

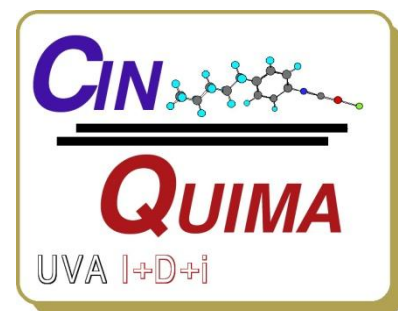
**-MÁSTER EN QUÍMICA SINTÉTICA E INDUSTRIAL-**



Universidad de Valladolid

Vitoria, Sept. 2013

**PREPARACIÓN DE PRECURSORES  
IMÍNICOS DERIVADOS DEL  
GERANIOL ENCAMINADOS AL  
ESTUDIO DE SU CICLACIÓN  
ENANTIOSELECTIVA  
ORGANOCATALIZADA**



**ELISA ASENJO BERMEJO**

**Tutora: ALICIA MAESTRO FERNÁNDEZ**

## ÍNDICE

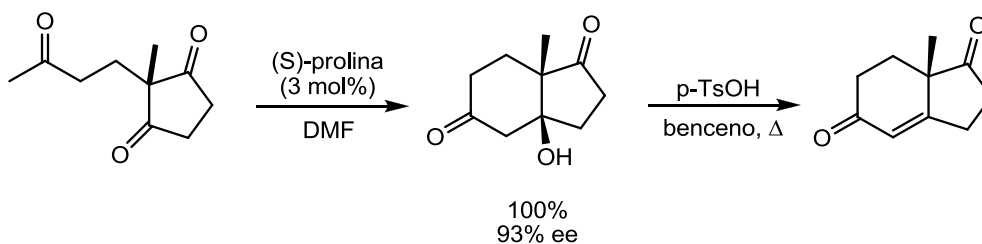
Introducción.....	Pág. 3-10
Resultados y Discusión.....	Pág. 11-19
Procedimiento Experimental.....	Pág. 20-27
Conclusiones.....	Pág. 28-29

# INTRODUCCIÓN

La facilidad con que la naturaleza crea arquitecturas moleculares complejas a partir de precursores aquirales ha motivado esfuerzos para desarrollar de manera similar potentes metodologías sintéticas. Los métodos catalíticos se encuentran, en la actualidad, entre los más atractivos para abordar la síntesis de productos enantioméricamente enriquecidos. Se están desarrollando continuamente nuevos conceptos y estrategias que permitan transformaciones cada vez más selectivas, económicamente más interesantes y, sobre todo, menos agresivas con el medio ambiente.

Durante décadas se han distinguido únicamente dos clases de catálisis asimétrica: la catálisis organometálica y la catálisis enzimática. En el primer tipo se emplean complejos metálicos como catalizadores, y en el segundo, se emplean enzimas. Sin embargo, a finales de la década de los noventa nació un concepto nuevo, la organocatálisis, a quien se la considera ya como una tercera rama de la catálisis asimétrica y que se complementa perfectamente con las otras dos. Se entiende por organocatálisis aquella catálisis que utiliza pequeñas moléculas orgánicas quirales

como catalizadores de transformaciones enantioselectivas. El primer ejemplo se recoge en el Esquema 1 donde se muestra la reacción aldólica intramolecular<sup>1</sup> de una tricetona cíclica conducente a un intermedio de gran interés en la síntesis de esteroides catalizada por la (*S*)-prolina, uno de los organocatalizadores más eficaces y versátiles que se han utilizado hasta la fecha.



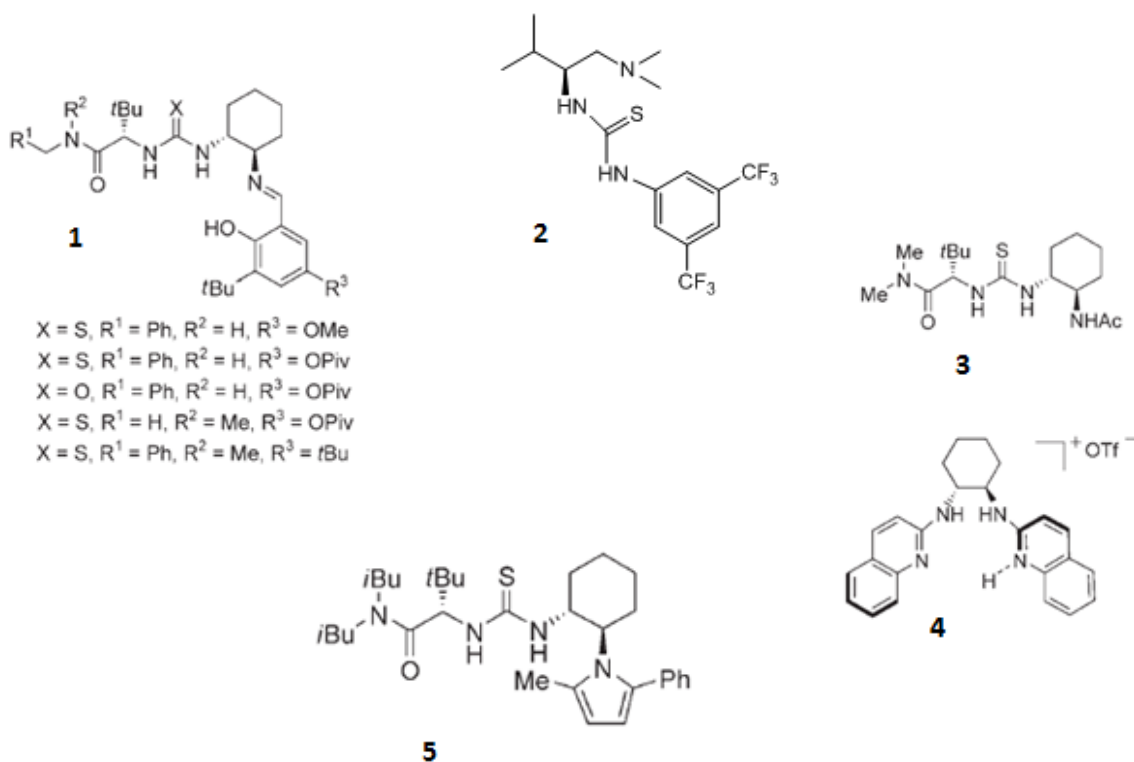
**Esquema 1.** Reacción de Hajos-Parrish-Eder

La organocatálisis, podría decirse que ha experimentado una verdadera explosión de investigación a su alrededor como demuestra el ingente número de trabajos publicados en los últimos cinco o seis años. El renovado interés se debe al descubrimiento de numerosas transformaciones enantioselectivas que, en muchas ocasiones, se complementan o mejoran las ya existentes.<sup>2</sup> Por ello este área es considerada como un campo emergente y de rápido crecimiento, ofreciendo además una gran simplicidad operativa, condiciones de reacción suaves y respetuosas con el medio ambiente.

<sup>1</sup> (a) Z. G. Hajos, D. R. J. Parrish, Patente alemana No. DE 2102623, **1971**. (b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, Patente alemana No. DE 2014757, **1971**. (c) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496-497. (d) Z. G. Hajos, D. R. J. Parrish *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.

<sup>2</sup> (a) A. Berkessel, H. Gröger in *Asymmetric Organocatalysis. From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. (b) *Enantioselective Organocatalysis, Reactions and Experimental Procedures*. P. I. Dalko, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2007**. (c) B. List, C. Bolm, Eds. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1007-1249 (d) K. N. Houk, B. List, Eds. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487-631 (e) A. Alexakis, Ed. *Chimia* **2007**, *61*, 212-281 (f) P. I. Dalko, L. Moisan *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175 (g) M. J. Gaunt, C. C. C. Johnsson, A. McNally, N. T. Vo *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8-27 (h) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo *Synthesis* **2007**, 2065-2092 (i) D. Almasí, D. A. Alonso, C. Nájera *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299-365 (j) S. B. Tsogoeva *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701-1716 (k) M. Rueping, W. leawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097-2100.

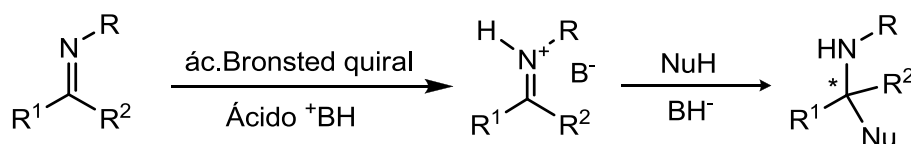
Dentro del ingente grupo de moléculas orgánicas que pueden funcionar como organocatalizadores en síntesis orgánica destacan los ácidos de Brønsted quirales (Esquema 2), entre los que podemos recoger el compuesto 2, que fue sintetizado en nuestro laboratorio.<sup>3</sup>



## Esquema 2.

El papel de éstos es bien sencillo; se trata de activar a un electrófilo mediante la protonación o interacción por puente de hidrógeno enantioselectivas, haciendo posible que el ataque posterior del nucleófilo se produzca de manera estereoselectiva (Esquema 3).

<sup>3</sup> (a) J.M.Andrés, R. Manzano, R.Pedrosa, *Chem.Eur.J.***2008**, *14*, 5116-5119.



**Esquema 3.**

En esta dirección es lógico entender que las reacciones de adición a iminas hayan demostrado ser un destino muy atractivo para la organocatálisis asimétrica con ácidos de Brønsted quirales. En ellas suele observarse un aumento de la basicidad del heteroátomo en el estado de transición lo cual facilita la adición nucleofílica, la elección apropiada de los grupos *N*-protectores permite modular tanto la electrofilia como la capacidad aceptora del enlace de hidrógeno y, por último, los productos nitrogenados enantioenriquecidos resultantes suelen tener a menudo gran utilidad sintética como precursores quirales de moléculas de interés farmacéutico y biológico.

Un grupo especial de ácidos de Brønsted quirales son los ácidos fosfóricos derivados de 1,1'-bi-2-naftol (BINOL). Desde su descubrimiento de forma independiente por parte de los grupos de Akiyama<sup>4</sup> y Terada,<sup>5</sup> estos catalizadores se han utilizado con gran éxito en numerosas transformaciones enantioselectivas incluyendo reacciones de Mannich,<sup>6</sup> Friedel-Crafts,<sup>7</sup> Strecker,<sup>8</sup> y reacciones multicomponente-cascada,<sup>9</sup> entre otras (Esquema 4).

<sup>4</sup> T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568.

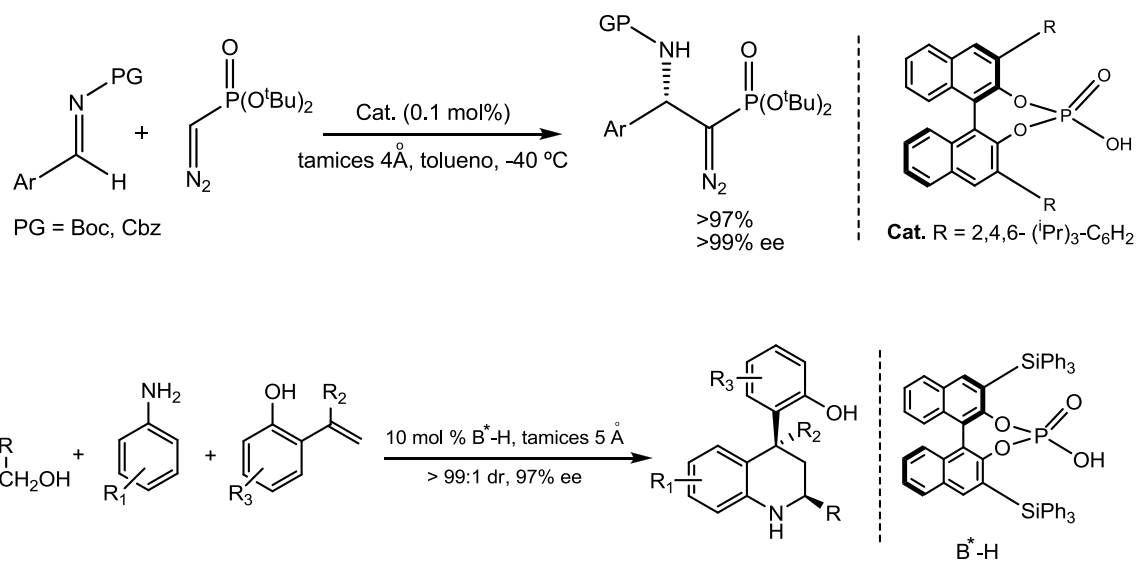
<sup>5</sup> D. Uruguchi, M. Terada *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357.

<sup>6</sup> (a) H. Zhang, X. Wen, L. Gan, Y. Peng *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2126-2129. (b) M. Rueping, M. -Y. Lin *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4169-4172.

<sup>7</sup> (a) K. Wu, Y. -J. Y. -S. Fan, D. Sha, S. Zhang *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 474-478. (b) C. -H. Xing, Y. -X. Liao, J. Ng, Q. -S. Hu *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4125-4131.

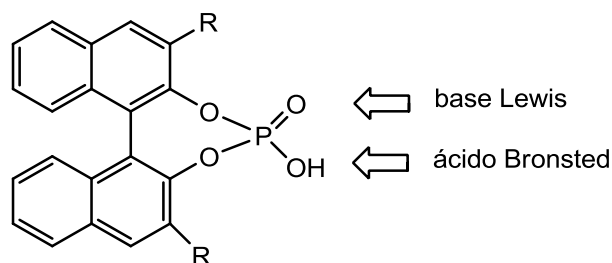
<sup>8</sup> (a) K. Shen, X. Liu, Y. Cai, L. Lin, X. Feng *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6008-6014. (b) M. Rueping, E. Suegiono, C. Azap *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617-2619.

<sup>9</sup> (a) J. Yu, F. Shi, L. -Z. Gong *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156-1171. (b) F. Shi, G. -J. Xing, Z. -L. Tao, S. -W. Luo, S. -J. Tu, L. -Z. Gong *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6970-6979.



**Esquema 4.** Reacciones de Mannich y multicomponente asimétricas catalizadas por ácidos fosfóricos derivados de BINOL.

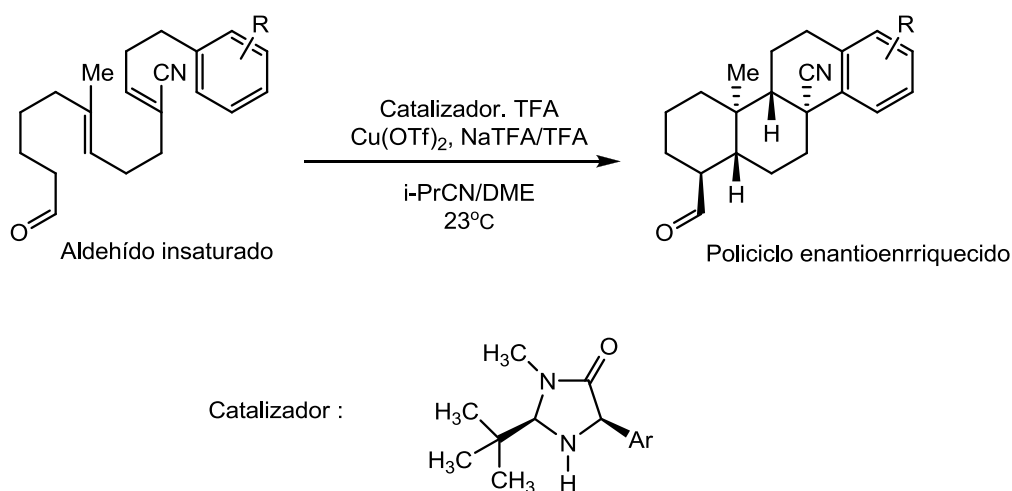
Los ácidos fosfóricos quirales funcionan como catalizadores bifuncionales. Cuando éstos presentan la acidez adecuada<sup>10</sup> capturan al electrófilo mediante interacciones por puente de hidrógeno al mismo tiempo que el oxígeno del grupo fosforilo actúa como una base de Lewis, todo ello en un entorno quiral propiciado por el esqueleto conformacionalmente rígido del BINOL y los sustituyentes voluminosos que suelen encontrarse en las posiciones 3 y 3' (Figura 1).



**Figura 1.**

<sup>10</sup> C. Yang, X. -S. Xue, J. -L. Jin, X. Li, J. -P. Cheng *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7076-7085.

La biosíntesis de terpenos cíclicos a partir de precursores poliénicos gracias a la intervención de enzimas es una de las transformaciones químicas más elegantes desarrolladas por la naturaleza. Con el fin de imitar este hecho excepcional por el que se biosintetizan de forma extraordinariamente eficaz complejas estructuras moleculares a partir de precursores aquirales, la investigación en síntesis ha llevado a cabo muchos esfuerzos<sup>11</sup> entre los que se encuentran un número limitado de métodos asimétricos<sup>12</sup> y organocatalíticos<sup>13</sup> que muestran estas reacciones en cascada. De entre todos estos procedimientos son pocos los que describen ciclaciones poliénicas organocatalizadas así como los que conducen, de acuerdo a esta metodología, a compuestos nitrogenados mono y policíclicos. De publicación reciente es el trabajo de MacMillan<sup>14</sup> en el que se aborda la primera ciclación catalítica enantioselectiva con organocatalizadores y que permite el acceso a estructuras tipo esteroideo y terpénico. A diferencia de las policiclaciones “tradicionales” que transcurren vía catiónica, el grupo de MacMillan describe la ciclación de aldehídos poliénicos vía catálisis SOMO empleando la imidazolidinona **a** y un oxidante metálico adecuado (Esquema 5).



**Esquema 5.**

<sup>11</sup> (a) K. C. Nicolau, D. J. Edmonds, P. G. Bulger *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 7292-7344. (b) R. A. Yoder, J. N. Johnston *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730-4756.

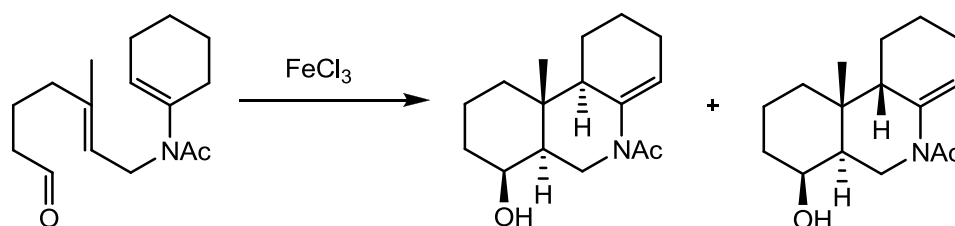
<sup>12</sup> Por ejemplo, (a) H. Ishibashi, K. Ishihara, H. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11122-11123. (b) C. A. Mullen, A. N. Campbell, M. R. Gagné *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6011-6014.

<sup>13</sup> Organocatálisis y síntesis total: (a) S. B. Jones, B. Simmons, D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13606-13607. (b) B. Simmons, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4349-4353. Por ejemplo: Y. Wang, D. -F. Yu, Y.-Z. Liu, H. Wei, Y. -C. Luo, D. J. Dixon, P. -F. Xu *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3922-3925.

<sup>14</sup> S. Rendler, D.W.C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5027-5029.



Tal y como se ha mencionado previamente, son las pociclaciones catiónicas las que más se han estudiado; desde los trabajos iniciales de Johnson y Goldsmith<sup>15</sup> hasta otros mucho más recientes que muestran que estas reacciones estereoselectivas en cascada pueden ser también controladas catalíticamente.<sup>12</sup> Sin embargo, son muy pocas las referencias bibliográficas que aplican esta metodología a la síntesis de azapoliciclos. Uno de los pocos ejemplos corresponde al grupo de Sen<sup>16</sup> quien describe la ciclación biomimética de una enamida poliénica promovida por un ácido de Lewis como el FeCl<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O. La presencia de la función enamida en la cadena poliénica proporciona un efecto electrónico doble beneficioso para el proceso de ciclación. Por una parte aumenta la nucleofilia del carbono en β, y por otra, una vez que el proceso de ciclación se ha iniciado el catión *N*-aciliminio formado puede facilitar dicha ciclación (Esquema 6).



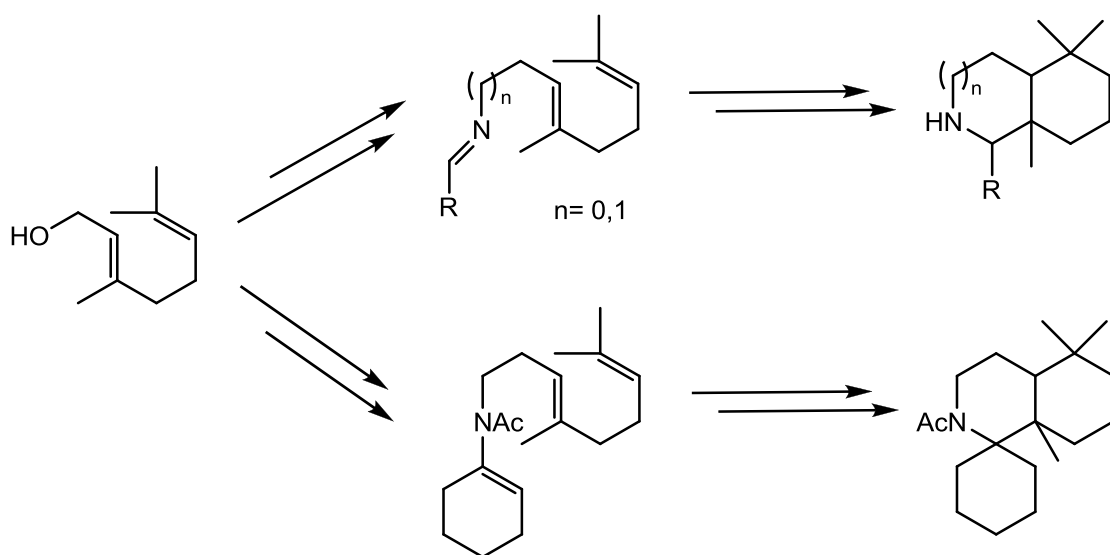
**Esquema 6.**

Teniendo presente que hasta la fecha se ha realizado muy poco trabajo sobre ciclaciones biomiméticas de polienos organocatalizadas que conduzcan a estructuras policíclicas nitrogenadas nos planteamos el estudio de dicho proceso utilizando como catalizadores ácidos fosfóricos derivados del (*R*)-BINOL.

<sup>15</sup> (a) D. J. Goldsmith, C. F. Phillips *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5862-5870. (b) W. S. Johnson, M. F. Semmelhalck, M. U. S. Sultanbawa, L. A. Dolak *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2994-2996. (c) P. A. Barlett, W. S. Johnson *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7501-7502.

<sup>16</sup> S. E. Sen, S. L. Roach *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6646-6650.

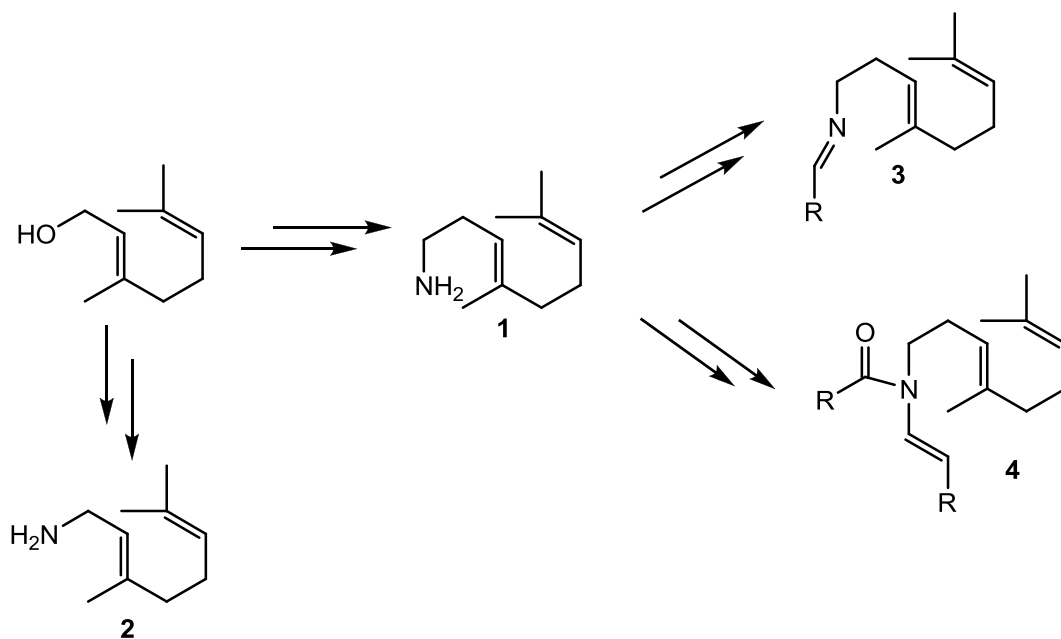
Con este fin se prepararon varias iminas y enamidas derivadas del terpeno natural *geraniol*, llevándose a cabo el estudio de su ciclación enantioselectiva. (Esquema 7)



Esquema 7.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

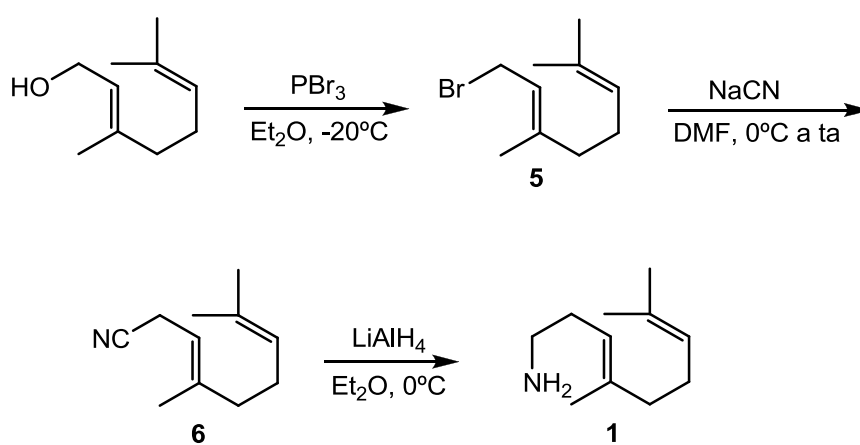
El plan de trabajo que se ha seguido comienza con la preparación de los precursores adecuados para el estudio de reacciones biomiméticas de ciclación organocatalizadas; se ha llevado a cabo la síntesis de dos aminas primarias, **1** y **2**, derivadas del *geraniol*, a partir de las cuales se han obtenido una imina, **3**, y una enamida, **4**, con las que se llevó a cabo el estudio de su ciclación organocatalizada (Esquema 8).



Esquema 8.

- Síntesis de *4,8-dimetil-nona-3,7-dienilamina*, **1**.

A partir del *geraniol*, compuesto comercial, se plantea la estrategia de síntesis señalada en el Esquema 9, con el objetivo de sintetizar la dienil amina **1**.



Esquema 9. Esquema sintético del precursor **1**.

El primer paso<sup>17</sup> consiste en la obtención del derivado bromado, **5**. La reacción de sustitución con tribromuro de fósforo se lleva a cabo en baño de acetona con hielo seco a -20°C, atmósfera inerte de nitrógeno y agitación constante. Como disolvente se utiliza éter dietílico. La reacción se mantiene durante una hora, obteniéndose el producto deseado con un rendimiento excelente del 97%. Este compuesto se usa en la etapa siguiente sin necesidad de purificación adicional y es necesario guardarlo a baja temperatura para evitar su deterioro.

La segunda etapa consiste en la transformación del bromuro de geranilo en el nitrilo derivado correspondiente, **6**. La reacción tiene lugar utilizando cianuro sódico como reactivo a 0°C y utilizando como disolvente dimetilformamida seca bajo atmósfera de nitrógeno y agitación.<sup>16</sup> Después de 40 horas a temperatura ambiente se comprueba que no queda producto de partida mediante cromatografía en placa fina (TLC). Después del proceso de purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice se obtiene el producto deseado con un buen rendimiento del 63%.

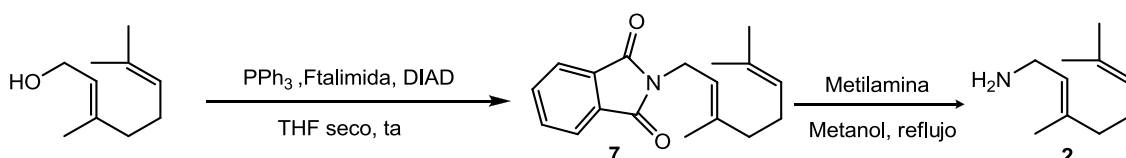
La última etapa de la secuencia sintética propuesta consiste en la reducción del cianuro de geranilo, **6**, utilizando como agente reductor hidruro de litio y aluminio. La reacción tiene lugar a 0°C manteniendo una agitación vigorosa y concluye al cabo de dos horas, hecho que se comprueba por cromatografía en capa fina. Después de la hidrólisis y lavado exhaustivo se lleva a cabo la purificación de la masa de reacción por cromatografía flash en columna de gel de sílice obteniéndose la alquenil amina requerida, compuesto **1**, con un rendimiento del 70%.

---

<sup>17</sup> S.A. Snyder, D.S. Treitler *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7899-7903.

- Síntesis de *(E)*-2-(3,7-dimetilocta-2,6-dienil) isoindolin-1,3-diona, **2**.

El derivado amínico **2** se obtiene según la ruta sintética que se propone en el Esquema 10:



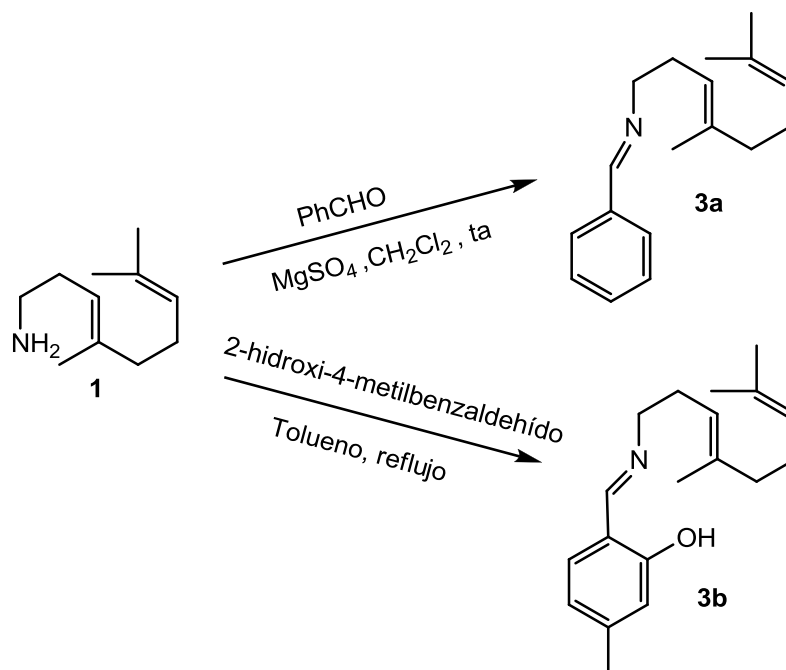
**Esquema 10.** Esquema sintético del precursor **2**.

A una disolución de *geraniol* en tetrahidrofurano seco se le añade trifenilfosfina, <sup>16</sup> ftalimida y azodicarboxilato de diisopropilo, éste último en ausencia de luz. La reacción se mantiene con agitación continua bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente durante 6 horas. Una vez comprobado mediante cromatografía en placa fina que la reacción ha terminado, se hidroliza la masa resultante y se extrae con dietil éter para realizar posteriormente una purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice. Se obtiene así el producto intermedio **7** con un buen rendimiento, 72%.

La reacción del compuesto **7** con metilamina en metanol a reflujo se mantiene durante 10 horas, tras lo cual se realiza la purificación correspondiente por cromatografía en columna, lo que proporciona la amina **2** con un rendimiento del 65%.

- Síntesis de las iminas **3a** y **3b**.

A partir de la dienil amina **1**, se prepararon dos derivados imínicos **3a** y **3b**. (Esquema 11).



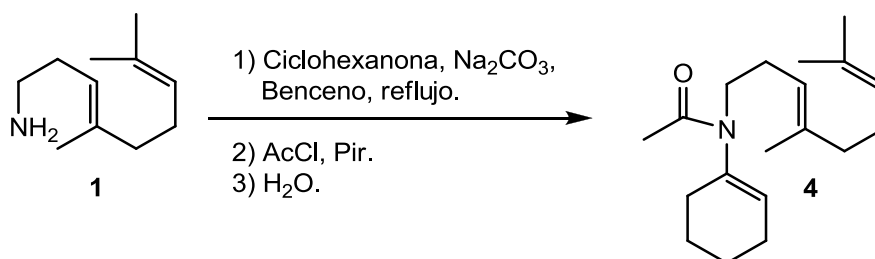
**Esquema 11.** Síntesis de las iminas **3a** y **3b**

La reacción de la geranil amina **1** con benzaldehído en diclorometano en presencia de sulfato de magnesio anhidro y a temperatura ambiente conduce a la imina **3a** deseada aunque contaminada con amina inicial que no ha reaccionado completamente. Se llevan a cabo varias reacciones en las que se va cambiando la proporción amina:aldehído, la temperatura o el tiempo de reacción pero en ningún caso se consigue completar la consumición de amina **1**. Manteniendo la reacción durante dos horas y después de la purificación en columna de gel de sílice se consigue aislar la imina **3a** con un rendimiento moderado, 57%.

Cuando se hace reaccionar la geranil amina con 2-hidroxi-4-metilbenzaldehído en tolueno a reflujo, con la ayuda de un Dean-Stark se obtiene la imina **3b** con un rendimiento cuantitativo. Dicho producto puede utilizarse en la siguiente etapa sin necesidad de purificación adicional.

- Síntesis de la acetilnamida **4**.

En el Esquema 12 se muestra la síntesis del compuesto **4** a partir de la dienil amina derivada del geraniol, precursor **1**.



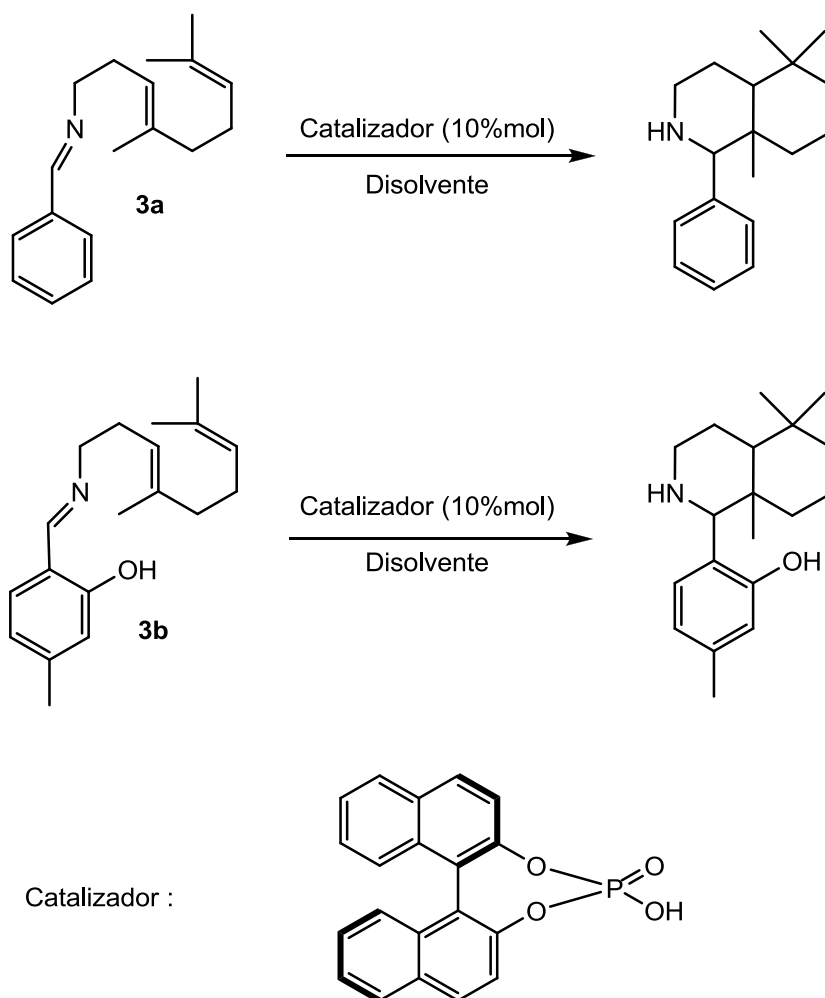
**Esquema 12.** Síntesis de la enamida **4**.

El primer paso para la preparación de la enamida **4**,<sup>16</sup> consiste en la obtención de la imina intermedia, lo que supone una reacción de adición de la amina **1** sobre la ciclohexanona, en presencia de carbonato de sodio. Se utiliza un Dean-Stark y benceno como disolvente. Después de 5 horas la reacción ha concluido, hecho que se comprueba mediante cromatografía en placa fina. A continuación se lleva a cabo el tratamiento con cloruro de acetilo y piridina a temperatura ambiente. En media hora, tras comprobar que la reacción ha terminado, se hidroliza mediante la adición de agua, y tras realizar varias extracciones con éter dietílico se procede a la purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice. Se obtiene la enamida deseada con un rendimiento del 86%.



- Estudio de la ciclación enantioselectiva organocatalizada.

Se lleva a cabo un estudio de la ciclación enantioselectiva de los compuestos imínicos **3a** y **3b** en presencia del catalizador elegido, un ácido fosfórico derivado del (*R*)-BINOL (Esquema 13).



**Esquema 13.**

En la tabla 1 se recogen las pruebas de ciclación realizadas. En todos los casos se han utilizado 10% en moles de ácido fosfórico en diferentes disolventes tales como

hexano, diclorometano, cloroformo y acetona. Todas las reacciones se han iniciado a temperatura ambiente pero ante la no evolución de las mismas se ha optado por ir elevando ésta hasta el reflujo. A pesar de los tiempos prolongados de reacción en ningún momento se ha observado otro producto que no fuera el de partida.

**Tabla 1.**

<i>IMINA</i>	<i>Disolvente</i>	<i>Temperatura (°C)</i>	<i>Tiempo (días)</i>
<b>3a</b>	Hexano	rt→60	5
<b>3a</b>	CHCl <sub>3</sub>	rt→60	4
<b>3a</b>	Acetona	rt→60	4
<b>3b</b>	Hexano	rt→60	11
<b>3b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt→40	11
<b>3b</b>	CHCl <sub>3</sub>	rt→60	11

A la vista de esta situación se optó por utilizar como sistema catalítico una combinación del ácido fosfórico usado hasta el momento junto con un ácido de Lewis clásico. En la bibliografía se pueden encontrar ejemplos en los que esta estrategia de sistema catalítico binario conduce a un aumento de la acidez bien del ácido de Brønsted, del ácido de Lewis o de ambos.<sup>18</sup> Se llevaron a cabo ensayos con las iminas derivadas del benzaldehído e hidroxitolualdehído, compuestos **3a** y **3b**, respectivamente. Junto con el ácido fosfórico, 10% moles, se utilizó un 5% mol de ácidos de Lewis como MgBr<sub>2</sub>, ZnBr<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub> y TfAg. Se trabajó en diferentes disolventes y a temperaturas variables. Todos los ensayos están recogidos en la Tabla 2

<sup>18</sup> J. Lv, X. Li, L. Zhong, S. Luo, J.-P. Cheng *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1096-1099.

pero en ningún caso se observó reacción, recuperándose siempre el producto de partida inalterado.

**Tabla 2.**

<b>IMINA</b>	<b>Ác.Lewis</b>	<b>Disolvente</b>	<b>Temperatura (°C)</b>	<b>Tiempo (días)</b>
<b>3a</b>	MgBr <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	3
<b>3a</b>	ZnBr <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	3
<b>3a</b>	ZnBr <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	60	3
<b>3a</b>	FeCl <sub>3</sub>	CHCl <sub>3</sub>	rt	4
<b>3a</b>	SnCl <sub>4</sub>	CHCl <sub>3</sub>	rt	4
<b>3a</b>	TfAg	CHCl <sub>3</sub>	rt→40	9
<b>3a</b>	TfAg	Hexano	rt→60	9
<b>3a</b>	TfAg	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt→40	9
<b>3a</b>	TfAg	CHCl <sub>3</sub>	rt→60	9
<b>3a</b>	TfAg	Hexano	rt→60	9
<b>3b</b>	FeCl <sub>3</sub>	Hexano	rt→60	11
<b>3b</b>	FeCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt→40	11
<b>3b</b>	FeCl <sub>3</sub>	CHCl <sub>3</sub>	rt→60	11
<b>3b</b>	TfAg	Hexano	rt→60	10
<b>3b</b>	TfAg	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt→40	10
<b>3b</b>	TfAg	CHCl <sub>3</sub>	rt→60	10

Ante esta situación pensamos que las dieniliminas sintetizadas no son precursores adecuados para la ciclación por lo que se está llevando a cabo en nuestro laboratorio la preparación de otras análogas pero con la presencia de grupos que puedan favorecer la ciclación catiónica planificada, bien como iniciadores o bien como estabilizantes de los cationes intermedios. Asimismo se dispone de nuevos organocatalizadores fosforados más ácidos que quizás puedan llegar a promover la ciclación hacia los azabicclos deseados.

## PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

### *Métodos generales.*

Todas las reacciones se han llevado a cabo con material de vidrio totalmente seco. Los disolventes secos empleados se han tratado sobre tamices moleculares 4Å, previamente activados en microondas.

La caracterización de todos los compuestos se ha realizado por determinación física y espectroscópica.

Los espectros de IR se han llevado a cabo en un espectrómetro PerkinElmer FT-IR C89439.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron en un espectrómetro Varian AV-400, a una frecuencia de 500 MHz en protón y 126 MHz para  $^{13}\text{C}$  (registrados mediante técnica DEPT). El disolvente empleado fue cloroformo

deuterado. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento se dan en Hertzios.

La cromatografía en capa fina se ha realizado en placas sobre soporte de vidrio con silica gel 60 con indicador F254 y los cromatogramas visualizados bajo luz UV, vapores de I<sub>2</sub> o solución de ácido fosfomolibdico y de anisaldehído.

La cromatografía de flash se ha llevado a cabo con silicagel (230-240 mesh).

### *Síntesis de 4,8-dimetil-nona-3,7-dienilamina, 1.*

- *Preparación de bromuro de 3,7-dimetil-trans-2,6-octadienilo, 5.*

Se adiciona PBr<sub>3</sub> (1.5 mL, 16.23 mmol) gota a gota durante diez minutos sobre una solución de *geraniol* (5.0 g, 32.5 mmol) en Et<sub>2</sub>O (100 mL) a -20°C, para lo cual se precisa de un baño de acetona con CO<sub>2</sub> seco. Se mantiene atmósfera de N<sub>2</sub> y agitación a lo largo de la reacción, la cual es controlada por TLC hasta la desaparición del producto inicial. Una vez adicionado, se deja subir la temperatura hasta 0°C durante una hora y se procede a la hidrólisis echando la mezcla de reacción resultante en agua con hielo. A continuación se realizan tres extracciones sucesivas con hexano (3 x 125 mL). El extracto orgánico resultante se lava con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 x 170 mL) y de NaCl (1 x 170 mL), se seca posteriormente sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentra hasta conseguir el bromuro de geraniol (6.9 g, Rdto: 97%), el cual puede guardarse durante varias semanas a -20°C aunque terminará descomponiéndose lentamente. Este compuesto aceitoso obtenido se usa en la etapa siguiente sin necesidad de purificación adicional.

IR (película fina) U<sub>máx</sub> 2968, 2915, 1656, 1444 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.52 (tdd, J<sub>1</sub>= 8.4 Hz, J<sub>2</sub>= 2.5 Hz, J<sub>3</sub>= 1.3 Hz, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.01 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 1.72 (d, J= 1.3 Hz, 3H), 1.67 (d, J= 0.9 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.7, 132.0, 123.5, 120.4, 39.5, 29.7, 26.2, 25.6, 17.7, 16.0.

- *Preparación de 4,8-dimetil-nona-3,7-dienonitrilo, 6.*

El bromuro de geranilo, compuesto **5**, (6.9 g, 31.54 mmol) se adiciona gota a gota sobre una suspensión de NaCN (1.7 g, 34.59 mmol) en DMF seca (28 mL) a  $0^\circ\text{C}$ , bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  y con agitación vigorosa. La mezcla heterogénea resultante se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente manteniendo la agitación durante 40 horas más. Se sigue la evolución de la reacción mediante TLC hasta la desaparición del producto inicial. A continuación se realiza la hidrólisis de la masa de reacción sobre una mezcla de agua con hielo, para posteriormente realizar tres extracciones sucesivas con éter dietílico (3 x 170 mL). Los extractos orgánicos resultantes se lavan con agua (1 x 170 mL) y con una solución saturada de NaCl (1 x 170 mL). A continuación se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentra a vacío hasta obtener un aceite amarillo que se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice usando como eluyente AcOEt/Hex 1:10, para obtener el producto deseado (3.2 g, Rdto: 63%).

IR (película fina)  $\nu_{\text{máx}}$  2969, 2918, 2250, 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.11 (tdd,  $J_1= 6.9$  Hz,  $J_2= 2.4$  Hz,  $J_3= 1.2$ Hz, 1H), 3.03-3.04 (dd,  $J_1= 6.9$  Hz,  $J_2= 0.6$  Hz, 2H), 2.11-2.03 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.37 (d, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.2, 132.1, 123.4, 118.6, 111.6, 39.2, 26.2, 25.6, 17.7, 16.3, 16.2.

- *Preparación de 4,8-dimetil-nona-3,7-dienilamina, 1.*

En un matraz de dos bocas se pesa  $\text{LiAlH}_4$  (2.3 g) y se añade  $\text{Et}_2\text{O}$  seco (15 mL). Sobre esta suspensión y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  tiene lugar la adición gota a gota del cianuro de geranilo, compuesto **6**, (3.3 g, 19.8 mmol) disuelto en la mínima cantidad de éter dietílico, a una temperatura de  $0^\circ\text{C}$  con agitación vigorosa. Tras un tiempo aproximado de dos horas, y después de comprobar mediante TLC que no queda producto de partida, se lleva a cabo la hidrólisis con agua (2.3 mL),  $\text{NaOH}$  al 10% (1.5 mL) y agua de nuevo (6.8 mL). Se obtiene un precipitado blanco que se lava repetidas veces con  $\text{Et}_2\text{O}$  a través de un embudo con placa filtrante. Las fases orgánicas se concentran en el rotavapor y la masa resultante se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_4\text{OH}$  2:2:1, obteniéndose un aceite amarillento que será el derivado amínico deseado (2.30 g, Rdto: 70%).

IR (película fina)  $\nu_{\text{máx}}$  3450, 2965, 2918  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.12-5.06 (m, 2H), 2.69 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 2.16-1.98 (m, 6H), 1.67 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.6, 131.4, 124.2, 121.3, 41.9, 39.8, 31.7, 26.6, 25.7, 17.6, 16.1.

### *Síntesis de (3E)-N-benziliden-4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-amina, 3a.*

A una solución de la amina **1** (3 g, 18 mmol) en diclorometano seco (200 mL), se le adiciona a temperatura ambiente sulfato magnésico (13.8 g) y benzaldehído gota a gota (1.44 mL, 14.4 mmol) y agitación. Transcurridas unas 2 horas se comprueba que la reacción ha finalizado por TLC. La masa de reacción se filtra con embudo de placa filtrante y se lava con diclorometano. El líquido resultante se concentra con el

rotavapor hasta obtener un aceite amarillento que es el derivado imínico deseado (2.04 g, Rdto: 57%).

IR (película fina)  $\nu_{\text{máx}}$  2966, 2915, 1646, 1450, 1376  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 3H), 5.21- 5.14 (m, 1H), 5.13-5.04 (m, 1H), 3.62 (td,  $J_1= 7.3$ ,  $J_2= 1.3$  Hz, 1H), 2.4 (q,  $J= 7.3$  Hz, 2H), 2.06-1.95 (m, 4H), 1.65 (s, 3H), 1.62, (d,  $J= 0.7$  Hz, 3H), 1.58 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.8, 136.9, 136.2, 131.4, 130.2, 128.9, 128.0, 124.1, 121.1, 61.6, 39.8, 29.6, 26.5, 25.6, 17.6, 16.1.

### *Síntesis de 2-((E)-((E)-4, 8-dimetilnona-3,7-dienilimino)metil)-5-metilfenol, **3b.***

A una solución de la amina **1** (0.74 g, 4.43 mmol) en tolueno (70 mL), se le adiciona gota a gota, con agitación continua, 2-hidroxi-4-metilbenzaldehído (0.60 g, 4.43 mmol). Se acopla un Dean Stark y la masa de reacción se mantiene a reflujo durante 8 horas., Transcurrido este tiempo se filtra el producto resultante con un embudo de placa, se lava con diclorometano y se concentra el líquido resultante en el rotavapor. El producto aceitoso que se obtiene (1.51 g, Rdto: 83%), está lo suficientemente puro como para no necesitar purificación posterior.

IR (película fina)  $\nu_{\text{máx}}$ : 3421, 2918, 1634, 1446, 1280  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,25 (s, 1H), 7.27-7.15 (m, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.3$  Hz), 5.16 (t,  $J= 7.1$  Hz, 1H), 5.08 (t,  $J= 6.2$  Hz, 1H), 3.58 (t,  $J= 7.0$  Hz, 2H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.06-1.93 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.6, 159, 137.6, 132.8, 131.4, 131.1, 127.3, 124.2, 120.8, 118.4, 116.7, 59.5, 39.7, 29.5, 26.7, 25.6, 20.3, 17.7, 16.1.



#### *Síntesis de (E)-N-ciclohexenil-N-(4,8-dimetilnona-3,7-dienil) acetamida, 4.*

En un matraz de 100 mL acoplado a un Dean-Stark se disuelve la amina **1** (0.47 g, 2.79 mmol) en tolueno (80 mL). A continuación se adiciona carbonato sódico (5 g, 17.43 mmol) y ciclohexanona (0.58 mL, 5.58 mmol). La masa de reacción se mantiene a reflujo durante 14 horas, Transcurrido este tiempo se adiciona gota a gota cloruro de acetilo (0.22 mL, 3.14 mmol) y piridina (0.28 mL, 3.49 mmol). Se mantiene la agitación constante a temperatura ambiente durante dos horas. A continuación se hidroliza con agua (260 mL). La fase orgánica se extrae posteriormente con éter dietílico (3 x 200 mL) y los extractos orgánicos reunidos se lavan con NaHCO<sub>3</sub> (1 x 200 mL) y con disolución saturada de NaCl (1 x 200 mL). A continuación se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. Se obtiene un aceite amarillento que se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/Hex 1:15. Rdto: 86%.

IR (película fina)  $\nu_{\text{máx}}$  2925, 1652, 1439, 1394 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.58 (s, 1H), 5.07 (dd,  $J_1=$  13 Hz,  $J_2=$  6.9 Hz, 2H), 3.39-3.30 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.10-2.12 (m, 2H), 2.08-2.0 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.96-1.94 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.7, 139.2, 137.2, 131.3, 127.2, 124.2, 120.7, 45.1, 39.6, 27.8, 26.7, 26.6, 25.6, 24.8, 22.8, 21.8, 21.6, 17.6, 16.0.

## *Síntesis de (E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-amina, 2.*

En un matraz de dos bocas se disuelve *geraniol* (0.85 mL, 4.88 mmol) en THF seco (6.2 mL). Bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y agitación vigorosa, se añade trifenilfosfina (1.63 g, 6.21 mmol), ftalimida (0.91 g, 6.21 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (1.22 mL, 6.21 mmol), éste último en ausencia de luz. Al cabo de 6 horas se realiza la hidrólisis de la mezcla de reacción con agua (50 mL), para posteriormente extraer la fase orgánica con hexano (3 x 30 mL), dietil éter (4 x 30 mL) y por último con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 x 30 mL). La fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl (1 x 30 mL). Tras esto, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentra en el rotavapor. Se lleva a cabo la purificación de la masa resultante mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/Hex 1:15 obteniendo el producto deseado con un rendimiento del 72%.

A continuación, el compuesto obtenido en la etapa anterior (1 g, 3.53 mmol) se disuelve en metanol (35 mL), y se le adiciona gota a gota metilamina (0.97 mL, 27.91 mmol) se mantiene la reacción a reflujo y bajo agitación vigorosa durante 10 horas. Al cabo de este tiempo se hidroliza la mezcla de reacción con una mezcla de agua/ hielo. A continuación se adiciona hidróxido potásico sólido hasta que el pH sea superior a 10. Se extrae la masa resultante con dietil éter (3 x 70 mL) y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Se procede a la purificación mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:4, que conduce a la obtención de **2** (0.23 g, Rdto: 65%).

IR (película fina) U<sub>máx</sub> 3232, 2913, 1623, 1589, 1306 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.25 (ddq, J<sub>1</sub>= 8.1 Hz, J<sub>2</sub>= 5.4 Hz, J<sub>3</sub>= 1.3 Hz, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 3.27 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 2.11-1.97 (m, 4H), 1.68 (d, J= 1.1 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.3, 131.5, 125.9, 124.0, 39.6, 39.5, 26.5, 25.7, 17.7, 16.0.

### *Procedimiento experimental de ciclación de las iminas **3a** y **3b**.*

Se adiciona sobre la imina (0.39 mmol) disuelta en 5 ml del disolvente elegido, el ácido fosfórico (0.039 mmol). La reacción transcurre a temperatura ambiente y agitación continua. Pasados varios días, y tras comprobar por TLC que no hay evolución en la reacción, se opta por poner la reacción a reflujo. Se comprueba nuevamente que la reacción no evoluciona, por lo que se concentra la masa de reacción en el rotavapor y se analiza el resultado mediante resonancia magnética nuclear.

### *Procedimiento experimental de ciclación de las iminas **3a** y **3b** en presencia del ácido fosfórico/ácido de Lewis.*

Se adiciona sobre la imina (0.39 mmol) disuelta en 5 ml del disolvente elegido, el ácido fosfórico (0.039 mmol) y el ácido de Lewis correspondiente (0.019 mmol). En la tabla 2 del apartado de Resultados y Discusión se indican las temperaturas y los tiempos de reacción en cada uno de los ensayos realizados. El resultado se analiza mediante resonancia magnética nuclear.

## CONCLUSIONES

La síntesis de las aminas **1** y **2** a partir del terpeno natural *geraniol* resultó satisfactoria en ambos casos. La secuencia sintética seguida para obtener la amina **1** constituida por varias sustituciones nucleofílicas y una reducción final proporcionó el compuesto deseado con un rendimiento global del 77%. Por otro lado, la reacción de Mitsunobu aplicada al *geraniol* seguida de la aminólisis de la geranil ftalimida intermedia condujo a la amina **2** con un rendimiento global del 65%.

De igual forma ocurrió con la preparación de las iminas **3a** y **3b**, así como de la enamida **4**, sintetizadas a partir de la amina **1**, las cuales se obtuvieron con altos rendimientos. Se ha sintetizado además la imina derivada del benzaldehído y de la geranil amina **2**, quien se utilizará en estudios posteriores de ciclación a pesar de no estar incluida en esta memoria.

No se puede decir lo mismo en lo que respecta a las ciclaciones de las iminas preparadas pues no ha sido posible encontrar las condiciones adecuadas para que tenga lugar la ciclación enantioselectiva y organocatalizada de las mismas. Ni la presencia del ácido de Brønsted derivado del (*R*)-BINOL ni la combinación de éste con

ácidos de Lewis ha permitido llegar a los productos ciclados deseados. Es posible que los precursores elegidos no sean los más adecuados para esta reacción de modo que ya se está llevando a cabo en nuestro laboratorio la síntesis de otros sustratos análogos que permitan acceder a los azabicyclos de forma enantioselectiva.

Por último quiero destacar un aspecto fundamental para mi investigación, la búsqueda bibliográfica, pues constituye el primer paso a la hora de llevar a cabo una investigación científica. Familiarizarse con las principales fuentes bibliográficas y aprender a plantear una buena estrategia de búsqueda son aspectos fundamentales para llevar a cabo la investigación, así como la utilización de diversas técnicas de síntesis, separación, purificación y caracterización usadas en Química Orgánica, entre las que podemos destacar la técnica de resonancia magnética nuclear.