



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

Sales de amonio de Cinchona como  
organocatalizadores en síntesis  
asimétrica

Francisco José Ortega Higuero

Tesis

**Doctorales**

[www.eltallerdigital.com](http://www.eltallerdigital.com)

UNIVERSIDAD de ALICANTE







Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

Facultad de Ciencias  
Departamento de Química Orgánica

**SALES DE AMONIO DE *CINCHONA*  
COMO ORGANOCATALIZADORES  
EN SÍNTESIS ASIMÉTRICA**

Memoria que, para optar al grado de Doctor  
en Ciencias Químicas, presenta el licenciado:

**Francisco José Ortega Higuero**

Alicante, Abril de 2008

Los directores:

CARMEN NÁJERA DOMINGO

RAFAEL CHINCHILLA CRUZ





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

Departamento de Química Orgánica  
Departament de Química Orgànica

**CARMEN NÁJERA DOMINGO**, Directora del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante,

CERTIFICA:

Que la memoria adjunta titulada “Sales de amonio de *Cinchona* como organocatalizadores en síntesis asimétrica”, presentada por D. Francisco José Ortega Higuieruelo para aspirar al grado de Doctor en Ciencias Químicas, ha sido realizada en este Departamento bajo mi dirección y la del Dr. D. Rafael Chinchilla Cruz.

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

Alicante, Abril de 2008

Fdo.: Carmen Nájera Domingo

Campus de Sant Vicent del Raspeig  
Facultad de Ciencias, Fase I  
Departamento de Química Orgánica  
Apdo. 99. E-03080 Alicante  
Tel. +34-965903549 / +34-965903986  
Fax +34-965903549  
e-mail: dqorg@ua.es  
[www.ua.es/dept.quimorg](http://www.ua.es/dept.quimorg)





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

*A mis padres y hermanos,  
a los que quiero y he añorado en la distancia*

*A Patricia, por serlo todo*

**Que dos y dos sean necesariamente cuatro,  
es una opinión que muchos compartimos.  
Pero si alguien sinceramente piensa otra cosa,  
que lo diga, aquí no nos asombramos de nada.**

*Antonio Machado (1875-1939)*





Esta tesis doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante bajo la dirección conjunta de la Profesora Dra. Dña. Carmen Nájera Domingo y del Dr. D. Rafael Chinchilla Cruz, a quienes quiero expresar mi profundo agradecimiento por la confianza que han depositado en mí en todo momento y por brindarme la oportunidad de unirme a su grupo de investigación y trabajar junto a ellos, lo que me ha permitido adquirir unos conocimientos y experiencia que de otra manera se me habrían escapado, así como disfrutar de cuatro años de inquietudes difíciles de olvidar.

Una parte imprescindible de todo este trabajo han sido todas las personas con las que he compartido momentos dentro y fuera del laboratorio, empezando por todo el profesorado del Departamento, que siempre ha estado dispuesto a solventar cualquier duda o inconveniente que haya podido surgir en el día a día. Y terminando por mis compañeros de laboratorio, los que me recibieron a mi llegada con los brazos abiertos y, una vez incorporado al Departamento, los que venían temerosos por empezar con nosotros una nueva etapa de su formación química, porque he aprendido muchísimo de mi trabajo al lado de todos ellos. Muchos han sido los momentos que quedan en el recuerdo, de risas, de desesperación y de complicidad pero, sobre todo, fueron muchos los ratitos que pasamos en el “cuarto” preferido por todos, donde daba el sol todo el día, rodeados de reacciones, polvo y malos olores, para hacer un descanso y hablar de nuestras cosillas triviales.

Para finalizar, dejar patente que todo esto no habría sido posible sin el apoyo de toda mi familia, mis padres y hermanos en Jaén, y toda la gente que tengo en Alicante y que me han cuidado y mimado en todo momento, sobre todo Patricia, que es el motivo más grande que me vincula ahora mismo con esta tierra.





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## **PRÓLOGO**



Parte de los resultados descritos en la presente memoria han sido objeto de las siguientes publicaciones:

*“The counterion effect in the phase-transfer catalyzed asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino acids promoted by anthryl-derived dimeric Cinchona ammonium salts”*. Chinchilla, R.; Nájera, C.; Mazón, P.; Ortega, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2603-2607.

*“Enantioselective Michael reactions promoted by recoverable dimeric anthryl-derived Cinchona phase-transfer catalysts”*. Chinchilla, R.; Nájera, C.; Mazón, P.; Ortega, F. J.; Yus, M. *Arkivoc* **2005**, *vi*, 222-232.

*“Improved conditions for the asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino acids using Cinchona-derived anthracenylmethyl ammonium salts as chiral phase-transfer organocatalysts”*. Chinchilla, R.; Nájera, C.; Ortega, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3423-3429.

*“Convenient conditions for the enantioselective synthesis of  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -amino acids with the use of Cinchona ammonium salts as phase-transfer organocatalysts”*. Chinchilla, R.; Nájera, C.; Ortega, F. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *36*, 6034-6038.

*“Enantioselective cyanoformylation of aldehydes using a recyclable dimeric cinchonidine ammonium salt as an organocatalyst”*. Chinchilla, R.; Nájera, C.; Ortega, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 265-268.

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación por parte del Ministerio de Educación y Ciencia (proyectos CTQ2004-00808/BQU, Consolider Ingenio 2010 y CSD2007-00006), la Conselleria de Cultura, Educació i Ciència de la Generalitat Valenciana (proyectos CTIOIB/2002/320, GRUPOS03/134 y GV05/144) y la Universidad de Alicante (proyecto VIGROB101). Agradezco encarecidamente a la Universidad de Alicante la concesión de la beca predoctoral UA2004-77332274 del Programa Propio de Formación de Profesorado Universitario.





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**RESUMEN**  
**SUMMARY**





En la presente memoria se describe el uso como catalizadores de transferencia de fase quirales de sales de amonio constituidas por una ó dos unidades de alcaloides del género *Cinchona*, como la cinconidina y la cinchonina, que incluyen, tanto cloruro y bromuro, como tetrafluoroborato y hexafluorofosfato como contraaniones.

Estas sales de amonio han sido utilizadas como catalizadores de transferencia de fase en la alquilación enantioselectiva de iminoésteres derivados de glicina y alanina para la síntesis de derivados de  $\alpha$ -aminoácidos y  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -aminoácidos enantioméricamente enriquecidos, respectivamente. Las sales de amonio diméricas han podido ser recuperadas por precipitación y posterior filtración y reutilizadas sin pérdida de actividad.

Las sales de amonio diméricas también se han empleado como catalizadores de transferencia de fase en la reacción de adición Michael de iminoésteres de glicina a diferentes aceptores para dar lugar de nuevo a derivados enantioméricamente enriquecidos de  $\alpha$ -aminoácidos. De igual manera, los catalizadores empleados pudieron recuperarse posteriormente y fueron reutilizados.

Finalmente, una sal de amonio dimérica derivada de cinconidina ha sido empleada como organocatalizador recuperable en la reacción de cianoformilación enantioselectiva de diferentes aldehídos para la obtención de cianocarbonatos enantioméricamente enriquecidos.

In the present work the use of ammonium salts constituted by one or two *Cinchona* alkaloid moieties from cinchonidine and cinchonine, is described. These salts include the chloride and bromide, as well as the tetrafluoroborate and hexafluorophosphate as counteranions.

These ammonium salts have been used as phase transfer catalysts in the enantioselective alkylation of iminoesters derived from glycine and alanine to afford enantioenriched  $\alpha$ -amino acid and  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -amino acid derivatives, respectively. The dimeric ammonium salts have been recovered by precipitation and reused without any loss of activity.

The dimeric ammonium salts have also been employed as phase transfer catalysts in the Michael addition reaction of iminoesters derived from glycine to different Michael acceptors to afford enantioenriched  $\alpha$ -amino acid derivatives. The catalysts employed were recovered and reused.

Finally, a recoverable dimeric ammonium salt derived from cinchonidine has been used as an organocatalyst in the enantioselective cyanoformylation of different aldehydes affording enantioenriched cyanocarboxylates.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

# **RESUMEN GRÁFICO**

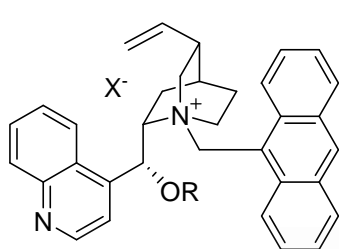
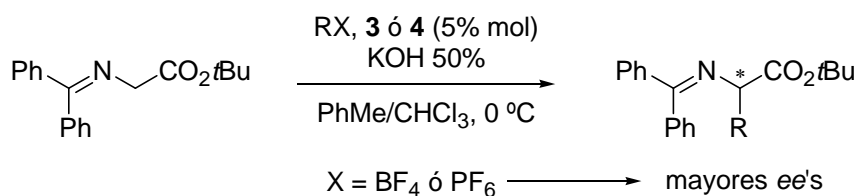




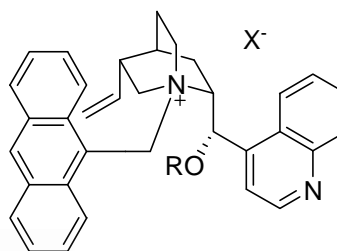
---

**CAPÍTULO I: SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE  $\alpha$ -AMINOÁCIDOS**


---



**3**, R = H, alilo; X = Cl, Br, BF<sub>4</sub>, PF<sub>6</sub>



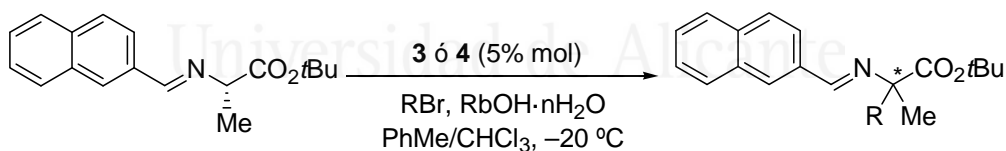
**4**, R = H, alilo; X = Cl, Br, BF<sub>4</sub>, PF<sub>6</sub>

“Improved conditions for the asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino acids using *Cinchona*-derived anthracenylmethyl ammonium salts as chiral phase-transfer organocatalysts” Chinchilla, R.; Nájera, C.; Ortega, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3423.

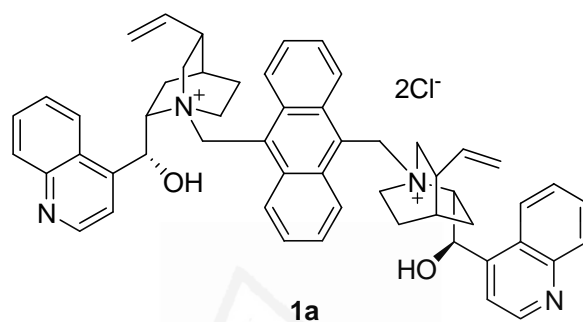
---

**CAPÍTULO I: SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE  $\alpha$ -AMINOÁCIDOS**


---



“Convenient conditions for the enantioselective synthesis of  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -amino acids with the use of *Cinchona* ammonium salts as phase-transfer organocatalysts” Chinchilla, R.; Nájera, C.; Ortega, F. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 6034.

**CAPÍTULO II: SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE CIANHIDRINAS**

“Enantioselective cyanomethylation of aldehydes using a recyclable dimeric cinchonidine ammonium salt as organocatalyst” Chinchilla, R.; Nájera, C.; Ortega, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 265.







Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

# **INTRODUCCIÓN**



La síntesis asimétrica comprende aquellos procesos químicos que generan compuestos enantioméricamente puros. Se puede clasificar en: (a) procesos en los que se realiza una resolución de una mezcla racémica; (b) transformaciones sintéticas con obtención del producto final sin racemizaciones en los pasos intermedios; y (c) reacciones estereoselectivas utilizando un reactivo enantioméricamente enriquecido o puro que no se incorpora al producto final. Dentro de este último grupo, destaca la catálisis enantioselectiva, donde el reactivo enantioméricamente enriquecido o puro no se consume en el proceso, siendo capaz de generar grandes cantidades de producto.

En el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante se ha venido estudiando la síntesis asimétrica y, particularmente en los últimos años, la catálisis enantioselectiva aplicada a multitud de reacciones.\*

En la presente memoria se describe la aplicación de sales de amonio derivadas de *Cinchona* como organocatalizadores en síntesis asimétrica en la preparación de  $\alpha$ -aminoácidos enantioméricamente enriquecidos mediante catálisis por transferencia de fase. Asimismo, se describe la síntesis de cianhidrinas *O*-formiladas enantioméricamente enriquecidas mediante el empleo de dichas sales de amonio como organocatalizadores.

Por todo ello, esta memoria se ha dividido de la siguiente manera:

### **Capítulo I: Síntesis asimétrica de $\alpha$ -aminoácidos**

1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS
2. OBJETIVOS
3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS
4. PARTE EXPERIMENTAL
5. CONCLUSIONES

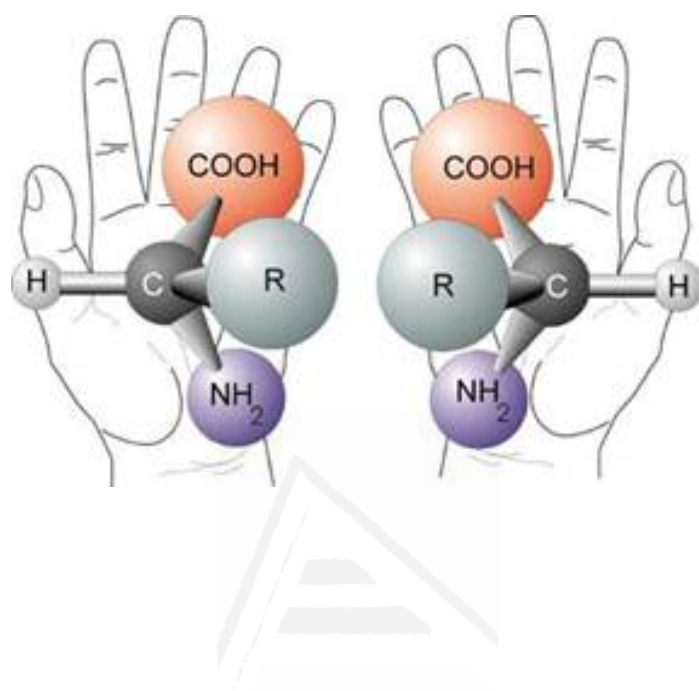
### **Capítulo II: Síntesis asimétrica de cianhidrinas**

1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS
2. OBJETIVOS
3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS
4. PARTE EXPERIMENTAL
5. CONCLUSIONES

---

\* Tesis Doctorales: Dña. Nuria Galindo Corral (1999), Dña. Gabriela Guillena Townley (2000), D. Tomás Abellán Castillo (2000), D. Jesús Casas Casas (2003), Dña. Patricia Mazón Canales (2003), D. Alejandro Baeza Carratalá (2006), Dña. María del Carmen Hita López (2007).





---

Univeritat d'Alacant  
Universidad de Alicante

*CAPÍTULO I*

***Síntesis asimétrica de  $\alpha$ -aminoácidos***

---





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

*Capítol I*

**1. Antecedentes Bibliogríficos**





### I.1.1. INTRODUCCIÓN

Los  $\alpha$ -aminoácidos ( $\alpha$ -AAs) proteínogénicos y no proteínogénicos constituyen una de las cinco familias más importantes de productos naturales<sup>1</sup> y son moléculas esenciales en gran número de áreas científicas, sobre todo en Química y Biología. Los  $\alpha$ -aminoácidos son importantes productos, ya sean naturales o sintéticos, tanto en su forma libre como formando parte de péptidos, proteínas y otros productos naturales. Además, son empleados en la síntesis de catalizadores quirales, como sustratos quirales en el diseño de ligandos y en síntesis totales.<sup>2</sup> También los  $\alpha$ -aminoácidos actúan bioquímicamente como mediadores en el metabolismo del nitrógeno y dan lugar a las materias primas necesarias para la producción de algunos metabolitos primarios y secundarios de vital importancia,<sup>3</sup> además de emplearse como aditivos alimentarios, insecticidas, fármacos y como reactivos y sustratos quirales en síntesis orgánica (Figura I).<sup>4</sup>

Las proteínas presentes en cualquier forma de vida, desde las bacterias más antiguas hasta las formas de vida superiores, están construidas a partir de un conjunto básico de 20  $\alpha$ -aminoácidos, a los que se denomina  $\alpha$ -aminoácidos proteínogénicos, los cuales pueden clasificarse en función de su cadena lateral<sup>5</sup> como  $\alpha$ -aminoácidos alifáticos y  $\alpha$ -aminoácidos aromáticos. Además de éstos, se han encontrado otros  $\alpha$ -aminoácidos que derivan de los 20 anteriores y a los que se ha denominado  $\alpha$ -aminoácidos no proteínogénicos.

---

<sup>1</sup> *Chemistry of Natural Products*; Bhat, S. V., Nagasampagi, B. A., Sivakumar, M., Eds.; Springer: Narosa, 2005; p 317.

<sup>2</sup> Para algunas aplicaciones representativas, véase: (a) Barton, D.; Nakaninsky, K.; Methcohn, O. *Comprehensive Natural Products Chemistry* Pergamon: Exeter, 1999. (b) Kaiser, J.; Kinderman, S. S.; van Esseveldt, B. C. J.; van Delft, F. L.; Schoemaker, H. E.; Blaauw, R. H.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3435. (c) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Reyes, E.; Etxebarria, J. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 219. (d) Kazmaier, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2186. (e) Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481. (f) Rutjes, F. P. J. T.; Wolf, L. B.; Sardina, J. F.; Rapoport, H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1825.

<sup>3</sup> (a) Izuni, Y.; Chivata, I.; Itoh, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 176. (b) Herbert, R. A. *The Biosynthesis of Secondary Metabolites*; Chapman & Hall: London, 1981.

<sup>4</sup> (a) Valentine, D.; Solt, J. W. *Synthesis* **1978**, 329. (b) Dranz, K.; Kleemann, A.; Martens, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 584. (c) Martens, J. *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 165. (d) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531. (e) Jones, J. *Amino Acids And Peptide Synthesis*; Oxford University Press: Oxford, 1992. (f) Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*; J. Wiley & Sons: New York, 1995. (g) Stephenson, G. R. *Advanced Asymmetric Synthesis*; Chapman & Hall: London, 1996. (h) Studer, A. *Synthesis* **1996**, 793.

<sup>5</sup> Ikan, R. en *Natural Products: A Laboratory Guide*; Academic Press: London, 1991, p. 253.

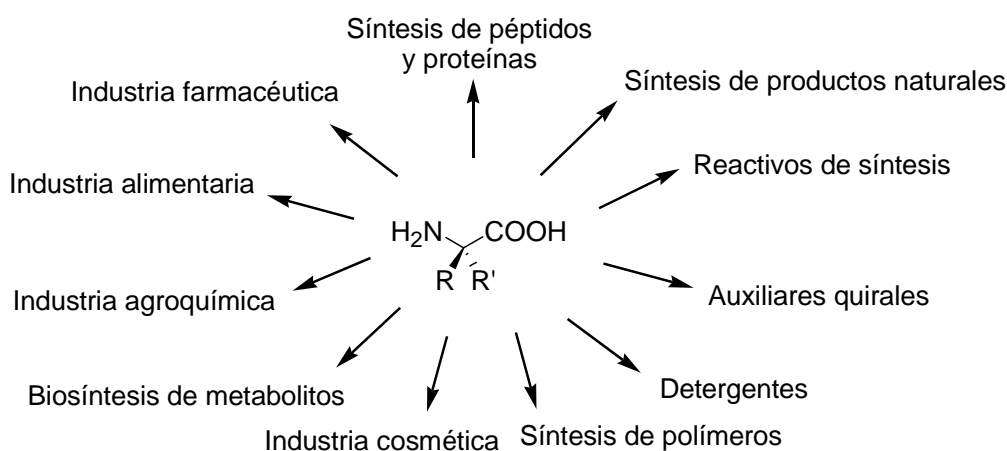


FIGURA I

El número de  $\alpha$ -aminoácidos no proteínogénicos se encuentra actualmente próximo a los 1000. Muchas de estas sustancias presentan propiedades biológicas como antimetabolitos e inhibidores de enzimas, y confieren propiedades conformacionales especiales, así como resistencia a las proteasas cuando se incorporan a proteínas.<sup>6</sup> Los aminoácidos no proteínogénicos pueden clasificarse en dos grupos:

- (a) Aminoácidos acíclicos y heterocíclicos, que pueden a su vez dividirse en mono y disustituidos.
- (b) Aminoácidos cíclicos y bicíclicos.

Dentro del primer apartado, hay que destacar los aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituidos, entre los que se encuentran los  $\alpha$ -alquil- $\alpha$ -aminoácidos, y algunos aminoácidos heterocíclicos y los ácidos 1-aminociclopropano-1-carboxílicos, pues constituyen uno de los grupos más importantes dentro de la clasificación que se establece para los aminoácidos no proteínogénicos.

<sup>6</sup> (a) *Amino Acids, Peptides and Proteins*; Jones, J. H., Ed.; Chemical Society: Cambridge, 1968-1993. Vol. 1-28. (b) Wagner, I.; Musso, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 816. (c) Hunt, S. en *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*; Barrett, G. C., Ed.; Chapman & Hall: London, 1985. Cap. 4, p. 55. (d) Hunt, S. en *Methods in Plant Biochemistry*; Rogers, L. J., Ed.; Academic Press: New York, 1991, p. 1.

### I.1.2. SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE $\alpha$ -AMINOÁCIDOS

En la mayoría de los casos, la actividad biológica de los  $\alpha$ -aminoácidos se debe a una única forma enantiomérica,<sup>7</sup> lo que ha dado un gran impulso al desarrollo de un buen número de métodos encaminados a la síntesis asimétrica de estas sustancias.<sup>8</sup>

Básicamente, los  $\alpha$ -AAs enantioméricamente puros pueden ser obtenidos a través de métodos clásicos, que implican resoluciones químicas y enzimáticas, aislamiento de  $\alpha$ -AAs de origen natural y el empleo de síntesis asimétrica.

La visión histórica sobre la elaboración de  $\alpha$ -AAs enantioméricamente puros puede dividirse en tres períodos. En el primero, los métodos clásicos fueron enormemente empleados antes de 1980 y al comienzo de esa misma década. En segundo lugar, la síntesis diastereoselectiva de  $\alpha$ -AAs alcanzó el máximo interés durante las dos últimas décadas, en base al diseño de intermedios quirales derivados de glicina, alanina y otros  $\alpha$ -AAs. Sin embargo, los métodos de catálisis enantioselectiva, especialmente la organocatálisis y la catálisis por transferencia de fase en la alquilación de  $\alpha$ -iminoésteres, han sido predominantes en el último período, que incluye los últimos quince años. Las diferentes estrategias para la síntesis asimétrica de  $\alpha$ -aminoácidos<sup>9</sup> se pueden resumir en las metodologías que aparecen en la Figura II:

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

---

<sup>7</sup> Brown, J. M., Davies, S. G. *Nature* **1989**, *342*, 631.

<sup>8</sup> (a) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active Amino Acids*; Pergamon Press: Oxford, 1989. (b) Stammer, C. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231. (c) Heimgartner, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 238. (d) Williams, R. M.; Hendrix, J. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 889. (e) Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1540. (f) Bailey, P. D.; Clayson, J.; Boa, A. N. *Contemp. Org. Synth.* **1995**, 173. (g) North, M. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 323. (h) Studer, A. *Synthesis* **1996**, 793. (i) Seebach, D.; Sting, D. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708. (j) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 225. (k) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645. (l) Abellán, T.; Chinchilla, R.; Galindo, N.; Guillena, G.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2689. (m) O'Donnell, M. J. *Aldrichim. Acta* **2001**, *34*, 3. (n) Nájera, C. *Synlett* **2002**, 1388. (o) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584.

<sup>9</sup> *Stereoselective Synthesis*; Helmchen, G.; Holfmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumman, E.; Eds.; Thieme Verlag: Stuttgart, 1996.

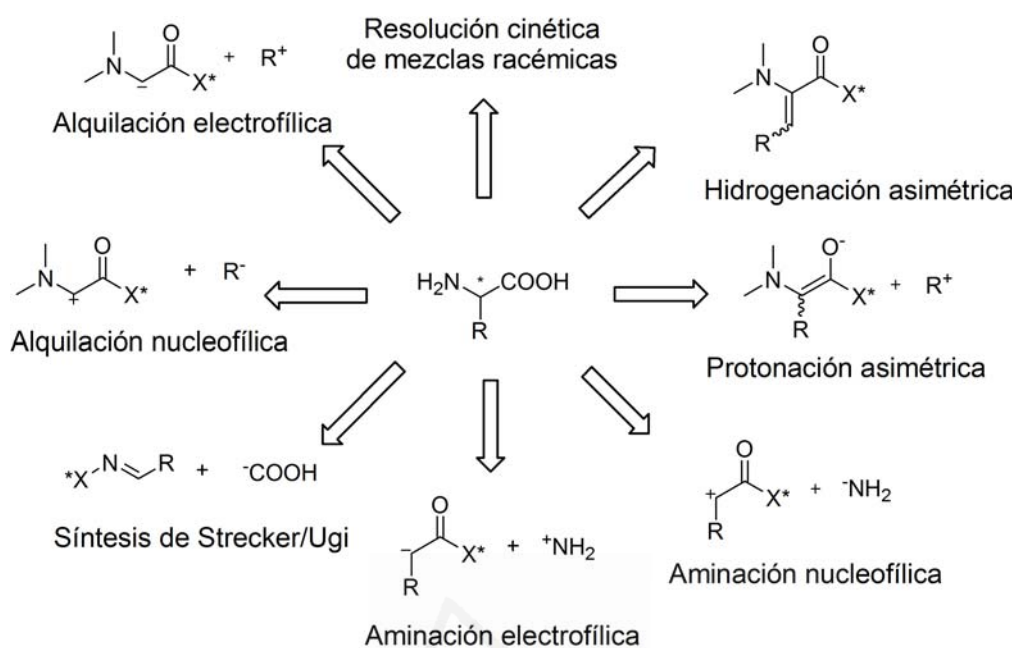


FIGURA II

En un principio, la estrategia más común de síntesis enantioselectiva de  $\alpha$ -aminoácidos fue la alquilación electrofílica de estructuras quirales derivadas de los mismos, como enolatos quirales de glicina y alanina, lo que supuso disponer de un método versátil y habitualmente utilizado para la preparación de  $\alpha$ -aminoácidos acíclicos (mono y disustituidos), cíclicos y heterocíclicos. Para ello, se describió una amplia variedad de derivados de glicina y alanina utilizados como plantillas quirales. Entre los derivados cíclicos más utilizados destacan las bis-lactimas éteres de Schöllkopf **I**,<sup>10</sup> las oxazolidinonas e imidazolidinonas de Seebach **II**<sup>8i</sup> y las tetrahydro-1,4-oxazin-2-onas de Williams **III**<sup>11</sup> (Figura III).

<sup>10</sup> Schöllkopf, U.; Groth, U.; Deng, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 798.

<sup>8i</sup> Seebach, D.; Sting, D. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2708.

<sup>11</sup> (a) Williams, R. M.; Im, M.-N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6075. (b) Aoyagi, Y.; Williams, R. M. *Synlett* **1998**, 1099.

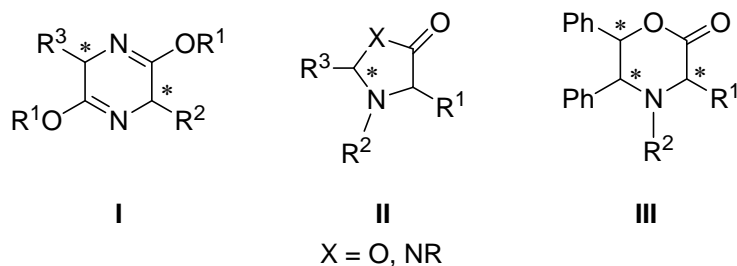


FIGURA III

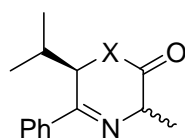
Estos derivados presentan como inconvenientes que su desprotonación requiere el uso de bases fuertes, tales como BuLi, LDA, LiHMDS, etc. y condiciones de reacción estrictamente anhidras, además de temperaturas generalmente muy bajas, dificultando todo ello su uso a gran escala. Estos inconvenientes han dirigido la investigación hacia la búsqueda de derivados que permitan trabajar en condiciones de reacción menos severas, encontrándose que la presencia de una función imínica permite generar los enolatos de los correspondientes derivados de glicina y alanina con bases no tan fuertes.

Así, nuestro grupo de investigación ha preparado las 1,4-oxazin-2-onas quirales **IV**<sup>12</sup> y las 1,2,3,6-tetrahidro-2-pirazinonas **V**<sup>13</sup> a partir de alanina y  $\alpha$ -bromoisovalerofenona<sup>14</sup> o  $\alpha$ -aminoisovalerofenona, respectivamente (Figura IV). Estos derivados son sistemas muy reactivos para llevar a cabo alquilaciones diastereoselectivas en condiciones de catálisis por transferencia de fase, utilizando bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) como catalizador y bases orgánicas como 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosfina (BEMP) ó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), obteniéndose excesos diastereoméricos de hasta el 98% trabajando a temperatura ambiente.

<sup>12</sup> (a) Chinchilla, R.; Falvello, L. R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 995. (b) Chinchilla, R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2769. (c) Chinchilla, R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Synthesis* **1999**, 704.

<sup>13</sup> (a) Abellán, T.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2211. (b) Abellán, T.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2809.

<sup>14</sup> Caplar, V.; Lisini, A.; Kajfer, F.; Kolbah, D.; Sunjic, V. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1355.



IV; X = O  
V; X = NBoc

FIGURA IV

Sin embargo, a pesar de las elevadas estereoselectividades logradas con estos sistemas, el uso estequiométrico de estas plantillas quirales implica una síntesis, en general, laboriosa y con costes elevados. El poder utilizar sustratos de partida no quirales y lograr la inducción asimétrica mediante el uso de catalizadores quirales representa, sin duda, una alternativa más sugerente.

La síntesis catalítica asimétrica constituye la manera más útil y versátil de obtener  $\alpha$ -aminoácidos ópticamente enriquecidos frente a procesos biotecnológicos y de resolución química de mezclas racémicas. El gran crecimiento experimentado en esta área es debido, principalmente, al esfuerzo dedicado a la catálisis asimétrica.<sup>15</sup>

La mayoría de los catalizadores enantioselectivos usados en síntesis orgánica son complejos metálicos que contienen ligandos orgánicos quirales o bien moléculas orgánicas quirales (llamadas *organocatalizadores*). El organocatalizador o ligando quiral ideal no sólo debe ser accesible, sino también susceptible de posibles modificaciones en su estructura para que el catalizador pueda adaptarse a una aplicación concreta o a la estructura del sustrato. Unas mínimas cantidades requeridas en la reacción, la eficiencia catalítica, la reproducibilidad del proceso, la estabilidad del catalizador, su aplicabilidad, la tolerancia con el mayor número posible de grupos funcionales y la recuperación del catalizador inalterado son los aspectos más importantes para conseguir con éxito un proceso enantioselectivo tanto en laboratorio como a escala industrial.

Entre estos métodos catalíticos, la catálisis por transferencia de fase resulta una metodología especialmente atractiva en síntesis debido a su simplicidad y fácil escalado, además de requerir condiciones de reacción poco estrictas.

---

<sup>15</sup> (a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlín, 1999; Vols. I-III and 2004 Supplements 1-2. (b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 1993.

### I.1.3. CATÁLISIS POR TRANSFERENCIA DE FASE

#### I.1.3.1. Introducción

La catálisis por transferencia de fase es una metodología muy interesante para la síntesis orgánica en la que están involucrados intermedios cargados.<sup>16</sup> En 1971 Starks introdujo dicho término para explicar el papel que desempeñaban las sales de fosfonio o tetraalquilamonio en reacciones entre dos sustancias localizadas en diferentes fases inmiscibles.<sup>17</sup> A partir de ese momento, este tipo de catálisis se convirtió en un método muy práctico en síntesis orgánica.

Generalmente se lleva a cabo en sistemas de dos o tres fases, cuyo denominador común es la presencia de una fase acuosa y una fase orgánica. La accesibilidad de los catalizadores empleados y las condiciones de trabajo suaves, así como procedimientos de reacción muy simples, bajo coste de reactivos y disolventes y la posibilidad de llevar a cabo estas reacciones a gran escala hacen que sean idóneas para su utilización de cara a aplicaciones industriales.

Si sumamos los puntos fuertes que conlleva utilizar un procedimiento de catálisis por transferencia de fase y el empleo de catalizadores quirales, obtenemos como resultado una metodología muy ventajosa. Entre estos catalizadores, los derivados de alcaloides de las plantas del género *Cinchona* constituyen un importante grupo que destaca por su bajo coste, origen natural, fácil disponibilidad y amplio espectro de aplicación.

#### I.1.3.2. Catalizadores quirales de transferencia de fase derivados de alcaloides de *Cinchona*

##### I.1.3.2.1. Las plantas del género *Cinchona*<sup>18</sup>

La *Cinchona* es un género de plantas de flores del orden de las *Gentianales* de la familia de las *Rubiaceae*. Tiene 25 especies de grandes arbustos o pequeños árboles que alcanzan alturas comprendidas entre los 5 y 15 metros.

---

<sup>16</sup> (a) Dehmlow, E. V.; Dehmlow, S. S. *Phase Transfer Catalysis*, 3<sup>rd</sup> Ed.; VCH: Weinheim, 1993. (b) Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. *Phase-Transfer Catalysis*; Chapman & Hall: New York, 1994. (c) *Handbook of Phase-Transfer Catalysis*; Sasson, Y.; Newmann, R.; Eds.; Blackie Academic & Professional: London, 1997. (d) *Phase-Transfer Catalysis*; Halpern, M. E.; Ed.; ACS Symposium Series 659; American Chemical Society: Washington, DC, 1997. (e) Nelson, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1583. (f) Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1399.

<sup>17</sup> Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 195.

<sup>18</sup> <http://es.wikipedia.org/wiki/Cinchona>.



Sus hojas son opuestas, lanceoladas o redondeadas y perennes de 10 a 40 centímetros de longitud. Las flores, de color blanco, rosa o rojo, se producen en panículas (espiga de flores) terminales. El fruto es una cápsula con numerosas semillas.

Entre sus especies más conocidas están la *Cinchona calisaya*, *Cinchona lancifolia*, *Cinchona officinalis* y *Cinchona pubescens*, siendo esta última la más extendida y conocida, pues fue de la que se descubrieron sus múltiples aplicaciones terapéuticas.

El quino, kina, quinina roja o cascarilla (*Cinchona pubescens*) es un árbol originario de los bosques que se extienden desde Costa Rica hasta Bolivia. El tronco alcanza en promedio los 10 metros de altura y 30 centímetros de diámetro. Las hojas son ovaladas de 21 a 29 cm de largo y 12 ó 13 cm de ancho, de color verde oscuro, con pecíolo de 3 a 7 cm de longitud. Presenta inflorescencia terminal, flores rojas con corola blanca o rosada y los lóbulos internamente amarillentos, agrupadas en panículas. Los frutos son angostos, cilíndricos y encapsulados de 3.5 a 4 cm de largo por 0.7 cm de ancho, con 3 ó 4 semillas.



ILUSTRACIÓN 1. ASPECTO GENERAL DE *CINCHONA PUBESCENS*

La corteza del quino contiene varios alcaloides, siendo el principal de ellos la quinina **VIa**, de propiedades medicinales ampliamente reconocidas. Además, podemos encontrar en él la quinidina **VIIa**, la cinchonidina **VIb** y la cinchonina **VIIIb**, cuyas estructuras se describen en la Figura V.

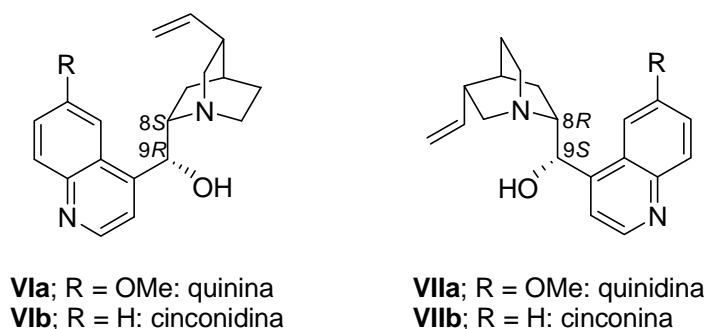


FIGURA V

La corteza recogida y posteriormente molida se usa para tratar el paludismo y se denomina en ambientes farmacéuticos como *Cinchonae cortex*. La medicina tradicional le atribuye también propiedades antisépticas cuando se prepara en infusión. Las cortezas de otras especies del género *Cinchona*, como *Cinchona calisaya* y *Cinchona officinalis* también contienen quinina y presentan similares aplicaciones.



ILUSTRACIÓN 2. FLOR Y HOJA DE *CINCHONA PUBESCENS*

Las propiedades medicinales de la corteza de los quinos eran conocidas por los indígenas. En 1638 la Condesa de Chinchón, esposa del Virrey del Perú, fue curada del paludismo con una preparación de esta corteza, lo que comenzó a extender su uso. Fue conocida por los europeos como *cascarilla de la condesa* o como *cascarilla de los jesuitas* por haber sido difundida por esa comunidad religiosa y, más tarde, en el resto del mundo como *cascarilla del Perú*.

En 1753 Linneo, el padre de la nomenclatura binomial que sirve para nombrar con precisión todas las especies animales y vegetales, describió por primera vez una especie de este género (*Cinchona officinalis*). La

expedición de los botánicos Ruíz y Pavón que llegó al Perú en 1778 por orden de Carlos III de España enfatizó la recolección de plantas medicinales y, entre ellas, los quinos. En 1790 Vahl, botánico de origen noruego, describió la especie *Cinchona pubescens* y entre 1778 y 1779 Ruíz y Pavón publicaron descripciones de los especímenes que recolectaron. La expedición botánica de José Celestino Mutis en la Nueva Granada también recolectó especímenes de quino.

En el s. XIX la tala de árboles para la recolección de corteza de quino adquirió tintes desproporcionados, causando daños ecológicos y escasez del preciado medicamento. En 1852 los holandeses llevaron semillas de quino a Java y establecieron plantaciones de alta productividad, logrando obtener cortezas con mayor concentración de quinina. La actual Indonesia se convirtió en el mayor productor de quina del mundo. Los británicos establecieron también plantaciones en la India y en Ceilán.

En la fase final de la construcción del Canal de Panamá un pequeño grupo de médicos tradicionales indígenas *Kallawaya* viajó desde Bolivia a atender a los trabajadores, muchos de los cuales estaban afectados por el paludismo y, entre los medicamentos naturales que ponían a disposición de sus pacientes, estaba la quina. Entre tanto, la agroindustria y la industria farmacéutica alrededor de la quina alcanzaron dimensiones considerables en el mundo.

Al comenzar la II Guerra Mundial la producción de quina se convirtió en objetivo militar. Los japoneses se apoderaron de Indonesia, por lo que los aliados decidieron fomentar las plantaciones en Suramérica, en Puerto Rico y en lugares donde se convirtieron en problemas ecológicos, como las Islas Galápagos. Las bonanzas de la quina terminaron cuando el desarrollo de los medicamentos sintéticos sustituyó el uso masivo de la quina en el tratamiento del paludismo, a pesar de lo cual en varios lugares sigue siendo tratamiento de elección o, en algunos casos, el único disponible.

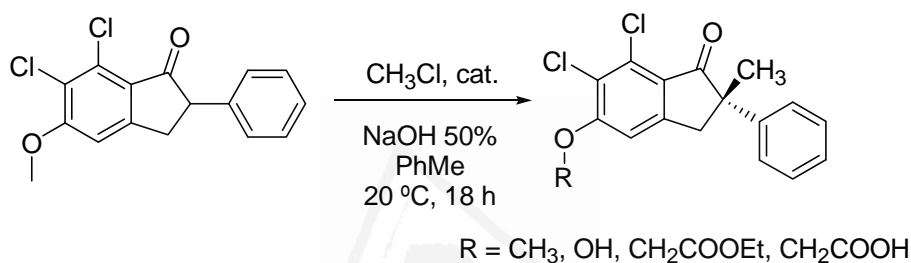
Los alcaloides del género *Cinchona*, aparte de haber servido para aplicaciones farmacológicas, también han sido empleados frecuentemente como catalizadores en síntesis asimétrica.<sup>19a</sup> Asimismo, las sales de amonio cuaternarias basadas en alcaloides de *Cinchona* han resultado ser catalizadores muy versátiles, pues han sido aplicados en diferentes tipos de reacciones, como alquilaciones, adiciones Michael, condensaciones aldólicas, reacciones Darzens o epoxidaciones asimétricas, frecuentemente bajo condiciones de transferencia de fase.<sup>19b</sup>

---

<sup>19</sup> (a) Kacprzak, K.; Gawronski, J. *Synthesis* **2001**, 961; (b) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222.

### I.1.3.2.2. Sales de amonio con una unidad de alcaloide de *Cinchona*

En el año 1984 se dio el primer paso en la alquilación enantioselectiva de compuestos que poseían metilenos activados a través de catálisis por transferencia de fase. Fue un grupo de Merck el que utilizó las sales de amonio benciladas **VIII** derivadas de cinconidina, y **IX** derivadas de cinconina (Figura VI), para la metilación enantioselectiva de un derivado de fenilindanona bajo condiciones de transferencia de fase líquido-líquido (Esquema I), obteniendo el correspondiente producto metilado con excelente rendimiento (95%) y excesos enantioméricos de hasta el 92% a temperatura ambiente.<sup>20</sup>



ESQUEMA I

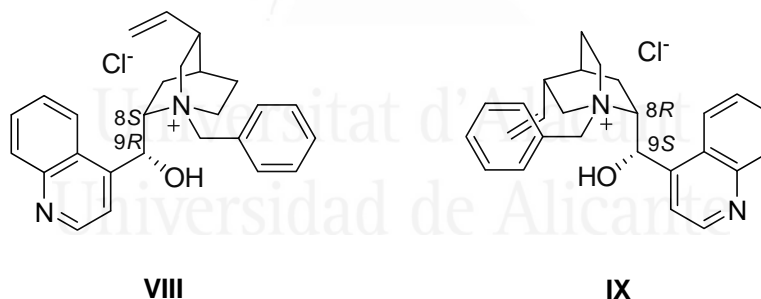


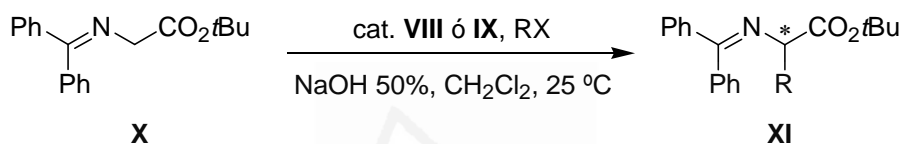
FIGURA VI

Posteriormente, Diederich y col. sintetizaron una serie de bromuros de amonio cuaternarios diastereoméricos que incorporaban un alcaloide de *Cinchona* y un derivado del 1,1'-binaftol, consiguiendo peores resultados a los obtenidos anteriormente por el grupo de Merck para la

<sup>20</sup> (a) Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446. (b) Hughes, D. L.; Dolling, U.-H.; Ryan, K. M.; Schoenewaldt, E. F.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4745.

obtención del derivado de fenilindanona mostrado en el Esquema I, en concreto valores máximos del 59% de rendimiento y de 32% *ee*.<sup>21</sup>

Sin embargo, la primera reacción de alquilación asimétrica de derivados de glicina para la síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos enantioméricamente enriquecidos fue realizada en 1989 por O'Donnell y col.,<sup>22</sup> que llevaron a cabo la alquilación enantioselectiva del derivado imínico de glicina **X**<sup>23</sup> utilizando sales de amonio del tipo **VIII** y **IX** como catalizadores de transferencia de fase, además de disolución NaOH 50% como base y el respectivo electrófilo en diclorometano como disolvente y a temperatura ambiente, obteniendo excesos enantioméricos máximos de 66% (Esquema II). La simple desprotección del producto **XI** en medio ácido da lugar a los  $\alpha$ -aminoácidos enantioméricamente enriquecidos.



ESQUEMA II

Un aspecto importante de esta reacción es la formación selectiva del producto monoalquilado **XI** sin que se produzca el dialquilado. El protón que queda en posición  $\alpha$  tiene una acidez acusadamente más reducida que la del sustrato de partida, lo cual es definitivo de cara a asegurar la estabilidad configuracional del nuevo centro  $\alpha$ -estereogénico creado en la reacción.

La configuración absoluta, *R* o *S*, del estereocentro creado viene determinada por la sal de amonio **VIII** o **IX** empleada como catalizador de transferencia de fase. Así, si se emplea el derivado de cinconidina **VIII**, la configuración absoluta del estereocentro generado en **XI** será *S*, y al contrario, si en el medio se adiciona como catalizador el derivado de cinconina **IX**, se obtendrá un estereocentro *R* en el producto **XI**. Este cambio en la configuración absoluta permite clasificar a estas sales de amonio como especies *pseudoenantioméricas*.

Dos son los sistemas de reacción que pueden considerarse como representativos en la formación de enlaces a través de catálisis por transferencia de fase. El primero implica la funcionalización de grupos metilenos o metinos activados, como es el que está presente en la especie **X**, usualmente bajo condiciones básicas como se muestra en el Esquema II y

<sup>21</sup> Ducry, L.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 981.

<sup>22</sup> O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2353.

<sup>23</sup> (a) O'Donnell, M. J.; Boniece, J. M.; Earp, S. E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 2641. (b) O'Donnell, M. J.; Polt, R. L. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2663.

dándose un mecanismo interfacial.<sup>24</sup> La mayoría de las transformaciones asimétricas por transferencia de fase transcurren por este camino. El otro sistema considerado, menos estudiado, comprende la adición nucleofílica de un anión orgánico o inorgánico que carece de un centro proquiral a electrófilos proquirales.

El mecanismo de alquilación, tomando como referencia el Esquema II para ilustrar las claves del mismo, se puede dividir en tres pasos:

- (1) Desprotonación interfacial del protón en posición  $\alpha$  con una base para dar el correspondiente enolato.
- (2) Extracción del enolato formado a la fase orgánica mediante formación de un par iónico con el catalizador.
- (3) Alquilación del par iónico y regeneración del catalizador.

Las hipótesis barajadas por O'Donnell y col.<sup>25</sup> acerca del mecanismo de la reacción eran coincidentes con las sostenidas por el grupo de Merck, en las que postulaban que la desprotonación tenía lugar en la interfase y el enolato formado era transportado a la fase orgánica asociado a la sal de amonio en forma de par iónico, siendo este paso el punto crítico de la inducción asimétrica. Sin embargo, nuevos estudios posteriores descubrieron que la presencia del grupo OH en el catalizador no influía en el grado de selectividad como se había creído en un principio,<sup>26</sup> por lo que propuso como modelo para el mecanismo de la reacción el descrito anteriormente y representado en la Figura VII, donde  $Q^+OHX^-$  representa la sal de amonio con el grupo OH libre.

---

<sup>24</sup> (a) Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **1975**, *43*, 439. (b) Yang, H.-M.; Wu, H.-S. *Catal. Rev.* **2003**, *45*, 463.

<sup>25</sup> Lipkowitz, K. B.; Cavanaugh, M. W.; Baker, B.; O'Donnell, M. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5181.

<sup>26</sup> O'Donnell, M. J.; Wu, S.; Huffman, J. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507.

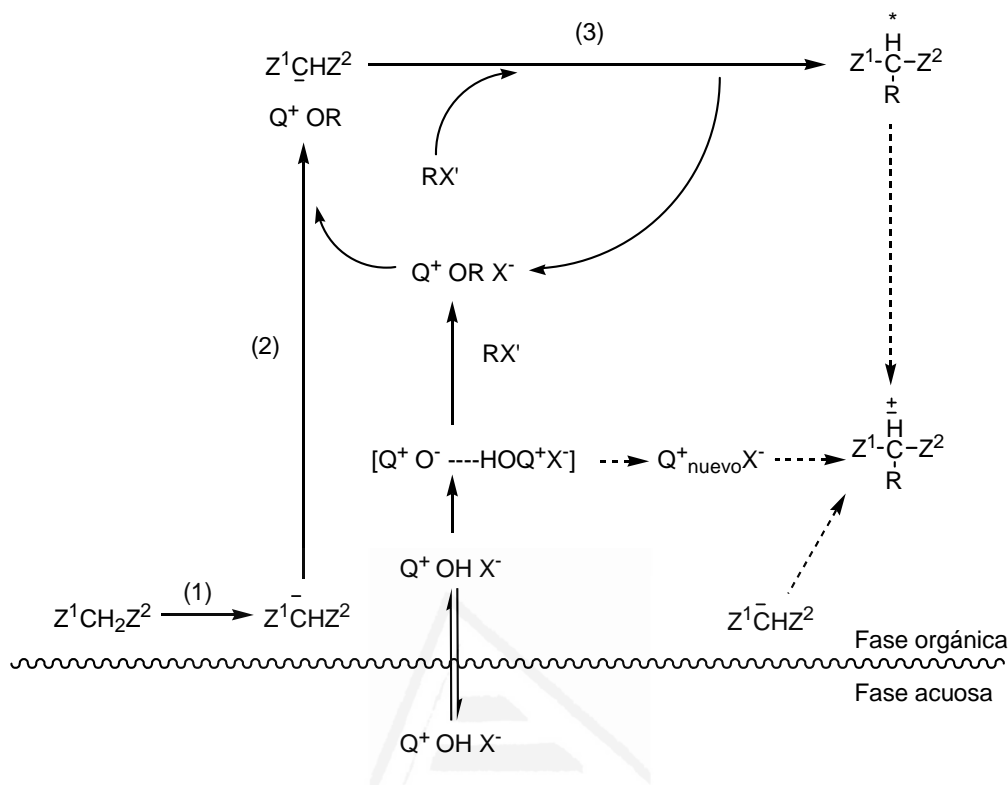


FIGURA VII

Este tipo de reacción prospera sólo si el catión quiral puede conducir a la generación de un enolato altamente reactivo a través de un intercambio iónico suficientemente rápido y con la protección de una de las dos caras enantiotópicas del enolato. El catión quiral minimiza la posibilidad de que haya una alquilación directa para dar el producto racémico, mientras que el enolato controla la estereoquímica absoluta.

Un aspecto de importancia a considerar es el efecto que conlleva el uso de condiciones básicas estrictas, pues podrían causar la descomposición del catalizador, aunque la posible hidrólisis del sustrato (por tratarse de intermedios de ésteres o iminas), la racemización del producto y la dialquilación también pueden ser cuestiones a tener en cuenta.

Se contemplan diferentes procesos de racemización no deseable del producto una vez formado, entre los cuales está aquel resultante de la degradación del catalizador ( $Q^+_{nuevo}X^-$ ). Si el catalizador inicial ( $Q^+OHX^-$ ) es desprotonado por la base daría lugar a su forma “zwitteriónica” ( $Q^+O^- \cdots HOQ^+X^-$ ), que sería lo suficientemente básica como para desprotonar el producto de reacción, hecho que fue comprobado experimentalmente.

Los estudios de racemización efectuados revelaron que, una vez desprotonado el catalizador inicial en presencia de haluro de alquilo en el medio de reacción, se producía su alquilación *in situ* dando lugar al verdadero catalizador de la reacción ( $Q^+ORX^-$ ). De este modo, el catalizador *O*-alquilado daba lugar a la misma selectividad que el no alquilado. La particularidad radica en que el catalizador **VIII** *O*-alilado fue el más efectivo, ya que se obtuvieron resultados de 70% *ee* (exceso enantiomérico) en la bencilación del sustrato **X**.<sup>27</sup>

Posteriormente, aparecieron los trabajos de Lygo y col. a raíz de estudios sobre elementos de control quiral en síntesis asimétrica,<sup>28</sup> así como nuevos resultados obtenidos por Corey y col. basados en sus estudios sobre dihidroxilación de olefinas con alcaloides de bis-*Cinchona* como catalizadores,<sup>29</sup> donde se llevó a cabo una modificación muy importante en las sales de amonio utilizadas como catalizadores quirales. Dicha modificación fue la introducción del grupo 9-antracencilmetilo en la cuaternización del alcaloide de *Cinchona*, dando lugar a los catalizadores derivados de cinconidina y cinconina **XII** y **XIII**, respectivamente. Estos cambios supusieron una sustancial mejora en cuanto a excesos enantioméricos logrados en la reacción de alquilación del derivado imínico de glicina **X**, encontrándose éstos en un intervalo del 92 al 99.5% *ee* utilizando el derivado de cinconidina **XII**, y entre el 82 y el 91% *ee* para el de cinconina **XIII** (Figura VIII).

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

---

<sup>27</sup> (a) Esikora, I. A.; Nahreini, T. S.; O'Donnell, M. J. *New Interfacial Mechanism for Asymmetric Alkylation by Phase-Transfer Catalysis*, en *Phase Transfer Catalysis: Mechanism and Synthesis* (ACS Symposium Series 659), Halpern, M. E. Ed.; ACS: Washington, D. C., 1997, Cap. 7. (b) O'Donnell, M. J.; Esikova, I. A.; Mi, A.; Shullenberger, D. F.; Wu, S. *Aminoacid and Peptide Synthesis Using Phase-Transfer Catalyst*, en *Phase Transfer Catalysis: Mechanism and Synthesis* (ACS Symposium Series 659), Halpern, M. E. Ed.; ACS: Washington, D. C.; 1997, Cap. 10.

<sup>28</sup> (a) Lygo, B.; Crosby, J.; Lowdon, T. R.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2343. (b) Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595.

<sup>29</sup> (a) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414. (b) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Ting, A. Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1735. (c) Corey, E. J.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11038.



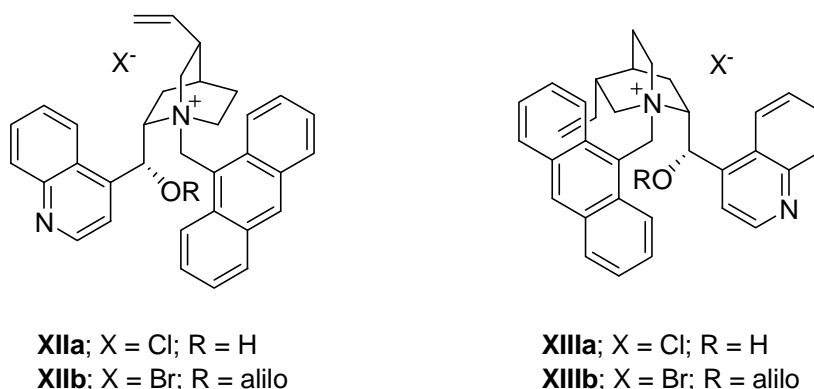


FIGURA VIII

Lygo y col. llevaron a cabo la alquilación a temperatura ambiente utilizando un sistema bifásico de tolueno/KOH 50% y el catalizador **XII**, mientras que el grupo de Corey trabajó en condiciones de transferencia de fase sólido-líquido utilizando CsOH·H<sub>2</sub>O como base, diclorometano como disolvente a temperaturas de -78 a -50 °C y **XIII** como catalizador. Recientemente, Lygo y col. demostraron que estas sales de amonio quirales pueden ser generadas *in situ* y usadas directamente como catalizadores en la posterior alquilación del derivado imínico de glicina **X**.<sup>30</sup>

A diferencia del extenso trabajo que se ha realizado en la síntesis asimétrica de  $\alpha$ -aminoácidos mediante reacciones de alquilación en condiciones de transferencia de fase usando catalizadores derivados de *Cinchona*,<sup>31</sup> sólo se han publicado algunos trabajos relacionados con la preparación de derivados asimétricos de  $\alpha$ -aminoácidos por transferencia de fase empleando una reacción tan importante como la adición tipo Michael.<sup>32</sup>

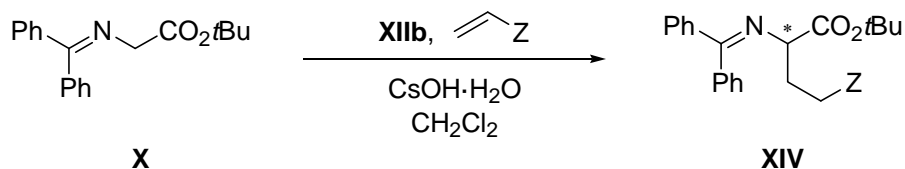
En este sentido, el grupo de Corey ha utilizado la sal de amonio derivada de cinconidina **XIIb** como catalizador de transferencia de fase en la

<sup>30</sup> Lygo, B.; Andrews, I.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8015.

<sup>31</sup> (a) Kacprzak, K.; Gawronski, J. *Synthesis* **2001**, 961. (b) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem Rev.* **2003**, *103*, 3013. (c) Lygo, B.; Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518. (d) O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506. (e) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.

<sup>32</sup> (a) Siebum, A. H. G.; Tsang, R. K. F.; van der Steen, R.; Raap, J.; Lugtemburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4391. (b) O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Domínguez, E.; de Blas, J.; Scout, W. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 821. (c) O'Donnell, M. J.; Delgado, F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6641. (d) Arai, S.; Tsuji, R.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9535. (e) Arai, S.; Tokumari, K.; Aoyama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 646. (f) Ma, D.; Cheng, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 713. (g) Ishikawa, T.; Araki, Y.; Kumamoto, T.; Seki, H.; Fukuda, K.; Isobe, T. *Chem. Commun.* **2001**, 245. (h) Akiyama, T.; Hara, M.; Fuchibe, K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. *Chem. Commun.* **2003**, 1734.

reacción de adición conjugada del derivado imínico de glicina **X** a diferentes aceptores Michael para obtener distintos productos **XIV** con altas enantioselectividades (Esquema III).<sup>33</sup>



ESQUEMA III

Asimismo, el grupo de Lygo ha trabajado en la adición Michael asimétrica de iminoésteres de glicina **X** a alquilvinilcetonas si bien empleando sales de amonio no derivadas de *Cinchona* como catalizadores de transferencia de fase en determinadas condiciones ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 0 °C, *i*Pr<sub>2</sub>O), obteniéndose rendimientos de reacción generalmente buenos y enantioselectividades que alcanzan hasta el 94% *ee*.<sup>34</sup>

Por último, el grupo de Arai ha empleado diversas sales de amonio<sup>35</sup> preparadas a partir del tartrato en este tipo de adiciones Michael del iminoéster **X**. Como novedad, estos catalizadores también son aplicados a la adición Michael de iminoésteres derivados de alanina con el objetivo de formar carbonos quirales tetrasustituidos. Las condiciones de reacción elegidas ( $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , -60 °C, *t*BuOMe) hacen posible obtener rendimientos muy dispares, sin sobrepasar el 88%, y un exceso enantiomérico máximo del 63%.

A través de la adición Michael enantioselectiva mediante catálisis por transferencia de fase con derivados de *Cinchona* se ha podido proceder a la síntesis de derivados de  $\alpha$ -aminoácidos como la (*S*)-ornitina **XV**,<sup>36</sup> la lisina ( $\epsilon$ -<sup>13</sup>C, $\epsilon$ -<sup>15</sup>N)-enriquecida **XVI**<sup>37</sup> y glicinatos unidos a fase sólida **XVII**<sup>38</sup> (Figura IX).

<sup>33</sup> Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5347.

<sup>34</sup> Lygo, B.; Allbutt, B.; Kirton, H. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4461.

<sup>35</sup> Tsuji, R.; Arai, S.; Nishida, A. *Synthesis* **2004**, 960.

<sup>36</sup> Zhang, F.-Y.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1097.

<sup>37</sup> Siebum, A. H. G.; Tsang, R. K. F.; van der Steen, R.; Raap, J.; Lugtemburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4391.

<sup>38</sup> (a) O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Domínguez, E.; de Blas, J.; Scout, W. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 821. (b) O'Donnell, M. J.; Delgado, F. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6641.

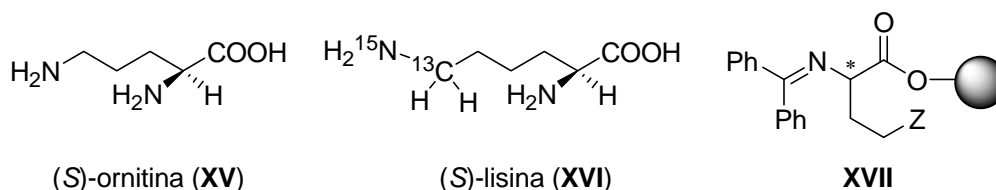


FIGURA IX

Por otra parte, también se han podido sintetizar de forma enantioselectiva derivados procedentes de  $\alpha$ -alquil- $\alpha$ -aminoácidos tales como  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -aminoácidos (AMAAs) (Esquema IV).<sup>39,80</sup> Los  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -aminoácidos constituyen el grupo más importante de  $\alpha,\alpha$ -dialquilaminoácidos, debido a sus propiedades farmacológicas, pues están presentes en antibióticos naturales<sup>40</sup> y pueden actuar como inhibidores de enzimas,<sup>41</sup> y también a sus propiedades conformacionales, ya que son capaces de alterar la conformación de proteínas y, en consecuencia, su actividad biológica. Algunos ejemplos representativos de este tipo de aminoácidos son la (S)- $\alpha$ -metil-DOPA **XX** (Aldomet), un importante producto comercial para combatir la hipertensión<sup>2a</sup> y la (S)-metiltirosina **XXI**, que se encuentra como sustituyente de la tirosina 4 en la angiotensina II, aumentando su resistencia a la degradación<sup>42</sup> (Figura X).

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

<sup>39</sup> (a) Vogt, H.; Bräse, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406. (b) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 569-623.

<sup>80</sup> Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584.

<sup>40</sup> Véanse como ejemplos: (a) Yano, S.; Nakanishi, Y.; Ikuina, Y.; Ando, K.; Yoshida, M.; Sayito, Y.; Matsuda, Y.; Bando, C. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 992. (b) Yamashita, T.; Iijima, M.; Nakamura, H.; Isshi, K.; Naganawa, H.; Hattori, S.; Hamada, M.; Ishizuka, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 557. (c) Horn, W. S.; Smith, J. L.; Bills, G. F.; Raghoobar, S. L.; Helms, G. L.; Kurtz, M. B.; Marrinan, J. A. M.; Frommer, B. R.; Thornton, R. A.; Mandala, S. M. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1962. (d) Becker, D.; Kiess, M.; Brückner, M. *Liebigs Ann. Recueil* **1997**, 767.

<sup>41</sup> (a) Kiick, D. M.; Cook, P. F. *Biochemistry* **1983**, *22*, 375. (b) Stinson, J. C. *Chem. Eng. News* **1992**, *70* (39), 46.

<sup>2a</sup> Barton, D.; Nakaninsky, K.; Methcohn, O. *Comprehensive Natural Products Chemistry* Pergamon: Exeter, 1999.

<sup>42</sup> Khosla, A.; Stachowiak, K.; Sunby, R. R.; Bumpus, F. G.; Pirion, F.; Lintner, K.; Femandjian, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 757.

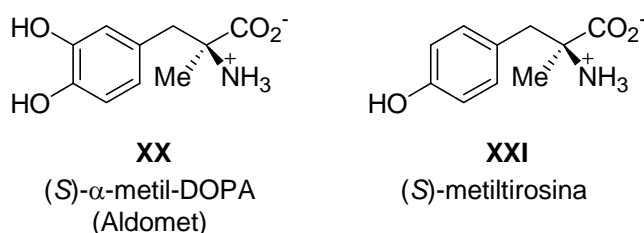
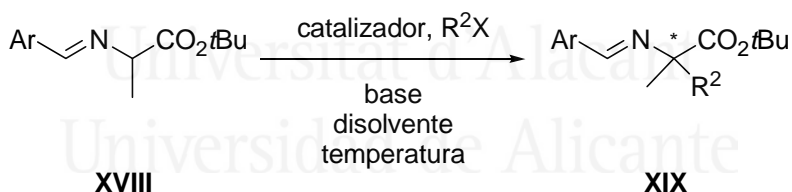


FIGURA X

También existe una gran variedad de compuestos basados en  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -aminoácidos, de mayor complejidad, que actúan de diversas maneras, como en el desarrollo de actividad fungicida o interactuando con receptores metabotrópicos del glutamato, hecho éste determinante para el correcto tratamiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas, como la epilepsia, dolor, isquemia y patologías neurodegenerativas.

La síntesis asimétrica de AMAAs ha sido llevada a cabo tradicionalmente por  $\alpha$ -alquilación diastereoselectiva de un enolato obtenido a partir de intermedios quirales derivados de alanina. Sin embargo, las síntesis enantioméricas más recientes se realizan por empleo de catalizadores quirales, lo cual ha significado la aparición de importantes ventajas sintéticas dirigidas, sobre todo, a preparaciones a gran escala.



ESQUEMA IV

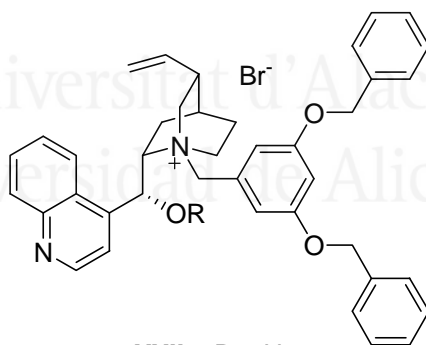
A diferencia de la  $\alpha$ -monoalquilación del derivado imínico de glicina **X** descrito con anterioridad, el empleo de derivados imínicos de alanina del tipo **XVIII**<sup>43</sup> para la síntesis de AMAAs supone un proceso de mayor dificultad, pues en este caso el grupo metilo en posición  $\alpha$  dificulta de manera considerable la inducción del catalizador empleado, lo que lleva generalmente a la obtención de valores más bajos de enantioselectividad. Además, no es posible utilizar un iminoéster de alanina derivado de la benzofenona, puesto que no permite el proceso de segunda alquilación

<sup>43</sup> O'Donnell, M. J.; Wu, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 591.

debido al descenso en la acidez del protón en posición  $\alpha$  del producto procedente de la monoalquilación.

Tras el grupo de O'Donnell, que consiguió modestos valores de enantioselectividad para la alquilación de **XVIII** (<40% *ee*) empleando la sal de amonio **VIII** como catalizador de transferencia de fase,<sup>43</sup> Lygo y col. lograron una importante mejora los resultados, de hasta el 87% *ee*, tras el empleo de sales de amonio derivadas de dihidrocinconidina producida por hidrogenación del grupo vinilo. Mediante la incorporación de esta dihidrocinconidina en la estructura del catalizador por transferencia de fase, el grupo de Jew y Park consiguió obtener valores más altos de enantioselectividad en la alquilación de **XVIII**, alcanzando el 95% *ee* para la reacción de bencilación.<sup>44</sup>

Nuestro grupo de investigación ha preparado sales de amonio que poseen, unido al nitrógeno del sistema de quinuclidina, sistemas dendriméricos susceptibles de transformar estos catalizadores de transferencia de fase en especies solubles y confinables en membranas semipermeables. Así, se han preparado las sales de amonio **XXII** derivadas de cinconidina, consideradas como una primera generación de este tipo de catalizadores y empleadas en la alquilación del derivado de glicina **X** con excelentes rendimientos y enantioselectividades de hasta 76%, trabajando a temperaturas que oscilan entre 0 y -40 °C (Figura XI).<sup>45</sup>



**XXIIa**; R = H  
**XXIIb**; R = alilo

FIGURA XI

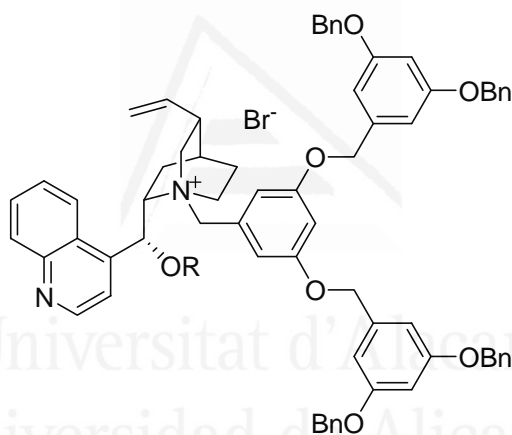
<sup>43</sup> O'Donnell, M. J.; Wu, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 591.

<sup>44</sup> Jew, S.; Jeong, B.-S.; Lee, J.-H.; Yoo, M.-S.; Lee, Y.-J.; Park, B.; Kim, M. G.; Park, H. J. *Org. Chem.* **2003**, 68, 4514.

<sup>45</sup> Mazón, P.; Chinchilla, R.; Nájera, C.; Guillena, G.; Kreiter, R.; Gebbink, R. J. M. K.; van Koten, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2181.

Una particularidad de especial relevancia en el uso de estos catalizadores se ha observado cuando se lleva a cabo la alquilación del derivado de glicina **X** utilizando NaOH 50% y KOH 50% como bases y empleando el catalizador con el grupo OH libre **XXIIa**. En este sentido, se muestra un cambio en la configuración absoluta del producto final alquilado dependiendo únicamente de la base utilizada. Esta inversión en la configuración no se observó a temperatura ambiente, pero sí a temperaturas inferiores, permitiendo preparar derivados de (*R*) y (*S*)- $\alpha$ -aminoácidos, respectivamente, utilizando el mismo catalizador derivado de cinconidina.

Asimismo, nuestro grupo de investigación ha preparado sales de amonio dendriméricas de segunda y tercera generación **XXIII** (Figura XII) y **XXIV** (Figura XIII) para la alquilación del mismo derivado de glicina **X** con los catalizadores **XXII** en un rango similar de temperaturas, con excelentes rendimientos y valores máximos de enantioselectividad del 76%.<sup>46</sup>



**XXIIIa**; R = H  
**XXIIIb**; R = alilo

**FIGURA XII**

<sup>46</sup> Guillena, G.; Kreiter, R.; van de Coevering, R.; Gebbink, R. J. M. K.; van Koten, G.; Mazón, P.; Chinchilla, R.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3705.

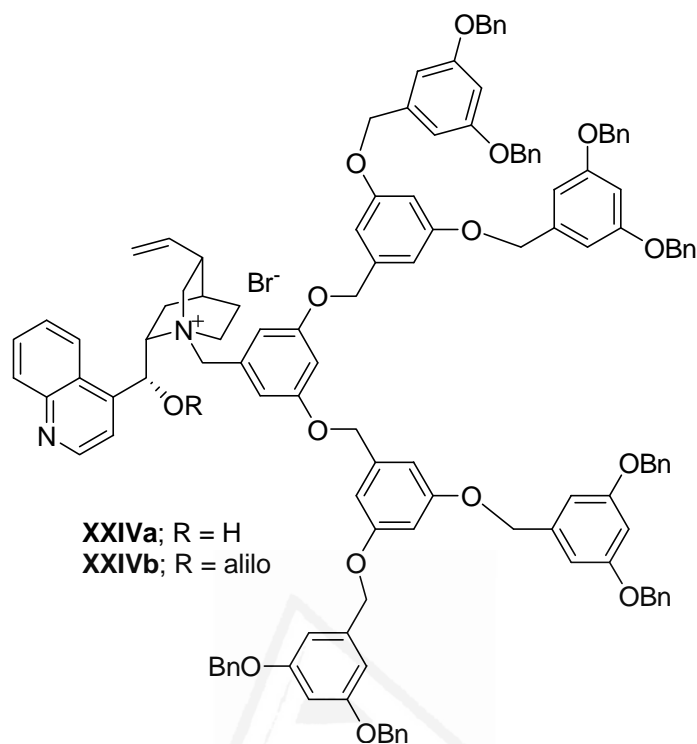


FIGURA XIII

Dado el elevado peso molecular de los catalizadores de transferencia de fase de segunda y tercera generación **XXIII** y **XXIV**, se utilizaron en disolución dentro de membranas de diálisis, pudiendo ser fácilmente recuperados y reutilizados empleando la metodología *tea-bag*.<sup>47</sup>

Por otra parte, Jew, Park y col. han sintetizado los catalizadores de transferencia de fase derivados de dihidrocinconidina **XXV**, con sustituyentes que presentaban efectos electrónicos de fluoroaromaticidad, o **XXVI** con presencia de enlaces de hidrógeno o interacciones dipolo-dipolo entre el oxígeno situado en C-9 y diversos átomos adecuados para ello (Figura XIV), siendo todos ellos empleados en la alquilación del derivado de glicina **X** a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , obteniendo excelentes rendimientos y enantioselectividades, con valores máximos para determinados electrófilos de más

<sup>47</sup> De Smet, K.; Pleysier, A.; Vankelecom, I. F. J.; Jacobs, P. A. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 334.

del 99% *ee* cuando se emplearon las especies **XXV**<sup>48</sup> y hasta el 96% *ee* para los catalizadores **XXVI**.<sup>49</sup>

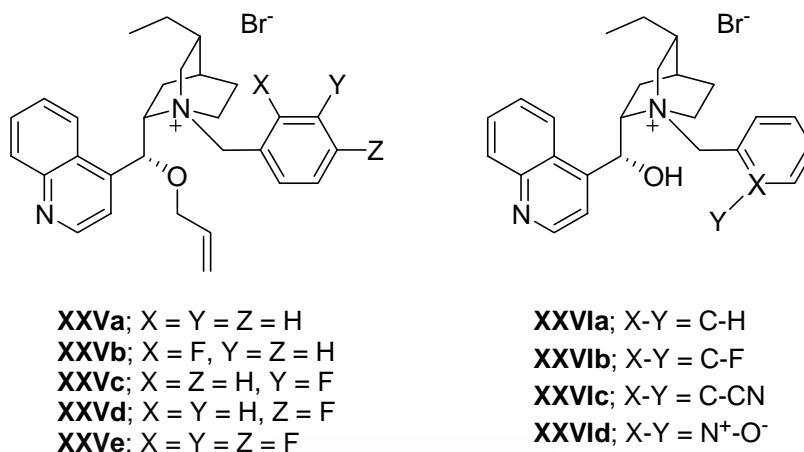


FIGURA XIV

La enantioselectividad conseguida en la alquilación de estos derivados imínicos utilizando las sales de amonio de *Cinchona* ha sido explicada en base a la estructura tetraédrica de la sal de amonio en el caso de actuar como catalizador el derivado de cinconidina **XII**.<sup>26</sup> Si el nitrógeno cuaternario del sistema de quinuclidina actúa como centro del tetraedro, una de las caras de éste quedaría bloqueada por el grupo antracénico que, además, aporta rigidez al catión amonio, mientras que el sistema de quinuclidina y el grupo unido al oxígeno (R = alilo) bloquearían otras dos caras de forma que sólo una de las caras sería accesible para la formación del par iónico enolato-catalizador, y la aproximación del electrófilo tendría que producirse por la cara *si* del enolato *E* más estable, una vez coordinado<sup>50</sup> (Figura XV).

<sup>48</sup> Jew, S.-s.; Yoo, M.-S.; Jeong, B.-S.; Park, I. Y.; Park, H.-g. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4245.

<sup>49</sup> Shi, Q.; Lee, Y.-J.; Kim, M.-J.; Park, M.-K.; Lee, K.; Song, H.; Cheng, M.; Jeong, B.-S.; Park, H.-g.; Jew, S.-s. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 1380.

<sup>26</sup> O'Donnell, M. J.; Wu, S.; Huffman, J. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507.

<sup>50</sup> Corey, E. J.; Bo, Y.; Busch-Petersen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13000.



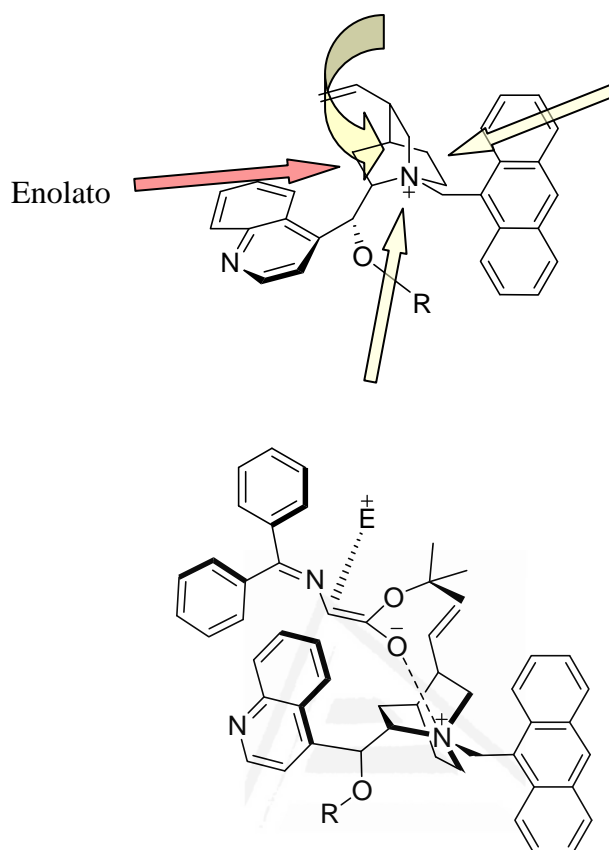


FIGURA XV

### I.1.3.2.3. Sales de amonio con dos o más unidades de alcaloide de *Cinchona*

El grupo de Jew y Park ha desarrollado catalizadores con dos unidades de alcaloide y distintos grupos espaciadores entre las unidades. En el primer intento de síntesis de dichos catalizadores, se empleó un sistema bencénico como anclaje para estudiar la posición idónea de las moléculas de alcaloide alrededor de dicho anillo, dando especies del tipo **XXVII**, **XXVIII** y **XXIX** empleadas en la alquilación enantioselectiva de **X** con excelentes rendimientos a 0 °C de temperatura y excesos enantioméricos de hasta el 90% (Figura XVI).

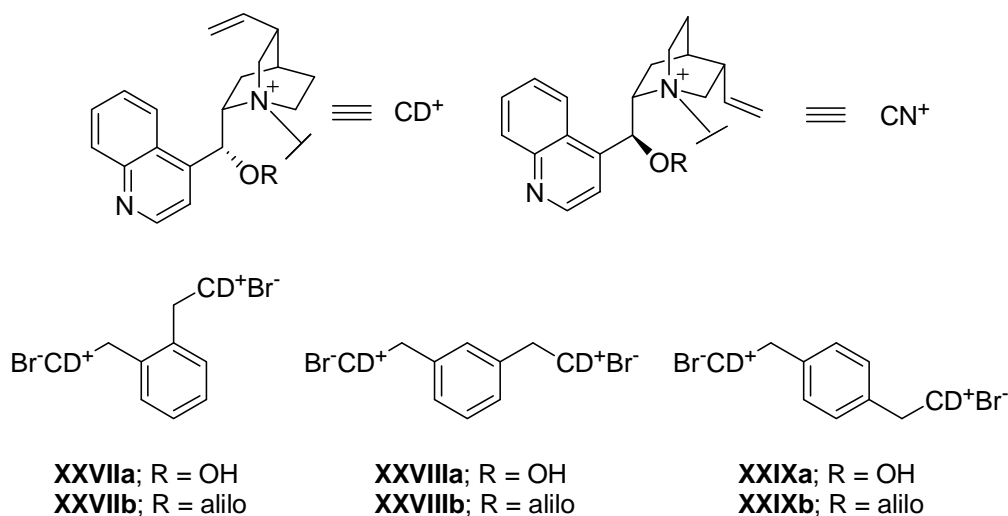


FIGURA XVI

Dicho grupo de investigación ha desarrollado nuevos catalizadores por modificación del anclaje al que se une la sal de amonio derivada de *Cinchona*. Así, se obtuvieron sales de amonio diméricas *O*-aliladas con bifenilos (**XXX-XXXII**), alquenos y alquinos (**XXXIII-XXXV**), naftalenos (**XXXVI-XXXIX**) y fenantreno (**XL-XLII**) (Figura XVII), obteniéndose buenos rendimientos pero enantioselectividades muy dispares. La solución que ofrecen es el uso de dihidrocindonidina y dihidrocinconina, destacando el catalizador homólogo a **XXVIII** que contiene dos unidades de dihidrocinconidina, pues para este caso concreto se registró un exceso enantiomérico por encima del 99% unido a rendimientos excelentes y -40 °C de temperatura, aunque de manera general el empleo de derivados de dihidrocinconidina y dihidrocinconina como catalizadores de transferencia de fase da lugar a excelentes resultados.<sup>51</sup>

<sup>51</sup> Lee, J.-H.; Yoo, M.-S.; Jung, J.-H.; Jew, S.-s.; Park, H.-g.; Jeong, B.-S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7906.

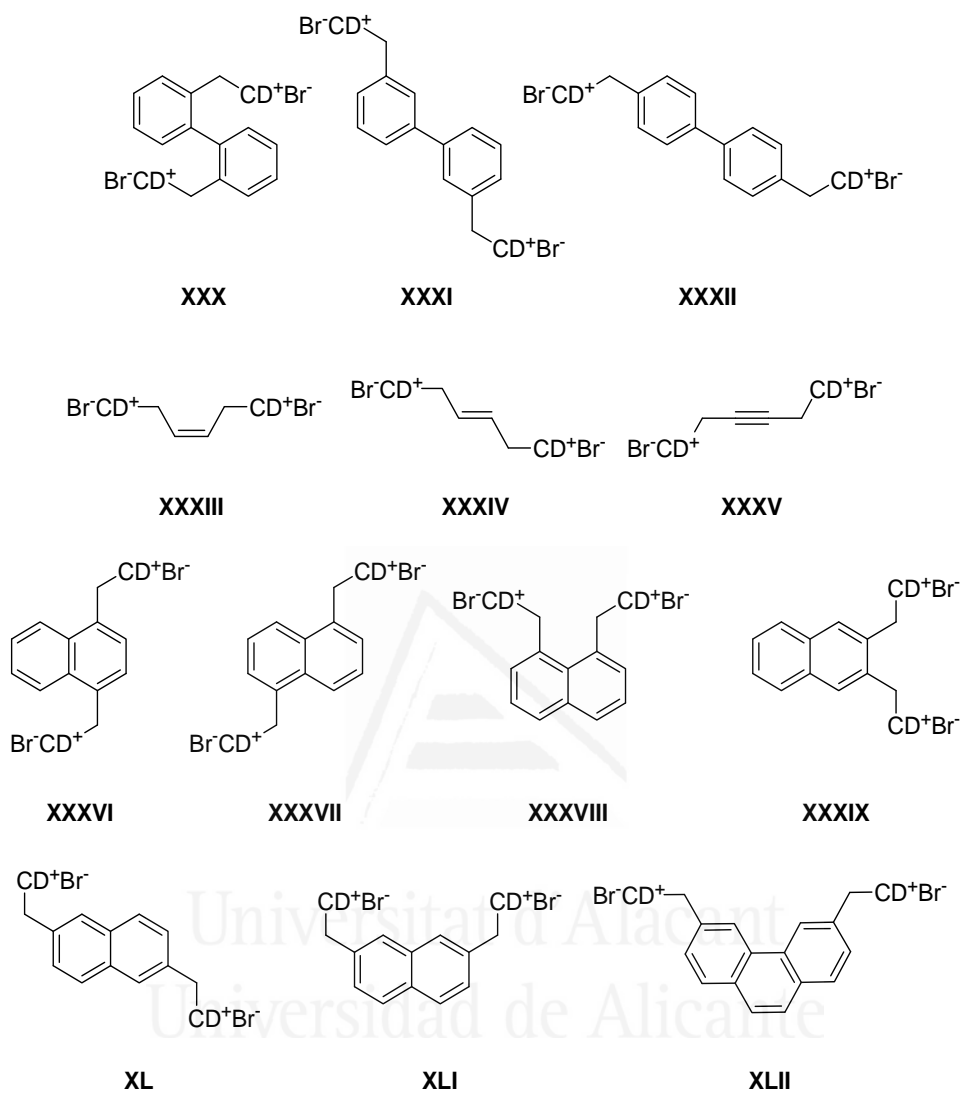
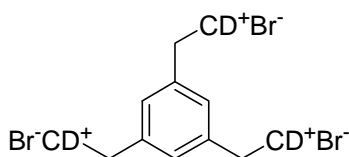


FIGURA XVII

También este grupo de investigación obtuvo excelentes resultados en cuanto a rendimientos y excesos enantioméricos (>99% *ee*) tras la preparación y aplicación de los catalizadores de transferencia de fase con tres unidades de alcaloide **XLIII** en la alquilación enantioselectiva de **X** a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  de temperatura (Figura XVIII).<sup>52</sup>

<sup>52</sup> (a) Jew, S.-s.; Jeong, B.-S.; Yoo, M.-S.; Huh, H.; Park, H.-g. *Chem. Commun.* **2001**, 1244.  
(b) Park, H.-g.; Jeong, B.-S.; Yoo, M.-S.; Lee, J.-H.; Park, B.-s.; Kim, M. G.; Jew, S.-s. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3497.



XLIII

FIGURA XVIII

#### I.1.3.2.4. Sales de amonio soportadas sobre fase sólida

También se han diseñado catalizadores quirales derivados de alcaloides de *Cinchona* soportados sobre polímeros. Su desarrollo ha estado encaminado a la posible implantación de estas especies como catalizadores enantioselectivos en procesos a gran escala, debido a que de esta manera son fácilmente separables del medio de reacción y su reciclaje es más sencillo. En términos generales, las enantioselectividades conseguidas con este tipo de catalizadores soportados han sido inferiores a las logradas con sistemas no soportados.

En la Figura XIX se pueden observar las estrategias de anclaje más comunes que se siguen en el diseño de nuevos catalizadores poliméricos derivados de alcaloides de *Cinchona*. De hecho, las cuatro alternativas pueden ser aplicadas, incluyendo la opción de anclar el polímero al fragmento de quinolina a través de una previa desmetilación del precursor de quinina o quinidina.

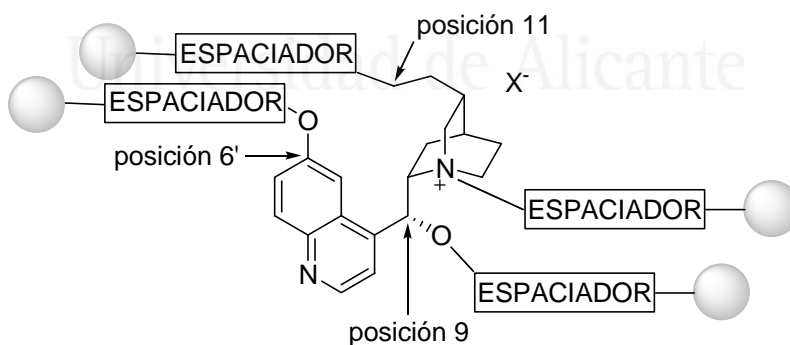


FIGURA XIX

Se han obtenido, aunque en un número reducido, especies resultantes de la inmovilización a polietilenglicol por la posición C-6', pero con pobres resultados en la reacción de bencilación enantioselectiva de **X** (8-

64% *ee*).<sup>53</sup> También son pocos los catalizadores soportados por la posición del C-11, destacando aquellos que surgen del acoplamiento a la resina de Merrifield.<sup>54</sup>

En las posiciones de unión al nitrógeno de la quinuclidina y al O-9 es donde se ha producido un mayor desarrollo en la síntesis de catalizadores soportados sobre fase sólida. En la primera de ellas, se pueden encontrar ejemplos en los que aparecen copolímeros de estireno-divinilbenceno,<sup>55</sup> PEG<sub>5000</sub>,<sup>54</sup> poliestireno, JandaJel™, ArgoGel™,<sup>56</sup> y resina de Merrifield y polipropileno clorometilado, comercialmente denominado “Synphase™ Lanterns”.<sup>57</sup> Por último, en la posición 9, la correspondiente al grupo OH del alcaloide, se puede encontrar, de igual manera, PEG<sub>5000</sub>, resina carboxi-PS, resina poli-4-metilestireno o SynPhase™.<sup>54</sup>

Como tendencia general, se puede decir que los catalizadores soportados sobre el nitrógeno del sistema de quinuclidina muestran buenos rendimientos químicos acompañados de moderadas enantioselectividades en la alquilación asimétrica de *N*-(difenilmetil)glicinatos como **X**. En el caso de los catalizadores en los que la fase sólida se une al oxígeno ubicado en posición 9, se puede apuntar que aportan enantioselectividades relativamente altas y moderados rendimientos pero a temperaturas del orden de -50 °C, lo cual hace poco práctico su uso para producción a escala industrial. Por último, si se soporta el catalizador por el oxígeno de la posición 6' se obtienen bajas enantioselectividades, aún bajando la temperatura de reacción hasta -70 °C.<sup>49</sup>

### I.1.3.3. Otros catalizadores quirales de transferencia de fase

Aparte de todo el abanico de catalizadores expuesto con anterioridad, existen otros agentes catalíticos para reacciones de alquilación en condiciones de transferencia de fase de derivados imínicos de glicina **X** que no están basados en alcaloides de *Cinchona*, siendo las más usadas las

---

<sup>53</sup> Danelli, T.; Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Tocco, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 461.

<sup>54</sup> Thierry, B.; Plaquevent, J.-C.; Cahard, D. *Mol. Diversity* **2005**, *9*, 277.

<sup>55</sup> Li, L.; Zhang, Z.; Zhu, X.; Popa, A.; Wang, S. *Synlett* **2005**, 1873.

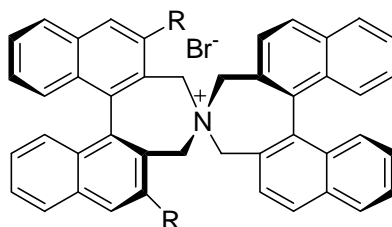
<sup>56</sup> Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Molecules* **2004**, *9*, 349.

<sup>57</sup> (a) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3277. (b)

Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1186.

<sup>49</sup> Shi, Q.; Lee, Y.-J.; Kim, M.-J.; Park, M.-K.; Lee, K.; Song, H.; Cheng, M.; Jeong, B.-S.; Park, H.-g.; Jew, S.-s. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 1380.

sales de amonio espiránicas **XLIV** derivadas de (*S*)-binaftol, preparadas por el grupo de Maruoka<sup>58,19b</sup> (Figura XX).



**XLIVa**; R = binaftilo

**XLIVb**; R = 3,4,5-F<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>

**XLIVc**; R = 3,5-(3,4,5-F<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

FIGURA XX

Con la utilización de este tipo de catalizadores se obtienen elevados excesos en la síntesis de derivados de (*R*)- $\alpha$ -aminoácidos mediante la alquilación de la base de Schiff derivada de glicina **X**, utilizando un sistema bifásico de tolueno y KOH 50% a una temperatura de 0 °C. Los correspondientes (*S*)- $\alpha$ -aminoácidos se obtienen utilizando el catalizador preparado a partir de (*R*)-binaftol. Además, se han empleado también en la síntesis de aminoácidos heterocíclicos,<sup>59</sup>  $\alpha$ -hidroxiaminoácidos<sup>60</sup> y  $\alpha,\alpha$ -dialquilaminoácidos.<sup>61</sup>

Asimismo, el TADDOL **XLV** ha sido utilizado por Belokon' y col. para llevar a cabo reacciones de adición Michael sobre otros derivados de glicina, con la salvedad de que consiguen bajas enantioselectividades, sólo cercanas al 30%<sup>62</sup> (Figura XXI).

<sup>58</sup> (a) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519. (b) Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 288.

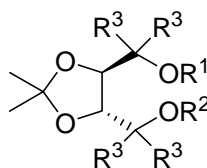
<sup>19b</sup> Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222.

<sup>59</sup> Ooi, T.; Takeuchi, M.; Maruoka, K. *Synthesis* **2001**, 1716.

<sup>60</sup> Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228.

<sup>61</sup> Ooi, T.; Takeuchi, M.; Ohara, D.; Maruoka, K. *Synlett* **2001**, 1185.

<sup>62</sup> Belokon', Y. N.; Kochetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Orlova, S. A.; Smirnov, V. V.; Chesnokov, A. A. *Mendeleev Commun.* **1997**, 137.



**XLV**

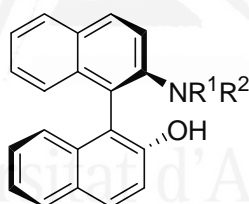
$R^1 = \text{H, Me, Bn}$

$R^2 = \text{H, Me}$

$R^3 = \text{H, Ph, naftilo}$

**FIGURA XXI**

Sistemas del tipo **XLVI** se han empleado también como catalizadores de transferencia de fase en la alquilación de derivados imínicos de alanina, alcanzándose hasta un 68% *ee* en el caso de utilizar NOBIN ( $R^1 = R^2 = \text{H}$ ). Para ambos catalizadores, **XLV** y **XLVI**, se han propuesto mecanismos basados en su actuación como agentes quelantes y la estabilización del par iónico enolato-catalizador mediante puentes de hidrógeno (Figura XXII).



**XLVI**

$R^1, R^2 = \text{H, alquilo, arilo}$

**FIGURA XXII**

Complejos salen-metal del tipo **XLVII** se han utilizado también para la preparación de  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -aminoácidos mediante alquilación de derivados de alanina **XVIII** con enantioselectividades entre 70-96%, siendo los derivados con cobre como metal los más efectivos. Asimismo, nuestro grupo de investigación ha preparado diferentes (*S*)-bis(aminometil)binafloles [(*S*)-BINOLAMs] del tipo **XLVIII**, que han sido empleados para la alquilación de aldiminas de isopropilalaninato con excesos enantioméricos de hasta un 68%<sup>63</sup> (Figura XXIII).

<sup>63</sup> Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; González, J.; Saá, J. M.; Vega, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 699.

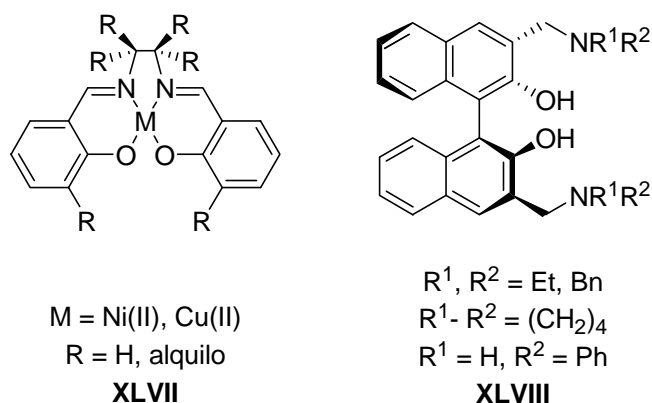


FIGURA XXIII

Por último, cabe destacar la aplicación de la sal de amonio **II** como catalizador de transferencia de fase, que presenta una estructura derivada del ácido (*L*) o (*D*)-tartárico.<sup>64</sup> Este tipo de catalizadores ha sido utilizado en reacciones de alquilación y adición Michael sobre el sistema **X**, consiguiendo enantioselectividades de hasta un 93% y 82% respectivamente (Figura XXIV).

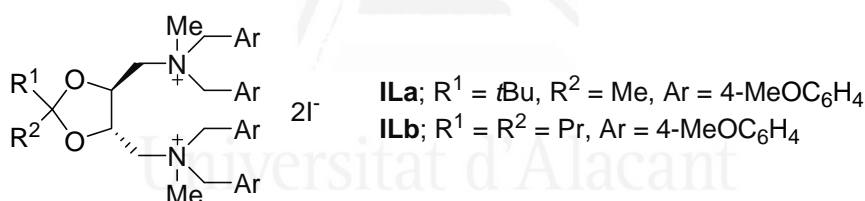


FIGURA XXIV

Estos catalizadores han sido utilizados en la reacción de adición Michael del derivado de glicina **X** en condiciones de transferencia de fase en la síntesis de Aeruginosin 298-A, una proteasa implicada en procesos de trombosis.<sup>65</sup> En dicha reacción Michael se observó que, intercambiando el contraión yoduro por tetrafluoroborato, se conseguían mejores resultados de reactividad y selectividad, pasando del 74% al 81% *ee* para el producto final.<sup>66</sup>

<sup>64</sup> Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Akachi, Y.; Sekine, A.; Oshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9539.

<sup>65</sup> Vacca, J.; *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Bristol, J. A., Ed.; Academic Press: San Diego, 1998; Vol. 33, p. 81.

<sup>66</sup> Ohshima, T.; Gnanadesikan, V.; Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Nemoto, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11206.



De igual forma, se volvió a estudiar dicho fenómeno en otras adiciones Michael y alquilaciones de sistemas de tipo **X**. Como en el caso anterior, la utilización de la especie del tipo **II** con tetrafluoroborato como anión supuso un incremento considerable en la reactividad y selectividad de la alquilación, traducido en resultados que pasaban del 57% al 69% *ee*.<sup>67</sup>

#### I.1.3.4. Antecedentes directos al presente trabajo

En nuestro grupo de investigación se ha trabajado en el desarrollo de nuevos catalizadores de transferencia de fase diméricos derivados de *Cinchona*. Estas variantes van orientadas a conseguir especies diméricas **L** y **LI**, derivadas de cinconidina y cinconina, respectivamente, partiendo de la incorporación de dos unidades de alcaloide a una estructura de antracenildimetilo<sup>68</sup> (Figura XXV).

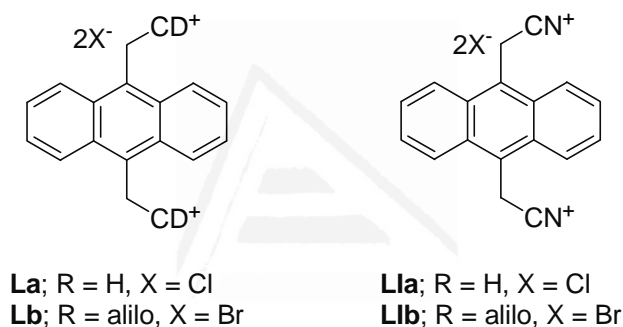


FIGURA XXV

Estos catalizadores presentan la particularidad de que pueden ser recuperados del medio de reacción mediante precipitación en éter dietílico y posterior filtración para ser reutilizados nuevamente.

El fenómeno observado anteriormente en las sales de amonio **II** de aumento de la enantioselectividad por variación del contraión presente (Apartado I.1.3.3.) podría hacerse extensivo a los más fácilmente accesibles catalizadores de transferencia de fase derivados de alcaloides de *Cinchona*, donde sería interesante comprobar si se produciría este mismo efecto dependiendo del contraión empleado.

Si unimos las ventajas que conlleva la utilización de las sales de amonio reciclables **L** y **LI** preparadas en nuestro grupo de investigación y el posible incremento que pueda producirse en la enantioselectividad del

<sup>67</sup> Ohshima, T.; Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Shibasaki, M.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7743.

<sup>68</sup> Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 927.

catalizador si se lleva a cabo un intercambio de los contraaniones cloruro o bromuro por otros, como el tetrafluoroborato o el hexafluorofosfato, podrían producirse importantes mejoras en la alquilación enantioselectiva de derivados de glicina y alanina o en adiciones Michael, ambas en condiciones de catálisis por transferencia de fase.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

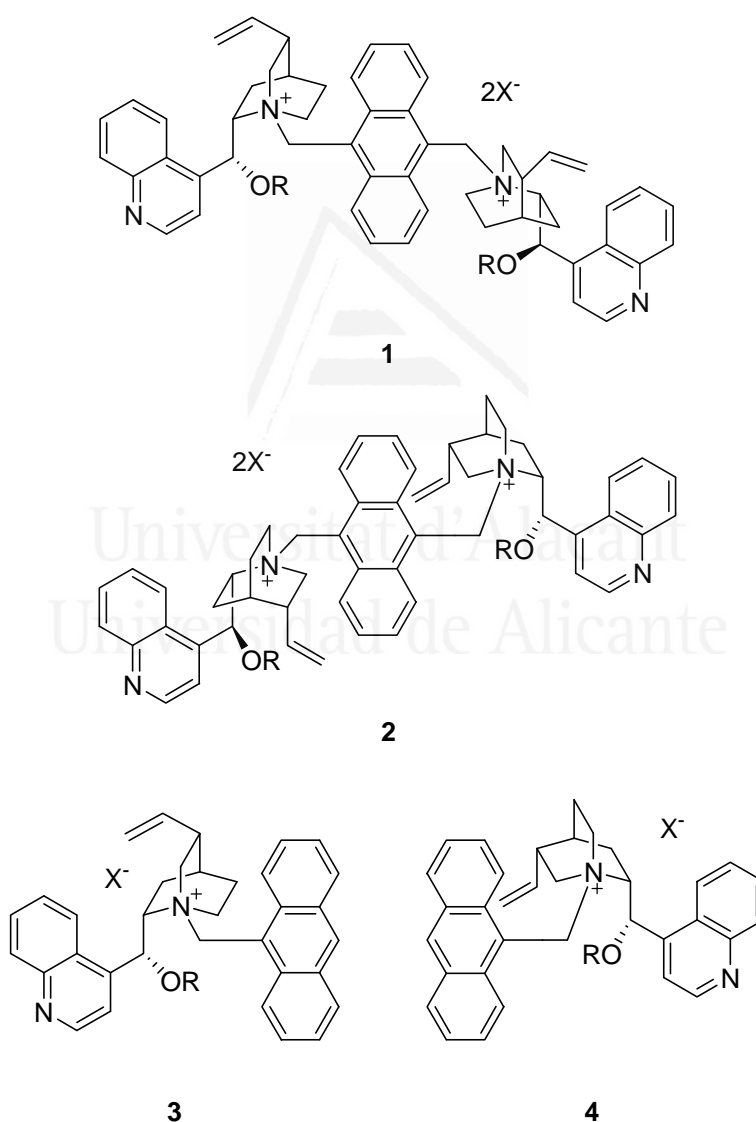
*Capítulo I*

**2. Objetivos**

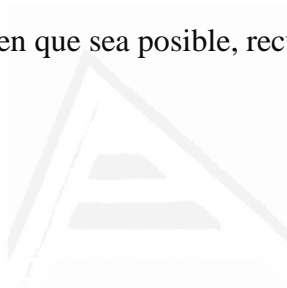


A la vista de los Antecedentes Bibliográficos expuestos, y tomando en consideración el presente interés en la síntesis asimétrica de  $\alpha$ -aminoácidos utilizando condiciones de transferencia de fase con catalizadores quirales, se plantearon los siguientes objetivos:

- 1) Preparar nuevas sales de amonio quirales con dos unidades de alcaloide **1** y **2**, y con una unidad de alcaloide **3** y **4**, derivadas de los alcaloides cinconidina (**1** y **3**) y cinconina (**2** y **4**), con diferentes contraaniones para emplearlas como catalizadores de transferencia de fase.



- 2) Estudiar la influencia del contraanión presente en las sales de amonio preparadas **1-4** en la enantioselectividad de la reacción de alquilación de derivados imínicos de glicina en condiciones de transferencia de fase, para sintetizar derivados de  $\alpha$ -aminoácidos ópticamente enriquecidos.
- 3) Estudiar esta misma influencia en la reacción de adición conjugada tipo Michael de derivados imínicos de glicina en condiciones de transferencia de fase.
- 4) Utilizar las sales de amonio monoméricas y diméricas **1-4** en la reacción de alquilación enantioselectiva de derivados imínicos de alanina con el fin de preparar derivados de  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -aminoácidos enantioméricamente enriquecidos.
- 5) En los casos en que sea posible, recuperar el catalizador para su reutilización.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

*Capítulo I*

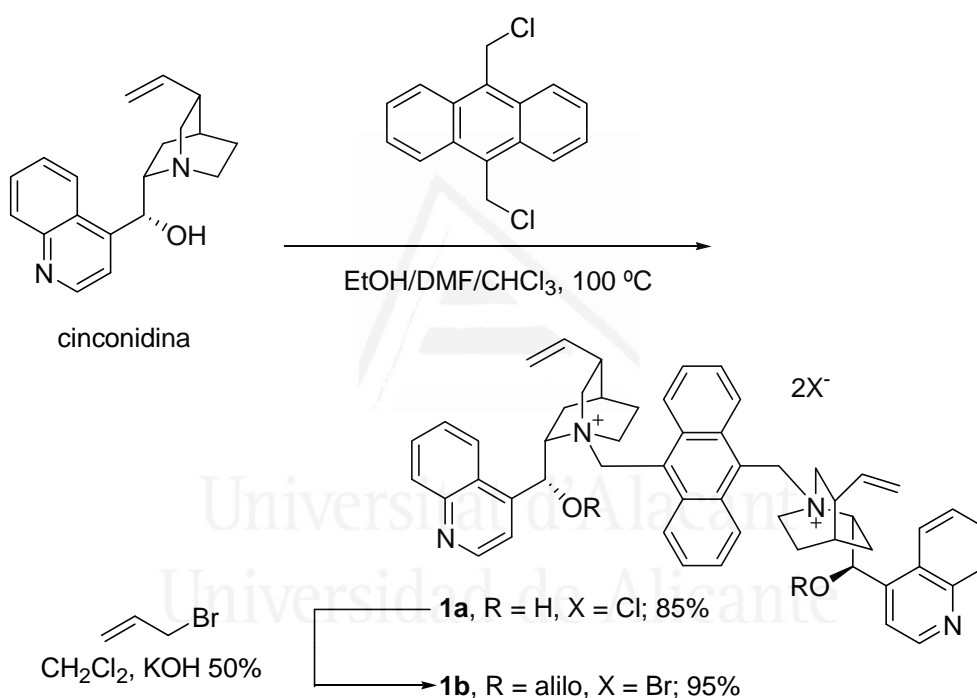
**3. Discusión de resultados**





### I.3.1. PREPARACIÓN DE LAS SALES DE AMONIO DERIVADAS DE CINCONIDINA Y CINCONINA

La sal de amonio dimérica derivada de cinconidina **1a** se preparó con un rendimiento del 85% mediante el procedimiento ya descrito por nuestro grupo de investigación consistente en hacer reaccionar cinconidina con 9,10-diclorometilantraceno en una mezcla EtOH/DMF/CHCl<sub>3</sub> como disolvente a 100 °C de temperatura.<sup>69</sup> Estudios previos<sup>29a</sup> han mostrado incrementos en la enantioselectividad cuando el grupo hidroxilo en el C-9 del alcaloide se encontraba alilado, por lo que el biscloruro **1a** se aliló para obtener el bisbromuro **1b** con un rendimiento del 95% (Esquema 1).



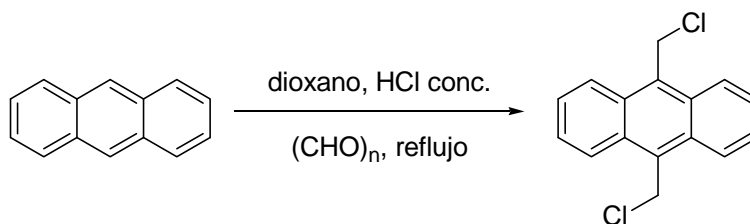
ESQUEMA 1

El 9,10-diclorometilantraceno utilizado en la reacción anterior se preparó con un 82% de rendimiento por reacción de una mezcla de antraceno y paraformaldehído en una disolución de dioxano y HCl concentrado, saturada previamente con HCl gaseoso (Esquema 2).<sup>70</sup>

<sup>69</sup> Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 927.

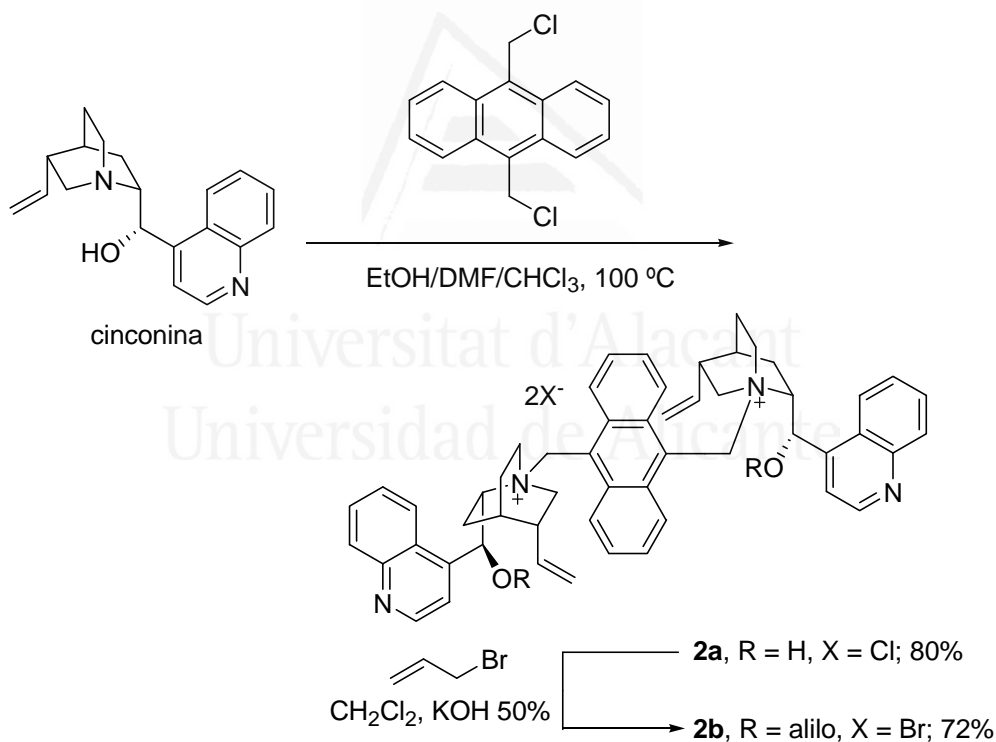
<sup>29a</sup> Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.

<sup>70</sup> Miller, M. W.; Amidon, R. W.; Tawney, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2845.



ESQUEMA 2

Asimismo, si tenemos en cuenta que las sales de amonio derivadas de cinconina son consideradas como *pseudoenantiómeras* de sus correspondientes sales de amonio homólogas de cinconidina, y se preparó la sal de amonio derivada de cinconina **2a** de forma similar a lo expuesto para la preparación de la sal dimérica **1a**. Esta sal **2a** también fue alilada en medio básico, obteniéndose **2b** con un rendimiento del 72% (Esquema 3).

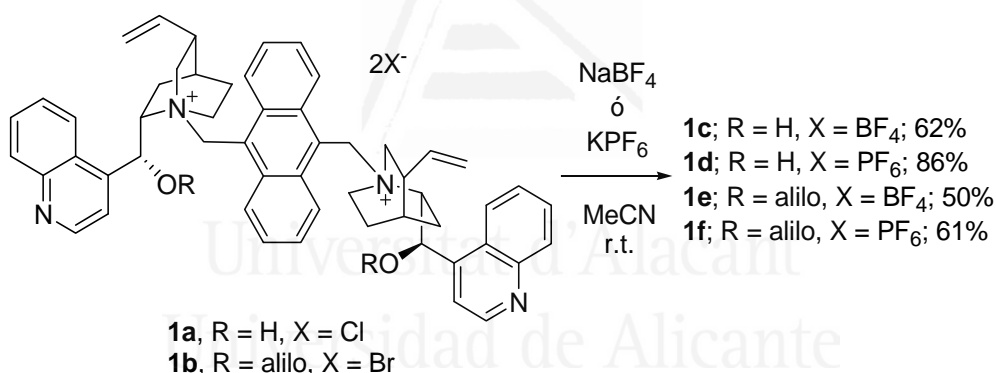


ESQUEMA 3

En base a la variedad de posibles contraaniones existentes para las sales diméricas previamente obtenidas, y a un posible incremento de la estereoselectividad en las reacciones de alquilación asimétrica en condiciones

de transferencia de fase, se pensó en intercambiar los aniones cloruro y bromuro de las sales anteriores por tetrafluoroborato ( $\text{BF}_4^-$ ) y hexafluorofosfato ( $\text{PF}_6^-$ ). Estos aniones podrían formar un par iónico más débil entre el catalizador, a diferencia del que se establece entre catalizador y los aniones cloruro o bromuro, permitiendo así una complejación del catión amonio quiral con el enolato más fácil y rápida, lo que debería traducirse finalmente en una mayor enantioselectividad del producto obtenido.

Así, el anión cloruro de la especie **1a** se intercambió por los aniones tetrafluoroborato y hexafluorofosfato por reacción con 2.5 equivalentes de tetrafluoroborato de sodio y hexafluorofosfato de potasio, respectivamente, en acetonitrilo como disolvente durante un día a temperatura ambiente. La adición de éter y la posterior filtración dieron como resultado compuestos sólidos que fueron lavados con agua y secados para dar las correspondientes sales **1c** y **1d** en un 62 y 86% de rendimiento, respectivamente. De igual manera se prepararon las sales *O*(9)-aliladas **1e** y **1f** derivadas de cinconidina, por reacción del bromuro **1b** con tetrafluoroborato y hexafluorofosfato, en un 50 y 61% de rendimiento, respectivamente (Esquema 4).



ESQUEMA 4

Estos nuevos tetrafluoroboratos **1c** y **1e**, y hexafluorofosfatos **1d** y **1f**, presentaron idénticos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN que los correspondientes dímeros de partida con cloruro **1a** o bromuro **1b**. Sin embargo, sus espectros de infrarrojo pusieron de manifiesto nuevas bandas de absorción a  $1066\text{ cm}^{-1}$  para los catalizadores diméricos **1c** y **1e** correspondientes al tetrafluoroborato como contraanión, y una pareja de bandas a  $838$  y  $558\text{ cm}^{-1}$  para **1d** y **1f**, pertenecientes al anión hexafluorofosfato intercambiado.

Los catalizadores de transferencia de fase con dos unidades de alcaloide **2** derivados de cinconina con el anión intercambiado fueron preparados

siguiendo la misma metodología descrita en el Esquema 4. De esta manera, partiendo del cloruro **2a** se obtuvieron los correspondientes tetrafluoroborato **2c** y hexafluorofosfato **2d** en un 60 y 63% de rendimiento, respectivamente, mientras que el cambio de anión desde el bromuro *O*-alilado **2b** dio lugar a las sales diméricas **2e** y **2f** en un 68 y 76% de rendimiento, respectivamente (Figura 1). Estos cambios de anión también fueron confirmados a través de espectroscopía IR en similares términos a los comentados con anterioridad para las sales de amonio diméricas derivadas de cinconidina.

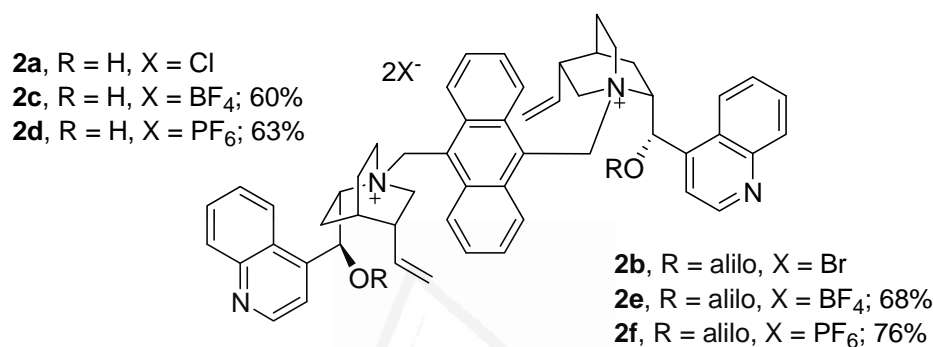


FIGURA 1

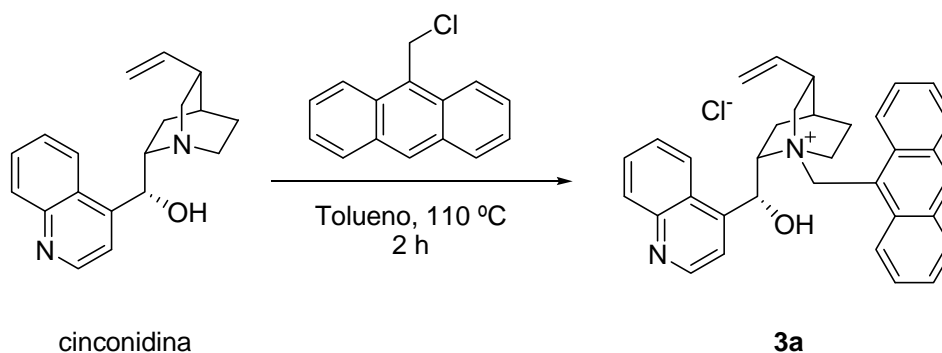
De igual forma, también se pensó en el intercambio del contraanión en las sales de amonio monoméricas previamente sintetizadas por los grupos de investigación de Lygo<sup>28b</sup> y Corey<sup>29a</sup> para comprobar si esta variación podría suponer un incremento en la enantioselectividad del catalizador.<sup>68</sup>

Así, la sal de amonio monomérica **3a** es comercialmente asequible (Aldrich), si bien puede prepararse mediante reacción de cinconidina y 9-(clorometil)antraceno a reflujo de tolueno y recristalización posterior con un rendimiento final del 87% (Esquema 5).<sup>29a</sup>

<sup>28b</sup> Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8595.

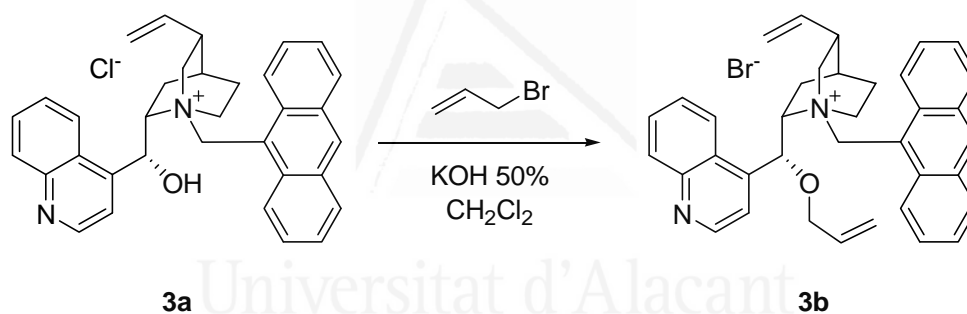
<sup>29a</sup> Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12414.

<sup>68</sup> Ohshima, T.; Gnanadesikan, V.; Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Nemoto, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11206.



ESQUEMA 5

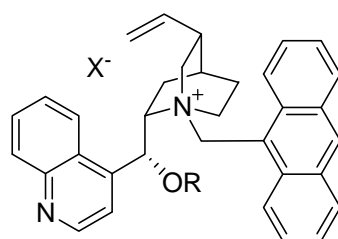
También la sal de amonio monomérica *O*-alilada **3b** es comercialmente asequible (Aldrich), aunque puede prepararse con un rendimiento del 93% mediante tratamiento de **3a** con bromuro de alilo en medio básico con un rendimiento del 93% (Esquema 6).<sup>29a</sup>



ESQUEMA 6

El anión cloruro de la especie monomérica **3a** derivada de cinchonidina se intercambió por los aniones tetrafluoroborato y hexafluorofosfato cuando se hizo reaccionar el catalizador con 2.5 equivalentes de tetrafluoroborato de sodio y hexafluorofosfato de potasio, respectivamente, en acetonitrilo como disolvente durante un día a temperatura ambiente. La adición de éter y la posterior filtración dieron como resultado compuestos sólidos que fueron lavados con agua y Et<sub>2</sub>O y secados en alto vacío para dar las correspondientes sales monoméricas **3c** y **3d** con rendimientos del 98 y 97%, respectivamente. De la misma manera, se prepararon las sales *O*(9)-aliladas **3e** con un rendimiento del 96% y **3f** en un 94% (Figura 2).

<sup>29a</sup> Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.

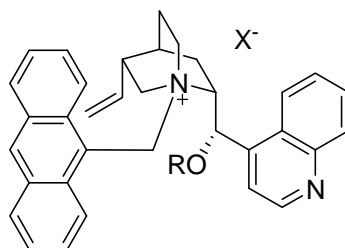


**3a**, R = H, X = Cl; 87%      **3b**, R = alilo, X = Br; 93%  
**3c**, R = H, X = BF<sub>4</sub>; 98%      **3e**, R = alilo, X = BF<sub>4</sub>; 96%  
**3d**, R = H, X = PF<sub>6</sub>; 97%      **3f**, R = alilo, X = PF<sub>6</sub>; 94%

FIGURA 2

Estos nuevos tetrafluoroboratos **3c** y **3e**, y hexafluorofosfatos **3d** y **3f**, presentaron espectros de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN que no variaban de los correspondientes al cloruro **3a** o bromuro **3b**. En cambio, sus espectros de infrarrojo pusieron de manifiesto nuevas bandas de absorción entre 1060 y 1066 cm<sup>-1</sup> para los catalizadores **3c** y **3e**, y bandas a 839 y 557 cm<sup>-1</sup> para **3d** y **3f**, correspondientes a los aniones tetrafluoroborato y hexafluorofosfato, respectivamente.

Los catalizadores de transferencia de fase monoméricos **4a** y **4b** derivados de cinconina se prepararon de la misma manera que sus homólogos derivados de cinconidina (Esquemas 5 y 6). A partir de ellos, se obtuvieron las restantes especies monoméricas por intercambio del contraanión. Así, si partimos del cloruro **4a**, obtenemos los correspondientes tetrafluoroborato **4c** y hexafluorofosfato **4d** en un 90 y 87% de rendimiento, respectivamente, mientras que el cambio de anión desde el bromuro *O*(9)-alilado **4b** dio lugar a las sales **4e** en un 82% y **4f** con 85% de rendimiento (Figura 3). Estos cambios de anión también fueron confirmados, al igual que para las sales derivadas de cinconidina, a través de espectroscopía IR.

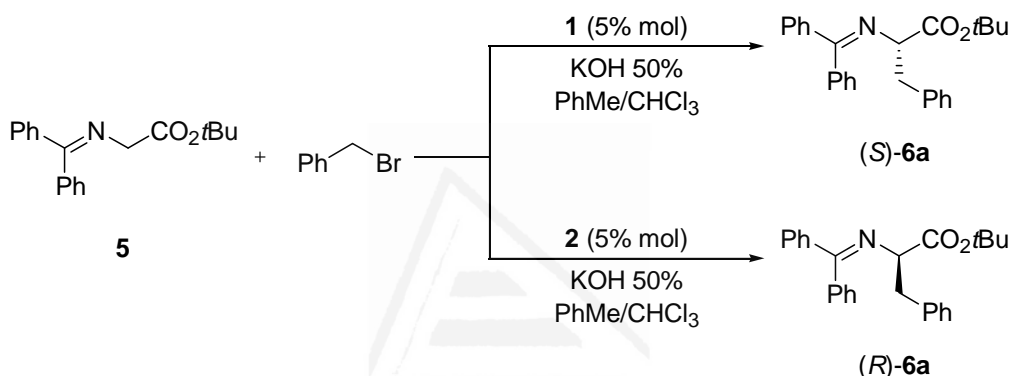


**4a**, R = H, X = Cl; 87%      **4b**, R = alilo, X = Br; 84%  
**4c**, R = H, X = BF<sub>4</sub>; 90%      **4e**, R = alilo, X = BF<sub>4</sub>; 82%  
**4d**, R = H, X = PF<sub>6</sub>; 87%      **4f**, R = alilo, X = PF<sub>6</sub>; 85%

FIGURA 3

### I.3.2. SALES DE AMONIO 1 Y 2 COMO CATALIZADORES DE TRANSFERENCIA DE FASE EN LA ALQUILACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DERIVADOS IMÍNICOS DE GLICINA

Las sales de amonio diméricas **1** y **2** con diferentes contraaniones fueron empleadas como catalizadores de transferencia de fase quirales, en una cantidad de 5% molar, en la reacción de bencilación del *N*-(difenilmetileno)glicinato de *tert*-butilo **5**, para dar el compuesto bencilado **6a** (Esquema 7). Esta reacción es considerada un modelo para comprobar la eficacia de estos catalizadores de transferencia de fase.



ESQUEMA 7

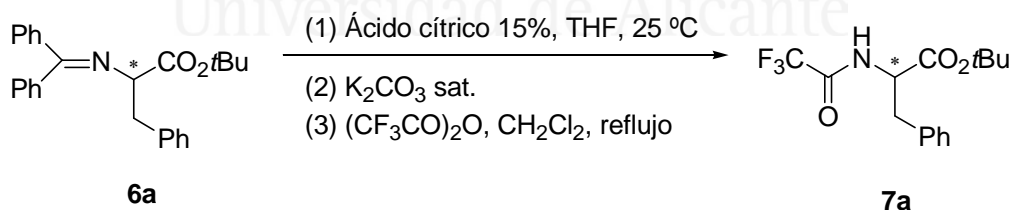
La reacción tiene como consecuencia la generación de un estereocentro, cuya configuración absoluta dependerá del catalizador utilizado. De esta manera, el uso de los derivados diméricos de cinconidina **1** como catalizadores de transferencia de fase condujo a la obtención del correspondiente iminoglicinato bencilado (*S*)-**6a**, mientras que cuando se emplearon los derivados de cinconina **2** para la reacción de bencilación, el producto formado fue (*R*)-**6a**.

La base elegida para esta reacción de catálisis por transferencia de fase fue KOH 50%, por ser de las más económicas, mientras que se empleó como disolvente una mezcla tolueno/cloroformo 7/3 v/v. El uso de esta particular mezcla de disolventes orgánicos para este proceso de alquilación a través de catálisis por transferencia de fase líquido-líquido fue introducido por el grupo de Jew y Park al constatar que así se conseguía obtener las más altas enantioselectividades cuando se usaron las sales de amonio diméricas derivadas de cinconidina **XXVIIIb** (Apartado I.1.3.3.3. de los Antecedentes Bibliográficos del presente Capítulo) y trabajando en un rango de



temperaturas entre 0 y  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>52a</sup> Probablemente, la incorporación de una cierta cantidad de disolvente de mayor polaridad que el tolueno permite aplicar un descenso en la temperatura de reacción y evitar la consiguiente insolubilidad de los catalizadores en la fase orgánica de la reacción. Este problema ha sido observado en alquilaciones con catalizadores por transferencia de fase llevadas a cabo en tolueno, dando como resultado una reducción de la concentración efectiva del catalizador, lo cual desemboca en una menor enantioselectividad.<sup>71</sup>

Los excesos enantioméricos fueron determinados en todos los casos mediante análisis por cromatografía de gases de las correspondientes trifluoroacetamidas derivadas de los productos alquilados (véase Parte Experimental del presente Capítulo). Así, una vez llevada a cabo la reacción de bencilación, el derivado *tert*-butílico alquilado **6a** fue hidrolizado utilizando una disolución acuosa de ácido cítrico al 15% en THF. El citrato obtenido, sin aislarse, fue basificado mediante sucesivos lavados con disolución saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , obteniéndose el correspondiente aminoéster libre enantioméricamente enriquecido, el cual se trató con un exceso de anhídrido trifluoroacético. De esta manera se sintetizó, de forma cuantitativa, la trifluoroacetamida **7a**, la cual pudo ser analizada por cromatografía de gases en columna quiral (Esquema 8). Como referencia para determinar los excesos enantioméricos mediante cromatografía de gases, se sintetizaron los correspondientes derivados **6a** racémicos, a través del empleo de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) como catalizador de transferencia de fase. A partir de estos derivados también se obtuvieron las correspondientes trifluoroacetamidas **7a** racémicas que permitieron localizar en el cromatograma las señales de los enantiómeros obtenidos.



ESQUEMA 8

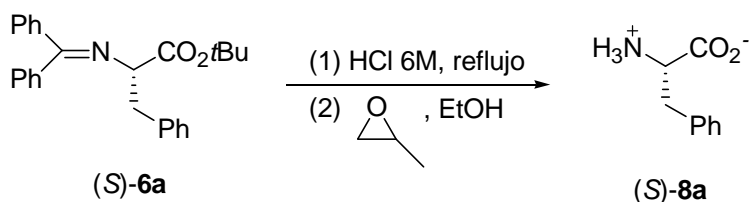
La configuración absoluta del producto alquilado **6a**, sintetizado utilizando el catalizador dimérico **1a** derivado de cinconidina, se confirmó después de hidrólisis total con disolución HCl 6M y tratamiento con óxido de propileno<sup>72</sup> para dar la (*S*)-fenilalanina (*S*)-**8a**, siendo el signo de rotación

<sup>52a</sup> Jew, S.-s.; Jeong, B.-S.; Yoo, M.-S.; Huh, H.; Park, H.-g. *Chem. Commun.* **2001**, 1244.

<sup>71</sup> Lygo, B.; Andrews, B. I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4499.

<sup>72</sup> Oppolzer, W.; Moretti, R.; Zhou, C. *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 2363.

específica negativo y correspondiente a una configuración absoluta (*S*) (Esquema 9).



ESQUEMA 9

Cuando el biscloruro dimérico derivado de cinconidina con el grupo OH libre **1a** fue empleado como catalizador de transferencia de fase en la reacción de bencilación del derivado imínico de glicina **5**, se consiguió un mayor exceso enantiomérico del producto bencilado (*S*)-**6a** cuando la temperatura de reacción se disminuyó desde 25 °C hasta 0 °C (Tabla 1, entradas 1 y 2). Sin embargo, no se observó un incremento en el exceso cuando la temperatura de reacción se disminuyó hasta -20 °C (Tabla 1, entrada 3). Cuando la reacción se llevó a cabo usando el correspondiente bistetrafluoroborato **1c** a 25 °C, la enantioselectividad experimentó un aumento hasta el 82% *ee*, comparada con el 74% *ee* obtenido cuando se utilizó el biscloruro **1a** como catalizador a la misma temperatura (Tabla 1, entrada 4). Además, se observó una diferencia en el exceso cuando la temperatura de trabajo fue de 0 °C (Tabla 1, comparar entradas 2 y 5). La mejora en la enantioselectividad del catalizador fue menos notable cuando se usó el bishexafluorofosfato derivado de cinconidina con el grupo OH libre **1d** en comparación con la experimentada al utilizar **1c** (Tabla 1, comparar entradas 1 y 2 con 6 y 7).

**Tabla 1.** Bencilación enantioselectiva de **5** en condiciones de transferencia de fase utilizando las sales de amonio diméricas **1** y **2** como catalizadores.

Entrada	Catalizador*			Temp. (°C)	Tiempo (h)	Rto.(%) <sup>a</sup>	Relación <i>S/R</i> <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%)
	Nº	R	X					
1	<b>1a</b>	H	Cl	25	3	95	87/13	74
2	<b>1a</b>	H	Cl	0	6	88	93/7	86
3	<b>1a</b>	H	Cl	-20	12	75	93/7	86
4	<b>1c</b>	H	BF <sub>4</sub>	25	2	87	91/9	82
5	<b>1c</b>	H	BF <sub>4</sub>	0	20	87	94/6	88
6	<b>1d</b>	H	PF <sub>6</sub>	25	2	80	89/11	78
7	<b>1d</b>	H	PF <sub>6</sub>	0	16	63	93/7	86
8	<b>1b</b>	Alilo	Br	25	1	98	80/20	60
9	<b>1b</b>	Alilo	Br	0	1	84	85/15	70
10	<b>1e</b>	Alilo	BF <sub>4</sub>	25	2	94	87/13	74
11	<b>1e</b>	Alilo	BF <sub>4</sub>	0	5	78	91/9	82
12	<b>1f</b>	Alilo	PF <sub>6</sub>	25	2	91	91/9	82
13	<b>1f</b>	Alilo	PF <sub>6</sub>	0	3	62	92/8	84
14	<b>1f</b>	Alilo	PF <sub>6</sub>	-20	5	98	93/7	86
15	<b>1f</b>	Alilo	PF <sub>6</sub>	-50	48	76	96/4	92
16	<b>2a</b>	H	Cl	0	3	76	9/91	82
17	<b>2c</b>	H	BF <sub>4</sub>	0	3	79	8/92	84
18	<b>2d</b>	H	PF <sub>6</sub>	0	4	80	10/90	80
19	<b>2b</b>	Alilo	Br	0	4	85	14/86	72
20	<b>2e</b>	Alilo	BF <sub>4</sub>	0	8	90	19/81	62
21	<b>2f</b>	Alilo	PF <sub>6</sub>	0	3	91	6/94	88

<sup>a</sup> Determinado a partir del crudo de reacción por <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz).

<sup>b</sup> Determinado por CGL con columna quiral a partir de las correspondientes trifluoroacetamidas (ver texto).

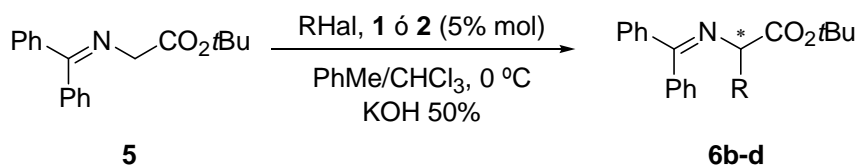
\* **1**: derivado de cinconidina; **2**: derivado de cinconina.

Cuando el catalizador dimérico *O*-alilado derivado de cinconidina **1b** fue usado a 25 y a 0 °C, los excesos que se registraron fueron modestos, de 60% y 70% respectivamente (Tabla 1, entradas 8 y 9). Sin embargo, en este caso el efecto del contraanión fue considerable, y el tetrafluoroborato análogo **1e** dio valores de 74% y 82% *ee* trabajando a 25 y a 0 °C, respectivamente (Tabla 1, entradas 10 y 11). Estas diferencias que aparecieron en comparación con el catalizador **1b** fueron incluso mayores cuando se empleó el hexafluorofosfato **1f**, pasando de *ee*'s de 82% a 25 °C hasta 84% a 0 °C (Tabla 1, entradas 12 y 13). El uso del catalizador **1f** a temperaturas del orden de -20 °C e, incluso -50 °C, dio lugar a excesos más altos (Tabla 1, entradas 14 y 15), aunque con tiempos de reacción más largos, especialmente en el segundo caso (Tabla 1, entrada 15). En resumen, se puede observar un aumento significativo para los catalizadores tras el intercambio del contraanión y ligado a una bajada de la temperatura.

El empleo de las sales diméricas *pseudoenantiómeras* derivadas de cinconina **2** como catalizadores de transferencia de fase en la reacción de bencilación dio lugar al producto (*R*)-**6a**, tal y como se esperaba. De acuerdo con los resultados previos, se realizó la reacción a 0 °C, que era un valor de temperatura que combinaba buenas enantioselectividades y rendimientos con tiempos de reacción no muy largos. Casi no se observó ningún efecto en la enantioselectividad al cambiar el contraanión cuando se utilizaron los catalizadores de transferencia de fase derivados de cinconina con el grupo OH libre, donde **2a**, **2c** y **2d** dieron resultados similares (Tabla 1, comparar entradas de la 16 a la 18). Sin embargo, el equivalente *O*-alilado mostró una mayor influencia del contraanión, ya que se alcanzó un 88% *ee* cuando se usó el catalizador de hexafluorofosfato **2f**, comparado con el 72% *ee* obtenido cuando se utilizó el bromuro **2b** (Tabla 1, entradas 19 y 21), mientras que sólo se logró un 62% *ee* cuando se empleó el tetrafluoroborato **2e** (Tabla 1, entrada 20).

A fin de estudiar el alcance de este efecto del contraanión, se llevó a cabo la alquilación de **5** con distintos electrófilos y las sales diméricas derivadas de cinconidina **1b**, **1e** y **1f** como catalizadores. También se emplearon los catalizadores derivados de cinconina **2b**, **2e** y **2f** para conseguir los productos de alquilación con quiralidad contraria. En este caso se usaron otros electrófilos activados, como bromuro de alilo y bromoacetato de *terc*-butilo, así como un electrófilo no activado, como es el yoduro de *n*-butilo, todos ellos a la temperatura óptima de 0 °C, para dar las especies alquiladas **6b-d**. Las sales diméricas antes mencionadas fueron escogidas como catalizadores debido a que el efecto del contraanión parecía ser más notable cuando se usaban las especies diméricas *O*-aliladas (véase Tabla 2).

**Tabla 2.** Alquilación enantioselectiva de **5** en condiciones de transferencia de fase usando **1** y **2** como catalizadores.



Entrada	Catalizador*	RHal	Producto	Tiempo (h)	Rto. (%) <sup>a</sup>	Relación S/R <sup>b</sup>	ee (%)
1	<b>1b</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	(S)- <b>6b</b>	8	98	90/10	80
2	<b>1e</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	(S)- <b>6b</b>	8	96	89/11	78
3	<b>1f</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	(S)- <b>6b</b>	3	70	95/5	90
4	<b>1b</b>	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> tBu	(S)- <b>6c</b>	24	54	72/28	44
5	<b>1e</b>	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> tBu	(S)- <b>6c</b>	24	56	87/13	74
6	<b>1f</b>	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> tBu	(S)- <b>6c</b>	36	67	93/7	86
7	<b>1b</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I	(S)- <b>6d</b>	46	72	82/18	64
8	<b>1e</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I	(S)- <b>6d</b>	35	83	92/8	84
9	<b>1f</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I	(S)- <b>6d</b>	30	72	93/7	86
10	<b>2b</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	(R)- <b>6b</b>	8	97	15/85	70
11	<b>2e</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	(R)- <b>6b</b>	8	93	13/87	74
12	<b>2f</b>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	(R)- <b>6b</b>	6	74	7/93	86

<sup>a</sup> Determinado a partir del crudo de reacción por <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz).

<sup>b</sup> Determinado por CGL con columna quiral a partir de las correspondientes trifluoroacetamidas (ver texto).

\* **1**: derivado de cinconidina; **2**: derivado de cinconina.

En general, el hexafluorofosfato **1f** dio lugar a las enantioselectividades más altas. De este modo, cuando la alquilación de **5** se llevó a cabo con bromuro de alilo usando el bromuro *O*-alilado **1b** como catalizador, se obtuvo un 80% *ee* del correspondiente producto (S)-**6b** (Tabla 2, entrada 1),

siendo este valor muy similar cuando se usó el correspondiente tetrafluoroborato **1e** (Tabla 2, entrada 2). Sin embargo, cuando se empleó el hexafluorofosfato **1f**, se consiguió un incremento del *ee* hasta alcanzar el 90% en un tiempo de reacción menor (Tabla 2, entrada 3).

Además, hubo un notable incremento de la enantioselectividad cuando el catalizador **1b** fue sustituido por **1e** y, especialmente, por **1f** en el caso de usar bromoacetato de *terc*-butilo como electrófilo para obtener el producto (*S*)-**6c** (Tabla 2, comparar entrada 4 con entradas 5 y 6). Cuando la alquilación de **5** se realizó con un electrófilo no activado como es el yoduro de *n*-butilo para dar (*S*)-**6d**, el exceso alcanzado fue considerablemente mayor con tiempos de reacción más cortos cuando se usó **1e** ó **1f** como catalizadores, en comparación al uso del bromuro **1b** (Tabla 2, comparar entrada 7 con entradas 8 y 9). Como se esperaba, el bromuro *O*-alilado derivado de cinchonina **2b** dio el correspondiente enantiómero (*R*)-**6b** en un 70% *ee* cuando se usó bromuro de alilo como electrófilo (Tabla 2, entrada 10), notándose un ligero incremento en la enantioselectividad al emplearse su respectivo tetrafluoroborato **2e**, llegando a un 74% *ee* (Tabla 2, entrada 11), mientras que el uso del hexafluorofosfato **2f** produjo un valor mucho mayor de *ee*, alcanzándose un 86% (Tabla 2, entrada 12).

Los catalizadores empleados pudieron ser recuperados por precipitación con éter dietílico y posterior filtración del crudo de reacción y reusados sin pérdida de actividad catalítica.

Se puede concluir que el contraanión que acompaña a estas sales de amonio derivadas de *Cinchona* empleadas como catalizadores de transferencia de fase quirales puede jugar un importante papel en la enantioselectividad de la reacción de alquilación de iminoglicinatos. De la serie de catalizadores utilizados, aquellos *O*(9)-alilados fueron en los que más influyó el cambio de sus respectivos contraaniones, destacando los hexafluorofosfatos **1f** y **2f**, pues se consiguieron *ee*'s más altos (hasta el 90%) y una mayor diferencia de enantioselectividad con respecto a los bromuros de los que proceden.

### I.3.3. SALES DE AMONIO 3 Y 4 COMO CATALIZADORES DE TRANSFERENCIA DE FASE EN LA REACCIÓN DE ALQUILACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DERIVADOS IMÍNICOS DE GLICINA

Las sales de amonio monoméricas **3a** y **3b** derivadas de cinconidina fueron empleadas como catalizadores de transferencia de fase quirales en una cantidad de 5% mol en la reacción modelo de bencilación del *N*-(difenilmetilenglicinato de *tert*-butilo **5** para dar el correspondiente compuesto bencilado (*S*)-**6a** enantioméricamente enriquecido.

Los primeros experimentos que se realizaron fueron enfocados a efectuar una comparación entre los resultados de enantioselectividades obtenidas bajo condiciones previamente publicadas (Tabla 3, Condiciones A y C) y otras que resultaron ser más apropiadas (Tabla 3, Condiciones B). La base que se seleccionó fue KOH 50% y el disolvente empleado la mezcla tolueno/cloroforno 7/3 v/v, ya mencionada en el apartado anterior, todo ello a temperatura ambiente ó 0 °C con una cantidad de catalizador de transferencia de fase de 5% mol.

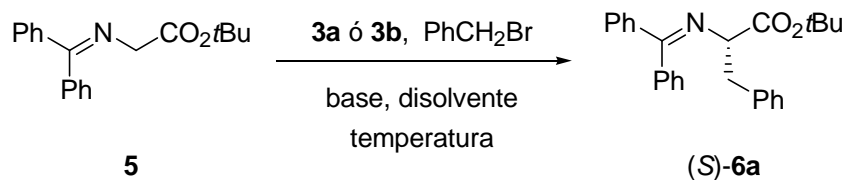
La reacción del glicinato **5** con bromuro de bencilo bajo condiciones de transferencia de fase usando el cloruro de la sal de amonio monomérica derivada de cinconidina **3a**, y aplicando las Condiciones B a temperatura ambiente y a 0 °C, dio resultados de 91% y 90% *ee*, respectivamente, del correspondiente producto bencilado (*S*)-**6a** después de 3 horas de reacción (Tabla 3, entradas 2 y 3). Estos resultados fueron similares y con tiempos de reacción mucho menores a los que se obtuvieron con el catalizador **3a** bajo las ya publicadas Condiciones A, y que también fueron reproducidas (Tabla 3, entrada 1).

Además, el bromuro alilado **3b** derivado de cinconidina, del que se conocía que daba lugar a un 94% *ee* del producto bencilado (*S*)-**6a** bajo las Condiciones C durante 23 h,<sup>29a</sup> dio lugar en similares condiciones un 91% *ee* y rendimientos más elevados (Tabla 3, entrada 4). Pero cuando se efectuó la reacción con el mismo catalizador **3b** en las Condiciones B, aumentó el exceso enantiomérico hasta el 93% con tiempos de reacción mucho más bajos y trabajando a temperatura ambiente (Tabla 3, entrada 5). Esta enantioselectividad se incrementó hasta el 95% *ee* disminuyendo la temperatura de reacción hasta 0 °C (Tabla 3, entrada 6).

---

<sup>29a</sup> Corey E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.

**Tabla 3.** Bencilación enantioselectiva del derivado imínico de glicina **5**.



Ent.	Catalizador*			Condiciones	t (h)	Rto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
	Nº	R	X				
1	<b>3a</b>	H	Cl	A (10% mol cat., KOH 50%, PhMe, 3-25 °C, 18 h, 68%, 91% ee) <sup>28b</sup>	3	70	91
2	<b>3a</b>	H	Cl	B (5% mol cat., KOH 50%, PhMe/CHCl <sub>3</sub> 7/3, 25 °C)	3	50	91
3	<b>3a</b>	H	Cl	B <sup>c</sup> (5% mol cat., KOH 50%, PhMe/CHCl <sub>3</sub> 7/3, 25 °C)	3	73	90
4	<b>3b</b>	Alilo	Br	C (10% mol cat., CsOH·H <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C, 23 h, 87%, 94% ee) <sup>29a</sup>	23	90	91
5	<b>3b</b>	Alilo	Br	B (5% mol cat., KOH 50%, PhMe/CHCl <sub>3</sub> 7/3, 25 °C)	1.5	86	93
6	<b>3b</b>	Alilo	Br	B <sup>c</sup> (5% mol cat., KOH 50%, PhMe/CHCl <sub>3</sub> 7/3, 25 °C)	3	93	95

<sup>a</sup> Determinado a partir del crudo por <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz).

<sup>b</sup> Determinado por CGL quiral a partir de las correspondientes trifluoroacetamidas.

<sup>c</sup> La reacción se llevó a cabo a 0 °C.

\* **3**: derivado de cinconidina.

Se puede concluir, por tanto, que las Condiciones B a 0 °C pueden dar lugar a enantioselectividades similares con tiempos de reacción mucho más

<sup>28b</sup> Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595.

<sup>29a</sup> Corey E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.



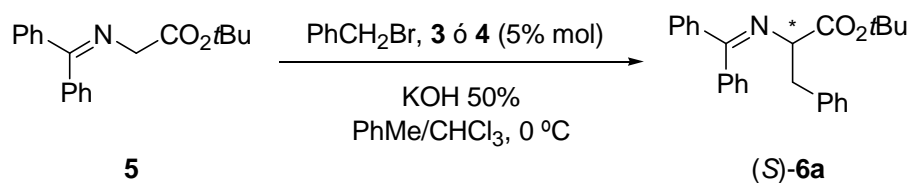
bajos que los descritos previamente (Condiciones A ó C) y con menor carga de catalizador. En definitiva, para esta reacción de bencilación, la sal *O*-alilada **3b** es un catalizador más eficiente que **3a**.

Después de realizar la optimización de las nuevas condiciones de reacción, el siguiente paso fue investigar la influencia del contraanión del catalizador (véase Apartado I.3.2.) en la enantioselectividad de la reacción bajo las Condiciones B a 0 °C, pues fueron las que dieron los mejores valores de enantioselectividad. Los resultados obtenidos en la bencilación del glicinato **5**, mediante el uso de estas sales de amonio, se muestran en la Tabla 4, donde también se incluyen los valores anteriormente expuestos en la Tabla 3 para las sales **3a** y **3b** con fines comparativos (Tabla 4, entradas 1 y 4).

Así, cuando se usó la sal derivada de cinconidina intercambiada con tetrafluoroborato **3c** como catalizador, en las Condiciones B en la bencilación del glicinato **5**, se obtuvo un 94% *ee* del producto (*S*)-**6a** (Tabla 4, entrada 2), lo que supuso un aumento con respecto al empleo del cloruro **3a** (Tabla 4, entrada 1). No se vio ninguna influencia al efectuar una disminución de temperatura hasta -20 °C en los resultados anteriormente obtenidos. Se consiguió una mejora similar en la enantioselectividad final cuando se empleó el hexafluorofosfato **3d** como catalizador y aplicando las Condiciones B, ya que se obtuvo el producto (*S*)-**6a** con 95% *ee* (Tabla 4, entrada 3).

Los resultados obtenidos cuando se trabajó con las nuevas sales de amonio *O*-aliladas derivadas de cinconidina **3e** y **3f** con los aniones intercambiados también fueron interesantes. De esta manera, bajo las Condiciones B a 0 °C se obtuvo una enantioselectividad del 96% cuando se usó como catalizador el tetrafluoroborato *O*-alilado **3e**, mientras que el producto bencilado (*S*)-**6a** fue preparado con un 96% *ee* al usarse el hexafluorofosfato *O*-alilado **3f** (Tabla 4, entradas 5 y 6). Este valor se incrementó ligeramente hasta el 97% *ee* cuando la temperatura de reacción se disminuyó hasta -20 °C.

**Tabla 4.** Bencilación enantioselectiva del derivado imínico de glicina **5** bajo nuevas condiciones de transferencia de fase.



Ent.	Catalizador*			t (h)	Producto			
	Nº	R	X		Nº	Rto. (%) <sup>a</sup>	Relac. S/R <sup>b</sup>	ee (%)
1	<b>3a</b>	H	Cl	3	(S)- <b>6a</b>	73	95/5	90
2	<b>3c</b>	H	BF <sub>4</sub>	2	(S)- <b>6a</b>	80	97/3	94
3	<b>3d</b>	H	PF <sub>6</sub>	2.5	(S)- <b>6a</b>	60	97.5/2.5	95
4	<b>3b</b>	Alilo	Br	3	(S)- <b>6a</b>	93	97.5/2.5	95
5	<b>3e</b>	Alilo	BF <sub>4</sub>	2.5	(S)- <b>6a</b>	83	98/2	96
6	<b>3f</b>	Alilo	PF <sub>6</sub>	1	(S)- <b>6a</b>	84	98/2	96
7	<b>4a</b>	H	Cl	10	(R)- <b>6a</b>	94	3.5/96.5	93
8	<b>4c</b>	H	BF <sub>4</sub>	24	(R)- <b>6a</b>	94	1/99	98
9	<b>4d</b>	H	PF <sub>6</sub>	24	(R)- <b>6a</b>	93	3/97	94
10	<b>4b</b>	Alilo	Br	6	(R)- <b>6a</b>	86	4/96	92
11	<b>4e</b>	Alilo	BF <sub>4</sub>	23	(R)- <b>6a</b>	75	4/96	92
12	<b>4f</b>	Alilo	PF <sub>6</sub>	20	(R)- <b>6a</b>	73	2.5/97.5	95

<sup>a</sup> Rendimiento a partir del crudo por <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz).

<sup>b</sup> Determinado por CGL quiral a partir de las correspondientes trifluoroacetamidas.

\* **3**: derivado de cinconidina; **4**: derivado de cinconina.

Para conseguir obtener una enantioselectividad opuesta en la reacción de bencilación, se utilizó la serie de sales de amonio monoméricas **4** derivadas de cinconina con diferentes contraaniones (véase Apartado I.3.1.). El uso de estas sales derivadas de cinconina bajo Condiciones B a 0 °C dio lugar, como se esperaba, al producto **6a** con configuración absoluta (R).

Cuando se usó el cloruro **4a** como catalizador, se obtuvo un 93% *ee* del producto bencilado (*R*)-**6a** (Tabla 4, entrada 7). Este valor se pudo incrementar hasta el 98% cuando se usó el tetrafluoroborato **4c** como catalizador (Tabla 4, entrada 8), pero al usar el correspondiente hexafluorofosfato **4d** el exceso enantiomérico descendió hasta el 94% (Tabla 4, entrada 9).

Todos estos valores fueron mayores a los obtenidos en las Condiciones A publicadas por el grupo de Lygo, que obtuvo resultados del 89% *ee* para (*R*)-**6a** y 91% *ee* para (*S*)-**6a**.<sup>28b</sup>

Cuando el bromuro *O*-alilado derivado de cinconina **6b** se usó como catalizador, se obtuvo un 92% *ee* del producto bencilado, y valores similares cuando se usó el tetrafluoroborato **6e** (Tabla 4, entradas 10 y 11). Sin embargo, cuando se usó el hexafluorofosfato **6f**, se obtuvo un incremento hasta el 95% *ee*, un valor similar al obtenido cuando se usó el homólogo *pseudoenantiomérico* de cinconidina **3f**, aunque con tiempos de reacción algo más largos (Tabla 4, entrada 12).

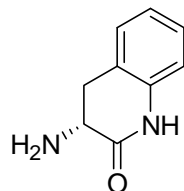
El siguiente paso fue el de ampliar el estudio de la reacción de alquilación del derivado de glicina **5** con los catalizadores con aniones intercambiados a otros electrófilos, bajo las Condiciones B a 0 °C. Así, cuando la reacción se realizó usando bromuro de alilo como electrófilo y el catalizador derivado de cinconidina **3a** se obtuvo un 95% *ee* del compuesto alilado (*S*)-**6b** (Tabla 5, entrada 2). Cuando esta reacción de alilación se realizó usando el tetrafluoroborato **3c**, la enantioselectividad disminuyó ligeramente hasta el 92%. Sin embargo, el máximo valor de 98% *ee* se logró mediante el uso del hexafluorofosfato **3d** como catalizador de transferencia de fase (Tabla 5, entradas 3 y 4). Cuando el bromuro *O*-alilado derivado de cinconidina **3b** fue utilizado en la reacción de alilación, el exceso obtenido descendió hasta el 85% del producto (*S*)-**6b**, pero se apreció un incremento importante cuando se empleó el tetrafluoroborato **3e** y el hexafluorofosfato **3f** con 96% *ee* para ambos catalizadores (Tabla 5, entrada 7 y 8).

Cuando se empleó el bromuro de 2-nitrobencilo como electrófilo en presencia del bromuro *O*-alilado de cinconidina **3b**, se obtuvo el producto bencilado (*S*)-**6e** en un 90% *ee* (Tabla 5, entrada 10). Este valor fue incrementado al 94% *ee* cuando se usaron como catalizadores las sales de amonio intercambiadas **3e** y **3f** (Tabla 5, entrada 11 y 12). La síntesis del producto (*S*)-**6e** es el paso previo a la obtención del producto (*R*)-3-amino-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona, un intermedio de utilidad en la síntesis de varios compuestos biológicamente activos, como agentes antimicrobianos,

---

<sup>28b</sup> Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8595.

inhibidores de enzimas convertoras de la angiotensina o inhibidores de metaloproteasas implicadas en fenómenos nocivos para la salud.<sup>73</sup>



(*R*)-3-amino-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona

El empleo de un electrófilo no activado, como es el yoduro de metilo, dio, como se esperaba, tiempos de reacción más largos y menores rendimientos. Cuando el cloruro **3a** se empleó como catalizador bajo las Condiciones B a 0 °C, se obtuvo el correspondiente producto (*S*)-**6f** con un 89% *ee*, valor idéntico al conseguido con el tetrafluoroborato **3c** como catalizador (Tabla 5, entradas 14 y 15). Estos resultados son similares a los recogidos en la literatura bajo las Condiciones A (Tabla 5, entrada 13).<sup>28b</sup> Además, al emplearse el bromuro *O*-alilado **3b**, se obtuvo el producto metilado (*S*)-**6f** en un 90% *ee*. Este resultado pudo ser incrementado hasta el 93% y 92% cuando las sales con tetrafluoroborato y hexafluorofosfato, respectivamente, se utilizaron. En cambio, no se encontró ninguna variación en los resultados al disminuir la temperatura de reacción (Tabla 5, entradas 17 a 20). Esta reacción de metilación se ha realizado anteriormente<sup>29a</sup> empleando el catalizador **3b** con resultados del 97% *ee*, aunque a temperaturas de trabajo de -60 °C (Tabla 5, entrada 16).

Los reactivos de alquilación más polares, como es el bromoacetato de *tert*-butilo, son considerados electrófilos “difíciles” para este tipo de reacciones de alquilación, dando habitualmente más bajas enantioselectividades, probablemente como consecuencia de una mayor presencia de la reacción de fondo no catalizada. De este modo, el uso del cloruro **3a** bajo las Condiciones A, para dar el producto (*S*)-**6c**, ya ha sido publicado, dando lugar sólo a un 68% *ee* (Tabla 5, entrada 21).<sup>28b</sup> En cambio, cuando se aplicaron las Condiciones B a temperatura ambiente, se obtuvo un incremento de este valor de enantioselectividad hasta alcanzar el 76% *ee* (Tabla 5, entrada 22), mientras que estos valores fueron del 81% *ee* usando el cloruro **3a** o el tetrafluoroborato **3c** bajo las Condiciones B a 0 °C (Tabla 5, entradas 23 y 24). Una pequeña disminución de enantioselectividad se encontró usando el hexafluorofosfato **3d** (Tabla 5, entrada 25). El bromuro

<sup>73</sup> Hulin, B.; Lopaze, M. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1957.

<sup>29a</sup> Corey E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.

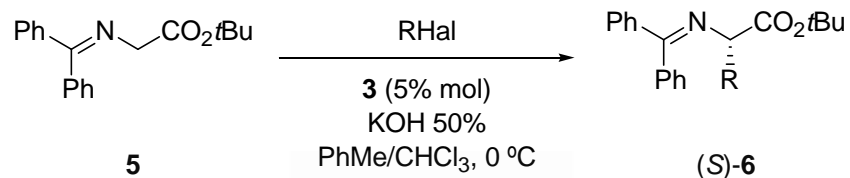
<sup>28b</sup> Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595.

O-alilado **3b** o su correspondiente tetrafluoroborato **3e**, bajo las Condiciones B a 0 °C, proporcionaron resultados equiparables del producto alquilado con 80% y 79% *ee*, respectivamente, mientras que es destacable el 86% *ee* que se obtuvo cuando se empleó el hexafluorofosfato **3f** como catalizador (Tabla 5, entradas 26 a 28).



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**Tabla 5.** Alquilación enantioselectiva del derivado imínico de glicina **5** bajo condiciones de transferencia de fase.



Entrada	Catalizador*			RHal	Tiempo (h)	Producto			
	Nº	R	X			Nº	Rto. (%) <sup>a</sup>	Relación S/R <sup>b</sup>	ee (%)
1 <sup>c</sup>	<b>3a</b>	H	Cl	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	18	(S)- <b>6b</b>	76	94/6	88
2	<b>3a</b>	H	Cl	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	3.5	(S)- <b>6b</b>	93	97.5/2.5	95
3	<b>3c</b>	H	BF <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	5	(S)- <b>6b</b>	84	96/4	92
4	<b>3d</b>	H	PF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	5	(S)- <b>6b</b>	81	99/1	98
5 <sup>d</sup>	<b>3b</b>	Alilo	Br	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	22	(S)- <b>6b</b>	87	98.5/1.5	97
6	<b>3b</b>	Alilo	Br	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	3	(S)- <b>6b</b>	80	92.5/7.5	85
7	<b>3e</b>	Alilo	BF <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	5	(S)- <b>6b</b>	96	98/2	96
8	<b>3f</b>	Alilo	PF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	5.5	(S)- <b>6b</b>	73	98/2	96
9 <sup>c</sup>	<b>3b</b>	Alilo	Br	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	n.r.	(S)- <b>6e</b>	92	96.25/3.75	92.5
10	<b>3b</b>	Alilo	Br	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	12	(S)- <b>6e</b>	88	95/5	90
11	<b>3e</b>	Alilo	BF <sub>4</sub>	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	12	(S)- <b>6e</b>	90	97/3	94
12	<b>3f</b>	Alilo	PF <sub>6</sub>	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	12	(S)- <b>6e</b>	81	97/3	94

Síntesis asimétrica de  $\alpha$ -aminoácidos

**Tabla 5.** Continuación.

13 <sup>c</sup>	<b>3a</b>	H	Cl	CH <sub>3</sub> I	3	( <i>S</i> )- <b>6f</b>	41	94.5/4.5	89
14	<b>3a</b>	H	Cl	CH <sub>3</sub> I	24	( <i>S</i> )- <b>6f</b>	55	94.5/5.5	89
15	<b>3d</b>	H	PF <sub>6</sub>	CH <sub>3</sub> I	24	( <i>S</i> )- <b>6f</b>	52	94.5/5.5	89
16 <sup>d</sup>	<b>3b</b>	Alilo	Br	CH <sub>3</sub> I	28	( <i>S</i> )- <b>6f</b>	71	98.5/1.5	97
17	<b>3b</b>	Alilo	Br	CH <sub>3</sub> I	24	( <i>S</i> )- <b>6f</b>	50	95/5	90
18	<b>3e</b>	Alilo	BF <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> I	23	( <i>S</i> )- <b>6f</b>	58	96.5/3.5	93
19 <sup>f</sup>	<b>3e</b>	Alilo	BF <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> I	28	( <i>S</i> )- <b>6f</b>	44	96.5/3.5	93
20	<b>3f</b>	Alilo	PF <sub>6</sub>	CH <sub>3</sub> I	24	( <i>S</i> )- <b>6f</b>	47	96/4	92
21 <sup>c</sup>	<b>3a</b>	H	Cl	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	18	( <i>S</i> )- <b>6c</b>	67	84/16	68
22 <sup>g</sup>	<b>3a</b>	H	Cl	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	8	( <i>S</i> )- <b>6c</b>	49	88/12	76
23	<b>3a</b>	H	Cl	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	8	( <i>S</i> )- <b>6c</b>	41	90.5/9.5	81
24	<b>3c</b>	H	BF <sub>4</sub>	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	8	( <i>S</i> )- <b>6c</b>	64	90.5/9.5	81
25	<b>3d</b>	H	PF <sub>6</sub>	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	8	( <i>S</i> )- <b>6c</b>	56	89/11	78
26	<b>3b</b>	Alilo	Br	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	8	( <i>S</i> )- <b>6c</b>	86	90/10	80
27	<b>3e</b>	Alilo	BF <sub>4</sub>	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	8	( <i>S</i> )- <b>6c</b>	85	89.5/10.5	79
28	<b>3f</b>	Alilo	PF <sub>6</sub>	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	27	( <i>S</i> )- <b>6c</b>	80	93/7	86

<sup>a</sup> Rendimiento determinado a partir del crudo por <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz).

<sup>b</sup> Determinado por CGL quiral a partir de las correspondientes trifluoroacetamidas.

<sup>c</sup> Resultados en la literatura bajo Condiciones A.

<sup>d</sup> Resultados en la literatura bajo Condiciones C.

<sup>e</sup> Resultados en la literatura bajo Condiciones C a -30 °C.

<sup>f</sup> La reacción se llevó a cabo a -20 °C.

<sup>g</sup> La reacción se llevó a cabo a 25 °C.

\***3**: derivado de cinconidina; **4**: derivado de cinconina.

Se puede concluir que la enantioselectividad de la reacción de alquilación de la reacción de la imina derivada del glicinato bajo condiciones de transferencia de fase, usando sales de amonio con una unidad de alcaloide derivadas de cinconidina y cinconina unida a un sistema de antracenilmetilo, puede ser mejorada, de manera considerable, mediante cambios en las condiciones de reacción y en el anión que acompaña a la sal de amonio. Así, el empleo de KOH 50% en la mezcla de disolvente tolueno/cloroformo, un menor porcentaje de catalizador y un aumento de la eficacia del catalizador por intercambio de los aniones cloruro o bromuro por tetrafluoroborato y hexafluorofosfato, originó tiempos de reacción más cortos, mejores rendimientos y enantioselectividades más altas, de hasta el 98% *ee*. Por el contrario, y en comparación con las sales diméricas, las monoméricas no han podido ser recuperadas.



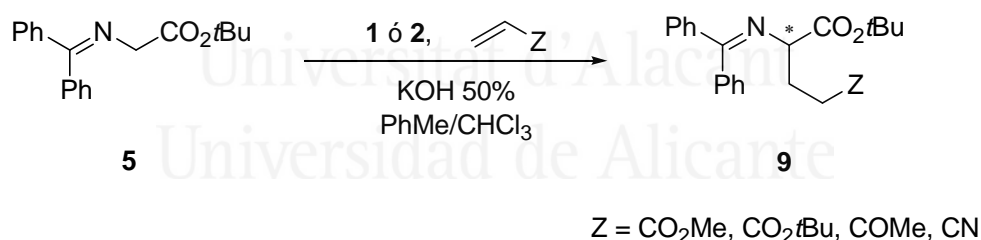
Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



### I.3.4. SALES DE AMONIO 1 Y 2 COMO CATALIZADORES DE TRANSFERENCIA DE FASE EN LA REACCIÓN DE ADICIÓN MICHAEL DE DERIVADOS IMÍNICOS DE GLICINA

Como ya se ha mencionado en el Apartado I.1.3.2.2. de los Antecedentes Bibliográficos del presente capítulo, hay pocas referencias sobre preparación de derivados de  $\alpha$ -aminoácidos a través de adición Michael en condiciones de catálisis por transferencia de fase asimétrica<sup>32</sup> en relación a las existentes para la alquilación de dichos derivados.

En nuestro caso, las sales de amonio diméricas con diferentes contraaniones **1** y **2** fueron empleadas como catalizadores quirales en una proporción de 5% mol en la reacción de adición Michael de *N*-difenilmetilenglicinato de *tert*-butilo **5** a diferentes olefinas electrón-deficientes para dar los derivados **9** enantioméricamente enriquecidos (Esquema 13). La base utilizada para esta reacción fue KOH 50%, mientras que el disolvente empleado fue una mezcla de tolueno/cloroformo 7/3 v/v, condiciones de reacción que han sido previamente establecidas como idóneas. Los catalizadores *O*(9)-alilados fueron los elegidos para esta reacción, debido a que en la reacción modelo de bencilación fueron éstos los que mejores resultados dieron y en los que más se observó un incremento de la enantioselectividad al variar el contraanión.



ESQUEMA 10

Las reacciones fueron controladas por cromatografía de gases y sus enantioselectividades fueron medidas por análisis en cromatografía de gases

<sup>32</sup> (a) Siebum, A. H. G.; Tsang, R. K. F.; van der Steen, R.; Raap, J.; Lugtemburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4391. (b) O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Domínguez, E.; de Blas, J.; Scout, W. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 821. (c) O'Donnell, M. J.; Delgado, F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6641. (d) Arai, S.; Tsuji, R.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9535. (e) Arai, S.; Tokumari, K.; Aoyama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 646. (f) Ma, D.; Cheng, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 713. (g) Ishikawa, T.; Araki, Y.; Kumamoto, T.; Seki, H.; Fukuda, K.; Isobe, T. *Chem. Commun.* **2001**, 245. (h) Akiyama, T.; Hara, M.; Fuchibe, K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. *Chem. Commun.* **2003**, 1734.

con columna quirál de las correspondientes *N*-trifluoroacetamidas de los derivados **9**, de igual manera a lo explicado anteriormente en el Apartado I.3.2. La configuración absoluta fue determinada por comparación de los tiempos de retención obtenidos por HPLC en columna quirál de los productos **9** con aquellos de la literatura.<sup>74</sup>

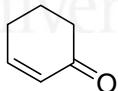
La reacción de adición Michael del glicinato **5** con acrilato de metilo, bajo las condiciones mencionadas anteriormente y empleando el bromuro dimérico **1b** como catalizador de transferencia de fase, supuso conseguir solamente un 26% *ee* del correspondiente aducto (*S*)-**9a** cuando la reacción se llevó a cabo a -55 °C, no experimentando incrementos de *ee* cuando la temperatura fue disminuida hasta -78 °C (Tabla 6, entradas 1 y 2). Las sales diméricas de los aniones intercambiados con tetrafluoroborato y hexafluorofosfato **1e** y **1f**, respectivamente, dieron valores de *ee* incluso más bajos cuando se trabajó a -55 °C, siendo el tiempo de reacción considerablemente mayor, especialmente en el caso de usar el hexafluorofosfato **1f** como catalizador, el cual también dio la menor enantioselectividad (Tabla 6, entradas 3 y 4).

Se esperaba que incrementando el volumen del aceptor Michael se producirían enantioselectividades más altas, por lo que se utilizó acrilato de *tert*-butilo como olefina electrón-deficiente para la adición conjugada. Desafortunadamente, cuando el bromuro derivado de cinconidina **1b** se usó como catalizador, se obtuvo el correspondiente aducto (*S*)-**9b** con sólo 20% *ee* (Tabla 6, entrada 5). El uso de la sal dimérica del tetrafluoroborato **1e** aumentó ligeramente la enantioselectividad hasta el 30% pero con bajo rendimiento, mientras que el hexafluorofosfato **1f** funcionó de nuevo pobremente, con tiempos de reacción muy largos, bajo rendimiento y sólo 16% *ee* de (*S*)-**9b** (Tabla 6, entradas 6 y 7). Otro aceptor Michael, como es la metilvinilcetona, también dio bajos *ee*'s del correspondiente aducto (*S*)-**9c** con todos los catalizadores derivados de cinconidina usados (Tabla 6, entradas 8 a 10), dando los mayores *ee*'s con el catalizador **1f**.

---

<sup>74</sup> Ishikawa, T.; Araki, Y.; Kumamoto, T.; Seki, H.; Fukuda, K.; Isobe, T. *Chem. Commun.* **2001**, 245.

**Tabla 6.** Reacciones de adición Michael de **5** usando **1** y **2** como catalizadores.

Ent.	Cat.*		Olefina	T (°C)	t (h)	Producto		
	Nº	X				Nº (a)	Rto. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c,d</sup>
1	<b>1b</b>	Br	CH <sub>2</sub> =CHCO <sub>2</sub> Me	-55	5	(S)- <b>9a</b>	78	26
2	<b>1b</b>	Br		-78	6	(S)- <b>9a</b>	73	24
3	<b>1e</b>	BF <sub>4</sub>		-55	19	(S)- <b>9a</b>	68	20
4	<b>1f</b>	PF <sub>6</sub>		-55	48	(S)- <b>9a</b>	24	12
5	<b>1b</b>	Br	CH <sub>2</sub> =CHCO <sub>2</sub> <i>t</i> Bu	-55	7	(S)- <b>9b</b>	74	20
6	<b>1e</b>	BF <sub>4</sub>		-55	48	(S)- <b>9b</b>	12	30
7	<b>1f</b>	PF <sub>6</sub>		-55	72	(S)- <b>9b</b>	13	16
8	<b>1b</b>	Br	CH <sub>2</sub> =CHCOCH <sub>3</sub>	-55	7	(S)- <b>9c</b>	93	11
9	<b>1e</b>	BF <sub>4</sub>		-55	24	(S)- <b>9c</b>	94	12
10	<b>1f</b>	PF <sub>6</sub>		-55	48	(S)- <b>9c</b>	64	24
11	<b>1b</b>	Br	CH <sub>2</sub> =CHCN	0	2	(S)- <b>9d</b>	89	41
12	<b>1b</b>	Br		-35	3	(S)- <b>9d</b>	82	72
13	<b>1e</b>	BF <sub>4</sub>		-35	3	(S)- <b>9d</b>	85	80
14	<b>1f</b>	PF <sub>6</sub>		-35	4	(S)- <b>9d</b>	72	88
15	<b>1f</b>	PF <sub>6</sub>		-55	96	(S)- <b>9d</b>	14	80
16	<b>2b</b>	Br		-35	6	(S)- <b>9d</b>	72	60
17	<b>2e</b>	BF <sub>4</sub>		-35	24	(S)- <b>9d</b>	59	6
18	<b>2f</b>	PF <sub>6</sub>		-35	48	(S)- <b>9d</b>	70	79
19	<b>1b</b>	Br		-35	4	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )- <b>10</b>	83	92 <sup>e</sup> /50 <sup>f</sup> (70)
20	<b>1e</b>	BF <sub>4</sub>		-35	7	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )- <b>10</b>	57	76 <sup>e</sup> /32 <sup>f</sup> (71)
21	<b>1f</b>	PF <sub>6</sub>		-35	48	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )- <b>10</b>	32	97 <sup>e</sup> /68 <sup>f</sup> (86)
22	<b>2b</b>	Br		-35	6	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )- <b>10</b>	92	90 <sup>e</sup> /47 <sup>f</sup> (92)
23	<b>2e</b>	BF <sub>4</sub>		-35	26	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )- <b>10</b>	73	81 <sup>e</sup> /46 <sup>f</sup> (80)
24	<b>2f</b>	PF <sub>6</sub>		-35	6	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )- <b>10</b>	91	91 <sup>e</sup> /50 <sup>f</sup> (76)

<sup>a</sup> Configuración del isómero mayoritario (HPLC, Chiralcel OD).

<sup>b</sup> Rendimiento a partir del crudo por <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz).

<sup>c</sup> Determinado por CGL en columna quiral desde las correspondientes trifluoroacetamidas.

<sup>d</sup> En paréntesis, los excesos diastereoméricos.

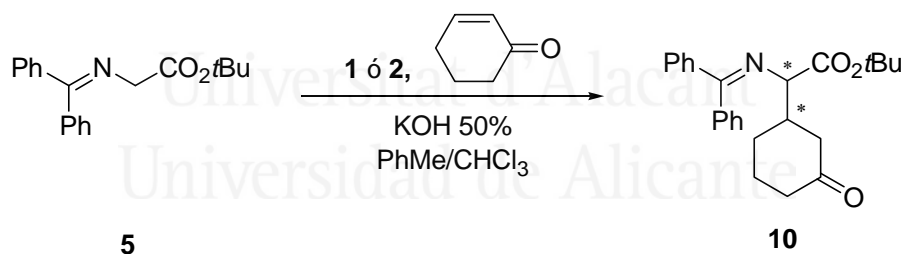
<sup>e</sup> ee del diastereoisómero mayoritario.

<sup>f</sup> ee del diastereoisómero minoritario.

\* **1**: derivado de cinconidina; **2**: derivado de cinconina.

Sin embargo, cuando se empleó una olefina con un baja exigencia estérica en la adición conjugada, como es el acrilonitrilo, se obtuvo un 41% *ee* del aducto (*S*)-**9d** usando el bromuro **1b** como catalizador y trabajando a 0 °C. Esta enantioselectividad aumentó considerablemente, hasta un 72% *ee*, al disminuirse la temperatura hasta -35 °C (Tabla 6, entradas 11 y 12). Cuando el tetrafluoroborato **1e** se usó como catalizador, la enantioselección para dar (*S*)-**9d** aumentó hasta un 80% *ee* (Tabla 6, entrada 13), mientras que ahora el hexafluorofosfato **1f** dio lugar a los mejores resultados como catalizador, permitiendo llegar a una enantioselectividad del 88% *ee* (Tabla 6, entrada 14). Una disminución en la temperatura hasta llegar a -55 °C no supuso un mayor *ee*, pero sí un menor rendimiento y un tiempo de reacción extremadamente largo (Tabla 6, entrada 15). Como se esperaba, cuando el bromuro derivado de cinconina **2b** se usó como catalizador, la enantioselectividad para el aducto Michael fue la opuesta, y se obtuvo un 60% *ee* para la especie (*R*)-**9d** (Tabla 6, entrada 16), mientras que el hexafluorofosfato **2f** dio un mayor *ee*, alcanzando un 79%, a la vez que el tetrafluoroborato **2e** resultó actuar con una enantioselectividad muy baja (Tabla 6, entradas 17 y 18).

Un caso particular lo constituyó el uso como aceptor Michael de una olefina cíclica electrón-deficiente como la 2-ciclohexenona (Esquema 14 y Tabla 6, entradas de la 19 a la 24), pues se obtienen dos nuevos estereocentros en el producto final.

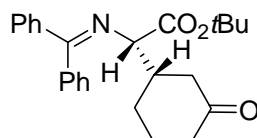


ESQUEMA 11

Al llevarse a cabo la reacción con el bromuro dimérico **1b** como catalizador de transferencia de fase a -35 °C, se obtuvieron los aductos **10** en un 70% *ed*, de manera que el diastereómero mayoritario (2*S*,3*S*)-**10** se obtuvo en un 92% *ee*, siendo asignada su estereoquímica según la literatura,<sup>33</sup> mientras que el diastereómero minoritario se obtuvo en un 50% *ee* (Tabla 6, entrada 19). El uso del tetrafluoroborato derivado de cinconidina **1e** dio como resultado similar *ed* de **10**, aunque *ee*'s más bajos para ambos diastereómeros (Tabla 6, entrada 20). Como sucedía en el caso de utilizar acrilonitrilo como

<sup>33</sup> Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5347.

aceptor Michael, el hexafluorofosfato **1f** provocó un ascenso, no sólo en la mayor diastereoselección de **10**, situándola en un 86% *ed*, sino también en una enantioselectividad más alta para la síntesis del aducto (2*S*,3*S*)-**10** con un 97% *ee* (Tabla 6, entrada 21).



(2*S*,3*S*)-**10**

Cuando se utilizaron como catalizadores de transferencia de fase los derivados de cinconina **2**, el diastereómero mayoritario del producto **10** fue el mismo que con la serie de cinconidina pero la enantioselectividad fue opuesta, como se esperaba, dando lugar al bromuro **2b** con una enantioselectividad casi idéntica (Tabla 6, entrada 22) a la de su *pseudoenantiómero* **1b**, mientras que el tetrafluoroborato **2e** dio mejores resultados de *ee* (Tabla 6, entrada 23) que su homólogo **1e** y el hexafluorofosfato **2f** valores inferiores que su equivalente de cinconidina **1f** (Tabla 6, entrada 24).

Como anteriormente se ha dicho para las sales de amonio **1** y **2**, los catalizadores pudieron ser recuperados por precipitación con éter dietílico y posterior filtración y fueron reutilizados posteriormente, sin observarse pérdida en su actividad.

Se puede concluir que las sales de amonio diméricas derivadas de cinconidina y cinconina con diferentes contraaniones pueden ser empleadas como catalizadores quirales de transferencia de fase en la reacción de adición Michael asimétrica de un iminoglicinato derivado de benzofenona con olefinas electrónicamente deficientes. La mejor enantioselectividad en aceptores Michael de cadena abierta fue encontrada para el acrilonitrilo usando sales de amonio con hexafluorofosfato como anión. La enantioselectividad más alta se encontró con el uso de ciclohexenona como aceptor Michael, llegando hasta 97% *ee*.

### I.3.5. SALES DE AMONIO 3 Y 4 COMO CATALIZADORES DE TRANSFERENCIA DE FASE EN LA REACCIÓN DE ALQUILACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DERIVADOS IMÍNICOS DE ALANINA

Como se ha mencionado con anterioridad en el presente capítulo (Apartado I.1.3.2.2. de los Antecedentes Bibliográficos), también hay ejemplos acerca de la alquilación enantioselectiva de derivados imínicos de alanina en condiciones de catálisis por transferencia de fase para la preparación de derivados de  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -aminoácidos.<sup>39,80</sup>

Inicialmente, la reacción modelo de  $\alpha$ -bencilación enantioselectiva en condiciones de catálisis por transferencia de fase de un derivado de alanina se llevó a cabo usando el iminoéster *terc*-butílico derivado de 4-clorobenzaldehído **11a**, mediante el empleo de la sal de amonio **3a** como catalizador de transferencia de fase en una cantidad de 5% mol. En un principio, se utilizó como base KOH 50% y la mezcla tolueno/cloroformo 7/3 v/v como disolvente a 0 °C de temperatura y durante 24 horas (Tabla 7). Estas condiciones fueron las elegidas, pues dieron los mejores resultados de enantioselectividad en la reacción de  $\alpha$ -alquilación asimétrica del derivado imínico de glicina **5** con el mismo catalizador de transferencia de fase **3a** (Apartado I.3.3.).

Bajo las condiciones de bencilación anteriormente reseñadas se obtuvo el correspondiente derivado de  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -aminoácido (*S*)-**12aa** (Tabla 7, entrada 1). Posteriormente se intentó comprobar si también tenía lugar el efecto de mejora por cambio de contraanión del catalizador **3a** usando los catalizadores **3c** y **3d**, pero los resultados no fueron satisfactorios (Tabla 7, comparar entrada 1 con entradas 2 y 3). El uso de la sal de amonio **3b** como organocatalizador bajo estas condiciones de reacción dio sólo un valor moderado del 60% *ee* (Tabla 7, entrada 4), mientras que resultados aún más bajos de enantioselectividad se dieron cuando se optó por usar los correspondientes tetrafluoroborato **3e** y hexafluorofosfato **3f** como catalizadores de transferencia de fase (Tabla 7, comparar entrada 4 con entradas 5 y 6).

Después de comprobar que el catalizador **3a**, el más simple de todos, fue el que originó el más alto grado de enantioselectividad, el próximo objetivo planteado fue el de investigar la influencia del grupo imínico del derivado de alanina. De esta manera, se realizó la reacción de bencilación del

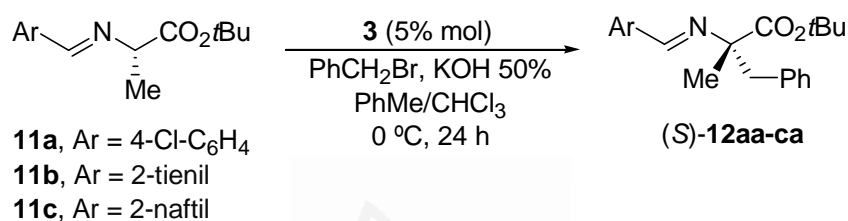
---

<sup>39</sup> (a) Vogt, H.; Bräse, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406. (b) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 569.

<sup>80</sup> Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584.

iminoéster derivado de alanina procedente del 2-tiofeno **11b** con la sal de amonio **3a** como catalizador. No se observó ninguna influencia en la enantioselectividad en comparación con la obtenida al emplear el sustrato **11a**, pues el exceso enantiomérico se mantuvo en el 82% para el producto (*S*)-**12ba** (Tabla 7, comparar entradas 1 y 7). Sin embargo, cuando el sustrato a alquilar fue **11c**, derivado del 2-naftaldehído, la enantioselectividad del producto (*S*)-**12ca** aumentó desde el 82% hasta el 87% *ee* (Tabla 7, comparar entradas 1 y 8).

**Tabla 7.** Bencilación enantioselectiva de derivados imínicos de alanina **11** con distintos catalizadores.



Entrada	Imina	Catalizador*	Producto	Rto. (%) <sup>a</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>b,c</sup>
1	<b>11a</b>	<b>3a</b>	( <i>S</i> )- <b>12aa</b>	83	82
2	<b>11a</b>	<b>3c</b>	( <i>S</i> )- <b>12aa</b>	56	74
3	<b>11a</b>	<b>3d</b>	( <i>S</i> )- <b>12aa</b>	60	75
4	<b>11a</b>	<b>3b</b>	( <i>S</i> )- <b>12aa</b>	56	60
5	<b>11a</b>	<b>3e</b>	( <i>S</i> )- <b>12aa</b>	29	51
6	<b>11a</b>	<b>3f</b>	( <i>S</i> )- <b>12aa</b>	31	51
7	<b>11b</b>	<b>3a</b>	( <i>S</i> )- <b>12ba</b>	55	82
8	<b>11c</b>	<b>3a</b>	( <i>S</i> )- <b>12ca</b>	57	87

<sup>a</sup> Rendimiento determinado a partir del crudo de reacción por <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz).

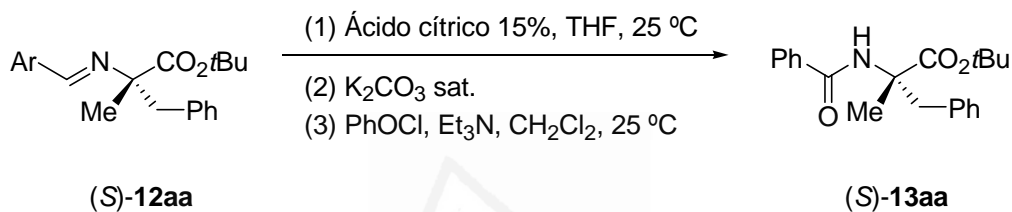
<sup>b</sup> Determinado por HPLC quiral a partir de las correspondientes *N*-benzamidias **13**.

<sup>c</sup> Configuración asignada en base a los tiempos de retención relativos publicados de los isómeros *R/S*.

\* **3**: derivado de cinconidina.

Los excesos enantioméricos fueron determinados en todos los casos mediante análisis por HPLC de las correspondientes *N*-benzamidias derivadas de los productos alquilados (véase Parte Experimental del presente Capítulo). Así, una vez llevada a cabo la reacción de bencilación, el derivado *terc*-

butílico alquilado (*S*)-**12aa** fue hidrolizado utilizando una disolución acuosa de ácido cítrico al 15% en THF. El citrato obtenido, sin aislarse, fue basicado mediante sucesivos lavados con disolución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, obteniéndose el correspondiente aminoéster libre enantioméricamente enriquecido, el cual se trató con un exceso de cloruro de benzoilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y cantidades estequiométricas de Et<sub>3</sub>N (Esquema 12). De esta manera se sintetizó la correspondiente *N*-benzamida (*S*)-**13aa**, la cual pudo ser analizada por HPLC con columna quiral. Como referencia para determinar los excesos enantioméricos mediante cromatografía de gases, se sintetizaron los correspondientes derivados **13** racémicos, a través del empleo de TBAB como catalizador de transferencia de fase.

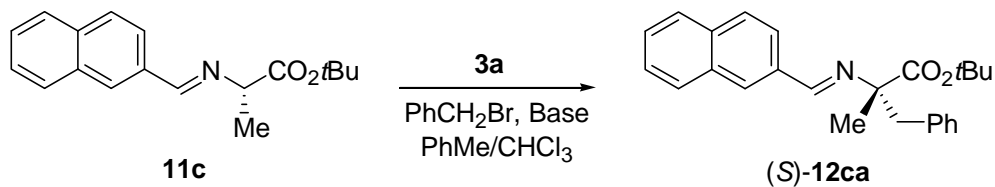


ESQUEMA 12

Cuando se decidió usar la mejor combinación de sustrato y catalizador, esto es, **11c** y **3a**, se pudo continuar con la optimización de la reacción modelo de bencilación mediante el cambio de la base. Por ello, se empleó CsOH·H<sub>2</sub>O sólido en la mezcla tolueno/cloroformo a la temperatura de 0 °C, pero en este caso el valor de *ee* del compuesto bencilado (*S*)-**12ca** cayó drásticamente hasta situarse en el 59% (Tabla 8, comparar entradas 1 y 2). Sin embargo, el empleo de RbOH·nH<sub>2</sub>O como base sí incrementó el rendimiento hasta el 83% y la enantioselectividad hasta el 90% para el producto (*S*)-**12ca** (Tabla 8, entrada 3). Además, cuando la temperatura de reacción descendió hasta -20 °C, el rendimiento se mantuvo en valores similares al anterior pero el *ee* se vio incrementado hasta el 94% (Tabla 8, entrada 4). Este resultado es muy interesante, pues se obtiene una enantioselectividad muy similar a cuando se han utilizado organocatalizadores de transferencia de fase más elaborados derivados de hidrocincidina, como las especies **XXV** (véase Apartado I.1.3.2.2. de los Antecedentes Bibliográficos del presente capítulo) y con temperaturas más bajas, del orden de -35 °C (95% *ee*).<sup>44</sup> En nuestro caso, un descenso en la temperatura de reacción hasta -35 °C no supuso ninguna mejora, pues la enantioselectividad del producto descendió hasta el 90% *ee* (Tabla 8, entrada 5).

<sup>44</sup> Jew, S.; Jeong, B.-S.; Lee, J.-H.; Yoo, M.-S.; Lee, Y.-J.; Park, B.; Kim, M. G.; Park, H. J. *Org. Chem.* **2003**, *68*, 4514.



**Tabla 8.** Bencilación enantioselectiva del derivado imínico de alanina **11c** usando el catalizador **3a**. Optimización de las condiciones de reacción.

Entrada	Catalizador (% mol)	Base	T (°C)	t (h)	Rto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	5	KOH 50%	0	24	57	87
2	5	CsOH·H <sub>2</sub> O	0	8	69	59
3	5	RbOH·nH <sub>2</sub> O	0	24	83	90
4	5	RbOH·nH <sub>2</sub> O	-20	24	84	94
5	5	RbOH·nH <sub>2</sub> O	-35	24	78	90
6	2	RbOH·nH <sub>2</sub> O	-20	24	68	88
7	1	RbOH·nH <sub>2</sub> O	-20	24	60	86
8	5	KOH 50%	-20	24	81	90

<sup>a</sup> Rendimiento determinado a partir del crudo de reacción por <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz).

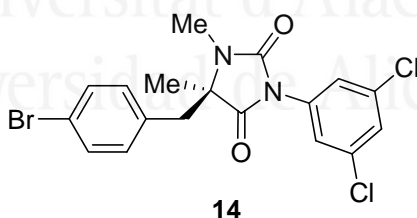
<sup>b</sup> Determinado por HPLC quiral a partir de las correspondientes *N*-benzamidas **13**.

\* **3**: derivado de cinchonidina.

Es muy destacable en estas condiciones de reacción el empleo de una cantidad de catalizador de sólo 5% mol, frente a las cantidades del 10% mol de organocatalizador que se han venido empleando anteriormente en trabajos similares. A la vista de este resultado, se decidió profundizar acerca de la menor cantidad de catalizador que se podría emplear en la reacción de bencilación. Así, cuando se empleó un 2% mol de la sal de amonio **3a** bajo las mejores condiciones de reacción, se obtuvo un 88% *ee* del producto bencilado (*S*)-**12ca**. Este resultado es ligeramente superior al 86% *ee* conseguido cuando la cantidad de catalizador **3a** en la reacción fue de 1% mol (Tabla 8, comparar entradas 4, 6 y 7). También se exploró la posible influencia de una disminución de la temperatura de reacción al emplear KOH 50% como medio básico de la reacción. De esta manera, se obtuvo el

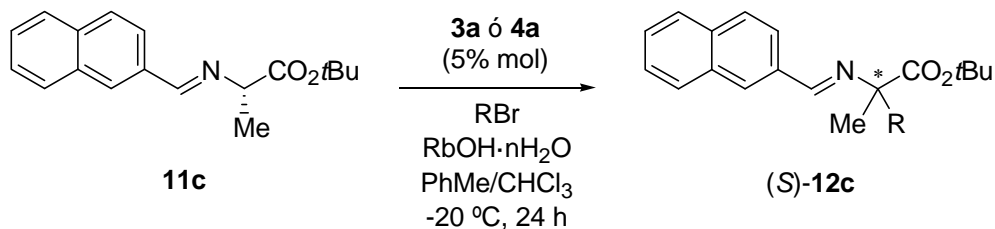
producto (*S*)-**12ca** con un 90% *ee* a -20 °C con una cantidad del organocatalizador **3a** de 5% mol (Tabla 8, entrada 8).

Una vez definidos el mejor sustrato (**11c**), el mejor catalizador de transferencia de fase (**3a**) y las condiciones óptimas para la reacción de bencilación (RbOH·nH<sub>2</sub>O, PhMe/CHCl<sub>3</sub> 7/3, -20 °C), se utilizó esta metodología para la preparación de distintos derivados de α-metil-α-aminoácidos enantioméricamente enriquecidos **12c** utilizando otros electrófilos (Tabla 9). Además de usar la sal de amonio derivada de cinconidina **3a**, también se empleó el cloruro **4a** derivado del *pseudoenantiómero* cinconina como catalizador de transferencia de fase con el propósito de obtener los correspondientes productos enantioméricos. De esta manera, el uso de la sal de amonio derivada de cinconina **4a** como organocatalizador en la reacción de bencilación enantioselectiva de **11c** bajo las condiciones optimizadas proporcionó una enantioselectividad del 94% *ee* para el producto (*R*)-**12ca**, el cual es idéntico al referido anteriormente para su enantiómero correspondiente, el producto (*S*)-**12ca** (Tabla 9, comparar entradas 1 y 2). Cuando se escogió el bromuro de 4-bromobencilo como electrófilo y la sal **3a** como catalizador, se obtuvo el correspondiente producto (*S*)-**12cb** derivado de 4-bromobencilalanina en un 95% *ee*, mientras que un valor muy similar, concretamente del 94% *ee*, fue el que resultó para su enantiómero, el producto (*R*)-**12cb**, a través de la sal **4a** derivada de cinconina (Tabla 9, comparar entradas 3 y 4). El producto (*R*)-**12cb** puede ser empleado para la síntesis de BIRT-377 (**14**), precursor de un compuesto que participa en la adhesión celular.<sup>75</sup>



<sup>75</sup> (a) Han, Z.; Yamaguchi, Y.; Kitamura, M.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8555.  
 (b) Wang, Y.-G.; Ueda, M.; Wang, X.; Han, Z.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6042.

**Tabla 9.** Alquilación enantioselectiva del derivado imínico de alanina **11c** usando los catalizadores **3a** y **4a** bajo condiciones de catálisis por transferencia de fase.



Entrada	RBr	Catalizador*	Producto	Rto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b,c</sup>
1	PhCH <sub>2</sub> Br	<b>3a</b>	(S)- <b>12ca</b>	84	94
2	PhCH <sub>2</sub> Br	<b>4a</b>	(R)- <b>12ca</b>	92	94
3	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>3a</b>	(S)- <b>12cb</b>	98	95
4	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>4a</b>	(R)- <b>12cb</b>	67	94
5	4- <i>t</i> BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>3a</b>	(S)- <b>12cc</b>	90	91
6	4- <i>t</i> BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>4a</b>	(R)- <b>12cc</b>	88	94
7	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>3a</b>	(S)- <b>12cd</b>	84	93
8	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>4a</b>	(R)- <b>12cd</b>	82	96
9	4-F <sub>3</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>3a</b>	(S)- <b>12ce</b>	87	93
10	4-F <sub>3</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>4a</b>	(R)- <b>12ce</b>	94	93
11	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	<b>3a</b>	(S)- <b>12cf</b>	79	91
12	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	<b>4a</b>	(R)- <b>12cf</b>	71	90
13	CH≡CCH <sub>2</sub> Br	<b>3a</b>	(S)- <b>12cg</b>	91	93
14	CH≡CCH <sub>2</sub> Br	<b>4a</b>	(R)- <b>12cg</b>	82	79

<sup>a</sup> Determinado a partir del crudo de reacción por <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz).

<sup>b</sup> Determinado por HPLC a partir de las correspondientes *N*-benzamidas **13**.

<sup>c</sup> Configuración asignada en base a los tiempos de retención relativos por HPLC de los isómeros *R/S*.

\* **3**: derivado de cinconidina. **4**: derivado de cinconina.

Otros derivados  $\alpha$ -bencilados de alanina se obtuvieron con excelentes enantioselectividades siguiendo esta metodología. Así, cuando se empleó el bromuro de 4-*terc*-butilbencilo como electrófilo y la sal de amonio **3a** como organocatalizador, se obtuvo el correspondiente derivado de  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -aminoácido (*S*)-**12cc** con un 91% *ee*, mientras que se dio un valor superior, concretamente un 94% *ee*, para el enantiómero correspondiente, (*R*)-**12cc**, resultado del empleo del catalizador derivado de cinconina **4a** (Tabla 9, entradas 5 y 6). También se obtuvieron altas enantioselectividades tras el empleo de otros electrófilos como fueron el bromuro de 3-metilbencilo o el bromuro de 4-trifluorometilbencilo para dar los productos (*S*)-**12cd** y (*S*)-**12ce**, concretamente un 93% *ee* para ambos casos, cuando se empleó la sal derivada de cinconidina **2a** (Tabla 9, entradas 7 y 9). Sus correspondientes enantiómeros, las especies (*R*)-**12cd** y (*R*)-**12ce**, fueron preparados con un 96% y un 93% *ee*, respectivamente, tras utilizar la sal derivada de cinconina **4a** (Tabla 9, entradas 8 y 10).

Cuando se optó por emplear un electrófilo no activado, como es el caso del yoduro de *n*-butilo, no se observó reacción de alquilación. Sin embargo, al emplear bromuro de alilo como electrófilo en presencia de los catalizadores **3a** y **4a**, los valores de enantioselectividad para los enantiómeros (*S*) y (*R*) del derivado alilado de alanina **12cf** fueron del 91% y 90%, respectivamente (Tabla 9, entradas 11 y 12). Además, el uso de bromuro de propargilo como electrófilo y la sal **3a** como catalizador proporcionó el producto (*S*)-**12cg** con 93% *ee* (Tabla 9, entrada 13). Estos valores pueden ser considerados bastante elevados, pues *ee*'s considerablemente más bajos se obtuvieron con un catalizador derivado de dihidrocinconidina y diferentes condiciones de reacción (RbOH·*n*H<sub>2</sub>O, PhMe, -35 °C).<sup>44</sup> En el caso de sintetizar el derivado propargílico de **11c**, sí que hubo una diferencia sustancial en la enantioselectividad en función de utilizar **3a** ó **4a**, puesto que el producto (*R*)-**12cg** sólo dio un 79% *ee* (Tabla 9, entrada 14).

Por tanto, se concluye que se pueden preparar derivados de  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -aminoácidos altamente enantioenriquecidos a partir de iminoésteres *terc*-butílicos de alanina por alquilación bajo catálisis por transferencia de fase mediante el uso de sales de amonio simples de cinconidina y cinconina, sin derivatizar su grupo -OH libre. El sustrato de alquilación más apropiado es **11c**, mientras que la base idónea es RbOH·*n*H<sub>2</sub>O y como disolvente la mezcla PhMe/CHCl<sub>3</sub> 7/3 (v/v), todo ello a una temperatura óptima de -20 °C. Ambos enantiómeros derivados de AMAAs son accesibles, según se emplee

<sup>44</sup> Jew, S.; Jeong, B.-S.; Lee, J.-H.; Yoo, M.-S.; Lee, Y.-J.; Park, B.; Kim, M. G.; Park, H. J. *Org. Chem.* **2003**, *68*, 4514.

el catalizador de cinconidina o cinconina. Esta metodología supone una ventaja frente a otros resultados para la alquilación enantioselectiva de iminoésteres derivados de alanina, destacando además el empleo de un catalizador más económico y con la mitad de cantidad.<sup>44</sup> Las enantioselectividades resultantes para los derivados de AMAAs obtenidos son, en general, las más altas conseguidas hasta ahora mediante el uso de sales de amonio derivadas de *Cinchona* como organocatalizadores bajo condiciones de transferencia de fase.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

---

<sup>44</sup> Jew, S.; Jeong, B.-S.; Lee, J.-H.; Yoo, M.-S.; Lee, Y.-J.; Park, B.; Kim, M. G.; Park, H. J. *Org. Chem.* **2003**, *68*, 4514.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

*Capítulo I*

**4. Parte experimental**



## **I.4.1. GENERAL**

### **I.4.1.1. Disolventes y reactivos**

Los disolventes y reactivos empleados fueron del mejor grado comercialmente asequible y se utilizaron sin purificación previa, a menos que se indique lo contrario.

### **I.4.1.2. Instrumentación**

Los puntos de fusión se determinaron en un microscopio de platina calefactora Reichert Thermovar y están sin corregir.

La refrigeración de los medios de reacción se consiguió con el empleo de un criostato Julabo FT901 digital, acompañado de su sonda de temperaturas y el empleo de un termómetro digital Heidolph EKT 3001.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet Impact 400D-FT. Las muestras se prepararon en película capilar sobre cristales de cloruro de sodio. Para las muestras sólidas se prepararon las correspondientes pastillas de bromuro de potasio en una proporción de 0.001 g de muestra por cada 0.150 g de KBr.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se efectuaron en la Unidad de Resonancia Magnética Nuclear perteneciente a los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante con los espectrómetros Bruker AC-300, Bruker AC-400 y Bruker Avance DRX-500, empleando cloroformo deuterado como disolvente, si no se indicara lo contrario, y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento en Hertzios (Hz).

Los espectros de masas se efectuaron en los espectrómetros Shimadzu QP-5000 y Hewlett-Packard EM-CG-5973A, mediante impacto electrónico (EI, 70 eV), introduciendo la muestra por inyección a través del cromatógrafo de gases. Los espectros de masas de alta resolución (IE) se llevaron a cabo en un Finnigan MAT 95S.

La medida de los valores de rotación específica se realizó a temperatura ambiente usando un polarímetro Perkin-Elmer 341, empleando una lámpara de sodio y una célula de 50 mm de paso de haz.

### **I.4.1.3. Cromatografía**

La cromatografía de gases se realizó en un cromatógrafo HP-5890, conectado a un procesador de señal Agilent acoplado a dicho cromatógrafo. La columna empleada es del tipo HP-1 (Crosslinked Methyl Silicone Gum) de 12 m de longitud y 0.2 mm de diámetro, impregnada por una película de



fase estacionaria de 0.33  $\mu\text{m}$  de espesor. Las condiciones cromatográficas fueron: detector FID, nitrógeno como gas portador (4 mL/min), 100 kPa de presión en el inyector, 275 °C en el bloque de inyección y 300 °C de temperatura en el bloque de detección, 1  $\mu\text{L}$  de volumen de muestra y una velocidad de registro de 15 °C/min.

Las medidas cromatográficas para la determinación de las relaciones de enantiómeros se realizaron en un cromatógrafo HP-5890, conectado a un registrador-integrador HP-3390-A, utilizando una columna capilar de sílice fundida WCOT (25 m de longitud, 0.25 mm de diámetro interno y 0.39 mm de diámetro externo), siendo la fase estacionaria CP-Chirasil-L-Val para isómeros ópticos, con un espesor de película de 0.12  $\mu\text{m}$ . Las condiciones cromatográficas fueron: detector FID,  $\text{N}_2$  como gas portador (2.0 mL/min), 80 kPa de presión en el inyector, 250 °C y 260 °C de temperatura en el bloque de inyección y detección respectivamente, 0.2  $\mu\text{L}$  de volumen de muestra y una velocidad de registro de 5 mL/min. Se utilizaron dos tipos de condiciones:

- Condiciones A: 85 °C de temperatura inicial, 1 min de tiempo inicial, velocidad de calentamiento de 2.0 °C/min, 180 °C de temperatura final y presión de 120 kPa.
- Condiciones B: 105 °C de temperatura inicial, 1 min de tiempo inicial, velocidad de calentamiento de 1.0 °C/min, 180 °C de temperatura final y presión de 50 kPa.

Para la determinación de los excesos enantioméricos en HPLC se usaron sistemas Agilent-Hewlett Packard que consistían en una bomba G1311A, un inyector G1313A y un detector G1316A, indicándose la longitud de onda, la mezcla de disolventes, el flujo de disolvente, la columna utilizada y los tiempos de retención.

## **I.4.2. DESCRIPCIÓN DE LAS EXPERIENCIAS**

### **I.4.2.1. Preparación del 9,10-diclorometilantraceno<sup>72</sup>**

Una mezcla de dioxano (60 mL) y HCl 12M (10 mL) se satura con HCl (g) durante 20 min. Se añade a la mezcla antraceno (42.13 mmol, 7.5 g) y paraformaldehído (6.4 g), agitándose lentamente y calentando a reflujo la misma, mientras una fina dispersión de HCl (g) se introduce durante 2 h. Después de agitar 3 h, se para el calentamiento y se agita durante 16 h. El sólido amarillo que aparece se separa por filtración y se lava con dioxano (5 x 20 mL), obteniéndose el 9,10-diclorometilantraceno (9.5 g, 82%).

---

<sup>72</sup> Miller, M. W.; Amidon, R. W.; Tawney, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2845.

### I.4.2.2. Preparación de las sales de amonio **1a** y **2a** con dos unidades de alcaloide

Sobre una suspensión de cinconidina o cinconina (8.8 mmol, 2.36 g) en una mezcla EtOH/DMF/CHCl<sub>3</sub> (5/6/2 v/v/v, 25 mL), se añade 9,10-diclorometilantraceno (4 mmol, 1.10 g) y la mezcla se agita a 100 °C durante una noche. El crudo de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con MeOH (25 mL) y se añade agitando sobre Et<sub>2</sub>O (75 mL). El sólido que precipita se filtra y se lava con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), recristalizándose después con MeOH/Et<sub>2</sub>O (mínimo 2 veces), obteniéndose así los productos **1a** (2.93 g, 85%) y **2a** (2.76 g, 80%). Los datos físicos y espectroscópicos de ambos se detallan a continuación:

**Biscloruro de 9,10-antraceni- $\alpha,\alpha'$ -biscinconidinio (**1a**):** sólido amarillento; p. f. 197 °C (descompone);  $[\alpha]_D^{25}$  -579 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$  3396, 1643, 1585, 1468, 1063, 925, 776, 537 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_H$  1.21-1.36 (2H, m), 1.71-1.91 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.72 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.54-3.68 (1H, m), 3.85 (1H, m), 4.44-4.69 (2H, m), 5.04 (2H, m), 5.68-5.78 (1H, m), 6.01 (1H, d,  $J = 13.4$ ), 6.60 (1H, d,  $J = 13.4$ ), 7.09 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.98 (4H, m), 8.21 (1H, d,  $J = 7.3$ ), 8.70 (1H, d,  $J = 8.5$ ), 8.96 (1H, d,  $J = 8.5$ ), 9.09 (1H, d,  $J = 4.9$ ), 9.16 (1H, d,  $J = 8.5$ ); <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_C$  21.6, 24.6, 25.4, 37.2, 51.3, 54.3, 60.4, 64.9, 67.8, 116.4, 120.4, 124.3, 124.6, 126.0, 126.9, 126.9, 127.2, 129.5, 129.8, 132.0, 133.0, 138.6, 145.8, 147.7, 150.3; MS (ESI): 828 [M-Cl]<sup>2+</sup>.

**Biscloruro de 9,10-antraceni- $\alpha,\alpha'$ -biscinconinio (**2a**):** sólido marrón; p. f. 194 °C (descompone);  $[\alpha]_D^{25}$  +400 (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$  3389, 3187, 1636, 1589, 1454, 1060, 931, 780, 541 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_H$  1.66 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.30 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.20 (1H, d,  $J = 6.1$ ), 3.45-3.61 (1H, m), 4.02-4.19 (2H, m), 4.38 (1H, m), 4.51 (1H, m), 5.08 (1H, m), 5.18 (1H, d,  $J = 9.8$ ), 5.89-6.01 (1H, m), 6.09 (1H, d,  $J = 13.4$ ), 6.42 (1H, d,  $J = 13.4$ ), 7.00 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.95 (4H, m), 8.20 (1H, d,  $J = 8.5$ ), 8.76 (1H, d,  $J = 7.3$ ), 8.85 (1H, m), 9.09 (1H, d,  $J = 4.9$ ), 9.15 (1H, m); <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_C$  21.8, 24.5, 26.8, 37.7, 54.7, 55.8, 57.7, 66.9, 68.1, 117.6, 121.4, 125.4, 125.7, 127.7, 127.8, 128.1, 128.3, 130.6, 130.8, 133.9, 134.2, 139.0, 146.6, 148.8, 151.3; MS (ESI): 828 [M-Cl]<sup>2+</sup>.

### I.4.2.3. Preparación de las sales de amonio **1b** y **2b** con dos unidades de alcaloide

Sobre una solución de la sal de amonio **1a** (1.55 mmol, 1.33 g) ó **2a** (0.41 mmol, 0.350 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) se añade bromuro de alilo (10.10 mmol, 910  $\mu$ L) y disolución KOH 50% (15.5 mmol, 1.9 mL). La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h, se diluye con H<sub>2</sub>O (5 mL) y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). La reunión de fases orgánicas se

seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtración y posterior evaporación del disolvente (15 Torr) se obtiene el sólido, que se lava con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL), obteniéndose los productos **1b** (1.17 g, 73%) y **2b** (0.321 g, 76%).

**Bisbromuro de 9,10-antracencil- $\alpha,\alpha'$ -bis[O(9)-alilcinconidinio]**

**(1b):** sólido naranja; p.f. 156 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  -282 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$  3402, 3073, 1589, 1515, 1450, 1066, 924, 765 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_H$  1.45 (1H, m), 1.95 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.81 (1H, m), 3.56 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.95 (3H, m), 4.29 (2H, m), 4.47-4.63 (2H, m), 5.04 (1H, m), 5.14-5.31 (1H, m), 5.48 (1H, m), 5.64-5.82 (1H, m), 5.88-6.10 (1H, m), 6.23-6.26 (1H, m), 6.60 (1H, d, *J* = 13.4), 7.08 (1H, s), 7.68 (1H, m), 7.76-7.97 (3H, m), 8.14-8.24 (1H, m), 8.66 (1H, m), 9.02 (1H, d, *J* = 4.9), 9.12 (1H, d, *J* = 3.7), 9.24 (1H, d, *J* = 7.3); <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_C$  20.5, 24.5, 25.6, 36.8, 51.5, 54.5, 60.1, 67.6, 69.2, 71.9, 116.5, 117.3, 119.6, 123.4, 124.6, 125.4, 126.1, 127.2, 129.8, 129.9, 132.9, 133.2, 134.0, 137.8, 138.4, 140.9, 141.2, 148.1, 148.1, 150.2; MS (ESI): 954 [M-Br]<sup>2+</sup>.

**Bisbromuro de 9,10-antracencil- $\alpha,\alpha'$ -bis[O(9)-alilcinconinio]**

**(2b):** sólido marrón; p. f. 153 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  +237 (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$  3388, 2933, 1459, 1034, 929, 758 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_H$  1.64 (1H, m), 1.81 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.67 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.95 (3H, m), 4.23 (2H, m), 4.50 (2H, m), 5.04 (1H, m), 5.14-5.31 (1H, m), 5.39 (1H, m), 5.61-5.77 (1H, m), 5.80 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.39 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.63 (1H, m), 7.64-7.93 (3H, m), 8.18-8.22 (1H, m), 8.50 (1H, m), 8.99 (1H, m), 9.14 (1H, d), 9.28 (1H, d); <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_C$  21.0, 24.1, 25.8, 36.7, 49.0, 54.5, 61.0, 66.0, 69.3, 69.9, 117.3, 117.8, 119.9, 124.1, 124.6, 125.4, 126.6, 127.3, 129.9, 130.1, 133.4, 133.5, 134.3, 137.9, 140.5, 140.9, 141.2, 148.3, 148.5, 150.5; MS (ESI): 954 [M-Br]<sup>2+</sup>.

**I.4.2.4. Preparación de las sales de amonio con dos unidades de alcaloide 1c, 1d, 1e y 1f**

Sobre una solución de la sal de amonio **1a** (0.52 mmol, 0.450 g) ó **1b** (0.20 mmol, 0.300 g) en acetonitrilo (9 mL) se añade NaBF<sub>4</sub> ó KPF<sub>6</sub> (3 equiv.). La mezcla se agita vigorosamente durante 24 h a temperatura ambiente, se diluye con H<sub>2</sub>O (15 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 5 mL). La reunión de fases orgánicas se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtración y evaporación del disolvente (15 Torr), el sólido se lava con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL), obteniéndose los productos **1c** (0.312 g, 62%) y **1e** (0.152 g, 50%) con tetrafluoroborato, y **1d** (0.484 g, 86%) y **1f** (0.369 g, 61%) con hexafluorofosfato.

**Bistetrafluoroborato de 9,10-antracencil- $\alpha,\alpha'$ -biscinconidinio**

**(1c):** sólido amarillento; p. f. 195 °C (descompone);  $[\alpha]_D^{25}$  -210 (*c* 0.3,

acetona); IR (KBr)  $\nu$  3396, 1643, 1585, 1468, 1062, 777, 537  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.21-1.36 (2H, m), 1.71-1.91 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.72 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.54-3.68 (1H, m), 3.85 (1H, m), 4.44-4.69 (2H, m), 5.04 (2H, m), 5.68-5.78 (1H, m), 6.01 (1H, d,  $J = 13.4$ ), 6.60 (1H, d,  $J = 13.4$ ), 7.09 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.98 (4H, m), 8.21 (1H, d,  $J = 7.3$ ), 8.70 (1H, d,  $J = 8.5$ ), 8.96 (1H, d,  $J = 8.5$ ), 9.09 (1H, d,  $J = 4.9$ ), 9.16 (1H, d,  $J = 8.5$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  21.6, 24.6, 25.4, 37.2, 51.3, 54.3, 60.4, 64.9, 67.8, 116.4, 120.4, 124.3, 124.6, 126.0, 126.9, 126.9, 127.2, 129.5, 129.8, 132.0, 133.0, 138.6, 145.8, 147.7, 150.3.

**Bishexafluorofosfato de 9,10-antraceni- $\alpha,\alpha'$ -biscinconidinio (1d):** sólido marrón; p. f. 207  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -352 ( $c$  0.5, acetona); IR (KBr)  $\nu$  843, 776, 558  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.21-1.36 (2H, m), 1.71-1.91 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.72 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.54-3.68 (1H, m), 3.85 (1H, m), 4.44-4.69 (2H, m), 5.04 (2H, m), 5.68-5.78 (1H, m), 6.01 (1H, d,  $J = 13.4$ ), 6.60 (1H, d,  $J = 13.4$ ), 7.09 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.98 (4H, m), 8.21 (1H, d,  $J = 7.3$ ), 8.70 (1H, d,  $J = 8.5$ ), 8.96 (1H, d,  $J = 8.5$ ), 9.09 (1H, d,  $J = 4.9$ ), 9.16 (1H, d,  $J = 8.5$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  21.6, 24.6, 25.4, 37.2, 51.3, 54.3, 60.4, 64.9, 67.8, 116.4, 120.4, 124.3, 124.6, 126.0, 126.9, 126.9, 127.2, 129.5, 129.8, 132.0, 133.0, 138.6, 145.8, 147.7, 150.3.

**Bistetrafluoroborato de 9,10-antraceni- $\alpha,\alpha'$ -bis[*O*(9)-alilcinconidinio] (1e):** sólido naranja; p.f. 191  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -378 ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr)  $\nu$  3387, 2935, 1589, 1515, 1066, 931, 774  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.45 (1H, m), 1.95 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.81 (1H, m), 3.56 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.95 (3H, m), 4.29 (2H, m), 4.47-4.63 (2H, m), 5.04 (1H, m), 5.14-5.31 (1H, m), 5.48 (1H, m), 5.64-5.82 (1H, m), 5.88-6.10 (1H, m), 6.23-6.26 (1H, m), 6.60 (1H, d,  $J = 13.4$ ), 7.08 (1H, s), 7.68 (1H, m), 7.76-7.97 (3H, m), 8.14-8.24 (1H, m), 8.66 (1H, m), 9.02 (1H, d,  $J = 4.9$ ), 9.12 (1H, d,  $J = 3.7$ ), 9.24 (1H, d,  $J = 7.3$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.5, 24.5, 25.6, 36.8, 51.5, 54.5, 60.1, 67.6, 69.2, 71.9, 116.5, 117.3, 119.6, 123.4, 124.6, 125.4, 126.1, 127.2, 129.8, 129.9, 132.9, 133.2, 134.0, 137.8, 138.4, 140.9, 141.2, 148.1, 148.1, 150.2.

**Bishexafluorofosfato de 9,10-antraceni- $\alpha,\alpha'$ -bis[*O*(9)-alilcinconidinio] (1f):** sólido marrón; p.f. 174  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -144 ( $c$  0.1,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr)  $\nu$  841, 558  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.45 (1H, m), 1.95 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.81 (1H, m), 3.56 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.95 (3H, m), 4.29 (2H, m), 4.47-4.63 (2H, m), 5.04 (1H, m), 5.14-5.31 (1H, m), 5.48 (1H, m), 5.64-5.82 (1H, m), 5.88-6.10 (1H, m), 6.23-6.26 (1H, m), 6.60 (1H, d,  $J = 13.4$ ), 7.08 (1H, s), 7.68 (1H, m), 7.76-7.97 (3H, m), 8.14-8.24 (1H, m), 8.66 (1H, m), 9.02 (1H, d,  $J = 4.9$ ), 9.12 (1H, d,  $J = 3.7$ ), 9.24 (1H, d,  $J = 7.3$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  20.5, 24.5, 25.6, 36.8, 51.5, 54.5, 60.1, 67.6, 69.2, 71.9, 116.5, 117.3, 119.6, 123.4, 124.6, 125.4,

126.1, 127.2, 129.8, 129.9, 132.9, 133.2, 134.0, 137.8, 138.4, 140.9, 141.2, 148.1, 148.1, 150.2.

#### I.4.2.5. Preparación de las sales de amonio con dos unidades de alcaloide **2c**, **2d**, **2e** y **2f**

Sobre una solución de la sal de amonio **2a** (0.35 mmol, 0.300 g) ó **2b** (0.19 mmol, 0.200 g) en acetonitrilo (9 mL) se añade NaBF<sub>4</sub> ó KPF<sub>6</sub> (3 equiv.). La mezcla se agita vigorosamente durante 24 h a temperatura ambiente, se diluye con H<sub>2</sub>O (15 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 5 mL). La reunión de fases orgánicas se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtración y evaporación del disolvente (15 Torr), el sólido se lava con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL), obteniéndose los productos **2c** (0.203 g, 60%) y **2e** (0.135 g, 68%) con tetrafluoroborato, así como **2d** (0.239 g, 63%) y **2f** (0.168 g, 76%) con hexafluorofosfato.

**Bistetrafluoroborato de 9,10-antraceni- $\alpha,\alpha'$ -biscinconinio (2c):** sólido marrón; p. f. 231 °C (descompone);  $[\alpha]_D^{25} +246$  (c 0.3, acetona); IR (KBr)  $\nu$  3389, 1636, 1589, 1062, 743, 541 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_H$  1.66 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.30 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.20 (1H, d,  $J = 6.1$ ), 3.45-3.61 (1H, m), 4.02-4.19 (2H, m), 4.38 (1H, m), 4.51 (1H, m), 5.08 (1H, m), 5.18 (1H, d,  $J = 9.8$ ), 5.89-6.01 (1H, m), 6.09 (1H, d,  $J = 13.4$ ), 6.42 (1H, d,  $J = 13.4$ ), 7.00 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.95 (4H, m), 8.20 (1H, d,  $J = 8.5$ ), 8.76 (1H, d,  $J = 7.3$ ), 8.85 (1H, m), 9.09 (1H, d,  $J = 4.9$ ), 9.15 (1H, m); <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_C$  21.8, 24.5, 26.8, 37.7, 54.7, 55.8, 57.7, 66.9, 68.1, 117.6, 121.4, 125.4, 125.7, 127.7, 127.8, 128.1, 128.3, 130.6, 130.8, 133.9, 134.2, 139.0, 146.6, 148.8, 151.3.

**Bishexafluorofosfato de 9,10-antraceni- $\alpha,\alpha'$ -biscinconinio (2d):** sólido marrón; p. f. 204 °C;  $[\alpha]_D^{25} +245$  (c 0.3, acetona); IR (KBr)  $\nu$  843, 558 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_H$  1.66 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.30 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.20 (1H, d,  $J = 6.1$ ), 3.45-3.61 (1H, m), 4.02-4.19 (2H, m), 4.38 (1H, m), 4.51 (1H, m), 5.08 (1H, m), 5.18 (1H, d,  $J = 9.8$ ), 5.89-6.01 (1H, m), 6.09 (1H, d,  $J = 13.4$ ), 6.42 (1H, d,  $J = 13.4$ ), 7.00 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.95 (4H, m), 8.20 (1H, d,  $J = 8.5$ ), 8.76 (1H, d,  $J = 7.3$ ), 8.85 (1H, m), 9.09 (1H, d,  $J = 4.9$ ), 9.15 (1H, m); <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_C$  21.8, 24.5, 26.8, 37.7, 54.7, 55.8, 57.7, 66.9, 68.1, 117.6, 121.4, 125.4, 125.7, 127.7, 127.8, 128.1, 128.3, 130.6, 130.8, 133.9, 134.2, 139.0, 146.6, 148.8, 151.3.

**Bistetrafluoroborato de 9,10-antraceni- $\alpha,\alpha'$ -bis[O(9)-alilcinconinio] (2e):** sólido marrón; p. f. 172 °C;  $[\alpha]_D^{25} +162$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$  3423, 1083, 780, 763 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_H$  1.64 (1H, m), 1.81 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.67 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.95 (3H, m), 4.23 (2H, m), 4.50 (2H, m), 5.04 (1H, m), 5.14-5.31 (1H, m), 5.39 (1H, m), 5.61-5.77 (1H, m), 5.80 (1H, m), 6.15 (1H,

m), 6.39 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.63 (1H, m), 7.64-7.93 (3H, m), 8.18-8.22 (1H, m), 8.50 (1H, m), 8.99 (1H, m), 9.14 (1H, d), 9.28 (1H, d); <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 21.0, 24.1, 25.8, 36.7, 49.0, 54.5, 61.0, 66.0, 69.3, 69.9, 117.3, 117.8, 119.9, 124.1, 124.6, 125.4, 126.6, 127.3, 129.9, 130.1, 133.4, 133.5, 134.3, 137.9, 140.5, 140.9, 141.2, 148.3, 148.5, 150.5.

**Bishexafluorofosfato de 9,10-antraceni- $\alpha,\alpha'$ -bis[O(9)-alilcinconinio] (2f):** sólido marrón; p. f. 157 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +108 (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$  839, 558 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 1.64 (1H, m), 1.81 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.67 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.95 (3H, m), 4.23 (2H, m), 4.50 (2H, m), 5.04 (1H, m), 5.14-5.31 (1H, m), 5.39 (1H, m), 5.61-5.77 (1H, m), 5.80 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.39 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.63 (1H, m), 7.64-7.93 (3H, m), 8.18-8.22 (1H, m), 8.50 (1H, m), 8.99 (1H, m), 9.14 (1H, d), 9.28 (1H, d); <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>C</sub> 21.0, 24.1, 25.8, 36.7, 49.0, 54.5, 61.0, 66.0, 69.3, 69.9, 117.3, 117.8, 119.9, 124.1, 124.6, 125.4, 126.6, 127.3, 129.9, 130.1, 133.4, 133.5, 134.3, 137.9, 140.5, 140.9, 141.2, 148.3, 148.5, 150.5.

#### I.4.2.6. Preparación de las sales de amonio con una unidad de alcaloide 3a y 4a

Sobre una suspensión de cinconidina o cinconina (13.3 mmol, 3.91 g) en tolueno (40 mL) se añadió 9-(clorometil)antraceno (13.9 mmol, 3.15 g) y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se puso sobre un matraz esférico que contenía 200 mL de éter dietílico para provocar la precipitación del producto y se filtró. Los sólidos se recogieron, se secaron completamente y se trituraron, dando lugar a 6.02 g (87% rto.) de producto sólido **3a** de color amarillo derivado de cinconidina y a 5.78 g (84% rto.) de producto sólido amarillento **4a** derivado de cinconina.

**Cloruro de N-9-antraceni- $\alpha$ -metilcinconidinio (3a):**<sup>29a</sup> sólido amarillo; p. f. 168 °C (descompone); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -363 (c 0.81, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$  3500-2500, 1625, 1589, 1571, 1509, 1478, 1462, 1451, 1422, 1265, 1062 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN δ<sub>H</sub> 0.99 (1H, m), 1.09 (1H, m), 1.68 (1H, s), 1.80 (2H, m), 2.12 (1H, bs), 2.40 (1H, t, *J* = 11.1 Hz), 2.56 (1H, dd, *J* = 12.8, 10.7 Hz), 4.07 (1H, bd, *J* = 12.9 Hz), 4.89 (1H, dd, *J* = 10.5, 1.3 Hz), 5.25 (1H, dd, *J* = 17.3, 1.0 Hz), 5.42 (1H, m), 6.67 (1H, d, *J* = 13.6 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 7.20 (2H, m), 7.24 (4H, m), 7.38 (1H, m), 7.56 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.60 (1H, m), 7.63 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.96 (1H, s), 8.02 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 8.21 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 8.71 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.85 (2H, m), 9.06 (1H, d, *J* = 9.0 Hz); <sup>13</sup>C-RMN δ<sub>C</sub> 23.4, 25.7, 25.9, 38.5, 50.4, 54.8, 61.3, 67.0, 67.3, 117.7, 118.3, 120.1, 124.1, 124.2, 124.7, 124.8, 125.6, 126.3, 126.9, 127.4, 127.6, 128.3,

<sup>29a</sup> Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.

128.5, 128.6, 129.2, 130.2, 130.4, 131.1, 132.7, 133.2, 136.4, 145.7, 147.1, 149.4; MS (FAB<sup>+</sup>): 485; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>: 485.2593, encontrado: 485.2575.

**Cloruro de N-9-antracenilmetilcinconinio (4a):**<sup>76</sup> sólido amarillo; p. f. 180-183 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +343 (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>), IR (KBr) 3383, 3049, 1508, 1449, 778, 742 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta$ <sub>H</sub> 0.55-0.70 (1H, m), 1.30-1.41 (1H, m), 1.45-1.57 (1H, m), 1.60-1.79 (3H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 2.25-2.37 (1H, m), 2.39-2.53 (1H, m), 4.18-4.32 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.52-4.77 (1H, m), 4.79 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 5.01 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 5.51-5.62 (1H, m), 6.46 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 6.91-7.30 (8H, m), 7.44 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 8.39 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.85 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 8.96 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 9.25 (1H, d, *J* = 9.0 Hz); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta$ <sub>C</sub> 22.6, 24.0, 26.2, 38.0, 53.8, 54.1, 57.5, 66.6, 67.6, 117.4, 117.9, 120.0, 124.1, 124.5, 124.8, 126.8, 127.2, 127.5, 128.1, 128.4, 128.6, 129.9, 130.2, 130.9, 132.6, 132.9, 135.4, 146.1, 146.3, 148.9; MS (FAB<sup>+</sup>): 485; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>: 485.2593, encontrado: 485.2603.

#### I.4.2.7. Preparación de las sales de amonio con una unidad de alcaloide **3b** y **4b**

Sobre una solución de la sal de amonio **3a** ó **4a** (9.50 mmol, 4.94 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) se añadió bromuro de alilo (28.9 mmol, 2.50 mL) y disolución KOH 50% (47 mmol, 5.0 mL). La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h, se diluye con H<sub>2</sub>O (50 mL) y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). La reunión de fases orgánicas se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtración y posterior evaporación del disolvente (15 Torr) se obtiene el sólido, que se recrystaliza en MeOH/Et<sub>2</sub>O, obteniéndose los productos **3b** (5.19 g, 91%) y **4b** (4.91 g, 86%).

**Bromuro de O(9)-alil-N-9-antracenilmetilcinconidinio (3b):**<sup>29a</sup> sólido marrón; p. f. 194-196 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -320 (c 0.45, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr) v 3504, 3082, 2950, 2907, 2884, 1646, 1641, 1625, 1588, 1509, 1450, 1067, 996 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ <sub>H</sub> 1.60 (2H, m), 1.96 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 2.17 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.90 (1H, dt, *J* = 10.8, 5.9 Hz), 3.24 (1H, t, *J* = 12.2 Hz), 3.78 (1H, m), 4.39-4.56 (4H, m), 4.96 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 5.00 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 5.54 (1H, dd, *J* = 10.5, 1.2 Hz), 5.60-5.64 (2H, m), 5.88 (1H, d, *J* = 13.9 Hz), 6.37-6.42 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.61-7.65 (2H, m), 7.77-7.79 (2H, m), 7.92-7.95 (3H, m), 8.19-8.25 (3H, m), 8.44 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.57 (1H, m), 8.76 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.89 (1H, s), 9.02 (1H, d, *J* = 4.6 Hz); <sup>13</sup>C-

<sup>76</sup> Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6289.

<sup>29a</sup> Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.

RMN (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta_C$  23.4, 26.2, 27.3, 39.5, 49.9, 53.6, 57.4, 63.4, 69.9, 71.4, 117.8, 119.0, 121.8, 125.0 (2C), 125.7 (2C), 126.5, 126.6, 127.1, 129.2, 129.5, 130.5, 131.1, 131.3, 131.5, 133.0, 133.1, 133.8, 133.9, 134.6, 134.7, 134.8, 138.6, 143.0, 149.3, 151.1; MS (FAB<sup>+</sup>): 525; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>: 525.2906, encontrado: 525.2930.

**Bromuro de O(9)-alil-N-9-antracnilmetilcinconinio (4b):**<sup>77</sup> sólido marrón; p. f. 150-153 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  +270 (*c* 0.6, acetona); IR (KBr)  $\nu$  3396, 3048, 2926, 1508, 1448, 1459, 1035, 1019, 925, 744; <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta_H$  1.17-1.27 (1H, m), 1.63-1.71 (1H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 2.58 (1H, t, *J* = 12.1 Hz), 2.83 (1H, q, *J* = 11.0), 3.21 (1H, t, *J* = 11.4 Hz), 4.25 (1H, t, *J* = 11.0 Hz), 4.36-4.56 (4H, m), 5.07 (1H, d, *J* = 17.7 Hz), 5.21 (1H, d, *J* = 10.7 Hz), 5.61 (1H, d, *J* = 10.7 Hz), 5.71 (1H, d, *J* = 17.7 Hz), 5.91-6.15 (3H, m), 6.39-6.42 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.60-7.67 (2H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.81-7.86 (1H, m), 7.93-7.97 (3H, m), 8.18-8.26 (3H, m), 8.34 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 8.62 (1H, m), 8.86 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 8.88 (1H, s), 9.04 (1H, d, *J* = 5.2 Hz); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calculado para [C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>: 525.2906, encontrado 525.2902.

#### I.4.2.8. Preparación de las sales de amonio con una unidad de alcaloide 3c, 3d, 3e y 3f

Sobre una solución de la sal de amonio **3a** (0.96 mmol, 0.500 g) ó **3b** (0.96 mmol, 0.581 g) en acetonitrilo (9 mL) se añade NaBF<sub>4</sub> (2.4 mmol, 263 mg) ó KPF<sub>6</sub> (2.4 mmol, 442 mg). La mezcla se agita vigorosamente durante 24 h a temperatura ambiente, se diluye con H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). La reunión de fases orgánicas se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtración y evaporación del disolvente (15 Torr), el sólido se lava con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL) y se seca totalmente, obteniéndose los productos **3c** (0.539 g, 98%) y **3e** (0.564 g, 96%) con tetrafluoroborato, y **3d** (0.587 g, 97%) y **3f** (0.605 g, 94%) con hexafluorofosfato.

**Tetrafluoroborato de N-9-antracnilmetilcinconidinio (3c):** sólido marrón; p. f. 173 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  -316 (*c* 0.7, acetona); IR (KBr)  $\nu$  3419, 1060, 745 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_H$  0.99 (1H, m), 1.09 (1H, m), 1.68 (1H, s), 1.80 (2H, m), 2.12 (1H, s), 2.40 (1H, t, *J* = 11.1 Hz), 2.56 (1H, dd, *J* = 12.8, 10.7 Hz), 4.07 (1H, d, *J* = 12.9 Hz), 4.89 (1H, dd, *J* = 10.5, 1.3 Hz), 5.25 (1H, dd, *J* = 17.3, 1.0 Hz), 5.42 (1H, m), 6.67 (1H, d, *J* = 13.6 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 7.20 (2H, m), 7.24 (4H, m), 7.38 (1H, m), 7.56 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.60 (1H, m), 7.63 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.96 (1H, s), 8.02 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 8.21 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 8.71 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.85 (2H, m), 9.06 (1H, d, *J* = 9.0 Hz); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_C$  23.4, 25.7, 25.9, 38.5, 50.4, 54.8, 61.3, 67.0, 67.3,

<sup>77</sup> O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Pottorf, R. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6347.



117.7, 118.3, 120.1, 124.1, 124.2, 124.7, 124.8, 125.6, 126.3, 126.9, 127.4, 127.6, 128.3, 128.5, 128.6, 129.2, 130.2, 130.4, 131.1, 132.7, 133.2, 136.4, 145.7, 147.1, 149.4.

**Hexafluorofosfato de *N*-9-antracenilmetilcinconidinio (3d):** sólido marrón; p. f. 167 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  -190 (*c* 0.5, acetona); IR (KBr)  $\nu$  3522, 839, 557  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN  $\delta_{\text{H}}$  0.99 (1H, m), 1.09 (1H, m), 1.68 (1H, s), 1.80 (2H, m), 2.12 (1H, s), 2.40 (1H, t,  $J = 11.1$  Hz), 2.56 (1H, dd,  $J = 12.8, 10.7$  Hz), 4.07 (1H, d,  $J = 12.9$  Hz), 4.89 (1H, dd,  $J = 10.5, 1.3$  Hz), 5.25 (1H, dd,  $J = 17.3, 1.0$  Hz), 5.42 (1H, m), 6.67 (1H, d,  $J = 13.6$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 7.20 (2H, m), 7.24 (4H, m), 7.38 (1H, m), 7.56 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.60 (1H, m), 7.63 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.96 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.85 (2H, m), 9.06 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$ -RMN  $\delta_{\text{C}}$  23.4, 25.7, 25.9, 38.5, 50.4, 54.8, 61.3, 67.0, 67.3, 117.7, 118.3, 120.1, 124.1, 124.2, 124.7, 124.8, 125.6, 126.3, 126.9, 127.4, 127.6, 128.3, 128.5, 128.6, 129.2, 130.2, 130.4, 131.1, 132.7, 133.2, 136.4, 145.7, 147.1, 149.4.

**Tetrafluoroborato de *O*(9)-alil-*N*-antracenilmetilcinconidinio (3e):** sólido marrón; p. f. 145 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  -154 (*c* 0.5, acetona); IR (KBr)  $\nu$  1460, 1066, 743  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.60 (2H, m), 1.96 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 2.17 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.90 (1H, dt,  $J = 10.8, 5.9$  Hz), 3.24 (1H, t,  $J = 12.2$  Hz), 3.78 (1H, m), 4.39-4.56 (4H, m), 4.96 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz), 5.00 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 5.54 (1H, dd,  $J = 10.5, 1.2$  Hz), 5.60-5.64 (2H, m), 5.88 (1H, d,  $J = 13.9$  Hz), 6.37-6.42 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.61-7.65 (2H, m), 7.77-7.79 (2H, m), 7.92-7.95 (3H, m), 8.19-8.25 (3H, m), 8.44 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.57 (1H, m), 8.76 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.89 (1H, s), 9.02 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{C}}$  23.4, 26.2, 27.3, 39.5, 49.9, 53.6, 57.4, 63.4, 69.9, 71.4, 117.8, 119.0, 121.8, 125.0 (2C), 125.7 (2C), 126.5, 126.6, 127.1, 129.2, 129.5, 130.5, 131.1, 131.3, 131.5, 133.0, 133.1, 133.8, 133.9, 134.6, 134.7, 134.8, 138.6, 143.0, 149.3, 151.1.

**Hexafluorofosfato de *O*(9)-alil-*N*-antracenilmetilcinconidinio (3f):** sólido marrón; p. f. 159 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  -189 (*c* 0.8, acetona); IR (KBr)  $\nu$  1462, 839, 557  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.60 (2H, m), 1.96 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 2.17 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.90 (1H, dt,  $J = 10.8, 5.9$  Hz), 3.24 (1H, t,  $J = 12.2$  Hz), 3.78 (1H, m), 4.39-4.56 (4H, m), 4.96 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz), 5.00 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 5.54 (1H, dd,  $J = 10.5, 1.2$  Hz), 5.60-5.64 (2H, m), 5.88 (1H, d,  $J = 13.9$  Hz), 6.37-6.42 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.61-7.65 (2H, m), 7.77-7.79 (2H, m), 7.92-7.95 (3H, m), 8.19-8.25 (3H, m), 8.44 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.57 (1H, m), 8.76 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.89 (1H, s), 9.02 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{C}}$  23.4, 26.2, 27.3, 39.5, 49.9, 53.6, 57.4, 63.4, 69.9, 71.4, 117.8, 119.0, 121.8, 125.0 (2C), 125.7 (2C), 126.5, 126.6, 127.1,

129.2, 129.5, 130.5, 131.1, 131.3, 131.5, 133.0, 133.1, 133.8, 133.9, 134.6, 134.7, 134.8, 138.6, 143.0, 149.3, 151.1.

#### I.4.2.9. Preparación de las sales de amonio con una unidad de alcaloide **4c**, **4d**, **4e** y **4f**

Sobre una solución de la sal de amonio **4a** (0.96 mmol, 0.500 g) ó **4b** (0.96 mmol, 0.581 g) en acetonitrilo (9 mL) se añade NaBF<sub>4</sub> (2.4 mmol, 263 mg) ó KPF<sub>6</sub> (2.4 mmol, 442 mg). La mezcla se agita vigorosamente durante 24 h a temperatura ambiente, se diluye con H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). La reunión de fases orgánicas se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtración y evaporación del disolvente (15 Torr), el sólido se lava con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL) y se seca totalmente, obteniéndose los productos **4c** (0.495 g, 90%) y **4e** (0.482 g, 82%) con tetrafluoroborato, y **4d** (0.527 g, 87%) y **4f** (0.547 g, 85%) con hexafluorofosfato.

**Tetrafluoroborato de N-9-antracenilmetilcinconinio (4c):** sólido marrón; p. f. 194 °C;  $[\alpha]_D^{25} +250$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$  3448, 1062, 743 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_H$  0.55-0.70 (1H, m), 1.30-1.41 (1H, m), 1.45-1.57 (1H, m), 1.60-1.79 (3H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 2.25-2.37 (1H, m), 2.39-2.53 (1H, m), 4.18-4.32 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.52-4.77 (1H, m), 4.79 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 5.01 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 5.51-5.62 (1H, m), 6.46 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 6.91-7.30 (8H, m), 7.44 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 8.39 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.85 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 8.96 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 9.25 (1H, d, *J* = 9.0 Hz); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_C$  22.6, 24.0, 26.2, 38.0, 53.8, 54.1, 57.5, 66.6, 67.6, 117.4, 117.9, 120.0, 124.1, 124.5, 124.8, 126.8, 127.2, 127.5, 128.1, 128.4, 128.6, 129.9, 130.2, 130.9, 132.6, 132.9, 135.4, 146.1, 146.3, 148.9.

**Hexafluorofosfato de N-9-antracenilmetilcinconinio (4d):** sólido marrón; p. f. 179 °C;  $[\alpha]_D^{25} +166$  (c 0.9, acetona); IR (KBr)  $\nu$  3545, 839, 558 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_H$  0.55-0.70 (1H, m), 1.30-1.41 (1H, m), 1.45-1.57 (1H, m), 1.60-1.79 (3H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 2.25-2.37 (1H, m), 2.39-2.53 (1H, m), 4.18-4.32 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.52-4.77 (1H, m), 4.79 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 5.01 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 5.51-5.62 (1H, m), 6.46 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 6.91-7.30 (8H, m), 7.44 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 8.39 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.85 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 8.96 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 9.25 (1H, d, *J* = 9.0 Hz); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_C$  22.6, 24.0, 26.2, 38.0, 53.8, 54.1, 57.5, 66.6, 67.6, 117.4, 117.9, 120.0, 124.1, 124.5, 124.8, 126.8, 127.2, 127.5, 128.1, 128.4, 128.6, 129.9, 130.2, 130.9, 132.6, 132.9, 135.4, 146.1, 146.3, 148.9.

**Tetrafluoroborato de O(9)-alil-N-antracenilmetilcinconinio (4e):** sólido marrón; p. f. 159 °C;  $[\alpha]_D^{25} +193$  (c 0.7, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$  1461, 1060, 744 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta_H$  1.17-1.27 (1H, m), 1.63-1.71 (1H, m),

1.78-1.87 (2H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 2.58 (1H, t,  $J = 12.1$  Hz), 2.83 (1H, q,  $J = 11.0$ ), 3.21 (1H, t,  $J = 11.4$  Hz), 4.25 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz), 4.36-4.56 (4H, m), 5.07 (1H, d,  $J = 17.7$  Hz), 5.21 (1H, d,  $J = 10.7$  Hz), 5.61 (1H, d,  $J = 10.7$  Hz), 5.71 (1H, d,  $J = 17.7$  Hz), 5.91-6.15 (3H, m), 6.39-6.42 (1H, m), 6.91 (1H, bs), 7.60-7.67 (2H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.81-7.86 (1H, m), 7.93-7.97 (3H, m), 8.18-8.26 (3H, m), 8.34 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 8.62 (1H, m), 8.86 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 8.88 (1H, s), 9.04 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz).

**Hexafluorofosfato de *O*(9)-alil-*N*-antracencilmetilcinconinio (4f):** sólido marrón; p. f. 165 °C;  $[\alpha]_D^{25} +152$  ( $c$  0.7, acetona); IR (KBr)  $\nu$  1462, 835, 558  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.17-1.27 (1H, m), 1.63-1.71 (1H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 2.58 (1H, t,  $J = 12.1$  Hz), 2.83 (1H, q,  $J = 11.0$ ), 3.21 (1H, t,  $J = 11.4$  Hz), 4.25 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz), 4.36-4.56 (4H, m), 5.07 (1H, d,  $J = 17.7$  Hz), 5.21 (1H, d,  $J = 10.7$  Hz), 5.61 (1H, d,  $J = 10.7$  Hz), 5.71 (1H, d,  $J = 17.7$  Hz), 5.91-6.15 (3H, m), 6.39-6.42 (1H, m), 6.91 (1H, bs), 7.60-7.67 (2H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.81-7.86 (1H, m), 7.93-7.97 (3H, m), 8.18-8.26 (3H, m), 8.34 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 8.62 (1H, m), 8.86 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 8.88 (1H, s), 9.04 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz).

#### **I.4.2.10. Alquilación en condiciones de transferencia de fase del derivado imínico de glicina utilizando las sales de amonio con dos unidades de alcaloide 1 y 2. Procedimiento general**

Sobre una mezcla del sustrato **5** (0.25 mmol, 74 mg) y el catalizador **1** ó **2** (0.0125 mmol) en una mezcla tolueno/cloroformo (7/3 v/v, 1.5 mL), se añade el electrófilo (1.25 mmol). La mezcla se enfría a la temperatura correspondiente, adicionándose entonces KOH 50% (1.25 mmol) y se deja agitando a esa temperatura, controlándose por cromatografía de gases. Finalizada la reacción, se añade  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL) y el catalizador que precipita se filtra a través de una placa porosa. Se añade  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) y la mezcla se extrae con AcOEt (3 x 5 mL). La reunión de fases orgánicas se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Después de filtración y evaporación del disolvente (15 Torr), se aislaron los productos alquilados **6**.

#### **I.4.2.11. Preparación de las trifluoroacetamidas 7. Procedimiento general**

Sobre una solución del sustrato **6** en THF (3 mL) se añade una disolución acuosa al 15% de ácido cítrico (1.5 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. El crudo de reacción se diluye con  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) y se lava con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 15 mL). La fase acuosa se basifica con una disolución saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20 mL), extrayendo entonces con AcOEt (3 x 10 mL) y secando la fase orgánica resultante con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La filtración y evaporación del disolvente a vacío (15 Torr) da lugar al

correspondiente aminoéster. Sobre una disolución del aminoéster (0.1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) se añade anhídrido trifluoroacético (3 mmol, 0.4 mL), gota a gota y a 0 °C. La mezcla se calienta a reflujo durante 20 min. La evaporación del crudo de reacción a vacío (15 Torr) permite aislar de forma cuantitativa las correspondientes trifluoroacetamidas **7**.

Los datos físicos y espectroscópicos del derivado imínico de glicina **5** y de los diferentes productos alquilados **6** se detallan a continuación, incluyéndose los tiempos de retención observados por cromatografía de gases con columna quirral para los enantiómeros de las correspondientes trifluoroacetamidas **7**:

**2-Difenilmetilnamino-3-fenilpropanoato de *terc*-butilo (6a):** aceite; IR (película)  $\nu$  3086, 3062, 3029, 2977, 2928, 2856, 1733, 1660, 1453, 697 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_{\text{H}}$  1.40 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.15 (1H, dd,  $J = 13.4, 9.2$ , CHH), 3.24 (1H, dd,  $J = 13.4, 4.8$ , CHH), 4.11 (1H, dd,  $J = 9.2, 4.8$ , NCH), 6.60 (1H, m ArH), 7.04-7.59 (13H, m, ArH), 7.80 (1H, d,  $J = 7.9$ , ArH); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta_{\text{C}}$  28.2, 39.7, 68.1, 81.2, 127.7, 128.1, 128.5, 128.7, 128.8, 130.0, 138.4, 138.5, 139.7, 170.4, 170.9; Trifluoroacetamida: *Condiciones A*,  $t_{\text{r}}$  (R) 25.46 min,  $t_{\text{r}}$  (S) 27.03 min.

**2-Difenilmetilmetilnamino-4-pentenoato de *terc*-butilo (6b):** aceite; IR (película)  $\nu$  3059, 2979, 2932, 1732, 1625, 1368, 1295, 1148 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_{\text{H}}$  1.44 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.56-2.72 (2H, m, CHCH<sub>2</sub>CH), 4.02 (1H, dd,  $J = 7.4, 5.5$ , NCH), 5.05 (2H, m, CH=CH<sub>2</sub>), 5.66-5.79 (1H, m, CH=CH<sub>2</sub>), 7.17 (1H, m, ArH), 7.28-7.50 (6H, m, ArH), 7.61 (2H, m, ArH), 7.80 (1H, m, ArH). <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_{\text{C}}$  28.1, 39.6, 62.9, 68.5, 80.5, 81.3, 82.8, 127.9, 128.0, 128.3, 128.6, 128.9, 130.2, 136.3, 139.7, 166.2, 170.3, 171.2; Trifluoroacetamida: *Condiciones B*,  $t_{\text{r}}$  (R) 7.61 min,  $t_{\text{r}}$  (S) 8.59 min.

**2-Difenilmetilnaminobutanodioato de di-*terc*-butilo (6c):** aceite; IR (película)  $\nu$  2978, 1734, 1598, 1152 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_{\text{H}}$  1.44 (18H, s, 2 x C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.64 (1H, dd,  $J = 8.0, 15.5$ , CHCH<sub>2</sub>), 4.01 (1H, t,  $J = 6.8$ , CHCO), 7.17 (1H, m, ArH), 7.34 (1H, m, ArH), 7.45 (4H, m, ArH), 7.62 (2H, m, ArH), 7.80 (2H, m, ArH); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_{\text{C}}$  28.1, 38.2, 65.9, 81.0, 127.9, 128.0, 128.4, 128.5, 128.8, 130.2, 136.7, 139.7, 170.1, 170.9; Trifluoroacetamida: *Condiciones A*,  $t_{\text{r}}$  (R) 21.07 min,  $t_{\text{r}}$  (S) 21.87 min.

**2-Difenilmetilnaminohexanoato de *terc*-butilo (6d):** aceite; IR (película)  $\nu$  3059, 2976, 2930, 1736, 1660, 1152, 696 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_{\text{H}}$  0.86 (3H, t,  $J = 7.0$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.18-1.38 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.43 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.88 (2H, m, CHCH<sub>2</sub>), 3.92 (1H, t,  $J = 6.6$ , CHCO), 7.17 (1H, m, ArH), 7.34 (1H, m, ArH), 7.45 (4H, m, ArH), 7.62 (2H, m, ArH), 7.80 (2H, m, ArH); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_{\text{C}}$  14.0, 22.5, 27.8, 28.0, 33.4, 66.2, 81.0, 127.9, 128.0,

128.3, 128.6, 129.0, 130.3, 136.2, 139.4, 169.8, 171.7; Trifluoroacetamida: *Condiciones A*,  $t_r$  (R) 19.46 min,  $t_r$  (S) 20.16 min.

**2-Difenilmetilenamino-3-(2-nitrofenil)propanoato de *tert*-butilo (6e):**<sup>78</sup> aceite; IR (película)  $\nu$  3055, 2910, 1725, 1560, 1467, 1223, 1075; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_H$  1.42 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.39 (1H, dd,  $J = 13.3, 9.3$ , CHH), 3.68 (1H, dd,  $J = 13.3, 3.7$ , CHH), 4.30 (1H, dd,  $J = 9.4, 3.7$ , CHCO), 6.58 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz, ArH), 7.23-7.45 (10H, m, ArH), 7.55 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz, ArH), 7.85 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, ArH); Trifluoroacetamida: *Condiciones A*,  $t_r$  (R) 46.56 min,  $t_r$  (S) 47.78 min.

**2-Difenilmetilenaminopropanoato de *tert*-butilo (6f):**<sup>79</sup> aceite; IR (película)  $\nu$  2978, 1735, 1624, 1447, 1367, 1286, 1153, 1030, 849, 781, 696 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_H$  1.44 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.46 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>), 4.03 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz, CHCO), 7.17-7.20 (2H, m, ArH), 7.30-7.51 (6H, m, ArH), 7.62-7.65 (2H, m, ArH); Trifluoroacetamida: *Condiciones A*,  $t_r$  (R) 6.75 min,  $t_r$  (S) 7.50 min.

#### I.4.2.12. Alquilación en condiciones de transferencia de fase del derivado imínico de glicina utilizando las sales de amonio con una unidad de alcaloide **3** y **4**. Procedimiento general

Sobre una mezcla del sustrato **5** (0.25 mmol, 74 mg) y el catalizador **3** ó **4** (0.0125 mmol) en una mezcla tolueno/cloroformo (7/3 v/v, 1.5 mL), se añade el electrófilo (1.25 mmol). La mezcla se enfría a la temperatura correspondiente, adicionándose entonces KOH 50% (1.25 mmol) y se deja agitando a esa temperatura, controlándose por cromatografía de gases. Finalizada la reacción, se añade H<sub>2</sub>O (10 mL) y la mezcla se extrae con AcOEt (3 x 3 mL). La reunión de fases orgánicas se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtración y evaporación del disolvente (15 Torr), se aislaron los productos alquilados **6**.

#### I.4.2.13. Preparación de las trifluoroacetamidas **7**. Procedimiento general

La hidrólisis de los productos **6** y la preparación de las trifluoroacetamidas correspondientes se llevó a cabo siguiendo el procedimiento indicado en el Apartado 1.4.2.11. de la presente Parte Experimental.

<sup>78</sup> Siva, A.; Murugan, E. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2005**, *241*, 111.

<sup>79</sup> Wang, X.; Yin, L.; Yang, T.; Wang, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 108.

#### **I.4.2.14. Adición Michael en condiciones de transferencia de fase utilizando las sales de amonio con dos unidades de alcaloide 1 y 2. Procedimiento general**

Sobre una solución del sustrato **5** (0.25 mmol, 74 mg) y el catalizador **1** ó **2** (0.0125 mmol) en una mezcla tolueno/cloroformo (7/3 v/v, 1.5 mL), se añade el aceptor Michael (1.25 mmol). La mezcla se enfría a la temperatura correspondiente, se añade la base (2.5 mmol, 284  $\mu$ L) y se deja agitando a esa temperatura, controlando la reacción por cromatografía de gases. Sobre el crudo de reacción se añade Et<sub>2</sub>O (2 mL) y el catalizador que precipita se filtra a través de una placa porosa. Se añade H<sub>2</sub>O al filtrado (10 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica resultante se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y después de filtración y evaporación del disolvente a vacío (15 Torr) se aíslan los productos **9** y **10**.

#### **I.4.2.15. Preparación de las trifluoroacetamidas procedentes de la adición Michael. Procedimiento general**

La hidrólisis de los productos **9** y **10** y la preparación de las trifluoroacetamidas correspondientes se llevó a cabo siguiendo el procedimiento indicado en el Apartado I.4.2.11. de la presente Parte Experimental.

Los datos físicos y espectroscópicos de los diferentes aductos **9** y **10** se detallan a continuación, incluyéndose los tiempos de retención observados por cromatografía de gases con columna quiral para los enantiómeros de las correspondientes trifluoroacetamidas:

**2-Difenilmetilnamino-5-metilpentanodioato de *tert*-butilo (9a):** aceite; IR (película)  $\nu$  1736, 1624, 1150  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_{\text{H}}$  1.44 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.20 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.35 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.59 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.96 (1H, t, *J* = 6.2, CHCO), 7.18 (2H, m, ArH), 7.30-7.45 (6H, m, ArH), 7.64 (2H, m, ArH); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_{\text{C}}$  28.0, 28.6, 30.5, 51.5, 64.8, 81.2, 127.8, 128.0, 128.2, 128.5, 128.8, 130.2, 136.3, 139.3, 170.7, 173.6; Trifluoroacetamida: *Condiciones A*, *t<sub>r</sub>* (R) 27.75 min, *t<sub>r</sub>* (S) 28.96 min.

**2-Difenilmetilnaminopentanodioato de di-*tert*-butilo (9b):** aceite; IR (película)  $\nu$  1733, 1148  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_{\text{H}}$  1.38 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.45 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.17 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.26 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.94 (1H, m, CHCO), 7.18 (1H, m, ArH), 7.30-7.49 (6H, m, ArH), 7.59 (2H, m, ArH), 7.80 (1H, m, ArH); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_{\text{C}}$  28.0, 28.9, 32.0, 68.0, 80.1, 81.1, 127.8, 128.0, 128.3, 128.5, 128.8, 130.2, 136.5, 139.6, 170.6, 172.5; Trifluoroacetamida: *Condiciones A*, *t<sub>r</sub>* (R) 33.59 min, *t<sub>r</sub>* (S) 34.71 min.

**2-Difenilmetilnamino-5-oxohexanoato de *tert*-butilo (9c):** aceite; IR (película)  $\nu$  1738, 1722, 1624  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_{\text{H}}$  1.44 [9H, s,

C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.09-2.23 (5H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.41 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 4.05 (1H, m, CHCO), 7.17 (1H, m, ArH), 7.31-7.51 (5H, m, ArH), 7.61 (2H, m, ArH), 7.80 (2H, m, ArH); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_C$  27.8, 28.0, 29.9, 39.9, 64.7, 81.1, 127.7, 128.0, 128.5, 128.6, 128.8, 130.3, 136.5, 139.5, 170.5, 171.0, 208.2; Trifluoroacetamida: *Condiciones A*, t<sub>r</sub> (R) 26.93 min, t<sub>r</sub> (S) 28.02 min.

**4-Ciano-2-difenilmetilaminobutanoato de *terc*-butilo (9d):** aceite; IR (película) v 2250, 1730, 1619, 1147 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_H$  1.43 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.25 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.51 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 4.05 (1H, dd, *J* = 7.6, 4.5, CHCO), 7.19 (2H, m, ArH), 7.31-7.49 (6H, m, ArH), 7.65 (2H, m, ArH); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_C$  13.8, 28.7, 29.4, 63.7, 81.9, 119.4, 127.7, 128.1, 128.6, 128.8, 130.7, 136.1, 139.1, 169.9, 172.1; Trifluoroacetamida: *Condiciones A*, t<sub>r</sub> (R) 39.64 min, t<sub>r</sub> (S) 40.52 min.

**2-Difenilmetilamino-2-(3-oxociclohexil)acetato de *terc*-butilo (10):** aceite; IR (película) v 1738, 1629; <sup>1</sup>H-RMN (diast. may.)  $\delta_H$  1.43 (9H, s), 1.45 (1H, m), 1.63 (2H, m), 1.82-2.41 (6H, m), 3.91 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.29-7.51 (5H, m), 7.62 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.81 (1H, m); (diast. min.)  $\delta_H$  1.41 (9H, s), 1.45 (1H, m), 1.61 (2H, m), 1.82-2.41 (6H, m), 3.90 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.29-7.51 (5H, m), 7.62 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.81 (1H, m); <sup>13</sup>C-RMN (diast. may.)  $\delta_C$  25.7, 28.1, 28.5, 41.3, 42.1, 46.3, 69.3, 81.5, 127.7, 128.1, 128.5, 128.6, 128.8, 130.5, 136.6, 137.8, 170.0, 171.1, 211.6; Trifluoroacetamida: Diast. may. *Condiciones A*, t<sub>r</sub> (2R,3R) 42.56 min, t<sub>r</sub> (2S,3S) 43.59 min. Diast. minor. *Condiciones A*, t<sub>r</sub> (2S,3R) 42.24 min, t<sub>r</sub> (2R,3S) 43.30 min.

#### I.4.2.16. Alquilación enantioselectiva en condiciones de transferencia de fase del derivado imínico de alanina utilizando las sales de amonio con una unidad de alcaloide 3 y 4. Procedimiento general

Sobre una mezcla del sustrato **11** (0.20 mmol) y el catalizador (0.01 mmol) en una mezcla tolueno/cloroformo (7/3 v/v, 1.5 mL), se añade el haluro de alquilo correspondiente (1.0 mmol). La mezcla se enfría a la temperatura correspondiente, adicionándose en ese momento RbOH·nH<sub>2</sub>O (1.0 mmol) y se deja agitando a esa temperatura, controlándose por cromatografía de gases. Finalizada la reacción, se añade H<sub>2</sub>O (10 mL) y la mezcla se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 3 mL). La reunión de fases orgánicas se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Después de filtración y evaporación del disolvente (15 Torr), se aislan los productos alquilados **12**.

Los derivados imínicos de alanina **11** fueron sintetizados a partir de la reacción entre el clorhidrato del éster *terc*-butílico de la alanina y el correspondiente aldehído.<sup>80</sup>

La enantioselectividad de la reacción se determinó a través de HPLC quiral de las correspondientes *N*-benzamidias derivadas **13**. Éstas fueron sintetizadas a partir de **12** por adición de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (0.5 mL) y Et<sub>3</sub>N (2 equiv.), para después añadir cloruro de benzoílo (1.5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez finalizada la reacción, se adicionó H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). La unión de fases orgánicas fue secada con MgSO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida, dando lugar a las *N*-benzamidias derivadas. La estereoquímica absoluta se asignó en base a los tiempos de retención relativos de los enantiómeros descritos en la literatura. Los ejemplos racémicos para tomar como referencia en HPLC fueron preparados a partir de los correspondientes productos **12** racémicos, que se obtuvieron mediante el empleo de bromuro de *n*-tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fase.

Los datos físicos y espectroscópicos de los diferentes aductos **13** se detallan a continuación, incluyéndose los tiempos de retención observados por HPLC quiral, especificando las condiciones en las que han sido determinadas las enantioselectividades de cada uno de los compuestos:

**2-[(4-Clorofenilmetil)amino]propanoato de *terc*-butilo (11a):**<sup>44</sup> sólido blanco; IR (KBr)  $\nu$  1729, 1634 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_{\text{H}}$  1.45 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.47 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 4.03 (1H, q,  $J$  = 6.9 Hz, CHCO), 7.38 (2H, d,  $J$  = 8.51 Hz, ArH), 7.72 (2H, d,  $J$  = 8.51 Hz, ArH), 8.24 (1H, s, CH=N); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_{\text{C}}$  14.1, 19.2, 61.0, 128.7, 129.5, 134.1, 136.9, 161.0, 171.6; MS (EI)  $m/z$  267 [M]<sup>+</sup>; Anal. calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>: C 62.80, H 6.78, N 5.23, encontrado: C 62.71, H 6.71, N 5.37.

**2-[(Tien-2-ylmetil)amino]propanoato de *terc*-butilo (11b):** aceite naranja; IR (KBr)  $\nu$  3102, 3084, 2978, 2934, 2870, 1738, 1675, 1632, 1161, 1044, 847, 726; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_{\text{H}}$  1.46 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.48 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 4.02 (1H, q,  $J$  = 6.8 Hz, CHCO), 7.00-7.09 (1H, dd,  $J$  = 3.75, 1.28 Hz, SCHCHCHR), 7.28-7.35 (1H, d,  $J$  = 3.66, SCHCHCHR), 7.39-7.43 (1H, d,  $J$  = 5.03, SCHCH), 8.39 (1H, s, CH=N); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_{\text{C}}$  19.8, 28.6, 68.4, 81.7, 127.9, 130.0, 131.7, 142.7, 156.2, 172.1; MS (EI)  $m/z$  267 [M]<sup>+</sup>.

<sup>80</sup> Laue, K. W.; Haufe, G. *Synthesis* **1998**, 1453.

<sup>44</sup> Jew, S.; Jeong, B.-S.; Lee, J.-H.; Yoo, M.-S.; Lee, Y.-J.; Park, B.; Kim, M. G.; Park, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4514.



**2-[(Naftalen-2-ilmetilen)amino]propanoato de *terc*-butilo (11c):**<sup>44</sup> sólido blanco; IR (KBr)  $\nu$  2980, 2871, 2927, 1737, 1633, 1147; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_{\text{H}}$  1.48 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.53 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz, CHCH<sub>3</sub>), 4.10 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz, CHCO), 7.40-7.63 (2H, m, ArH), 7.75-7.95 (3H, m, ArH), 8.00-8.17 (2H, m, ArH), 8.44 (1H, s, CH=N); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_{\text{C}}$  19.9, 28.5, 69.0, 81.5, 124.5, 126.9, 127.7, 128.3, 128.8, 129.1, 130.7, 133.4, 134.1, 135.3, 163.0, 172.3; MS (EI)  $m/z$  283 [M]<sup>+</sup>.

**2-Benzoilamino-3-fenil-2-metilpropionato de *terc*-butilo (13ca):**<sup>44</sup> sólido blanco; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_{\text{H}}$  1.56 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.86 (3H, s, CCH<sub>3</sub>), 3.27 (1H, d,  $J = 13.4$  Hz, CCHHAr), 3.86 (1H, d,  $J = 13.6$  Hz, CCHHAr), 7.04 (1H, s, NH), 7.17-7.23 (5H, m, ArH), 7.25-7.60 (3H, m, ArH), 7.73-7.76 (2H, m, ArH); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_{\text{C}}$  23.6, 27.7, 40.4, 61.5, 82.4, 126.6, 127.8, 128.3, 129.8, 131.1, 135.1, 136.6, 166.5, 172.9; MS (EI)  $m/z$  339 [M]<sup>+</sup>; HPLC: DAICEL CHIRALPAK AD,  $\lambda = 210$  nm, *n*-hexano/2-propanol, 98/2, 0.5 mL/min,  $t_{\text{r}} = 26.2$  min (*R*) y 32.6 min (*S*).

**2-Benzoilamino-3-(4-bromofenil)-2-metilpropionato de *terc*-butilo (13cb):** sólido blanco; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_{\text{H}}$  1.49 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.76 (3H, s, CCH<sub>3</sub>), 3.15 (1H, d,  $J = 13.4$  Hz, CCHHAr), 3.78 (1H, d,  $J = 13.7$  Hz, CCHHAr), 6.96-6.99 (2H, m, ArH), 7.28-7.31 (2H, m, ArH), 7.37-7.50 (3H, m, ArH), 7.66-7.69 (2H, m, ArH); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_{\text{C}}$  23.8, 27.9, 39.7, 61.6, 82.9, 120.7, 126.7, 128.5, 131.1, 131.4, 131.6, 135.1, 138.1, 166.7, 172.9; MS (EI)  $m/z$  420 [M+2]<sup>+</sup>; HPLC: DAICEL CHIRACEL OD-H,  $\lambda = 210$  nm, *n*-hexano/2-propanol, 99/1, 0.7 mL/min,  $t_{\text{r}} = 22.2$  min (*R*) y 28.5 min (*S*).

**2-Benzoilamino-3-(4-*terc*-butilfenil)-2-metilpropionato de *terc*-butilo (13cc):**<sup>44</sup> sólido blanco; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_{\text{H}}$  1.24 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.48 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.77 (3H, s, CCH<sub>3</sub>), 3.17 (1H, d,  $J = 13.7$  Hz, CCHHAr), 3.71 (1H, d,  $J = 13.7$  Hz, CCHHAr), 6.95 (1H, s, ArH), 7.03-7.06 (2H, m, ArH), 7.18-7.21 (2H, m, ArH), 7.35-7.49 (2H, m, ArH), 7.65-7.68 (2H, m, ArH), 8.03-8.11 (1H, m, ArH); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_{\text{C}}$  23.8, 28.0, 29.7, 30.9, 31.3, 34.3, 40.3, 61.8, 82.6, 124.9, 126.8, 128.4, 128.5, 129.3, 129.6, 130.2, 131.3, 133.6, 133.7, 135.4, 149.5, 166.7, 171.2, 173.3; MS (EI)  $m/z$  395 [M]<sup>+</sup>; HPLC: DAICEL CHIRALPAK AD,  $\lambda = 210$  nm, *n*-hexano/2-propanol, 98/2, 0.7 mL/min,  $t_{\text{r}} = 20.6$  min (*R*) y 23.2 min (*S*).

**2-Benzoilamino-2-metil-3-(*m*-tolil)propionato de *terc*-butilo (13cd):**<sup>44</sup> sólido blanco; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_{\text{H}}$  1.79 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 2.19 (3H, s, CCH<sub>3</sub>), 3.15 (1H, d,  $J = 13.7$  Hz, CCHHAr), 3.74 (1H, d,  $J = 13.4$  Hz, CCHHAr), 6.89-7.09 (4H, m, ArH), 7.35-7.48 (4H, m, ArH), 7.65-7.99 (2H, m, ArH); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_{\text{C}}$  21.2, 23.8, 27.9, 40.6, 61.9, 82.7, 126.7, 126.9, 127.5,

<sup>44</sup> Jew, S.; Jeong, B.-S.; Lee, J.-H.; Yoo, M.-S.; Lee, Y.-J.; Park, B.; Kim, M. G.; Park, H. J. *Org. Chem.* **2003**, *68*, 4514.

127.9, 128.5, 130.0, 130.8, 131.3, 166.9, 173.2; MS (EI)  $m/z$  353  $[M]^+$ ; HPLC: DAICEL CHIRALPAK AD,  $\lambda = 210$  nm, *n*-hexano/2-propanol, 98/2, 0.5 mL/min,  $t_r = 21.6$  min (*R*) y 26.0 min (*S*).

**2-Benzoilamino-2-metil-3-(4-trifluorometilfenil)propionato de *terc*-butilo (13ce):**<sup>44</sup> sólido blanco; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_H$  1.49 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.79 (3H, s, CCH<sub>3</sub>), 3.27 (1H, d,  $J = 13.7$  Hz, CCHHAr), 3.91 (1H, d,  $J = 13.7$  Hz, CCHHAr), 6.99 (1H, s, ArH), 7.21-7.23 (1H, m, ArH), 7.37-7.57 (4H, m, ArH), 7.66-7.69 (2H, m, ArH), 7.99-8.02 (2H, m, ArH); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_C$  23.9, 29.5, 30.5, 40.1, 40.5, 61.7, 63.8, 83.2, 124.9, 125.5, 126.7, 128.3, 128.6, 128.9, 129.5, 130.1, 131.6, 132.9, 133.0, 134.9, 166.8, 172.9; MS (EI)  $m/z$  407  $[M]^+$ ; HPLC: DAICEL CHIRACEL OD-H,  $\lambda = 210$  nm, *n*-hexano/2-propanol, 98/2, 0.5 mL/min,  $t_r = 14.9$  min (*R*) y 16.5 min (*S*).

**2-Benzoilamino-2-metilpent-4-enoato de *terc*-butilo (13cf):**<sup>44</sup> sólido blanco; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_H$  1.48 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.70 (3H, s, CCH<sub>3</sub>), 2.56 (1H, dd,  $J = 15.0, 7.1$  Hz, CCHHCH=CH<sub>2</sub>), 3.24 (1H, dd,  $J = 15.0, 7.1$  Hz, CCHHCH=CH<sub>2</sub>), 5.04-5.13 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.58-5.72 (1H, m, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 7.13 (1H, s, ArH), 7.37-7.48 (2H, m, ArH), 7.74-7.77 (2H, m, ArH), 8.08-8.11 (1H, m, ArH); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_C$  23.0, 27.9, 40.2, 60.6, 82.4, 118.9, 126.8, 128.3, 128.4, 128.9, 129.6, 130.0, 130.5, 131.3, 132.6, 133.5, 134.5, 135.0, 166.4, 173.4; MS (EI)  $m/z$  289  $[M]^+$ ; HPLC: DAICEL CHIRALPAK AD,  $\lambda = 210$  nm, *n*-hexano/2-propanol, 99/1, 0.7 mL/min,  $t_r = 21.8$  min (*R*) y 24.6 min (*S*).

**2-Benzoilamino-2-metilpent-4-inoato de *terc*-butilo (13cg):**<sup>44</sup> sólido blanco; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_H$  1.49 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.69 (3H, s, CCH<sub>3</sub>), 1.93 (1H, t,  $J = 2.7$  Hz, C≡CH), 2.84 (1H, dd,  $J = 14.2, 2.7$  Hz, CHHC≡CH), 3.37 (1H, dd,  $J = 14.2, 2.7$  Hz, CHHC≡CH), 7.15 (1H, s, ArH), 7.38-7.51 (3H, m, ArH), 7.77-7.80 (2H, m, ArH); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_C$  22.8, 26.2, 27.8, 60.0, 70.7, 79.7, 82.8, 126.9, 128.5, 131.5, 134.9, 166.6, 172.3; MS (EI)  $m/z$  287  $[M]^+$ ; HPLC: DAICEL CHIRALPAK AD,  $\lambda = 210$  nm, *n*-hexano/2-propanol, 98/2, 0.4 mL/min,  $t_r = 40.9$  min (*R*) y 44.0 min (*S*).

<sup>44</sup> Jew, S.; Jeong, B.-S.; Lee, J.-H.; Yoo, M.-S.; Lee, Y.-J.; Park, B.; Kim, M. G.; Park, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4514.





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

*Capítol I*

**5. Conclusiones**



1. El contraanión que acompaña a las sales de amonio con dos unidades de alcaloide derivadas de cinconidina y cinconina, empleadas como catalizadores de transferencia de fase quirales, puede jugar un importante papel en la enantioselectividad de la reacción de alquilación y de adiciones conjugadas de iminoglicinatos. El poder conseguir unas mejores enantioselectividades mediante esta variación de las características del catalizador resulta más sencillo que lograrlas mediante un cambio en las características estructurales del mismo.
2. Para la reacción de alquilación de derivados imínicos de glicina, el citado cambio de contraanión desde cloruro o bromuro a tetrafluoroborato o hexafluorofosfato provoca, generalmente, un aumento en la enantioselectividad de la reacción. En los catalizadores *O(9)*-alilados se observa una mayor influencia del contraanión, lo que se traduce en *ee*'s finales más altos y en una mayor diferencia de enantioselectividad con respecto a los bromuros de los que proceden. Este efecto suele ser mayor en el caso de utilizar hexafluorofosfato como contraanión de la sal de amonio.
3. El empleo de estas sales de amonio con dos unidades de alcaloide como catalizadores de transferencia de fase con diferentes contraaniones en reacciones de adición Michael de derivados imínicos de glicina con olefinas electrón-deficientes supone incrementar la enantioselectividad a partir del cambio de los contraaniones de partida, cloruro y bromuro, por tetrafluoroborato y hexafluorofosfato. La mejor enantioselectividad en aceptores Michael se observa usando sales de amonio con dos unidades de alcaloide con hexafluorofosfato como anión.
4. Todos estos catalizadores con dos unidades de alcaloide derivados de cinconidina y cinconina pueden ser recuperados del medio de reacción mediante precipitación con éter dietílico y posterior filtración para poder reutilizarlos posteriormente sin pérdida de actividad de los mismos.
5. La enantioselectividad obtenida en la reacción de alquilación de iminoésteres derivados de glicina bajo condiciones de transferencia de fase y mediante el empleo de sales de amonio con una unidad de cinconidina o cinconina, puede ser mejorada de manera considerable si se intercambia el

contraanión cloruro o bromuro del catalizador por tetrafluoroborato y hexafluorofosfato, a la vez que permiten usar condiciones de reacción menos estrictas y una carga de catalizador menor.

6. La utilización de sales de amonio con una unidad de alcaloide procedente de *Cinchona* con el grupo OH libre como catalizadores de transferencia de fase permite la obtención de derivados de  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -aminoácidos de elevada riqueza enantiomérica derivados de la alquilación de iminoésteres derivados de alanina y 2-naftaldehído. La combinación de estos organocatalizadores y determinadas condiciones de reacción ( $\text{RbOH}\cdot\text{nH}_2\text{O}$ ,  $\text{PhMe}/\text{CHCl}_3$ ,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ) conduce a la obtención de los valores más altos de enantioselectividades para derivados de  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -aminoácidos obtenidos hasta la fecha, incluso en condiciones menos estrictas y con una cantidad de catalizador menor.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



---

---

*CAPÍTULO II*  
*Síntesis asimétrica de cianhidrinas*

---

---







Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

*Capítulo II*

**1. Antecedentes Bibliográficos**



### II.2.1. SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE CIANHIDRINAS

Las cianhidrinas han sido consideradas como moléculas muy versátiles en síntesis orgánica. El interés por su preparación, especialmente la de cianhidrinas enantioméricamente enriquecidas, se ha visto incrementado en los últimos años, pues son intermedios sintéticos valiosos para la obtención de compuestos biológicamente activos.

Los dos grupos funcionales presentes en las cianhidrinas son fácilmente transformables en un amplio rango de productos, que incluyen  $\alpha$ -hidroxiácidos,<sup>81</sup>  $\alpha$ -hidroxicetonas,<sup>82</sup>  $\beta$ -hidroxiaminas primarias<sup>83</sup> y secundarias,<sup>84</sup>  $\beta$ -hidroxiaminas,  $\alpha$ -aminonitrilos,<sup>85</sup>  $\alpha$ -hidroxiésteres,<sup>86</sup>  $\alpha$ -sulfoniloxinitrilos,<sup>87</sup>  $\alpha$ -fluoronitrilos,<sup>88</sup> 3-amino-2-trimetilsiloxi-2-alquenoatos,<sup>89</sup> piperidinas 2,3-sustituidas<sup>90</sup> y azacicloalcan-3-oles<sup>91</sup> (Figura XXVI).

Algunas de las aplicaciones específicas de las cianhidrinas enantioméricamente enriquecidas son, por ejemplo, la síntesis de productos farmacéuticos como el ditiazem (**LII**),<sup>92</sup> un agente vasodilatador con actividad bloqueadora de los canales de calcio.

<sup>81</sup> Schwindt, M. A.; Belmont, D. T.; Carlson, M.; Franklin, L. C.; Hendrickson, V. S.; Karrick, G. L.; Poe, R. W.; Sobieray, D. M.; Van de Vusse, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9564.

<sup>82</sup> Pirrung, M. C.; Shuey, S. W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3890.

<sup>83</sup> (a) Lu, Y.; Miet, C.; Kunesch, N.; Poisson, J. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 893. (b) Brown, R. F. C.; Donohue, A. C.; Jackson, W. R. K. McCarthy, T. D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13739. (c) Zhao, X.; Wan, X.; *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 513.

<sup>84</sup> (a) Jackson, W. R.; Jacobs, H. A.; Matthews, B. R.; Jayatilake, G. S.; Watson, K. G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1447. (b) Tellitu, I.; Badía, D.; Domínguez, E.; García, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1567. (c) Effenberger, F.; Eichhorn, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 469.

<sup>85</sup> Gaucher, A.; Ollivier, J.; Salaün, J. *Synlett* **1991**, 151.

<sup>86</sup> Parisi, M. F.; Gattuso, G.; Notti, A.; Raymo, F. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5174.

<sup>87</sup> Effenberger, F.; Stelzer, U. *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 868; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 873.

<sup>88</sup> Stelzer, U.; Effenberger, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 161.

<sup>89</sup> Syed, J.; Förster, S.; Effenberger, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 805.

<sup>90</sup> Monterde, M. I.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 525.

<sup>91</sup> Monterde, M. I.; Nazabadioko, S.; Rebolledo, F.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3449.

<sup>92</sup> Watson, K. G.; Fung, Y. M.; Gredley, M.; Bird, G. J.; Jackson, W. R.; Gountzos, H.; Matthews, B. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1018.

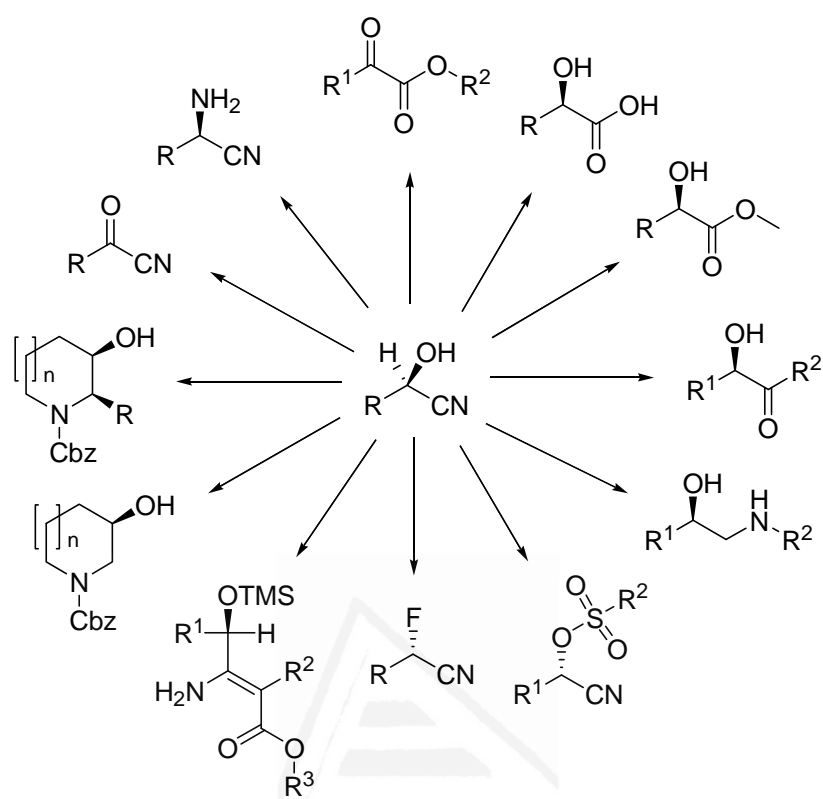


FIGURA XXVI

También se ha encontrado cianhidrinas como componentes de productos naturales como el disacárido cianogénico amigdalina (**LIII**)<sup>93</sup> o el insecticida natural fenvalerato A (**LIV**). Asimismo, la tembamida (**LV**) y la aegenila (**LVI**), que son dos hidroxiamidas que están presentes en la naturaleza y propiedades insecticidas, y ciertos extractos que contienen (-)-tembamida han exhibido actividad hipoglucémica;<sup>94</sup> o la biotina o vitamina B7 (**LVII**), que interviene en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y aminoácidos (Figura XXVII).

<sup>93</sup> Smitskamp-Wilms, E.; Brusée, J.; van der Gen, A. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1991**, *110*, 209.

<sup>94</sup> (a) Brown, R. F. C.; Jackson, W. R.; McCarthy, T. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 205. (b) Brown, R. F. C.; Donohue, A. C.; Jackson, W. R.; McCarthy, T. D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13739.

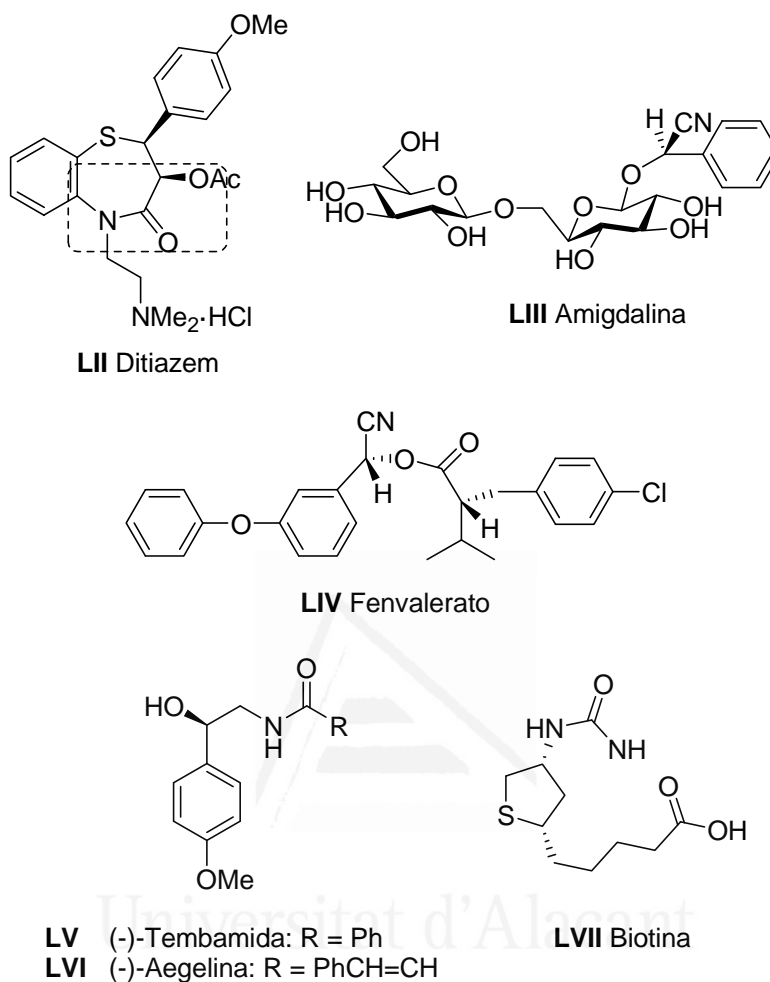


FIGURA XXVII

En particular, los procedimientos que permiten el acceso directo a cianhidrinas *O*-protegidas enantioméricamente enriquecidas son de especial interés, pues con ello se evita la reversibilidad que se produce en la adición del cianuro y, por tanto, un descenso en la enantioselectividad final de la reacción. Así, se han desarrollado procedimientos para la preparación enantioselectiva de cianhidrinas *O*-sililadas, *O*-fosforiladas, *O*-aciladas y *O*-formiladas a partir de aldehídos y cetonas.<sup>95</sup>

<sup>95</sup> (a) North, M. *Synlett* **1993**, 807. (b) Effenberg, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1555. (c) Gregory, R. J. H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3649. (d) North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 147. (e) Brunel, J.-M.; Holmes, I. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2752. (f) Chen, F.-X.; Feng, X. *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 77. (g) Baeza, A.; Sansano, J. M.; Saá, J. M.; Nájera, C. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 213.

Entre estas cianhidrinas *O*-protegidas, los carbonatos muestran una serie de ventajas. Son configuracionalmente estables y significativamente menos susceptibles a la descomposición que otros derivados, pudiendo ser preparados usando reactivos baratos y poco tóxicos. Los cianocarbonatos han mostrado una excelente estabilidad configuracional en procesos de hidrólisis ácida, en reducciones para dar  $\beta$ -aminoalcoholes<sup>96</sup> y en sustituciones nucleofílicas catalizadas por paladio.<sup>97</sup>

La síntesis directa de cianhidrinas *O*-formiladas enriquecidas enantioméricamente ha sido llevada a cabo, principalmente, mediante adición de cianoformiatos de alquilo (ROCOCN) a aldehídos en presencia de cantidades catalíticas de un complejo metálico quirál. De esta manera, complejos salen bimetálicos de titanio **LVIII**<sup>98</sup> han sido usados como catalizadores quirales, así como catalizadores multicomponentes de titanio<sup>99</sup> y complejos heterobimetálicos de titanio-vanadio con mezcla de **LVIII** y **LIX**<sup>100</sup> (Figura XXVIII).



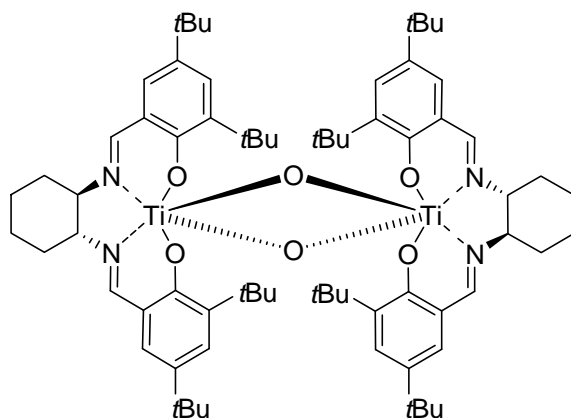
<sup>96</sup> (a) Casas, J.; Baeza, A.; Sansano, J. M.; Nájera, C.; Saá, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 197. (b) Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1949.

<sup>97</sup> Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3837.

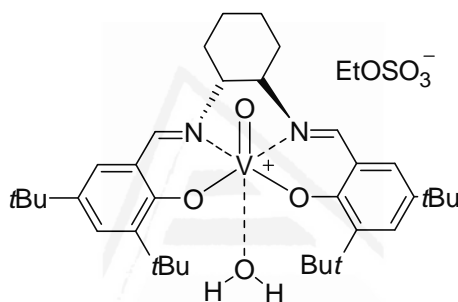
<sup>98</sup> (a) Belokon', Y. N.; Blacker, A. J.; Clutterbuck, L. A.; North, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4505. (b) Belokon', Y. N.; Blacker, A. J.; Carta, P.; Clutterbuck, L. A.; North, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10433. (c) Belokon', Y. N.; Clegg, W.; Harrington, R. W.; Ishibashi, E.; Nomura, H.; North, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9724. (d) Chen, S.-K.; Peng, D.; Zhou, H.; Wang, L.-W.; Chen, F.-X.; Feng, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 639. (e) Lundgren, S.; Wingstrand, E.; Penhoat, M.; Moberg, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11592. (f) Belokon', Y. N.; Ishibashi, E.; Nomura, H.; North, M. *Chem. Commun.* **2006**, *16*, 1775.

<sup>99</sup> Gou, S.; Chen, X.; Xiong, Y.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5732.

<sup>100</sup> Belokon', Y. N.; Clegg, W.; Harrington, R. W.; Young, C.; North, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5287.



LVIII



LIX

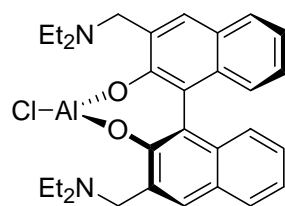
FIGURA XXVIII

Además, la cianoformilación enantioselectiva de aldehídos también ha sido llevada a cabo empleando catalizadores bifuncionales con binaftilo y aluminio del tipo **LX** y con el complejo de litio y aluminio con cinconina **LXI**.<sup>101</sup> A su vez, el complejo de ytrio y litio **LXII** ha sido utilizado en la cianoetoxicarbonilación asimétrica<sup>102</sup> (Figura XXIX).

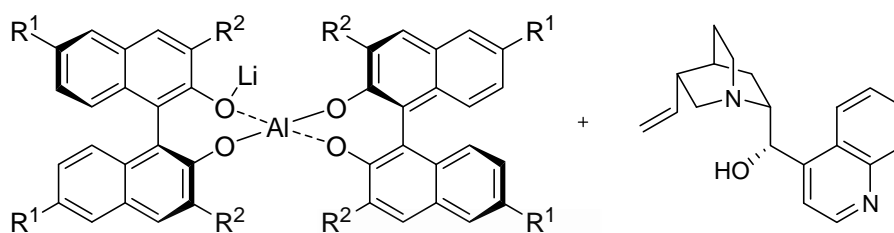
<sup>101</sup> (a) Casas, J.; Baeza, A.; Sansano, J. M.; Nájera, C.; Saá, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 197. (b) Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1949. (c) Gou, S.; Wang, J.; Liu, X.; Wang, W.; Chen, F.-X.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 343.

<sup>102</sup> (a) Tian, J.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3636. (b) Yamagiwa, N.; Tian, J.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3413.

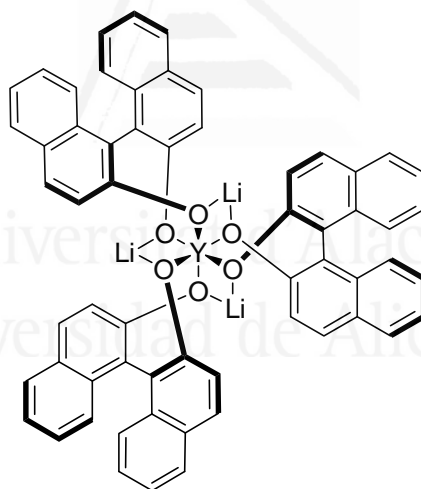




LX



LXI



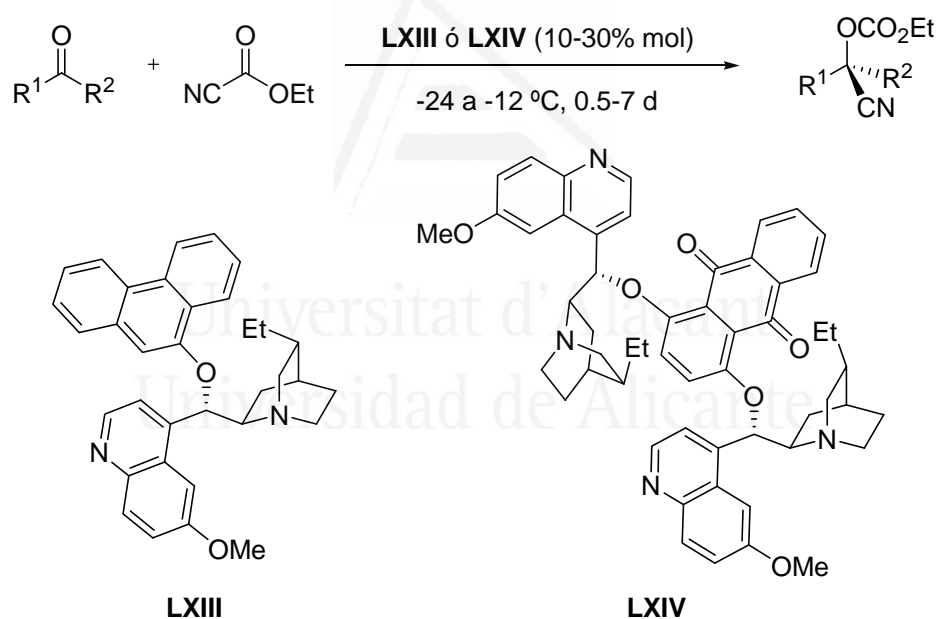
LXII

FIGURA XXIX

Aunque estos catalizadores quirales han dado lugar a altas enantioselectividades en la reacción de adición de cianoformatos de alquilo a aldehídos, existe una serie de desventajas inherentes asociadas al uso de estos complejos metálicos que, en primera instancia, dificultan su uso a gran escala. Así, la mayoría de ellos son sensibles al aire y a la humedad, lo que

hace precisa su utilización con extrema precaución y bajo condiciones de reacción bastante estrictas. A esto hay que añadir que no son recuperables y que, frecuentemente, grandes cantidades (5-20% mol) de ligandos quirales son necesarios, aparte de la presencia de aditivos. Todo ello hace deseable el desarrollo de organocatalizadores efectivos, sin presencia de metales, para la cianoformilación enantioselectiva de compuestos carbonílicos.

La adición enantioselectiva organocatalizada de cianoformatos de alquilo a compuestos carbonílicos es un campo en el que puede encontrarse pocos ejemplos. El primero de ellos fue descrito por Deng y col. usando los derivados **LXIII** y **LXIV** para la adición enantioselectiva de cianoformiato de etilo a cetonas alifáticas, incluyendo cetonas cíclicas (Esquema V). Sin embargo, las condiciones de reacción óptimas comprenden cantidades altas de catalizador (10-30% mol), bajas temperaturas (de -24 a -12 °C) y tiempos de reacción largos (hasta 7 días), obteniendo los cianocarbonatos correspondientes con un exceso enantiomérico comprendido entre el 59% y el 97%.<sup>103</sup>



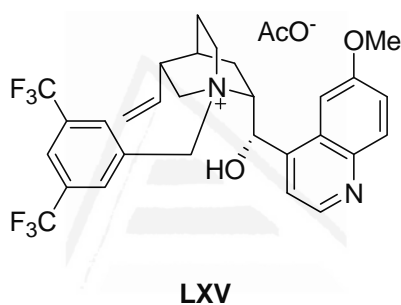
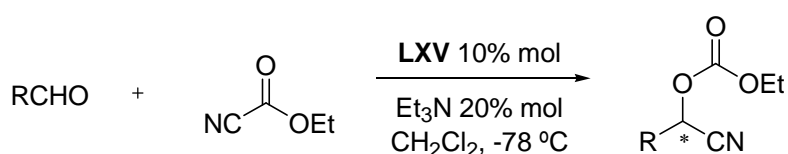
ESQUEMA V

Con este mismo tipo de organocatalizadores, Deng y col. han conseguido llevar a cabo también la cianosililación de  $\alpha,\alpha$ -dialcoxiconas

<sup>103</sup> Tian, S.-K.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195.

(acetalcetonas), obteniendo excelentes enantioselectividades (hasta 98% *ee*).<sup>104</sup>

Recientemente, Feng y col. publicaron la formilación enantioselectiva de aldehídos catalizada por la sal de amonio quiral derivada de quinidina **LXV**, usando una cantidad de catalizador de 10% mol, en presencia de trietilamina (20% mol) a -78 °C, dando lugar a enantioselectividades moderadas (61-72% *ee*) con tiempos de reacción comprendidos entre 1 y 6 días (Esquema VI).<sup>105</sup>



ESQUEMA VI

A la vista de estos antecedentes, se pensó en poder emplear las sales de amonio recuperables descritas en el Capítulo 1 como organocatalizadores en reacciones de formilación enantioselectiva de aldehídos.

<sup>104</sup> Tian, S.-K.; Hong, R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9900.

<sup>105</sup> Peng, D.; Zhou, H.; Liu, X.; Wang, L.; Chen, S.; Feng, X. *Synlett* **2007**, 2448.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

*Capítulo II*

**2. Objetivos**



De acuerdo con lo expuesto en los Antecedentes Bibliográficos, se plantearon los siguientes objetivos:

1. Utilizar las sales de amonio **1** y **2** como organocatalizadores quirales en la reacción de cianoformilación de aldehídos con el fin de obtener los cianocarbonatos enantioméricamente enriquecidos correspondientes.
2. Recuperar el catalizador empleado y reutilizarlo posteriormente.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

*Capítulo II*

**3. Discusión de resultados**





## SALES DE AMONIO 1 Y 2 COMO CATALIZADORES EN LA REACCIÓN DE CIANOFORMILACIÓN DE ALDEHÍDOS

En un principio, se llevó a cabo la reacción modelo de cianoformilación de benzaldehído con cianoformiato de metilo **15a** mediante el empleo de la sal de amonio derivada de cinconidina **1a** como organocatalizador, bajo condiciones de reacción similares a las utilizadas por el grupo de Feng (10% mol catalizador, 20% mol Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), pero a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones, se obtuvo un rendimiento cuantitativo al cabo de 2 h de reacción con un 60% *ee* de la (*R*)-cianhidrina *O*-formilada **16aa** (Tabla 10, entrada 1). La estereoquímica (*R*) del producto **16aa** se asignó de acuerdo a los tiempos de retención relativos descritos en HPLC con columna quiral.<sup>106</sup>

Este resultado fue muy prometedor, puesto que utilizando la sal de amonio **LXV** sólo se ha llegado a conseguir un 44% *ee* de la correspondiente cianhidrina *O*-protegida trabajando a -15 °C.<sup>105</sup>

Sin embargo, cuando se utilizó la sal de amonio *O*-alilada de dos unidades de cinconidina **1b** como catalizador de la reacción, no se produjo ninguna enantioselectividad para el producto **16aa** (Tabla 10, entrada 2). Este resultado muestra la importancia de la presencia del grupo OH libre en la estructura del organocatalizador. Además, el intercambio del contraanión cloruro de **1a** por el anión tetrafluoroborato de la sal **1c**, que anteriormente supuso una mejora sustancial en la enantioselectividad de las reacciones de alquilación y adición Michael (véase Apartados I.3.3. y I.3.5. del Capítulo 1), no trajo consigo ningún incremento en la enantioselectividad de la reacción, sino una disminución (44% *ee*) (Tabla 10, entrada 3). Así pues, la sal de amonio **1a** resultó ser la adecuada para usarla en las reacciones siguientes.

El próximo paso fue determinar si la cantidad de catalizador empleado podría ser disminuida sin que por ello se modifiquen sus propiedades de inducción asimétrica. Por ello, se redujo la cantidad del organocatalizador **1a** a la mitad (5% mol), no observando ninguna influencia en la enantioselectividad final de **16aa** (Tabla 10, entrada 4). Un hecho muy interesante se produjo cuando esa cantidad de catalizador se bajó drásticamente hasta el 1% mol. En este caso, también se obtuvo, al igual que en los casos anteriores, un rendimiento cuantitativo para el producto **16aa** en el mismo tiempo de reacción y un destacable 69% *ee* (Tabla 10, entrada 5).

También se emplearon otros cianoformiatos de alquilo, como el cianoformiato de etilo **15b** y el cianoformiato de bencilo **15c**, que sirvieran

---

<sup>106</sup> Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1949.

<sup>105</sup> Peng, D.; Zhou, H.; Liu, X.; Wang, L.; Chen, S.; Feng, X. *Synlett* **2007**, 2448.

como fuente de cianuro bajo las mismas condiciones de reacción y cantidad de catalizador. Para los correspondientes productos formilados **16ba** y **16ca** se observó un ligero descenso en sus enantioselectividades con respecto a **16aa** (Tabla 10, entradas 6 y 7).

La siguiente etapa en la optimización fue investigar si la enantioselectividad de la reacción se podía incrementar si se efectuaba una disminución en la temperatura de reacción. Así, cuando la temperatura se situó en 10 °C, la reacción se alargó hasta 3 horas, pero se obtuvo el compuesto **16aa** de forma cuantitativa en un 80% *ee* (Tabla 10, comparar entradas 5 y 8). Este resultado puede ser considerado excelente si lo comparamos con el 67% *ee* descrito a una temperatura de trabajo de -78 °C.<sup>105</sup>

Sin embargo, cuando la temperatura de reacción se disminuyó aún más, hasta 0 °C, se obtuvo el producto **16aa** con un 75% *ee* en 6 horas de reacción (Tabla 10, entrada 9). Este descenso en la enantioselectividad se hizo patente también, incluso en términos mayores, al trabajar a -20 °C, pues únicamente se pudo conseguir un 61% *ee* al cabo de 15 horas de reacción (Tabla 10, entrada 10).

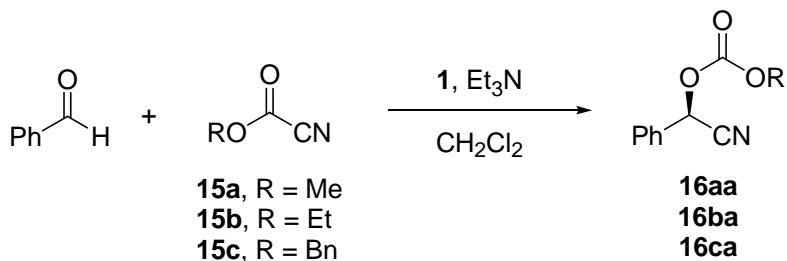
Además, también se investigó el posible efecto que supondría variar la cantidad de Et<sub>3</sub>N en la reacción. Por ello, se disminuyó dicha cantidad y se observaron valores más bajos de rendimiento y enantioselectividad, así como tiempos de reacción más largos (Tabla 10, entradas 11 y 12). Otras bases, como la dicitohexilmetilamina o la piridina, o disolventes como DMSO,<sup>107</sup> CHCl<sub>3</sub> ó mezcla PhMe/CHCl<sub>3</sub> 7/3, dieron lugar a valores muy bajos de enantioselectividad para **16aa**.

---

<sup>105</sup> Peng, D.; Zhou, H.; Liu, X.; Wang, L.; Chen, S.; Feng, X. *Synlett* **2007**, 2448.

<sup>107</sup> Iwanami, K.; Hinakubo, Y.; Oriyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5881.

**Tabla 10.** Adición organocatalizada de diversos cianoformiatos de alquilo a benzaldehído. Optimización de condiciones de reacción.

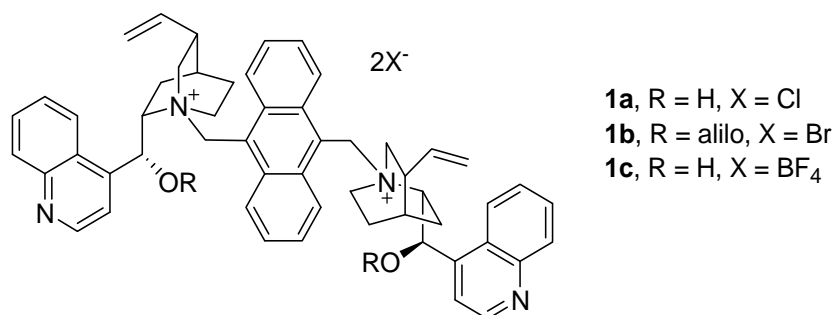


Entrada	<b>1</b> (% mol)	<b>15</b>	Et <sub>3</sub> N (% mol)	T (°C)	t (h)	Producto		
						N°	Rto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	<b>1a</b> (10)	<b>15a</b>	20	25	2	<b>16aa</b>	99	60
2	<b>1b</b> (10)	<b>15a</b>	20	25	2	<b>16aa</b>	99	0
3	<b>1c</b> (10)	<b>15a</b>	20	25	2	<b>16aa</b>	99	44
4	<b>1a</b> (5)	<b>15a</b>	20	25	2	<b>16aa</b>	99	60
5	<b>1a</b> (1)	<b>15a</b>	20	25	2	<b>16aa</b>	99	69
6	<b>1a</b> (1)	<b>15b</b>	20	25	3	<b>16ba</b>	99	56
7	<b>1a</b> (1)	<b>15c</b>	20	25	3	<b>16ca</b>	99	65
8	<b>1a</b> (1)	<b>15a</b>	20	10	3	<b>16aa</b>	99	80
9	<b>1a</b> (1)	<b>15a</b>	20	0	6	<b>16aa</b>	99	75
10	<b>1a</b> (1)	<b>15a</b>	20	-20	15	<b>16aa</b>	99	61
11	<b>1a</b> (1)	<b>15a</b>	10	10	8	<b>16aa</b>	88 <sup>c</sup>	74
12	<b>1a</b> (1)	<b>15a</b>	5	10	9	<b>16aa</b>	85 <sup>c</sup>	63

<sup>a</sup> Determinado a partir del crudo puro del producto por <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz) y con >95% de pureza a través de CGL.

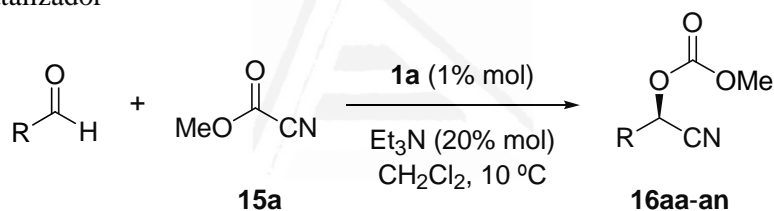
<sup>b</sup> Determinado a través de HPLC quiral.

<sup>c</sup> Determinado a través de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz).



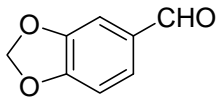
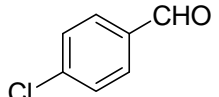
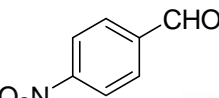
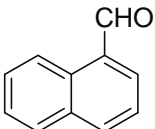
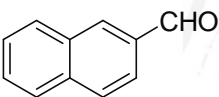
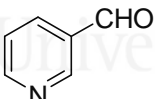
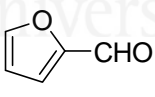
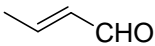
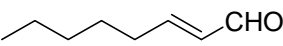
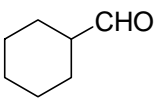
Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la reacción modelo (1% mol **1**, 20% mol Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10 °C), se determinó la enantioselectividad de la reacción para una serie de aldehídos (Tabla 11). Todas las cianhidrinas (*R*)-*O*-metoxicarbonílicas **16a** fueron aisladas como crudos puros de los productos (ver notas al pie de la Tabla 11) y, en general, bastaron 2-4 horas de reacción.

**Tabla 11.** Cianofornilación enantioselectiva de aldehídos usando **1a** como organocatalizador



Entrada	Aldehído	Tiempo (h)	Producto		
			Nº	Rto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1		3	<b>16aa</b>	99	80
2		3	<b>16ab</b>	99	83
3		3	<b>16ac</b>	99	88
4		3	<b>16ad</b>	99	80

**Tabla 11.** Continuación.

Entrada	Aldehído	Tiempo (h)	Producto		
			Nº	Rto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
5		2	<b>16ae</b>	99	83
6		3(8) <sup>c</sup>	<b>16af</b>	99	41(71) <sup>c</sup>
7		4	<b>16ag</b>	99	75
8		3	<b>16ah</b>	99	78
9		3	<b>16ai</b>	99	75
10		3	<b>16aj</b>	99	0
11		3	<b>16ak</b>	99	81
12		3	<b>16al</b>	97	60 <sup>e</sup>
13		3	<b>16am</b>	88	46 <sup>e</sup>
14		3	<b>16an</b>	86	40 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Determinado a partir del crudo puro del producto por <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz) y con >95% de pureza a través de CGL.

<sup>b</sup> Determinado a través de HPLC con columna quiral.

<sup>c</sup> En paréntesis, resultados obtenidos cuando las reacciones se llevaron a cabo a -20 °C.

<sup>d</sup> Determinado por <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz).

<sup>e</sup> Determinado por CGL quiral.

La presencia del grupo metilo en posición 4 del anillo aromático en el benzaldehído produjo una mayor enantioselectividad para la correspondiente cianhidrina formilada **16ab** (Tabla 11, comparar entradas 1 y 2). Cuando se empleó un aldehído con presencia de un grupo de mayor capacidad electrón-donante, como es el caso del 4-metoxibenzaldehído, la correspondiente cianhidrina *O*-protegida **16ac** fue aislada en un 88% *ee* (Tabla 11, entrada 3). Este resultado es destacable, pues sólo se ha conseguido obtener un 65% de rendimiento del producto **16ac** con 70% *ee* a -78 °C cuando se ha usado la sal de amonio **LXV** y durante un tiempo de 160 horas.<sup>105</sup> La presencia de otros grupos ricos en electrones, como es el caso del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído o la heliotropina (benzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldehído), originó un aumento en la enantioselectividad de los productos **16ad** y **16ae** en un 80% y 83% *ee*, respectivamente (Tabla 11, entradas 4 y 5).

Cuando el 4-clorobenzaldehído fue empleado en la reacción, la enantioselectividad final fue más baja, dando lugar al producto **16af** en sólo un 41% *ee* (Tabla 11, entrada 6). En este caso, una disminución de la temperatura de reacción hasta -20 °C fue beneficiosa y el exceso enantiomérico final fue mejorado hasta conseguir un 71% *ee* (Tabla 11, entrada 6). Sin embargo, cuando se recurrió a emplear un aldehído con presencia de un grupo electrón-atrayente más potente, como es el 4-nitrobenzaldehído, se obtuvo el producto **16ag** en un 75% *ee* bajo las condiciones típicas de reacción (Tabla 11, entrada 7). Este resultado es interesante, pues este sustrato origina bajas enantioselectividades (26% *ee*) al utilizar complejos de aluminio quirales como catalizadores, probablemente debido a la competencia en la coordinación que se establece entre el grupo nitro y el metal.<sup>108</sup> Además, otros aldehídos aromáticos, como el 1-naftaldehído y el 2-naftaldehído, dieron lugar a enantioselectividades finales de 78% y 75% para los productos **16ah** y **16ai**, respectivamente (Tabla 11, entradas 8 y 9).

El uso de un aldehído heteroaromático con carácter básico como el nicotinaldehído dio el producto **16aj** racémico (Tabla 11, entrada 10). Este resultado era esperable de alguna manera, puesto que podría producirse una competencia de la piridina, que se emplea en cantidad estequiométrica, con la trietilamina del medio en el proceso de activación del reactivo de cianación. Sin embargo, cuando se empleó otro aldehído heteroaromático, como el furfural, el correspondiente cianoformiato obtenido **16ak** fue aislado cuantitativamente con un 81% *ee* (Tabla 11, entrada 11). Además, aldehídos

---

<sup>105</sup> Peng, D.; Zhou, H.; Liu, X.; Wang, L.; Chen, S.; Feng, X. *Synlett* **2007**, 2448.

<sup>108</sup> (a) Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3143. (b) Baeza, A.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3849.

$\alpha,\beta$ -insaturados provocaron un descenso en el exceso enantiomérico final con respecto a aldehídos aromáticos, tal y como se muestra en la formilación del (*E*)-crotonaldehído y el (*E*)-2-octenal, los cuales dieron los productos **16al** con un 60% *ee* y **16am** en un 46% *ee*, respectivamente (Tabla 11, entradas 12 y 13). Un aldehído alifático, como el ciclohexanocarbaldehído, originó una pobre enantioselectividad, concretamente de un 40% *ee*. (Tabla 11, entrada 14).

Puesto que la sal de amonio con dos unidades de alcaloide **1a** puede ser recuperada mediante precipitación en éter dietílico y posterior filtración, como se ha descrito en el Capítulo 1, se estudió su recuperación en una reacción de cianofornilación de benzaldehído con una cantidad de catalizador correspondiente al empleo de 4 mmol de aldehído. En este caso, una vez concluida la reacción se evaporó el diclorometano y se disolvió el crudo de reacción en éter dietílico. Se filtró el precipitado y la recuperación del catalizador **1a** alcanzó el 94%, pudiendo ser reutilizado sin ninguna pérdida de actividad. El rendimiento final y la enantioselectividad del producto **16aa** obtenido con este escalado de reacción resultó ser similar a los obtenidos para la reacción en escala más pequeña (Tabla 11, entrada 1).

El mecanismo por el que transcurre esta transformación enantioselectiva no ha sido clarificado todavía. Puesto que la presencia de un grupo hidroxilo libre en el catalizador es crucial, cabe pensar que pueda establecerse un enlace de hidrógeno entre dicho grupo hidroxilo y el grupo carbonilo del aldehído en una etapa preliminar que suponga una clara interacción entre sustrato (aldehído) y catalizador. Además, el hecho de que las enantioselectividades más altas se hayan obtenido cuando se emplearon aldehídos aromáticos como sustratos, sugeriría la presencia de alguna interacción tipo  $\pi$  entre ambos compuestos. Pero la manera en la que se aproxima el anión cianuro al grupo carbonílico en el ataque nucleofílico es aún desconocida. Quizá la interacción preliminar del anión cianuro tenga lugar con el catión amonio cargado positivamente, para después abandonarlo y dirigirse hacia el carbonilo activado. Este anión cianuro aparecería en la reacción procedente de la formación de un derivado de aciltriethylamonio a través de la reacción del cianoforniato de alquilo con la triethylamina (Figura 4). Sin embargo, tampoco sería descartable postular un equilibrio con la adición no selectiva del ion cianuro seguida de una resolución cinética dinámica promovida por el catalizador para dar lugar al producto enantioméricamente enriquecido.<sup>104</sup> Más estudios son necesarios para dilucidar el mecanismo del proceso.

---

<sup>104</sup> Tian, S.-K.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195.



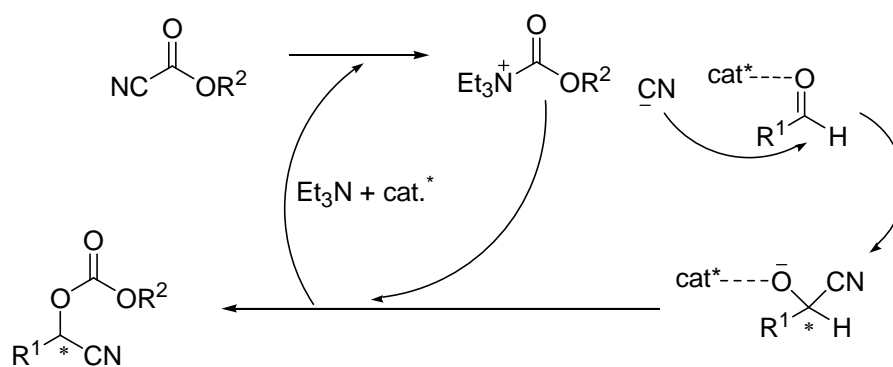


FIGURA 4

Se puede concluir, por tanto, que la sal de amonio con dos unidades de cinconidina **1a** puede ser usada como un eficiente y recuperable organocatalizador en la cianofornilación directa de aldehídos enantioselectiva mediante el empleo de cianoforniato de metilo como fuente de cianuro en presencia de trietilamina. Los cianoforniatos de metilo finales enantioméricamente enriquecidos son obtenidos de forma cuantitativa en tiempos de reacción cortos sin necesidad de bajas temperaturas ni de condiciones anhidras y con la carga más baja de catalizador empleada hasta la fecha para este tipo de reacción.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

*Capítulo II*

**4. Parte experimental**



## **II.4.1. GENERAL**

### **II.4.1.1. Disolventes y reactivos**

Los disolventes y reactivos empleados fueron del mejor grado comercialmente asequible y se utilizaron sin purificación previa, a menos que se indique lo contrario.

### **II.4.1.2. Instrumentación**

La refrigeración de los medios de reacción se consiguió con el empleo de un criostato Julabo FT901 digital, acompañado de su sonda de temperaturas y el empleo de un termómetro digital Heidolph EKT 3001.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet Impact 400D-FT. Las muestras se prepararon en película capilar sobre cristales de cloruro de sodio.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se efectuaron en la Unidad de Resonancia Magnética Nuclear perteneciente a los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante con los espectrómetros Bruker AC-300 de 300 MHz.

### **II.4.1.3. Cromatografía**

La cromatografía de gases se realizó en un cromatógrafo HP-5890, conectado a un procesador de señal Agilent acoplado a dicho cromatógrafo. La columna empleada es del tipo HP-1 (Crosslinked Methyl Silicone Gum) de 12 m de longitud y 0.2 mm de diámetro, impregnada por una película de fase estacionaria de 0.33  $\mu\text{m}$  de espesor. Las condiciones cromatográficas fueron: detector FID, nitrógeno como gas portador (4 mL/min), 100 kPa de presión en el inyector, 275 °C en el bloque de inyección y 300 °C de temperatura en el bloque de detección, 1.0  $\mu\text{L}$  de volumen de muestra y una velocidad de registro de 15 °C/min.

Las medidas para la determinación de las relaciones de enantiómeros por cromatografía de gases se realizaron en un cromatógrafo HP-5890, conectado a un registrador-integrador HP-3390-A. Las condiciones cromatográficas fueron: detector FID, nitrógeno como gas portador (2 mL/min), 250 °C y 260 °C de temperatura en el bloque de inyección y detección respectivamente, 0.2  $\mu\text{L}$  de volumen de muestra y una velocidad de registro de 5 mL/min. Para determinar la enantioselectividad del producto se utilizaron las siguientes condiciones: columna de relleno quiral Cyclosil-B; 105 °C de temperatura inicial, 1 min de tiempo inicial, velocidad de calentamiento de 2.0 °C/min, 180 °C de temperatura final y presión de 120 kPa.

Para la determinación de los excesos enantioméricos en HPLC se usaron sistemas Agilent-Hewlett Packard que consistía en una bomba G1311A, un inyector G1313A y un detector G1316A, indicándose la longitud de onda, la mezcla de disolventes, el flujo de disolvente, la columna utilizada y los tiempos de retención para cada uno de los compuestos analizados.

## II.4.2. DESCRIPCIÓN DE LAS EXPERIENCIAS

### Cianoformilación de aldehídos usando **1a** como organocatalizador. Procedimiento experimental

Sobre una solución del aldehído correspondiente (0.2 mmol), el catalizador **1a** (0.002 mmol, 1.7 mg) y Et<sub>3</sub>N (0.04 mmol, 5.5 μL) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (2 mL) y a la temperatura correspondiente, se añadió cianoformiato de metilo (0.3 mmol, 24 μL), gota a gota, necesiéndose de agitación vigorosa para que la reacción se lleve a cabo. Después de que la reacción se haya completado, comprobada su finalización por cromatografía de gases, se diluye la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O (20 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 5 mL). La combinación de fases orgánicas se secan con MgSO<sub>4</sub>, filtradas y evaporadas a vacío (15 Torr) para dar lugar a los productos correspondientes **16**, los cuales fueron analizados por espectroscopía <sup>1</sup>H-RMN.

Los datos físicos y espectroscópicos de los productos **16** obtenidos se detallan a continuación, incluyéndose los tiempos de retención observados por HPLC con columna quiral para los enantiómeros y las condiciones de separación de los mismos:

**2-(Metoxicarbonilo)-2-fenilacetonitrilo (16aa):**<sup>109</sup> aceite incoloro; IR (película)  $\nu$  2250, 1759 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_{\text{H}}$  3.87 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 6.27 (1H, s, CHCN), 7.47 (3H, m, ArH), 7.54 (2H, m, ArH); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_{\text{C}}$  55.8, 66.5, 115.6, 127.8, 129.2, 130.6, 131.1, 154.0; MS (EI)  $m/z$  191 [M]<sup>+</sup>; HRMS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: 191.0582, encontrado 191.0559; HPLC: DAICEL CHIRACEL OG,  $\lambda$  = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 99/1, 1.0 mL/min,  $t_{\text{r}}$  = 11.3 min (*R*) y 12.8 min (*S*).

**2-(Metoxicarbonilo)-2-(4-metilfenil)acetonitrilo (16ab):** aceite amarillento; IR (película)  $\nu$  2356, 1762 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta_{\text{H}}$  2.39 (3H, s, CH<sub>3</sub>ArH), 3.86 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 6.27 (1H, s, CHCN), 7.26 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz, ArH), 7.42 (2H, d,  $J$  = 8.2 Hz, ArH); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta_{\text{C}}$  21.3, 55.8, 66.5, 115.8, 127.9 (2), 129.9 (2), 141.0, 153.0, 154.1; HPLC: DAICEL CHIRACEL OG,  $\lambda$  = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 99/1, 1.0 mL/min,  $t_{\text{r}}$  = 11.0 min (*R*) y 12.5 min (*S*).

<sup>109</sup> Wuts, P. G. M.; Ashford, S. W.; Anderson, A. M.; Atkins, J. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1483.

**2-(Metoxicarboniloxi)-2-(4-metoxifenil)acetonitrilo (16ac):**<sup>101b</sup> aceite amarillento; IR (película)  $\nu$  2244, 1758  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta_{\text{H}}$  3.86, 3.88 (6H, 2 x s,  $\text{PhOCH}_3$ ,  $\text{COOCH}_3$ ), 6.23 (1H, s,  $\text{CHCN}$ ), 6.98 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 7.50 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{ArH}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta_{\text{C}}$  55.3, 55.8, 66.3, 114.8, 115.8, 123.1, 129.6, 154.0, 161.3; MS (EI)  $m/z$  221  $[\text{M}]^+$ ; HRMS calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ : 221.0688, encontrado 221.0684; HPLC: DAICEL CHIRACEL OG,  $\lambda = 210$  nm, *n*-hexano/2-propanol, 99/1, 1.0 mL/min,  $t_{\text{r}} = 20.5$  min (*R*) y 23.9 min (*S*).

**2-(Metoxicarboniloxi)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetonitrilo (16ad):** aceite amarillento; IR (película)  $\nu$  1996, 1763  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta_{\text{H}}$  3.74 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (9H, s, 3 x  $\text{CH}_3\text{OAr}$ ), 6.43 (2H, s,  $\text{ArH}$ ), 6.50 (1H, s,  $\text{CHCN}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta_{\text{C}}$  55.1, 56.1 (2), 60.3, 74.8, 100.8 (2), 114.9, 129.6, 137.6, 153.0 (2), 153.3; MS (EI)  $m/z$  281  $[\text{M}]^+$ ; HPLC: DAICEL CHIRACEL OD-H,  $\lambda = 254$  nm, *n*-hexano/2-propanol, 97/3, 1.0 mL/min,  $t_{\text{r}} = 29.3$  min (*R*) y 31.9 min (*S*).

**2-(Metoxicarboniloxi)-2-(3,4-metilendioxfenil)acetonitrilo (16ae):** aceite amarillento; IR (película)  $\nu$  2204, 1759, 1251  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta_{\text{H}}$  3.82 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5.98 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.14 (1H, s,  $\text{CHCN}$ ), 6.80 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 6.96-7.00 (2H, m,  $\text{ArH}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta_{\text{C}}$  55.7, 66.3, 101.7, 108.1, 108.5, 115.6, 122.4, 124.6, 148.3, 149.5, 153.9; MS (EI)  $m/z$  235  $[\text{M}]^+$ ; HRMS calculado para  $\text{C}_6\text{H}_6\text{NO}_3$ : 235.0481, encontrado 235.0496; HPLC: DAICEL CHIRACEL OD-H,  $\lambda = 210$  nm, *n*-hexano/2-propanol, 99/1, 1.0 mL/min,  $t_{\text{r}} = 22.0$  min (*R*) y 30.7 min (*S*).

**2-(4-Clorofenil)-2-(metoxicarboniloxi)acetonitrilo (16af):**<sup>101b</sup> aceite amarillento; IR (película)  $\nu$  2247, 1767  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta_{\text{H}}$  3.90 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 6.26 (1H, s,  $\text{CHCN}$ ), 7.44-7.53 (4H, m,  $\text{ArH}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta_{\text{C}}$  55.9, 65.7, 115.2, 128.1, 129.2, 129.5, 130.8, 153.8; MS (EI)  $m/z$  225  $[\text{M}]^+$ ; HRMS calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClNO}_3$ : 225.0192, encontrado 225.0188; HPLC: DAICEL CHIRACEL OG,  $\lambda = 210$  nm, *n*-hexano/2-propanol, 99/1, 1.0 mL/min,  $t_{\text{r}} = 15.3$  min (*R*) y 18.8 min (*S*).

**2-(Metoxicarboniloxi)-2-(4-nitrofenil)acetonitrilo (16ag):** aceite amarillento; IR (película)  $\nu$  2203, 1776  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta_{\text{H}}$  3.92 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 6.39 (1H, s,  $\text{CHCN}$ ), 7.77 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 8.33 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{ArH}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta_{\text{C}}$  55.1, 73.0, 114.9, 122.3 (2), 126.4 (2), 140.12, 147.6, 153.3; HPLC: DAICEL CHIRACEL OD-H,  $\lambda = 254$  nm, *n*-hexano/2-propanol, 99/1, 1.0 mL/min,  $t_{\text{r}} = 10.7$  min (*R*) y 20.5 min (*S*).

<sup>101b</sup> Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1949.

**2-(Metoxicarboniloxi)-2-(1-naftil)acetonitrilo (16ah):** aceite amarillento; IR (película)  $\nu$  2223, 1756  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta_{\text{H}}$  3.74 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 6.53 (1H, s,  $\text{CHCN}$ ), 7.07-7.13 (1H, m,  $\text{ArH}$ ), 7.41-7.45 (1H, m,  $\text{ArH}$ ), 7.54-7.64 (2H, m,  $\text{ArH}$ ), 7.73-7.78 (1H, m,  $\text{ArH}$ ), 8.05-8.09 (1H, m,  $\text{ArH}$ ), 8.15-8.21 (1H, m,  $\text{ArH}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta_{\text{C}}$  55.1, 73.0, 114.9, 125.1, 125.8, 126.3, 126.4, 127.5, 128.9, 134.2, 140.4, 153.3; MS (EI)  $m/z$  241  $[\text{M}]^+$ ; HPLC: DAICEL CHIRACEL OG,  $\lambda = 210$  nm, *n*-hexano/2-propanol, 99/1, 1.0 mL/min,  $t_{\text{r}} = 16.2$  min (*R*) y 19.4 min (*S*).

**2-(Metoxicarboniloxi)-2-(2-naftil)acetonitrilo (16ai):**<sup>101b</sup> aceite incoloro; IR (película)  $\nu$  2249, 1770  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta_{\text{H}}$  3.89 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 6.44 (1H, s,  $\text{CHCN}$ ), 7.57 (3H, m,  $\text{ArH}$ ), 7.90 (3H, m,  $\text{ArH}$ ), 8.04 (1H, s,  $\text{ArH}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta_{\text{C}}$  55.8, 66.7, 115.6, 124.0, 127.0, 127.6, 127.7, 128.0, 128.2, 128.3, 129.4, 132.7, 133.9, 154.0; MS (EI)  $m/z$  241  $[\text{M}]^+$ ; HRMS calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ : 241.0739, encontrado 241.0732; HPLC: DAICEL CHIRACEL OG,  $\lambda = 210$  nm, *n*-hexano/2-propanol, 99/1, 1.0 mL/min,  $t_{\text{r}} = 17.3$  min (*R*) y 21.8 min (*S*).

**2-(Metoxicarboniloxi)-2-(3-piridil)acetonitrilo (16aj):**<sup>110</sup> aceite incoloro; IR (película)  $\nu$  2247, 1767  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta_{\text{H}}$  3.90 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 6.32 (1H, s,  $\text{CHCN}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J = 7.9, 4.8$  Hz,  $\text{NCHCH}$ ), 7.92 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{CCH}$ ), 8.74 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{NCH}$ ), 8.79 (1H, s,  $\text{NCHC}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta_{\text{C}}$  55.9, 64.2, 114.8, 123.8, 127.2, 135.3, 148.8, 151.6, 153.6; MS (EI)  $m/z$  192  $[\text{M}]^+$ ; HRMS calculado para  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ : 192.0535, encontrado 192.0539; HPLC: DAICEL CHIRALPAK AD,  $\lambda = 210$  nm, *n*-hexano/2-propanol, 99/1, 1.0 mL/min,  $t_{\text{r}} = 60.3$  min (*R*) y 64.7 min (*S*).

**2-Furil-2-(metoxicarboniloxi)acetonitrilo (16ak):**<sup>110</sup> aceite amarillento; IR (película)  $\nu$  2254, 1763  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta_{\text{H}}$  3.89 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 6.36 (1H, s,  $\text{CHCN}$ ), 6.46 (1H, dd,  $J = 3.3, 1.9$  Hz,  $\text{OCHCH}$ ), 6.75 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz,  $\text{OCCH}$ ), 7.53 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz,  $\text{OCHCH}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta_{\text{C}}$  55.9, 59.3, 111.1, 113.0, 113.6, 143.4, 145.2, 153.8; MS (EI)  $m/z$  181  $[\text{M}]^+$ ; HRMS calculado para  $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_4$ : 181.0375, encontrado 181.0376; HPLC: DAICEL CHIRALPAK AD,  $\lambda = 210$  nm, *n*-hexano/2-propanol, 99/1, 1.0 mL/min,  $t_{\text{r}} = 13.0$  min (*R*) y 14.7 min (*S*).

**(E)-2-(Metoxicarboniloxi)pent-3-enonitrilo (16al):**<sup>110</sup> aceite amarillento; IR (película)  $\nu$  2254, 1759  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$   $\delta_{\text{H}}$  1.83 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 3.87 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 5.58-5.68 (2H, m,  $\text{CHCN}$  y  $\text{CNCHCH}$ ), 6.22 (1H, m,  $\text{CHCH=CH}$ );  $^{13}\text{C-RMN}$   $\delta_{\text{C}}$  17.6, 55.6, 65.0, 115.2, 120.8, 136.4, 153.9; MS (EI)  $m/z$  155  $[\text{M}]^+$ ; HRMS calculado para  $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_3$ : 155.0582,

<sup>101b</sup> Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1949.

<sup>110</sup> Baeza, A.; Nájera, C.; Retamosa, M. G.; Sansano, J. M. *Synthesis* **2005**, 16, 2787.

encontrado 155.0582; CG: Columa Cyclosil-B,  $T_{\text{inyector}} = 250\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{detector}} = 260\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{columna}} = 105\text{ }^{\circ}\text{C}$  (1 min) a  $180\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $2.0\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ),  $P = 120\text{ kPa}$ ,  $t_r = 5.1\text{ min}$  (R) y  $5.8\text{ min}$  (S).

**(E)-2-(Metoxicarbonilo)oct-3-enonitrilo (16am):**<sup>101b</sup> aceite incoloro; IR (película)  $\nu$  2249, 1763  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN  $\delta_{\text{H}}$  0.89 (3H, t,  $J = 6.7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.25-1.30 (4H, m, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1.40-1.45 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.13 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.86 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5.54-5.61 (1H, m,  $\text{CNCHCH}$ ), 5.66-5.68 (1H, m,  $\text{CHCN}$ ), 6.20 (1H, dt,  $J = 14.6, 7.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN  $\delta_{\text{C}}$  13.8, 22.3, 27.8, 31.1, 31.9, 55.6, 65.1, 115.2, 119.4, 141.5, 154.0; MS (EI)  $m/z$  211  $[\text{M}]^+$ ; HRMS calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ : 211.1208, encontrado 211.1212; CG: Columa Cyclosil-B,  $T_{\text{inyector}} = 250\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{detector}} = 260\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{columna}} = 105\text{ }^{\circ}\text{C}$  (1 min) a  $180\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $2.0\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ),  $P = 120\text{ kPa}$ ,  $t_r = 22.0\text{ min}$  (R) y  $22.9\text{ min}$  (S).

**2-Ciclohexil-2-(metoxicarbonilo)acetonitrilo (16an):**<sup>101b</sup> aceite incoloro; IR (película)  $\nu$  2247, 1762  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN  $\delta_{\text{H}}$  1.18-1.23 (5H, m, ciclohexilo), 1.80-1.94 (6H, m, ciclohexilo), 3.86 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5.04 (1H, d,  $J = 5.7\text{ Hz}$ ,  $\text{CHCN}$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN  $\delta_{\text{C}}$  25.1, 25.1, 25.5, 27.6, 27.8, 40.0, 55.6, 69.0, 115.6, 154.3; MS (EI)  $m/z$  197  $[\text{M}]^+$ ; HRMS calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ : 197.1052, encontrado 197.1060; CG: Columa Cyclosil-B,  $T_{\text{inyector}} = 250\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{detector}} = 260\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{columna}} = 105\text{ }^{\circ}\text{C}$  (1 min) a  $180\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $2.0\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ),  $P = 120\text{ kPa}$ ,  $t_r = 18.6\text{ min}$  (R) y  $19.2\text{ min}$  (S).

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

---

<sup>101b</sup> Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1949.







Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

*Capítulo II*

**5. Conclusiones**



1. La sal de amonio con dos unidades de cinconidina **1a** puede ser empleada como un eficaz organocatalizador en la reacción enantioselectiva de cianoformilación directa de aldehídos usando cianoformiato de metilo como fuente de cianuro y en presencia de trietilamina.
2. Los cianoformiatos de metilo enantioméricamente enriquecidos se obtienen con rendimientos cuantitativos en tiempos de reacción cortos y sin necesidad de emplear bajas temperaturas ni condiciones anhidras y con la cantidad más baja de organocatalizador empleada hasta la fecha en una reacción de este tipo.
3. El catalizador con dos unidades de cinconidina **1a** puede ser recuperado del medio de reacción mediante precipitación con éter para poder reutilizarlo posteriormente sin pérdida de actividad.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



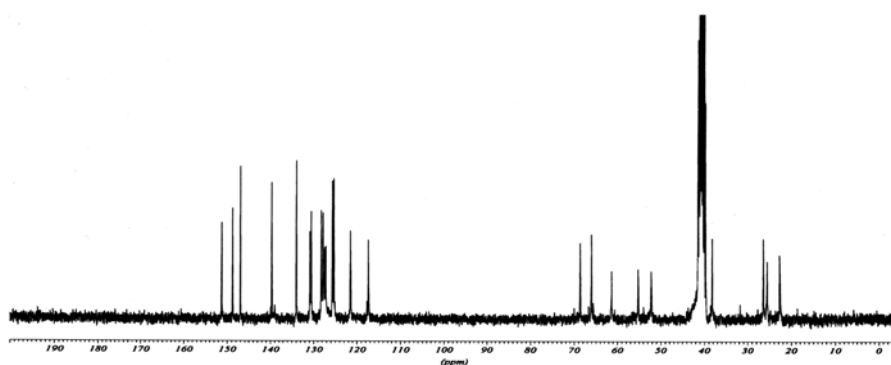
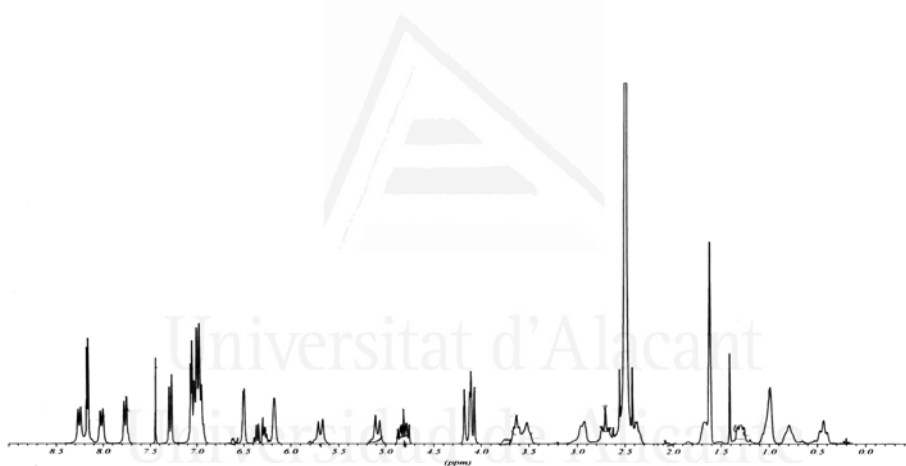
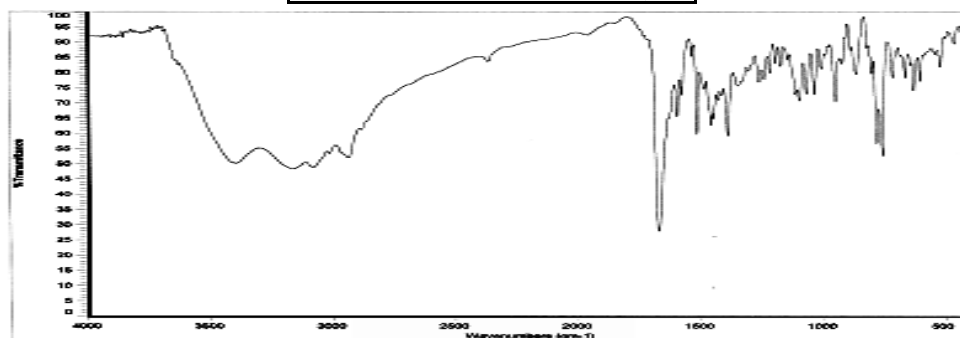
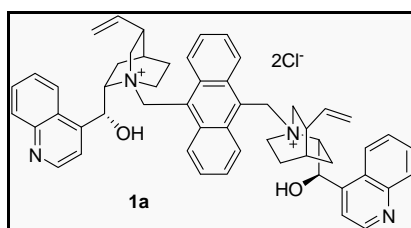


Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

# **ANEXO I: ESPECTROS**

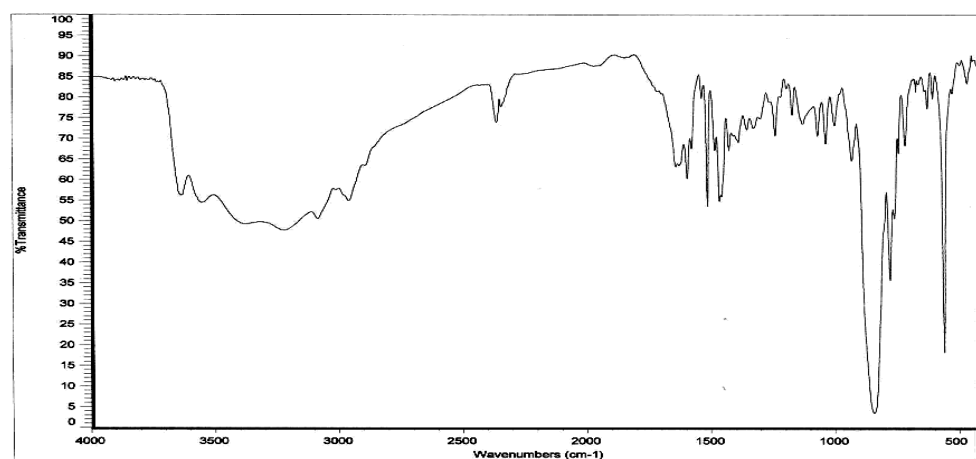
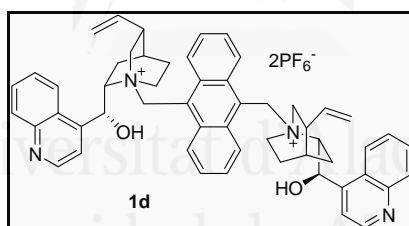
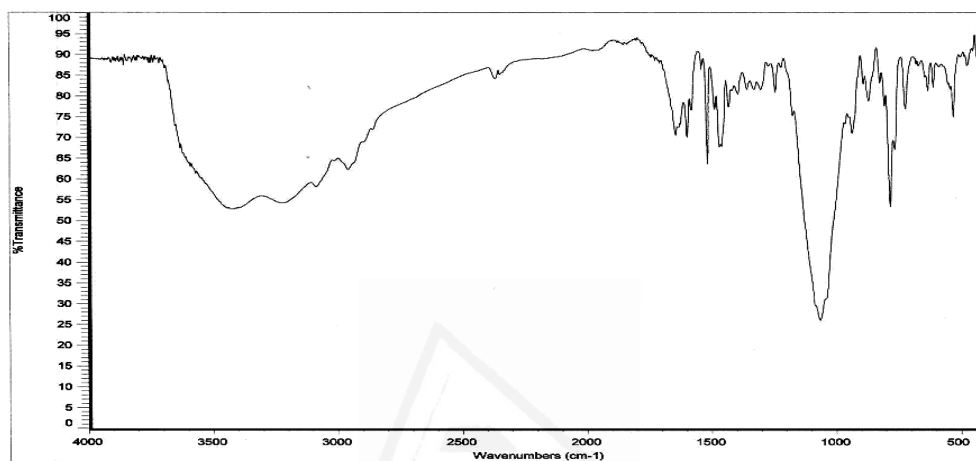
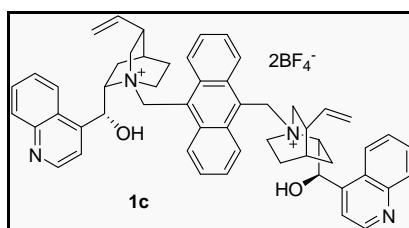


Anexo I. Espectros

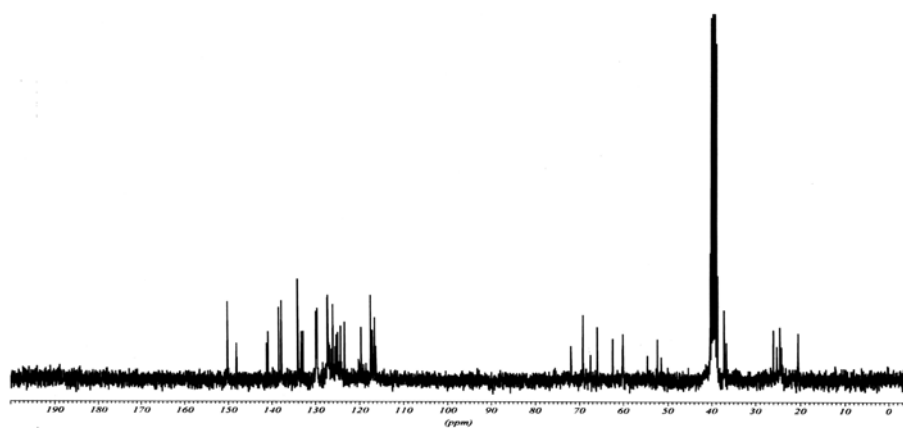
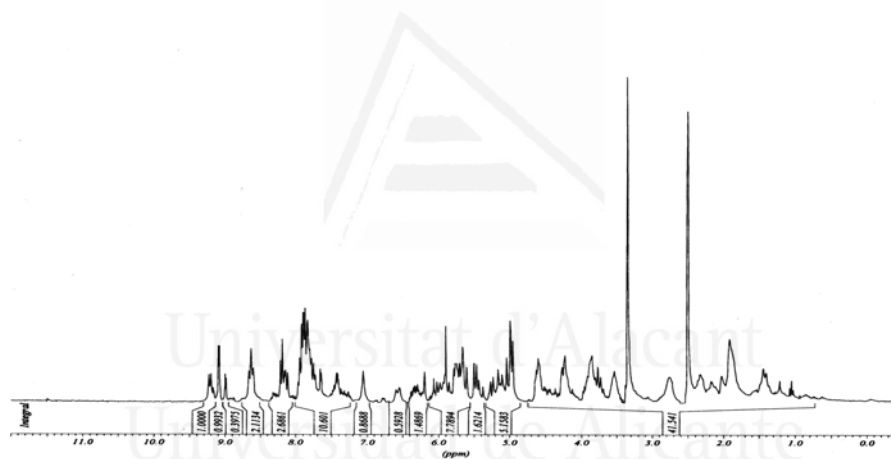
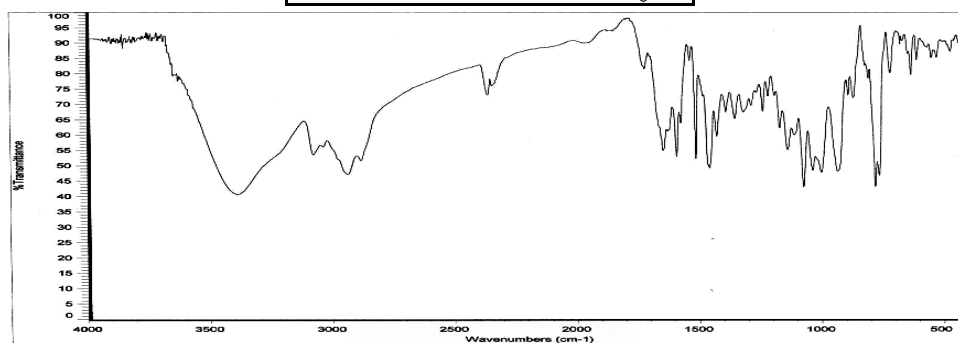
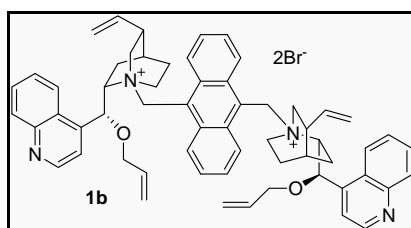




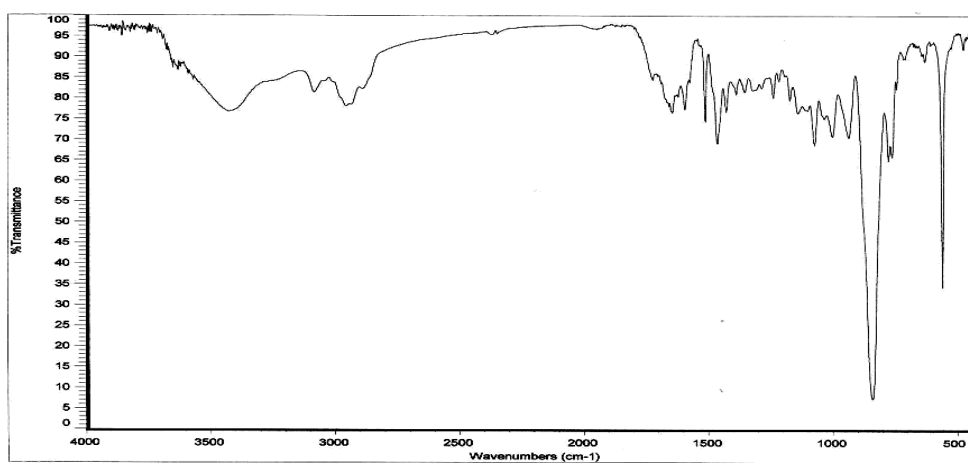
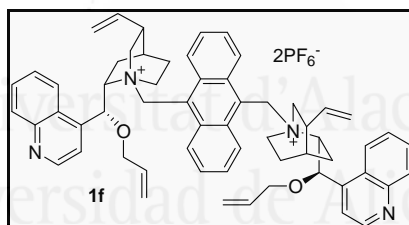
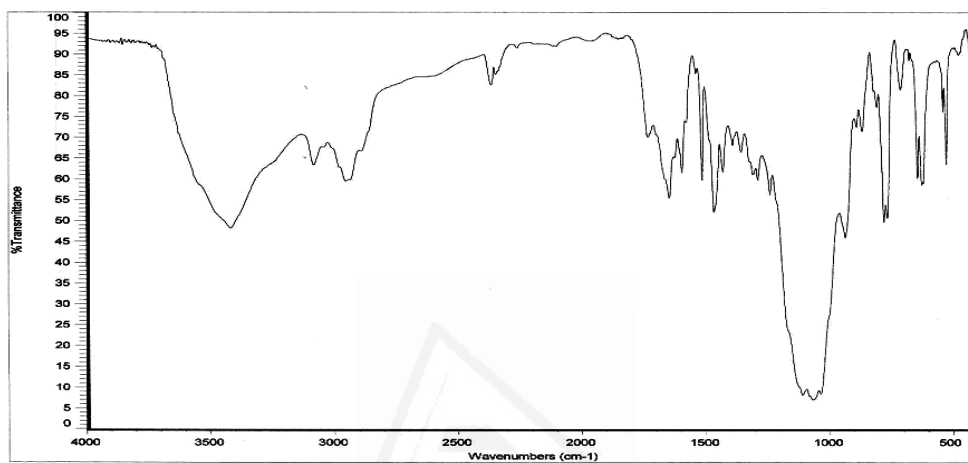
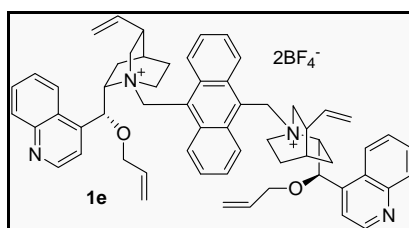
Anexo I. Espectros



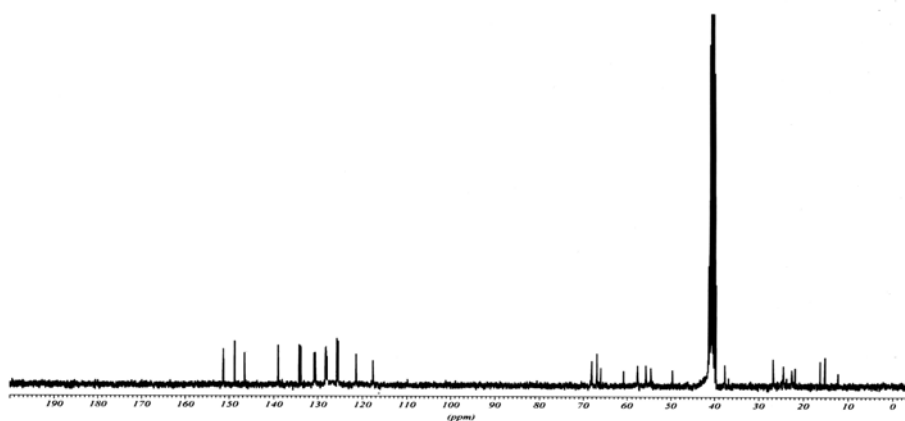
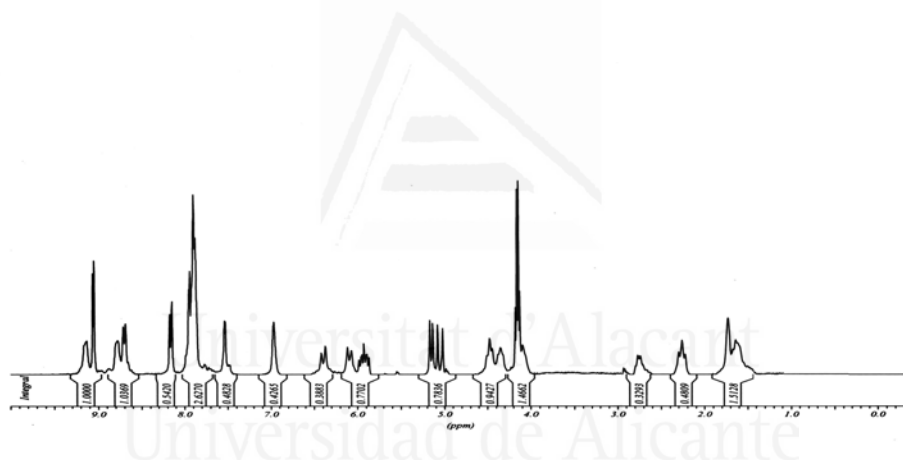
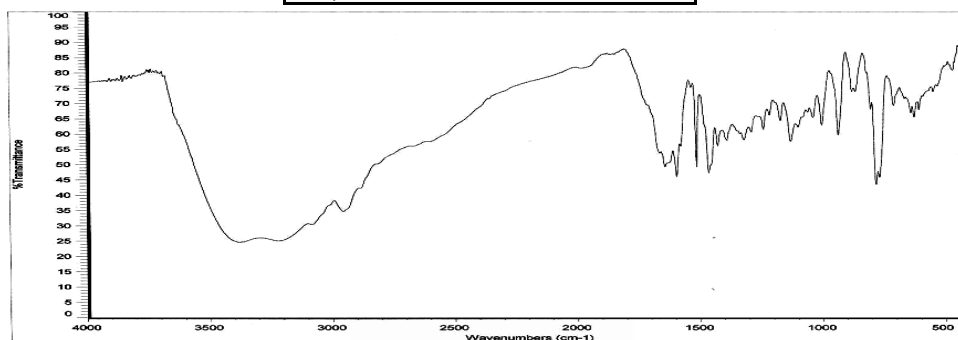
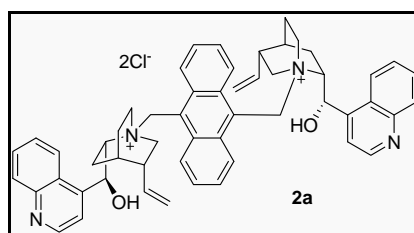
Anexo I. Espectros



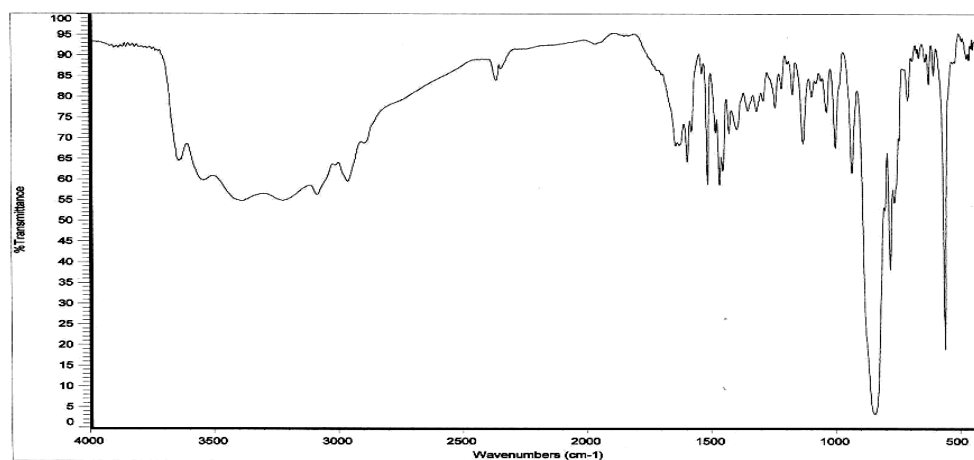
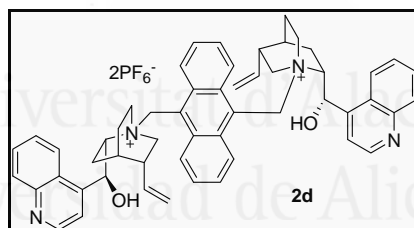
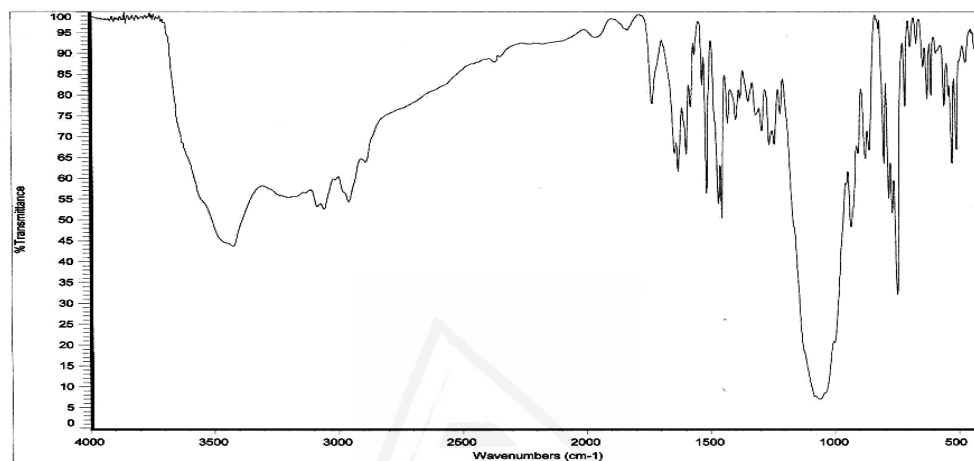
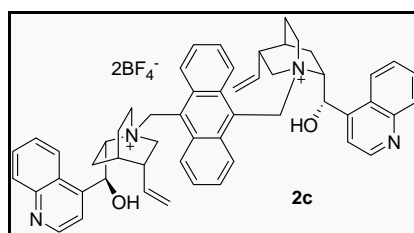
Anexo I. Espectros



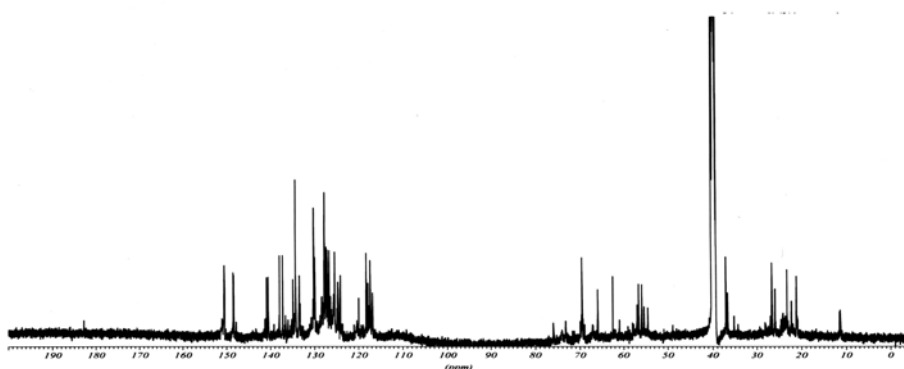
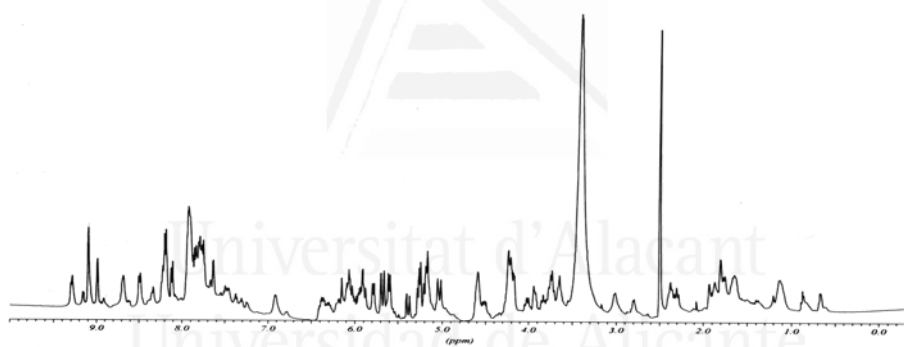
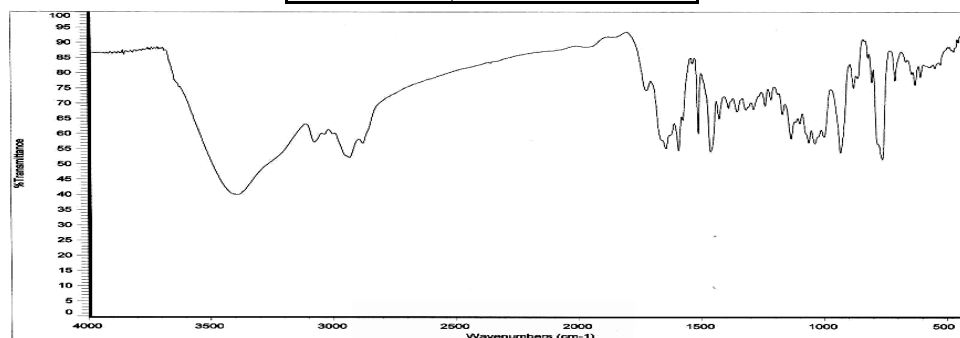
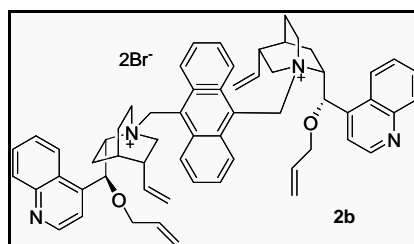
Anexo I. Espectros



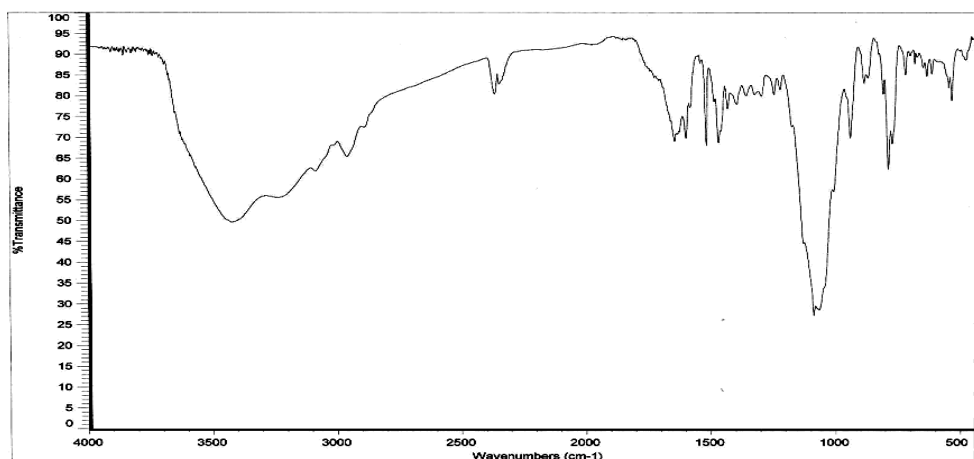
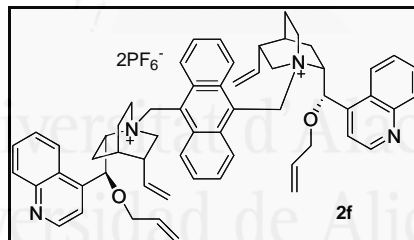
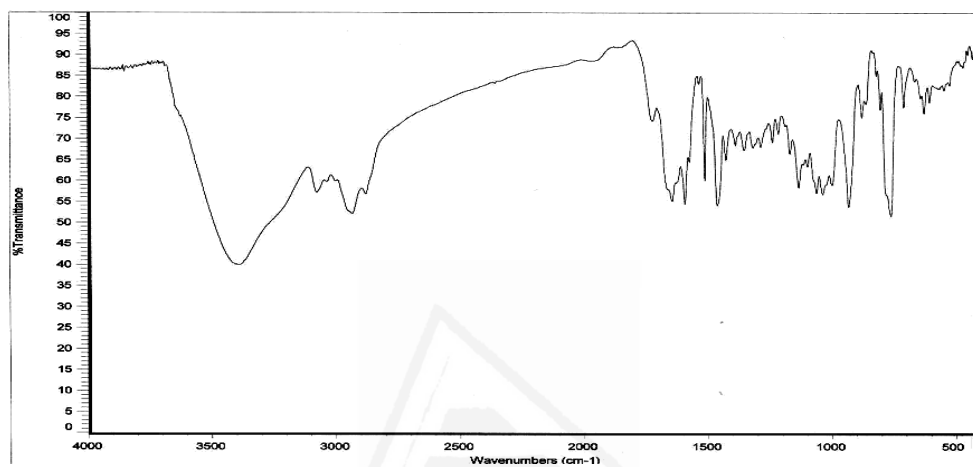
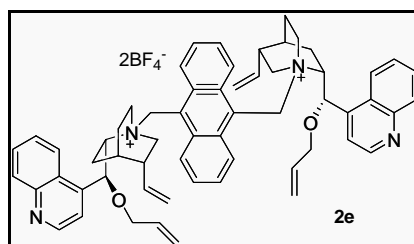
Anexo I. Espectros



Anexo I. Espectros



Anexo I. Espectros





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## **ANEXO II: BIOGRAFÍA**





Nací en Torredonjimeno (Jaén) el 15 de Febrero de 1981.

Realicé los estudios de E.G.B. en el Colegio Público “San Roque” y los de Bachillerato y C.O.U. en el Instituto de Bachillerato “Santo Reino”, ambos en Torredonjimeno (Jaén).

Entre los cursos 1999/00 y 2002/03 realicé los estudios correspondientes a la Licenciatura en Ciencias Químicas en la Facultad de Ciencias Experimentales de la Universidad de Jaén. Allí pude disfrutar de un período de prácticas (Julio’03 a Diciembre’03) en la empresa Ondeo Nalco Española S.A. como técnico de control del proceso de elaboración de azúcar en la factoría de Azucareras Reunidas de Jaén situada en Estación Linares-Baeza (Jaén).

En Enero de 2004 me desplacé hasta Alicante para incorporarme al Departamento de Química Orgánica de dicha Universidad. En él realicé los cursos de doctorado y mi Tesis de Licenciatura, la cual defendí en Julio de 2005 y por la que obtuve la calificación de Sobresaliente. Al mismo tiempo conseguí el Diploma de Estudios Avanzados con la calificación de Sobresaliente.

Desde entonces hasta la actualidad he estado preparando mi Tesis Doctoral, cuyos resultados se recogen en la presente memoria.

Desde Mayo de 2004 hasta la actualidad disfruto de una Beca Predoctoral del Programa Propio de Formación de Profesorado Universitario de la Universidad de Alicante.





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## **ANEXO III: PUBLICACIONES**

# The counterion effect in the phase-transfer catalyzed asymmetric synthesis of $\alpha$ -amino acids promoted by anthryl-derived dimeric *Cinchona* ammonium salts

Rafael Chinchilla, Patricia Mazón, Carmen Nájera\* and Francisco J. Ortega

*Departamento de Química Orgánica and Instituto de Síntesis Orgánica (ISO), Universidad de Alicante, Apdo 99, 03080 Alicante, Spain*

Received 13 July 2004; accepted 16 July 2004

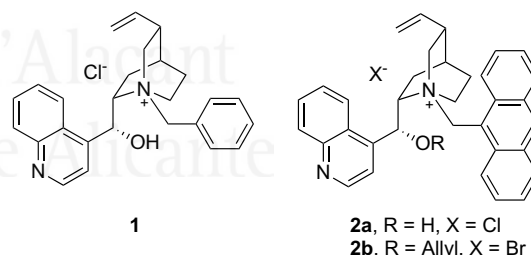
Available online 21 August 2004

Dedicated to the memory of Dr. Juan C. del Amo

**Abstract**—Dimeric ammonium salts derived from cinchonidine or cinchonine and a bridging (anthracen-9,10-yl)dimethyl moiety bearing different counter-anions are used as chiral phase-transfer catalysts in the asymmetric alkylation reaction of a benzophenone-imine *tert*-butyl glycinate. The counterion generally has a great influence on the final enantioselectivity, the tetrafluoroborate or hexafluorophosphate anion giving place to higher ee's compared to the chloride or bromide anions. The more noticeable differences are generally observed when the hexafluorophosphate salts of *O*-allylated dimeric catalysts are employed.  
© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Optically active  $\alpha$ -amino acids are well-known interesting compounds, their synthesis being an important synthetic challenge, which has boosted the development of many methodologies.<sup>1</sup> Amongst all of them, the phase-transfer catalysis (PTC)<sup>2</sup> applied to the asymmetric alkylation<sup>1f</sup> of glycine and alanine Schiff bases is probably the most simple and easy to scale-up. Thus, the enantioselective alkylation of amino acid imines under PTC conditions catalyzed by quaternized *Cinchona* alkaloids,<sup>3</sup> such as the cinchonidine-derived ammonium salts of the type **1** and **2**, pioneered by O'Donnell<sup>4</sup> and improved by Lygo **2a**<sup>5</sup> and Corey **2b**,<sup>6</sup> has allowed high degrees of enantioselection using a very simple procedure to be obtained. In addition, dimeric,<sup>7</sup> trimeric,<sup>8</sup> dendrimeric<sup>9</sup> *Cinchona* alkaloid-derived catalysts, and even polymer-supported *Cinchona*-derived species have been employed.<sup>10</sup> Moreover, catalysts such as spiro ammonium<sup>11</sup> and phosphonium salts,<sup>12</sup> TADDOL<sup>13a,b</sup> and other tartaric derivatives,<sup>13c,d</sup> guanidinium salts,<sup>13e</sup> binaphthyl-derived amines<sup>13b,14</sup> and salen–metal complexes<sup>15</sup> have also been used.



The counter-anion present in these ammonium salts is usually a halogenide, a logical consequence of the common use of a halogenated compound for the *N*-quaternization, this anion always being considered irrelevant. However, in a recently reported synthesis of the tetrapeptide aeruginosin 298-A,<sup>16</sup> the influence of the counter-anion in an asymmetric PTC alkylation reaction of *tert*-butyl *N*-(diphenylmethylene)glycinate using a homochiral two-center tartrate-derived bis-ammonium salt<sup>13c</sup> was observed. Thus, by changing the iodide counter-anion to a tetrafluoroborate, the enantioselectivity was improved from 74% to 81% ee, this effect being the first example of such an influence in PTC reactions.<sup>16</sup> Inspired by this observation, we decided to study the counterion effect in the asymmetric PTC alkylation reaction

\* Corresponding author. Tel.: +34-96-5903728; fax: +34-96-5903549; e-mail: [cnajera@ua.es](mailto:cnajera@ua.es)

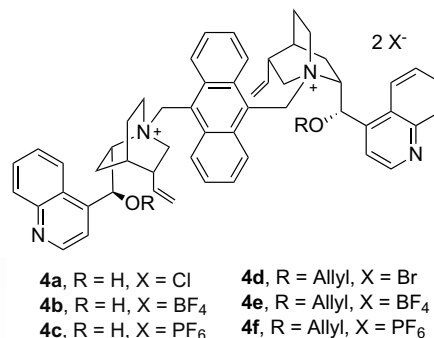
of iminic glycine esters when using our previously prepared dimeric cinchonidinium and cinchoninium salts **3a** and **4a**, respectively.<sup>7c</sup> This type of ammonium salt has shown good ee's combined with the possibility of catalyst recovering by simple precipitation. An improvement in the enantioselectivity of the chiral PTC catalysts achieved by just changing their accompanying counterion would be more simple and straightforward than by modifying their structural features.

## 2. Results and discussion

Attending to different counter-anions for these types of salts, the tetrafluoroborate and hexafluorophosphate were considered promising, as they could form less tight ionic pairs than chloride or bromide, thus allowing a more easy and rapid complexation of the chiral ammonium cation with the glycine-derived enolate, therefore driving to a higher enantioselectivity. Thus, dimeric chloride salt **3a** was obtained by the reaction of 9,10-di(chloromethyl)anthracene with cinchonidine as described,<sup>7c</sup> and the chloride anion exchanged by the tetrafluoroborate and the hexafluorophosphate anions after the reaction of **3a** with 2.5 equiv of either sodium tetrafluoroborate or potassium hexafluorophosphate, respectively, in acetonitrile as the solvent for 1 day at room temperature. After the addition of ether and filtration, the resulting solids were washed with water and dried to give the corresponding salts **3b** and **3c** in 62% and 86% yield, respectively (Scheme 1). Similarly were prepared the *O*(9)-allylated tetrafluoroborate and hexafluorophosphate cinchonidine-derived salts **3e** and **3f** in 50% and 61% yield, respectively, now starting from the *O*-allylated dimeric bromide **3d**.<sup>7c</sup> These new tetrafluoroborates **3b** and **3e** and hexafluorophosphates **3c** and **3f** showed identical <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra than the corresponding parent chloride **3a** or bromide **3d**.<sup>7c</sup> However, their infrared spectra revealed new strong absorption bands at 1066 cm<sup>-1</sup> for **3b** and **3e** and 842 cm<sup>-1</sup> for **3c** and **3f**, corresponding to the tetrafluoroborate and hexafluorophosphate anions, respectively.

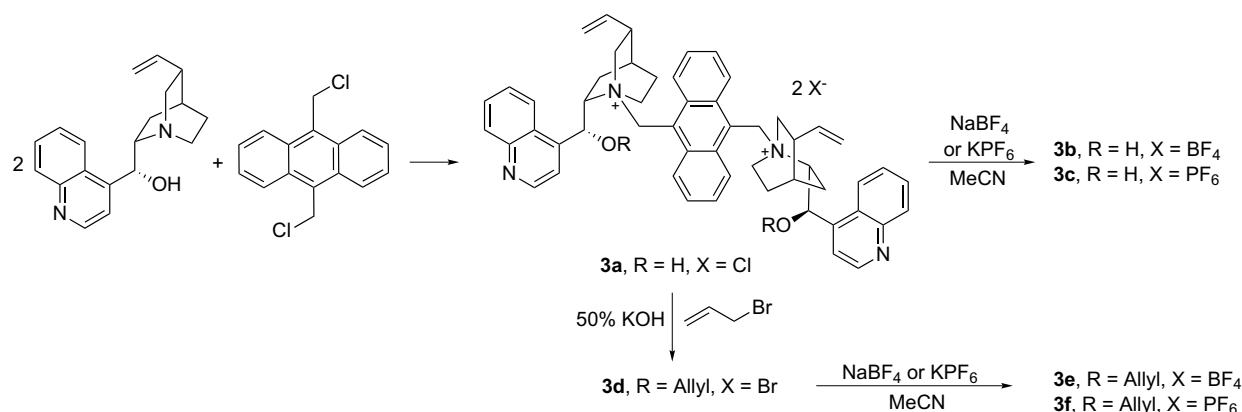
Furthermore, by taking into account the consideration of cinchonine-derived ammonium salts as *pseudoenantiomers*

of their cinchonidine counterparts, and hence being a simple way of achieving an opposite enantioselection,<sup>4f</sup> the cinchonine-derived series **4** was also prepared following the same methodology described in Scheme 1. Thus, starting from chloride **4a**, obtained from cinchonine similarly to **3a**,<sup>7c</sup> the corresponding tetrafluoroborate **4b** and hexafluorophosphate **4c** were obtained in 60% and 63% yield, respectively, whereas identical anion exchange from the *O*-allylated bromide **4d** gave place to the corresponding salts **4e** and **4f** in 68% and 76% yield, respectively. These anion exchanges were also confirmed by IR spectroscopy.



These dimeric ammonium salts bearing different counter-anions were employed as chiral PTC catalysts (5 mol%) in the model benzylation reaction of *tert*-butyl *N*-(diphenylmethylene)glycinate **5** to give compound **6a** (Table 1). The aqueous base selected for these PTC reactions was 50% KOH whereas the solvent employed was a mixture of toluene/chloroform (7/3 v/v), these reaction conditions were previously found as more appropriate when working with these dimeric PTC catalysts.<sup>7c</sup> The enantioselectivity of the reaction was measured by chiral GLC analysis<sup>17</sup> of the corresponding *N*-trifluoroacetamide esters from **6a**,<sup>18</sup> whereas the absolute configuration was determined by the sign of the specific rotation of the phenylalanine, obtained by hydrolysis of **6a** under refluxing 6 M HCl and treatment with propylene oxide.<sup>19</sup> The catalysts could be recovered by precipitation with ether after the reaction.<sup>7c</sup>

When the cinchonidine-derived OH-free chloride **3a** was employed as the PTC catalyst, the reaction showed a



Scheme 1. Preparation of chiral dimeric PTC catalysts 3.

**Table 1.** Enantioselective PTC benzylation of **5**

Entry	Catalyst			Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) <sup>a</sup>	<i>S/R</i> ratio <sup>b</sup>	Ee (%)
	No.	R	X					
1	<b>3a</b>	H	Cl	25	3	95	87/13	74
2	<b>3a</b>	H	Cl	0	6	88	93/7	86
3	<b>3a</b>	H	Cl	−20	12	75	93/7	86
4	<b>3b</b>	H	BF <sub>4</sub>	25	2	87	91/9	82
5	<b>3b</b>	H	BF <sub>4</sub>	0	20	87	94/6	88
6	<b>3c</b>	H	PF <sub>6</sub>	25	2	80	89/11	78
7	<b>3c</b>	H	PF <sub>6</sub>	0	16	63	93/7	86
8	<b>3d</b>	Allyl	Br	25	1	98	80/20	60
9	<b>3d</b>	Allyl	Br	0	1	84	85/15	70
10	<b>3e</b>	Allyl	BF <sub>4</sub>	25	2	94	87/13	74
11	<b>3e</b>	Allyl	BF <sub>4</sub>	0	5	78	91/9	82
12	<b>3f</b>	Allyl	PF <sub>6</sub>	25	2	91	91/9	82
13	<b>3f</b>	Allyl	PF <sub>6</sub>	0	3	62	92/8	84
14	<b>3f</b>	Allyl	PF <sub>6</sub>	−20	5	98	93/7	86
15	<b>3f</b>	Allyl	PF <sub>6</sub>	−50	48	76	96/4	92
16	<b>4a</b>	H	Cl	0	3	76	9/91	82
17	<b>4b</b>	H	BF <sub>4</sub>	0	3	79	8/92	84
18	<b>4c</b>	H	PF <sub>6</sub>	0	4	80	10/90	80
19	<b>4d</b>	Allyl	Br	0	4	85	14/86	72
20	<b>4e</b>	Allyl	BF <sub>4</sub>	0	8	90	19/81	62
21	<b>4f</b>	Allyl	PF <sub>6</sub>	0	3	91	6/94	88

<sup>a</sup> Crude yield determined by <sup>1</sup>H NMR (300 MHz).<sup>b</sup> Determined by chiral GLC from the corresponding trifluoroacetamides (see text).

higher ee of the benzylated product (*S*)-**6a** when the reaction temperature was lowered from 25 to 0 °C (Table 1, entries 1 and 2).<sup>7c</sup> No increment in the ee was observed when the reaction was performed at −20 °C (Table 1, entry 3). When the reaction was carried out using the corresponding tetrafluoroborate **3b** at 25 °C, the enantioselectivity increased to 82% ee compared to the result obtained employing **3a** (74% ee) (Table 1, entry 4). Furthermore, only a small difference in ee was observed when working at 0 °C (Table 1, compare entries 2 and 5). The improvement in the enantioselectivity of the catalyst was less noticeable when using the OH-free cinchonidine-derived hexafluorophosphate **3c** when compared to **3a** (Table 1, compare entries 1 and 2 with entries 6 and 7).

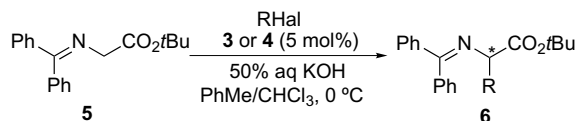
When the *O*-allylated cinchonidine-derived bromide catalyst **3d** was employed at 25 and 0 °C, the resulting ee's were modest (60% and 70%, respectively) (Table 1, entries 8 and 9).<sup>7c</sup>

However, in this case the counter-anion effect was considerable, and the analogous tetrafluoroborate **3e** gave ee values of 74% and 82% working at these temperatures (Table 1, entries 10 and 11). These differences compared to **3d** were even higher when the hexafluorophosphate **3f** was employed (82% ee at 25 °C and 84% ee at 0 °C) (Table 1, entries 12 and 13). Using **3f** at lower reaction temperatures such as −20 °C or even −50 °C gave place to higher enantioselectivities (Table 1, entries 14 and

15), although with longer reaction times, especially in the second case.

When the *pseudoenantiomeric* cinchonine-derived salts **4** were used as PTC catalysts in the benzylation reaction, the expected enantiomer (*R*)-**6** was obtained. In accordance with the previous results, the reaction was now performed at 0 °C, a temperature, which combined good enantioselectivities and yields with not very long reaction times. Almost no effect in the ee was achieved by changing the counter-anion when the OH-free cinchonine-derived system was used, with catalysts **4a–c** giving similar results (Table 1, compare entries 16–18). However, the *O*-allylated counterpart shown a counter-anion influence, and up to 88% ee was reached when using the hexafluorophosphate catalyst **4f**, compared to the 72% ee obtained when bromide **4d** was employed (Table 1, entries 19 and 21), whereas only a 62% ee was achieved using tetrafluoroborate **4e** (Table 1, entry 20).

In order to determine the extension of this counterion effect, we performed the alkylation of **5** with the cinchonidine-derived salts **3d** and **3f** as PTC catalysts although now using other activated electrophiles such as allyl bromide and *tert*-butyl bromoacetate, as well as a nonactivated electrophile such as *n*-butyl iodide, at 0 °C (Table 2). We compared the behavior of these precise dimeric salts because the counterion effect seemed to be more remarkable when using *O*-allylated dimeric species (see above). In general, hexafluorophosphate salt **4f** gave

**Table 2.** Enantioselective PTC alkylations with *O*-allylated catalysts

Entry	Catalyst		RHal	Time (h)	Product			
	No.	X			No.	Yield <sup>a</sup> (%)	<i>S/R</i> ratio <sup>b</sup>	Ee (%)
1	<b>3d</b>	Br	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	8	( <i>S</i> )- <b>6b</b>	98	90/10	80
2	<b>3e</b>	BF <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	8	( <i>S</i> )- <b>6b</b>	96	89/11	78
3	<b>3f</b>	PF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	3	( <i>S</i> )- <b>6b</b>	70	95/5	90
4	<b>3d</b>	Br	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> Bu	24	( <i>S</i> )- <b>6c</b>	54	72/28	44
5	<b>3e</b>	BF <sub>4</sub>	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> Bu	24	( <i>S</i> )- <b>6c</b>	56	87/13	74
6	<b>3f</b>	PF <sub>6</sub>	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> Bu	36	( <i>S</i> )- <b>6c</b>	67	93/7	86
7	<b>3d</b>	Br	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I	46	( <i>S</i> )- <b>6d</b>	72	82/18	64
8	<b>3e</b>	BF <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I	35	( <i>S</i> )- <b>6d</b>	83	92/8	84
9	<b>3f</b>	PF <sub>6</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I	30	( <i>S</i> )- <b>6d</b>	72	93/7	86
10	<b>4d</b>	Br	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	8	( <i>R</i> )- <b>6b</b>	97	15/85	70
11	<b>4e</b>	BF <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	8	( <i>R</i> )- <b>6b</b>	93	13/87	74
12	<b>4f</b>	PF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	6	( <i>R</i> )- <b>6b</b>	74	7/93	86

<sup>a</sup> Crude yield determined by <sup>1</sup>H NMR (300 MHz).

<sup>b</sup> Determined by chiral GLC from the corresponding trifluoroacetamides (see text).

place to higher enantioselectivities. Thus, when the alkylation of **5** was carried out with allyl bromide using the *O*-allylated bromide **3d** as catalyst, an 80% ee was obtained of the corresponding (*S*)-**6b** (Table 2, entry 1), with this value remaining very similar when the corresponding tetrafluoroborate **3e** was used (Table 2, entry 2). However, when using hexafluorophosphate **3f** an increased ee of 90% was achieved in a lower reaction time (Table 2, entry 3). In addition, a remarkable increment in the enantioselectivity to compound (*S*)-**6c** was observed when catalyst **3d** was changed by **3e** or especially by **3f** in the case of using *tert*-butyl bromoacetate as electrophile (Table 2, compare entry 4 with entries 5 and 6). When the alkylation of **5** was performed with an unactivated electrophile such as *n*-butyl iodide, the achieved ee of (*S*)-**6d** was considerably higher in shorter reaction times when using **3e** or **3f** as catalysts when compared to using bromide **3d** (Table 2, compare entry 7 with entries 8 and 9). As expected, the *O*-allylated cinchonine-derived bromide **4d** gave the corresponding enantiomer (*R*)-**6b** in 70% ee when using allyl bromide as the electrophile (Table 2, entry 10), a slight increment in the enantioselectivity being achieved when using their tetrafluoroborate **4e** (74% ee) (Table 2, entry 11) whereas the use of the hexafluorophosphate **4f** produced a much higher ee value (86%) (Table 2, entry 12).

### 3. Conclusion

It can be concluded that the counterion accompanying anthryl-derived *Cinchona* ammonium salts employed as chiral PTC catalysts, can play an important role in the enantioselectivity of the alkylation reaction of glycinate imines. This effect of giving better ee's has been observed more noticeably in the case of using *O*-allylated dimeric catalysts carrying a hexafluorophosphate counter-anion.

Although the effect of changing the anion could be very small, it seems worthwhile to investigate it when new chiral quaternary ammonium salts are prepared, even before of thinking in a modification of the catalyst structure. The improvement in enantioselectivities can be very rewarding after performing such a simple transformation.

### Acknowledgements

We thank the Spanish Ministerio de Ciencia y Tecnología (BQU2001-0724-C02-01), the Generalitat Valenciana (CTIDIB/2002/320) and the Universidad de Alicante for financial support. F.J.O. thanks the Universidad de Alicante for a grant.

### References

- (a) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active Amino Acids*; Pergamon: Oxford, 1989; (b) Stammer, C. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231–2254; (c) Heimgartner, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 238–264; (d) Williams, R. M.; Hendrix, J. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 889–917; (e) Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1540–1650; (f) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Mye-Sherman, D. *Synlett* **1994**, 575–583; (g) Bailey, P. D.; Clayton, J.; Boa, A. N. *Contemp. Org. Synth.* **1995**, 173–187; (h) North, M. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 323–343; (i) Studer, A. *Synthesis* **1996**, 793–815; (j) Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 2708–2748; (k) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 225–227; (l) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517–3599; (m) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645–732; (n) Abellán, T.; Chinchilla, R.; Galindo, N.; Guillena, G.; Nájera, C.; Sansano, J. M.



- Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2689–2697; (o) Nájera, C. *Synlett* **2002**, 1388–1403.
- (a) Dehmlow, E. V.; Dehmlow, S. S. *Phase Transfer Catalysis*, 3rd ed.; VCH: Weinheim, 1993; (b) Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. *Phase-Transfer Catalysis*; Chapman & Hall: New York, 1994; (c) *Handbook of Phase-Transfer Catalysis*; Sasson, Y., Neumann, R., Eds.; Blackie Academic & Professional: London, 1997; (d) *Phase-Transfer Catalysis*; Halpern, M. E., Ed.; ACS Symposium Series 659; American Chemical Society: Washington, DC, 1997; (e) Nelson, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1583–1585; (f) Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1399–1403; (g) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013–3028.
  - For a review on synthetic uses of Cinchona alkaloids and derivatives: Kacprzak, K.; Gawronski, J. *Synthesis* **2001**, 961–998.
  - (a) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353–2355; (b) Lipkowitz, K. B.; Cavanaugh, M. W.; Baker, B.; O'Donnell, M. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5181–5192; (c) O'Donnell, M. J.; Wu, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 591–594; (d) O'Donnell, M. J.; Wu, S.; Huffman, J. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507–4518; (e) O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Pottorf, R. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6347–6362; (f) O'Donnell, M. J. *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 3–15.
  - (a) Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595–8598; (b) Lygo, B.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1385–1388; (c) Lygo, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1389–1392; (d) Lygo, B.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8671–8674; (e) Lygo, B.; Crosby, J.; Lowdon, T. R.; Peterson, J. A.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2403–2409; (f) Lygo, B.; Andrews, B. I.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8015–8018; (g) Lygo, B.; Allbutt, B. *Synlett* **2004**, 326–328.
  - (a) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414–12415; (b) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347–5350; (c) Horikawa, M.; Busch-Petersen, J.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3843–3846.
  - (a) Jew, S.; Jeong, B.; Yoo, M.; Huh, H.; Park, H. *Chem. Commun.* **2001**, 1244–1245; (b) Park, H.; Jeong, B.; Yoo, M.; Lee, J.; Park, M.; Lee, Y.; Kim, M.; Jew, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3036–3038; (c) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 927–931; (d) Park, H.; Jeong, B.; Yoo, M.; Lee, J.; Park, B.; Kim, M.; Jew, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3497–3500.
  - Park, H.; Jeong, B.; Yoo, M.; Park, M.; Huh, H.; Jew, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4645–4648.
  - (a) Mazón, P.; Chinchilla, R.; Nájera, C.; Guillena, G.; Kreiter, R.; Klein Gebbink, R. J. M.; van Koten, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2181–2185; (b) Guillena, G.; Kreiter, R.; van de Coevering, R.; Klein Gebbink, R. J. M.; van Koten, G.; Mazón, P.; Chinchilla, R.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3705–3712.
  - (a) Yongmei, W.; Zhengpu, Z.; Zhen, W.; Jiben, M.; Hodge, P. *Chin. J. Polym. Sci.* **1998**, *16*, 356–361; (b) Zhengpu, Z.; Yongmei, W.; Zhen, W.; Hodge, P. *React. Funct. Polym.* **1999**, *41*, 37–43; (c) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3277–3281; (d) Thierry, B.; Plaquevent, J.-C.; Cahard, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 983–986; (e) Thierry, B.; Perrard, T.; Audouard, C.; Plaquevent, J.-C.; Cahard, D. *Synthesis* **2001**, 1742–1746; (f) Thierry, B.; Plaquevent, J.-C.; Cahard, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1671–1677; (g) Danelli, T.; Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Tocco, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 461–467; (h) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Molecules* **2004**, *9*, 349–364; (i) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.*, in press.
  - (a) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519–6520; (b) Ooi, T.; Tayama, E.; Doda, K.; Takeuchi, M.; Maruoka, K. *Synlett* **2000**, 1500–1502; (c) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228–5229; (d) Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 288–291; (e) Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1675–1678; (f) Jew, S.; Lee, Y.-J.; Lee, J.; Kang, M. J.; Jeong, B.; Lee, J.-H.; Yoo, M.; Kim, M.; Choi, S.; Ku, J.-M.; Park, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2382–2385.
  - (a) Manabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5807–5810; (b) Manabe, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14456–14476.
  - (a) Belokon', Y. N.; Kotchetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Chesnokov, A. A.; Larionov, A. V.; Parmár, V. S.; Kumar, R.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 851–857; (b) Belokon', Y. N.; Kotchetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Chesnokov, A. A.; Larionov, A. V.; Singh, I.; Parmár, V. S.; Vyskocil, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7041–7048; (c) Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Akachi, Y.; Sekine, A.; Oshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9539–9543; (d) Arai, S.; Tsuji, R.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9535–9537; (e) Kita, T.; Georgieva, A.; Hashimoto, Y.; Nakata, T.; Nagasawa, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2832–2834.
  - (a) Belokon', Y. N.; Kotchetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Vyskocil, S.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1723–1728; (b) Belokon', Y. N.; Kotchetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Larionov, O. V.; Harutyunyan, S. R.; Vyskocil, S.; North, M.; Kagan, H. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1948–1951; (c) Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; González, J.; Saá, J. M.; Vega, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 699–702.
  - (a) Belokon', Y. N.; North, M.; Kublitski, V. S.; Ikonnikov, N. S.; Krasik, P. E.; Maleev, V. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6105–6108; (b) Belokon', Y. N.; Davies, R. G.; North, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7245–7248; (c) Belokon', Y. N.; Bhave, D.; D'Addario, D.; Groaz, E.; North, M.; Tagliazucca, V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1849–1861.
  - Ohshima, T.; Gnanadesikan, V.; Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Nemoto, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11206–11207.
  - Chirasil-LVal (Chrompack). Reference racemic samples were prepared using tetrabutylammonium bromide as phase-transfer catalyst.
  - Obtained after 15% aq citric acid hydrolysis of the imine **6** and further reaction with trifluoroacetic anhydride (Oppolzer, W.; Moretti, R.; Zhou, C. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2363–2380).
  - S-Phenylalanine:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.5$  (c, 1; H<sub>2</sub>O) (*Dictionary of Organic Compounds*; Chapman & Hall: New York, 1982).

# Enantioselective Michael reactions promoted by recoverable dimeric anthryl-derived *Cinchona* phase-transfer catalysts

Rafael Chinchilla, Patricia Mazón, Carmen Nájera,\* Francisco J. Ortega,  
and Miguel Yus

*Departamento de Química Orgánica and Instituto de Síntesis Orgánica (ISO), Universidad de Alicante, Apartado 99, 03080 Alicante, Spain*

*E-mail: [cnajera@ua.es](mailto:cnajera@ua.es)*

**Dedicated to Professor E. Juaristi on occasion of his 55th birthday**

---

## Abstract

Dimeric cinchonidine and cinchonine-derived ammonium salts have been used as phase transfer catalysts in the Michael addition reaction of *N*-(diphenylmethylene)glycine *tert*-butyl ester to electron-poor olefins. The enantioselectivity of the reaction (up to 97% *ee*) was dependent of the counter-anion present in the ammonium salt, and the catalysts could be recovered by precipitation.

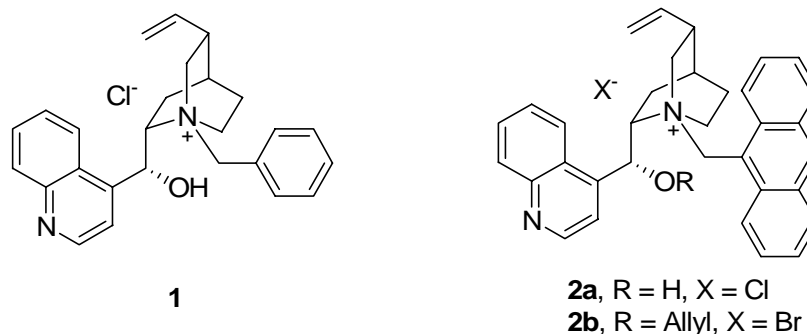
**Keywords:** Asymmetric synthesis, ammonium salts, phase-transfer catalysis, Michael addition, amino acids

---

## Introduction

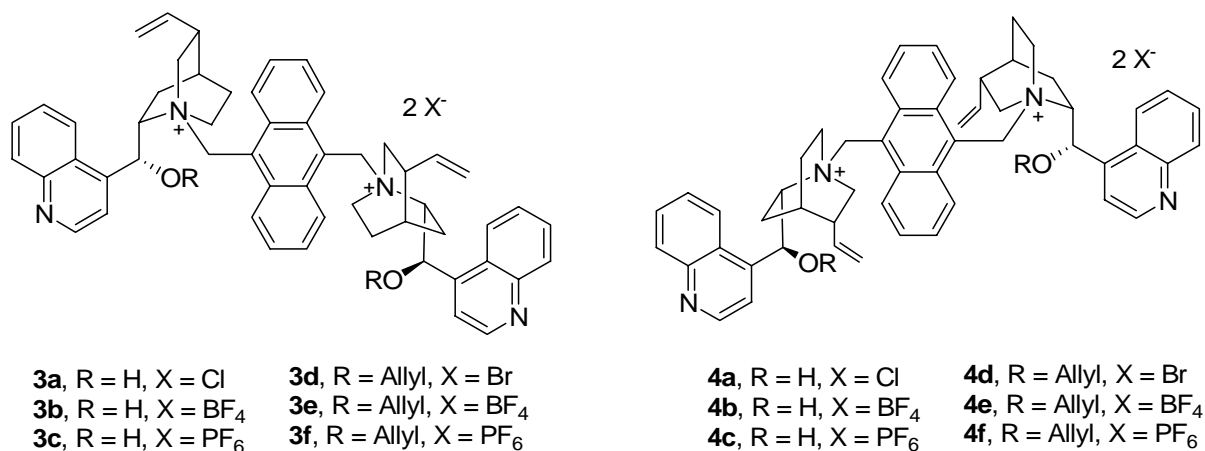
The synthesis of optically active  $\alpha$ -amino acids still remains as an important synthetic challenge which has boosted the development of many methodologies.<sup>1</sup> Amongst all of them, the easily scalable phase-transfer catalysis (PTC),<sup>2</sup> has been applied profusely, especially for the asymmetric alkylation of glycine and alanine Schiff bases.<sup>1n,o,2g-i</sup> Thus, the pioneering works of O'Donnell<sup>3</sup> on the use of quaternized *Cinchona* alkaloids,<sup>4</sup> such as the cinchonidine-derived ammonium salt **1**, as chiral PTC catalysts for the enantioselective alkylation of benzophenone imine glycinates, were improved independently by Lygo (**2a**)<sup>5</sup> and Corey (**2b**),<sup>6</sup> achieving high degrees of enantioselection using a very simple procedure. In addition, dimeric,<sup>7</sup> trimeric,<sup>8</sup> dendrimeric<sup>9</sup> *Cinchona* alkaloid-derived catalysts, and even polymer-supported,<sup>10</sup> have been employed for this type of PTC alkylations.<sup>10</sup> Other non-*Cinchona*-derived catalysts such as spiro ammonium<sup>11</sup> and phosphonium salts,<sup>12</sup> TADDOL<sup>13a,b</sup> and other tartaric derivatives,<sup>13c,d</sup>

guanidinium salts,<sup>13e</sup> binaphthyl-derived amines<sup>13b,14</sup> and salen-metal complexes<sup>15</sup> have also been used.



On the contrary of all the extensive work devoted to the PTC-promoted asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino acids through alkylation reactions, only some efforts have been devoted to the use of the asymmetric PTC preparation of amino acid derivatives through such an important process as the Michael addition reaction. Thus, Corey's cinchonidine-derived ammonium salt **2b** has been used in the conjugate addition reaction of benzophenone imine *tert*-butyl glycinate to different Michael acceptors achieving high enantioselectivities,<sup>16</sup> the same catalyst being employed in the asymmetric synthesis of (*S*)-ornithine,<sup>17</sup> ( $\epsilon$ -<sup>13</sup>C, $\epsilon$ -<sup>15</sup>N)-enriched lysine<sup>18</sup> and solid-phase bounded glycinate.<sup>19</sup> In addition, asymmetric PTC Michael addition reactions have been performed using other chiral ammonium salts derived from L-tartrate<sup>20</sup> and (*S*)-BINOL,<sup>21</sup> both achieving moderate enantioselectivities. Moreover, chiral guanidines from (*R*)-1-phenylethanamine have also been used although achieving low *ee*'s,<sup>22</sup> much better results being achieved using guanidines from C<sub>2</sub>-symmetric 1,2-diphenylethane-1,2-diamines<sup>23</sup> or even a chiral crown ether from *chiro*-inositol.<sup>24</sup>

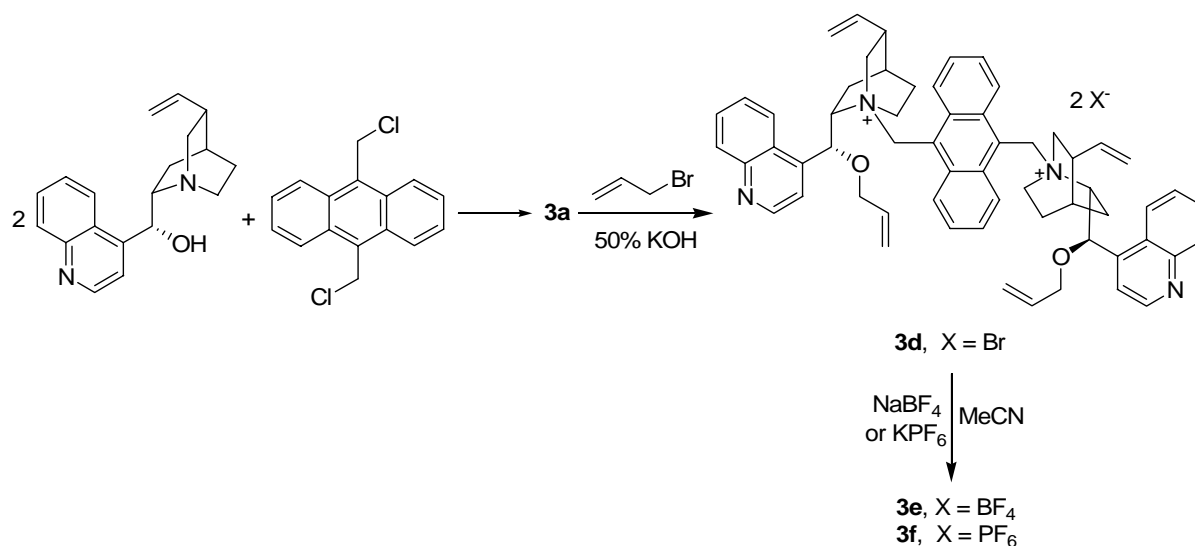
We have recently prepared dimeric ammonium salts derived from cinchonidine or cinchonine and a bridging (anthracen-9,10-yl)dimethyl moiety, **3a,d** and **4a,d** respectively, which have shown good enantioselection as catalysts in the PTC alkylation of benzophenone imine glycinate.<sup>7c</sup> These ammonium salts present a unique effect of the accompanying counter-anion in the enantioselectivity of the alkylation reaction.<sup>25</sup> Thus, the tetrafluoroborate or hexafluorophosphate anions in cinchonidine-derived salts **3b,e** and **3c,f** and in cinchonine-derived salts **4b,e** and **4c,f** gave generally place to higher *ee*'s compared to the chloride or bromide anions in **3a,d** or **4a,d**. The more noticeable differences and higher *ee*'s were generally observed when the *O*-allylated dimeric catalysts **3d,e,f** and **4d,e,f** were employed. With these antecedents we decide to continue the study of the behavior of these dimeric *O*-allylated *Cinchona*-derived dimeric ammonium salts as PTC catalysts. Here we describe the enantioselective Michael addition reaction of benzophenone imine-derived *tert*-butyl glycinate with electron poor olefins.



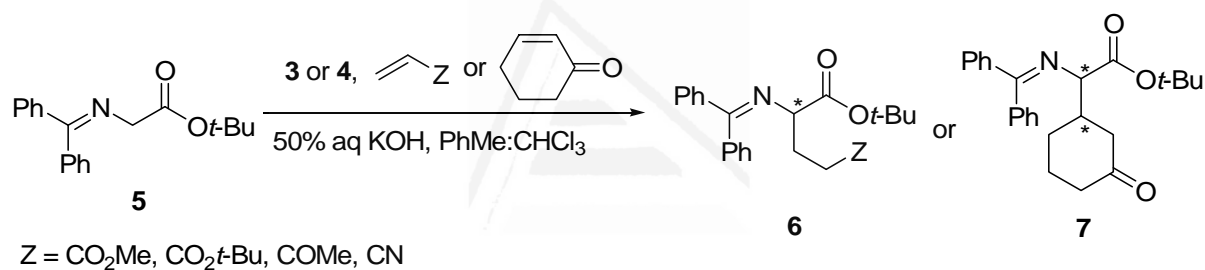
## Results and Discussion

The chiral PTC cinchonidinium-derived catalysts were prepared starting from dimeric chloride salt **3a**, which was obtained by reaction of 9,10-di(chloromethyl)anthracene with cinchonidine as described (Scheme 1).<sup>7c</sup> *O*-Allylation of ammonium salt **3a** gave place to the dimeric cinchonidinium salt **3d**, and further exchange of the bromide anions by the tetrafluoroborate and the hexafluorophosphate anions after reaction with sodium tetrafluoroborate or potassium hexafluorophosphate afforded salts **3e** and **3f**, respectively.<sup>25</sup> Similarly, we prepared their *O*-allylated cinchoninium counterparts **4d**, **4e** and **4f**, which can be considered as *pseudoenantiomers* of the formers, therefore driving to an opposite enantioselection.<sup>4f</sup>

All this array of dimeric ammonium salts bearing different counter-anions were employed as chiral PTC catalysts (5 mol%) in the Michael addition reaction of *tert*-butyl *N*-(diphenylmethylene)glycinate (**5**) to different electron-deficient olefins (Scheme 2, Table 1). The aqueous base selected for these PTC reaction was 50% KOH whereas the solvent employed was a mixture of toluene/chloroform (7/3 v/v), these reaction conditions being the previously found as more appropriate when working with these dimeric PTC catalysts.<sup>7c,25</sup> The reactions were monitored by GLC, and their enantioselectivity was measured by chiral GLC analysis<sup>26</sup> of the corresponding *N*-trifluoroacetamide esters from **6** or **7**,<sup>27</sup> whereas the absolute configuration was determined by comparison of the retention times obtained by chiral HPLC analysis of the final products with those of the literature.<sup>23</sup> The catalysts could be recovered by precipitation with ether when the reaction was finished and reused,<sup>25</sup> affording similar chemical yields and enantioselectivities.



**Scheme 1.** Synthesis of *O*-allylated cinchonidine-derived ammonium salts.

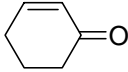


**Scheme 2.** Asymmetric Michael addition reactions under PTC conditions.

The Michael addition reaction of glycinate **5** with methyl acrylate under the above mentioned conditions and employing the dimeric bromide **3d** as PTC catalysts gave a 26% *ee* of the corresponding adduct (*S*)-**6a** when the reaction was carried out at -55 °C, a value which experienced no increment when the temperature was lowered to -78 °C (Table 1, entries 1 and 2). The anion-interchanged tetrafluoroborate and hexafluorophosphate dimeric salts **3e** and **3f** gave even lower *ee*'s working at -55 °C, the reaction time being increased considerably, especially in the case of using the hexafluorophosphate **3f** as catalyst, which also gave the lowest enantioselectivity (Table 1, entries 3 and 4). We expected that increasing the steric bulkiness of the Michael acceptor would drive to higher enantioselectivities, therefore we employed *tert*-butyl acrylate as electron-deficient olefin for the conjugate addition. Disappointingly, when cinchonidine-derived bromide **3d** was used as PTC catalyst, the corresponding adduct (*S*)-**6b** was obtained in only 20% *ee*, which is a lower value than when using methyl acrylate (Table 1, entry 5). The use of the tetrafluoroborate dimeric salt **3e** improved slightly the enantioselection up to 30% but with low yield, whereas the hexafluorophosphate **3f** again performed poorly, with very long reaction times, low yield and only 16% *ee* of (*S*)-**6b** (Table 1, entries 6 and 7). Other

Michael acceptor such as methyl vinyl ketone also gave very low *ee*'s of the corresponding adduct (*S*)-**6c** with all the cinchonidine-derived catalysts (Table 1, entries 8-10), catalyst **3f** affording higher *ee*.

**Table 1.** Asymmetric Michael addition reactions under PTC reaction conditions

Ent.	Cat.		Olefin	T (°C)	t (h)	Product		
	No.	X				No. <sup>a</sup>	Yield (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c,d</sup>
1	<b>3d</b>	Br	CH <sub>2</sub> =CHCO <sub>2</sub> Me	-55	5	( <i>S</i> )- <b>6a</b>	78	26
2	<b>3d</b>	Br		-78	6	( <i>S</i> )- <b>6a</b>	73	24
3	<b>3e</b>	BF <sub>4</sub>		-55	19	( <i>S</i> )- <b>6a</b>	68	20
4	<b>3f</b>	PF <sub>6</sub>		-55	48	( <i>S</i> )- <b>6a</b>	24	12
5	<b>3d</b>	Br	CH <sub>2</sub> =CHCO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	-55	7	( <i>S</i> )- <b>6b</b>	74	20
6	<b>3e</b>	BF <sub>4</sub>		-55	48	( <i>S</i> )- <b>6b</b>	12	30
7	<b>3f</b>	PF <sub>6</sub>		-55	72	( <i>S</i> )- <b>6b</b>	13	16
8	<b>3d</b>	Br	CH <sub>2</sub> =CHCOCH <sub>3</sub>	-55	7	( <i>S</i> )- <b>6c</b>	93	11
9	<b>3e</b>	BF <sub>4</sub>		-55	24	( <i>S</i> )- <b>6c</b>	94	12
10	<b>3f</b>	PF <sub>6</sub>		-55	48	( <i>S</i> )- <b>6c</b>	64	24
11	<b>3d</b>	Br	CH <sub>2</sub> =CHCN	0	2	( <i>S</i> )- <b>6d</b>	89	41
12	<b>3d</b>	Br		-35	3	( <i>S</i> )- <b>6d</b>	82	72
13	<b>3e</b>	BF <sub>4</sub>		-35	3	( <i>S</i> )- <b>6d</b>	85	80
14	<b>3f</b>	PF <sub>6</sub>		-35	4	( <i>S</i> )- <b>6d</b>	72	88
15	<b>3f</b>	PF <sub>6</sub>		-55	96	( <i>S</i> )- <b>6d</b>	14	80
16	<b>4d</b>	Br		-35	6	( <i>R</i> )- <b>6d</b>	72	60
17	<b>4e</b>	BF <sub>4</sub>		-35	24	( <i>R</i> )- <b>6d</b>	59	6
18	<b>4f</b>	PF <sub>6</sub>		-35	48	( <i>R</i> )- <b>6d</b>	70	79
19	<b>3d</b>	Br		-35	4	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )- <b>7</b>	83	92 <sup>e</sup> /50 <sup>f</sup> (70)
20	<b>3e</b>	BF <sub>4</sub>		-35	7	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )- <b>7</b>	57	76 <sup>e</sup> /32 <sup>f</sup> (71)
21	<b>3f</b>	PF <sub>6</sub>		-35	48	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )- <b>7</b>	32	97 <sup>e</sup> /68 <sup>f</sup> (86)
22	<b>4d</b>	Br		-35	6	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )- <b>7</b>	92	90 <sup>e</sup> /47 <sup>f</sup> (92)
23	<b>4e</b>	BF <sub>4</sub>		-35	26	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )- <b>7</b>	73	81 <sup>e</sup> /46 <sup>f</sup> (80)
24	<b>4f</b>	PF <sub>6</sub>		-35	6	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )- <b>7</b>	91	91 <sup>e</sup> /50 <sup>f</sup> (76)

<sup>a</sup> Configuration of the major isomer (HPLC, Chiralcel OD).

<sup>b</sup> Crude yield determined by <sup>1</sup>H NMR (300 MHz).

<sup>c</sup> Determined by chiral GLC from the corresponding trifluoroacetamides (see text).

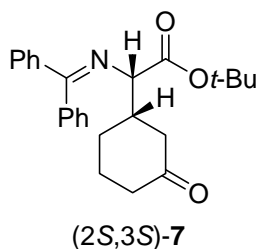
<sup>d</sup> In parenthesis, diastereomeric excess.

<sup>e</sup> *Ee* of the major diastereomer.

<sup>f</sup> *Ee* of the minor diastereomer.

However, when a low sterically demanding olefin such as acrylonitrile was employed in the conjugate addition, a 41% *ee* of the adduct (*S*)-**6d** was obtained using bromide **3d** as PTC catalysts and working at 0 °C, this enantioselectivity being increased up to 72% *ee* when the temperature was lowered to -35 °C (Table 1, entries 11 and 12). When the ammonium tetrafluoroborate salt **3e** was used as catalyst, the enantioselection for (*S*)-**6d** rose to 80% *ee* (Table 1, entry 13), whereas now the hexafluorophosphate **3f** performed the best as catalyst, allowing the enantioselectivity to reach to 88% *ee* (Table 1, entry 14). Lowering the temperature to -55 °C did not give a higher *ee*, but a low yield and extremely long reaction time (Table 1, entry 15). As expected, when the cinchonine derived bromide **4d** was used as PTC catalyst, the enantioselectivity for the Michael adduct was the opposite, and a 60% *ee* of (*R*)-**6d** was obtained (Table 1, entry 16), whereas hexafluorophosphate **4f** gave a higher *ee* and tetrafluoroborate **4e** a very low enantioselection (Table 1, entries 17 and 18).

When we employed as Michael acceptor a cyclic electron-deficient olefin such as 2-cyclohexenone, performing the reaction with the dimeric bromide **3d** as PTC catalyst at -35 °C, the adducts **7** were obtained in a 70% *de*, the major diastereomer (*2S,3S*)-**7** being obtained in 92% *ee* and being assigned according to the literature,<sup>16</sup> whereas the minor diastereomer was obtained in 50% *ee* (Table 1, entry 19). The use of the cinchonidinium-derived tetrafluoroborate **3e** gave place to a similar *de* of **7**, although to lower *ee*'s for both diastereomers (Table 1, entry 20). As in the case of using acrylonitrile as Michael acceptor, the hexafluorophosphate salt **3f** gave rise, not only to the higher distereoselection (86% *de*) for **7**, but also to the higher enantioselection for (*2S,3S*)-**7** (97% *ee*), although in a long reaction time (Table 1, entry 21). In addition, in the cinchonine-derived series **4**, the major diastereomer was the same than in the cinchonidine series **3** but the enantioselectivity was opposite as expected, bromide **4d** giving place to almost identical enantioselection than its *pseudoenantiomer* **3d**, allowing to obtain (*2R,R*)-**7** in a 90% *ee* (Table 1, entry 22). The hexafluorophosphate **4f** gave similar results than **3f**, whereas the cinchonine-derived tetrafluoroborate **4e** gave better results than its counterpart **3e** (table 1, entries 23 and 24).



We can conclude that dimeric cinchonidinium and cinchoninium-derived ammonium salts bearing different counter-anions can be employed as chiral phase-transfer catalysts in the asymmetric Michael addition reaction of a benzophenone imine-derived glycinate with electron-poor olefins. The best enantioselectivity in open chain Michael acceptors was achieved for

acrylonitrile using hexafluorophosphate-containing ammonium salts as catalysts, cinchonidinium and cinchoninium giving place to products with opposite configuration. The enantioselection was higher when cyclohexenone was used as Michael acceptor, *ee*'s up to 97% being achieved. The dimeric catalysts could be separated from the reaction medium by precipitation and reused.

## Experimental Section

**General Procedures.** All the reagents and solvents employed were of the best grade available and were used without further purification. IR data were collected on a Nicolet Impact 400D-FT spectrometer and only diagnostic bands are given. The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on a Bruker AC-300 at 300 MHz and 75 MHz, respectively, using  $\text{CDCl}_3$  as solvent and TMS as internal standard and the coupling constants are given in Hz. The enantiomeric excesses of products **6** and **7** were determined by GLC analyses (Crownpack Chirasil-L-Val column, 25 m x 0.25 mm i.d. Conditions: P = 85 kPa, 1 min 85°C, 2°C/min to 180°C) of their corresponding *N*-trifluoroacetamide esters, obtained after 15% aq citric acid hydrolysis of the imines **6** or **7** and further reaction with trifluoroacetic anhydride.<sup>26</sup> GLC reference racemic samples were prepared from the corresponding racemic **6** and **7**, which were obtained using *n*-tetrabutylammonium bromide as phase-transfer catalyst. HPLC determinations were performed using a Chiralcel OD column (Conditions: *n*-hexane/isopropanol 100:1, flow rate: 1.0 mL min<sup>-1</sup>, detection: 254 nm).

**Asymmetric Michael addition reactions under PTC conditions. General procedure.** A mixture of **5** (74 mg, 0.25 mmol), the corresponding olefin (1.25 mmol) and the catalyst **3d,e,f** or **4d,e,f** (0.013 mmol) in toluene/ $\text{CHCl}_3$  (7/3 v/v, 1.5 mL) was cooled (see Table 1) and aqueous 50% solution of KOH (0.37 mL) was added. The mixture was vigorously stirred and monitored by GLC. When the reaction was finished, ether (2 mL) was added and the mixture was filtered for recovering the solid catalysts. Water (10 mL) was added to the filtrate and the mixture was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The organics were dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and evaporated *in vacuo*, affording crude products, which were analyzed by  $^1\text{H}$  NMR.

**1-tert-Butyl 5-methyl 2-(diphenylmethyleneamino)pentanedioate (6a).**<sup>19a</sup> IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  1736, 1624, 1150  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  1.44 (9H, s), 2.20 (2H, m), 2.35 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.96 (1H, t,  $J = 6.2$ ), 7.18 (2H, m), 7.30-7.45 (6H, m), 7.64 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta_{\text{C}}$  28.0, 28.6, 30.5, 51.5, 64.8, 81.2, 127.8, 128.0, 128.2, 128.5, 128.8, 130.2, 136.3, 139.3, 170.7, 173.6. Trifluoroacetamide:  $t_{\text{r}}$  (*R*) 27.75 min,  $t_{\text{r}}$  (*S*) 28.96 min.

**Di-tert-butyl 2-(Diphenylmethyleneamino)pentanedioate (6b).**<sup>22</sup> IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  1733, 1148  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  1.38 (9H, s), 1.45 (9H, s), 2.17 (2H, m), 2.26 (2H, m), 3.94 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.30-7.49 (6H, m), 7.59 (2H, m), 7.80 (1H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta_{\text{C}}$  28.0, 28.9, 32.0, 68.0, 80.1, 81.1, 127.8, 128.0, 128.3, 128.5, 128.8, 130.2, 136.5, 139.6, 170.6, 172.5. Trifluoroacetamide:  $t_{\text{r}}$  (*R*) 33.59 min,  $t_{\text{r}}$  (*S*) 34.71 min.



**tert-Butyl 2-(Diphenylmethyleamino)-5-oxohexanoate (6c).**<sup>19a</sup> IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  1738, 1722, 1624 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR  $\delta_{\text{H}}$  1.44 (9H, s), 2.09-2.23 (5H, m), 2.41 (2H, m), 4.05 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.31-7.51 (5H, m), 7.61 (2H, m), 7.80 (2H, m). <sup>13</sup>C NMR  $\delta_{\text{C}}$  27.8, 28.0, 29.9, 39.9, 64.7, 81.1, 127.7, 128.0, 128.5, 128.6, 128.8, 130.3, 136.5, 139.5, 170.5, 171.0, 208.2. Trifluoroacetamide:  $t_{\text{r}}$  (R) 26.93 min,  $t_{\text{r}}$  (S) 28.02 min.

**tert-Butyl 4-Cyano-2-(diphenylmethyleamino)butanoate (6d).**<sup>19a</sup> IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  2250, 1730, 1619, 1147 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR  $\delta_{\text{H}}$  1.43 (9H, s), 2.25 (2H, m), 2.51 (2H, m), 4.05 (1H, dd,  $J$  7.6, 4.5), 7.19 (2H, m), 7.31-7.49 (6H, m), 7.65 (2H, m). <sup>13</sup>C NMR  $\delta_{\text{C}}$  13.8, 28.7, 29.4, 63.7, 81.9, 119.4, 127.7, 128.1, 128.6, 128.8, 130.7, 136.1, 139.1, 169.9, 172.1. Trifluoroacetamide:  $t_{\text{r}}$  (R) 39.64 min,  $t_{\text{r}}$  (S) 40.52 min.

**tert-Butyl 2-(Diphenylmethyleamino)-2-(3-oxocyclohexyl)acetate (7).**<sup>16</sup> IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  1738, 1629. <sup>1</sup>H NMR (Major diast.)  $\delta_{\text{H}}$  1.43 (9H, s), 1.45 (1H, m), 1.63 (2H, m), 1.82-2.41 (6H, m), 3.91 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.29-7.51 (5H, m), 7.62 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.81 (1H, m). <sup>13</sup>C NMR (Major diast.)  $\delta_{\text{C}}$  25.7, 28.1, 28.5, 41.3, 42.1, 46.3, 69.3, 81.5, 127.7, 128.1, 128.5, 128.6, 128.8, 130.5, 136.6, 137.8, 170.0, 171.1, 211.6. (Minor diast.)  $\delta_{\text{H}}$  1.41 (9H, s), 1.45 (1H, m), 1.61 (2H, m), 1.82-2.41 (6H, m), 3.90 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.29-7.51 (5H, m), 7.62 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.81 (1H, m). Trifluoroacetamide: major diast.:  $t_{\text{r}}$  (2R,3R) 42.56 min,  $t_{\text{r}}$  (2S,3S) 43.59 min. minor diast.:  $t_{\text{r}}$  (2S,3R) 42.24 min,  $t_{\text{r}}$  (2R,3S) 43.30 min.

## Acknowledgements

We thank the Spanish Ministerio de Ciencia y Tecnología (CTQ2004-00808), the Generalitat Valenciana (CITIDIB/2002/320) and the Universidad de Alicante for financial support. F.J.O. thanks the Universidad de Alicante for a grant.

## References

- (a) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active Amino Acids*; Pergamon Press: Oxford, 1989. (b) Stammer, C. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231. (c) Heimgartner, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 238. (d) Williams, R. M.; Hendrix, J. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 889. (e) Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1540. (f) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Mye-Sherman, D. *Synlett* **1994**, 575. (g) Bailey, P. D.; Clayson, J.; Boa, A. N. *Contemp. Org. Synth.* **1995**, 173. (h) North, M. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 323. (i) Studer, A. *Synthesis* **1996**, 793. (j) Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708. (k) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 225. (l) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517. (m) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645. (n) Abellán, T.; Chinchilla, R.; Galindo, N.; Guillena, G.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2689. (o) Hruby, V. J.

- Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 389. (p) Nájera, C. *Synlett* **2002**, 1388. (q) Kotha, S. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 342.
2. (a) Dehmlow, E. V.; Dehmlow, S. S. *Phase Transfer Catalysis*, 3rd Edn.; VCH: Weinheim, 1993. (b) Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. *Phase-Transfer Catalysis*; Chapman & Hall: New York, 1994. (c) *Handbook of Phase-Transfer Catalysis*; Sasson, Y., Neumann, R., Eds.; Blackie Academic & Professional: London, 1997. (d) *Phase-Transfer Catalysis*; Halpern, M. E., Ed.; ACS Symposium Series 659; American Chemical Society: Washington, DC, 1997. (e) Nelson, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1583. (f) Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1399. (g) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013. (h) Lygo, B.; Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518. (i) O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506. (j) Ooi, T.; Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526.
  3. (a) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353. (b) Lipkowitz, K. B.; Cavanaugh, M. W.; Baker, B.; O'Donnell, M. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5181. (c) O'Donnell, M. J.; Wu, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 591. (d) O'Donnell, M. J.; Wu, S.; Huffman, J. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507. (e) O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Pottorf, R. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6347. (f) O'Donnell, M. J. *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 3.
  4. For a review on synthetic uses of *Cinchona* alkaloids and derivatives: Kacprzak, K.; Gawronski, J. *Synthesis* **2001**, 961.
  5. (a) Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595. (b) Lygo, B.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1385. (c) Lygo, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1389. (d) Lygo, B.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8671. (e) Lygo, B.; Crosby, J.; Lowdon, T. R.; Peterson, J. A.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2403. (f) Lygo, B.; Andrews, B. I.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8015. (g) Lygo, B.; Allbutt, B. *Synlett* **2004**, 326.
  6. (a) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414. (b) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347. (c) Horikawa, M.; Busch-Petersen, J.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3843.
  7. (a) Jew, S.; Jeong, B.; Yoo, M.; Huh, H.; Park, H. *Chem. Commun.* **2001**, 1244. (b) Park, H.; Jeong, B.; Yoo, M.; Lee, J.; Park, M.; Lee, Y.; Kim, M.; Jew, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3036. (c) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 927. (d) Park, H.; Jeong, B.; Yoo, M.; Lee, J.; Park, B.; Kim, M.; Jew, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3497.
  8. Park, H.; Jeong, B.; Yoo, M.; Park, M.; Huh, H.; Jew, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4645.
  9. (a) Mazón, P.; Chinchilla, R.; Nájera, C.; Guillena, G.; Kreiter, R.; Klein Gebbink, R. J. M.; van Koten, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2181. (b) Guillena, G.; Kreiter, R.; van de Coevering, R.; Klein Gebbink, R. J. M.; van Koten, G.; Mazón, P.; Chinchilla, R.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3705.
  10. (a) Yongmei, W.; Zhengpu, Z.; Zhen, W.; Jiben, M.; Hodge, P. *Chin. J. Polym. Sci.* **1998**, *16*, 356. (b) Zhengpu, Z.; Yongmei, W.; Zhen, W.; Hodge, P. *Reactive and Functional*

- Polymers* **1999**, *41*, 37. (c) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3277. (d) Thierry, B.; Plaquevent, J.-C.; Cahard, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 983. (e) Thierry, B.; Perrard, T.; Audouard, C.; Plaquevent, J.-C.; Cahard, D. *Synthesis* **2001**, 1742. (f) Thierry, B.; Plaquevent, J.-C.; Cahard, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1671. (g) Danelli, T.; Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Tocco, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 461. (h) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Molecules* **2004**, *9*, 349. (i) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1186.
11. (a) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519. (b) Ooi, T.; Tayama, E.; Doda, K.; Takeuchi, M.; Maruoka, K. *Synlett* **2000**, 1500. (c) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228. (d) Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 288. (e) Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1675. (f) Jew, S.; Lee, Y.-J.; Lee, J.; Kang, M. J.; Jeong, B.; Lee, J.-H.; Yoo, M.; Kim, M.; Choi, S.; Ku, J.-M.; Park, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2382.
12. (a) Manabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5807. (b) Manabe, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14456.
13. (a) Belokon', Y. N.; Kotchetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Chesnokov, A. A.; Larionov, A. V.; Parmár, V. S.; Kumar, R.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 851. (b) Belokon', Y. N.; Kotchetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Chesnokov, A. A.; Larionov, A. V.; Singh, I.; Parmár, V. S.; Vyskocil, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7041. (c) Shibusguchi, T.; Fukuta, Y.; Akachi, Y.; Sekine, A.; Oshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9539. (d) Arai, S.; Tsuji, R.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9535. (e) Kita, T.; Georgieva, A.; Hashimoto, Y.; Nakata, T.; Nagasawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2832.
14. (a) Belokon', Y. N.; Kotchetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Vyskocil, S.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1723. (b) Belokon', Y. N.; Kotchetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Larionov, O. V.; Harutyunyan, S. R.; Vyskocil, S.; North, M.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1948. (c) Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; González, J.; Saá, J. M.; Vega, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 699.
15. (a) Belokon', Y. N.; North, M.; Kublitski, V. S.; Ikonnikov, N. S.; Krasik, P. E.; Maleev, V. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6105. (b) Belokon', Y. N.; Davies, R. G.; North, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7245. (c) Belokon', Y. N.; Bhave, D.; D'Addario, D.; Groaz, E.; North, M.; Tagliazucca, V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1849.
16. Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347.
17. Zhang, F.-Y.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1097.
18. Siebum, A. H. G.; Tsang, R. K. F.; van der Steen, R.; Raap, J.; Lugtemburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4391.
19. (a) O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Domínguez, E.; de Blas, J.; Scott, W. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 821. (b) O'Donnell, M. J.; Delgado, F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6641.

20. Arai, S.; Tsuji, R.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9535.
21. Arai, S.; Tokumaru, K.; Aoyama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 646.
22. Ma, D.; Cheng, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 713.
23. Ishikawa, T.; Araki, Y.; Kumamoto, T.; Seki, H.; Fukuda, K.; Isobe, T. *Chem. Commun.* **2001**, 245.
24. Akiyama, T.; Hara, M.; Fuchibe, K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. *Chem. Commun.* **2003**, 1734.
25. Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C.; Ortega, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2603.
26. Oppolzer, W.; Moretti, R.; Zhou, C. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2363.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

# Improved conditions for the asymmetric synthesis of $\alpha$ -amino acids using *Cinchona*-derived anthracenylmethyl ammonium salts as chiral phase-transfer organocatalysts

Rafael Chinchilla, Carmen Nájera\* and Francisco J. Ortega

Departamento de Química Orgánica and Instituto de Síntesis Orgánica (ISO), Universidad de Alicante, Apdo 99, 03080 Alicante, Spain

Received 30 November 2006; accepted 4 December 2006

Available online 11 January 2007

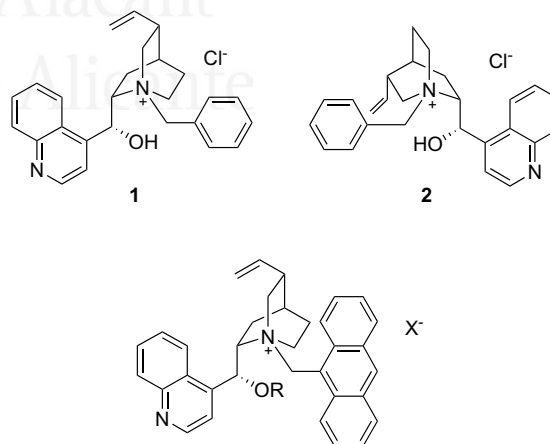
**Abstract**—Cinchonidine and cinchonine-derived monomeric anthracenylmethyl ammonium salts bearing different counter-anions are used as chiral organocatalysts in the enantioselective alkylation of a benzophenone-imine *tert*-butyl glycinate under phase-transfer conditions. Generally, an improvement of the enantioselectivity is observed when the counterions are tetrafluoroborate and hexafluorophosphate using 50% aqueous KOH as the base and toluene/chloroform as the solvent. The enantioselectivities achieved are comparable and frequently higher, even working under simpler and less-strict reaction conditions and with lower organocatalyst loading, than those reported previously.

© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

The asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino acids has always been considered as a synthetic challenge due to their biological properties, therefore boosting the development of many methodologies.<sup>1</sup> Especially interesting from an industrial point of view are those which include the use of a catalyst, and amongst them the phase-transfer catalysis (PTC)<sup>2</sup> applied to the asymmetric alkylation of glycine and alanine Schiff bases is probably the most simple and easy to scale up. Thus, the enantioselective alkylation of amino acid imines under PTC conditions catalyzed by salts from *Cinchona* alkaloids<sup>3</sup> pioneered by O'Donnell with benzylated ammonium salts, such as the cinchonidine-derived **1**<sup>4</sup> and its *pseudoenantiomeric* cinchonine-derived counterpart **2**,<sup>4f</sup> and improved by Lygo (**3a**)<sup>5</sup> and Corey (**3d**)<sup>6</sup> by changing the benzyl by an anthracenylmethyl group, allowed high degrees of enantioselection using a very simple procedure to be achieved. Encouraged by these results, dimeric,<sup>7</sup> trimeric,<sup>8</sup> dendrimeric<sup>9</sup> *Cinchona* alkaloid-derived catalysts and even polymer-supported *Cinchona*-derived species have been developed.<sup>10</sup> In addition, catalysts such as spiro ammonium<sup>11</sup> and phosphonium salts,<sup>12</sup> TADDOL<sup>13a,b</sup> and other tartaric derivatives,<sup>13c-e</sup>

guanidinium salts,<sup>13f</sup> binaphthyl-derived amines,<sup>13b,14</sup> and salen-metal complexes<sup>15</sup> have also been used.



**3a**, R = H, X = Cl    **3d**, R = Allyl, X = Br  
**3b**, R = H, X = BF<sub>4</sub>    **3e**, R = Allyl, X = BF<sub>4</sub>  
**3c**, R = H, X = PF<sub>6</sub>    **3f**, R = Allyl, X = PF<sub>6</sub>

Amongst this array of PTC catalysts, and considering large-scale use, the cinchonidine-derived monomeric ammonium salts developed by Lygo<sup>5</sup> (**3a**) and Corey<sup>6</sup> (**3d**) are the most simple, easily available, and economical.

\* Corresponding author. Tel.: +34 96 5903728; fax: +34 96 5903549; e-mail: cnajera@ua.es

Comparing their performance in the alkylation of *tert*-butyl *N*-(diphenylmethylene)glycinate, the cinchonidine-derived ammonium salt **3a** has been used in the synthesis of (*S*)- $\alpha$ -amino acid derivatives under liquid–liquid PTC condition with economical bases, such as KOH and at room temperature, although the higher ee's achieved are only close to 90%. Ammonium salt **3d** affords generally higher ee's than **3a** (even higher than 99%), although these results were achieved under solid–liquid PTC conditions, using relatively expensive CsOH as a base and low reaction temperatures (generally at or below  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  as a solvent. In spite of the use of this rather strict reaction conditions, the asymmetric alkylation of *tert*-butyl *N*-(diphenylmethylene)glycinate using **3d** as a PTC catalysts has frequently been used in the preparation of many  $\alpha$ -amino acids of interest.<sup>16</sup>

Recently, a certain influence of the counter anion accompanying the chiral ammonium salt in the enantioselectivity of this reaction has been observed in a two-center tartrate-derived bis-ammonium salt,<sup>17</sup> this influence being even larger when using the dimeric cinchonidinium and cinchoninium salts developed by our group,<sup>18</sup> as well as in enantioselective Michael addition reactions.<sup>19</sup> These observations are especially interesting, as an improvement in the enantioselectivity of these chiral PTC catalysts can be achieved just by changing their accompanying counterion, which is more simple and straightforward than by modifying their structural features. A subsequent question is, if a counter-anion exchange in the more simple monomeric salts **3a** and **3d**, perhaps also combined with a modification of the reaction conditions, would positively affect their performance as chiral PTC catalysts. Thus, an anion-exchanged salt from the less-derivatized **3a** might be more suitable for achieving the high enantioselectivities required, whereas an exchanged salt from its allylated derivative **3d** could keep its high-performing properties although avoiding the use of strict reaction conditions.

## 2. Results and discussion

The cinchonidine-derived ammonium salts **3a** and **3d** were employed as chiral PTC catalysts (5 mol %) in the model benzylation reaction of *tert*-butyl *N*-(diphenylmethylene)glycinate **4** to give the corresponding enantiomerically enriched benzylated compound (*S*)-**5a**. The first experiments focused on a comparison between the enantioselectivities achieved under the previously reported conditions (Table 1, Conditions A and C) and others considered appropriate for further developments (Table 1, Conditions B). The base selected was the economical 50% aqueous KOH. The solvent employed was a mixture of toluene/chloroform (7/3 v/v) at room temperature or at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  with a 5% mol of the phase-transfer catalyst. The use of this particular mixture of organic solvents for this liquid–liquid PTC alkylation process was found to give the highest enantioselectivities originally by Jew and Park using dimeric cinchonidinium salts as catalysts and working at temperatures of 0 and  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>7a</sup> The incorporation of a certain amount of a more polar solvent than the toluene allows lowering the reaction temperature avoiding a possible

**Table 1.** Enantioselective benzylation of glycine imine **4** under reported and new PTC conditions

Entry	Catalyst			Cond. <sup>a</sup>	<i>t</i> (h)	Yield <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
	No.	R	X				
1	<b>3a</b>	H	Cl	A	3	70	91
2	<b>3a</b>	H	Cl	B	3	50	91
3	<b>3a</b>	H	Cl	B <sup>d</sup>	3	73	90
4	<b>3d</b>	Allyl	Br	C	23	90	91
5	<b>3d</b>	Allyl	Br	B	1.5	86	93
6	<b>3d</b>	Allyl	Br	B <sup>d</sup>	3	93	95

<sup>a</sup> Conditions A: 10 mol % cat., 50% aq KOH, toluene,  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  (reported in Ref. 5a: 18 h, 68%, 91% ee); Conditions B: 5 mol % cat., 50% aq KOH, toluene/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7/3 v/v),  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; Conditions C: 10 mol % cat., CsOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (reported in Ref. 6a: 23 h, 87%, 94% ee).

<sup>b</sup> Crude yield determined by  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz).

<sup>c</sup> Determined by chiral GLC from the corresponding trifluoroacetamides (see Experimental).

<sup>d</sup> The reaction was performed at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

insolubility of the catalysts in the organic reaction phase. This problem has been observed in related PTC alkylations carried out in toluene, resulting in a reduction in the effective concentration of the catalyst which therefore gives a lower enantioselection.<sup>20</sup>

The reaction of glycinate **4** with benzyl bromide under PTC conditions using cinchonidine-derived chloride salt **3a** as a catalyst under Conditions B at room temperature or at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gave 91% and 90% ee, respectively, of the corresponding benzylated product (*S*)-**5** in 3 h reaction time (Table 1, entries 2 and 3), which was similar than the results we obtained for this catalyst when using Conditions A<sup>5a</sup> with a much longer reaction time (Table 1, entry 1). In addition, the allylated cinchonidine bromide **3d** gave rise in our hands to a 94% ee of (*S*)-**5a** under Conditions C during 23 h (Table 1, entry 4).<sup>6a</sup> However, a quite similar 93% ee could be obtained in 1.5 h working at room temperature under Conditions B (Table 1, entry 5). This value increased to 95% ee by lowering the reaction temperature down to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Table 1, entry 6). It can be concluded that Conditions B at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  can afford similar enantioselectivities in much lower reaction times than the previously described Conditions A or C and with lower catalyst loading. Therefore, for this benzylation reaction, the O-allylated salt **3d** is a more efficient catalyst than **3a**.

After determining the suitability of the new reaction conditions for performing the model benzylation reaction with, at least, comparable enantioselectivities, the next step was to investigate the influence of the counter anion of the catalyst in the enantioselectivity of the reaction under Conditions B at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , which gave good enantioselectivities while keeping a non-strict and easy-handling methodology. The tetrafluoroborate and hexafluorophosphate anions were considered appropriate for exchanging the chloride anion of cinchonidine-derived ammonium salt **3a** and the bromide anion of **3d**, as they have proven to give rise to a better enantioselectivity.

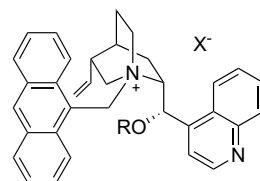
tion,<sup>17–19</sup> probably because they can form less tight ionic pairs than chloride or bromide, thus allowing an easier and rapid complexation of the chiral ammonium cation with the glycine-derived enolate. Thus, the chloride anion of **3a** was exchanged by the tetrafluoroborate and the hexafluorophosphate anions, after the reaction of **3a** with 2.5 equiv of sodium tetrafluoroborate or potassium hexafluorophosphate, respectively, in acetonitrile as a solvent for 1 day at room temperature. After the addition of ether and filtration, the resulting solids were washed with water and dried to give the corresponding salts **3b** and **3c** in 98% and 97% yields, respectively. Similarly the O(9)-allylated tetrafluoroborate and hexafluorophosphate cinchonidine-derived salts **3e** and **3f** were prepared in 96% and 94% yields, respectively, now starting from the O-allylated bromide **3b**. Tetrafluoroborates **3b** and **3e** and hexafluorophosphates **3c** and **3f** showed infrared spectra revealing new strong absorption bands around 1060 **3b** and **3e** and 840 (**3c** and **3f**)  $\text{cm}^{-1}$ , corresponding to the tetrafluoroborate and hexafluorophosphate anions, respectively.

The results obtained in the benzylation of glycinate **4** using these exchanged salts are shown in Table 2, where the reported values included in Table 1 for **3a** and **3d** are included for a rapid comparison (Table 2, entries 1 and 4). Thus, the reaction of glycinate **4** using the cinchonidine-derived exchanged tetrafluoroborate salt **3b** as a catalyst under Conditions B, afforded (*S*)-**5a** with an enantioselectivity raised up to 94% (Table 2, entry 2) when compared with its counterpart **3a** (Table 2, entry 1); no influence when lowering the temperature down to  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  was observed. A similar improvement in the final enantioselection was detected when hexafluorophosphate **3c** was employed as a catalyst under Conditions B, (*S*)-**5a** with 95% ee (Table 2, entry 3) being obtained.

The results observed when working with the new O-allylated cinchonidine-derived exchanged ammonium salts **3d**

and **3f** also proved interesting. Thus, under Conditions B at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , the enantioselectivity achieved was 96% when the exchanged O-allylated tetrafluoroborate **3e** was used as a catalyst, whereas for (*S*)-**5a** a 96% ee was obtained when the O-allylated hexafluorophosphate **3f** was used (Table 2, entries 5 and 6). This value increased to 97% ee when the temperature was lowered to  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ .

Taking into account the above mentioned consideration of cinchonine-derived ammonium salts as *pseudoenantiomers* of their cinchonidine counterparts, and a simple way of achieving an opposite enantioselection,<sup>4f</sup> a cinchonine-derived series of PTC catalysts **6** bearing different counterions were also prepared following the same methodology as described above. Thus, starting from chloride **6a**, tetrafluoroborate **6b**, and hexafluorophosphate **6c** were prepared in 90% and 87% yields, respectively, whereas O-allylated bromide **6d** gave rise to the corresponding salts **6e** and **6f** in 82% and 85% yields, respectively; these anion exchanges were also confirmed by IR spectroscopy.



**6a**, R = H, X = Cl      **6d**, R = Allyl, X = Br  
**6b**, R = H, X = BF<sub>4</sub>    **6e**, R = Allyl, X = BF<sub>4</sub>  
**6c**, R = H, X = PF<sub>6</sub>    **6f**, R = Allyl, X = PF<sub>6</sub>

The use of these cinchonine-derived ammonium salts **6** as PTC catalysts for the standard model benzylation reaction under Conditions B at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  afforded, as expected, the (*R*)-**5a** product. Thus, when chloride **6a** was used as a catalyst, a 93% ee of (*R*)-**5a** was obtained (Table 2, entry 7). This

**Table 2.** Enantioselective benzylation of glycine imine **4** under PTC conditions

Entry	Catalyst			Time (h)	Product			
	No.	R	X		No.	Yield <sup>a</sup> (%)	<i>S/R</i> Ratio <sup>b</sup>	ee (%)
1	<b>3a</b>	H	Cl	3	( <i>S</i> )- <b>5a</b>	73	95/5	90
2	<b>3b</b>	H	BF <sub>4</sub>	2	( <i>S</i> )- <b>5a</b>	80	97/3	94
3	<b>3c</b>	H	PF <sub>6</sub>	2.5	( <i>S</i> )- <b>5a</b>	60	97.5/2.5	95
4	<b>3d</b>	Allyl	Br	3	( <i>S</i> )- <b>5a</b>	93	97.5/2.5	95
5	<b>3e</b>	Allyl	BF <sub>4</sub>	2.5	( <i>S</i> )- <b>5a</b>	83	98/2	96
6	<b>3f</b>	Allyl	PF <sub>6</sub>	1	( <i>S</i> )- <b>5a</b>	84	98/2	96
7	<b>6a</b>	H	Cl	10	( <i>R</i> )- <b>5a</b>	94	3.5/96.5	93 <sup>c</sup>
8	<b>6b</b>	H	BF <sub>4</sub>	24	( <i>R</i> )- <b>5a</b>	94	1/99	98
9	<b>6c</b>	H	PF <sub>6</sub>	24	( <i>R</i> )- <b>5a</b>	93	3/97	94
10	<b>6d</b>	Allyl	Br	6	( <i>R</i> )- <b>5a</b>	86	4/96	92
11	<b>6e</b>	Allyl	BF <sub>4</sub>	23	( <i>R</i> )- <b>5a</b>	75	4/96	92
12	<b>6f</b>	Allyl	PF <sub>6</sub>	20	( <i>R</i> )- <b>5a</b>	73	2.5/97.5	95

<sup>a</sup> Crude yield determined by <sup>1</sup>H NMR (300 MHz).

<sup>b</sup> Determined by chiral GLC from the corresponding trifluoroacetamides (see Experimental).

<sup>c</sup> Literature values under Conditions A: 10 mol % cat., 18 h, 63%, 89% ee (Ref. 5a).



value could be increased up to 98% ee when using the tetrafluoroborate counterpart **6b** as a catalyst (Table 2, entry 8), although close to the enantioselection obtained using the exchanged hexafluorophosphate **6c** (Table 2, entry 9). These values were clearly higher than these reported with catalyst **6a** under Conditions A (see footnote c in Table 2). When the O-allylated cinchonine-derived bromide **6d** was used as a catalyst, 92% ee of the benzylated product was obtained, an identical value when using the exchanged tetrafluoroborate **6e** (Table 2, entries 10 and 11). However, when hexafluorophosphate **6f** was used, a higher 95% ee for (*R*)-**5a** was obtained, a value similar than to when using its cinchonidine *pseudoenantiomeric* counterpart **3f** was obtained, although in a longer reaction time (Table 2, entry 12).

The next step was extending the study of the PTC alkylation reaction of glycinate **4** with the anion-exchanged catalysts to other activated and non-activated electrophiles under Conditions B at 0 °C. Thus, when the reaction was

performed using allyl bromide as the electrophile and cinchonidine-derived chloride **3a** as the PTC catalyst under these reaction conditions, a 95% ee of the corresponding allylated compound (*S*)-**5b** was obtained (Table 3, entry 2), which is a rather high value, when taking into account that the use of catalyst **3a** under Conditions A is reported to afford an 88% ee for (*S*)-**5b** (Table 3, entry 1).<sup>5a</sup> When this allylation reaction was performed using the exchanged tetrafluoroborate **3b**, the enantioselectivity dropped to 92%. However, a maximum value of 98% ee was achieved using hexafluorophosphate **3c** as a catalyst (Table 3, entries 3 and 4). When the O-allylated cinchonidine-derived bromide catalyst **3d** was employed for this allylation reaction, the enantioselection for the corresponding (*S*)-**5b** was only 85%, which is lower than the 97% ee previously reported using Conditions C<sup>6a</sup> (Table 3, entries 5 and 6). However, in this case, the use of the exchanged tetrafluoroborate and hexafluorophosphate O-allylated salts **3e** or **3f** allowed an increase in the initially rather low enantioselection up to a 96% ee for both catalysts (Table 3, entries 7 and 8).

Table 3. Enantioselective alkylation of glycine imine **4** under PTC conditions

Entry	Catalyst			RHal	Time (h)	Product				Ref.
	No.	R	X			No.	Yield <sup>a</sup> (%)	<i>S/R</i> Ratio <sup>b</sup>	ee (%)	
1 <sup>c</sup>	<b>3a</b>	H	Cl	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	18	( <i>S</i> )- <b>5b</b>	76	94/6	88	5a
2	<b>3a</b>	H	Cl	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	3.5	( <i>S</i> )- <b>5b</b>	93	97.5/2.5	95	
3	<b>3b</b>	H	BF <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	5	( <i>S</i> )- <b>5b</b>	84	96/4	92	
4	<b>3c</b>	H	PF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	5	( <i>S</i> )- <b>5b</b>	81	99/1	98	
5 <sup>d</sup>	<b>3d</b>	Allyl	Br	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	22	( <i>S</i> )- <b>5b</b>	87	98.5/1.5	97	6a
6	<b>3d</b>	Allyl	Br	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	3	( <i>S</i> )- <b>5b</b>	80	92.5/7.5	85	
7	<b>3e</b>	Allyl	BF <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	5	( <i>S</i> )- <b>5b</b>	96	98/2	96	
8	<b>3f</b>	Allyl	PF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	5.5	( <i>S</i> )- <b>5b</b>	73	98/2	96	
9 <sup>e</sup>	<b>3d</b>	Allyl	Br	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	n.r.	( <i>S</i> )- <b>5c</b>	92	96.25/3.75	92.5	21
10	<b>3d</b>	Allyl	Br	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	12	( <i>S</i> )- <b>5c</b>	88	95/5	90	
11	<b>3e</b>	Allyl	BF <sub>4</sub>	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	12	( <i>S</i> )- <b>5c</b>	90	97/3	94	
12	<b>3f</b>	Allyl	PF <sub>6</sub>	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	12	( <i>S</i> )- <b>5c</b>	81	97/3	94	
13 <sup>c</sup>	<b>3a</b>	H	Cl	CH <sub>3</sub> I	3	( <i>S</i> )- <b>5d</b>	41	95.5/5.5	89	5a
14	<b>3a</b>	H	Cl	CH <sub>3</sub> I	24	( <i>S</i> )- <b>5d</b>	55	94.5/5.5	89	
15	<b>3c</b>	H	PF <sub>6</sub>	CH <sub>3</sub> I	24	( <i>S</i> )- <b>5d</b>	52	94.5/5.5	89	
16 <sup>d</sup>	<b>3d</b>	Allyl	Br	CH <sub>3</sub> I	28	( <i>S</i> )- <b>5d</b>	71	98.5/1.5	97	6a
17	<b>3d</b>	Allyl	Br	CH <sub>3</sub> I	24	( <i>S</i> )- <b>5d</b>	50	95/5	90	
18	<b>3e</b>	Allyl	BF <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> I	23	( <i>S</i> )- <b>5d</b>	58	96.5/3.5	93	
19 <sup>f</sup>	<b>3e</b>	Allyl	BF <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> I	28	( <i>S</i> )- <b>5d</b>	44	96.5/3.5	93	
20	<b>3f</b>	Allyl	PF <sub>6</sub>	CH <sub>3</sub> I	24	( <i>S</i> )- <b>5d</b>	47	96/4	92	
21 <sup>c</sup>	<b>3a</b>	H	Cl	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	18	( <i>S</i> )- <b>5e</b>	67	84/16	68	5e
22 <sup>g</sup>	<b>3a</b>	H	Cl	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	8	( <i>S</i> )- <b>5e</b>	49	88/12	76	
23	<b>3a</b>	H	Cl	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	8	( <i>S</i> )- <b>5e</b>	41	90.5/9.5	81	
24	<b>3b</b>	H	BF <sub>4</sub>	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	8	( <i>S</i> )- <b>5e</b>	64	90.5/9.5	81	
25	<b>3c</b>	H	PF <sub>6</sub>	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	8	( <i>S</i> )- <b>5e</b>	56	89/11	78	
26	<b>3d</b>	Allyl	Br	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	8	( <i>S</i> )- <b>5e</b>	86	90/10	80	
27	<b>3e</b>	Allyl	BF <sub>4</sub>	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	8	( <i>S</i> )- <b>5e</b>	85	89.5/10.5	79	
28	<b>3f</b>	Allyl	PF <sub>6</sub>	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	27	( <i>S</i> )- <b>5e</b>	80	93/7	86	

<sup>a</sup> Crude yield determined by <sup>1</sup>H NMR (300 MHz).

<sup>b</sup> Determined by chiral GLC from the corresponding trifluoroacetamides (see Experimental).

<sup>c</sup> Literature results under Conditions A.

<sup>d</sup> Literature results under Conditions C.

<sup>e</sup> Literature results under Conditions C at -30 °C.

<sup>f</sup> The reaction was performed at -20 °C.

<sup>g</sup> The reaction was carried out at 25 °C.



When 2-nitrobenzyl bromide was used as the electrophile in the presence of the O-allylated cinchonidine-derived bromide catalyst **3d**, benzylated compound (*S*)-**5c** was obtained in a 90% ee (Table 3, entry 10). This value was increased up to 94% ee when the exchanged ammonium salts **3e** and **3f** were used as the catalysts (Table 3, entries 11 and 12). This enantioselection was higher than that reported for (*S*)-**5c** employing Conditions C but working at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  (92.5% ee, Table 3, entry 9), in a synthesis of enantiomerically enriched 3-amino-3,4-dihydro-1*H*-quinolin-2-one, a useful building block in the synthesis of many biologically active compounds.<sup>21</sup>

The use of a non-activated electrophile, such as methyl iodide, gave, as expected, longer reaction times and lower yields. When chloride salt **3a** was used as PTC catalysts under Conditions B at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , the corresponding (*S*)-**5d** was obtained in an 89% ee, an identical value to that detected when the usually enantioselection-increasing tetrafluoroborate salt **3c** was employed (Table 3, entries 14 and 15). This was also identical to the reported value observed under Conditions A<sup>5a</sup> (Table 3, entry 13). In addition, when the O-allylated cinchonidine-derived bromide **3d** was used as a catalyst, a 90% ee of the corresponding methylated product (*S*)-**5d** was obtained. This value could be increased slightly up to 93% and 92% ee when the exchanged tetrafluoroborate and hexafluorophosphate salts **3e** and **3f**, respectively, were employed. No difference when lowering the reaction temperature was detected (Table 3, entries 17–20). This methylation reaction has been previously reported using bromide **3d** as a catalyst, reaching up to 97% ee, although working at  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ <sup>6a</sup> (Table 3, entry 16).

More polar alkylating reagents, such as *tert*-butyl bromoacetate, are considered ‘difficult’ electrophiles for this type of alkylation reactions, usually giving lower enantioselectivities, probably as a consequence of an increased rate of the non-catalyzed background reaction.<sup>5c</sup> Thus, the use of bromide **3a** under Conditions A is reported to afford the corresponding product (*S*)-**5e** in only 68% ee<sup>5c</sup> (Table 3, entry 21). However, just the use of Conditions B at room temperature allowed us to raise this value to 76% ee (Table 2, entry 22), whereas the enantioselectivity achieved was an 81% ee using chloride **3a** or the exchanged tetrafluoroborate **3b** under Conditions B at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , the hexafluorophosphate **3c** giving place to a 78% ee (Table 2, entries 23–25). The O-allylated bromide **3d** or tetrafluoroborate **3e** performed similarly under Conditions B at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , to afford the alkylated product in 80% and 79% ee, respectively, whereas a remarkable 86% ee could be achieved when using hexafluorophosphate **3f** as a catalyst (Table 3, entries 22–26).

### 3. Conclusions

We can conclude that the enantioselectivity of the alkylation reaction of iminic glycinates under PTC conditions using the common, simple, and inexpensive monomeric cinchonidine and cinchonine-derived ammonium salts can be improved, considerably, by using sometimes less-strict reaction conditions. Thus, using 50% aqueous KOH in toluene/chloroform as a solvent, lowering the loading of

organocatalyst, and tuning the catalyst efficiency by means of an anion exchange from chloride or bromide to tetrafluoroborate and hexafluorophosphate, can give shorter reaction times, better yields, and higher enantioselectivities.

## 4. Experimental

### 4.1. General

All the reagents and solvents employed were of the best grade available and used without further purification. The ammonium salts **3a**,<sup>5a</sup> **3d**,<sup>6a</sup> **6a**,<sup>5a</sup> and **6d**<sup>4e</sup> were prepared as described. Melting points are uncorrected. IR data were collected on a Nicolet Impact 400D-FT spectrometer and only diagnostic bands are given. The <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on a Bruker AC-300 at 300 MHz, using CDCl<sub>3</sub> as a solvent and TMS as the internal standard. The enantiomeric excesses of products **5** were determined by GLC analyses of the corresponding *N*-trifluoroacetamide esters, obtained after 15% aq citric acid hydrolysis of imines **5** and further reaction with trifluoroacetic anhydride<sup>22</sup> (Crownpack Chirasil-L-Val column, 25 m × 0.25 mm i.d.; conditions for **5a**, **5c**, **5d**, and **5e**:  $P = 85\text{ kPa}$ , 1 min  $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $2\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$  to  $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; conditions for **5b**:  $P = 50\text{ kPa}$ , 1 min  $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $1\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$  to  $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). GLC reference racemic samples were prepared from the corresponding racemic **5**, which were obtained using tetra-*n*-butylammonium bromide as a phase-transfer catalyst. The absolute configuration was determined by the sign of the specific rotation of phenylalanine, obtained by the hydrolysis of (*S*)-**5a** under refluxing 6M HCl and treatment with propylene oxide.<sup>23</sup>

### 4.2. Preparation of cinchonidine-derived ammonium salts **3b**, **3c**, **3e**, and **3f**

To a suspension of **3a** (500 mg, 0.96 mmol) or **3d** (581 mg, 0.96 mmol) in acetonitrile (9 mL) was added sodium tetrafluoroborate (2.4 mmol, 263 mg) or potassium hexafluorophosphate (2.4 mmol, 442 mg). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. After this time, the solvent was removed and the mixture diluted with water (10 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 5 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated in vacuo to give a crude product, which was washed with water and Et<sub>2</sub>O. Filtration and drying afforded **3b** (539 mg, 98%) and **3c** (587 mg, 97%) from **3a**, and **3e** (564 mg, 96%) and **3f** (605 mg, 94%) from **3d**. The <sup>1</sup>H NMR of these products were identical to those reported for the starting materials.

**4.2.1. N-9-Anthracenylmethylcinchonidinium tetrafluoroborate **3b**.** Mp  $173\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -316$  ( $c\ 0.7$ , acetone), IR (KBr)  $\nu$  3419, 1060, 745  $\text{cm}^{-1}$ .

**4.2.2. N-9-Anthracenylmethylcinchonidinium hexafluorophosphate **3c**.** Mp  $167\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -190$  ( $c\ 0.5$ , acetone), IR (KBr)  $\nu$  3522, 839, 557  $\text{cm}^{-1}$ .

**4.2.3. O(9)-Allyl-N-anthracenylmethylcinchonidinium tetrafluoroborate 3e.** Mp 145 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -154$  (*c* 0.5, acetone), IR (KBr)  $\nu$  1460, 1066, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

**4.2.4. O(9)-Allyl-N-anthracenylmethylcinchonidinium hexafluorophosphate 3f.** Mp 159 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -189$  (*c* 0.8, acetone), IR (KBr)  $\nu$  1462, 839, 557  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.3. Preparation of cinchonine-derived ammonium salts 6b, 6c, 6e, and 6f

To a suspension of **6a** (500 mg, 0.96 mmol) or **6d** (581 mg, 0.96 mmol) in acetonitrile (9 mL) was added sodium tetrafluoroborate (2.4 mmol, 263 mg) or potassium hexafluorophosphate (2.4 mmol, 442 mg). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. After this time, the solvent was removed and the mixture diluted with water (10 mL) and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 5$  mL). The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$  and evaporated in vacuo to give a crude which was washed with water and  $\text{Et}_2\text{O}$ . Filtration and drying afforded **6b** (495 mg, 90%) and **6c** (527 mg, 87%) from **6a**, and **6e** (482 mg, 82%) and **6f** (547 mg, 85%) from **6d**. The  $^1\text{H}$  NMR of these products were identical to those reported for the starting materials.

**4.3.1. N-9-Anthracenylmethylcinchoninium tetrafluoroborate 6b.** Mp 194 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +250$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ), IR (KBr)  $\nu$  3448, 1062, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

**4.3.2. N-9-Anthracenylmethylcinchoninium hexafluorophosphate 6c.** Mp 179 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +166$  (*c* 0.9, acetone), IR (KBr)  $\nu$  3545, 839, 558  $\text{cm}^{-1}$ .

**4.3.3. O(9)-Allyl-N-anthracenylmethylcinchoninium tetrafluoroborate 6e.** Mp 159 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +193$  (*c* 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ), IR (KBr)  $\nu$  1461, 1060, 744  $\text{cm}^{-1}$ .

**4.3.4. O(9)-Allyl-N-anthracenylmethylcinchoninium hexafluorophosphate 6f.** Mp 165 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +152$  (*c* 0.7, acetone), IR (KBr)  $\nu$  1462, 835, 558  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.4. Enantioselective phase-transfer alkylations. General procedure

To a mixture of **4** (74 mg, 0.25 mmol) and chiral catalyst **5** or **6** (0.0125 mmol) in a 7:3 v/v mixture of toluene and  $\text{CHCl}_3$  (1.5 mL) was added 50% aqueous KOH (0.140 mL, 1.25 mmol) and the corresponding alkyl halide (1.25 mmol). The reaction mixture was stirred vigorously at 0 °C and monitored by GLC. The suspension was diluted with  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) and extracted with  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 3$  mL). The organics were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated in vacuo, affording crude products **5** which were analyzed and identified by their  $^1\text{H}$  NMR data (**5a,b,d,e**<sup>5c</sup> and **5c**<sup>21</sup>).

#### Acknowledgements

We thank the Spanish Ministerio de Ciencia y Tecnología (CTQ2004-00808/BQU), the Generalitat Valenciana (GRUPOS03/134 and GV05/144) and the Universidad de

Alicante for financial support. F.J.O. thanks the Universidad de Alicante for a grant.

#### References

- (a) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active Amino Acids*; Pergamon Press: Oxford, 1989; (b) Stammer, C. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231–2254; (c) Heimgartner, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 238–264; (d) Williams, R. M.; Hendrix, J. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 889–917; (e) Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1540–1650; (f) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Mye-Sherman, D. *Synlett* **1994**, 575–583; (g) Bailey, P. D.; Clayson, J.; Boa, A. N. *Contemp. Org. Synth.* **1995**, 173–187; (h) North, M. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 323–343; (i) Studer, A. *Synthesis* **1996**, 793–815; (j) Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 2708–2748; (k) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 225–227; (l) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517–3599; (m) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645–732; (n) Abellán, T.; Chinchilla, R.; Galindo, N.; Guillena, G.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2689–2697; (o) Nájera, C. *Synlett* **2002**, 1388–1403.
- (a) Dehmlow, E. V.; Dehmlow, S. S. *Phase Transfer Catalysis*, 3rd ed.; VCH: Weinheim, 1993; (b) Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. *Phase-Transfer Catalysis*; Chapman & Hall: New York, 1994; (c) *Handbook of Phase-Transfer Catalysis*; Sasson, Y., Neumann, R., Eds.; Blackie Academic & Professional: London, 1997; (d) *Phase-Transfer Catalysis*; Halpern, M. E., Ed. ACS Symposium Series 659; American Chemical Society: Washington, DC, 1997; (e) Nelson, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1583–1585; (f) Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1399–1403.
- (a) Kacprzak, K.; Gawronski, J. *Synthesis* **2001**, 961–998; (b) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013–3028; (c) Lygo, B.; Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518–525; (d) O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506–517; (e) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- (a) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353–2355; (b) Lipkowitz, K. B.; Cavanaugh, M. W.; Baker, B.; O'Donnell, M. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5181–5192; (c) O'Donnell, M. J.; Wu, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 591–594; (d) O'Donnell, M. J.; Wu, S.; Huffman, J. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507–4518; (e) O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Pottorf, R. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6347–6362; (f) O'Donnell, M. J. *Aldrichim. Acta* **2001**, *34*, 3–15.
- (a) Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595–8598; (b) Lygo, B.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1385–1388; (c) Lygo, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1389–1392; (d) Lygo, B.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8671–8674; (e) Lygo, B.; Crosby, J.; Lowdon, T. R.; Peterson, J. A.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2403–2409; (f) Lygo, B.; Andrews, B. I.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8015–8018; (g) Lygo, B.; Allbutt, B. *Synlett* **2004**, 326–328.
- (a) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414–12415; (b) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347–5350; (c) Horikawa, M.; Busch-Petersen, J.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3843–3846.
- (a) Jew, S.; Jeong, B.; Yoo, M.; Huh, H.; Park, H. *Chem. Commun.* **2001**, 1244–1245; (b) Park, H.; Jeong, B.; Yoo, M.; Lee, J.; Park, M.; Lee, Y.; Kim, M.; Jew, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3036–3038; (c) Chinchilla, R.; Mazón, P.;

- Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 927–931; (d) Park, H.; Jeong, B.; Yoo, M.; Lee, J.; Park, B.; Kim, M.; Jew, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3497–3500; (e) Siva, A.; Murugan, E. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *241*, 111–117.
8. (a) Park, H.; Jeong, B.; Yoo, M.; Park, M.; Huh, H.; Jew, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4645–4648; (b) Siva, A.; Murugan, E. *Synthesis* **2005**, 2927–2933.
9. (a) Mazón, P.; Chinchilla, R.; Nájera, C.; Guillena, G.; Kreiter, R.; Klein Gebbink, R. J. M.; van Koten, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2181–2185; (b) Guillena, G.; Kreiter, R.; van de Coevering, R.; Klein Gebbink, R. J. M.; van Koten, G.; Mazón, P.; Chinchilla, R.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3705–3712.
10. (a) Yongmei, W.; Zhengpu, Z.; Zhen, W.; Jiben, M.; Hodge, P. *Chin. J. Polym. Sci.* **1998**, *16*, 356–361; (b) Zhengpu, Z.; Yongmei, W.; Zhen, W.; Hodge, P. *React. Funct. Polym.* **1999**, *41*, 37–43; (c) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3277–3281; (d) Thierry, B.; Plaquevent, J.-C.; Cahard, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 983–986; (e) Thierry, B.; Perrard, T.; Audouard, C.; Plaquevent, J.-C.; Cahard, D. *Synthesis* **2001**, 1742–1746; (f) Thierry, B.; Plaquevent, J.-C.; Cahard, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1671–1677; (g) Danelli, T.; Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Tocco, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 461–467; (h) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Molecules* **2004**, *9*, 349–364; (i) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1186–1194.
11. (a) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519–6520; (b) Ooi, T.; Tayama, E.; Doda, K.; Takeuchi, M.; Maruoka, K. *Synlett* **2000**, 1500–1502; (c) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228–5229; (d) Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 288–291; (e) Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1675–1678; (f) Kano, T.; Konishi, S.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1243–1245; (g) Shirakawa, S.; Yamamoto, K.; Kitamura, M.; Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 625–628; (h) Kitamura, M.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549–1551; (i) Han, Z.; Yamaguchi, Y.; Kitamura, M.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8555–8558; (j) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kato, D.; Uematsu, Y.; Yamada, E.; Sakai, D.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5073–5083.
12. (a) Manabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5807–5810; (b) Manabe, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14456–14476.
13. (a) Belokon', Y. N.; Kotchetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Chesnokov, A. A.; Larionov, A. V.; Parmár, V. S.; Kumar, R.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 851–857; (b) Belokon', Y. N.; Kotchetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Chesnokov, A. A.; Larionov, A. V.; Singh, I.; Parmár, V. S.; Vyskocil, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7041–7048; (c) Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Akachi, Y.; Sekine, A.; Oshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9539–9543; (d) Arai, S.; Tsuji, R.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9535–9537; (e) Kowtoniuk, W. E.; MacFarland, D. K.; Grover, G. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5703–5705; (f) Kita, T.; Georgieva, A.; Hashimoto, Y.; Nakata, T.; Nagasawa, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2832–2834.
14. (a) Belokon', Y. N.; Kotchetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Vyskocil, S.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1723–1728; (b) Belokon', Y. N.; Kotchetkov, K. A.; Churkina, T. D.; Ikonnikov, N. S.; Larionov, O. V.; Harutyunyan, S. R.; Vyskocil, S.; North, M.; Kagan, H. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1948–1951; (c) Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; González, J.; Saá, J. M.; Vega, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 699–702.
15. (a) Belokon', Y. N.; North, M.; Kublitski, V. S.; Ikonnikov, N. S.; Krasik, P. E.; Maleev, V. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6105–6108; (b) Belokon', Y. N.; Davies, R. G.; North, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7245–7248; (c) Belokon', Y. N.; Bhavé, D.; D'Addario, D.; Groaz, E.; North, M.; Tagliazuca, V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1849–1861.
16. (a) Jotterand, N.; Pearce, D. A.; Imperiali, B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3224–3228; (b) Boissard, S.; Carboneille, A.-C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2061–2064; (c) Boeckmann, R. K., Jr.; Clark, T. J.; Shook, B. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2109–2112; (d) Berthelot, A.; Piguel, S.; Le Dour, G.; Vidal, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9835–9838; (e) Shults, M. D.; Pearce, D. A.; Imperiali, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10591–10597; (f) Armstrong, A.; Scutt, J. N. *Chem. Commun.* **2004**, 510–511; (g) De Paolis, M.; Chen, X.; Zhu, J. *Synlett* **2004**, 729–731; (h) Lin, L. S.; Lanza, T. J.; Castonguay, L. A.; Kamenecka, T.; McCauley, E.; Van Riper, G.; Egger, L. A.; Mumford, R. A.; Tong, X.; MacCoss, M.; Schmidt, J. A.; Hagmann, W. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2331–2334; (i) Srinivasan, J. M.; Burks, H. E.; Smith, C. R.; Viswanathan, R.; Johnston, J. N. *Synthesis* **2005**, 330–333; (j) Chen, X.; Chen, J.; De Paolis, M.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4397–4408; (k) Lepine, R.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2981–2984; (l) Van Rompaey, K.; Ballet, S.; Tomboly, C.; De Wachter, R.; Vanommeslaeghe, K.; Biesemans, M.; Willem, R.; Tourwe, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2899–2911; (m) Couturier, C.; Schlama, T.; Zhu, J. *Synlett* **2006**, 1691–1694.
17. (a) Ohshima, T.; Gnanadesikan, V.; Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Nemoto, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11206–11207; (b) Ohshima, T.; Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7743–7754.
18. Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C.; Ortega, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2603–2607.
19. Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C.; Ortega, F. J. *Arkivoc* **2005**, *vi*, 222–232.
20. Lygo, B.; Andrews, B. I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4499–4502.
21. Hulin, B.; Lopaze, M. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1957–1958.
22. Oppolzer, W.; Moretti, R.; Zhou, C. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2363–2380.
23. (S)-Phenylalanine:  $[\alpha]_D^{20} = -34.5$  (c 1, H<sub>2</sub>O) *Dictionary of Organic Compounds*; Chapman & Hall: New York, 1982.

# Convenient Conditions for the Enantioselective Synthesis of $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -amino Acids with the Use of *Cinchona* Ammonium Salts as Phase-Transfer Organocatalysts

Rafael Chinchilla,<sup>\*[a]</sup> Carmen Nájera,<sup>\*[a]</sup> and Francisco J. Ortega<sup>[a]</sup>

*Dedicated to Prof. Jan-E. Bäckvall on the occasion of his 60th birthday*

**Keywords:** Enantioselective synthesis / Phase-transfer catalysis / Amino acids / Ammonium salts / Organocatalysis

The enantioselective  $\alpha$ -alkylation of 2-naphthalenecarbaldehyde aldimine alanine *tert*-butyl ester is carried out by using *N*-anthracenylmethyl ammonium salts from the simple and unmodified cinchonidine and cinchonine alkaloids as phase-transfer organocatalysts, which affords (*S*)- and (*R*)-enantiomerized  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -amino acid (AMAA) derivatives in 71–98 % yield and 79–96 % *ee*. The employed reaction con-

ditions, rubidium hydroxide as base and toluene/chloroform as solvent at  $-20$  °C, allows higher enantioselectivities to be obtained than those previously obtained by using other *Cinchona* alkaloid-derived ammonium salts, even with a lower catalyst loading (5 mol-%).

(© Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, Germany, 2007)

## Introduction

The enantioselective synthesis of natural and nonproteinogenic amino acids is a topic of high interest due to their remarkable pharmacological and conformational properties, both as free amino acids and as components of biologically active peptides. Among them,  $\alpha$ -alkyl- and especially  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -amino acids (AMAAs) are valuable tools for restricting the conformational mobility of a peptide backbone and promote particular structures in the design of peptides and proteins.<sup>[1]</sup> This effect can be of great importance, for instance, in preventing the ability of amyloidogenic proteins, responsible for diseases such as Alzheimer's and Parkinson's, from adopting a  $\beta$ -sheet conformation by interfering with the amyloid self-assembly process.<sup>[2]</sup> Moreover, they can make peptides resistant to degradation,<sup>[3]</sup> and they are present in natural antibiotics<sup>[4]</sup> and act as enzyme inhibitors.<sup>[5]</sup> The asymmetric synthesis of AMAAs has been traditionally achieved by diastereoselective  $\alpha$ -alkylation of an enolate obtained from chiral alanine-derived templates.<sup>[6]</sup> However, more recently their enantioselective syntheses by employing easily available chiral catalysts has revealed clear synthetic advantages for large-scale preparations.<sup>[7]</sup>

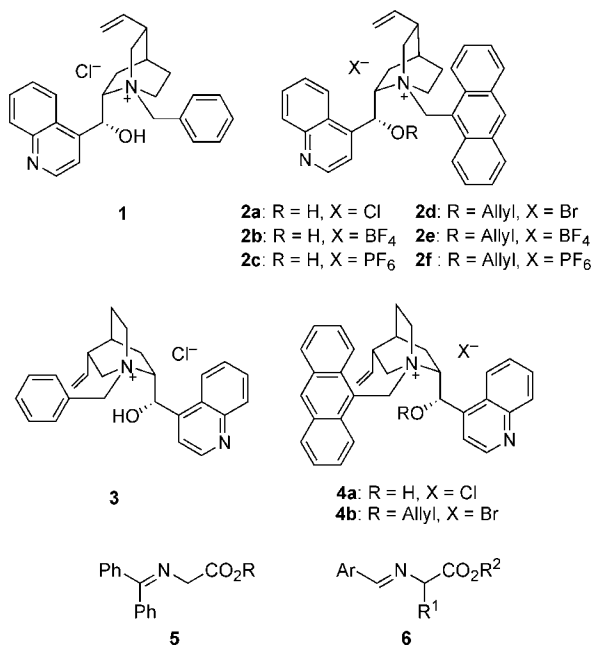
Phase-transfer catalysis (PTC) applied to the asymmetric alkylation of amino acid derived Schiff bases by using chiral phase-transfer organocatalysts is nowadays one of the most simple and easy to scale up procedures for the enantioselective synthesis of  $\alpha$ -amino acids.<sup>[7,8]</sup> Thus, the advent in the early 1990s of the enantioselective alkylation of amino acid imines under PTC conditions catalyzed by quaternized *Cinchona* alkaloids, pioneered by O'Donnell<sup>[9]</sup> by using ammonium salts such as *N*-benzylated cinchonidinium chloride **1**, and further improved by Lygo<sup>[10]</sup> and Corey<sup>[11]</sup> by using *N*-anthracenylmethylated analogues such as **2a** and **2d**, respectively, allowed impressive degrees of enantioselectivity to be introduced into the products by using a very simple procedure. This procedure allows reversal of the enantioselectivity by using the corresponding pseudoenantiomeric cinchoninium-derived ammonium salts such as **3**<sup>[9]</sup> or **4**<sup>[12]</sup> as organocatalysts.

These asymmetric PTC procedures have been mainly employed for the  $\alpha$ -alkylation of benzophenone-derived glycine Schiff base derivatives **5**, although applications to the enantioselective synthesis of AMAA derivatives by alkylation of aromatic aldehyde-derived alanine Schiff base derivatives **6** ( $R^1 = \text{Me}$ ) can also be found. This change in the nature of the imine group from glycine to alanine is important, as the benzophenone imine, used for the monoalkylation of glycine derivatives **5**, does not allow a second alkylation process because of the decreased acidity of the  $\alpha$ -methine proton in the monoalkylated derivative.<sup>[13]</sup>

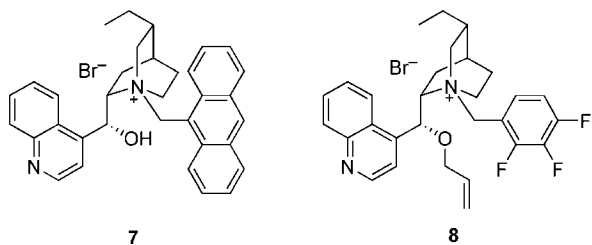
The enantioselective synthesis of  $\alpha,\alpha$ -dialkylamino acids by subsequent  $\alpha$ -alkylation of derivatives of type **6** is con-

[a] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias and Instituto de Síntesis Orgánica (ISO), Universidad de Alicante Apdo. 99, 03080 Alicante, Spain  
Fax: +34-965903549  
E-mail: chinchilla@ua.es  
cnajera@ua.es





sidered to be a more difficult process in comparison to the  $\alpha$ -monoalkylation of glycine derivatives **5**; generally, lower enantioselectivities are observed. Thus, the only example in which a chiral ammonium salt was prepared directly from a natural, simple, and cheap chiral source was reported by O'Donnell who employed *N*-benzyl cinchoninium chloride **3** as a phase-transfer organocatalyst for the enantioselective  $\alpha$ -alkylation of 4-chlorobenzaldehyde-derived iminic alaninate **6** (Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = *t*Bu); however, low *ee* values were obtained such as the 40%*ee* for the  $\alpha$ -benzylation reaction.<sup>[13]</sup> This result was improved up to 87%*ee* by Lygo who used *N*-anthracenylmethyl dihydrocinchonidinium bromide **7** as a catalyst, which was obtained after hydrogenation of cinchonidine and further *N*-quaternization.<sup>[14]</sup> Related to this hydrocinchonidine-incorporating structure is trifluorinated catalyst **8**, which was developed recently by Jew and Park. They obtained even higher enantioselectivities in the  $\alpha$ -alkylation of a 2-naphthyl aldimine Schiff base of alanine *tert*-butyl ester **6** (Ar = 2-naphthyl, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = *t*Bu) and achieved 95%*ee* for the benzylation reaction.<sup>[15]</sup> Other non-*Cinchona* catalysts have been used for the enantioselective synthesis of AMAA derivatives by alkylation of alanine-derived imines **6** under PTC conditions, such as metal-salen complexes,<sup>[16,17]</sup> binaphthol derivatives,<sup>[18]</sup> and C<sub>2</sub>-symmetric ammonium salts.<sup>[19–21]</sup>



Recently, we demonstrated that the enantioselectivity in the alkylation reaction of benzophenone imine glycinate

under PTC conditions with the use of common, simple, and inexpensive cinchonidine and cinchonine ammonium salts **2a,d** or **4** as organocatalysts can be considerably improved. Simple changes in the reaction conditions and some fine tuning of the catalysts were all that was needed. This included the exchange of the chloride anion of **2a** for tetrafluoroborate or hexafluorophosphate anions to afford **2b,c**, respectively, and exchange of the bromide anion of the *O*-allylated derivatives to afford fluorinated derivatives **2e,f**.<sup>[22]</sup> In this work we describe that simple *Cinchona* catalysts **2** or **4** can be used for the efficient enantioselective alkylation of imine alaninates under PTC conditions to afford enantiomer-enriched AMAA derivatives.

## Results and Discussion

Initially, the model enantioselective PTC for  $\alpha$ -benzylation of (*S*)-alanine was performed on 4-chlorobenzaldehyde-derived imine alanine *tert*-butyl ester **9a** by using the simple and less derivatized cinchonidinium-derived ammonium salt **2a** (5 mol-%) as the organocatalyst (Table 1, Entry 1). We employed 50% aqueous KOH as a cheap base in a toluene/chloroform (7:3) mixture as the solvent at 0 °C for 1 d. These conditions afforded high selectivity in the enantioselective  $\alpha$ -alkylation of benzophenone glycine imines **6** when these types of organocatalysts were used.<sup>[22]</sup> Jew and Park had found that the use of this particular mixture of organic solvents in this PTC alkylation process afforded high enantioselectivities with the use of dimeric cinchonidinium salts as organocatalysts.<sup>[23]</sup> The incorporation of a certain amount of a more polar solvent to the toluene solution probably allows higher solubility of the organocatalyst, even at low temperatures, in the organic reaction phase.<sup>[24]</sup> Thus, under these reaction conditions, 50% aqueous KOH,

Table 1. Enantioselective benzylation of alanine imine derivatives **9** with the use of catalysts **2** under PTC conditions.

**9a:** Ar = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**9b:** Ar = 2-thienyl  
**9c:** Ar = 2-naphthyl

(*S*)-**10aa-ca**

Entry	Aldimine	Catalyst	Product	Yield <sup>[a]</sup> [%]	<i>ee</i> <sup>[b,c]</sup> [%]
1	<b>9a</b>	<b>2a</b>	( <i>S</i> )- <b>10aa</b>	83	82 <sup>[d]</sup>
2	<b>9a</b>	<b>2b</b>	( <i>S</i> )- <b>10aa</b>	56	74
3	<b>9a</b>	<b>2c</b>	( <i>S</i> )- <b>10aa</b>	60	75
4	<b>9a</b>	<b>2d</b>	( <i>S</i> )- <b>10aa</b>	56	60
5	<b>9a</b>	<b>2e</b>	( <i>S</i> )- <b>10aa</b>	29	51
6	<b>9a</b>	<b>2f</b>	( <i>S</i> )- <b>10aa</b>	31	51
7	<b>9b</b>	<b>2a</b>	( <i>S</i> )- <b>10ba</b>	55	82
8	<b>9c</b>	<b>2a</b>	( <i>S</i> )- <b>10ca</b>	57	87

[a] Crude yield as determined by <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) spectroscopy. [b] Determined by chiral HPLC from the corresponding *N*-benzoyl amides.<sup>[14]</sup> [c] Configuration assigned on the basis of the relative reported retention times of the (*R/S*) isomers.<sup>[15]</sup> [d] A 87%*ee* was reported with the use of catalyst **7** (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/KOH, toluene, r.t.).<sup>[14]</sup>

toluene/chloroform, 0 °C, a 82%*ee* for corresponding AMAA derivative (*S*)-**10aa** was obtained (Table 1, Entry 1). Attempts to improve this result by exchanging the chloride anion of **2a** for the tetrafluoroborate and hexafluorophosphate anions,<sup>[22]</sup> were not successful (Table 1, compare Entry 1 with Entries 2 and 3). The use of Corey's cinchonidine ammonium salt **2d** as the organocatalyst under these reaction conditions gave a rather poor value of 60%*ee* (Table 1, Entry 4), and even lower values were obtained with the use of the corresponding tetrafluoroborate (**2e**) and hexafluorophosphate (**2f**) salts (Table 1, compare Entry 4 with Entries 5 and 6).

After observing that the more simple catalyst **2a** afforded the highest degree of enantioselectivity, we next investigated the influence of the aldimine group in the alanine derivative. Thus, we performed the benzylation reaction on 2-thienyl aldimine alanine *tert*-butyl ester **9b** by using ammonium salt **2a** as the catalyst. No influence on the enantioselectivity was observed in comparison to that achieved with 4-chlorobenzaldehyde-derived alanine ester **9a**; the *ee* value remained at 82% for (*S*)-**10ba**. (Table 1, compare Entries 1 and 7). However, when the alkylation substrate was changed to 2-naphthyl aldimine alanine *tert*-butyl ester **7c**,<sup>[15]</sup> the enantioselectivity for (*S*)-**10ca** rose from 82 up to 87%*ee* (Table 1, compare Entries 1 and 8).

When the best combination of substrate/catalyst was settled, that is, **9c** and **2a**, we continued the optimization of the benzylation reaction by changing the base in an attempt to increase the enantioselectivity of the reaction. Thus, we employed solid monohydrated cesium hydroxide in the toluene/chloroform mixture at 0 °C, but the *ee* values for benzylation of (*S*)-**10ca** dropped dramatically to 59% (Table 2, compare Entries 1 and 2). However, the use of rubidium hydroxide as the base<sup>[15]</sup> increased the yield to 83% and the enantioselectivity to 90% for (*S*)-**10ca** (Table 2, Entry 3). Moreover, when the reaction temperature was decreased to -20 °C, the yield was similar but the *ee* value increased to 94% (Table 2, Entry 4). This result is quite interesting, as a similar enantioselectivity (95%*ee*) was obtained in the benzylation of **9c** when the more elaborate trifluorobenzylated hydrocinchonidinium ammonium salt **8** was used as the organocatalyst under the same reaction conditions (same base, toluene as solvent) but at -35 °C.<sup>[15]</sup> In our case, a decrease in the reaction temperature down to -35 °C was not beneficial and a lower enantioselectivity (90%*ee*) was obtained (Table 2, Entry 5).

It is remarkable that these reaction conditions produced such enantioselectivities with the use of only a 5 mol-% loading of phase-transfer organocatalyst **2a**, as a 10 mol-% loading has always been employed with *Cinchona*-related ammonium salts.<sup>[13–15]</sup> Therefore, we also explored if the amount of catalyst could be diminished even more. Thus, when a 2 mol-% of **2a** was used under the best reaction conditions, an 88%*ee* of (*S*)-**10ca** was obtained; this value dropped slightly to 86%*ee* when only 1 mol-% loading of **2a** was employed (Table 2, compare Entries 4, 6 and 7). We also explored the influence of lowering the reaction temperature when using 50% aqueous potassium hydroxide as

Table 2. Enantioselective benzylation of alanine imine derivative **9c** with the use of catalyst **2a** under PTC conditions.

Entry	Catalyst [mol-%]	Base	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Yield <sup>[a]</sup> [%]	<i>ee</i> <sup>[b]</sup> [%]
1	5	50% aq. KOH	0	24	57	87
2	5	CsOH	0	8	69	59
3	5	RbOH	0	24	83	90
4	5	RbOH	-20	24	84	94
5	5	RbOH	-35	24	78	90
6	2	RbOH	-20	24	68	88
7	1	RbOH	-20	24	60	86
8	5	50% aq. KOH	-20	24	81	90

[a] Crude yield as determined by <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) spectroscopy. [b] Determined by chiral HPLC from the corresponding *N*-benzoyl amides.<sup>[14]</sup>

base: product (*S*)-**10ca** was obtained with a 90%*ee* at -20 °C with 5 mol-% of catalysts **2a** (Table 2, Entry 8).

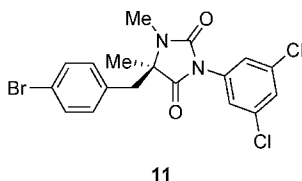
Once the best substrate (**9c**) organocatalyst (**2a**), and optimal reaction conditions (RbOH as base, toluene/chloroform as solvent at -20 °C) were chosen for the enantioselective PTC benzylation of **9c**, we extended this methodology to the preparation of enantioenriched AMAA derivatives **10c**, and the results are shown in Table 3. In addition to the use of cinchonidinium-derived ammonium salt **2a**, we also employed pseudoenantiomeric cinchonine-derived chloride **4a** as the organocatalyst to obtain the corresponding AMAA enantiomers. Thus, the use of cinchoninium salt **4a** as the organocatalyst in the enantioselective benzylation of

Table 3. Enantioselective alkylation of alanine imine derivative **9c** with the use of catalysts **2a** and **4a** under PTC conditions.

Entry	RBr	Catalyst	Product	Yield <sup>[a]</sup> [%]	<i>ee</i> <sup>[b,c]</sup> [%]
1	PhCH <sub>2</sub> Br	<b>2a</b>	( <i>S</i> )- <b>10ca</b>	84	94
2	PhCH <sub>2</sub> Br	<b>4a</b>	( <i>R</i> )- <b>10ca</b>	92	94
3	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>2a</b>	( <i>S</i> )- <b>10cb</b>	98	95
4	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>4a</b>	( <i>R</i> )- <b>10cb</b>	67	94
5	4- <i>t</i> BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>2a</b>	( <i>S</i> )- <b>10cc</b>	90	91
6	4- <i>t</i> BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>4a</b>	( <i>R</i> )- <b>10cc</b>	88	94
7	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>2a</b>	( <i>S</i> )- <b>10cd</b>	84	93
8	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>4a</b>	( <i>R</i> )- <b>10cd</b>	82	96
9	4-F <sub>3</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>2a</b>	( <i>S</i> )- <b>10ce</b>	87	93
10	4-F <sub>3</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	<b>4a</b>	( <i>R</i> )- <b>10ce</b>	94	93
11	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	<b>2a</b>	( <i>S</i> )- <b>10cf</b>	79	91
12	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	<b>4a</b>	( <i>R</i> )- <b>10cf</b>	71	90
13	CH≡CCH <sub>2</sub> Br	<b>2a</b>	( <i>S</i> )- <b>10cg</b>	91	93
14	CH≡CCH <sub>2</sub> Br	<b>4a</b>	( <i>R</i> )- <b>10cg</b>	82	79

[a] Crude yield as determined by <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) spectroscopy. [b] Determined by chiral HPLC from the corresponding *N*-benzoyl amides.<sup>[14]</sup> [c] Configuration assigned on the basis of the relative HPLC reported retention times of the (*R/S*) isomers.<sup>[15]</sup>

**9c**, under the optimized reaction PTC conditions, gave rise to a value of 94%*ee* for (*R*)-**10ca**, which is identical to that achieved for its enantiomer (*S*)-**10ca** with the use of cinchonidinium-derived organocatalyst **2a** (Table 3, compare Entries 1 and 2). When 4-bromobenzyl bromide was used as the electrophile and cinchonidinium ammonium salt **2a** as the organocatalyst, corresponding 4-bromobenzylalanine ester derivative (*S*)-**10cb** was obtained with a 95%*ee*, whereas a very similar value of 94%*ee* for its enantiomer (*R*)-**10cb** was obtained with the use of cinchoninium-derived organocatalyst **4a** (Table 3, compare Entries 3 and 4). 4-Bromobenzylalanine ester derivative (*R*)-**10cb** can be employed for the synthesis of a precursor of cell adhesion BIRT-377 (**11**).<sup>[21]</sup>



Other  $\alpha$ -benzylated alanine derivatives were obtained with excellent enantioselectivities by following this methodology. Thus, when 4-*tert*-butylbenzyl bromide was used as the electrophile and ammonium salt **2a** as the organocatalyst, corresponding AMAA derivative (*S*)-**10cc** was obtained with a 91%*ee*, whereas a higher value of 94%*ee* for (*R*)-**10cc** could be achieved by using catalyst **4a** (Table 3, Entries 5 and 6). High enantioselectivities were also obtained by using electrophiles such as 3-methylbenzyl and 4-trifluoromethylbenzyl bromide, which gave rise to 93%*ee* for both (*S*)-**10cd** and (*S*)-**10ce** when **2a** was used as the organocatalyst (Table 3, Entries 7 and 9). Their corresponding enantiomers (*R*)-**10cd** and (*R*)-**10ce** could be prepared in 96 and 93%*ee* by employing cinchoninium salt **4a** as the catalyst (Table 3, Entries 8 and 10).

When a nonactivated electrophile such as *n*-butyl iodide was used, no alkylation reaction was observed. However, when allyl bromide was used as the electrophile with the use of organocatalysts **2a** and **4a**, the *ee* value for the (*S*) and (*R*) enantiomers, respectively, of corresponding allylated alanine derivative **10cf** was 91 and 90%, respectively (Table 3, Entries 11 and 12). In addition, the use of propargyl bromide as the electrophile and **2a** as the organocatalyst gave (*S*)-**10cg** with 93%*ee* (Table 3, Entry 13). These values can be considered quite high, as only 85%*ee* for (*S*)-**10cf** and 84%*ee* for (*S*)-**10cg** were recently reported with the use of organocatalyst **8** and the same base, but in toluene as solvent at  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>[15]</sup> In the case of the propargylation of **9c**, the use of cinchoninium-derived organocatalyst **4a** did not give a comparable enantioselectivity to that obtained for its enantiomer (*S*)-**10cg**, as (*R*)-**10cg** was obtained with an *ee* value of only 79% (Table 3, Entry 14).

## Conclusions

Highly enantioenriched AMAA derivatives can be prepared from aldimine alanine *tert*-butyl esters by alkylation

under phase-transfer conditions by using *N*-anthracenylmethyl ammonium salts from simple and easily available non-derivatized OH-free *Cinchona* alkaloids cinchonidine and cinchonine organocatalysts. The most appropriate alkylation substrate is 2-naphthalenecarbaldehyde aldimine alanine *tert*-butyl ester, whereas rubidium hydroxide as base and a mixture of toluene/chloroform as solvent at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  are the most appropriate reaction conditions. Both AMAA enantiomers are accessible by using the cinchonidine or the cinchonine-derived salts. This combination of ammonium salts and reaction conditions shows clear advantages when compared to the previously reported procedure for the enantioselective alkylation of 2-naphthalenecarbaldehyde aldimine alanine *tert*-butyl ester, as a lower loading (from 10 to 5 mol-%) of more simple and economical ammonium salts are used at a higher temperature. The enantioselectivities of the obtained AMMA derivatives are in general the highest achieved to date by using *Cinchona*-derived ammonium salts as organocatalysts under phase-transfer conditions.

## Experimental Section

**Enantioselective Alkylation of Aldimine Alanine Ester **9c** with the Use of Organocatalyst **2a** or **4a** Under PTC Conditions:** A solution of aldimine **9c** (57 mg, 0.20 mmol), catalyst **2a** or **4a** (5.2 mg, 0.01 mmol), and the corresponding alkyl halide (1.0 mmol) dissolved in a mixture of toluene and  $\text{CHCl}_3$  (7:3, 1.5 mL) was cooled to  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Rubidium hydroxide (102 mg, 1.0 mmol) was added, and the mixture was stirred vigorously at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  and monitored by GLC. The suspension was diluted with water (10 mL) and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 3$  mL). The combined organic layer was dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and the solvents evaporated in vacuo to afford crude products **10**, which were analyzed by  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz) spectroscopy.

The enantioselectivity of the reaction was determined by chiral HPLC of the corresponding *N*-benzoyl derivatives,<sup>[14]</sup> and the absolute stereochemistry was assigned on the basis of the relative retention times of the enantiomers described in the literature.<sup>[15]</sup> HPLC reference racemic samples were prepared from corresponding racemic **10**, which were obtained by using *n*-tetrabutylammonium bromide as the PTC catalyst.

## Acknowledgments

We thank the financial support from the Spanish Ministerio de Educación y Ciencia (projects CTQ 2004-00808/BQU, Consolider Ingenio 2010, and CSD2007-00006), the Generalitat Valenciana (projects CTIOIB/2002/320, GRUPOS03/134, and GV05/144), and the University of Alicante. F. J. O. thanks the University of Alicante for a predoctoral fellowship.

- [1] For reviews, see: a) R. Kaul, P. Balaran, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 105–117; b) C. Toniolo, M. Crisma, F. Formaggio, C. Peggion, *Biopolymers (Pept. Sci.)* **2001**, *60*, 396–419.
- [2] S. Gilead, E. Gazit, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4133–4136; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4041–4044.
- [3] For some examples, see: a) M. C. Khosla, K. Stachowiak, R. R. Smeby, F. M. Bumpus, F. Piriou, K. Lintner, S. Fermandjian, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 757–760; b) D. C.



- Horwell, G. S. Ratcliffe, E. Roberts, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 169–172; c) W. H. J. Boesten, B. H. N. Dassen, J. C. S. Kleijans, B. van Agen, S. van der Wal, N. K. de Vries, H. E. Shoemaker, E. M. Meijer, *J. Agric. Food. Chem.* **1991**, *39*, 154–158.
- [4] For some examples, see: a) W. S. Horn, J. L. Smith, G. F. Bills, S. L. Raghoobar, G. L. Helms, M. B. Kurtz, J. A. Marrinan, B. R. Frommer, R. A. Thornton, S. M. Mandala, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1692–1696; b) S. Yano, Y. Nakanishi, Y. Ikuina, K. Ando, M. Yoshida, Y. Saitoh, Y. Matsuda, C. Bando, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 992–997; c) D. Becker, M. Kiess, H. Brückner, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 767–772.
- [5] a) D. M. Kiick, P. F. Cook, *Biochemistry* **1983**, *22*, 375–382; b) J. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1992**, *70*, 46–79.
- [6] For reviews, see: a) *Amino Acids, Peptides and Proteins*, Specialist Periodical Reports, Chem. Soc. London, **1968–1995**, vols. 1–28; b) G. M. Coppola, H. F. Schuster, *Asymmetric Synthesis – Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*, John Wiley & Sons, New York, **1987**; c) R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active Amino Acids*, Pergamon Press, Oxford, **1989**; d) C. H. Stammer, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231–2254; e) H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 271–297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 238–264; f) R. M. Williams, J. A. Hendrix, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 889–917; g) R. O. Duthaler, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1540–1650; h) K. Burgess, K.-K. Ho, D. Mye-Sherman, *Synlett* **1994**, 575–583; i) P. D. Bailey, J. Clayson, A. N. Boa, *Contemp. Org. Synth.* **1995**, *2*, 173–187; j) M. North, *Contemp. Org. Synth.* **1996**, *3*, 323–343; k) A. Studer, *Synthesis* **1996**, 793–815; l) D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2880–2921; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708–2748; m) T. Wirth, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 235–237; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 225–227; n) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517–3599; o) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645–732; p) T. Abellán, R. Chinchilla, N. Galindo, G. Guillena, C. Nájera, J. M. Sansano, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2689–2697; q) C. Nájera, *Synlett* **2002**, 1388–1403; r) Y. Ohfuné, T. Shinada, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5127–5143; s) H. Vogt, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406–430; t) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 569–623.
- [7] C. Nájera, J. M. Sansano, *Chem. Rev.*; DOI: 10.1021/cr050580o.
- [8] For reviews, see: a) M. J. O'Donnell, *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 3–15; b) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013–3028; c) B. Lygo, B. I. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518–525; d) M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506–517; e) T. Ooi, K. Maruoka, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526–533; f) K. Maruoka, T. Ooi, T. Kano, *Chem. Commun.* **2007**, 1487–1495; g) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4300–4345; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222–4266.
- [9] M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353–2355.
- [10] B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595–8598.
- [11] E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414–12415.
- [12] a) B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595–8598; b) M. J. O'Donnell, F. Delgado, R. S. Pottorf, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6347–6362.
- [13] M. J. O'Donnell, S. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 591–594.
- [14] B. Lygo, J. Crosby, J. A. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8671–8674.
- [15] S. Jew, B.-S. Jeong, J.-H. Lee, M.-S. Yoo, Y.-J. Lee, B. Park, M. G. Kim, H. Park, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4514–4516.
- [16] a) Y. N. Belokon', R. G. Davies, M. North, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7245–7248; b) Y. N. Belokon', M. North, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, V. I. Maleev, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2491–2498; c) Y. N. Belokon', J. Fuentes, M. North, J. W. Steed, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3191–3204.
- [17] Y. N. Belokon', K. A. Kochetkov, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, A. A. Chesnokov, O. V. Larionov, V. S. Parmár, R. Kumar, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 851–857.
- [18] J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. González, J. M. Saá, M. Vega, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 699–702.
- [19] T. Ooi, M. Takeuchi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228–5229.
- [20] M. Kitamura, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1573–1575; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549–1551.
- [21] a) Z. Han, Y. Yamaguchi, M. Kitamura, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8555–8558; b) Y.-G. Wang, M. Ueda, X. Wang, Z. Han, K. Maruoka, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6042–6050.
- [22] R. Chinchilla, C. Nájera, F. J. Ortega, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3423–3429.
- [23] S. Jew, S. B. Jeong, M. Yoo, H. Huh, H. Park, *Chem. Commun.* **2001**, 1244–1245.
- [24] B. Lygo, B. I. Andrews, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4499–4502.

Received: September 28, 2007

Published Online: November 6, 2007



# Enantioselective cyanoforylation of aldehydes using a recyclable dimeric cinchonidine ammonium salt as an organocatalyst

Rafael Chinchilla,\* Carmen Nájera\* and Francisco J. Ortega

*Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, and Instituto de Síntesis Orgánica (ISO),  
Universidad de Alicante, Apdo 99, 03080 Alicante, Spain*

Received 5 December 2007; accepted 10 January 2008

**Abstract**—A dimeric anthracenyldimethyl-derived cinchonidine ammonium salt is used as a chiral organocatalyst in the enantioselective addition of alkyl cyanofornates to aldehydes in the presence of substoichiometric amounts of triethylamine. Quantitative yields and enantioselectivities up to 88% ee for the corresponding (*R*)-*O*-methoxycarbonyl cyanohydrins are obtained using only 1 mol % organocatalyst loading and working at 10 °C. The organocatalyst can be almost quantitatively recovered by precipitation and reused.  
© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

The preparation of optically active cyanohydrins by the enantioselective cyanation of prochiral carbonyl compounds has aroused great interest in recent years<sup>1</sup> because of the synthetic versatility of cyanohydrins when transferring their functionality in the preparation of bioactive and natural products. In particular, procedures allowing the direct access to *O*-protected non-racemic cyanohydrins are interesting to avoid reversibility of the cyanide addition and therefore a decrease in the final enantioselection. Thus, methodologies for the direct enantioselective preparation of *O*-silylated, *O*-phosphorylated, *O*-acylated and *O*-formylated cyanohydrins from aldehydes and ketones have been developed.<sup>1</sup> Among these *O*-protected cyanohydrins, cyanohydrin carbonates show a series of advantages. They are configurationally stable and significantly less prone to decomposition than others, such as the most popular cyanohydrin trimethylsilyl ethers, and can be prepared using inexpensive and less toxic reagents. Cyanocarbonates have shown excellent configurational stability towards chemoselective hydrolysis in acidic media,<sup>2</sup> in reduction processes affording  $\beta$ -aminoalcohols,<sup>2</sup> and in palladium-catalyzed nucleophilic substitutions.<sup>1g,3</sup>

The direct synthesis of enantiomerically enriched *O*-formylated cyanohydrins has been mainly achieved by the addi-

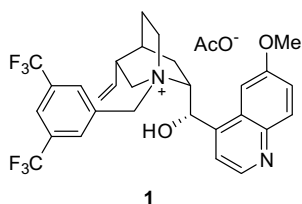
tion of alkyl cyanofornates (ROCOCN) to aldehydes in the presence of catalytic amounts of a chiral metal complex. Thus, titanium(salen) bimetallic<sup>4</sup> and *N,N'*-dioxide titanium<sup>5</sup> complexes have been used as chiral catalysts, as well as self-assembled,<sup>6</sup> multicomponent titanium catalysts<sup>7</sup> and heterobimetallic titanium–vanadium complexes.<sup>8</sup> In addition, the enantioselective cyanoforylation of aldehydes has been performed using chiral binaphthyl-containing monometallic bifunctional aluminium catalysts,<sup>2</sup> as well as a cinchonine-containing heterobimetallic aluminium lithium bis(binaphthoxide) complex.<sup>9</sup> Moreover, a lithium tris(binaphthoxide) yttrium complex has been used in the asymmetric cyanoethoxycarbonylation of aldehydes.<sup>10</sup>

Although these chiral catalysts have generally achieved a high enantioselection in the addition of alkyl cyanofornates to aldehydes, there are inherent disadvantages associated with the use of these types of metal complexes which hamper its use on a large scale. Most of them are air and moisture sensitive, which makes necessary the use of careful and rather strict reaction conditions. They are not recoverable and large amounts (5–20 mol %) of chiral ligands are frequently required as well as the presence of some additives. Thus, the development of efficient metal-free enantioselective cyanoforylation of carbonyl compounds would be desirable.

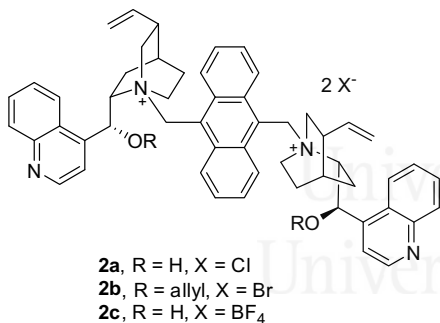
The organocatalyzed enantioselective addition of alkyl cyanofornates to carbonyl compounds is a field where few examples can be found. Thus, Deng used a dimeric

\* Corresponding authors. Tel.: +34 96 5903728; fax: +34 96 5903549 (C.N.); e-mail addresses: [chinchilla@ua.es](mailto:chinchilla@ua.es); [cnajera@ua.es](mailto:cnajera@ua.es)

dihydroquinidine derivative to catalyze the asymmetric addition of ethyl cyanoformate to ketones with up to 97% ee, although the reaction required 10–30 mol % of the catalyst and long reaction times up to 7 d.<sup>11</sup> Recently, Feng reported the enantioselective formylation of aldehydes catalyzed by a chiral quaternary ammonium salt from quinidine **1** (10 mol %) in the presence of triethylamine, achieving moderate enantioselectivities (61–72% ee) in reaction times ranging from ca. 1 to 6 d and working at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>12</sup>



We have developed a series of dimeric anthracenyldimethyl-derived ammonium salts from Cinchona alkaloids, such as the cinchonidine-derived quats **2**, as recoverable chiral phase-transfer catalysts for asymmetric alkylation<sup>13</sup> and Michael addition<sup>14</sup> reactions of glycinate Schiff bases for the enantioselective synthesis of  $\alpha$ -amino acids.<sup>15</sup> Herein, we report the behaviour of the dimeric ammonium salts **2** as organocatalysts in the direct enantioselective formylation of aldehydes.



## 2. Results and discussion

The cyanoforylation of benzaldehyde as a model substrate with methyl cyanoformate **3a** using cinchonidine-derived salt **2a** as organocatalyst was performed under reaction conditions similar to Feng's.<sup>12</sup> A 10 mol % of organocatalyst loading was used in the presence of triethylamine (20 mol %) in dichloromethane as solvent at room temperature. Under these conditions, a 60% ee of the (*R*)-*O*-formylated cyanohydrin **4aa** was obtained in quantitative yield after 2 h reaction time (Table 1, entry 1). The (*R*)-stereochemistry for **4aa** was assigned according to the relative reported retention times in chiral HPLC.<sup>2b,12</sup> This result was very promising, as only 44% ee of the corresponding protected cyanohydrin was reported using **1** as organocatalyst and working at  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>12</sup> However, when the *O*-allylated cinchonidine-derived dimeric ammonium salt **2b** was used as an organocatalyst, no enantioselection for product **4aa** was obtained (Table 1, entry 2). This result showed the importance of the presence of the free OH

**Table 1.** Organocatalytic addition of alkyl cyanoformates to benzaldehyde

**3a**, R = Me  
**3b**, R = Et  
**3c**, R = Bn

**4aa**  
**4ba**  
**4ca**

Entry	<b>2</b> (mol %)	<b>3</b>	Et <sub>3</sub> N (mol %)	<i>T</i> ( $^{\circ}\text{C}$ )	<i>t</i> (h)	No.	Yield <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
1	<b>2a</b> (10)	<b>3a</b>	20	25	2	<b>4aa</b>	99	60
2	<b>2b</b> (10)	<b>3a</b>	20	25	2	<b>4aa</b>	99	0
3	<b>2c</b> (10)	<b>3a</b>	20	25	2	<b>4aa</b>	99	44
4	<b>2a</b> (5)	<b>3a</b>	20	25	2	<b>4aa</b>	99	60
5	<b>2a</b> (1)	<b>3a</b>	20	25	2	<b>4aa</b>	99	69
6	<b>2a</b> (1)	<b>3b</b>	20	25	3	<b>4ba</b>	99	56
7	<b>2a</b> (1)	<b>3c</b>	20	25	3	<b>4ca</b>	99	65
8	<b>2a</b> (1)	<b>3a</b>	20	10	3	<b>4aa</b>	99	80
9	<b>2a</b> (1)	<b>3a</b>	20	0	6	<b>4aa</b>	99	75
10	<b>2a</b> (1)	<b>3a</b>	20	-20	15	<b>4aa</b>	99	61
11	<b>2a</b> (1)	<b>3a</b>	10	10	8	<b>4aa</b>	88 <sup>c</sup>	74
12	<b>2a</b> (1)	<b>3a</b>	5	10	9	<b>4aa</b>	85 <sup>c</sup>	63

Optimization reactions.

<sup>a</sup> Isolated as pure crude products according to <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) and with >95% purity according to GLC.

<sup>b</sup> Determined by chiral HPLC.

<sup>c</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR (300 MHz).

group in the organocatalyst. In addition, exchanging the chloride counteranion in **2a** by the tetrafluoroborate anion affording the dimeric salt **2c**, something favourable when dealing with enantioselective PTC reactions using these dimeric catalysts,<sup>13b,14</sup> gave rise to a lower enantioselection for **4aa** (44% ee) (Table 1, entry 3). Therefore, ammonium salt **2a** was used in subsequent reactions.

Once the appropriate organocatalyst was established, the next step was to determine if the catalyst loading could be lowered while keeping its asymmetry-inducing properties. Thus, the amount of **2a** was reduced to 5 mol % observing no influence in the final enantioselectivity for **4aa** (Table 1, entry 4). Interestingly, when the loading of **2a** was lowered to only 1 mol %, a quantitative yield of **4aa** in 69% ee was obtained in the same reaction time (Table 1, entry 5). When other alkyl cyanoformates, such as ethyl cyanoformate **3b** and benzyl cyanoformate **3c**, were used as cyanide sources under these reaction conditions and catalyst loading, slightly lower enantioselectivities for the corresponding formylated products **4ba** and **4ca**, respectively, were obtained (Table 1, entries 6 and 7).

We subsequently wondered if the enantioselectivity of the reaction could be improved by lowering the reaction temperature. Thus, when the temperature was lowered to  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , the reaction took 3 h instead of 2 h and compound **4aa** was obtained quantitatively in 80% ee (Table 1, compare entries 5 and 8). This result can be considered quite good, when compared to the 67% ee reported using ammonium salt **1** as a catalyst working at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>12</sup> However, when the reaction temperature was lowered to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a 75% ee for compound **4aa** was obtained in 6 h, this

decrease in the enantioselectivity was even more noticeable when working at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  where only a 61% ee was obtained in 15 h reaction time (Table 1, entries 9 and 10). In addition, we also lowered the amount of triethylamine present in the reaction, observing a lower enantioselectivity and yield, as well as longer reaction times, when using 10 or 5 mol % of triethylamine (Table 1, entries 11 and 12). Other attempted bases, such as dicyclohexylmethylamine or pyridine gave almost a racemic **4aa**.

With the optimized reaction conditions for the model reaction (1 mol % loading of **2a**, 20 mol %  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), we investigated the enantioselectivity of the reaction for a series of aldehydes (Table 2, entry 1 included for comparison).<sup>16,17</sup> All the obtained (*R*)-*O*-methoxycarbonyl cyanohydrins **4a**<sup>18</sup> were isolated generally as pure crude products (see footnote in Table 2) after only 2–4 h reaction times.

**Table 2.** Enantioselective cyanoformylation of aldehydes using **2a** as organocatalyst (Ref. 16)

Entry	Aldehyde	<i>t</i> (h)	No.	Yield <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
1	Benzaldehyde	3	<b>4aa</b>	99	80
2	4-Methylbenzaldehyde	3	<b>4ab</b>	99	83
3	4-Methoxybenzaldehyde	3	<b>4ac</b>	99	88
4	3,4,5-Trimethoxybenzaldehyde	3	<b>4ad</b>	99	80
5	Heliotropin	2	<b>4ae</b>	99	83
6	4-Chlorobenzaldehyde	3(8) <sup>c</sup>	<b>4af</b>	99	41(71) <sup>c</sup>
7	4-Nitrobenzaldehyde	4	<b>4ag</b>	99	75
8	1-Naphthaldehyde	3	<b>4ah</b>	99	78
9	2-Naphthaldehyde	3	<b>4ai</b>	99	75
10	Nicotinaldehyde	3	<b>4aj</b>	99	0
11	Furfural	3	<b>4ak</b>	99	81
12	( <i>E</i> )-Crotonaldehyde	3	<b>4al</b>	97 <sup>d</sup>	60 <sup>e</sup>
13	( <i>E</i> )-Oct-2-enal	3	<b>4am</b>	88 <sup>d</sup>	46 <sup>e</sup>
14	Cyclohexanecarbaldehyde	3	<b>4an</b>	86 <sup>d</sup>	40 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Isolated as pure crude products according to  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz) and with >95% purity according to GLC.

<sup>b</sup> Determined by chiral HPLC (Ref. 17).

<sup>c</sup> In parenthesis, result when performed at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

<sup>d</sup> Determined by  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz).

<sup>e</sup> Determined by chiral GLC (Ref. 17).

The presence of a 4-methyl group in the aromatic ring of benzaldehyde produced higher enantioselectivity for the corresponding formylated cyanohydrin **4ab** (Table 2, compare entry 1 with entry 2). When a more powerful electron-donating group was present, as in the case of 4-methoxybenzaldehyde, the corresponding *O*-protected cyanohydrin **4ac** was isolated in 88% ee (Table 2, entry 3). This result is remarkable, as only a 65% of **4ac** in 70% ee has been reported after 160 h reaction time at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  when a quinidine-derived ammonium salt has been used as an organocatalyst.<sup>12</sup> The presence of other electron rich groups, as in the case of the 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde

or heliotropin (benzo[*d*][1,3]dioxole-5-carbaldehyde), gave rise to the corresponding products **4ad** and **4ae** in 80% and 83% ee, respectively (Table 2, entries 4 and 5).

When the electron-poor 4-chlorobenzaldehyde was cyanoformylated, the final enantioselectivity was lower, affording product **4af** in only 41% ee (Table 2, entry 6). In this case, lowering the reaction temperature to  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  was beneficial and the enantioselectivity improved to 71% ee (Table 2, entry 6). However, when a more powerful electron-withdrawing group was present, as in the case of 4-nitrobenzaldehyde, product **4ag** was obtained in 75% ee under the typical reaction conditions (Table 2, entry 7). This result is interesting, as this substrate has given rise to low enantioselections when using chiral aluminium complexes in the synthesis of other *O*-protected systems such as cyanohydrin *O*-phosphates, probably due to competing coordination of the nitro group to the metal.<sup>19</sup> In addition, other aromatic aldehydes, such as 1- and 2-naphthaldehyde, afforded final enantioselections of 78% and 75% for **4ah** and **4ai**, respectively (Table 2, entries 8 and 9).

The use of a heteroaromatic aldehyde with a basic character such as nicotinaldehyde gave racemic product **4aj** (Table 2, entry 10). This result was expected, due to the competing properties of a stoichiometric amount of a pyridine-containing system with the triethylamine when activating the cyanation reagent. However, when other heteroaromatic aldehyde such as furfural was employed, the corresponding cyanohydrin **4ak** was isolated quantitatively in 81% ee (Table 2, entry 11). In addition,  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes gave lower enantioselectivities than aromatic aldehydes, as shown in the formylation of (*E*)-crotonaldehyde and (*E*)-oct-2-enal, which gave the corresponding products **4al** and **4am** in 60% and 46% ee, respectively (Table 2, entries 12 and 13). An aliphatic aldehyde such as cyclohexanecarbaldehyde gave poor enantioselectivity (Table 2, entry 14).

As the dimeric cinchonidine ammonium salt **2a** has been previously used as a phase-transfer catalyst recoverable by precipitation in ether,<sup>13</sup> its recuperation was studied by performing the cyanoformylation reaction of benzaldehyde on a 4 mmol scale with a slight change in the final workup.<sup>16</sup> Thus, the dichloromethane was evaporated after the reaction completion and the crude was dissolved in ether. Filtering the precipitate allowed the almost quantitative (94%) recovery of the organocatalyst **2a**, which could be reused without any loss of activity. The final yield and enantioselectivity for **4aa** in this scaled reaction resulted also similar to when performed at smaller scale (Table 2, entry 1), also proving the scalability of the procedure.

The mechanism operating in this enantioselective transformation is still unclear. As the presence of a free hydroxyl group in the catalysts is crucial, probably a hydrogen bond between this group and the carbonyl of the aldehyde is possibly created in a preliminary substrate-catalyst interaction. In addition, the higher enantioselectivities obtained using aromatic aldehydes as substrates would suggest a  $\pi$ -stacking between both species. How the cyanide anion approaches the carbonyl group in the nucleophilic attack

remains unknown. Perhaps a preliminary cyanide anion interaction takes place with the positively charged ammonium cation, leaving the cyanide close to the activated carbonyl. This cyanide anion would arise after the formation of an acyl triethylammonium species by reaction of the alkylcyanoformate reagent with triethylamine.<sup>2,11</sup> In addition, the (*R*)-enantioselectivity of this process is unexpected, considering that (*R*)-cyanoformates have also been obtained when using the quinidine-derived catalyst **1** which contains an apparent *pseudoenantiomeric* chiral environment. Additional investigation would be necessary to clarify these points.

### 3. Conclusion

We can conclude that dimeric cinchonidine-derived ammonium salt **2a** can be used as an efficient and recoverable organocatalyst in the direct enantioselective cyanoformylation of aldehydes using methyl cyanoformate as the cyanide source in the presence of triethylamine. The final enantiomerically enriched methyl cyanoformates are obtained quantitatively in short reaction times without requiring very low temperatures or anhydrous conditions and with the lowest catalyst loading employed up to date for this type of reaction. Further experiments are currently underway in our laboratory order to determine the origin of the enantioselection of this reaction.

### Acknowledgements

We thank the financial support from the Spanish Ministerio de Educación y Ciencia (projects CTQ 2004-00808/BQU and Consolider Ingenio 2010, CSD2007-00006), the Generalitat Valenciana (projects CTIOIB/2002/320, GRU-POS03/134 and GV05/144) and the University of Alicante. F.J.O. thanks the University of Alicante for a pre-doctoral fellowship.

### References

- Reviews: (a) North, M. *Synlett* **1993**, 807–820; (b) Effenberg, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1555–1563; (c) Gregory, R. J. H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3649–3682; (d) North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 147–176; (e) Brunel, J.-M.; Holmes, I. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2752–2778; (f) Chen, F.-X.; Feng, X. *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 77–97; (g) Baeza, A.; Sansano, J. M.; Saá, J. M.; Nájera, C. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 213–221.
- (a) Casas, J.; Baeza, A.; Sansano, J. M.; Nájera, C.; Saá, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 197–200; (b) Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1949–1958.
- Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3837–3848.
- (a) Belokon', Y. N.; Blacker, A. J.; Clutterbuck, L. A.; North, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4505–4507; (b) Belokon', Y. N.; Blacker, A. J.; Carta, P.; Clutterbuck, L. A.; North, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10433–10447; (c) Belokon', Y. N.; Clegg, W.; Harrington, R. W.; Ishibashi, E.; Nomura, H.; North, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9724–9740; (d) Chen, S.-K.; Peng, D.; Zhou, H.; Wang, L.-W.; Chen, F.-X.; Feng, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 639–644; (e) Lundgren, S.; Wingstrand, E.; Penhoat, M.; Moberg, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11592–11593; (f) Belokon', Y. N.; Ishibashi, E.; Nomura, H.; North, M. *Chem. Commun.* **2006**, *16*, 1775–1777.
- Li, Q.; Chang, L.; Liu, X.; Feng, X. *Synlett* **2006**, 1675–1678.
- (a) Wang, W.; Gou, S.; Liu, X.; Feng, X. *Synlett* **2007**, 2875–2878; (b) Gou, S.; Liu, X.; Zhou, X.; Feng, X. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7935–7941.
- Gou, S.; Chen, X.; Xiong, Y.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5732–5736.
- Belokon, Y. N.; Clegg, W.; Harrington, R. W.; Young, C.; North, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5287–5299.
- Gou, S.; Wang, J.; Liu, X.; Wang, W.; Chen, F.-X.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 343–349.
- (a) Tian, J.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3636–3638; (b) Yamagiwa, N.; Tian, J.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3413–3422.
- (a) Tian, S.-K.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195–6196; (b) Tian, S.-K.; Deng, L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11320–11330.
- Peng, D.; Zhou, H.; Liu, X.; Wang, L.; Chen, S.; Feng, X. *Synlett* **2007**, 2448–2450.
- (a) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 927–931; (b) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C.; Ortega, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2603–2607.
- Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C.; Ortega, F. J.; Yus, M. *Arkivoc* **2005**, 222–232.
- Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584–4671.
- Typical cyanoformylation procedure*: A solution of the corresponding aldehyde (0.2 mmol), catalyst **2a** (0.002 mmol, 1.7 mg) and Et<sub>3</sub>N (0.04 mmol, 5.5 μL) dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) was cooled to 10 °C. Methyl cyanoformate (0.3 mmol, 24 μL) was added and the mixture was stirred vigorously. After the reaction was completed (GLC), the mixture was diluted with water (20 mL) and extracted with ethyl acetate (3 × 5 mL). The combined organics were dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo (15 Torr) to afford crude products, which were analyzed by <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) spectroscopy.
- Chiral HPLC*: Chiralcel OD-H, λ = 210 nm, hexane–2-propanol 99:1, 1.0 mL/min; Chiralcel OG, λ = 210 nm, hexane–2-propanol 99:1, 1.0 mL/min; Chiralpak AD, λ = 210 nm, hexane–2-propanol 99:1, 1.0 mL/min. Chiral GLC: Cyclosil-B, initial temperature 105 °C, flow rate 2.0 °C/min, 9 psi. Racemic samples were prepared in the absence of **2a**: Baeza, A.; Nájera, C.; de Gracia Retamosa, M.; Sansano, J. M. *Synlett* **2005**, 2787–2797.
- The (*R*)-stereochemistry was assigned by the order of elution of the corresponding enantiomers in chiral HPLC according to the literature (Refs. 2b and 12).
- (a) Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3143–3146; (b) Baeza, A.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3849–3862.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## **ÍNDICE**



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>Agradecimientos</b>	III
<b>Prólogo</b>	V
<b>Resumen / Summary</b>	IX
<b>Resumen Gráfico</b>	XIII
<b>Introducción</b>	XIX
<b>Capítulo I. Síntesis asimétrica de <math>\alpha</math>-aminoácidos</b>	
<b>I.1. Antecedentes Bibliográficos</b>	3
I.1.1. Introducción	5
I.1.2. Síntesis asimétrica de $\alpha$ -aminoácidos	7
I.1.3. Catálisis por transferencia de fase	11
I.1.3.1. Introducción	11
I.1.3.2. Catalizadores quirales de transferencia de fase derivados de alcaloides de <i>Cinchona</i>	11
I.1.3.2.1. Las plantas del género <i>Cinchona</i>	11
I.1.3.2.2. Sales de amonio con una unidad de alcaloide de <i>Cinchona</i>	15
I.1.3.2.3. Sales de amonio con dos o más unidades de alcaloide de <i>Cinchona</i>	28
I.1.3.2.4. Sales de amonio soportadas sobre fase sólida	31
I.1.3.3. Otros catalizadores quirales de transferencia de fase	32
I.1.3.4. Antecedentes directos al presente trabajo	37
<b>I.2. Objetivos</b>	39
<b>I.3. Discusión de Resultados</b>	43
I.3.1. Preparación de las sales de amonio derivadas de cinconidina y cinconina	45
I.3.2. Sales de amonio <b>1</b> y <b>2</b> como catalizadores de transferencia de fase en la alquilación enantioselectiva de derivados imínicos de glicina	51
I.3.3. Sales de amonio <b>3</b> y <b>4</b> como catalizadores de transferencia de fase en la reacción de alquilación enantioselectiva de derivados imínicos de glicina	58
I.3.4. Sales de amonio <b>1</b> y <b>2</b> como catalizadores de transferencia de fase en la reacción de adición Michael de derivados imínicos de glicina	68
I.3.5. Sales de amonio <b>3</b> y <b>4</b> como catalizadores de transferencia de fase en la reacción de alquilación enantioselectiva de derivados imínicos de alanina	73
<b>I.4. Parte Experimental</b>	81
I.4.1. General	83
I.4.1.1. Disolventes y reactivos	83
I.4.1.2. Instrumentación	83
I.4.1.3. Cromatografía	84
I.4.2. Descripción de las experiencias	85
I.4.2.1. Preparación del 9,10-diclorometilantraceno	85

I.4.2.2. Preparación de las sales de amonio con dos unidades de alcaloide <b>1a</b> y <b>2a</b>	85
I.4.2.3. Preparación de las sales de amonio con dos unidades de alcaloide <b>1b</b> y <b>2b</b>	86
I.4.2.4. Preparación de las sales de amonio con dos unidades de alcaloide <b>1c</b> , <b>1d</b> , <b>1e</b> y <b>1f</b>	87
I.4.2.5. Preparación de las sales de amonio con dos unidades de alcaloide <b>2c</b> , <b>2d</b> , <b>2e</b> y <b>2f</b>	88
I.4.2.6. Preparación de las sales de amonio con una unidad de alcaloide <b>3a</b> y <b>4a</b>	89
I.4.2.7. Preparación de las sales de amonio con una unidad de alcaloide <b>3b</b> y <b>4b</b>	90
I.4.2.8. Preparación de las sales de amonio con una unidad de alcaloide <b>3c</b> , <b>3d</b> , <b>3e</b> y <b>3f</b>	91
I.4.2.9. Preparación de las sales de amonio con una unidad de alcaloide <b>4c</b> , <b>4d</b> , <b>4e</b> y <b>4f</b>	93
I.4.2.10. Alquilación en condiciones de transferencia de fase del derivado imínico de glicina utilizando las sales de amonio con dos unidades de alcaloide <b>1</b> y <b>2</b> . Procedimiento general	94
I.4.2.11. Preparación de las trifluoroacetamidas <b>7</b> . Procedimiento general	95
I.4.2.12. Alquilación en condiciones de transferencia de fase del derivado imínico de glicina utilizando las sales de amonio con una unidad de alcaloide <b>3</b> y <b>4</b> . Procedimiento general	96
I.4.2.13. Preparación de las trifluoroacetamidas <b>7</b> . Procedimiento general	97
I.4.2.14. Adición Michael en condiciones de transferencia de fase utilizando las sales de amonio con dos unidades de alcaloide <b>1</b> y <b>2</b> . Procedimiento general	97
I.4.2.15. Preparación de las trifluoroacetamidas procedentes de la adición Michael. Procedimiento general	97
I.4.2.16. Alquilación enantioselectiva en condiciones de transferencia de fase del derivado imínico de alanina utilizando las sales de amonio con una unidad de alcaloide <b>3</b> y <b>4</b> . Procedimiento experimental	98
<b>I.5. Conclusiones</b>	103
<b>Capítulo II. Síntesis asimétrica de cianhidrinas</b>	
<b>II.1. Antecedentes Bibliográficos</b>	109
<b>II.2. Objetivos</b>	119
<b>II.3. Discusión de Resultados</b>	123
<b>II.4. Parte Experimental</b>	133

II.4.1. Parte General	135
II.4.1.1. Disolventes y reactivos	135
II.4.1.2. Instrumentación	135
II.4.1.3. Cromatografía	135
II.4.2. Descripción de las Experiencias	136
<b>II.5. Conclusiones</b>	141
<b>Anexo I: Espectros</b>	145
<b>Anexo II: Biografía</b>	155
<b>Anexo III: Publicaciones</b>	159
<b>Índice</b>	193



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante





Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la fecha acordó otorgar, por \_\_\_\_\_ a la  
Tesis Doctoral de Don/Dña. \_\_\_\_\_ la calificación de

Alicante de \_\_\_\_\_ de

El Secretario,

El Presidente,

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**UNIVERSIDAD DE ALICANTE**  
**Comisión de Doctorado**

La presente Tesis de D. \_\_\_\_\_ ha sido  
registrada con el nº \_\_\_\_\_ del registro de entrada correspondiente.

Alicante \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

El Encargado del Registro,