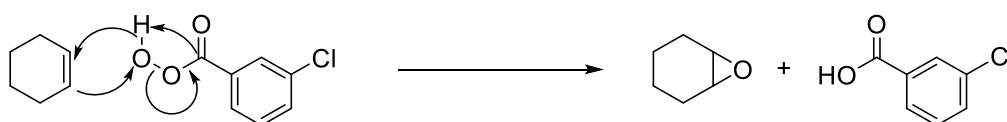
Inicialmente, la síntesis de epóxidos se llevaba a cabo a través de la oxidación de alquenos, como el etileno y el propileno, con oxígeno utilizando como catalizador plata soportada sobre alúmina en unas condiciones que requerían alta presión y temperatura.



**Figura 1. Reacción de epoxidación del etileno**

Aunque el oxígeno es el oxidante ideal para llevar a cabo reacciones de epoxidación de alquenos, presenta una baja reactividad que obliga a trabajar con altas temperaturas, lo que provoca la sobreoxidación de las olefinas a  $\text{CO}_2$ . Otro oxidante muy utilizado es el peróxido de hidrógeno, que tiene la ventaja de que el subproducto obtenido tras la reacción de oxidación es agua por lo que no se producirán subproductos tóxicos, considerándose así un oxidante limpio. En todo caso, tampoco es un oxidante muy apropiado para llevar a cabo la epoxidación de alquenos.

A partir de la necesidad de desarrollar métodos eficientes de epoxidación de alquenos, se descubrió que los peroxiácidos eran reactivos muy efectivos. Entre ellos cabe destacar el ácido *meta*-cloroperbenzoico (MCPBa) que es el más utilizado a escala de laboratorio (Figura 2).



**Figura 2. Mecanismo de oxidación con MCPBa**

La reacción ocurre a través de un mecanismo en el cual, los carbonos del doble enlace se unirán al oxígeno terminal del perácido a través de un proceso concertado como se muestra en la Figura 2.

El uso de MCPBa da lugar a una mezcla enantiomérica de productos. Por ello se desarrollaron nuevas técnicas para obtener epóxidos de forma asimétrica.

## 1.2. Primer método práctico para epoxidación asimétrica

La primera reacción de epoxidación asimétrica fue descrita por Katsuki y Sharpless en 1980. Esta reacción está indicada para alcoholes alílicos presentando altos rendimientos y enantioselectividades (>95%). Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una sal de titanio, [generalmente  $\text{Ti}(\text{O}_i\text{-Pr})_4$ ] además de tartratos ópticamente puros como precursores de la asimetría y TBHP como oxidante (1). Esta reacción (Figura 3) ha sido ampliamente utilizada en el contexto de la síntesis de productos naturales.

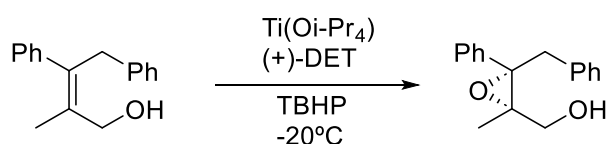
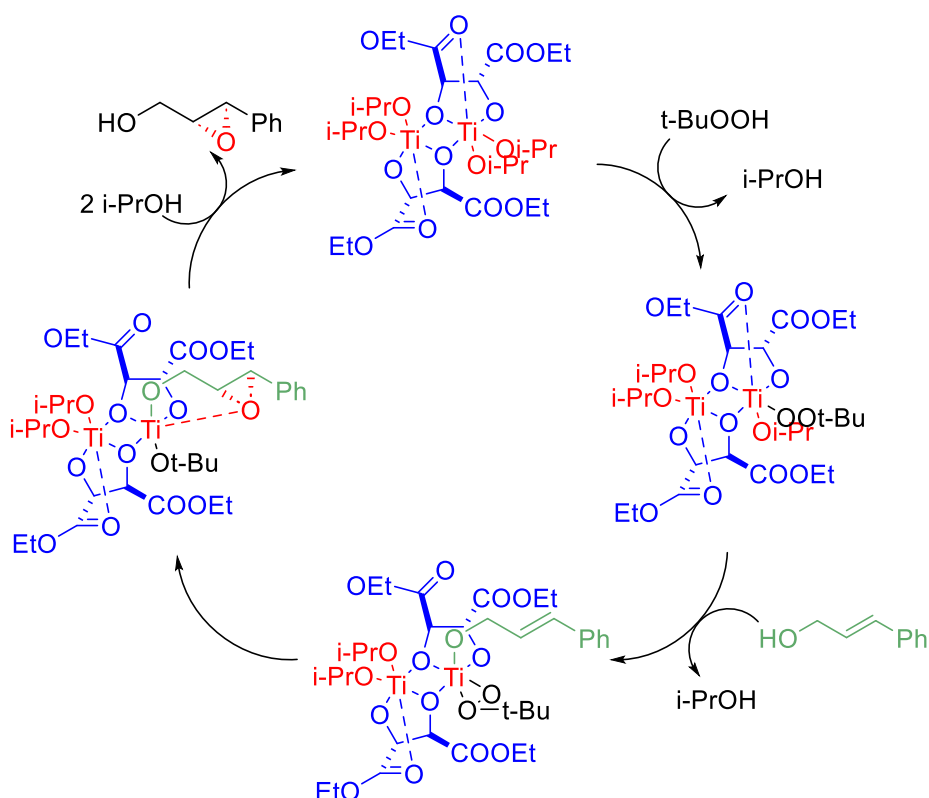


Figura 3. Ejemplo de aplicación de la epoxidación de Sharpless

## 1.3. Mecanismo de la reacción de epoxidación asimétrica

El mecanismo de la reacción de epoxidación de Sharpless ocurre a través de un intermedio de reacción complejo entre el titanio y el tartrato de dietilo. La estructura de éste es incierta (3) aunque el análisis mediante diversas técnicas de caracterización, indica la existencia de una estructura dímica predominante (Figura 4).

Una característica importante para tener en cuenta en esta reacción es la coordinación del alcohol alílico al metal durante la reacción ya que esta unión será necesaria para que la epoxidación ocurra.

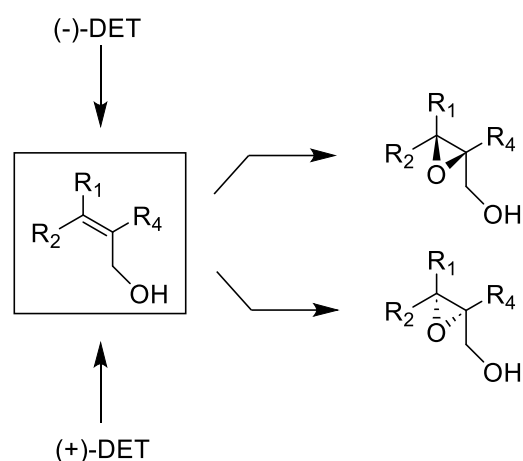


**Figura 4. Mecanismo de epoxidación de Sharpless**

En la Figura 4 se muestra el mecanismo propuesto a través del cual ocurre la reacción. En primer lugar, el hidropéroxido de tertbutilo se coordinará a uno de los dos átomos de titanio del dímero de titanio produciéndose así la liberación de un grupo isopropóxido. Tras la liberación de otro ligando isopropóxido y la incorporación del alcohol alílico al dímero, ocurre el proceso de epoxidación que tiene lugar únicamente por una de las caras del doble enlace carbono-carbono. Un intercambio final de ligandos regenera el dímero de titanio de la especie catalítica del proceso.

#### 1.4. Selectividad del método

La selectividad del método puede predecirse a través de una regla mnemotécnica para los alcoholes alílicos. Para ello se dibujaría, tal y como se muestra en la Figura 5, un cuadrado en el mismo plano que los carbonos del doble enlace de la molécula que se desea epoxidar con el alcohol alílico en la parte derecha inferior del cuadrado, y el resto de sustituyentes en sus respectivas esquinas. De este modo la adición del oxígeno tendrá lugar por la cara superior cuando se use el tartrato levógiro y la adición del oxígeno ocurrirá por la cara inferior con el tartrato dextrógiro.



**Figura 5. Selectividad de la reacción de Sharpless**

### 1.5. Síntesis de epoxi-alcoholes quirales.

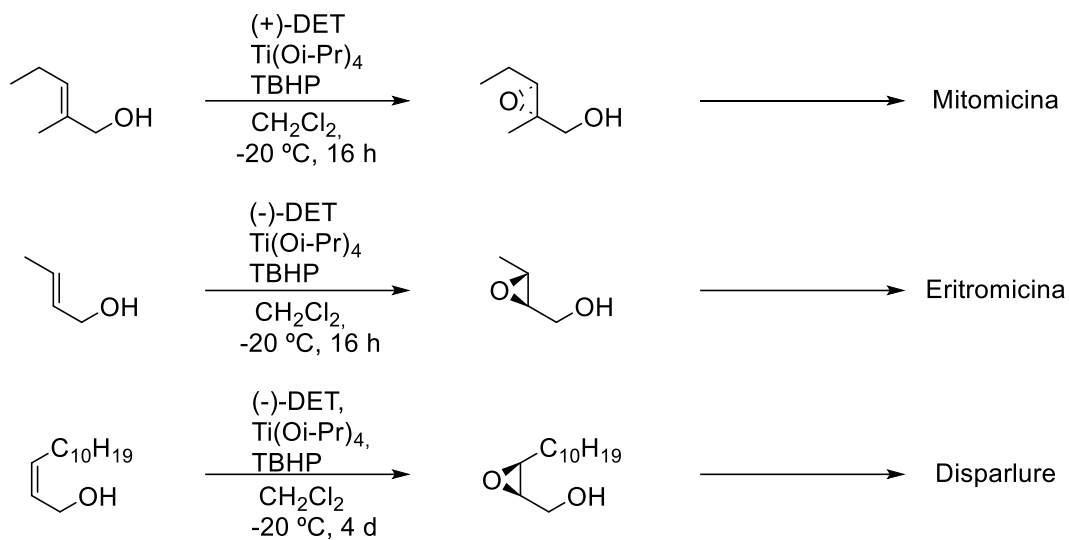
Como se menciona previamente los epóxidos son compuestos muy estables que pueden ser utilizados como intermedios de reacción.

En la Figura 6 se presentan algunos ejemplos de alcoholes alílicos que se han utilizado para llevar a cabo epoxidaciones asimétricas que dan lugar a intermedios de interés en síntesis de productos naturales como por ejemplo la eritromicina, utilizada para tratar enfermedades de transmisión sexual, así como la sífilis, además de infecciones respiratorias o la difteria. Otro antibiótico sintetizado gracias a los intermedios generados a partir de esta reacción es la



mitomicina, que se utiliza en combinación con otros medicamentos para el tratamiento del cáncer de estómago o de páncreas.

Como último ejemplo se presenta el “Disparlure” que es una feromona sexual generada por ciertas especies de polillas, sintetizada a través de un intermedio obtenido gracias a la epoxidación de Sharpless y es utilizada como pesticida y plaguicida.



**Figura 6. Síntesis de intermedios de reacción**

## 2. Objetivos

Este trabajo de fin de grado tiene como objetivo la aplicación de la reacción de epoxidación asimétrica de Sharpless para la obtención del (*E*)-5-((2*S*,3*S*)-3-(hidroximetil)-3-metiloxiran-2-il)-3-metilpent-2-en-1-ilo, caracterizando de forma apropiada tanto el producto final como los intermedios de la secuencia sintética.

### 3. Discusión de resultados

Para la obtención del compuesto final se va a utilizar como material de partida geraniol, un monoterpenoide con un grupo alcohol que se debe proteger, para posteriormente hidroxilar selectivamente en una posición alílica de la molécula. La presencia de este alcohol permitirá epoxidar selectivamente mediante el método asimétrico de Sharpless para la formación del producto final (Figura 7).

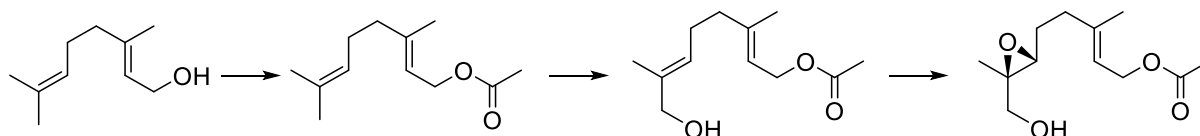


Figura 7. Ruta sintética de (E)-5-((2S,3S)-3-hidroximetil-3-metiloxiran-2-il)-3-metilpent-2-en-1-ilo

#### 3.1. Protección del grupo hidroxilo

La primera reacción de la secuencia es la protección del grupo OH del geraniol con anhídrido acético en presencia de DMAP y utilizando como disolvente una mezcla de diclorometano y trietilamina (Figura 8).

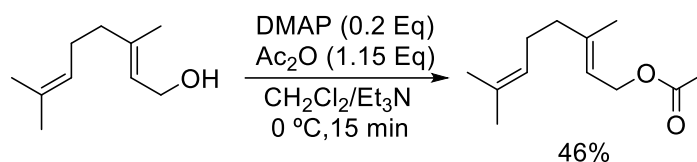
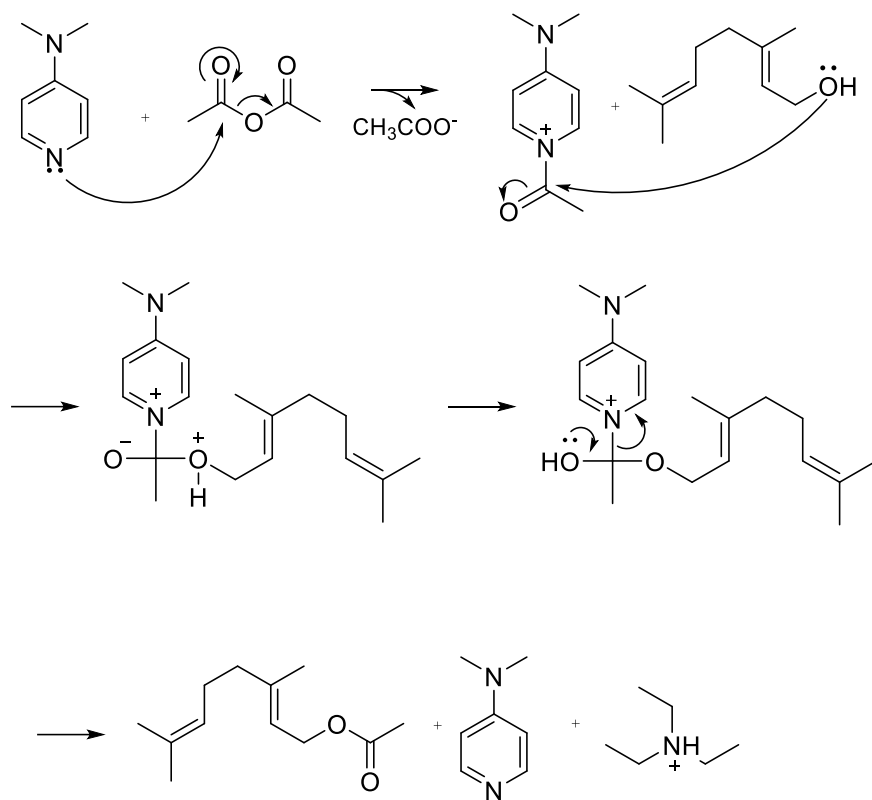


Figura 8. Reacción de protección del grupo hidroxilo

De este modo, tras 15 minutos de reacción a 0°C y al aire se obtuvo el producto deseado (acetato de geraniol) como un aceite incoloro con un rendimiento del 46% y con una pureza suficiente como para ser utilizado en la posterior reacción sin necesidad de purificación.

El mecanismo de esta primera reacción se detalla en la Figura 9. En primer lugar, ocurre la reacción entre la DMAP y el anhídrido acético que da lugar a la correspondiente sal de piridinio. La posterior adición del hidroxilo del geraniol al carbono carbonílico de la sal de piridinio da lugar a un intermedio de reacción que evoluciona a través de una secuencia de desprotonación/reprotonación. El nuevo intermedio reacciona regenerándose el carbonilo en un proceso en el que la sal de piridinio actúa como grupo saliente.



**Figura 9. Mecanismo de protección del grupo hidroxilo**

El acetato de geranilo se caracterizó mediante estudios de resonancia magnética nuclear (RMN). En la Ilustración 1 se recoge el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa a 5.33 ppm un triplete con constante de acoplamiento  $J=7.0$  Hz que se corresponde con el hidrógeno del doble enlace más próximo al grupo carbonilo. Mientras que a 5.08 ppm se observa otro triplete con constante de acoplamiento  $J=7.0$  Hz perteneciente al hidrógeno del otro doble enlace. A 4.58 ppm se observa un doblete con constante de acoplamiento  $J=7.1$  Hz que corresponde al metileno unido al oxígeno. A 2.04 ppm se encuentra un singulete que pertenece al metilo del éster. En un intervalo de 2.02 a 2.21 ppm se observa un multiplete que se correspondería con los hidrógenos de los dos metilenos de la cadena que se encuentran entre los dos dobles enlaces. Finalmente, a 1.70, 1.67 y 1.59 ppm se observan 3 singuletes correspondientes a los hidrógenos de los metilos unidos a los carbonos de los alquenos de la molécula.

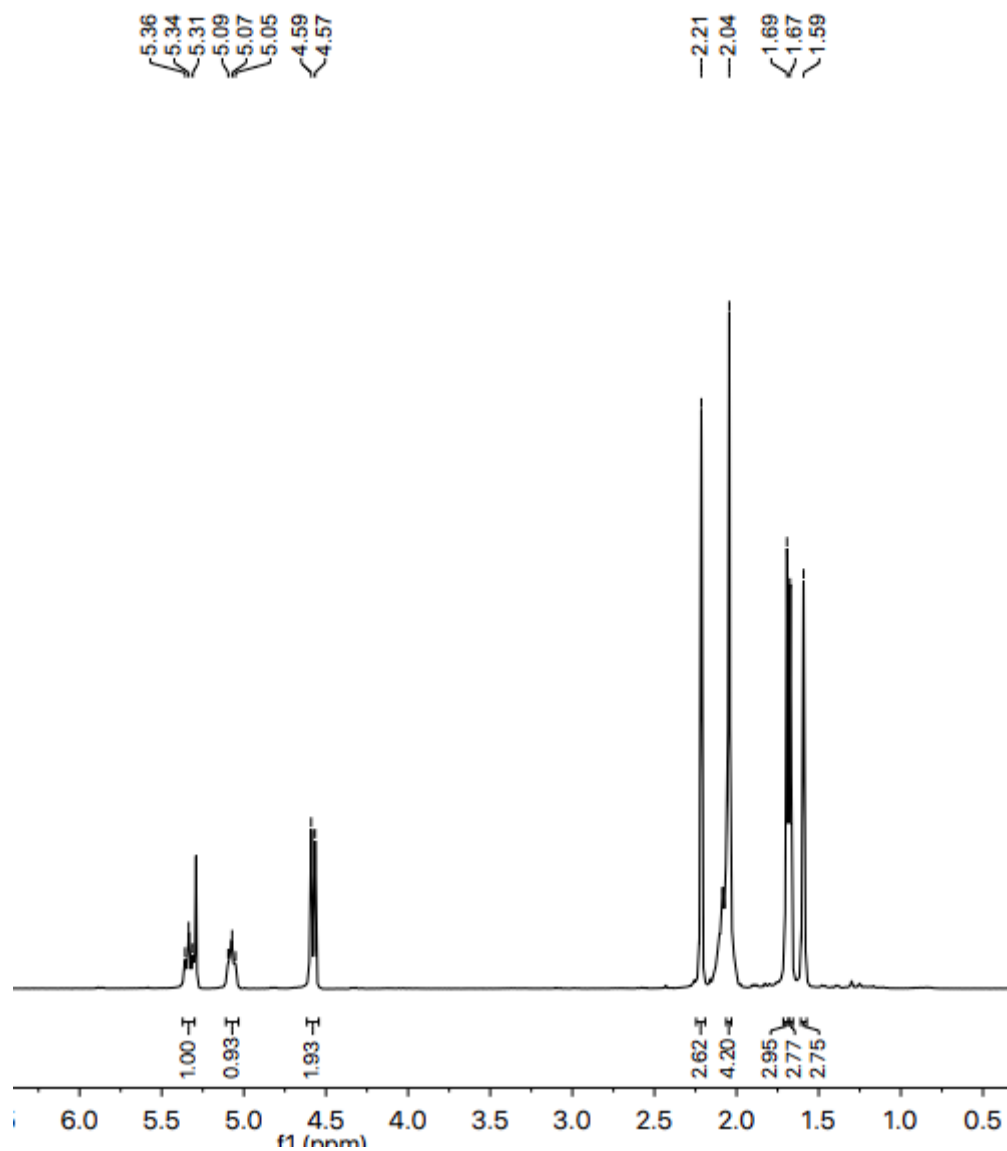
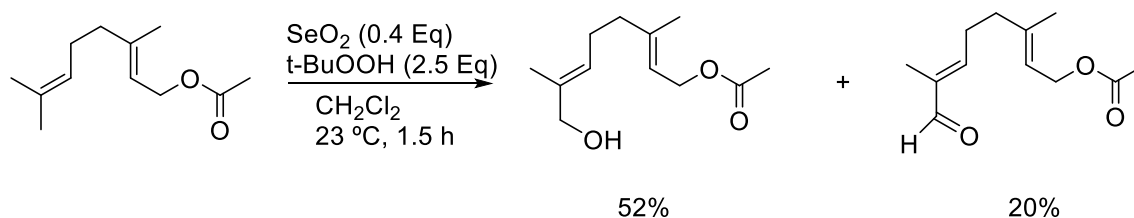


Ilustración 1 Espectro ampliado de  $^1\text{H}$  de Acetato de geranilo

### 3.2. Hidroxilación en posición alílica

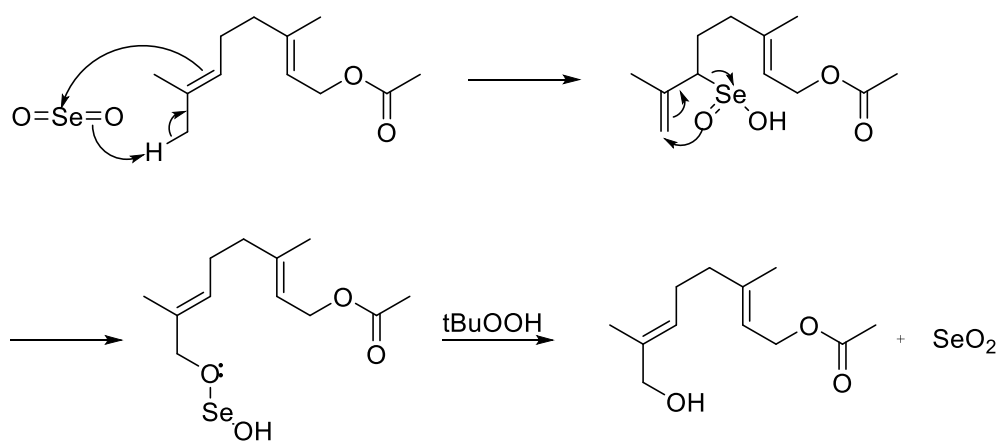
En la segunda reacción de la secuencia, el acetato de geranilo obtenido previamente, se hizo reaccionar con el dióxido de selenio en presencia del hidroperóxido de tertbutilo utilizando diclorometano como disolvente como se puede observar en la Figura 10.



**Figura 10. Reacción de hidroxilación alílica**

Tras una hora y media de reacción a temperatura ambiente se obtiene un aceite de color amarillento que se purificó por columna cromatográfica para aislar el alcohol deseado con un rendimiento del 52%. Por otra parte, también se pudo aislar el aldehído resultado de la sobreoxidación del alcohol anterior con un rendimiento del 20%.

El mecanismo de la reacción de oxidación alílica se puede observar en la figura 11. En primer lugar, ocurre una reacción tipo ENO entre el dióxido de selenio y el alqueno terminal del acetato de geranilo. El nuevo compuesto de selenio generado evoluciona a través de un reagrupamiento sigmatropico [2,3] dando lugar a un nuevo intermedio que tras la oxidación con el hidroperóxido de tertbutilo se regenera el dióxido de selenio y se libera así el alcohol alílico.



**Figura 11. Mecanismo de hidroxilación**

La caracterización del alcohol alílico se realizó mediante resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (Ilustraciones 2 y 3). Respecto al espectro de  $^1\text{H}$  del material de partida (Ilustración 1) se observa la desaparición de uno de los singuletes de los metilos terminales de la molécula, y a su vez la aparición de una nueva señal singulete a 3,94 ppm correspondiente a los hidrógenos del carbono unido al grupo hidroxilo.

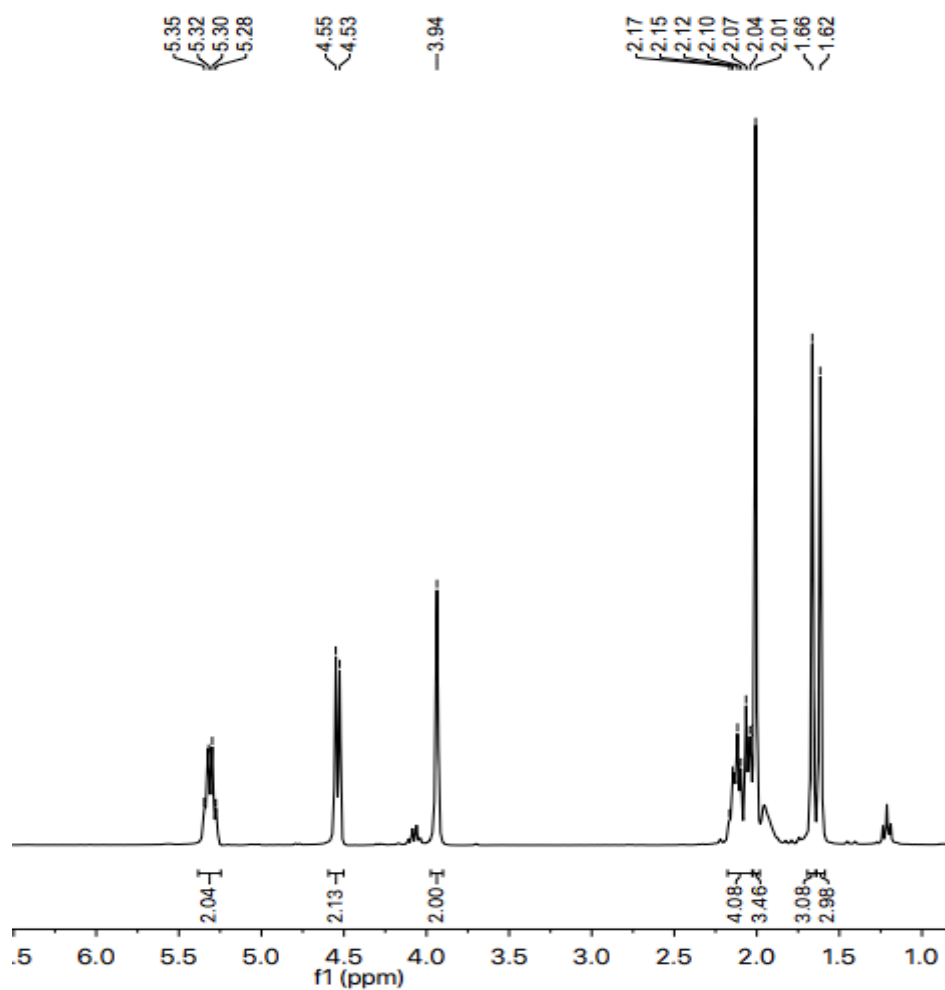
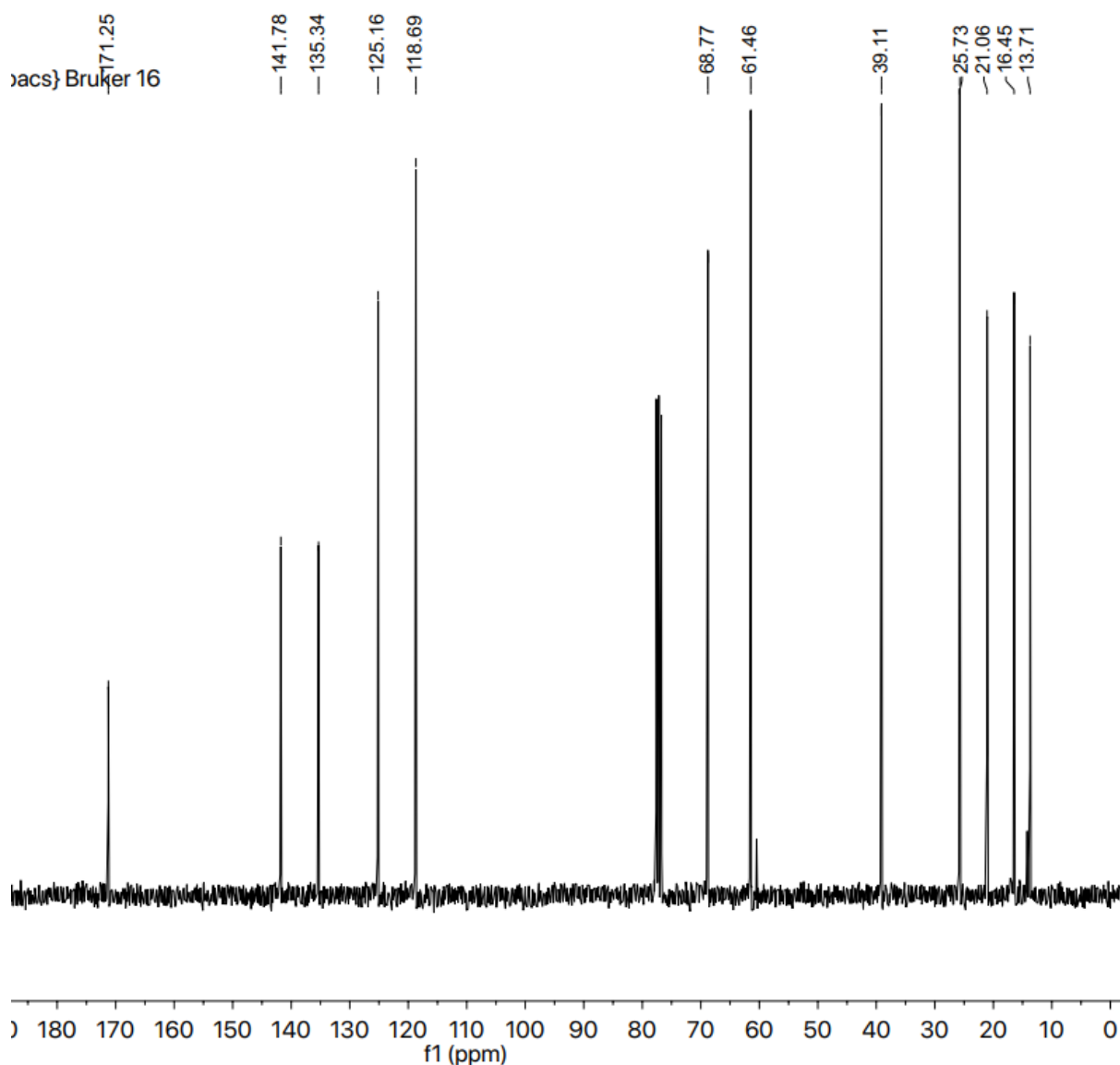


Ilustración 2. Espectro ampliado de  $^1\text{H}$  Acetato de (2E,6E)-8-hidroxi-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ilo

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Ilustración 3) se observa a 171.25 ppm la señal correspondiente al carbono carbonílico. A 141.78 y 135.34 ppm se observan las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios de los dobles enlaces. A 125.16 y 118.69 ppm se ven las señales de los carbonos (CH) de los dobles enlaces. A 68.77 ppm se observa la señal correspondiente al carbono unido al grupo hidroxilo. La señal que se encuentra a 61.46 ppm pertenece al carbono alílico unido al oxígeno del éster. A 39.11 se observa la señal correspondiente al carbono del metilo del éster. A 25.73 y 21.06 ppm se observan las señales de los carbonos de los grupos metilenos que se encuentran entre los dos dobles enlaces. Finalmente, a 16.45 y 13.71 ppm se ven las señales de los metilos.

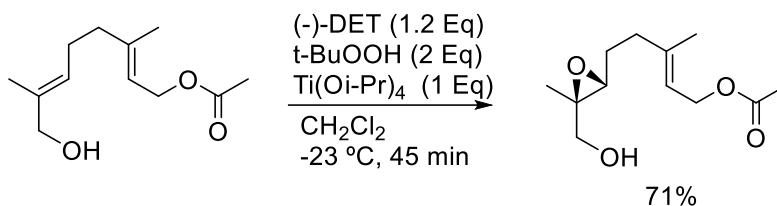


**Ilustración 3. Espectro ampliado de  $^{13}\text{C}$  de Acetato de (2E,6E)-8-hidroxi-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ilo**



### 3.3. Reacción de epoxidación de Sharpless.

En la última reacción de la secuencia, se llevó a cabo la epoxidación de la molécula previamente sintetizada siguiendo el esquema de reacción representado en la Figura 12. Para ello se disolvió dicha molécula en diclorometano, mientras que, por otro lado, utilizando el mismo disolvente, se hizo reaccionar el tartrato quiral junto a la sal de titanio y el hidroperóxido de tertbutilo.

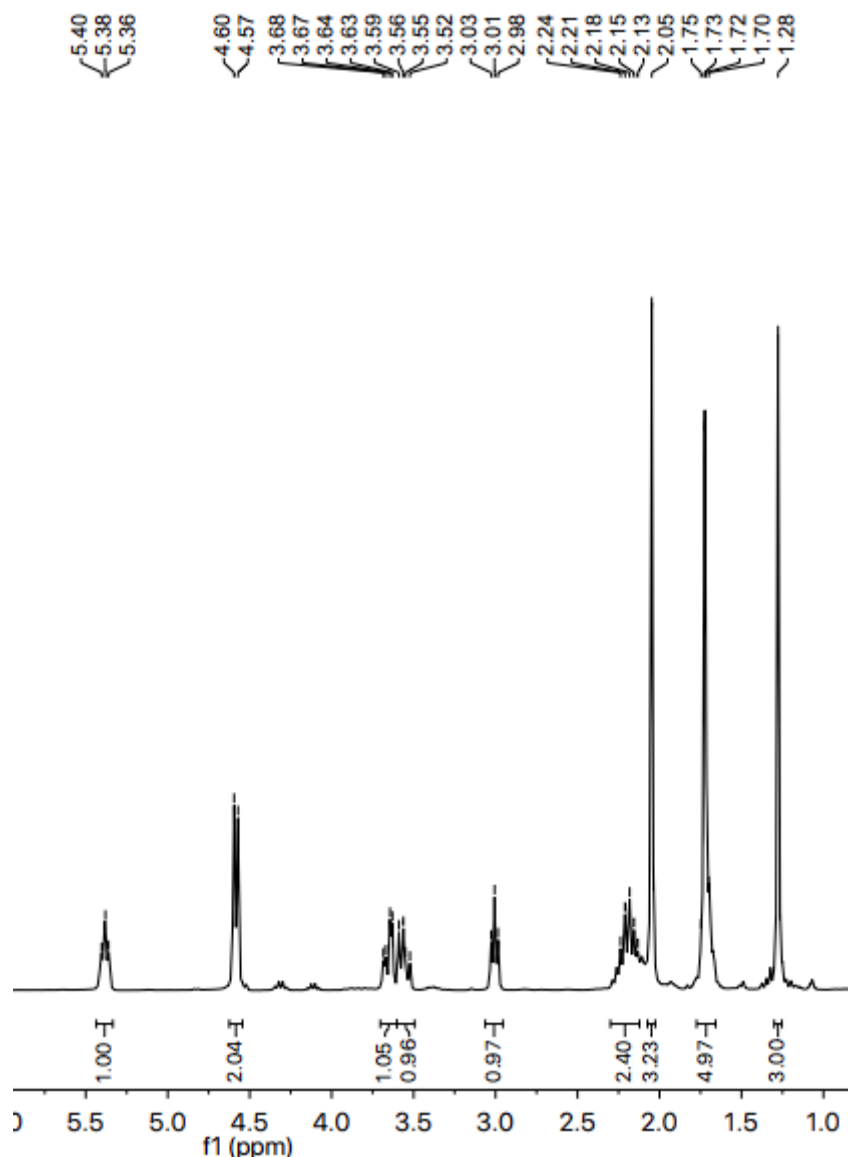


**Figura 12. Reacción de epoxidación de Sharpless**

A continuación, se añadió la primera disolución sobre la segunda y tras 24 horas de reacción a -23°C y bajo atmosfera de argón se obtuvo un crudo de reacción que se purificó a través de una columna cromatográfica obteniéndose de este modo el epóxido deseado con un rendimiento del 71%.

El mecanismo de esta reacción de epoxidación ya ha sido comentado en la introducción de esta memoria (Figura 4).

Para este producto final se realizó la caracterización mediante RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C (Ilustraciones 4 y 5). En primer lugar, para el espectro de <sup>1</sup>H, a 5.38 ppm se observa un triplete con una constante de acoplamiento J=6.2 Hz perteneciente al hidrogeno del doble enlace. A 4.58 ppm se observa un doblete con una constante de acoplamiento J=7.1 Hz que corresponde a los hidrógenos del metileno unido al oxígeno del éster. En un intervalo entre 3.76 y 3.51 ppm, se observa un multiplete correspondiente a los hidrógenos del carbono unido al grupo hidroxilo. A 3.00 ppm se aprecia un triplete con constante de acoplamiento J=6.3 Hz que se corresponde al hidrogeno del carbono que forma el epóxido. Entre los intervalos 2.30-2.10 ppm y 1.76-1.66 ppm se encuentran las señales de los hidrógenos correspondientes a los metilenos que se encuentran entre el doble enlace y el epóxido. A 2.05 ppm se observa un singulete correspondiente a los hidrógenos del metilo del éster. Finalmente, a 1.72 y 1.28 ppm se observan las señales de los metilos.



**Ilustración 4. Espectro ampliado de  $^1\text{H}$  de (*E*)-5-((2*S*,3*S*)-3-(hidroximetil)-3-metiloxiran-2-il)-3-metilpent-2-en-1-ilo**

Por otro lado, respecto al espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , a 170.78 ppm se observa la señal del carbono carbonílico. A 140.63 ppm se observa la señal correspondiente al carbono cuaternario del doble enlace. A 118.68 ppm se observa la señal del otro carbono del doble enlace. A 65.10 ppm se ve la señal del carbono unido al grupo hidroxilo. A 60.90 se observa la señal correspondiente al carbono del metileno unido al oxígeno del éster. Las señales a 60.73 y 59.39 ppm corresponden a los carbonos que forman el epóxido. A 35.78 ppm se observa la señal correspondiente a los metilo del éster. A 26.01 y 20.07 ppm se observan las señales correspondientes a los metilenos de la cadena y finalmente las señales a 16.11 y 13.91 corresponden a los metilos.

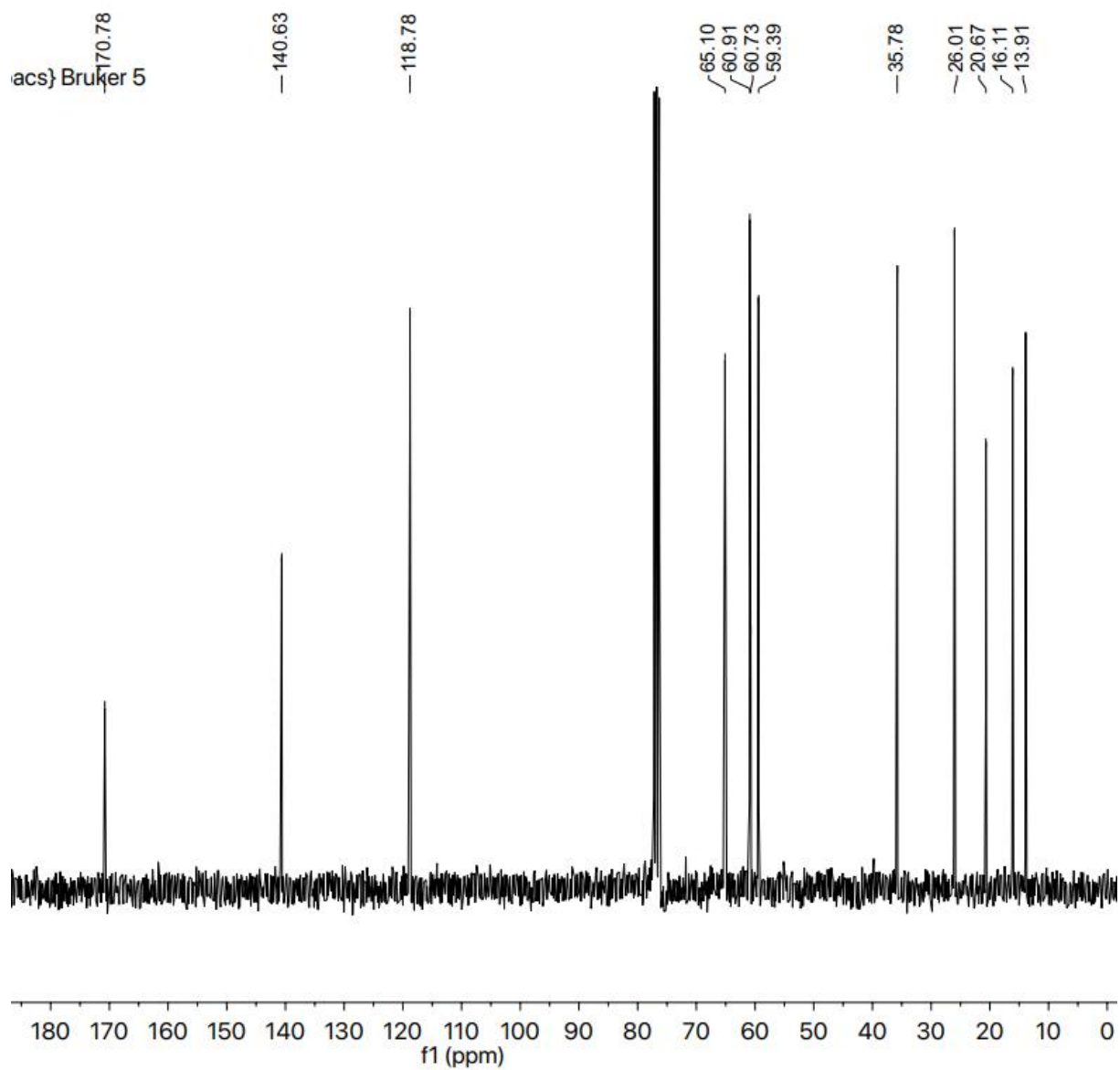


Ilustración 5. Espectro de  $^{13}\text{C}$  ampliado del (*E*)-5-((2*S*,3*S*)-3-(hidroximetil)-3-metiloxiran-2-il)-3-metilpent-2-en-1-ilo

## 4. Parte experimental

### 4.1. Generalidades

#### 4.1.1. Condiciones de trabajo

Las reacciones se realizaron en atmósfera de aire a excepción de la última reacción de la secuencia (Figura 12), la epoxidación de Sharpless, que se realizó bajo atmósfera de argón. Utilizando un septum para crear dicha atmósfera en un matraz de fondo redondo de una boca.

Las reacciones a baja temperatura se realizaron por dos vías diferentes. Por un lado, en un baño con agua y hielo, y por otro, con acetona para temperaturas inferiores. La temperatura señalada en cada reacción es la de los baños.

#### 4.1.2. Disolventes

Para cada una de las reacciones independientes se utilizará como disolvente diclorometano seco. Como eluyentes para las cromatografías de columna se utilizarán diversas mezclas de Hexano: AcOEt 6:1, 4:1 y 2:1, además de AcOEt puro.

#### 4.1.3. Técnicas instrumentales

Cromatografía en columna: Se utilizará este tipo de cromatografía para la purificación de los productos.

TLC: Se utilizaron placas de gel de sílice para determinar el avance de las reacciones mediante TLC, que fueron reveladas con luz en el rango UV, y con vainillina.

CryoCooler: Se utilizó un aparato CryoCooler para mantener las bajas temperaturas de los baños

Los espectros de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  DEPT) se realizaron en un espectrómetro Bruker AV-300 equipado con un intercambiador automático de muestras.

Los datos de caracterización se indican de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad, constantes de acoplamiento e integración.

Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm), utilizando como referencia interna el tetrametilsilano ( $\text{SiMe}_4$ , 0 ppm)  $^1\text{H}$  y la señal del disolvente ( $\text{CDCl}_3$ , 77.2 ppm) en el  $^{13}\text{C}$ .

La multiplicidad de las señales se indica como: singulete (s), doblete (d), triplete (t), doble doblete (dd) y multiplete o señal sin resolver (m).

Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertzios (Hz).

## 4.2. Procedimientos Experimentales

### 4.2.1. Síntesis de acetato de geranilo

En un matraz de 1000 mL se añade geraniol (16.8 g, 108 mmol, 19 mL) y se disuelve en 600 mL de diclorometano  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.18 M). Posteriormente se adiciona dimetilaminopiridina, (DMAP, 0.2 equiv, 1.15 mmol, 2.65 g) y un imán con el objetivo de agitar la mezcla. A continuación, se añade trietilamina, ( $\text{Et}_3\text{N}$ , 2 equiv, 206 mmol, 30.10 mL) mediante jeringuilla, y dicha disolución se enfriará a  $0^\circ\text{C}$  en un baño de agua y hielo en el que permanecerá durante toda la reacción. Finalmente debe añadirse gota a gota el anhídrido acético (2.5 equiv, 270 mmol, 25.5 mL) y se continúa la agitación durante 15 minutos. El avance de la reacción se seguirá por TLC.

Para el aislamiento del producto se procede a hidrolizar el anhídrido acético en exceso añadiendo agua (50 mL). Las fases se separarán utilizando un embudo de extracción. Una vez obtenida la capa orgánica esta se lavará con HCl 1M (50 mL), y se seca con sulfato de sodio anhidro,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

La disolución resultante se preconcentrará a presión reducida en el rotavapor para la eliminación del disolvente, y se secará en la trompa de vacío para la posterior caracterización mediante RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

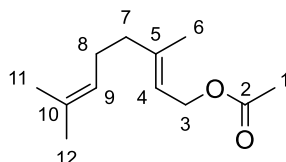


Figura 13. Acetato de geranilo

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 5.33 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_4$ ), 5.08 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H;  $\text{H}_9$ ), 4.58 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H;  $\text{H}_3$ ), 2.21-2.02 (m, 4H;  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_8$ ), 2.04 (s, 3H;  $\text{H}_1$ ), 1.70 (s, 3H;  $\text{H}_{11}$ ), 1.67 (s, 3H;  $\text{H}_{12}$ ), 1.59 (s, 3H;  $\text{H}_6$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:** 171.24 ( $\text{C}_2$ ), 142.38 ( $\text{C}_5$ ), 131.95 ( $\text{C}_{10}$ ), 123.86 ( $\text{C}_4$ ), 118.37 ( $\text{C}_9$ ), 61.52 ( $\text{C}_3$ ), 39.65 ( $\text{C}_1$ ), 26.4 ( $\text{C}_8$ ), 22.3 ( $\text{C}_7$ ), 21.17 ( $\text{CH}_3$ ), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ), 16.6 ( $\text{CH}_3$ ).

#### 4.2.2. Síntesis de acetato de (2E,6E)-8-hidroxi-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ilo

En un matraz de 500 mL se disuelve dióxido de selenio, SeO<sub>2</sub> (2.2 g, 0.4 equiv.) en 250 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Una vez disuelto se adiciona mediante jeringuilla acetato de geranilo (50 mmol, 10.7 ml) e hidroperóxido de tert-butilo (22.7 ml, 2.5 equiv). La mezcla se agita durante 1.5 h y se comprueba el avance de reacción por TLC.

Una vez transcurrido este periodo de tiempo se procede a parar la reacción añadiendo agua (70 ml), salmuera (2x35 mL) y AcOEt (2x85 mL). Finalizada la reacción se separa la fase acuosa y orgánica. Una vez separadas bien ambas fases se extrae la fase orgánica y la acuosa se deshecha. A continuación, lavaremos la fase orgánica consecutivamente con una disolución de agua 1:1 salmuera (1x100 mL), NaHCO<sub>3</sub> (1x70 mL), una vez más con agua 1:1 salmuera (1x100 mL) y por último salmuera (1x100 mL). Una vez finalizados los lavados se procede a secar la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y la disolución resultante se filtrará para eliminar el disolvente en el rotavapor y se secará posteriormente en la trompa de vacío. Una vez terminado se realiza la comprobación del producto por TLC.

La purificación del compuesto, que aparece en la Figura 14, se realizará a través de una columna cromatografía de 8mm con sílica gel y utilizando eluyentes Hexano: AcOEt 6:1, 4:1, 2:1 y AcOEt puro para la elución de nuestro producto. Para la caracterización se realizarán espectros de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y DEPT.

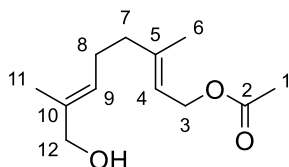


Figura 14. Acetato de (2E,6E)-8-hidroxi-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ilo

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.36-5.26 (m, 2H; H<sub>4</sub>, H<sub>9</sub>), 4.54 (d, J = 7.1 Hz, 2H; H<sub>3</sub>), 3.94 (s, 2H; H<sub>12</sub>), 2.17-2.03 (m, 4H; H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>), 2.01 (s, 3H; H<sub>1</sub>), 1.66 (s, 3H; H<sub>6</sub>), 1.62 (s, 3H; H<sub>11</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 171.25 (C<sub>2</sub>), 141.78 (C<sub>5</sub>), 135.34 (C<sub>10</sub>), 125.16 (C<sub>4</sub>), 118.69 (C<sub>9</sub>), 68.77 (C<sub>12</sub>), 61.46 (C<sub>3</sub>), 39.11 (C<sub>1</sub>), 25.73 (C<sub>8</sub>), 21.06 (C<sub>7</sub>), 16.45 (CH<sub>3</sub>), 13.71 (CH<sub>3</sub>)

#### 4.2.3 Síntesis del (E)-5-((2S,3S)-3-hidroximetil-3-metiloxiran-2-il)-3-metilpent-2-en-1-ilo

Se añadirá a un matraz de fondo redondo de 250 mL (+)-DET (1.2 equiv., 5.36 ml),  $Ti(O_i-Pr_4)$  (1 equiv., 7.69 ml) y  $CH_2Cl_2$  (80 mL, 0.324M) con un imán y bajo agitación se introduce el matraz en un baño de acetona a  $-23\text{ }^\circ C$  y enfriado con CryoCool. La mezcla se agita a esta temperatura durante 5 minutos. Al matraz se le colocará un septum a través del cual se pasará argón para mantener una atmósfera inerte. Posteriormente, se adicionó el producto obtenido en la reacción anterior (5.53 g, 26 mmol), además del TBHP (2 equiv., 31 mmol, 6 mL) gota a gota a través del septum para conservar la atmósfera inerte. Esta mezcla se deja agitar durante 45 minutos a  $-23\text{ }^\circ C$  y luego se conserva manteniendo la agitación durante 21 horas más. Una vez finalizada la reacción se añadirá una disolución de ácido tartárico en agua al 10% en peso. Esto da lugar a una disolución de color amarillento que será agitada durante 15 minutos a  $-23\text{ }^\circ C$ . Transcurrido dicho tiempo se dejará agitando otros 30 minutos a temperatura ambiente para disolver los compuestos congelados de la reacción. La mezcla se pasa a un embudo de extracción y se separan las fases. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de  $Na_2S_2O_3$  (2x50mL) y posteriormente con agua (2x50 mL). Se juntarán las fracciones de fase orgánica y se secarán con sulfato de sodio anhidro para la posterior eliminación del disolvente a presión reducida y se mantendrá unas horas en la trompa de vacío secando. Este compuesto (Figura 15) se purificará mediante una columna cromatográfica utilizando los mismos eluyentes que para la reacción anterior Hexano: AcOEt 6:1, 4:1, 2:1 y AcOEt puro y se caracterizará por RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$

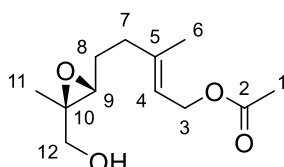


Figura 15. (E)-5-((2S,3S)-3-(hidroximetil)-3-metiloxiran-2-il)-3-metilpent-2-en-1-ilo

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 5.38 (t,  $J = 6.2$  Hz 1H;  $H_4$ ), 4.58 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H;  $H_3$ ), 3.76-3.51 (m, 2H;  $H_{12}$ ), 3.00 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H;  $H_9$ ), 2.30-2.10 (m, 2H;  $H_7$ ), 2.05 (s, 3H;  $H_1$ ), 1.76-1.66(m, 2H,  $H_8$ ), 1.72 (s, 3H,  $H_6$ ), 1.28 (s, 3H,  $H_{11}$ )

$^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 170.78 ( $C_2$ ), 140.63 ( $C_5$ ), 118.68 ( $C_4$ ), 65.10 ( $C_{12}$ ), 60.90 ( $C_3$ ), 60.73 ( $C_{10}$ ), 59.39 ( $C_9$ ), 35.78 ( $C_1$ ), 26.01 ( $C_8$ ), 20.07 ( $C_7$ ), 16.11 ( $CH_3$ ), 13.91 ( $CH_3$ )

## 5. Conclusiones

- Se ha diseñado una ruta sintética para el acetato de (*E*)-5-((2*S*,3*S*)-3-(hidroximetil)-3-metiloiran-2-il)-3-metilpent-2-en-1-ilo a partir de geraniol. Dicha ruta consta de tres etapas que implica la protección inicial del hidroxilo del geraniol, una posterior hidroxilación alílica y finalmente una reacción de epoxidación de Sharpless.
- Se ha obtenido el producto deseado a través de la secuencia diseñada y se han caracterizado por resonancia magnética nuclear tanto el producto final como los intermedios de la reacción.



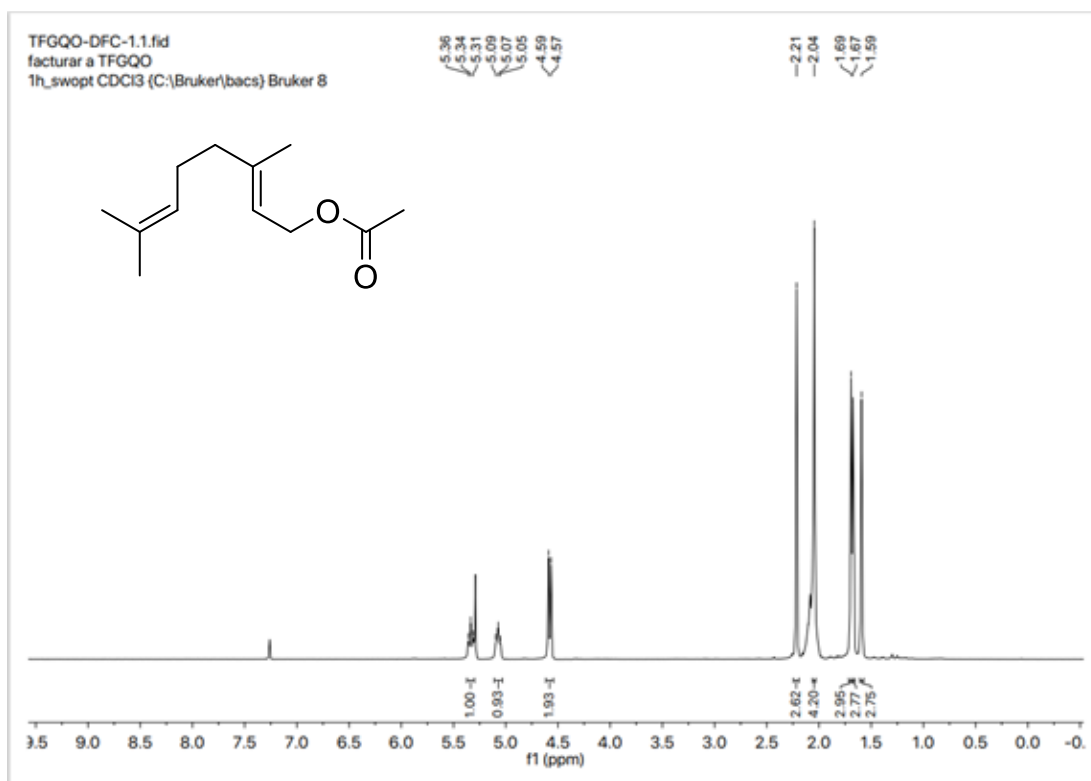
## 6. Bibliografía

- (1) Sharpless, K.B.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976
- (2) Sharpless, K.B.; Hanson, R.M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922-1925
- (3) Sharpless, K.B.; Carlier, P.R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4016-4018
- (4) Finn, M.G.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113-126
- (5) Jorgensen, K.A.; Wheeler, R.A.; Hoffman, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3240-3246 Sharpless
- (6) Heravi, M.M.; Lashaki, T.B.; Poorahmad, N. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, *26*, 405-495
- (7) Sharpless, K.B.; Finn, M.G.; Woodard, S.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 106-113
- (8) Rossiter, B.E.; Katsuti, T.; Sharpless, K.B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 464-465
- (9) Koumbis, E.A.; Chronopoulos, D.D.; *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 4353-4355
- (10) Ippoliti, F.M.; Barber, J.S.; Tang, Y.; Garg, N.K.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11323-11326
- (11) Bradley, L.M.; Springer, J.W.; Delate, G.M.; Goodman, A.; *J. Chem. Ed.* **1997**, *74*, 1336-1338
- (12) Tomasz, M.; *Chesmitry & Biology*, **1995**, *2*, 575-579

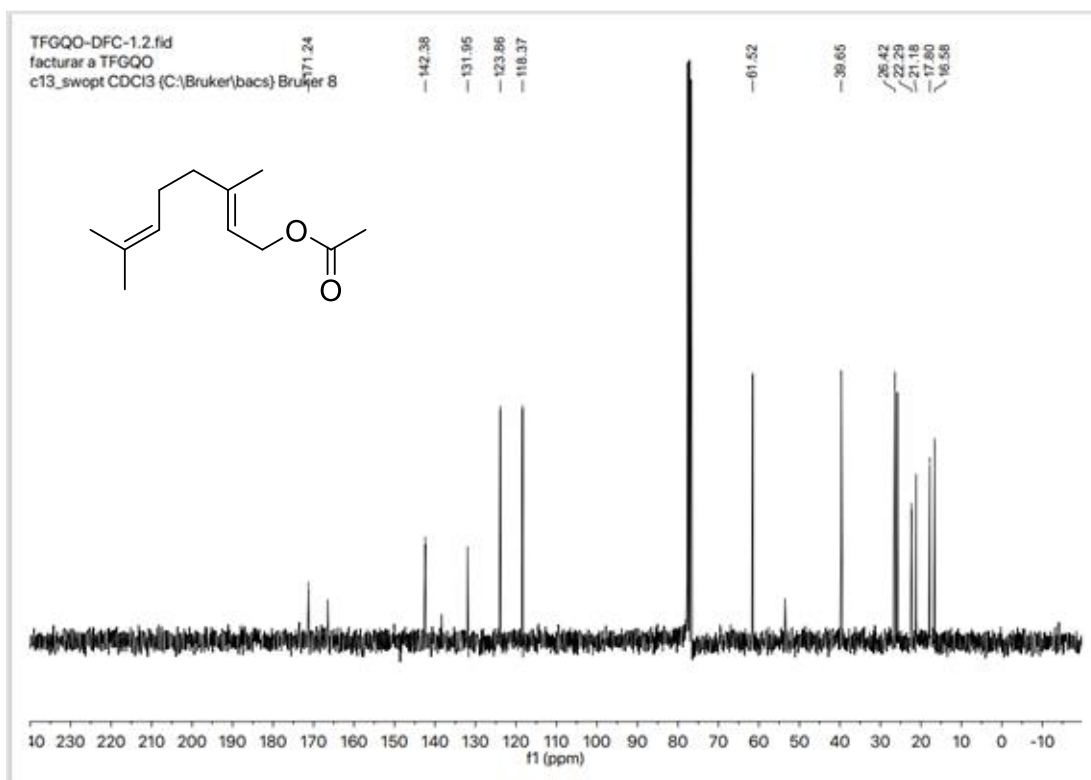
- (13) Schwartz, N.N.; Blumbergs, J.H.; *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1976-1979
- (14) Katsuki, T.; Martin S.V.; *Organic Reactions*, **1995**, 48

## 7. Anexos

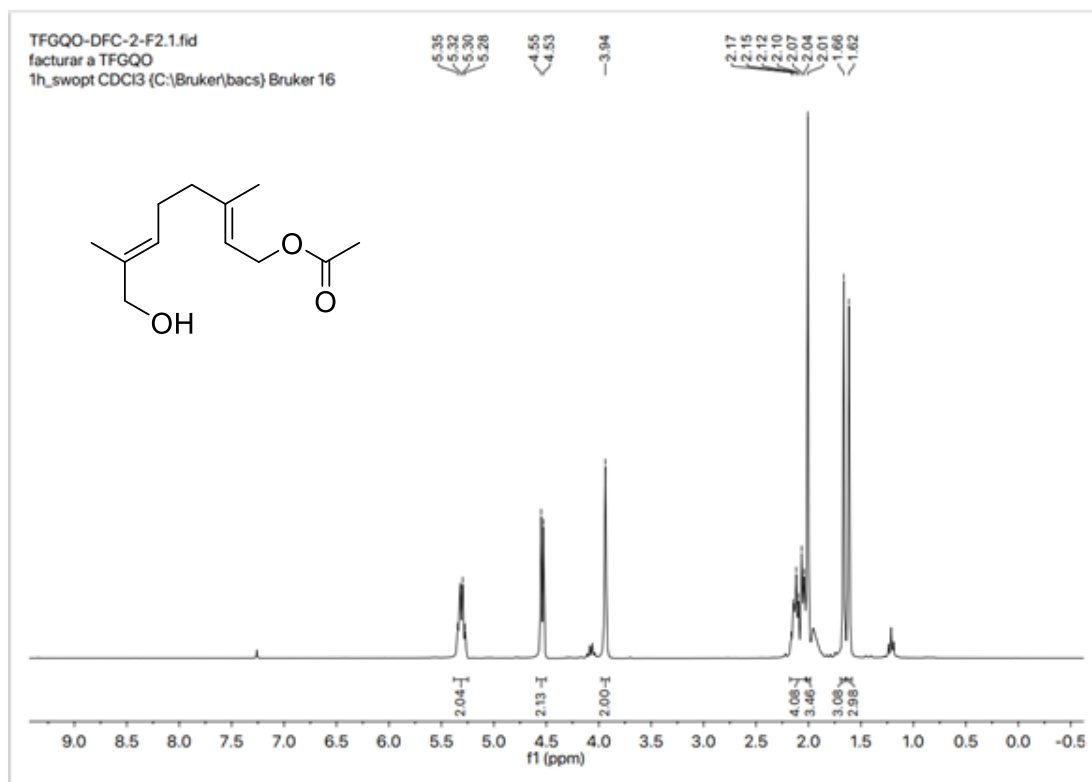
RMN <sup>1</sup>H de acetato de geranilo. (Figura 16)



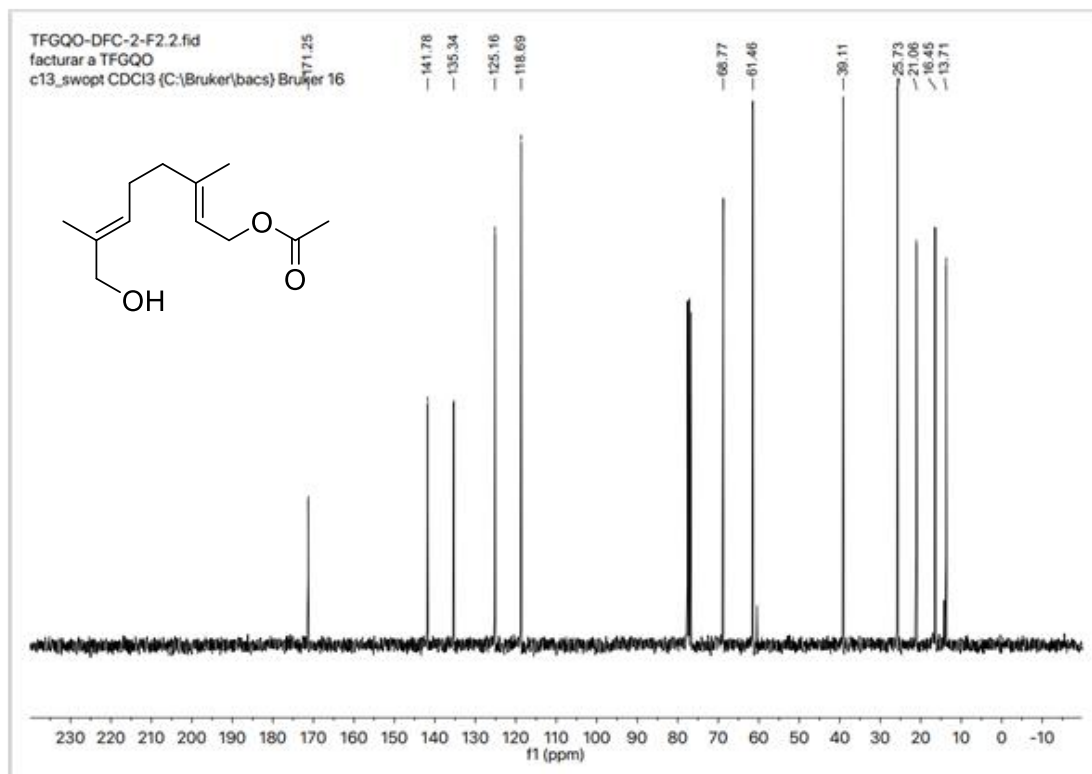
RMN <sup>13</sup>C de acetato de geranilo. (Figura 17)



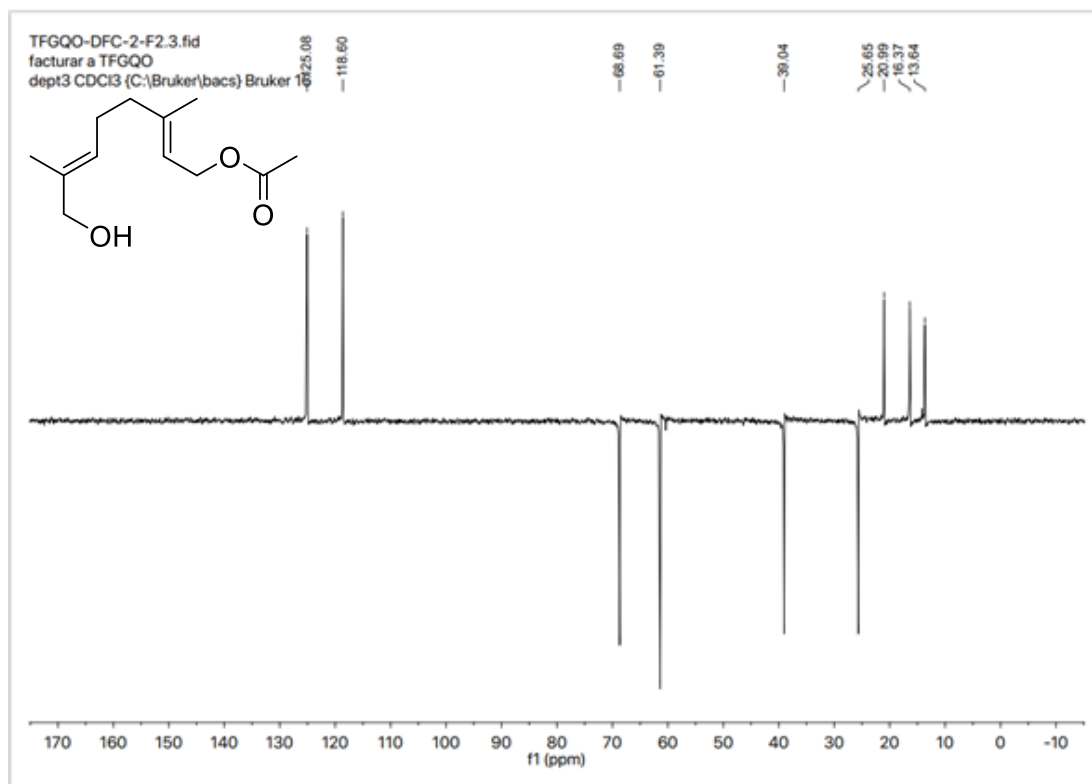
RMN <sup>1</sup>H de Acetato de (2*E*,6*E*)-8-hidroxi-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ilo. (Figura 18)



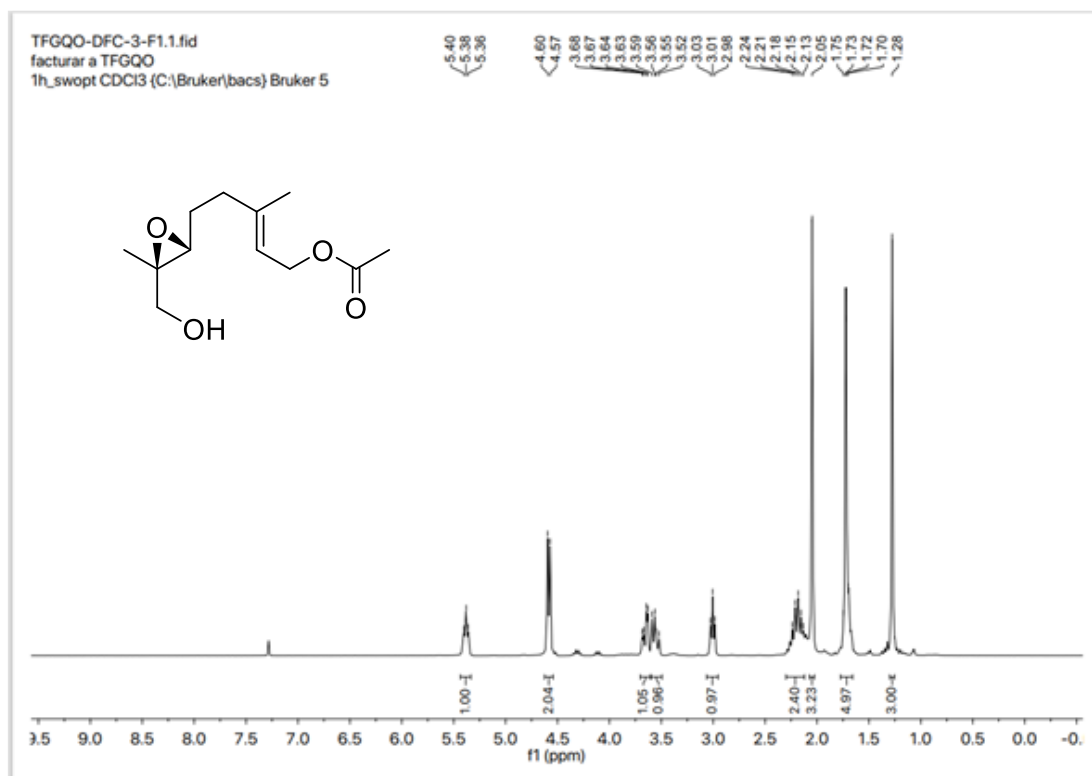
RMN <sup>13</sup>C de Acetato de (2*E*,6*E*)-8-hidroxi-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ilo. (Figura 19)



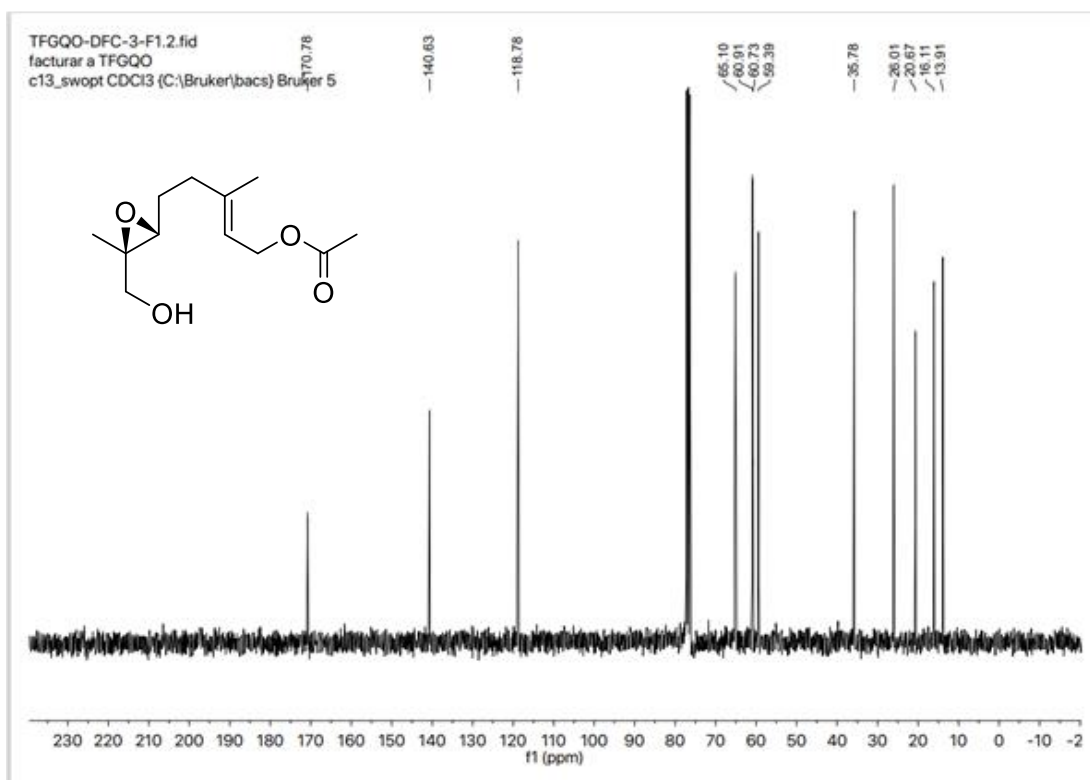
RMN DEPT Acetato de (2*E*,6*E*)-8-hidroxi-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ilo. (Figura 20)



RMN <sup>1</sup>H de (E)-5-((2*S*,3*S*)-3-hidroxi-3-metiloxiran-2-il)-3-metilpent-2-en-1-ilo. (Figura 21)



RMN  $^{13}\text{C}$  de (*E*)-5-((2*S*,3*S*)-3-hidroxi-2-metiloxiran-3-ilet-3-metilpent-2-en-1-ilo). (Figura 22)



RMN DEPT de (*E*)-5-((2*S*,3*S*)-3-hidroxi-2-metiloxiran-3-ilet-3-metilpent-2-en-1-ilo). (Figura 23)

