



Universitat Autònoma  
de Barcelona

# **Estudio de una nueva metodología de $\alpha$ -hidroxilación directa de $\beta$ - cetoésteres catalizada por iterbio**

MEMORIA DEL MÁSTER EN EXPERIMENTACIÓN QUÍMICA  
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Directores:

Dra. Adelina Vallribera Massó  
Dr. Alexandre Shafir

Miguel Sierra Lorente

Facultad de Ciencias  
Departamento de Química  
2011



Memoria presentada para aspirar al título de  
Máster en Experimentación Química

Miguel Sierra Lorente

Adelina Vallribera Massó

Alexandr Shafir

Bellaterra, 1 de Junio de 2011



## **ÍNDICE**

|   |     |
|---|-----|
| <b>PRÓLOGO.....</b>   | i   |
| Agradecimientos.....  | i   |
| Abreviaturas.....   | iii |
| Resumen.....  | v   |
| <b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>   | 1   |
| 1.1 Procesos oxidativos en la obtención de $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -cetoésteres.....                           | 1   |
| 1.2 $\alpha$ -hidroxilación de compuestos dicarbonílicos mediante catálisis homogénea.....                        | 2   |
| <b>2. OBJETIVOS.....</b>  | 11  |
| <b>3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>   | 13  |
| 3.1 Precedentes en el grupo de investigación.....   | 13  |
| 3.2 Estudio de diferentes complejos metálicos como catalizadores.....   | 14  |
| 3.3 Estudio de la cinética de la reacción con posibles aditivos.....  | 18  |
| 3.3.1 Reacción de la aziridina, 1-[(4-metilfenil)sulfonil)] con acetonitrilo.....                                 | 19  |
| 3.3.2 Influencia del agua y el 1-hidroxi-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo sobre la actividad catalítica..... | 20  |
| 3.4 Estudio de diferentes disolventes.....  | 21  |
| 3.5 Alcance de la reacción.....   | 23  |
| 3.6 Estudio de la reacción de $\alpha$ -hidroxilación burbujeando aire u oxígeno.....                             | 24  |
| 3.7 Pruebas preliminares con ligandos quirales.....   | 27  |
| 3.8 Estudio con dos oxidantes adicionales (peróxido y oxaziridina).....   | 29  |
| <b>4. CONCLUSIONES.....</b>   | 33  |
| <b>5. DESCRIPCIÓN EXPERIMENTAL.....</b>   | 35  |
| 5.1 Técnicas e Instrumentos utilizados.....   | 35  |
| 5.2 Preparación de los diferentes $\beta$ -cetoésteres utilizados como sustratos de partida.....                  | 36  |

|  |           |
|--|-----------|
| 5.2.1 Preparación del 2-oxociclopentano-3-pentilester.....   | 36        |
| 5.2.2 Preparación de la indanona-1-metilester.....   | 37        |
| 5.2.3 Preparación del 2- <i>tert</i> -butoxicarbonilo-ciclopentano a<br>partir del ácido adípico .....                   | 38        |
| 5.3 Preparación de otros productos.....  | 39        |
| 5.3.1 Preparación de la aziridina, 1-[(4-metilfenil)sulfonil].....   | 39        |
| 5.3.2 Preparación del imidazol, 4,5-dihidro-2-metil-1-[(4-<br>metilfenil)sulfonil].....                                  | 40        |
| 5.3.3 Preparación del 3-metilo-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido<br>óxido.....   | 41        |
| 5.4 Procedimiento general para la hidroxilación de $\beta$ -cetoésteres<br>catalizada por triflato de iterbio (III)..... | 42        |
| 5.4.1 Preparación del 1-hidroxi-2-oxociclopentanocarboxilato de<br>etilo.....  | 42        |
| 5.4.2 Preparación del 1-hidroxi-indanona-1-metilester.....   | 43        |
| 5.4.3 Preparación del 1-hidroxi-2-oxociclopentanocarboxilato<br>de metilo.....   | 43        |
| 5.4.4 Preparación del 1-hidroxi-2-oxociclopentanocarboxilato de<br>3-pentilo .....                                       | 44        |
| 5.4.5 Preparación del 1-hidroxi-2-oxocicloheptano de metilo.....   | 44        |
| <b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>   | <b>47</b> |
| <b>ANEXO</b>   |           |
| Índice de fórmulas.....  | I         |
| Colección de espectros.....  | III       |





## PRÓLOGO

### Agradecimientos

El trabajo expuesto en la presente memoria del Máster en Experimentación química ha estado realizado en la Unidad de química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad Autónoma de Barcelona, bajo la dirección de la Dra. Adelina Vallribera y el Dr. Alexandre Shafir. No solo me gustaría dar las gracias por los consejos que me han dado y la dedicación que han puesto en mí, sino que especialmente me gustaría agradecer la confianza depositada para que yo pudiera realizar uno de los objetivos que me había propuesto, que era el de fomentarme aun más tras cursar los estudios universitarios. Gracias en parte a ellos he podido aprender muchos aspectos de la química que un químico no adquiere durante la carrera.

También quiero agradecer a mis compañeros de laboratorio y de la planta por la multitud de consejos y truquillos que me han enseñado. En especial a los del laboratorio 423: Lupe, Nere y Sandra, que aunque fuese el laboratorio de chicas, siempre me acogieron como “una” más. Además de aguantarme en ese momento difícil como es el de escribir la tesina, que es un momento de máxima concentración y mínima distracción, y claro, como ellas y muchos otros saben, a mi me encanta poner la radio, cantar y silbar las canciones que ponen (pásate a cadena 100 no Nere??) aunque amablemente me pedían que bajase el tono (las tres han pasado por ese momento conmigo, ya que afortunadamente Lupe y Sandra son Doctoras y a Nere le falta poco). Gracias también al laboratorio 419: Amalia, Cesar, Chao (what happen?), Dong Mei, Marc por los consejos que me han dado y a Martí por esos ratos echando el café.

Gracias al laboratorio 415: a Claudio y Rafa por molestaros en resolver algún que otro problemilla que tenía cierta semana en la que estabais de canguros, a Rosser por dejar que cada mañana a las 9 me metiese contigo y a Anna y Marta por soportarme todos estos años de carrera y máster.

Gracias a toda esa gente de la universidad con la que he compartido tantísimos momentos durante la carrera y máster, ya fuesen químicos como Guillem, Marc, Nico y Rubi, biólogos como Adrià, David, Pol, David etc.

Y como olvidarme de la gente “Sant Andreuena”. Gente que me quiere, pero que no tiene ni idea de química (a más de uno les he tenido que dar clases) pero que siempre se han preocupado y me han preguntado cómo me iba y que hacía. Gracias

Keko, Sanchez & Susana, Dani, Gerard, Juanito & Alba, Barbas (viva Spoilers), Ernest, etc.

A todos, infinitas gracias por todo.

Pero sobretodo estaré eternamente agradecido a mi familia. A mis padres, porque a pesar de todas las adversidades que hemos tenido a lo largo del tiempo que mi hermana y yo tenemos vida, siempre se han empeñado en que, mínimo, tengamos la formación que ellos no han podido tener para que tengamos un buen futuro. Porque gracias a ellos soy lo que soy, y porque a pesar del accidente, ellos siempre me han repetido que puedo ser lo que yo quisiera. Cabe destacar que sin su gran inversión, jamás podría haber hecho este máster. Gracias hermanita y Raulin por vuestros consejos y por quererme como soy. Os quiero mucho.

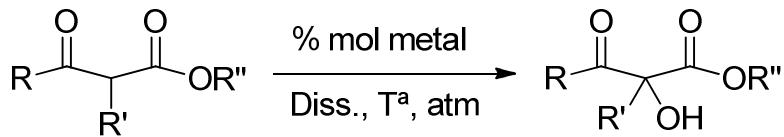
## Abreviaturas

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>3-pen</b>              | 3-pentilo                                     |
| <b>AcOEt</b>              | acetato de etilo                              |
| <b>anh.</b>               | anhidro                                       |
| <b>aq</b>                 | acuoso  |
| <b>atm.</b>               | atmósfera                                     |
| <b>burb.</b>              | burbujear                                     |
| <b>cat.</b>               | catalizador                                   |
| <b>CG</b>                 | Cromatografía de Gases                        |
| <b>CG-MS</b>              | Cromatografía de Gases con detector de Masas  |
| <b><sup>13</sup>C-RMN</b> | Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13    |
| <b>d.</b>                 | días  |
| <b>d (en RMN)</b>         | doblete                                       |
| <b>dd (en RMN)</b>        | doble doblete                                 |
| <b>diss.</b>              | disolvente                                    |
| <b>equiv</b>              | equivalentes                                  |
| <b>ee</b>                 | exceso enantiomérico                          |
| <b>EM</b>                 | Espectroscopia de Masas                       |
| <b>EtOH</b>               | etanol  |
| <b>Et<sub>2</sub>O</b>    | éter dietílico                                |
| <b>Exp.</b>               | Experimento                                   |
| <b>HPLC</b>               | <i>High Performance Liquid Chromatography</i> |
| <b><sup>1</sup>H-RMN</b>  | resonancia magnética nuclear de protón        |
| <b>Hz</b>                 | Hertz   |
| <b>IR</b>                 | espectroscopia de infrarrojo                  |
| <b>J (en RMN)</b>         | constante de acoplamiento                     |
| <b>Lit.</b>               | literatura                                    |
| <b>M</b>                  | molar   |
| <b>mL</b>                 | mililitros                                    |
| <b>[Ox]</b>               | oxidante                                      |
| <b>OTf</b>                | triflato                                      |
| <b>P</b>                  | presión                                       |
| <b>p. ej.</b>             | por ejemplo                                   |

|                           |                                   |
|---------------------------|-----------------------------------|
| <b>P.eb.</b>              | punto de ebullición               |
| <b>P.f.</b>               | punto de fusión                   |
| <b>Ph</b>                 | fenilo                            |
| <b>PM</b>                 | peso molecular                    |
| <b>pp</b>                 | páginas                           |
| <b>proced.</b>            | procedimiento                     |
| <b>q (en RMN)</b>         | cuadruplete                       |
| <b>quint (en RMN)</b>     | quintuplete                       |
| <b>R</b>                  | radical alquilo                   |
| <b>Rec.</b>               | Recristalización                  |
| <b>rdto.</b>              | rendimiento                       |
| <b>s (en RMN)</b>         | singlete                          |
| <b>Satdo</b>              | saturado                          |
| <b>t.</b>                 | tiempo                            |
| <b>t (en RMN)</b>         | triplete                          |
| <b><sup>t</sup>Bu</b>     | <i>tert</i> -butilo               |
| <b>T<sup>a</sup> (°C)</b> | temperatura en grados centígrados |
| <b>t.a.</b>               | temperatura ambiente              |
| <b>THF</b>                | tetrahidrofurano                  |
| <b>Ts</b>                 | tosilo                            |
| <b>δ (en RMN)</b>         | desplazamiento químico            |
| <b>ν</b>                  | número de onda                    |

## RESUMEN

Esta memoria recoge el estudio realizado sobre los parámetros que influyen en la  $\alpha$ -hidroxilación directa de  $\beta$ -cetoésteres catalizada por metales con el objetivo de alcanzar una transformación más eficaz.



Se estudiaron los parámetros como la temperatura, metal, disolvente, atmósfera, oxidante y aditivos.

Se estudió el alcance del la reacción con los parámetros optimizados utilizando diferentes  $\beta$ -cetoésteres comerciales o sintetizados previamente.

Se estudió el *ee* de la reacción utilizando diferentes  $\beta$ -cetoésteres y complejos metálicos con ligandos quirales mediante HPLC.



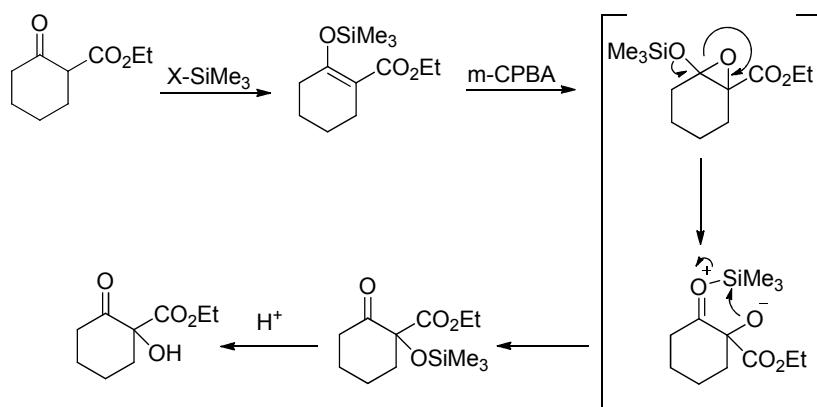
## 1. INTRODUCCIÓN

Es sabido que los  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -cetoésteres son compuestos dicarbonílicos que se emplean como sustratos de partida y para la síntesis de productos naturales, como el *aspidosperma*,<sup>1</sup> y fármacos. Se están empezando a emplear en el campo de la medicina como antibacterianos, es el caso de la tetraciclina, y como antibióticos, como p.ej. en la síntesis del 3-aryl-3-hidroxi-2-oxindoles, doxiciclina<sup>2</sup> y kjellmanianone.<sup>3</sup>

Una transformación atractiva para la obtención de  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -cetoésteres consiste en una oxidación en el carbono  $\alpha$  de compuestos dicarbonílicos. Estos procesos más comunes de oxidación se describen brevemente a continuación.

### 1.1 Procesos oxidativos en la obtención de $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -cetoésteres

La oxidación Rubottom es una transformación efectiva que consiste en la formación de  $\alpha$ -hidroxicetonas a partir de compuestos carbonílicos. Desde el punto de vista mecanístico la secuencia empieza con la síntesis del enol sililado para formar posteriormente el epóxido con m-CPBA y finalmente, acidificando, se aísla el producto oxidado (Esquema 1).<sup>4</sup> El  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -cetoéster se obtiene puro después de dos etapas.



**Esquema 1.** Mecanismo de la oxidación de Rubottom.

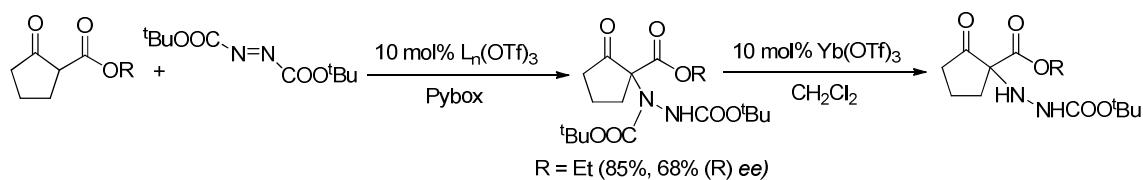
Para las aplicaciones de la reacción de Rubottom en  $\beta$ -cetoésteres, ver: ref. 5a, b, c, d.

Otro método oxidativo se basa en la utilización del dimetildioxirano (DMD) como oxidante.<sup>6</sup> A pesar de las ventajas, la reacción comporta la liberación de la acetona en el medio, cosa que en casos determinados puede provocar la formación de subproductos no deseados. Así mismo, el empleo de oxaziridinas<sup>7</sup> como oxidante

terminal, está asociada a la formación de impurezas a causa de la formación de cantidades estequiométricas de iminas. En dicho contexto, una de las vías con más interés a nivel ecológico y económico, es la utilización de oxígeno molecular, ya que en este caso la reacción generaría una molécula de agua.<sup>8</sup> Una variante catalítica de esta transformación, además, es poder llevar a cabo un proceso estereocontrolado, permitiendo el desarrollo de transformaciones oxidativas enantio, regio y diastereoselectivas.

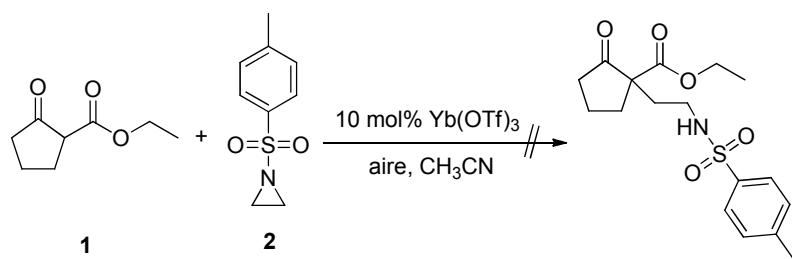
## 1.2 $\alpha$ -Hidroxilación de compuestos dicarbonílicos mediante catálisis homogénea.

En nuestro grupo de investigación, los Drs. J. Comelles y A. Pericas estudiaron reacciones de adición de Michael<sup>9</sup> de  $\beta$ -cetoesters cíclicos catalizadas por lantánidos en presencia de ligandos quirales con el fin de desarrollar reacciones enanioselectivas, obteniendo rendimientos altos de reacción y de *ee*. Un ejemplo de dicha transformación enanioselectiva es la primera etapa del esquema 2.



**Esquema 2.** Ejemplo de la reacción de Michael.

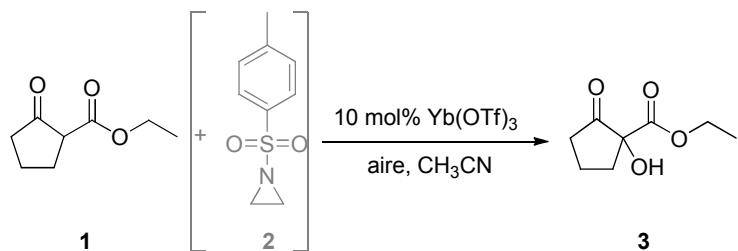
Posteriormente, con el objetivo de extender el concepto de la adición enanioselectiva al proceso de alquilación, la Dra. C. Gimbert ensayó el uso de la aziridina **2** como electrófilo en la alquilación de un  $\beta$ -cetoéster. Para este proceso utilizó  $Yb(OTf)_3$  como catalizador y acetonitrilo como disolvente (Esquema 3).



**Esquema 3.** Reacción de alquilación estudiada por la Dra. C. Gimbert.

Los resultados obtenidos no mostraron la correspondiente alquilación como se pretendía, al hallarse en la mezcla de reacción un producto con PM = 172 y no 353.4 (por GC-MS) que correspondería al producto deseado. Para explicar dicha observación

se propuso una reacción oxidativa para formar el producto  $\alpha$ -hidroxilado **3** ( $PM = 172$ ) (Esquema 4).



**Esquema 4.** Reacción de  $\alpha$ -hidroxilación.

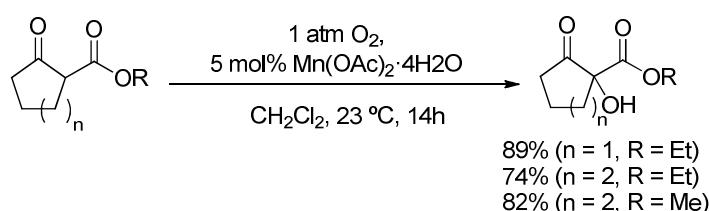
A continuación, la formación de **3** fue confirmado mediante su separación y su caracterización por RMN. Además de **3**, se observó también la formación de un subproducto derivado de la aziridina **2**, del cual se hablará en el apartado 3.3.1.

Llegados a este punto, se repitió la reacción, y confirmada la reproducibilidad de la misma, se continuó por esta línea de investigación, ya que, estas condiciones de reacción, en ausencia aparente de un oxidante, diferían de las existentes en la literatura (ref: 4, 6-8). Se realizaron dos ensayos, con atmósfera de nitrógeno y aire. Se concluyó que el oxígeno del aire posiblemente sería la fuente del átomo de oxígeno en el grupo hidroxilo del producto, ya que en atmósfera de nitrógeno solo se observaron trazas del **3**. También se pudo concluir que la reacción necesitaba un catalizador, ya que las pruebas sin  $Yb(OTf)_3$  no funcionaron.

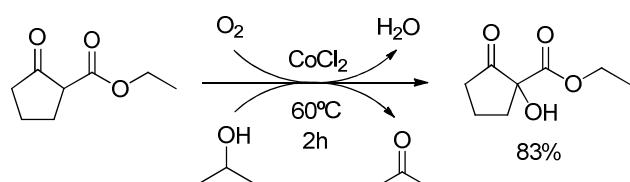
Dado que en el momento en el que comenzamos con nuestra investigación ya existían varios grupos trabajando en el tema, se realizó un estudio previo de la bibliografía sobre  $\alpha$ -hidroxilación oxidativa de compuestos carbonílicos. Hay muchos procesos de  $\alpha$ -hidroxilación, pero la hidroxilación directa es poco usual. La clave para que ocurra esta reacción es que, el  $H_\alpha$  sea suficientemente ácido como para producirse una desprotonación fácil al tener lugar la quelación del sustrato con el catalizador.

Las fuentes de oxígeno más frecuentes son las oxaziridinas, también conocidas como reactivos de Davis, y los peróxidos.

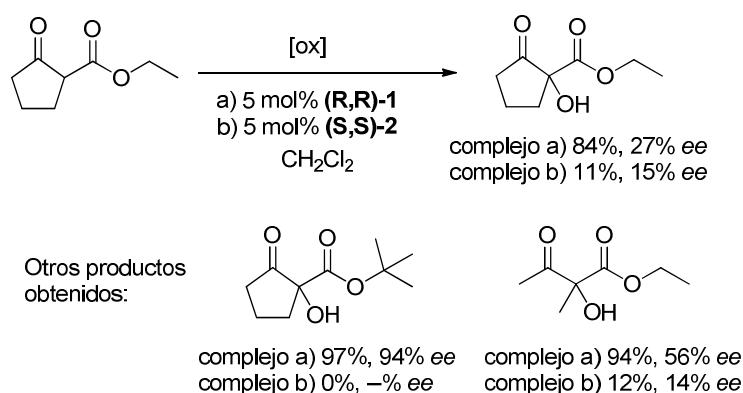
Jens Christoffers<sup>10</sup> y colaboradores (1999) fueron los primeros en describir un método de  $\alpha$ -hidroxilación directa en dicarbonilos, utilizando  $Mn(OAc)_2 \cdot 4H_2O$  como catalizador bajo atmósfera de oxígeno en diclorometano, obteniendo resultados satisfactorios en tres  $\beta$ -cetoésteres cíclicos (Esquema 5).

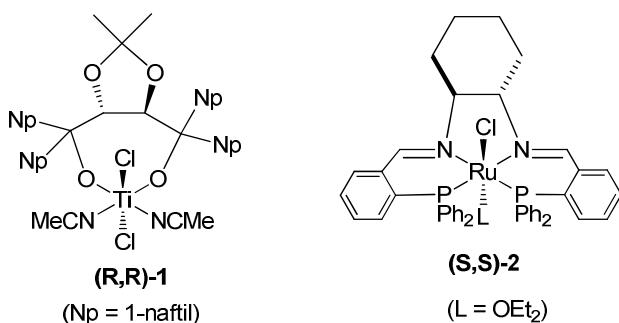
**Esquema 5.** Reacción con un catalizador de manganeso.

Sylvain Juge y colaboradores (2000),<sup>11</sup> siguiendo los pasos de J. Christoffers, describieron un método sencillo y eficiente de monohidroxilación de compuestos dicarbonílicos, utilizando una cantidad catalítica de CoCl<sub>2</sub> en una mezcla de acetonitrilo/isopropanol, donde el oxígeno molecular actúa como oxidante (Esquema 6).

**Esquema 6.** Ejemplo de la reacción con un catalizador de cobalto.

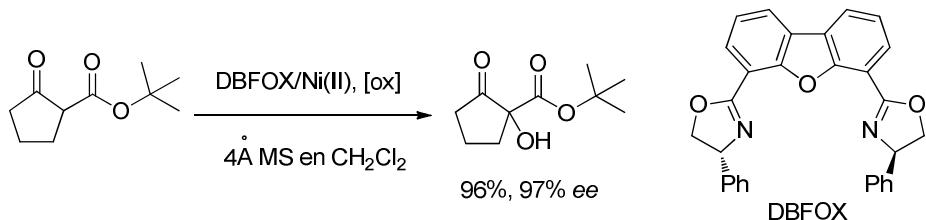
Posteriormente, Antonio Mezzetti y Antonio Togni (2004),<sup>12</sup> desarrollaron un método de  $\alpha$ -hidroxilación de  $\beta$ -cetoesteres de manera enantioselectiva, con complejos de titanio y rutenio, que ya les había funcionado con éxito en otras reacciones, como la aminación y la halogenación. Esta metodología aprovecha el hecho de que la forma enólica está favorecida por la adición de una cantidad catalítica de un complejo quiral de titanio (**R,R**)-1 o de rutenio (**S,S**)-2 (Figura 1), además de un oxidante como el dimetildioxirano o las oxaziridinas. Cabe destacar que los resultados obtenidos con titanio fueron superiores a los de rutenio, ya que este último sólo se mostró eficaz con sustratos cíclicos y sencillos (Esquema 7).

**Esquema 7.** Ejemplos de la reacción con complejos de titanio y rutenio.



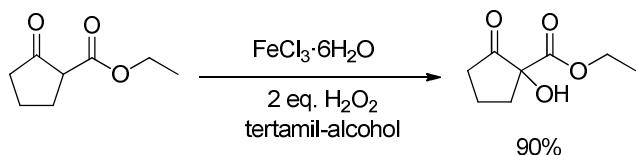
**Figura 1.** Complejos de titanio y rutenio utilizados por A. Mazzetti y A Togni en reacciones como aminación y halogenación.

Posteriormente Takeshi Toru y Norio Shibata (2006),<sup>13</sup> ensayaron los complejos DBFOX-Zn (II) y DBFOX-Ni (II), que empleaban en reacciones enantioselectivas de fluoración y cloración, para comprobar si serían activos en catálisis de  $\alpha$ -hidroxilación directa de ídoles y  $\beta$ -cetoésteres (Esquema 8). Se concluyó que el complejo de Zn (II) era apropiado para la reacción con sustratos de tipo indol y el complejo de Ni (II) para los de  $\beta$ -cetoesteres. Por tanto, describieron un nuevo método sencillo donde obtuvieron *ee* superiores a 90% en compuestos cíclicos y acíclicos, utilizando DBFOX-Ni (II) como catalizador y una oxaziridina como oxidante en presencia de 4 Å MS en el seno de diclorometano.



**Esquema 8.** Ejemplo de la reacción con catalizador de níquel.

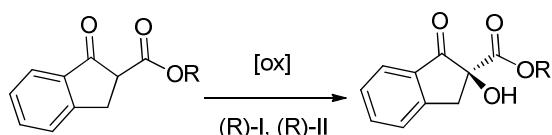
Dos años después (2008), Matthias Beller<sup>14</sup> y colaboradores desarrollaron un método de  $\alpha$ -hidroxilación directa catalizada por complejos de hierro. En este caso se utiliza agua oxigenada en el seno de *tert*-amil-alcohol, siendo la transformación efectiva solo en sustratos cíclicos (Esquema 9).



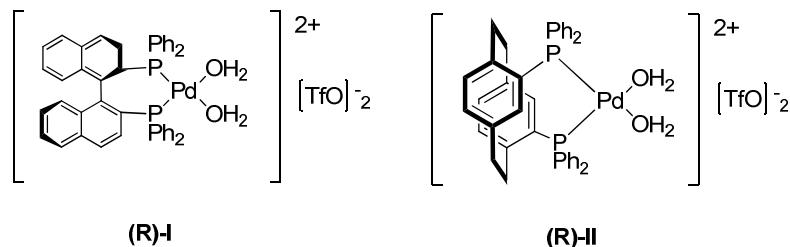
**Esquema 9.** Ejemplo de la reacción con un catalizador de hierro.

El más reciente ejemplo de una reacción de hidroxilación directa con metales de transición data de 2009-2010, desarrollada por King Kuom Hii<sup>15,16</sup> y colaboradores, en

la que basándose en los resultados obtenidos, primero por Mezzetti, y posteriormente por Shibata, se emplearon dos tipos de catalizadores quirales de paladio (Figura 2) y dimetildioxirano como oxidante, eliminando así la necesidad de purificar el producto mediante una columna cromatográfica, ya que el dimetildioxirano es un oxidante volátil y da acetona como subproducto (Esquema 10). El método, además, representó una mejora de los anteriores métodos, logrando efectividad tanto en sustratos cíclicos como acíclicos con ee de hasta 98% en algunos casos.

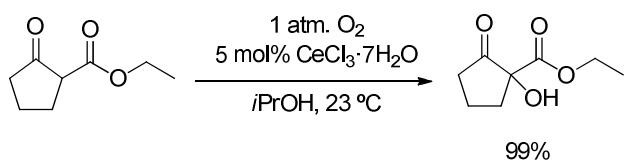


**Esquema 10.** Ejemplo de la reacción con los complejos de paladio.



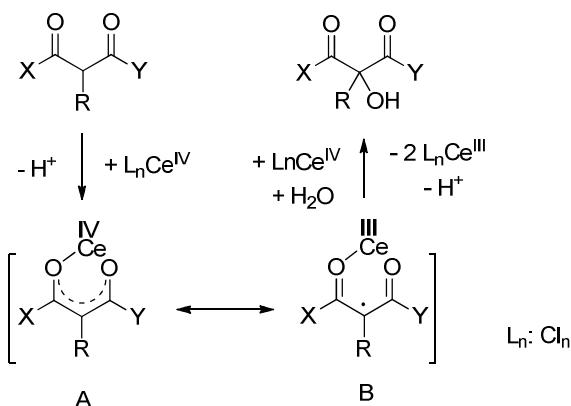
**Figura 2.** Complejos de paladio utilizados por K. K. Hii y colaboradores en la reacción de hidroxilación directa.

Christoffers investigó en primer lugar la  $\alpha$ -hidroxilación de  $\beta$ -cetoésteres con un catalizador de manganeso con resultados satisfactorios en tres sustratos. Sin embargo, mejoró sus resultados al cambiar de catalizador, usando cantidades catalíticas de cloruro de cerio heptahidratado en el seno de isopropanol con oxígeno molecular como oxidante (Esquema 11). El único inconveniente de su método es la formación de un subproducto fruto de  $\alpha$ -cloración no deseada. Aun así, el método se mostró eficaz con sustratos cíclicos y acíclicos, aunque estos últimos con rendimientos de hasta 50%.



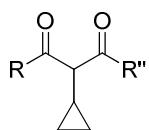
**Esquema 11.** Ejemplo de  $\alpha$ -hidroxilación de un sustrato acíclico con  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  como catalizador.

Christoffers propuso un mecanismo (Esquema 12),<sup>17</sup> donde se produce la oxidación *in situ* de Ce<sup>III</sup> a Ce<sup>IV</sup> por el O<sub>2</sub>, de acuerdo con la ecuación:

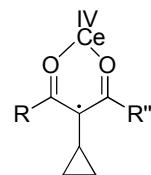


**Esquema 12.** Mecanismo propuesto por J. Christofers.

Con el fin de comprobar el mecanismo, Christofers y colaboradores realizaron una serie de experimentos que consistieron en estudiar la reacción de un β-cetoéster que poseía un anillo ciclopropílico en la posición α (Figura 3).<sup>18</sup> En este caso la apertura del anillo ciclopropílico sería indicio de que la reacción pasa por un intermedio radicalario tipo B. Los resultados demostraron que la reacción funcionaba sin abrirse el anillo, de ahí que en un primer momento se descartase la posibilidad de un intermedio radicalario en la posición α (Figura 4).

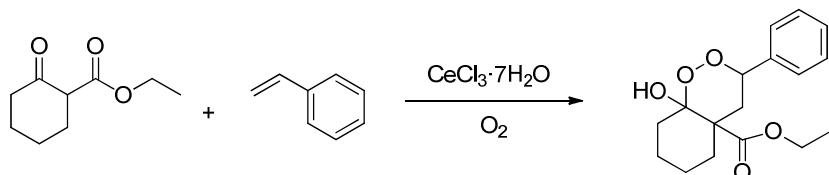


**Figura 3.** Ejemplo de sustrato de partida.



**Figura 4.** Intermedio de reacción.

Sin embargo el radical pudo ser atrapado por reacción con estireno para dar lugar a hidroperóxidos como el que aparece en el esquema 13.

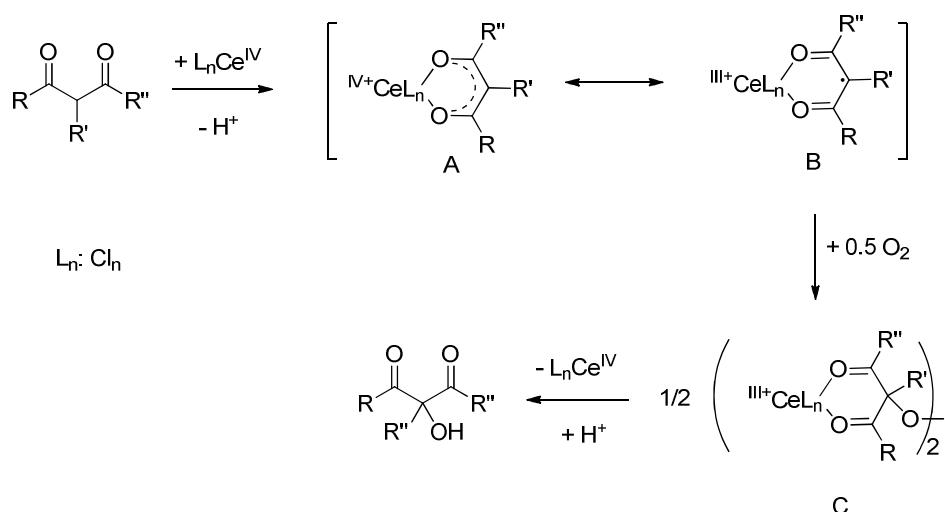


**Esquema 13.** Reacción de compuestos β-dicarbonílicos con estireno.

Posteriormente, realizaron un ensayo para determinar si el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo provenía del oxígeno molecular, o si la fuente eran moléculas de agua. Se confirmó que el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo provenía del oxígeno

molecular tras realizar un estudio basado en el marcaje del átomo de oxígeno molecular y el átomo de oxígeno del agua.<sup>19</sup>

Con todos estos datos se propuso finalmente la siguiente hipótesis mecanística.



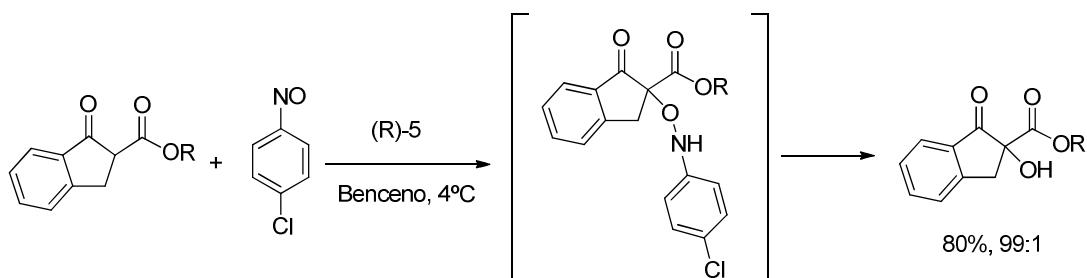
**Esquema 14.** Modificación de la hipótesis del mecanismo de J. Christoffers.

El compuesto β-dicarbonilo es oxidado por el complejo de Ce (IV), formándose un intermedio radicalario que puede reaccionar con el oxígeno para dar lugar al peróxido dimérico C u otros peroxicompuestos. Christofers propone que su reacción podría dar lugar al β-dicarbonilo α-hidroxilado con la consecuente oxidación del Ce(III) (Esquema 14).<sup>20</sup>

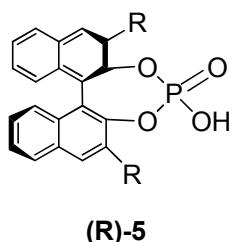
J. Christoffers afirma, que "...other trivalent Lewis acids, like Sc(III), Yb(III), La(III) or Eu(III) compounds, do not perform this  $\alpha$ -hydroxylation reaction, which makes the Ce(III)/Ce(IV) redox pair unique among all rare earth elements". Esta afirmación es la que nosotros en nuestro estudio cuestionamos, ya que como se verá nuestro catalizador es un complejo de Iterbio.

Cabe destacar que en 2009, Guofu Zhong<sup>21</sup> y colaboradores, publicaron un nuevo concepto de  $\alpha$ -hidroxilación directa de compuestos dicarbonílicos basado en la organocatálisis, utilizando compuestos de ácido forfórico quiral (Figura 5) con un reactivo nitroso como fuente de oxígeno, para obtener productos enantiopuros de  $\alpha$ -hidroxicarbonilo (Esquema 15). Se anticipaba, en base a otros resultados, que por protonación del átomo de nitrógeno de los compuestos nitrosos, seguido de una rotura heterolítica del enlace N-O, se podría tener acceso a la formación mayoritaria de uno de los enantiómeros. De esta manera, describieron la primera reacción de hidroxilación

catalizada por un ácido fosfórico quiral para compuestos dicarbonílicos a través de la rotura heterolítica del enlace N-O de compuestos nitrosos como fuente de oxígeno.



**Esquema 15.** Reacción con el *p*-cloronitrosobenceno.



**Figura 5.** Derivado quiral del ácido fosfórico. (Para R = SiPh<sub>3</sub> se obtienen los mejores resultados).

Cabe destacar, que por lo general, las reacciones de  $\alpha$ -hidroxilación más eficaces, a nivel de tiempos de reacción, rendimiento y selectividad, se dan en los compuestos cíclicos, siendo (por razones de momento no aclarados) los cíclicos de 6 eslabones los más inertes. Las posibles razones de la menor reactividad de los sustratos acíclicos son el impedimento estérico y la menor acidez del protón intercarbonílico (Figura 6).



**Figura 6.** Comparación de  $pK_a$  de dos  $\beta$ -cetoésteres acíclicos.



## 2. OBJETIVOS

1. Estudiar los parámetros que influyen en la  $\alpha$ -hidroxilación de  $\beta$ -cetoésteres.
  - Ensayar diferentes catalizadores metálicos: complejos de lantánidos (Ce, Sm, Yb, La, y Eu) y complejos de algunos metales de transición.
  - Ensayar diferentes oxidantes.
  - Estudio de la reacción con diferentes disolventes, variando la temperatura y añadiendo aditivos.
2. Con los parámetros optimizados, establecer el alcance de la reacción.
3. Estudiar el mecanismo.
4. Llevar a cabo estudios preliminares para ver si es posible obtener excesos enantioméricos al utilizar complejos metálicos de ligandos quirales.



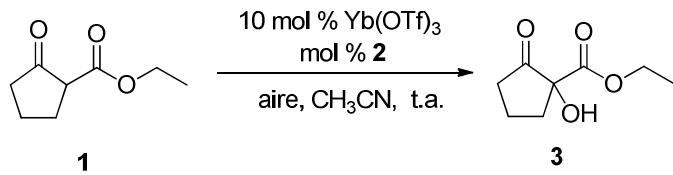
### **3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **3.1 Precedente en el grupo de investigación**

En nuestro grupo de investigación, como ya se ha comentado en el apartado anterior, la Dra. Carolina Gimbert observó la hidroxilación de la posición  $\alpha$  de un  $\beta$ -cetoester al intentar una alquilación utilizando la aziridina 2 como reactivo.

Por tanto, se abrió una nueva línea de investigación sobre este tipo de reacciones de  $\alpha$ -hidroxilación directa. Para ello se repitieron los resultados previamente obtenidos por la Dra. Gimbert. Cabe destacar que el papel de la aziridina **2** no estaba claro, así que el primer paso para la optimización de la reacción fue el estudio del efecto de la cantidad de **2** empleada (Tabla 1).

**Tabla 1.** Resultados al utilizar diferentes cantidades de aziridina 2.



| Mol % 2 | Tiempo*    | Conversión |
|---------|------------|------------|
| 0%      | 8 días **  | ---        |
| 10%     | 4 días 10h | 100        |
| 20%     | 4 días     | 100        |
| 50%     | 3 días     | 100        |

\* Tiempo necesario para que finalice la reacción. \*\* Transcurrido este tiempo se decidió parar la reacción al no observar producto.

Los ensayos se llevaron a cabo con 0.262 mmol de  $\beta$ -cetoéster cíclico 1, utilizando 10 mol% de Yb(OTf)<sub>3</sub>, en aire y variando la cantidad de la aziridina desde 0 mol% hasta 50 mol%. Los resultados se muestran en la Tabla 1 y confirman que a mayor cantidad de aziridina 2, menos tiempo de reacción, y que sin 2 la reacción no

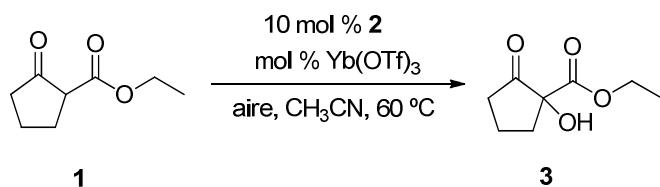
funciona. Pero cabe destacar la poca reproducibilidad de la reacción, ya que el problema que se encontró fué que la reacción no funcionaba siempre en el mismo intervalo de tiempo.

Así que se repitió el experimento anterior con 10 mol% y 0 mol% de **2** a 60 °C para estudiar el efecto de la temperatura. En este caso, ambas reacciones alcanzaron conversión completa en menos de 8 h y de manera más reproducible. Por tanto se concluyó que la temperatura era un factor importante en la transformación del producto y que la reacción con **2** era más rápida, a pesar de no saber el papel que ejerce en la transformación.

### 3.2 Estudio de diferentes complejos metálicos como catalizadores.

Una vez establecida la temperatura a la cual realizar la reacción, se procedió a estudiar la cantidad de catalizador necesaria para llevar a cabo la transformación. El ensayo se realizó con 0.262 mmol de  $\beta$ -cetoéster cíclico **1** utilizando desde 0 mol% hasta 10 mol% de  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  en aire o atmósfera de nitrógeno a 60 °C.

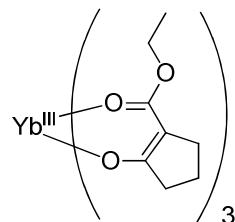
**Tabla 2.** Resultados variando la cantidad de catalizador.



| Entrada  | % $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ | Atmósfera | Conversión % CG | Tiempo*   |
|----------|-----------------------------|-----------|-----------------|-----------|
| <b>1</b> | 0%                          | Aire      | $\approx 0$     | 5 días**  |
| <b>2</b> | 1%                          | Aire      | $\approx 25$    | 5 días    |
| <b>3</b> | 5%                          | Aire      | 95              | 7h 30 min |
| <b>4</b> | 10%                         | Aire      | 88              | 5h 30min  |
| <b>5</b> | 10%                         | Nitrógeno | $\approx 5$     | 3 días    |

\* Tiempo necesario para obtener una conversión total. \*\* Transcurrido este tiempo se decidió parar la reacción al no observar la formación de producto.

Como se puede observar en la tabla 2, la utilización de una mayor cantidad de metal reduce el tiempo de reacción, pero la cantidad de producto final disminuye ligeramente (Entradas 3 y 4). Esto podría deberse a la formación de un complejo (Figura 7) entre el  $\beta$ -cetoéster y el Iterbio, y es indicativo de que este complejo de Iterbio no es el verdadero intermedio de la reacción.



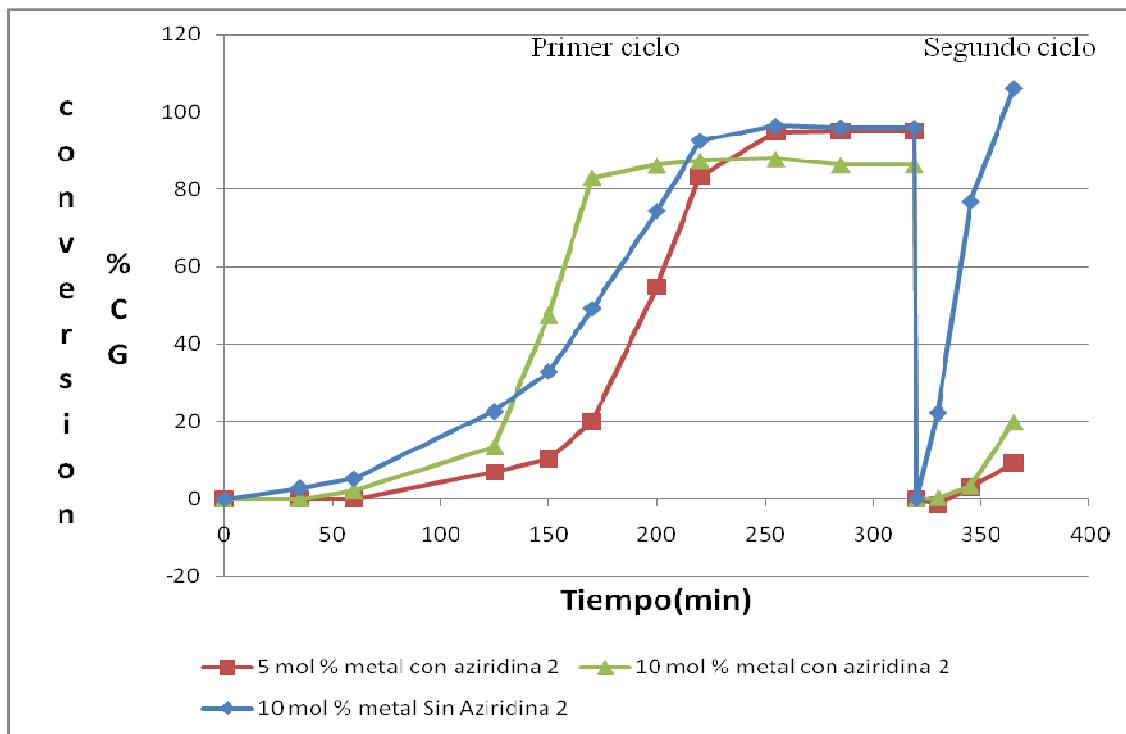
**Figura 7.** Supuesto complejo de iterbio.

También se observó que bajo atmósfera de nitrógeno (Entrada 5) la reacción no funcionaba, por tanto, la presencia de aire en la reacción es fundamental.

A su vez se estudió la cinética de la reacción en función de la cantidad de catalizador empleado. Para realizar este estudio, utilizando el cromatógrafo de gases, se empleó el bifenilo como patrón interno.

El estudio se realizó con el  $\beta$ -cetoéster cíclico **1** utilizando un 10 mol% de Yb(OTf)<sub>3</sub> en aire a 60 °C, y con 1 equiv de bifenilo como patrón interno. El seguimiento de la reacción se realizó por C.G, realizando controles cada 30 min.

**Gráfica 1.** Cinética de reacción dependiendo de la cantidad de catalizador en presencia o no de la aziridina 2.

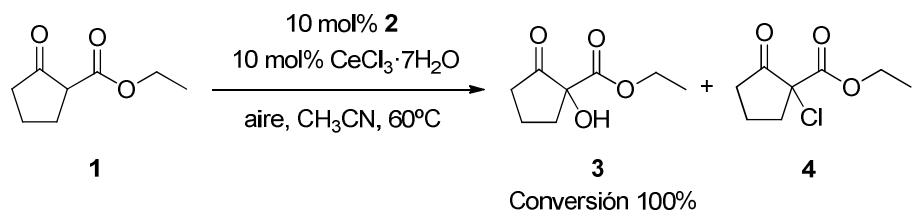


Como se observa en los tres casos del gráfico 1, la reacción tiene un período de inducción, en el que evoluciona de manera lenta, pero en un determinado momento se activa y en menos de 1 h pasa de  $\approx 15$  a  $\approx 100\%$  de conversión CG. Paralelamente la reacción sin aziridina evoluciona de manera más progresiva. También se estudió el tiempo de vida del catalizador. Para ello, una vez se alcanzaba la conversión total de la reacción, se añadía otra vez la misma cantidad de sustrato de partida, y así sucesivamente hasta cinco ciclos, que fue el máximo de ciclos que pudimos realizar en un solo día. A partir del segundo ciclo la reacción es más rápida, disminuyendo el periodo de inducción. En los tres casos mostrados en la gráfica este proceso de añadir sustrato de partida 1 una vez que la reacción finalizaba se repitió cinco veces, confirmándose que el catalizador no se inhibe.

La presencia del período de inducción seguido por una reacción rápida en principio podía explicarse por la formación lenta de un complejo de iterbio parecido al mostrado en la figura 7, de un subproducto que actuaría como agente activante o iniciador, o de las etapas de propagación de la reacción (reacción en cadena). Esta suposición se describe en el apartado de estudio de aditivos.

Como nuestro catalizador es poco usual en este tipo de reacciones, se quiso probar si otros metales de transición y lantánidos eran también activos bajo nuestras condiciones.

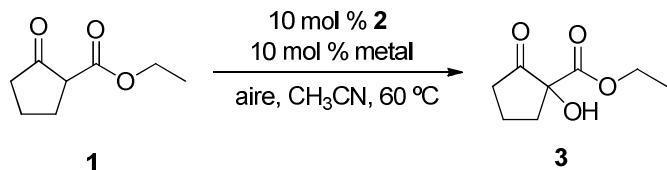
Primero se estudió si el catalizador de cerio empleado por Christoffers era efectivo en nuestras condiciones de reacción. Para ello se emplearon 0.262 mmol de  $\beta$ -cetoéster cíclico **1** utilizando 10 mol% de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  en aire a 60 °C.



**Esquema 16.** Reacción con  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

La reacción con  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (Esquema 16) finalizó en 5h, pero por C.G. masas se observó, a parte del producto hidroxilado, la formación del producto clorado en la posición  $\alpha$ , procedente de uno de los cloros del cerio, tal y como describe Christoffers en sus artículos. Posteriormente se ensayaron otros metales de transición y lantánidos bajo las mismas condiciones utilizando 10 mol % de metal y 10 mol% de aziridina **2** en aire a 60 °C.

**Tabla 3.** Resultados de los diferentes catalizadores empleados.



| Entrada  | Sal                       | Tiempo   | Conversión % CG* |
|----------|---------------------------|----------|------------------|
| <b>1</b> | $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ | 6h 30min | 82               |
| <b>2</b> | $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ | 6h 30min | 62               |
| <b>3</b> | $\text{La}(\text{OTf})_3$ | 6h 30min | 76               |
| <b>4</b> | $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ | 6h 30min | 82               |

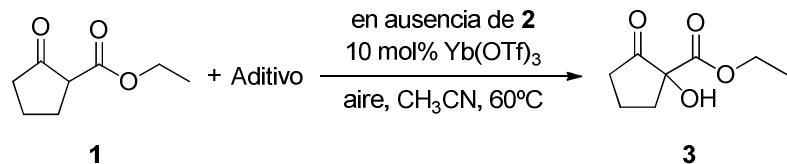
|          |                      |          |    |
|----------|----------------------|----------|----|
| <b>5</b> | Sc(OTf) <sub>3</sub> | 6h 30min | 20 |
| <b>6</b> | Cu(OTf) <sub>2</sub> | 6h 30min | 0  |
| <b>7</b> | Pd(dba) <sub>2</sub> | 6h 30min | 0  |

\* Se utilizó bifenilo como patrón interno.

Como se observa en la Tabla 3, los triflatos de lantánidos que Christoffers argumentó que no serían activos (Entradas 1, 2, 3 y 4) funcionaron. En el caso del triflato de cobre (Entrada 6) no se obtuvo el producto **3**, aunque por CG se observó la formación de otros productos que no se investigaron. El escandio y paladio (Entradas 5 y 7) no funcionaron. Se estudió el Pd(dba)<sub>2</sub> debido a que el vidrio del tubo del multireactor utilizado para hacer las reacciones había sido previamente utilizado para llevar a cabo reacciones con este metal, y viendo el resultado, descartamos que fuese por los restos de paladio los que catalizaban la reacción.

### 3.3 Estudio de la cinética de la reacción con posibles aditivos

Tras observar la presencia de un periodo de inducción en el caso de las reacciones con **2**, se estudiaron las posibles causas de dicho período, ya que su eliminación daría lugar a una transformación rápida. Las condiciones ensayadas fueron 0.262 mmol de sustrato **1**, 10 mol% de Yb(OTf)<sub>3</sub>, en el seno de acetonitrilo y bajo atmósfera de aire a 60°C en presencia de varios aditivos que supuestamente podían actuar de manera favorable en la reacción reduciendo el tiempo o activando la reacción siguiendo el esquema 17.

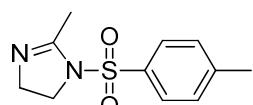


**Esquema 17.** Reacción general.

A continuación se describe el estudio llevado a cabo para eliminar el período de inducción y así reducir el tiempo de reacción.

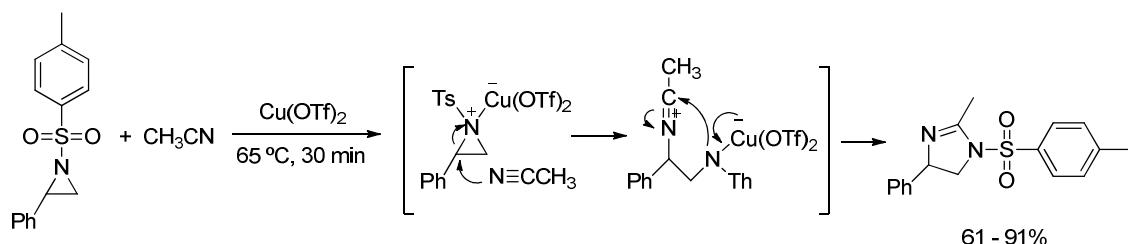
### 3.3.1 Reacción de la aziridina 2 con acetonitrilo.

Llegados a este punto, cabe hacer un pequeño inciso antes de explicar este subapartado. En la reacción general de  $\alpha$ -hidroxilación de **1**, que se lleva a cabo en presencia de la aziridina **2**, siempre se observa, ademas del pico del producto **3** a 3.01 min, un pico adicional a 6.65 min con el  $M^+ = 238.31$  (GC-MS), y cuya identidad resultó ser el dihidroimidazol **6** (Figura 8).



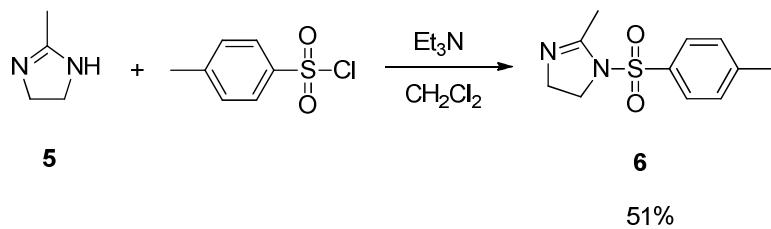
**Figura 8.** Dihidroimidazol **6**.

Este subproducto se debe a una reacción entre la aziridina **2** y el acetonitrilo, posiblemente de manera análoga a la reacción catalizada con  $Cu(OTf)_2$ , descrita por Ghorai. M. K. y colaboradores (Esquema 18),<sup>22</sup> donde primero el metal se coordina al átomo de nitrógeno de la aziridina, posteriormente existe un ataque nucleófilo del acetonitrilo al carbono disubstituido del anillo, provocando que el anillo de tres miembros de abra y finalmente se produce una ciclación intramolecular.



**Esquema 18.** Reacción de una aziridina con acetonitrilo.

El producto **6** se preparó de manera independiente mediante tosilación del dihidroimidazol **5** (Esquema 19).<sup>23</sup>



**Esquema 19.** Síntesis del dihidroimidazol **6**.

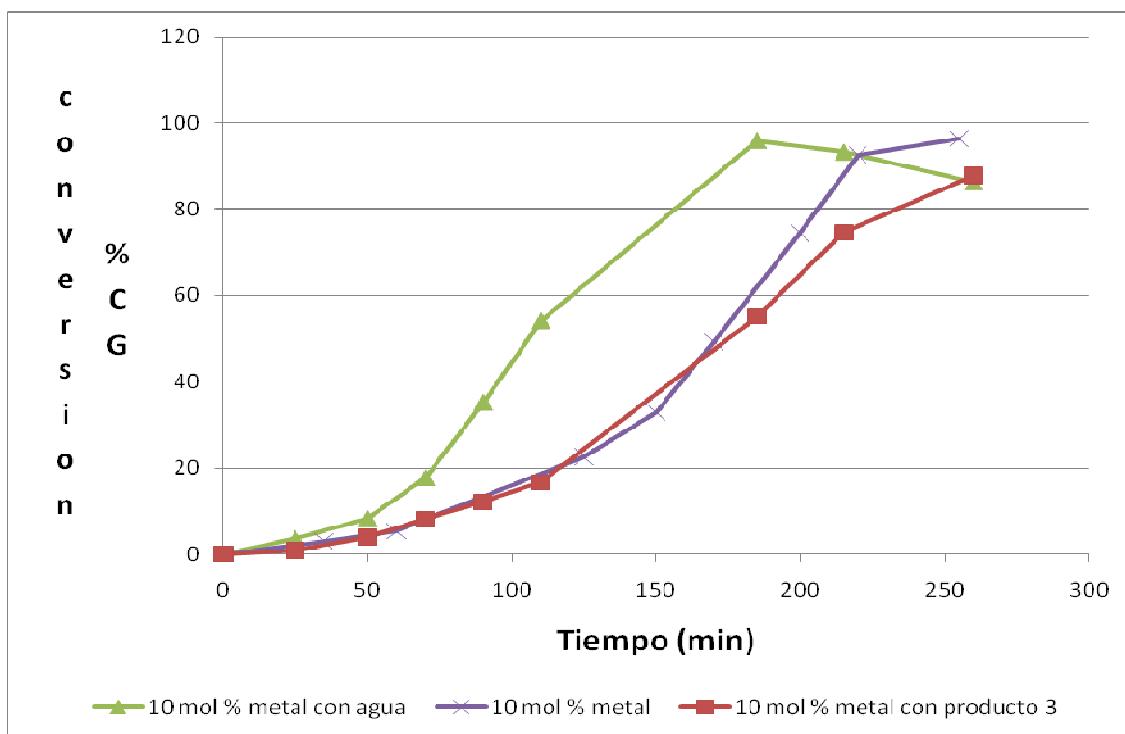
Se llevó a cabo una reacción habitual de  $\alpha$ -hidroxilación en presencia de la aziridina **2**, observándose nuevamente la formación del subproducto a 6.65 min en el espectro CG. A continuación, al crudo de reacción se le fue añadiendo cantidades pequeñas del dihidroimidazol **6**, observándose el aumento en la intensidad del pico del subproducto a 6.65 min, confirmándose de este modo que el subproducto formado y imidazol **6** eran el mismo compuesto.

Así, una vez obtenido **6**, se estudió si la presencia de este subproducto afectaba de manera significativa el transcurso de la reacción, contribuyendo a la desaparición del periodo de inducción. Para ello se realizó el siguiente experimento. A las condiciones de 0.262 mmol de  $\beta$ -cetoéster cíclico **1** utilizando 10 mol% de Yb(OTf)<sub>3</sub> en aire a 60 °C, se le añadieron 0.4 equiv dihidroimidazol **6**. Al contrario de lo que se esperaba, se descubrió que la presencia del dihidroimidazol **6** inhibía la reacción.

### 3.3.2 Influencia del agua y el producto **3** sobre la actividad catalítica

Ante la posibilidad de que el agua que se genera al producirse la reacción contribuya a la desaparición del período de inducción, se llevó a cabo una reacción de  $\alpha$ -hidroxilación de **1** utilizando 10 mol% de Yb(OTf)<sub>3</sub> en aire a 60 °C a la que se añadieron 0.5 equivalentes de agua. Los resultados que se obtuvieron mediante CG revelaron que la presencia del agua no influía en el transcurso de la reacción. Por último se estudió la presencia del propio producto hidroxilado **3**, ya que quizás a medida que se forma el producto **3**, este podría activar la reacción formando un complejo con el metal que fuese el verdadero catalizador. Así, a la reacción modelo se le añadió 0.2 equivalentes de producto **3**. Como en el caso del agua, el hecho de que se forme el producto **3** no influye en el transcurso de la reacción, ya que al compararlos con la reacción sin el aditivo permanece en los tres casos ese período de inducción y reacción rápida.

En la gráfica 2 se representa la cinética de reacciones en presencia de los agua y del producto **3** como aditivos. La reacción se realizó con 0.262 mol de  $\beta$ -cetoéster cíclico **1** utilizando 10 mol% de Yb(OTf)<sub>3</sub> en aire a 60 °C.

**Gráfica 2.** Cinética de 1 con diferentes aditivos

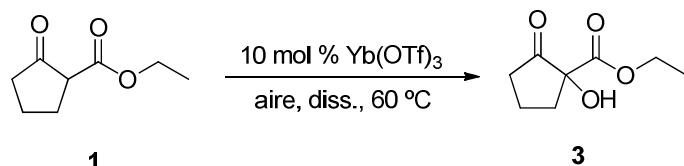
En la gráfica 2, comparando las reacciones con aditivos, líneas verde y roja, con la misma reacción sin aditivo, línea azul, se observa que los tiempos de reacción son prácticamente los mismos.

A partir de este punto, se dejó de utilizar la aziridina 2 en la reacción, ya que por un lado no se logró eliminar el período de inducción y por otro su separación del producto final por cromatografía en columna era difícil. Además al prescindir del uso de la aziridina 2 se eliminó la formación del subproducto 6.

### 3.4 Estudio de diferentes disolventes

A continuación se consideró la posibilidad de que uno de los factores claves fuese la capacidad del disolvente para absorber en su seno el oxígeno atmosférico. Por este motivo se ensayaron una serie de disolventes en nuestro proceso de hidroxilación (Tabla 4).

**Tabla 4.** Resultados de los diferentes disolventes empleados en la  $\alpha$ -hidroxilación.



| <b>Disolvente</b> | <b>Tiempo*</b> | <b>Conversión % CG**</b> |
|-------------------|----------------|--------------------------|
| acetonitrilo      | 6h             | 94                       |
| butironitrilo     | 6h             | 95                       |
| diclorometano     | 36h            | ≈ 15                     |
| metanol           | 36h            | ≈ 15                     |
| acetona           | 36h            | ≈ 15                     |
| THF               | 36h            | ----                     |
| DMF               | 36h            | ----                     |
| tolueno           | 36h            | ----                     |
| H <sub>2</sub> O  | 21h            | ----                     |

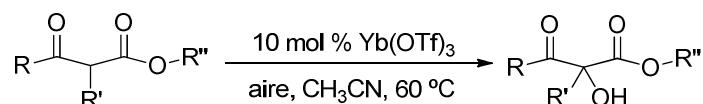
\* Tiempo necesario para que la reacción finalice. A las 36h se pararon las reacciones que no funcionaron. \*\* Se utilizó bifenilo como patrón interno.

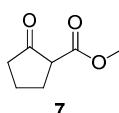
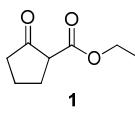
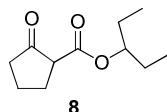
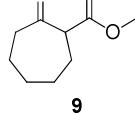
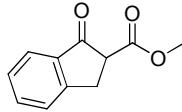
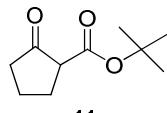
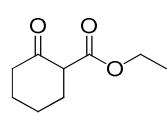
Como se observa en la tabla 4, los mejores resultados se consiguieron utilizando acetonitrilo y butironitrilo. Con los demás disolventes estudiados no se alcanza más del 15% de conversión, por tanto se decidió continuar con el acetonitrilo como disolvente principal y utilizar el butironitrilo en casos que requiriesen un aumento de la temperatura, al tener un punto de ebullición superior. El isopropanol y hexafluoroisopropanol no se incluyeron en la tabla 4 porque las pruebas se realizaron sin el patrón interno, observándose sin embargo que las reacciones alcanzaron un 100% de conversión.

### 3.5 Alcance de la reacción

De todo el estudio de la optimización han surgido las condiciones óptimas que consistían en llevar a cabo la reacción en el seno de acetonitrilo utilizando 10 mol% Yb(OTf)<sub>3</sub> en aire a 60 °C. Una vez establecidas las condiciones, se ensayaron diferentes β-cetoésteres de partida para establecer el alcance de la reacción.

**Tabla 5.** Alcance de la reacción.

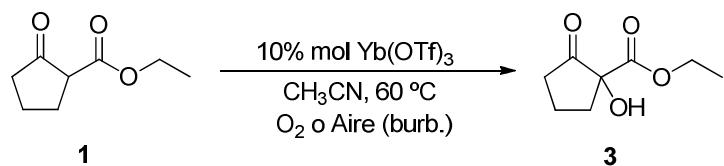


| Entrada | Sustrato  | Tiempo | Conversión |
|---------|---|--------|------------|
| 1       |    | 16h    | 100        |
| 2       |  | 16     | 100        |
| 3       |  | 16h    | 100        |
| 4       |  | 2 días | 0          |
| 5       |  | 2 días | 0          |
| 6       |  | 2 días | 0          |
| 7       |  | 2 días | 0          |

Se observa en la tabla 5 que han funcionado los sustratos **1**, **7** y **8** de las entradas 1, 2, y 3. Los sustratos **9**, **10**, **11** y **12** de las entradas 4, 5, 6 y 7 no han funcionado, al igual que otros sustratos acíclicos no mostrados en la tabla 6. Podría ser que los impedimentos estéricos no permitiesen que se produzca la transformación, o que la acidez del H<sub>α</sub> no fuese lo suficiente alta como se ha comentado al final del capítulo 1.2.

### 3.6 Estudio de la reacción de $\alpha$ -hidroxilación burbujeando aire u oxígeno

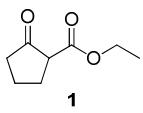
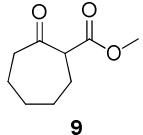
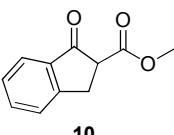
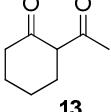
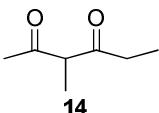
Tras los resultados observados en el apartado anterior se decidió burbujear aire u oxígeno (Esquema 20) a fin de favorecer el proceso. La prueba consistió en llevar a cabo  $\alpha$ -hidroxilación de 0.262 mmol de  $\beta$ -cetoéster cíclico **1** utilizando 10 mol% de Yb(OTf)<sub>3</sub> a 60 °C burbujeando aire u oxígeno directamente a través de una aguja de acero.



**Esquema 20.** Reacción burbujeando aire u oxígeno.

Al burbujejar aire, se observó que la reacción para el sustrato **1** funcionaba en 5h 30min, ya que por CG se obtuvo un 100% de conversión. Así, se procedió a realizar la reacción, esta vez burbujeando oxígeno.

**Tabla 6.** Resultados burbujeando oxígeno.

| Entradas | Sustrato  | Tiempo | Conversión |
|----------|---|--------|------------|
| 1        |    | 4h     | 100        |
| 2        |    | 16h    | 100        |
| 3        |    | 16h    | 100        |
| 4        |    | 2 días | 0          |
| 5        |  | 2 días | 0          |

Como se observa en tabla 6, el burbujeo del oxígeno a través de la solución resultó ser un procedimiento más eficaz al reducir el tiempo de reacción para el sustrato 1 (Entrada 1). Así mismo, se observa conversión en casos de sustratos que previamente no habían funcionado (Entrada 2 y 3). Al mismo tiempo, se pudo comprobar que a  $\beta$ -dicetonas (Entradas 4 y 5) no funcionaban bajo estas condiciones.

A continuación, se procedió a estudiar el alcance de la reacción, burbujeando aire y oxígeno.

**Tabla 7.**  $\alpha$ -Hidroxilación con aire u oxígeno.\*

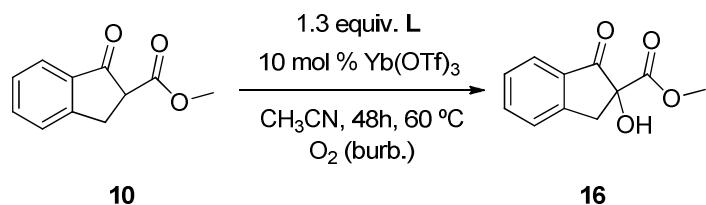
| Entrada | Sustrato | % Rend.<br>en aire | Tiempo | % Rend.<br>en aire<br>(burb.) | % Rend.<br>en O <sub>2</sub><br>(burb.) | Tiempo |
|---------|----------|--------------------|--------|-------------------------------|---|--------|
| 1       | 7        | 70                 | 16h    | 60                            | 73                                      | 1 día  |
| 2       | 1        | 65                 | 16h    | 61                            | 69                                      | 1 día  |
| 3       | 8        | 74                 | 16h    | 63                            | 70                                      | 1 día  |
| 4       | 9        | ---                | 2 días | ---                           | 65                                      | 1 día  |
| 5       | 10       | ---                | 2 días | ---                           | 70                                      | 1 día  |
| 6       | 11       | ---                | 2 días | ---                           | ---                                     | 2 días |
| 7       | 12       | ---                | 2 días | ---                           | ---                                     | 2 días |
| 8       | 15       | ---                | 2 días | ---                           | ---                                     | 2 días |

\* En las reacciones donde se burbujeó aire u oxígeno se utilizaron 2 mmol de  $\beta$ -cetoéster cíclico 1. En las reacciones al aire se utilizaron 0.262 mmol de  $\beta$ -cetoéster cíclico.

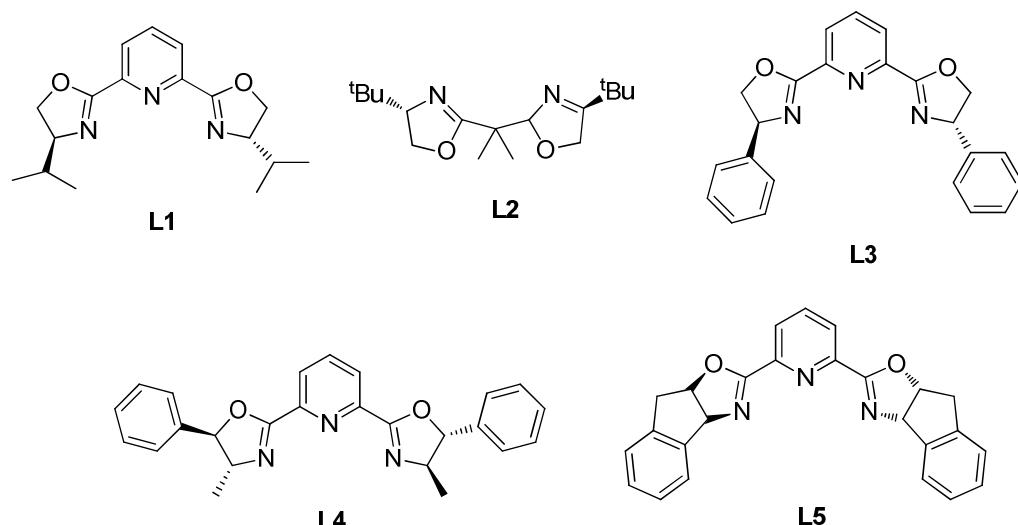
La tabla 7 pone de manifiesto que con aire, sea burbujeándolo o no, el alcance de la reacción es el parecido al ya observado en tabla 5. En esta tabla 7 no se refleja la diferencia de tiempos, pero en las pruebas realizadas se observa que el tiempo burbujeando aire es menor cuando son las mismas cantidades de sustrato. En cambio, en el caso del oxígeno molecular, existe en general una mayor reactividad. Los rendimientos aumentan para los sustratos **1**, **7** y **8**. Además se obtuvieron los productos de  $\alpha$ -hidroxilación de los sustratos **9** y **10**. Los sustratos de las entradas 6, 7 y 8 no han funcionado con ninguno de los dos métodos, posiblemente por los impedimentos estéricos o la acidez del H<sub>a</sub>.

### 3.7 Pruebas preliminares con ligandos quirales.

Se estudió la reacción del sustrato **10** en las condiciones establecidas y burbujeando oxígeno (Esquema 21), ya que en la literatura<sup>24</sup> se describían las condiciones para separar los enantiómeros del producto **16** por HPLC.

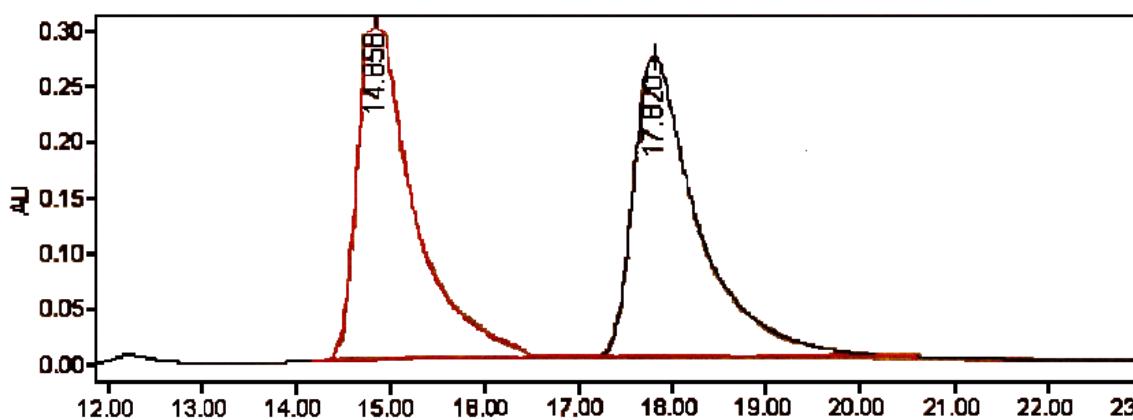


**Esquema 21.** Reacción del sustrato **10** con diferentes ligandos quirales.



**Figura 9:** Ligandos quirales utilizados en la reacción.

Los ligandos quirales seleccionados fueron (Figura 9): 4-isopropil-PyBOX **L1**, BOX **L2**, 4-fenil-PyBOX **L3**, 4-metil-5fenil-PyBOX **L4** y indenil-PyBOX **L5**. Para ello dejamos reaccionar durante 4 h el ligando (1.3 equiv. respecto al metal) con Yb(OTf)<sub>3</sub> en acetonitrilo a t.a. y pasado ese tiempo se añadió el sustrato de partida. Una vez la reacción había finalizado se extrajeron pequeñas muestras que se analizaron por HPLC. Se procedió a ajustar las condiciones del HPLC para la separación de los enantiómeros según la literatura. La optimización de las condiciones se realizó con sustrato **31** racémico. Se utilizó una columna Chiralcel OD (0.46 cm φ x 25 cm) empleando una mezcla de hexano:isopropanol (70:30) como fase móvil a un flujo de 1 ml/min, pero no se consiguió separar los enantiómeros. A continuación, se utilizó hexano:isopropanol (80:20), consiguiendo así una separación parcial de los enantiómeros. Ajustando la polaridad (90:10) se consiguió la separación casi completa de los enantiómeros. Finalmente, se consiguió la total separación de los enantiómeros con una mezcla hexanos:isopropanol (90:10) a un flujo de 0.8 ml/min (figura 10). Estos ajustes del HPLC se establecieron para todas las pruebas con los diferentes ligandos y el sustrato **10**. Sin embargo, a pesar de emplear ligandos quirales en todas las pruebas se obtuvieron *ee* nulos.



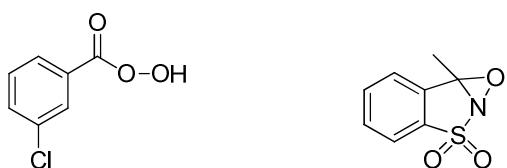
**Figura 10:** Separación de los enantiómeros del producto **31**.

Se probaron después los cinco ligandos quirales con el sustrato **1**, según la reacción del esquema 21. Se procedió siguiendo la misma metodología que para el sustrato **10**. En este caso se utilizó una columna Chiralcel AD-H (0.46 cm φ x 25 cm), que es la que tenemos en el laboratorio, ya que en la literatura utilizan una columna Chiralcel AD (0.46 cm φ x 25 cm) para separar los enantiómeros del producto **3**. Se probaron mezclas de disolventes de la fase móvil hexano:isopropanol de (80:20, 90:10,

95:5) con un flujo de 1 ml/min, logrando una separación mínima de los enantiómeros. También se probó la mezcla hexano:isopropanol (98:2) con un flujo de 0.8 ml/min, logrando una pequeña separación de los enantiomeros, pero se observó, que aun no separándolos totalmente, la  $ee = 0$ , por tanto no se continuó hasta la separación total. Se ensayó también el sustrato **8** porque su impedimento estérico es mayor que el del sustrato **1** y quizás así se conseguía  $ee$ , pero los resultados mostraron  $ee$  nula separando los enantiómeros del producto hidroxilado por HPLC con hexano:isopropanol (98:2) y un flujo de 0.8 ml/min en una columna Chiralcel AD-H. Por falta de tiempo no insistimos en ampliar esta línea de investigación.

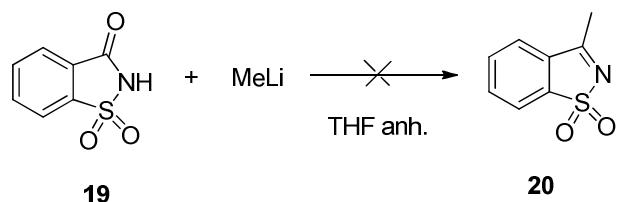
### 3.8 Estudio con dos oxidantes adicionales (peróxido y oxaziridina).

Dado que en la mayoría de los precedentes del apartado 1.2 de  $\alpha$ -hidroxilación directa se utiliza un oxidante, se hizo un pequeño estudio con un peróxido y una oxaziridina (Figura 11).



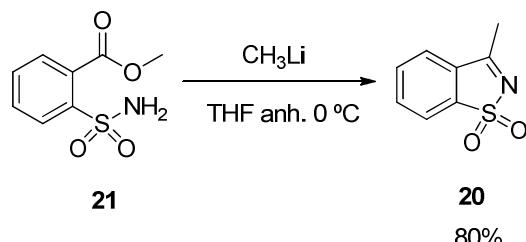
**Figura 11.** m-CPBA **17** y oxaziridina **18**.

La oxaziridina<sup>25</sup> **18** se tuvo que sintetizar, ya que no es comercial. El producto se prepara mediante una reacción de dos etapas. En la primera etapa se hizo reaccionar la sacarina **19** en THF anh. a -78 °C añadiéndole gota a gota una solución de MeLi.

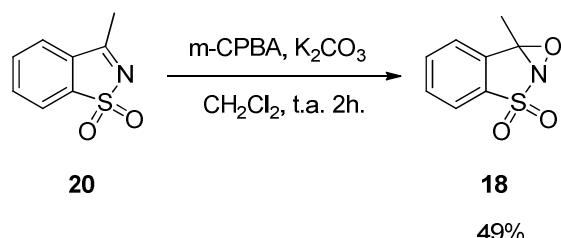


**Esquema 22.** Preparación del intermedio **20**.

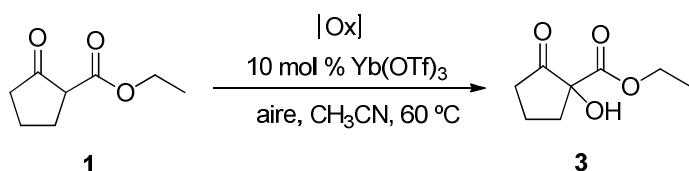
Esta primera vía de síntesis descrita en la literatura (Esquema 22) se llevó a cabo dos veces, y no se consiguió el producto **20**, así que se buscó una síntesis alternativa. Se encontró otro procedimiento,<sup>26</sup> que consistía en hacer reaccionar la sulfonamida **21** en THF anh. a 0 °C con el metil litio (Esquema 23).

**Esquema 23.** Preparación del intermedio **20**.

A continuación, en una segunda etapa, se hizo reaccionar el producto **20** con m-CPBA **17** en diclorometano a t.a para obtener la oxaziridina **18** (Esquema 24).

**Esquema 24.** Segunda etapa en la preparación de la oxaziridina **18**.

Una vez obtenida la oxaziridina **18**, se realizaron dos pruebas, una con **18** y otra con m-CPBA **17** utilizando 0.262 mmol de  $\beta$ -cetoester cíclico **1** y 10% Yb(OTf)<sub>3</sub> como catalizador en aire a 60 °C añadiendo 1.2 eq. de los diferentes oxidantes.

**Tabla 8.** Reacción de  $\alpha$ -hidroxilación empleando oxidantes.

| Entrada   | Oxidante  | Tiempo | Conversión |
|-----------|-----------|--------|------------|
| <b>1a</b> | <b>17</b> | 6h     | 100        |
| <b>1b</b> | <b>17</b> | 9h     | ≈ 90*      |
| <b>2a</b> | <b>18</b> | 6h     | 100        |
| <b>2b</b> | <b>18</b> | 9h     | ≈ 70*      |

\* La reacción se realizó sin catalizador.

Como se muestra en la tabla 8, en las entradas 1a y 2a se obtuvo **3**. Sin catalizador (Estradas 1b y 2b) la transformación se produce de manera más lenta. Por falta de tiempo no se avanzó en esta línea de investigación.



## 4. CONCLUSIONES

- 1-** Se ha estudiado la reacción de  $\alpha$ -hidroxilación directa de compuestos  $\beta$ -docarbonílicos bajo las condiciones optimizadas de 10 mol% de Yb(OTf)<sub>3</sub> a 60 °C, en presencia de aire u oxígeno.
- 2-** Se han conseguido rendimientos moderados de los productos de  $\alpha$ -hidroxilación, en las condiciones optimizadas y burbujeando aire, de los  $\beta$ -cetoésteres cíclicos **1**, **7** y **8**.
- 3-** En las mismas condiciones pero burbujeando oxígeno se ha conseguido ampliar la reactividad a otros  $\beta$ -cetoésteres cíclicos como **8** y **9**.
- 4-** Los  $\beta$ -cetoésteres acíclicos y las  $\beta$ -dicetonas resultaron inertes en estas condiciones de  $\alpha$ -hidroxilación.
- 5-** Se han llevado a cabo algunos estudios preliminares con ligandos quirales. En los dos casos ensayados el producto de  $\alpha$ -hidroxilación se obtuvo en su forma racémica.
- 6-** Se ha demostrado que en estas condiciones la  $\alpha$ -hidroxilación de  $\beta$ -cetoésteres puede llevarse a cabo con otros oxidantes como el ácido m-cloroperbenzoico y la oxaziridina **18**.



## 5. DESCRIPCIÓN EXPERIMENTAL

### 5.1 Técnicas e Instrumentos utilizados.

- **Calefactores-agitadores:** se han utilizado de la firma SELECTA y de la firma HEIDOLPH.
- **Cromatografía de capa fina:** se ha realizado con cromatofolios de la firma Scharlau Alugram SIL G/UV<sub>254</sub> de 0.25 mm de grosor.
- **Cromatografía en columna:** se ha realizado bajo presión con gel de sílice con medida de partícula 40-53 µm y medida de poros 60 Å.
- **Cromatografía de Gases:** se ha realizado con un cromatógrafo de la firma AGILENT TECHNOLOGIES 7890A equipado con una columna AGILENT HP-5 (30m x 0.320mm x 0.25 µm) y un detector de ionización de llama (FID).
- **Espectroscopia de Infrarrojo (IR):** espectrofotómetro modelo Bruker Tensor 27 con ATR Golden GATE con ventana de diamante.
- **Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN):** se han realizado en el Servei de RMN de la Universidad Autónoma de Barcelona utilizando espectómetros BRUKER AC250 (250 MHz para <sup>1</sup>H-RMN i 62.5 MHz para <sup>13</sup>C-RMN).
- **HPLC:** se ha utilizado el modelo ALLIANCE 2690 con detector de matriz de diodos modelo 996 de la firma WATERS. Como fase estacionaria se utiliza columnas quirales CHIRALCEL DAICEL-OD o CHIRALCEL DAICEL-AD-H (0.46 cm φ x 25 cm).
- **Reacciones en paralelo:** se han realizado en un multireactor de agitación orbitalario de la firma HEIDOLPH modelo Synthesis 1, un multireactor de agitación magnética de la firma RADLEYS DISCOVERY TECHNOLOGIES y un multireactor de la firma SELECTA modelo Vibromatic.
- **Punto de fusión:** se ha determinado en un bloc Kofler de la marca REICHERT.
- **Rotavapor:** se han utilizado rotavapores modelo Vacuum V-850 y Rotavapor R-210 de la firma BÜCHI para la destilación de las disoluciones y mezclas de reacción.

## OBSERVACIONES GENERALES.

De los productos ya descritos en la literatura se aportan exclusivamente los datos físicos i/o espectroscópicos que son necesarios para su identificación.

Las destilaciones de pequeñas muestras se han efectuado en un destilador de bolas modelo KRV/30 de la casa Büchi.

Los disolventes se han utilizado directamente o han estado purificados i/o anhidrizados mediante procedimientos estándares.

## 5.2 Preparación de los diferentes $\beta$ -cetoésteres utilizados como sustratos de partida

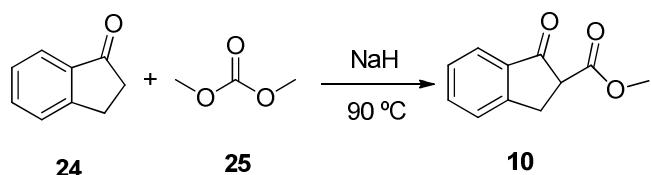
### 5.2.1 Preparación del 2-oxociclopentano-3-pentilester,<sup>27</sup> 8.



En un balón de 250 mL se añade metil-2-oxociclopentano-carboxilato **7** (4.037 g, 28 mmoles), 3-pentanol (2.098 g, 28 mmols), ZnO al 20% (0.455 g, 5.6 mmols) y tolueno (14 mL). Mediante un sistema de destilación a 65 °C la mezcla se agita durante 8-9 h. A continuación la mezcla se enfriá y se filtra a través de celite, y se purifica mediante cromatografía en columna de sílica-gel (4:1 hex:AcOEt,  $R_f$  0.51). Se obtiene un producto líquido rojizo (3.6 g, 60%). La clave de esta reacción es la destilación del metanol que se forma.

**$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) :**  $\delta$  (ppm) 4.91 – 4.67 (quint, 6.25 Hz, 12.31 Hz, 1H, -CH(CH<sub>2</sub>-)), 3.15 (t,  $J$  = 8.9 Hz, 1H, H<sub>a</sub>), 2.41 – 2.24 (m, 4H), 2.24 – 2.06 (m, 1H), 1.98 – 1.80 (m, 1H), 1.67 – 1.52 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.92 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.88 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).  **$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) :**  $\delta$  (ppm) 212.76, 169.70, 78.23, 55.33, 38.38, 27.87, 26.85, 26.82, 21.36, 9.88, 9.82. **IR (neat, ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>) :** 1752 (C=O), 1718 (C=O).

### 5.2.2 Preparación de la Indanona-1-metilester,<sup>28</sup> 10.



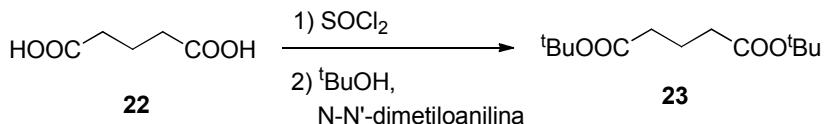
En un balón de tres bocas de 250 mL proveído de agitación mecánica, se añade NaH (2.06 g, 63.92 mmol) en dimetilcarbonato **25** (35 mL, 415 mmol). A esa mezcla, mediante un embudo de adición, se le añade gota a gota la solución de indanona **24** (6.92 g, 52.4 mmols en dimetilcarbonato **25** (15 mL, 178 mmol)) y se deja reaccionar mediante agitación mecánica a 90 °C. Al cabo de 3 horas se basifica con NaOH al 3% (40 mL) y se extrae la indanona que no ha reaccionado con acetato de etilo. La fase acuosa, donde está nuestro producto en forma de sólido, se acidifica con HCl (1M) hasta pH=3 y se extrae con diclorometano, se seca, se concentra y se purifica el producto **10** mediante recristalización (2:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hex). Se obtiene un sólido de color marrón (2.9 g, 29%).

Se muestran las señales de la forma ceto (88 %), que es la mayoritaria de la molécula, y dos señales importantes de la forma enol (12 %).

**<sup>1</sup>H NMR Ceto (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) :** δ(ppm), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.69 – 7.62 (m, 1H, Ar-H), 7.55 – 7.39 (m, 2H, Ar-H), 3.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.77 (dd, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 3.64 – 3.55 (dd, *J* = 14.1, 10.0 Hz, 1H), 3.45 – 3.39 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) :** δ(ppm) 199.78, 169.95, 153.97, 135.84, 135.63, 128.22, 126.95, 125.09, 53.55, 53.13, 30.68. **IR (neat, ATR, ν cm<sup>-1</sup>)**: 2954 (Ar), 1732(C=O), 1704 (C=O). **R<sub>f</sub>** (2:1 Hex:AcOEt)= 0.54 **P.f. (°C)**= 55-57 °C.

**<sup>1</sup>H NMR Enol (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) :** δ(ppm) 10.40 (s, 1H, -OH), 3.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

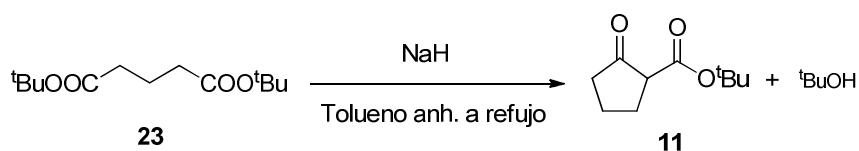
### 5.2.3 Preparación del 2-*tert*-butoxicarbonilo-ciclopentano 11 a partir del ácido adipíco 22.



**1<sup>a</sup> etapa, adipato de di-<sup>t</sup>Bu,<sup>29</sup> 23:** En un balón de 100 mL se añade ácido adipíco **22** (4.76 g, 32.6 mmol), cloruro de tionilo (10 mL, 137.5 g) en una mezcla de tolueno:ciclohexano (2:1) de 15 mL y se agita durante 3h a reflujo. Transcurrido ese tiempo se destila al vacío el disolvente. Se añade de nuevo ciclohexano (15 mL) y se repite el proceso de destilación al vacío hasta tener aproximadamente 5- 10 mL de residuo. Los 10 mL de la disolución destilada se disuelven en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. (5 mL) y se le añade lentamente N-N'-dimetilanilina (13 mL, 102.5 mmol) y <sup>t</sup>BuOH (10 mL, 106 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh. (5 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15-16 h, donde la solución coge un color azul.

Trascurrido este tiempo, se hacen lavados en un embudo de decantación, primero con NaCl<sub>(aq)</sub>, después con una mezcla de NaOH (2M) : NaCl<sub>(aq)</sub> (3:1), una mezcla de HCl (1M) : NaCl<sub>(aq)</sub> (2:1) y finalmente con NaCl<sub>(aq)</sub>. Se evapora la fase orgánica de color lila intenso para obtener el producto **23**, un aceite lila que se purifica mediante una destilación al vacío (5.74 g, 68%).

**<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 1.42 (s, 18H) (<sup>t</sup>Bu), 1.58 (m, 4H) (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.19 (m, 4H) (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO).



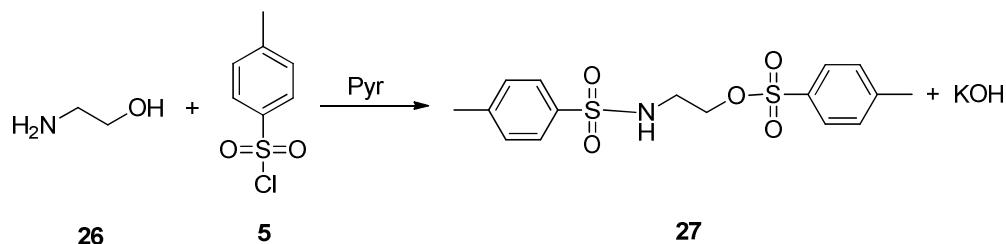
**2<sup>a</sup> etapa, obtención del 2-*tert*-butoxicarbonilo-ciclopentano,<sup>30</sup> 11:** en un balón de 50 mL añadimos adipato de di-<sup>t</sup>Bu **23** (4.59 g, 17.8 mmol) en tolueno anh. (10 mL) y NaH (1.49 g, 36.7 mmol, dispersión en aceite mineral 60%) en tolueno anh. (15 mL) y se agita durante 4h a reflujo. Transcurrido ese tiempo acidificamos la mezcla con ácido acético al 10% hasta pH 2-3 y extraemos el producto con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lava con NaHCO<sub>3(aq)</sub> y agua sucesivamente y se vaporiza el disolvente. Finalmente tras

evaporar el disolvente, se purifica el producto **11** mediante una cromatografía en columna de sílica-gel(5:1 Hex:AcOEt). Se obtiene un líquido rojo, **11** (2.63 g, 80%).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : δ (ppm)** 3.03 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, -CH<sub>α</sub>(CH<sub>2</sub>-)), 2.29 – 2.09 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-), 1.45 (s, 9H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) : δ (ppm)** 213.39, 169.11, 82.04, 56.13, 28.46, 28.36, 27.79, 21.29. **IR (neat, ATR, ν cm<sup>-1</sup>)**: 1750 (C=O), 1716(C=O). **R<sub>f</sub>** (4:1 Hex:AcOEt)= 0.51

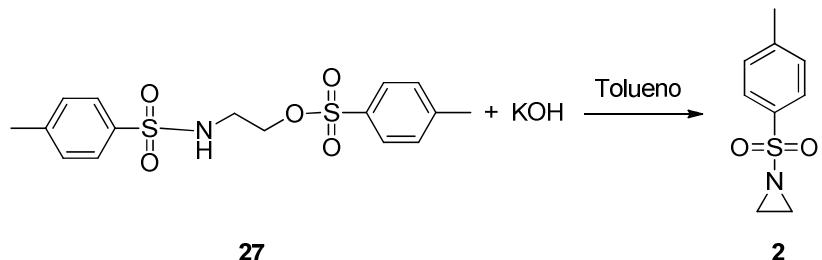
### 5.3 Preparación de otros productos

#### 5.3.1 Preparación de la aziridina, 1-[(4-metilfenil)sulfonil)]<sup>31</sup> **2**.



**1<sup>a</sup> etapa, síntesis del 4-metil-N-[2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]etil, 27:** En un balón de 250 mL se añade cloruro de tosilo **5** (20,116 g, 105.5 mmol) y se disuelve en piridina (65 mL). La mezcla se enfriá con un baño de isopropanol y nitrógeno líquido a -15 °C . Una vez alcanzada la temperatura, se añade gota a gota durante 30 min la solución de monoetanol-amina **26** (3,054 g, 50 mmol) y piridina (35 mL) previamente preparada, observándose la precipitación de un sólido. Tras la adición, se agita mediante agitación magnética durante 3 horas a 0 °C. Una vez transcurridas las 3 horas, se añade agua con hielo y se extrae el producto **27** con diclorometano, se seca, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de sílica-gel (1:1 hex:AcOEt). Se obtiene un sólido amarillo claro (8.2 g, 64%).

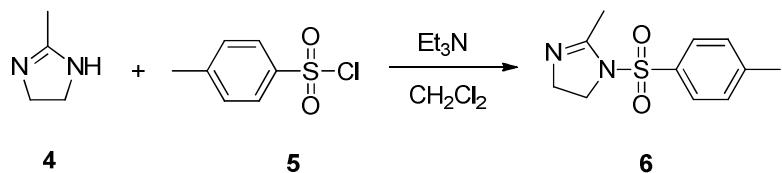
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : δ(ppm)** 7.77 – 7.69 (m, 4H, Ar-H), 7.37 – 7.28 (m, 4H, Ar-H), 5.31 (s, 1H, -NH-), 4.06 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), – 2.43(s, 3H).



**2<sup>a</sup> etapa, formación de la aziridina 2:** El producto **27** (8,2 g. 22,19 mmol) se disuelve en tolueno (140 mL) y se le añade KOH al 20% (60 mL). Tras 30 min de agitación se decanta y limpia con agua la fase orgánica, se seca y purifica el producto **2** mediante cromatografía en columna de sílica-gel (2:1, hexano:AcOEt). Se obtiene un sólido blanco (2,5 g, 58%).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) :** δ(ppm) 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar-H), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.36 (s, 4H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) :** δ(ppm) 145.05, 135.30, 130.13, 128.38, 27.82, 22.03. **IR (neat, ATR, ν cm<sup>-1</sup>)**: 2959 (Ar). **P.f. (°C)**= 50-54 °C. ). **R<sub>f</sub>** (2:1, hexano:AcOEt)= 0.46

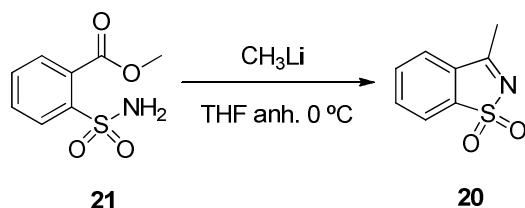
### 5.3.2 Preparación del imidazol, 4,5-dihidro-2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil], 6.



En un balón de 50 mL se disuelve **4** (1 g, 11.88 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL) a 0 °C, seguido de la adición de trietilamina (1,75 mL). A esta solución se le añade gota a gota la disolución de cloruro de tosilo (2,099 g, 11.88 mmol) en diclorometano (2,5 mL), y se agita durante 14-15 h. El producto **6** se lava con NaHCO<sub>3</sub>(satdo) (20 mL), se seca y se recristaliza con etanol, obteniendo unos cristales blancos brillantes (1.45 g, 51%).

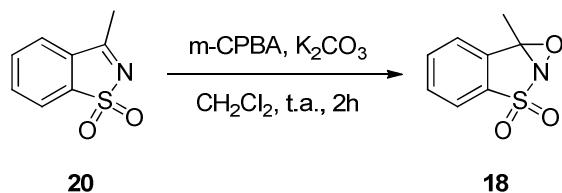
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) :** δ(ppm) 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.48 – 7.33 (d, *J* = 8.4, 2H, Ar-H), 3.90 – 3.60 (m, 4H, -N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-), 2.47 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) :** δ (ppm) 156.71, 145.01, 135.83, 130.48, 127.58, 52.54, 48.55, 21.99, 17.22. **IR (neat, ATR, v cm<sup>-1</sup>):** 2938 (Ar), 1647 (N=C). **R<sub>f</sub>** (AcOEt) = 0.48 **MP (°C)**= 95-98 °C.

### 5.3.3 Preparación del 3-metilo-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido óxido, 18.



**1<sup>a</sup> etapa, 3-metilo-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido, 20:** en un balón de 100 mL se añade el ester-sulfonamida **21** en THF anh (30 mL), se deja enfriar a 0 °C y se le añade gota a gota el metil-litio (47 mmol) y se deja reaccionar durante 14-15 h mediante agitación magnética. Al finalizar la reacción se le añade cloruro de amonio saturado (100 mL) y se extrae el producto con eter (2 x 50 mL). Mediante cristalización (2:1 tolueno:etanol) se obtiene el producto **20**, un sólido amarillo (2.16 g, 80%), **R<sub>f</sub>** (1:2 Hex:AcOEt) = 0.56.

**<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 250 MHz) :** δ(ppm) 7.98 – 7.89 (m, 1H, Ar-H), 7.79 – 7.70 (m, 3H, Ar-H), 2.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).



**2<sup>a</sup> etapa, 3-metilo-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido óxido, 18:** en un balón de tres bocas de 250 mL se añade el sustrato **20** (0,362 g. 2 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) y una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (30 mL). La mezcla se agita fuertemente mediante agitación mecánica durante 10 min. Posteriormente a la mezcla se le añade gota a gota una solución de m-CPBA (0.517 g, 3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). Mediante cromatografía de capa fina se sigue el transcurso de la reacción hasta observar que

desaparece la señal del reactivo **20**. Seguidamente se separa la fase orgánica y se lava con  $\text{Na}_2\text{SO}_3\text{(aq)}$  (2 x 50mL),  $\text{NaHCO}_3\text{(aq)}$  (2 x 50mL) y  $\text{NaCl}_{(\text{satdo})}$  (2 x 50mL) y se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. Se purifica el producto **18** mediante recristalización con etanol absoluto. Se obtiene un sólido blanco (0,16 g. 41%).

**$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 250 MHz) :**  $\delta$ (ppm) 7.94 – 7.61 (m, 4H, Ar-H), 2.17 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

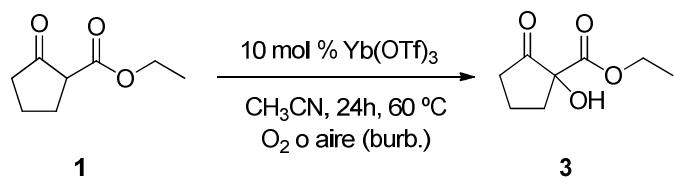
**$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 62.5 MHz) :**  $\delta$  (ppm) 135.39, 134.58, 133.74, 133.10, 126.27, 124.15, 84.53, 15.88. **IR (neat, ATR, v cm<sup>-1</sup>)**: 2964 (Ar). **R<sub>f</sub>** (1:1 Hex:AcOEt)= 0.51.

#### 5.4 Procedimiento general para la hidroxilación de $\beta$ -cetoésteres catalizada por triflato de iterbio (III).

**Procedimiento A: Burbujeando aire.** Directamente en un tubo del multireactor de agitación orvitalario, con un volumen de capacidad de 60 cm<sup>3</sup>, se añade el  $\beta$ -cetoéster apropiado (2 mmol), acetonitrilo (15 mL) y triflato de iterbio (0.124 g, 0.2 mmol), y mediante una aguja metálica sumergida en la mezcla se hace burbujear aire comprimido, posteriormente se calienta hasta 60 °C. De esta manera se agita el sistema durante 24h. Transcurrido este tiempo se monitoriza la reacción mediante cromatografía de capa fina. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de sílica-gel.

**Procedimiento B: Burbujeando oxígeno.** Es el mismo procedimiento que A, pero en este caso se burbujea oxígeno puro 24-48 h dependiendo del sustrato.

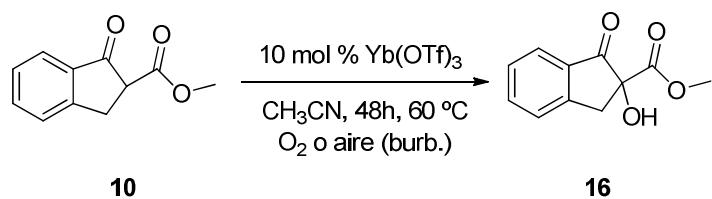
##### 5.4.1 Preparación del 1-hidroxí-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo, **3**.



La reacción finalizó a las 24 h. El producto **3** es un aceite amarillo-naranja que se purifica por cromatografía en columna de sílica-gel (2:1, hex:AcOEt,  $R_f$  0.54). **Rdto (proced. A)** = 61%. **Rdto (proced. B)** = 69%.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) :** δ (ppm) 4.30 – 4.21 (q, *J* = 7.14 Hz, 2H, –CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 1H, –OH), 2.41 – 2.49 (m, 3H), 2.08 – 2.13 (m, 3H), 1.25 – 1.31 (t, *J* = 7.14 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) :** δ (ppm), 213.92, 172.00, 80.15, 62.85, 36.23, 35.20, 18.75, 14.38. **IR (neat, ATR, ν cm<sup>-1</sup>):** 3466 (OH), 1753 (C=O), 1725 (C=O).

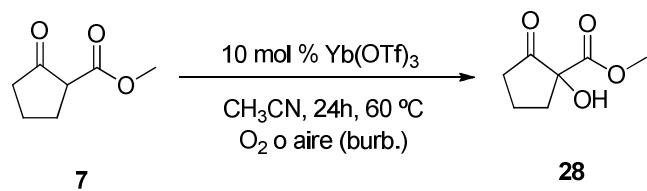
#### 5.4.2 Preparación del 1-hidroxi-indanona-1-metilester, 16.



La reacción finalizó a las 48 h. El producto **16** es un sólido blanco que se purifica por cromatografía en columna de sílica-gel (1:1, hex:AcOEt, R<sub>f</sub> 0.52). **Rdto (proced. A)** = 0%. **Rdto (proced. B)** = 70%.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) :** δ (ppm) 7.83 (d, 1H, Ar-H), 7.73 – 7.67 (m, *J* = 1.22, 7.54, 1H, Ar-H), 7.54 – 7.43 (m, 2H, Ar-H), 4.06 (s, 1H, –OH), 3.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.76 (d, *J* = 17.3Hz, 1H, –CHH-CHR-OH), 3.40 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, –CHH-CHR-OH). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) :** δ (ppm) 200.59, 171.67, 151.96, 135.94, 133.27, 127.91, 126.03, 125.08, 80.12, 53.21, 39.02. **IR (neat, ATR, ν cm<sup>-1</sup>):** 3411 (OH), 2956 (Ar), 1744 (C=O), 1705 (C=O). **P.f. (°C)**= 130-133 °C.

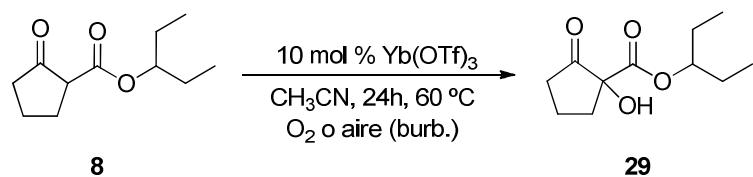
#### 5.4.3 Preparación del 1-hidroxi-2-oxociclopentanocarboxilato de metilo, 28.



La reacción finalizó a las 24 h. El producto **28** es un aceite amarillo-naranja que se purifica por cromatografía en columna de sílica-gel (2:1, hex:AcOEt, R<sub>f</sub> 0.48). **Rdto (proced. A)**= 60%. **Rdto (proced. B)** = 73%.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) :** δ (ppm) 3.94 (s, 1H, -OH), 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.45 – 2.38 (m, 3H), 2.08 – 2.04 (m, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) :** δ (ppm) 213.42, 172.03, 79.84, 53.14, 35.81, 34.80, 18.31. **IR (neat, ATR, ν cm<sup>-1</sup>)**: 3460 (OH), 1753 (C=O), 1729 (C=O).

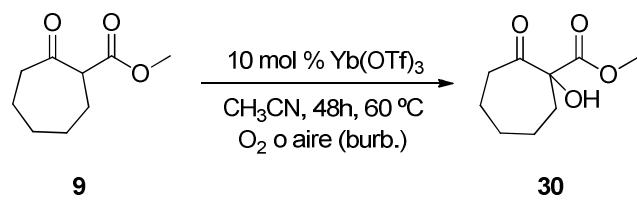
#### 5.4.4 Preparación del 1-hidroxi-2-oxociclopentanocarboxilato de 3-pentilo, 29.



La reacción finalizó a las 24 h. El producto **29** es un aceite naranja que se purifica por cromatografía en columna de sílica-gel (3:1, hex:AcOEt,  $R_f$  0.52). **Rdto (proced. A)** = 63%. **Rdto (proced. B)** = 70%.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) :** δ(ppm) 5.06 – 4.70 (quint, *J* = 6.21 Hz, 12.31 Hz, 1H, -CH(CH<sub>2</sub>-)), 3.72 (s, 1H, -OH), 2.83 – 2.35 (m, 3H), 2.32 – 1.93 (m, 3H), 1.77 – 1.40 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) :** δ (ppm) 213.25, 171.35, 79.42, 35.63, 34.59, 26.17, 26.09, 18.16, 9.23, 9.06. **IR (neat, ATR, ν cm<sup>-1</sup>)**: 3468 (OH), 1754 (C=O), 1724 (C=O).

#### 5.4.5 Preparación del 1-hidroxi-2-oxocicloheptano de metilo, 30.



La reacción finalizó a las 48 h. El producto **30** es un aceite naranja que se purifica por cromatografía en columna de sílica-gel (4:1, hex:AcOEt,  $R_f$  0.46). **Rdto (proced. A)** = 0%. **Rdto (proced. B)** = 65%.

**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) :** δ (ppm) 4.32 (s, 1H, -OH), 3.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.96 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.36 – 1.93 (m, 3H), 1.90 – 1.66 (m, 2H), 1.56 – 1.16 (m, 3H).  **$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) :** δ (ppm) 209.20, 170.80, 83.23, 52.72, 39.61, 34.24, 29.83, 26.89, 23.32. **IR (neat, ATR,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>)**: 3467 (OH), 1748 (C=O), 1709 (C=O).



## BIBLIOGRAFÍA

1. Büchi, G.; Matsumoto, K. E.; Nishimura, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3299.
2. Olack, G.; Morrison, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4969.
3. Nakayama, M.; Fukuoka, Y.; Nozaki, H.; Matsuo, A.; Hayashi, S. *Chem. Lett.* **1980**, 1243.
4. Rubottom, G. M.; Vazquez, M. A.; Pelegrina, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4319.
5. (a) Heathcock, C. H.; Mahaim, C.; Schlecht, M. F.; Utawani. T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3264. (b) Schiaffella, F.; Fringuelli, R.; Cecchetti, V.; Fravolini, A.; Bruni, G.; Runci, F. M. *Il farmaco* **1989**, *44*, 1031. (c) Ancerewicz, J.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1393. (d) Clémencin-Le Guillou, C.; Rémuzon, P.; Bouzard, D.; Quirion, J. C.; Giorgi-Renault, S.; Husson, H. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 83.
6. Adam. W.; Prechtl, F. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2369.
7. Davis. F. A.; Lamendola, J.; Nadir, U.; Kluger, E. W.; Sedergran, T. C.; Panunto, T. W.; Billmers, R.; Jenkins, R.; Turchi, I. J.; Watson, W. H. Chen, J. S.; Kimura. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2000.
8. Christoffers, J.; Baro, A.; Werner, T. *Abv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 143.
9. Comelles, P.; Pericas, A.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Drudis, G.; Lledós, A.; Parella, T.; Roglans, A.; García, S.; Roces, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2077.
10. Cristofers, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7668.
11. Juge, S.; Baucherel, X.; Levoirier, E.; Uziel, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41(9)*, 1385.
12. Mezzetti, A.; Togni, A.; Toullec, P. Y.; Bonaccorsi, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5810.
13. Shibata, N.; Toru, T.; Ishimaru, T.; Nagai, J.; Nakamura, S.; Kanemasa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16488.
14. Beller, M.; Li, D.; Schröder, K.; Bitterlich, B.; Tse, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5976.
15. Hii, K. K.; Smith, A. M. R.; Billen, D. *Chem. Commun.* **2009**, 3925.

16. Hii, K. K.; Smith, A. M. R.; Billen, D.; Rzepa, H. S.; White, A. J. P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3085.
17. Christoffers, J.; Werner, T.; Unger, S.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 425.
18. Christoffers, J.; Werner, T.; Kauf, T.; Rössle, M. *Eur. J. Org. chem.* **2006**, 2601.
19. Christoffers, J.; Rössle, M. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 10941.
20. Christoffers, J.; Werner, T.; Frey, W.; Baro, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4879.
21. Zhong, G.; Lu, M.; Lu, Y.; Zeng, X.; Tan, B.; Xu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4562.
22. Ghorai, M. K.; Ghosh, K.; Das, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5399.
23. Peiwen, Z.; Xia, C.; Wang, H.; Zhao, B.; Chen, J.; Kang, C.; Ni, Y. *Synthetic communications*. **2002**, *32*(9), 1447.
24. Zhong, G.; Lu, M.; Lu, Y.; Zeng, X.; Tan, B.; Xu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4562 (supporting information).
25. Franklin, A. D.; Towson, J. C.; Vashi, D. B.; ThimmaReddy, R.; McCauley, Jr. J. P.; Harakal, M. E.; Gosciniak, D. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*(4), 1254.
26. Charles, F. B. *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 295.
27. Vallribera, A.; Pericas, A.; Shafir, A. *tetraedron*; **2008**, *64*, 9258 – 9263.
28. Combinación de: Coward, M. D; Altenbach, R. J.; Liu, H.; Hsieh, G.C.; Drizin, I.; Milicic, I.; Miller, T.R.; Witte, D. G.; Wishart, N.; Fix-Stenzel, S. R.; McPherson, M.J.; Adair, R. M.; Wetter, J. M.; Bettencourt, B. M.; Marsh, K. C.; Sullivan, J. P.; Honore, P.; Esbenshade, T. A.; Brioni, J. D. *J. med. Chem.* **2008**, *51*, 6547 y Tesis doctoral Josep Comelles I Espuga.
29. Babler, J. H.; Sarussi, S. *J. J.Org. Chem.* **1987**, *52*, 3462.
30. Henderson, D.; Richardson, K. A.; Taylor, R. J. K. *Syntesis*, **1983**, 997.
31. Hashmi, A.; Ata, F.; Kurpejovic, E.; Huck, J.; Rudolph, M. *Topics in catalysis*. **2007**, *44*, 245-251.



Universitat autònoma de barcelona

## ANEXO

### MÁSTER EN EXPERIMENTACIÓN QUÍMICA

Directores:

Dra. Adelina Vallribera Massó  
Dr. Alexandr Shafir

Miguel Sierra Lorente

Facultad de ciencias  
Departamento de Química  
2011

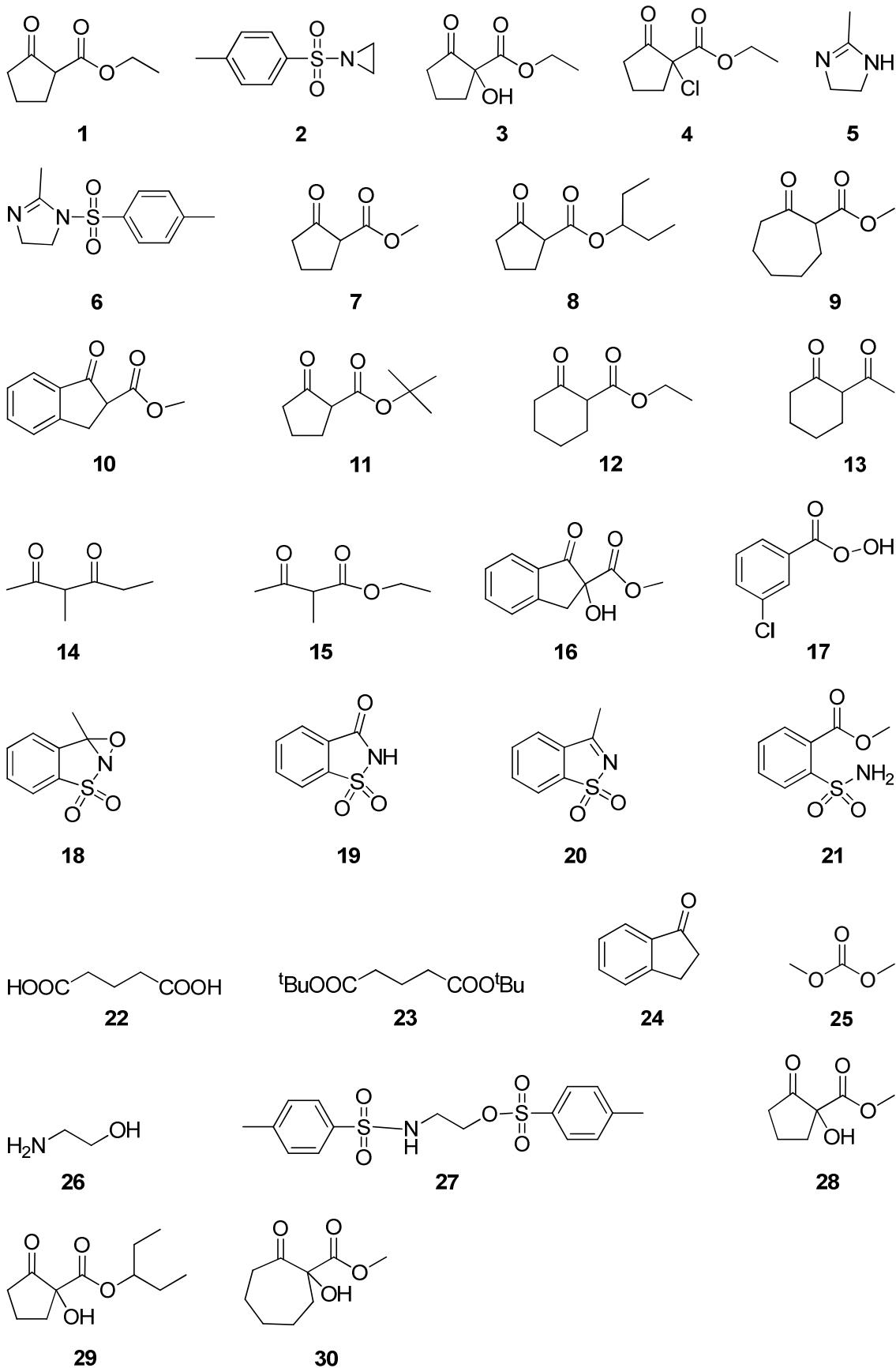


## **Índice de anexo**

|  |            |
|--|------------|
| <b>FÓRMULAS.....</b>                                     | <b>I</b>   |
| <b>COLECCIÓN DE ESPECTROS.....</b>                       | <b>III</b> |
| Aziridina, 1-[(4-metilfenil)sulfonil].....               | III        |
| 1-hidroxi-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo.....     | IV         |
| 4,5-dihidro-2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil].....      | VI         |
| 2-oxociclopentano-3-pentilester.....                     | VII        |
| Metil-1-indanona-2-carboxilato.....                      | IX         |
| 2- <i>tert</i> -butoxicarbonilo-ciclopentano.....        | X          |
| 1-hidroxi-indanona-1-metilester.....                     | XII        |
| 3-metilo-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido óxido.....        | XIII       |
| 3-metilo-1,2-benzisotiaziol-1,1-dióxido.....             | XV         |
| 4-metil-N-[2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]etil].....      | XV         |
| 1-hidroxi-2-oxociclopentanocarboxilato de metilo.....    | XVI        |
| 1-hidroxi-2-oxociclopentanocarboxilato de 3-pentilo..... | XVII       |
| 1-hidroxi-2-oxocicloheptano de metilo.....               | XIX        |



## ÍNDICE DE FÓRMULAS

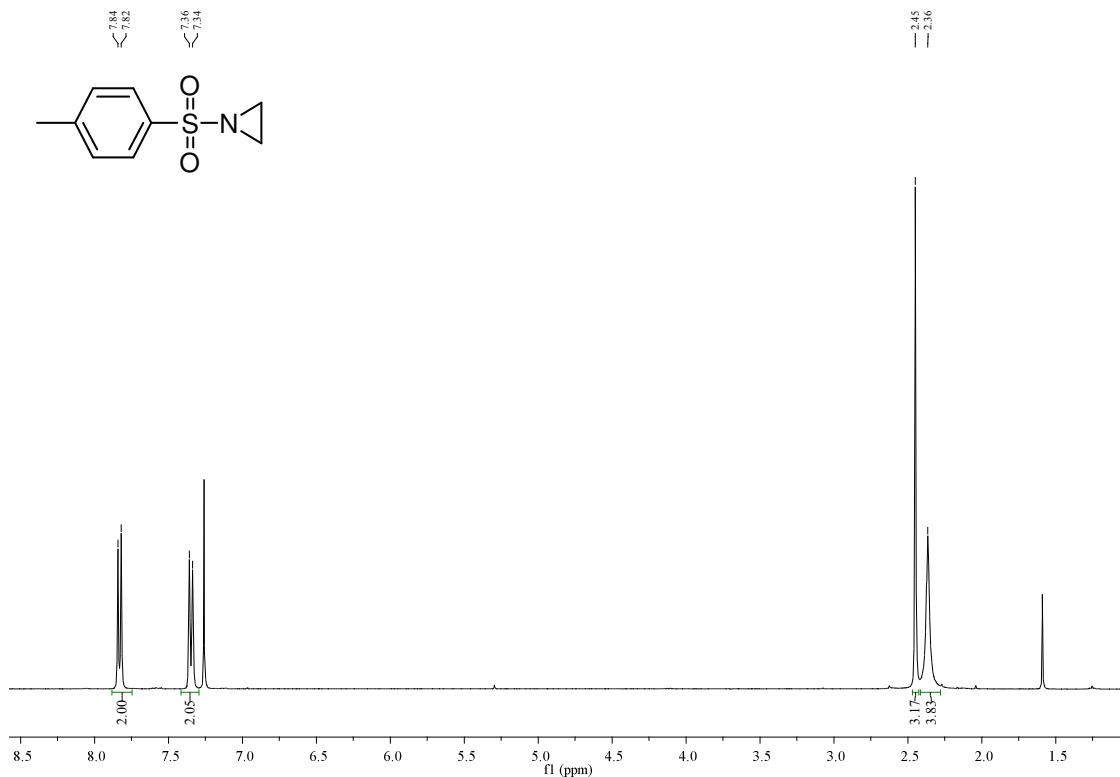




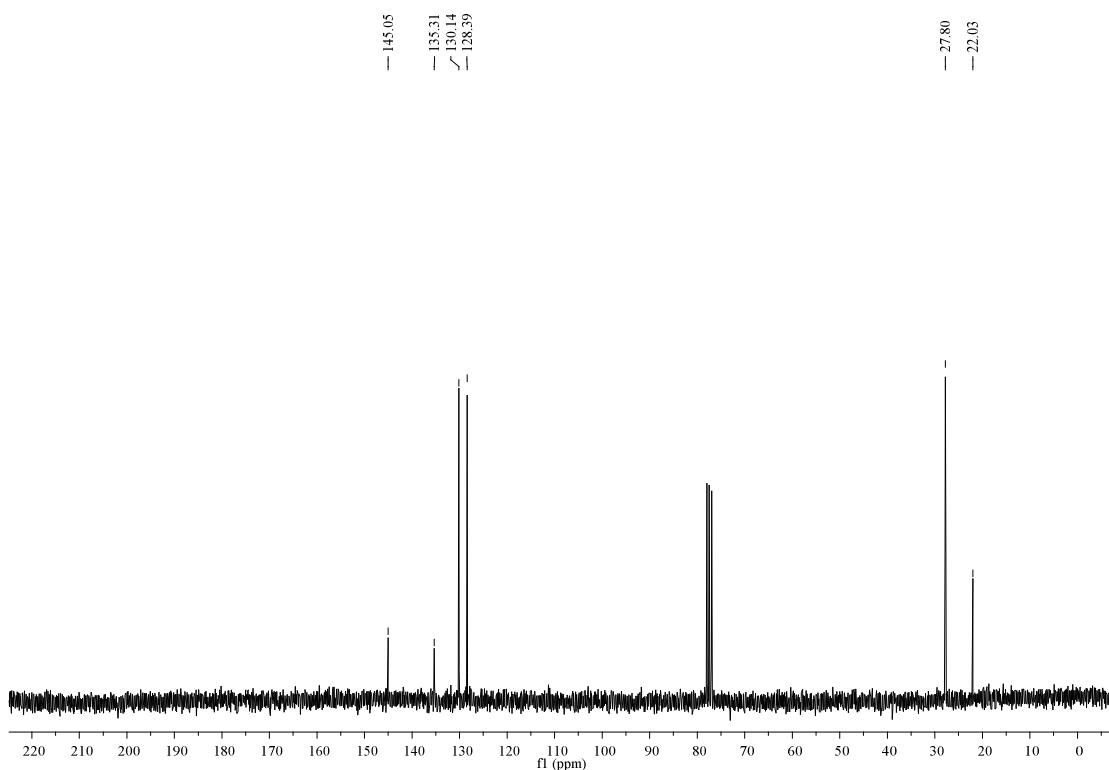
## COLECCIÓN DE ESPECTROS

Aziridina, 1-[(4-metilfenil)sulfonil], 2.

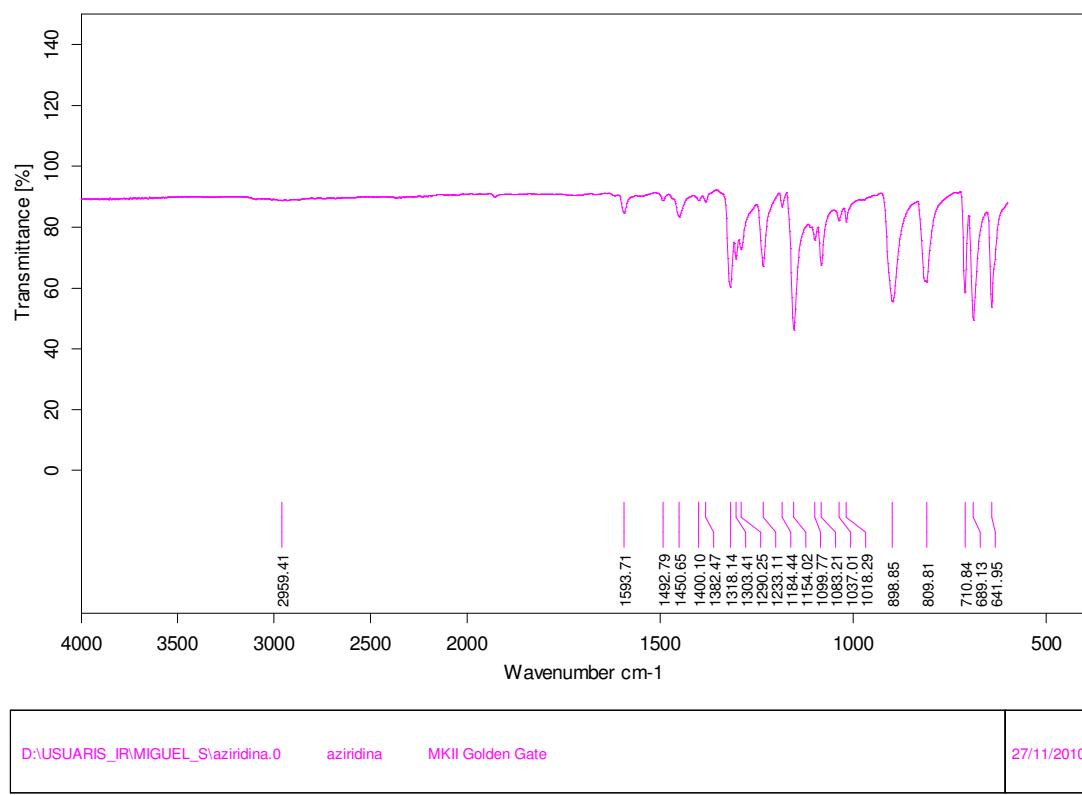
<sup>1</sup>H RMN (250Hz, CDCl<sub>3</sub>)



<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

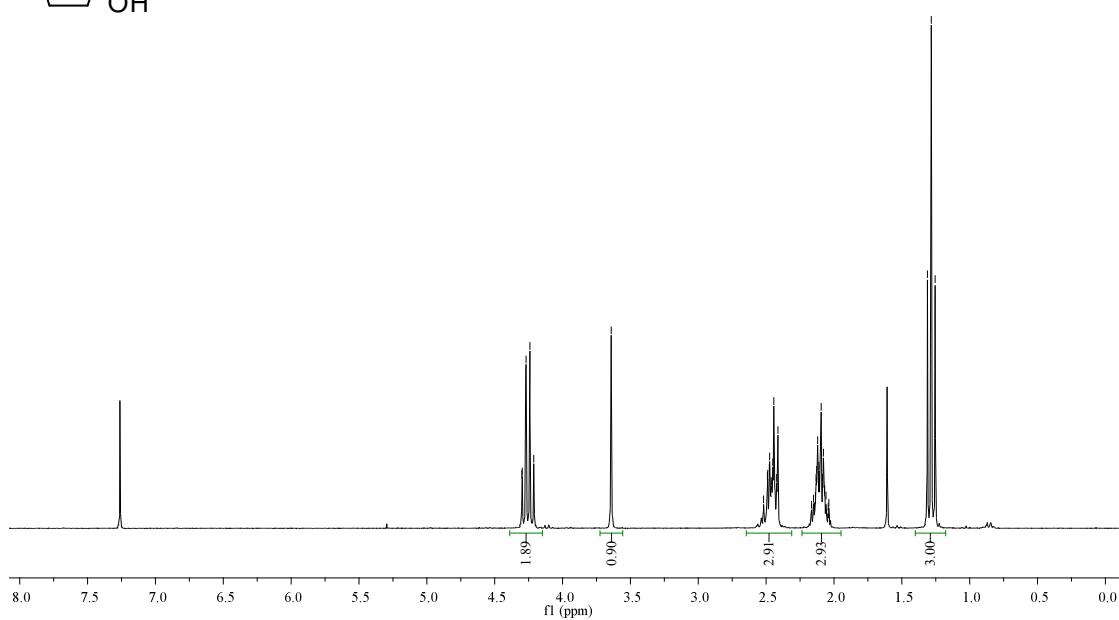
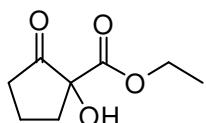


IR (ATR)

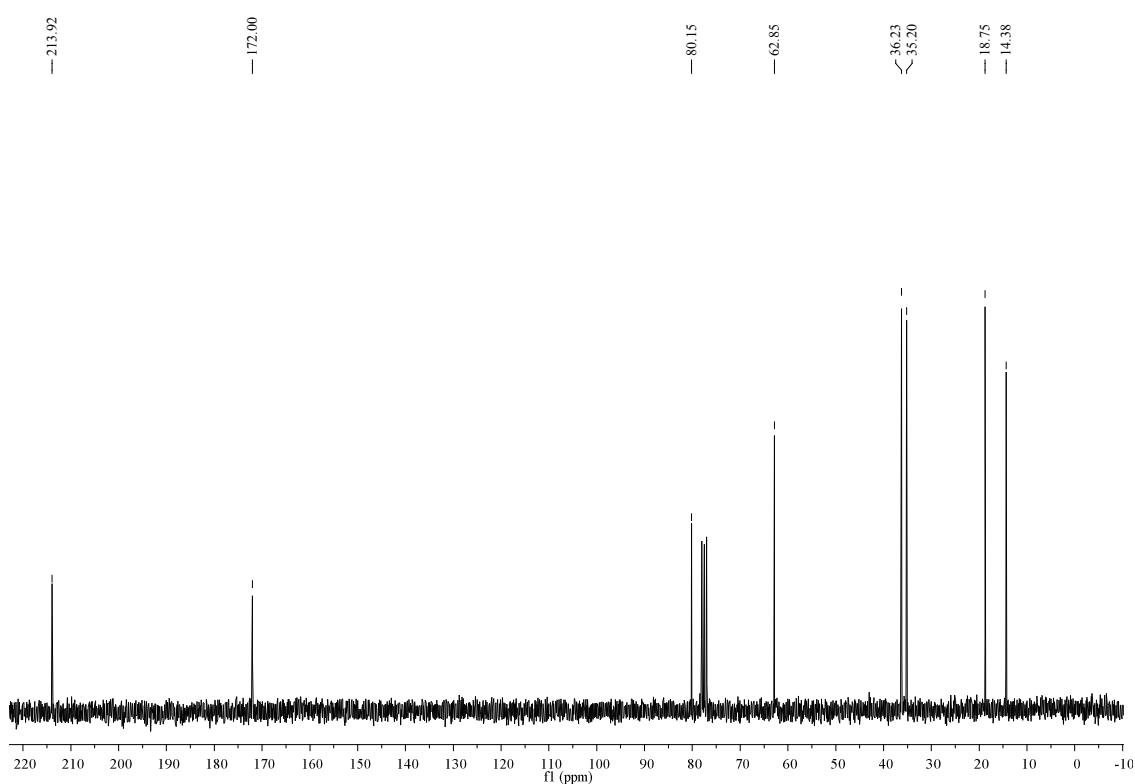


### 1-hidroxi-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo, 3-

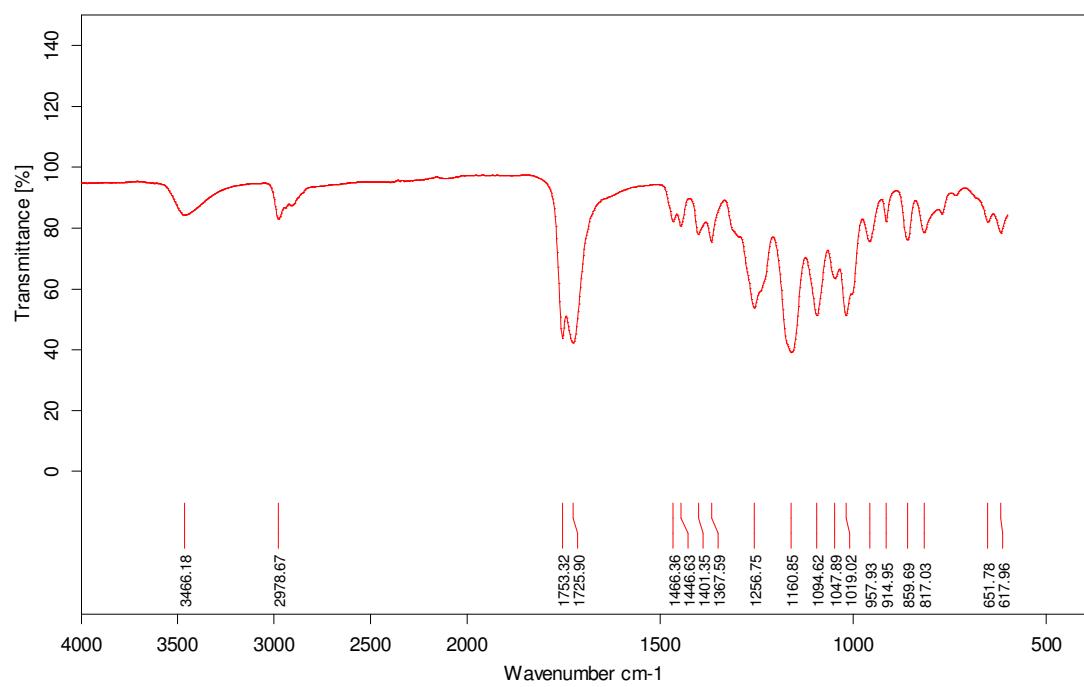
<sup>1</sup>H RMN (250Hz, CDCl<sub>3</sub>)



**<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



**IR (ATR)**

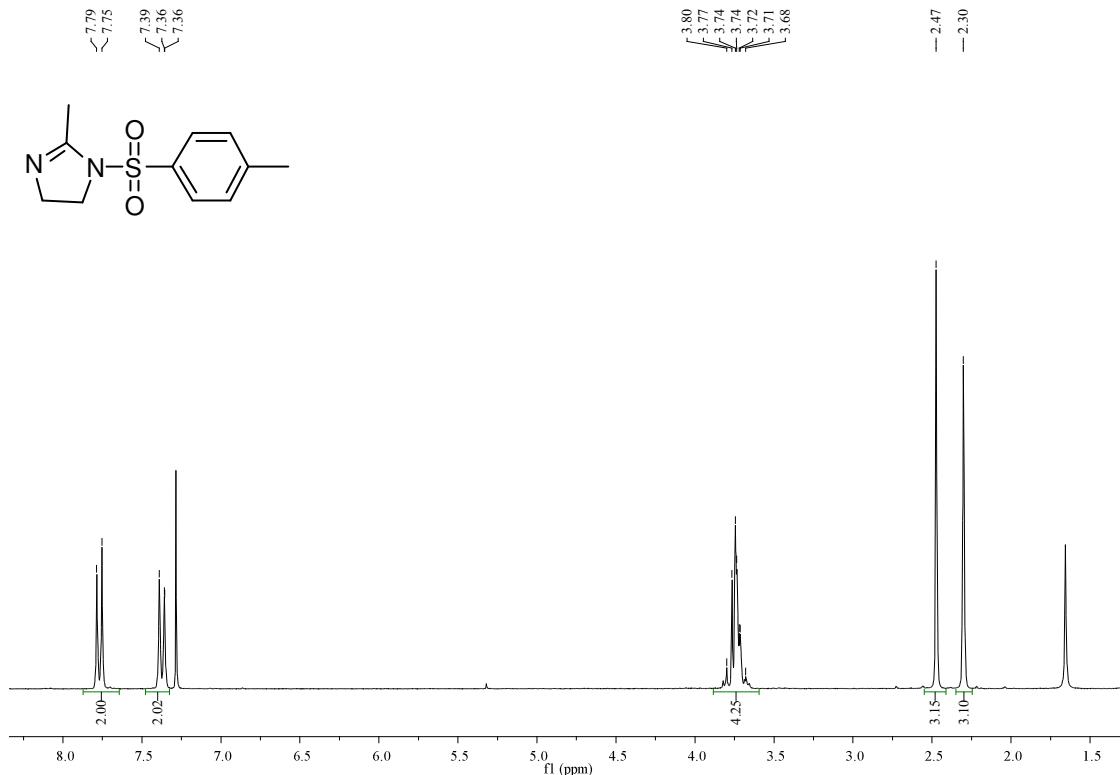
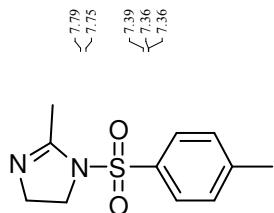


D:\USUARIS\_IR\MIGUEL\_S\et-OH.0 et-OH MKII Golden Gate

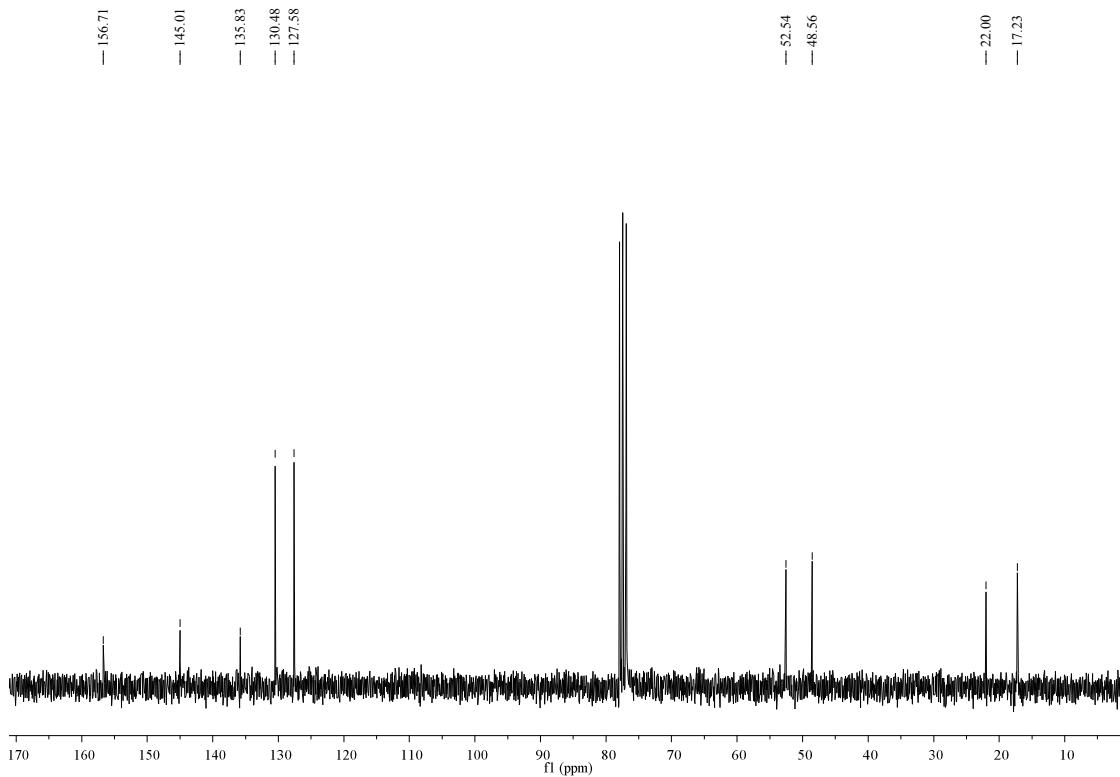
27/11/2010

#### **4,5-dihidro-2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil)], 6.**

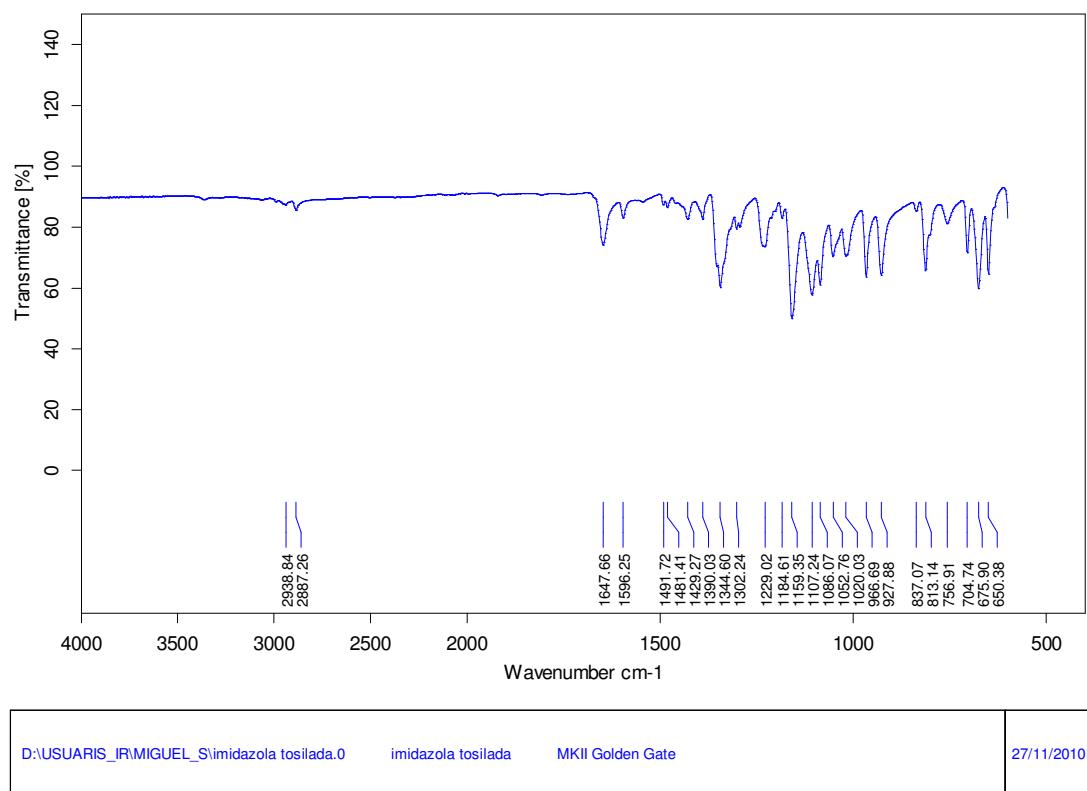
**<sup>1</sup>H RMN (250Hz, CDCl<sub>3</sub>)**



### <sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

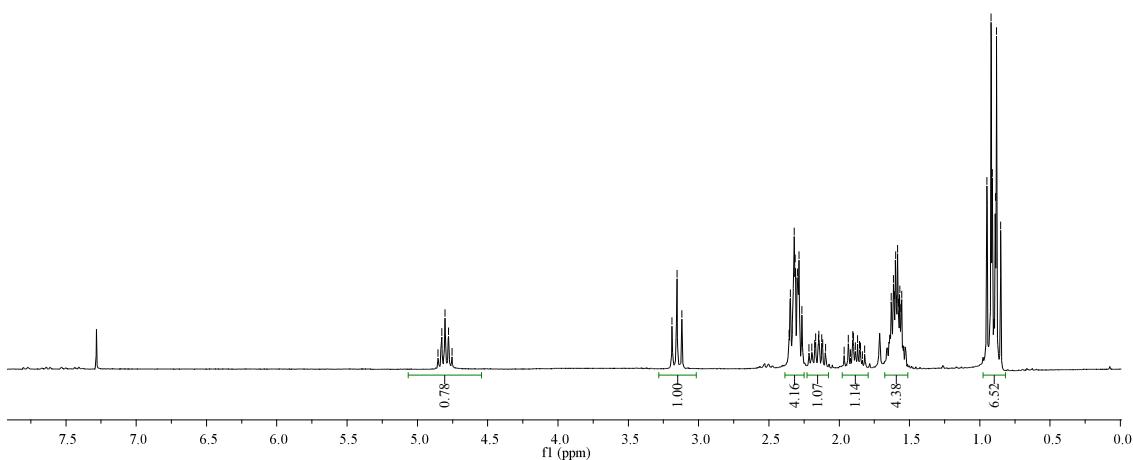
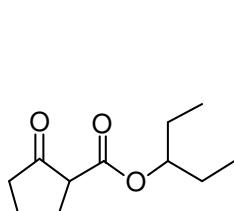


IR (ATR)

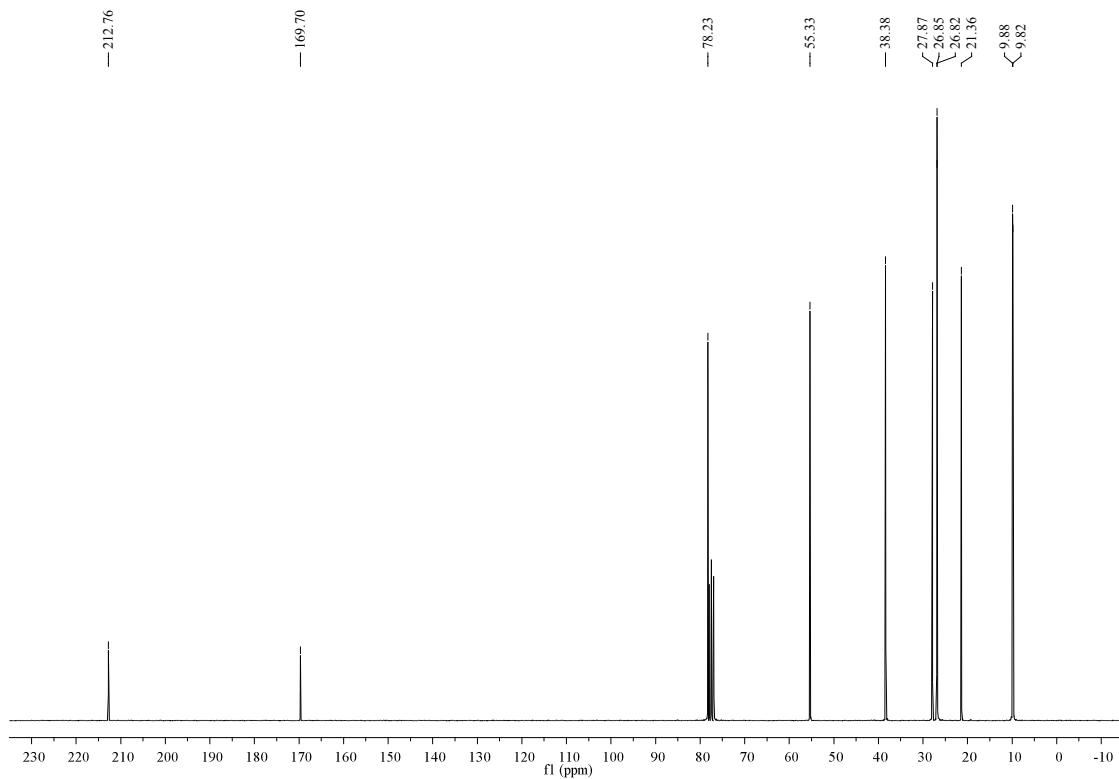


### 2-oxocyclopentano-3-pentilester, 8

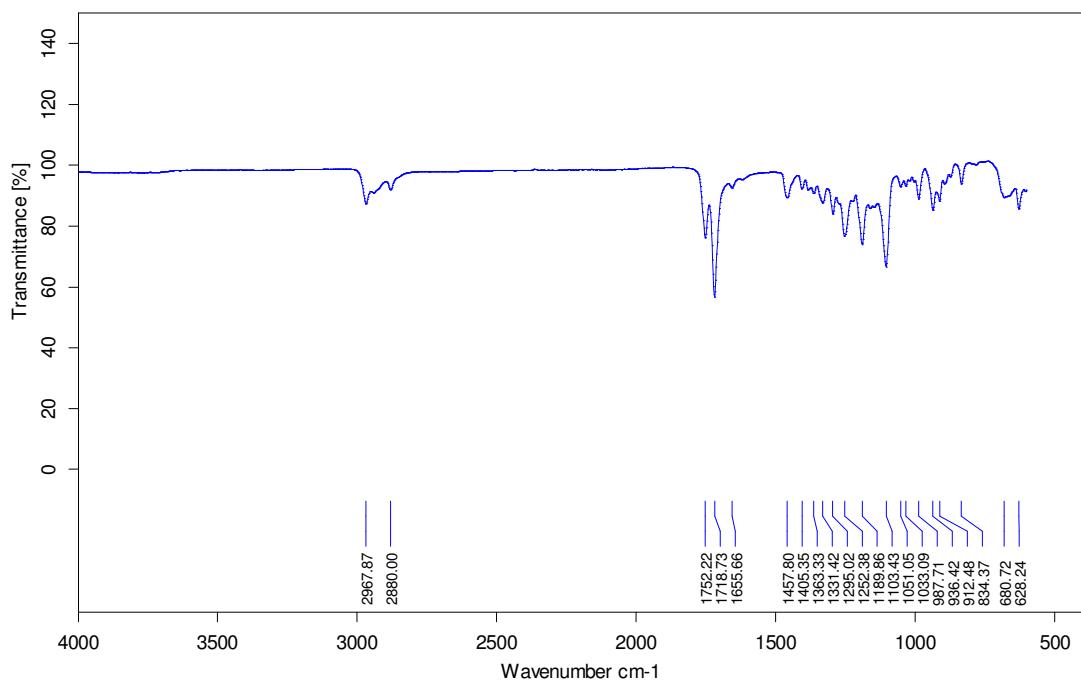
<sup>1</sup>H RMN (250Hz, CDCl<sub>3</sub>)



**<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



**IR (ATR)**



D:\USUARIS\_IR\MIGUEL\_Siclopenta-3-pentanoPP.0

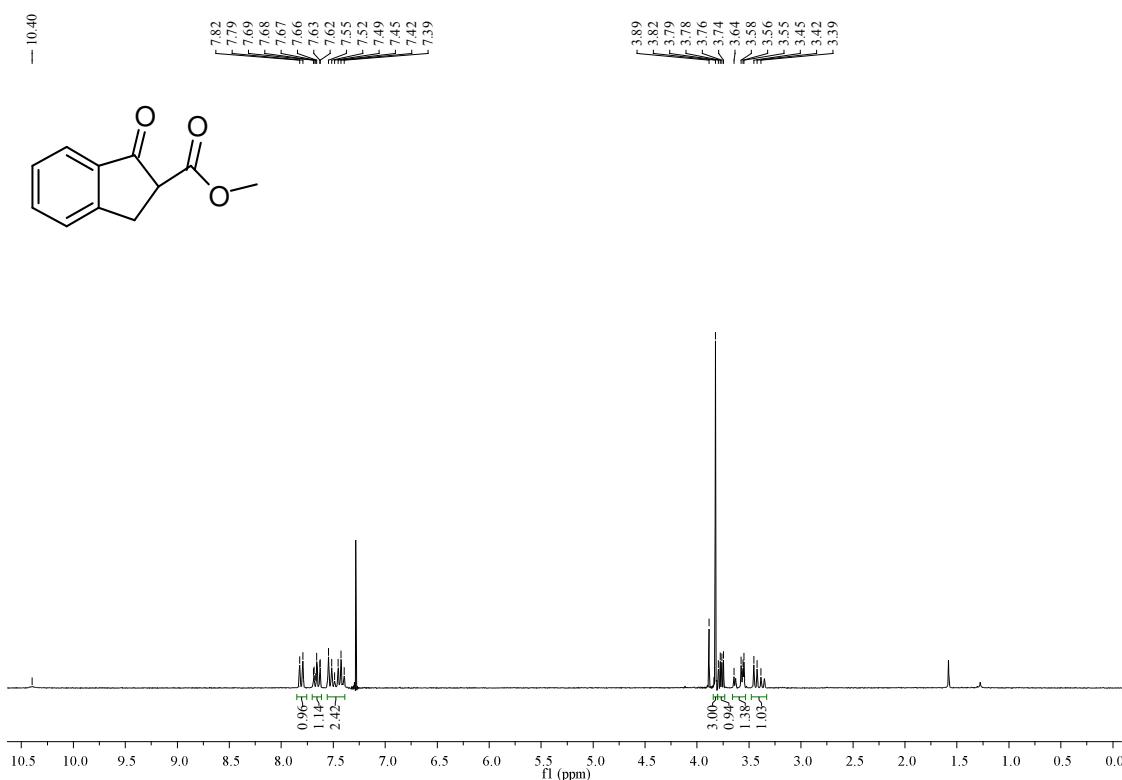
ciclopenta-3-pentanoPP

MKII Golden Gate

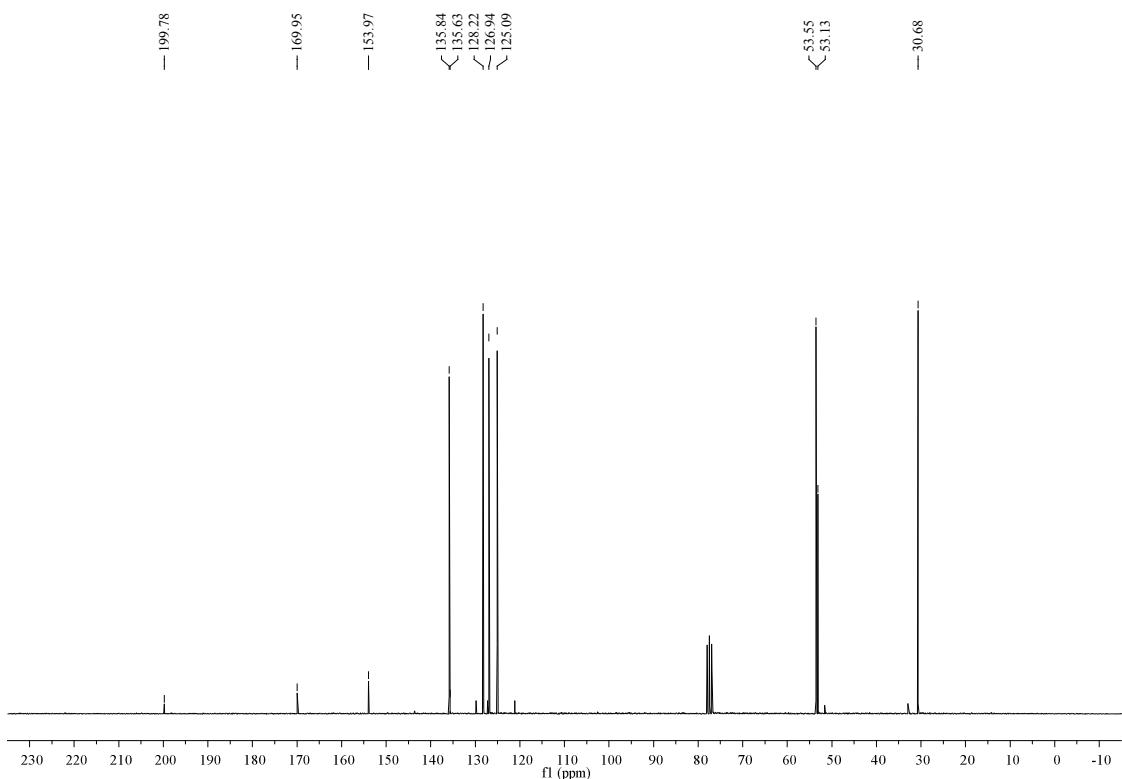
27/11/2010

**Metil-1-indanona-2-carboxilato, 10.**

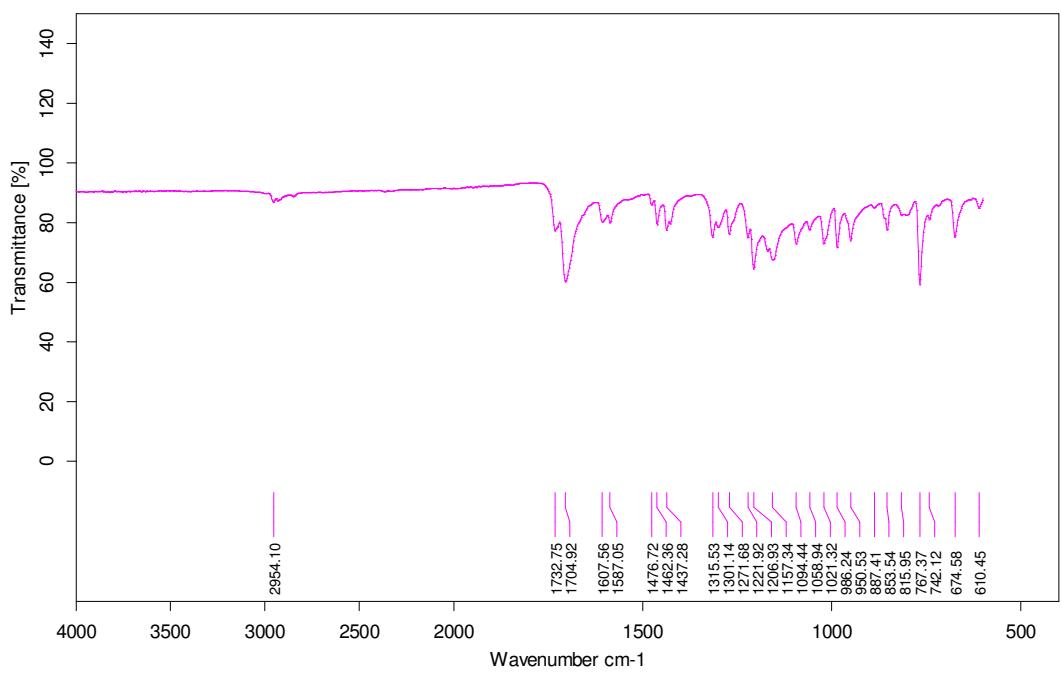
**$^1\text{H}$  RMN (250Hz,  $\text{CDCl}_3$ )**



**$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



## IR (ATR)



D:\USUARIS\_IR\MIQUEL\_S\indanonaester.0

indanonaester

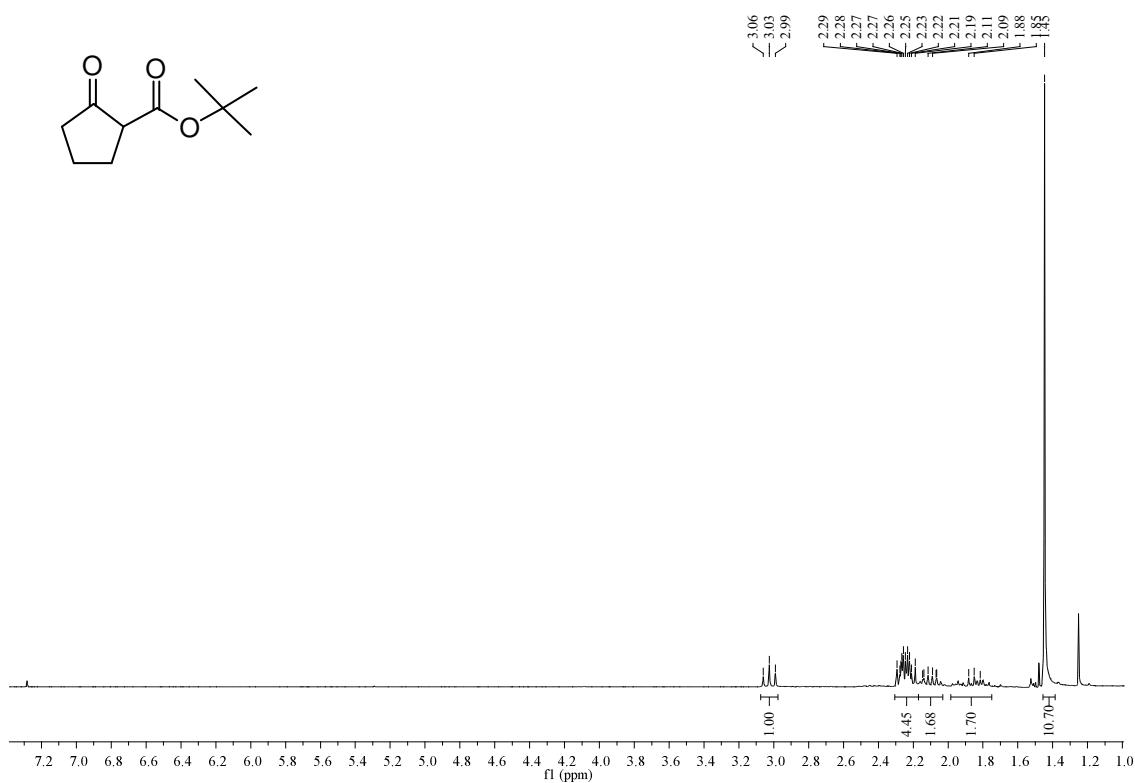
MKII Golden Gate

27/11/2010

Page 1/1

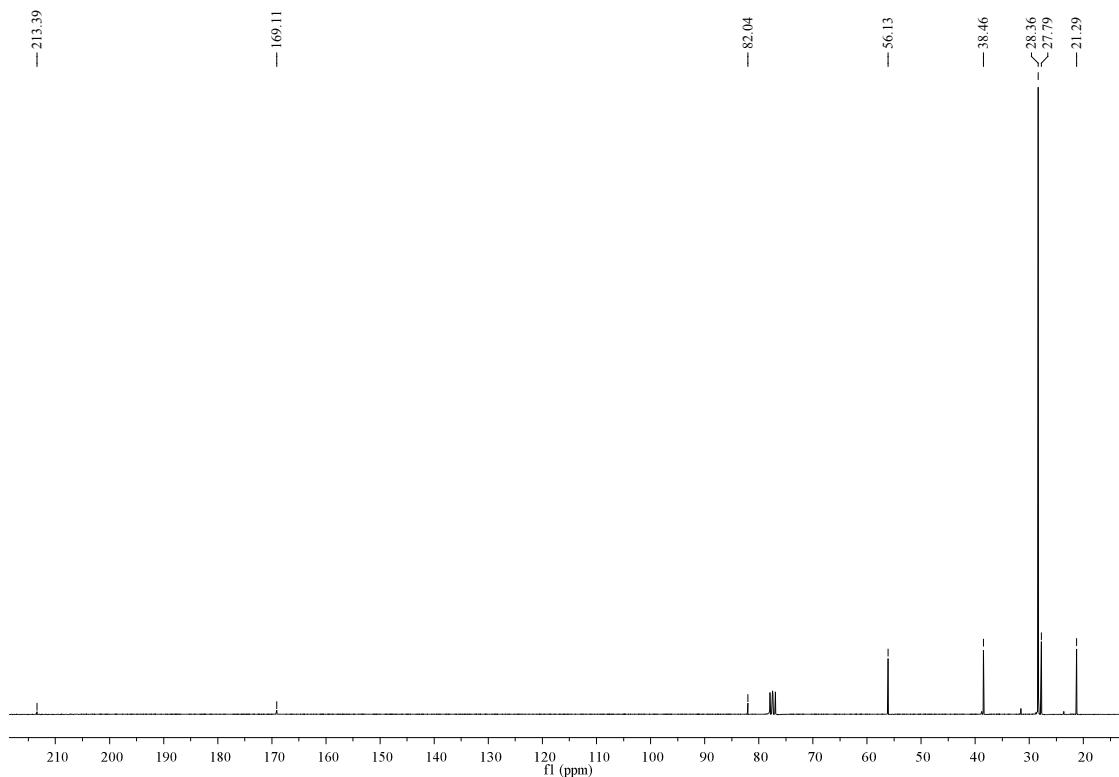
## 2-*tert*-butoxicarbonilo-ciclopentano, 11.

<sup>1</sup>H RMN (250Hz, CDCl<sub>3</sub>)

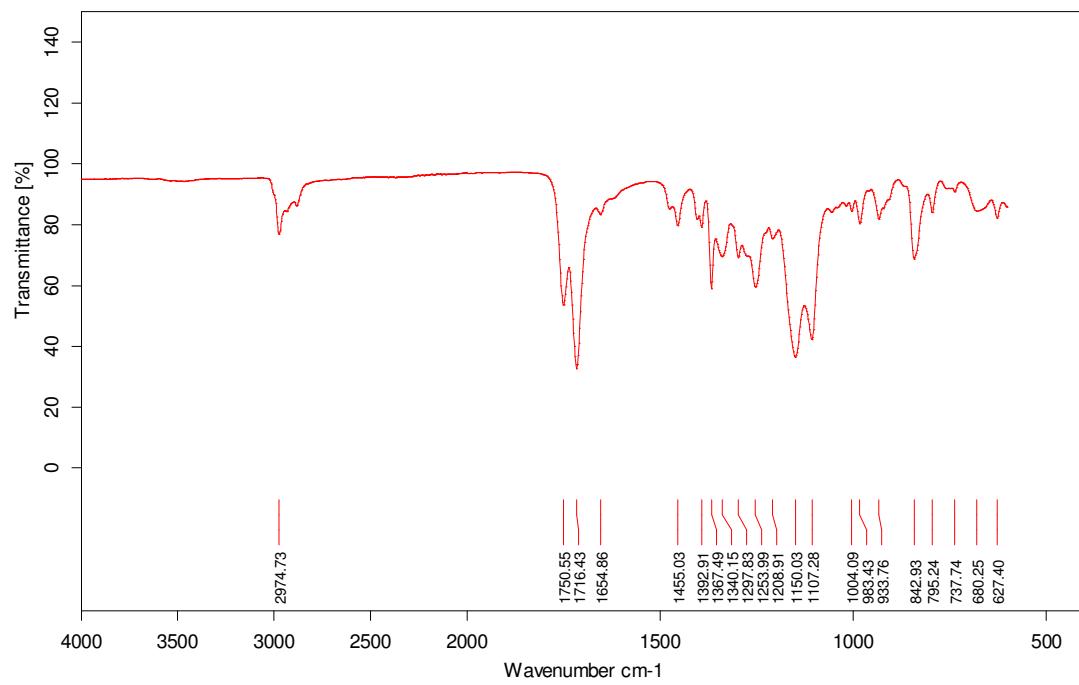


X

**<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



**IR (ATR)**

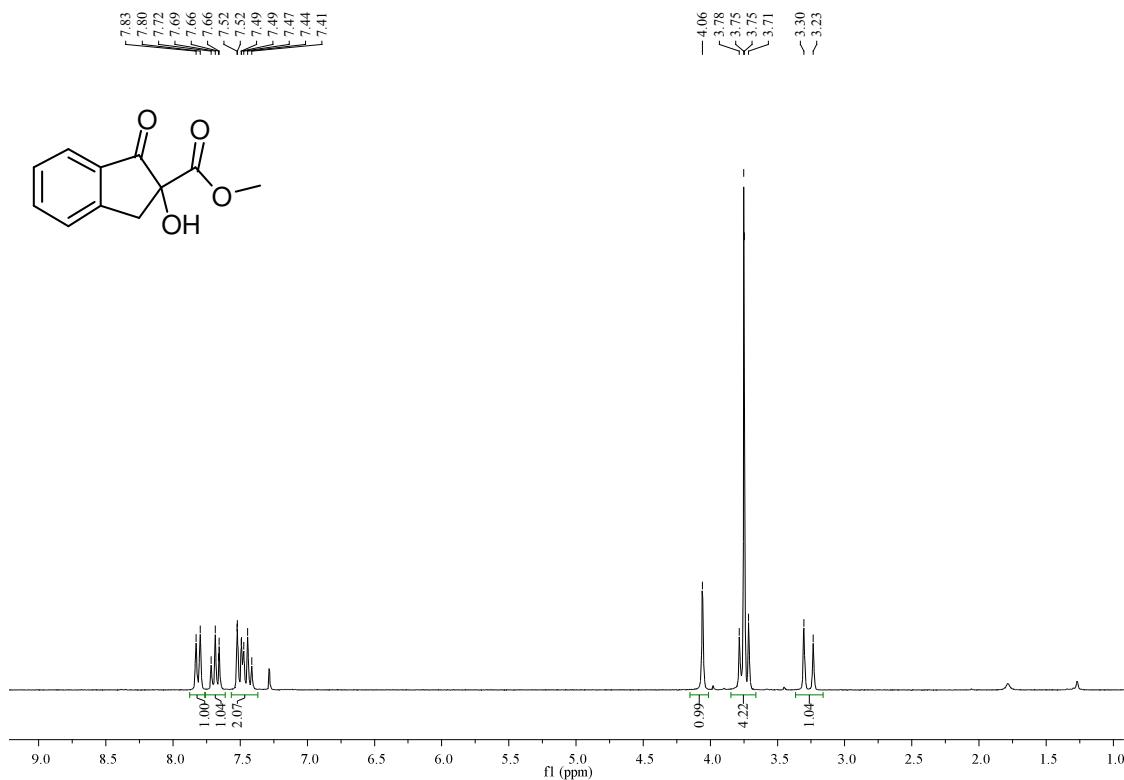


D:\USUARIS\_IR\MIQUEL\_S\tertPP.0      tertPP      MKII Golden Gate

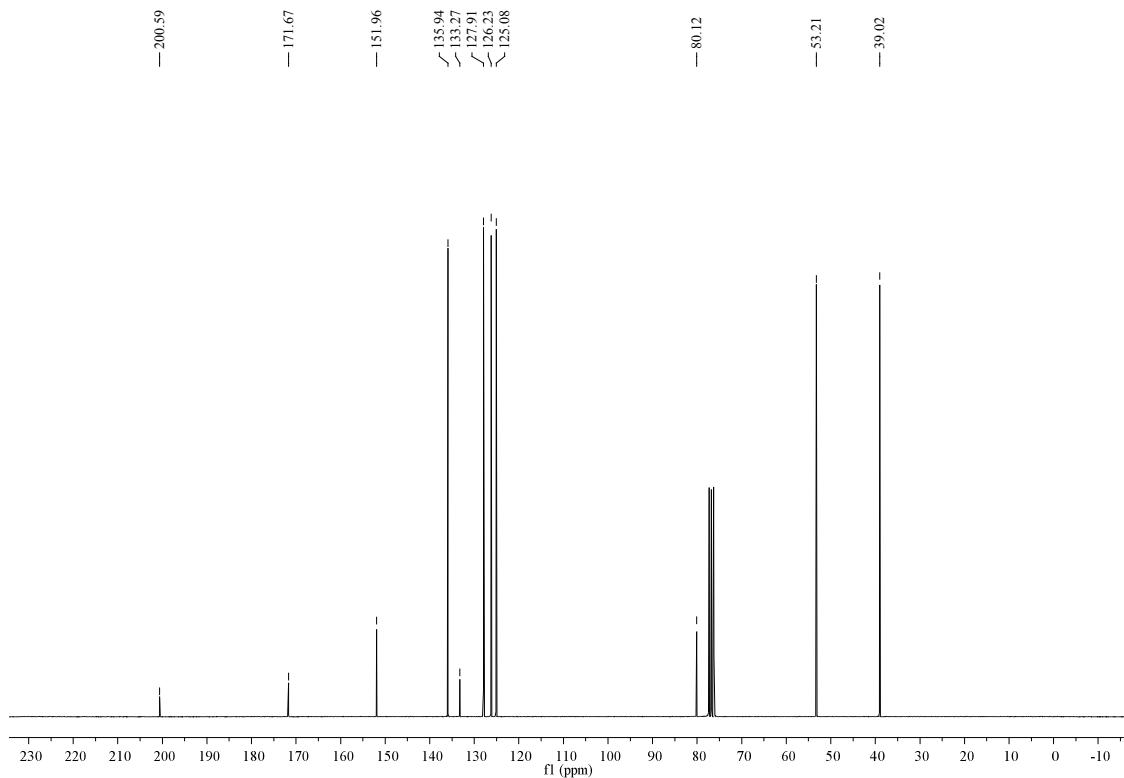
27/11/2010

**1-hidroxi-indanona-1-metilester, 16.**

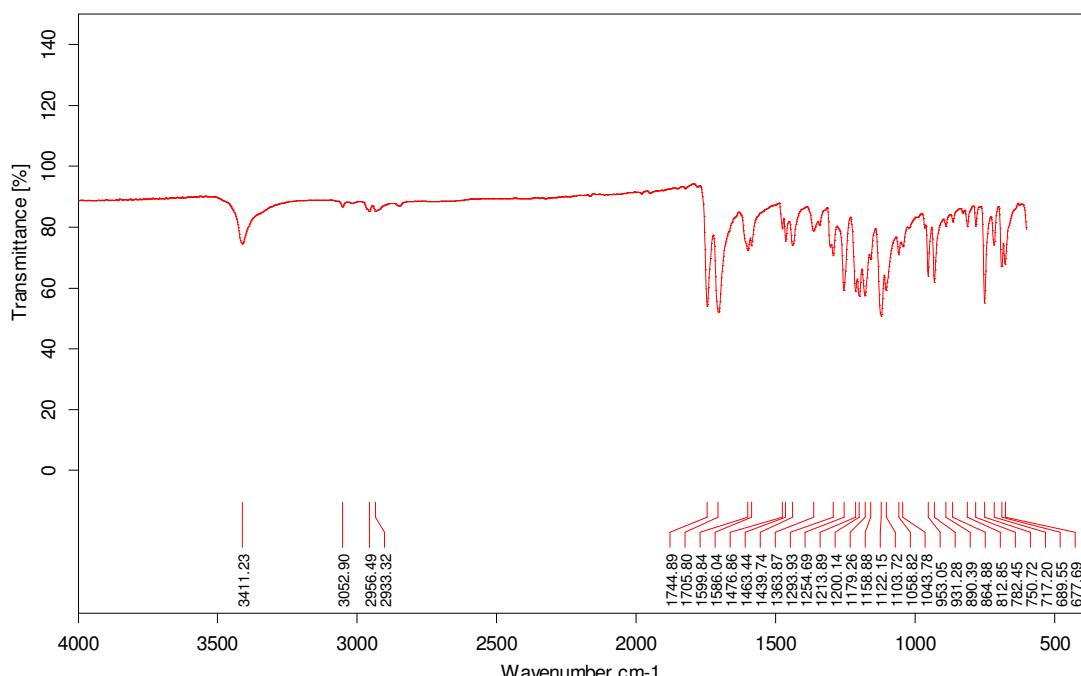
**$^1\text{H}$  RMN (250Hz,  $\text{CDCl}_3$ )**



**$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



## IR (ATR)

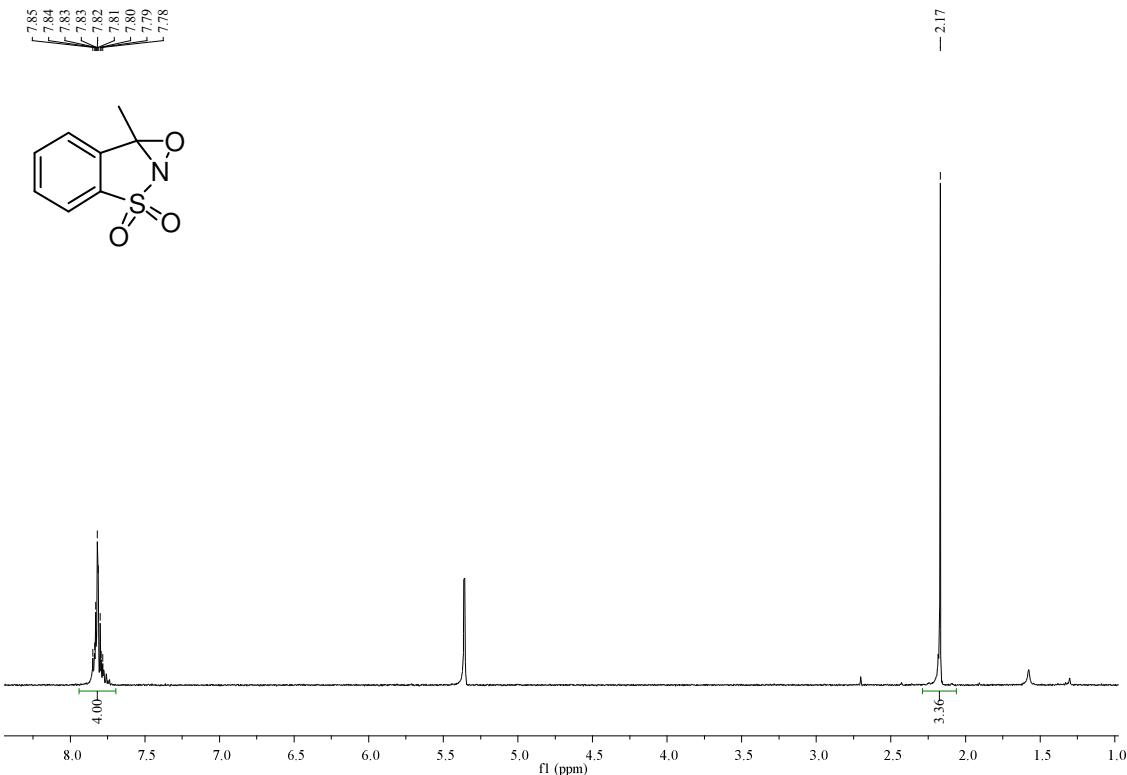


|   |                  |                  |
|---|------------------|------------------|
| D:\USUARIS_IR\MIQUEL_S\indanonaester-OH.0 | indanonaester-OH | MKII Golden Gate |
|   |                  | 27/11/2010       |

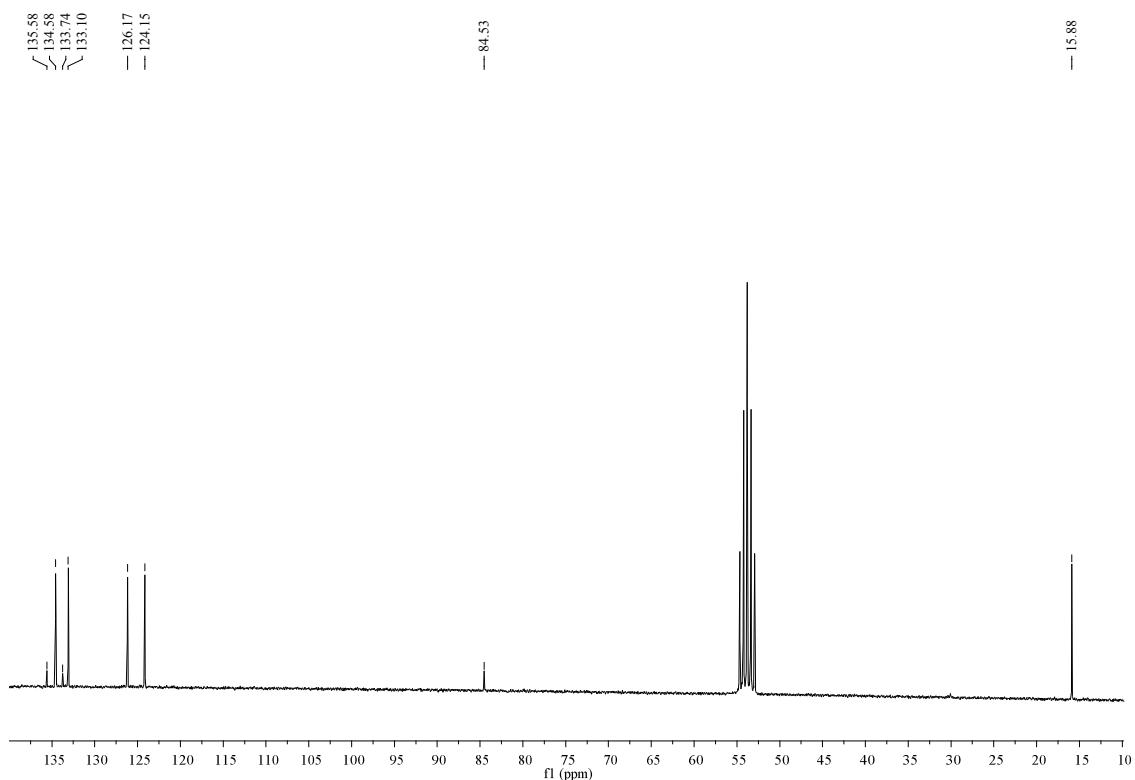
Page 1/1

## 3-metilo-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido óxido, 18.

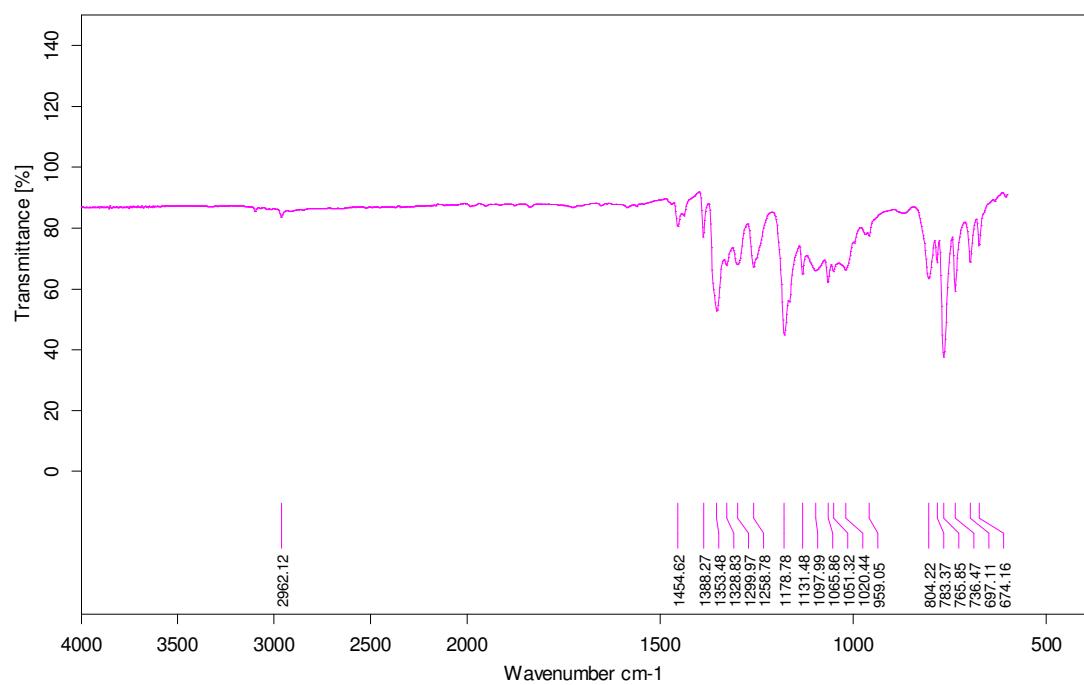
### <sup>1</sup>H RMN (250Hz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



**<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)**



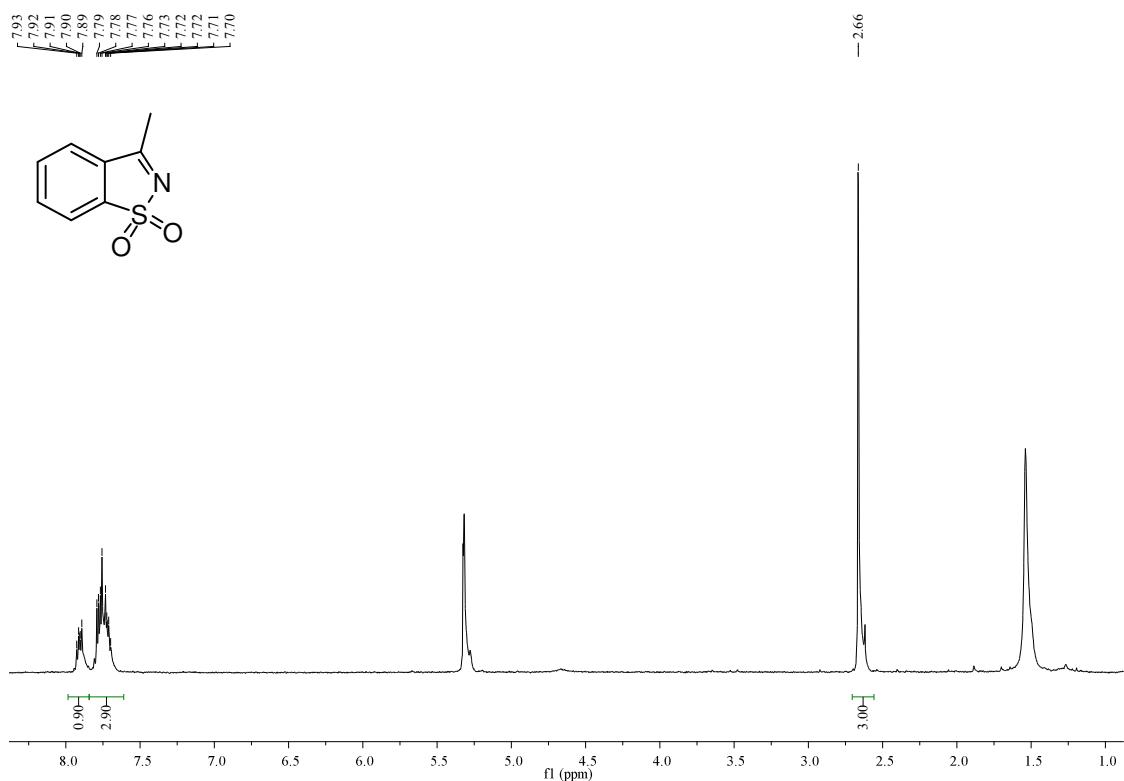
**IR (ATR)**



D:\USUARIS\_IR\MIGUEL\_SloxaZiridina.0      oxaziridina      MKII Golden Gate      27/11/2010

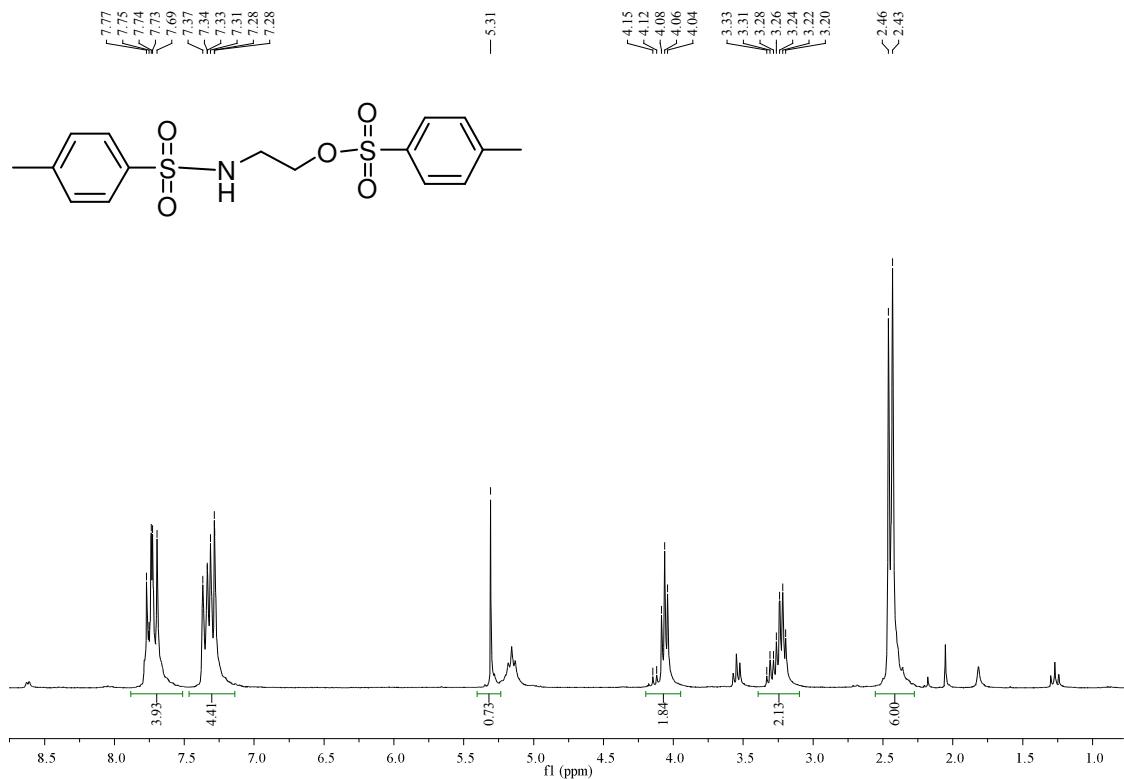
**3-metilo-1,2-benzisotiazol-1,1-dióxido, 20.**

<sup>1</sup>H RMN (250Hz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



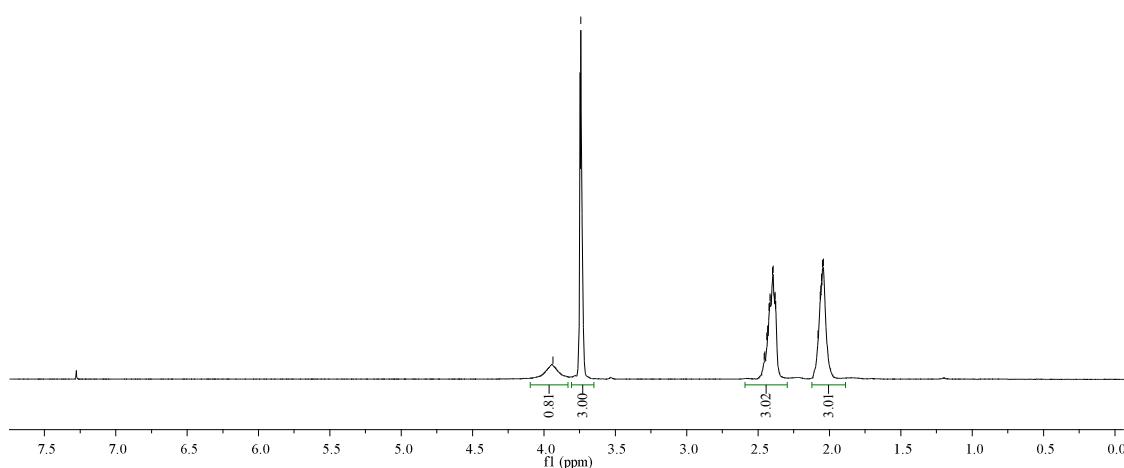
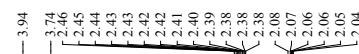
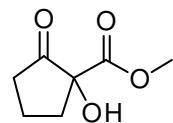
**4-metil-N-[2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]etil, 27.**

<sup>1</sup>H RMN (250Hz, CDCl<sub>3</sub>)

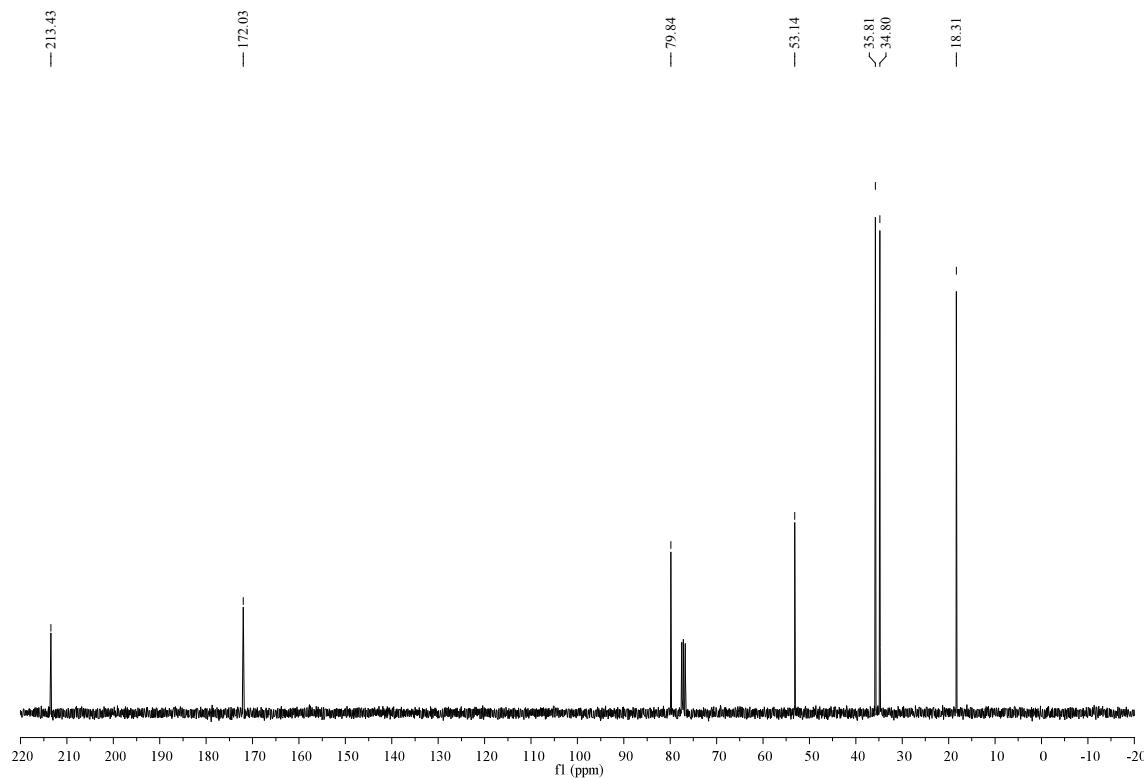


**1-hidroxi-2-oxociclopentanocarboxilato de metilo, 28.**

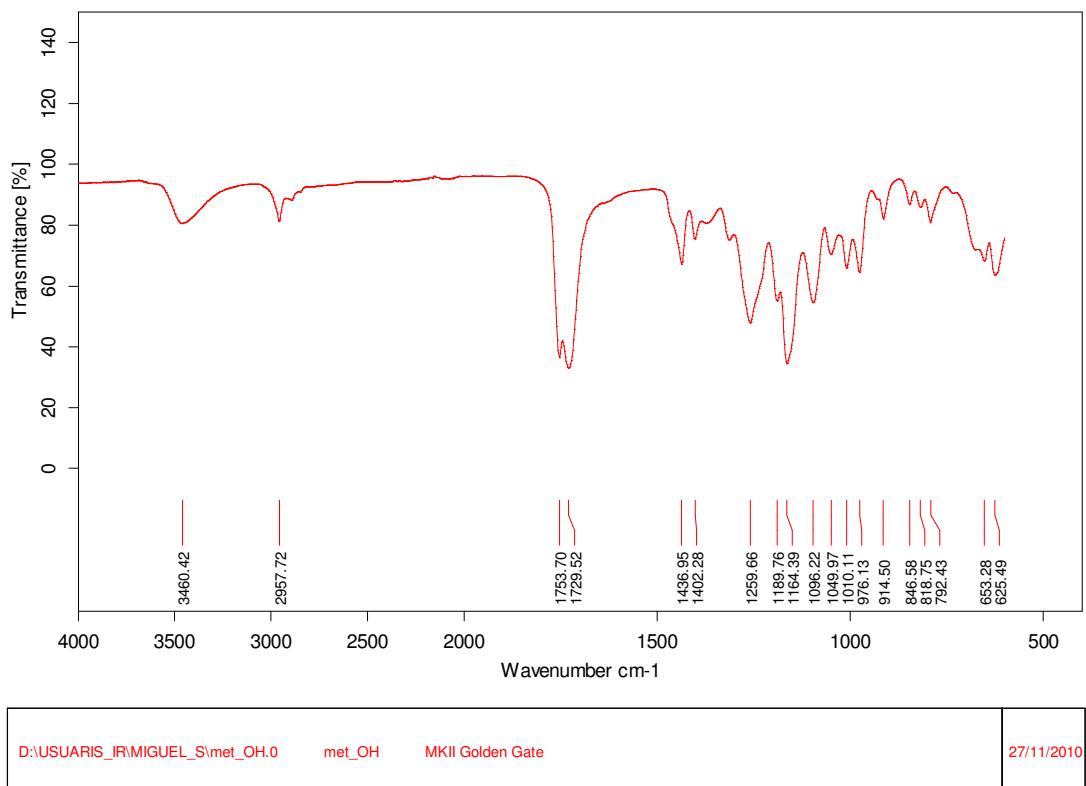
**$^1\text{H}$  RMN (250Hz,  $\text{CDCl}_3$ )**



**$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

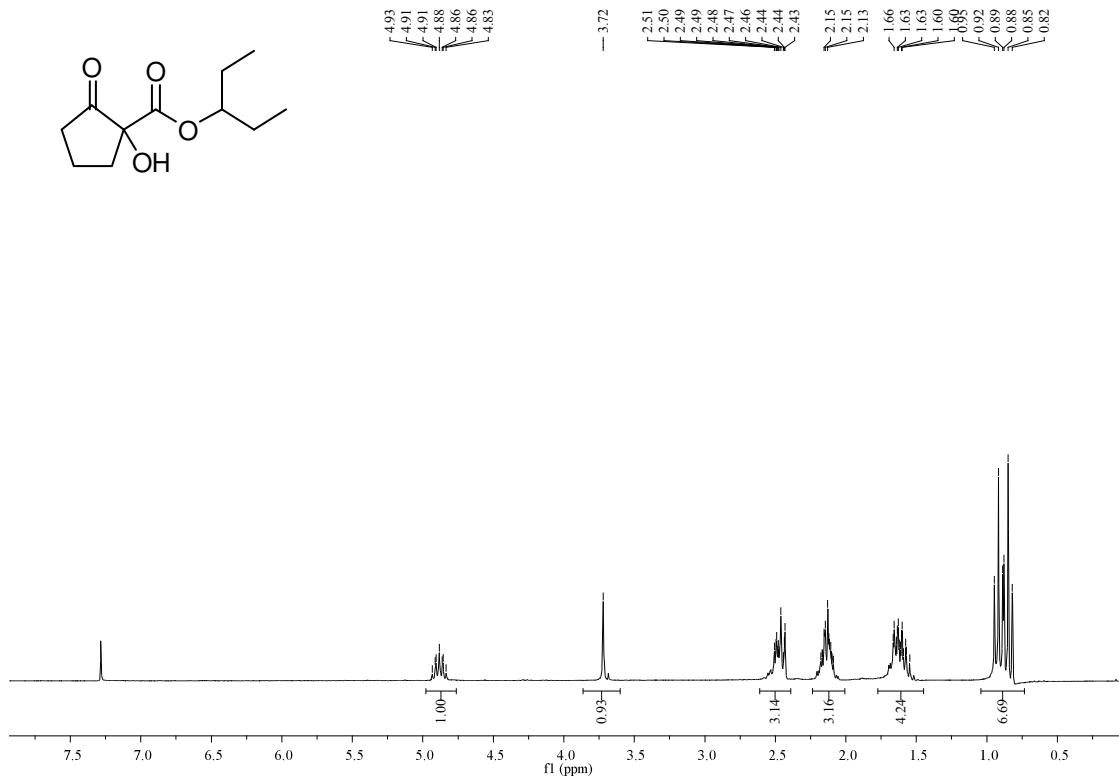
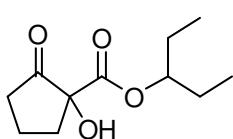


IR (ATR)

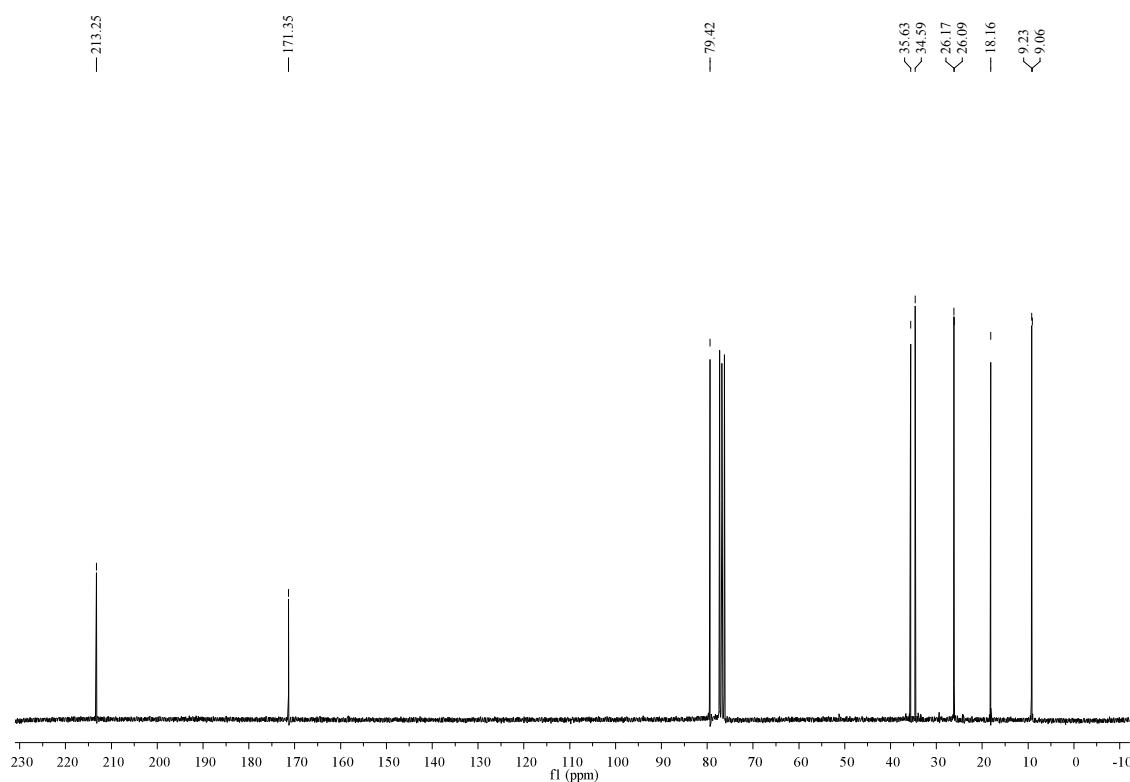


## **1-hidroxi-2-oxociclopentanocarboxilato de 3-pentilo, 29.**

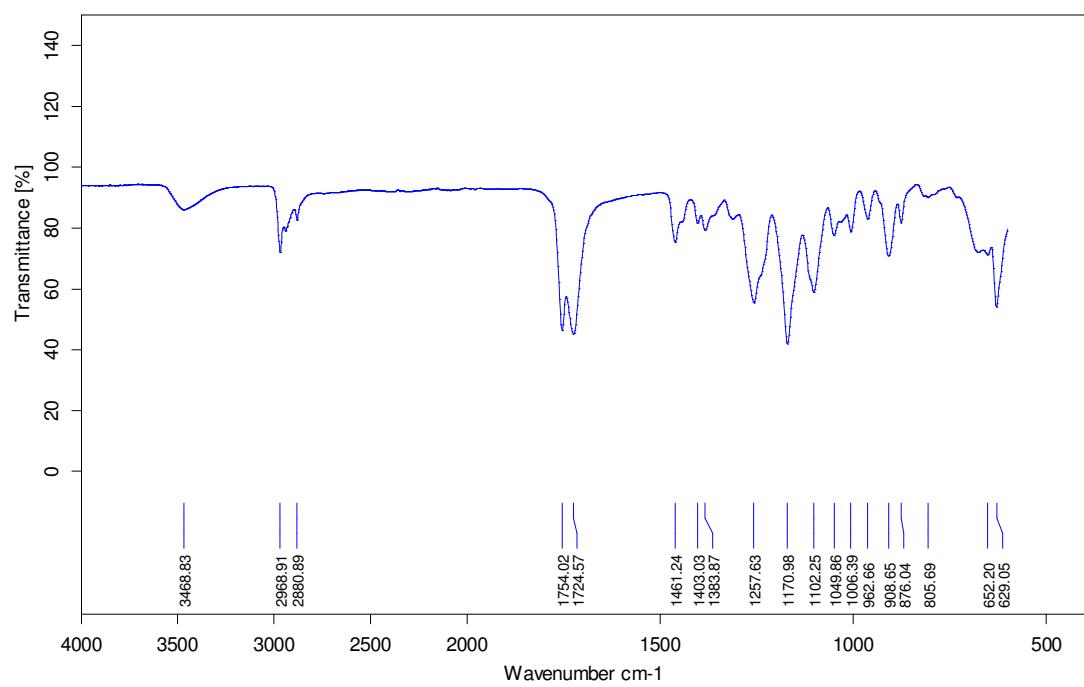
<sup>1</sup>H RMN (250Hz, CDCl<sub>3</sub>)



**<sup>13</sup>C RMN (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



**IR (ATR)**



D:\USUARIS\_IR\MIGUEL\_S\3-pen-OH.0

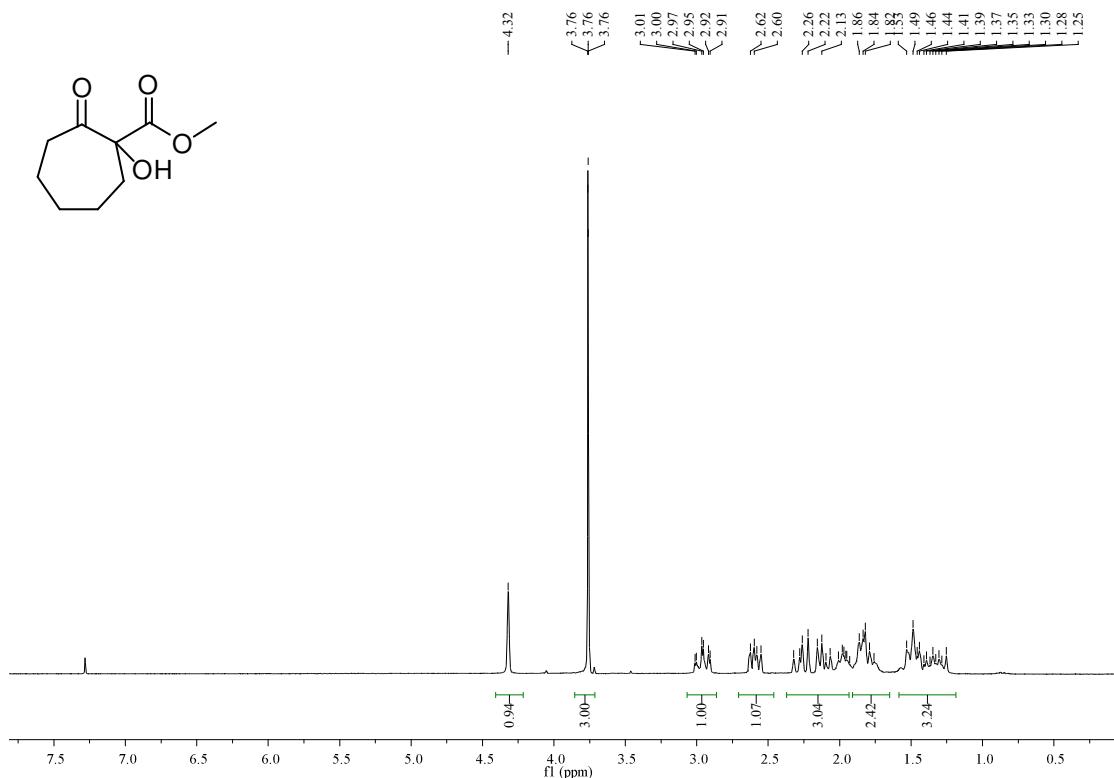
3-pen-OH

MKII Golden Gate

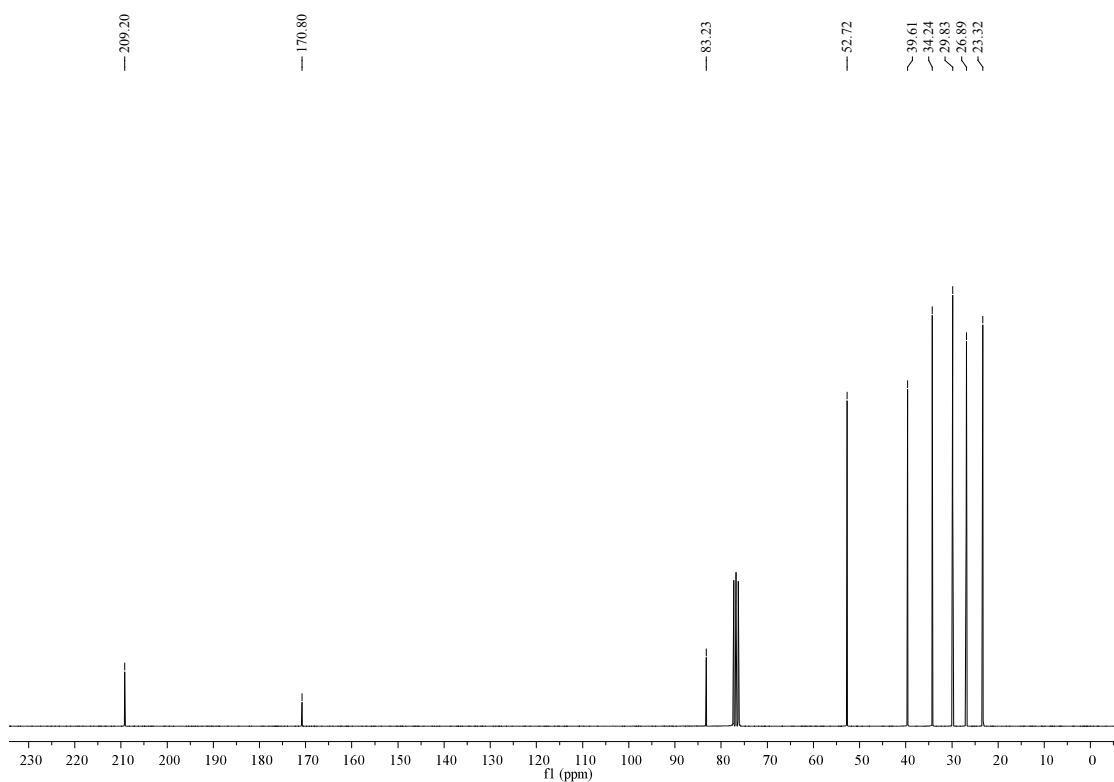
27/11/2010

**1-hidroxi-2-oxocicloheptano de metilo, 30.**

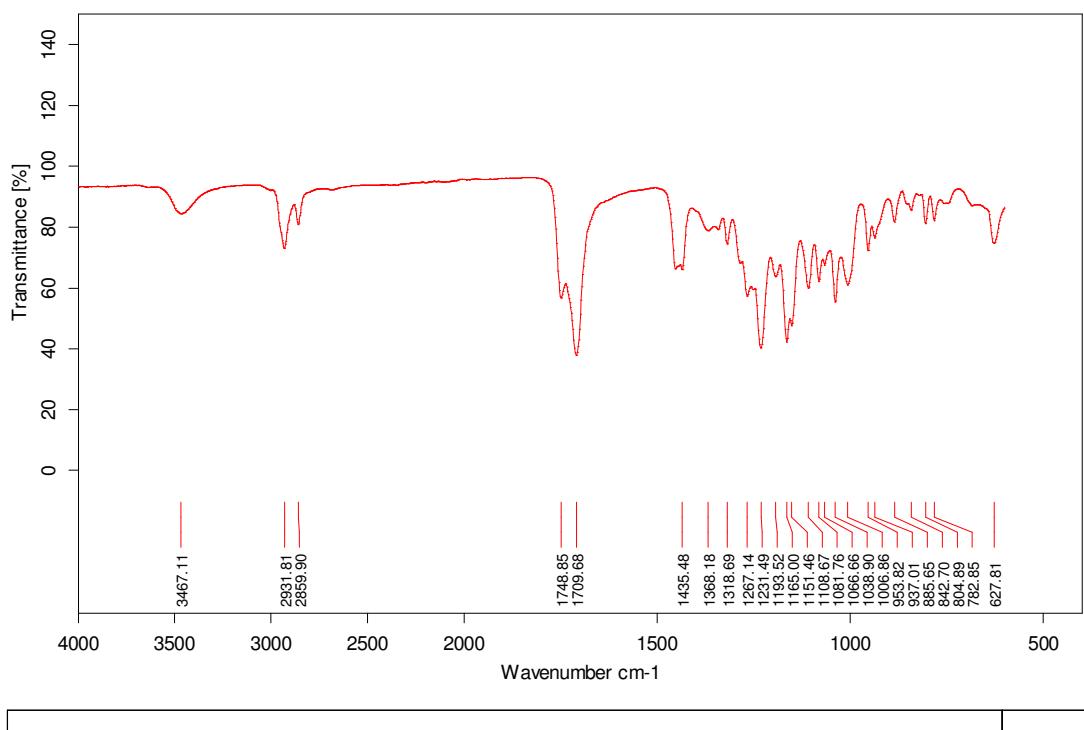
**$^1\text{H}$  RMN (250Hz,  $\text{CDCl}_3$ )**



**$^{13}\text{C}$  RMN (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



## IR (ATR)



D:\USUARIS\_IR\MIGUEL\_S\hep-OH.0

hep-OH

MKII Golden Gate

27/11/2010

Page 1/1