

Asymmetric Adler-Becker reaction – an open issue

Reação Adler-Becker assimétrica – um assunto em aberto

Andreia A. Rosatella ¹   & Carlos A. M. Afonso ² **Keywords:** Adler-Becker reaction, oxidation, chirality, spiroepoxydienones**Palavras-chave:** Reação de Adler-Becker, oxidação, quiralidade, espiroepoxidienonas**To Cite:**Rosatella, A. A. & Afonso C. A. M. (2024) Asymmetric Adler-Becker reaction – an open issue. *Biomedical and Biopharmaceutical Research*, 21(1), 4-14. [10.19277/bbr.21.1.334](https://doi.org/10.19277/bbr.21.1.334)

1 - CBIOS - Research Center for Biosciences & Health Technologies, Lusófona University, Campo Grande 376, 1749-024 Lisboa, Portugal

2- Research Institute for Medicines (iMed.Ulisboa), Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Av. Professor Gama Pinto, 1649-003 Lisboa, Portugal

Correspondence to / Correspondência a:
andreia.rosatella@ulusofona.ptReceived / Recebido: 06/01/2024
Accepted / Aceite: 23/04/2024**Abstract**

The Adler-Becker reaction, described in the 1970s, plays a crucial role in the total synthesis of numerous natural products. This reaction describes the transformation of salicylic alcohols into spiroepoxydienones through oxidative dearomatization. Despite its widespread use, the literature lacks a description of the chiral version of this reaction. In this study, we detail several attempts to achieve asymmetry, utilizing a biphasic solvent system with various potential chiral phase transfer catalysts (including chinchonine and sparteine). Additionally, we explored periodate salts with chiral cations and sodium periodate immobilized in a chiral cationic resin. Although the desired enantioselectivity remained elusive, we believe that this work can contribute to the scientific community, as it can serve as a guiding reference for exploring novel chiral approaches in this reaction.

Resumo

A reação de Adler-Becker foi descrita nos anos 70, e desde então tem vindo a desempenhar um papel crucial na síntese total de diversos produtos naturais. Esta reação descreve a transformação de álcoois salicílicos em espiroepoxidienonas por dearomatização oxidativa. Apesar do seu amplo uso, a versão quiral desta reação ainda não foi descrita. Neste estudo, descrevemos várias tentativas para alcançar quiralidade, utilizando um sistema de solventes bifásico com vários potenciais catalisadores de transferência de fase quirais (incluindo cinchonina e esparteína). Para além disso, exploramos também sais de periodato com catiões quirais e periodato de sódio imobilizado numa resina catiónica quiral. Embora a enantioselectividade desejada tenha permanecido elusiva, acreditamos que este trabalho pode contribuir para a comunidade científica, uma vez que pode servir como uma referência orientadora para explorar abordagens quirais inovadoras nesta reação.

Introduction

Chirality is essential for comprehending and influencing a wide range of chemical and biological phenomena. This importance stems from the fact that most biologically active compounds possess chirality. The growing significance of chiral molecules in the synthesis of pharmaceuticals, agrochemicals, and advanced materials has spurred continuous interest in the development of effective methodologies for obtaining enantiomerically pure products. Many reactions are initially tested in their racemic form and are often upgraded to their chiral versions. However, this transition to the chiral version is not straightforward and often involves the use of sophisticated methodologies and meticulous optimization.

The Adler-Becker reaction (Figure 1) is a valuable technique for the oxidative dearomatization of salicylic alcohols, leading to the formation of spiroepoxydienones (1,2). This method has found application in the total synthesis of various bioactive natural products (3). Notably, it played a crucial role in the synthesis of (-)-4-hydroxyzinowol, an inhibitor of P glycoprotein associated with multidrug resistance in cancer treatment (4). Moreover, this reaction has been employed in the total synthesis of triptolide, which shares a structural backbone with bioactive diterpene natural products (5). Additionally, Corey documented the initial total synthesis of ovalicin in 1985, utilizing the Adler-Becker reaction (6). Ovalicin, a natural product that advanced to phase 3 clinical trials due to its antiangiogenic properties, showcases the versatility of this reaction (7).

In our recent research into the Adler-Becker reaction, we have explored the development of a heterogeneous oxidant while using periodate, and demonstrated its efficiency in a streamlined continuous flow process (8). This innovative approach presents numerous benefits, including heightened

Introdução

A quiralidade é fundamental para compreender e influenciar uma ampla gama de fenômenos químicos e biológicos. Esta importância advém do facto de que a maioria dos compostos biologicamente ativos possui quiralidade. A crescente relevância das moléculas quirais na síntese de produtos farmacêuticos, agroquímicos e materiais avançados tem suscitado um interesse contínuo no desenvolvimento de metodologias eficazes para obter produtos enantiomericamente puros. Muitas reações são inicialmente testadas na sua forma racémica e frequentemente são melhoradas para as suas versões quirais, apesar desta transição para a versão quiral não ser direta e frequentemente envolve o uso de metodologias sofisticadas e uma otimização meticulosa.

A reação de Adler-Becker (Figura 1) é uma técnica importante para a desaromatização oxidativa de álcoois salicílicos, levando à formação de espiroepoxidienonas (1,2). Este método é bastante versátil, e frequentemente aplicado na síntese total de diversos produtos naturais bioativos (3), como o (-)-4-hidroxizinowol, um inibidor da glicoproteína P associado à resistência a múltiplos medicamentos no tratamento do cancro (4). Para além disso, esta reação foi utilizada na síntese total do composto triptolide, que partilha uma estrutura básica com produtos naturais bioativos do tipo diterpeno (5). Adicionalmente, Corey publicou a síntese total inicial de ovalicina em 1985, utilizando a reação de Adler-Becker (6). A ovalicina é um produto natural que avançou para ensaios clínicos de fase 3 devido às suas propriedades antiangiogénicas (7).

Na nossa mais recente investigação sobre a reação de Adler-Becker, exploramos o desenvolvimento de um oxidante heterogéneo baseado em periodato, demonstrando a sua eficácia num processo contínuo de fluxo otimizado (8). Esta abordagem inovadora

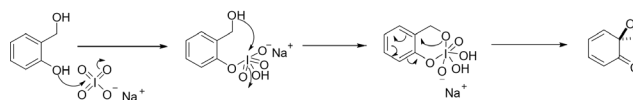


Figure 1 - General scheme of Adler-Becker reaction.
Figura 1 - Esquema geral da reação de Adler-Becker.

productivity and reduced reaction times compared to traditional batch conditions. The continuous flow methodology not only enhances reaction yields but also mitigates undesirable side reactions, streamlining the isolation process of spiroepoxydienones. Despite the significance of this reaction, to the best of our knowledge, its chiral version has not yet been described.

In 2019, an example of the synthesis of chiral spiroepoxydienones was described, where researchers reported the use of hydrogen peroxide in facilitating oxidative dearomatizations of 2-(hydroxymethyl)phenols using their corresponding bis(dichloroacetates) (9). This process involves a mechanism distinct from other phenol dearomatization methods, such as Adler-Becker reaction, and allows chiral products to be obtained.

In this study, we report the attempt to achieve the asymmetric version of Adler-Becker reaction using three distinct approaches: the use of chiral phase-transfer catalysts, flow chemistry with a chiral promoter, and a chiral iodine catalyst. Although none of these approaches resulted in the transfer of chirality to the final product, the obtained results can still act as an important guide for new chiral approaches in this specific reaction. As such, it is of utmost importance for the scientific community.

Materials and Methods

Solvents were distilled prior to use. The chemicals used were purchased from Aldrich or Alfa Aesar. ^1H and ^{13}C -NMR spectra were recorded in CDCl_3 or DMSO-d_6 on a Bruker ARX 300 spectrometer at 300 and 100.62 MHz, respectively. Chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS). The coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). Chiral HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) analysis was performed using a Shimadzu pump (LC-20AT) and a detector of diode array (DAD SPD-M20A), with a column commercial Lux[®] 5 μm Cellulose-3 Chiral Column, 250 x 4.6 mm (using a mixture of 90:10 hexane/isopropanol as eluent).

apresenta inúmeras vantagens, incluindo uma maior produtividade e menores tempos de reação em comparação com as condições tradicionais em batch. A metodologia de fluxo contínuo não só melhora os rendimentos da reação, mas também mitiga reações secundárias indesejáveis, simplificando o processo de isolamento do produto final. No entanto, apesar da importância desta reação a sua versão quiral ainda não foi descrita.

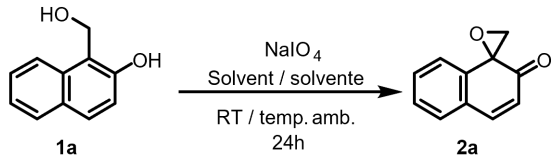
Em 2019, foi descrito um exemplo de síntese quiral de espiroepoxidienonas, onde os investigadores reportaram o uso de peróxido de hidrogénio para facilitar desaromatizações oxidativas de 2-(hidroximetil)fenóis usando os respetivos bis(dicloroacetatos) (9). Este processo envolve um mecanismo distinto de outros métodos de desaromatização de fenóis, como a reação de Adler-Becker, levando a produtos quirais.

Neste estudo, reportamos a tentativa de alcançar a versão assimétrica da reação de Adler-Becker usando três abordagens distintas: o uso de catalisadores de transferência de fase quiral, química em fluxo com um promotor quiral e um catalisador quiral de iodo. Embora nenhuma destas abordagens tenha resultado na transferência de quiralidade para o produto final, os resultados obtidos podem servir como importante guia para novas abordagens quirais nesta reação específica. Como tal, é de extrema importância para a comunidade científica.

Material e Métodos

Todos os solventes foram destilados antes de serem utilizados. Todos os reagentes foram adquiridos na Aldrich ou na Alfa Aesar. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registados em CDCl_3 ou DMSO-d_6 num espectrómetro Bruker ARX 300 a 300 e 100.62 MHz, respetivamente. Os deslocamentos químicos são expressos em partes por milhão (ppm) relativamente ao tetrametilsilano (TMS). As constantes de acoplamento (J) são reportadas em Hertz (Hz). A análise quiral por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) foi realizada utilizando uma bomba Shimadzu (LC-20AT) e um detetor de matrizes de díodos (DAD SPD-M20A), com uma coluna comercial Lux[®] 5 μm Cellulose-3 Chiral, 250 x 4,6 mm (hexano/isopropanol 90:10).

Table 1 - Solvent screening, with and without a phase transfer catalyst (PTC) (Aliquat®).**Tabela 1** - Rastreo de solventes, com e sem um catalisador de transferência de fase (PTC) (Aliquat®).

		
Solvent / Solvente	Aliquat® (20 mol%)	Yield / Rendimento (%)
methanol / metanol	Yes	89
	No	89
acetone / acetona	Yes	88
	No	88
tetrahydrofuran / tetrahidrofurano (THF)	Yes	0
	No	0
acetonitrile / acetonitrilo (ACN)	Yes	0
	No	0
iso-butyl-methylketone / iso-butil-metilcetona (IBMK)	Yes	30
	No	0
methyl ethyl ketone / metiletilcetona (MEK)	Yes	50
	No	0

Purification of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde

2-hydroxy-1-naphthaldehyde was dissolved in ethanol (10 g in 50 mL) and heated until complete dissolution. The solution was then left to cool to room temperature and kept at 5°C for 24 hours. After filtration, a yellow solid was obtained, with a recrystallization yield of 65%.

Synthesis of salicylic alcohol from salicylic aldehyde

2-hydroxy-1-naphthaldehyde was recrystallized in ethanol prior to its use; subsequently, it was dissolved in methanol (100 mg in 6 mL), and NaBH₄ (1 equiv.) was introduced. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour, followed by the addition of water (6 mL) and 0.1M HCl (0.1 μL, or until pH 7) to neutralize the reaction medium. After evaporation of the methanol, the aqueous solution was extracted with 3x20 mL of dichloromethane. The organic phase was dried using anhydrous Na₂SO₄, and then evaporated to yield 1-(hydroxymethyl)naphthalen-2-ol [Compound 1a] as a white solid. Compound 1a: HRMS (ESI): Calculated for C₁₁H₉O₂ [M]⁻: 173.0608; measured: 173.0599. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 12.8, 8.7 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 155.0, 131.1, 128.6, 127.2, 127.0, 126.0, 121.5, 120.8, 115.9, 59.6.

Purificação do 2-hidroxi-1-naftaldeído

Foram dissolvidas 10 g de 2-hidroxi-1-naftaldeído em 50 mL de etanol, e a solução foi aquecida até dissolução completa. De seguida a solução foi arrefecida até à temperatura ambiente, e mantida a 5°C durante 24h. Depois de uma filtração foi obtido um sólido amarelo pálido, com um rendimento de recristalização de 65%.

Síntese de álcool salicílico a partir do aldeído

O 2-hidroxi-1-naftaldeído (A) foi recristalizado em etanol antes da sua utilização. Posteriormente, foi dissolvido em metanol (100 mg em 6 mL) e adicionou-se NaBH₄ (1 equiv.). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida, foram adicionados água (6 mL) e HCl (0,1 μL de HCl 0,1 M, ou até pH 7) para neutralizar o meio reacional. Posteriormente, o metanol foi removido por evaporação, e a solução aquosa foi extraída com diclorometano (3x20 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e evaporada para obter um sólido. O 1-(hidroximetil)naftalen-2-ol [Composto 1a] foi obtido como um sólido branco. Composto 1a: HRMS (ESI): Calculado para C₁₁H₉O₂ [M]⁻: 173,0608; encontrado: 173,0599. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 12.8, 8.7 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 155.0, 131.1, 128.6, 127.2, 127.0, 126.0, 121.5, 120.8, 115.9, 59.6.

Solvent screening

Twenty (20) mg of Compound 1a and a 1.1 equivalent of sodium periodate were added to 2 mL of each respective solvent. The resulting mixture was stirred for 24 hours at room temperature, after which the crude reaction product was analysed by ¹H-NMR to determine the yield following isolation by chromatography. The white solid obtained was identified as 3H-spiro[naphthalene-2,2'-oxiran]-3-one [Compound 2a]. The solvents tested were methanol, acetone, tetrahydrofuran (THF), acetonitrile (ACN), iso-butyl-methylketone (IBMK), and methylethylketone (MEK).

Compound 2a: HRMS (ESI): Calcd for C₁₁H₇O₂ [M]⁻: 171.0452; found: 171.0443. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.47 – 7.33 (3H, m), 7.31 – 7.19 (1H, m), 6.35 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.40 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.14 (1H, d, J = 8.1 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 194.3, 145.7, 137.4, 131.8, 130.4, 129.7, 128.6, 125.5, 123.5, 77.5, 77.0, 76.6, 63.7.

Reaction optimization using chiral phase transfer catalyst (CPTC)

General procedure for CPTC 1 and CPTC 2

Compound 1a (100 mg) was added to 2 mL of IBMK or MEK solvent (5 mL) and 10 mol% of CPTC, followed by the addition of 1.1 equivalents of sodium periodate (135 mg) dissolved in 0.5 mL of water. After stirring for 24 hours at room temperature, the product was isolated by column chromatography, and analysed by chiral HPLC.

General procedure for CPTC 3-11

Compound 1a (100 mg) was added to 2 mL of IBMK or MEK solvent (5 mL), followed by 1.2 equivalent of CPTC. After stirring for 24 hours at room temperature, the product was isolated by column chromatography, and analysed by chiral HPLC.

Rastreo de solventes

O Composto 1a (20 mg) foi adicionado ao solvente (2 mL), com 1,1 equivalente de periodato de sódio. A mistura foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente. Posteriormente, o crude da reação foi analisada por ¹H-RMN de para calcular o rendimento e posteriormente isolada por cromatografia. O 3H-spiro[naftaleno-2,2'-oxiran]-3-ona foi obtido como um sólido branco [Composto 2a]. Os solventes testados foram: metanol, acetona, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (ACN), isobutil-metilcetona (IBMK), e metileticetona (MEK).

Composto 2a: ¹H-RMN de (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 3H), 7,31 – 7,19 (m, 1H), 6,35 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 194,37, 145,78, 137,45, 131,87, 130,49, 129,72, 128,68, 125,56, 123,59, 77,51, 77,09, 76,66, 63,73. HRMS (ESI): Calculado para C₁₁H₇O₂ [M]⁻ : 171,0452; encontrado: 171,0443.

Otimização da reação usando Catalisadores de Transferência de Fase (CPTC)

Procedimento Geral para CPTC 1 e CPTC 2

O composto 1a (100 mg) foi adicionado a 2 mL de solvente IBMK ou MEK (5 mL) e a 10% em mol de CPTC, seguido da adição de periodato de sódio (1,1 eq., 135 mg) dissolvido em 0,5 mL de água. A mistura foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente. Posteriormente, o produto foi isolado por cromatografia em coluna e analisado por HPLC.

Procedimento Geral para CPTC 3-11

O composto 1a (100 mg) foi adicionado a 2 mL de solvente IBMK ou MEK (5 mL), seguido por 1,2 equivalentes de CPTC. A mistura foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente. Posteriormente, o produto foi isolado por cromatografia em coluna e analisado por HPLC.

Abbreviations: PTC – phase-transfer catalyst; CPTC – chiral phase-transfer catalyst; THF – tetrahydrofuran; ACN – acetonitrile; IBMK – iso-butyl-methylketone; MEK – methylethylketone; Equiv. – equivalents; mCPBA – meta-chloroperoxybenzoic acid; DIAD – diisopropyl azodicarboxylate; e.e. – enantiomeric excess

Abreviaturas: PTC – catalisador de transferência de fase; CPTC – catalisador de transferência de fase quiral; THF – tetrahidrofurano; ACN – acetonitrilo; IBMK – iso-butil-metilcetona; MEK – metiletilcetona; Equiv. – equivalentes; mCPBA – ácido meta-clorobenzoico; DIAD – azodicarboxilato de diisopropilo; e.e. – excesso enantiomérico

Results and Discussion

Since Adler–Becker reaction is a valuable methodology in new compound synthesis, it is important to explore the asymmetric version of this reaction. The rationale for this study was based on the assumption that the reaction mechanism includes a potential charge on the promoter, as shown in Figure 2. Therefore, we decided to attempt a chiral approach, where a chiral phase-transfer catalyst (PTC) would be employed, inducing chirality in the final product.

The first step was to study the possibility of performing the reaction in a biphasic system. For that, different solvents were tested, using Aliquat® as a PTC. As shown in Table 1, the best yield was achieved when methanol and acetone were used, although these solvents were not suitable for a biphasic reaction, since they are completely miscible with the reaction promoter NaIO_4 and also with the reagents. In addition, the presence of Aliquat® did not interfere with the reaction using methanol, acetone, THF, or acetonitrile, while considerable effect was observed for methyl ethyl ketone (MEK) and isobutyl methyl ketone (IBMK) (Table 1). For this reason, we continued the PTC studies using MEK or IBMK as solvents.

The above reactions have demonstrated the viability of conducting the Adler-Becker reaction in a biphasic system, using a phase transfer catalyst as a reaction promoter. Consequently, our initial attempt to induce asymmetry into the product involved the application of a chiral phase transfer catalyst (CPTC), as depicted in Figure 3. Both employed CPTCs had the potential to induce chirality to the resulting product since the chiral centre proximity to the cation leads the substrate to bind in the same preferable position. However, no enantiomeric excess (e. e.) was observed when implementing 20 or even 100 mol% of the CPTC.

Resultados e Discussão

A reação de Adler–Becker é uma metodologia essencial na formação de novos compostos, nomeadamente na síntese total de compostos bioactivos, por isso é importante explorar a sua versão assimétrica. A base para este estudo está na ideia de que o mecanismo da reação pode potencialmente envolver uma carga no promotor, conforme mostra a Figura 2. Portanto, decidimos explorar uma abordagem quiral, utilizando um catalisador de transferência de fase quiral (CPTC) para introduzir quiralidade no produto final.

Como primeiro passo, investigou-se a viabilidade de realizar a reação num sistema bifásico. Diversos solventes foram testados, utilizando Aliquat® como PTC. Conforme demonstrado na Tabela 1, os melhores rendimentos foram obtidos com o uso de metanol e acetona. Contudo, estes solventes não são ideais para uma reação bifásica, uma vez que se mostraram completamente miscíveis tanto com o promotor da reação (NaIO_4) quanto com os reagentes. Além disso, a presença de Aliquat® não interferiu na reação quando foram utilizados metanol, acetona, THF e acetonitrilo, embora tenhamos observado um efeito considerável com a metil-etilcetona (MEK) ou a isobutil-metilcetona (IBMK) (Tabela 1). Por esta razão, prosseguiu-se com os estudos de PTC, utilizando MEK ou IBMK como solventes.

Estas últimas reações confirmaram a viabilidade da reação de Adler-Becker num sistema bifásico, utilizando um catalisador de transferência de fase como promotor da reação. Sendo assim, a primeira tentativa de tornar a reação assimétrica foi feita com a utilização de um CPTC, conforme mostra a Figura 3. Ambos os CPTC usados poderiam induzir quiralidade no produto obtido uma vez que o seu centro quiral situa-se perto da carga positiva do catião. No entanto, não observamos nenhum excesso enantiomérico (e. e.) ao utilizar 20 ou 100 mol% do CPTC.

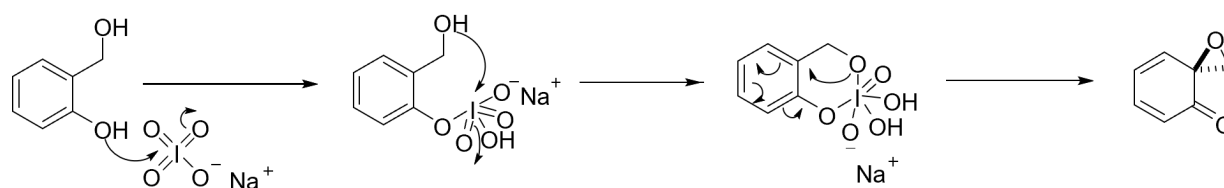


Figure 2 - Proposed mechanism for the Adler–Becker reaction.
Figura 2 – Mecanismo proposto para a reação Adler–Becker.

The second asymmetric approach was via the replacement of sodium cation in sodium periodate salt with a chiral cation that may induce chirality into the final product (Figure 4).

As shown in Figure 4, several chiral cations were tested, resulting in low to moderate yields, although without any chiral induction on the final product.

Uma segunda abordagem assimétrica foi através da substituição do cátion sódio no sal de periodato de sódio por um cátion quiral que pode induzir quiralidade no produto final (Figura 4).

Como mostrado no Figura 4, vários cátions quirais foram testados, resultando em rendimentos baixos a moderados, embora sem qualquer indução de quiralidade no produto final.

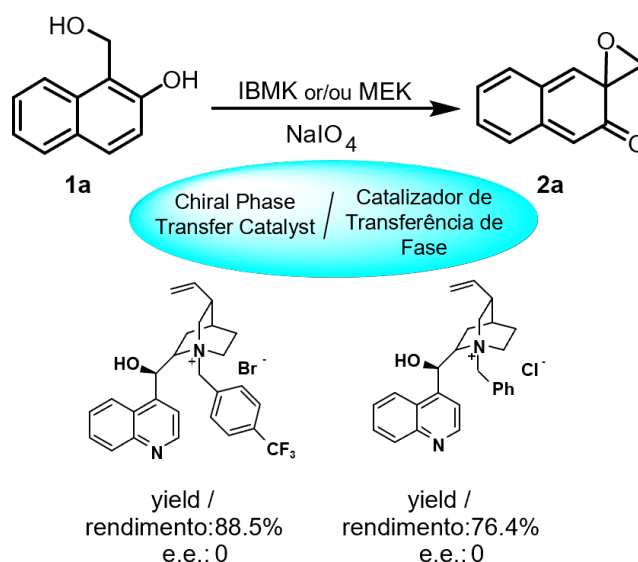


Figure 3 - Addition of a chiral phase transfer catalyst (CPTC) to the reaction media. Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC.

Figura 3 - Adição de um catalisador de transferência de fase quiral (CPTC) ao meio reacional. O excesso enantiomérico foi determinado por HPLC quiral.

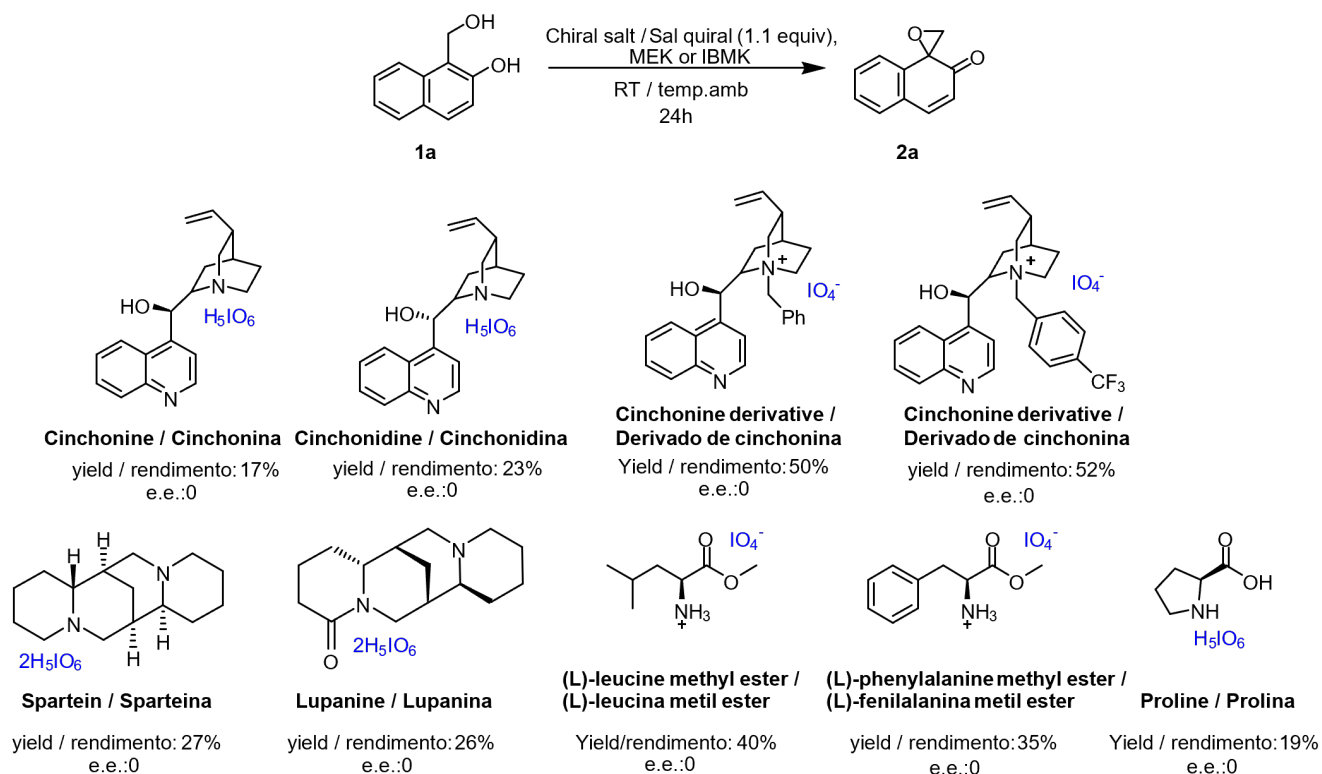


Figure 4 - Different chiral promoters tested for the Adler-Becker reaction.

Figura 4 - Diferentes promotores quirais testados para a reação de Adler-Becker.

Chiral hypervalent iodine has been reported as a catalyst for enantioselective oxidative reactions (10), including the enantioselective oxidative dearomatization of phenols (11). Therefore, a different asymmetric approach was made via the synthesis of a hypervalent iodine catalyst that has an asymmetric group in order to induce chirality to the final product (Figure 5). The synthesis of iodo-catalyst A was conducted following reported procedures (10).

The oxidation reaction was performed in the presence of iodo catalyst A, and meta-chloroperoxybenzoic acid (mCPBA) as co-oxidant. However, the spiroepoxydienones remained elusive using this methodology (Figure 6).

O iodo hipervalente quiral tem sido descrito como catalisador para reações oxidativas enantiosseletivas (10), incluindo a desaromatização enantiosseletiva de fenóis (11). Assim, exploramos uma abordagem assimétrica alternativa através da síntese de um catalisador de iodo hipervalente que contém um grupo assimétrico na sua estrutura, para induzir quiralidade ao produto final (Figura 5). A síntese do catalisador de iodo A foi realizada de acordo com métodos já reportados (10).

A reação de oxidação foi realizada na presença do catalisador de iodo A, e do ácido meta-cloroperoxibenzoico (mCPBA) como co-oxidante. No entanto, os espiroepoxidienonas permaneceram elusivas usando esta metodologia (Figura 6).

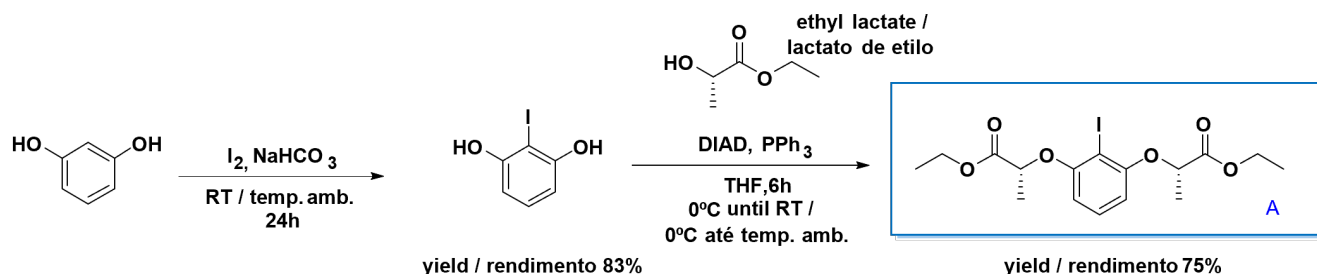


Figure 5 - Synthesis of the chiral iodo catalyst (10).

Figura 5 – Síntese do catalisador de iodo quiral (10).

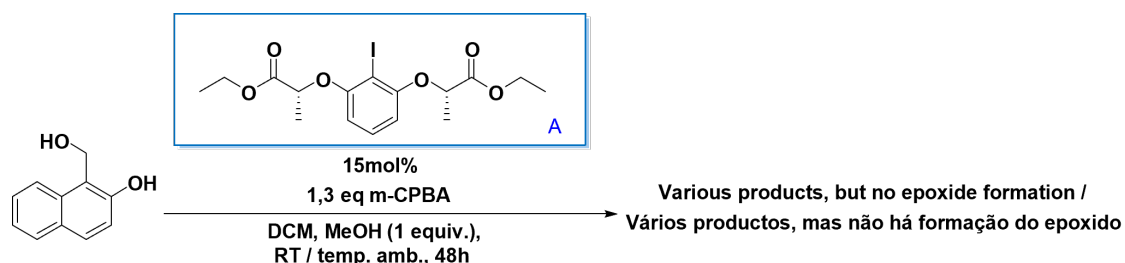


Figure 6 - Adler-Becker reaction with chiral iodo catalyst A as reaction promoter, and m-CPBA as co-oxidant.

Figura 6 - Reação de Adler-Becker usando o catalisador de iodo A quiral como promotor da reação e m-CPBA como co-oxidante.

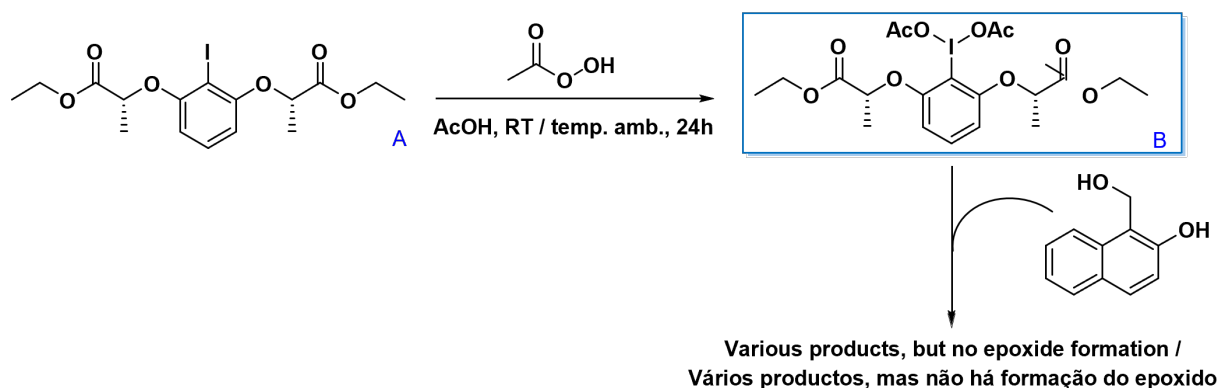


Figure 7 - Adler-Becker reaction with chiral iodo catalyst.

Figura 7 - Reação de Adler-Becker usando um catalisador de iodo quiral

In order to enhance the Adler-Becker reaction, the iodo catalyst A was oxidized to iododiacetate B; however, no spiroepoxydienones were obtained (Figure 7).

The last asymmetric approach was performed using a chiral resin (L-Proline-2-chlorotrityl and L-proline 4-oxymethylphenylacetamidomethyl resins), where the resin was protonated with periodic acid, resulting in a chiral resin with IO_4^- as the anion (Figure 8). Following the reported procedure for the Adler-Becker reaction in flow (8), it was possible to observe the formation of the desired product, although with no enantioselectivity.

Conclusion

Despite several attempts to achieve chiral spiroepoxydienones (9,12), to the best of our knowledge, the asymmetric Adler-Becker reaction is still untapped. In this work, we have described several asymmetric approaches, including a biphasic solvent system in the presence of several potential CPTC (chinchonine and sparteine, among others), using periodate salts with chiral cations, and using sodium periodate immobilized in a chiral cationic resin. Nevertheless, in all cases, racemic products were obtained. These results suggest that the reaction mechanism may involve the formation of non-ionic intermediate before iodide reduction step (4), being less prone to chiral induction by chiral cations. Those results may open the possibility of designing an efficient asymmetric approach, such as via a distinct reaction pathway and/or via an asymmetric mode of interaction.

Com o intuito de melhorar a reação de Adler-Becker, o catalisador de iodo A foi transformado em iododiacetato B, mas, mesmo assim, não conseguimos obter espiroepoxidienonas (Figura 7).

A última tentativa de abordagem assimétrica, utilizou-se uma resina quiral (L-Proline-2-clorotrityl e resina L-prolina 4-oximetilfenilacetamidometilica), onde a resina foi protonada com ácido periódico, resultando numa resina quiral com IO_4^- como anião (Figura 8). Seguindo o procedimento já descrito para a reação de Adler-Becker em fluxo (8), observou-se a formação do produto desejado, embora sem alcançar seletividade enantioespecífica.

Conclusões

Apesar de várias tentativas para obter espiroepoxidienonas (9,12) assimétricas, até à data da nossa pesquisa, a reação de Adler-Becker assimétrica ainda não foi bem-sucedida. Neste estudo, exploramos diversas abordagens assimétricas, incluindo a utilização de diferentes catalisadores de transferência de fase quiral (como cinchonina e esperteína) num sistema de solvente bifásico, bem como a incorporação de catões quirais em sais de periodato e a imobilização do periodato de sódio numa resina catónica quiral. No entanto, em todos os casos, obtivemos um produto racémico. Estes resultados sugerem que o mecanismo da reação pode envolver a formação de um intermediário não iónico antes da etapa de redução do iodeto (4), o que dificulta a indução de quiralidade pelos catiões quirais. Estes resultados abrem possibilidades para futuros esforços na conceção de uma abordagem assimétrica mais eficiente para a reação de Adler-Becker, talvez através de uma via de reação distinta e/ou modo de interação assimétrico.

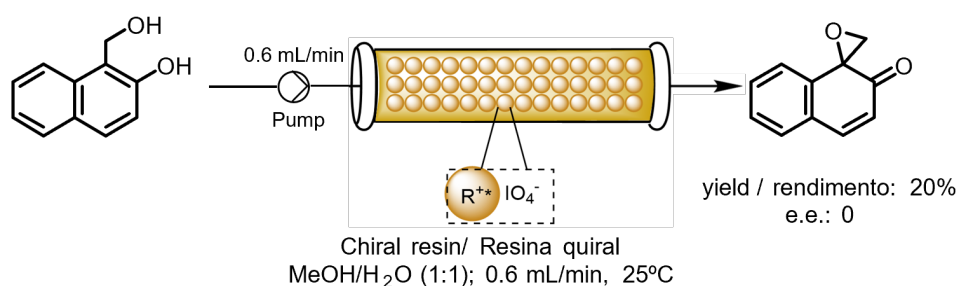


Figure 8 - Adler-Becker chiral attempt using chiral resins as support.

Figura 8 - Reação de Adler-Becker quiral em fluxo utilizando resinas quirais como suporte.

Authors Contributions Statement

The manuscript was written with equal contributions from both authors: AR and CA conceptualization and study design; AR experimental implementation; AR and CA, data analysis; AR, drafting, editing, and reviewing; AR, figures and graphics; AR and CA, supervision and final writing. Both authors have given approval to the final version of the manuscript.

Funding

This work was supported by Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT, Portugal) through DOI 10.54499/UIDP/04567/2020 and DOI 10.54499/UIDB/04567/2020, EXPL/OCE-ETA/1109/2021, PTDC/QUI-QOR/32008/2017, UIDB/04138/2020, UIDP/04138/2020).

Conflict of Interests

The authors declare there are no financial and/or personal relationships that could present a potential conflict of interests.

Declaração sobre as contribuições do autor

O manuscrito foi escrito com contribuições iguais de todos os autores: AR e CA conceção e desenho do estudo; AR implementação experimental; AR e CA, análise de dados; AR, redação, edição e revisão; AR, , figuras e gráficos; AR e CA, supervisão e redação final. Todos os autores deram aprovação à versão final do manuscrito.

Financiamento

Este trabalho foi financiado por Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT, Portugal), (DOI 10.54499/UIDP/04567/2020 and DOI 10.54499/UIDB/04567/2020, e EXPL/OCE-ETA/1109/2021, PTDC/QUI-QOR/32008/2017, UIDB/04138/2020, UIDP/04138/2020).

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não há relações financeiras e/ou pessoais que possam representar um potencial conflito de interesses.

References / Referências

1. Adler, E., Holmberg, K., & Ryrfors, L. O. (1974). Periodate Oxidation of Phenols . XIV. Oxidation of P-Hydroxybenzyl Alcohol with Periodate and Bismuthate. *Acta Chemica Scandinavica Series B-Organic Chemistry and Biochemistry, B* 28(8), 883-887. doi:10.3891/acta.chem.scand.28b-0883
2. Becker, H. D., Bremholt, T., & Adler, E. (1972). Oxidative Formation and Photochemical Isomerization of Spiro-Epoxy-2,4-Cyclohexadienones. *Tetrahedron Letters* 13 (41), 4205-4208. doi:10.1016/S0040-4039(01)94276-5
3. Singh, V., Pal, S., Tosh, D. K., Mobin, S. M. (2007). Molecular complexity from aromatics. Cycloaddition of cyclohexa-2,4-dienones, sigmatropic 1,2-acyl shift and ring-closing metathesis: a new, efficient, and stereoselective synthesis of (±)-hirsutic acid C and medium ring carbocycles. *Tetrahedron*, 63(11), 2446-2454. doi:10.1016/j.tet.2007.01.006
4. Todoroki, H., Iwatsu, M., Urabe, D., Inoue, M. (2014). Total synthesis of (-)-4-hydroxyzinowol. *Journal of Organic Chemistry*, 79(18), 8835-8849. doi:10.1021/jo501666x
5. Yang, D., Ye, X. Y., & Xu, M. (2000). Enantioselective total synthesis of (-)-triptolide, (-)-triptonide, (+)-triptophenolide, and (+)-triptoquinonide. *Journal of Organic Chemistry*, 65(7), 2208-2217. doi: 10.1021/jo9919613
6. Corey, E. J., & Dittami, J. P. (1985). Total synthesis of (.+.)-ovalicin. *Journal of the American Chemical Society*, 107(1), 256-257. doi:10.1021/ja00287a049
7. Pillalamarri, V., Arya, T., Haque, N., Bala, S. C., Marapaka, A. K., Addlagatta, A. (2019). Discovery of natural product ovalicin sensitive type 1 methionine aminopeptidases: molecular and structural basis. *Biochemical Journal*, 476(6), 991-1003. doi:10.1042/bcj20180874
8. Rosatella, A. A., & Afonso, C. A. M. (2022). One-Pot Transformation of Salicylaldehydes to Spiroepoxydienones via the Adler–Becker Reaction in a Continuous Flow. *ACS Omega*, 7(14), 11570-11577. doi:10.1021/acsomega.1c05559
9. McLaughlin, M. F., Massolo, E., Liu, S., Johnson, J. S. (2019). Enantioselective Phenolic α-Oxidation Using H₂O₂ via an Unusual Double Dearomatization Mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, 141(6), 2645-2651. doi:10.1021/jacs.8b13006
10. Uyanik, M., Yasui, T., & Ishihara, K. (2010). Enantioselective Kita oxidative spirocyclization catalyzed by in situ generated chiral hypervalent iodine(III) species. *Angewandte Chemie International Edition*, 49(12), 2175-2177. doi:10.1002/anie.200907352
11. Dohi T, Maruyama A, Takenaga N, Senami K, Minamitsuji Y, Fujioka H, Caemmerer SB, Kita Y. (2008). A chiral hypervalent iodine(III) reagent for enantioselective dearomatization of phenols. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(20), 3787-3790. doi:10.1002/anie.200800464
12. Yamashita, D. S., Rocco, V. P., & Danishefsky, S. J. (1991). Enantiomerically homogeneous intermediates toward the synthesis of descarbomoylcalicheamicinone. *Tetrahedron Letters*, 32(46), 6667-6670. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)93570-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)93570-6)