

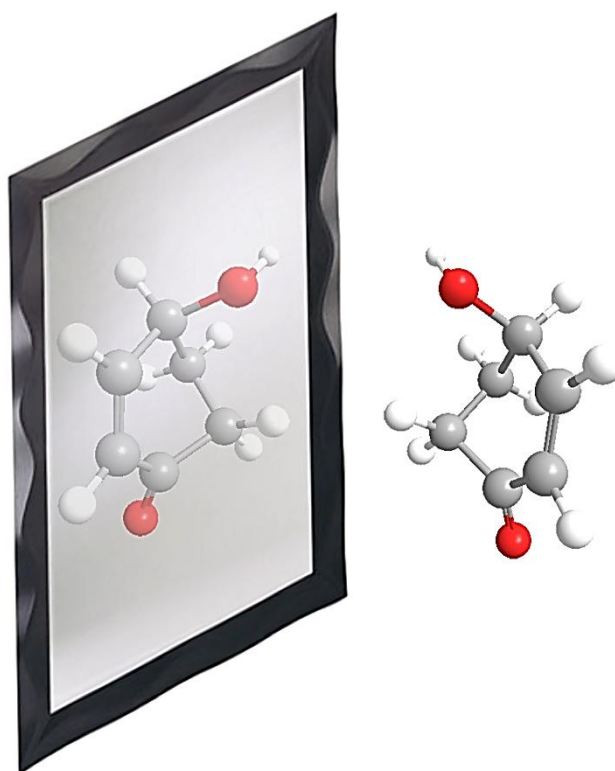


Universitat Autònoma de Barcelona  
Departament de Química, Facultat de Ciències

# Nova síntesi enantioselectiva de la (*R*)- i (*S*)-4-hidroxi-2-ciclohexenona

Màster Universitari en Ciència i Tecnologia Químiques

Iniciació a la Recerca i Treball Fi de Màster



**Beatriz Domínguez Pérez**

Directors: Dr. Ramon Alibés Arqués i Dr. Félix Busqué Sánchez

Setembre 2011



Memòria presentada per superar el mòdul d'Iniciació a la Recerca i treball fi de màster  
corresponent al Màster Universitari Ciència i Tecnologia Químiques.

Beatriz Domínguez Pérez

Vist i plau,

Dr. Ramon Alibés Arqués

Dr. Félix Busqué Sánchez

Bellaterra, 1 de Setembre de 2011



## **Agraïments**

Sembla mentida que, un cop està el treball acabat i només queda fer la part d'agraïments, aquesta sigui la més difícil d'escriure. I a mi, que no acostumo a ser gaire expressiva, em costa moltíssim més.

En primer lloc, voldria agrair als Drs. Ramon Alibés i Félix Busqué per haver confiat en mi, per la seva atenció, bon humor i simpatia. Fer extensiu l'agraïment a la Dra. Marta Figueredo i al Dr. Pau Bayón pel seu tracte humà i bon humor, i les seves explicacions. Agrair també al Dr. Font el fet d'acceptar la meua incorporació en aquest grup de Recerca. També voldria agrair al Dr. Pere de March, per haver-me introduït dins d'aquest grup de recerca durant el meu segon any de carrera, i les ganes de treballar en la investigació.

Als meus companys de laboratori, tant 457 com 453 i 406... Gràcies per tot!! Gràcies per ajudar-me i ensenyar-me tantes coses, pels sopars, per totes les xerrades mentre s'estava assecant el producte al rotavapor, pels ànims que m'heu donat quan les coses no han sortit gaire bé. Sobretot, donar les gràcies a l'Èric per haver dedicat hores de laboratori a ensenyar-me durant la col·laboració i haver tingut tanta paciència amb mi.

Tampoc voldria oblidar-me d'agrair a la Montse i a la Jenni...Gràcies per haver estat sempre al meu costat! Per tot els moments que hem viscut juntes i els que encara ens queden per passar! Pels berenars, els sopars, les xerrades al banc fins les tantes de la matinada... Moments que sempre ens quedaran!

No em puc oblidar dels meus pares, que sempre han estat amb mi, en tot moment, i han acceptat totes les meves decisions. ¡Gracias por apoyarme en todo y animarme cuando no sabia qué hacer!

Per últim, voldria agrair infinitament al Jonatan per haver estat al meu costat en tot moment, per animar-me i escoltar-me cada vegada que m'he desanimat. Per fer-me la persona més feliç del món. Moltíssimes gràcies per tot!!!!



Als meus pares

Al Jonatan

“Fes el favor d’estar content,  
que per somriure fent-nos vells,

la vida és suficient.”

*Deixa-la, Toni, deixa-la. Manel*





**ÍNDEX**

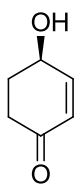
<b>Abreviatures</b> .....	III
<b>Índex de fórmules</b> .....	IV
<b>Resum</b> .....	V
<b>1. INTRODUCCIÓ</b> .....	1
1.1. Precedents sintètics .....	2
1.2. Precedents del grup.....	5
1.3. Objectius .....	9
<b>2. RESULTATS I DISCUSSIÓ</b> .....	11
2.1. Preparació de l'enona <b>10</b> .....	11
2.2. Preparació de l'alcohol al·lílic <b>11</b> .....	13
2.3. Preparació de l'enona <b>1</b> .....	17
<b>3. CONCLUSIONS</b> .....	21
<b>4. PART EXPERIMENTAL</b> .....	23
4.1. Materials i mètodes de caracterització estructural.....	23
4.2. Síntesi .....	24
4.2.1. Síntesi de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-en-8-ona, <b>10</b> .....	24
4.2.2. Síntesi de ( <i>8R</i> )-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-en-8-ol, ( <i>R</i> )- <b>11</b> .....	25
4.2.2.a. Reacció amb el catalitzador de Noyori comercial,	
( <i>R,R</i> )-Noyori-I, <b>13</b> .....	25
4.2.2.b. Reacció amb el catalitzador de Noyori activat,	
( <i>R,R</i> )-Noyori-II, <b>15</b> .....	26
4.2.2.c. Reacció utilitzant formiat sòdic com a font d'hidrogen....	26
4.2.3. Síntesi de ( <i>8S</i> )-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-en-8-ol, ( <i>S</i> )- <b>11</b> .....	27
4.2.3.a. Reacció amb el catalitzador de Noyori comercial,	
( <i>S,S</i> )-Noyori-I, <b>14</b> .....	27

4.2.3.b. Reacció amb el catalitzador de Noyori activat, ( <i>S,S</i> )-Noyori-II, <b>16</b> .....	27
4.2.3.c. Reacció utilitzant formiat sòdic com a font d'hidrogen ....	28
4.2.4. Síntesi de ( <i>4R</i> )-4-hidroxi-2-ciclohexenona, ( <i>R</i> )- <b>1</b> .....	28
4.2.5. Síntesi de ( <i>4S</i> )-4-hidroxi-2-ciclohexenona, ( <i>S</i> )- <b>1</b> .....	29
4.2.6. Síntesi de ( <i>4R</i> )-4-( <i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2-ciclohexenona, ( <i>R</i> )- <b>2</b> .....	29
4.2.7. Síntesi de ( <i>4S</i> )-4-( <i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2-ciclohexenona, ( <i>S</i> )- <b>2</b> .....	30
<b>ANNEX</b> .....	31
Bibliografia .....	33
Apèndix d'espectres .....	35

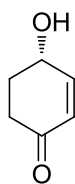
**ABREVIATURES**

<sup>1</sup> H-RMN	Ressonància Magnètica Nuclear de protó
ACN	Acetonitril
AIBN	Azobisisobutironitril
ATH	<i>Asymmetric Transfer Hydrogenation</i>
CALB	<i>Candida antarctica</i> Lipasa B
CGC	<i>Chiral Gas Chromatography</i>
CHPLC	<i>Chiral High Performance Liquid Chromatography</i>
DBU	1.8-diazabicycle[5.4.0]undec-7-è
DIBAL-H	Hidrur de diisobutilalumini
DME	1,2-dimetoxietà
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfòxid
ed	Excés diastereomèric
ee	Excés enantiomèric
GP	Grup protector
IBA	Àcid 2-iodosobenzoic
IBX	Àcid 2-iodoxibenzoic
MPO	<i>N</i> -òxid de 4-metoxipiridina
MTPA	Àcid $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometilfenilacètic
PIFA	[bis(trifluoroacetoxi)iodo]benzè
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonat de piridini
TBACl	Clorur de tetrabutilamoni
TBSOTf	Triflat de <i>tert</i> -butildimetilsilil
THF	Tetrahidrofurà
SET	<i>Single Electron Transfer</i>

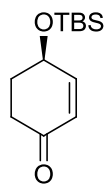
**ÍNDIX DE FÓRMULES**



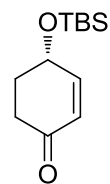
(R)-1



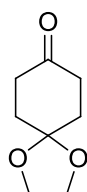
(S)-1



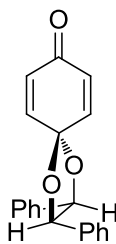
(R)-2



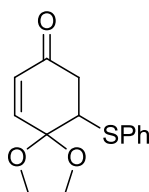
(S)-2



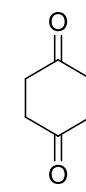
3



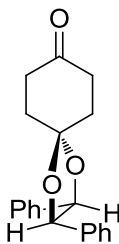
4



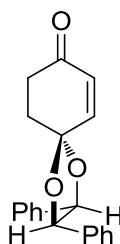
5



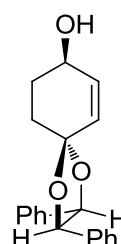
6



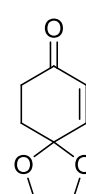
7



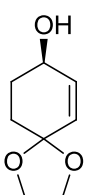
8



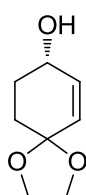
9



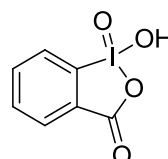
10



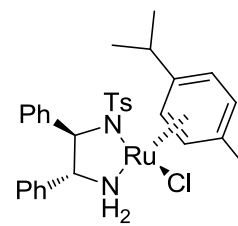
(R)-11



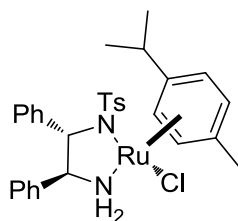
(S)-11



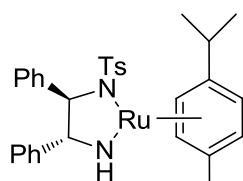
12



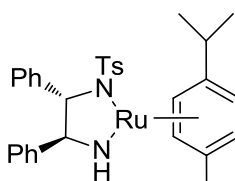
13



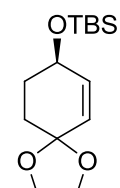
14



15



16

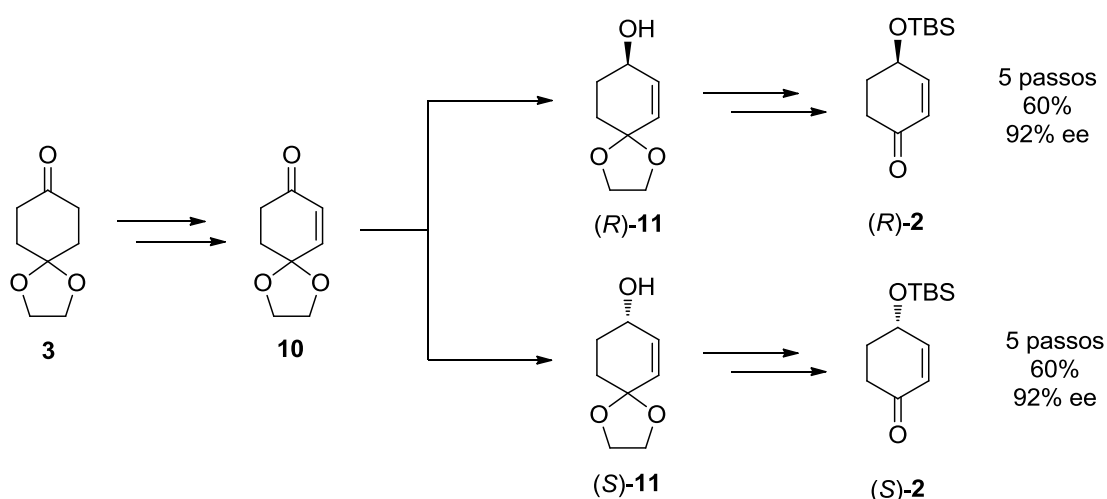


(R)-17

## RESUM

En el present treball de recerca s'ha plantejat la síntesi de forma enantioselectiva d'ambdós enantiòmers de la 4-hidroxi-2-ciclohexenona i derivats *O*-protegits.

Així, s'ha dut a terme una aproximació sintètica a partir de la 1,4-ciclohexandiona parcialment protegida amb etilenglicol, per obtenir els dos enantiòmers de la molècula objectiu i derivats *O*-protegits, reproduint metodologies ja emprades en el nostre grup de recerca. D'aquesta manera, s'han obtingut ambdós enantiòmers del derivat *O*-protegit en un total de 5 passos, amb un rendiment del 60% i un 92% d'excés enantiomèric.

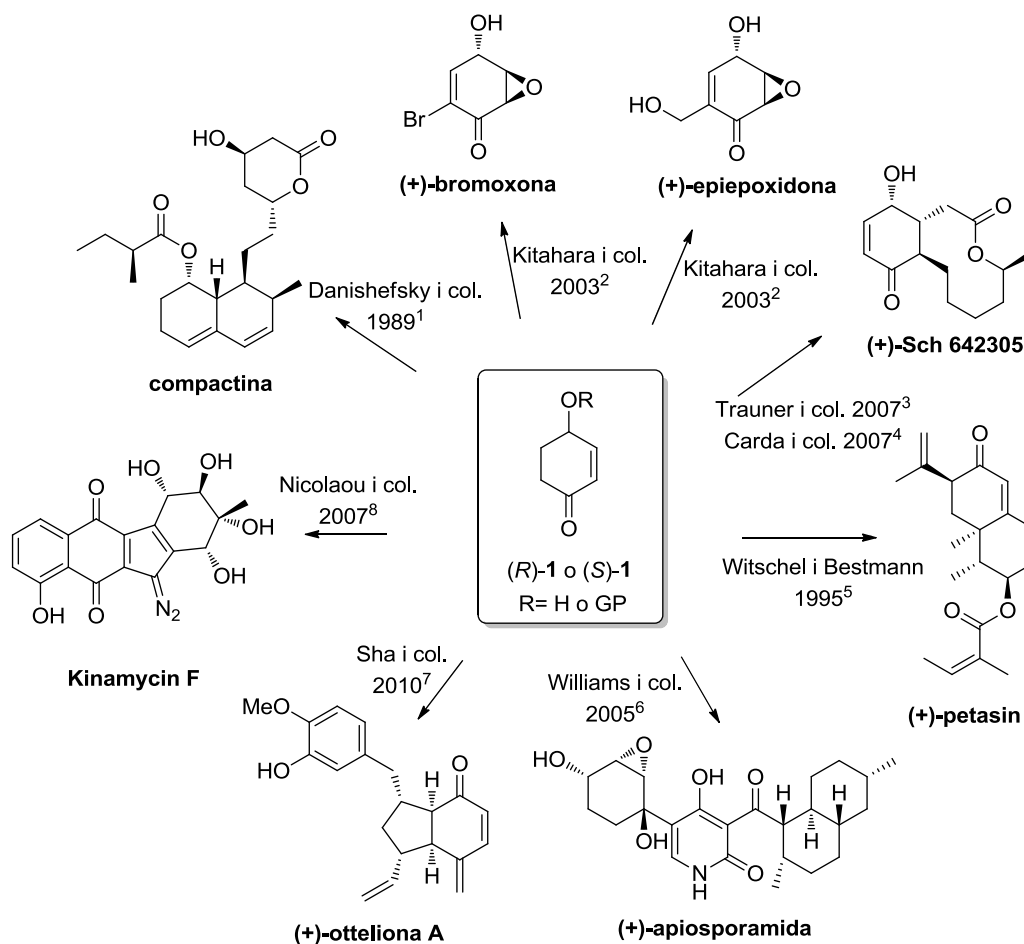


Amb aquesta síntesi enantioselectiva s'aconsegueix una millora dels resultats del nostre grup de recerca, essent també una estratègia sintètica molt competitiva amb les que ja estan publicades tant pel bons rendiments obtinguts com per l'excés enantiomèric. L'accessibilitat del producte de partida i el fàcil escalatge de les reaccions fan d'aquesta estratègia sintètica una interessant opció a tenir en compte.



## 1. INTRODUCCIÓ

La naturalesa sintetitza una àmplia varietat de molècules amb diferents activitats biològiques, moltes de les quals presenten un anell de ciclohexà molt funcionalitzat en la seva estructura, com la (+)-bromoxona, la compactina o la (+)-Sch 642305 (Esquema 1).



**Esquema 1.** Exemples de productes naturals sintetitzats a partir de l'enona **1**.

Ambdós enantiòmers de la 4-hidroxi-2-ciclohexenona, **1**, han estat utilitzats com a precursors quirals en la síntesi d'alguns d'aquests productes naturals. Per tant, és important disposar d'una síntesi enantioselectiva dels dos enantiòmers.

<sup>1</sup> Danishefsky, S.J.; Simoneau, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2599-2604.

<sup>2</sup> Kitahara, T.; Tachihara, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1773-1780.

<sup>3</sup> Wilson, E.M.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1327-1329.

<sup>4</sup> Garcia-fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J.A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12131-12137.

<sup>5</sup> Witschel, M.C.; Bestmann, H.J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3325-3328.

<sup>6</sup> Williams, D.R.; Kammler, D.C.; Donnell, A.F.; Goundry, W.R.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6715-6718.

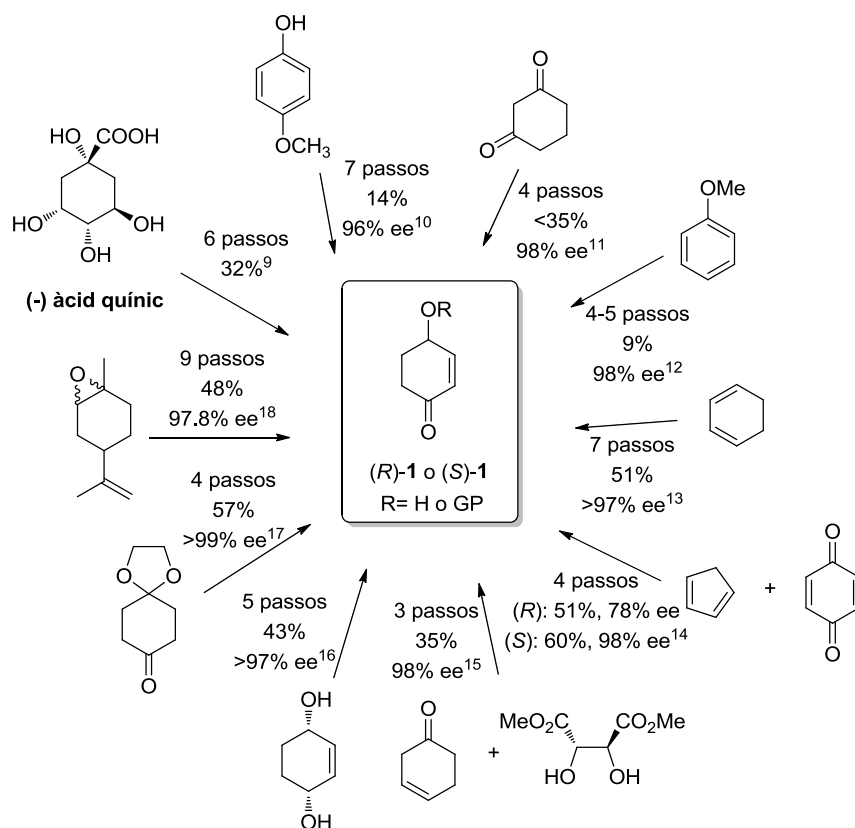
<sup>7</sup> Chen, C.-H.; Chen, Y.-K.; Sha, C.-K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1377-1379.

<sup>8</sup> Nicolaou, K.C.; Li, H.; Nold, A.L.; Pappo, D.; Lenzen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10356-10357.

## 1.1. Precedents sintètics

En els darrers anys s'han dedicat nombrosos esforços en sintetitzar l'enona **1** en forma enantiopura. Un dels principals problemes a l'hora d'aïllar el compost **1** és la seva alta solubilitat en aigua i també la seva volatilitat. Una manera d'evitar aquests problemes és preparar derivats on l'alcohol estigui protegit.

En l'actualitat, existeixen unes 30 síntesis publicades per a l'obtenció de forma enantioselectiva de l'enona **1** i dels seus *O*-derivats, utilitzant diferents metodologies i compostos de partida (Esquema 2).



**Esquema 2.** Exemples de síntesis publicades dels enantiòmers de l'enona **1**.

<sup>9</sup> Audia, J.E.; Boisvert, L.; Patten, A.D.; Villalobos, A.; Danishefsky, S.J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3738-3740.

<sup>10</sup> Bayón, P.; Marjanet, G.; Toribio, G.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3486-3491.

<sup>11</sup> Demir, A.S.; Sesenoglu, O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2021-2023.

<sup>12</sup> O'Byrne, A.; Murray, C.; Keegan, D.; Palacio, C.; Evans, P.; Morgan, B.S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 539-545.

<sup>13</sup> Hua, Z.; Yu, W.; Su, M.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1939-1942.

<sup>14</sup> Nising, C.F.; Ohnemüller, U.K.; Bräse, S. *Synthesis* **2006**, 2643-2645.

<sup>15</sup> Linker, T.; Vorndran, K.; Fudickar, W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10639-10646.

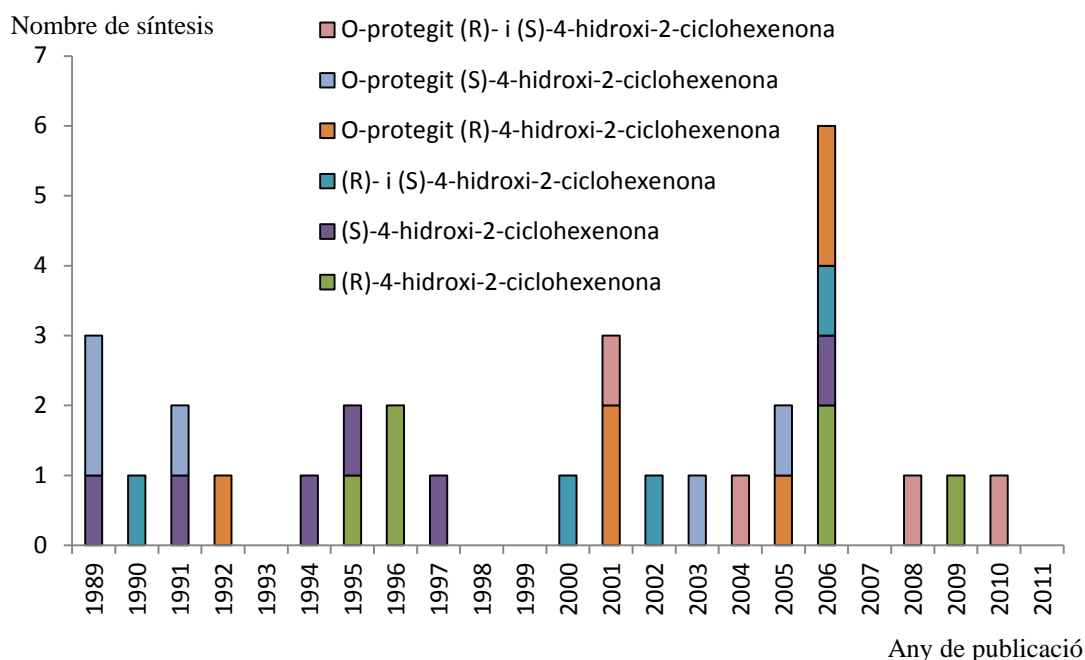
<sup>16</sup> Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Haack, K.; Matsumura, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 288-290.

<sup>17</sup> Matsuzawa, M.; Kakeya, H.; Yamaguchi, J.; Shoji, M.; Onose, R.; Osada, H.; Hayashi, Y. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 845-851.

<sup>18</sup> Evarts, J.B. Jr.; Fuchs, P.L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3673-3675.



En el gràfic de la Figura 1 es pot veure un recull de totes les síntesis enantioselectives de la 4-hidroxi-2-ciclohexenona, o dels corresponents *O*-derivats amb l'alcohol protegit, publicades fins al present treball.



**Figura 1.** Síntesis publicades de la 4-hidroxi-2-ciclohexenona i dels seus *O*-derivats.

Els mètodes emprats per l'obtenció de l'enona **1** van des de la síntesi a partir d'un producte natural del *pool* quiral,<sup>9,18,19</sup> passant per resolucions cinètiques,<sup>10-12,20,21</sup> transformacions enzimàtiques,<sup>13,22,23</sup> l'ús d'auxiliars quirals<sup>15,24-26</sup> o aproximacions d' $\alpha$ -aminoxilacions organocatalítiques.<sup>17,27</sup>

La primera síntesi enantioselectiva va ser publicada per Danishefsky i col. l'any 1989.<sup>9</sup> Aquesta síntesi utilitza com a material de partida l'àcid (-)-quínic, obtenint-se la (4*S*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-ciclohexenona, (*S*)-**2** en 6 passos i amb un rendiment global del 32% (Esquema 3). Utilitzant aquesta metodologia només es pot accedir a l'enantiòmer *S*.

<sup>19</sup> Yu, L.; Zhang, R.; Wang, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2958-2961.

<sup>20</sup> Morgan, B.S.; Hoenner, D.; Evans, P.; Roberts, S.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2807-2809.

<sup>21</sup> Dickmeiss, G.; De Sio, V.; Udmarj, J.; Poulsen, T.B.; Marcos, V.; Jørgensen, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6650-6653.

<sup>22</sup> Kazlauskas, R.J.; Weissfloch, A.N.E.; Rappaport, A.T.; Cuccia, L.A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656-2665.

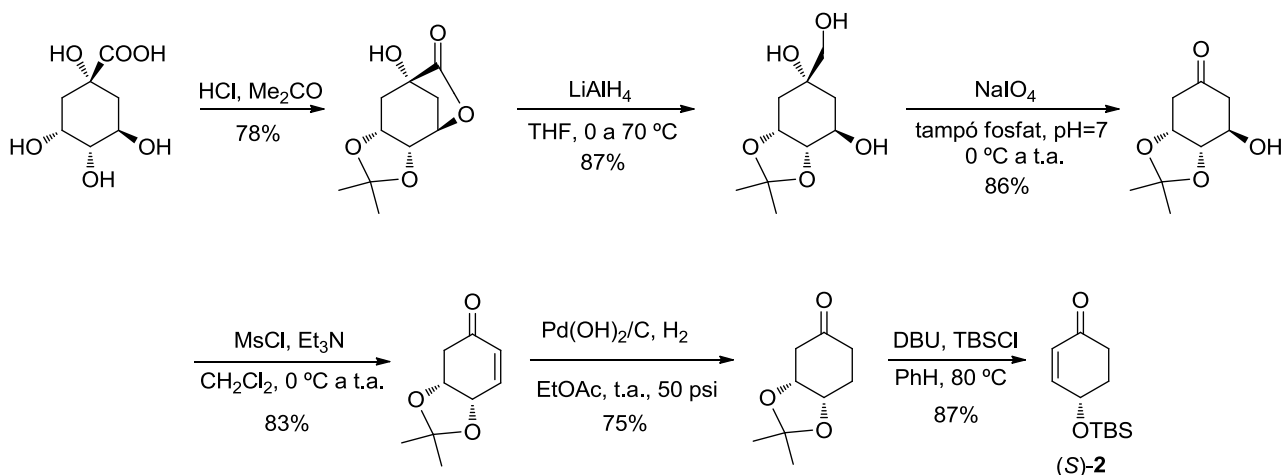
<sup>23</sup> Dumortier, L.; Liu, P.; Dobbelaere, S.; Van der Eycken, J.; Vandewalle, M. *Synlett* **1992**, 243-245.

<sup>24</sup> Carreño, M.C.; García Ruano, J.L.; Garrido, M.; Ruiz, M.P.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6653-6656.

<sup>25</sup> Brünjes, R.; Tilstam, U.; Winterfeldt, E. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1677-1678.

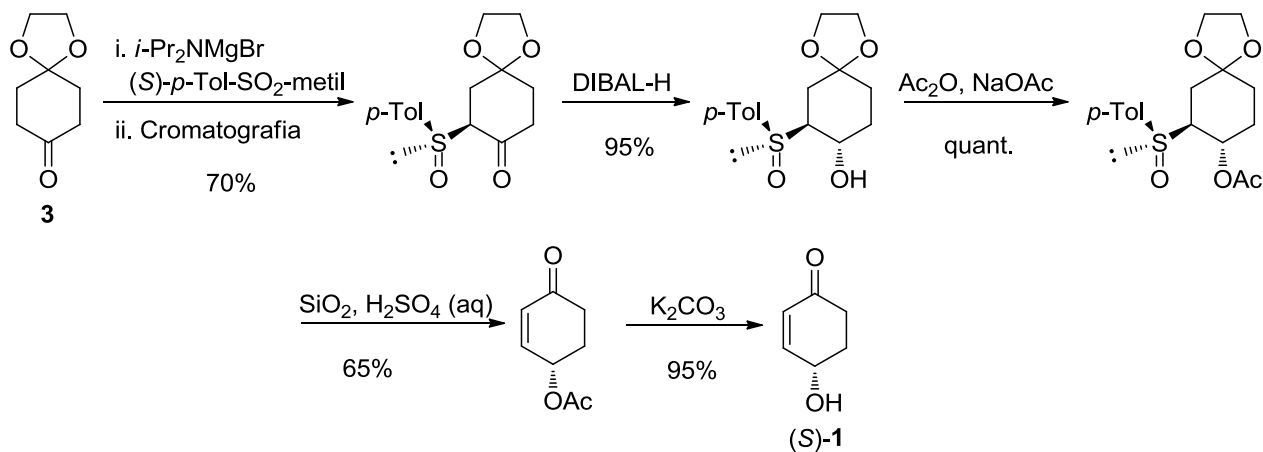
<sup>26</sup> De March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; García-García, E.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4473-4483.

<sup>27</sup> Bickley, J.F.; Evans, P.; Morgan, B.S.; Roberts, S.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 355-362.



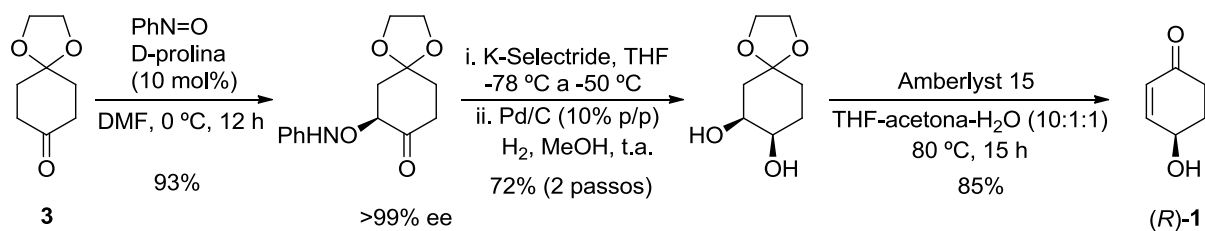
**Esquema 3.** Síntesi a partir de l'àcid (-)-quínic de Danishefsky i col·laboradors.

La primera estratègia sintètica per produir ambdós enantiòmers d'**1** mitjançant l'ús d'auxiliars quirals va ser desenvolupada per Carreño i col. l'any 1990.<sup>24</sup> La síntesi s'inicia amb la 1,4-ciclohexandiona parcialment protegida amb etilenglicol, **3**, per obtenir els enantiòmers *R* i *S* en 5 passos amb un rendiment del 41% i un excés enantiomèric >95%, determinat per <sup>1</sup>H-RMN dels compostos derivatitzats amb un ester quiral, el (*S*)-MTPA (Esquema 4).



**Esquema 4.** Síntesi de (*S*)-**1** de Carreño i col·laboradors.

L'any 2006, Hayashi i col. van publicar una síntesi del producte natural (+)-panepofenantrina, on una de les etapes clau és una  $\alpha$ -aminoxilació asimètrica catalítica del monoacetal **3**.<sup>17</sup> Obtenen l'enona (*R*)-**1** en 4 passos i un 57% de rendiment, amb >99% d'excés enantiomèric, determinat per cromatografia líquida d'alta pressió quiral (CHPLC) (Esquema 5).

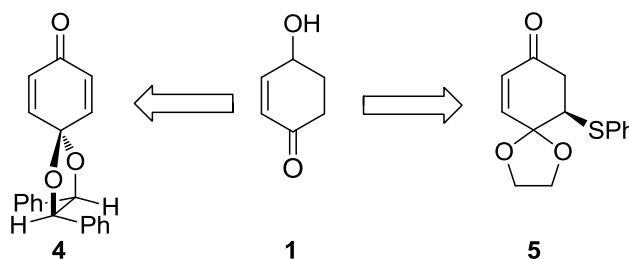


**Esquema 5.** Síntesi de *(R)*-1 de Hayashi i col·laboradors.

Moltes d'aquestes aproximacions parteixen de productes poc assequibles o requereixen de diferents etapes més de síntesi. Algunes de les seqüències descrites requereixen molt passos o bé els rendiments i l'enantioselectivitat són baixos. Per tant, continua essent de gran interès la recerca de noves metodologies per a sintetitzar ambdós enantiòmers d'**1** a escala de multigram, amb una alta enantioselectivitat i bon rendiment global.

## 1.2. Precedents del grup

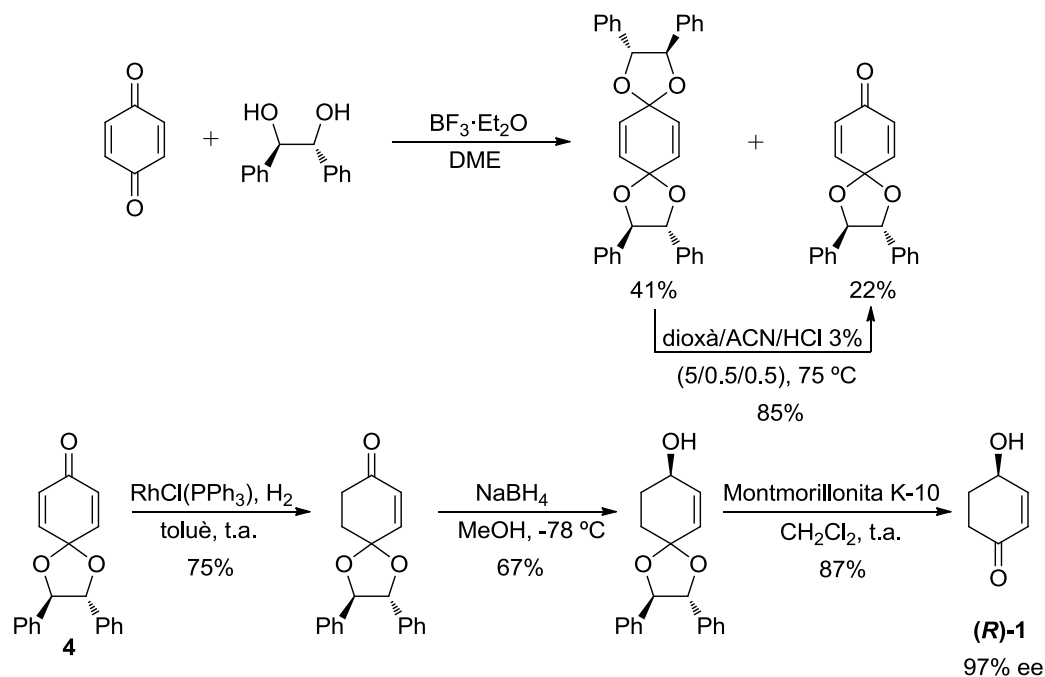
En els darrers anys, en el nostre grup de recerca, s'han desenvolupat tres estratègies sintètiques estereoselectives per obtenir la *(R)*- i *(S)*-4-hidroxii-2-ciclohexenona a partir de derivats quirals de la *p*-benzoquinona (Esquema 6).



**Esquema 6.** Estratègies sintètiques per obtenir el compost **1**.

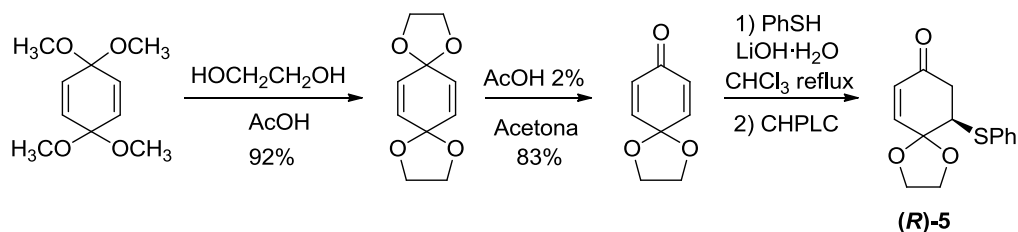
L'any 2000 van ser publicades dues aproximacions sintètiques. La primera es basava en la utilització de *(R,R)*-hidrobenzoïna com a auxiliar quiral.<sup>26</sup> La síntesi s'inicia amb la protecció parcial de la *p*-benzoquinona amb *(R,R)*-hidrobenzoïna,<sup>28</sup> donant el monoacetal **4**, el qual és parcialment hidrogenat amb el catalitzador de Wilkinson. Seguidament, es produeix una reducció del carbonil i una eliminació de l'acetal, per obtenir el compost *(R)*-**1** en 5 passos, amb un rendiment global del 25% i un 97% d'excés enantiomèric, determinat per cromatografia de gasos quiral (CGC) (Esquema 7).

<sup>28</sup> de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3895-3897.



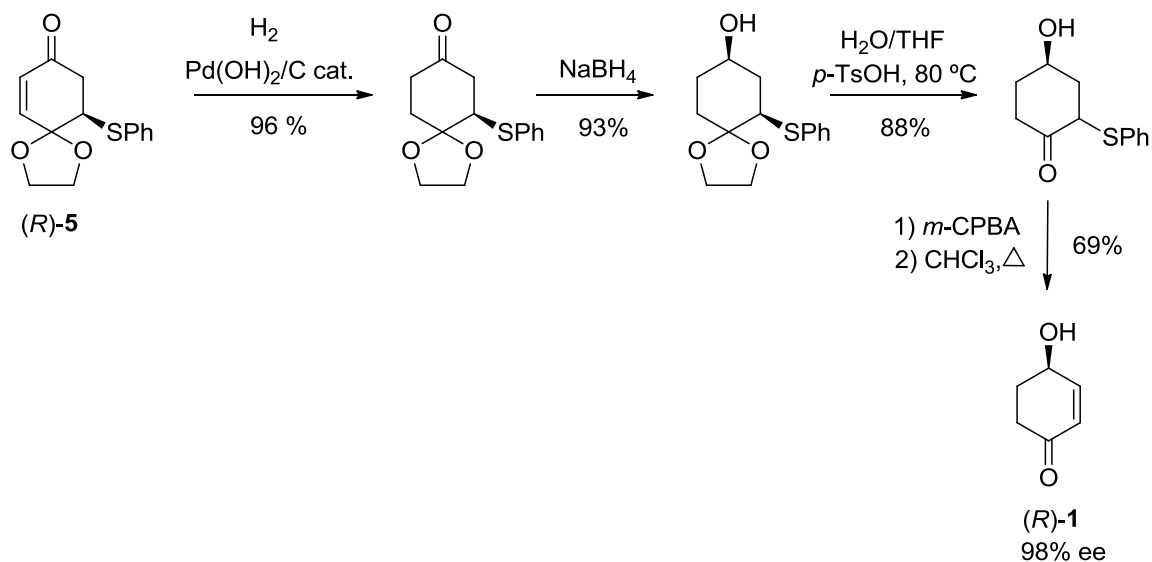
**Esquema 7.** Síntesi de la (R)-1 a partir de la *p*-benzoquinona.

L'altra síntesi s'inicia amb el compost (R)-5, el qual es pot obtenir a partir del 3,3,6,6-tetrametoxi-1,4-ciclohexadiè en 3 passos (Esquema 8).<sup>29</sup> El primer pas és una hidrogenació del doble enllaç, seguit d'una reducció del carbonil i la desprotecció de l'acetal. Per últim, hi ha una oxidació al corresponent sulfòxid, el qual és sotmès a una piròlisi per arribar al producte (R)-1 desitjat, en un total de 7 passos, amb un rendiment del 26% i un 98% d'excés enantiomèric, determinat per cromatografia de gasos quirals (CGC) (Esquema 9).<sup>26</sup> El principal inconvenient d'aquesta aproximació és la dificultat d'escalar la preparació dels derivats quirals de la *p*-benzoquinona i la resolució dels enantiòmers. A més a més, es va conèixer que el compost 3,3,6,6-tetrametoxi-1,4-ciclohexadiè, utilitzat com a substrat de partida, deixaria de ser temporalment comercial. Per tant, es va dissenyar una ruta alternativa per a la síntesi del monoacetal (R)-5.



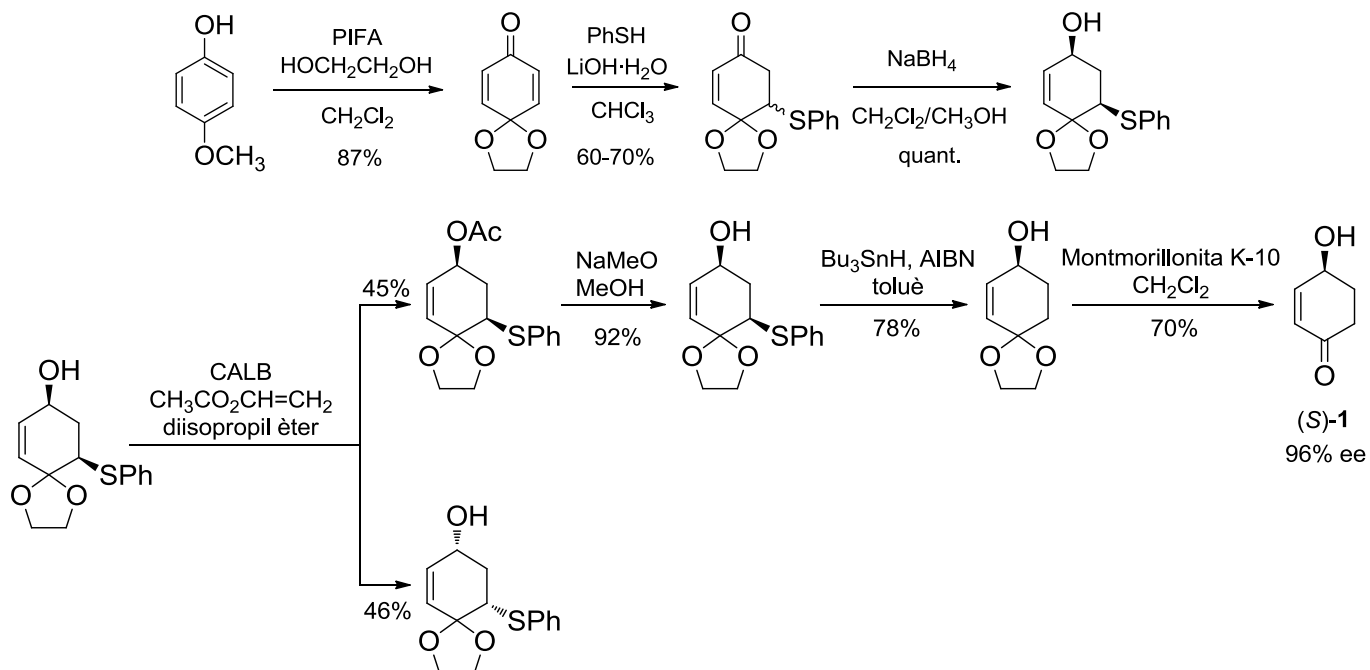
**Esquema 8.** Síntesi de l'intermedi (R)-5.

<sup>29</sup> a) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8665-8668. (b) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Medrano, J. *An. Quim. Int. Ed.* **1997**, 93, 81-87.



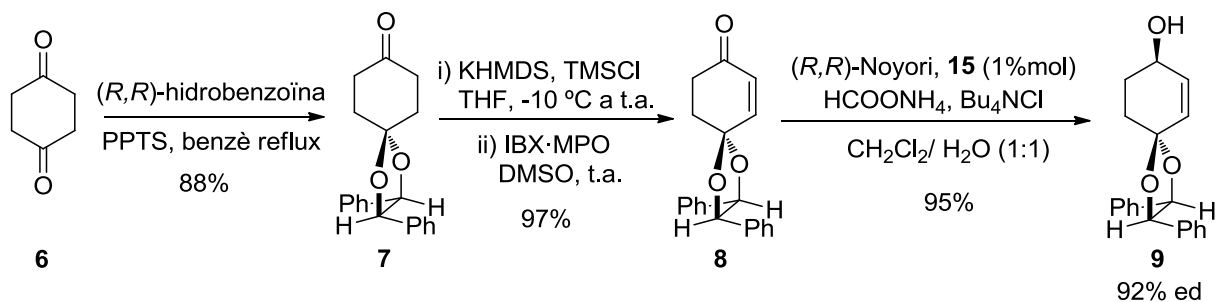
**Esquema 9.** Síntesi de l'enona (R)-1 a partir del compost (R)-5.

Així, l'any 2008, es va posar a punt una nova estratègia sintètica estereoselectiva basada en una resolució cinètica enzimàtica amb la que es va aconseguir una millora de rendiment i l'escalatge de les reaccions, obtenint-se l'enona desitjada (S)-1 en 7 passos amb un 14% de rendiment global i un excés enantiomèric del 96%, determinat per cromatografia de gasos quiral (CGC) (Esquema 10).<sup>10</sup>



**Esquema 10.** Síntesi de l'enona (S)-1.

Finalment, recentment en el nostre grup de recerca també s'ha treballat en l'obtenció de l'alcohol al·lílic **9**, que conté un acetal quiral, obtenint-se uns excel·lents resultats (Esquema 11).<sup>30</sup> Així, l'alcohol al·lílic **9** en forma enantiopura s'ha preparat a partir de la 1,4-ciclohexandiona, en 4 passos i un 81% de rendiment global. El pas clau d'aquesta ruta sintètica és la hidrogenació per transferència asimètrica (ATH) del grup carbonil del derivat quiral **8**, que s'aconsegueix amb una alta diastereoselectivitat utilitzant catalitzadors quirals de ruteni tipus Noyori.



**Esquema 11.** Síntesi de l'alcohol al·lílic **9**.

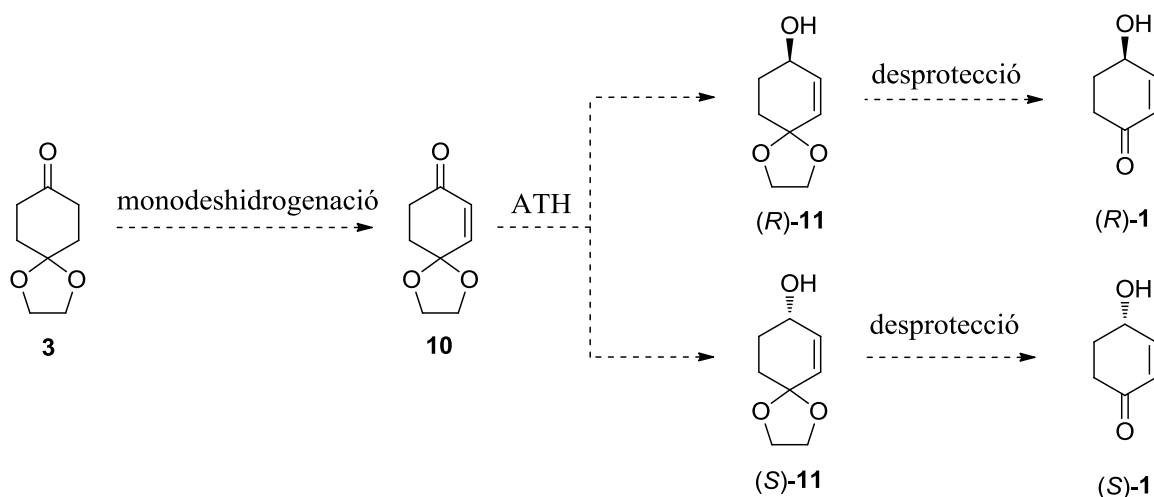
En aquest punt ens vàrem plantejar si l'excel·lent estereoselectivitat aconseguida en la reducció respon a un efecte cooperatiu entre l'auxiliar quiral present en **8** i el catalitzador quiral de ruteni utilitzat, o bé si el mateix bon resultat es podria assolir sense cap auxiliar quiral a la molècula.

<sup>30</sup> Ferrer, E. *Tesis doctoral*. Universitat Autònoma de Barcelona, 2010.

### 1.3. Objectius

El principal objectiu del present Treball de Recerca és dissenyar una estratègia sintètica enantioselectiva de la (*R*)- i (*S*)-4-hidroxi-2-ciclohexenona, per tal de millorar les síntesis ja publicades, tant del nostre grup de recerca com d'altres autors, fins a dia d'avui. Més concretament, i basant-nos en els darrers precedents del grup:

- 1) Comprovar si la hidrogenació per transferència asimètrica utilitzant catalitzadors quirals de ruteni tipus Noyori permet, partint de la cetona **3**, arribar a l'alcohol **11** en forma enantiopura. D'aquesta manera s'elucidaria també si l'excel·lent estereoselectivitat prèviament obtinguda en la reducció del corresponent derivat de la ciclohexanona **7** era degut a un efecte cooperatiu entre l'auxiliar de l'acetal quiral i el catalitzador quiral extern utilitzat, o bé si aquest darrer és suficient per induir l'estereoselectivitat en la reducció.
- 2) Posar a punt el conjunt de la seqüència sintètica que apareix a continuació, per tal d'obtenir l'alcohol **1** en forma enantiopura i a escala multigram.



**Esquema 12.** Proposta de síntesi de (*R*)- i (*S*)-4-hidroxi-2-ciclohexenona.

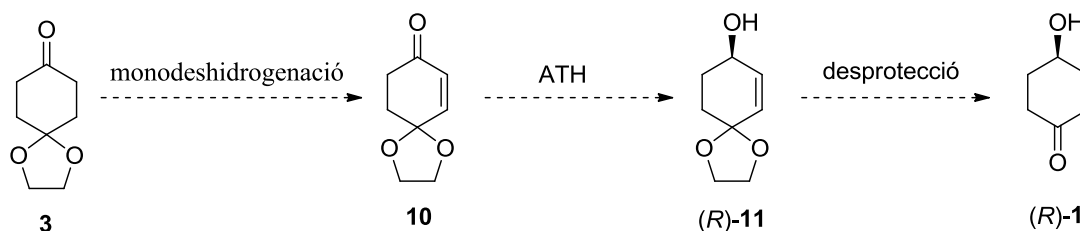




## 2. RESULTATS I DISCUSSIÓ

### Síntesi enantioselectiva de la 4-hidroxi-2-ciclohexenona, **1**

La ruta sintètica proposada s'inicia amb la monodeshidrogenació del monoacetal de 1,4-ciclohexandiona, **3**, per obtenir l'enona **10**, que per mitjà d'una reacció de Hidrogenació de Transferència Asimètrica (ATH) ens conduiria a l'alcohol **11**. L'últim pas seria la desprotecció de la cetona per obtenir el compost objectiu **1** de forma enantioselectiva (Esquema 13).



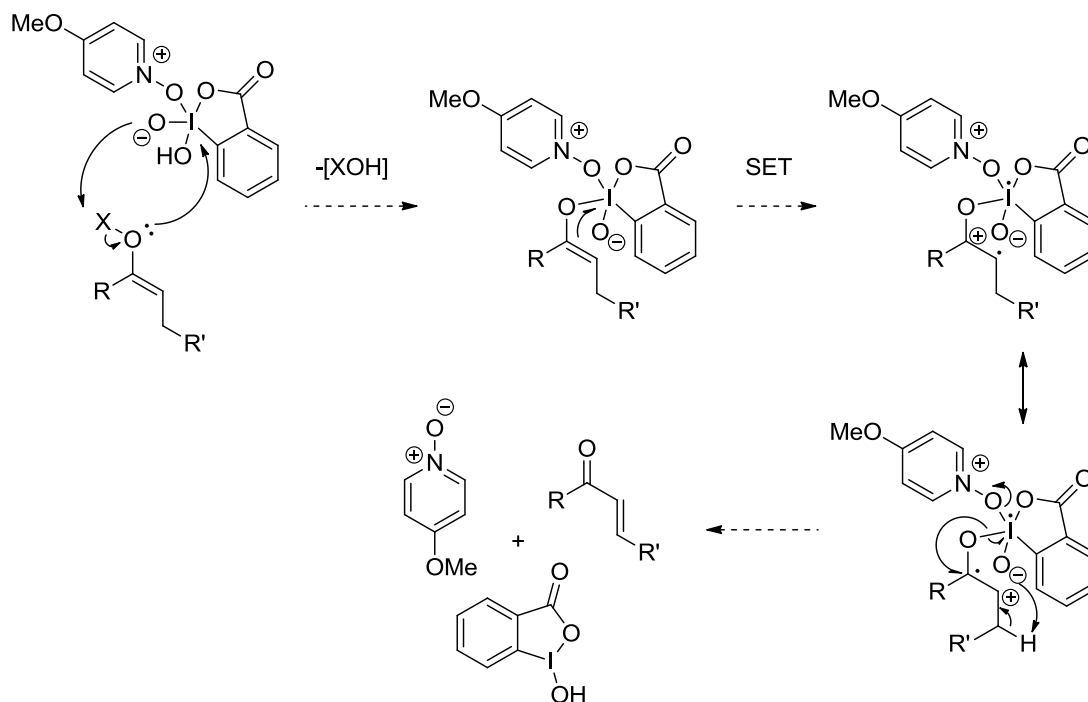
Esquema 13. Síntesi enantioselectiva d'**1** proposada.

#### 2.1. Preparació de l'enona **10**

Es va plantejar la preparació de l'enona **10** mitjançant una reacció de monodeshidrogenació de l'acetal ciclohexànic **3**, seguint la metodologia de Nicolau, utilitzada ja en el nostre grup de recerca. Aquesta metodologia va ser publicada l'any 2002 per Nicolau i col.,<sup>31</sup> i és de gran utilitat per generar aldehids i cetones  $\alpha,\beta$ -insaturades a partir d'èters d'enol silílics, mitjançant compostos de iode hipervalent. Concretament, s'utilitza l'àcid 2-iodoxibenzoic (IBX), **12**, coordinat amb l'*N*-òxid de 4-metoxipiridina (MPO) per formar un complex de iode (VII) que realitza el procés de deshidrogenació a temperatura ambient.

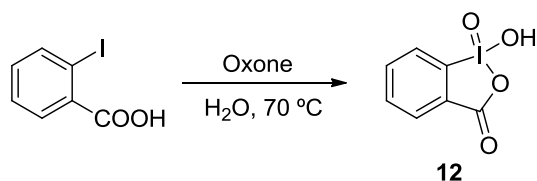
El mecanisme postulat per aquesta reacció consisteix en la formació de l'èter d'enol de iode seguit d'una transferència monoelectrònica (SET) per donar una espècie biradicalària. A continuació es produeix un trencament homolític de l'enllaç O-I, el que ens permet obtenir la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, l'àcid 2-iodosobenzoic (IBA) i aigua (Esquema 14).

<sup>31</sup> (a) Nicolau, K.C.; Montagnon, T.; Baran, P.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993-996. (b) Nicolau, K.C.; Gray, D.L.; Montagnon, T.; Harrison, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 996-1000.



**Esquema 14.** Mecanisme postulat per la formació de cetones  $\alpha,\beta$ -insaturades amb la metodologia de Nicolau.<sup>31</sup>

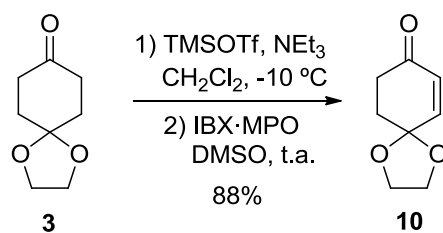
L'IBX és un producte comercial però que es pot preparar a escala multigram fàcilment segons el protocol de Santagostino,<sup>32</sup> a partir de l'àcid 2-iodobenzoic per oxidació amb Oxone<sup>®</sup> en el si d'aigua (Esquema 15).



**Esquema 15.** Síntesi de l'IBX, **12**.

En primer lloc, s'ha preparat l'èter d'enol silílic del monoacetal **3** mitjançant la reacció de **3** amb  $\text{Et}_3\text{N}$  i TMSOTf en el si de clorur de metilè, amb un rendiment quantitatiu. Aquest es fa reaccionar amb el complex d'IBX·MPO en el si de DMSO per aconseguir la ciclohexanona **10** amb un rendiment global del 88% (Esquema 16).

<sup>32</sup> Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.



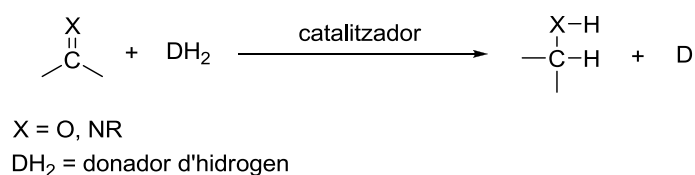
**Esquema 16.** Síntesi de l'enona **10** per la metodologia de Nicolau.

L'obtenció de l'enona **10** es confirma en l'espectre d' $^1\text{H}$ -RMN on es pot observar la presència del doble enllaç, ja que s'observen dos doblets a  $\delta$  6.60 i 5.99, corresponents cadascun d'ells a un protó olefínic.

Cal esmentar, que perquè la formació de l'enona **10** tingui lloc amb bons rendiments és necessari que l'IBX estigui pur. Quan la reacció es porta a terme amb IBX que no està del tot pur, es produeix la desprotecció del carbonil formant-se la 1,4-ciclohex-2-enona, que és molt volàtil i es perd a l'evaporar a pressió reduïda, durant el tractament de la reacció.

## 2.2. Preparació de l'alcohol al·lílic **11**

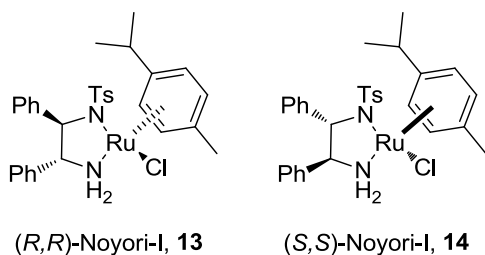
A continuació, es va plantejar la preparació de l'alcohol al·lílic **11** mitjançant una reducció estereoselectiva del grup carbonil present a **10**. Un dels processos emprats al nostre grup de recerca per a dur a terme aquesta reducció és l'ATH. Aquest procés consisteix en la transferència d'un equivalent d'hidrogen, el qual prové d'una font donadora d'hidrogen, per acció d'un catalitzador quiral (Esquema 17).



**Esquema 17.** Hidrogenació per Transferència Asimètrica.

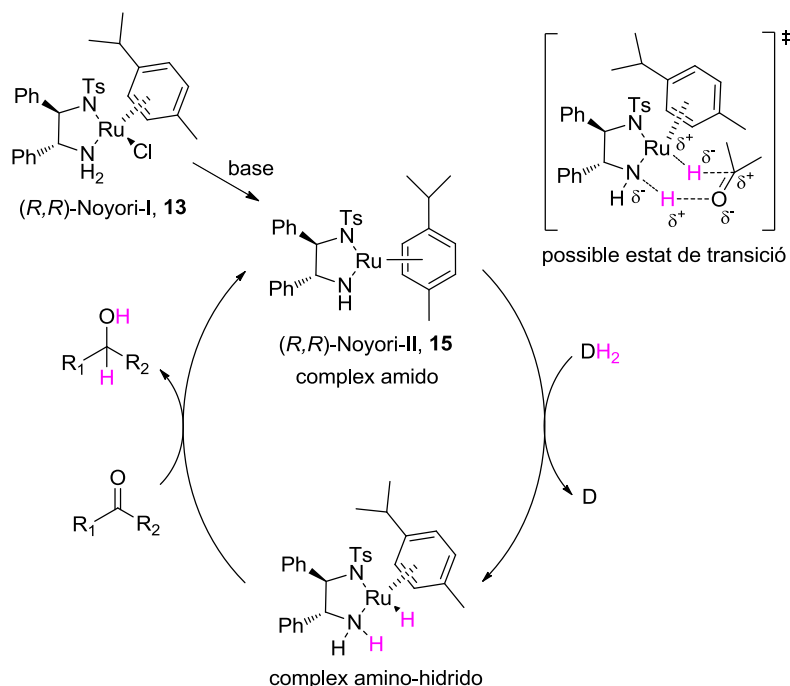
Noyori i col. van publicar l'any 1995 una metodologia per fer la reacció d'ATH mitjançant catalitzadors quirals de ruteni, emprant isopropanol com a dissolvent i també com a font d'hidrogen.<sup>33</sup> Aquests catalitzadors de ruteni tenen com a lligand una diamina monotosilada quiral i un anell de *p*-cimè (Figura 2).

<sup>33</sup> Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563.



**Figura 2.** Estructura dels catalitzadors de Noyori.

El mecanisme del procés d'ATH s'inicia amb la reacció del complex (*R,R*)-Noyori-I, **13**, amb una base per formar l'espècie catalítica de 16 electrons, (*R,R*)-Noyori-II, **15**. Aquest complex catalític interacciona amb la font d'hidrogen per formar el complex amino-hidrido, el qual interacciona amb la cetona i li transfereix l'hidrogen adquirit, formant-se l'alcohol de forma estereoselectiva (Esquema 18).



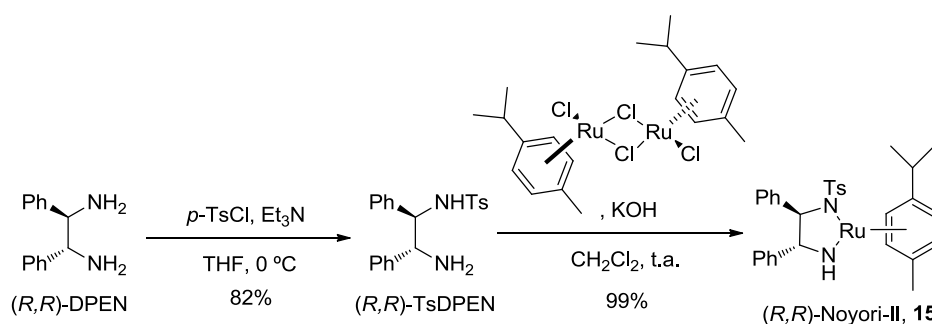
**Esquema 18.** Mecanisme de la Hidrogenació per Transferència Asimètrica.

Inicialment, es va provar de fer la reducció de forma enantioselectiva segons la metodologia de Noyori, fent servir el catalitzador comercial (*R,R*)-Noyori-I, però en medi bifàsic ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$  1:1) i utilitzant 4 equivalents de  $\text{HCOONH}_4$  com a font d'hidrogen, que és el procés descrit per Cossy i col.<sup>34</sup> Es va escollir aquesta metodologia, per tal d'evitar la reducció del doble enllaç. D'aquesta manera es va aconseguir obtenir l'alcohol al·lílic **11** amb un rendiment del 67% (Taula 1, Exp. 1),

<sup>34</sup> Ferrié, L.; Boulard, L.; Pradaux, F.; Bouzbouz, S.; Reymond, S.; Capdevielle, P.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1864-1880.

considerant el material de partida recuperat. Com que els resultats no eren massa bons, es va pensar que potser el catalitzador perdia eficàcia amb el temps, i es va provar d'afegir el catalitzador a poc a poc, però no es va aconseguir una millora del rendiment de la reacció.

Analitzant el mecanisme de la reacció es pot observar que el catalitzador comercial necessita d'una etapa d'activació perquè funcioni la reducció. En el nostre grup de recerca ja s'havia sintetitzat anteriorment el complex actiu (*R,R*)-Noyori-II, seguint el procediment de Baldwin i col.,<sup>35</sup> però era més costós que comprar el comercial (*R,R*-Noyori-I, que és de color taronja-marró i al fer el tractament de la reacció amb aigua es formava el complex actiu (*R,R*)-Noyori-II, que és de color porpra.



**Esquema 19.** Síntesi del catalitzador (*R,R*)-Noyori-II, **15**.

Tenint això en compte, es va intentar activar el catalitzador comercial (*R,R*)-Noyori-I, afegint hidròxid de potassi com a base en el si de clorur de metilè durant cinc minuts i afegint aigua per fer el tractament de la reacció corresponent. Es va obtenir el complex activat (*R,R*)-Noyori-II, **15**, amb un rendiment quantitatiu.

Aleshores, es va provar la reacció de reducció amb les condicions abans esmentades però utilitzant el catalitzador activat (*R,R*)-Noyori-II. Hi va haver una millora de la reacció, però es va observar que la reacció no arribava a completar-se, recuperant-se sempre material de partida (Taula 1, Exp. 2). A més, els rendiments eren baixos degut a que durant la reacció es produïa l'eliminació parcial de l'acetal obtenint-se el compost **1**, que al ser volàtil es perdia al concentrar la solució. Per aquesta raó, es va decidir canviar la font d'hidrogen per formiat sòdic, observant-se un lleuger augment del rendiment (Taula 1, Exp. 3). Com es pot observar a la Taula 1, les millors

<sup>35</sup> Kirkham, J.E.; Courtney, T.D.; Lee, V.; Baldwin, J.E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7219-7232.

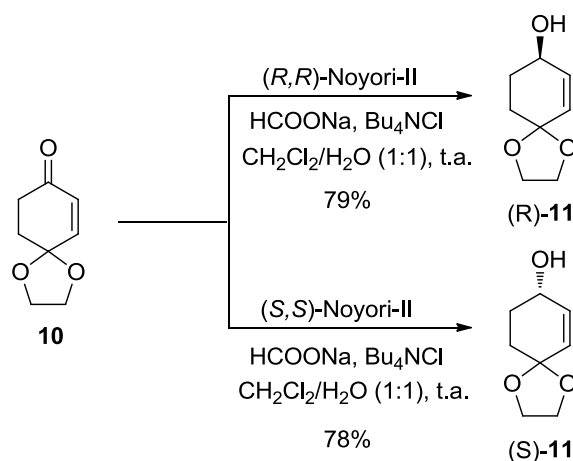
condicions de reacció són amb el catalitzador de Noyori activat i amb formiat sòdic com a font d'hidrogen.

**Taula 1.** Condicions per la reducció de Noyori enantioselectiva.

Exp.	Catalitzador	Font d'hidrogen	Temps (h)	Rendiment (%) <sup>a</sup>
1	( <i>R,R</i> )-Noyori-I, <b>13</b>	HCOONH <sub>4</sub>	24	67
2	( <i>R,R</i> )-Noyori-II, <b>15</b>	HCOONH <sub>4</sub>	48	72
3	( <i>R,R</i> )-Noyori-II, <b>15</b>	HCOONa	48	79

<sup>a</sup> Rendiment considerant el substrat de partida recuperat.

Així, s'han preparat els alcohols (*R*)-**11** i (*S*)-**11** mitjançant la reacció de **10** amb clorur de tetrabutilamoni (TBACl), com a agent de transferència de fase, i HCOONa en el si d'un medi bifàsic de clorur de metilè i aigua (1:1), i amb els catalitzadors activats (*R,R*)-Noyori-II, **15**, i (*S,S*)-Noyori-II, **16**, respectivament, amb un rendiment global del 79%, tenint en compte el material de partida recuperat (Esquema 20).



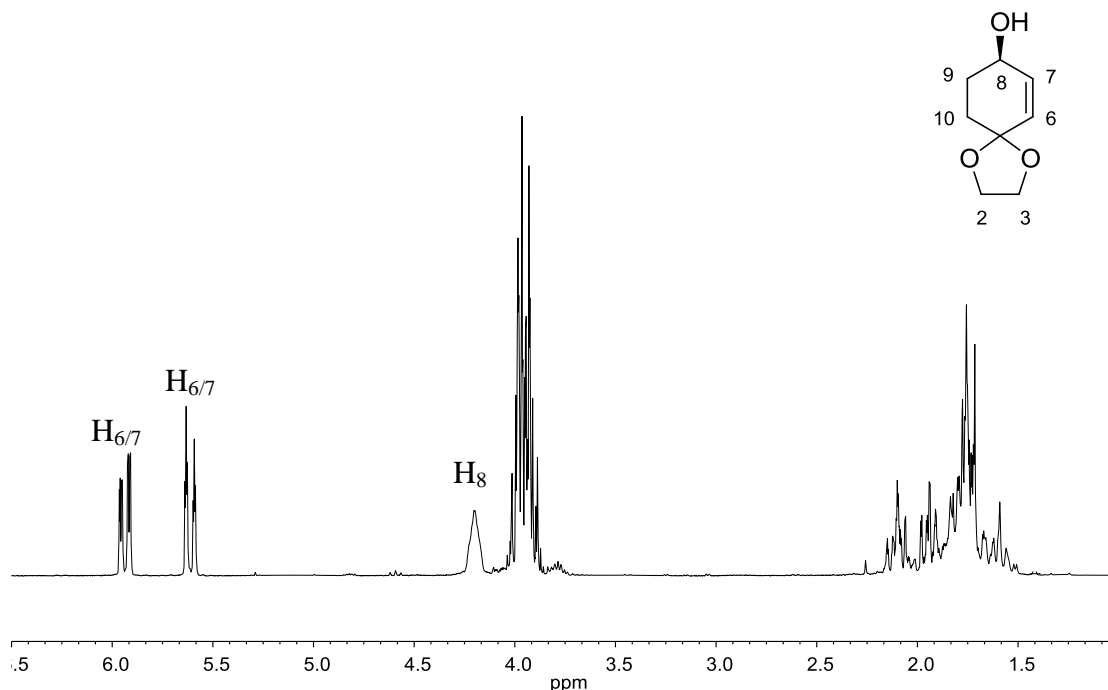
**Esquema 20.** Síntesi d'ambdós enantiòmers d'**11**.

L'any 2008, Xiao i col. van fer un estudi mecanístic de l'ATH<sup>36</sup> on van observar que el CO<sub>2</sub>, que es genera a partir del formiat, es queda a l'atmosfera del baló podent inhibir la reacció de reducció en alguns casos i, per tant, que aquesta no evolucioni. Tenint en compte aquest estudi, es va provar de fer la reacció amb el catalitzador (*R,R*)-Noyori-II, amb les condicions escollides anteriorment però sota corrent de N<sub>2</sub> per fer desplaçar el CO<sub>2</sub>. Es va observar que passades tres hores el substrat de partida havia

<sup>36</sup> Wu, X.; Liu, J.; Di Tommaso, D.; Iggo, J.A.; Catlow, C.R.A.; Bacsá, J.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7699-7715.

desaparegut i la reacció s'havia completat, obtenint-se l'alcohol (*R*)-**11** amb un 75% de rendiment.

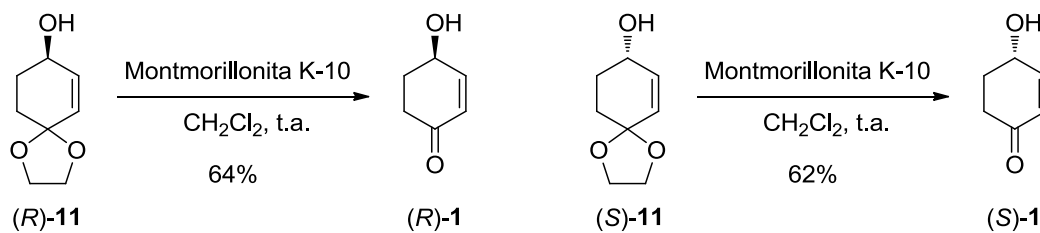
L'obtenció de l'alcohol al·lílic (*R*)-**11** es confirma en l'espectre d'<sup>1</sup>H-RMN ja que s'observa l'aparició d'un multiplet a  $\delta$  4.19, corresponent al protó H<sub>8</sub> i el desplaçament dels senyals dels protons olefínics a camps més alts (Figura 3).



**Figura 3.** Espectre d'<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) de l'alcohol al·lílic (*R*)-**11**.

### 2.3. Preparació de l'enona **1**

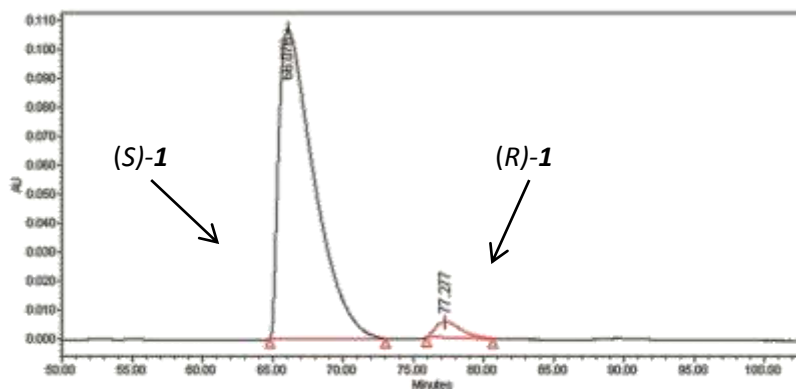
L'última etapa per l'obtenció de l'enona **1** desitjada és la desprotecció del grup carbonil, que es troba en forma d'acetal. Per fer la hidròlisi de l'acetal, es va decidir utilitzar una metodologia àmpliament emprada al nostre grup de recerca, mitjançant l'argila àcida Montmorillonita K-10 en el si de clorur de metilè a temperatura ambient. D'aquesta manera, es varen obtenir les enones (*R*)-**1** i (*S*)-**1** amb uns rendiments del 64 i 62%, respectivament (Esquema 21).



**Esquema 21.** Hidròlisi de l'acetal per obtenir (R)-1 i (S)-1.

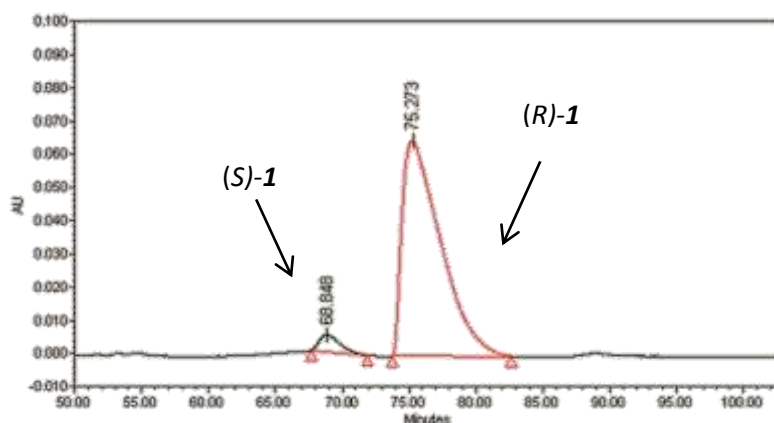
En aquest punt es va determinar la puresa enantiomèrica d'aquests enantiòmers mitjançant cromatografia líquida d'alta pressió quiral (CHPLC). Es va utilitzar la columna quiral Daicel Chiralpak IC (0.46 cm x 25 cm) i com a fase mòbil una barreja de hexà/isopropanol 97:3 amb un flux de 1 ml/min (Figura 4).

a)



	Temps de retenció (min)	Àrea ( $\mu\text{V}/\text{sec}$ )	%Àrea
(S)-1	66.076	18846502	96.22
(R)-1	77.277	739663	3.78

b)



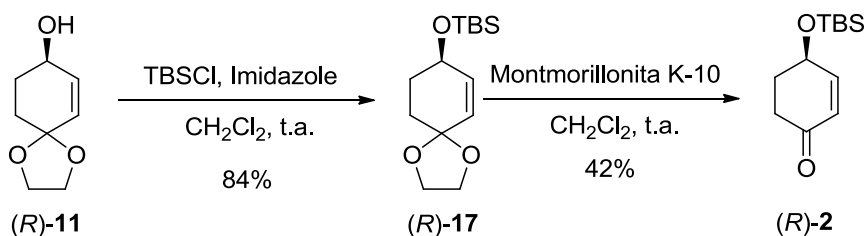
	Temps de retenció (min)	Àrea ( $\mu\text{V}/\text{sec}$ )	%Àrea
(S)-1	68.848	565378	4.14
(R)-1	75.273	13074831	95.86

**Figura 4.** Cromatografia Líquida d'Alta Pressió Quiral (CHPLC) de a) (S)-1 i b) (R)-1.



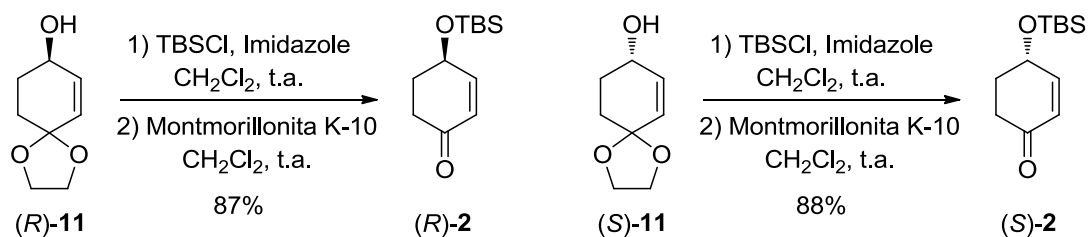
Els resultats ens indiquen que les enones (*R*)-**1** i (*S*)-**1** s'obtenen amb un 92% d'excés enantiomèric (ee), que es correspon amb l'excés enantiomèric (ee) que s'aconsegueix en la reducció de l'enona **10**. Aquests resultats són similars als obtinguts en els precedents del grup amb l'utilització d'un auxiliar quiral. Així doncs, s'ha comprovat que el catalitzador quiral de Noyori utilitzat en la reducció del carbonil indueix l'estereoselectivitat de la reacció i, per tant, no és necessari l'ús d'un auxiliar quiral, ja que no es produeix un efecte cooperatiu entre l'auxiliar quiral i el catalitzador.

Els baixos rendiments obtinguts en la hidròlisi de l'acetal poden ser deguts a l'elevada volatilitat dels compostos. A l'hora d'evaporar a pressió reduïda es va controlar molt bé la pressió del buit per evitar la pèrdua de producte, però no es va aconseguir millorar el rendiment. Així, doncs, es va decidir protegir l'alcohol en forma d'èter silílic per disminuir la volatilitat. Més concretament, es va sintetitzar el corresponent èter *tert*-butildimetilsilílic, (*R*)-**17** amb un 84% de rendiment, utilitzant clorur de *tert*-butildimetilsilil, imidazole com a base, a temperatura ambient, en el si de clorur de metilè. Seguidament, es va fer la hidròlisi de l'acetal amb Montmorillonita K-10, amb les condicions abans esmentades, per obtenir l'enona (*R*)-**2** però amb un baix rendiment del 42% (Esquema 22).



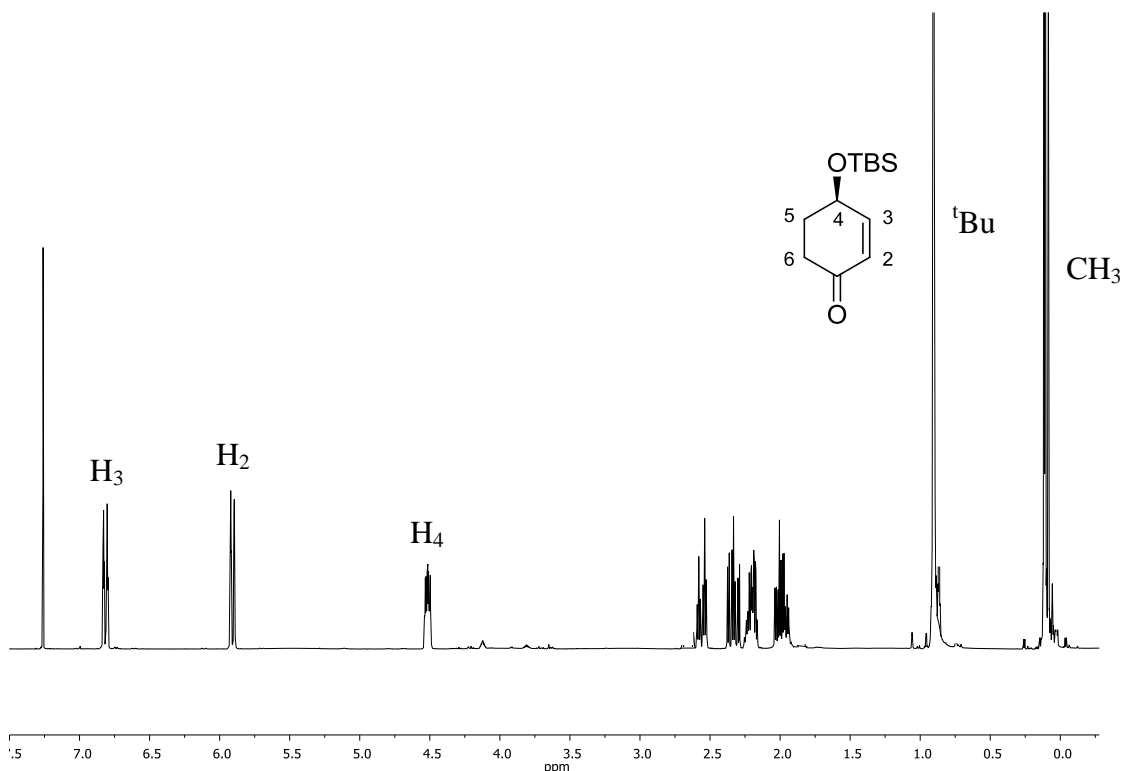
**Esquema 22.** Síntesi de l'enona (*R*)-**2**.

En analitzar el baix rendiment obtingut utilitzant aquest procediment, es va observar que part del compost (*R*)-**17** es desprotegia i es perdia en el tractament de la reacció per aïllar-lo. Així, doncs, es va plantejar fer les dues reaccions seguides, sense aïllar el compost **17**. D'aquesta manera es van aconseguir les enones (*R*)-**2** i (*S*)-**2** amb uns rendiments del 87% (Esquema 23).



**Esquema 23.** Síntesi de les enones (*R*)-2 i (*S*)-2.

L'obtenció de l'enona (*R*)-2 es confirma en l'espectre d'<sup>1</sup>H-RMN on es pot observar el desplaçament dels senyals que corresponen al doble enllaç, dos doblets de doblets a δ 6.82 i 5.91, la desaparició del senyal corresponent als protons de l'acetal, un multiplet a δ 3.95, i l'aparició dels senyals que corresponen al grup *tert*-butildimetilsilil, dos singlets a δ 0.11 i 0.12 dels grups metil i un singlet a δ 0.90 del grup *tert*-butil (Figura 5).

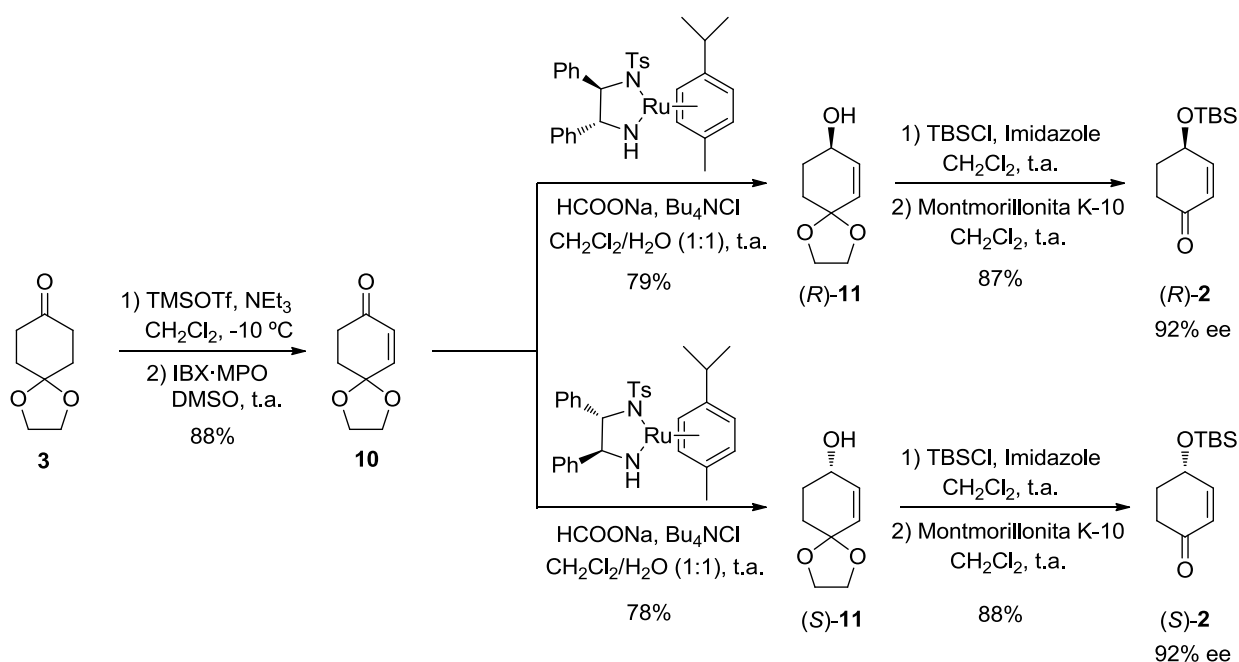


**Figura 5.** Espectre d'<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) de l'enona (*R*)-2.

### 3. CONCLUSIONS

En el present treball de recerca s'ha desenvolupat una estratègia sintètica per a obtenir ambdós enantiòmers de la 4-hidroxi-2-ciclohexenona, **1**, fent servir metodologies ja utilitzades al nostre grup de recerca. Per problemes d'aïllament d'aquests compostos, deguts a la seva alta solubilitat en aigua i la seva volatilitat, es va decidir modificar la ruta sintètica per obtenir els derivats *O*-protegits en forma d'èter silílic, **2**.

Així, s'ha aconseguit sintetitzar els enantiòmers (*R*)- i (*S*)-**2** a partir del monoacetal de la 1,4-ciclohexandiona comercial **3** en un total de 5 passos i amb un 60% de rendiment global (Esquema 24). D'aquesta manera, s'ha aconseguit una millora dels resultats dins del nostre grup de recerca, i desenvolupar una nova ruta sintètica molt competitiva amb les que ja estan publicades, tant pel bons rendiments com per l'excés enantiomèric. L'accessibilitat del material de partida i el fàcil escalatge de les reaccions fan d'aquesta estratègia sintètica una interessant opció a tenir en compte.



**Esquema 24.** Estratègia sintètica per l'obtenció d'ambdós enantiòmers de **2**.

A més a més, s'ha determinat l'excés enantiomèric d'ambdós enantiòmers d'**1** i dels corresponents derivats **2** per cromatografia líquida d'alta pressió quiral (CHPLC), obtenint-se un 92% ee. D'aquesta manera, s'ha comprovat que el catalitzador quiral de ruteni utilitzat en la hidrogenació per transferència asimètrica és suficient per induir la estereoselectivitat en la reducció.



## 4. PART EXPERIMENTAL

### 4.1. Materials i mètodes de caracterització estructural

#### Espectroscòpia

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) han estat enregistrats al *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona*. Els espectres de protó de 250 MHz han estat enregistrats amb un aparell *Bruker DPX250*, els espectres de protó de 360 MHz amb un aparell *Bruker DPX-360* i els espectres de protó de 400 MHz i carboni de 100.6 MHz amb un aparell *Bruker AVANCEIII-400*. Tots ells han estat enregistrats a una temperatura de 298 K. Els desplaçaments es donen en  $\delta$  (ppm), utilitzant com a referència interna el propi dissolvent residual no deuterat. El dissolvent deuterat utilitzat és  $\text{CDCl}_3$  si no s'indica el contrari. Les abreviatures utilitzades per descriure les multiplicitats dels senyals observats són: s (singlet), dd (doble doblet), dt (doble triplet), ddd (doble doble doblet), ddt (doble doble triplet), dqd (doble quàdruple doblet), t (triplet), td (triple doblet), tdd (triple doble doblet), m (multiplet) i J per indicar la constant d'acoblament.

#### Cromatografia

Les cromatografies en capa fina han estat efectuades sobre cromofolis *Alugram Sil G/UV254* de 0.25 mm de gruix. El revelat de les mateixes s'ha realitzat sota una làmpada d'ultraviolat a 254 nm i/o amb una solució reveladora de  $\text{KMnO}_4$  i  $\text{NaOH}$ .

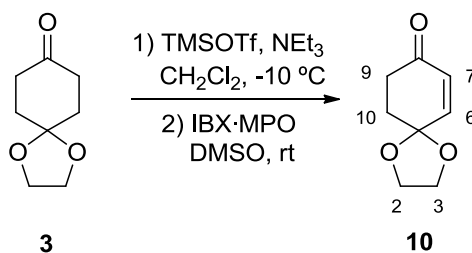
Les cromatografies en columna s'han realitzat seguint la tècnica flash, emprant gel de sílice de 230-400 mesh com a fase estacionària. La fase mòbil s'indica en cada cas.

#### Dissolvents anhidres

Per a les reaccions sensibles a la presència d'aigua, els dissolvents han estat prèviament anhidritzats.

## 4.2. Síntesi

### 4.2.1. Síntesi de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-en-8-ona, **10**



En un matràs Schlenk de 250 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 3.002 g (18.65 mmol) de **3** en 110 mL de clorur de metilè anhidre i s'afegeixen 5.2 mL (37.31 mmol) de trimetilamina. Es posa en un bany de gel:acetona (1:1) a -10 °C. Aleshores, s'addiciona una solució de triflat de trimetilsilil (4.2 mL) en clorur de metilè anhidre (20 mL). Es deixa reaccionar durant unes dues hores i es concentra al rotavapor sense fer extraccions.

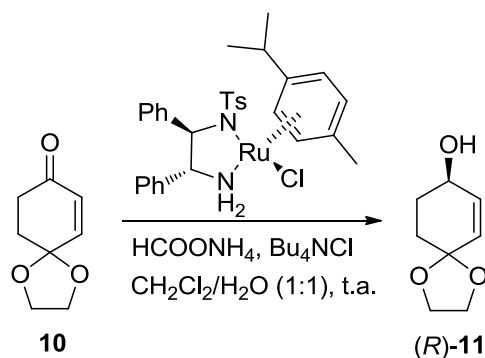
Mentre s'evapora el cru de reacció de l'èter d'enol, en un baló de 250 mL es dissolen 10.443 g d'àcid 2-iodoxibenzoic (37.29 mmol) i 4.817 g (37.34 mmol) de 4-metoxipiridin-*N*-òxid hidratat en 35 mL de dimetilsulfòxid. Es deixa agitant la suspensió durant una hora, obtenint-se una solució groga del complex IBX·MPO.

El cru d'èter d'enol es dissol en 50 mL de dimetilsulfòxid i s'afegeix, gota a gota, sobre el complex IBX·MPO. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant dues hores, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia de capa prima (AcOEt: Hexà 1:1).

Transcorregut aquest temps, s'afegeixen 150 mL de diclorometà i 150 mL d'una dissolució de bicarbonat sòdic i aigua (1:1) i se separen les fases. Es fan extraccions de la fase aquosa amb clorur de metilè (3x100 mL). Es concentra la fase orgànica i es fan rentats amb una dissolució d'àcid clorhídric al 5% (100 mL) i amb una dissolució de clorur sòdic saturada (3x100 mL). S'asseca l'extracte orgànic amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el residu a sequedat. Com que a la fase orgànica queda una mica de IBX, es torna a repetir el procés anterior de rentats i extraccions, disminuint però els volums utilitzats a 1/3 dels anteriors. S'obtenen 2.520 g (16.35 mmol, 88 % rendiment) d'un oli groguenc identificat com a **10**.

**Dades espectroscòpiques de 10:**<sup>30</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.60 (ddd,  $J_{6,7}=10.2$  Hz,  $J_{6,8}=2.1$  Hz,  $J_{6,10}=1.1$  Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 5.99 (ddd,  $J_{7,6}=10.2$  Hz,  $J_{7,8}=2.7$  Hz,  $J_{7,9}=1.4$  Hz, 1H:H<sub>7</sub>), 4.03 (m, 4H: H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 2.62 (t,  $J_{9,10}=6.5$  Hz, 2H: H<sub>9</sub>), 2.19 (t,  $J_{10,9}=6.6$  Hz, 2H: H<sub>10</sub>).

**4.2.2. Síntesi de (8R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-en-8-ol, (R)-11****4.2.2.a. Reacció amb el catalitzador de Noyori comercial, (R,R)-Noyori-I, 13**

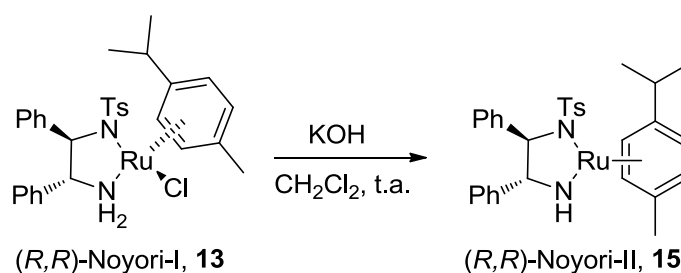
En un matràs de fons rodó de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 252 mg (1.63 mmol) de **10**, 427 mg (6.57 mmol) de formiat amònic i 138 mg (0.50 mmol) de clorur de tetrabutilamoni en 5.4 mL de clorur de metilè. Aleshores, s'addicionen 5.4 mL d'aigua i, després, s'afegeix el catalitzador de (R,R)-Noyori-I, **13**. Es deixa reaccionar a temperatura ambient durant tota la nit.

Transcorregut aquest temps, s'afegeixen 20 mL de clorur de metilè i 20 mL d'aigua i se separen les fases. Es fan extraccions de la fase aquosa amb clorur de metilè (3x10 mL). S'evapora el residu a sequedat i se separa per cromatografia en columna de gel de sílice tipus *flash* emprant èter com a fase mòbil. S'obtenen 133 mg (0.852 mmol, 63% rendiment respecte el material de partida recuperat **10**) d'un oli groguenc identificat com a (R)-**11**.

**Dades espectroscòpiques de (R)-11:**<sup>30</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.94 (ddd,  $J_{6,7}=10.1$  Hz,  $J_{6,7,8}=2.8$  Hz,  $J_{6,7,9/10}=1.1$  Hz, 1H: H<sub>6/7</sub>), 5.61 (dt,  $J_{6,7}=10.1$  Hz,  $J_{6,7,8}=J_{6,7,9/10}=1.5$  Hz, 1H: H<sub>6/7</sub>), 4.19 (m, 1H: H<sub>8</sub>), 3.95 (m, 4H: H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 2.10 (m, 1H: H<sub>9</sub>), 1.94 (m, 1H: H<sub>9</sub>), 1.76 (m, 2H: H<sub>10</sub>).

#### 4.2.2.b. Reacció amb el catalitzador de Noyori activat, (*R,R*)-Noyori-II, **15**



En un matràs de fons rodó de 5 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 111 mg (0.18 mmol) de (*R,R*)-Noyori-I i 191 mg (2.90 mmol) d'hidròxid de potassi en 2.5 mL de clorur de metilè. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 5 minuts.

Transcorregut aquest temps, s'afegeixen 2.5 mL d'aigua. La fase orgànica canvia de color taronja a color púrpura. Se separen les fases i la fase orgànica es renta amb 2 mL d'aigua. S'asseca l'extracte orgànic amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el residu a sequedat, obtenint-se 103 mg d'un sòlid de color púrpura (0.17 mmol, rendiment quantitatiu) identificat com a (*R,R*)-Noyori-II, **15**.

El procediment és el mateix que per la síntesi del enantiòmer (*R*)-**11**, però utilitzant el catalitzador (*R,R*)-Noyori-II, i afegint 0.03 equivalent i a les 24 hores afegir 0.01 equivalents més de catalitzador. La reacció es fa amb 101 mg (0.66 mmol) de **10** i s'obtenen 40 mg (0.26 mmol, 72% rendiment respecte al material de partida recuperat **10**) d'un oli groguenc identificat com a (*R*)-**11**.

#### 4.2.2.c. Reacció utilitzant formiat sòdic com a font d'hidrogen

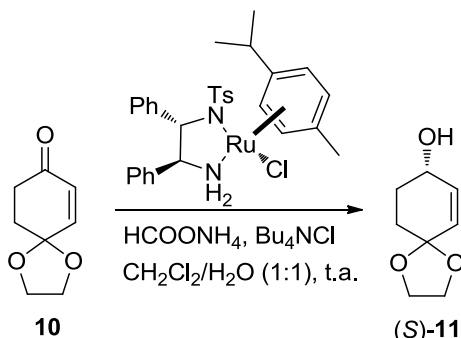
El procediment és el mateix que en l'apartat anterior, però utilitzant formiat sòdic com a font d'hidrogen. La reacció es fa amb 104 mg (0.68 mmol) de **10** i s'obtenen 63 mg (0.40 mmol, 79% rendiment respecte al material de partida recuperat **10**) d'un oli groguenc identificat com a (*R*)-**11**.

Es va fer la reacció amb les mateixes condicions però sota corrent de nitrogen, amb 50 mg (0.32 mmol) de **10** i obtenint-se 38 mg (0.24 mmol, 75% rendiment) de (*R*)-**11**.



### 4.2.3. Síntesi de (8S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-en-8-ol, (S)-11

#### 4.2.3.a. Reacció amb el catalitzador de Noyori comercial, (S,S)-Noyori-I, 14

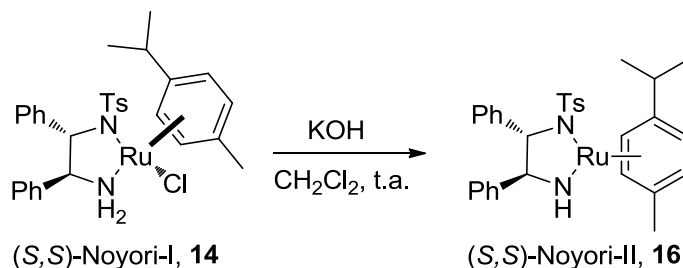


El procediment és el mateix que per la síntesi de l'altre enantiòmer (*R*)-11. La reacció es fa amb 254 mg (1.65 mmol) de **10** i s'obtenen 157 mg (1.01 mmol, 64% rendiment respecte el material de partida recuperat **10**) d'un oli groguenc identificat com a (*S*)-11.

#### Dades espectroscòpiques de (*S*)-11:<sup>37</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.93 (ddd,  $J_{6,7} = 10.1$  Hz,  $J_{6,7,8} = 2.8$  Hz,  $J_{6,7,9/10} = 1.0$  Hz, 1H: H<sub>6/7</sub>), 5.60 (dt,  $J_{6,7} = 10.1$  Hz,  $J_{6,7,8} = J_{6,7,9/10} = 1.4$  Hz, 1H: H<sub>6/7</sub>), 4.18 (m, 1H: H<sub>8</sub>), 3.95 (m, 4H: H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 2.07 (m, 1H: H<sub>9</sub>), 1.94 (m, 1H: H<sub>9</sub>), 1.74 (m, 2H: H<sub>10</sub>).

#### 4.2.3.b. Reacció amb el catalitzador de Noyori activat, (S,S)-Noyori-II, 16



En un matràs de fons rodó de 2 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 50 mg (0.08 mmol) de (*S,S*)-Noyori-I i 95 mg (1.45 mmol) d'hidròxid de potassi en 1.2 mL de clorur de metilè. Es deixa agitant a temperatura ambient durant 5 minuts.

Transcorregut aquest temps, s'afegeixen 1.2 mL d'aigua. La fase orgànica canvia de color taronja a color púrpura. Se separen les fases i la fase orgànica es renta amb 1 mL d'aigua. S'asseca l'extracte orgànic amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i

<sup>37</sup> Toribio, G. *Tesis doctoral*. Universitat Autònoma de Barcelona, 2011.

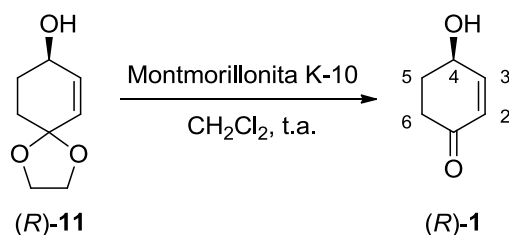
s'evapora el residu a sequedat, obtenint-se 47.7 mg d'un sòlid de color púrpura (0.08 mmol, rendiment quantitatiu) identificat com a (*S,S*)-Noyori-II, **16**.

El procediment és el mateix que per la síntesi del enantiòmer (*R*)-**11**, però utilitzant el catalitzador (*S,S*)-Noyori-II, i afegint 0.03 equivalent i a les 24 hores afegir 0.01 equivalents més de catalitzador. La reacció es fa amb 105 mg (0.68 mmol) de **10** i s'obtenen 46 mg (0.30 mmol, 74% rendiment respecte al material de partida recuperat) d'un oli groguenc identificat com a (*S*)-**11**.

#### 4.2.3.c. Reacció utilitzant formiat sòdic com a font d'hidrogen

El procediment és el mateix que en la síntesi del enantiòmer (*R*)-**11**, utilitzant formiat sòdic com a font d'hidrogen. La reacció es fa amb 76 mg (0.49 mmol) de **10** i s'obtenen 44 mg (0.28 mmol, 78% rendiment respecte a **10** recuperat) d'un oli groguenc identificat com a (*S*)-**11**.

#### 4.2.4. Síntesi de (*4R*)-4-hidroxi-2-ciclohexenona, (*R*)-**1**



En un matràs de fons rodó de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 97 mg (0.49 mmol) de (*R*)-**11** en 7.6 mL de clorur de metilè. Tot seguit, s'hi afegeixen 832 mg de Montmorillonite K-10 i es deixar reaccionar a temperatura ambient durant 4 hores.

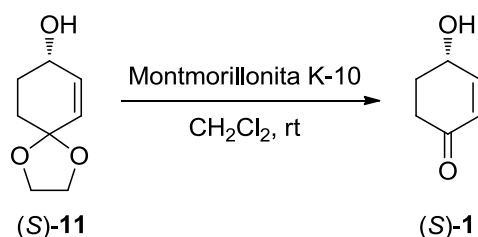
Aleshores, es filtra per eliminar la Montmorillonite K-10, i el filtrat es concentra a sequedat obtenint-se 34 mg (0.31 mmol, 64% rendiment) d'un líquid pàl·lid groguenc identificat com a (*R*)-**1**.

#### Dades físiques i espectroscòpiques de (*R*)-**1**:<sup>30</sup>

**CHPLC** (Daicel Chiralpak IC): 92% ee

<sup>1</sup>**H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.95 (ddd,  $J_{3,2}=10.2$  Hz,  $J_{3,4}=2.3$  Hz,  $J_{3,5}=1.6$  Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 5.98 (ddd,  $J_{2,3}=10.2$  Hz,  $J_{2,4}=1.9$  Hz,  $J_{2,6}=1.0$  Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 4.58 (m, 1H: H<sub>4</sub>), 2.60 (dt,  $J_{5,5}=9.8$  Hz,  $J_{5,4}=J_{5,6}=4.5$  Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 2.38 (m, 2H: H<sub>6</sub>, H<sub>5</sub>), 2.01 (m, 1H: H<sub>5</sub>).

#### 4.2.5. Síntesi de (4*S*)-4-hidroxi-2-ciclohexenona, (*S*)-1



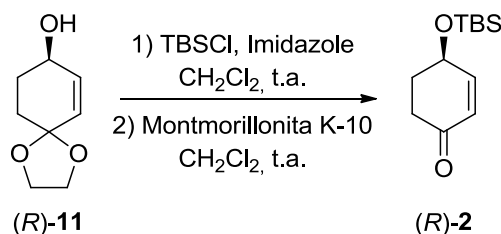
El procediment és el mateix que per la síntesi de l'altre enantiòmer (*R*)-1. La reacció es fa amb 79 mg (0.50 mmol) de (*S*)-11 i s'obtenen 35 mg (0.31 mmol, 62% rendiment) d'un oli groguenc identificat com a (*S*)-1.

#### *Dades físiques i espectroscòpiques de (S)-1.*<sup>37</sup>

**CHPLC** (Daicel Chiralpak IC): 92% ee

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.93 (ddd,  $J_{3,2}=10.2$  Hz,  $J_{3,4}=2.4$  Hz,  $J_{3,5}=1.6$  Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 5.95 (ddd,  $J_{2,3}=10.2$  Hz,  $J_{2,4}=2.0$  Hz,  $J_{2,6}=1.0$  Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 4.56 (m, 1H: H<sub>4</sub>), 2.57 (ddd,  $J_{5,5}=9.8$  Hz,  $J_{5,4}=5.0$  Hz,  $J_{5,6}=4.0$  Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 2.33 (m, 2H: H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>), 1.99 (m, 1H: H<sub>5</sub>).

#### 4.2.6. Síntesi de (4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-ciclohexenona, (*R*)-2



En un matràs de fons rodó de 2 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 102 mg (0.65 mmol) del compost (*R*)-11 en 0.5 mL de clorur de metilè. Tot seguit, s'hi afegeixen 56 mg (0.82 mmol) d'imidazole i després 124 mg (0.82 mmol) de clorur de *tert*-butildimetilsilil dissolt en 0.4 mL de clorur de metilè, i es deixa reaccionar a temperatura ambient durant tota la nit.

Aleshores, s'afegeix 1 mL d'una solució saturada de bicarbonat sòdic i se separen les fases. Es fan extraccions de la fase aquosa amb clorur de metilè (3x1 mL). Es renta l'extracte orgànic amb una solució saturada de clorur sòdic.

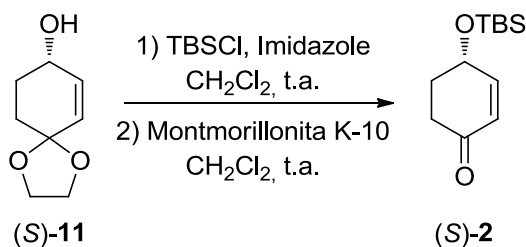
En un matràs de fons rodó de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, s'afegeix l'extracte orgànic i s'addicionen 4 mL de clorur de metilè. Tot seguit, s'hi afegeixen 513 mg de Montmorillonita K-10 i es deixar reaccionar a temperatura ambient durant 1 hora.

Aleshores, es filtra per succió per eliminar la Montmorillonita K-10, i el filtrat es concentra a sequedat, obtenint-se 128 mg (0.56 mmol, 87% rendiment) d'un líquid pàl·lid groguenc identificat com a (*R*)-2.

**Dades espectroscòpiques de (*R*)-2:**<sup>37</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.82 (ddd,  $J_{3,2}=10.2$  Hz,  $J_{3,4}=2.4$  Hz,  $J_{3,5eq}=1.7$  Hz, 1H:H<sub>3</sub>), 5.91 (ddd,  $J_{2,3}=10.2$  Hz,  $J_{2,4}=1.8$  Hz,  $J_{2,6eq}=1.0$  Hz, 1H:H<sub>2</sub>), 4.51 (ddt,  $J_{4,5ax}=9.1$  Hz,  $J_{4,5eq}=4.6$  Hz,  $J_{4,2}=J_{4,3}=2.1$  Hz, 1H:H<sub>4</sub>), 2.56 (dt,  $J_{6eq,6ax}=16.8$  Hz,  $J_{6eq,5ax}=J_{6eq,5eq}=4.5$  Hz, 1H: H<sub>6eq</sub>), 2.33 (ddd,  $J_{6ax,6eq}=17.0$  Hz,  $J_{6ax,5ax}=12.8$  Hz,  $J_{6ax,5eq}=4.7$  Hz, 1H: H<sub>6ax</sub>), 2.20 (dq,  $J_{5eq,5ax}=12.9$  Hz,  $J_{5eq,4}=J_{5eq,6eq}=J_{5eq,6ax}=4.7$  Hz,  $J_{5eq,3}=1.6$  Hz, 1H: H<sub>5eq</sub>), 1.99 (tdd,  $J_{5ax,5eq}=J_{5ax,6ax}=13.1$  Hz,  $J_{5ax,4}=9.1$  Hz,  $J_{5ax,6eq}=4.4$  Hz, 1H: H<sub>5ax</sub>), 0.90 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.12 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>).

**4.2.7. Síntesi de (4*S*)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-ciclohexenona, (*S*)-2**



El procediment és el mateix que per la síntesi de l'altre enantiòmer (*R*)-2. La reacció es fa amb 49 mg (0.32 mmol) de (*S*)-11 i s'obtenen 64 mg (0.28 mmol, 88% rendiment) d'un oli groguenc identificat com a (*S*)-2.

**Dades espectroscòpiques de (*S*)-2:**<sup>37</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.81 (ddd,  $J_{3,2}=10.2$  Hz,  $J_{3,4}=2.4$  Hz,  $J_{3,5eq}=1.7$  Hz, 1H: H<sub>3</sub>), 5.90 (ddd,  $J_{2,3}=10.2$  Hz,  $J_{2,4}=1.9$  Hz,  $J_{2,6eq}=1.0$  Hz, 1H: H<sub>2</sub>), 4.50 (ddt,  $J_{4,5ax}=9.0$  Hz,  $J_{4,5eq}=4.5$  Hz,  $J_{4,3}=J_{4,2}=2.1$  Hz, 1H: H<sub>4</sub>), 2.54 (m, 1H: H<sub>6eq</sub>), 2.32 (m, 1H: H<sub>6ax</sub>), 2.19 (dddd,  $J_{5eq,5ax}=12.9$  Hz,  $J_{5eq,6eq}=9.5$  Hz,  $J_{5eq,4}=4.8$  Hz,  $J_{5eq,3}=1.6$  Hz, 1H: H<sub>5eq</sub>), 1.97 (tdd,  $J_{5ax,5eq}=12.8$  Hz,  $J_{5ax,6ax}=J_{5ax,4}=9.0$  Hz,  $J_{5ax,2}=4.4$  Hz, 1H: H<sub>5ax</sub>), 0.89 (s, 9H: <sup>t</sup>Bu), 0.11 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>), 0.10 (s, 3H: SiCH<sub>3</sub>).



Universitat Autònoma de Barcelona  
Departament de Química, Facultat de Ciències

# ANNEX

## **Nova síntesi enantioselectiva de la (*R*)- i (*S*)-4-hidroxi-2-ciclohexenona**

Màster Universitari en Ciència i Tecnologia Químiques

Iniciació a la Recerca i Treball Fi de Màster

**Beatriz Domínguez Pérez**

Directors: Dr. Ramon Alibés Arqués i Dr. Félix Busqué Sánchez

Setembre 2011



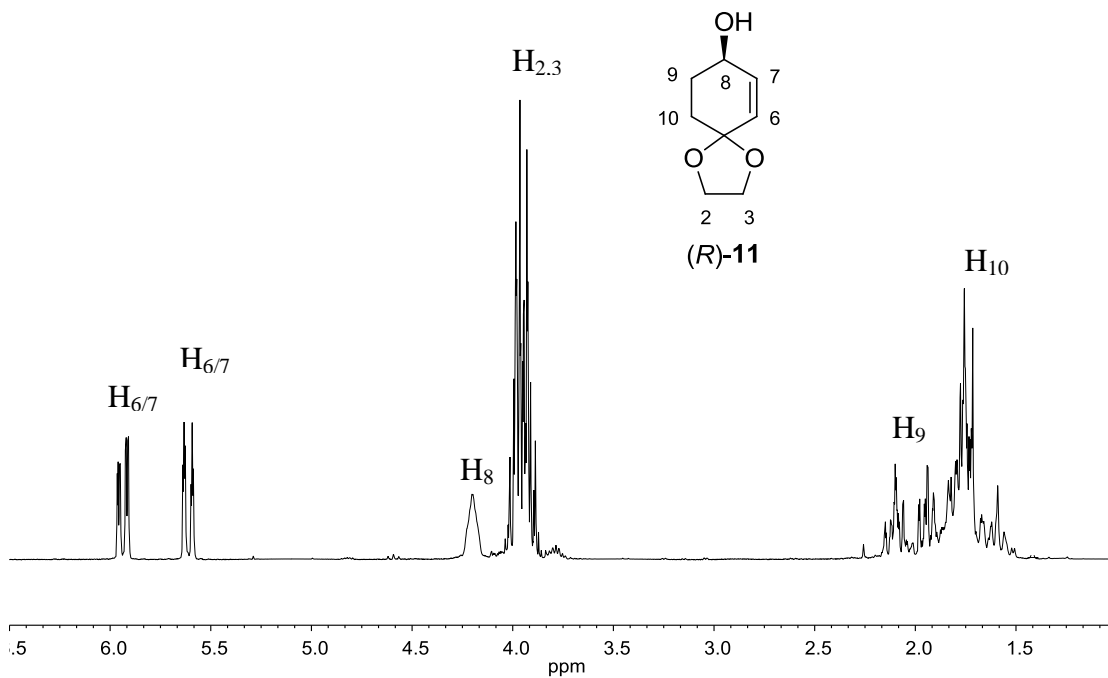
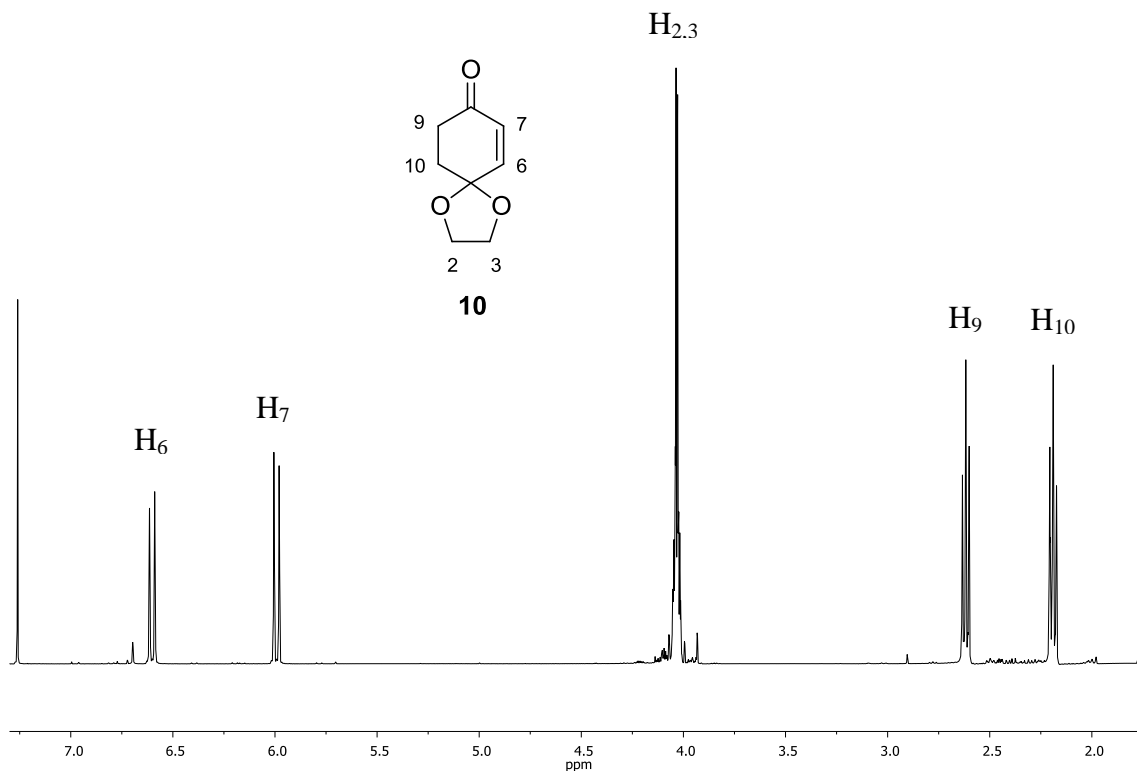
**BIBLIOGRAFIA**

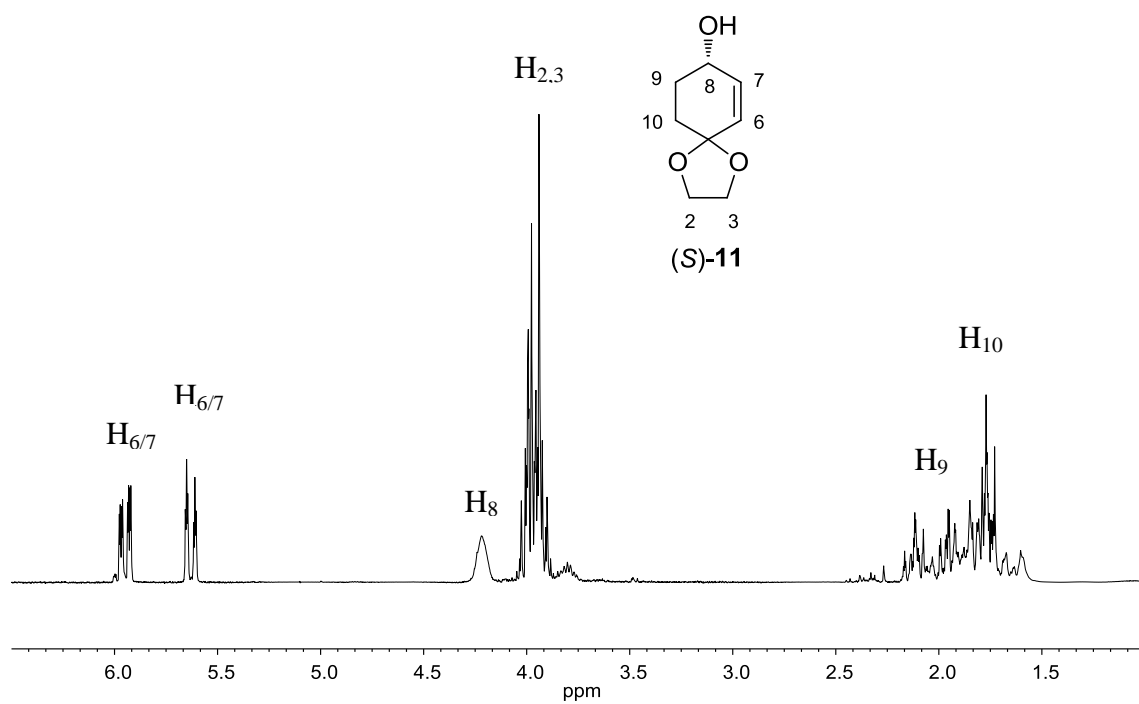
- <sup>1</sup> Danishefsky, S.J.; Simoneau, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2599-2604.
- <sup>2</sup> Kitahara, T.; Tachihara, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1773-1780.
- <sup>3</sup> Wilson, E.M.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1327-1329.
- <sup>4</sup> Garcia-fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J.A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12131-12137.
- <sup>5</sup> Witschel, M.C.; Bestmann, H.J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3325-3328.
- <sup>6</sup> Williams, D.R.; Kammler, D.C.; Donnell, A.F.; Goundry, W.R.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6715-6718.
- <sup>7</sup> Chen, C.-H.; Chen, Y.-K.; Sha, C.-K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1377-1379.
- <sup>8</sup> Nicolaou, K.C.; Li, H.; Nold, A.L.; Pappo, D.; Lenzen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10356-10357.
- <sup>9</sup> Audia, J.E.; Boisvert, L.; Patten, A.D.; Villalobos, A.; Danishefsky, S.J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3738-3740.
- <sup>10</sup> Bayón, P.; Marjanet, G.; Toribio, G.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3486-3491.
- <sup>11</sup> Demir, A.S.; Sesenoglu, O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2021-2023.
- <sup>12</sup> O'Byrne, A.; Murray, C.; Keegan, D.; Palacio, C.; Evans, P.; Morgan, B.S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 539-545.
- <sup>13</sup> Hua, Z.; Yu, W.; Su, M.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1939-1942.
- <sup>14</sup> Nising, C.F.; Ohnemüller, U.K.; Bräse, S. *Synthesis* **2006**, 2643-2645.
- <sup>15</sup> Linker, T.; Vorndran, K.; Fudickar, W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10639-10646.
- <sup>16</sup> Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Haack, K.; Matsumura, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 288-290.
- <sup>17</sup> Matsuzawa, M.; Kakeya, H.; Yamaguchi, J.; Shoji, M.; Onose, R.; Osada, H.; Hayashi, Y. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 845-851.
- <sup>18</sup> Evarts, J.B. Jr.; Fuchs, P.L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3673-3675.
- <sup>19</sup> Yu, L.; Zhang, R.; Wang, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2958-2961.
- <sup>20</sup> Morgan, B.S.; Hoenner, D.; Evans, P.; Roberts, S.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2807-2809.
- <sup>21</sup> Dickmeiss, G.; De Sio, V.; Udmarj, J.; Poulsen, T.B.; Marcos, V.; Jørgensen, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6650-6653.
- <sup>22</sup> Kazlauskas, R.J.; Weissfloch, A.N.E.; Rappaport, A.T.; Cuccia, L.A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656-2665.

- <sup>23</sup> Dumortier, L.; Liu, P.; Dobbelaere, S.; Van der Eycken, J.; Vandewalle, M. *Synlett* **1992**, 243-245.
- <sup>24</sup> Carreño, M.C.; García Ruano, J.L.; Garrido, M.; Ruiz, M.P.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6653-6656.
- <sup>25</sup> Brünjes, R.; Tilstam, U.; Winterfeldt, E. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1677-1678.
- <sup>26</sup> De March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; García-García, E.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4473-4483.
- <sup>27</sup> Bickley, J.F.; Evans, P.; Morgan, B.S.; Roberts, S.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 355-362.
- <sup>28</sup> de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3895-3897.
- <sup>29</sup> a) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8665-8668. (b) de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Medrano, J. *An. Quim. Int. Ed.* **1997**, *93*, 81-87.
- <sup>30</sup> Ferrer, E. *Tesis doctoral*. Universitat Autònoma de Barcelona, **2010**.
- <sup>31</sup> (a) Nicolau, K.C.; Montagnon, T.; Baran, P.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993-996. (b) Nicolau, K.C.; Gray, D.L.; Montagnon, T.; Harrison, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 996-1000.
- <sup>32</sup> Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
- <sup>33</sup> Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563.
- <sup>34</sup> Ferrié, L.; Boulard, L.; Pradaux, F.; Bouzbouz, S.; Reymond, S.; Capdevielle, P.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1864-1880.
- <sup>35</sup> Kirkham, J.E.; Courtney, T.D.; Lee, V.; Baldwin, J.E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7219-7232.
- <sup>36</sup> Wu, X.; Liu, J.; Di Tommaso, D.; Iggo, J.A.; Catlow, C.R.A.; Bacsá, J.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7699-7715.
- <sup>37</sup> Toribio, G. *Tesis doctoral*. Universitat Autònoma de Barcelona, **2011**.

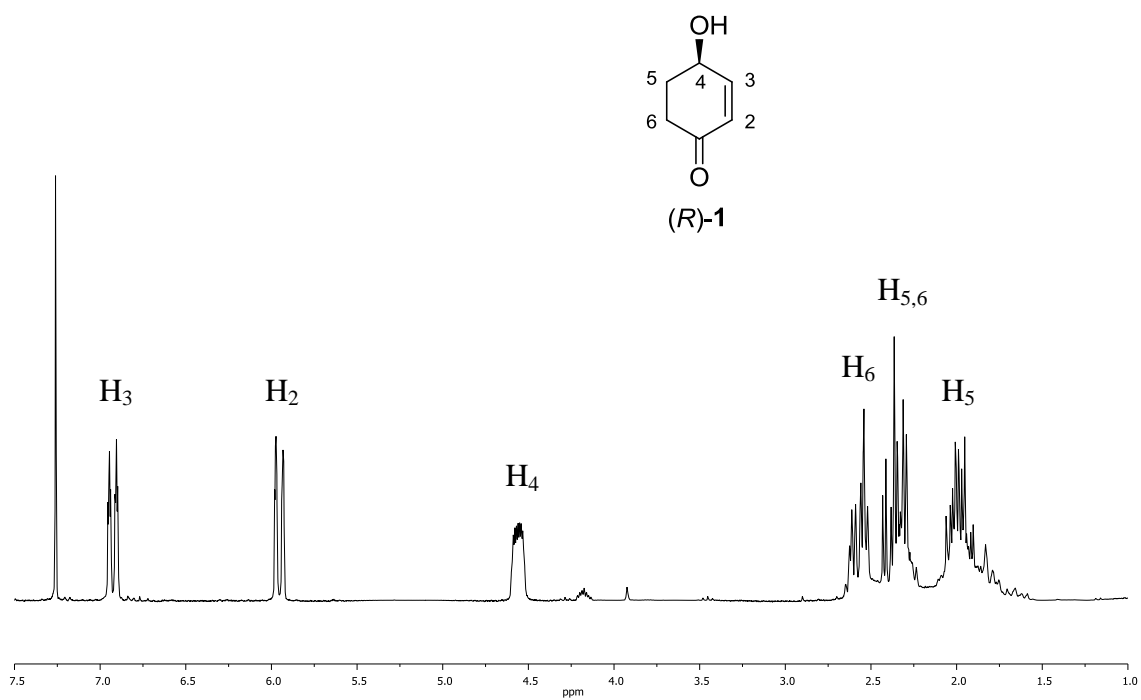


Apèndix d'espectres

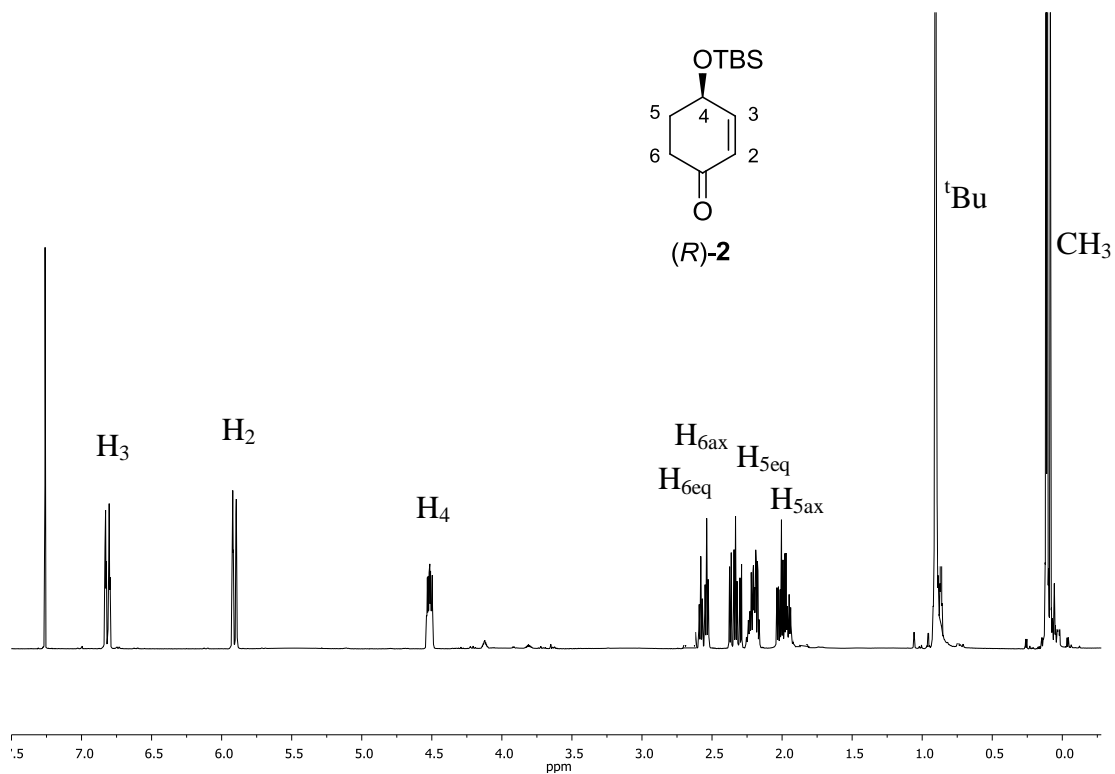
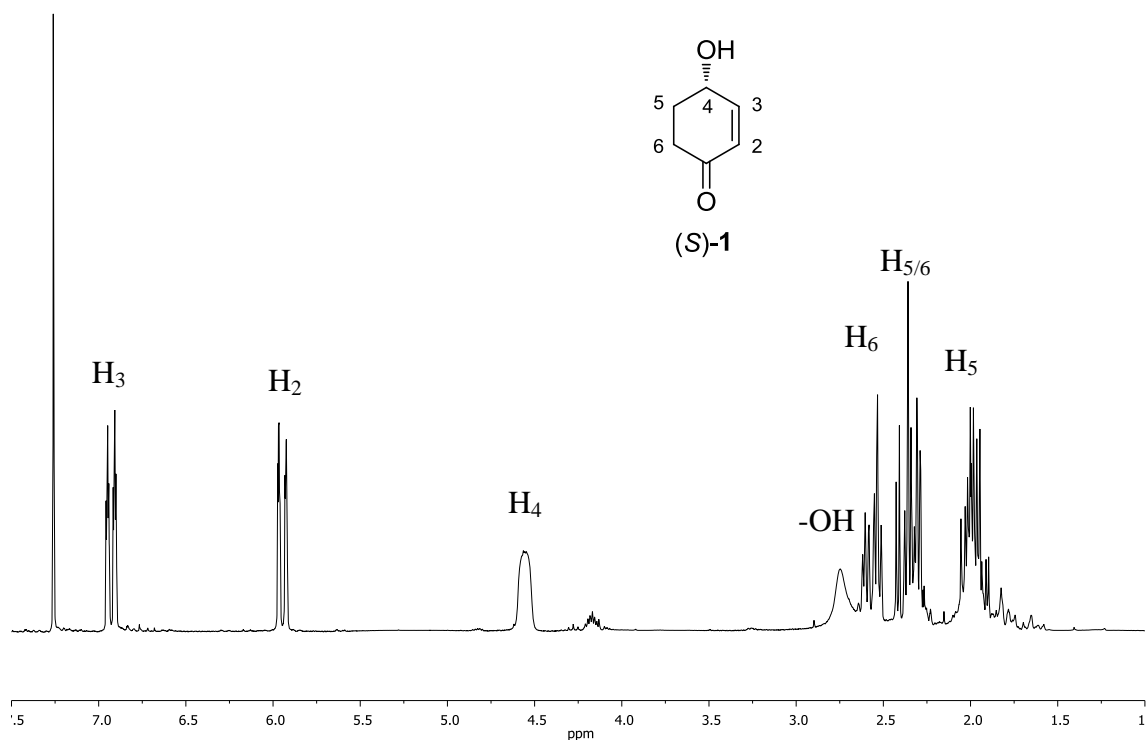


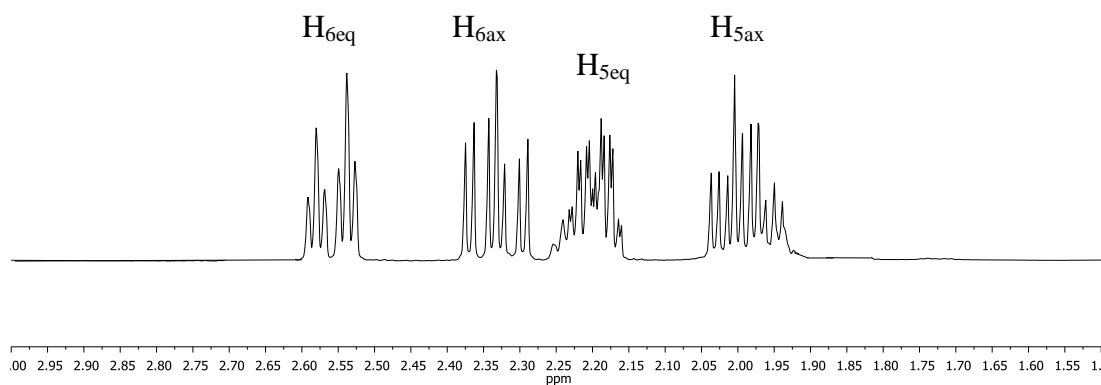
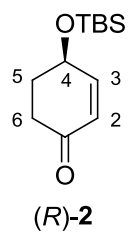


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de *(S)*-**11**

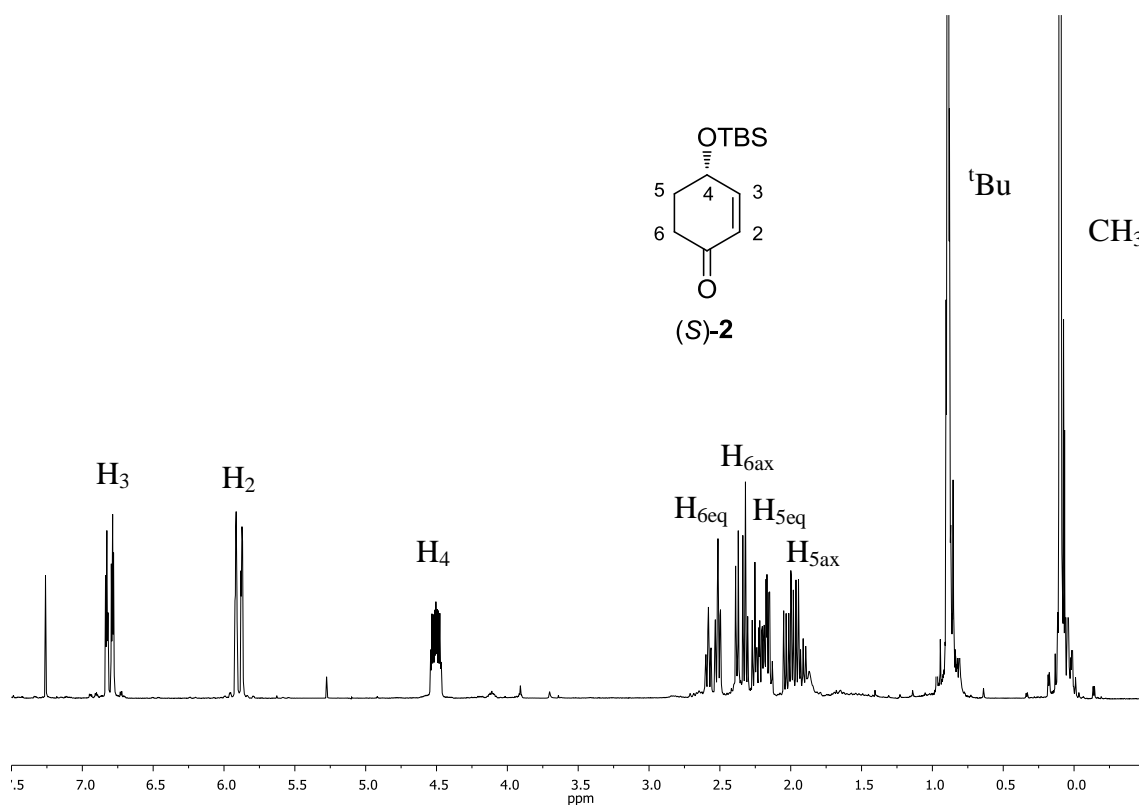
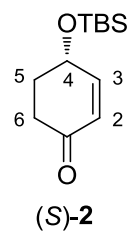


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de *(R)*-**1**





Ampliació de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de (R)-2



$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de (S)-2