



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Reacciones enantioselectivas organocatalizadas
por sales de amonio de *Cinchona* recuperables

Silvia Tarí Segarra



Tesis **Doctorales**

www.eltallerdigital.com

UNIVERSIDAD de ALICANTE



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica

**REACCIONES ENANTIOSELECTIVAS
ORGANOCATALIZADAS POR SALES DE
AMONIO DE *CINCHONA* RECUPERABLES**

Memoria para optar al grado de
Doctora en Ciencias Químicas
presentada por la licenciada:

SILVIA TARÍ SEGARRA

Alicante, Abril de 2011

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 presente memoria titulada “Reacciones enantioselectivas organocatalizadas por sales de amonio de *Cinchona* recuperables”, presentada por la Licenciada Silvia Tarí Segarra para aspirar al grado de Doctora en Ciencias Químicas, ha sido realizada en este Departamento bajo la dirección conjunta de los Doctores Rafael Chinchilla Cruz y Carmen Nájera Domingo.

Alicante, Abril de 2011

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

A aquellos que siempre creyeron en mí



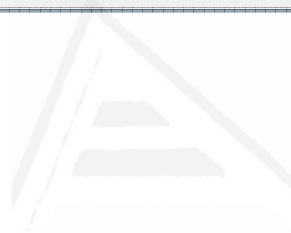
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

En especial,

A mi familia y

A Dani

Prólogo



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

La síntesis asimétrica abarca el conjunto de operaciones químicas enfocadas a la obtención de compuestos enantioméricamente enriquecidos. La importancia de disponer de metodologías que conduzcan a este tipo de compuestos reside en el hecho de que la actividad biológica y las propiedades terapéuticas de muchos fármacos están asociadas a un único enantiómero. Esto es debido a que los sistemas biológicos (enzimas, proteínas, etc.) son entidades quirales capaces de reconocer diferencialmente cada uno de los miembros de una pareja de enantiómeros y, en consecuencia, cada uno induce una respuesta bioquímica diferente, hasta el punto de que un enantiómero puede actuar como un fármaco de gran valor terapéutico, mientras que el otro puede ser altamente tóxico. El ejemplo más conocido se encuentra en el caso de la talidomida, que fue comercializada entre los años 1958 y 1963 como mezcla racémica con la trágica consecuencia de que uno de los enantiómeros era teratogénico. Las agencias de evaluación de medicamentos europea (European Medicines Agency, EMA) y americana (Food and Drug Administration, FDA) exigen desde entonces pruebas biológicas estrictas de la actividad de cada enantiómero y la legislación actual sólo permite patentar compuestos enantioméricamente puros. Estos compuestos son de importancia creciente no sólo en la industria farmacéutica, sino también en la industria agroquímica, en perfumería, como intermedios sintéticos, etc.

Prescindiendo del aislamiento de compuestos enantioméricamente puros de plantas o animales –chiral pool-, y excluyendo asimismo su transformación en otros compuestos enantioméricamente puros, los métodos para acceder a compuestos orgánicos no racémicos, ya sea a partir de precursores aquirales o quirales racémicos, se pueden clasificar en dos grandes categorías: las resoluciones de mezclas racémicas y las síntesis asimétricas. En las primeras, se parte de un racemato que se separa en sus componentes enantioméricos (es decir, la estereogenia se ha generado previamente), por lo que el rendimiento químico máximo alcanzable es del 50%, salvo en los casos en que la molécula es configuracionalmente lábil, como ocurre en las resoluciones totales espontáneas y en las resoluciones cinéticas dinámicas. En las síntesis asimétricas, se controla el curso estereoquímico de una

reacción mediante el empleo de una sustancia quiral (ya sea en cantidad catalítica o estequiométrica), de manera que un compuesto proquiral es transformado en un compuesto quiral enantioméricamente enriquecido, pudiéndose alcanzar un rendimiento químico del 100%. La enantioselección es consecuencia de la existencia de estados de transición diastereoméricos (y, por tanto, de diferente energía) en los que intervienen los sustratos y la sustancia quiral, y del camino preferencial a través de uno de ellos (el de menor energía), para dar mayoritariamente un enantiómero del producto final.

La síntesis asimétrica constituye en la actualidad un área de trabajo de gran interés dentro de la Química Orgánica. Como argumento para explicar su auge, se han de considerar las exigencias sociales sobre la química actual, que se pueden resumir en los términos *respeto por el medio ambiente, pureza y economía*, y por tanto *selectividad*, aplicables a todos y cada uno de los estadios de la producción química. La síntesis asimétrica y, sobre todo, la catálisis asimétrica son las metodologías que proporcionan la mejor *economía o eficiencia atómica*.

Los primeros métodos de control de la estereoquímica en las transformaciones orgánicas implicaban el uso de cantidades estequiométricas de un compuesto quiral que permanecía unido temporal o permanentemente al sustrato objeto de la transformación. Sin embargo, estas metodologías presentan el inconveniente de que requieren cantidades estequiométricas de un reactivo o auxiliar quiral que, en la mayoría de los casos, no se puede recuperar íntegramente y reutilizar sin pérdida de eficacia, por lo que actualmente han quedado desbancadas por la catálisis asimétrica. Esta última estrategia, que utiliza un catalizador quiral en cantidad subestoequiométrica, ha supuesto una auténtica revolución en el campo de la síntesis asimétrica, ya que una única molécula de catalizador quiral es capaz de generar un elevado número de moléculas con una determinada configuración absoluta, regenerándose tras cada ciclo catalítico. Por todo lo anteriormente expuesto, las catálisis enantioselectivas constituyen las operaciones de mayor relieve dentro del ámbito de la síntesis asimétrica.

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 describen las reacciones de adición Michael, alquilación y aminación enantioselectivas de β -cetoésteres mediante el empleo de sales de amonio diméricas recuperables derivadas de *Cinchona* como organocatalizadores. Asimismo, se describe la aplicación de dichas sales de amonio como catalizadores de transferencia de fase en la reacción de alquilación enantioselectiva de oxazol-5(4*H*)-onas, así como su empleo como organocatalizadores quirales en la síntesis de *O*-alcoxycarbonilcianhidridinas enantioméricamente enriquecidas.

Esta memoria se ha dividido de la siguiente manera:

Introducción General

Capítulo I Cuaternización Enantioselectiva de β -Cetoésteres

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

Capítulo II Cuaternización Enantioselectiva de Oxazol-5(4*H*)-onas

1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS
2. OBJETIVOS

* Tesis Doctorales: Nuria Galindo Corral (1999), Gabriela Guillena Townley (2000), Tomás Abellán Castillo (2000), Jesús Casas Casas (2003), Patricia Mazón Canales (2003), Alejandro Baeza Carratalá (2006), María del Carmen Hita López (2007), Francisco José Ortega Higuieruelo (2008), María de Gracia Retamosa Hernández (2008), Raquel Almansa Pelegrín (2009), Diana Almasi (2009), Santiago F. Viózquez Cámara (2010).

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS
4. PARTE EXPERIMENTAL

Capítulo III Cianofornilación Enantioselectiva de Aldehídos

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

Conclusiones

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

“Enantioselective cyanoformylation of aldehydes organocatalyzed by recyclable cinchonidine ammonium salts”. Chinchilla, R.; Nájera, C.; Ortega, F. J.; Tarí, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2279-2286.

“Enantioselective Michael reaction of β -keto esters organocatalyzed by recoverable Cinchona-derived dimeric ammonium salts”. Tarí, S.; Chinchilla, R.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2651-2654.

“Recoverable Cinchona ammonium salts as organocatalysts in the enantioselective Michael addition of β -keto esters”. Tarí, S.; Chinchilla, R.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2872-2878.

“Enantioselective alkylation of β -keto esters promoted by dimeric Cinchona-derived ammonium salts as recoverable organocatalysts”. Tarí, S.; Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Arkivoc* **2011**, *vii*, 116-127.

Prólogo

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación por parte del Ministerio de Ciencia e Innovación (proyectos CTQ2004-00808/BQU, CTQ2007-62771/BQU, CTQ2010-20387 y Consolider Ingenio 2010, CSD2007-00006), la Conselleria d'Educació de la Generalitat Valenciana (Prometeo/2009/039), FEDER y la Universidad de Alicante (proyecto VIGROB101). Agradezco encarecidamente a la Generalitat Valenciana la concesión de una beca predoctoral.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Resumen
Summary



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

En la presente memoria se describe el empleo de sales de amonio cuaternarias derivadas de alcaloides del género *Cinchona*, como la cinchonidina, la cinconina, la quinina y la quinidina, como organocatalizadores quirales recuperables en diferentes transformaciones enantioselectivas.

En el Capítulo I se han llevado a cabo reacciones de cuaternización enantioselectivas de β -cetoésteres cíclicos α -sustituídos y de otros sistemas relacionados, empleando sales de amonio con dos unidades de alcaloide de *Cinchona* como organocatalizadores. Así, se han realizado adiciones Michael y alquilaciones enantioselectivas, conducentes a la formación de centros estereogénicos con cuatro sustituyentes carbonados, así como aminaciones asimétricas para la síntesis de derivados de α -aminoácidos α,α -disustituídos enantioméricamente enriquecidos, en condiciones de reacción suaves. Estas sales de amonio diméricas han podido ser recuperadas del medio de reacción mediante precipitación y posterior filtración, y reutilizadas sin pérdida de actividad.

En el Capítulo II se describe el empleo de una sal de amonio dimérica derivada de cinchonidina como organocatalizador de transferencia de fase quiral en la reacción de alquilación enantioselectiva de oxazol-5(4*H*)-onas 4-sustituídas procedentes de α -aminoácidos α -sustituídos. Las azalactonas cuaternizadas obtenidas son precursores de los correspondientes α -aminoácidos α,α -disustituídos enantioméricamente enriquecidos. De igual manera, el catalizador empleado se ha podido recuperar posteriormente y reutilizar.

Finalmente, en el Capítulo III se ha profundizado en el estudio de la dependencia de la enantioselectividad con la temperatura, en función del sustrato empleado, en la reacción de cianoformilación enantioselectiva de aldehídos previamente llevada a cabo en nuestro grupo de investigación, empleando la anterior sal de amonio dimérica derivada de cinchonidina. Asimismo, se ha extendido la aplicación de esta metodología a un mayor rango de aldehídos, y se ha explorado el uso de sales de amonio de cinchonidina soportadas sobre resinas como organocatalizadores en esta transformación, con el fin de conseguir una recuperación del catalizador más fácil, simplemente mediante filtración directa.

In the present work the use of *Cinchona*-derived quaternary ammonium salts from cinchonidine, cinchonine, quinine and quinidine, as recoverable chiral organocatalysts in enantioselective transformations is described.

In Chapter I the enantioselective quaternization reaction of cyclic α -substituted β -keto esters and other related systems has been performed using as organocatalysts quaternary ammonium salts bearing two *Cinchona* alkaloid moieties. Thus, the enantioselective Michael addition and alkylation leading to all-carbon quaternary stereogenic centres, as well as the asymmetric amination for the synthesis of enantioenriched α,α -disubstituted α -amino acid derivatives has been carried out under mild reaction conditions. These dimeric ammonium salts have been recovered by precipitation and filtration, and reused without any loss of activity.

In Chapter II a dimeric ammonium salt derived from cinchonidine is used as chiral phase transfer organocatalyst in the enantioselective alkylation of 4-substituted oxazol-5(4*H*)-ones derived from α -substituted α -amino acids. The resulting quaternized azlactones are precursors of the corresponding enantioenriched α,α -disubstituted α -amino acids. The catalyst employed was recovered and reused similarly to above.

Finally, in Chapter III the influence of the reaction temperature on the enantioselectivity in the asymmetric cyanoforylation of aldehydes previously reported in our research group employing the same cinchonidine-derived dimeric ammonium salt has been studied. The application of this methodology has been extended to a wider range of aldehydes, and the use of resin-supported cinchonidine-derived ammonium salts as organocatalysts in this transformation has also been explored, in order to perform an easier catalyst removal and recycling just by direct filtration.

Introducción General

**Sales de Amonio de *Cinchona*
como Organocatalizadores Quirales**



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

1. ORGANOCATÁLISIS ENANTIOSELECTIVA

1.1. INTRODUCCIÓN

Hasta hace relativamente poco tiempo, los catalizadores empleados para la síntesis enantioselectiva de compuestos orgánicos se clasificaban casi exclusivamente en dos categorías: complejos de metales de transición quirales y enzimas. La segunda mitad del siglo XX presenció un tremendo progreso en el desarrollo de la catálisis basada en metales de transición,¹ culminando finalmente con la concesión del Premio Nobel de Química, en el año 2001, a Noyori, Knowles y Sharpless por sus destacados trabajos en esta área.

Entre los extremos de la catálisis organometálica y las transformaciones enzimáticas, se ha establecido recientemente una tercera aproximación general a la producción catalítica de compuestos orgánicos enantioméricamente puros, utilizando *organocatálisis*,² término acuñado por MacMillan en el año 2000 a partir del

¹ (a) *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Noyori, R., Ed.; Wiley: New York, 1994. (b) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer: Heidelberg, 1999. (c) Ramón, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126.

² (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726. (b) List, B. *Synlett* **2001**, 1675. (c) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573. (d) Duthaler, R. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 975. (e) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548. (f) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. (g) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719. (h) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. (i) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79. (j) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819. (k) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267. (l) *Enantioselective Organocatalysis, Reactions and Experimental Procedures*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007. (m) *Organocatalysis*; Reetz, M. T., List, B., Jaroch, S., Weinmann, H., Eds.; Springer: Berlin, 2007. (n) Guillena, G.; Nájera, C.; Ramón, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2249. (o) *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413 (número completo dedicado a organocatálisis). (p) Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797. (q) Verkade, J. M. M.; Lieke, J. C.v.H.; Quadflieg, P. J. L. M.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 29. (r) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638. (s) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138. (t) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304. (u) Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632. (v) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. (w) Paradowska, J.; Stodulski, M.; Młynarski, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4288. (x) List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730. (y) Mase, N.; Barbas, C. F. III *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*,

concepto de “Organic Catalysis” introducido por Langenbeck en 1932.³ Los *organocatalizadores* son moléculas de bajo peso molecular puramente “orgánicas”, compuestas fundamentalmente por carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo, que, añadidas en cantidades subestequiométricas, aceleran reacciones orgánicas mediante la activación de los sustratos, de los reactivos o de ambos, sin la intervención directa de ningún átomo metálico en el estado de transición responsable de la activación.

Además de la evidente mejora que supone el no utilizar metales desde el punto de vista medioambiental, esta estrategia presenta claras ventajas frente al uso de catalizadores metálicos. Normalmente, las reacciones se pueden realizar bajo una atmósfera aeróbica con disolventes húmedos. Los catalizadores no son caros, son robustos y fácilmente accesibles (la naturaleza proporciona multitud de compuestos enantiopuros como α -aminoácidos, α -hidroxiácidos, péptidos y glúcidos, a partir de los cuales se pueden obtener organocatalizadores directamente o tras pocas etapas). Suelen ser más estables que los complejos metálicos o los biocatalizadores. Además, la recuperación del catalizador es más simple que en el caso de catalizadores basados en complejos metálicos o en biocatalizadores, pudiéndose anclar a un soporte sólido y reutilizar de una manera más eficaz que los análogos organometálicos o bioorgánicos, lo que supone una gran ventaja para su utilización en aplicaciones industriales.

A pesar del muy reciente reconocimiento e introducción de la organocatálisis en la química sintética, sus raíces históricas datan de la primera mitad del siglo XX, cuando se utilizaban compuestos orgánicos de bajo peso molecular para entender e imitar los mecanismos responsables de la actividad catalítica y selectividad de las enzimas. Hasta finales de siglo, sólo un número reducido de transformaciones enantioselectivas aisladas empleando organocatalizadores (principalmente alcaloides de *Cinchona* y aminoácidos) con fines preparativos fueron publicadas, como la

4043. (z) Valero, G.; Companyó, X.; Bravo, N.; Alba, A. N.; Moyano, A.; Rios, R. *Synlett* **2010**, 1883.

³ Langenbeck, W. *Angew. Chem.* **1932**, *45*, 97.

síntesis de la cetona de Wieland-Miescher catalizada por prolina (reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, 1971),⁴ y aplicaciones de catalizadores de transferencia de fase quirales a, por ejemplo, alquilaciones asimétricas.

Sin embargo, en los últimos aproximadamente diez años, la organocatálisis enantioselectiva ha evolucionado a un ritmo extraordinario, desde una pequeña colección de reacciones químicamente únicas hasta una próspera área con una amplia diversidad de aplicaciones, consolidándose como una tercera metodología dentro del ámbito de la síntesis asimétrica, de central importancia tanto en el entorno académico como en el industrial. Durante este tiempo, han ido apareciendo nuevas metodologías y estrategias de activación del sustrato, de manera que síntesis clásicamente consideradas específicas de un sustrato o de unos pocos sustratos y estereoespecíficas, han sido revolucionadas por una nueva generación de catalizadores que igualan e incluso superan a otros procedimientos, en términos de utilidad sintética, aplicabilidad y estereoselectividad. Así, esta nueva herramienta ha sido aplicada satisfactoriamente a procesos multicomponente, dominó o cascada,^{2,4,5} así como a la síntesis total de productos naturales y bioactivos,⁶ y recientemente ha sido empleada en combinación con complejos de metales de transición para dar lugar a quimio- y estereoselectividades inaccesibles por cada uno de los sistemas catalíticos por separado.⁷

⁴ (a) Eder, U.; Sauer, G.; Weichert, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1971**, *10*, 496. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.

⁵ (a) Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602. (b) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M. R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570. (c) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 693. (d) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167.

⁶ (a) Marcia de Figueiredo, R.; Christmann, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575. (b) Marqués-López, E.; Herrera, R.P.; Christmann, M. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1138.

⁷ (a) Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745. (b) Zhong, C.; Shi, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2999. (c) Rueping, M.; Koenigs, R. M.; Atodiresei, I. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9350.

1.2. MODOS DE ACTIVACIÓN E INDUCCIÓN ASIMÉTRICA UTILIZANDO ORGANOCATALIZADORES

Desde un punto de vista mecanístico, se puede llevar a cabo una clasificación general en base al tipo de interacción entre el organocatalizador y el/los sustratos en el estado de transición responsable de la activación, distinguiéndose entre aquellos procesos que implican la formación de aductos covalentes dentro del ciclo catalítico (*catálisis covalente*) y aquellos basados en interacciones débiles no covalentes, tales como el enlace de hidrógeno o la formación de pares iónicos íntimos (*catálisis no covalente*) (Figura I).

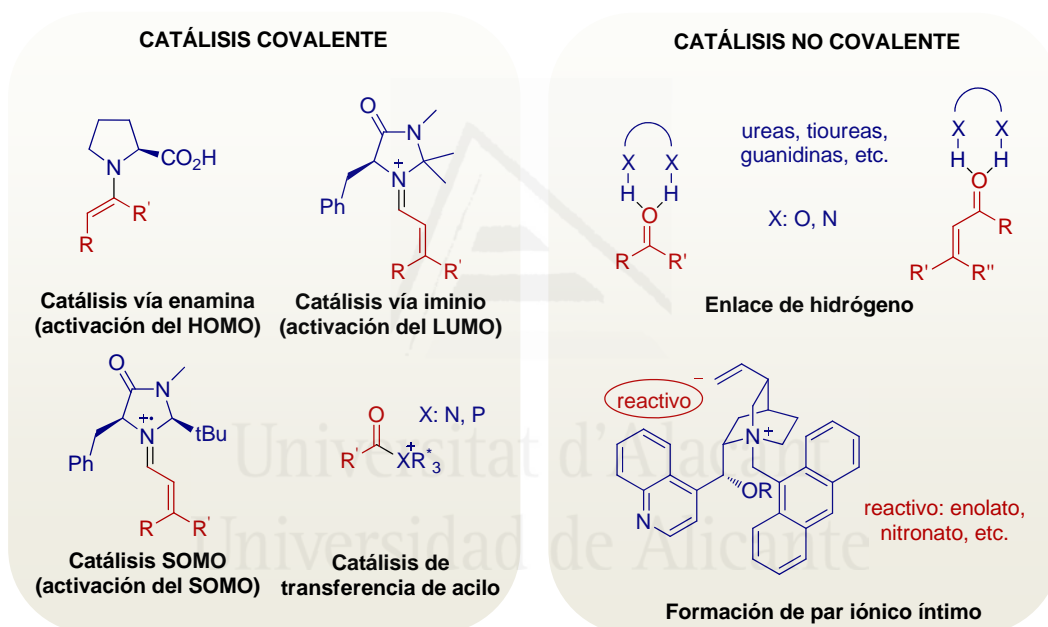


Figura I. Ejemplos de modos de activación en procesos organocatalizados.

La mayor parte de las transformaciones organocatalizadas se desarrollan vía catálisis covalente. A este grupo pertenecen las reacciones mediadas por catalizadores amínicos (*aminocatálisis*),^{2d,f,h,q,r,s} incluyendo los procesos que implican el llamado ciclo de la enamina (activación del HOMO del nucleófilo)⁸ y las reacciones aceleradas mediante la formación de intermedios iminio (activación del

⁸ List, B.; Lerner, R.; Barbas, C. F. III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

LUMO del electrófilo).⁹ Las transformaciones catalizadas a través de la activación del SOMO del sustrato,¹⁰ reacciones de transferencia del grupo acilo catalizadas por aminas o fosfanos, la reacción de Morita-Baylis-Hillmann, reacciones mediadas por carbenos, así como reacciones de iluro asimétricas también corresponden a esta categoría.

Un creciente número de transformaciones organocatalizadas son aceleradas por interacciones débiles. Este tipo de catálisis incluye la formación de complejos neutros y asociaciones ácido-base entre el organocatalizador y el/los sustratos. El primer caso presenta rasgos reminiscentes de la manera de actuar de las enzimas, agrupando a los sustratos en el centro activo a través de interacciones débiles no covalentes. La formación de complejos ácido-base quirales abarca la catálisis por enlace de hidrógeno y la desprotonación seguida de asociación catión-anión en condiciones homogéneas o heterogéneas (catálisis por transferencia de fase, PTC).

2. SALES DE AMONIO CUATERNARIAS QUIRALES COMO ORGANOCATALIZADORES

2.1. INTRODUCCIÓN

Las sales de amonio cuaternarias (quats) quirales no racémicas han resultado ser organocatalizadores muy versátiles, pues han sido aplicadas satisfactoriamente a multitud de reacciones estereoselectivas, tales como alquilaciones, adiciones Michael, reacciones aldólicas y nitroaldólicas, reacciones de Mannich, reacciones de Darzens, reordenamientos de Neber, reacciones de Horner-Wadsworth-Emmons,

⁹ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

¹⁰ Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582.

epoxidaciones, aziridinaciones, oxidaciones, reducciones, fluoraciones, sulfenilaciones o cianaciones asimétricas, en condiciones de reacción suaves.¹¹

Estas sales de amonio cuaternarias pueden actuar en sistemas catalíticos homogéneos o heterogéneos bifásicos, siendo la reactividad y la selectividad fuertemente dependientes de la estructura tridimensional del catión amonio quiral, así como de las características del contraión. La catálisis homogénea está basada en el carácter básico o nucleofílico de fluoruros, difluoruros y fenóxidos de tetraalquilamonio, prescindiéndose en estos casos del uso de bases externas para promover las transformaciones objeto de estudio.¹² Este tipo de catalizadores se han empleado en reacciones aldólicas y nitroaldólicas de silil enol éteres, en trifluorometilaciones, en hidrosililaciones y en adiciones tipo Michael.

En los sistemas heterogéneos bifásicos tiene lugar lo que se denomina *catálisis por transferencia de fase* (PTC). Este tipo de catálisis es mecanísticamente única, ya que no sólo se incrementa la reactividad alterando las propiedades químicas de los reactivos, sino que también implica un fenómeno físico de transporte. La gran mayoría de las reacciones catalizadas por sales de amonio cuaternarias pertenecen a esta categoría. En este caso, se requiere la adición de una base externa, normalmente en forma de sal inorgánica sólida o en disolución acuosa, ya que el anión de las sales de amonio empleadas habitualmente no posee propiedades básicas ni nucleofílicas. Cabe señalar aquí que aquellos sistemas en que se emplean bases orgánicas neutras, como las aminas terciarias, son clasificados

¹¹ (a) Nelson, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1583. (b) Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1399. (c) O'Donnell, M. J. *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 3. (d) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013. (e) O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506. (f) Lygo, B.; Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518. (g) Vachon, J.; Lacour, J. *Chimia* **2006**, *60*, 266. (h) Maruoka, K.; Ooi, T.; Kano, T. *Chem. Commun.* **2007**, 1487. (i) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222. (j) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656. (k) *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*; Maruoka, K.; Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008. (l) Maruoka, K. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 679. (m) Jew, S.-S.; Park, H.-G. *Chem. Commun.* **2009**, 7090.

¹² (a) Shioiri, T.; Ando, A.; Masui, M.; Miura, T.; Tatematsu, T.; Bohsako, A.; Higashiyama, M.; Asakura, C. *Phase-Transfer Catalysis*; Halpern, M. E., Ed.; ACS Symposium Series 659; American Chemical Society: Washington, DC, 1997, Cap. 11, p. 136. (b) Ooi, T.; Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526.

frecuentemente en esta categoría, aunque rigurosamente no exista catálisis por transferencia de fase, por tratarse de un sistema homogéneo.

2.2. CATÁLISIS POR TRANSFERENCIA DE FASE ENANTIOSELECTIVA

2.2.1. Introducción

En 1971, Starks introdujo el término *catálisis por transferencia de fase* para explicar el papel crítico que desempeñaban las sales de tetraalquilamonio o fosfonio (Q^+X^-) en reacciones entre dos sustancias localizadas en diferentes fases inmiscibles.¹³ Estas sales aceleran reacciones en las que intervienen especies cargadas negativamente. La clave para el tremendo aumento en la reactividad es la formación de un par iónico entre el catión de la sal de amonio o fosfonio y el nucleófilo cargado negativamente, lo que lo hace soluble en disolventes orgánicos. Tres son los rasgos característicos que debe poseer el catión del par iónico (Q^+) para constituir un buen catalizador de transferencia de fase: elevada solubilidad en disolventes orgánicos (alta lipofilia), gran radio iónico y ser de fácil modificación estructural. Los dos primeros rasgos son los responsables del incremento en la velocidad de reacción.

Aunque no fue la primera observación de la actividad catalítica de las sales de amonio y fosfonio cuaternarias,¹⁴ los fundamentos de la catálisis por transferencia de fase fueron establecidos por Starks junto con Makosza y Brändström en la segunda mitad de la década de los 60. Desde entonces, la comunidad química ha presenciado un crecimiento exponencial de la catálisis por transferencia de fase como metodología práctica en síntesis orgánica. Las ventajas de este método son la accesibilidad de los catalizadores empleados, la simplicidad de los procedimientos experimentales, las suaves y poco estrictas condiciones de reacción, el empleo de reactivos y disolventes no caros ni perjudiciales para el medio ambiente, y el fácil

¹³ Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195.

¹⁴ (a) Makosza, M. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4621. (b) Makosza, M. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5489. (c) Makosza, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 673. (d) Makosza, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 677. (e) Brändström, A. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1977**, *15*, 267.

escalado.¹⁵ Estas características hacen de la catálisis por transferencia de fase una metodología idónea para su utilización de cara a aplicaciones industriales.

Por otra parte, el desarrollo de la catálisis por transferencia de fase asimétrica, basada en el uso de catalizadores quirales no racémicos estructuralmente bien definidos, ha progresado rápidamente en los últimos años como nueva área de catálisis asimétrica, con la gran ventaja que supone la fácil modificación estructural y estereoquímica de los cationes tetraalquilamonio o fosfonio (Q^{*+}). Esfuerzos en esta dirección han resultado en notables éxitos, siendo posible llevar a cabo un cada vez más amplio rango de reacciones enantioselectivas bajo las suaves condiciones usadas en la catálisis por transferencia de fase.¹¹

Entre los catalizadores de transferencia de fase quirales, 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 estabilidad, así como por su amplio espectro de aplicación.

2.2.2. Mecanismo General de la Catálisis por Transferencia de Fase Enantioselectiva

El sistema de reacción más representativo en la formación de enlaces mediante catálisis por transferencia de fase usando catalizadores quirales viene dado por la funcionalización de grupos metileno o metino activados, normalmente bajo condiciones básicas. Estas reacciones generalmente transcurren a través de un mecanismo interfacial.¹⁶ La mayoría de las transformaciones asimétricas en condiciones de transferencia de fase pertenecen a esta categoría. A continuación se

¹⁵ (a) Dehmlow, E. V.; Dehmlow, S. S. *Phase Transfer Catalysis*, 3ª Ed.; VCH: Weinheim, 1993. (b) Starks, C. M.; Liotta, C. L.; Halpern, M. *Phase-Transfer Catalysis*; Chapman & Hall: New York, 1994. (c) Shioiri, T. *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.

¹⁶ (a) Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **1975**, *43*, 439. (b) Yang, H.-M.; Wu, H.-S. *Catal. Rev.* **2003**, *45*, 463.

describen los modelos mecanísticos para reacciones de sustitución nucleofílica y adiciones nucleofílicas a dobles enlaces electrofílicos.

2.2.2.1. Reacciones de Sustitución Nucleofílica

El área más estudiada dentro de la catálisis por transferencia de fase asimétrica es la alquilación enantioselectiva irreversible de compuestos con grupos metileno o metino activados, empleando haluros de alquilo como electrofílicos. La Figura II ilustra el mecanismo general para este tipo de proceso. El primer paso es la desprotonación interfacial de la especie **I**, que posee un grupo metileno activado, con una base (M^+B^-). La base, normalmente como sal inorgánica, puede estar presente en forma sólida (catálisis por transferencia de fase sólido-líquido) o en disolución acuosa (catálisis por transferencia de fase líquido-líquido), y está en contacto con la fase orgánica en la que se hallan el resto de reactivos, incluido el catalizador. La desprotonación genera la especie iónica **II** (normalmente, un enolato o un nitronato metálicos), que permanece en la interfase de las dos capas. El subsiguiente intercambio iónico del anión con el catalizador ($Q^{*+}X^-$) da lugar al par iónico quiral lipofílico **III**. Este paso permite al nucleófilo cargado negativamente introducirse en el seno de la fase orgánica. Además, el cambio de contraión, desde el catión metálico en **II** al catión amonio o fosfonio en **III**, suele mejorar la reactividad intrínseca del enolato/nitronato al quedar éste más “desnudo”, proporcionándole al mismo tiempo un entorno quiral para reaccionar con el electrofílo de una manera enantioselectiva y así obtener el producto **IV** ópticamente activo, con la regeneración concomitante del catalizador.^{15d}

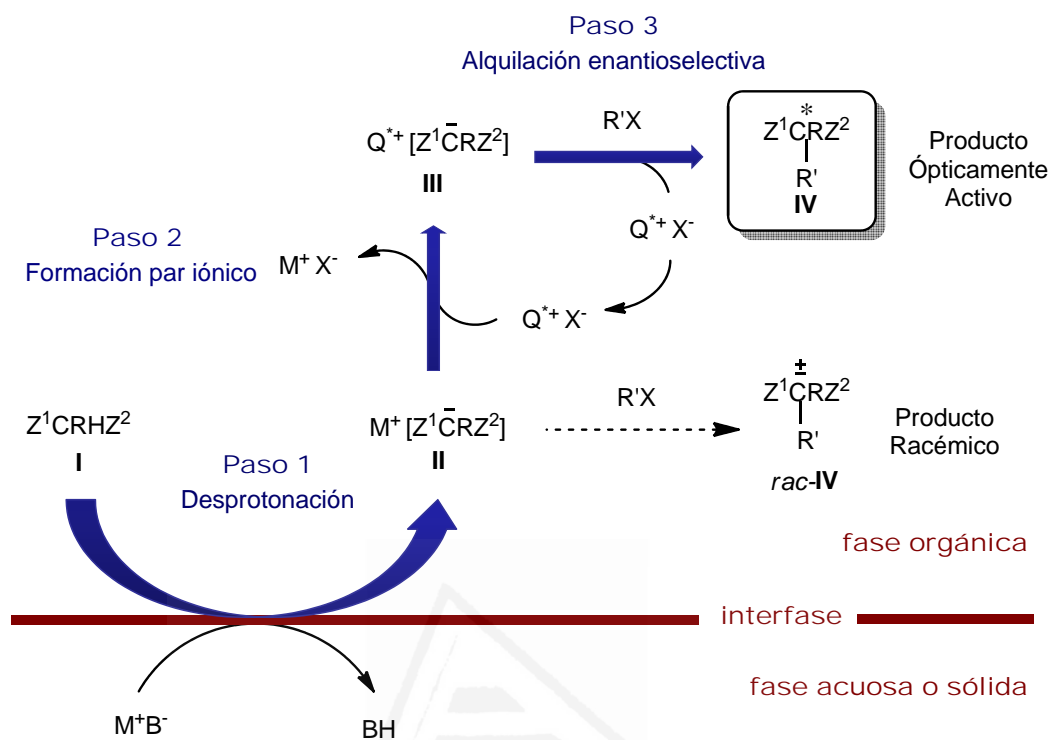


Figura II. Mecanismo general de la catálisis por transferencia de fase enantioselectiva en reacciones de sustitución nucleofílica.

Este tipo de reacción prospera con éxito sólo si el catión amonio/fosfonio quiral (Q^{*+}) puede conducir a la generación de un enolato/nitronato quiral **III** altamente reactivo a través de un intercambio iónico suficientemente rápido, y si es capaz de bloquear de manera efectiva una de las dos caras enantiotópicas del enolato/nitronato. Lo primero minimiza la intervención de la alquilación directa del enolato/nitronato metálico **II** para dar el producto **IV** racémico, mientras que lo segundo controla rigurosamente la estereoquímica absoluta. En general, el tipo de sistema de transferencia de fase (líquido-líquido o sólido-líquido) y otras variables de reacción (la base, el disolvente, la temperatura, la concentración de sustrato y la velocidad de agitación) pueden modificarse para optimizar las reacciones.

Las reacciones S_N2' y S_NAr asimétricas son otros ejemplos de este tipo de sistemas.

2.2.2.2. Reacciones de Adición Nucleofílica a Dobles Enlaces X=Y Electrofílicos

A diferencia de las reacciones de sustitución nucleofílica, en que se genera un haluro de amonio o fosfonio estable tras la reacción, las adiciones nucleofílicas a dobles enlaces X=Y electrofílicos (X = C, N; Y = C, N, O) dan lugar a especies aniónicas de amonio/fosfonio **V** bastante básicas como producto inicial (Figura III).

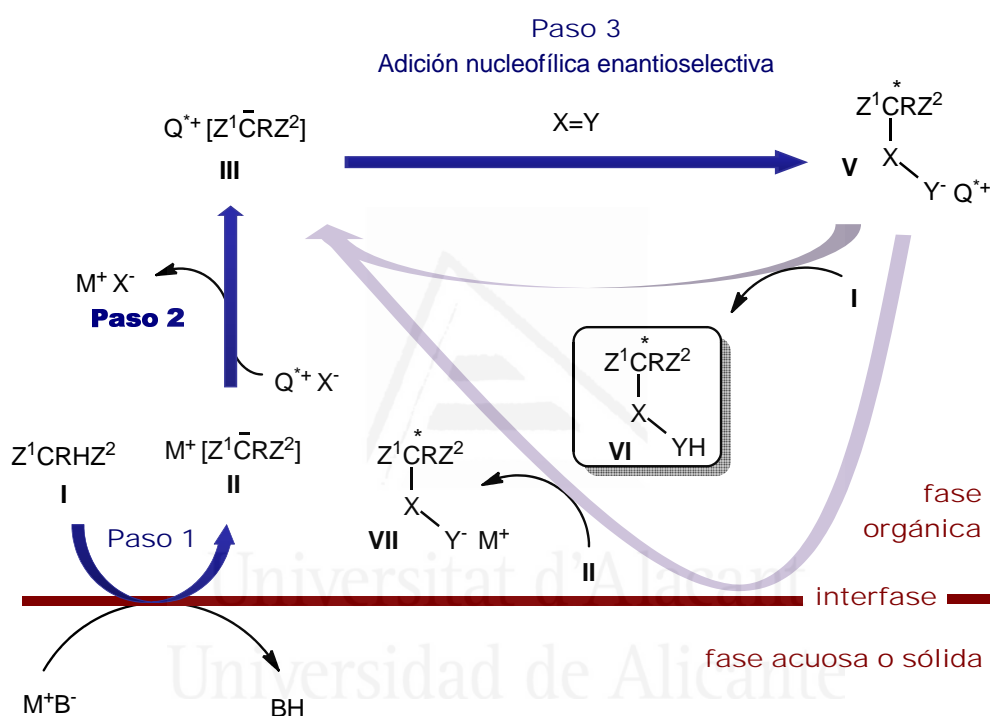


Figura III. Mecanismo general de la catálisis por transferencia de fase enantioselectiva en reacciones de adición nucleofílica a dobles enlaces X=Y.

Si el anión de amonio/fosfonio generado **V** es suficientemente estable en las condiciones de reacción, intercambiará el contraión con otro enolato metálico **II** en la interfase, regenerando el enolato/nitronato de amonio o fosfonio reactivo **III**. Otra posibilidad es que el anión de amonio/fosfonio básico **V** abstraiga el hidrógeno ácido de otra molécula de sustrato **I**, dando lugar directamente a **III** y al aducto protonado **VI**. Por tanto, este sistema idealmente requiere sólo una cantidad catalítica de base. Una característica adicional es la sustancial posibilidad de un proceso de retro-

adición en el paso crucial de inducción asimétrica, que puede ser problemático en algunos casos.

La adición tipo Michael a olefinas electrofílicas, la reacción de Mannich y la reacción aldólica son ejemplos típicos que pertenecen a esta categoría.

En los sistemas homogéneos en que se emplean bases orgánicas no iónicas, como bases tipo fosfaceno de Schwesinger o aminas terciarias, el aumento de la reactividad reside en la formación del par iónico con el catión amonio quiral (enolato/nitronato de amonio o fosfonio), lo que mejora la solubilidad del nucleófilo cargado en el disolvente orgánico, haciéndolo más accesible al electrófilo. Además, el empleo de catalizadores bifuncionales, capaces de activar también al electrófilo, favorecen la reacción a través del complejo nucleófilo cargado-catión amonio/fosfonio-electrófilo neutro frente a otras vías no catalizadas.

2.2.3. Catalizadores Quirales de Transferencia de Fase Derivados de Alcaloides de *Cinchona*

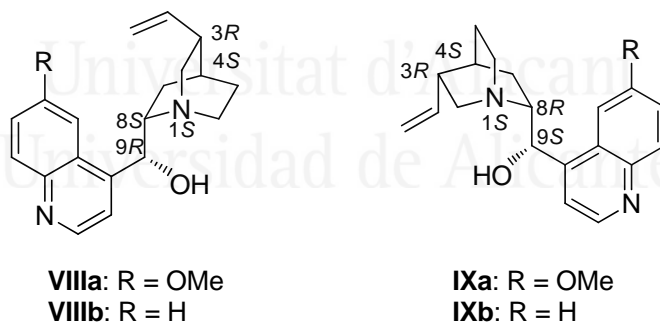
2.2.3.1. Alcaloides del Género Cinchona

Los alcaloides del género *Cinchona* se extraen de la corteza de varias especies de quino (Figura IV), género de árboles de mediana altura pertenecientes a la familia de las Rubiáceas, que se cultivan por encima de los 1400 metros de altitud en zonas climáticas ecuatoriales (principalmente en África, América del Sur e Indonesia).



Figura IV. Corteza de quino.

Se han extraído y caracterizado más de treinta tipos de alcaloides de *Cinchona* diferentes, de los cuales la quinina (**VIIIa**) y la quinidina (**IXa**), junto con la cinconidina (**VIIIb**) y la cinconina (**IXb**), constituyen más del 50% del contenido total.



La historia de estos alcaloides se remonta a los comienzos del siglo XVII, cuando fueron introducidos por primera vez en el mercado europeo tras el descubrimiento de las propiedades antipalúdicas de la corteza del quino y el subsiguiente aislamiento de su compuesto activo, la quinina, por Pelletier en 1820.¹⁷ Desde entonces, los alcaloides de *Cinchona* (especialmente la quinina) han jugado

¹⁷ Pelletier, J.; Caventon, J. B. *Ann. Chim. Phys.* **1820**, *14*, 69.

un papel medicinal esencial en la sociedad humana durante más de trescientos años.¹⁸

En la actualidad, se extraen alrededor de 700 toneladas de estos alcaloides anualmente, destinándose aproximadamente la mitad a las industrias de bebidas y alimenticia como aromatizantes amargos, y la mayor parte del resto de quinina y quinidina, como agente antipalúdico y relajante muscular, y como depresor cardíaco, respectivamente.

Debido a su excepcional capacidad de reconocimiento molecular, los alcaloides de las plantas del género *Cinchona* y sus derivados, se han utilizado extensamente en casi todos los campos de la química relacionados con la quiralidad, tanto en procesos sintéticos como en técnicas de separación y de análisis. Así, se han empleado como organocatalizadores quirales o como ligandos en complejos de metales de transición para su aplicación en síntesis asimétrica, como modificadores de superficies, como selectores para separaciones cromatográficas, como reactivos de desplazamiento en espectroscopía de RMN, como bases para la resolución de racematos y como bloques estructurales en arquitecturas supramoleculares.¹⁹

Los intensos esfuerzos dirigidos hacia la elucidación estructural,²⁰ la síntesis total²¹ y el estudio de la química²² de los alcaloides de *Cinchona* han contribuido

¹⁸ Honigsbaun, M. *The Fever Trail: In Search of the Cure for Malaria*; Picador: New York, 2003.

¹⁹ *Cinchona Alkaloids in Synthesis & Catalysis: Ligands, Immobilization and Organocatalysis*; Song, C. E., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

²⁰ (a) Rabe, P. *Ber.* **1908**, *41*, 62. (b) Prelog, V.; Zalan, E. *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 535. (c) Prelog, V.; Zalan, E. *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 2021. (d) Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849. (e) Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 860.

²¹ (a) Gutzwiller, J.; Uskokovic, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 204. (b) Gates, M.; Sugavanam, B.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 205. (c) Taylor, E. C.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6218. (d) Imanishi, T.; Inoue, M.; Wada, Y.; Hanaoka, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1925.

²² (a) Trier, G. *Die Alkaloide*; Verlag Borntraeger: Berlin, 1931, p. 399. (b) Turner, R. B.; Woodward, R. B. *The Alkaloids*; Manske, R. H. F., Holmes, H. L., Eds.; Academic Press: New York, 1953, Vol. III, p. 24. (c) Verpoorte, R.; Schripsema, J.; Van der Leer, T. *The Alkaloids. Chemistry and Pharmacology*; Brossi, A., Ed.; Academic Press: New York, 1988, Vol. 34. (d) Michael, J. P. *The Quinoline Alkaloids, In Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, 2^a Ed.; Sainsbury, M., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1998, segundo suplemento,

también a su posición privilegiada, encontrándose entre los productos naturales más conocidos.

El papel de los alcaloides del género *Cinchona* y de sus derivados en química orgánica fue firmemente establecido con el descubrimiento de su potencial como agentes de resolución quirales en 1853, cuando Pasteur llevó a cabo la primera resolución de un racemato empleando un derivado de quinina.²³ Sin embargo, posiblemente la aplicación más interesante de los alcaloides del género *Cinchona* y de sus derivados, dentro del ámbito de la química, reside en su habilidad para promover transformaciones catalíticas enantioselectivas, actuando como ligandos en complejos de metales de transición o como organocatalizadores.²⁴

Como consecuencia de la estructura de estos alcaloides, cada miembro de una pareja de alcaloides diastereoméricos **VIII** y **IX** actúa como enantiómero del otro cuando se emplean como catalizadores en síntesis asimétrica, por lo que la mayor parte de las reacciones catalizadas por alcaloides de *Cinchona* se puede llevar a cabo para obtener el producto de configuración absoluta deseada. Se dice que son *cuasi* o *pseudoenantiómeros*. Además, su riqueza estructural ha permitido la fácil modificación de los alcaloides naturales, con el objetivo de desarrollar una gran diversidad de compuestos sintéticos para aplicaciones específicas. Estas características, junto a otras ventajas de estos alcaloides (ambos pseudoenantiómeros son comercialmente asequibles en grandes cantidades a un precio relativamente bajo, estables y recuperables), hacen que estos compuestos sean considerados estructuras muy atractivas para el desarrollo de catalizadores quirales.

Partes F y G, Vol. IV, p. 432. (e) Eiden, F. *Pharm. Unserer Zeit* **1998**, 27, 257. (f) Eiden, F. *Pharm. Unserer Zeit* **1999**, 28, 11. (g) Eiden, F. *Pharm. Unserer Zeit* **1999**, 28, 74.

²³ (a) Pasteur, L. *Acad. Sci.* **1853**, 37, 162. (b) Pasteur, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1853**, 88, 209.

²⁴ (a) Pracejus, H. *Fortschr. Chem. Forsch.* **1967**, 8, 493. (b) Morrison, J. D.; Mosher, H. S. *Asymmetric Organic Reactions*; Prentice-Hall: Englewood Cliffs, 1971. (c) Wynberg, H. *Top. Stereochem.* **1986**, 16, 87. (d) Kacprzak, K.; Gawroński, J. *Synthesis* **2001**, 961. (e) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, 299, 1691. (f) France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J.; Lectcka, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2985. (g) Tian, S.-K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 621. (h) Hoffmann, H. M. R.; Frackenpohl, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4293. (i) Kaufman, T. S.; Ruvada, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 845. (j) Marcelli, T.; Hiemstra, H. *Synthesis* **2010**, 1229. (k) Yeboah, E. M. O.; Yeboah, S. O.; Singh, G. S. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1725.

La primera reacción asimétrica empleando una base de *Cinchona*, publicada por Bredig y Fiske en 1912, fue la adición de HCN a benzaldehído catalizada por los alcaloides quinina y quinidina.²⁵ Sin embargo, las cianhidrinas obtenidas presentaban excesos enantioméricos en el rango <10%. Cinco décadas más tarde, Pracejus fue el primero en alcanzar niveles de enantioselectividad sintéticamente útiles (74% *ee*), usando *O*-acetilquinina como catalizador en la adición de metanol a fenil metil cetena, proporcionando (-)-2-fenilpropionato de metilo.²⁶

A finales de los '70 y principios de los '80, Wynberg y colaboradores dieron comienzo a una nueva era en catálisis asimétrica impulsada por alcaloides de *Cinchona* y sus derivados,^{24c} demostrando que podían ser empleados como catalizadores altamente versátiles en un amplio espectro de reacciones enantioselectivas. En los años 90, se publicaron algunas transformaciones asimétricas en que derivados de alcaloides de *Cinchona* eran responsables de la inducción asimétrica, destacando la dihidroxilación asimétrica de olefinas catalizada por osmio,²⁷ por la que Sharpless recibió el Premio Nobel de Química, en el año 2001.

El estallido de la organocatálisis enantioselectiva en el año 2000 supuso un segundo renacimiento en el uso de los alcaloides de *Cinchona* como organocatalizadores, considerándose actualmente como los “inductores de quiralidad orgánicos más privilegiados”, catalizando eficientemente casi cualquier tipo de reacción de manera altamente estereoselectiva. Así, se han empleado en un amplio rango de reacciones que van desde transformaciones dominó asimétricas^{5b} para la síntesis de moléculas estructuralmente complejas mediante reacciones multicomponente,^{5c} hasta la construcción estereoselectiva de carbonos estereogénicos cuaternarios.²⁸ Además, han sido aplicados a la síntesis total de varios productos naturales.⁶

²⁵ Bredig, G.; Fiske, W. S. *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.

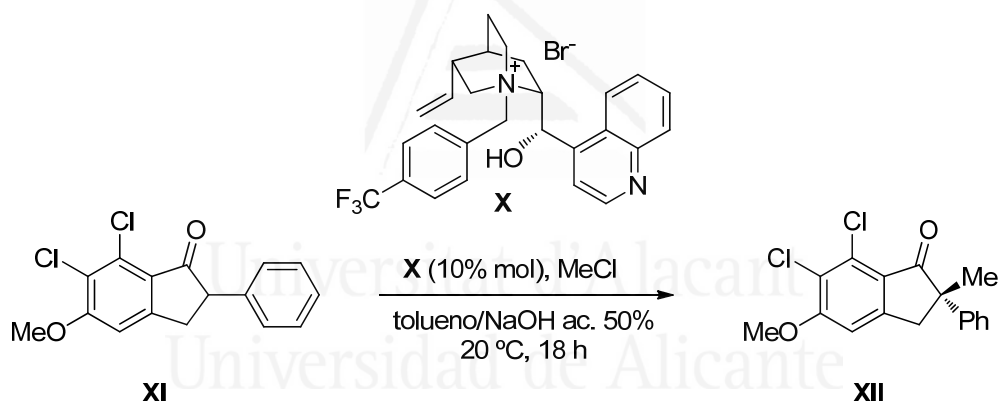
²⁶ (a) Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9. (b) Pracejus, H.; Mätje, H. *J. Prakt. Chem.* **1964**, *24*, 195.

²⁷ Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.

²⁸ Bella, M.; Gasperi, T. *Synthesis* **2009**, 1583.

2.2.3.2. Sales de Amonio de Cinchona en Síntesis Asimétrica

La alquilación enantioselectiva de compuestos con grupos metileno o metino activados empleando haluros de alquilo, ocupa una posición central en el campo de la catálisis por transferencia de fase asimétrica, y es en este área donde mayor aplicación han encontrado las sales de amonio cuaternarias derivadas de alcaloides de *Cinchona*. Su desarrollo vino desencadenado por el estudio pionero de un grupo de investigación de Merck en 1984.²⁹ Así, Dolling y colaboradores utilizaron la sal de amonio cuaternaria derivada de cinconina **X** como catalizador para la metilación del derivado de fenilindanona **XI** en condiciones de transferencia de fase líquido-líquido (tolueno/disolución acuosa de NaOH al 50%), obteniendo el correspondiente producto alquilado **XII** con un rendimiento excelente (95%) y un elevado exceso enantiomérico (92% *ee*) (Esquema I).

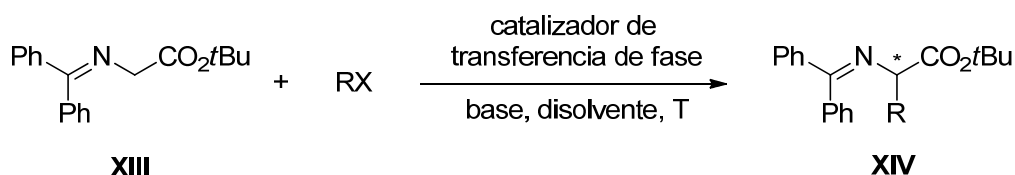


Esquema I. Reacción de metilación enantioselectiva de un derivado de fenilindanona catalizada por **X**.

Sin embargo, la reacción de alquilación asimétrica que más atención ha recibido es la de derivados imínicos de glicina para la síntesis de α -aminoácidos enantioméricamente enriquecidos. Así, la monoalquilación enantioselectiva del derivado imínico de glicina **XIII** con diferentes haluros de alquilo (Esquema II) ha sido extensamente estudiada y ha servido como reacción modelo para el desarrollo

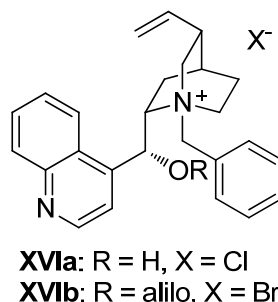
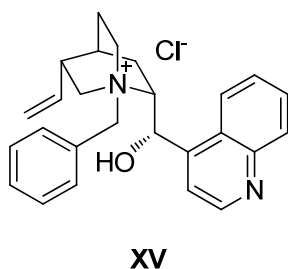
²⁹ (a) Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446. (b) Hughes, D. L.; Dolling, U.-H.; Ryan, K. M.; Schoenewaldt, E. F.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4745.

de nuevos conceptos en el diseño y síntesis de catalizadores de transferencia de fase quirales,¹¹ mejorando además la comprensión de los mecanismos generales de reacción de este tipo de catálisis y de los modos de activación de los catalizadores. La simple desprotección del producto obtenido **XIV** en medio ácido da lugar a los α -aminoácidos enantioméricamente enriquecidos.



Esquema II. Monoalquilación enantioselectiva del derivado imínico de glicina **XIII** en condiciones PTC.

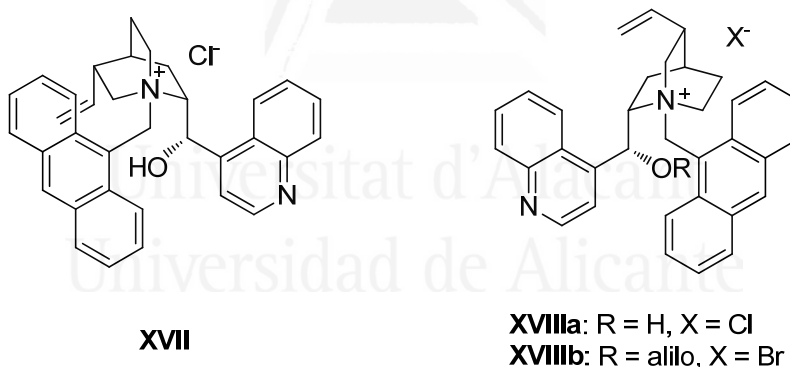
En 1989, O'Donnell y colaboradores llevaron a cabo esta reacción por primera vez, utilizando las sales de amonio **XV** y **XVI**, derivadas de cinconina y cinconidina, respectivamente, como catalizadores de transferencia de fase, obteniéndose el producto **XIV** con un buen rendimiento y moderada enantioselectividad (hasta un 66% *ee*), empleando un sistema bifásico diclorometano/disolución acuosa de NaOH al 50%, trabajando a 20 °C.^{30,31} Cabe señalar que el catalizador con el grupo hidroxilo protegido **XVIb** dio lugar a una sustancial mejora en la enantioselectividad. Ambos enantiómeros del producto final pudieron ser obtenidos en función del alcaloide, cinconidina o cinconina, presente en la sal de amonio empleada.



³⁰ O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353.

³¹ (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.

Posteriormente, una nueva clase de catalizadores derivados de alcaloides de *Cinchona* soportando un grupo *N*-antracenilmetilo, desarrollados por dos grupos de investigación independientes, abrieron una nueva era en la catálisis por transferencia de fase asimétrica. Así, en 1997 Lygo y colaboradores desarrollaron las sales de *N*-antracenilmetilamonio **XVII** y **XVIIIa**, derivadas de cinconina y cinconidina, respectivamente, y las aplicaron a la alquilación de **XIII**,³² utilizando una disolución acuosa de KOH al 50%, en tolueno y a temperatura ambiente. Al mismo tiempo, Corey y colaboradores prepararon la sal de *O*-alil-*N*-antracenilmetilcinconidinio **XVIIIb**. Empleando CsOH·H₂O sólido como base, en CH₂Cl₂, y trabajando a muy baja temperatura (de -50 °C a -78 °C), llevaron a cabo la alquilación enantioselectiva de **XIII**.³³ En ambos casos, se obtuvo una sustancial mejora en cuanto a los excesos enantioméricos logrados, situados entre el 92 y el 99.5% utilizando los derivados de cinconidina **XVIII**, y entre el 82 y el 91% para el de cinconina **XVII**.

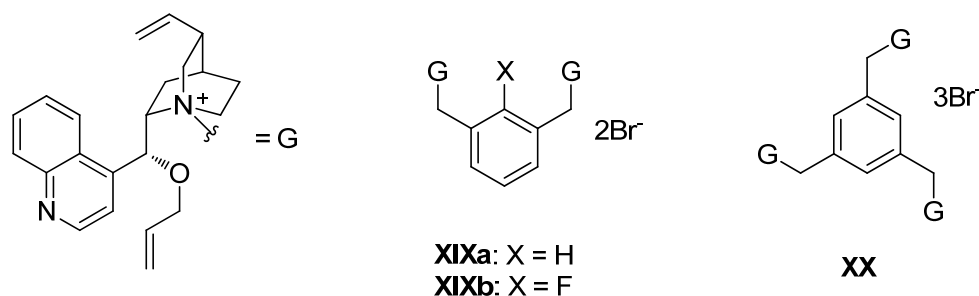


Durante el desarrollo de la dihidroxilación asimétrica de Sharpless, se observó que los ligandos con dos unidades de alcaloide de *Cinchona* unidas a espaciadores heterocíclicos conducían a incrementos considerables en la enantioselectividad y a un más amplio espectro de aplicación de sustratos. Este efecto ha sido utilizado

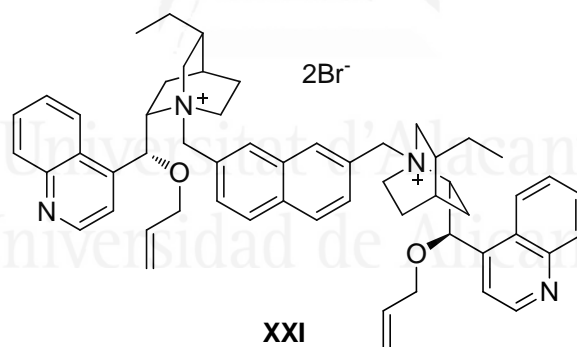
³² (a) Lygo, B.; Crosby, J.; Lowdon, T. R.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2343. (b) Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595.

³³ (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.

satisfactoriamente por Jew, Park y colaboradores para el diseño de los catalizadores de transferencia de fase quirales **XIX**³⁴ y **XX**³⁵, con dos y tres unidades de alcaloide de *Cinchona*, respectivamente. Estos catalizadores condujeron a elevados rendimientos y excesos enantioméricos de hasta un 94% en la alquilación de **XIII**.



Durante la búsqueda del espaciador aromático ideal, se encontró que el catalizador **XXI**, derivado de dihidrocinconidina, exhibía una remarcable eficiencia catalítica y enantioselectiva, siendo suficiente 1 mol% de dicho catalizador para la alquilación de **XIII** con varios agentes alquilantes.³⁶



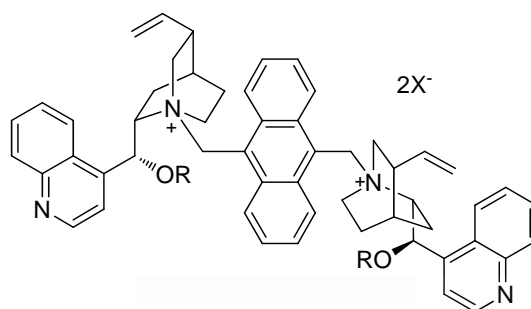
En nuestro grupo de investigación se ha trabajado en el desarrollo de nuevos catalizadores de transferencia de fase con dos unidades de alcaloide de *Cinchona*. Así, se han preparado las especies diméricas **XXII** y **XXIII**, derivadas de

³⁴ (a) Jew, S.; Jeong, B.-S.; Yoo, M.-S.; Huth, H.; Park, H. *Chem. Commun.* **2001**, 1244. (b) Park, H.; Jeong, B.-S.; Yoo, M.-S.; Lee, J.-H.; Park, B.; Kim, M. G.; Jew, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3497.

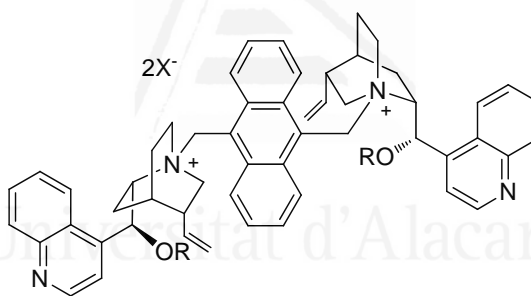
³⁵ Park, H.; Jeong, B.-S.; Yoo, M.-S.; Park, M.; Huth, H.; Jew, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4645.

³⁶ Park, H.-g.; Jeong, B.-S.; Yoo, M.-S.; Lee, J.-H.; Park, M.-k.; Lee, Y.-J.; Kim, M.-J.; Jew, S.-s. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3036.

cinconidina y cinconina, respectivamente, mediante la incorporación de dos unidades de alcaloide a una estructura de antracendimetilo.³⁷ 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.



XXIIa: R = H, X = Cl
XXIIb: R = alilo, X = Br



XXIIIa: R = H, X = Cl
XXIIIb: R = alilo, X = Br

Estas sales fueron utilizadas en la alquilación catalítica enantioselectiva de **XIII** con diferentes haluros de alquilo en un sistema bifásico consistente en una disolución acuosa de KOH al 50% y una mezcla tolueno/cloroformo 7:3 v/v. El uso de esta particular mezcla de disolventes para este proceso de alquilación en condiciones PTC fue introducido por el grupo de Jew y Park al constatar que la adición de una cierta cantidad de disolvente de mayor polaridad que el tolueno mejoraba la solubilidad de sales de amonio diméricas en la fase orgánica, principalmente al disminuir la temperatura de la reacción.³⁶ Los precursores de

³⁷ Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 927.

α -alquil- α -aminoácidos fueron obtenidos con buenos rendimientos y excesos enantioméricos de hasta un 90%.³⁷ Asimismo, se estudió la influencia del contraión presente en estas sales de amonio, en la enantioselectividad de esta reacción de alquilación de derivados imínicos de glicina en condiciones de transferencia de fase, intercambiando los iones cloruro y bromuro con tetrafluoroborato y hexafluorofosfato.³⁸ Cabe destacar que en todos los casos estas sales de amonio diméricas pudieron ser recuperadas y reutilizadas sin observarse pérdida de actividad.

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 V se pueden observar las estrategias de anclaje más comunes que se siguen en el diseño de nuevos catalizadores poliméricos derivados de alcaloides de *Cinchona*.

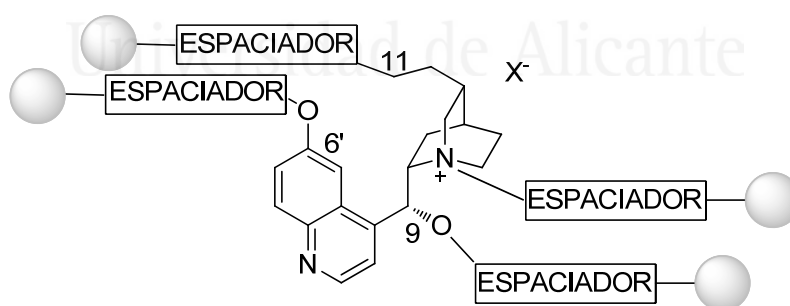
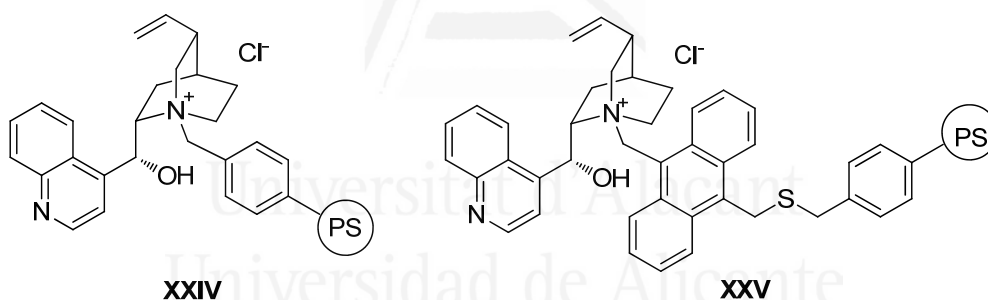


Figura V. Estrategias de anclaje en el diseño de catalizadores poliméricos derivados de alcaloides de *Cinchona*.

³⁸ Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C.; Ortega, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2603.

La síntesis de catalizadores soportados sobre fase sólida mediante la unión a través del nitrógeno de la quinuclidina y al *O*-9 es donde se ha producido un mayor desarrollo. Se pueden encontrar ejemplos en los que aparecen copolímeros de estireno-divinilbenceno,³⁹ PEG₅₀₀₀,⁴⁰ poliestireno, JandaJel™, ArgoGel™,⁴¹ resina de Merrifield y polipropileno clorometilado, comercialmente denominado “Synphase™ Lanterns”,⁴² y resina carboxi-PS.

En nuestro grupo de investigación se han preparado las sales de amonio derivadas de cinconidina ancladas a la resina de Merrifield **XXIV**^{42a} y **XXV**,⁴¹ y se han empleado como catalizadores de transferencia de fase en la alquilación enantioselectiva de **XIII** con diferentes haluros de alquilo, empleando disoluciones acuosas de KOH o NaOH como base y tolueno o una mezcla tolueno/cloroformo como disolvente. Los precursores de α -alquil- α -aminoácidos fueron obtenidos con buenos rendimientos y excesos enantioméricos.



PS = poliestireno entrecruzado

Por otra parte, también se ha podido llevar a cabo la alquilación enantioselectiva de derivados imínicos de alanina y de otros derivados de aminoácidos, empleando sales de amonio de *Cinchona* como catalizadores de transferencia de fase, para la síntesis de α -metil- α -aminoácidos (AMAA) y de

³⁹ Li, L.; Zhang, Z.; Zhu, X.; Popa, A.; Wang, S. *Synlett* **2005**, 1873.

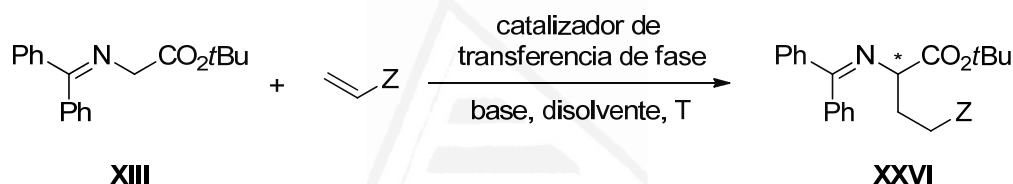
⁴⁰ Thierry, B.; Plaquevent, J.-C.; Cahard, D. *Mol. Diversity* **2005**, *9*, 277.

⁴¹ Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Molecules* **2004**, *9*, 349.

⁴² (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.

otros α,α -dialquil- α -aminoácidos no proteinogénicos.^{43,44} Así, nuestro grupo de investigación empleó las sales de amonio **XVII** y **XVIIIa** como catalizadores en la alquilación enantioselectiva de derivados imínicos de alanina, obteniéndose enantioselectividades de hasta el 96% en los correspondientes productos cuaternizados.⁴⁵

A diferencia del extenso trabajo que se ha realizado en la síntesis asimétrica de α -aminoácidos mediante reacciones de alquilación en condiciones de transferencia de fase,¹¹ sólo se han publicado algunos trabajos relacionados con la preparación de derivados de α -aminoácidos por transferencia de fase, empleando una reacción tan importante como la adición tipo Michael (Esquema III) y usando sales de amonio derivadas de alcaloides de *Cinchona* como organocatalizadores.⁴⁶



Esquema III. Adición tipo Michael enantioselectiva del derivado imínico de glicina **XIII** a diferentes olefinas electrofílicas en condiciones PTC.

Así, por ejemplo, el grupo de Corey obtuvo excelentes enantioselectividades en los productos **XXVI** al utilizar el bromuro de cinconidinio con un grupo

⁴³ (a) Schöllkopf, U. *Top. Curr. Chem.* **1983**, *109*, 65. (b) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active Amino Acids*; Pergamon Press: Oxford, 1989. (c) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517. (d) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645. (e) Ohfuné, Y.; Shinada, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5127. (f) Tanaka, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 349. (g) Vogt, H.; Bräse, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406. (h) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 569.

⁴⁴ Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584.

⁴⁵ Chinchilla, R.; Nájera, C.; Ortega, F. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 6034.

⁴⁶ (a) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347. (b) Zhang, F.-Y.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1097. (c) O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Domínguez, E.; de Blas, J.; Scout, W. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 821. (d) Siebum, A. H. G.; Tsang, R. K. F.; van der Steen, R.; Raap, J.; Lugtemburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4391. (e) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C.; Ortega, F. J.; Yus, M. *Arkivoc* **2005**, *vi*, 222. (f) Lygo, B.; Beynon, C.; Lumley, C.; McLeod, M. C.; Wade, C. E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3363. (g) Lygo, B.; Beynon, C.; McLeod, M. C.; Roy, C.-E.; Wade, C. E. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8832.

N-antracencilmetilo **XVIIIb** como catalizador, empleando CsOH·H₂O como base, diclorometano como disolvente y trabajando a -78 °C.^{46a} Poco después, O'Donnell y colaboradores llevaron a cabo esta transformación en las mismas condiciones, empleando las bases orgánicas BEMP y BTPP en lugar de CsOH·H₂O.^{46c}

Posteriormente, nuestro grupo de investigación llevó a cabo la adición tipo Michael enantioselectiva del derivado imínico de glicina **XIII** a diferentes olefinas pobres en electrones, en condiciones de transferencia de fase, empleando los catalizadores **XXII** y **XXIII** con un puente antracencildimetilo.^{46e} Se empleó un sistema bifásico KOH acuoso al 50% en tolueno/cloroformo, obteniéndose buenos rendimientos, y excesos enantioméricos de hasta el 97%.

Además de las anteriores transformaciones, los catalizadores de transferencia de fase quirales derivados de *Cinchona* han sido aplicados satisfactoriamente a multitud de otras reacciones estereoselectivas, como reacciones aldólicas y nitroaldólicas, reacciones de Mannich, reacciones de Darzens, reordenamientos de Neber, reacciones de Horner-Wadsworth-Emmons, epoxidaciones, aziridinaciones, oxidaciones, reducciones, fluoraciones, sulfenilaciones o cianaciones asimétricas, en condiciones de reacción suaves.¹¹

2.2.3.3. Coordinación de Enolatos a Sales de Amonio de Cinchona

Se considera generalmente que una sal de amonio cuaternaria derivada de alcaloides de *Cinchona* presenta un tetraedro imaginario cuyos vértices son los cuatro carbonos adyacentes al nitrógeno quinuclidínico cabeza de puente (Figura VI, a). Un catalizador de transferencia de fase de este tipo será eficiente para llevar a cabo una transformación asimétrica si presenta impedimento estérico suficiente para inhibir la aproximación del nucleófilo cargado (por ejemplo, un enolato) por tres de las caras del tetraedro (Figura VI, b), mientras que la cara restante es suficientemente abierta para permitir un contacto cercano entre el enolato y el catión amonio quiral (Figura VI, c).

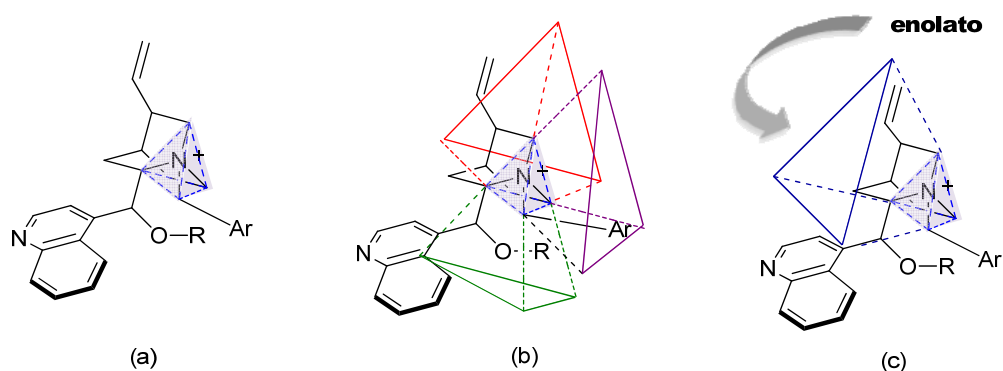


Figura VI. Coordinación de enolatos a sales de amonio de *Cinchona*.

Las sales de amonio de *Cinchona* presentan además una serie de características estructurales que permiten otros tipos de interacción que también contribuyen a la activación y a la inducción asimétrica. Así, los anillos aromáticos pueden dar lugar a interacciones tipo π con otros sistemas π presentes en los sustratos, mientras que en aquellos casos en que el grupo hidroxilo del catalizador está en forma libre, puede tener lugar la activación del electrófilo mediante formación de enlace de hidrógeno.

Capítulo I

Cuaternización Enantioselectiva de β -Cetoésteres



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Capítulo I

1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

I.1.1. INTRODUCCIÓN

A pesar de los tremendos avances logrados recientemente en el campo de la síntesis asimétrica, el desarrollo de metodologías estereoselectivas para la generación de centros estereogénicos cuaternarios (carbonos unidos a cuatro sustituyentes distintos entre sí, diferentes de hidrógeno), aún representa un gran reto para la comunidad química sintética.^{47,28} Existen muchos ejemplos donde la formación de un centro cuaternario constituye una etapa crucial en la síntesis total de un producto natural.⁴⁸ La preparación de compuestos con este tipo de estereocentros mediante reacciones enantioselectivas catalíticas es particularmente interesante, especialmente empleando procedimientos libres de metales.

Una posible estrategia para la construcción asimétrica de estereocentros cuaternarios es la cuaternización electrofílica enantioselectiva de compuestos con grupos metino activados fácilmente enolizables, tales como β -cetoésteres

⁴⁷ (a) Martin, S. F. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 419. (b) Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037. (c) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388. (d) Christoffers, J.; Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591. (e) Christoffers, J.; Baro, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688. (f) Christoffers, J. *Chem. Eur. J.* **2003**, 4862. (g) Denissova, I.; Barriault, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10105. (h) Ramón, D. J.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 149. (i) Douglas, C. J.; Overman, L. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5363. (j) Peterson, E. A.; Overman, L. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 11943. (k) *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis*; Christoffers, J.; Baro, A., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. (l) Christoffers, J.; Baro, A. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1473. (m) Trost, B. M.; Jiang, C. *Synthesis* **2006**, 369. (n) Cozzi, P. G.; Hilgraf, R.; Zimmermann, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5969. (o) Riant, O.; Hannedouche, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 873.

⁴⁸ Algunos ejemplos: Diazonamida A: (a) Nicolaou, K. C.; Bella, M.; Chen, D. Y.-K.; Huang, X.; Ling, T.; Snyder, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3495. (b) Nicolaou, K. C.; Rao, P. B.; Hao, J.; Reddy, M. V.; Rassias, G.; Huang, X.; Chen, D. Y.-K.; Snyder, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1753. (c) Burgett, A. W. G.; Li, Q.; Wei, Q.; Harran, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4961. Azadiractina: (d) Veitch, G. E.; Beckmann, E.; Burke, B. J.; Boyer, A.; Ayats, C.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7633. Alcaloides derivados de ciclotriptamina: (e) Steven, A.; Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5488.

α -sustituidos. Este tipo de compuestos son interesantes desde un punto de vista sintético ya que permiten un amplio espectro de transformaciones posteriores.⁴⁹

En este capítulo se describe la adición Michael, la alquilación y la aminación enantioselectivas de β -cetoésteres cíclicos α -sustituidos y de otros sistemas relacionados con grupos metino activados.

I.1.2. ADICIÓN MICHAEL ENANTIOSELECTIVA DE β -CETOÉSTERES CÍCLICOS

La adición conjugada de nucleófilos carbonados a olefinas deficientes en electrones (reacción tipo Michael)⁵⁰ constituye una de las herramientas más importantes en síntesis orgánica para la formación de enlaces carbono-carbono.⁵¹ Los productos de reacción en esta transformación pueden ser además intermedios clave para posteriores transformaciones, tales como la condensación aldólica intramolecular (anelación de Robinson), que proporciona una gran variedad de ciclohexenonas sustituidas, y ha sido extensamente utilizada en la síntesis de productos naturales con estructuras complejas.⁵² En los últimos años, se ha estudiado extensamente el desarrollo de sistemas catalíticos para llevar a cabo la reacción de Michael de manera enantioselectiva,⁵³ tanto empleando catalizadores organometálicos^{54,47e,f} como organocatalizadores.⁵⁵

⁴⁹ Benettis, S.; Romagnolis, R.; de Risi, C.; Spalluto, G.; Zanirato, V. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1065.

⁵⁰ Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1887**, 36, 349.

⁵¹ (a) Jung, M. E. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Eds; Pergamon Press: Elmsford, NY, 1991, Vol. 4, Cap. 1.1. (b) *Conjugate Additions in Organic Synthesis*; Perlmutter, P., Ed.; Pergamon: Oxford, 1992.

⁵² (a) Gawley, R. E. *Synthesis* **1976**, 777. (b) Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2481. (c) Simon, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4957.

⁵³ (a) Tomioka, K.; Nagaoka, Y. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer: Heidelberg, 1999, Cap. 31.1. (b) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8033. (c) Kanai, M.; Shibasaki, M. *Catalytic Asymmetric*

Recientemente, se han realizado grandes esfuerzos encaminados al diseño de reacciones tipo Michael enantioselectivas conducentes a la formación de centros estereogénicos cuaternarios con cuatro sustituyentes carbonados,^{47e,f} principalmente empleando compuestos fácilmente enolizables como β -cetoésteres α -sustituídos. Así, la adición Michael enantioselectiva de β -cetoésteres cíclicos **XXVII** a compuestos carbonílicos α,β -insaturados **XXVIII** para dar los aductos **XXIX** (Esquema IV) se ha llevado a cabo empleando catalizadores quirales derivados de metales, como complejos de Co^{II} -difeniletildiamina,⁵⁶ complejos heterobimetálicos de La-Na-BINOL,⁵⁷ complejos de níquel con *trans*-1,2-diaminociclohexano,⁵⁸ complejos de escandio con *N*-óxidos⁵⁹ y bipyridinas⁶⁰ quirales como ligandos, complejos de calcio-BINOL,⁶¹ paladio-BINAP,⁶² complejos

Synthesis, 2ª Ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley: New York, 2000, p. 569. (d) Krause, A.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171. (e) Jha, S. C.; Joshi, N. N. *Arkivoc* **2002**, vii, 167.

⁵⁴ (a) Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1259. (b) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187. (c) Matsunaga, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 3. (d) Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *Arkivoc* **2005**, ix, 207. (e) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 31. (f) Christoffers, J.; Koripelly, G.; Rosiak, A.; Rössle, M. *Synthesis* **2007**, 1279.

⁵⁵ (a) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299. (b) Mosse, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2007**, 3123. (c) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2007**, 2065. (d) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701.

⁵⁶ (a) Brunner, H.; Hammer, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 312. (b) Brunner, H.; Hammer, B. *J. Mol. Catal.* **1989**, *49*, 133.

⁵⁷ Sasai, H.; Emori, E.; Arai, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5561.

⁵⁸ Christoffers, J.; Röbber, U.; Werner, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 701.

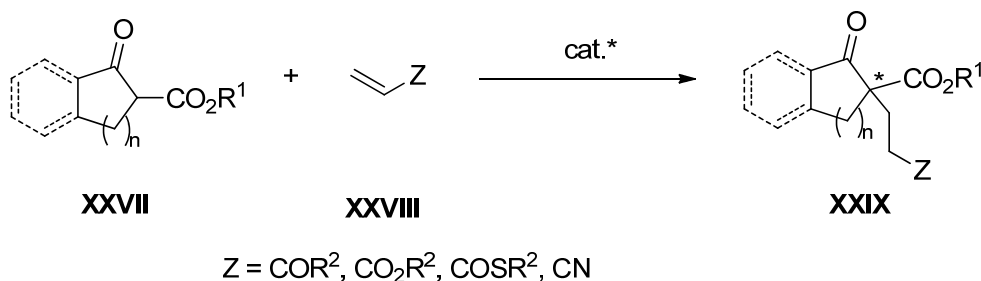
⁵⁹ (a) Nakajima, M.; Yamaguchi, Y.; Hashimoto, S. *Chem. Commun.* **2001**, 1596. (b) Nakajima, M.; Yamamoto, S.; Yamaguchi, Y.; Nakamura, S.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7307.

⁶⁰ Ogawa, C.; Kizu, K.; Shimizu, H.; Takeuchi, M.; Kobayashi, S. *Chem. Asian J.* **2006**, *1-2*, 121.

⁶¹ Kumaraswamy, G.; Jena, N.; Sastry, M. N. V.; Padmaja, M.; Markondaiah, B. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 867.

⁶² (a) Hamashima, Y.; Hotta, D.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11240. (b) Hamashima, Y.; Hotta, D.; Umebayashi, N.; Tsuchiya, Y.; Suzuki, T.; Sodeoka, M. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1576.

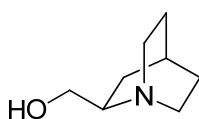
de rodio con difeniletildiaminas quirales,⁶³ Ru-PNNP⁶⁴ y paladio-NHC quirales derivados de binaftilo.⁶⁵



Esquema IV. Adición Michael enantioselectiva de β -cetoésteres cíclicos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

No obstante, muchos de estos catalizadores presentan los inconvenientes típicos relacionados con el empleo de complejos metálicos, como la sensibilidad al aire y a la humedad, dificultando su utilización en aplicaciones a gran escala. Sin embargo, el uso de organocatalizadores quirales para realizar esta reacción ha sido poco frecuente. La mayor parte de estas transformaciones implican el uso de aminas terciarias como bases de Brønsted quirales.

La primera adición Michael enantioselectiva eficiente documentada consistió precisamente en la reacción entre 2-metoxicarbonil-1-indanona y acroleína, en presencia de (*R*)-(+)-quinuclidin-2-ilmetanol (**XXX**) parcialmente resuelto (57% *ee*).⁶⁶



XXX (57% *ee*)

Esta estructura está presente en los alcaloides de *Cinchona* quinina y cinchonidina, y en sus formas pseudoenantioméricas quinidina y cinconina,

⁶³ Suzuki, T.; Torii, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1077.

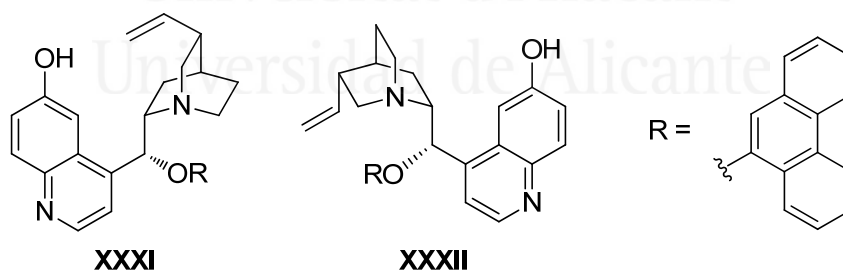
⁶⁴ Santoro, F.; Althaus, M.; Bonaccorsi, C.; Gischig, S.; Mezzetti, A. *Organometallics* **2008**, *27*, 3866.

⁶⁵ Liu, Z.; Shi, M. *Organometallics* **2010**, *29*, 2831.

⁶⁶ Långström, B.; Bergson, G. *Acta Chem. Scand.* **1973**, 3118.

respectivamente, por lo que su uso en la reacción Michael de β -cetoésteres cíclicos fue inmediatamente explorada.⁶⁷ La mayor parte de estas reacciones se llevaron a cabo empleando 2-alcoxicarbonil-1-indanonas como sustratos modelo, y tras de este estudio pionero, diferentes aproximaciones basadas fundamentalmente en cambios en el patrón de sustitución de la base de *Cinchona* dieron lugar a excelentes resultados.

Así, Deng y colaboradores han empleado recientemente *O*-(9-fenantril)cupreína (**XXXI**) y *O*-(9-fenantril)cupreidina (**XXXII**) como bases de Brønsted quirales en la adición conjugada de los β -cetoésteres cíclicos **XXVII** con estructuras de indanona, ciclopentanona y ciclohexanona, a cetonas⁶⁸ y a aldehídos⁶⁹ α,β -insaturados, utilizando diclorometano como disolvente, trabajando a temperatura ambiente. Los mejores resultados se obtuvieron al emplear el éster *tert*-butílico en la estructura de los nucleófilos (**XXVII**, R¹ = *t*Bu), obteniéndose excesos enantioméricos de hasta el 99%. En ambos casos se pudieron obtener los dos enantiómeros de los aductos finales empleando las formas pseudoenantioméricas **XXXI** y **XXXII**, observándose que el grupo hidroxilo presente en la posición 6' del anillo de quinolina juega un papel crucial en la enantioselectividad de esta transformación.



Dos años más tarde, Dixon y colaboradores extendieron satisfactoriamente el uso del catalizador **XXXII** a la adición Michael de los anteriores β -cetoésteres

⁶⁷ (a) Wynberg, H.; Helder, R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4057. (b) Hermann, K.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2238. (c) Sera, A.; Takagi, K.; Katayama, H.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1157. (d) Szöllösi, G.; Bartók, M. *Chirality* **2001**, *13*, 614.

⁶⁸ Wu, F.; Li, H.; Hong, R.; Deng, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 947.

⁶⁹ Wu, F.; Hong, R.; Khan, J.; Liu, X.; Deng, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4301.

cíclicos a ésteres y tioésteres acrílicos, y a *N*-acriloilpirrol.⁷⁰ Llevaron a cabo las reacciones empleando nuevamente diclorometano como disolvente y trabajando en este caso a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, obteniendo enantioselectividades excelentes en los productos de adición. Asimismo, en 2006, el grupo de Jørgensen realizó la adición conjugada de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo y 2-oxociclohexancarboxilato de etilo a acroleína y a metil vinil cetona, en presencia de organocatalizadores derivados de dihidrocupreína y dihidrocupreidina aminados en el anillo de quinolina.⁷¹

Recientemente, se ha llevado a cabo la adición conjugada de β -cetoésteres con estructura de tetralona, a cetonas α,β -insaturadas β -sustituidas, empleando una tiourea derivada de quinina, proporcionando los correspondientes productos cuaternizados con excelentes rendimientos y diastereoselectividades, y con excesos enantioméricos de hasta un 96%.⁷² Uno de los productos fue transformado en la estructura de hexahidrofenantreno correspondiente, a través de la condensación aldólica intramolecular, con buen rendimiento, en condiciones de reacción suaves.

A diferencia de los exitosos resultados obtenidos al emplear catalizadores derivados de alcaloides de *Cinchona* como aminas básicas libres, el uso de sales de amonio derivadas de alcaloides de *Cinchona* en la reacción Michael de β -cetoésteres cíclicos ha sido escaso y poco fructífero. Así, el uso de las sales de amonio **XXXIII**,^{67b} **XXXIV**⁷³ y **XXXV**⁷⁴ derivadas de quinina, cinconidina y cinconina, respectivamente, ha conducido a enantioselectividades en el rango 4-43% *ee*.

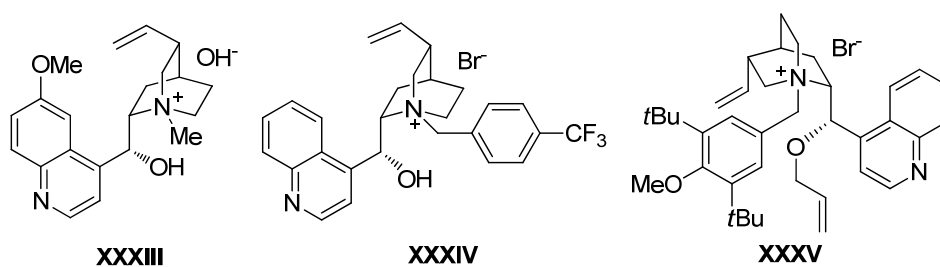
⁷⁰ Rigby, C. L.; Dixon, D. J. *Chem. Commun.* **2008**, 3798.

⁷¹ Brandes, S.; Niess, B.; Bella, M.; Prieto, A.; Overgaard, J.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6039.

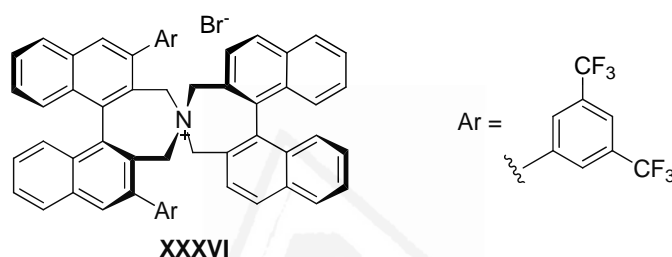
⁷² Yang, J.; Li, W.; Jin, Z.; Liang, X.; Ye, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5218.

⁷³ Díez-Barra, E.; de la Hoz, A.; Merino, S.; Rodríguez, A.; Sánchez-Verdú, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1835.

⁷⁴ Park, E. J.; Kim, M. H.; Kim, D. Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6897.



Los mejores resultados usando sales de amonio quirales se han obtenido al emplear quats derivados de binaftilo no naturales y de síntesis laboriosa, como la sal de amonio *N*-espiránica **XXXVI**.⁷⁵



I.1.3. ALQUILACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE β-CETOÉSTERES CÍCLICOS

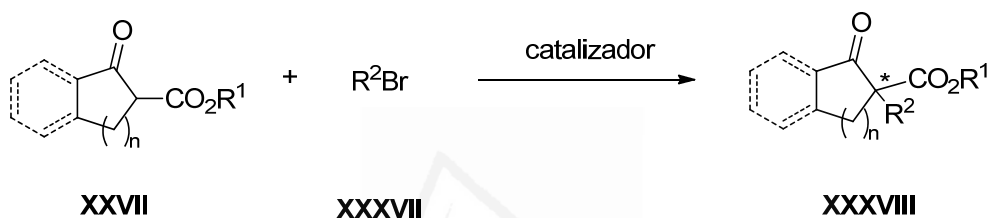
La sustitución nucleofílica asimétrica sobre carbonos alifáticos es un método muy versátil para la construcción de carbonos estereogénicos. Este tipo de transformaciones se pueden llevar a cabo utilizando complejos de metales de transición⁷⁶ u organocatalizadores¹¹ quirales. La versión organocatalítica de esta transformación, principalmente empleando electrófilos carbonados (alquilación) como los haluros de alquilo, está basada típicamente en el empleo de catalizadores de transferencia de fase, que forman un par iónico íntimo con un anión nucleofílico, generalmente generado *in situ* por acción de una base, aumentando su solubilidad y

⁷⁵ Ooi, T.; Miki, T.; Taniguchi, M.; Shiraishi, M.; Takeuchi, M.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3796.

⁷⁶ (a) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813. (b) Falciola, C. A.; Alexakis, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3765.

proporcionando un entorno quiral. Son especialmente interesantes aquellas transformaciones en las que se generan centros estereogénicos cuaternarios, empleando nucleófilos con grupos metino activados tales como los β -cetoésteres α -sustituídos.

Hasta la fecha, existen pocos ejemplos de alquilación enantioselectiva de β -cetoésteres cíclicos **XXVII** con haluros de alquilo **XXXVII** (Esquema V) para dar los derivados **XXXVIII**, y casi exclusivamente las alquilaciones alílicas asimétricas (AAA) catalizadas por paladio han dado lugar a resultados prometedores.⁷⁷

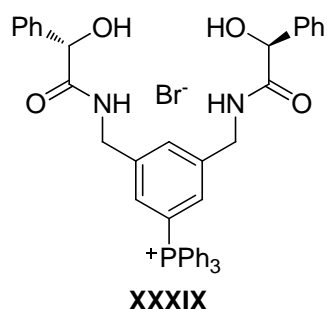


Esquema V. Alquilación enantioselectiva de β -cetoésteres cíclicos con haluros de alquilo.

La anterior transformación también ha sido llevada a cabo bajo catálisis libre de metales, empleando sales de amonio y fosfonio cuaternarias quirales como catalizadores de transferencia de fase. Así, la sal de fosfonio derivada de mandelamida **XXXIX** fue empleada en el estudio pionero de la reacción de alquilación enantioselectiva entre 2-oxociclopentanocarboxilato de *tert*-butilo y diferentes agentes de alquilación, dando lugar a los correspondientes productos con rendimientos moderados y enantioselectividades de hasta un 50% *ee*, en condiciones de transferencia de fase líquido-líquido, empleando una disolución de carbonato de potasio saturada como base y tolueno como disolvente.⁷⁸

⁷⁷ (a) Trost, B. M.; Radinov, R.; Grenzer, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7879. (b) Trost, B. M.; Ariza, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10727. (c) Brunel, J. M.; Tenaglia, A.; Buono, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3585. (d) Trost, B. M.; Sacchi, K. L.; Schroeder, G. M.; Asakawa, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3427. (e) Nemoto, T.; Fukuda, T.; Matsumoto, T.; Hitomi, T.; Hamada, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1504.

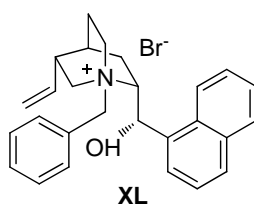
⁷⁸ (a) Manabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5807. (b) Manabe, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14465.



Asimismo, el bromuro de amonio *N*-espiránico derivado de binaftilo **XXXVI** ha sido empleado eficientemente como catalizador de transferencia de fase en la alquilación asimétrica de diferentes β -cetoésteres cíclicos, incluyendo 2-*tert*-butoxicarbonil-1-indanona, 2-oxociclopentanocarboxilato de *tert*-butilo y 2-oxociclohexanocarboxilato de *tert*-butilo, utilizando bromuros de bencilo y alilo, así como sulfato de dimetilo, como agentes de alquilación, usando hidróxido de cesio monohidrato sólido como base y tolueno como disolvente.⁷⁵ En todos los casos, los compuestos alquilados fueron obtenidos con excelentes rendimientos químicos y estereoselectividades.

La utilización eficiente de sales de amonio derivadas de alcaloides de *Cinchona* en esta transformación ha sido muy limitada. Así, en el año 2002, Dehmlow y colaboradores llevaron a cabo la alquilación enantioselectiva de 2-oxociclopentanocarboxilato de *tert*-butilo con bromuro de bencilo, en presencia de sales de amonio derivadas de análogos de alcaloides de *Cinchona*, empleando una disolución de carbonato de potasio saturada como base y tolueno como disolvente.⁷⁹ El mejor resultado se obtuvo al emplear el organocatalizador **XL**, en el que el anillo de quinolina de la cinconina se ha sustituido por un grupo naftaleno, obteniéndose el producto bencilado correspondiente con un 52% *ee*.

⁷⁹ Dehmlow, E. V.; Düttmann, S.; Neumann, B.; Stammer, H.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2087.



En el año 2004, el grupo de Kim utilizó la sal de amonio derivada de cinconina **XXXV** como catalizador de transferencia de fase quiral en la reacción de alquilación de β -cetoésteres cíclicos, con estructuras de indanona y tetralona, así como β -cetoésteres monocíclicos. Los mejores resultados se obtuvieron al emplear derivados de tetralona y β -cetoésteres monocíclicos, dando lugar a rendimientos y excesos enantioméricos de moderados a excelentes.⁷⁴

I.1.4. AMINACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE β -CETOÉSTERES CÍCLICOS

Las aminas son prominentes bloques de construcción en química orgánica y constituyen funcionalidades fundamentales en la síntesis de productos naturales. La aminación electrofílica de nucleófilos carbonados, por ejemplo, enolatos, es una estrategia de gran importancia en síntesis orgánica, ya que proporciona una ruta directa para la formación de enlaces carbono-nitrógeno,⁸⁰ siendo particularmente interesante la versión asimétrica de esta transformación.⁸¹ Multitud de equivalentes

⁸⁰ (a) Erdik, E.; Ay, M. *Chem. Rev.* **1987**, 29, 1947. (b) Mulzer, J.; Altenbach, H. J.; Brown, M.; Krohn, K.; Reissing, H.U. *Organic Synthesis Highlights*; VCH: Weinheim, 1991, p. 45. (c) Boche, G. *Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry*; Helmchen, G., Hoffman, R. W., Mulzer, J., Schaumann, E., Eds.; Thieme: Stuttgart, 1995, Vol. E21e, p. 5153. (d) Askani, R.; Taber, D. F. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, 1996, Vol. 7, p. 1881. (e) Genet, J. P.; Greck, C. *Synlett* **1997**, 741. (f) Dembech, P.; Seconi, G.; Ricci, A. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1281. (g) Genet, J. P.; Greck, C.; Lavergne, D. *Modern Amination Methods*; Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000, Cap. 3. (h) Erdik, E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8747. (i) Janey, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4292. (j) Yamamoto, H.; Kawasaki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 595.

⁸¹ (a) Greck, C.; Drouillat, B.; Thomassigny, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1377. (b) Guillena, G.; Ramón, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1465.

sintéticos del sintón NH_2^+ han sido desarrollados a lo largo de los años para transferir el nitrógeno a enolatos procedentes de compuestos carbonílicos y derivados de ácido. El empleo de azodicarboxilatos de dialquilo como agentes de aminación (aminación de Diels)⁸² es una estrategia especialmente atractiva,⁸³ ya que estos compuestos son comercialmente asequibles, y los α -hidrazido compuestos resultantes pueden ser transformados en las correspondientes aminas a través de la eliminación de los grupos *N*-alcoxicarbonilo mediante hidrólisis de las funciones carboxilato, seguido de hidrogenólisis de las hidrazinas obtenidas.

Aunque se han llevado a cabo varias α -aminaciones catalíticas asimétricas de aldehídos, cetonas y α -cetoésteres, empleando L-prolina o complejos de ácidos de Lewis quirales como catalizadores y azodicarboxilatos como agentes de aminación, la generación enantioselectiva de estereocentros cuaternarios mediante hidrazinación catalítica directa ha sido muy limitada.

Por otro lado, la aminación electrofílica asimétrica de derivados de ácido α,α -disustituidos es una de las estrategias más simples y directas para la síntesis de α -aminoácidos α,α -disustituidos enantioméricamente enriquecidos.^{43,44} Así, se han llevado a cabo aminaciones electrofílicas enantioselectivas de β -cetoésteres cíclicos α -sustituidos **XXVII** con azodicarboxilatos de dialquilo **XLI** (Esquema VI) para dar los derivados **XLII**, utilizando complejos metálicos de Cu^{II} -bisoxazolina,⁸⁴ lantano-pybox,⁸⁵ Cu^{II} -fenantrolina⁸⁶ y Cu^{II} -bipiridina.⁸⁷

⁸² (a) Diels, O. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1922**, 429, 1. (b) Diels, O. Behncke, H. *Chem. Ber.* **1924**, 57, 653.

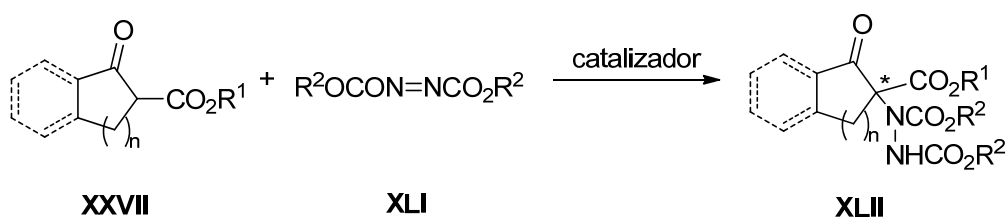
⁸³ Nair, V.; Biju, A. T.; Mathew, S. C.; Babu, B. P. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 810.

⁸⁴ Marigo, M.; Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1367.

⁸⁵ Comelles, J.; Pericas, A.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Drudis-Solé, G.; Lledos, A.; Parella, T.; Roglans, A.; García-Granda, S.; Rocas-Fernández, L. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2077.

⁸⁶ Nandakumar, M. V.; Ghosh, S.; Schneider, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6393.

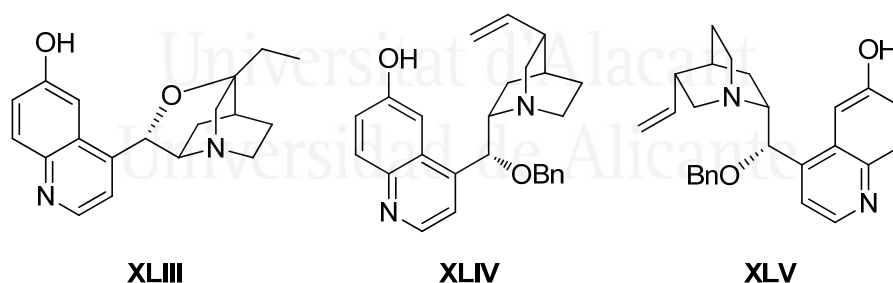
⁸⁷ Ghosh, S.; Nandakumar, M. V.; Krautscheid, H.; Schneider, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1860.



Esquema VI. Aminación enantioselectiva de β -cetoésteres cíclicos con azodicarboxilatos de dialquilo.

Esta transformación también se ha realizado empleando catalizadores orgánicos libres de metales, incluyendo ureas⁸⁸ y tioureas⁸⁹ derivadas de 1,2-diaminociclohexano, y guanidinas derivadas de binaftilo⁹⁰ quirales.

Asimismo, se ha llevado a cabo la hidrazinación asimétrica de β -cetoésteres cíclicos empleando aminas terciarias básicas quirales, principalmente derivadas de alcaloides de *Cinchona*. Así, se han utilizado los alcaloides cinchonidina y cinconina,⁹¹ y los derivados β -isocupreidina **XLIII**, *O*-bencilcupreína **XLIV** y *O*-bencilcupreidina **XLV**,⁹² conduciendo a excelentes resultados en términos de rendimiento y enantioselectividad.



Sin embargo, no existen ejemplos del empleo de sales de amonio derivadas de alcaloides de *Cinchona* en esta reacción de aminación enantioselectiva de β -cetoésteres cíclicos, y sólo sales de fosfonio y amonio derivadas de binaftilo no

⁸⁸ Xu, X.; Yabuta, T.; Yuan, P.; Takemoto, Y. *Synlett* **2006**, 137.

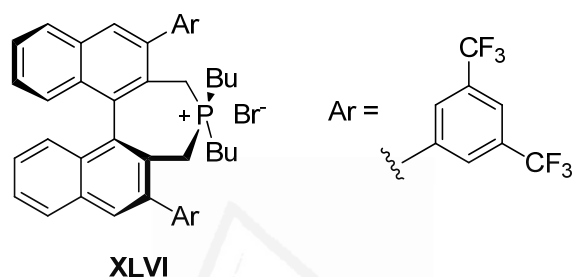
⁸⁹ (a) Jung, S. H.; Kim, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5527. (b) Zhang, Z.-H.; Dong, X.-Q.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Arkivoc* **2011**, ii, 137.

⁹⁰ Terada, M.; Nakano, M.; Ube, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16044.

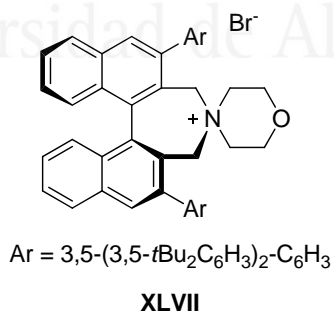
⁹¹ Pihko, P. M.; Pohjakallio, A. *Synlett* **2004**, 2115.

⁹² (a) Saaby, S.; Bella, M.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8120. (b) Liu, X.; Sun, B.; Deng, L. *Synlett* **2009**, 1685.

naturales han dado lugar a buenos resultados. Así, recientemente, el grupo de Maruoka realizó la aminación asimétrica de β -cetoésteres cíclicos, tanto monocíclicos como bicíclicos con estructuras de indanona y tetralona, con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo, utilizando la sal de tetraalquilfosfonio **XLVI**, en condiciones de transferencia de fase sólido-líquido, usando carbonato o hidrogenofosfato de potasio sólidos como bases y tolueno como disolvente.⁹³ Se obtuvieron excesos enantioméricos de hasta el 95% en los productos de reacción.



Posteriormente, el mismo grupo utilizó el bromuro de amonio **XLVII** en la anterior transformación, empleando en este caso un sistema bifásico líquido-líquido y azodicarboxilato de dietilo como agente de aminación. Los correspondientes compuestos aminados se generaron con enantioselecciones ligeramente superiores y rendimientos químicos excelentes.⁹⁴



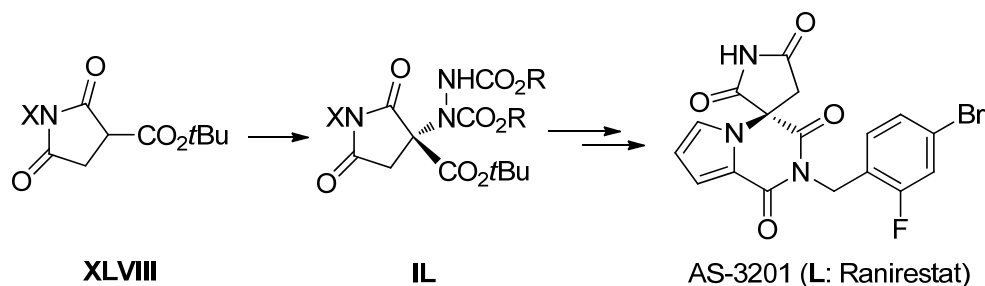
Estas sales de amonio fueron empleadas en la aminación de *N*-Boc-2,5-dioxopirrolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (**XLVIII**). La hidrazina

⁹³ (a) He, R.; Wang, X.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9466.

(b) He, R.; Maruoka, K. *Synthesis* **2009**, 2289.

⁹⁴ Lan, Q.; Wang, X.; He, R.; Ding, C.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3280.

enantioméricamente enriquecida **II** obtenida en esta transformación es un intermedio clave en la síntesis total del inhibidor de la aldosa reductasa espiránico AS-3201 (**L**: Ranirestat) (Esquema VII).⁹⁵ Esta molécula ha recibido una creciente atención debido a su potencial uso en el tratamiento de la diabetes.



Esquema VII. Síntesis de Ranirestat a partir de **XLVIII**.

Aunque algunos de los procedimientos organocatalíticos anteriormente expuestos para llevar cabo las reacciones de adición Michael, alquilación y aminación enantioselectivas de β -cetoésteres son bastante efectivos, un problema que surge al intentar escalar un procedimiento sintético es la recuperación del catalizador. Dados los buenos resultados obtenidos al emplear las sales de amonio diméricas reciclables preparadas por nuestro grupo **XXII** y **XXIII**, descritas en la Introducción General, resultaría interesante estudiar su aplicabilidad en otras transformaciones asimétricas, tales como la adición Michael, alquilación y aminación enantioselectivas de β -cetoésteres.

⁹⁵ (a) Negoro, T.; Murata, M.; Ueda, S.; Fujitani, B.; Ono, Y.; Kuromiya, A.; Suzuki, K.; Matsumoto, J.-I. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4118. (b) Kurono, M.; Fujiwara, I.; Yoshida, K. *Biochemistry* **2001**, *40*, 8216. (c) Bril, V.; Buchanan, R. A. *Diabetes Care* **2004**, *27*, 2369. (d) Kurono, M.; Fujii, A.; Murata, M.; Fujitani, B.; Negoro, T. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 338. (e) Giannoukakis, N. *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2006**, *7*, 916. (f) Mashiko, T.; Hara, K.; Tanaka, D.; Fujiwara, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11342. (g) Mashiko, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2725. (h) Mashiko, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14990.



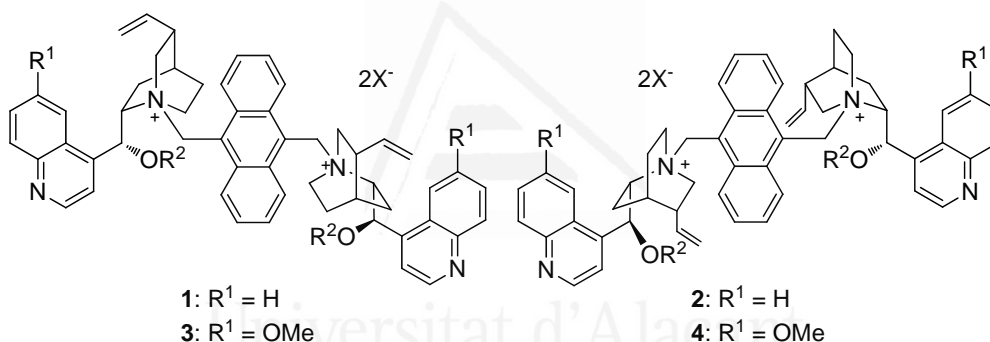
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Capítulo I
2. OBJETIVOS

Objetivos

A la vista de los antecedentes bibliográficos anteriormente expuestos, y tomando en consideración el interés que existe actualmente en las transformaciones enantioselectivas conducentes a la formación de centros estereogénicos cuaternarios, se plantearon los siguientes objetivos:

1. Preparar las sales de amonio diméricas **1-4**, derivadas de cinconidina, cinconina, quinina y quinidina, respectivamente, y utilizarlas como organocatalizadores quirales en adiciones Michael y alquilaciones enantioselectivas de β -cetoésteres cíclicos, para obtener los correspondientes aductos con un estereocentro unido a cuatro sustituyentes carbonados, enantioméricamente enriquecidos. Asimismo, recuperar el catalizador para su posterior reutilización.



2. Emplear las sales de amonio diméricas **1-4** como organocatalizadores quirales en reacciones de aminación enantioselectivas de β -cetoésteres cíclicos con el fin de preparar derivados de α -aminoácidos α,α -disustituidos enantioméricamente enriquecidos, recuperando el catalizador para su posterior reutilización.

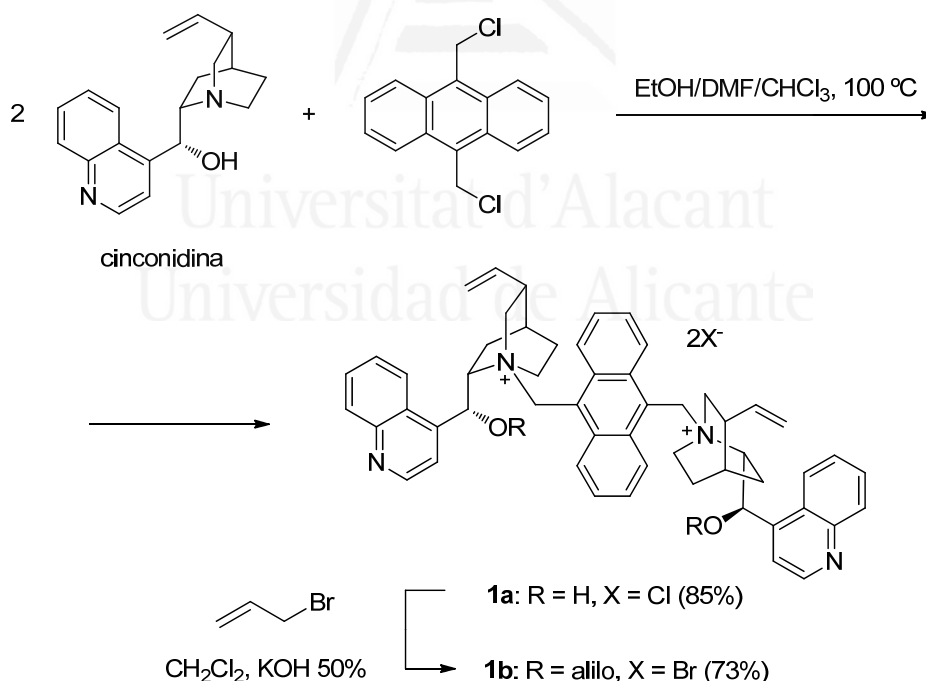


Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Capítulo I
3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

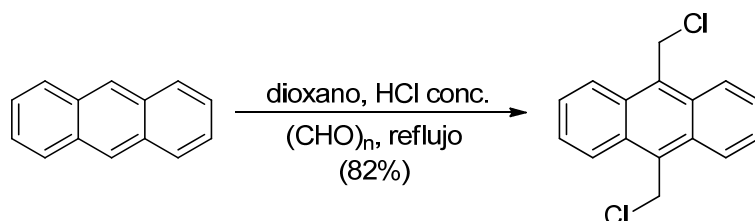
I.3.1. PREPARACIÓN DE LAS SALES DE AMONIO DIMÉRICAS 1-4

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/CHCl₃ como disolvente a 100 °C de temperatura (Esquema 1).³⁷ Puesto que estudios previos en los que se usan organocatalizadores derivados de *Cinchona* han mostrado incrementos en la enantioselectividad en las reacciones de adición Michael,^{68-70,74} alquilación⁷⁴ y aminación⁹² de β-cetoésteres cuando el grupo hidroxilo en el C-9 del alcaloide se encontraba protegido, en algunos casos con un grupo alilo, el dicloruro **1a** se aliló para obtener el dibromuro **1b** con un rendimiento del 73%.^{33a}



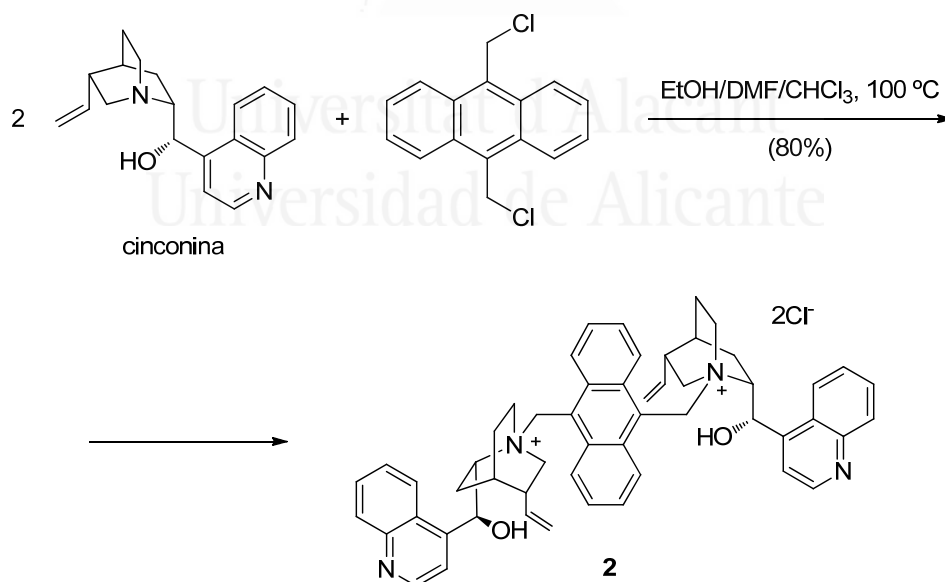
Esquema 1. Síntesis de las sales de amonio diméricas derivadas de cinconidina con el grupo hidroxilo en C-9 libre (**1a**) y alilado (**1b**).

El 9,10-bis(clorometil)antraceno utilizado en la reacción anterior es comercialmente asequible o puede prepararse con un 82% de rendimiento por reacción de una mezcla de antraceno y paraformaldehído en una disolución de dioxano y HCl acuoso concentrado, saturada previamente con HCl gaseoso (Esquema 2).⁹⁶



Esquema 2. Preparación de 9,10-bis(clorometil)antraceno.

Asimismo, y con el fin de conseguir futuras enantioselectividades opuestas, se preparó la sal de amonio pseudoenantiomérica derivada de cinconina **2** de forma similar a lo expuesto para la preparación de la sal dimérica **1a**, obteniéndose con un 80% de rendimiento (Esquema 3).³⁷

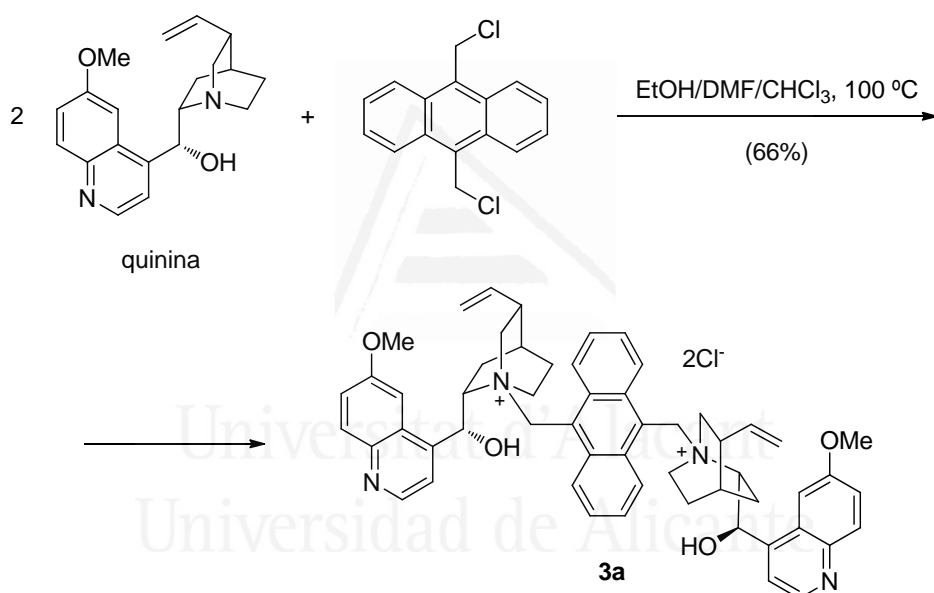


Esquema 3. Síntesis de la sal de amonio dimérica derivada de cinconina con el grupo hidroxilo en C-9 libre (**2**).

⁹⁶ Miller, M. W.; Amidon, R. W.; Tawney, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2845.

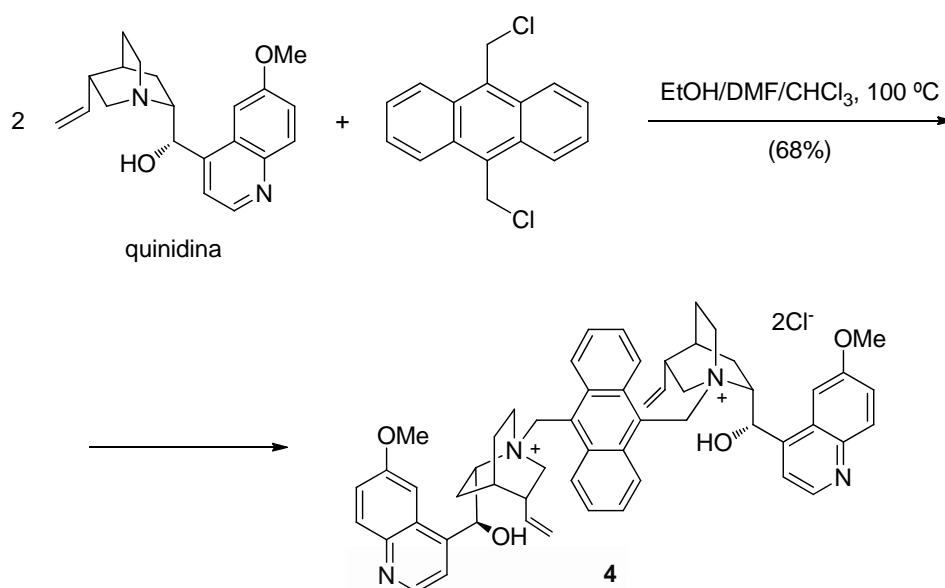
En base al posible incremento en la estereoselectividad de algunas reacciones organocatalizadas, tales como la reacción de adición tipo Michael,⁶⁷⁻⁷² la alquilación y la aminación⁹² de β -cetoésteres al emplear organocatalizadores derivados de quinina y quinidina, se pensó en preparar las correspondientes sales diméricas de dichos alcaloides.

Así, la sal de amonio dimérica derivada de quinina **3a** se preparó con un rendimiento del 66% mediante el mismo procedimiento empleado en la preparación de las sales de amonio análogas **1a** y **2**, derivadas de cinconidina y cinconina, respectivamente (Esquema 4).



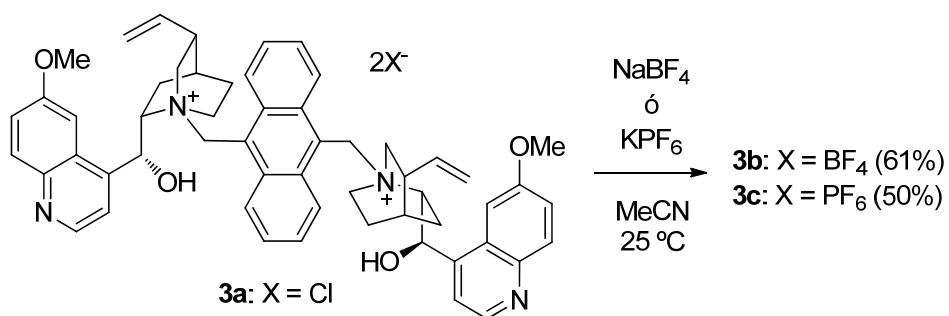
Esquema 4. Síntesis de la sal de amonio dimérica derivada de quinina con el grupo hidroxilo en C-9 libre (**3a**).

De la misma manera, se sintetizó la sal de amonio pseudoenantiomérica derivada de quinidina **4**, que se obtuvo con un 68% de rendimiento (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de la sal de amonio dimérica derivada de quinidina con el grupo hidroxilo en C-9 libre (**4**).

Teniendo en cuenta el incremento observado en la estereoselectividad de algunas transformaciones al intercambiar los aniones cloruro por aniones no coordinantes como tetrafluoroborato (BF_4^-) y hexafluorofosfato (PF_6^-) en este tipo de catalizadores diméricos,^{38,46e} se prepararon las sales de amonio derivadas de quinina **3b** y **3c**, con tetrafluoroborato y hexafluorofosfato como contraiones, respectivamente (Esquema 6), para analizar su comportamiento en las reacciones de adición tipo Michael, alquilación y aminación de β -cetoésteres enantioselectivas.

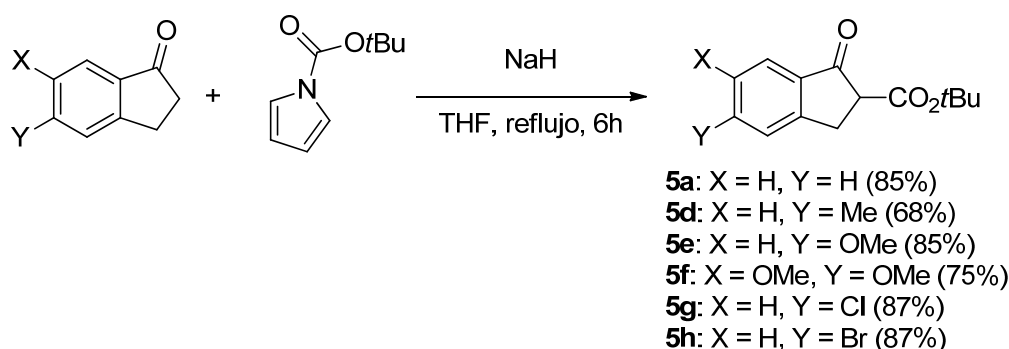


Esquema 6. Síntesis de las sales de amonio diméricas derivadas de quinina **3b** y **3c**, con tetrafluoroborato y hexafluorofosfato como contraiones, respectivamente.

El intercambio se realizó por reacción de **3a** con 2.5 equivalentes de tetrafluoroborato de sodio (para preparar **3b**) o hexafluorofosfato de potasio (para preparar **3c**), 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 **3b** y **3c** en un 61 y 50% de rendimiento, respectivamente. Estos nuevos tetrafluoroborato **3b** y hexafluorofosfato **3c**, presentaron idénticos espectros de $^1\text{HRMN}$ y $^{13}\text{CRMN}$ que el correspondiente dímero de partida con cloruro **3a**. Sin embargo, sus espectros de infrarrojo pusieron de manifiesto nuevas bandas de absorción a 1083 cm^{-1} para el catalizador dimérico **3b** correspondientes al tetrafluoroborato como contraión, y una pareja de bandas a 845 y 559 cm^{-1} para **3c**, pertenecientes al anión hexafluorofosfato intercambiado.

I.3.2. PREPARACIÓN DE β -CETOÉSTERES CÍCLICOS

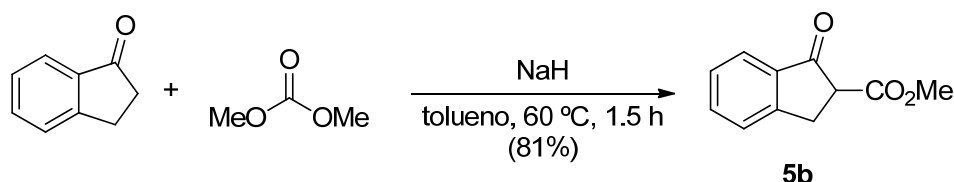
Toda una serie de 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanonas de partida **5a,d-h** se prepararon con buenos rendimientos, mediante reacción de las 1-indanonas comerciales correspondientes con *N*-Boc-pirrol, empleando NaH como base y tetrahidrofurano como disolvente, a reflujo (Esquema 7).⁹⁷



Esquema 7. Preparación de las 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanonas de partida **5a,d-h**.

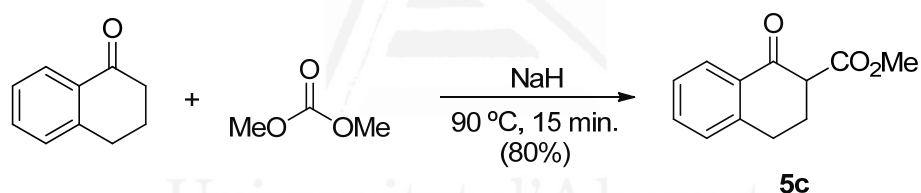
⁹⁷ Moss, T. A.; Fenwick, D. R.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10076.

En el caso de la síntesis de la 2-metoxicarbonil-1-indanona (**5b**), ésta se llevó a cabo mediante la modificación de un procedimiento ya descrito, consistente en hacer reaccionar 1-indanona con carbonato de dimetilo, empleando NaH como base y tolueno como disolvente, a 60 °C (Esquema 8).⁹⁸



Esquema 8. Preparación de 2-metoxicarbonil-1-indanona **5b**.

Con el fin de estudiar la influencia del tamaño del anillo en las reacciones enantioselectivas, se preparó el correspondiente éster metílico derivado de tetralona (**5c**) haciendo reaccionar 1-tetralona con carbonato de dimetilo, empleando NaH como base, a 90 °C (Esquema 9).⁹⁹



Esquema 9. Preparación de 2-metoxicarbonil-1-tetralona **5c**.

I.3.3. SALES DE AMONIO DIMÉRICAS DE *CINCHONA* COMO ORGANOCATALIZADORES EN ADICIONES MICHAEL ENANTIOSELECTIVAS

Las sales de amonio diméricas derivadas de *Cinchona* preparadas anteriormente, fueron empleadas como organocatalizadores quirales en la reacción de adición Michael enantioselectiva de β-cetoésteres cíclicos α-sustituidos, y de

⁹⁸ House, H. O.; Hudson, C. B. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 647.

⁹⁹ Brown, D. S.; Marples, B. A.; Smith, P.; Walton, L. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3587.

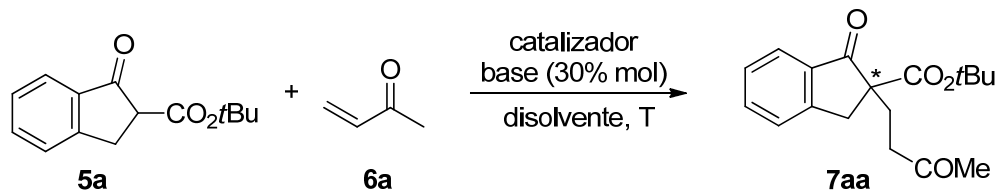
otros sistemas relacionados también con grupos metino ácidos, a diferentes compuestos carbonílicos α,β -insaturados, generándose en todos los casos un centro estereogénico cuaternario unido a cuatro sustituyentes carbonados. Primeramente se realizó una optimización de las condiciones de reacción utilizando diferentes bases, disolventes y temperaturas con el fin de encontrar las condiciones conducentes a las más elevadas enantioselectividades. Posteriormente, se extendió el uso de estas condiciones a diferentes sustratos.

I.3.3.1. ESTUDIOS DE OPTIMIZACIÓN

Para realizar los estudios de optimización, se llevó a cabo la reacción modelo de adición Michael de 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanona (**5a**) a metil vinil cetona (**6a**) (Tabla 1). Cuando se empleó como catalizador (5% mol) la sal de amonio dimérica derivada de cinconidina **1a**, diisopropiletilamina (DIPEA) como base (30% mol) y diclorometano como disolvente a temperatura ambiente, la reacción Michael tuvo lugar con un rendimiento excelente, pero con una enantioselectividad baja, obteniéndose el enantiómero *S* del correspondiente aducto **7aa** con un 36% *ee* (Tabla 1, entrada 1).

El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC empleando una columna quiral. Como referencia, se sintetizó el correspondiente producto **7aa** racémico, en ausencia de la sal de amonio quiral. La configuración absoluta de **7aa** se asignó de acuerdo a los tiempos de retención relativos descritos para este producto.⁶⁸

Tabla 1. Reacción de adición Michael asimétrica de 2-*tert*-butoxicarbonil-1-indanona a metil vinil cetona. Optimización de las condiciones de reacción.



Entrada	Cat. (% mol)	Base	Disolvente ^a	T (°C)	t (h)	Rdto. (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^{c,d}
1	1a (5)	DIPEA	CH ₂ Cl ₂	25	8	94	36 [S]
2	1b (5)	DIPEA	CH ₂ Cl ₂	25	9	85	5 [S]
3	3a (5)	DIPEA	CH ₂ Cl ₂	25	9	98	52 [S]
4	3a (5)	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	25	16	98	36 [S]
5	3a (5)	PhCO ₂ K	CH ₂ Cl ₂	25	45	98	16 [S]
6	3a (5)	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	25	2	85	32 [S]
7	3a (5)	PhCO ₂ K	PhMe/CHCl ₃	25	43	67	21 [S]
8	3a (5)	K ₂ CO ₃	PhMe/CHCl ₃	25	2	72	26 [S]
9	3a (5)	DIPEA	CH ₂ Cl ₂	0	16	70	50 [S]
10	3a (5)	DIPEA	CH ₂ Cl ₂	-20	16	59	64 [S]
11	3a (5)	DIPEA	CH ₂ Cl ₂	-40	20	98	68 [S]
12	3b (5)	DIPEA	CH ₂ Cl ₂	-40	4	75	33 [S]
13	3c (5)	DIPEA	CH ₂ Cl ₂	-40	2	98	2 [S]
14	4 (5)	DIPEA	CH ₂ Cl ₂	-40	8	98	73 [R]
15	4 (1)	DIPEA	CH ₂ Cl ₂	-40	14	87	73 [R]
16	8 (2)	DIPEA	CH ₂ Cl ₂	-40	26	98	70 [R]

^a Cuando se usó la mezcla PhMe/CHCl₃ como disolvente, la relación v/v fue de 7/3. ^b Determinado mediante ¹HRMN, usando difenilmetano como patrón. ^c Entre corchetes aparece la configuración absoluta del producto **7aa**. ^d Excesos enantioméricos y configuración absoluta determinados mediante HPLC quiral, empleando una columna Daicel Chiralcel OJ (Ref. 68).

El empleo de la sal de amonio derivada de cinconidina *O*-alilada **1b** como catalizador condujo a una disminución considerable en la enantioselectividad, obteniéndose **7aa** con un 5% *ee* (Tabla 1, entrada 2), pero cuando se utilizó el catalizador dimérico derivado de quinina **3a**, con el grupo hidroxilo en *C*-9 libre, la enantioselectividad de (*S*)-**7aa** se incrementó hasta un 52% *ee*, obteniéndose en este caso el aducto Michael con un rendimiento químico del 98% (Tabla 1, entrada 3). A la vista de estos resultados, se prosiguió con la optimización del proceso empleando la sal de amonio derivada de quinina **3a** como organocatalizador quiral.

Se estudió entonces la posibilidad de emplear otras bases en esta reacción de adición conjugada, tales como trietilamina (Tabla 1, entrada 4), o bases inorgánicas, tales como benzoato de potasio (Tabla 1, entrada 5) y carbonato de potasio (Tabla 1, entrada 6), utilizando diclorometano como disolvente, a temperatura ambiente. En todos los casos se observó un descenso en la enantioselectividad para el compuesto (*S*)-**7aa**. Cuando se utilizó benzoato de potasio, se observó además un aumento considerable en el tiempo de reacción.

Puesto que en sistemas heterogéneos bifásicos, el empleo de una mezcla tolueno/cloroformo 7/3 v/v como disolvente ha resultado efectiva en reacciones enantioselectivas llevadas a cabo en condiciones de catálisis por transferencia de fase, al emplear este tipo de sales de amonio diméricas,^{37,38,46e} se decidió analizar el comportamiento de esta mezcla de disolventes en la reacción de adición Michael enantioselectiva de 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanona (**5a**) a metil vinil cetona (**6a**). Sin embargo, estas condiciones no mejoraron la enantioselectividad de la reacción, obteniéndose excesos enantioméricos del 21 y 26% al emplear carbonato de potasio y benzoato de potasio, respectivamente, como bases (Tabla 1, entradas 7 y 8).

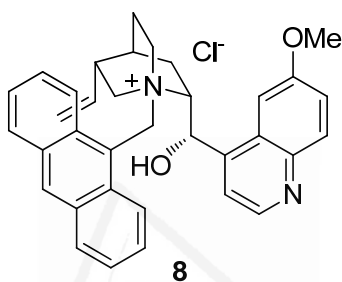
El siguiente paso fue estudiar el efecto de la temperatura sobre la enantioselectividad de la reacción. Así, al llevar a cabo la adición de **5a** a **6a**, empleando la sal de amonio dimérica derivada de quinina **3a** como organocatalizador, DIPEA como base y diclorometano como disolvente, el descenso de la temperatura de la reacción desde 25 hasta 0 °C no produjo ninguna mejora en la enantioselectividad de la misma (Tabla 1, comparar entradas 3 y 9). Sin embargo,

cuando se redujo la temperatura hasta $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se observó un sustancial aumento en el exceso enantiomérico del aducto (*S*)-**7aa** (Tabla 1, entrada 10), incrementándose al trabajar a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, en cuyo caso el producto de adición (*S*)-**7aa** se obtuvo con un 68% *ee* y un rendimiento químico excelente, al cabo de veinte horas de reacción (Tabla 1, entrada 11), por lo que se seleccionó esta temperatura para las siguientes pruebas de optimización. Descensos mayores de la temperatura no mejoraron la enantioselectividad, y dieron lugar a tiempos de reacción mucho mayores.

En base a la mejora observada en la enantioselectividad en reacciones de adición tipo Michael enantioselectivas, al intercambiar los aniones cloruro por aniones tetrafluoroborato (BF_4^-) y hexafluorofosfato (PF_6^-) en este tipo de sales diméricas,^{46e} se investigó el comportamiento de los catalizadores derivados de quinina con tetrafluoroborato (**3b**) y hexafluorofosfato (**3c**) como contraiones, en la adición de 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanona (**5a**) a metil vinil cetona (**6a**). Sin embargo, estas sales de amonio, a pesar de dar lugar a una aceleración de la velocidad de reacción, condujeron también a un fuerte descenso en la estereoselectividad (Tabla 1, entradas 12 y 13).

Aunque en términos generales, los catalizadores derivados de las parejas cinchonidina/cinconina y quinina/quinidina suelen presentar un comportamiento pseudoenantiomérico en la mayoría de las transformaciones enantioselectivas en las que se emplean, en ocasiones cada diastereoisómero da lugar a resultados diferentes en cuanto a reactividad y/o enantioselectividad. Con el objetivo de comprobar si la sal de amonio derivada de quinidina **4**, con el grupo hidroxilo en *C*-9 libre, presentaba un comportamiento pseudoenantiomérico con respecto al derivado de quinina **3a** en esta reacción Michael, se efectuó la correspondiente reacción, usando DIPEA como base, en diclorometano y a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se obtuvo el producto **7aa** casi cuantitativamente, con una configuración absoluta opuesta a la obtenida a partir de **3a**, y con una enantioselectividad ligeramente superior (73% *ee*) (Tabla 1, comparar entradas 11 y 14). Además, se requirió un tiempo de reacción más reducido, lo que permitió rebajar la cantidad de este catalizador **4** hasta un 1% molar sin observarse pérdida de actividad óptica en el aducto (*R*)-**7aa** (Tabla 1, entrada 15).

Finalmente, se decidió preparar la correspondiente sal de amonio monomérica derivada de quinidina **8**,^{33a} con el grupo hidroxilo en C-9 libre, para comparar su efectividad con la del derivado dimérico **4**, en la adición Michael del β -cetoéster **5a** a metil vinil cetona (**6a**). La reacción se realizó utilizando doble carga de catalizador, por tratarse de un catalizador monomérico, en las condiciones óptimas de reacción. Así, se obtuvo una enantioselectividad algo inferior a la obtenida con **4**, en un tiempo de reacción considerablemente mayor (Tabla 1, comparar entradas 15 y 16).



I.3.3.2. ESTUDIO DE OTROS SUSTRATOS

Utilizando el organocatalizador y las condiciones de reacción optimizadas para la reacción de adición Michael enantioselectiva de 2-*tert*-butoxicarbonil-1-indanona (**5a**) a metil vinil cetona (**6a**) (1% mol de **4**, 30% mol de diisopropiletilamina como base, CH₂Cl₂ como disolvente y -40 °C como temperatura de reacción), se extendió el espectro de aplicación a otros β -cetoésteres cíclicos como precursores de nucleófilos, y a otros compuestos carbonílicos α,β -insaturados como aceptores Michael (Tabla 2). Se empleó la cantidad mínima de catalizador posible (1% mol), excepto en los casos en que los tiempos de reacción requeridos fueron demasiado largos.

Los excesos enantioméricos se determinaron mediante análisis por HPLC con columna quiral. Como referencia, se sintetizaron los correspondiente productos **7** racémicos, en ausencia de la sal de amonio quiral. La estereoquímica se asignó de acuerdo a los tiempos de retención relativos en HPLC y, en algunos casos, al signo de la rotación óptica descritos en la bibliografía (ver Parte Experimental). La

configuración absoluta de los productos no descritos se asignó tentativamente, mediante comparación del orden de elución de sus enantiómeros con el de otros aductos Michael enantioenriquecidos estructuralmente similares de configuración conocida, empleando la misma columna quiral. En los casos en que fue posible, se confirmó dicha configuración mediante comparación con la obtenida empleando una metodología diferente, basada en el empleo de aminas básicas quirales derivadas de alcaloides de *Cinchona*.⁶⁸

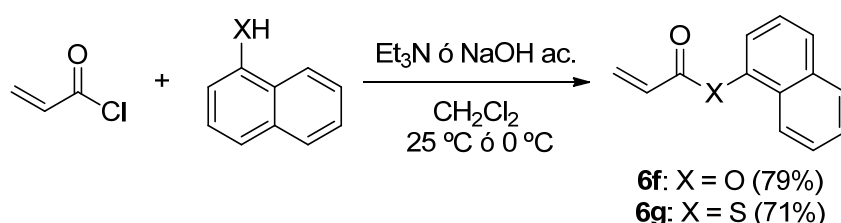
Inicialmente, se estudió el efecto que tendría sobre la enantioselectividad el emplear un grupo metoxicarbonilo sobre el anillo de indanona, en lugar del grupo *tert*-butoxicarbonilo presente en **5a**, así como el utilizar derivados con estructura de tetralona en lugar de indanona. Así, al emplear 2-metoxicarbonil-1-indanona (**5b**), se obtuvo el correspondiente aducto Michael (*R*)-**7ba** con un exceso enantiomérico inferior (51%) y un rendimiento químico cuantitativo (Tabla 2, entrada 2). El empleo de derivados de tetralona, con un anillo de seis eslabones condensado con el anillo de benceno, como 2-metoxicarbonil-1-tetralona (**5c**), condujo a rendimientos inferiores al 5%, tras una semana de reacción (Tabla 2, entrada 3). A la vista de estos resultados, se eligió la estructura de indanona para el posterior estudio de los efectos estereoelectrónicos debidos a la presencia de grupos electrón-donores y electrón-atrayentes sobre el anillo aromático, así como de otros aceptores Michael. De la misma manera, el grupo *tert*-butilo fue elegido como grupo alquilo en las 2-alcoxycarbonil-1-indanonas empleadas.

A continuación, se exploró la adición de 2-*tert*-butoxicarbonil-1-indanona (**5a**) a otras olefinas deficientes en electrones, incluyendo otras cetonas y aldehídos α,β -insaturados, y ésteres, tioésteres y nitrilos derivados del ácido acrílico. Así, la reacción entre **5a** y otra vinil cetona más impedida, como etil vinil cetona (**6b**), proporcionó el correspondiente aducto (*R*)-**7ab** con un exceso enantiomérico ligeramente superior (77%) y un rendimiento del 98% (Tabla 2, entrada 4). Sin embargo, se requirió un tiempo de reacción mucho más prolongado que para el caso de la metil vinil cetona. El empleo de un aceptor Michael más reactivo como la acroleína (**6c**), condujo a un ligero incremento en la enantioselectividad y a una

reducción en el tiempo de reacción, obteniéndose el correspondiente aldehído ópticamente activo (*R*)-**7ac** con un 79% *ee* (Tabla 2, entrada 5). Cabe señalar que en estas condiciones de reacción no se observó polimerización de la acroleína.

Cuando se emplearon acrilatos alquílicos, menos reactivos, como electrófilos la enantioselectividad aumentó considerablemente, alcanzándose hasta un 94% *ee* en el caso del acrilato de metilo (Tabla 2, entrada 6). Sin embargo, la adición Michael en estos casos fue mucho más lenta, no obteniéndose conversiones totales al cabo de siete días ni siquiera aumentando la carga de catalizador hasta un 10% molar. En el caso del acrilato de etilo, más impedido estéricamente, la reacción fue aún más lenta, siendo necesario llevar a cabo el experimento a temperatura ambiente, lo que dio lugar al producto (*R*)-**7ae** con un 83% *ee*, y con una conversión y rendimiento del 40% tras siete días de reacción (Tabla 2, entrada 7). El empleo de acrilatos y tioacrilatos aromáticos, como el acrilato de 1-naftilo y el prop-2-enotioato de *S*-1-naftilo, proporcionó enantioselecciones menores (71 y 75% *ee*, respectivamente), lográndose conversiones completas y rendimientos de buenos a excelentes, tras tiempos de reacción menores que en el caso de acrilatos alquílicos (Tabla 2, entradas 8 y 9).

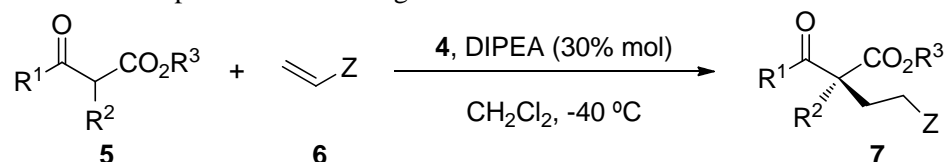
El acrilato de 1-naftilo (**6f**) y el prop-2-enotioato de *S*-1-naftilo (**6g**) utilizados en las reacciones anteriores se prepararon según una metodología previamente descrita, consistente en hacer reaccionar cloruro de acrilóilo con 1-naftol y naftaleno-1-tiol, respectivamente, en presencia de trietilamina, empleando diclorometano como disolvente, a temperatura ambiente (para preparar **6f**) o una disolución acuosa de NaOH a 0 °C (para preparar **6g**) (Esquema 10).⁷⁰



Esquema 10. Síntesis de acrilato de 1-naftilo (**6f**) y prop-2-enotioato de *S*-1-naftilo (**6g**).

El uso de acrilonitrilo condujo también a un drástico descenso en la velocidad de la reacción, por lo que fue necesario aumentar la carga de catalizador y la temperatura, obteniéndose un 51% *ee* en el aducto final (Tabla 2, entrada 10).

Tabla 2. Reacción de adición Michael asimétrica de β-cetoésteres a olefinas electrofílicas empleando **4** como organocatalizador.



Ent	Nucleófilo	Z	4 (% mol)	t (d)	Nº	Rdto. (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b
1	 5a	COMe (6a)	1	0.6	(<i>R</i>)- 7aa	87	73
2	 5b	COMe (6a)	1	1	(<i>R</i>)- 7ba	98	51
3	 5c	COMe (6a)	5	7	-	<5	-
4	 5a	COEt (6b)	1	7	(<i>R</i>)- 7ab ^c	98	77
5		CHO (6c)	1	0.2	(<i>R</i>)- 7ac ^c	86	79
6		CO ₂ Me (6d)	10	7	(<i>R</i>)- 7ad	55	94
7 ^d		CO ₂ Et (6e)	5	7	(<i>R</i>)- 7ae ^c	40	83
8		CO ₂ -1-naftilo (6f)	5	3	(<i>R</i>)- 7af	98	71

Discusión de Resultados

Tabla 2. Continuación.

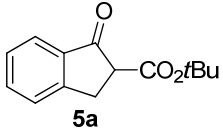
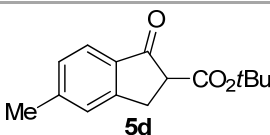
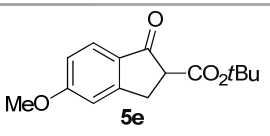
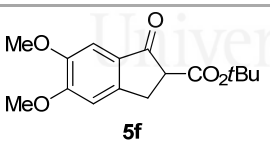
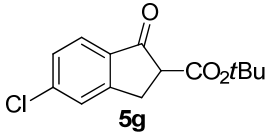
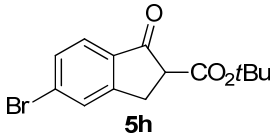
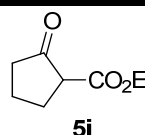
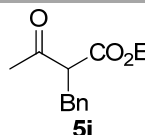
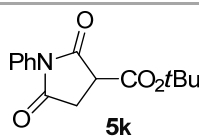
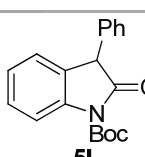
Ent	Nucleófilo	Z	4 (% mol)	t (d)	Nº	Rdto. (%) ^a	ee (%) ^b
9		COS-1-naftilo (6g)	5	3	(<i>R</i>)- 7ag	87	75
10 ^d		CN (6h)	10	6	(<i>R</i>)- 7ah ^c	98	51
11		COMe (6a)	1	4	(<i>R</i>)- 7da ^c	98	78
12		COMe (6a)	5	3.5	(<i>R</i>)- 7ea ^c	98	83
13		CHO (6c)	5	2	(<i>R</i>)- 7ec ^c	98	85
14 ^d		CO ₂ Me (6d)	10	7	(<i>R</i>)- 7ed ^c	68	82
15		COMe (6a)	5	7	(<i>R</i>)- 7fa ^c	92	81
16		COMe (6a)	1	1	(<i>R</i>)- 7ga ^c	98	66
17		COMe (6a)	1	0.7	(<i>R</i>)- 7ha ^c	98	68

Tabla 2. Continuación.

Ent	Nucleófilo	Z	4 (% mol)	t (d)	Nº	Rdto. (%) ^a	ee (%) ^b
18	 5i	COMe (6a)	5	5	(<i>S</i>)- 7ia ^e	98	45
19	 5j	COMe (6a)	5	7	(<i>R</i>)- 7ja ^c	14	13
20	 5k	COMe (6a)	5	0.3	(<i>R</i>)- 7ka ^c	98	70
21		CO ₂ Me (6d)	10	7	(<i>R</i>)- 7kd ^c	27	40
22	 5l	COMe (6a)	5	0.4	(<i>R</i>)- 7la	92	26

^a Determinado mediante ¹HRMN, usando difenilmetano como patrón. ^b A menos que se indique otra cosa, excesos enantioméricos y configuración absoluta determinados mediante HPLC quiral, empleando columnas Daicel Chiralcel OJ, Chiralcel OD-H, Chiralpak AD-H y Chiralpak AS-H (ver Parte Experimental). ^c Configuración absoluta determinada tentativamente (ver Parte Experimental). ^d La reacción se llevó a cabo a 25 °C. ^e La configuración absoluta se asignó de acuerdo al signo de la rotación óptica descrita para este compuesto (Ref. 61).

A continuación, se examinó el comportamiento de otras 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanonas, con diferentes sustituyentes en el anillo aromático, en la reacción de adición a metil vinil cetona. En primer lugar se estudiaron anillos ricos en densidad electrónica. De esta forma, la presencia de un grupo metilo en la posición 5 del anillo aromático (**5d**) condujo a un ligero aumento en la enantioselectividad, obteniéndose el producto de adición (*R*)-**7da** con un rendimiento excelente y un 78% *ee* (Tabla 2, entrada 11). El tiempo de reacción se incrementó notablemente, en comparación con la reacción de 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanona (**5a**).

Seguidamente, se investigaron derivados de 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanona con fuertes grupos electrón-donores sobre el anillo. Así, la presencia de uno o dos grupos metoxilo en las posiciones 5 (**5e**), y 5 y 6 (**5f**) del anillo aromático dio lugar a un notable incremento en la enantioselectividad, alcanzándose un 83% *ee*, en el caso del compuesto (*R*)-**7ea**, y un 81% *ee*, para el compuesto (*R*)-**7fa** (Tabla 2, entradas 12 y 15). En ambos casos, los rendimientos químicos fueron excelentes, pero se requirieron tiempos de reacción mucho más largos, incluso aumentando la carga de catalizador hasta un 5% molar. Esto podría justificarse atendiendo a la menor acidez del hidrógeno metínico en la posición 2 del anillo de indanona.

Dada la mejora observada al usar estas indanonas con grupos metoxilo en el anillo aromático, se estudiaron las combinaciones de la indanona **5e** con los que habían sido los mejores electrófilos en el caso de la 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanona (**5a**). Así, la reacción con acroleína, condujo al aducto (*R*)-**7ec** con un 85% *ee* y un rendimiento del 98% (Tabla 2, entrada 13), mientras que el acrilato de metilo proporcionó un 82% *ee*, trabajando a temperatura ambiente, tras siete días de reacción (Tabla 2, entrada 14).

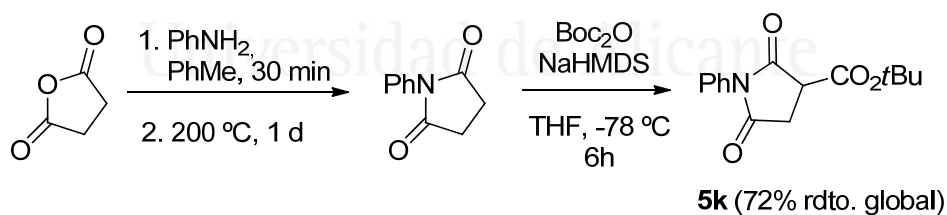
El siguiente paso fue analizar el comportamiento de β -cetoésteres cíclicos derivados de indanona con anillos más pobres en densidad electrónica. El empleo de grupos atrayentes de electrones mediante efecto inductivo, como los halógenos, dio lugar a excesos enantioméricos inferiores, obteniéndose un 66% *ee*, para el caso de la 2-*terc*-butoxicarbonil-5-cloro-1-indanona (**5g**), y un 68% *ee*, para el caso de la 5-bromo-2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanona (**5h**), con rendimientos químicos excelentes, tras un día de reacción (Tabla 2, entradas 16 y 17).

La ausencia del anillo aromático en el β -cetoéster cíclico, así como el empleo de β -cetoésteres lineales, proporcionaron una peor reactividad y enantioselectividad en la reacción con metil vinil cetona. Así, cuando 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**5i**), comercialmente asequible, fue usado como nucleófilo, el aducto Michael (*S*)-**7ia** se obtuvo con una menor estereoselectividad (45% *ee*), y un tiempo de reacción mucho más prolongado, incluso empleando mayor carga de catalizador quiral (Tabla 2, comparar entrada 18 con entrada 2). Este hecho fue incluso más

acusado en el caso de 2-bencil-3-oxobutanoato de etilo (**5j**), que dio lugar a (*R*)-**7ja** con un 13% *ee* y sólo un 14% de rendimiento (Tabla 2, comparar entrada 19 con entrada 2).

Se estudió a continuación la adición Michael enantioselectiva de 2,5-dioxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (**5k**), que posee una estructura relacionada a la de los β -cetoésteres, a metil vinil cetona y a acrilato de metilo. En el primer caso, se obtuvo el aducto (*R*)-**7ka** con un 70% *ee* y un rendimiento químico casi cuantitativo, empleando una cantidad de catalizador quiral del 5% molar en un tiempo de reacción razonable (Tabla 2, entrada 20). La reacción con acrilato de metilo condujo en este caso a una menor enantioselectividad y rendimiento, tras una semana de reacción y utilizándose una mayor cantidad de catalizador (Tabla 2, entrada 21).

El derivado **5k** se preparó a partir del anhídrido succínico, haciéndolo reaccionar con anilina en tolueno, lo que dio lugar al ácido anílico correspondiente (Esquema 11).¹⁰⁰ La deshidratación del ácido anílico mediante calentamiento a 200 °C durante un día para dar *N*-fenilsuccinimida, seguido de reacción con dicarbonato de di-*tert*-butilo, empleando NaHMDS como base y tetrahidrofurano como disolvente, a -78 °C, condujo al compuesto **5k**.⁹⁷



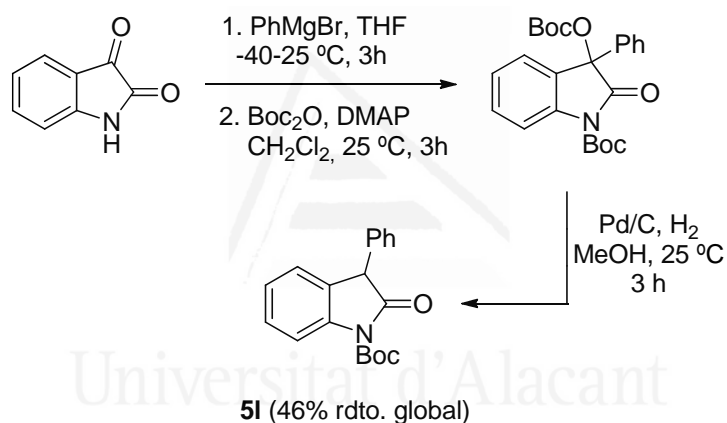
Esquema 11. Síntesis de 2,5-dioxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (**5k**).

Otros sustratos con grupos metino ácidos cuya cuaternización asimétrica ha recibido una gran atención son las indolin-2-onas α -sustituidas, debido a que la estructura de las correspondientes indolinonas 3,3-disustituidas es una característica

¹⁰⁰ Vogel, A. I. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5ª Ed.; Furniss, B. S., Stanley, B., Eds.; Longman: Harlow, 1989, p. 1265.

prominente en un gran número de productos naturales y moléculas con actividad biológica y farmacéutica.¹⁰¹ En base a esto, el compuesto 3-fenil-2-oxoindolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**5I**) se empleó como nucleófilo en la adición conjugada a metil vinil cetona. Sin embargo, en este caso sólo se alcanzó un 26% *ee* en el producto (*R*)-**7Ia**, empleando un 5% molar de catalizador (Tabla 2, entrada 22).

Este oxoindol de partida **5I** se sintetizó mediante reacción de isatina con bromuro de fenilmagnesio en tetrahidrofurano, seguido de protección empleando dicarbonato de di-*tert*-butilo y DMAP en diclorometano a temperatura ambiente, y finalmente hidrogenólisis en metanol, utilizando paladio soportado sobre carbono como catalizador (Esquema 12).¹⁰²



Esquema 12. Síntesis de 2-oxo-3-fenilindolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**5I**).

Un posible modelo para intentar justificar la inducción asimétrica ejercida por la sal de amonio dimérica **4**, derivada de quinidina, en una reacción modelo, como la adición Michael de 2-*tert*-butoxicarbonil-1-indanona (**5a**) a acroleína (**6c**) se muestra en la Figura 1.

¹⁰¹ (a) Brown, R. T. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Part 4. Indoles: The Monoterpenoid Indole Alkaloids*; Saxton, J. E., Eds.; John Wiley and Sons: New York, 1983, Vol. 25. (b) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945. (c) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748.

¹⁰² Hamashima, Y.; Suzuki, T.; Takano, H.; Shimura, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10164.

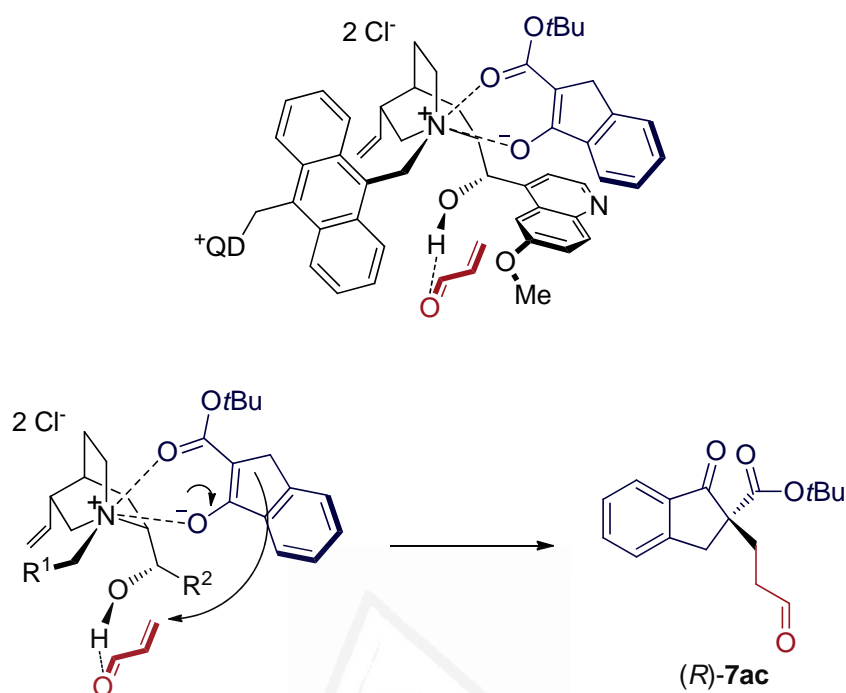


Figura 1. Posible modelo para justificar la inducción asimétrica en la adición Michael de **5a** a **6c** empleando **4**.

Esta aproximación está basada en la propuesta de Plauevent para la adición conjugada de malonato de dimetilo a 2-pentilciclopent-2-enona, paso clave en la síntesis del dihidrojasmonato de metilo.¹⁰³ De acuerdo con esta hipótesis, los grupos voluminosos (*N*-9-antracnilmetilo, 6'-metoxiquinolona y el anillo de quinuclidina) bloquean tres de las cuatro caras accesibles del tetraedro alrededor del catión amonio y limitan el área libre para posicionarse el enolato de la indanona **5a**, y formar el par iónico íntimo. Las aproximaciones del electrófilo y del nucleófilo podrían estar dirigidas por los siguientes criterios:

(1) enlace de hidrógeno entre el grupo hidroxilo libre en *C*-9 del catalizador y la función carbonilo del aceptor Michael, lo que explicaría la menor inducción asimétrica ejercida por el catalizador *O*-alilado (Tabla 1, comparar entradas 1 y 2).

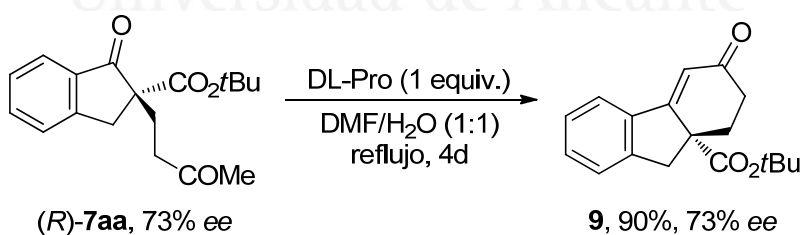
¹⁰³ Perrard, T.; Plauevent, J.-C.; Desmurs, J.-R.; Hébrault, D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2959.

(2) interacciones de van der Waals entre el grupo metoxilo en el catalizador y el átomo de carbono deficiente en electrones de la enona polarizada. La ausencia de este grupo metoxilo en el derivado de cinconidina **1a** justificaría la disminución en la enantioselectividad al emplear este catalizador (Tabla 1, comparar entradas 1 y 3).

(3) interacciones estéricas entre el anillo de 6'-metoxiquinolina, y la función carboxilato del nucleófilo. La sustitución del grupo *tert*-butoxicarbonilo en **5a** por un grupo metoxicarbonilo (**5b**) condujo a un descenso sustancial en la enantioselectividad, apoyando esta hipótesis (Tabla 2, comparar entradas 1 y 2).

El catalizador dimérico derivado de quinidina **4** se recuperó del medio de reacción con un 95% de rendimiento mediante precipitación con éter dietílico, tras evaporación del disolvente, para poder reutilizarlo posteriormente sin pérdida de actividad.

Los aductos Michael obtenidos pueden ser empleados en otras transformaciones posteriores, para dar lugar, por ejemplo, a los productos de anelación de Robinson. Así, el aducto Michael (*R*)-**7aa** enantioméricamente enriquecido se utilizó en la reacción de condensación aldólica intramolecular promovida por DL-prolina, para dar lugar a (*R*)-3-oxo-2,3,9,9a-tetrahidro-1*H*-fluoreno-9a-carboxilato de *tert*-butilo (**9**) con un 90% de rendimiento, sin observarse pérdida de actividad óptica (Esquema 13).



Esquema 13. Condensación aldólica intramolecular de (*R*)-**7aa** promovida por DL-prolina.

Cabe señalar que el empleo de condiciones básicas para llevar a cabo esta ciclación, usando sistemas KOH ac./metanol o K₂CO₃ (s)/metanol, condujo a un

drástico descenso en el exceso enantiomérico del producto **9**, posiblemente por tener lugar la reacción retro-Michael en estas condiciones.

Este tipo de tetrahidrofluorenonas han sido empleadas en la síntesis de agonistas de receptores de estrógenos del subtipo β .¹⁰⁴

I.3.4. SALES DE AMONIO DIMÉRICAS DE *CINCHONA* COMO ORGANOCATALIZADORES EN ALQUILACIONES ENANTIOSELECTIVAS

En base a los resultados obtenidos en la reacción de adición Michael enantioselectiva de β -cetoésteres cíclicos α -sustituidos, empleando las sales de amonio diméricas derivadas de *Cinchona* anteriores como organocatalizadores quirales, se decidió explorar su comportamiento en la alquilación enantioselectiva de estos mismos β -cetoésteres con bromuros de alquilo activados, como vía alternativa para la formación de estereocentros cuaternarios unidos a cuatro sustituyentes carbonados.

I.3.4.1. ESTUDIOS DE OPTIMIZACIÓN

Los estudios de optimización de las condiciones de reacción para la alquilación de β -cetoésteres cíclicos se realizaron empleando como modelo la

¹⁰⁴ (a) Wilkening, R. R.; Ratcliffe, R. W.; Fried, A. K.; Meng, D.; Sun, W.; Colwell, L.; Lambert, S.; Greenlee, M.; Nilsson, S.; Thorsell, A.; Mojena, M.; Tudela, C.; Frisch, K.; Chan, W.; Birzin, E. T.; Rohrerb, S. P.; Hammond, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3896. (b) Kinzel, O.; Fattori, D.; Muraglia, E.; Gallinari, P.; Nardi, M. C.; Paolini, C.; Roscilli, G.; Toniatti, C.; Gonzalez Paz, O.; Laufer, R.; Lahm, A.; Tramontano, A.; Cortese, R.; De Francesco, R.; Ciliberto, G.; Koch, U. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5404. (c) Scott, J. P.; Ashwood, M. S.; Brands, K. M. J.; Brewer, S. E.; Cowden, C. J.; Dolling, U.-H.; Emerson, K. M.; Gibb, A. D.; Goodyear, A.; Oliver, S. F.; Stewart, G. W.; Wallace, D. J. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 723.

reacción entre 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanona (**5a**) y bromuro de bencilo (**10a**) (Tabla 3).

Inicialmente, la reacción se llevó a cabo en condiciones heterogéneas de transferencia de fase en lugar de utilizar el sistema homogéneo DIPEA/CH₂Cl₂, que había dado lugar a la mejor enantioselectividad en la adición Michael de 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanona (**5a**) a metil vinil cetona (**6a**), para evitar la posible alquilación irreversible de la amina terciaria con el bromuro de alquilo presente en este caso.

Se utilizó la sal de amonio dimérica derivada de cinconidina **1a**, con el grupo hidroxilo en C-9 libre, como organocatalizador de transferencia de fase y condiciones similares a las utilizadas previamente por Kim para este tipo de β-cetoésteres cíclicos derivados de indanona⁷⁴ (K₂CO₃, temperatura ambiente), pero usando 5% mol de catalizador en lugar de 10% mol, por tratarse de un catalizador dimérico, y empleando una mezcla tolueno/cloroformo 7/3 v/v en lugar de tolueno, más apropiada al emplear este tipo de sales de amonio diméricas como PTCs.^{37,38,46e} Bajo estas condiciones, se consiguió un 30% *ee* del producto (*S*)-**11aa**, que se obtuvo con un 66% de rendimiento químico (Tabla 3, entrada 1).

El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC empleando una columna quiral. Como referencia, se sintetizó el correspondiente producto **11aa** racémico, utilizando bromuro de tetra-*n*-butilamonio como catalizador de transferencia de fase. La configuración absoluta de **11aa** se asignó de acuerdo a los tiempos de retención relativos descritos en la bibliografía para este producto.⁷⁵

A continuación, se realizó la reacción utilizando el correspondiente derivado de cinconidina **1b**, con el grupo hidroxilo en C-9 alilado, como catalizador, lo que condujo a un drástico descenso en la enantioselectividad (5% *ee*) (Tabla 3, entrada 2). El siguiente paso fue comprobar si el catalizador derivado de quinina daba lugar a mejores enantioselectividades. Así, cuando se utilizó **3a** como catalizador de transferencia de fase quiral, se obtuvo **11aa** con un 31% *ee*, valor similar al obtenido con **1a** (Tabla 3, comparar entradas 1 y 3), mientras que las correspondientes sales

de amonio de quinina **3b** y **3c**, con tetrafluoroborato y hexafluorofosfato como contraiones, respectivamente, proporcionaron menores enantioselectividades (Tabla 3, entradas 4 y 5).

Tabla 3. Reacción de alquilación enantioselectiva de 2-*tert*-butoxicarbonil-1-indanona con bromuro de bencilo. Optimización de las condiciones de reacción.

CC(=O)C1=Cc2ccccc2C1C(=O)OC(C)(C)C + BrCc1ccccc1
 $\xrightarrow[\text{disolvente, T}]{\text{catalizador base (5 equiv.)}}$
CC(=O)C1=Cc2ccccc2C1(Cc3ccccc3)C(=O)OC(C)(C)C

5a **10a** **11aa**

Entrada	Cat. (% mol)	Base	Disolvente ^a	T (°C)	t (h)	Rdto. (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^{c,d}
1	1a (5)	K ₂ CO ₃	PhMe/CHCl ₃	25	5	66	30 [S]
2	1b (5)	K ₂ CO ₃	PhMe/CHCl ₃	25	5	72	5 [S]
3	3a (5)	K ₂ CO ₃	PhMe/CHCl ₃	25	5	61	31 [S]
4	3b (5)	K ₂ CO ₃	PhMe/CHCl ₃	25	5	39	20 [S]
5	3c (5)	K ₂ CO ₃	PhMe/CHCl ₃	25	5	98	24 [S]
6	2 (5)	K ₂ CO ₃	PhMe/CHCl ₃	25	42	98	27 [R]
7	4 (5)	K ₂ CO ₃	PhMe/CHCl ₃	25	43	98	42 [R]
8	4 (5)	Cs ₂ CO ₃	PhMe/CHCl ₃	25	16	98	36 [R]
9	4 (5)	K ₃ PO ₄ ·H ₂ O	PhMe/CHCl ₃	25	8	98	42 [R]
10	4 (5)	KOH	PhMe/CHCl ₃	25	1	98	55 [R]
11	4 (5)	LiOH	PhMe/CHCl ₃	25	19	27	0
12	4 (5)	NaOH	PhMe/CHCl ₃	25	16	67	22 [R]
13	4 (5)	CsOH·H ₂ O	PhMe/CHCl ₃	25	1	98	48 [R]
14	4 (5)	KOH ac. 50%	PhMe/CHCl ₃	25	1	98	30 [R]
15	4 (5)	KOH	PhMe	25	2	98	50 [R]

Tabla 3. Continuación.

Entrada	Cat. (% mol)	Base	Disolvente ^a	T (°C)	t (h)	Rdto. (%) ^b	ee (%) ^{c,d}
16	4 (5)	KOH	CH ₂ Cl ₂	25	2	98	53 [R]
17	4 (5)	KOH	PhMe/CHCl ₃	0	6	98	53 [R]
18	4 (5)	KOH	PhMe/CHCl ₃	-40	7	30	16 [R]
19	4 (5)	KOH	CH ₂ Cl ₂	0	1	98	27 [R]
20	4 (10)	KOH	PhMe/CHCl ₃	25	2	98	51 [R]
21	3a (5)	KOH	PhMe/CHCl ₃	25	1	85	9 [S]
22	4 (5)	DIPEA	CH ₂ Cl ₂	25	3	32	11 [R]
23	8 (10)	KOH	PhMe/CHCl ₃	25	0.5	98	51 [R]

^a Cuando se usó la mezcla PhMe/CHCl₃ como disolvente, la relación v/v fue de 7/3. ^b Determinado mediante ¹HRMN, usando difenilmetano como patrón. ^c Entre corchetes aparece la configuración absoluta del producto **11aa**. ^d Excesos enantioméricos y configuración absoluta determinados mediante HPLC quiral, empleando una columna Daicel Chiralcel OD-H (Ref. 75).

Con el objetivo de comprobar si los catalizadores derivados de cinconina, **2**, y de quinidina, **4**, presentaban un comportamiento pseudoenantiomérico con respecto a los derivados de cinconidina, **1a**, y quinina, **3a**, respectivamente, en esta reacción de alquilación de β-cetoésteres, se llevaron a cabo sendas reacciones. Cuando se utilizó la sal de amonio dimérica derivada de cinconina **2**, se observó una enantioinducción opuesta y de valor absoluto comparable a la obtenida usando **1a** (Tabla 3, entrada 6). Sin embargo, cuando se empleó el catalizador derivado de quinidina **4**, se observó un aumento de la enantioselectividad en **11aa**, que se obtuvo con un 42% ee y configuración opuesta a la obtenida a partir de **3a** (Tabla 3, entrada 7). A la vista de estos resultados, se prosiguió con la optimización del proceso empleando la sal de amonio dimérica derivada de quinidina **4**, con el grupo hidroxilo en C-9 libre.

La siguiente etapa en la optimización fue estudiar los efectos que tendría sobre la enantioselectividad el empleo de otras bases, como carbonatos con otros cationes diferentes al potasio, fosfatos o hidróxidos. Así, el empleo de carbonato de cesio como base condujo a una ligera disminución en la enantioselectividad (Tabla 3, entrada 8). Cuando la reacción se llevó a cabo usando una base más fuerte, como el fosfato de potasio monohidrato, se obtuvo el producto **11aa** con el mismo exceso enantiomérico y en un tiempo de reacción menor que al emplear el correspondiente carbonato (Tabla 3, comparar entradas 7 y 9). A continuación, se exploró el comportamiento de una base mucho más fuerte, como hidróxido de potasio sólido, alcanzándose en este caso un 55% *ee* en el producto (*R*)-**11aa**, que se obtuvo con un rendimiento químico excelente, en un tiempo de reacción mucho más reducido (Tabla 3, entrada 10). Se analizaron otros hidróxidos, como el hidróxido de litio, de sodio y el hidróxido de cesio monohidrato. Sin embargo, el empleo de hidróxido de litio como base condujo a un drástico descenso en el rendimiento químico (27%), obteniéndose el producto **11aa** racémico (Tabla 3, entrada 11), mientras que el hidróxido de sodio llevó al compuesto (*R*)-**11aa** con un 22% *ee* (Tabla 3, entrada 12). El empleo de hidróxido de cesio monohidrato no mejoró la enantioselectividad (Tabla 3, comparar entradas 10 y 13), por lo que se prosiguió con la optimización usando hidróxido de potasio como base.

Seguidamente, se decidió estudiar la posibilidad de emplear condiciones de transferencia de fase líquido-líquido, usando un sistema bifásico formado por una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 50% y una mezcla tolueno/cloroformo. Sin embargo, estas condiciones condujeron a un descenso en la enantioselectividad (Tabla 3, entrada 14). A continuación, se investigaron otros disolventes, como tolueno o diclorometano, obteniéndose enantioinducciones ligeramente inferiores (Tabla 3, entradas 15 y 16).

El siguiente paso fue investigar si la enantioselectividad de la reacción se podía incrementar si se efectuaba una disminución de la temperatura de la reacción. Así, cuando la reacción se llevó a cabo a 0 °C, no se produjo mejora en la enantioselectividad (Tabla 3, entrada 17), mientras que un mayor descenso de la

temperatura hasta -40 °C condujo a un claro detrimento (Tabla 3, entrada 18). Esta disminución de la enantioselectividad con la temperatura podría deberse a un descenso de la solubilidad del catalizador, por lo que se decidió estudiar el efecto de la temperatura al emplear un disolvente más polar, como el diclorometano. Sin embargo, en este caso se observó nuevamente un deterioro en el exceso enantiomérico del producto alquilado (*R*)-**11aa**, al trabajar a 0 °C (Tabla 3, comparar entradas 16 y 19).

Cuando se llevó a cabo la reacción utilizando doble carga de catalizador (10% molar), no se observó mejora en la enantioinducción (Tabla 3, entrada 20). Asimismo, el empleo del derivado de quinina pseudoenantiomérico **3a**, en las mejores condiciones de reacción, dio lugar a una inducción asimétrica mucho menor que al utilizar **4** (Tabla 3, entrada 21).

A continuación, con el fin de comparar las condiciones de transferencia de fase óptimas para esta reacción de alquilación con las condiciones homogéneas previamente empleadas en la reacción de adición Michael de estos mismos β -cetoésteres cíclicos (DIPEA como base y diclorometano como disolvente), se llevó a cabo la correspondiente reacción, lo que resultó en un drástico descenso en la enantioselectividad y en el rendimiento químico de **11aa**, posiblemente debido a la alquilación de la base (Tabla 3, comparar entradas 10 y 22).

Finalmente, se llevó a cabo la reacción utilizando la sal de amonio monomérica **8**, derivada de quinidina, para comparar su efectividad con la del derivado dímérico (**4**), en la alquilación del β -cetoéster **5a** con bromuro de bencilo (**10a**). La reacción se realizó utilizando doble carga de catalizador, por tratarse de un catalizador monomérico, en las mejores condiciones de reacción, obteniéndose una enantioselectividad ligeramente inferior a la obtenida con **4** (Tabla 3, comparar entradas 10 y 23).

I.3.4.2. ESTUDIO DE OTROS SUSTRATOS

Se exploró el comportamiento de diferentes β -cetoésteres cíclicos α -sustituídos y de otros bromuros de alquilo activados, utilizando el catalizador de transferencia de fase (**4**) y las condiciones de reacción mejores para la reacción de alquilación enantioselectiva de 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanona (**5a**) con bromuro de bencilo (**10a**) (hidróxido de potasio sólido como base, una mezcla PhMe/CHCl₃ 7:3 v/v como disolvente, 25 °C) (Tabla 4).

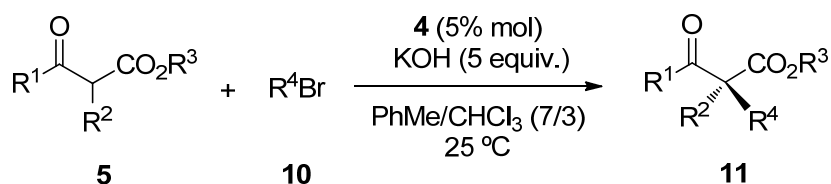
Los excesos enantioméricos se determinaron mediante análisis por HPLC con columna quiral. Como referencia, se sintetizaron los correspondiente productos **11** racémicos, empleando bromuro de tetra-*n*-butilamonio como catalizador de transferencia de fase. La estereoquímica se asignó de acuerdo a los tiempos de retención relativos en HPLC descritos en la bibliografía (ver Parte Experimental). La configuración absoluta de los nuevos productos se asignó tentativamente, mediante comparación del orden de elución de sus enantiómeros con el de otros β -cetoésteres cíclicos alquilados enantioenriquecidos estructuralmente similares de configuración conocida, empleando la misma columna quiral. En los casos en que fue posible, se confirmó dicha configuración mediante comparación con la obtenida empleando una metodología diferente, basada en el empleo de sales de amonio cuaternarias derivadas de binaftilo, así como de otros quats derivadas de alcaloides de *Cinchona*.^{74,75}

En primer lugar, se investigó la influencia que tendría sobre la inducción asimétrica el emplear un grupo metoxycarbonilo sobre el anillo de indanona, en lugar del grupo *terc*-butoxicarbonilo presente en **5a**, así como el utilizar derivados con estructura de tetralona en lugar de indanona. Así, al emplear 2-metoxycarbonil-1-indanona (**5b**), y 2-metoxycarbonil-1-tetralona (**5c**), los correspondientes productos cuaternizados (*R*)-**11ba** y (*S*)-**11ca**, respectivamente, se obtuvieron con excesos enantioméricos considerablemente menores (Tabla 4, entradas 2 y 3), por lo que se eligió la estructura de 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanona para el posterior estudio de los efectos de la presencia de grupos electrón-donores y electrón-atrayentes sobre los

Discusión de Resultados

anillos aromáticos, tanto en la indanona como en los bromuros de bencilo, así como de otros bromuros de alquilo activados.

Tabla 4. Reacción de alquilación asimétrica de β -cetoésteres con bromuros de alquilo activados empleando **4** como catalizador de transferencia de fase.



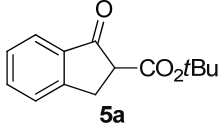
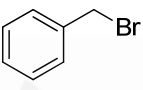
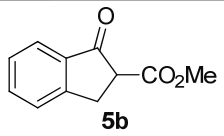
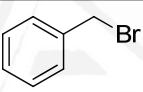
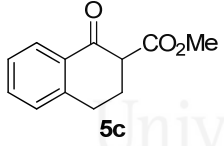
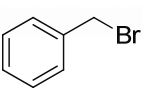
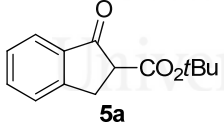
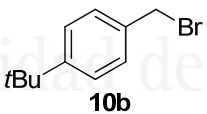
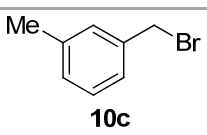
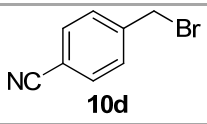
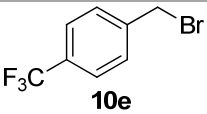
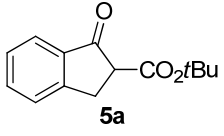
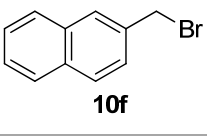
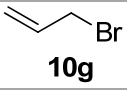
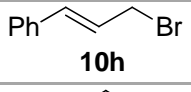
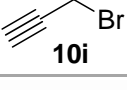
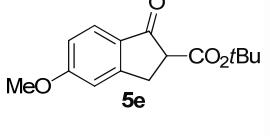
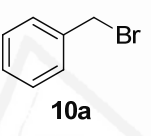
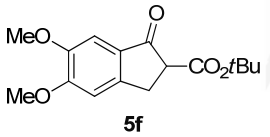
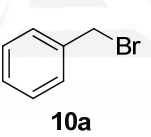
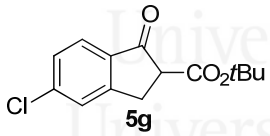
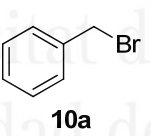
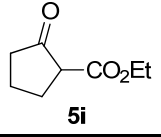
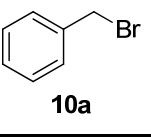
Ent	Nucleófilo	R ² Br	t (h)	N ^o	Rdto. (%) ^a	ee (%) ^b
1			1	(R)- 11aa	98	55
2			1	(R)- 11ba ^c	87	24
3			1	(S)- 11ca ^c	98	12
4			2	(R)- 11ab ^c	98	48
5			5	(R)- 11ac ^c	86	47
6			3	(R)- 11ad ^c	89	50
7			1	(R)- 11ae ^c	97	52

Tabla 4. Continuación.

Ent	Nucleófilo	R ² Br	t (h)	N ^o	Rdto. (%) ^a	ee (%) ^b
8			1	(R)- 11af ^c	98	50
9			2	(R)- 11ag ^c	59	41
10			2	(R)- 11ah ^c	98	48
11			8	(R)- 11ai ^c	92	40
12			2	(R)- 11ea ^c	98	40
13			2	(R)- 11fa ^c	86	33
14			2	(R)- 11ga ^c	98	38
15			1	-	0	-

^a Determinado mediante ¹HRMN, usando difenilmetano como patrón. ^b A menos que se indique otra cosa, excesos enantioméricos y configuración absoluta determinados mediante HPLC quiral empleando columnas Daicel Chiralcel OD-H, Chiralpak AD-H y Chiralpak AS-H (ver Parte Experimental). ^c Configuración absoluta determinada tentativamente (ver Parte Experimental).

A continuación, se estudiaron diferentes bromuros de alquilo activados, incluyendo bromuros de bencilo con distintos grupos electrón-donores y electrón-atrayentes, así como 2-(bromometil)naftaleno, y bromuros de alilo y propargilo. Así,

se emplearon bromuro de 4-*terc*-butilbencilo (**10b**) y bromuro de 3-metilbencilo (**10c**), que dieron lugar a enantioselectividades similares (48 y 47% *ee*, respectivamente), aunque en el caso del bromuro de 3-metilbencilo, algo más impedido estéricamente, la velocidad de la reacción fue algo menor (Tabla 4, entradas 4 y 5). Grupos electrón-atrayentes sobre el anillo aromático, como un grupo nitrilo o un grupo trifluorometilo, condujeron a enantioselecciones algo mayores, aunque inferiores al caso en que se empleaba bromuro de bencilo (Tabla 4, comparar entradas 6 y 7 con entrada 1).

Al realizar la alquilación de 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanona con 2-(bromometil)naftaleno (**10f**), el producto (*R*)-**11af** fue obtenido casi cuantitativamente con un 50% *ee*, tras una hora de reacción (Tabla 4, entrada 8). La utilización de bromuros alílicos y bromuro de propargilo condujo a enantioselectividades algo menores. Así, el empleo de bromuro de alilo (**10g**) y bromuro de cinamilo (**10h**) como agentes de alilación, proporcionaron los correspondientes compuestos (*R*)-**11ag** y (*R*)-**11ah** con 41 y 48% *ee*, respectivamente (Tabla 4, entradas 9 y 10), mientras que el bromuro de propargilo (**10i**) dio un 40% *ee* (Tabla 4, entrada 11).

A diferencia de la tendencia observada en la enantioselectividad de la adición Michael al emplear derivados de 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanona con anillos aromáticos ricos y pobres en densidad electrónica, el empleo de 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanonas sustituidas ocasionó un notable descenso en la inducción asimétrica en la reacción de alquilación, al emplear sustituyentes tanto electrón-atrayentes como electrón-dadores sobre el anillo aromático. Así, cuando se usaron 2-*terc*-butoxicarbonil-5-metoxi-1-indanona (**5e**) y 2-*terc*-butoxicarbonil-5,6-dimetoxi-1-indanona (**5f**), los correspondientes productos bencilados fueron obtenidos con un 40 y un 33% *ee* respectivamente (Tabla 4, entradas 12 y 13), mientras que 2-*terc*-butoxicarbonil-5-cloro-1-indanona (**5g**) proporcionó un 38% *ee* (Tabla 4, entrada 14). Por otra parte, al emplear un β -cetoéster monocíclico como 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**5i**), se obtuvo una mezcla intratable.

Es interesante remarcar que el catalizador dimérico derivado de quinidina **4** pudo ser recuperado del medio de reacción con un 95% de rendimiento, mediante precipitación con éter dietílico, tras filtración de la base. La sal de amonio recuperada se reutilizó hasta tres veces en la reacción modelo, dando lugar a prácticamente idénticos rendimientos y enantioselectividades.

I.3.5. SALES DE AMONIO DIMÉRICAS DE *CINCHONA* COMO ORGANOCATALIZADORES EN AMINACIONES ENANTIOSELECTIVAS

Las anteriores sales de amonio diméricas, derivadas de alcaloides de *Cinchona*, fueron empleadas en la reacción de aminación electrofílica enantioselectiva de β -cetoésteres cíclicos α -sustituidos y de otros sistemas relacionados, también con grupos metino ácidos, con diferentes azodicarboxilatos de dialquilo.

I.3.5.1. ESTUDIOS DE OPTIMIZACIÓN

Inicialmente, se realizó la optimización de las condiciones de reacción. Se llevó a cabo la reacción modelo de adición de 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanona (**5a**) a azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (**12a**), empleando las condiciones óptimas usadas en la anterior adición Michael de este tipo de β -cetoésteres (la sal de amonio derivada de quinidina **4** como organocatalizador, 30% mol de DIPEA como base y diclorometano como disolvente) (Tabla 5). Cuando se empleó un 5% mol de **4**, trabajando a temperatura ambiente, la aminación tuvo lugar con un rendimiento químico excelente, obteniéndose el producto **13aa** con sólo un 22% *ee* (Tabla 5, entrada 1).

Se estudió entonces la posibilidad de emplear otro azodicarboxilato más impedido estéricamente en esta reacción de aminación de 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanona (**5a**), como azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (**12b**), bajo las mismas condiciones de reacción, lo que condujo a una enantioselectividad menor, en un tiempo de reacción considerablemente superior (Tabla 5, entrada 2). A la vista de estos resultados, se prosiguió con la optimización del proceso empleando DEAD (**12a**) como agente de aminación.

Los excesos enantioméricos se determinaron mediante análisis por HPLC empleando una columna quiral (ver Parte Experimental). Como referencia, se sintetizaron los correspondientes productos **13aa** y **13ab** racémicos, empleando las anteriores condiciones de reacción, en ausencia del organocatalizador quiral. No se pudo llevar a cabo la asignación de la configuración absoluta de los compuestos **13aa** y **13ab**, ya que no existen asignaciones en la bibliografía para hidrazinas enantioenriquecidas estructuralmente similares.

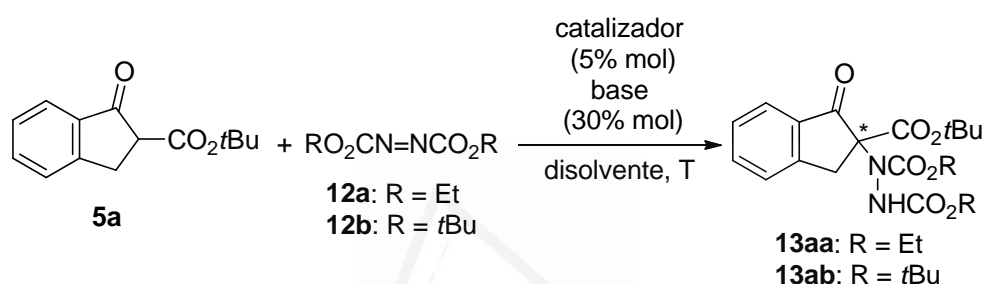
Seguidamente, se exploraron otras bases orgánicas no iónicas, como trietilamina o el fosfaceno BEMP, que proporcionaron enantioselectividades inferiores (Tabla 5, entradas 3 y 4), por lo que se decidió investigar esta reacción bajo condiciones heterogéneas de transferencia de fase. Así, se llevó a cabo la reacción empleando carbonato de potasio sólido como base, el catalizador derivado de quinidina **4** y diclorometano como disolvente, trabajando a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones, se logró un ligero incremento en la inducción asimétrica, obteniéndose el producto **13aa** con un 30% *ee* (Tabla 5, entrada 5). En base a la mejora observada al trabajar en condiciones de transferencia de fase, los experimentos subsiguientes se realizaron empleando sistemas bifásicos.

A continuación, se comprobó si la sal de amonio dimérica derivada de cinchonina **2** daba lugar a mejores enantioselectividades. Sin embargo, no se observó inducción asimétrica en este caso (Tabla 5, entrada 6).

Dada la efectividad del empleo de una mezcla tolueno/cloroformo 7/3 v/v como disolvente al utilizar este tipo de sales de amonio diméricas en condiciones de

transferencia de fase,^{37,38,46e} se estudió el comportamiento de esta mezcla de disolventes en la reacción de aminación electrofílica de 2-*tert*-butoxicarbonil-1-indanona (**5a**) con azodicarboxilato de dietilo (**12a**). Sin embargo, estas condiciones no mejoraron la enantioselectividad de la reacción (Tabla 5, entrada 7). Al emplear únicamente tolueno como disolvente, se obtuvo el aducto **13aa** racémico (Tabla 5, entrada 8).

Tabla 5. Aminación enantioselectiva de 2-*tert*-butoxicarbonil-1-indanona (**6a**) con azodicarboxilatos de dialquilo. Optimización de las condiciones de reacción.



Ent	R	Cat. (% mol)	Base	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rdto. (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b
1	Et (12a)	4 (5)	DIPEA	CH ₂ Cl ₂	25	1	84	22
2	<i>t</i> Bu (12b)	4 (5)	DIPEA	CH ₂ Cl ₂	25	27	87	15
3	Et (12a)	4 (5)	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	25	1	57	10
4	Et (12a)	4 (5)	BEMP	CH ₂ Cl ₂	25	9	73	8
5	Et (12a)	4 (5)	K ₂ CO ₃ (s)	CH ₂ Cl ₂	25	1	48	30
6	Et (12a)	2 (5)	K ₂ CO ₃ (s)	CH ₂ Cl ₂	25	3	50	0
7	Et (12a)	4 (5)	K ₂ CO ₃ (s)	PhMe/CHCl ₃ ^c	25	1	57	19
8	Et (12a)	4 (5)	K ₂ CO ₃ (s)	PhMe	25	1	97	0
9	Et (12a)	4 (5)	PhCO ₂ K	CH ₂ Cl ₂	25	2	64	28
10	Et (12a)	4 (5)	K ₂ HPO ₄ (s)	CH ₂ Cl ₂	25	1	68	31
11	Et (12a)	4 (5)	KOH (s)	CH ₂ Cl ₂	25	1	87	3

Tabla 5. Continuación.

Ent	R	Cat. (% mol)	Base	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rdto. (%) ^a	ee (%) ^b
12	Et (12a)	4 (5)	K ₂ HPO ₄ ac. 50%	CH ₂ Cl ₂	25	1	70	15
13	Et (12a)	4 (5)	K ₂ HPO ₄ (s)	CH ₂ Cl ₂	0	1.5	92	34
14	Et (12a)	4 (5)	K ₂ HPO ₄ (s)	CH ₂ Cl ₂	-20	3	84	32
15	Et (12a)	3a (5)	K ₂ HPO ₄ (s)	CH ₂ Cl ₂	0	1	68	29 ^d
16	Et (12a)	8 (10)	K ₂ HPO ₄ (s)	CH ₂ Cl ₂	25	1	59	28

^a Determinado mediante ¹H RMN, usando difenilmetano como patrón. ^b Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC quiral empleando columnas Daicel Chiralcel OD-H, para **13aa**, y Chiralpak AD-H, para **13ab** (ver Parte Experimental). ^c La relación v/v fue de 7/3. ^d Se obtuvo como enantiómero mayoritario la imagen especular de **13aa**.

A continuación, se investigaron otras bases inorgánicas. Cuando se empleó benzoato de potasio, se obtuvo un exceso enantiomérico ligeramente inferior al observado al emplear carbonato de potasio (Tabla 5, comparar entradas 5 y 9), mientras que la utilización de hidrogenofosfato de potasio proporcionó el producto **13aa** con un 31% *ee* y un rendimiento químico excelente (Tabla 5, entrada 10). Una base mucho más fuerte, como el hidróxido de potasio, condujo a un drástico descenso en la enantioselectividad (Tabla 5, entrada 11). A la vista de estos datos, se eligió hidrogenofosfato de potasio como base a utilizar.

El empleo de condiciones de transferencia de fase líquido-líquido, usando un sistema bifásico formado por una disolución acuosa de hidrogenofosfato de potasio al 50% y una mezcla tolueno/cloroformo, dio lugar a un deterioro en la inducción asimétrica (Tabla 5, entrada 12).

Finalmente, se exploró el efecto de la temperatura de reacción sobre la enantioselectividad en esta reacción de hidrazinación enantioselectiva. Al trabajar a 0 °C, la reacción tuvo lugar en un tiempo de reacción algo superior, conduciendo al aducto aminado **13aa** con un rendimiento casi cuantitativo y un exceso enantiomérico ligeramente superior (Tabla 5, comparar entradas 10 y 13). Una

disminución mayor de la temperatura hasta -20 °C no resultó efectiva (Tabla 5, entrada 14).

Al emplear la sal de amonio pseudoenantiomérica **3a**, derivada de quinina, en las mejores condiciones de reacción, se obtuvo la hidrazina **13aa** con un menor exceso enantiomérico (29%), con una configuración absoluta opuesta a la obtenida previamente empleando la sal dimérica de quinidina (Tabla 5, entrada 15).

Finalmente, el empleo de la sal de amonio monomérica derivada de quinidina **8** condujo a un exceso enantiomérico algo inferior al obtenido con la sal **4** (Tabla 5, comparar entradas 10 y 16).

I.3.5.2. ESTUDIO DE OTROS SUSTRATOS

Se llevó a cabo la aminación enantioselectiva de diferentes β -cetoésteres cíclicos α -sustituídos y de otros sistemas relacionados, empleando el mejor aceptor (azodicarboxilato de dietilo, **12a**) y las condiciones de reacción mejores para la reacción de 2-*tert*-butoxicarbonil-1-indanona (**5a**) con DEAD (**12a**) (**4** como catalizador, hidrogenofosfato de potasio como base, CH₂Cl₂ como disolvente, a 0 °C) (Tabla 6).

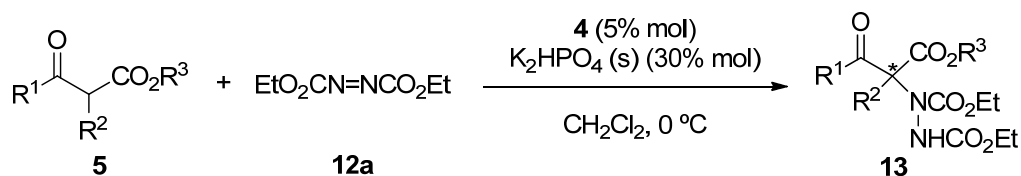
Los excesos enantioméricos se determinaron mediante análisis por HPLC empleando una columna quirál (ver Parte Experimental). Como referencia, se sintetizaron los correspondientes productos **13** racémicos, empleando las mismas condiciones de reacción, en ausencia del organocatalizador quirál. No se pudo llevar a cabo la asignación de la configuración absoluta, ya que no existen asignaciones en la bibliografía para hidrazinas enantioenriquecidas estructuralmente similares.

Inicialmente, se exploró la influencia del grupo alquilo en el éster de las 2-alcoxycarbonil-1-indanonas, sobre la enantioselectividad. Así, el empleo del éster metílico en la estructura de indanona, en lugar del grupo *tert*-butoxicarbonilo presente en **5a**, proporcionó el correspondiente compuesto aminado **13ba** racémico

Discusión de Resultados

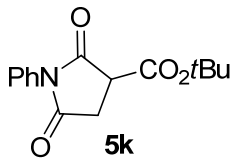
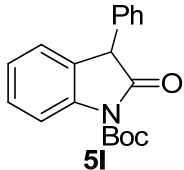
(Tabla 6, entrada 2), por lo que se eligió el grupo *terc*-butilo en la función carboxilato para el subsiguiente estudio de los efectos estereoelectrónicos.

Tabla 6. Reacción de aminación enantioselectiva de β -cetoésteres y compuestos relacionados, con azodicarboxilatos de dialquilo empleando **4** como PTC.



Entrada	Nucleófilo	t (h)	Nº	Rdto. (%) ^a	ee (%) ^b
1		1.5	13aa	92	34
2		0.5	<i>rac</i> - 13ba	64	0
3		1	13da	67	27
4		1	13ea	61	20
5		2	13fa	49	21
6		1	13ha	66	41

Tabla 6. Continuación.

Entrada	Nucleófilo	t (h)	Nº	Rdto. (%) ^a	ee (%) ^b
7	 5k	1.5	13ka	98	22
8	 5l	1	13la	73	30

^a Determinado mediante ¹HRMN, usando difenilmetano como patrón. ^b Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC quiral empleando columnas Daicel Chiralcel OD-H y Chiralpak AD-H (ver Parte Experimental).

Se llevó a cabo la reacción empleando 2-*tert*-butoxicarbonil-1-indanonas con diferentes grupos, tanto electrón-donores como electrón-atrayentes, en el anillo aromático, observándose una tendencia opuesta a la obtenida en la reacción de adición Michael enantioselectiva. Así, el empleo de anillos ricos en densidad electrónica proporcionó los correspondientes aductos **13** con enantioselectividades menores que en el caso de la 2-*tert*-butoxicarbonil-1-indanona (**5a**). Al utilizar grupos activantes por hiperconjugación, como en la 2-*tert*-butoxicarbonil-5-metil-1-indanona (**5d**), se obtuvo un 27% *ee* en el producto aminado **13da** (Tabla 6, entrada 3), mientras que grupos electrón-donores aún más fuertes, como el grupo metoxilo, originaron enantioselectividades incluso menores, como se observa en los productos aminados procedentes de 2-*tert*-butoxicarbonil-5-metoxi-1-indanona (**5e**) y 2-*tert*-butoxicarbonil-5,6-dimetoxi-1-indanona (**5f**), que se obtuvieron con un 20 y un 21% *ee*, respectivamente (Tabla 6, entradas 4 y 5).

Sin embargo, grupos desactivantes débiles sobre el anillo de indanona, como el presente en 5-bromo-2-*tert*-butoxicarbonil-1-indanona (**5h**), condujeron a un aumento en el exceso enantiomérico de **13ha** (41% *ee*) (Tabla 6, entrada 6).

A continuación, se llevó a cabo la reacción de hidrazinación enantioselectiva de 2,5-dioxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (**5k**) con azodicarboxilato de dietilo. En este caso, se obtuvo el correspondiente compuesto aminado **13ka** con un 22% *ee* y un rendimiento químico excelente (Tabla 6, entrada 7).

Cabe destacar que la hidrazina enantioméricamente enriquecida **13ka** obtenida en esta transformación, es un intermedio clave en la síntesis total del inhibidor de la aldosa reductasa AS-3201 (**L**: Ranirestat)⁹⁵ (Esquema VII, Antecedentes Bibliográficos).

Dado que existen multitud de compuestos biológicamente activos con la estructura 3-amino-3-fenil-2-oxoindol, muchos de los cuales han exhibido significantes propiedades farmacéuticas, como el antagonista del receptor vasopresina SSR-149415,¹⁰⁵ el compuesto 3-fenil-2-oxoindolina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**5l**) se empleó como nucleófilo en la adición a azodicarboxilato de dietilo (**12a**). El producto aminado **13la** se obtuvo con un 73% de rendimiento y un 30% *ee* tras una hora de reacción (Tabla 6, entrada 8).

Nuevamente, el catalizador dimérico derivado de quinidina **4** se recuperó del medio de reacción mediante precipitación con éter dietílico con un 91% de rendimiento, tras filtración de la base, y se reutilizó en la reacción modelo entre 2-*terc*-butoxicarbonil-1-indanona (**5a**) y azodicarboxilato de dietilo (**12a**), dando lugar a prácticamente idénticos rendimiento y enantioselectividad.

En resumen, las sales de amonio diméricas **1-4**, derivadas de cinconidina, cinconina, quinina y quinidina, respectivamente, se han empleado como organocatalizadores quirales en adiciones Michael, alquilaciones y aminaciones enantioselectivas de β -cetoésteres cíclicos, generándose en todos los casos centros estereogénicos cuaternarios. Los productos cuaternizados se obtienen con enantioselectividades altas, para el caso de la reacción Michael enantioselectiva, y de moderadas a bajas, en las alquilaciones y aminaciones asimétricas. Los mejores

¹⁰⁵ (a) Gilles, G.; Claudine, S. L. *Stress* **2003**, *6*, 199. (b) Bernard, K.; Bogliolo, S.; Ehrenfeld, J. *Br. J. Pharmacol.* **2005**, *144*, 1037.

resultados se alcanzan al emplear la sal derivada de quinidina **4**, mientras que la sal pseudoenantiomérica **3a** conduce al enantiómero opuesto. Los catalizadores pueden ser recuperados del medio de reacción y reutilizados.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



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 de ^1H y ^{13}C se efectuaron con espectrómetros Bruker AC-300 y Bruker Advance 400, a 300 MHz y 75 MHz, y a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente, empleando cloroformo deuterado como disolvente, si no se indica lo contrario, y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

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 (EI) se llevaron a cabo en un Finnigan MAT 95S.

Los análisis elementales fueron realizados en un analizador Carlo Erba CHNS-O EA1108.

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 columna se llevó a cabo sobre gel de sílice Cica-Merck 60 (230-400 mesh ASTM).

La cromatografía de capa fina analítica se realizó sobre láminas recubiertas de gel de sílice 60 F₂₅₄ Merck.

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. Las condiciones (columna, eluyente y flujo) y los tiempos de retención se indican en cada caso.

I.4.2. DESCRIPCIÓN DE LAS EXPERIENCIAS

I.4.2.1. PREPARACIÓN DEL 9,10-BIS(CLOROMETIL)ANTRACENO⁹⁶

Una mezcla de dioxano (60 mL) y HCl 12M (10 mL) se saturó con HCl (g) durante 20 minutos. Se añadió a la mezcla antraceno (42.1 mmol, 7.5 g) y paraformaldehído (6.4 g), agitándose lentamente y calentando a reflujo la misma, mientras se introducía una fina dispersión de HCl (g) durante 2 h. Después de agitar 3 h, se detuvo el calentamiento y se agitó durante 16 h. El sólido amarillo que apareció se separó por filtración y se lavó con dioxano (5 x 20 mL), obteniéndose el 9,10-bis(clorometil)antraceno (9.5 g, 82%).

I.4.2.2. PREPARACIÓN DE LAS SALES DE AMONIO **1a** Y **2**³⁷

Sobre una suspensión de cinconidina o cinconina (8.8 mmol, 2.36 g) en una mezcla EtOH/DMF/CHCl₃ (5/6/2 v/v/v, 25 mL), se adicionó 9,10-bis(clorometil)antraceno (4 mmol, 1.1 g) y la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. El crudo de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH (25 mL) y se añadió agitando sobre Et₂O (75 mL). El sólido formado se filtró y se lavó con Et₂O (3 x 20 mL), recristalizándose después con MeOH/Et₂O (2 veces), obteniéndose así los productos **1a** (2.93 g, 85%) y **2** (2.76 g, 80%).

I.4.2.3. PREPARACIÓN DE LAS SALES DE AMONIO 3a Y 4

Sobre una suspensión de quinina o quinidina (4.4 mmol, 1.43 g) en una mezcla EtOH/DMF/CHCl₃ (5/6/2 v/v/v, 13 mL), se añadió 9,10-bis(clorometil)antraceno (2 mmol, 550 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. El crudo de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se adicionó agitando sobre Et₂O (50 mL). El sólido formado se filtró y se lavó con Et₂O (3 x 10 mL), recristalizándose después con acetato de etilo en el caso del dímero de quinina, y en CH₂Cl₂/hexano en el caso del dímero de quinidina, obteniéndose así los productos **3a** (1.22 g, 66%) y **4** (1.23 g, 68%). Los datos físicos y espectroscópicos de ambos se detallan a continuación.

Biscloruro de 9,10-antracenedimetil- α,α' -bisquininio (3a). Sólido amarillo. P.f. 176 °C (descompone). $[\alpha]_D^{25}$ -444 (c 0.5, CHCl₃). IR (KBr): ν = 3347, 1619, 1508, 1455, 1241, 1029 cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 9.00 (2H, m), 8.86 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 8.06 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.91-7.72 (4H, m), 7.53 (1H, dd, *J* = 9.3, 2.6 Hz), 7.42-7.37 (1H, m), 7.17-7.09 (1H, m), 6.77-6.74 (1H, m), 5.84-5.65 (2H, m), 4.97-4.93 (2H, m), 4.51-4.47 (1H, m), 4.39-4.36 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.06-4.02 (1 H, m), 3.83-3.77 (1H, m), 3.68-3.62 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.01 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.44-1.38 (1H, m) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 157.2, 147.6, 144.5, 143.8, 138.7, 133.1, 132.8, 131.3, 127.1, 125.5, 124.2, 121.8, 120.5, 116.4, 102.9, 68.7, 64.2, 59.8, 55.4, 54.9, 51.5, 37.2, 25.6, 24.5, 20.8 ppm.

Biscloruro de 9,10-antracenedimetil- α,α' -bisquinidinio (4). Sólido amarillo. P.f. 192 °C (descompone). $[\alpha]_D^{25}$ +339 (c 0.5, CHCl₃). IR (KBr): ν = 3297, 2362, 1619, 1509, 1245, 1229, 1024 cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 8.87-8.82 (m, 1H), 8.73 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 7.95 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 7.89-7.76 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H, *J* = 9.2, 2.6 Hz), 6.53 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.10-5.94 (m, 2H), 5.24-5.19 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.76 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.14-1.03 (m, 1H) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 157.9, 147.4, 145.4, 143.8, 138.0, 137.9, 132.9, 132.7, 131.3, 125.6, 122.0, 118.8, 116.7, 101.8, 65.8, 58.9, 56.9, 55.5, 48.0, 46.9, 36.4, 26.8, 22.7, 17.1 ppm.

I.4.2.4. PREPARACIÓN DE LA SAL DE AMONIO **1b**^{33a}

Sobre una solución de la sal de amonio **1a** (1.55 mmol, 1.33 g) en CH₂Cl₂ (7 mL) se añadió bromuro de alilo (10.1 mmol, 910 µL) y una disolución de KOH al 50% (15.5 mmol, 1.9 mL). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con H₂O (5 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). La reunión de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de filtración y posterior evaporación del disolvente (15 Torr) se obtuvo el sólido, que se lavó con Et₂O (3 x 15 mL), obteniéndose el producto **1b** (1.17 g, 73%).

Los datos físicos y espectroscópicos para el producto **1b** ya han sido descritos.³⁷

I.4.2.5. PREPARACIÓN DE LAS SALES DE AMONIO **3b** Y **3c**

Sobre una solución de la sal de amonio **3a** (0.52 mmol, 480 mg) en acetonitrilo (9 mL) se adicionó NaBF₄ ó KPF₆ (3 equiv.). La mezcla se agitó vigorosamente durante 24 h a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La reunión de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de filtración y evaporación del disolvente (15 Torr), el sólido se lavó con Et₂O (3 x 15 mL), obteniéndose los productos **3b** (326 mg, 61%) con tetrafluoroborato, y **3c** (299 mg, 50%) con hexafluorofosfato. Los datos físicos y espectroscópicos de ambos se detallan a continuación.

Bistetrafluoroborato de 9,10-antracenildimetil- α,α' -bisquininio (3b). Sólido amarillo. P.f. 204 °C (descompone). $[\alpha]_D^{25}$ -112 (*c* 0.1, CHCl₃). IR (KBr): ν = 3397, 1621, 1509, 1458, 1241, 1083, 1033, 861, 829, 777 cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 9.03 (m, 1H), 8.89 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 8.82 (m, 1H), 8.08 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 7.90-7.87 (m, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H, *J* = 9.2, 2.2 Hz), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.76-6.71 (m, 1H), 5.87-5.65 (m, 2H), 5.03-4.97 (m, 2H), 4.57-4.39 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.09-3.96 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 158.2, 148.6, 145.0, 144.8, 139.0, 133.9, 133.5, 132.4, 126.3, 125.0, 122.7, 121.5, 117.9, 103.7, 69.9, 65.3, 61.1, 56.2, 56.2, 38.5, 25.7, 25.7, 21.5 ppm.

Bishexafluorofosfato de 9,10-antracenildimetil- α,α' -bisquininio (3c). Sólido amarillo. P.f. 195 °C (descompone). $[\alpha]_D^{25}$ -35 (*c* 0.1, CHCl₃). IR (KBr): ν = 3393, 1623, 1509, 1458, 1242, 1031, 845, 559 cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 9.01-8.94 (m, 1H), 8.85 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz), 8.81-8.78 (m, 1H), 8.04 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 7.90-7.85 (m, 3H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H, *J* = 9.4, 2.2 Hz),

7.07 (m, 2H), 6.76-6.67 (m, 1H), 5.80-5.62 (m, 2H), 5.00-4.93 (m, 2H), 4.57-4.30 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.03-3.82 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.67-1.37 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C): δ = 158.2, 148.6, 145.0, 144.7, 139.0, 133.9, 133.5, 132.4, 126.3, 125.0, 122.6, 121.4, 117.9, 103.6, 69.9, 65.3, 61.1, 56.9, 56.2, 53.2, 38.6, 26.4, 25.8, 21.5 ppm.

I.4.2.6. PREPARACIÓN DE LA SAL DE AMONIO **8**^{33a}

Sobre una suspensión de quinidina (6.65 mmol, 2.16 g) en tolueno (20 mL) se añadió 9-(clorometil)antraceno (6.95 mmol, 1.57 g) y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se introdujo en éter dietílico (100 mL), para provocar la precipitación del producto, y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano (3 x 100 mL), dando lugar al compuesto puro **8** (2.60 g, 71%).

Los datos físicos y espectroscópicos para el producto **8** ya han sido descritos.¹⁰³

I.4.2.7. PREPARACIÓN DE LOS β -CETOÉSTERES *terc*-BUTÍLICOS DERIVADOS DE INDANONA **5a,d-h**⁹⁷

Una disolución de la indanona correspondiente (5 mmol) en THF anhidro (5 mL) se adicionó a una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 10 mmol, 400 mg) en THF anhidro (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo, y a continuación se añadió pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 mmol, 1.67 mL) gota a gota, y la disolución resultante se agitó a reflujo durante 6 h. Seguidamente, la mezcla se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl 1M. La disolución se extrajo con AcOEt (2 x 25 mL) y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (25 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro y se evaporó el disolvente a vacío (15 Torr). Los residuos resultantes se purificaron mediante cromatografía de columna (AcOEt/hexano), obteniéndose los productos **5a** (986 mg, 85%), **5d** (836 mg, 68%), **5e** (1.11 g, 85%), **5f** (1.09 g, 75%), **5g** (1.16 g, 87%) y **5h** (1.35 g, 87%).

Los datos físicos y espectroscópicos para los productos **5a**,⁹⁷ **5e,f**,¹⁰⁶ **5g**⁶⁸ y **5h**⁷⁰ ya han sido descritos. Los datos para el nuevo compuesto **5d** se detallan a continuación.

¹⁰⁶ Alemán, J.; Reyes, E.; Richter, B.; Overgaard, J.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2007**, 3921.

5-Metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *terc*-butilo (5d). Sólido blanco. P.f. 86-87 °C. IR (KBr): $\nu = 1721, 1703, 1153 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7.65$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H, C(7)-H), 7.29 (br s, 1 H, C(4)-H), 7.19 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H, C(6)-H), 3.60 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2, ^3J_{\text{H,H}} = 3.8 \text{ Hz}$, 1 H, C(2)-H), 3.44 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 17.2, ^3J_{\text{H,H}} = 4.0 \text{ Hz}$, 1 H, C(3)-H_A), 3.27 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 17.2, ^3J_{\text{H,H}} = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, C(3)-H_B), 2.44 (s, 3 H, C(5)-CH₃), 1.49 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 199.5, 168.5, 154.2, 146.5, 133.2, 128.9, 126.8, 124.3, 81.9, 54.5, 30.1, 28.0, 22.0$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 146 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_8$, 100). HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}$ ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_8$) 146.0732, encontrado 146.0728. Anal. calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 73.15; H, 7.37. Encontrado: C, 73.11; H, 7.19.

I.4.2.8. PREPARACIÓN DEL β -CETOÉSTER METÁLICO DERIVADO DE INDANONA 5b⁹⁸

A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 12.5 mmol, 500 mg) y carbonato de dimetilo (30 mmol, 2.53 mL) en tolueno (7.5 mL) a 60 °C, se añadió una disolución de 1-indanona en tolueno (7.5 mL) gota a gota, durante 1 h. Después de agitar la mezcla de reacción a 60 °C durante 30 min. adicionales, se enfrió a 0 °C, se acidificó con AcOH (21 mmol, 1.2 mL) y se introdujo en una mezcla hielo-HCl. La disolución se extrajo con AcOEt (2 x 25 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de NaHCO₃ (25 mL) y una disolución saturada de NaCl (25 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a vacío (15 Torr). El residuo obtenido se purificó mediante recristalización en hexano, conduciendo al producto **5b** puro (769 mg, 81%).

I.4.2.9. PREPARACIÓN DEL β -CETOÉSTER METÁLICO DERIVADO DE TETRALONA 5c⁹⁹

Se adicionó 1-tetralona (5.7 mmol, 758 μL) a una suspensión agitada de NaH (60% en aceite mineral, 6.84 mmol, 274 mg) en carbonato de dimetilo (55 mmol, 4.63 mL) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 15 minutos, tiempo tras el cual apareció un sólido blanco. A continuación, se añadieron 2 mL adicionales de carbonato de dimetilo. Se dejó alcanzar temperatura ambiente, y el sólido se disolvió en HCl 2M (20 mL) y se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de filtración y evaporación del disolvente (15 Torr), el residuo resultante se purificó mediante

cromatografía de columna (AcOEt/hexano), obteniéndose el producto **5c** (929 mg, 80%).

I.4.2.10. PREPARACIÓN DE 2,5-DIOXO-1-FENILPIRROLIDINA-3-CARBOXILATO DE *terc*-BUTILO (**5k**)^{100,97}

Se disolvió anhídrido succínico (10 mmol, 1 g) en tolueno (30 mL) calentando con un baño de agua. A continuación, se adicionó una disolución de anilina (11 mmol, 1 mL) en tolueno (6 mL). El ácido anílico se separó al poco tiempo. Se adicionó HCl 1M (2 mL), para eliminar el exceso de anilina, y se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de filtración y evaporación del disolvente (15 Torr), el residuo sólido se calentó a 200 °C durante un día para dar *N*-fenilsuccinimida (1.66 g, 95%). Seguidamente se adicionó NaHMDS (1M en THF, 9.5 mmol, 9.5 mL) gota a gota a una disolución de la *N*-fenilsuccinimida obtenida (9.5 mmol, 1.66 g) en THF anhidro (15 mL), a -78 °C, bajo atmósfera de argón. A continuación, se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (6.3 mmol, 1.38 g) en THF anhidro (3 mL) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 6 h. Se adicionó HCl 0.1M (15 mL) y se dejó alcanzar temperatura ambiente. Se adicionó AcOEt (15 mL), y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (15 mL). La reunión de las fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de NaCl (15 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a vacío (15 Torr). El producto se purificó mediante cromatografía de columna (AcOEt/hexano), obteniéndose el compuesto **5k** (1.99 g, 76%, 72% rendimiento global).

I.4.2.11. PREPARACIÓN DE 3-FENIL-2-OXOINDOLINA-1-CARBOXILATO DE *terc*-BUTILO (**5l**)¹⁰²

Se adicionó bromuro de fenilmagnesio (1M en THF, 13.6 mmol, 13.6 mL) a una suspensión de isatina (6.8 mmol, 1 g) en THF (30 mL) a -40 °C, bajo atmósfera de argón. Se dejó alcanzar temperatura ambiente, y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (10 mL), se enfrió en un baño de hielo y se adicionó HCl 1M (10 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 15 mL), y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (15 mL) y con una disolución saturada de NaCl (15 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a vacío (15 Torr). A continuación, el producto obtenido en esta reacción se disolvió en diclorometano (65 mL). Se adicionó DMAP (0.68 mmol, 83 mg) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (7.88 mmol, 1.72 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 h. Se diluyó con AcOEt (20 mL), y se adicionó una disolución de NH₄Cl

acuosa saturada (10 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 15 mL), y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (15 mL) y con una disolución saturada de NaCl (15 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a vacío (15 Torr). El residuo obtenido en esta transformación se purificó mediante cromatografía de columna (AcOEt/hexano) (1.83 g, 63%). Seguidamente, se llevó a cabo la hidrogenólisis del anterior producto. Se disolvió en metanol (70 mL). Se adicionó Pd/C (871 mg) y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (globo) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para eliminar el Pd/C, y el residuo se lavó con éter. Se evaporó el disolvente a vacío, y el producto se purificó por cromatografía de columna (AcOEt/hexano), obteniéndose el compuesto **5I** (970 mg, 73%, 46% rendimiento global).

I.4.2.12. PREPARACIÓN DE ACRILATO DE 1-NAFTILO (6f)⁷⁰

Se adicionó una disolución de cloruro de acrilóilo (7 mmol, 570 µL) en diclorometano (2.5 mL) gota a gota sobre una disolución de 1-naftol (7 mmol, 1 g) y trietilamina (9 mmol, 1.25 mL) en diclorometano (5 mL), bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada de NaCl (15 mL) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a vacío (15 Torr). El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (AcOEt/hexano) para dar lugar al acrilato **6f** (1.102 g, 79%).

I.4.2.13. PREPARACIÓN DE PROP-2-ENOTIOATO DE S-1-NAFTILO (6g)⁷⁰

Se adicionó una disolución de cloruro de acrilóilo (14 mmol, 1.14 mL) gota a gota sobre una suspensión de naftaleno-1-tiol (7 mmol, 1 mL) en una disolución acuosa de NaOH al 5% (20 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 minutos. A continuación, se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL), y se lavó sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO₃ (20 mL) y otra de NaCl (15 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a vacío (15 Torr). El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (AcOEt/hexano) para dar lugar al compuesto **6g** (1.06 g, 71%).

I.4.2.14. ADICIÓN MICHAEL ENANTIOSELECTIVA DE β -CETOÉSTERES. PROCEDIMIENTO GENERAL

A una disolución agitada de **5a** (1 mmol, 232 mg), metil vinil cetona (3 mmol, 250 μ L) y **4** (0.01 mmol, 9 mg) en diclorometano (6 mL) a -40 °C, se adicionó diisopropiletilamina (0.3 mmol, 50 μ L). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a esa temperatura hasta que **5a** se consumió (CCF, 14 h). Se evaporó el disolvente a vacío (15 Torr). A continuación, se adicionó éter dietílico (6 mL) para precipitar **4**, que se recuperó mediante filtración (8.5 mg, 95%). El filtrado se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a vacío (15 Torr), conduciendo al producto **7aa**.

Los datos analíticos y espectroscópicos para los productos **7aa,ba,ab,ac,ad,af,ag,ia,ja,la** ya han sido descritos. Los tiempos de retención observados por HPLC con columna quiral para los enantiómeros y las condiciones de separación de los mismos, así como los datos para los nuevos compuestos **7ae,ah,da,ea,ec,ed,fa,ga,ha,ka,kd** se muestran a continuación.

(R)-1-Oxo-2-(3-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (7aa).^{59b} HPLC: Daicel Chiralcel OJ, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 12.5 min, t_r (mayoritario) = 24.2 min.

(R)-1-Oxo-2-(3-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de metilo (7ba).^{59b} Daicel Chiralpak AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 22.5 min, t_r (mayoritario) = 25.9 min.

(R)-1-Oxo-2-(3-oxopentil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (7ab).⁶⁸ HPLC: Daicel Chiralcel OJ, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 93:7, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 8.5 min, t_r (mayoritario) = 11.5 min.

(R)-1-Oxo-2-(3-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (7ac).⁶⁹ HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 16.0 min, t_r (mayoritario) = 18.8 min.

(R)-2-(3-Metoxi-3-oxopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (7ad).^{59b} Daicel Chiralpak AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 11.3 min, t_r (mayoritario) = 12.5 min.

(R)-2-(3-Etoxi-3-oxopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (7ae). Aceite amarillo pálido. IR (película): ν = 1739, 1702, 1254, 1154 cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.76 (d, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, 1 H, C(7)-H), 7.62 (td, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.1 Hz, 1 H, C(5)-H), 7.47 (d, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, 1 H, C(4)-H), 7.39 (t, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, 1 H, C(6)-H), 4.10 (q, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, 2 H, COOCH₂CH₃),

3.64 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.2$ Hz, 1 H, C(3)-H_A), 3.04 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.4$ Hz, 1 H, C(3)-H_B), 2.50-2.14 (m, 4 H, CH₂CH₂COOCH₂CH₃), 1.40 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.23 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3 H, COOCH₂CH₃) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 202.3$, 172.8, 169.8, 152.7, 135.2, 135.2, 127.7, 126.3, 124.7, 82.0, 60.4, 60.2, 37.2, 29.9, 29.6, 27.8, 14.1 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 276 (M⁺ - C₄H₈, 14), 131 (100). HRMS (EI): m/z calculado para C₁₅H₁₆O₅ (M⁺ - C₄H₈) 276.0998, encontrado 276.1016. HPLC: Daicel Chiralpak AD, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 11.2 min, t_r (mayoritario) = 12.4 min.

(R)-2-(3-(Naftalen-1-iloxi)-3-oxopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (7af).⁷⁰ HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 15.7 min, t_r (minoritario) = 21.7 min.

(R)-2-(3-(Naftalen-1-iltio)-3-oxopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (7ag).⁷⁰ HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 22.2 min, t_r (minoritario) = 26.6 min.

(R)-2-(2-Cianoetil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (7ah). Aceite verdoso. IR (película): $\nu = 2248$, 1734, 1712, 1284, 1254, 1154 cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7.78$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 1 H, C(7)-H), 7.65 (td, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz, 1 H, C(5)-H), 7.5 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 1 H, C(4)-H), 7.43 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 1 H, C(6)-H), 3.65 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, 1 H, C(3)-H_A), 3.11 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.4$ Hz, 1 H, C(3)-H_B), 2.60-2.54 (m, 2 H, CH₂CH₂CN), 2.35-2.25 (m, 2 H, CH₂CH₂CN), 1.38 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 201.6$, 169.2, 152.4, 135.7, 134.8, 128.1, 126.4, 124.9, 119.3, 82.8, 59.7, 37.6, 30.2, 27.7, 13.1 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 229 (M⁺ - C₄H₈, 56), 184 (100). HRMS (EI): m/z calculado para C₁₃H₁₁NO₃ (M⁺ - C₄H₈) 229.0739, encontrado 229.0740. HPLC: Daicel Chiralpak AD, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 98:2, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 17.0 min, t_r (mayoritario) = 18.5 min.

(R)-5-Metil-1-oxo-2-(3-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (7da). Aceite amarillo pálido. IR (película): $\nu = 1733$, 1712, 1155 cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7.64$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, 1 H, C(7)-H), 7.26 (br s, 1 H, C(4)-H), 7.20 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, 1 H, C(6)-H), 3.55 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, 1 H, C(3)-H_A), 2.94 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, 1 H, C(3)-H_B), 2.70-2.44 (m, 2 H, CH₂CH₂COCH₃), 2.45 (s, 3 H, C(5)-CH₃), 2.23-2.12 (m, 2 H, CH₂CH₂COCH₃), 2.12 (s, 3 H, CH₂CH₂COCH₃), 1.39 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 207.8$, 202.1, 170.2, 153.1, 146.5, 132.9, 129.0, 126.6, 124.4, 81.8, 60.0, 38.8, 37.6, 29.8, 28.3, 27.7, 22.0 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 260 (M⁺ - C₄H₈, 27), 190 (100). HRMS (EI): m/z calculado para C₁₅H₁₆O₄ (M⁺ - C₄H₈) 260.1049, encontrado 260.1090. HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-

propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 10.7 min, t_r (mayoritario) = 16.0 min.

(R)-5-Metoxi-1-oxo-2-(3-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *terc*-butilo (7ea). Sólido blanco. P.f. 93-95 °C. IR (KBr): ν = 1731, 1717, 1697, 1267, 1155, 1107 cm^{-1} . ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.68 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.4 Hz, 1 H, C(7)-H), 6.92 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.4 Hz, 1 H, C(6)-H), 6.90 (br s, 1 H, C(4)-H), 3.90 (s, 3 H, C(5)- OCH_3), 3.56 (d, $^2J_{\text{H,H}}$ = 17.3 Hz, 1 H, C(3)- H_A), 2.94 (d, $^2J_{\text{H,H}}$ = 17.3 Hz, 1 H, C(3)- H_B), 2.69-2.43 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$), 2.26-2.10 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$), 2.13 (s, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$), 1.40 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 207.7, 200.6, 170.3, 165.7, 155.6, 128.4, 126.2, 115.8, 109.3, 81.8, 60.1, 55.6, 38.8, 37.6, 29.8, 28.4, 27.7 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 276 (M^+ - C_4H_8 , 23), 56 (100). HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (M^+ - C_4H_8) 276.0998, encontrado 276.0744. Anal. calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$: C, 68.66; H, 7.28. Encontrado: C, 69.73; H, 7.24. HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 80:20, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 7.9 min, t_r (mayoritario) = 12.0 min.

(R)-5-Metoxi-1-oxo-2-(3-oxopropil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *terc*-butilo (7ec). Aceite amarillento. IR (película): ν = 1725, 1699, 1256, 1148 cm^{-1} . ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 9.75 (s, 1 H, CHO), 7.69 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.4 Hz, 1 H, C(7)-H), 6.93 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.8 Hz, 1 H, C(6)-H), 6.91 (br s, 1 H, C(4)-H), 3.90 (s, 3 H, C(5)- OCH_3), 3.58 (d, $^2J_{\text{H,H}}$ = 17.4 Hz, 1 H, C(3)- H_A), 2.94 (d, $^2J_{\text{H,H}}$ = 17.2 Hz, 1 H, C(3)- H_B), 2.65-2.46 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 2.33-2.14 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 1.40 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 201.1, 200.4, 170.0, 165.7, 155.6, 128.2, 126.3, 115.8, 109.3, 81.9, 60.0, 55.6, 39.4, 37.4, 27.7, 26.6 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262 (M^+ - C_4H_8 , 16), 162 (100). HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (M^+ - C_4H_8) 262.0841, encontrado 262.1174. HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 12.4 min, t_r (mayoritario) = 21.9 min.

(R)-5-Metoxi-2-(3-metoxi-3-oxopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *terc*-butilo (7ed). Sólido amarillo. P.f. 97-99 °C. IR (KBr): ν = 1740, 1726, 1597, 1268, 1152 cm^{-1} . ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.68 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.4 Hz, 1 H, C(7)-H), 6.94-6.90 (m, 2 H, C(4)-H, C(6)-H), 3.89 (s, 3 H, C(5)- OCH_3), 3.65 (s, 3 H, COOCH_3), 3.59 (d, $^2J_{\text{H,H}}$ = 17.3 Hz, 1 H, C(3)- H_A), 2.96 (d, $^2J_{\text{H,H}}$ = 17.3 Hz, 1 H, C(3)- H_B), 2.48-2.14 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 1.40 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 200.2, 173.3, 169.9, 165.7, 155.7, 128.3, 126.3, 115.8, 109.3, 81.8, 60.4, 55.6, 51.6, 37.1, 29.6, 29.5, 27.7 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 292 (M^+ - C_4H_8 , 53), 175 (100). HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (M^+ - C_4H_8) 292.0947, encontrado 292.0945. HPLC: Daicel Chiralpak

AD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min t_r (minoritario) = 12.5 min, t_r (mayoritario) = 19.7 min.

(R)-5,6-Dimetoxi-1-oxo-2-(3-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *terc*-butilo (7fa). Sólido marrón. P.f. 160-161 °C. IR (KBr): $\nu = 1721, 1700, 1503, 1320, 1274, 1157$ cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7.16$ (s, 1 H, C(7)-H), 6.89 (s, 1 H, C(4)-H), 3.98 (s, 3 H, C(6)-OCH₃), 3.92 (s, 3 H, C(5)-OCH₃), 3.51 (d, ² $J_{H,H} = 17.0$ Hz, 1 H, C(3)-H_A), 2.90 (d, ² $J_{H,H} = 17.0$ Hz, 1 H, C(3)-H_B), 2.65-2.42 (m, 2 H, CH₂CH₂COCH₃), 2.26-2.13 (m, 2 H, CH₂CH₂COCH₃), 2.13 (s, 3 H, CH₂CH₂COCH₃), 1.41 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 207.7, 201.1, 170.3, 155.8, 149.6, 148.0, 127.8, 107.0, 104.7, 81.7, 60.1, 56.2, 55.9, 38.8, 37.4, 29.8, 28.3, 27.7$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262 (M⁺ - CO₂C₄H₈, 45), 205 (100). HRMS (EI): m/z calculado para C₁₅H₁₈O₄ (M⁺ - CO₂C₄H₈) 262.1205, encontrado 262.1202. Anal. calculado para C₂₀H₂₆O₆: C, 66.28; H, 7.23. Encontrado: C, 66.49; H, 7.16. HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 14.3 min, t_r (mayoritario) = 25.6 min.

(R)-5-Cloro-1-oxo-2-(3-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *terc*-butilo (7ga). Aceite verde oscuro. IR (película): $\nu = 1735, 1708, 1599, 1253, 1150$ cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7.69$ (d, ³ $J_{H,H} = 8.2$ Hz, 1 H, C(7)-H), 7.47 (br s, 1 H, C(4)-H), 7.38 (d, ³ $J_{H,H} = 8.5$ Hz, 1 H, C(6)-H), 3.59 (d, ² $J_{H,H} = 17.4$ Hz, 1 H, C(3)-H_A), 2.99 (d, ² $J_{H,H} = 17.5$ Hz, 1 H, C(3)-H_B), 2.73-2.44 (m, 2 H, CH₂CH₂COCH₃), 2.26-2.10 (m, 2 H, CH₂CH₂COCH₃), 2.14 (s, 3 H, CH₂CH₂COCH₃), 1.39 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 207.4, 201.1, 169.6, 154.0, 141.7, 133.6, 128.5, 126.4, 125.6, 82.2, 60.0, 38.6, 37.4, 29.8, 28.2, 27.7$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 280 (M⁺ - C₄H₈, 28), 210 (100). HRMS (EI): m/z calculado para C₁₄H₁₃ClO₄ (M⁺ - C₄H₈) 280.0502, encontrado 280.0487. HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 9.0 min, t_r (mayoritario) = 12.2 min.

(R)-5-Bromo-1-oxo-2-(3-oxobutil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *terc*-butilo (7ha). Aceite verde. IR (película): $\nu = 1739, 1715, 1256, 1154$ cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7.65$ (br s, 1 H, C(4)-H), 7.61 (d, ³ $J_{H,H} = 8.0$ Hz, 1 H, C(7)-H), 7.54 (d, ³ $J_{H,H} = 8.0$ Hz, 1 H, C(6)-H), 3.59 (d, ² $J_{H,H} = 17.4$ Hz, 1 H, C(3)-H_A), 2.99 (d, ² $J_{H,H} = 17.6$ Hz, 1 H, C(3)-H_B), 2.70-2.45 (m, 2 H, CH₂CH₂COCH₃), 2.29-2.11 (m, 2 H, CH₂CH₂COCH₃), 2.13 (s, 3 H, CH₂CH₂COCH₃), 1.39 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 207.2, 201.3, 169.5, 154.0, 134.0, 131.3, 130.5, 129.5, 125.7, 82.1, 60.0, 38.6, 37.4, 29.7, 28.1, 27.6$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 324 (M⁺ - C₄H₈, 26), 254 (100). HRMS (EI): m/z calculado para C₁₄H₁₃BrO₄ (M⁺ - C₄H₈) 323.9997, encontrado 323.9978. HPLC: Daicel

Chiralpak AD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 9.2 min, t_r (mayoritario) = 13.2 min.

(S)-2-Oxo-1-(3-oxobutil)ciclopentanocarboxilato de etilo (7ia).⁶¹ $[\alpha]_D^{25} +16.2$ (*c* 5.3, CHCl₃). HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 28.9 min, t_r (minoritario) = 31.8 min.

(R)-2-Acetil-2-bencil-5-oxohexanoato de etilo (7ja).¹⁰⁷ HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 97:3, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 18.0 min, t_r (minoritario) = 19.8 min.

(R)-1-Fenil-2,5-Dioxo-3-(3-oxobutil)pirrolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (7ka). Sólido blanco. P.f. 128-129 °C. IR (KBr): $\nu = 1735, 1714, 1389, 1372, 1197, 1151$ cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7.51-7.47$ (m, 2 H, ArH), 7.43-7.40 (m, 1 H, ArH), 7.28-7.26 (m, 2 H, ArH), 3.17 (d, ²*J*_{H,H} = 18.3 Hz, 1 H, C(4)-H_A), 2.89-2.81 (m, 1 H, CH₂CH_AH_BCOCH₃), 2.76 (d, ²*J*_{H,H} = 18.1 Hz, 1 H, C(4)-H_B), 2.62-2.54 (m, 1 H, CH₂CH_AH_BCOCH₃), 2.34-2.30 (m, 2 H, CH₂CH₂COCH₃), 2.18 (s, 3 H, CH₂CH₂COCH₃), 1.48 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 207.0, 174.8, 173.8, 168.2, 131.6, 129.3, 128.9, 126.3, 83.7, 54.3, 39.5, 38.6, 30.0, 27.8, 27.4$ ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 245 (M⁺ - CO₂C₄H₈, 7), 193 (100). HRMS (EI): *m/z* calculado para C₁₄H₁₅NO₃ (M⁺ - CO₂C₄H₈) 245.1052, encontrado 245.1059. HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 38.4 min, t_r (minoritario) = 43.5 min.

(R)-1-Fenil-3-(3-metoxi-3-oxopropil)-2,5-dioxopirrolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (7kd). Aceite incoloro. IR (película): $\nu = 1741, 1716, 1387, 1371, 1255, 1195, 1150$ cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7.51-7.39$ (m, 3 H, ArH), 7.28-7.26 (m, 2 H, ArH), 3.69 (s, 3 H, COOCH₃), 3.19 (d, ²*J*_{H,H} = 18.2 Hz, 1 H, C(4)-H_A), 2.79 (d, ²*J*_{H,H} = 18.2 Hz, 1 H, C(4)-H_B), 2.69-2.56 (m, 1 H, CH₂CH_AH_BCOOCH₃), 2.50-2.36 (m, 3 H, CH₂CH_AH_BCOOCH₃), 1.49 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 174.5, 173.7, 172.7, 167.83, 131.6, 129.2, 128.8, 126.2, 83.8, 54.6, 51.9, 38.6, 29.3, 28.3, 27.7$ ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 261 (M⁺ - CO₂C₄H₈, 60), 188 (100). HRMS (EI): *m/z* calculado para C₁₄H₁₅NO₄ (M⁺ - CO₂C₄H₈) 261.1001, encontrado 261.0966. HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 22.3 min, t_r (mayoritario) = 24.9 min.

¹⁰⁷ Bonadies, F.; Lattanzi, A.; Orelli, L. R.; Pesci, S.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7649.

(R)-3-Fenil-2-oxo-3-(3-oxobutil)indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (7la).¹⁰⁸

HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 6.2 min, t_r (mayoritario) = 8.3 min.

I.4.2.15. CONDENSACIÓN ALDÓLICA INTRAMOLECULAR DE 7aa

A una disolución de (*R*)-1-oxo-2-(3-oxobutil)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (*R*)-7aa, (73% *ee*) (0.21 mmol, 64 mg) en una mezcla DMF/H₂O (1:1) (1 mL) se adicionó DL-prolina (0.21 mmol, 24 mg). La mezcla se agitó vigorosamente a reflujo (100 °C) hasta que el sustrato se consumió totalmente (CCF, 4 d). La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente, y se adicionó agua (20 mL). A continuación, se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío (15 Torr), conduciendo al producto crudo **9**, que se purificó mediante recristalización en una mezcla AcOEt/hexano (54 mg, 90%).

Los datos analíticos y espectroscópicos para **9** se detallan a continuación.

(R)-6-Oxo-7,8,8a,9-tetrahidro-6H-fluoreno-8a-carboxilato de *tert*-butilo (9): Sólido blanco. P.f. 80-82 °C. IR (KBr): $\nu = 1721, 1659, 1145, 766$ cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7.59$ (d, ³*J*_{H,H} = 7.3 Hz, 1 H, C(4)-H), 7.39-7.37 (m, 1 H, C(2)-H), 7.33-7.30 (m, 2 H, C(1)-H, C(3)-H), 6.35 (s, 1 H, C=CH), 3.49 (d, ²*J*_{H,H} = 16.4 Hz, 1 H, C(9)-H_A), 3.00 (d, ²*J*_{H,H} = 16.4 Hz, 1 H, C(9)-H_B), 2.77-2.70 (m, 1 H, C(7)-H_A), 2.60-2.53 (m, 2 H, C(7)-H_B, C(8)-H_A), 2.17-2.06 (m, 1 H, C(8)-H_B), 1.31 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 198.9, 172.2, 165.3, 145.9, 138.4, 131.7, 127.6, 125.2, 122.7, 118.5, 82.0, 55.2, 43.2, 35.2, 32.7, 27.7$ ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 284 (M⁺, 3), 57 (100). HRMS (EI): *m/z* calculado para C₁₈H₂₀O₃ (M⁺) 284.1412, encontrado 284.1431. HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 97:3, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 12.8 min, t_r (minoritario) = 20.7 min.

I.4.2.16. ALQUILACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE β-CETOÉSTERES EN CONDICIONES DE TRANSFERENCIA DE FASE. PROCEDIMIENTO GENERAL

A una disolución de **5a** (1 mmol, 232 mg) y **4** (0.05 mmol, 46 mg) en tolueno/cloroformo (7/3) (6 mL) se adicionó bromuro de bencilo (1.2 mmol, 143 μL) y KOH sólido (5 mmol, 281 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó

¹⁰⁸ He, R.; Ding, C.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4559.

vigorosamente hasta que la reacción se completó (CCF, 1 h) y se filtró para separar la base sólida. A continuación, se evaporó el disolvente del filtrado (15 Torr) y se adicionó dietil éter (6 mL) para precipitar **4**, que se recuperó mediante filtración (44 mg, 95%). El filtrado se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a vacío (15 Torr), conduciendo al producto **11aa**.

Los datos analíticos y espectroscópicos para los productos **11aa,ba,ca,ag,ah** ya han sido descritos. Los tiempos de retención observados por HPLC con columna quiral para los enantiómeros y las condiciones de separación de los mismos, así como los datos para los nuevos compuestos **11ab,ac,ad,ae,af,ai,ea,fa,ga** se muestran a continuación.

(R)-2-Bencil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (11aa).⁷⁵

HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 98:2, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 6.4 min, t_r (minoritario) = 7.4 min.

(R)-2-Bencil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de metilo (11ba).⁷⁴

HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 8.3 min, t_r (mayoritario) = 9.5 min.

(S)-2-Bencil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (11ca).⁷⁴

HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 98:2, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 10.1 min, t_r (mayoritario) = 11.1 min.

(R)-2-(4-(*tert*-Butil)bencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (11ab).

Aceite incoloro. IR (película): $\nu = 2963, 1738, 1709, 1608, 1464, 1367, 1252, 1215, 1150, 1020, 921, 844, 738$ cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7.73$ (d, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, 1 H, C(7)-H indanona), 7.51 (td, ³J_{H,H} = 7.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, 1 H, C(5)-H indanona), 7.36-7.30 (m, 2 H, C(4)-H, C(6)-H indanona), 7.19 (d, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2 H, C₆H₄C(CH₃)₃), 7.08 (d, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, 2 H, C₆H₄C(CH₃)₃), 3.57 (d, ²J_{H,H} = 17.2 Hz, 1 H, C(3)-H_A indanona), 3.45 (d, ²J_{H,H} = 14.2 Hz, 1 H, CH_AH_BC₆H₄C(CH₃)₃), 3.16 (d, ²J_{H,H} = 13.9 Hz, 1 H, CH_AH_BC₆H₄C(CH₃)₃), 3.12 (d, ²J_{H,H} = 17.3 Hz, 1 H, C(3)-H_B indanona), 1.38 (s, 9 H, CO₂C(CH₃)₃), 1.24 (s, 9 H, C₆H₄C(CH₃)₃) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 202.6, 169.7, 153.4, 149.4, 135.3, 134.9, 133.8, 129.6, 127.3, 126.1, 125.0, 124.5, 82.0, 62.7, 38.9, 35.7, 34.3, 31.2, 27.8$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 322 (M⁺ - C₄H₈, 67), 277 (100). HRMS (EI): m/z calculado para C₂₁H₂₂O₃ (M⁺ - C₄H₈) 322.1569, encontrado 322.1891. HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 6.9 min, t_r (mayoritario) = 7.9 min.

(R)-2-(3-Metilbencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *terc*-butilo (11ac). Aceite incoloro. IR (película): $\nu = 2977, 2927, 1737, 1711, 1607, 1464, 1368, 1255, 1215, 1152, 1027, 936, 846, 781, 748, 702 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7.73$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7 \text{ Hz}$, 1 H, C(7)-H indanona), 7.51 (td, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2 \text{ Hz}$, 1 H, C(5)-H indanona), 7.35-7.29 (m, 2 H, Ar-H), 7.08-7.04 (m, 1 H, Ar-H), 6.97-6.93 (m, 3 H, Ar-H), 3.56 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.2 \text{ Hz}$, 1 H, C(3)-H_A indanona), 3.43 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14.1 \text{ Hz}$, 1 H, CH_AH_BC₆H₄CH₃), 3.18 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14.0 \text{ Hz}$, 1 H, CH_AH_BC₆H₄CH₃), 3.11 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.2 \text{ Hz}$, 1 H, C(3)-H_B indanona), 2.24 (s, 3 H, CH₃), 1.38 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 202.6, 169.7, 153.4, 137.7, 136.8, 135.4, 135.0, 130.7, 128.0, 127.4, 127.3, 126.9, 126.1, 124.4, 82.0, 62.5, 39.3, 35.6, 27.7, 21.3 \text{ ppm}$. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 280 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, 75), 235 (100). HRMS (EI): m/z calculado para C₁₈H₁₆O₃ ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$) 280.1099, encontrado 280.1082. HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, $\lambda = 210 \text{ nm}$, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 0.5 mL/min, t_r (minoritario) = 13.4 min, t_r (mayoritario) = 15.4 min.

(R)-2-(4-Cianobencil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *terc*-butilo (11ad). Sólido blanco. P.f. 118-120 °C. IR (KBr): $\nu = 2972, 2932, 2231, 1739, 1705, 1608, 1369, 1289, 1243, 1142, 857, 848, 762, 737, 574 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7.73$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H, C(7)-H indanona), 7.55 (td, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0 \text{ Hz}$, 1 H, C(5)-H indanona), 7.47 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2 \text{ Hz}$, 2 H, C₆H₄CN), 7.37-7.32 (m, 2 H, C(4)-H, C(6)-H indanona), 7.28 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2 \text{ Hz}$, 2 H, C₆H₄CN), 3.58 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.2 \text{ Hz}$, 1 H, C(3)-H_A indanona), 3.45 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14.1 \text{ Hz}$, 1 H, CH_AH_BC₆H₄CN), 3.33 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14.1 \text{ Hz}$, 1 H, CH_AH_BC₆H₄CN), 3.04 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.2 \text{ Hz}$, 1 H, C(3)-H_B indanona), 1.36 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 202.0, 169.3, 152.8, 142.5, 135.4, 135.1, 131.9, 130.7, 127.7, 126.1, 124.6, 118.7, 110.6, 82.5, 61.8, 39.2, 35.7, 27.7 \text{ ppm}$. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 247 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_8$, 41), 131 (100). HRMS (EI): m/z calculado para C₁₇H₁₃NO ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_8$) 247.0997, encontrado 247.0983. Anal. calculado para C₂₂H₂₁NO₃: C, 76.06; H, 6.09; N, 4.03. Encontrado: C, 76.05; H, 6.10; N, 3.99. HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda = 210 \text{ nm}$, *n*-hexano/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 9.7 min, t_r (minoritario) = 11.5 min.

(R)-1-Oxo-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *terc*-butilo (11ae). Sólido blanco. P.f. 87-89 °C. IR (KBr): $\nu = 2990, 2969, 2919, 1717, 1700, 1617, 1607, 1324, 1235, 1158, 1125, 1068, 1015, 908, 847, 821, 764 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7.74$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H, C(7)-H indanona), 7.54 (td, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H,H}} = 0.9 \text{ Hz}$, 1 H, C(5)-H indanona), 7.44 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1 \text{ Hz}$, 2 H, C₆H₄CF₃), 7.35 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H, C₆H₄CF₃), 7.32-7.27 (m, 2H, C(4)-H, C(6)-H indanona), 3.58 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.2 \text{ Hz}$, 1 H, C(3)-H_A indanona), 3.49 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14.1 \text{ Hz}$, 1 H, CH_AH_BC₆H₄CF₃), 3.31 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14.1 \text{ Hz}$, 1 H,

$\text{CH}_A\text{H}_B\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 3.06 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.2$ Hz, 1 H, C(3)-H_B indanona), 1.37 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 202.2, 169.4, 153.0, 141.1, 135.3, 135.2, 130.3, 127.6, 126.1, 125.2, 125.1, 125.1, 124.6, 82.4, 62.1, 38.9, 35.7, 27.7$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 334 (M⁺ - C₄H₈, 45), 157 (100). HRMS (EI): m/z calculado para C₁₈H₁₃F₃O₃ (M⁺ - C₄H₈) 334.0817, encontrado 334.0844. Anal. calculado para C₂₂H₂₁F₃O₃: C, 67.68; H, 5.42. Encontrado: C, 67.80; H, 5.35. HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 6.3 min, t_r (minoritario) = 7.3 min.

(R)-2-(Naftalen-2-ilmetil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (11af). Sólido blanco. P.f. 77-79 °C. IR (KBr): $\nu = 2978, 2924, 1726, 1709, 1604, 1464, 1437, 1368, 1282, 1152, 845, 811, 747, 729$ cm⁻¹. ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7.75\text{-}7.71$ (m, 3 H, Ar-H), 7.66-7.62 (m, 2 H, Ar-H), 7.48 (td, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.42-7.38 (m, 2 H, Ar-H), 7.32-7.27 (m, 3 H, Ar-H), 3.62 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14.1$ Hz, 1 H, CH_AH_BNaph), 3.58 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.2$ Hz, 1 H, C(3)-H_A indanona), 3.42 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14.1$ Hz, 1 H, CH_AH_BNaph), 3.17 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.2$ Hz, 1 H, C(3)-H_B indanona), 1.39 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 202.6, 169.7, 153.3, 135.3, 135.0, 134.5, 133.2, 132.2, 128.7, 128.2, 127.8, 127.5, 127.5, 127.4, 126.1, 125.9, 125.5, 124.5, 82.1, 62.5, 39.4, 35.6, 27.8$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 272 (M⁺ - CO₂C₄H₈, 52), 141 (100). HRMS (EI): m/z calculado para C₂₀H₁₆O (M⁺ - CO₂C₄H₈) 272.1201, encontrado 272.1201. Anal. calculado para C₂₅H₂₄O₃: C, 80.62; H, 6.49. Encontrado: 80.31; H, 6.42. HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 97:3, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 10.9 min, t_r (mayoritario) = 12.3 min.

(R)-2-Alil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (11ag).⁷⁵ HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 0.5 mL/min, t_r (minoritario) = 15.9 min, t_r (mayoritario) = 18.1 min.

(R)-2-Cinamil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (11ah).⁷⁵ HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 9.5 min, t_r (mayoritario) = 10.6 min.

(R)-1-Oxo-2-(prop-2-in-1-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (11ai). Sólido blanco. P.f. 93-95 °C. IR (KBr): $\nu = 3287, 2983, 2935, 1729, 1701, 1606, 1466, 1429, 1370, 1333, 1292, 1255, 1158, 1147, 1034, 935, 844, 771, 664, 646$ cm⁻¹. ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7.77$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 1 H, C(7)-H indanona), 7.63 (td, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz, 1 H, C(5)-H indanona), 7.51 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 1 H, C(4)-H indanona), 7.39 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 1 H, C(6)-H indanone), 3.65 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, 1 H, C(3)-H_A indanona), 3.35 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.2$ Hz, 1 H, C(3)-H_B indanona), 2.96 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 16.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, 1 H, CH_AH_BC≡CH), 2.79 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 16.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, 1 H, CH_AH_BC≡CH), 1.81

(t, $^4J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz, 1 H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{C}\equiv\text{CH}$), 1.37 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 201.4, 168.9, 153.4, 135.3, 135.2, 127.6, 126.2, 124.6, 82.3, 79.6, 70.2, 59.7, 36.7, 27.6, 23.6$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 214 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, 77), 157 (100). HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$ ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$) 214.0630, encontrado 214.0518. Anal. calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 75.53; H, 6.71. Encontrado: C, 74.97; H, 6.68. HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 0.5 mL/min, t_r (minoritario) = 19.4 min, t_r (mayoritario) = 21.8 min.

(R)-2-Bencil-5-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *terc*-butilo (11ea). Aceite incoloro. IR (película): $\nu = 2977, 2931, 1735, 1705, 1600, 1493, 1454, 1368, 1262, 1153, 1090, 1027, 844, 702$ cm^{-1} . ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7.65$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 1 H, C(7)-H indanona), 7.18-7.10 (m, 5 H, Ph), 6.84 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, 1 H, C(6)-H indanona), 6.76 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, 1 H, C(4)-H indanona), 3.83 (s, 3 H, C(5)- OCH_3), 3.52 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.2$ Hz, 1 H, C(3)- H_A indanona), 3.42 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14.1$ Hz, 1 H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$), 3.24 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14.1$ Hz, 1 H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$), 3.05 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.2$ Hz, 1 H, C(3)- H_B indanona), 1.39 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 200.6, 169.9, 165.5, 156.4, 137.0, 129.9, 128.5, 128.1, 126.5, 126.2, 115.5, 109.1, 81.9, 62.6, 55.5, 39.3, 35.5, 27.7$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 296 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, 44), 161 (100). HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$ ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$) 296.1049, encontrado 296.1057. HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 97:3, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 8.8 min, t_r (minoritario) = 10.3 min.

(R)-2-Bencil-5,6-dimetoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *terc*-butilo (11fa). Sólido marrón pálido. P.f. 158-160 °C. IR (KBr): $\nu = 2981, 2937, 1703, 1592, 1501, 1471, 1455, 1368, 1315, 1276, 1223, 1151, 1109, 1029, 864, 706$ cm^{-1} . ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7.16$ -7.13 (m, 6 H, C(7)-H, Ph), 6.75 (s, 1 H, C(4)-H indanona), 3.89, 3.91 (2 x s, 6 H, C(5)- OCH_3 , C(6)- OCH_3), 3.46 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 16.9$ Hz, 1 H, C(3)- H_A indanona), 3.41 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14.3$ Hz, 1 H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$), 3.27 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14.1$ Hz, 1 H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$), 3.01 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.0$ Hz, 1 H, C(3)- H_B indanona), 1.39 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 201.1, 170.1, 155.7, 149.4, 148.9, 137.0, 129.9, 128.1, 128.1, 128.1, 126.5, 106.9, 104.7, 81.9, 62.6, 56.1, 56.0, 39.3, 35.3, 27.8$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 282 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_8$, 81), 191 (100). HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$ ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_8$) 282.1256, encontrado 282.1260. Anal. calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5$: C, 72.23; H, 6.85. Encontrado: C, 71.63; H, 6.85. HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 92:8, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 8.3 min, t_r (minoritario) = 9.9 min.

(R)-2-Bencil-5-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (11ga). Sólido blanco. P.f. 95-96 °C. IR (KBr): $\nu = 2977, 2931, 1733, 1706, 1601, 1578, 1423, 1368, 1250, 1148, 935, 841, 701 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7.64$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H, C(7)-H), 7.32-7.28 (m, 2 H, C(4)-H, C(6)-H), 7.21-7.12 (m, 5 H, Ph), 3.53 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.5 \text{ Hz}$, 1 H, C(3)-H_A), 3.39 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14.0 \text{ Hz}$, 1 H, CH_AH_BPh), 3.29 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14.1 \text{ Hz}$, 1 H, CH_AH_BPh), 3.09 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.4 \text{ Hz}$, 1 H, C(3)-H_B), 1.38 (s, 9 H, C(CH₃)₃) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 201.3, 169.4, 154.7, 141.5, 136.4, 133.9, 129.9, 128.3, 128.3, 126.8, 126.3, 125.5, 82.3, 62.5, 39.2, 35.2, 27.7 \text{ ppm}$. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 300 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, 63), 91 (100). HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$ ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$) 300.0553, encontrado 300.0539. Anal. calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClO}_3$: C, 70.68; H, 5.93. Encontrado: C, 71.18; H, 5.88. HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda = 210 \text{ nm}$, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 0.5 mL/min, t_r (mayoritario) = 15.9 min, t_r (minoritario) = 18.7 min.

I.4.2.17. AMINACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE β -CETOÉSTERES EN CONDICIONES DE TRANSFERENCIA DE FASE. PROCEDIMIENTO GENERAL

A una disolución agitada de **5a** (1 mmol, 232 mg), azodicarboxilato de dietilo (40% en tolueno, 1.5 mmol, 653 μL) y **4** (0.05 mmol, 46 mg) en diclorometano (6 mL) a 0 °C, se adicionó K_2HPO_4 sólido (0.3 mmol, 52 mg). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a esa temperatura hasta que **5a** se consumió (CCF, 1h) y se filtró para separar la base sólida. A continuación, se evaporó el disolvente del filtrado (15 Torr) y se adicionó dietil éter (6 mL) para precipitar **4**, que se recuperó mediante filtración (42 mg, 91%). El filtrado se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se evaporó el disolvente a vacío (15 Torr), conduciendo al producto **13aa**.

Los datos analíticos y espectroscópicos para los productos **13aa,ab,ba,ea,fa** ya han sido descritos. Los tiempos de retención observados por HPLC con columna quiral para los enantiómeros y las condiciones de separación de los mismos, así como los datos para los nuevos compuestos **13da,ha,ka,la** se detallan a continuación. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y de ^{13}C de los productos presentaban señales en forma de bandas anchas, atribuibles a la presencia de rotámeros. Cuando los experimentos fueron efectuados a 80 °C, empleando $\text{DMSO-}d_6$ como disolvente, se observó un estrechamiento de las señales.

1-(2-(*tert*-Butoxicarbonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de dietilo (13aa).⁹⁴ HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda = 210 \text{ nm}$, *n*-

hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 6.6 min, t_r (mayoritario) = 8.4 min.

1-(2-(*terc*-Butoxicarbonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (13ab).^{93a} HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 13.3 min, t_r (minoritario) = 15.0 min.

***rac*-1-(2-(Metoxicarbonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de dietilo (13ba).**⁸⁶ HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 93:7, 1.0 mL/min, t_{r1} = 16.6 min, t_{r2} = 19.1 min.

1-(2-(*terc*-Butoxicarbonil)-5-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de dietilo (13da). Aceite incoloro. IR (película): ν = 3310, 2981, 2934, 1717, 1610, 1467, 1395, 1372, 1325, 1240, 1154, 1095, 1061, 1044, 843, 764 cm^{-1} . ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ = 7.55 (d, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.9 Hz, 1 H, C(7)-H), 7.37 (br s, 1 H, C(4)-H), 7.25 (d, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.8 Hz, 1 H, C(6)-H), 4.12-3.88 (m, 5 H, 2 x CH₂CH₃, C(3)-H_A), 3.55 (br d, ² $J_{\text{H,H}}$ = 16.6 Hz, 1 H, C(3)-H_B), 2.43 (s, 3 H, C(5)-CH₃), 1.34 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.24-1.07 (m, 6 H, 2 x CH₂CH₃) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ = 155.6, 154.6, 146.3, 130.8, 128.4, 125.9, 123.5, 81.7, 61.6, 60.4, 26.9, 21.0, 13.6 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 320 (M⁺ - CO₂C₄H₈, 26), 146 (100). HRMS (EI): m/z calculado para C₁₆H₂₀N₂O₅ (M⁺ - CO₂C₄H₈) 320.1372, encontrado 320.1366. HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 10.3 min, t_r (mayoritario) = 14.6 min.

1-(2-(*terc*-Butoxicarbonil)-5-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de dietilo (13ea).⁹⁴ HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 17.8 min, t_r (minoritario) = 22.9 min.

1-(2-(*terc*-Butoxicarbonil)-5,6-dimetoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de dietilo (13fa).⁹⁴ HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 23.3 min, t_r (minoritario) = 32.0 min.

1-(5-Bromo-2-(*terc*-butoxicarbonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de dietilo (13ha). Aceite incoloro. IR (película): ν = 3311, 2981, 2935, 1724, 1596, 1579, 1467, 1414, 1373, 1338, 1249, 1152, 1095, 1059, 905, 887, 842, 764 cm^{-1} . ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ = 7.86 (br s, 1 H, C(4)-H), 7.64-7.58 (m, 2 H, C(6)-H, C(7)-H), 4.10-3.93 (m, 5 H, 2 x CH₂CH₃, C(3)-H_A), 3.60 (br d, ² $J_{\text{H,H}}$ = 17.0 Hz, 1 H, C(3)-H_B), 1.35 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.21-1.09 (m, 6 H, 2 x CH₂CH₃) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C): δ = 155.5, 133.0, 131.6,

129.9, 126.2, 83.1, 62.7, 61.4, 60.0, 27.8, 21.0, 14.5 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 384 (M^+ - $\text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_8$, 7), 223 (100). HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_5$ (M^+ - $\text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_8$) 384.0321, encontrado 384.0315. HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 11.7 min, t_r (minoritario) = 14.0 min.

1-(3-(*terc*-Butoxicarbonil)-1-fenil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de dietilo (13ka). Aceite incoloro. IR (película): ν = 3320, 2983, 1726, 1501, 1374, 1338, 1257, 1144, 1097, 1060, 761 cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C): δ = 7.54-7.51 (m, 2 H, C(3')-H, C(5')-H), 7.47-7.45 (m, 1 H, C(4')-H), 7.19 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.6 Hz, 2 H, C(2')-H, C(6')-H), 4.18-4.04 (m, 4 H, 2 x CH_2CH_3), 3.62 (br d, $^2J_{\text{H,H}}$ = 18.3 Hz, 1 H, C(3)-H_A), 3.36 (br d, $^2J_{\text{H,H}}$ = 18.0 Hz, 1 H, C(3)-H_B), 1.47 (s, 9 H, C(CH_3)₃), 1.23-1.17 (m, 6 H, 2 x CH_2CH_3) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C): δ = 177.6, 172.0, 167.6, 156.2, 155.9, 131.5, 128.6, 128.2, 125.9, 83.4, 72.0, 60.6, 59.9, 27.3, 26.9, 13.9, 13.8 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 349 (M^+ - $\text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_8$, 3), 119 (100). HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$ (M^+ - $\text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_8$) 349.1274, encontrado 349.1278. HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 22.1 min, t_r (mayoritario) = 29.4 min.

1-(1-(*terc*-Butoxicarbonil)-2-oxo-3-fenilindolin-3-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de dietilo (13la). Sólido blanco. P.f. 169-171 °C. IR (KBr): ν = 3257, 2980, 1729, 1708, 1607, 1530, 1481, 1466, 1345, 1290, 1152, 1095, 1068, 776, 759, 734, 623, 605 cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C): δ = 8.09-7.74 (m, 2 H, Ar-H), 7.43-7.42 (m, 3 H, Ar-H), 7.32-7.28 (m, 4 H, Ar-H), 4.04-3.92 (m, 4 H, 2 x CH_2CH_3), 1.56 (s, 9 H, C(CH_3)₃), 1.15-0.99 (m, 6 H, 2 x CH_2CH_3) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °C): δ = 171.8 (C(2)), 155.5, 155.3, 153.7, 148.2, 148.1, 138.4, 129.0, 128.5, 128.3, 127.4, 124.9, 123.8, 123.5, 113.6, 83.6, 61.6, 60.3, 27.2, 13.7, 13.2 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 209 (M^+ - $\text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_8$ - $(\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, 66), 180 (100). HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$ (M^+ - $\text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_8$ - $(\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$) 209.0841, encontrado 209.0844. HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 16.0 min, t_r (mayoritario) = 27.9 min.

Capítulo II

Cuaternización Enantioselectiva de Oxazol-5(4*H*)-onas



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Capítulo II

1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

II.1.1. INTRODUCCIÓN

Los α -aminoácidos constituyen una de las cinco familias más importantes de productos naturales, jugando un papel central en el diseño de la vida.¹⁰⁹ Dentro de este grupo de compuestos, los α -aminoácidos no proteínogénicos son sustratos de gran valor con un amplio rango de aplicaciones en los campos de la química orgánica sintética, bioorgánica, médica e incluso en geoquímica.¹¹⁰ En particular, los α -aminoácidos cuaternarios han recibido recientemente una especial atención por parte de la comunidad científica.⁴³ Existen diversas razones para justificar la importancia de estos α -aminoácidos α,α -disustituidos, tanto en su forma libre como formando parte de péptidos y proteínas,¹¹¹ como la estabilidad frente a la racemización *in vivo* y su restringida flexibilidad conformacional. Esta última propiedad juega un papel crucial en el control de la estructura secundaria de péptidos, confiriéndoles un pronunciado potencial en la formación de hélices, lo que conduce a un aumento en la resistencia frente a la degradación química y enzimática^{112,43e}

Debido a estas características, esta clase de sustancias han encontrado múltiples aplicaciones (Figura VII). Así, se han empleado en la elucidación de varios modelos de receptores,¹¹³ así como en la optimización estructural de

¹⁰⁹ (a) *Chemistry of Natural Products*; Bhat, S. V., Nagasampagi, B. A., Sivakumar, M., Eds.; Springer: Narosa, 2005, p. 317.

¹¹⁰ Venkatraman, J.; Shankaramma, S. C.; Balam, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3131.

¹¹¹ *Amino Acids, Peptides and Proteins*, Specialist Periodical Reports; Chem. Soc.: London, 1968-1995, Vol. 1-28.

¹¹² (a) Almond, H. R.; Manning, D. T.; Niemann, C. *Biochemistry* **1962**, *1*, 243. (b) Khosla, M. C.; Stachowiak, K.; Smeby, R. R.; Bumpus, F. M.; Piriou, F.; Lintner, K.; Fermandjian, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1981**, *78*, 757. (c) Polinelli, S.; Broxterman, Q. B.; Schoemaker, H. E.; Boesten, W. H. J.; Crisma, M.; Valle, G.; Toniolo, C.; Kamphuis, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 453. (d) O'Connor, S. J.; Liu, Z. *Synlett* **2003**, 2135.

¹¹³ (a) Hsieh, K.; Marshall, G. R. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1968. (b) Samenen, J.; Narindray, D.; Adama, W., Jr.; Cash, T.; Yellin, T.; Regoli, D. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 510. (c) Zhu, Y.-F.; Yamazaki, T.; Tsang, J. W.; Lok, S.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1074. (d) Okuyama, K.; Ohuchi, S. *Biopolymers* **1996**, *40*, 89. (e) Mossel, E.; Formaggio, F.; Crisma, M.; Toniolo, C.; Broxterman, Q. B.; Boesten, W.H. J.; Kamphuis, J.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Temussi, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1305.

potenciales ligandos para receptores, no sólo peptídicos,¹¹⁴ sino también compuestos conformacionalmente relacionados, llamados peptidomiméticos o peptoides.¹¹⁵

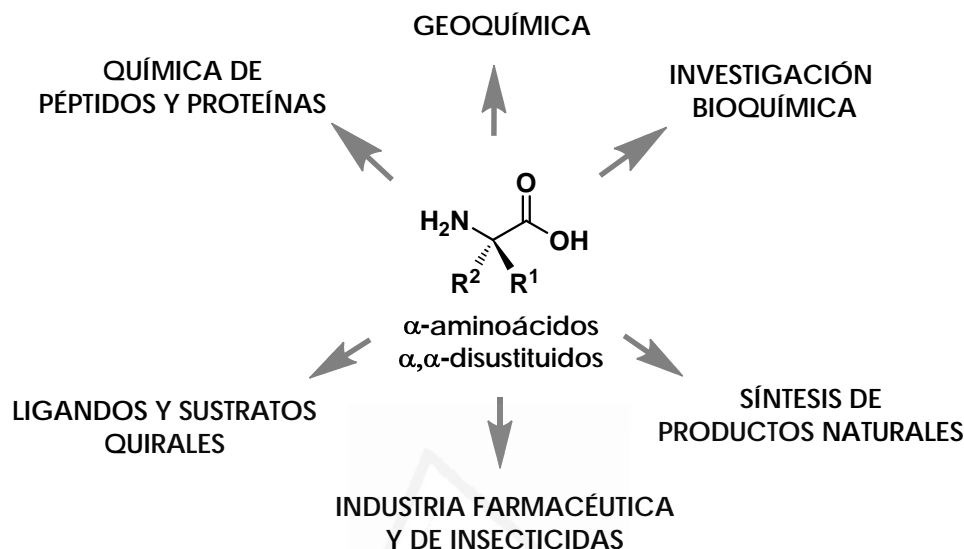


Figura VII. Aplicaciones de α -aminoácidos α,α -disustituidos.

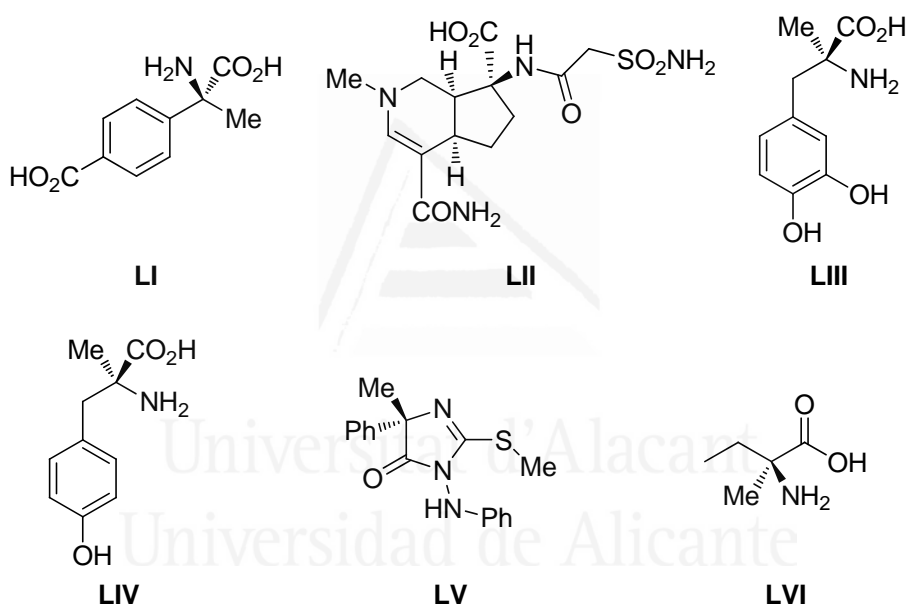
La importancia de estos α -aminoácidos α,α -disustituidos enantioméricamente enriquecidos se debe además a que están presentes en la naturaleza, tanto en forma libre como integrados en la estructura de interesantes productos naturales heterocíclicos,^{116,43d} presentando en muchos casos actividad biológica y propiedades farmacológicas. Así, algunos α -aminoácidos α,α -disustituidos son capaces de actuar

¹¹⁴ (a) Sukumar, M.; Raj, P. A.; Balaram, P.; Becker, E. L. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1985**, *128*, 339. (b) Schiller, P. W.; Meltrowska, G.; Nguyen, T. M.-D.; Lemieux, C.; Chung, N. N.; Marsden, B. J.; Wilkes, B. C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3125. (c) Formaggio, F.; Pantano, M.; Crisma, M.; Toniolo, C.; Boesten, W. H. J.; Schoemaker, H. E.; Kamphuis, J.; Becker, E. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 953. (d) Shuman, R. T.; Rothenberger, R. B.; Campbell, C. S.; Smith, G. F.; Gifford-Moore, D. S.; Paschal, J. W.; Gesellchen, P. D. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4446. (e) Bryant, S. D.; Guerrini, R.; Salvadori, S.; Bianchi, C.; Tomatis, R.; Attila, M.; Lazarus, L. H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2579.

¹¹⁵ (a) Blommaert, A. G. S.; Weng, J.-H.; Dorville, A.; McCort, I.; Ducos, B.; Durieux, C.; Roques, B. P. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2868. (b) Horwell, D. C. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1573. (c) Blommaert, A. G. S.; Dhôtel, H.; Ducos, B.; Durieux, C.; Goudreau, N.; Bado, A.; Garbay, C.; Roques, B. P. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 647. (d) Bellier, B.; McCort-Tranchepain, I.; Ducos, B.; Danascimento, S.; Meudal, H.; Noble, F.; Garbay, C.; Roques, B. P. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3947.

¹¹⁶ Kang, S. H.; Kang, S. Y.; Lee, H. S.; Buglass, A. J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4537.

como inhibidores de enzimas, mimetizando las propiedades de ligando de sus análogos naturales, pero previniendo la subsiguiente reacción enzimática debido a su gran rigidez o a su inhabilidad para formar intermedios enolato.¹¹⁷ La α -metil-4-carboxifenilglicina (**LI**) fue el primer compuesto descrito con actividad antagonista de los receptores metabotrópicos del glutamato de los grupos II y III, determinante para el tratamiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas, como la epilepsia, dolor, isquemia y patologías neurodegenerativas.¹¹⁸ A partir de ese momento, un amplio rango de mutaciones fueron llevadas a cabo sobre la estructura inicial para realizar estudios sobre relaciones estructura-actividad.



Otros ejemplos se encuentran en el antibiótico altemicidina (**LII**),¹¹⁹ la (*S*)- α -metil-DOPA (**LIII**) (Aldomet), empleado para combatir la hipertensión,¹²⁰ la (*S*-

¹¹⁷ (a) Sourkes, T. L. *Arch. Biochem. Biophys.* **1954**, *51*, 444. (b) Farsello, D.; Giartosio, A.; Hammes, G. G. *Biochemistry* **1966**, *5*, 197. (c) Walsh, J. J.; Metzler, D. E.; Powell, D.; Jacobson, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7138. (d) Schirlin, D.; Gerhart, F.; Hornsperger, J. M.; Hamon, M.; Wagner, J.; Jung, M. J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 30.

¹¹⁸ Schoepp, D. D.; Jane, D. E.; Monn, J. A. *Neuropharmacology* **1999**, *38*, 1431.

¹¹⁹ (a) Takahashi, A.; Naganawa, H.; Ikeda, D.; Okami, Y. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3621. (b) Kan, T.; Kawamoto, Y.; Asakawa, T.; Furuta, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 168.

¹²⁰ Stinson, J. C. *Chem. Eng. News* **1992**, *70*, 46.

metiltirosina (**LIV**), sustituyente de la tirosina 4 en la angiotensina II,¹²¹ y el agente fungicida (*S*)-fenamidona (**LV**).¹²² Por otra parte, la L-isovalina (**LVI**), el α -aminoácido cuaternario más simple, ha sido objeto de gran interés desde que se encontraran trazas de este compuesto con hasta un 15% *ee* en muestras de material orgánico obtenidas de meteoritos carbonáceos.¹²³

Además de la importancia de estos compuestos como intermedios clave en la síntesis de productos naturales y bioactivos, o para estudios relacionados con sus propiedades biofísicas, también se han empleado en síntesis asimétrica,¹²⁴ en la preparación de ligandos, catalizadores y sustratos quirales.

II.1.2. SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE α -AMINOÁCIDOS α,α -DISUSTITUIDOS

La importancia y el creciente interés de los α -aminoácidos α,α -disustituídos enantioenriquecidos ha impulsado el desarrollo y refinamiento de nuevos y eficientes métodos para su síntesis.^{43,44} Aunque existe un gran número de estrategias diastereoselectivas clásicas, empleando, por ejemplo, los éteres bis-lactima de Schöllkopf,¹²⁵ las oxa- y imidazolidinonas de Seebach,¹²⁶ las tetrahydro-1,4-oxazin-2-onas de Williams¹²⁷ o las 2,3-dihidro-6*H*-1,4-oxazinonas desarrolladas en nuestro

¹²¹ Khosla, A.; Stachowiak, K.; Sunby, R. R.; Bumpus, F. G.; Pirion, F.; Lintner, K.; Femandjian, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 757.

¹²² Genix, P.; Guesnet, J.-L.; Lacroix, G.; *Pflanzenschutz-Nachr. Bayer, Engl. Ed.* **2003**, *56*, 421.

¹²³ Pizzarello, S. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 231.

¹²⁴ Coppola, G. M.; Schuster, H. F. *Asymmetric Synthesis-Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*; Wiley & Sons: New York, 1987.

¹²⁵ (a) Schöllkopf, U. *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1799. (b) Schöllkopf, U.; Busse, U.; Kilgerand, R.; Lehr, P. *Synthesis* **1984**, 271. (c) Schöllkopf, U.; Westphalen, K.-O.; Schröder, J.; Horn, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 781.

¹²⁶ Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708.

¹²⁷ (a) Bender, D. M.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6690. (b) Aoyagi, Y.; Williams, R. M. *Synlett* **1998**, 1099.

grupo,¹²⁸ la construcción catalítica asimétrica del estereocentro tetrasustituido aún constituye un reto para los químicos orgánicos. La mayoría de las aproximaciones catalíticas se pueden clasificar en tres categorías, en base a la naturaleza del enlace formado en la etapa enantioselectiva (Figura VIII).

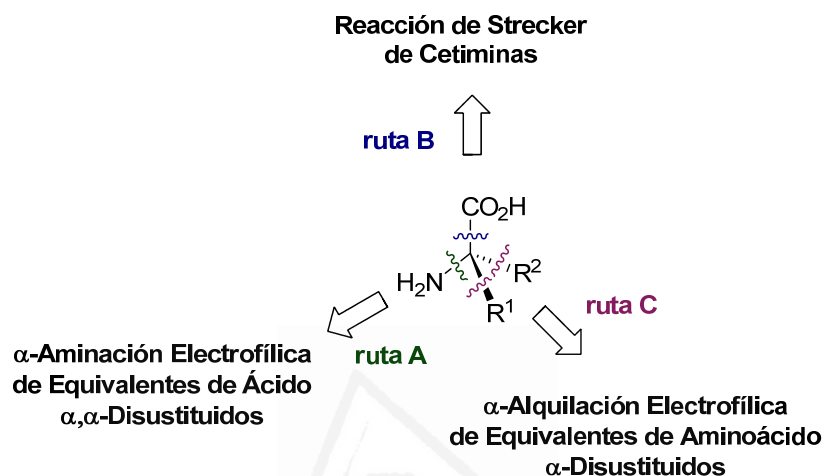


Figura VIII. Posibles aproximaciones para la síntesis catalítica enantioselectiva de α -aminoácidos α,α -disustituidos.

Por un lado, se puede introducir uno de los dos grupos funcionales, el grupo amino (Figura VIII, ruta A) o el grupo ácido (Figura VIII, ruta B), en el paso estereoselectivo. Así, la formación del enlace C-N mediante la α -aminación electrofílica de equivalentes de ácido disustituidos (Figura VIII, ruta A) ha recibido recientemente una gran atención, y se ha llevado a cabo fundamentalmente empleando organocatalizadores quirales.⁸¹ Por otro lado, la introducción formal del grupo carboxilato presente en los α -aminoácidos cuaternarios, se ha realizado principalmente mediante la reacción de Strecker de cetiminas enantioselectiva (Figura VIII, ruta B), y, en menor medida, a través de reacciones tipo Reissert.¹²⁹ Sin embargo, la estrategia que más ampliamente se ha utilizado para la construcción

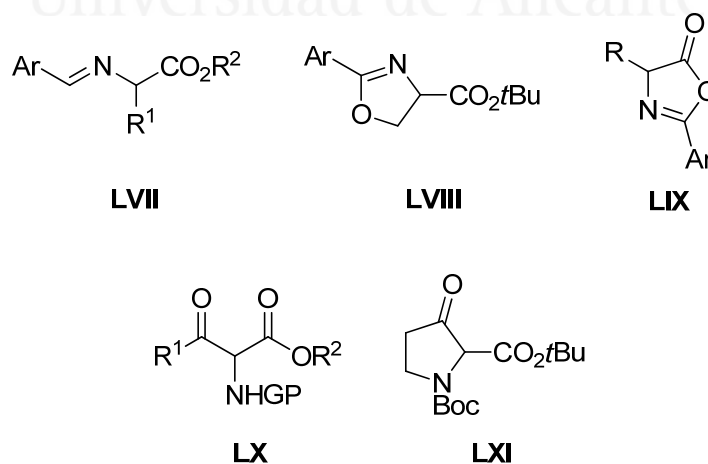
¹²⁸ (a) Chinchilla, R.; Falvello, L. R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 995. (b) Chinchilla, R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2769. (c) Abellán, T.; Chinchilla, R.; Galindo, N.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 467.

¹²⁹ (a) Groger, H. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795. (b) Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1176.

catalítica asimétrica del estereocentro cuaternario presente en los α -aminoácidos α,α -disustituidos es la alquilación electrofílica de equivalentes sintéticos de α -aminoácidos α -sustituidos (Figura VIII, ruta C). La introducción asimétrica de uno de los grupos alquilo también se ha llevado a cabo, aunque en menor medida, mediante la alquilación nucleofílica de enlaces múltiples C-N, empleando α -iminoésteres, así como a través de reacciones de ciclopropanación y cicloadiciones 1,3-dipolares.

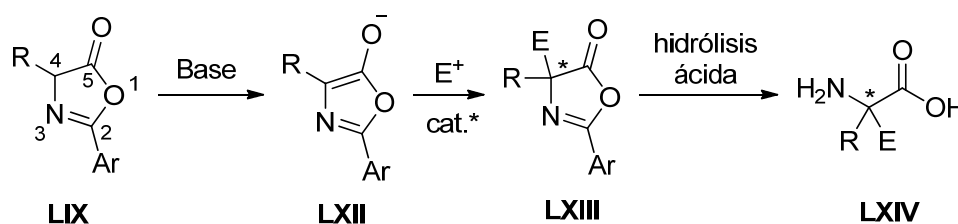
II.1.2.1. ALQUILACIÓN ELECTROFÍLICA ENANTIOSELECTIVA DE DERIVADOS DE α -AMINOÁCIDOS α -SUSTITUIDOS

La alquilación electrofílica enantioselectiva de enolatos procedentes de derivados de α -aminoácidos α -sustituidos (fundamentalmente α -aminoésteres) representa uno de los protocolos más prácticos y más extensamente explorados para generar el centro estereogénico tetrasustituido presente en los α -aminoácidos cuaternarios. Entre los equivalentes de α -aminoácidos α -sustituidos más comúnmente utilizados se encuentran compuestos con el grupo amino protegido como imina, incluyendo los derivados imínicos acíclicos **LVII**, las ariloxazolininas derivadas de serina **LVIII** y las ariloxazolonas **LIX**, así como α -amino- β -cetoésteres, tanto acíclicos (**LX**) como cíclicos (**LXI**).



La alquilación electrofílica asimétrica de estos compuestos se ha llevado a cabo empleando tanto complejos metálicos, fundamentalmente de paladio, como organocatalizadores quirales,^{43,44} frecuentemente en condiciones de transferencia de fase.¹¹ Así, nuestro grupo de investigación empleó las sales de amonio **XVII** y **XVIIIa** descritas en la Introducción General, como catalizadores de transferencia de fase quirales en la alquilación enantioselectiva de derivados imínicos de alanina (**LVII**, R¹ = Me), obteniéndose enantioselectividades de hasta el 96% en los correspondientes productos cuaternizados.⁴⁵

En particular, el empleo de las 2-ariloxazol-5(4*H*)-onas¹³⁰ 4-sustituidas **LIX** (Esquema VIII) ofrece varias ventajas frente a otros nucleófilos.¹³¹ Los hidrógenos en posición α presentan una acidez anormalmente alta ($pK_a \approx 9$),¹³² debido a la formación del enolato aromático con estructura de oxazol **LXII**, lo que permite su desprotonación en condiciones suaves, incluso trabajando a bajas temperaturas. Además, su estructura cíclica está menos impedida estéricamente, comparada con sus análogos acíclicos, siendo más fácil su derivatización en la posición adyacente al grupo carboxilato. Así, el enolato **LXII** puede reaccionar con un amplio rango de electrófilos, para dar lugar a las azalactonas cuaternizadas enantioenriquecidas **LXIII**. Los correspondientes α -aminoácidos α,α -disustituidos **LXIV** se obtienen mediante la apertura nucleofílica de la oxazolona **LXIII**, normalmente en condiciones ácidas.



Esquema VIII. Síntesis de α -aminoácidos cuaternarios enantioenriquecidos mediante la alquilación enantioselectiva de 2-ariloxazol-5(4*H*)-onas 4-sustituidas.

¹³⁰ (a) Fisk, J. S.; Mosey, R. A.; Tepe, J. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1432. (b) Hewlett, N. M.; Hupp, C. D.; Tepe, J. J. *Synthesis* **2009**, 2825.

¹³¹ Mosey, R. A.; Fisk, J. S.; Tepe, J. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2755.

¹³² Goodman, M.; Levine, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2918.

Sin embargo, a pesar de los excelentes resultados obtenidos en la síntesis de α -aminoácidos cuaternarios enantioenriquecidos empleando oxazol-5(4*H*)-onas como sustratos,¹³¹ mediante resoluciones de mezclas racémicas,¹³³ resoluciones cinéticas dinámicas,¹³⁴ acilaciones a través de reordenamientos de Steglich,¹³⁵ y cicloadiciones utilizando oxazolonas C4-insaturadas,¹³⁶ la alquilación catalítica enantioselectiva de oxazol-5(4*H*)-onas 4-sustituidas ha permanecido relativamente inexplorada, estando basada fundamentalmente en el empleo de complejos de metales de transición quirales.¹³⁷ Sólo recientemente se ha llevado a cabo esta

¹³³ (a) Kübel, B.; Gruber, P.; Hurnaus, R.; Steglich, W. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 128. (b) Obrecht, D.; Spiegler, C.; Schönholzer, P.; Müller, K.; Heimgartner, H.; Stierli, F. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1666. (c) Obrecht, D.; Bohdal, U.; Ruffieux, R.; Müller, K. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1423. (d) Obrecht, D.; Bohdal, U.; Broger, C.; Bur, D.; Lehmann, C.; Ruffieux, R.; Schönholzer, P.; Spiegler, C.; Müller, K. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 563. (e) Obrecht, D.; Lehmann, C.; Ruffieux, R.; Schönholzer, P.; Müller, K. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1567. (f) Obrecht, D.; Altorfer, M.; Lehmann, C.; Schönholzer, P.; Müller, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4080.

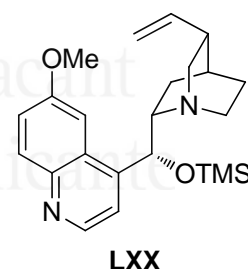
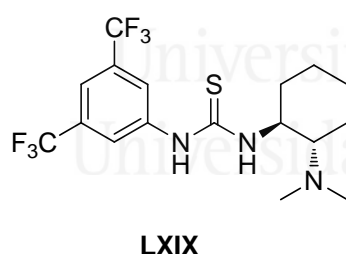
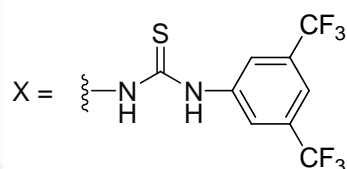
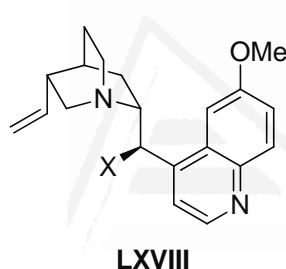
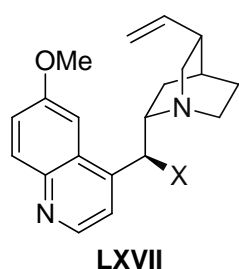
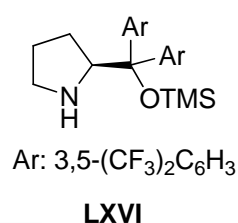
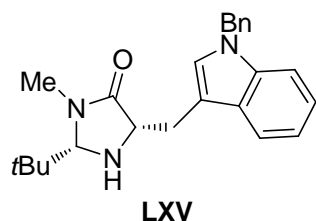
¹³⁴ (a) Liang, J.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3154. (b) Brown, S. A.; Parker, M.-C.; Turner, N. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1687. (c) Berkessel, A.; Cleemann, F.; Mukherjee, S.; Müller, T. N.; Lex, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 807. (d) Berkessel, A.; Mukherjee, S.; Cleemann, F.; Müller, T. N.; Lex, J. *Chem. Commun.* **2005**, 1898. (e) Berkessel, A.; Mukherjee, S.; Müller, T. N.; Cleemann, F.; Roland, K.; Brandenburg, M.; Neudörfl, J. M.; Lex, J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4319. (f) Tokunaga, M.; Kiyosu, J.; Obora, Y.; Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4481. (g) Tokunaga, M.; Aoyama, H.; Kiyosu, J.; Shirogane, Y.; Iwasawa, T.; Obora, Y.; Tsuji, Y. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 472.

¹³⁵ (a) Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11532. (b) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412. (c) Shaw, S. A.; Aleman, P.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13368. (d) Seitzberg, J. G.; Dissing, C.; Søtofte, I.; Norrby, P.-O.; Johannsen, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8332. (e) Nguyen, H. V.; Butler, D. C. D.; Richards, C. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 769. (f) Shaw, S. A.; Aleman, P.; Christy, J.; Kampf, J. W.; Va, P.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 925. (g) Busto, E.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2626.

¹³⁶ (a) Cativiela, C.; Mayoral, J. A.; Avenoza, A.; Gonzalez, M.; Roy, M. A. *Synthesis* **1990**, 1114. (b) Shawali, A. S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2731. (c) Clerici, F.; Gelmi, M. L.; Gambini, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5764. (d) Rodríguez-García, C.; Ibarzo, J.; Álvarez-Larena, Á.; Branchadell, V.; Oliva, A.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1025. (e) Buñuel, E.; Gil, A. M.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6417. (f) Clerici, F.; Gelmi, M. L.; Gambini, A.; Nava, D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6429. (g) Gil, A. M.; Buñuel, E.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Cativiela, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1479. (h) Gil, A. M.; Orús, E.; López-Carrillo, V.; Buñuel, E.; Cativiela, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3115.

¹³⁷ (a) Trost, B. M.; Ariza, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10727. (b) Trost, B. M.; Dogra, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7256. (c) Trost, B. M.; Jäkel, C.; Plietker, B. *J. Am. Chem.*

transformación empleando organocatalizadores quirales, a través de la adición conjugada a aldehídos α,β -insaturados empleando la imidazolidinona **LXV**,¹³⁸ o el diarilprolinol silil éter **LXVI**,¹³⁹ a nitroalquenos en presencia de las tioureas derivadas de alcaloides de *Cinchona* **LXVII** y **LXVIII**,¹⁴⁰ a disulfonas α,β -insaturadas utilizando la tiourea **LXIX**,¹⁴¹ y mediante la reacción de Mannich, usando el derivado de quinina **LXX**.¹⁴²



Soc. **2003**, *125*, 4438. (d) Kawatsura, M.; Ikeda, D.; Ishii, T.; Komatsu, Y.; Uenishi, J. *Synlett* **2006**, 2435.

¹³⁸ Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051.

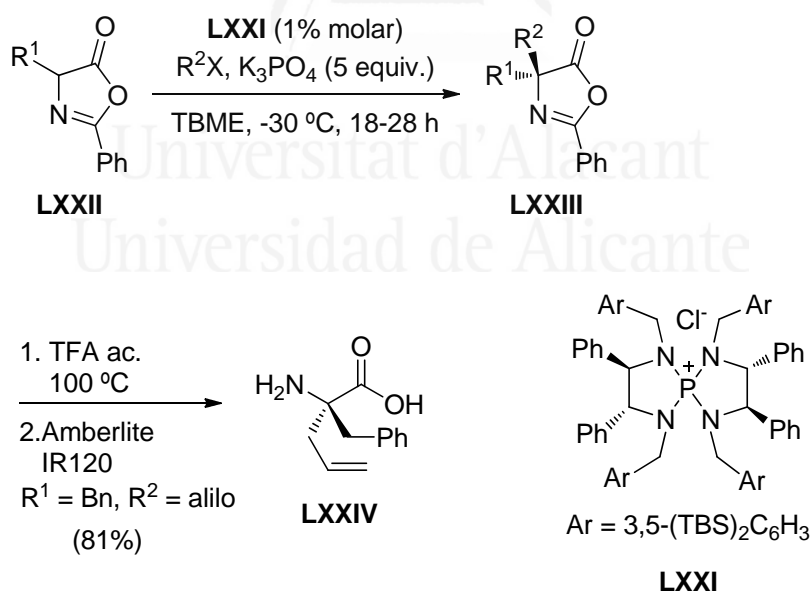
¹³⁹ Cabrera, S.; Reyes, E.; Alemán, J.; Milelli, A.; Kobbelgaard, S.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12031.

¹⁴⁰ Alemán, J.; Milelli, A.; Cabrera, S.; Reyes, E.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10958.

¹⁴¹ Alba, A.-N. R.; Company, X.; Valero, G.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5354.

¹⁴² Liu, X.; Deng, L.; Jiang, X.; Yan, W.; Liu, C.; Wang, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 876.

Además, aunque la alquilación directa de oxazolonas 4-sustituidas empleando haluros de alquilo se ha demostrado como viable de llevar a cabo bajo condiciones de transferencia de fase,¹⁴³ esta transformación ha sido muy poco estudiada en su versión enantioselectiva. Así, recientemente, Ooi y colaboradores realizaron la alquilación enantioselectiva de azalactonas derivadas de α -aminoácidos α -sustituidos (**LXXII**) con diferentes haluros de alquilo activados, empleando un sistema bifásico sólido-líquido consistente en la utilización de fosfato de potasio sólido como base y *tert*-butil metil éter como disolvente, a -30 °C, empleando la compleja sal de tetraalquilfosfonio *P*-espiránica **LXXI** como catalizador de transferencia de fase quiral (Esquema IX).¹⁴⁴ De esta forma, se obtuvieron las correspondientes oxazolonas cuaternizadas **LXXIII** con rendimientos químicos de moderados a altos, y excesos enantioméricos de hasta un 91%. Uno de los productos se transformó en el correspondiente α -aminoácido disustituido con un 81% de rendimiento, mediante hidrólisis con ácido trifluoroacético acuoso, sin observarse pérdida en la pureza óptica.



Esquema IX. Alquilación enantioselectiva de 2-ariloxazol-5(4*H*)-onas 4-sustituidas usando **LXXI** como PTC quiral.

¹⁴³ Gelmi, M. L.; Pocar, D.; Rossi, L. M. *Synthesis* **1984**, 763.

¹⁴⁴ Uraguchi, D.; Asai, Y.; Seto, Y.; Ooi, T. *Synlett* **2009**, 658.

Sin embargo, hasta la fecha no se ha realizado esta transformación empleando sales de amonio derivadas de alcaloides de *Cinchona* como organocatalizadores de transferencia de fase quirales.

A la vista de estos antecedentes, y en base a los resultados obtenidos al emplear las sales recuperables descritas en el Capítulo I, resultaría interesante explorar su efectividad en reacciones de alquilación enantioselectivas de oxazol-5(4*H*)-onas 4-sustituidas, en condiciones de transferencia de fase, conducentes a la formación de los correspondientes precursores de α -aminoácidos α,α -disustituidos.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Capítulo II
2. OBJETIVOS

Objetivos

De acuerdo a lo expuesto en los Antecedentes Bibliográficos, y teniendo en cuenta el presente interés en la síntesis enantioselectiva de α -aminoácidos α,α -disustituidos, así como las ventajas que supone el empleo de condiciones de transferencia de fase, se planteó el objetivo siguiente:

Utilizar las sales de amonio diméricas recuperables **1-4** como organocatalizadores de transferencia de fase quirales en alquilaciones enantioselectivas de oxazol-5(4*H*)-onas 4-sustituidas, para obtener las correspondientes azalactonas cuaternizadas, posibles precursores de α -aminoácidos α,α -disustituidos enantioméricamente enriquecidos, así como estudiar la reciclabilidad del catalizador.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



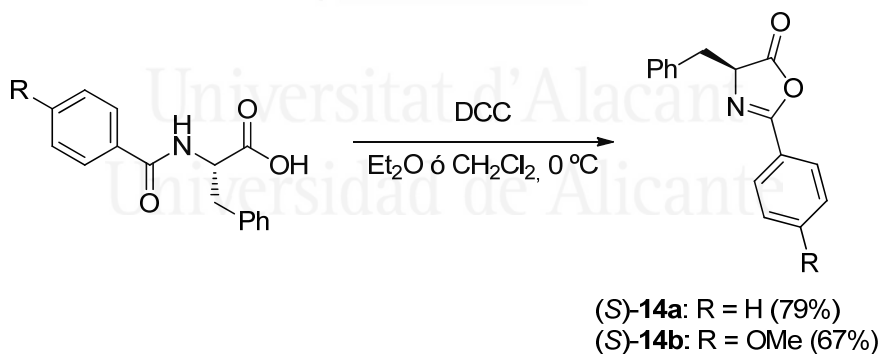
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Capítulo II

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

II.3.1. PREPARACIÓN DE OXAZOL-5(4H)-ONAS 4-SUSTITUIDAS

La (*S*)-4-bencil-2-feniloxazol-5(4*H*)-ona ((*S*)-**14a**) utilizada como producto de partida en el estudio inicial, se sintetizó con un 79% de rendimiento mediante un procedimiento previamente descrito, consistente en la ciclación de *N*-benzoil-L-fenilalanina, empleando DCC como agente de deshidratación y éter dietílico anhidro como disolvente, durante 15 minutos, a 0 °C (Esquema 14).¹⁴⁵ Con el objetivo de estudiar posibles efectos estereoelectrónicos sobre la enantioinducción de la alquilación asimétrica de oxazolonas, mediante la presencia de un grupo electrón-donor en el anillo aromático en posición 2 de la azalactona, se preparó (*S*)-4-bencil-2-(4-metoxifenil)oxazol-5(4*H*)-ona ((*S*)-**14b**) empleando el procedimiento anterior modificado, consistente en la deshidratación de la *N*-anisoil-L-fenilalanina con DCC, pero utilizando diclorometano anhidro como disolvente, a 0 °C, durante una noche, obteniéndose la azalactona (*S*)-**14b** con un 67% de rendimiento químico.^{135a}

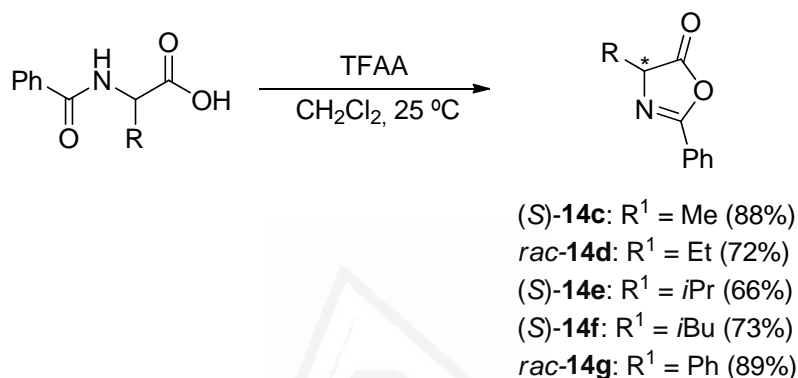


Esquema 14. Preparación de las 4-bencil-2-feniloxazol-5(4*H*)-onas **14a,b**.

A continuación, se prepararon una serie de 2-feniloxazol-5(4*H*)-onas con diferentes sustituyentes alquílicos, así como con un anillo aromático, en la posición 4 de la oxazolona, con el fin de estudiar la influencia de estos grupos en la enantioselectividad de la reacción de cuaternización enantioselectiva de oxazolonas

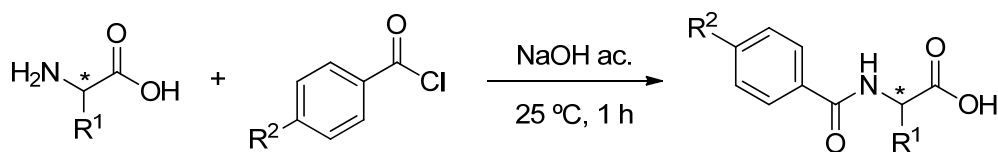
¹⁴⁵ Goodman, M.; Glaser, C. B. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1954.

con bromuros de alquilo activados. Así, se sintetizaron las oxazolonas (S)-**14c**, derivada de la L-alanina, *rac*-**14d**, derivada del ácido α -aminobutírico racémico, (S)-**14e**, procedente de la L-valina, y *rac*-**14g**, derivada de la fenilglicina racémica, con rendimientos en el rango 66-89% (Esquema 15). En estos casos, se empleó TFAA como agente de deshidratación y diclorometano anhidro como disolvente, trabajando a temperatura ambiente.¹⁴⁶



Esquema 15. Preparación de las 2-feniloxazol-5(4H)-onas 4-sustituidas **14c-g**.

Los *N*-benzoyl- α -aminoácidos de partida utilizados en la reacción anterior se prepararon con rendimientos comprendidos entre un 86 y un 97%, mediante benzoylación de *Schotten-Baumann*, haciendo reaccionar los correspondientes α -aminoácidos con cloruro de benzoylo (para preparar los precursores de **14a,c-g**) o cloruro de 4-metoxibenzoylo (para preparar el precursor de **14b**), en presencia de una disolución acuosa de hidróxido de sodio (Esquema 16).¹⁴⁷



Esquema 16. Preparación de *N*-benzoyl- α -aminoácidos.

¹⁴⁶ Fisk, J. S.; Tepe, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3058.

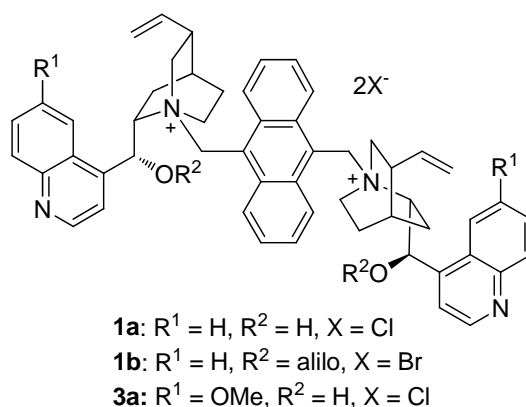
¹⁴⁷ Tietze, L.-F.; Eicher, T. *Reaktionen und Synthesen im Organisch-chemischen Praktikum*; Thieme, 1991, p. 287.

II.3.2. SALES DE AMONIO DIMÉRICAS DE *CINCHONA* COMO ORGANOCATALIZADORES EN LA ALQUILACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE OXAZOL-5(4*H*)-ONAS

Las sales de amonio diméricas derivadas de *Cinchona*, descritas en el Capítulo I, se utilizaron como organocatalizadores de transferencia de fase quirales en la reacción de alquilación enantioselectiva de las anteriores 2-feniloxazol-5(4*H*)-onas 4-sustituidas con bromuros de alquilo activados, obteniéndose precursores de los correspondientes α -aminoácidos α,α -disustituidos enantioméricamente enriquecidos. En primer lugar, se llevaron a cabo estudios de optimización de las condiciones de reacción, analizando el comportamiento de diferentes bases, disolventes y temperaturas, y a continuación, utilizando las condiciones conducentes a las mejores enantioselectividades, se exploró el comportamiento de diferentes sustratos.

II.3.2.1. ESTUDIOS DE OPTIMIZACIÓN

Inicialmente, se realizó la reacción modelo de alquilación de (*S*)-4-bencil-2-feniloxazol-5(4*H*)-ona ((*S*)-**14a**), procedente del aminoácido L-fenilalanina, con bromuro de alilo (**10g**) empleando la sal de amonio dimérica derivada de cinconidina **1a** (5% molar), con el grupo hidroxilo en C-9 libre, como catalizador de transferencia de fase quiral. Se utilizó un sistema bifásico sólido-líquido consistente en una mezcla tolueno/cloroformo 7/3 v/v como disolvente y fosfato de potasio monohidrato sólido (5 equivalentes) como base, ya que la utilización de esta base había dado lugar a buenos resultados en la alquilación enantioselectiva de oxazolonas, en condiciones PTC.¹⁴⁴ La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente. En estas condiciones, se obtuvo el enantiómero *S* de la azalactona cuaternizada **15ag**, con un prometedor 63% *ee* y un rendimiento químico del 73% (Tabla 7, entrada 1).

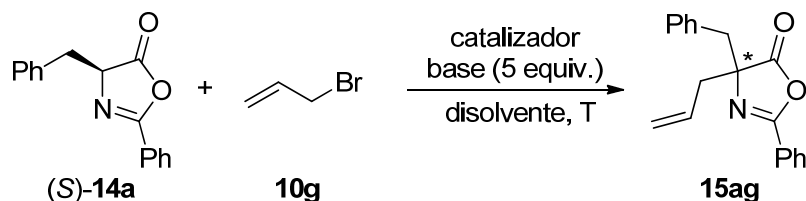


El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC empleando una columna quiral. Como referencia, se sintetizó el correspondiente producto **15ag** racémico, utilizando bromuro de tetra-*n*-butilamonio como catalizador de transferencia de fase. La configuración absoluta de **15ag** se determinó mediante comparación con los tiempos de retención relativos descritos en la bibliografía para este producto.¹⁴⁴

A continuación, se llevó a cabo la reacción utilizando la sal de amonio de cinconidina **1b**, con el grupo hidroxilo en *C*-9 alilado, como catalizador, lo que condujo a un notable descenso en la enantioselectividad de **15ag** (11% *ee*) (Tabla 7, comparar entradas 1 y 2). El empleo de la sal derivada de quinina **3a** tampoco mejoró la enantioselectividad de (*S*)-**15ag**, que se obtuvo con un 33% *ee* y un 84% de rendimiento, en un tiempo de reacción similar (Tabla 7, comparar entradas 1 y 3).

Discusión de Resultados

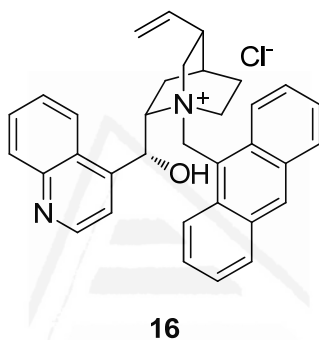
Tabla 7. Reacción de alquilación enantioselectiva de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4*H*)-ona con bromuro de alilo. Optimización de las condiciones de reacción.



Entrada	Cat. (% molar)	Base	Disolvente ^a	T (°C)	t (d)	Rdto. (%) ^b	ee (%) ^{c,d}
1	1a (5)	K ₃ PO ₄ ·H ₂ O	PhMe/CHCl ₃	25	0.6	73	63 [S]
2	1b (5)	K ₃ PO ₄ ·H ₂ O	PhMe/CHCl ₃	25	0.2	53	11 [S]
3	3a (5)	K ₃ PO ₄ ·H ₂ O	PhMe/CHCl ₃	25	0.7	84	33 [S]
4	16 (10)	K ₃ PO ₄ ·H ₂ O	PhMe/CHCl ₃	25	0.1	74	14 [S]
5	1a (5)	K ₂ HPO ₄	PhMe/CHCl ₃	25	2	61	59 [S]
6	1a (5)	K ₂ CO ₃	PhMe/CHCl ₃	25	0.2	72	70 [S]
7	1a (5)	Na ₂ CO ₃	PhMe/CHCl ₃	25	0.2	39	67 [S]
8	1a (5)	Cs ₂ CO ₃	PhMe/CHCl ₃	25	0.2	48	17 [S]
9	1a (5)	K ₂ CO ₃ ac. sat.	PhMe/CHCl ₃	25	0.3	65	54 [S]
10	1a (5)	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	25	0.1	78	58 [S]
11	1a (5)	K ₂ CO ₃	TBME	25	1	34	0
12	1a (5)	K ₂ CO ₃	PhMe/CHCl ₃	0	2	64	70 [S]
13	1a (5)	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	0	0.3	66	73 [S]
14	1a (5)	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	-20	2	49	80 [S]
15	1a (5)	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	-30	3	39	70 [S]
16	1a (10)	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	-20	2	54	64 [S]
17	1a (1)	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	-20	5	62	51 [S]
18	2 (5)	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	-20	5	43	10 [R]

^aRelación v/v de 7/3. ^bDeterminado mediante ¹HRMN, usando difenilmetano como patrón. ^cEntre corchetes aparece la configuración absoluta del producto **15ag**. ^dExcesos enantioméricos y estereoquímica absoluta determinados mediante HPLC quiral empleando una columna Daicel Chiralcel OD-H (Ref. 144).

Se decidió evaluar la efectividad de la sal de amonio monomérica derivada de cinconidina **16**, comercialmente asequible, en esta reacción de alquilación de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4*H*)-ona (**14a**) con bromuro de alilo (**10g**), empleando las anteriores condiciones de reacción, pero usando doble carga de catalizador, por tratarse de un catalizador monomérico. El exceso enantiomérico de (*S*)-**15ag** disminuyó considerablemente, con respecto al caso en que se usó la correspondiente sal dimérica, observándose un aumento en la velocidad de la reacción (Tabla 7, comparar entradas 1 y 4). En base a los anteriores resultados, se prosiguió con la optimización del proceso utilizando la sal de amonio dimérica **1a**.



Seguidamente, se estudiaron los efectos que tendría sobre la enantioselectividad el empleo de otras bases, como hidrogenofosfato de potasio o carbonatos. Así, al utilizar hidrogenofosfato de potasio, la enantioinducción disminuyó ligeramente hasta un 59% *ee*, incrementándose sustancialmente el tiempo de reacción (Tabla 7, entrada 5). Cuando se llevó a cabo la reacción utilizando carbonato de potasio sólido, la oxazolona cuaternizada (*S*)-**15ag** se obtuvo con un mayor exceso enantiomérico (70% *ee*) y un rendimiento del 72%, observándose además un aumento en la velocidad de la reacción (Tabla 7, entrada 6). El empleo de carbonato de sodio sólido condujo a un ligero descenso en la enantioselectividad y a un detrimento en el rendimiento químico, obteniéndose en este caso una cantidad considerable del producto de *O*-alquilación no deseado (Tabla 7, entrada 7). Cuando se utilizó carbonato de cesio, la enantioselectividad disminuyó drásticamente hasta un 17% *ee* (Tabla 7, entrada 8). A la vista de estos datos, se empleó carbonato de potasio para efectuar las subsiguientes experiencias.

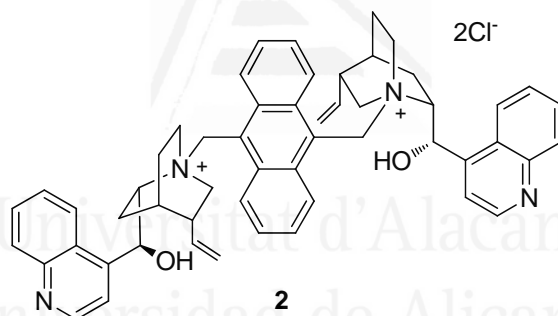
A continuación, se usaron condiciones de transferencia de fase líquido-líquido, utilizando un sistema bifásico formado por una disolución acuosa saturada de carbonato de potasio y una mezcla tolueno/cloroformo. Sin embargo, estas condiciones condujeron a un descenso en la enantioselectividad (Tabla 7, entrada 9).

Se exploraron otros disolventes, como diclorometano o *tert*-butil metil éter. En el primer caso, se obtuvo una enantioselectividad algo inferior (58% *ee*) en un menor tiempo de reacción (Tabla 7, comparar entradas 6 y 10), mientras que el empleo de TBME condujo a un notable descenso en el rendimiento y en la velocidad de la reacción, obteniéndose en este caso el producto alilado **15ag** prácticamente racémico (Tabla 7, entrada 11).

El siguiente paso fue investigar el efecto de la temperatura en la inducción asimétrica de esta reacción de alquilación asimétrica de 4-bencil-2-feniloxazol-5(4*H*)-ona (**14a**). Así, cuando se efectuó la reacción a 0 °C, empleando carbonato de potasio sólido como base y una mezcla tolueno/cloroformo 7/3 v/v como disolvente, la enantioselectividad no varió. Sin embargo, se observó un descenso en el rendimiento químico, tras un tiempo de reacción mucho más prolongado que al trabajar a temperatura ambiente, en esas mismas condiciones (Tabla 7, comparar entradas 6 y 12). Puesto que la disminución de la temperatura de reacción puede conllevar un descenso en la solubilidad del catalizador, se decidió investigar la variación en la enantioselectividad al disminuir la temperatura, cuando se utiliza un disolvente más polar como el diclorometano. En este caso se observó un aumento en el exceso enantiomérico del producto alquilado (*S*)-**15ag**, al trabajar a 0 °C (73 % *ee*), con respecto a la reacción llevada a cabo a temperatura ambiente, en un tiempo de reacción aún aceptable (Tabla 7, comparar entradas 10 y 13). Una mayor disminución de la temperatura hasta -20 °C condujo a un exceso enantiomérico del 80% en el producto (*S*)-**15ag**, que se obtuvo con un 49% de rendimiento químico tras dos días de reacción (Tabla 7, entrada 14). Cuando la reacción se llevó a cabo a -30 °C, la enantioselectividad y el rendimiento disminuyeron significativamente (Tabla 7, entrada 15), por lo que se estableció como temperatura óptima -20 °C.

Seguidamente, se investigó el efecto de la cantidad de catalizador. Al emplear 10% molar, el rendimiento químico aumentó ligeramente, pero la enantioinducción disminuyó hasta un 64% *ee* (Tabla 7, comparar entradas 14 y 16). Cuando se redujo la carga de catalizador hasta un 1% molar, el descenso de la enantioselectividad fue aún mayor, tras un tiempo de reacción muy superior (Tabla 7, entrada 17).

Finalmente, con el fin de comprobar si la sal de amonio dimérica análoga derivada de cinconina **2** presentaba un comportamiento pseudoenantiomérico con respecto a **1a**, se llevó a cabo la reacción correspondiente, en las mejores condiciones de reacción (5% molar de catalizador, K₂CO₃ sólido como base, CH₂Cl₂ como disolvente, a -20 °C), lo que condujo a un drástico descenso en la enantioselectividad de la oxazolona alilada (*R*)-**15ag** (10% *ee*), que se obtuvo con un menor rendimiento químico, tras cinco días de reacción (Tabla 7, comparar entradas 14 y 18).



Con el objetivo de descartar un posible efecto de memoria de quiralidad, por partir de una oxazolona enantioméricamente pura, se llevó a cabo la reacción empleando la correspondiente oxazolona *rac*-**14a**, preparada a partir de una mezcla equimolecular de D y L-fenilalanina, obteniéndose los mismos resultados que al emplear (*S*)-**14a**, en términos de enantioselectividad y rendimiento químico.

II.3.2.2. ESTUDIO DE OTROS SUSTRATOS

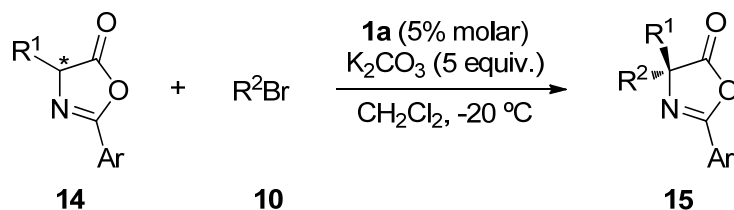
El catalizador de transferencia de fase **1a** y las condiciones de reacción mejores para la reacción de alquilación enantioselectiva de 4-bencil-2-feniloxazol-

5(4*H*)-ona (**14a**) con bromuro de alilo (**10g**) (carbonato de potasio sólido como base, diclorometano como disolvente, -20 °C) se emplearon en el estudio de la aplicabilidad de este procedimiento para la síntesis de precursores de α -aminoácidos α,α -disustituídos enantioenriquecidos. Así, se exploró el comportamiento de diferentes oxazol-5(4*H*)-onas 4-sustituídas, procedentes de α -aminoácidos α -monosustituídos, y de otros bromuros de alilo (Tabla 8).

Los excesos enantioméricos se determinaron mediante análisis por HPLC con columna quirál. Como referencia, se sintetizaron los correspondientes productos **15** racémicos, utilizando bromuro de tetra-*n*-butilamonio como catalizador de transferencia de fase. La estereoquímica se asignó de acuerdo a los tiempos de retención relativos en HPLC (ver Parte Experimental). La configuración absoluta de los productos no descritos se asignó tentativamente, mediante comparación del orden de elución de sus enantiómeros con el de otras oxazolonas cuaternizadas enantioenriquecidas estructuralmente similares de configuración conocida, empleando la misma columna quirál. En los casos en que fue posible, se confirmó dicha configuración mediante comparación con la obtenida empleando una metodología diferente, que implica el uso de un catalizador de paladio derivado de 1,2-diaminociclohexano quirál.^{137a}

Inicialmente, se investigó el comportamiento de diferentes bromuros alílicos y bromuro de propargilo en la alquilación de (*S*)-4-bencil-2-feniloxazol-5(4*H*)-ona ((*S*)-**14a**). Cuando se utilizó bromuro de metalilo (**10j**), algo más impedido estéricamente, se obtuvo la correspondiente azalactona cuaternizada (*S*)-**15aj** con un 59% *ee*, y un 32% de rendimiento químico (Tabla 8, entrada 2). El producto prenilado **15ak** se obtuvo como mezcla racémica, con un rendimiento del 81% (Tabla 8, entrada 3).

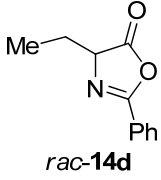
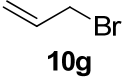
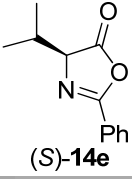
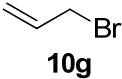
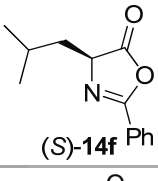
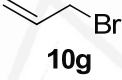
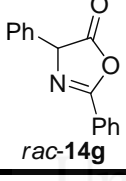
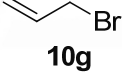
Cuando se llevó a cabo la reacción entre (*S*)-**14a** y bromuro de propargilo (**10i**), la reacción fue extremadamente lenta, por lo que fue necesario aumentar la temperatura de reacción hasta 0 °C, obteniéndose incluso en estas condiciones tan sólo un 23% de rendimiento químico del producto (*S*)-**15ai**, con una pureza óptica del 25% *ee* (Tabla 8, entrada 4).

Tabla 8. Alquilación enantioselectiva de 2-ariloxazol-5(4*H*)-onas con bromuros de alquilo activados empleando **1a** como catalizador de transferencia de fase.


Ent	Nucleófilo	R ² Br	t (d)	Nº	Rdto. (%) ^a	ee (%) ^b
1			2	(<i>S</i>)- 15ag	49	80
2			3	(<i>S</i>)- 15aj ^d	32	59
3			3	<i>rac</i> - 15ak	81	2
4 ^c			1	(<i>S</i>)- 15ai ^d	23	25
5			3	(<i>S</i>)- 15bg ^d	18	42
6			3	(<i>R</i>)- 15cg ^d	65	62

Discusión de Resultados

Tabla 8. Continuación.

Ent	Nucleófilo	R ² Br	t (d)	N ^o	Rdto. (%) ^a	ee (%) ^b
7	 <i>rac-14d</i>	 10g	5	(<i>R</i>)- 15dg ^d	35	53
8 ^e	 <i>(S)-14e</i>	 10g	3	<i>rac-15eg</i>	15	0
9	 <i>(S)-14f</i>	 10g	3	(<i>R</i>)- 15fg ^d	35	57
10	 <i>rac-14g</i>	 10g	1	<i>rac-15gg</i>	40	2

^a Determinado mediante ¹HRMN, usando difenilmetano como patrón. ^b Excesos enantioméricos y configuración absoluta determinados mediante HPLC quiral empleando columnas Daicel Chiralcel OJ y Chiralcel OD-H (ver Parte Experimental). ^c La reacción se llevó a cabo a 0 °C. ^d Configuración absoluta determinada tentativamente (ver Parte Experimental). ^e La reacción se llevó a cabo a 25 °C.

Seguidamente, se investigó el efecto que tendría sobre la enantioselectividad la presencia de un grupo electrón-donor sobre el anillo aromático situado en la posición 2 de la oxazolona. Así, se realizó la alquilación de (*S*)-4-bencil-2-(4-metoxifenil)oxazol-5(4*H*)-ona ((*S*)-**14b**), derivada de L-fenilalanina, con bromuro de alilo (**10g**), lo que condujo a un drástico descenso en el rendimiento químico y en la enantioselectividad, comparados con los valores obtenidos al usar la oxazolona (*S*)-**14a** (Tabla 8, comparar entradas 1 y 5).

A continuación, se estudió la reacción de alquilación enantioselectiva de diversas 2-feniloxazol-5(4*H*)-onas procedentes de otros α -aminoácidos α -sustituidos.

Así, cuando se empleó la oxazolona derivada de L-alanina (*S*)-**14c**, el producto alilado (*R*)-**15cg** se obtuvo con un mayor rendimiento que en el caso del derivado de fenilalanina, aunque su exceso enantiomérico fue inferior (62%) (Tabla 8, comparar entradas 1 y 6).

Cuando se utilizó la 2-feniloxazol-5(4*H*)-ona procedente del ácido 2-aminobutírico racémico **14d**, más impedida estéricamente, se observó un descenso considerable en la velocidad de la reacción, y se obtuvo el producto (*R*)-**15dg** con un 53% *ee* y un 35% de rendimiento químico, tras cinco días de reacción (Tabla 8, entrada 7). Cabe señalar que, en este caso en que se partió del aminoácido racémico para la preparación de la oxazolona de partida, la enantioselectividad lograda en el producto alilado fue del orden de la observada al usar oxazolonas procedentes de aminoácidos enantiopuros estructuralmente relacionados, como (*S*)-**14c**, lo que sugeriría la inexistencia de un posible efecto de memoria de quiralidad en estos casos.

El empleo de oxazolonas con mayor impedimento estérico en la posición 4, como la (*S*)-2-fenil-4-isopropiloxazol-5(4*H*)-ona ((*S*)-**14e**), procedente de la L-valina, dio lugar a un rendimiento muy bajo del producto alilado **15eg**, incluso trabajando a temperatura ambiente, obteniéndose como mezcla racémica (Tabla 8, entrada 8). En este caso se obtuvieron como compuestos mayoritarios los productos de *O*-alilación y de alquilación en la posición 2 del anillo de la oxazolona.

Cuando se utilizó la azalactona derivada de la L-leucina **14f**, con sustitución en la cadena lateral en posición 4 más alejada del centro reactivo y, por tanto, menos impedida estéricamente, se consiguió un 35% de rendimiento y un 57% *ee* (Tabla 8, entrada 9). Estos resultados son similares a los obtenidos al usar *rac*-**14d**, en términos de enantioselectividad y rendimiento químico (Tabla 8, comparar entradas 7 y 9).

Finalmente, el empleo de 2-feniloxazolonas con grupos aromáticos en la posición 4, como la procedente de la 2-fenilglicina racémica **14g**, dio lugar a la

correspondiente azalactona cuaternizada **15gg** prácticamente racémica (Tabla 8, entrada 10).

Cabe destacar que el empleo de electrófilos estructuralmente diferentes a los bromuros de alilo y de propargilo condujo a bajas enantioselectividades y/o rendimientos en los correspondientes productos cuaternizados. Así, cuando se llevó a cabo la alquilación de (*S*)-**14a** utilizando 2-bromoacetofenona como electrófilo, el producto se obtuvo como mezcla racémica. El empleo de 2-bromoacetato de metilo dio lugar a un rendimiento del 7% del producto alquilado tras tres días de reacción. La reacción entre el derivado de L-alanina (*S*)-**14c** y bromuro de bencilo produjo el correspondiente compuesto bencilado racémico.

El catalizador dimérico derivado de cinconidina **1a** se recuperó del medio de reacción mediante precipitación con éter dietílico con un 93% de rendimiento, tras filtración de la base, y se reutilizó en la reacción modelo entre (*S*)-4-bencil-2-feniloxazol-5(*4H*)-ona ((*S*)-**14a**) y bromuro de alilo (**10g**), sin observarse pérdida de actividad.

En resumen, las sales de amonio diméricas derivadas de cinconidina, cinconina y quinina actúan como organocatalizadores de transferencia de fase quirales en la reacción de alquilación enantioselectiva directa de oxazol-5(*4H*)-onas 4-sustituidas con bromuros de alilo y propargilo, empleando condiciones bifásicas sólido-líquido suaves, conduciendo a los posibles precursores de α -aminoácidos α,α -disustituidos con enantioselectividades de hasta el 80% y rendimientos químicos bajos. La mayor inducción asimétrica se consigue al emplear la sal de amonio dimérica derivada de cinconidina **1a**, que puede ser recuperada y reutilizada sin pérdida de actividad.



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. Los α -aminoácidos de partida fueron empleados en la forma más económica disponible (L-fenilalanina, L-alanina, L-valina y L-leucina, y el ácido 2-aminobutírico y la fenilglicina, como mezclas racémicas).

II.4.1.2. INSTRUMENTACIÓN Y CROMATOGRAFÍA

Se emplearon los mismos equipos, materiales e instrumentación que en el Capítulo I.

II.4.2. DESCRIPCIÓN DE LAS EXPERIENCIAS

II.4.2.1. PREPARACIÓN DE LOS *N*-BENZOIL- α -AMINOÁCIDOS¹⁴⁷

Una disolución del aminoácido correspondiente (5 mmol) y NaOH (2.5 mmol, 100 mg) en agua (7.5 mL) se introdujo en un baño de hielo y se agitó vigorosamente. Se adicionó cloruro de benzoílo (5 mmol, 580 μ L) gota a gota, y simultáneamente, una disolución de NaOH (7.5 mmol, 300 mg) en agua (1.5 mL). Se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. A continuación, se adicionó una disolución acuosa concentrada de HCl (5 mL). El sólido blanco formado se filtró y se secó, proporcionando los *N*-benzoil- α -aminoácidos correspondientes, con rendimientos comprendidos entre un 86 y un 97%.

II.4.2.2. PREPARACIÓN DE (S)-4-BENCIL-2-FENILOXAZOL-5(4H)-ONA ((S)-14a)¹⁴⁵

Se adicionó una disolución de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (4 mmol, 825 mg) en éter dietílico anhidro (2.5 mL) a una disolución de *N*-benzoil-L-fenilalanina

(4 mmol, 1.08 g) en éter anhidro (15 mL), a 0 °C. La precipitación de *N,N'*-diclohexilurea empezó casi inmediatamente. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se filtró, y se eliminó el éter del filtrado a vacío (15 Torr), dando lugar a un sólido blanco. Se adicionó éter (10 mL), y la disolución se volvió a filtrar, eliminándose nuevamente el disolvente del filtrado a vacío (15 Torr), obteniéndose la oxazolona (*S*)-**14a** (794 mg, 79%).

II.4.2.3. PREPARACIÓN DE (*S*)-4-BENCIL-2-(4-METOXIFENIL)OXAZOL-5(4*H*)-ONA ((*S*)-**14b**)^{135a}

Se adicionó una disolución de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (2.5 mmol, 516 mg) en diclorometano anhidro (3 mL) a una suspensión de *N*-anisoil-L-fenilalanina (2.5 mmol, 747 mg) en diclorometano anhidro (13 mL), a 0 °C. La mezcla resultante se dejó alcanzar temperatura ambiente, y se agitó durante una noche. El precipitado blanco formado se eliminó por filtración, y se evaporó el diclorometano del filtrado a vacío (15 Torr), dando lugar al producto (*S*)-**14b**, que se purificó mediante recristalización en diclorometano/pentano (472 mg, 67%).

II.4.2.4. PREPARACIÓN DE LAS 2-ARILOXAZOL-5(4*H*)-ONAS 4-SUSTITUIDAS **14c-g**¹⁴⁶

Una disolución del *N*-benzoil- α -aminoácido correspondiente (2.5 mmol) y anhídrido trifluoroacético (2.5 mmol, 348 μ L) en diclorometano anhidro (125 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una noche, bajo atmósfera de argón. A continuación, la mezcla de reacción se lavó sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO₃ (65 mL) y una disolución saturada de NaCl (65 mL). Finalmente, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de filtración y posterior evaporación del disolvente (15 Torr) se obtuvieron los productos (*S*)-**14c** (384 mg, 88%), *rac*-**14d** (339 mg, 72%), (*S*)-**14e** (335 mg, 66%), (*S*)-**14f** (397 mg, 73%) y *rac*-**14g** (529 g, 89%).

Los datos físicos y espectroscópicos para los productos **14c-g** ya han sido descritos.^{134a}

II.4.2.5. REACCIÓN DE ALQUILACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE OXAZOL-5(4H)-ONAS EN CONDICIONES DE TRANSFERENCIA DE FASE. PROCEDIMIENTO GENERAL

A una disolución de **1a** (0.05 mmol, 43 mg), la oxazol-5(4H)-ona **14a** (1 mmol, 251 mg) y bromuro de alilo (1.2 mmol, 104 μ L) en diclorometano (6 mL) se adicionó K_2CO_3 sólido (5 mmol, 691 mg), a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a esa temperatura hasta que **14a** se consumió (CCF, 45 h) y se filtró para separar la base sólida. A continuación, se evaporó el disolvente del filtrado (15 Torr) y se adicionó dietil éter (6 mL) para precipitar **1a**, que se recuperó mediante filtración (40 mg, 93%). El filtrado se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se evaporó el disolvente a vacío (15 Torr), conduciendo al producto **15ag**.

Los datos analíticos y espectroscópicos para los productos **15ag,aj,ak,ai,cg,eg,fg,gg** ya han sido descritos. Los tiempos de retención observados por HPLC con columna quiral para los enantiómeros y las condiciones de separación de los mismos, así como los datos para los nuevos compuestos **15bg,dg** se muestran a continuación.

(S)-4-Alil-4-bencil-2-feniloxazol-5(4H)-ona (15ag).¹⁴⁴ HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 1000:1, 0.5 mL/min, t_r (minoritario) = 36.3 min, t_r (mayoritario) = 39.1 min.

(S)-4-Bencil-2-fenil-4-(2-metilalil)oxazol-5(4H)-ona (15aj).¹⁴⁴ HPLC: Daicel Chiralcel OJ, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 999:1, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 14.1 min, t_r (mayoritario) = 29.6 min.

rac-4-Bencil-2-fenil-4-(3-metilbut-2-en-1-il)oxazol-5(4H)-ona (15ak).^{137a} HPLC: Daicel Chiralcel OJ, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 97:3, 1.0 mL/min, $t_{r1} = 5.5$ min, $t_{r2} = 7.2$ min.

(S)-4-Bencil-2-fenil-4-(prop-2-in-1-il)oxazol-5(4H)-ona (15ai).¹⁴⁴ HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 98:2, 0.5 mL/min, t_r (minoritario) = 18.9 min, t_r (mayoritario) = 20.3 min.

(S)-4-Alil-4-bencil-2-(4-metoxifenil)oxazol-5(4H)-ona (15bg). Aceite incoloro. IR (película): $\nu = 2922, 1814, 1652, 1608, 1512, 1456, 1305, 1258, 1171, 1090, 1030, 977, 890, 840, 700$ cm^{-1} . 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 7.79$ (d, $^3J_{H,H} = 8.8$ Hz, 2 H, C_6H_4OMe), 7.17 (m, 5 H, Ph), 6.91(d, $^3J_{H,H} = 8.8$ Hz, 2 H, $C_6H_4 OCH_3$), 5.75-5.60 (m, 1 H, $CH_2CH=CH_2$), 5.20 (dd, $^2J_{H,H} = 16.8$ Hz, $^3J_{H,H} = 1.1$ Hz, 1 H, $CH_2CH=CH_AH_B$), 5.11 (dd, $^2J_{H,H} = 9.9$ Hz, $^3J_{H,H} = 1.1$ Hz, 1 H, $CH_2CH=CH_AH_B$), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 3.21 (d, $^2J_{H,H} = 13.4$ Hz, 1 H, CH_AH_BPh), 3.14 (d, $^2J_{H,H} = 13.3$ Hz, 1 H, CH_AH_BPh), 2.79-2.64 (m, 2 H, $CH_2CH=CH_2$) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz,

CDCl_3 , 25 °C): δ = 179.4, 163.2, 159.7, 134.6, 130.4, 130.0, 129.3, 128.6, 127.9, 126.9, 117.9, 113.6, 74.9, 55.2, 43.4, 41.8 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 321 (M^+ , 1), 135 (100). HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (M^+) 321.1365, encontrado 321.1364. HPLC: Daicel Chiralcel OJ, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 8.0 min, t_r (mayoritario) = 11.7 min.

(R)-4-Alil-2-fenil-4-metiloxazol-5(4H)-ona (15cg).^{137a} HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 5.0 min, t_r (minoritario) = 6.2 min.

(R)-4-Alil-4-etil-2-feniloxazol-5(4H)-ona (15dg). Aceite incoloro. IR (película): ν = 2924, 1818, 1655, 1451, 1322, 1290, 1260, 1036, 1019, 887, 799, 699 cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.01 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.1 Hz, 2 H, C(2')-H), 7.58 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.4 Hz, 1 H, C(4')-H), 7.49 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.7 Hz, 2 H, C(3')-H), 5.71-5.61 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.17 (dd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 17.1 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 1.4 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5.10 (dd, $^2J_{\text{H,H}}$ = 10.2 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 0.9 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.69-2.64 (m, 1 H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.61-2.55 (m, 1 H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.96 (q, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, 2 H, CH_2CH_3), 0.86 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.4 Hz, 3 H, CH_2CH_3) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 180.0, 160.2, 132.8, 131.0, 128.9, 128.1, 125.9, 120.5, 74.3, 41.5, 30.3, 8.3 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 229 (M^+ , 1), 105 (100). HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (M^+) 229.1103, encontrado 229.1131. HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 99.5:0.5, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 7.8 min, t_r (minoritario) = 12.4 min.

rac-4-Alil-2-fenil-4-isopropiloxazol-5(4H)-ona (15eg).¹⁴⁸ HPLC: Daicel Chiralcel OJ, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 100:0, 1.0 mL/min, t_{r1} = 7.7 min, t_{r2} = 8.2 min.

(R)-4-Alil-2-fenil-4-isobutiloxazol-5(4H)-ona (15fg).¹⁴⁴ HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, λ = 210 nm, *n*-hexano, 0.5 mL/min, t_r (minoritario) = 18.4 min, t_r (mayoritario) = 19.9 min.

rac-4-Alil-2,4-difeniloxazol-5(4H)-ona (15gg).^{133b} HPLC: Daicel Chiralcel OJ, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, t_{r1} = 7.2 min, t_{r2} = 8.4 min.

¹⁴⁸ Jenny, C.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta.* **1989**, *72*, 1639.

Capítulo III

Cianoformilación Enantioselectiva de Aldehídos



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Capítulo III

1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

III.1.1. INTRODUCCIÓN

Los α -hidroxinitrilos o cianhidrinas desempeñan un papel relevante en la naturaleza, puesto que participan en el proceso de cianogénesis catalizado por las hidroxinitriloliasas (HNLs), que es utilizado por algunos organismos como mecanismo de defensa¹⁴⁹ y como fuente de nitrógeno, por ejemplo, en la síntesis de aminoácidos.¹⁵⁰

Asimismo, estos compuestos han sido considerados 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 tanto de productos naturales con actividad biológica como de compuestos sintéticos terapéuticamente importantes.¹⁵¹ Así, los dos grupos funcionales presentes en las cianhidrinas homoquirales pueden ser fácilmente transformados en un amplio rango de productos preservando su pureza óptica, incluyendo α -hidroxiácidos,¹⁵² α -hidroxicetonas,¹⁵³ β -hidroxiaminas primarias¹⁵⁴ y secundarias,¹⁵⁵ β -hidroxiaminas, α -aminonitrilos,¹⁵⁶ α -hidroxiésteres,¹⁵⁷ α -sulfoniloxinitrilos,¹⁵⁸ α -fluronitrilos,¹⁵⁹ 3-amino-2-trimetil-

¹⁴⁹ (a) Fleming, F. F. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 597. (b) Park, D.-J.; Coats, J. R. *J. Pest. Sci.* **2005**, *30*, 99.

¹⁵⁰ Gregory, R. J. H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3649.

¹⁵¹ Breuer, M.; Ditrich, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Kebeler, M.; Stürmer, R.; Zelinski, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788.

¹⁵² 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.

¹⁵³ Pirrung, M. C.; Shuey, S. W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3890.

¹⁵⁴ (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.

¹⁵⁵ (a) Jackson, W. R.; Jacobs, H. A.; Natthews, 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.

¹⁵⁶ Gaucher, A.; Ollivier, J.; Salaün, J. *Synlett* **1991**, 151.

¹⁵⁷ Parisi, M. F.; Gattuso, G.; Notti, A.; Raymo, F. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5174.

¹⁵⁸ Effenberger, F.; Stelzer, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 873.

¹⁵⁹ Stelzer, U.; Effenberger, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 161.

sililoxi-2-alquenoatos,¹⁶⁰ piperidinas 2,3-disustituidas¹⁶¹ y azacicloalcan-3-oles¹⁶² (Figura IX).

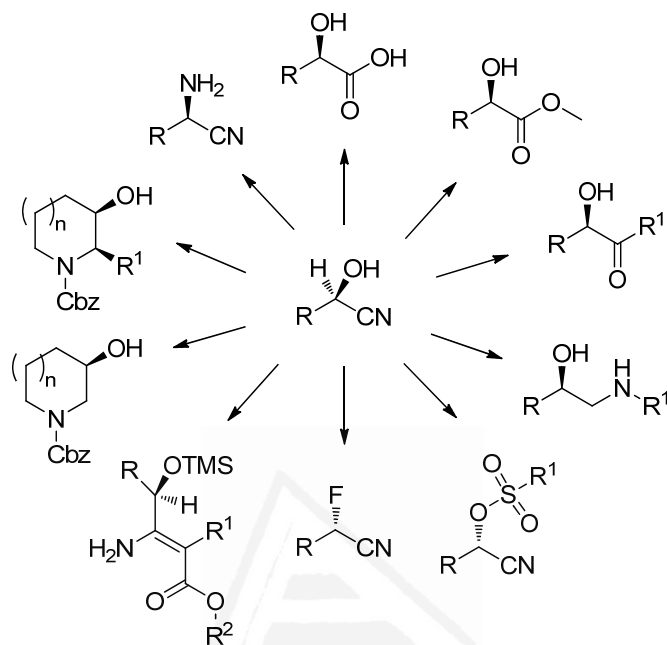


Figura IX. Algunas transformaciones sintéticas de las cianhidridinas.

Algunas de las aplicaciones específicas de las cianhidridinas enantioméricamente enriquecidas son, por ejemplo, la síntesis de productos farmacéuticos como el ditiazem (**LXXV**),¹⁶³ un agente vasodilatador con actividad bloqueadora de los canales de calcio. También se han encontrado cianhidridinas como componentes de productos naturales como el disacárido cianogénico amigdalina (**LXXVI**)¹⁶⁴ o el insecticida natural fenvalerato A (**LXXVII**). Asimismo, la tembamida (**LXXVIII**) y la aegelina (**LXXIX**) son dos hidroxiamidas que están

¹⁶⁰ Syed, J.; Förster, S.; Effenberg, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 805.

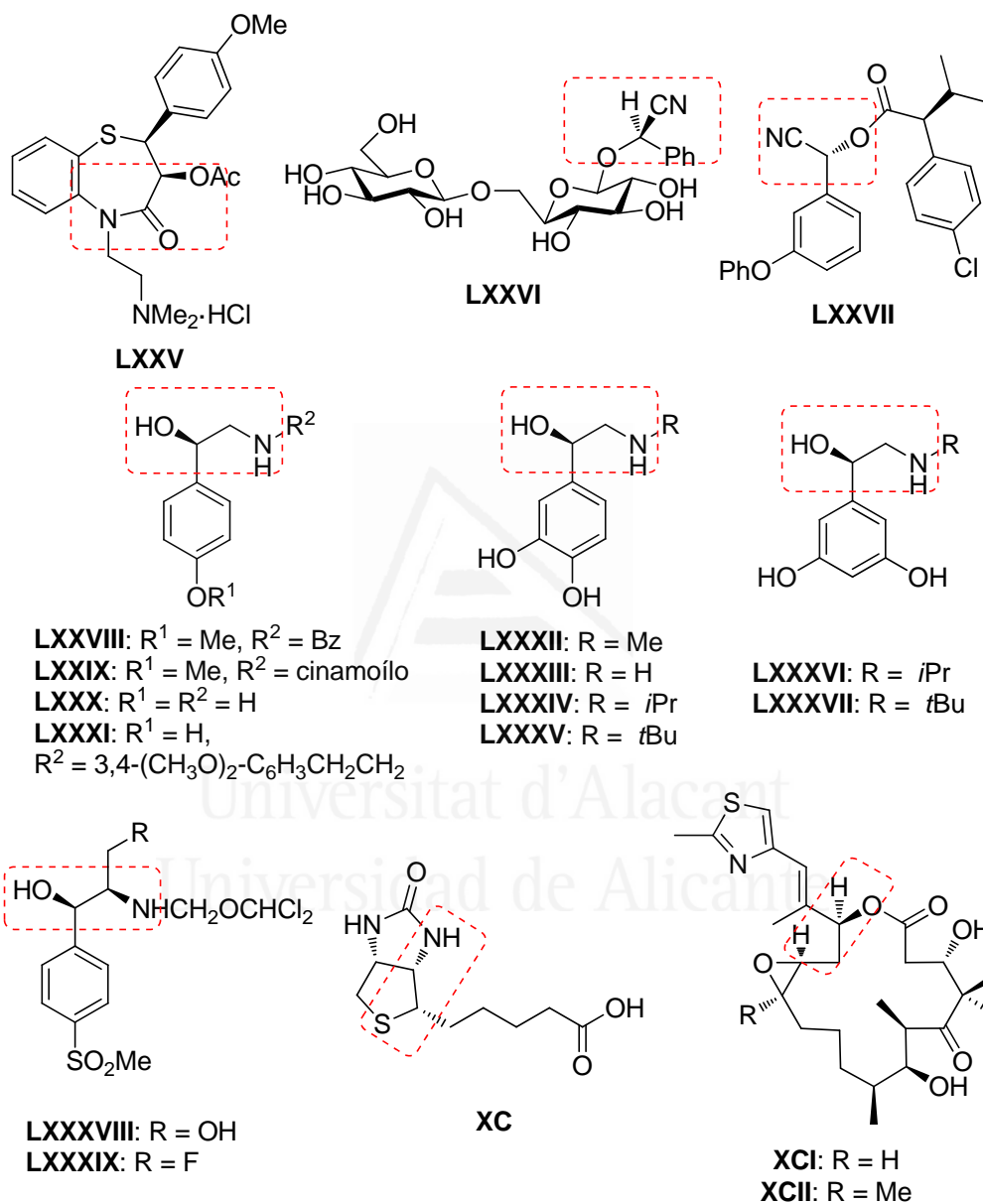
¹⁶¹ Monterde, M. I.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 525.

¹⁶² Monterde, M. I.; Nazabadioko, S.; Rebollo, F.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3449.

¹⁶³ 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.

¹⁶⁴ Smitskamp-Wilms, E.; Brusée, J.; van der Gen, A. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1991**, *110*, 209.

presentes en la naturaleza y muestran propiedades insecticidas. Por otra parte, ciertos extractos que contienen tembamida han exhibido actividad hipoglucémica.^{154b,165}



Asimismo, junto con la tembamida y la aegelina, existen multitud de otros 2-amino-1-areletanolos, accesibles a partir de las correspondientes cianhidridas,^{166,167}

¹⁶⁵ Brown, R. F. C.; Jackson, W. R.; McCarthy, T. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 205.

que son agonistas β -adrenérgicos con actividad broncodilatadora, ampliamente utilizados en el tratamiento del asma y de la bronquitis, como la octopamina (LXXX) y la denopamina (LXXXI), las catecolaminas epinefrina (LXXXII), norepinefrina (LXXXIII), isoprenalina (LXXXIV) y colterol (LXXXV), la orciprenalina (LXXXVI) y la terbutalina (LXXXVII).¹⁶⁸ Por otro lado, el tianfenicol (LXXXVIII) y el florfenicol (LXXXIX) son antibióticos efectivos contra un elevado número de microorganismos Gram positivos y Gram negativos.¹⁶⁹ La biotina o vitamina B7 (XC) interviene en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y aminoácidos, mientras que las eptilonas A (XCI) y B (XCII) son agentes antitumorales naturales.¹⁷⁰

III.1.2. SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE CIANHIDRINAS

Debido a la actual importancia de las cianhidrinas enantioenriquecidas como bloques de construcción en síntesis orgánica, se han llevado a cabo grandes esfuerzos encaminados a su preparación enantioselectiva, fundamentalmente a través de la adición nucleofílica de cianuro a aldehídos y cetonas proquirales en presencia de enzimas o catalizadores quirales sintéticos.^{171,150} La elección de la fuente de

¹⁶⁶ Effenberger, F.; Gutterer, B.; Jäger, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 459.

¹⁶⁷ Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1949.

¹⁶⁸ (a) Rau, J. L. *Respiratory Care* **2000**, *45*, 854. (b) Antunes, H.; Fardelone, L. C.; Rodrigues, J. A. R.; Moran, P. J. S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 2615. (c) Kumar, P.; Upadhyay, R. K.; Pandey, R. K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3955. (d) Lee, D.-M.; Lee, J.-C.; Jeong, N.; Lee K.-I. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 2662.

¹⁶⁹ Lu, W.; Chen, P.; Lin, G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7822.

¹⁷⁰ (a) Sawada, D.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 209. (b) Sawada, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10521. (c) Hamashima, Y.; Sawada, D.; Nogami, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 805.

¹⁷¹ (a) North, M. *Synlett* **1993**, 807. (b) Effenberger, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1555. (c) North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 147. (d) Brunel, J.-M.; Holmes, I. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2752. (e) Chen, F.-X.; Feng, X. *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 77. (f) Baeza, A.; Sansano, J. M.; Saá, J. M.; Nájera, C. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 213. (g) North, M.; Usanov, D. L.; Young, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5146. (h) Khan, N. H.; Kureshy,

cianuro en estas transformaciones es crítica en términos de economía y seguridad. La aproximación más simple es el empleo de cianuro de hidrógeno o de cianuros metálicos en presencia de un ácido, pero la elevada toxicidad de estos reactivos dificultan su empleo a gran escala. En consecuencia, se han desarrollado diversas fuentes de cianuro más seguras y fáciles de manipular, como cianuros de trimetilsililo, cianoformiatos, cianofosfonatos, cianuros de acilo y otras cianhidrinas. 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.

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 quimioselectiva en medio ácido,^{167,172} en reducciones para dar β -aminoalcoholes^{167,172} y en sustituciones nucleofílicas alílicas catalizadas por paladio.¹⁷³

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 quiral. De esta manera, los complejos salen diméricos de titanio **XCIII**¹⁷⁴ han sido usados como catalizadores quirales, así como

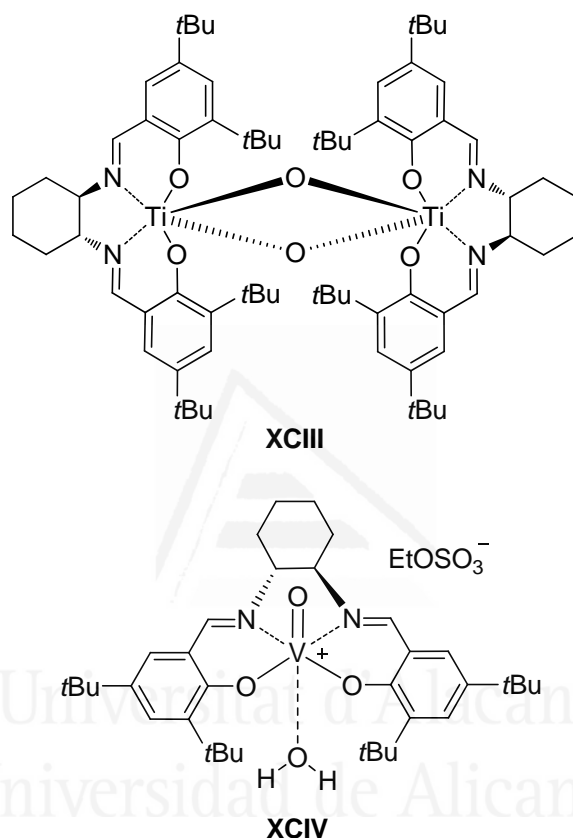
R. I.; Abdi, S. H. R.; Agrawal, S.; Jasra, R. V. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 593. (i) Moberg, C.; Wingstrand, E. *Synlett* **2010**, 355. (j) North, M.; Villuendas, P.; Williamson, C. *Tetrahedron* **2010**, 66, 1915. (k) Wang, W.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4751.

¹⁷² Casas, J.; Baeza, A.; Sansano, J. M.; Nájera, C.; Saá, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 197.

¹⁷³ Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3837.

¹⁷⁴ (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.

catalizadores bifuncionales multicomponente de titanio, cinconina, (-)-*N*-metilefedrina y BINOL¹⁷⁵ o bifenol,¹⁷⁶ y complejos heterobimetálicos de titanio-vanadio con mezcla de **XCIII** y **XCIV**.¹⁷⁷ Recientemente, se han utilizado complejos salen de vanadio del tipo **XCIV** monoméricos¹⁷⁸ y poliméricos.¹⁷⁹



Tetrahedron **2004**, *60*, 10433. (c) Lundgren, S.; Wingstrand, E.; Penhoat, M.; Moberg, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11592. (d) Belokon', Y. N.; Ishibashi, E.; Nomura, H.; North, M. *Chem. Commun.* **2006**, *16*, 1775. (e) Belokon', Y. N.; Clegg, W.; Harrington, R. W.; Ishibashi, E.; Nomura, H.; North, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9724. (f) Chen, S.-K.; Peng, D.; Zhou, H.; Wang, L.-W.; Chen, F.-X.; Feng, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 639.

¹⁷⁵ Gou, S.; Chen, X.; Xiong, Y.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5732.

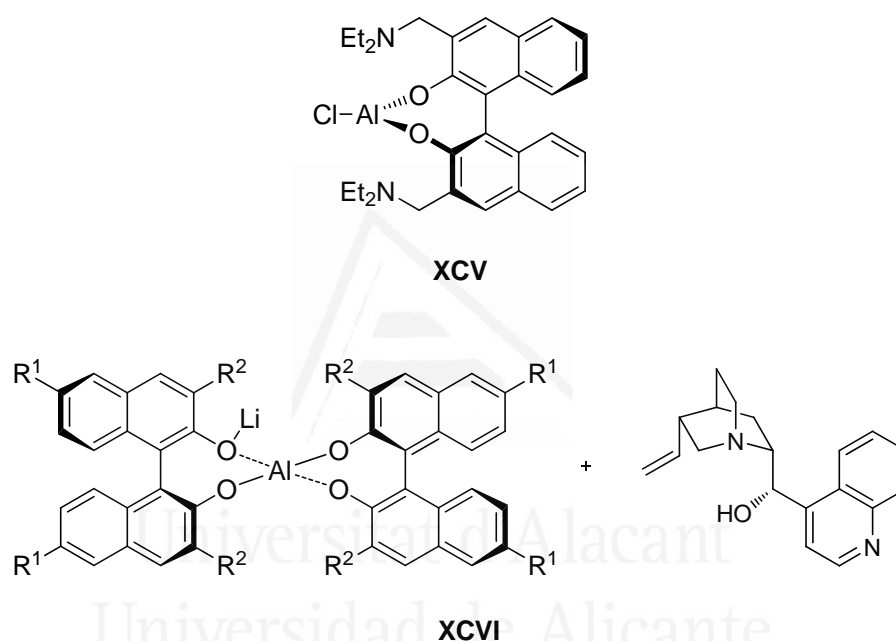
¹⁷⁶ Wang, J.; Wang, W. T.; Li, W.; Hu, X. L.; Shen, K.; Tan, C.; Liu, X. H.; Feng, X. M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11642.

¹⁷⁷ Belokon', Y. N.; Clegg, W.; Harrington, R. W.; Young, C.; North, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5287.

¹⁷⁸ Khan, N.-U. H.; Agrawal, S.; Kureshy, R. I.; Abdy, S. H. R.; Prathap, K. J.; Jasra, R. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4511.

¹⁷⁹ Khan, N.-U. H.; Agrawal, S.; Kureshy, R. I.; Abdy, S. H. R.; Pathak, K.; Bajaj, H. C. *Chirality* **2010**, *22*, 153.

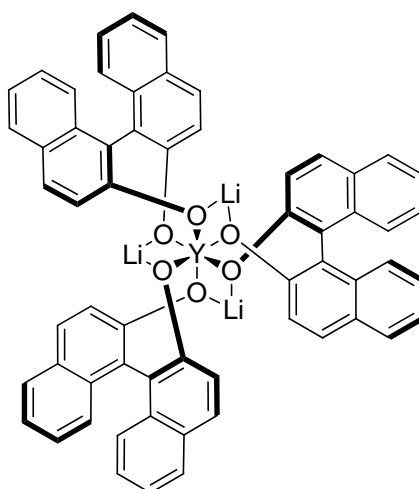
Además, la cianoformilación enantioselectiva de aldehídos también ha sido llevada a cabo empleando catalizadores bifuncionales con binaftilo y aluminio del tipo **XCV** y con el complejo de litio y aluminio con cinconina **XCVI**.^{167,172,180} Shibasaki y colaboradores emplearon el complejo de ytrio y litio derivado de BINOL **XCVII** en la cianoetoxicarbonilación asimétrica de aldehídos,¹⁸¹ y aplicaron esta metodología a la síntesis total de la (+)-patulolida C.¹⁸²



¹⁸⁰ Gou, S.; Wang, J.; Liu, X.; Wang, W.; Chen, F.-X.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 343.

¹⁸¹ (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.

¹⁸² Tian, J.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3021.

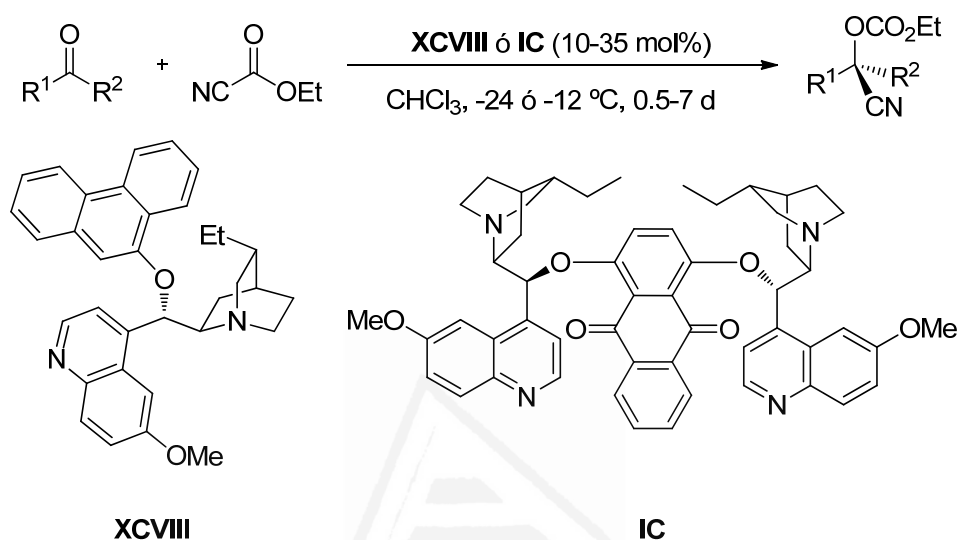


XCVII

Aunque estos catalizadores quirales han dado lugar a altas enantioselectividades en la reacción de adición de cianoformiatos 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.

A pesar de que la síntesis asimétrica organocatalítica de cianhidrinas, que comenzó con el uso de alcaloides de *Cinchona* como catalizadores,²⁵ es un área muy antigua y extensamente explorada, la adición enantioselectiva organocatalizada de cianoformiatos de alquilo a compuestos carbonílicos es un campo en el que pueden encontrarse pocos ejemplos. El primero de ellos fue descrito por Deng y colaboradores usando los derivados de quinidina **XCVIII** y **IC** para la adición enantioselectiva de cianoformiato de etilo a cetonas alifáticas, incluyendo cetonas cíclicas (Esquema X). 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%.¹⁸³



Esquema X. Cianooxycarbonylación enantioselectiva de cetonas organocatalizada por los derivados de quinidina **XCVIII** y **IC**.

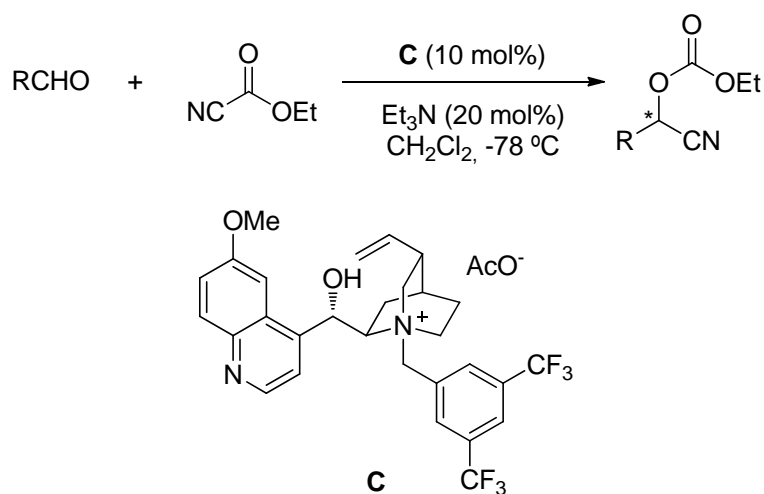
Con este mismo tipo de organocatalizadores, el grupo de Deng ha conseguido llevar a cabo también la cianosililación de α,α -dialcoxycetonas (acetalcetonas), obteniendo excelentes enantioselectividades (hasta 98% *ee*).¹⁸⁴

Feng y colaboradores publicaron la formilación enantioselectiva de aldehídos catalizada por la sal de amonio quiral derivada de quinidina **C**, usando una cantidad de catalizador de 10 mol %, en presencia de trietilamina (20 mol %) como base de Lewis, a -78 °C, dando lugar a enantioselectividades moderadas (61-72% *ee*) con tiempos de reacción comprendidos entre 1 y 6 días (Esquema XI).¹⁸⁵

¹⁸³ (a) Tian, S.-K.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195. (b) Tian, S.-K.; Deng, L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11320.

¹⁸⁴ Tian, S.-K.; Hong, R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9900.

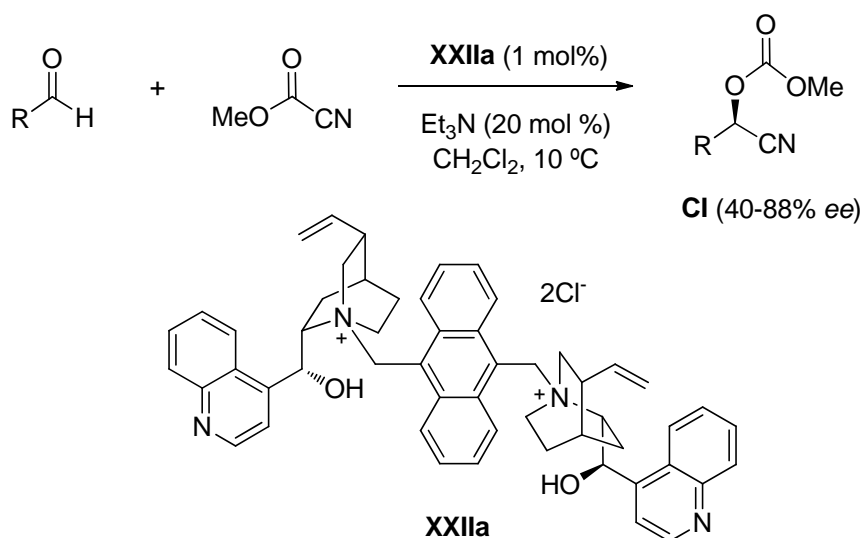
¹⁸⁵ Peng, D.; Zhou, H.; Liu, X.; Wang, L.; Chen, S.; Feng, X. *Synlett* **2007**, 2448.



Esquema XI. Cianoetoxicarbonilación enantioselectiva de aldehídos organocatalizada por el derivado de quinidina **C**.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo la reacción de cianoetoxicarbonilación enantioselectiva de aldehídos, en presencia de la sal de amonio dimérica de cinconidina **XXIIa** descrita en la Introducción General, empleándose 1 mol % de catalizador y trietilamina (20 mol %), en diclorometano como disolvente y a 10 °C. Las (*R*)-*O*-metoxicarbonilcianhidridinas **CI** se obtuvieron con rendimientos cuantitativos en tiempos de reacción comprendidos entre 2 y 4 horas sin necesidad de utilizar condiciones anhidras y con la cantidad más baja de organocatalizador empleada hasta la fecha en una reacción de este tipo (Esquema XII).¹⁸⁶ Hay que destacar que la sal de amonio dimérica de cinconidina se recuperó del medio de reacción por precipitación con éter, y se pudo reutilizar posteriormente sin pérdida de actividad.

¹⁸⁶ Chinchilla, R.; Nájera, C.; Ortega, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 265.



Esquema XII. Cianometoxicarbonilación enantioselectiva de aldehídos organocatalizada por el derivado de cinconidina dimérico **XXIIa**.

Sin embargo, la variación de la enantioselectividad con la temperatura observada en la reacción modelo de cianoformilación del benzaldehído resultó ser opuesta a lo esperable. Es decir, se producía un descenso en la enantioselectividad del proceso al disminuir la temperatura de reacción. A la vista de estos resultados, se decidió profundizar en el estudio de este comportamiento y extender la aplicación de esta metodología a un rango más amplio de aldehídos.



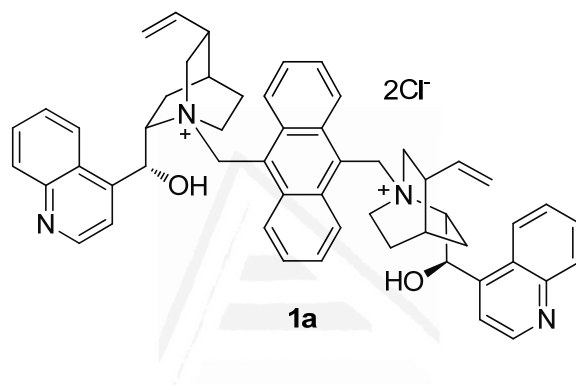
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Capítulo III
2. OBJETIVOS

Objetivos

En base a los anteriores antecedentes bibliográficos, y teniendo en cuenta el presente interés en la síntesis enantioselectiva de cianhidrinas, así como los resultados logrados en nuestro grupo de investigación, en la reacción de cianometoxicarbonilación enantioselectiva de aldehídos empleando la sal de amonio reciclable **1a**, se propuso como objetivo:

Estudiar si la temperatura a la que se lleva a cabo esta reacción es la óptima para todos los sustratos utilizados y extender la aplicación de esta metodología a un mayor rango de aldehídos.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



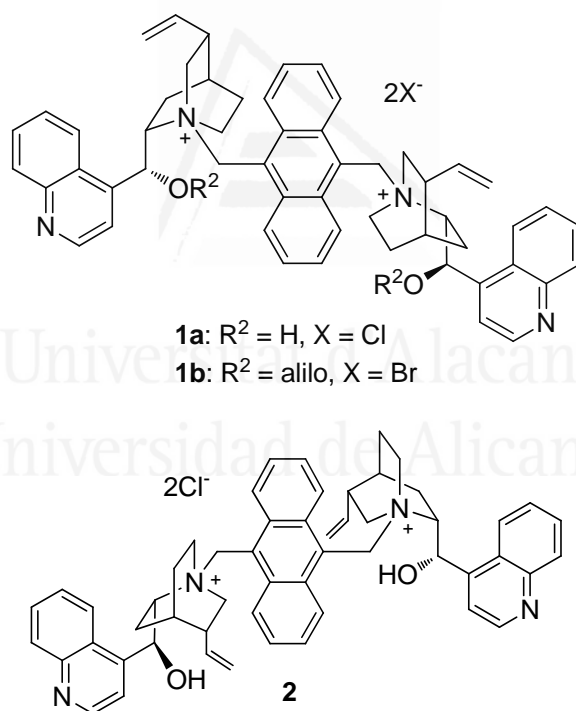
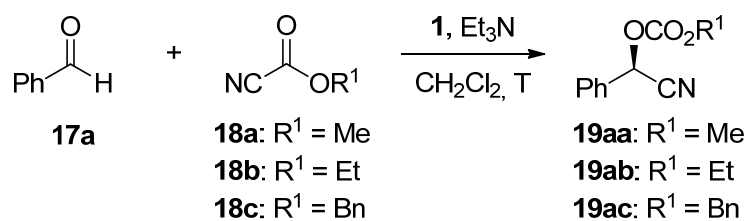
Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Capítulo III

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Discusión de Resultados

En nuestro grupo de investigación se había llevado a cabo la reacción de cianoformilación enantioselectiva de diferentes aldehídos, empleando la sal de amonio dimérica derivada de cinconidina **1a** como organocatalizador.¹⁸⁶ Las condiciones de reacción habían sido optimizadas usando la reacción modelo de cianoformilación asimétrica de benzaldehído (**17a**), empleando diferentes sales de amonio de cinconidina **1** y cianoformiatos de alquilo **18** (Esquema 17).



Esquema 17. Optimización de las condiciones de reacción en la cianoformilación enantioselectiva de benzaldehído, realizada previamente en nuestro grupo.

La sal de amonio de cinconidina **1a**, con el grupo OH libre en C-9, había dado lugar a un resultado prometedor en **19aa**, frente a la mezcla racémica obtenida al emplear la sal de amonio con el grupo OH protegido **1b**. La sal de amonio

pseudoenantiomérica derivada de cinconina **2** había dado lugar al producto **19aa** racémico. Se habían utilizado cianoformiatos de metilo (**18a**), de etilo (**18b**) y de bencilo (**18c**), lográndose el mejor resultado al usar cianoformiato de metilo (**18a**). Asimismo, se habían optimizado la base y la temperatura, así como las cantidades de catalizador y de base, alcanzándose un 80% *ee* en el mandelonitrilo *O*-protegido correspondiente **19aa** al emplear la sal dimérica derivada de cinconidina **1a** como organocatalizador (1% mol), en presencia de cantidades subestequiométricas de trietilamina (20% mol), empleando diclorometano como disolvente, a 10 °C. La sal de amonio **1a** se pudo recuperar y reutilizar sin pérdida de actividad.

El comportamiento más esperable en reacciones enantioselectivas organocatalizadas es que la enantioselectividad aumente al disminuir la temperatura. Sin embargo, sorprendentemente, cuando se estudió el efecto de la temperatura en la enantioselectividad de esta reacción modelo de cianoformilación del benzaldehído (**17a**), se observó un sustancial descenso en el exceso enantiomérico cuando dicha reacción se llevó a cabo a -20 °C (61% *ee*). Cuando esta reacción fue realizada ahora disminuyendo aún más la temperatura hasta -78 °C en las condiciones anteriores, el exceso enantiomérico prácticamente permaneció invariable (62% *ee*, Tabla 9, entrada 1). Para comprobar si este comportamiento era similar en otros aldehídos, se llevó a cabo la reacción en estas mismas condiciones, a 10 °C y -78 °C, utilizando un aldehído aromático más rico en electrones y con mayor impedimento estérico como el 2-metilbenzaldehído (**17b**). Sin embargo, en este caso el comportamiento fue diferente, observándose un notable incremento en la enantioselectividad al disminuir la temperatura de 10 °C a -78 °C, alcanzándose un 92% *ee* en el cianocarbonato **19ba** en el segundo caso (Tabla 9, entradas 2 y 3). Esto induce a pensar que la variación de la enantioselectividad con la temperatura es altamente dependiente de la naturaleza del sustrato empleado. En base a esta hipótesis, se decidió analizar el comportamiento de diferentes aldehídos aromáticos (**17**) (Tabla 9) y no aromáticos (**20**) (Tabla 10) a 10 °C y -78 °C.

Las (*R*)-*O*-metoxicarbonilcianhidrinias obtenidas fueron aisladas normalmente como productos crudos puros (ver notas al pie de las Tablas 9 y 10) y, en general,

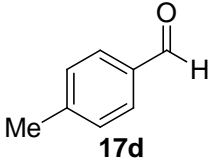
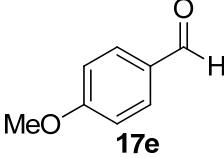
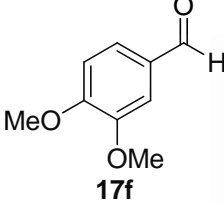
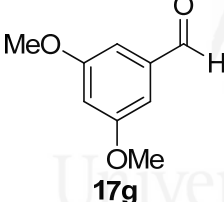
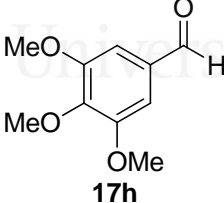
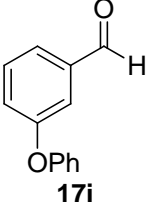
bastaron 3 horas de reacción al llevar a cabo las reacciones a 10 °C, y entre 14 y 17 horas cuando se realizaron a -78 °C. Los excesos enantioméricos se determinaron mediante análisis por HPLC y cromatografía de gases con columna quirál. Como referencia, se sintetizaron los correspondiente productos **19** y **21** racémicos, en ausencia de la sal de amonio quirál. La estereoquímica se asignó de acuerdo a los tiempos de retención relativos en HPLC y cromatografía de gases con columna quirál descritos en la bibliografía.^{167,186} La configuración absoluta de los nuevos productos se asignó tentativamente, confirmándose mediante comparación del orden de elución de sus enantiómeros con el de cianhidrinas enantioenriquecidas preparadas empleando una metodología totalmente diferente, que implica el uso de un catalizador de aluminio derivado de binaftilo quirál.^{167,172}

Tabla 9. Cianofornilación enantioselectiva de aldehídos aromáticos y heteroaromáticos (**17**) usando **1a** como organocatalizador.

$$\text{Ar(Het)-CHO} + \text{MeO-C(=O)-CH=CH}_2 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{T}]{\text{1a (1\% mol), Et}_3\text{N (20\% mol)}} \text{Ar(Het)-CH(O-C(=O)OMe)-CH}_2\text{CN}$$

Entrada	Aldehído	T (°C)	t (h)	Nº	Rdto. (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^{b,c}
1	 17a	-78	15	<i>(R)</i> - 19aa	97	62 (80)
2	 17b	10	3	<i>(R)</i> - 19ba	99	81
3	 17b	-78	14		99	92
4	 17c	10	3	<i>(R)</i> - 19ca	99	86
5	 17c	-78	15		99	96

Tabla 9. Continuación.

Entrada	Aldehído	T (°C)	t (h)	N°	Rdto. (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
6	 17d	-78	16	(R)-19da	97	60 (83)
7	 17e	-78	16	(R)-19ea	70	74 (88)
8	 17f	10	3	(R)-19fa	99	86
9		-78	16		53	62
10	 17g	10	3	(R)-19ga	99	37
11		-78	17		99	96
12	 17h	-78	14	(R)-19ha	96	78 (80)
13	 17i	10	3	(R)-19ia	99	32
14		-78	14		90	54

Discusión de Resultados

Tabla 9. Continuación.

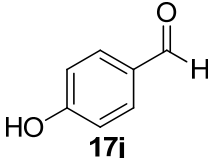
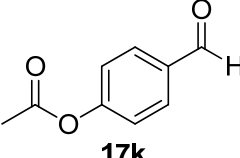
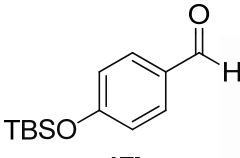
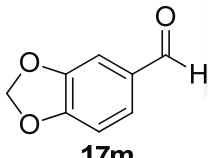
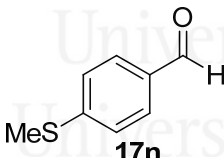
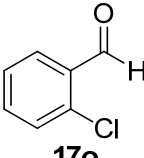
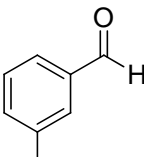
Entrada	Aldehído	T (°C)	t (h)	N°	Rdto. (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
15	 17j	10	3	-	0	-
16	 17k	10	3	<i>(R)</i> -19ka	99	8
17		-78	14		94	86
18	 17l	10	21	<i>(R)</i> -19la	83	4
19		-78	16		44	69
20	 17m	-78	17	<i>(R)</i> -19ma	95	88 (83)
21	 17n	10	3	<i>(R)</i> -19na	99	39
22		-78	14		99	52
23	 17o	10	3	<i>(R)</i> -19oa	99	55
24		-78	15		99	48
25	 17p	10	3	<i>rac</i> -19pa	99	0
26		-78	15		99	0

Tabla 9. Continuación.

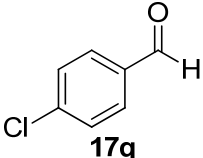
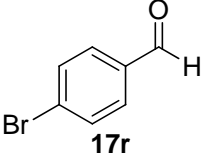
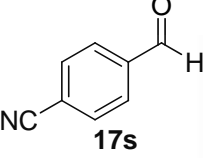
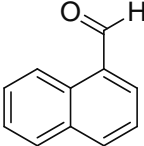
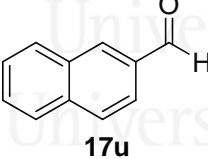
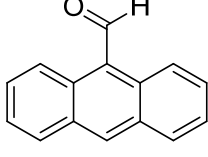
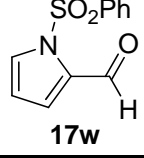
Entrada	Aldehído	T (°C)	t (h)	N°	Rdto. (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
27	 17q	-78	16	(R)-19qa	99	86 (41)
28	 17r	10	3	(R)-19ra	99	7
29		-78	17		99	90
30	 17s	10	3	rac-19sa	99	0
31		-78	16		99	0
32	 17t	-78	16	(R)-19ta	99	79 (78)
33	 17u	-78	16	(R)-19ua	99	90 (75)
34	 17v	10	3	(R)-19va	99	41
35		-78	15		99	39
36	 17w	10	6	(R)-19wa	99	74
37		-78	72		60	42

Tabla 9. Continuación.

Entrada	Aldehído	T (°C)	t (h)	N°	Rdto. (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
38		10	3		99	69
39		-20	14	(<i>R</i>)- 19xa	99	80
40		-78	15		43	29
41		-78	17	(<i>S</i>)- 19ya	99	90 (81)
42		10	3	(S)- 19za	99	65
43		-78	16		95	80

^a Rendimiento del producto crudo puro (¹HRMN). ^b Determinado mediante HPLC con columna quiral (ver Parte Experimental). ^c Entre paréntesis, valor previamente obtenido a 10 °C (Ref. 186).

Se examinaron otros derivados de benzaldehído con anillos ricos en densidad electrónica. La presencia del grupo metilo en la posición 3 del anillo en **17c** condujo nuevamente a un aumento importante en la enantioselectividad al disminuir la temperatura desde 10 °C a -78 °C, lográndose un incremento en el exceso enantiomérico de la correspondiente (*R*)-cianhidrina formilada **19ca** desde un 86% a un 96% *ee* (Tabla 9, entradas 4 y 5). Sin embargo, el 4-metilbenzaldehído (**17d**) dio lugar a una menor enantioselectividad a -78 °C comparada con la previamente obtenida a 10 °C¹⁸⁶ (Tabla 9, entrada 6).

Seguidamente, se investigaron derivados de benzaldehído con fuertes grupos electrón-donores sobre el anillo. La presencia de uno, dos o tres grupos metoxilo en diferentes posiciones del anillo aromático dio lugar a comportamientos diferentes al variar la temperatura. Así, al llevar a cabo la reacción con 3,5-dimetoxibenzaldehído (**17g**) se alcanzó un 96% *ee* en el cianocarbonato **19ga** a -78 °C y, sin embargo, al realizar esta misma reacción a 10 °C, el exceso enantiomérico obtenido fue del 37%,

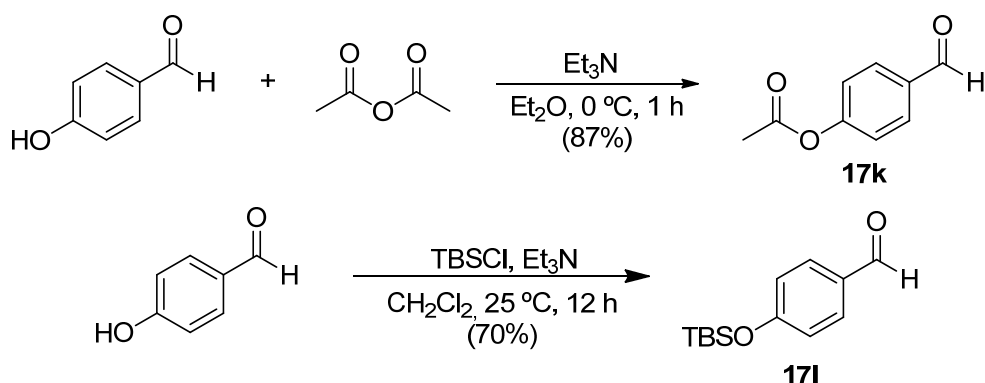
lo que pone de manifiesto la fuerte dependencia de la enantioselectividad de esta reacción con la temperatura según el sustrato (Tabla 9, comparar entradas 10 y 11). El 4-metoxibenzaldehído (**17e**) y 3,4-dimetoxibenzaldehído (**17f**) dieron lugar a mayores enantioselectividades a 10 °C, comparadas con las obtenidas a -78 °C (Tabla 9, entradas 7-9), mientras que en otros casos, como el del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (**17h**), no se observó apenas diferencia en la enantioselección al trabajar a 10 °C¹⁸⁶ y a -78 °C (Tabla 9, entrada 12).

Otro derivado de benzaldehído utilizado con un fuerte grupo electrón-donor sobre el anillo fue el 3-fenoxibenzaldehído (**17i**), que condujo a valores del 32 y 54% *ee* en la cianhidrina formilada **19ia**, a 10 y -78 °C, respectivamente (Tabla 9, entradas 13 y 14). Dicha cianhidrina **19ia** es precursor del insecticida natural fenvalerato A (**LXXVII**, Antecedentes Bibliográficos).

Cuando se intentó llevar a cabo la reacción con 4-hidroxibenzaldehído (**17j**), a 10 °C, se obtuvo una mezcla intratable, y nada del producto deseado **19ja** (Tabla 9, entrada 15). La cianoformilación enantioselectiva de dos 4-hidroxibenzaldehídos *O*-protegidos, 4-acetoxibenzaldehído (**17k**) y 4-*t*-butildimetilsililoxibenzaldehído (**17l**), condujo en ambos casos a enantioinducciones muy diferentes al trabajar a 10 y a -78 °C. De esta forma, se consiguieron excesos enantioméricos del 86% y 69%, respectivamente, en los cianocarbonatos **19ka** y **19la** al realizar la reacción a -78 °C (Tabla 9, entradas 17 y 19), mientras que a 10 °C se obtuvieron enantioselectividades muy pobres para ambos productos (8 y 4%, respectivamente) (Tabla 9, entradas 16 y 18).

El 4-acetoxibenzaldehído (**17k**) utilizado en la reacción anterior se preparó haciendo reaccionar 4-hidroxibenzaldehído con anhídrido acético, en presencia de trietilamina, empleando éter dietílico como disolvente, a 0 °C, mientras que el 4-*t*-butildimetilsililoxibenzaldehído (**17l**) se sintetizó mediante reacción de 4-hidroxibenzaldehído con cloruro de *t*-butildimetilsililo, empleando trietilamina como base, en diclorometano como disolvente, a temperatura ambiente (Esquema 18).¹⁸⁷

¹⁸⁷ Chen, Y. K.; Yoshida, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328.



Esquema 18. Preparación de 4-acetoxibenzaldehído (**17k**) y 4-*t*-butildimetilsililoxibenzaldehído (**17l**).

Otro derivado de benzaldehído con un anillo rico en electrones, como el piperonal (**17m**), condujo a un ligero aumento en la enantioselectividad al llevar a cabo la reacción de cianometoxicarbonilación a -78 °C (88% *ee*), comparada con la previamente obtenida a 10 °C¹⁸⁶ (Tabla 9, entrada 20).

Cabe señalar que las (*R*)-cianhidrinas *O*-formiladas obtenidas en estas transformaciones son precursoras de los correspondientes aminoalcoholes, que pueden obtenerse por reducción con hidruro de litio y aluminio.^{166,167} Algunos de estos aminoalcoholes son, a su vez, intermedios en la síntesis de un gran número de fármacos con actividad broncodilatadora, ampliamente utilizados en el tratamiento del asma y de la bronquitis. Así, el cianocarbonato **19ga** es precursor directo de la (*R*)-orciprenalina y de la (*R*)-terbutalina (**LXXXVI** y **LXXXVII**, respectivamente, ver Antecedentes Bibliográficos), mientras que a partir de (*R*)-**19ea**, (*R*)-**19ka** y (*R*)-**19la** se obtienen la (*R*)-tembamida, la (*R*)-aegelina, (*R*)-octopamina y la (*R*)-denopamina (**LXXVIII**, **LXXIX**, **LXXX** y **LXXXI**, respectivamente, Antecedentes Bibliográficos). Partiendo de la (*R*)-cianhidrina **19fa** y **19ma** se pueden obtener la (*R*)-isoprenalina, la (*R*)-epinefrina, la (*R*)-norepinefrina y el (*R*)-colterol (**LXXXIV**, **LXXXII**, **LXXXIII** y **LXXXV**, respectivamente, Antecedentes Bibliográficos).¹⁶⁸ Es interesante destacar que en todos los casos se ha demostrado que la eficacia farmacológica y la especificidad bioquímica residen principalmente en los

enantiómeros *R* de estos β-aminoalcoholes,¹⁸⁸ cuyos precursores son los obtenidos empleando esta metodología.

El 4-metilsulfanilbenzaldehído (**17n**) condujo al cianocarbonato **19na** cuantitativamente y con enantioselectividades moderadas al trabajar a 10 y a -78 °C (39% y 52% *ee*, respectivamente) (Tabla 9, entradas 21 y 22). Cabe señalar que el (*R*)-cianocarbonato **19na** es un intermedio clave en la preparación de los aminoalcoholes que dan lugar al tianfenicol y al florfenicol (**LXXXVIII** y **LXXXIX**, respectivamente, ver Antecedentes Bibliográficos), antibióticos efectivos contra un elevado número de microorganismos Gram positivos y Gram negativos.¹⁶⁹

El siguiente paso fue analizar el comportamiento de derivados de benzaldehído con anillos pobres en densidad electrónica. Al emplear grupos atrayentes de electrones mediante efecto inductivo, como los halógenos, se observaron dos tendencias claramente diferentes. Cuando se llevó a cabo la reacción utilizando 2-clorobenzaldehído (**17o**), el exceso enantiomérico del producto **19oa** disminuyó ligeramente hasta un 48%, a -78 °C, en comparación con el 55% *ee* obtenido a 10 °C (Tabla 9, comparar entradas 23 y 24). Al utilizar 3-clorobenzaldehído (**17p**), en ningún caso hubo inducción asimétrica en el producto **19pa** (Tabla 9, entradas 25 y 26). Sin embargo, la presencia de cloro o bromo en posición 4 del anillo aromático condujo a un aumento sustancial de la enantioselectividad al pasar de 10 a -78 °C. En el caso del 4-clorobenzaldehído (**17q**), el exceso enantiomérico de la cianhidrina **19qa** se incrementó desde un 41% *ee*, a 10 °C,¹⁸⁶ hasta un 86% *ee*, a -78 °C (Tabla 9, entrada 27). No obstante, un mayor incremento de la enantioselectividad con el descenso de la temperatura se observó al emplear 4-bromobenzaldehído (**17r**), en cuyo caso se obtuvo el cianocarbonato **19ra** con un 7% *ee*, trabajando a 10 °C, y con un 90% *ee* a -78 °C (Tabla 9, comparar entradas 28 y 29). A continuación, se estudió un anillo de benzaldehído con un grupo atrayente de electrones más fuerte, el 4-

¹⁸⁸ (a) Crossley, R. J. *Chirality and the Biological Activity of Drugs*; CRC Press: Boca Raton, 1995, p. 90. (b) Stoschitzky, K.; Klein, W.; Lindler, W. *Trends Pharm. Sci.* **1997**, *18*, 306. (c) Waldeck, B. *Pharm. News* **2001**, *8*, 25. (d) Mehvar, R.; Brocks, D. R. J. *Pharm. Pharmaceut. Sci.* **2001**, *4*, 185. (e) Davies, N. M.; Teng, X. W. *Adv. Pharm.* **2003**, *1*, 242. (f) Path, P. N.; Li, C.; Kumari, V.; Hieble, J. P. *Chirality* **2008**, *20*, 529.

cianobenzaldehído (**17s**), que no dio lugar a inducción asimétrica en el producto de reacción **19sa** (Tabla 9, entradas 30 y 31).

La siguiente etapa fue comprobar el efecto de la temperatura en la enantioselección al emplear aldehídos aromáticos polinucleares. En el caso de la cianhidrina **19ta** procedente del 1-naftaldehído (**17t**), no se produjo apenas variación en la enantioselectividad al pasar de 10 °C a -78 °C (Tabla 9, entrada 32). Sin embargo, cuando se empleó 2-naftaldehído (**17u**) a -78 °C, se obtuvo el cianocarbonato **19ua** con un 90% *ee*, produciéndose una sustancial mejora con respecto al valor previamente alcanzado a 10 °C¹⁸⁶ (Tabla 9, entrada 33). Al usar 9-antralaldehído (**17v**), la enantioselectividad fue aproximadamente la misma a 10 °C y a -78 °C, obteniéndose la cianhidrina formilada **19va** con un 41% y un 39% *ee*, respectivamente (Tabla 9, comparar entradas 34 y 35).

Seguidamente, se investigó el uso de aldehídos heteroaromáticos. Así, el 1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (**17w**) condujo al producto **19wa** cuantitativamente, con un exceso enantiomérico del 74% al trabajar a 10 °C, mientras que un descenso significativo en el rendimiento y en la estereoselectividad tuvo lugar al disminuir la temperatura de trabajo hasta -78 °C (Tabla 9, entradas 36 y 37). El 1-acetil-3-indolcarbaldehído (**17x**) dio lugar a una enantioselección final del 69% *ee* en el producto **19xa**, a 10 °C, mientras que se obtuvo sólo un 29 % *ee* a -78 °C (Tabla 9, entradas 38 y 40). Sin embargo, en este caso se alcanzó hasta un 80% *ee* en **19xa** al llevar a cabo la reacción a -20 °C, obteniéndose un rendimiento cuantitativo (Tabla 9, entrada 39). Cuando se utilizó furfural (**17y**), se obtuvo la correspondiente (*R*)-cianhidrina formilada **19ya** con un 90% *ee*, a -78 °C, valor superior al conseguido trabajando a 10 °C¹⁸⁶ (Tabla 9, entrada 41), mientras que el 2-tiofenocarbaldehído (**17z**) se comportó de manera similar, conduciendo a un mayor exceso enantiomérico en el producto **19za** a -78 °C (80% *ee*), con respecto al resultado obtenido a 10 °C (65% *ee*) (Tabla 9, entradas 42 y 43).

A continuación, se examinó el comportamiento de aldehídos no aromáticos (**20**) en esta reacción de cianometoxicarbonilación asimétrica (Tabla 10). En general, se observó un empobrecimiento notable de la enantioselectividad con respecto al

empleo de aldehídos aromáticos. En este caso, la influencia de la temperatura de reacción en la enantioselectividad no fue dependiente del sustrato, obteniéndose en todos los casos una menor inducción asimétrica al disminuir la temperatura de 10 a -78 °C. Así, al utilizar un aldehído α,β -insaturado, como el (*E*)-crotonaldehído (**20a**), se obtuvo el correspondiente producto **21aa** con un 29% *ee*, significativamente inferior al 60% *ee* logrado anteriormente trabajando a 10 °C¹⁸⁶ (Tabla 10, entrada 1). Otros aldehídos α,β -insaturados lineales de cadena más larga, como el (*E*)-2-hexenal (**20b**) y el (*E*)-2-octenal (**20c**), condujeron a enantioselectividades del 55% (Tabla 10, entrada 2) y del 46%,¹⁸⁶ respectivamente, en las cianhidrinas **21ba** y **21ca** a 10 °C, frente a los sustancialmente inferiores excesos enantioméricos obtenidos a -78 °C (25% *ee* en ambos casos) (Tabla 10, entradas 3 y 4), mientras que 3-metil-2-butenal (**20d**) condujo a la cianhidrina **21da** con un 36% *ee* a 10 °C, y con sólo un 4% *ee* a -78 °C (Tabla 10, entradas 5 y 6).

Tabla 10. Cianoformalización enantioselectiva de aldehídos alifáticos y α,β -insaturados (**20**) usando **1a** como organocatalizador.

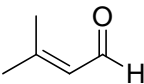
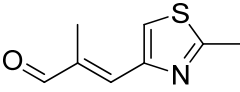
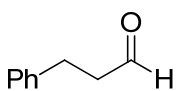
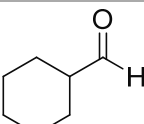
$$\text{R-CHO} + \text{MeO-CO-CH=CH-CN} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, T]{\text{1a (1\% mol), Et}_3\text{N (20\% mol)}} \text{R-CH(O-CO-Me)-CH}_2\text{-CN}$$

20 **18a** **21**

Entrada	Aldehído	T (°C)	t (h)	N°	Rdto. (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^{b,c}
1	 20a	-78	14	(<i>R</i>)- 21aa	99	29 (60) ^d
2	 20b	10	6	(<i>R</i>)- 21ba	99	55
3	 20b	-78	14		25	25
4	 20c	-78	14	(<i>R</i>)- 21ca	30	25 (46) ^d

Discusión de Resultados

Tabla 10. Continuación.

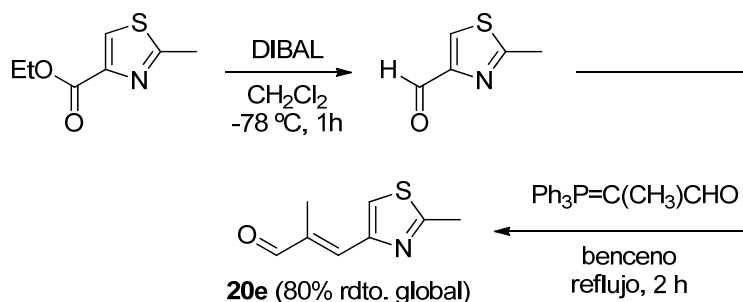
Entrada	Aldehído	T (°C)	t (h)	Nº	Rdto. (%) ^a	ee (%) ^{b,c}
5		10	5	(R)- 21da	99	36
6	20d	-78	19		99	4
7		10	5	(R)- 21ea	99	39
8	20e	-78	113		18	26
9		10	14	(R)- 21fa	99	40 ^d
10	20f	-78	14		99	24 ^d
11		-78	14	(R)- 21ga	99	6 (40) ^d

^a Rendimiento del producto crudo puro (¹HRMN). ^b A menos que se indique otra cosa, determinado mediante HPLC con columna quiral (ver Parte Experimental). ^c Entre paréntesis, valor previamente obtenido a 10 °C (Ref. 186). ^d Determinado mediante CG con columna quiral (ver Parte Experimental).

Cuando se llevó a cabo la cianometoxicarbonilación de (*E*)-2-metil-3-(2-metiltiazol-4-il)acrilaldehído (**20e**), se alcanzó un 39% *ee* en el producto **21ea**, que se obtuvo con un rendimiento casi cuantitativo al trabajar a 10 °C (Tabla 10, entrada 7), frente al 18% observado a -78 °C, tras más de cuatro días de reacción (Tabla 10, entrada 8). Es de destacar que el compuesto **21ea** ha sido utilizado como intermedio clave en la síntesis de las epitolonas A y B (**XCI** y **XCII**, respectivamente, ver Antecedentes Bibliográficos), agentes antitumorales naturales.¹⁷⁰

El aldehído **20e** empleado en la anterior reacción se preparó mediante reducción de 2-metiltiazol-4-carboxilato de etilo, comercialmente asequible, con DIBAL, empleando diclorometano anhidro como disolvente, a -78 °C, para dar lugar al correspondiente 2-metiltiazol-4-carbaldehído. Este compuesto se hizo reaccionar

con 2-(trifenilfosforaniliden)propanal, a reflujo de benceno, conduciendo al aldehído deseado **20e** con un 78% de rendimiento global (Esquema 19).¹⁸⁹



Esquema 19. Preparación de (*E*)-2-Metil-3-(2-metiltiazol-4-il)acrilaldehído (**20e**).

Cabe destacar que en ninguno de estos casos en que se usaron aldehídos α,β -insaturados se observó la formación del producto de adición 1,4.

Cuando se empleó un aldehído alifático lineal, como 3-fenilpropanal (**20f**), el correspondiente cianocarbonato **21fa** se aisló cuantitativamente con un 40% *ee*, a 10 °C, y con un 24% *ee*, trabajando a -78 °C (Tabla 10, entradas 9 y 10). Por último, un aldehído alifático cíclico como el ciclohexanocarbaldehído (**20g**) dio lugar a una enantioselectividad prácticamente nula en el producto **21ga**, a -78 °C, frente al 40% *ee* logrado previamente a 10 °C¹⁸⁶ (Tabla 10, entrada 11).

Cabe señalar que cuando se llevó a cabo la cianoformilación de cetonas tales como 2-fenil-2-oxoacetato de etilo, piruvato de etilo, metoxiacetona, 1,1-dimetoxiacetona y 1-fenil-2-metoxietanona, con cianoformiato de metilo, empleando la sal dimérica **1a** (1% mol) como organocatalizador, en las anteriores condiciones de reacción, pero trabajando a temperatura ambiente, los correspondientes cianocarbonatos con estereocentros cuaternarios se obtuvieron como mezclas racémicas, con rendimientos cuantitativos en tiempos de reacción comprendidos entre 3 y 48 horas.

¹⁸⁹ Nicolaou, K. C.; Ninkovic, S.; Sarabia, F.; Vourloumis, D.; He, Y.; Vallberg, H.; Finlay, M. R. V.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7974.

mmol g⁻¹), se obtuvo la *O*-metoxicarbonilcianhidrina **19ga** cuantitativamente, tras 14 horas de reacción, con un 95% *ee*. Desafortunadamente, cuando el catalizador recuperado mediante filtración **23** fue reutilizado, la enantioselectividad disminuyó hasta un 35% *ee*, obteniéndose también un menor rendimiento químico.

El mecanismo por el que transcurre esta transformación enantioselectiva no ha sido clarificado todavía. Es conocido que reactivos precursores de cianuro como los cianoformiatos requieren la presencia de bases de Lewis, tales como trietilamina, para generar el anión cianuro *in situ*, mediante un proceso de adición-eliminación, dando lugar a su vez al derivado de aciltriethylamonio **i** (Figura 2).^{171g} Por otro lado, la importancia de la presencia del grupo hidroxilo libre en el catalizador **1a**, dada la nula enantioselectividad obtenida al usar el correspondiente catalizador *O*-alilado,¹⁸⁶ sugiere la posible formación de enlace de hidrógeno entre dicho grupo hidroxilo y el grupo carbonilo del aldehído, creando una interacción sustrato-catalizador inicial (**ii**). Además, el hecho de que las enantioselectividades más altas se hayan obtenido cuando se emplearon aldehídos aromáticos y heteroaromáticos como sustratos, podría indicar la presencia de alguna interacción tipo π entre ambos compuestos. Es posible que exista una interacción preliminar del anión cianuro con el catión amonio cargado positivamente del catalizador, quedando cerca del carbonilo activado en **ii**, de manera que su adición enantioselectiva a dicho carbonilo sería la etapa determinante de la estereoquímica de la reacción, conduciendo al cianoalcóxido enantioenriquecido **iii**, que tras reacción con el alcóxicarboniltriethylamonio **i** generado previamente, daría lugar a los correspondientes cianocarbonatos.

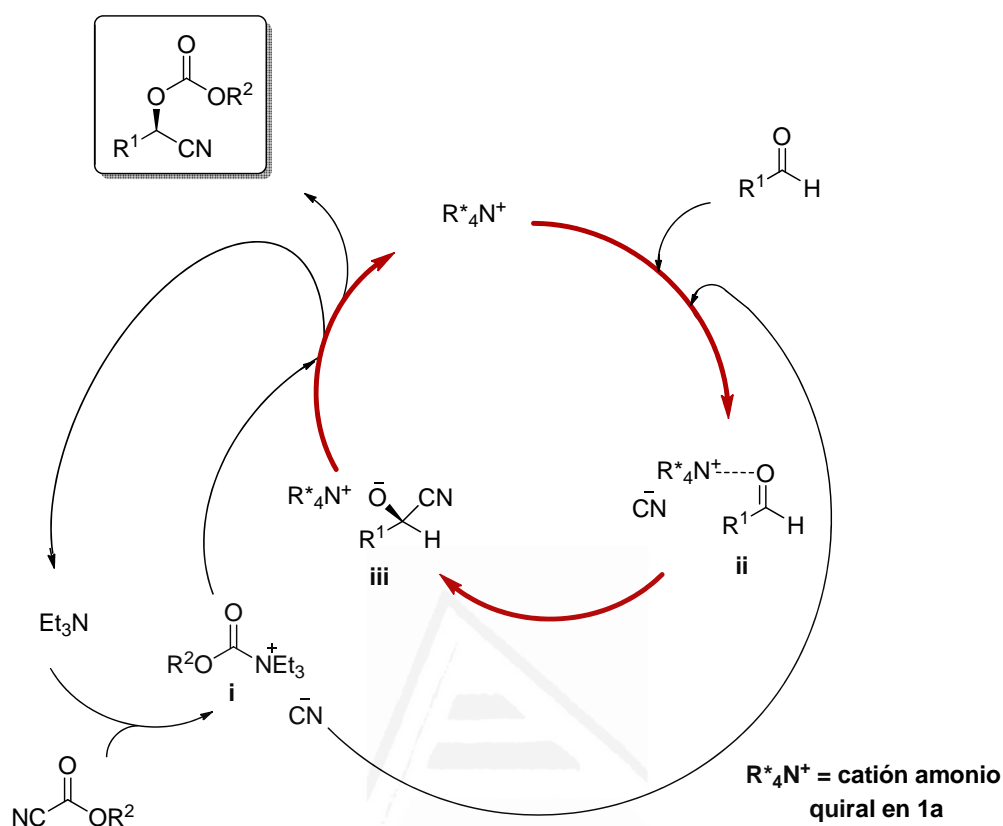


Figura 2. Posible mecanismo para la cianometoxicarbonilación asimétrica empleando **1a**, a través de la adición enantioselectiva del ion cianuro.

Con el objetivo de determinar la posible influencia de la presencia próxima de un ion cianuro en el complejo inicial aldehído-catalizador, se preparó la sal de cianuro derivada de cinconidina correspondiente a partir del dicloruro **1a**, mediante intercambio iónico, usando cianuro de plata y acetonitrilo como disolvente.³⁷ La sal obtenida mostró la presencia de una estrecha banda a 2131 cm^{-1} en el espectro de infrarrojo, correspondiente al enlace $C\equiv N$. Sin embargo, el empleo de esta sal de amonio en la reacción modelo de cianometoxicarbonilación de benzaldehído (**17a**) condujo a un 42% *ee* en la cianhidrina correspondiente **19aa**, que se obtuvo con un rendimiento cuantitativo, tras tres horas de reacción, trabajando a temperatura ambiente, no consiguiéndose mejores resultados a temperaturas inferiores.

Alternativamente, no sería completamente descartable postular una resolución cinética dinámica promovida por el catalizador en la alcoxicarbonilación irreversible de la mezcla racémica de los cianoalcóxidos **iii** ($k_a > k_b$), generados mediante la adición reversible no selectiva del ion cianuro a los correspondientes aldehídos (Figura 3).^{171g,183,190} En este caso, el reactivo precursor del ion cianuro estaría involucrado en la etapa determinante de la estereoquímica de la reacción. Cabe señalar que la enantioselectividad de la reacción modelo de cianoformilación de benzaldehído empleando **1a** como organocatalizador, resultó ser diferente al emplear cianocarbonato de metilo y de etilo.¹⁸⁶ Por otra parte, de acuerdo con la expresión cuantitativa descrita por Noyori para una resolución cinética dinámica,¹⁹¹ el exceso enantiomérico de los cianocarbonatos obtenidos debería disminuir al aumentar la conversión si la velocidad de epimerización de los cianoalcóxidos **iii**, a través de los aldehídos correspondientes, es menor que la velocidad de la etapa de resolución cinética dinámica. Con el objetivo de comprobar esta hipótesis para la cianometoxicarbonilación enantioselectiva de benzaldehído en presencia de **1a**, se determinó la pureza óptica del producto **19aa** al cabo de 15, 30, 60 y 180 minutos, sin observarse variación en la misma. Además, se realizó la reacción entre mandelonitrilo racémico y cianoformiato de metilo, en presencia de trietilamina (20% mol) y **1a** (1% mol), usando diclorometano como disolvente, a temperatura ambiente, lo que condujo al correspondiente producto *O*-protegido con sólo un 8% *ee*.

Es posible que más de un tipo de mecanismo tenga lugar simultáneamente, y sea una combinación de todos ellos la que justifique las altas enantioselectividades alcanzadas al emplear esta metodología.

¹⁹⁰ (a) Keith, J. M.; Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5. (b) Pellisier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563.

¹⁹¹ (a) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 144. (b) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36.

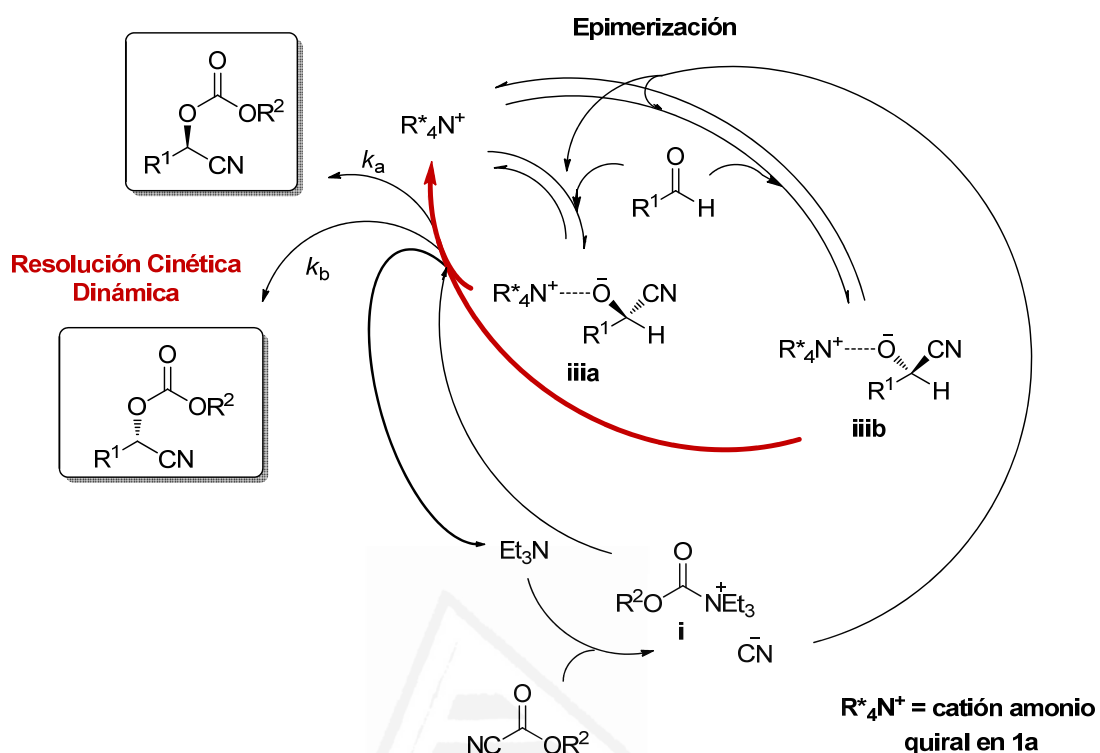


Figura 3. Posible mecanismo para la cianometoxicarbonilación asimétrica empleando **1a**, a través de la resolución cinética dinámica de los cianoalcoóxidos **iii**.

En resumen, la sal de amonio dimérica **1a**, así como las sales soportadas **22** y **23**, derivadas de cinconidina, pueden emplearse como organocatalizadores quirales recuperables en la cianometoxicarbonilación enantioselectiva de aldehídos, incluyendo aldehídos aromáticos, heteroaromáticos, aldehídos α,β -insaturados y alifáticos, tanto lineales como cíclicos. Las mejores enantioselectividades se obtienen al usar aldehídos aromáticos y heteroaromáticos, siendo la temperatura óptima de reacción altamente dependiente de la estructura del sustrato empleado, y resulta menos crítica en el caso de los aldehídos no aromáticos. La reciclabilidad del catalizador dimérico **1a** fue más eficiente que la de los catalizadores poliméricos **22** y **23**.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Capítulo III
4. PARTE EXPERIMENTAL

III.4.1. GENERAL

III.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.

III.4.1.2. INSTRUMENTACIÓN

Se emplearon los mismos equipos, materiales e instrumentación que en el Capítulo I.

III.4.1.3. CROMATOGRAFÍA

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 y 0.2 µL de volumen de muestra, indicándose la columna utilizada, el programa de temperaturas y los tiempos de retención para cada uno de los compuestos analizados.

El resto de materiales y equipos empleados fueron los mismos que en el Capítulo I.

III.4.2. DESCRIPCIÓN DE LAS EXPERIENCIAS

III.4.2.1. PREPARACIÓN DE 4-ACETOXIBENZALDEHÍDO (17k)

A una mezcla agitada de 4-hidroxibenzaldehído (3 mmol, 366 mg) y Et₃N (3.3 mmol, 460 µL) en éter dietílico (7 mL), enfriada a 0 °C, se adicionó gota a gota anhídrido acético (3.3 mmol, 312 µL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante

1 h. A continuación, se adicionó HCl 2M (15 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). La reunión de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío (15 Torr), obteniéndose el producto final **17k** (429 mg, 87%)

III.4.2.2. PREPARACIÓN DE 4-*terc*-BUTILDIMETILSILOXIBENZALDEHÍDO (**17l**)¹⁸⁷

Una disolución de 4-hidroxibenzaldehído (3 mmol, 366 mg) y Et₃N (3.3 mmol, 460 µL) en CH₂Cl₂ (15 mL) se enfrió a 0 °C, y entonces se adicionó TBSCl (3 mmol, 452 mg). Se dejó a la mezcla alcanzar temperatura ambiente, y se agitó vigorosamente durante 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se lavó con H₂O (15 mL) y con disolución acuosa saturada de NaCl (15 mL). Se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de la filtración y evaporación del disolvente a vacío (15 Torr), se obtuvo el compuesto **17l** (495 mg, 70%).

III.4.2.3. PREPARACIÓN DE (*E*)-2-METIL-3-(2-METILTIAZOL-4-IL)-ACRILALDEHÍDO (**20e**)¹⁸⁹

2-Metiltiazol-4-carboxilato de etilo (3.06 mmol, 523 mg) se disolvió en diclorometano anhidro (10 mL), bajo atmósfera de argón, y la disolución se enfrió a -78 °C. Se adicionó gota a gota DIBAL (25% en hexano, 4.90 mmol, 3.97 mL), manteniendo la temperatura a -78 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se adicionó metanol (1 mL) a -78 °C, y sucesivamente, AcOEt (10 mL) y una disolución de NH₄Cl acuosa saturada (3 mL). Se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). La combinación de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a vacío (15 Torr), obteniéndose 2-metiltiazol-4-carbaldehído (334 mg, 86%). Este compuesto se disolvió en benceno (5 mL), adicionándose a continuación 2-(trifenilfosforaniliden)propanal (3.02 mmol, 966 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La evaporación del disolvente a vacío (15 Torr), seguido de purificación por columna cromatográfica (AcOEt/hexano), condujo al producto deseado **20e** (408 mg, 93%, 80% rendimiento global).

II.4.2.4. CIANOFORMILACIÓN DE ALDEHÍDOS USANDO **1a** COMO ORGANOCATALIZADOR. PROCEDIMIENTO GENERAL

Sobre una disolución de benzaldehído (0.2 mmol, 20 μ L), el catalizador **1a** (0.002 mmol, 1.7 mg) y Et₃N (0.04 mmol, 5.5 μ L) en CH₂Cl₂ como disolvente (2 mL), a 10 ó a -78 °C, se añadió cianoformiato de metilo (0.3 mmol, 24 μ L), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a esa temperatura. Después de que la reacción se hubo completado, comprobada su finalización por cromatografía de capa fina, se diluyó la mezcla de reacción con H₂O (20 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). La reunión de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de la filtración y evaporación del disolvente a vacío (15 Torr), se obtuvo el cianocarbonato **19aa** como crudo puro.

Los datos analíticos y espectroscópicos para los productos **19aa,ba,ca,da,ea,ha,ia,ma,oa,qa,ra,ta,ua,ya** y **21** ya han sido descritos. Los tiempos de retención observados por HPLC y cromatografía de gases con columna quiral para los enantiómeros y las condiciones de separación de los mismos, así como los datos para los nuevos compuestos **19fa,ga,ka,la,na,pa,sa,va,wa,xa,za** se muestran a continuación.

(R)-Carbonato de ciano(fenil)metilo y metilo (19aa).¹⁸⁶ HPLC: Daicel Chiralcel OG, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, *t_r* (mayoritario) = 11.3 min, *t_r* (minoritario) = 12.8 min.

(R)-Carbonato de ciano(*o*-tolil)metilo y metilo (19ba).¹⁹² HPLC: Daicel Chiralpak AD, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, *t_r* (mayoritario) = 11.1 min, *t_r* (minoritario) = 12.5 min.

(R)-Carbonato de ciano(*m*-tolil)metilo y metilo (19ca).¹⁹³ HPLC: Daicel Chiralpak AD, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, *t_r* (mayoritario) = 11.2 min, *t_r* (minoritario) = 12.1 min.

(R)-Carbonato de ciano(*p*-tolil)metilo y metilo (19da).¹⁸⁶ HPLC: Daicel Chiralcel OG, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, *t_r* (mayoritario) = 11.0 min, *t_r* (minoritario) = 12.5 min.

(R)-Carbonato de ciano(4-metoxifenil)metilo y metilo (19ea).¹⁸⁶ HPLC: Daicel Chiralcel OG, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, *t_r* (mayoritario) = 20.5 min, *t_r* (minoritario) = 23.9 min.

¹⁹² Baeza, A.; Nájera, C.; Retamosa, M. G.; Sansano, J. M. *Synthesis* **2005**, *16*, 2787.

¹⁹³ Iwakami, K.; Hinakubo, Y.; Oriyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5881.

(R)-Carbonato de ciano(3,4-dimetoxifenil)metilo y metilo (19fa). Aceite incoloro. IR (película): $\nu = 1758, 1258 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7.12\text{-}7.10$ (m, 1 H, Ar-H), 7.02 (br s, 1H, Ar-H), 6.91-6.89 (m, 1 H, Ar-H), 6.21 (s, 1 H, CHCN), 3.87, 3.91, 3.92 (3 x s, 9 H, OCOOCH_3 , $\text{C}(3')\text{-OCH}_3$, $\text{C}(4')\text{-OCH}_3$) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 154.2, 151.0, 149.6, 123.5, 121.4, 115.9, 111.2, 110.7, 66.7, 56.1, 56.1, 55.9$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 251 (M^+ , 27), 176 (100). HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (M^+) 251.0794, encontrado 251.0845. HPLC: Daicel Chiralpak AD, $\lambda = 210 \text{ nm}$, *n*-hexano/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 22.1 min, t_r (mayoritario) = 23.7 min.

(R)-Carbonato de ciano(3,5-dimetoxifenil)metilo y metilo (19ga). Aceite incoloro. IR (película): $\nu = 1762, 1263 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 6.65$ (br s, 2 H, $\text{C}(2')\text{-H}$, $\text{C}(6')\text{-H}$), 6.52 (br s, 1 H, $\text{C}(4')\text{-H}$), 6.19 (s, 1 H, CHCN), 3.88 (s, 3 H, OCOOCH_3), 3.81 (s, 6 H, $\text{C}(3')\text{-OCH}_3$, $\text{C}(5')\text{-OCH}_3$) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 161.4, 154.1, 133.1, 115.7, 105.7, 102.5, 66.5, 56.0, 55.6$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 251 (M^+ , 58), 192 (100). HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (M^+) 251.0794, encontrado 251.0811. HPLC: Daicel Chiralpak AD, $\lambda = 210 \text{ nm}$, *n*-hexano/2-propanol, 92:8, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 12.9 min, t_r (minoritario) = 13.9 min.

(R)-Carbonato de ciano(3,4,5-trimetoxifenil)metilo y metilo (19ha).¹⁸⁶ HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda = 254 \text{ nm}$, *n*-hexano/2-propanol, 97:3, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 29.3 min, t_r (minoritario) = 31.9 min.

(R)-Carbonato de ciano(3-fenoxifenil)metilo y metilo (19ia).¹⁹² HPLC: Daicel Chiralpak AD, $\lambda = 210 \text{ nm}$, *n*-hexano/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 10.2 min, t_r (minoritario) = 10.9 min.

(R)-Acetato de 4-(ciano((metoxicarbonil)oxi)metil)fenilo (19ka). Aceite incoloro. IR (película): $\nu = 1759, 1259, 1201 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7.57$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7 \text{ Hz}$, 2 H, Ar-H), 7.20 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6 \text{ Hz}$, 2 H, Ar-H), 6.27 (s, 1 H, CHCN), 3.87 (s, 3 H, OCOOCH_3), 2.32 (s, 3 H, OCOCH_3) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 169.1, 154.1, 152.4, 129.4, 128.7, 122.7, 115.6, 66.0, 56.1, 21.2$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 249 (M^+ , 8), 131 (100). HRMS (EI): m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ (M^+) 249.0637, encontrado 249.0572. HPLC: Daicel Chiralpak AD, $\lambda = 210 \text{ nm}$, *n*-hexano/2-propanol, 97:3, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 28.9 min, t_r (mayoritario) = 31.2 min.

(R)-Carbonato de (4-(terc-butildimetilsiloxi)fenil)(ciano)metilo y metilo (19la). Aceite incoloro. IR (película): $\nu = 1759, 1254 \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 7.41$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H, Ar-H), 6.89 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6 \text{ Hz}$, 2 H, Ar-H), 6.20 (s, 1 H, CHCN), 3.86 (s, 3 H, OCOOCH_3), 0.98 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.21 (s, 6 H, 2 x SiCH_3) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 158.0, 154.3, 129.8, 123.9,$

120.9, 116.0, 66.5, 55.9, 25.7, 18.3, -4.3 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 321 (M^+ , 9), 89 (100). HRMS (EI): m/z calculado para $C_{16}H_{23}NO_4Si$ (M^+) 321.1396, encontrado 321.1429. HPLC: Daicel Chiralcel OG, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 5.6 min, t_r (minoritario) = 6.6 min.

(R)-Carbonato de benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il(ciano)metilo y metilo (19ma).¹⁸⁶ HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 22.0 min, t_r (minoritario) = 30.7 min.

(R)-Carbonato de ciano(4-(metiltio)fenil)metilo y metilo (19na). Aceite incoloro. IR (película): $\nu = 1758, 1255$ cm^{-1} . 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 7.44$ (d, $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.28 (d, $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.22 (s, 1 H, CHCN), 3.86 (s, 3 H, $OCOOCH_3$), 2.49 (s, 3 H, $C(4^*)-SCH_3$) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 154.2, 142.7, 128.5, 127.5, 126.4, 115.7, 66.4, 56.0, 15.3$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 237 (M^+ , 30), 162 (100). HRMS (EI): m/z calculado para $C_{11}H_{11}NO_3S$ (M^+) 237.0460, encontrado 237.0483. HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 9.9 min, t_r (minoritario) = 11.9 min.

(R)-Carbonato de ciano(2-clorofenil)metilo y metilo (19oa).¹⁶⁷ HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 17.4 min, t_r (minoritario) = 24.7 min.

rac-Carbonato de ciano(3-clorofenil)metilo y metilo (19pa). Aceite incoloro. IR (película): $\nu = 1762, 1258$ cm^{-1} . 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 7.54$ (br s, 1 H, $C(2')-H$), 7.47-7.38 (m, 3 H, Ar-H), 6.25 (s, 1 H, CHCN), 3.89 (s, 3 H, $OCOOCH_3$) ppm. ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 154.0, 135.4, 133.0, 131.0, 130.7, 128.0, 126.0, 115.3, 65.8, 56.2$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 225 (M^+ , 54), 150 (100). HRMS (EI): m/z calculado para $C_{10}H_8ClNO_3$ (M^+) 225.0192, encontrado 225.0195. HPLC: Daicel Chiralpak AD, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, $t_{r1} = 13.1$ min, $t_{r2} = 14.7$ min.

(R)-Carbonato de ciano(4-clorofenil)metilo y metilo (19qa).¹⁸⁶ HPLC: Daicel Chiralcel OG, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 15.3 min, t_r (minoritario) = 18.8 min.

(R)-Carbonato de (4-bromofenil)(ciano)metilo y metilo (19ra).¹⁹³ HPLC: Daicel Chiralpak AD, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 98:2, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 18.2 min, t_r (minoritario) = 20.0 min.

rac-Carbonato de ciano(4-cianofenil)metilo y metilo (19sa). Aceite incoloro. IR (película): $\nu = 2233, 1759, 1259$ cm^{-1} . 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): $\delta = 7.78$ (d, $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.69 (d, $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.34 (s, 1 H,

CHCN), 3.91 (s, 3 H, OCOOCH₃) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 153.9, 135.9, 133.2, 128.5, 117.7, 114.9, 114.8, 65.6, 56.4 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 216 (M⁺, 28), 130 (100). HRMS (EI): *m/z* calculado para C₁₁H₈N₂O₃ (M⁺) 216.0535, encontrado 216.0503. HPLC: Daicel Chiralpak AD, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_{r1} = 22.8 min, t_{r2} = 25.6 min.

(R)-Carbonato de ciano(naftalen-1-il)metilo y metilo (19ta).¹⁸⁶ HPLC: Daicel Chiralcel OG, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 16.2 min, t_r (minoritario) = 19.4 min.

(R)-Carbonato de ciano(naftalen-2-il)metilo y metilo (19ua).¹⁸⁶ HPLC: Daicel Chiralcel OG, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 17.3 min, t_r (minoritario) = 21.8 min.

(R)-Carbonato de antracen-9-il(ciano)metilo y metilo (19va). Sólido amarillo. P.f. 153-155 °C. IR (KBr): ν = 1755, 1274 cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.59 (s, 1 H, C(10')-H), 8.48 (d, ³J_{H,H} = 9.0 Hz, 2 H, Ar-H), 8.04 (d, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2 H, Ar-H), 7.85 (s, 1 H, CHCN), 7.69-7.64 (m, 2 H, Ar-H), 7.54-7.50 (m, 2 H, Ar-H), 3.83 (s, 3 H, OCOOCH₃) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 154.6, 132.1, 131.4, 130.2, 129.6, 128.1, 125.6, 123.2, 120.9, 116.5, 60.8, 56.1 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 291 (M⁺, 24), 216 (100). HRMS (EI): *m/z* calculado para C₁₈H₁₃NO₃ (M⁺) 291.0895, encontrado 291.0933. HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, λ = 254 nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 17.5 min, t_r (mayoritario) = 29.2 min.

(R)-Carbonato de ciano(1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-il)metilo y metilo (19wa). Aceite incoloro. IR (película): ν = 1762, 1265 cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.84-7.81 (m, 2 H, Ar-H), 7.68-7.63 (m, 1 H, Ar-H), 7.56-7.51 (m, 2 H, Ar-H), 7.40-7.38 (m, 1 H, Ar-H), 6.84-6.83 (m, 1 H, Ar-H), 6.72 (s, 1 H, CHCN), 6.36-6.34 (m, 1 H, Ar-H), 3.88 (s, 3 H, OCOOCH₃) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 153.6, 138.3, 134.5, 129.6, 126.8, 126.2, 123.5, 119.6, 114.6, 112.3, 59.1, 55.9 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 245 (M⁺-75, 11), 77 (100). HPLC: Daicel Chiralpak AD, λ = 210 nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (minoritario) = 18.0 min, t_r (mayoritario) = 22.3 min.

(R)-Carbonato de (1-acetil-1*H*-indol-3-il)(ciano)metilo y metilo (19xa). Aceite incoloro. IR (película): ν = 2215, 1759, 1465, 1388, 1260 cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.44 (d, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 1 H, Ar-H), 7.73 (s, 1 H, C(2')-H), 7.68 (d, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, 1 H, Ar-H), 7.43 (t, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.36 (t, ³J_{H,H} = 7.7 Hz, 1 H, Ar-H), 6.54 (s, 1 H, CHCN), 3.88 (s, 3 H, OCOOCH₃), 2.66 (s, 3 H, NCOCH₃) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 168.5, 154.2, 136.1, 126.8, 126.6, 126.3, 124.6, 119.0, 117.0, 115.1, 113.1, 59.9, 56.1, 24.0 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 272 (M⁺, 14), 154 (100). HRMS (EI): *m/z* calculado para C₁₄H₁₂N₂O₄

(M⁺) 272.0797, encontrado 272.0806. HPLC: Daicel Chiralpak AD, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 95:5, 0.9 mL/min, t_r (minoritario) = 33.3 min, t_r (mayoritario) = 36.5 min.

(S)-Carbonato de ciano(furan-2-il)metilo y metilo (19ya).¹⁸⁶ HPLC: Daicel Chiralpak AD, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 13.0 min, t_r (minoritario) = 14.7 min.

(S)-Carbonato de ciano(tiofen-2-il)metilo y metilo (19za). Aceite incoloro. IR (película): $\nu = 1759, 1261$ cm⁻¹. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 7.49$ (d, ³J_{H,H} = 5.2 Hz, 1 H, C(5')-H), 7.39 (d, ³J_{H,H} = 3.6 Hz, 1 H, C(3')-H), 7.06 (dd, ³J_{H,H} = 5.2 Hz, ³J_{H,H} = 3.7 Hz, 1 H, C(4')-H), 6.50 (s, 1 H, CHCN), 3.88 (s, 3 H, OCOOCH₃) ppm. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 154.0, 132.7, 130.2, 129.6, 127.4, 115.1, 61.8, 56.1$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 197 (M⁺, 23), 122 (100). HRMS (EI): m/z calculado para C₈H₇NO₃S (M⁺) 197.0147, encontrado 197.0175. HPLC: Daicel Chiralpak AD, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 13.6 min, t_r (minoritario) = 14.9 min.

(R,E)-Carbonato de 1-cianobut-2-enilo y metilo (21aa).¹⁸⁶ CG: Columa Cyclosil-B, T_{inyector} = 250 °C, T_{detector} = 260 °C, T_{columna} = 105 °C (1 min) a 180 °C (2.0 °C/min), P = 120 kPa, t_r (mayoritario) = 5.1 min, t_r (minoritario) = 5.8 min.

(R,E)-Carbonato de 1-cianohex-2-enilo y metilo (21ba).¹⁶⁷ HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 0.5 mL/min, t_r (mayoritario) = 18.7 min, t_r (minoritario) = 20.0 min.

(R,E)-Carbonato de 1-cianooct-2-enilo y metilo (21ca).¹⁸⁶ CG: Cyclosil-B, T_{inyector} = 250 °C, T_{detector} = 260 °C, T_{columna} = 105 °C (1 min) a 180 °C (2.0 °C/min), P = 120 kPa, t_r (mayoritario) = 22.0 min, t_r (minoritario) = 22.9 min.

(R)-Carbonato de 1-ciano-3-metilbut-2-enilo y metilo (21da).¹⁶⁷ HPLC: Daicel Chiralpak AD, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 99:1, 0.5 mL/min, t_r (mayoritario) = 17.9 min, t_r (minoritario) = 20.6 min.

(R,E)-Carbonato de 1-ciano-2-metil-3-(2-metiltiazol-4-il)alilo y metilo (21ea).¹⁶⁷ HPLC: Daicel Chiralpak AD, $\lambda = 254$ nm, *n*-hexano/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (mayoritario) = 10.9 min, t_r (minoritario) = 13.0 min.

(R)-Carbonato de 1-ciano-3-fenilpropilo y metilo (21fa).¹⁶⁷ CG: Lipodex-E, T_{inyector} = 250 °C, T_{detector} = 260 °C, T_{columna} = 100 °C (3 min) a 180 °C (5.0 °C/min), t_r (mayoritario) = 54.1 min, t_r (minoritario) = 55.4 min.

(R)-Carbonato de ciano(ciclohexil)metilo y metilo (21ga). ¹⁸⁶ CG: 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 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$), $P = 120\text{ kPa}$, t_r (mayoritario) = 18.6 min, t_r (minoritario) = 19.2 min.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Conclusiones



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

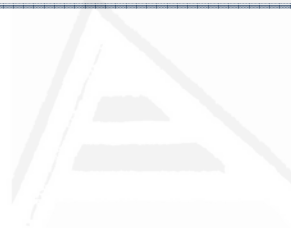
1. Las sales de amonio diméricas derivadas de cinconidina, quinina y quinidina actúan como organocatalizadores quirales en la reacción de adición Michael enantioselectiva de β -cetoésteres cíclicos, así como otros sistemas con grupos metino activados, a diferentes olefinas deficientes en electrones.
2. Los correspondientes aductos Michael, en los que se genera un estereocentro cuaternario, se obtienen con buenas enantioselectividades y rendimientos químicos de moderados a excelentes. La mayor inducción asimétrica se logra al emplear las sales de amonio diméricas derivadas de quinina y quinidina, que muestran un comportamiento pseudoenantiomérico en esta reacción de adición Michael enantioselectiva, siendo así posible obtener mayoritariamente uno u otro enantiómero del producto final.
3. Los derivados de 1-indanona con un grupo *terc*-butoxicarbonilo dan lugar a los mayores valores de exceso enantiomérico. La presencia de grupos dadores de electrones sobre el anillo aromático de la indanona conduce a inducciones asimétricas superiores a las logradas empleando derivados con grupos atrayentes de electrones. Asimismo, entre los aceptores Michael utilizados, los acrilatos de alquilo dan lugar a las mejores enantioselectividades.
4. Las sales de amonio diméricas actúan como catalizadores en la reacción de alquilación enantioselectiva de β -cetoésteres cíclicos con bromuros de alquilo activados, incluyendo bromuros de bencilo, de alilo y de propargilo, en condiciones de transferencia de fase sólido-líquido.
5. Los correspondientes productos alquilados, que poseen un centro estereogénico cuaternario, se obtienen con elevados rendimientos y excesos enantioméricos moderados. La mayor inducción asimétrica se consigue empleando el organocatalizador dimérico derivado de quinidina, β -cetoésteres *terc*-butílicos con estructura de indanona como nucleófilos y bromuros bencílicos como electrófilos. La presencia de grupos dadores y

- atrayentes de electrones en el anillo aromático de la indanona conduce a un descenso en la enantioinducción.
6. Las sales de amonio diméricas derivadas de quinina y quinidina actúan como catalizadores en la reacción de aminación enantioselectiva de β -cetoésteres cíclicos y otros sistemas relacionados, empleando azodicarboxilatos de dialquilo como agentes de aminación, en condiciones de transferencia de fase sólido-líquido.
 7. Los correspondientes productos aminados se obtienen con enantioselectividades de moderadas a bajas y rendimientos de moderados a altos. La mayor inducción asimétrica se obtiene empleando el catalizador dimérico derivado de quinidina y azodicarboxilato de dietilo como electrófilo. La sal de amonio derivada de quinina proporciona el correspondiente enantiómero.
 8. Las sales de amonio diméricas derivadas de cinconidina, cinconina y quinina actúan como organocatalizadores de transferencia de fase quirales en la reacción de alquilación enantioselectiva directa de oxazol-5(4*H*)-onas 4-sustituidas con bromuros de alilo y propargilo, empleando condiciones bifásicas sólido-líquido suaves.
 9. Las correspondientes oxazolonas cuaternizadas se obtienen con enantioselectividades de moderadas a bajas y rendimientos químicos bajos. La mayor inducción asimétrica se logra al emplear la sal de amonio dimérica derivada de cinconidina, disminuyendo drásticamente la enantioselectividad al emplear la sal de amonio pseudoenantiomérica, que conduce mayoritariamente al enantiómero del producto obtenido. El empleo de 4-alquil-2-feniloxazol-5(4*H*)-onas como nucleófilos y bromuro de alilo como electrófilo da lugar a los mejores resultados.
 10. La reacción de cianoformilación enantioselectiva de aldehídos es aplicable a un amplio espectro de aldehídos, tanto aromáticos como alifáticos, incluyendo derivados de benzaldehído con anillos ricos y pobres en

densidad electrónica, aldehídos aromáticos polinucleares y heteroaromáticos, así como aldehídos α,β -insaturados y alifáticos, tanto cíclicos como lineales.

11. Los aldehídos aromáticos conducen a enantioselectividades superiores a las obtenidas empleando aldehídos no aromáticos. Los mayores valores se consiguen al partir de derivados de benzaldehído que presentan anillos ricos en densidad electrónica. Los derivados de benzaldehído pobres en densidad electrónica dan lugar a bajas o nulas enantioselectividades, salvo en el caso de los 4-halobenzaldehídos. Los aldehídos aromáticos polinucleares y heteroaromáticos dan enantioselectividades de moderadas a altas, mientras que los aldehídos alifáticos dan lugar a valores de enantioselección de bajos a moderados.
12. El efecto de la temperatura en la enantioselectividad es dependiente del sustrato empleado, siendo la temperatura óptima diferente para cada uno de ellos. En general, los excesos enantioméricos más altos se alcanzan trabajando a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. No obstante, para un buen número de sustratos la enantioselectividad a $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ es igual o incluso mayor que a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, siendo esto último general en el caso de los aldehídos no aromáticos.
13. En todos los casos, las sales de amonio diméricas pueden ser recuperadas casi cuantitativamente del medio de reacción mediante precipitación con éter dietílico y filtración para poder reutilizarlos posteriormente, sin observarse pérdida de actividad.

Lista de Abreviaciones



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

AAA: Alquilación Alílica Asimétrica

ac.: acuoso

Ac: acetyl

AMAA: α -metil- α -aminoácido

Ar: aromático

BEMP: 2-*tert*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina

BINOL:

Boc: *tert*-butoxicarbonil

br: ancho

BTTP: *tert*-butilimino-tri(pirrolidino)fosforano

c: concentración

Cap.: capítulo

cat.: catalizador

Cbz: benciloxycarbonil

CCF: Cromatografía en Capa Fina

CG: Cromatografía de Gases

d: día(s)/doblete

DCC: *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida

DEAD: azodicarboxilato de dietilo

DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio

DIPEA: diisopropiletilamina

DMAP: 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

E: electrófilo

ee: exceso enantiomérico

EI (Electron Impact): impacto electrónico

Ent: entrada

equiv.: equivalente(s)

g: gramo(s)/gas

h: hora(s)

Het: heteroaromático

HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital): orbital molecular ocupado de mayor energía

HPLC (High Performance Liquid Chromatography): cromatografía líquida de alta eficacia

HRMS (High Resolution Mass Spectrometry): espectrometría de masas de alta resolución

Hz: hertzio(s)

IR: infrarrojo

L: litro(s)

LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital): orbital molecular no ocupado de menor energía

m: multiplete

M: molar

min: minuto(s)

mol: molar/mol(es)

MS (Mass Spectrometry): espectrometría de masas

NaHMDS: bis(trimetilsilil)amiduro de sodio

Naph: naftilo

NHC: carbenos *N*-heterocíclicos

p.: página

P.f.: punto de fusión

ppm: partes por millón

Pro: prolina

PTC (Phase Transfer Catalysis): catálisis(catalizador) por transferencia de fase

q: cuartete

QD: quinidina

quat: sal de amonio cuaternaria

rac: racémico

rdto.: rendimiento

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

s: sólido/singlete

sat.: saturado

S_N2': sustitución nucleofílica alílica

S_NAr: sustitución nucleofílica aromática

SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital): orbital molecular ocupado por un solo electrón

t: tiempo/triplete

t_r: tiempo de retención

T: temperatura

Lista de Abreviaciones

TBME: *terc*-butil metil éter

TBS: *terc*-butildimetilsilil

***terc*:** terciario

TFA: ácido trifluoroacético

TFAA: anhídrido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

TMS: trimetilsilil/tetrametilsilano

v: volumen (magnitud física)

Vol.: volumen (libro)



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Biografia



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Nací en Alicante, el día 17 de Noviembre de 1982.

Realicé los estudios de E.G.B. en el Colegio Público “Antonio Machado” de Torrellano (Elche), y los de B.U.P. y C.O.U., en el Instituto de Bachiller “San Blas” de Alicante.

Entre los cursos 2000/01 y 2004/05 realicé los estudios correspondientes a la Licenciatura en Químicas (plan 1999) en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante, por los que obtuve el Premio Extraordinario de Licenciatura en Química (23-12-2005).

Entre Septiembre de 2005 y Julio de 2006 desempeñé el cargo de instructora encargada de la sección de ciencias (Física, Química y Matemáticas), en los niveles de bachillerato y universitario, en el “Centro de Estudios 1+1” de San Juan de Alicante.

En Agosto de 2006 me incorporé al Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante, donde realicé mi Tesis de Licenciatura titulada "Sales de amonio de *Cinchona* como organocatalizadores recuperables en adiciones nucleófilas enantioselectivas", la cual defendí en Septiembre de 2008 y por la que obtuve la calificación de Sobresaliente por unanimidad. En Noviembre del mismo año, tras superar los cursos de doctorado dentro del programa “Química Orgánica en la Industria Químico-Farmacéutica” (Instituto Universitario de Síntesis Orgánica), presenté la memoria para la obtención del Diploma de Estudios Avanzados y aprobé la Suficiencia Investigadora 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 Abril de 2007 hasta la actualidad disfruto de una beca para la formación de personal investigador de carácter predoctoral de la Generalitat Valenciana.

Anexo: Publicaciones



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron: Asymmetry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetasy

Enantioselective cyanoforylation of aldehydes organocatalyzed by recyclable cinchonidine ammonium salts

Rafael Chinchilla*, Carmen Nájera*, Francisco J. Ortega, Silvia Tarfí

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

ARTICLE INFO

Article history:
Received 30 July 2009
Accepted 12 August 2009
Available online 31 August 2009

ABSTRACT

Enantiomerically enriched O-methoxycarbonyl cyanohydrins were obtained using an enantioselective addition of methyl cyanoformate to aldehydes organocatalyzed by a dimeric anthracenyldimethyl-derived cinchonidine ammonium salt (1 mol% catalyst loading) in the presence of substoichiometric amounts of triethylamine (20 mol%). Aromatic and heteroaromatic aldehydes usually afford high enantioselectivities (up to 96%) and quantitative yields of the corresponding O-methoxycarbonyl cyanohydrins, whereas aliphatic and α,β -unsaturated aldehydes give lower enantioselectivities (up to 60%) in high yields. The observed sense of the enantioselection was always the same, and the organocatalyst was almost quantitatively recovered by ether-promoted precipitation without any loss of activity. The use of resin-supported cinchonidine-derived ammonium salts as an organocatalyst in this transformation was also explored.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

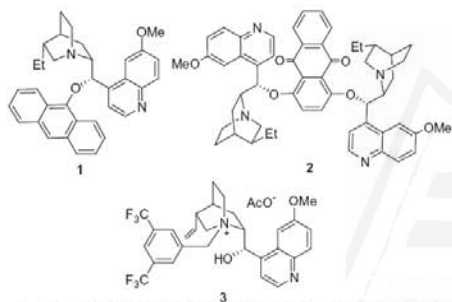
Optically active cyanohydrins are important natural products and versatile synthetic intermediates for pharmaceuticals and agrochemicals. They are present in bacteria, fungi, and insects forming part of the self-defense system.¹ In addition, they contain two functional groups that can be manipulated preserving the stereochemistry, thus producing many interesting 1,2-difunctional compounds with biological activity.^{2,3} The most direct way for preparing optically active cyanohydrins is the addition of cyanide to a prochiral carbonyl compound in the presence of a synthetic chiral catalyst or an enzyme.^{3,4} In this case, the choice of the cyanide source is critical in terms of economy and safety. Obviously, the simplest approach is the use of a hydrogen cyanide or a metal cyanide salt in the presence of an acid, but the high toxicity of these reagents makes it difficult to scale-up. Therefore numerous safer and easy-to-handle cyanide-based reagents have been developed. Among these reagents are trimethylsilyl cyanides, acyl cyanides, cyanoformates, and cyanophosphonates.^{3,4} All of these have the advantage of overcoming the well-known reversibility of the cyanide addition to a carbonyl compound, therefore affording configurationally stable O-protected cyanohydrins which do not revert to carbonyl compounds. However, some of them still have serious disadvantages, as is the case of the popular trimethylsilyl cyanide, which is unsafe due to easy hydrolysis to hydrogen cyanide and affords cyanohydrin trimethylsilyl ethers, which are prone to decom-

position when subsequent transformations are attempted. Better alternatives are cyanoformates (ROCOCN), which are less toxic and more economical and can afford O-formylated cyanohydrins which have excellent configurational stability toward chemoselective hydrolysis in acidic media,⁵ in reduction processes affording β -aminoalcohols,⁵ and in palladium-catalyzed allylic nucleophilic substitutions.⁶

These cyanide sources have been added enantioselectively to carbonyl compounds following different asymmetric strategies. Thus, although the use of enzymes for the catalytic enantioselective cyanation of aldehydes and ketones is a well-known process³ (in fact the oldest for this transformation⁷), the frequent lack of flexibility of enzymes to accommodate different substrates and the difficulties in scaling-up have made more research to be focused on other methodologies. Over the last few years, numerous procedures involving chiral metal complex-catalyzed enantioselective synthesis of cyanohydrins derived from aldehydes or ketones have appeared.^{3,4} Thus, chiral complexes of B, V, Al, Ti, Sn, Mg, Y, Mn, Bi, Zr, Co or Re have been employed, mainly for the enantioselective addition of different cyanide sources to aldehydes, some of them achieving impressive degrees of enantioselectivity.^{3,4} However, there are disadvantages associated with the use of metal complexes, which hamper their use on a large scale. Thus, most of them are air and moisture sensitive, which makes the use of strict reaction conditions necessary. In addition, they are not recoverable, while the presence of large amounts of chiral ligands and also the presence of some additives is required. Thus, the development of efficient and versatile metal-free enantioselective cyanoforylation of carbonyl compounds is a good synthetic challenge.

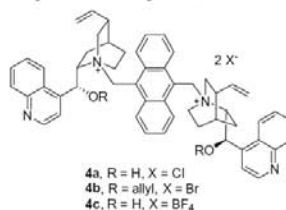
* Corresponding authors. Tel.: +34 96 5903728; fax: +34 96 5903549.
E-mail addresses: chinchilla@ua.es (R. Chinchilla), cnajera@ua.es (C. Nájera).

Although the organocatalyzed enantioselective cyanohydrin synthesis is an old field, which began with the use of *Cinchona* alkaloids as organocatalysts,⁸ the recent upsurge in interest in asymmetric organocatalysis in general⁹ has prompted the discovery of new organocatalyzed procedures.^{3,4b} In particular, the use of organocatalysis in the enantioselective addition of cyanofornates to carbonyl compounds leading to O-formylated cyanohydrins is a scarcely explored field where *Cinchona* alkaloids have shown their abilities as asymmetry-inductors. Thus, monomeric and dimeric O-arylated dihydroquinidine derivatives **1** and **2** have been employed by Deng et al. as excellent chiral amines for the enantioselective addition of ethyl cyanofornate to aliphatic ketones achieving enantioselectivities of up to 97%, although using rather large amounts of catalysts (up to 30%) and long reaction times (up to 7 d).¹⁰ Recently, Feng et al. have reported the use of a quinidine-derived quaternary ammonium salt **3** in the enantioselective cyanofornylation of aldehydes in the presence of triethylamine, achieving moderate enantioselectivities (up to 72%) in long reaction times (1–6 d) and working at low temperatures (–78 °C).¹¹



Our group has been working on the use of unsupported^{12,13} and supported¹⁴ recoverable *Cinchona* alkaloid-derived ammonium salts in organocatalyzed enantioselective transformations. Among them are a series of dimeric anthracenyldimethyl-derived ammonium salts from *Cinchona* alkaloids, such as the cinchonidine-derivative **4a**, which have been used as recoverable chiral

phase-transfer catalysts for the asymmetric alkylation¹² and Michael addition¹³ reactions of glycinate Schiff bases for the enantioselective synthesis of α -amino acids.¹⁵ Herein, we explore the use of our recoverable ammonium salts as organocatalysts in the enantioselective formylation of aldehydes.¹⁶

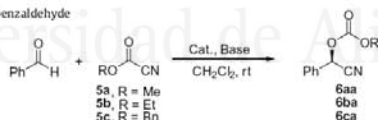


2. Results and discussion

Benzaldehyde was chosen as a model substrate for the cyanofornylation reaction of aldehydes, using our reported dimeric cinchonidine-derived ammonium salt **4a**¹² (10 mol %) as an organocatalyst under the conditions described by Feng,¹¹ although initially at room temperature (5 equiv). Thus, methyl cyanofornate **5a** was used as a cyanide source in the presence of triethylamine (20 mol %) as a base in dichloromethane as solvent. Under these conditions, the corresponding (*R*)-O-formylated cyanohydrin **6aa** was obtained quantitatively in 2 h reaction time and in 60% ee (Table 1, entry 1),¹⁶ a good starting point considering the reported 44% ee obtained using **3** as an organocatalyst but working at –15 °C.¹¹ However, when the O-allylated cinchonidine-derived ammonium salt **4b**^{12a} was used as a catalyst under these reaction conditions, racemic **6aa** was obtained quantitatively (Table 1, entry 2), the presence of a free OH group on the catalysts shown to be critical. In addition, the counteranion on the ammonium salt was also revealed to be important. Thus, a change from the chloride to the tetrafluoroborate anion in ammonium salt **4c**^{12b} gave place to a lower enantioselection for **6aa** (Table 1, entry 3).

Lowering the catalyst loading of **4a** from 10 mol % to 5 mol % had no effect on the enantioselectivity of the process (Table 1, compare entries 1 and 4). However, when a loading of just 1 mol % of **4a**

Table 1
Organocatalytic addition of alkyl cyanofornates to benzaldehyde



Entry	Cat. (mol %)	5	Base (20 mol %)	t (h)	No.	Yield ^a (%)	ee ^b (%)
1	4a (10)	5a	Et ₃ N	2	6aa	99	60
2	4b (10)	5a	Et ₃ N	2	6aa	99	0
3	4c (10)	5a	Et ₃ N	2	6aa	99	44
4	4a (5)	5a	Et ₃ N	2	6aa	99	60
5	4a (1)	5a	Et ₃ N	2	6aa	99	69
6	4a (1)	5b	Et ₃ N	3	6ba	99	56
7	4a (1)	5c	Et ₃ N	3	6ca	99	65
8	4a (1)	5a	CaH ₂ N	3	6aa	0	0
9	4a (1)	5a	Cy ₂ MeN	3	6aa	99	16
10	4a (1)	5a	Imidazole	3	6aa	63 ^c	58
11	4a (1)	5a	N-Me-imidazole	3	6aa	99	48

Optimization reactions.

^a Isolated as pure crude products according to ¹H NMR (300 MHz) and with >95% purity according to GLC.

^b Determined by chiral HPLC.

^c Determined by ¹H NMR (300 MHz).

was used, the enantioselectivity of the process increased and **6aa** was isolated in 69% ee in the same yield and reaction time (Table 1, entry 5). Other cyanofornates were also attempted as cyanide sources under these conditions, such as ethyl cyanofornate **5b** (Table 1, entry 6) and benzyl cyanofornate **5c** (Table 1, entry 7), although the ee's for **6ba** and **6ca** were lower than in the case of **4aa** and the reaction time increased. In addition, the use of other bases in the process was explored. Thus, the use of pyridine gave no reaction (Table 1, entry 8), whereas the use of dicyclohexylmethylamine gave a quantitative yield of **6aa** but with poor enantioselectivity (Table 1, entry 9), and the use of imidazole and *N*-methylimidazole afforded lower enantioselectivities for **6aa** than when triethylamine was employed (Table 1, entries 10 and 11). Lowering the amount of triethylamine gave rise to higher reaction times and lower enantioselectivities, whereas the use of other solvents (toluene, THF, toluene/CHCl₃, and fluorobenzene) gave very low to no stereoselectivity.

Working under the most appropriate reaction conditions, 1 mol % **4a** loading, methyl cyanofornate **5a** as a cyanide source, 20 mol % triethylamine as a base, and dichloromethane as a solvent, we explored the influence of lowering the reaction temperature. Thus, the cyanofornylation of benzaldehyde was also carried out at 10, 0, –20, and –78 °C (Table 2, entries 1–4), observing longer reaction times, similar yield and an 80% ee when working at 10 °C (Table 2, entry 1). Interestingly, working at –78 °C gave rise to a lower ee than working at room temperature (compare Table 1, entry 5 and Table 2, entry 4).

We extended the study of the enantioselective cyanofornylation reaction to other aldehydes.^{17,18} Thus, when the reaction was carried out using 2-methylbenzaldehyde, the corresponding cyanofornylated product **6ab** was obtained quantitatively in 81% ee at 10 °C (Table 2, entry 5). However, when this reaction was carried out at –78 °C, the enantioselectivity for **6ab** increased to 92% ee (Table 2, entry 6). As a result of this, we became suspicious that the enantioselectivity of the process could be highly dependant on the nature of the starting aldehyde. Therefore, the optimization of the reaction temperature was explored for each aldehyde. In this case, 3-methylbenzaldehyde, gave rise to an 86% ee for the corresponding product **6ac** working at 10 °C, whereas it afforded a 96% ee when working at –78 °C (Table 2, entries 7 and 8). However, in the case of the reactions of 4-methylbenzaldehyde, 4-methoxybenzaldehyde, and 3,4-dimethoxybenzaldehyde, higher enantioselectivities for **6ad**, **6ae**, and **6af**, respectively, were achieved when working at 10 °C compared to when working at –78 °C (Table 2, compare entries 9 and 10, entries 11 and 12, and entries 13 and 14). The case of the cyanofornylation reaction of 3,5-dimethoxybenzaldehyde is instructive, as only a 37% ee of the corresponding product **6ag** was obtained when working at 10 °C, whereas a very high 96% ee was obtained quantitatively when working at –78 °C (Table 2, entries 15 and 16).

In other cases, low differences in the enantioselectivity of the process were observed when working at 10 or –78 °C, as in the case of the cyanofornylation reaction of 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde and heliotropin [benzo[d][1,3]-dioxole-5-carbaldehyde], which afforded almost quantitatively **6ah** and **6ai**, respectively (Table 2, compare entries 17 and 18, as well as 19 and 20). 3-Phenoxybenzaldehyde gave a higher ee for the corresponding **6aj** when working at –78 °C (54%) than at 10 °C (32%) (Table 2, entries 21 and 22), whereas 4-acetoxybenzaldehyde¹⁹ gave a good ee for **6ak** at –78 °C (86%) but a very poor ee at 10 °C (8%) (Table 2, entries 23 and 24). A similar case was observed in the cyanofornylation of 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzaldehyde,²⁰ which gave rise to only a 4% ee for **6al** working at 10%, and a 69% ee for working at –78 °C (Table 2, entries 25 and 26). Other aromatic aldehydes such as 4-(methylsulfanyl)benzaldehyde and 2-chlorobenzaldehyde afforded quantitative

yields and moderate ee's for the corresponding products **6am** and **6an** working at 10 or –78 °C (Table 2, compare entries 27 and 28, as well as 29 and 30). However, the enantioselective cyanofornylation of 4-chloro- and 4-bromobenzaldehyde proved more effective working at low temperatures, yielding **6ao** and **6ap**, respectively, in 86% and 90% ee, respectively, at –78 °C, and only 41% and 7% ee at 10 °C (Table 2, entries 31–34).

1-Naphthaldehyde behaved similarly in the cyanofornylation reaction when working at 10 or –78 °C, giving rise to **6aq** in 78% and 79% ee, respectively, whereas 2-naphthaldehyde showed a different behavior and afforded a 75% ee for **6ar** at 10 °C and a higher 90% ee at –78 °C (Table 2, entries 35–38). Moreover, anthracene-9-carbaldehyde gave ca. 40% ee for the formylated product **6as** independent of the reaction temperature (Table 2, entries 39 and 40).

Heteroaromatic aldehydes were also employed in the enantioselective cyanofornylation reaction. Thus, 1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrole-2-carbaldehyde yielded the corresponding product **6at** in 74% ee at 10 °C, whereas only a 42% ee was observed when lowering the reaction temperature to –78 °C (Table 2, entries 41 and 42). In addition, 1-acetyl-1*H*-indole-2-carbaldehyde gave a 69% ee for **6au** when working at 10 °C, and only a 29% ee when working at –78 °C (Table 2, entries 43 and 45). However, in this case, a good 80% ee for **6au** could be obtained quantitatively when the reaction temperature was set to –20 °C (Table 2, entry 44). Furthermore, furfural and thiophene-2-carbaldehyde behave similarly in the cyanofornylation reaction, and higher ee's could be obtained for the corresponding products **6av** and **6aw**, respectively, when working at –78 °C (90% and 80%, respectively) (Table 2, entries 46–49).

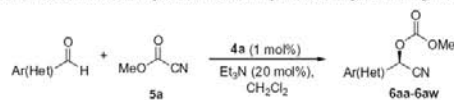
We also performed the enantioselective cyanofornylation reaction on non-aromatic aldehydes (Table 3). In this case, the combination of substrate-reaction temperature seemed not so crucial and the reaction gave rise to the highest enantioselectivities of the corresponding products **7a** when carried out at 10 °C, these values usually being lower than in the case of aromatic and heteroaromatic aldehydes.

Thus, α,β -unsaturated aldehydes such as (*E*)-crotonaldehyde, (*E*)-hex-2-enal, and (*E*)-oct-2-enal afforded the corresponding products **7aa**, **7ab**, and **7ac** in high yields and with ee's of 60, 55 and 46%, respectively (Table 3, entries 1–3). Aliphatic aldehydes such as 3-methylbut-2-enal, 3-phenylpropanal, and cyclohexanecarbaldehyde always gave rise to lower enantioselectivities of the corresponding cyanofornylated products **7ad**, **7ae**, and **7af**, respectively (Table 3, entries 4–6).

As observed (Tables 2 and 3), the sense of the stereoinduction achieved using **4a** as an organocatalyst was always the same independent of the aldehyde employed as a substrate. Attempting to achieve an opposite enantioselectivity in the cyanofornylation reaction, we decided to use our previously reported *pseudoenantiomeric* cinchonine-derived dimeric ammonium salt **8**^{12a} as an organocatalyst. No enantioselectivity at all was observed when the cyanofornylation reaction of several aldehydes was performed at any temperature, the cyanofornylated products being quantitatively obtained as racemic mixtures. The impossibility of obtaining the optically active enantiomeric cyanofornate counterparts of **6a** or **7a** was disappointing. However, the higher biological activity of compounds resulting from the transformation of optically active cyanofornates,² such as β -aminoalcohols,²¹ corresponds to the enantiomers obtained when the ammonium salt **4a** is used as an organocatalyst.

This methodology proved to be scalable, which also allowed us to study the recyclability of the organocatalyst **4a**, by taking advantage of its observed low solubility in ether.^{12a} Thus, the cyanofornylation procedure was carried out on a 4 mmol scale using several aldehydes (see Section 4), obtaining similar yields and

Table 2
Enantioselective cyanoformylation of aromatic and heteroaromatic aldehydes at different temperatures using **4a** as an organocatalyst



Entry	Aldehyde	T (°C)	t (h)	No.	Yield ^a (%)	ee ^b (%)
1	Benzaldehyde	10	3	6aa	99	80
2		0	6		99	75
3		-20	15		99	61
4		-78	15		97	62
5	2-Methylbenzaldehyde	10	3	6ab	99	81
6		-78	14		99	92
7	3-Methylbenzaldehyde	10	3	6ac	99	86
8		-78	15		99	96
9	4-Methylbenzaldehyde	10	3	6ad	99	83
10		-78	16		97	60
11	4-Methoxybenzaldehyde	10	3	6ae	99	88
12		-78	16		70 ^c	74
13	3,4-Dimethoxybenzaldehyde	10	3	6af	99	86
14		-78	16		53 ^c	62
15	3,5-Dimethoxybenzaldehyde	10	3	6ag	99	37
16		-78	17		99	96
17	3,4,5-Trimethoxybenzaldehyde	10	3	6ah	99	80
18		-78	14		96	78
19	Heliotropin	10	2	6ai	99	83
20		-78	17		95 ^c	88
21	3-Phenoxybenzaldehyde	10	3	6aj	99	32
22		-78	14		90 ^c	54
23	4-Acetoxybenzaldehyde	10	3	6ak	99	8
24		-78	14		94 ^c	86
25	4-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)benzaldehyde	10	21	6al	83 ^c	4
26		-78	16		44 ^c	69
27	4-(Methylsulfonyl)benzaldehyde	10	3	6am	99	39
28		-78	14		99	52
29	2-Chlorobenzaldehyde	10	3	6an	99	55
30		-78	15		99	48
31	4-Chlorobenzaldehyde	10	3	6ao	99	41
32		-78	16		99	86
33	4-Bromobenzaldehyde	10	3	6ap	99	7
34		-78	17		99	90
35	1-Naphthaldehyde	10	3	6aq	99	78
36		-78	16		99	79
37	2-Naphthaldehyde	10	3	6ar	99	75
38		-78	16		99	90
39	Anthracene-9-carbaldehyde	10	3	6as	99	41
40		-78	15		99	39
41		10	6	6at	99	74
42		-78	72		60 ^c	42
43		10	3	6au	99	69
44		-20	14		99	80
45		-78	15		43 ^c	29
46	Furfural	10	3	6av	99	81
47		-78	17		99	90
48	Thiophene-2-carbaldehyde	10	3	6aw	99	65
49		-78	16		95 ^c	80

^a Isolated as pure crude products according to ¹H NMR (300 MHz) and with >95% purity according to GLC.

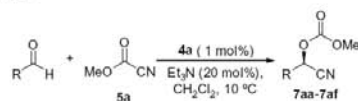
^b Determined by chiral HPLC (see Section 4).

^c Determined by ¹H NMR (300 MHz).

enantioselectivities for the corresponding cyanohydrins **6a** and **7a** than when working at a much lower scale. Evaporation of the dichloromethane and the addition of ether allowed us to precipitate the organocatalyst **4a**, which was filtered (>95% recovery) and reused without observing any loss of activity.

Considering our previous experience in the preparation and use of *Cinchona* alkaloid-resin supported species as phase-transfer organocatalysts,¹⁴ we also investigated the possible use of cinchonidine-anchored species in order to perform an easier catalyst removal and recycling just by direct filtration. Thus, we used the

Table 3
Enantioselective cyanoformylation of alkyl and alkenyl aldehydes using **4a** as an organocatalyst



Entry	Aldehyde	t (h)	No.	Yield ^a (%)	ee ^b (%)
1	(E)-Crotonaldehyde	3	7aa	97 ^c	60
2	(E)-Hex-2-enal	6	7ab	99	55
3	(E)-Oct-2-enal	3	7ac	88 ^c	46
4	3-Methylbut-2-enal	5	7ad	99	36
5 ^d	3-Phenylpropanal	14	7ae	99	40
6	Cyclohexanecarbaldehyde	3	7af	86 ^c	40

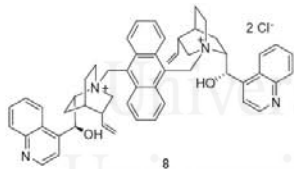
^a Isolated as pure crude products according to ¹H NMR (300 MHz) and with >95% purity according to GLC.

^b Determined by chiral GLC (see Section 4).

^c Determined by ¹H NMR (300 MHz).

^d The reaction was performed at -78 °C.

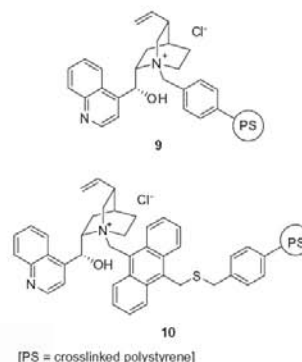
Merrifield-anchored cinchonidinium ammonium salt **9**^{14a} (resin loading = 1.7 mmol g⁻¹) as a catalyst (100 mg mmol⁻¹ catalyst amount) in the cyanoformylation reaction of 3,5-dimethoxybenzaldehyde under the previous successful reaction conditions (Table 2, entry 16); however, the obtained ee of **6ag** was very low (<10%), whereas other previously used supported catalysts^{14b} gave null enantioselectivities. However, when the anchored cinchonidinium-derived ammonium salt incorporating a 9-anthrylmethyl moiety **10**^{14b} (resin loading = 1.4 mmol g⁻¹) was employed under the same reaction conditions, **6ag** was obtained quantitatively in 14 h reaction time after filtration in an excellent 95% ee. Disappointingly, when the filtered recycled supported catalyst **10** was used in a second run, the enantioselectivity dropped down to 35%.



Related to the mechanism operating in this enantioselective process, the importance of the presence of a free OH in catalyst **4a** to achieve stereoselection suggests a possible hydrogen bond between this group and the carbonyl of the aldehyde creating an initial substrate-catalyst interaction. In addition, π -stacking between both species could also be possible, as aromatic and heteroaromatic aldehydes give rise to higher enantioselectivities. Moreover, as it is known that cyanide-precursor reagents such as alkyl cyanofumarates need the presence of a nucleophilic species, such as triethylamine, to generate cyanide in situ which adds to the carbonyl compound,³ perhaps a preliminary cyanide anion interaction takes place with the positively charged ammonium cation of the organocatalyst leaving the cyanide close to the activated carbonyl.

In order to determine the possible influence of a close cyanide in the aldehyde-catalyst initial pair, we prepared a cinchonidine-derived cyanide salt from dichloride **4a** by an anion exchange reaction^{12b} with silver cyanide in acetonitrile as a solvent. The salt obtained showed the presence of a C≡N stretching band at 2131 cm⁻¹ in its infrared spectrum. However, when this salt was

used in the model cyanoformylation reaction of benzaldehyde, only a 42% ee for the product **4aa** was quantitatively obtained in 3 h reaction time working at room temperature, not much differences in ee's being observed at lower temperatures.



A dynamic kinetic resolution (DKR) mechanism could not be completely discarded.^{3,10,22} Thus, the stereodetermining step may not be the addition of cyanide to the prochiral aldehyde. If the mechanism involves a reversible addition of cyanide followed by irreversible protection of the initial cyanohydrin alkoxide under the influence of the chiral organocatalyst, then a DKR may occur, with the second step determining the stereochemistry of the overall reaction. In this case, the cyanide-containing reagent would not be involved in the stereodetermining step. However, in our case noticeable different enantioselectivities for **4aa** were observed when using methyl or ethyl cyanocarbonate, while no significant differences in ee for **4aa** were detected when running the model cyanoformylation reaction of benzaldehyde at short reaction times. In addition, the null stereoselection produced with the cinchonine-derived pseudoenantiomeric ammonium salt **8** is difficult to explain. Perhaps not in just one, but a combination of processes controls the good enantioselectivities that can be achieved using this methodology.

3. Conclusions

We can conclude that non-supported and supported recoverable cinchonidine-derived ammonium salts can be employed as recyclable organocatalysts in the high-yielding cyanoformylation reaction of aldehydes, using methyl cyanofumarate as a cyanide source and in the presence of substoichiometric amounts of triethylamine as a base. The higher enantioselectivities (up to 96% ee) can be achieved from aromatic and heteroaromatic aldehydes, using only a 1 mol % of a dimeric anthracenyldimethyl-derived cinchonidine ammonium salt as an organocatalyst, in a process where the optimum reaction temperature is highly dependent of the structure of the starting aldehyde. The results obtained using this catalyst are considerably better than those recently reported when using a quinidine-derived quaternary ammonium salt¹¹ in terms of higher enantioselectivities, much lower reaction times, and lower catalyst loading. In addition, the easy recyclability of this catalyst after precipitation in ether and filtration makes it very interesting when considering a scaling-up of the process.

4. Experimental

4.1. General

All the reagents and solvents employed were of the best grade available and were without further purification. Melting points are uncorrected. Optical rotations were measured using a Perkin–Elmer 341 polarimeter. IR data were collected on a Nicolet Impact 400D-FT spectrometer and only diagnostic bands are given. The ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AC-300 at 300 MHz and 75 MHz, respectively, using CDCl_3 as a solvent and TMS as an internal standard. MS (EI, 70 eV) were performed on a HP MS-GC-5973A. HRMS analyses were carried out on a Finnigan MAT 95S. Ammonium salts **4b**^{12a} and **4c**^{12b} have been prepared following the reported procedure. The enantiomeric excesses of products **6** were determined by chiral HPLC analyses, whereas in the case of products **7a**, these were determined by chiral GLC analyses. Chromatographic conditions for each described compound are given. Reference racemic samples were obtained by performing the cyanoformylation reaction in the absence of an organocatalyst.²³

4.2. Preparation of cinchonidine- and cinchonine-derived ammonium salts **4a** and **8**

To a suspension of cinchonidine (for **4a**) or cinchonine (for **8**) (8.8 mmol, 2.36 g) in $\text{EtOH}/\text{DMF}/\text{CHCl}_3$ (5/6/2 v/v/v, 25 mL) was added 9,10-dichloromethylanthracene^{12a} (4 mmol, 1.10 g), and the mixture was stirred at 100°C overnight. The solution was allowed to cool down at rt, diluted with MeOH (25 mL), and poured over Et_2O (75 mL). The precipitate was filtered off and washed with Et_2O (3 \times 20 mL), and the resulting solid was crystallized twice from MeOH/ Et_2O , yielding ammonium salts **4a** (2.93 g, 85%) or **8** (2.76 g, 80%). Analytical data for these compounds have already been reported.¹²

4.3. Enantioselective cyanoformylation reaction. General procedure

A solution of the corresponding aldehyde (0.2 mmol), ammonium salt **4a** (0.002 mmol, 1.7 mg), and Et_3N (0.04 mmol, 5.5 μL) in CH_2Cl_2 (2 mL) was cooled to the selected temperature (Tables 2 and 3). 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 \times 5 mL). The combined organics were dried with MgSO_4 , filtered, and evaporated in vacuo (15 Torr) to afford crude products, which were analyzed by ^1H NMR (300 MHz) spectroscopy.

Scaling-up the reaction was achieved by performing the reaction similarly, but starting from 4 mmol of aldehyde. After the reaction was completed, the CH_2Cl_2 was evaporated, the residue was diluted with Et_2O (30 mL), and the precipitate was filtered off. The solution was diluted with water (40 mL) and extracted with ethyl acetate (3 \times 20 mL). The combined organics were dried (MgSO_4) and evaporated in vacuo (15 Torr) affording the crude products. The precipitate was washed with Et_2O and corresponded to the ammonium salt (>95% recovery), which was used in other runs without a loss in activity.

Yields of the obtained products are shown in Tables 2 and 3. Analytical data for compounds **6ab**,²³ **6ac**,²⁴ **6aj**,²³ **6an**,^{5b} **6ap**,²⁴ **7ab**,^{5b} **7ad**,^{5b} and **7ae**^{5b} have already been described, whereas data for the rest of cyanohydrins follow.

4.3.1. (R)-Cyano(phenyl)methyl methyl carbonate **6aa**

Colorless oil; IR (film): ν 2250, 1759 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 3.87 (3H, s, OCOCH_3), 6.27 (1H, s, CHCN), 7.47 (3H, m, ArH), 7.54 (2H, m,

ArH); ^{13}C NMR: δ_{C} 55.8, 66.5, 115.6, 127.8, 129.2, 130.6, 131.1, 154.0; MS (EI): m/z 191 (M^+ , 40), 116 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$: 191.0582, found 191.0559; HPLC: Chiracel OG, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 99/1, 1.0 mL/min, t_{r} (major) = 11.3 min, t_{r} (minor) = 12.8 min.

4.3.2. (R)-Cyano(*p*-tolyl)methyl methyl carbonate **6ad**

Colorless oil; IR (film): ν 2356, 1762 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 2.39 (3H, s, CH_3ArH), 3.86 (3H, s, OCOCH_3), 6.27 (1H, s, CHCN), 7.26 (2H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.42 (2H, d, J = 8.2 Hz, ArH); ^{13}C NMR: δ_{C} 21.3, 55.8, 66.5, 115.8, 127.9 (2), 129.9 (2), 141.0, 153.0, 154.1; MS (EI): m/z (%) 205 (M^+ , 33), 129 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: 205.0739, found 205.0712; HPLC: Chiracel OG, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 99/1, 1.0 mL/min, t_{r} (major) = 11.0 min, t_{r} (minor) = 12.5 min.

4.3.3. (R)-Cyano(4-methoxyphenyl)methyl methyl carbonate **6ae**

Colorless oil; IR (film): ν 2244, 1758 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 3.86, 3.88 (6H, 2 \times s, OCOCH_3 , PhOCH_3), 6.23 (1H, s, CHCN), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz, ArH), 7.50 (2H, d, J = 8.8 Hz, ArH); ^{13}C NMR: δ_{C} 55.3, 55.8, 66.3, 114.8, 115.8, 123.1, 129.6, 154.0, 161.3; MS (EI): m/z 221 (M^+ , 9), 146 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: 221.0688, found 221.0684; HPLC: Chiracel OG, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 99/1, 1.0 mL/min, t_{r} (major) = 20.5 min, t_{r} (minor) = 23.9 min.

4.3.4. (R)-Cyano(3,4-dimethoxyphenyl)methyl methyl carbonate **6af**

Colorless oil; IR (film): ν 1758, 1258 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 3.87, 3.91, 3.92 (9H, 3 \times s, OCOCH_3 , 2 \times PhOCH_3), 6.21 (1H, s, CHCN), 6.89–6.91 (1H, m, ArH), 7.02 (1H, br s, ArH), 7.10–7.12 (1H, m, ArH); ^{13}C NMR: δ_{C} 55.9, 56.1, 56.1, 66.7, 110.7, 111.2, 115.9, 121.4, 123.5, 149.6, 151.0, 154.2; MS (EI): m/z (%) 251 (M^+ , 27), 176 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5$: 251.0794, found 251.0845; HPLC: Chiracel AD, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, t_{r} (minor) = 22.1 min, t_{r} (major) = 23.7 min.

4.3.5. (R)-Cyano(3,5-dimethoxyphenyl)methyl methyl carbonate **6ag**

Colorless oil; IR (film): ν 1762, 1263 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 3.81 (6H, s, 2 \times PhOCH_3), 3.88 (3H, s, OCOCH_3), 6.19 (1H, s, CHCN), 6.52 (1H, br s, ArH), 6.65 (2H, br s, ArH); ^{13}C NMR: δ_{C} 55.6, 56.0, 66.5, 102.5, 105.7, 115.7, 133.1, 154.1, 161.4; MS (EI): m/z (%) 251 (M^+ , 58), 192 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5$: 251.0794, found 251.0811; HPLC: Chiracel AD, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 92:8, 1.0 mL/min, t_{r} (major) = 12.9 min, t_{r} (minor) = 13.9 min.

4.3.6. (R)-Cyano(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl methyl carbonate **6ah**

Colorless oil; IR (film): ν 1996, 1763 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 3.74 (3H, s, OCOCH_3), 3.83 (9H, s, 3 \times PhOCH_3), 6.43 (2H, s, ArH), 6.50 (1H, s, CHCN); ^{13}C NMR: δ_{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 (M^+ , 22), 206 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_6$: 281.0899, found 281.0870; HPLC: Chiracel OD-H, λ = 254 nm, *n*-hexane/2-propanol, 97/3, 1.0 mL/min, t_{r} (major) = 29.3 min, t_{r} (minor) = 31.9 min.

4.3.7. (R)-Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(cyano)methyl methyl carbonate **6ai**

Colorless oil; IR (film): ν 2204, 1759, 1251 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 3.82 (3H, s, OCOCH_3), 5.98 (2H, s, CH_2), 6.14 (1H, s, CHCN), 6.80 (1H, d, J = 7.9 Hz, ArH), 6.96–7.00 (2H, m, ArH); ^{13}C NMR: δ_{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 (M^+ , 18), 160 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_5$: 235.0481, found 235.0496; HPLC: Chiracel OD-H,

$\lambda = 210$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 99/1, 1.0 mL/min, t_r (major) = 22.0 min, t_r (minor) = 30.7 min.

4.3.8. (R)-4-Cyano(methoxycarbonyloxy)methylphenyl acetate 6ak

Colorless oil; IR (film): ν 1759, 1259, 1201; ^1H NMR: δ_{H} 2.32 (3H, s, OCOCH_3), 3.87 (3H, s, OCOCH_3), 6.27 (1H, s, CHCN), 7.20 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.57 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, ArH); ^{13}C NMR: δ_{C} 21.2, 56.1, 66.0, 115.6, 122.7, 128.7, 129.4, 152.4, 154.1, 169.1; MS (EI): m/z (%) 249 (M^+ , 8), 131 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_5$: 249.0637, found 249.0572; HPLC: Chiralcel AD, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 97:3, 1.0 mL/min, t_r (minor) = 28.9 min, t_r (major) = 31.2 min.

4.3.9. (R)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)phenyl(cyano)methyl methyl carbonate 6al

Colorless oil; IR (film): ν 1759, 1254; ^1H NMR: δ_{H} 0.21 (6H, s, $2 \times \text{SiCH}_3$), 0.98 (9H, s, $\text{Si}(\text{C}(\text{H}_3)_3)$), 3.86 (3H, s, OCOCH_3), 6.20 (1H, s, CHCN), 6.89 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.41 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH); ^{13}C NMR: δ_{C} -4.3, 18.3, 25.7, 55.9, 66.5, 116.0, 120.9, 123.9, 129.8, 154.3, 158.0; MS (EI): m/z (%) 321 (M^+ , 9), 89 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Si}$: 321.1396, found 321.1429; HPLC: Chiralcel OG, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, t_r (major) = 5.6 min, t_r (minor) = 6.6 min.

4.3.10. (R)-Cyano(4-(methylthio)phenyl)methyl methyl carbonate 6am

Colorless oil; IR (film): ν 1758, 1255 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 2.49 (3H, s, $\text{P}(\text{S})\text{CH}_3$), 3.86 (3H, s, OCOCH_3), 6.22 (1H, s, CHCN), 7.28 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH); ^{13}C NMR: δ_{C} 15.3, 56.0, 66.4, 115.7, 126.4, 127.5, 128.5, 142.7, 154.2; MS (EI): m/z (%) 237 (M^+ , 30), 162 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$: 237.0460, found 237.0483; HPLC: Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (major) = 9.9 min, t_r (minor) = 11.9 min.

4.3.11. (R)-4-(4-Chlorophenyl)(cyano)methyl methyl carbonate 6ao

Colorless oil; IR (film): ν 2247, 1767 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 3.90 (3H, s, OCOCH_3), 6.26 (1H, s, CHCN), 7.44–7.53 (4H, m, ArH); ^{13}C NMR: δ_{C} 55.9, 65.7, 115.2, 128.1, 129.2, 129.5, 130.8, 153.8; MS (EI): m/z (%) 225 (M^+ , 32), 150 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClNO}_3$: 225.0192, found 225.0188; HPLC: Chiralcel OG, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 99/1, 1.0 mL/min, t_r (major) = 15.3 min, t_r (minor) = 18.8 min.

4.3.12. (R)-Cyano(naphthalen-1-yl)methyl methyl carbonate 6aq

Colorless oil; IR (film): ν 2223, 1756 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 3.74 (3H, s, OCOCH_3), 6.53 (1H, s, CHCN), 7.07–7.13 (1H, m, ArH), 7.41–7.45 (1H, m, ArH), 7.54–7.64 (2H, m, ArH), 7.73–7.78 (1H, m, ArH), 8.05–8.09 (1H, m, ArH), 8.15–8.21 (1H, m, ArH); ^{13}C NMR: δ_{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 (M^+ , 20), 165 (100); Chiralcel OG, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 99/1, 1.0 mL/min, t_r (major) = 16.2 min, t_r (minor) = 19.4 min.

4.3.13. (R)-Cyano(naphthalen-2-yl)methyl methyl carbonate 6ar

Colorless oil; IR (film) ν 2249, 1770 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 3.89 (3H, s, OCOCH_3), 6.44 (1H, s, CHCN), 7.57 (3H, m, ArH), 7.90 (3H, m, ArH), 8.04 (1H, s, ArH); ^{13}C NMR: δ_{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 [M^+]; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: 241.0739, found 241.0732; HPLC: Chiralcel OG, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 99/1, 1.0 mL/min, t_r (major) = 17.3 min, t_r (minor) = 21.8 min.

4.3.14. (R)-Anthracen-9-yl(cyano)methyl methyl carbonate 6as

Yellow solid, mp 153–155 °C; IR (KBr) ν 1755, 1274 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 3.83 (3H, s, OCOCH_3), 7.50–7.54 (2H, m, ArH), 7.64–7.69 (2H, m, ArH), 7.85 (1H, s, CHCN), 8.04 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 8.48 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, ArH), 8.59 (1H, s, ArH); ^{13}C NMR: δ_{C} 56.1, 60.8, 116.5, 120.9, 123.2, 125.6, 128.1, 129.6, 130.2, 131.4, 132.1, 154.6; MS (EI): m/z (%) 291 (M^+ , 24), 216 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: 291.0895, found 291.0933; HPLC: Chiralcel OD-H, $\lambda = 254$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (minor) = 17.5 min, t_r (major) = 29.2 min.

4.3.15. (R)-Cyano(1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrol-2-yl)methyl methyl carbonate 6at

Colorless oil; IR (film): ν 1762, 1265 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 3.88 (3H, s, OCOCH_3), 6.34–6.36 (1H, m, ArH), 6.72 (1H, s, CHCN), 6.83–6.84 (1H, m, ArH), 7.38–7.40 (1H, m, ArH), 7.51–7.56 (2H, m, ArH), 7.63–7.68 (1H, m, ArH), 7.81–7.84 (2H, m, ArH); ^{13}C NMR: δ_{C} 55.9, 59.1, 112.3, 114.6, 119.6, 123.5, 126.2, 126.8, 129.6, 134.5, 138.3, 153.6; MS (EI): m/z (%) 245 (M^+ -75, 11), 77 (100); HPLC: Chiralcel AD, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_r (minor) = 18.0 min, t_r (major) = 22.3 min.

4.3.16. (R)-1-(Acetyl-1H-indol-3-yl)(cyano)methyl methyl carbonate 6au

Colorless oil; IR (film): ν 2215, 1759, 1465, 1388, 1260 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 2.66 (3H, s, NCOCH_3), 3.88 (3H, s, OCOCH_3), 6.54 (1H, s, CHCN), 7.36 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.43 (1H, t, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.68 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.73 (1H, s, ArH), 8.44 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH); ^{13}C NMR: δ_{C} 24.0, 56.1, 59.9, 113.1, 115.1, 117.0, 119.0, 124.6, 126.3, 126.6, 126.8, 136.1, 154.2, 168.5; MS (EI): m/z (%) 272 (M^+ , 14), 154 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: 272.0797, found 272.0806; HPLC: Chiralcel AD, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 95:5, 0.9 mL/min, t_r (minor) = 33.3 min, t_r (major) = 36.5 min.

4.3.17. (S)-Cyano(furan-2-yl)methyl methyl carbonate 6av

Colorless oil; IR (film): ν 2254, 1763 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 3.89 (3H, s, OCOCH_3), 6.36 (1H, s, CHCN), 6.46 (1H, dd, $J = 3.3$, 1.9 Hz, OCHCH), 6.75 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, OCHCH), 7.53 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, OCHCH); ^{13}C NMR: δ_{C} 55.9, 59.3, 111.1, 113.0, 113.6, 143.4, 145.2, 153.8; MS (EI) m/z (%) 181 (M^+ , 18), 106 (100); HRMS calcd for $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_4$: 181.0375, found 181.0376; HPLC: Chiralpak AD, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 99/1, 1.0 mL/min, t_r (major) = 13.0 min, t_r (minor) = 14.7 min.

4.3.18. (S)-Cyano(thiophen-2-yl)methyl methyl carbonate 6aw

Colorless oil; IR (film): ν 1759, 1261 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 3.88 (3H, s, OCOCH_3), 6.50 (1H, s, CHCN), 7.06 (1H, dd, $J = 5.2$, 3.7 Hz, SCHCH), 7.39 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, SCCH), 7.49 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, SCHCH); ^{13}C NMR: δ_{C} 56.1, 61.8, 115.1, 127.4, 129.6, 130.2, 132.7, 154.0; MS (EI): m/z (%) 197 (M^+ , 23), 122 (100); HRMS calcd for $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$: 197.0147, found 197.0175; HPLC: Chiralpak AD, $\lambda = 254$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, t_r (major) = 13.6 min, t_r (minor) = 14.9 min.

4.3.19. (R,E)-1-Cyanobut-2-enyl methyl carbonate 7aa

Colorless oil; IR (film): ν 2254, 1759 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 1.83 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_2CH_3), 3.87 (3H, s, OCOCH_3), 5.58–5.68 (2H, m, CHCN, CNCHCH), 6.22 (1H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}$); ^{13}C NMR: δ_{C} 17.6, 55.6, 65.0, 115.2, 120.8, 136.4, 153.9; MS (EI): m/z (%) 155 (M^+ , 7), 53 (100); HRMS calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_3$: 155.0582, found 155.0582; GLC: Cyclosil-B, $T_{\text{injector}} = 250$ °C, $T_{\text{detector}} = 260$ °C, $T_{\text{column}} = 105$ °C (1 min) to 180 °C (2.0 °C/min), P = 120 kPa, t_r (major) = 5.1 min, t_r (minor) = 5.8 min.

4.3.20. (R,E)-1-Cyanooct-2-enyl methyl carbonate 7ac

Colorless oil; IR (film): ν 2249, 1763 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: δ_{H} 0.89 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, CH_2CH_3), 1.25–1.30 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 1.40–1.45 (2H, m, CH_2), 2.13 (2H, m, CH_2CH), 3.86 (3H, s, OCOOCH_3), 5.54–5.61 (1H, m, CNCHCH), 5.66–5.68 (1H, m, CHCN), 6.20 (1H, dt, $J = 14.6, 7.2$ Hz, CH_2CH); $^{13}\text{C NMR}$: δ_{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 (M^+ , 2), 55 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 211.1208, found 211.1212; GLC: Cyclosil-B, $T_{\text{injector}} = 250$ °C, $T_{\text{detector}} = 260$ °C, $T_{\text{column}} = 105$ °C (1 min) to 180 °C (2.0 °C/min), P = 120 kPa, t_{r} (major) = 22.0 min, t_{r} (minor) = 22.9 min.

4.3.21. (R)-Cyano(cyclohexyl)methyl methyl carbonate 7af

Colorless oil; IR (film): ν 2247, 1762 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$: δ_{H} 1.18–1.23 (5H, m, cyclohexyl), 1.80–1.94 (6H, m, cyclohexyl), 3.86 (3H, s, OCOOCH_3), 5.04 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, CHCN); $^{13}\text{C NMR}$: δ_{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 (M^+ , 0.03), 83 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 197.1052, found 197.1060; GLC: Cyclosil-B, $T_{\text{injector}} = 250$ °C, $T_{\text{detector}} = 260$ °C, $T_{\text{column}} = 105$ °C (1 min) to 180 °C (2.0 °C/min), P = 120 kPa, t_{r} (major) = 18.6 min, t_{r} (minor) = 19.2 min.

Acknowledgments

We thank the financial support from the Spanish Ministerio de Educación y Ciencia (Projects CTQ2004-00808/BQU, CTQ2007-62771/BQU and Consolider Ingenio 2010, CSD2007-00006), the Generalitat Valenciana (Project GV05/144), and the University of Alicante. F.J.O. and S.T. thank the Universidad de Alicante and the Generalitat Valenciana, respectively, for pre-doctoral fellowships.

References

- (a) Fleming, F. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 597–606; (b) Park, D.-J.; Coats, J. R. *J. Pest. Sci.* **2005**, *30*, 99–102.
- Breuer, M.; Ditrach, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Kebele, M.; Stürmer, R.; Zelinski, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 788–824.
- North, M.; Usanov, D. L.; Young, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5146–5226.
- 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.; Saà, J. M.; Nájera, C. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 213–221; (h) Khan, N. H.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Agrawal, S.; Jasra, R. V. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 593–623.
- (a) Casas, J.; Baeza, A.; Sansano, J. M.; Nájera, C.; Saà, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 197–200; (b) Baeza, A.; Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saà, 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.
- Rosenthaler, L. *Biochem. Z.* **1908**, *14*, 238–253.
- Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1913**, *46*, 7–23.
- Reviews on organocatalysis which include enantioselective cyanohydrin synthesis: (a) Tian, S.-K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDavid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621–631; (b) Colby Davie, E. A.; Mennen, S. M.; Xu, Y.; Miller, S. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759–5812.
- (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**, vi, 222–232.
- (a) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3277–3281; (b) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Molecules* **2004**, *9*, 349–364; (c) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1186–1194.
- Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584–4671.
- Preliminary communication: Chinchilla, R.; Nájera, C.; Ortega, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 265–268.
- The stereochemistry was assigned by the order of elution of the corresponding enantiomers in chiral chromatography according to the literature (Refs. ^{10,11,17}).
- When a new O-formylated cyanohydrin was obtained, its tentatively assigned absolute stereochemistry was confirmed by comparing the order of elution of its enantiomers with that in an optically active cyanohydrin prepared by a totally different enantioselective route involving a chiral binaphthyl-containing monometallic bifunctional aluminum catalyst (Ref.⁵).
- Prepared by reaction of 4-hydroxybenzaldehyde with acetic anhydride in the presence of triethylamine: Papadakis, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1799–1800.
- Prepared by the reaction of 4-hydroxybenzaldehyde with tert-butylmethylsilyl chloride in the presence of triethylamine: Swenton, J. S.; Carpenter, K.; Chen, Y.; Kerns, M. L.; Morrow, G. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3308–3316.
- (a) Crossley, R. J. *Chirality and the Biological Activity of Drugs*; CRC: Boca Raton, 1995, pp 90–92; (b) Stoschitzky, K.; Klein, W.; Lindler, W. *Trends Pharm. Sci.* **1997**, *18*, 306–307; (c) Waldeck, B. *Pharm. News* **2001**, *8*, 25–31; (d) Mehvar, R.; Brocks, D. R. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2001**, *4*, 185–200; (e) Davies, N. M.; Teng, X. W. *Adv. Pharm.* **2003**, *1*, 242–252; (f) Path, P. N.; Li, C.; Kumari, V.; Hieble, J. P. *Chirality* **2008**, *20*, 529–543.
- (a) Keith, J. M.; Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5–26; (b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563–1601.
- Baeza, A.; Nájera, C.; de Gracia Retamosa, M.; Sansano, J. M. *Synlett* **2005**, 2787–2797.
- Iwakami, K.; Hinakubo, Y.; Oriyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5881–5883.



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron: Asymmetry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetasy

Enantioselective Michael reaction of β -keto esters organocatalyzed by recoverable *Cinchona*-derived dimeric ammonium salts

Silvia Tarí, Rafael Chinchilla*, Carmen Nájera*

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

ARTICLE INFO

Article history:
Received 19 October 2009
Accepted 11 November 2009
Available online 4 December 2009

ABSTRACT

Dimeric anthracenyldimethyl-derived *Cinchona* ammonium salts are used as chiral organocatalysts in 1–10 mol % for the enantioselective conjugate addition of 2-alkoxycarbonyl-1-indanones to β -unsubstituted Michael acceptors. The corresponding adducts bearing a new all-carbon quaternary center were usually obtained in high yield and with up to 94% ee when using ammonium salts derived from quinidine and its pseudoenantiomer quinine as organocatalysts. These catalysts can be almost recovered quantitatively by precipitation in ether and reused.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

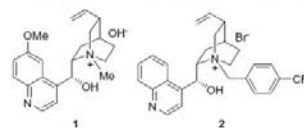
In spite of the tremendous advances achieved in the field of asymmetric synthesis in recent years, the development of stereoselective approaches for the formation of quaternary stereogenic centers still represents an enormous challenge to synthetic chemists.¹ One of the most reliable reactions for their generation is the conjugate addition of acidic carbon nucleophiles to electron-deficient olefins, the so-called Michael reaction.²

Recently, great efforts have been made for the development of efficient enantioselective Michael reactions leading to quaternary stereocenters, mainly performed on readily enolizable compounds such as α -substituted β -keto esters. Thus, enantioselective Michael additions using metal-derived chiral catalysts have been developed,^{3,4} although inherent disadvantages associated with the use of metal complexes hamper their use in large scale reactions. Most of them are air and moisture sensitive, requiring careful and strict reaction conditions, which have boosted the development of metal-free procedures.

In the last few years enantioselective organocatalysis has been one of the most active research fields in organic chemistry.^{5,6} Studies on organocatalytic enantioselective Michael reactions have been particularly intense,^{3a,7} although the application of these procedures to the enantioselective generation of quaternary stereogenic centers remains less frequent. Noticeably, the first documented efficient enantioselective Michael addition involves the generation of a quaternary stereocenter by reaction of a β -keto ester, such as 2-methoxycarbonyl-1-indanone, and acrolein in the presence of partially resolved (*R*)-(+)-quinuclidin-2-ylmethanol (57% ee) as an amine base organocatalyst.⁸ This organocatalytic

moiety is present in very popular *Cinchona* alkaloids, such as cinchonidine and quinine, as well as in their pseudoenantiomers such as cinchonine and quinidine, respectively. Therefore the use of these tertiary amine organocatalyst bases in the Michael reaction of cyclic β -keto esters was immediately explored.⁹ 2-alkoxycarbonyl-1-indanones have frequently been considered as model substrates in these reactions. After this seminal work, several approaches mainly based on changing the substitution pattern of the *Cinchona* amine base organocatalyst gave excellent results.^{3a,7} Thus, 6'-hydroxy *Cinchona* alkaloid derivatives have been employed recently in the Michael reaction of 2-*tert*-butoxycarbonyl-1-indanone, giving excellent enantioselectivity.¹⁰

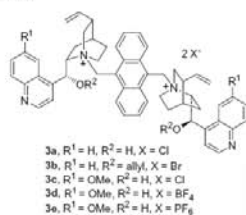
Cinchona alkaloid-derived ammonium salts are nowadays very popular mainly as chiral phase-transfer organocatalysts in enantioselective synthesis,¹¹ and have also been used in different Michael addition reactions.^{3a,7} However, their particular use in the enantioselective Michael reaction of cyclic β -keto esters has been scarce and not very successful; the use of quinine and cinchonidine-derived ammonium salts **1** and **2**, respectively, has been reported to afford enantioselections in the range of 4–28%.^{9b,12} The best results using chiral ammonium salts have been obtained using unnatural and less-directly prepared binaphthyl-derived quats.¹³



Although some of the above-mentioned organocatalytic procedures are quite effective, a serious problem which always arises when scaling-up a synthetic procedure is the recovery of the catalyst. Our research group has been working in recent years on the

* Corresponding authors. Tel.: +34 96 5903728; fax: +34 96 5903549 (C.N.).
E-mail addresses: chinchilla@ua.es (R. Chinchilla), cnajera@ua.es (C. Nájera).

use of unsupported^{14,15} and supported¹⁶ recoverable *Cinchona* alkaloid-derived ammonium salts in organocatalyzed enantioselective reactions. Among them are a series of dimeric anthracenyl-dimethyl-derived ammonium salts from *Cinchona* alkaloids, such as the cinchonidine-derivative **3a**, which have been used as recoverable chiral phase-transfer catalysts in the asymmetric alkylation^{14,16} and Michael addition¹⁵ reactions of glycinate Schiff bases for the enantioselective synthesis of α -amino acids, as well as in enantioselective cyanoforylation reactions.¹⁷ Herein, we report the use of these types of dimeric ammonium salts as recoverable organocatalysts in the conjugate addition of cyclic β -keto esters to Michael acceptors for the enantioselective generation of quaternary centers.



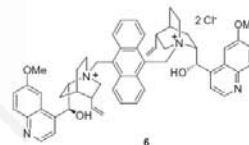
2. Results and discussion

To test the suitability of our previously employed cinchonidine-derived ammonium salt **3a**^{14,15} in this process, we performed a reaction between 2-*tert*-butoxycarbonyl-1-indanone **4a**¹⁸ and methyl vinyl ketone (3 equiv) as the typical model reaction (Table 1). We used diisopropylethylamine as the base (30 mol %) and dichloromethane as the solvent, at room temperature. Under these conditions using cinchonidine-derived salt **3a**^{14,15} the corresponding Michael adduct **5aa** was obtained as the (*S*)-enantiomer in excellent yield, but in a low 36% ee (Table 1, entry 1).^{19,20} The use of the *O*-allylated cinchonidine-derived ammonium salt **3b**^{14,15} under these reaction conditions proved counterproductive, and (*S*)-**5aa** was obtained in only 5% ee (Table 1, entry 2). However, when the quinine-derived dimeric ammonium salt **3c**²¹ obtained in 66% yield by reaction of di(chloromethyl)anthracene and 2 equiv

of quinine,^{14a} was used under the same reaction conditions, the corresponding (*S*)-**5aa** was obtained in a higher 52% ee (Table 1, entry 3). The use of this organocatalyst **3c** and other organic bases such as triethylamine gave rise to the corresponding Michael adduct (*S*)-**5aa** in a lower 36% ee (Table 1, entry 4), whereas the use of potassium benzoate or potassium carbonate as a base afforded even lower enantioselections (Table 1, entries 5 and 6). When this last inorganic base was used, a change in the solvent from dichloromethane to a mixture of toluene/chloroform (7/3 v/v), which is usually effective in enantioselective phase-transfer reactions involving ammonium salts,^{14–16} yielded a low ee (Table 1, entry 7).

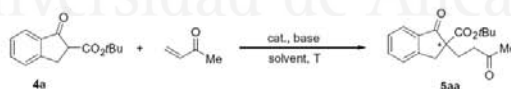
When the reaction was performed at 0 °C, using diisopropylethylamine as a base and dichloromethane as a solvent, (*S*)-**5aa** was obtained in only 50% ee (Table 1, entry 8), whereas a better 68% ee was achieved working at –40 °C (Table 1, entry 9). However, when chloride **3c** was transformed into tetrafluoroborate **3d**²¹ and hexafluorophosphate **3e**,²¹ an anion exchange that can increase the efficiency of these types of dimeric catalysts,^{14b} the reaction rate was considerably higher although the ee of the final Michael adduct dropped dramatically (Table 1, entries 10 and 11).

Exploring the possibility of inducing an opposite enantioselectivity for **5aa** by using a pseudoenantiomeric analogue of **3c** as an organocatalyst, the quinidine-derived dimeric ammonium salt **6**²¹ was prepared in 68% yield after the reaction of di(chloromethyl)anthracene and 2 equiv of quinidine.



This new ammonium salt **6** was used as an organocatalyst in the reaction of **4a** and methyl vinyl ketone under the best reaction conditions found: 5% catalyst loading, diisopropyl ethyl amine as a base, and dichloromethane as a solvent at –40 °C. Under these conditions, the corresponding Michael adduct (*R*)-**5aa** was obtained in an excellent yield and with a higher ee (73%) than using the pseudoenantiomer **3c** as an organocatalyst (Table 1, compare entries 9 and 12). The enantioselectivity of the process was not altered when

Table 1
Screening of the reaction conditions for the enantioselective Michael addition

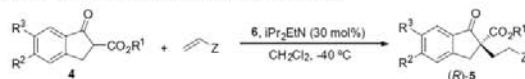


Entry	Catalyst (mol %)	Base	Solvent	T (°C)	t (h)	Yield ^a (%)	ee ^b (%)
1	3a (5)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	25	8	94	36 (S)
2	3b (5)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	25	9	85	5 (S)
3	3c (5)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	25	9	98	52 (S)
4	3c (5)	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	25	16	98	36 (S)
5	3c (5)	PhCO ₂ K	CH ₂ Cl ₂	25	45	98	16 (S)
6	3c (5)	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	25	2	85	32 (S)
7	3c (5)	K ₂ CO ₃	PhMe/CHCl ₃	25	2	72	26 (S)
8	3c (5)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	0	16	70	50 (S)
9	3c (5)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	–40	20	98	68 (S)
10	3d (5)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	–40	4	75	33 (S)
11	3e (5)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	–40	2	98	2 (S)
12	6 (5)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	–40	8	98	73 (R)
13	6 (1)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	–40	14	87	73 (R)

^a Determined by ¹H NMR (300 MHz) using diphenylmethane as an internal standard.

^b Enantioselectivities and absolute stereochemistry determined by chiral HPLC (Refs. 19,20).

Table 2
Enantioselective Michael addition of β -keto esters to electron-deficient olefins organocatalyzed by **6**



Entry	R ¹	R ²	R ³	No.	Z	6 (mol %)	t (d)	Product No.	Yield ^d (%)	ee ^b (%)
1	tBu	H	H	4a	COMe	1	0.6	(<i>R</i>)- 5aa	87	73
2	Me	H	H	4b	COMe	1	1	(<i>R</i>)- 5ba	98	51
3	tBu	Me	H	4c	COMe	1	4	(<i>R</i>)- 5ca	98	78
4	tBu	OMe	H	4d	COMe	5	3.5	(<i>R</i>)- 5da	98	83
5	tBu	Br	H	4e	COMe	1	0.7	(<i>R</i>)- 5ea	98	68
6	tBu	H	H	4a	CHO	1	0.2	(<i>R</i>)- 5ab	86	79
7	tBu	OMe	H	4d	CHO	5	2	(<i>R</i>)- 5db	98	85
8	tBu	H	H	4a	CO ₂ Me	10	7	(<i>R</i>)- 5ac	55	94
9 ^c	tBu	H	H	4a	CO ₂ Et	5	7	(<i>R</i>)- 5ad	40	83
10	tBu	H	H	4a	COS-1-naphthyl ^d	5	3	(<i>R</i>)- 5ae	87	75

^a Determined by ¹H NMR (300 MHz) using diphenylmethane as the internal standard.

^b Enantioselectivities and absolute stereochemistries were determined by chiral HPLC (Refs. 19,20).

^c The reaction was carried out at rt.

^d 1.5 equiv of electron-deficient olefin was used.

the catalyst loading was lowered to just 1 mol %, although the reaction time increased from 8 to 14 h (Table 1, entry 13).

Similar to the behavior of cinchonidine-derived ammonium salt **3a**,^{14,15,17} quinine and quinidine-derived ammonium salts **3c** and **6** were insoluble in ethyl ether. Therefore, they could be almost quantitatively recovered after the reaction completion by evaporation of dichloromethane, addition of ether and subsequent filtration.²² The recovered dimeric salts could then be reused without an observed loss in activity. For example, using recovered **6**, the previously performed Michael reaction between **4a** and methyl vinyl ketone (Table 1, entry 13) gave (*R*)-**5aa** in identical yield and ee.

Once the most effective catalysts and reaction conditions were set, we explored the scope of this enantioselective conjugate reaction by changing the β -keto ester pro-nucleophile and the Michael acceptor, the results obtained using **6** as an organocatalyst are shown in Table 2.²³ Thus, when the *tert*-butyl group in the starting pro-nucleophile **4a** was changed by the methyl group present in **4b**,²⁴ the corresponding Michael adduct (*R*)-**5ba** was obtained after reaction with methyl vinyl ketone in a lower 51% ee (Table 2, compare entries 1 and 2). Therefore, a *tert*-butyl was set as the group of choice.

A series of β -keto esters bearing different substituents on the aromatic ring were then attempted in the reaction with methyl vinyl ketone organocatalyzed by **6**. Thus, the 5-methyl on β -keto ester **4c**¹⁸ gave rise to the corresponding Michael adduct (*R*)-**5ca** in 78% ee (Table 2, entry 3), whereas the 5-methoxy on **4d**¹⁸ afforded adduct (*R*)-**5da** in a higher 83% ee (Table 2, entry 4). In addition, the presence of the 5-bromo group on **4e**¹⁸ afforded the corresponding Michael adduct (*R*)-**5ea** in 68% ee and in high yield (Table 2, entry 5).

The use of other Michael acceptors in the enantioselective addition was subsequently explored. Thus, the use of acrolein as the Michael acceptor resulted in a 79% ee for (*R*)-**5ab** in a considerably shorter reaction time (Table 2, entry 6). The use of this olefin and the methoxy indanone **4d** as pro-nucleophile allowed us to obtain the corresponding Michael adduct (*R*)-**5db** in a slightly better ee (85%) and shorter reaction time in comparison with the use of methyl vinyl ketone as an electron-deficient olefin (Table 2, compare entries 4 and 7).

Acrylates were also employed as Michael acceptors. Among them, methyl acrylate gave the highest enantioinduction when reacting with β -keto ester **4a**, the corresponding Michael adduct (*R*)-**5ac** was obtained in an excellent 94% ee although with a rather slow reaction rate (Table 2, entry 8). The use of ethyl acrylate as a

Michael acceptor gave rise to a lower enantioselection for (*R*)-**5ad** (83%) when reacting with pro-nucleophile **4a** (Table 2, entry 9), although working at room temperature. Using this starting β -keto ester, the use of an acrylothioate, such as naphthalen-1-yl acrylothioate,^{10c} as a Michael acceptor afforded adduct (*R*)-**5ae** in a 75% ee (Table 2, entry 10).

3. Conclusion

In conclusion, quaternary stereocenters have been generated enantioselectively by the Michael reaction of cyclic β -keto esters, such as 2-alkoxycarbonyl-1-indanones, and electron-deficient olefins organocatalyzed by new chiral dimeric *Cinchona*-derived ammonium salts. The corresponding dimeric quinine-derived salt gave a higher enantioselection than its 6'-demethoxylated analogue from cinchonidine, whereas the dimeric quinidine-derived ammonium salt gave a better and opposite enantioselection than its pseudoenantiomer from quinine. These organocatalysts can be easily separated from the reaction medium by precipitation in ether and filtration, and reused without loss of activity. Further applications of these organocatalysts in the enantioselective formation of quaternary stereocenters are currently under study.

Acknowledgments

We thank the financial support from the Spanish Ministerio de Educación y Ciencia (Projects CTQ2007-62771/BQU and Consolider Ingenio 2010, CSD2007-00006), the Generalitat Valenciana (Pro-meteo/2009/039), and the University of Alicante. S. T. thanks the Generalitat Valenciana for a pre-doctoral fellowship.

References

- Review: Cozzi, P. G.; Hilgraf, R.; Zimmermann, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5969–5994.
- Perlmutter, P. *Conjugate Addition in Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, 1992.
- Reviews: (a) Jha, S. C.; Joshi, N. N. *Arkivoc* **2002**, vii, 167–196; (b) Christoffers, J.; Baro, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 1688–1690.
- Recent examples: (a) Nakajima, M.; Yamamoto, S.; Yamaguchi, Y.; Nakamura, S.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7307–7313; (b) Kumaraswamy, G.; Jena, N.; Sastry, M. N. V.; Padmaja, M.; Markondaiah, B. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 867–871; (c) Hamashima, Y.; Hotta, D.; Umehayashi, N.; Tsuchiya, Y.; Suzuki, T.; Sodeoka, M. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1576–1586; (d) Ogawa, C.; Kizu, K.; Shimizu, H.; Takeuchi, M.; Kobayashi, S. *Chem. Asian J.* **2006**, 1–2, 121–124.
- (a) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005;

- (b) *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.
- General reviews: (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748; (b) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724; (c) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175.
- Reviews: (a) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299–365; (b) Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2007**, 2065–2092; (c) Tsoogova, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701–1716.
8. Långström, B.; Bergson, G. *Acta Chem. Scand.* **1973**, 3118–3119.
9. (a) Wynberg, H.; Helder, R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4057–4060; (b) Hermann, K.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2238–2244; (c) Sera, A.; Takagi, K.; Katayama, H.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1157–1161; (d) Szöllösi, G.; Bartók, M. *Chirality* **2001**, *13*, 614–618.
10. (a) Wu, F.; Li, H.; Hong, R.; Deng, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 947–950; (b) Wu, F.; Hong, R.; Khan, J.; Liu, X.; Deng, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4301–4305; (c) Rigby, C. L.; Dixon, D. J. *Chem. Commun.* **2007**, 3798–3800.
11. (a) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656–5682; (b) *Asymmetric Phase-Transfer Catalysis*; Maruoka, K., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; (c) Maruoka, K. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 679–697.
12. Díez-Barra, E.; de la Hoz, A.; Merino, S.; Rodríguez, A.; Sánchez-Verdú, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1835–1844.
13. Ooi, T.; Miki, T.; Taniguchi, M.; Shiraishi, M.; Takeuchi, M.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3796–3798.
14. (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.
15. Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C.; Ortega, F. J.; Yus, M. *Arkivoc* **2005**, vi, 222–232.
16. (a) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3277–3281; (b) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Molecules* **2004**, *9*, 349–364; (c) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1186–1194.
17. (a) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Ortega, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 265–268; (b) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Ortega, F. J.; Tari, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2279–2286.
18. Moss, T. A.; Fenwick, D. R.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10076–10077.
19. Enantioselectivities were determined by chiral HPLC using Chiralcel OJ (**5a**, **ba**, **ca**, **da**, **ea**) and Chiralcel OD-H (**5ab**, **db**, **ac**, **ad**, **ae**) columns and n-hexane/2-propanol mixtures as eluent. Reference racemic samples of adducts **5** were prepared by performing the enantioselective Michael reaction in the absence of chiral ammonium salt.
20. Absolute configuration for adducts **5a**, **ba**, **ac** (Ref. 4a), **5ab** (Ref. 10b) and **5ae** (Ref. 10c) was determined according to the described order of elution of their enantiomers in chiral HPLC. The absolute configuration of other adducts was assigned by analogy.
21. Spectroscopic and analytical data for new ammonium salts. Compound **3c**: yellow solid, mp 176 °C (decomp.); $[\alpha]_D^{25} = -444$ (c 0.5, CHCl₃); IR (KBr): ν 3347, 1619, 1508, 1455, 1241, 1029 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ_{H} 9.00 (m, 2H), 8.86 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.91–7.72 (m, 4H), 7.53 (dd, 1H, J = 9.3, 2.6 Hz), 7.42–7.37 (m, 1H), 7.17–7.09 (m, 1H), 6.77–6.74 (m, 1H), 5.84–5.65 (m, 2H), 4.97–4.93 (m, 2H), 4.51–4.47 (m, 1H), 4.39–4.36 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.06–4.02 (m, 1H), 3.83–3.77 (m, 1H), 3.68–3.62 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.44–1.38 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ_{C} 157.2, 147.6, 144.5, 143.8, 138.7, 133.1, 132.8, 131.3, 127.1, 125.5, 124.2, 121.8, 120.5, 116.4, 102.9, 68.7, 64.2, 59.8, 55.4, 54.9, 51.5, 37.2, 25.6, 24.5, 20.8. Compound **3d**: yellow solid, mp 204 °C (decomp.); $[\alpha]_D^{25} = -112$ (c 0.1, CHCl₃); IR (KBr): ν 3397, 1621, 1509, 1458, 1241, 1083, 1033, 861, 829, 777 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ_{H} 9.03 (m, 1H), 8.89 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.82 (m, 1H), 8.08 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.90–7.87 (m, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H, J = 9.2, 2.2 Hz), 7.11–7.05 (m, 2H), 6.76–6.71 (m, 1H), 5.87–5.65 (m, 2H), 5.03–4.97 (m, 2H), 4.57–4.39 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.09–3.96 (m, 1H), 3.18–3.10 (m, 1H), 2.88–2.81 (m, 1H), 2.72–2.66 (m, 1H), 2.34–2.27 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.95–1.90 (m, 1H), 1.66–1.57 (m, 1H), 1.51–1.44 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ_{C} 158.2, 148.6, 145.0, 144.8, 139.0, 133.9, 133.5, 132.4, 126.3, 125.0, 122.7, 121.5, 117.9, 103.7, 69.9, 65.3, 61.1, 56.2, 56.2, 38.5, 25.7, 25.7, 21.5. Compound **3e**: yellow solid, mp 195 °C; $[\alpha]_D^{25} = -35$ (c 0.1, CHCl₃); IR (KBr): ν 3393, 1623, 1509, 1458, 1242, 1031, 845, 559 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ_{H} 9.01–8.94 (m, 1H), 8.85 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 8.81–8.78 (m, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.90–7.85 (m, 3H), 7.68–7.61 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H, J = 9.4, 2.2 Hz), 7.07 (m, 2H), 6.76–6.67 (m, 1H), 5.80–5.62 (m, 2H), 5.00–4.93 (m, 2H), 4.57–4.30 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.03–3.82 (m, 1H), 3.16–3.07 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.38–2.22 (m, 1H), 2.18–2.09 (m, 1H), 1.92–1.86 (m, 1H), 1.67–1.37 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ_{C} 158.2, 148.6, 145.0, 144.7, 139.0, 133.9, 133.5, 132.4, 126.3, 125.0, 122.6, 121.4, 117.9, 103.6, 69.9, 65.3, 61.1, 56.9, 56.2, 53.2, 38.6, 26.4, 25.8, 21.5. Compound **6**: yellow solid, mp 192 °C (decomp.); $[\alpha]_D^{25} = +339$ (c 0.5, CHCl₃); IR (KBr): ν 3297, 2362, 1619, 1509, 1245, 1229, 1024 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ_{H} 8.87–8.82 (m, 1H), 8.73 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 7.95 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 7.89–7.76 (m, 2H), 7.63–7.60 (m, 2H), 7.55–7.52 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H, J = 9.2, 2.6 Hz), 6.53 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.10–5.94 (m, 2H), 5.24–5.19 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.52–3.46 (m, 2H), 3.19–3.11 (m, 1H), 2.67–2.61 (m, 1H), 2.34–2.28 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.76 (m, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.14–1.03 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ_{C} 157.9, 147.4, 145.4, 143.8, 138.0, 137.9, 132.9, 132.7, 131.3, 125.6, 122.0, 118.8, 116.7, 101.8, 65.8, 58.9, 56.9, 55.5, 48.0, 46.9, 36.4, 26.8, 22.7, 17.1.
22. Representative procedure for the enantioselective Michael reaction: To a stirred solution of **4a** (232 mg, 1 mmol), methyl vinyl ketone (250 μ l, 3 mmol) and **6** (9 mg, 0.01 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) at –40 °C was added diisopropyl ethyl amine (50 μ l, 0.3 mmol). The mixture was stirred vigorously at the same temperature and after completion (TLC), the solvent was evaporated (15 Torr). The addition of diethyl ether (6 mL) allowed us to precipitate **6** which was recovered by filtration. The filtrate was diluted with water (20 mL) and extracted with ethyl acetate (3 \times 5 mL). The combined organics were dried with MgSO₄, filtered, and evaporated in vacuo (15 Torr) to afford crude (R)-**5aa**, which was analyzed by ¹H NMR (300 MHz).
23. All adducts **5** obtained gave satisfactory spectroscopic data. Characterization data for new Michael adducts **5** follow. Compound **5ea**: pale yellow oil; IR (film): ν 1732, 1712, 1155 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ_{H} 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.70–2.44 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.23–2.12 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ_{C} 207.8, 202.1, 170.2, 153.1, 146.5, 132.9, 129.0, 126.6, 124.4, 81.8, 60.0, 38.8, 37.6, 29.8, 28.3, 27.7, 22.0; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 260 (M⁺–tBu, 27), 190 (100). Compound **5da**: white solid, mp 93–95 °C; IR (KBr): ν 1731, 1717, 1697, 1267, 1155, 1107 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ_{H} 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94–6.90 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.69–2.43 (m, 2H), 2.26–2.10 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ_{C} 207.7, 200.6, 170.3, 165.7, 155.6, 128.4, 126.2, 115.8, 109.3, 81.8, 60.1, 55.6, 38.8, 37.6, 29.8, 28.4, 27.7; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 276 (M⁺–tBu, 23), 56 (100). Compound **5ca**: green oil; IR (film): ν 1739, 1715, 1256, 1154 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ_{H} 7.65 (br s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.70–2.45 (m, 2H), 2.29–2.11 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ_{C} 207.2, 201.3, 169.5, 154.0, 134.0, 131.3, 130.5, 129.5, 125.7, 82.1, 60.0, 38.6, 37.4, 29.7, 28.1, 27.6; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 326 (M⁺–54, 7), 115 (100). Compound **5db**: pale yellow oil; IR (film): ν 1725, 1699, 1256, 1148 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ_{H} 9.75 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94–6.91 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.65–2.46 (m, 2H), 2.33–2.14 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ_{C} 201.1, 200.4, 170.0, 165.7, 155.6, 128.2, 126.3, 115.8, 109.3, 81.9, 60.0, 55.6, 39.4, 37.4, 27.7, 26.6; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 262 (M⁺–tBu, 16), 162 (100). Compound **5ad**: pale yellow oil; IR (film): ν 1739, 1702, 1254, 1154 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ_{H} 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.50–2.14 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ_{C} 202.3, 172.8, 169.8, 152.7, 135.2, 135.2, 127.7, 126.3, 124.7, 82.0, 60.4, 60.2, 37.2, 29.9, 29.6, 27.8, 14.1; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 276 (M⁺–tBu, 14), 131 (100).
24. House, H. O.; Hudson, C. B. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 647–651.



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron: Asymmetry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetasy

Recoverable *Cinchona* ammonium salts as organocatalysts in the enantioselective Michael addition of β -keto esters

Silvia Tarí, Rafael Chinchilla*, Carmen Nájera*

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

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 November 2010

Accepted 22 November 2010

Available online 20 December 2010

Dedicated to the memory of Professor Rafael Suan

ABSTRACT

Several dimeric *Cinchona*-alkaloid anthracenyldimethyl-derived ammonium salts, are used as organocatalysts in the enantioselective Michael addition reaction of cyclic β -keto esters to α,β -unsaturated carbonyl compounds, in the presence of diisopropylethylamine as a base (30 mol %), for the generation of enantiomerically enriched adducts bearing quaternary stereocenters. Quinine and quinidine-derived dimeric ammonium salts (1–10 mol %) afford the opposite and higher enantioselectivities of the corresponding adducts (up to 94% ee) in good yields (up to 98%). Substituted 2-alkoxycarbonyl-1-indanones are used as nucleophile precursors, as well as ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate and *tert*-butyl 2,5-dioxo-1-phenylpyrrolidine-3-carboxylate. These organocatalysts can be recovered at the end of the reaction by precipitation in ether and reused without any loss of activity.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Enantioselective organocatalysis is one of the most fast growing topics in organic chemistry, with many organic reactions performed enantioselectively by the use of chiral organocatalysts.¹ For instance, the Michael addition reaction, one of the most basic organic transformations,² has been studied intensively in its enantioselective version when using organocatalysts.³ However, these studies have been much less frequent with regards to its use in the enantioselective generation of a quaternary stereogenic center, probably one of the most challenging tasks for a synthetic organic chemist.⁴

Non-organocatalytic enantioselective Michael reactions using α -substituted β -keto esters leading to quaternary stereocenters have been performed using metal-derived chiral catalysts,^{3a,5,6} although many of them suffer from typical drawbacks associated with metal complexes, such as air and moisture sensitivity, thus hampering large scale implementation. Thus, more convenient metal-free organocatalytic procedures for the enantioselective Michael addition of cyclic β -keto esters leading to quaternary stereocenters have been based mainly on the use of the very popular *Cinchona* alkaloids⁷ as organocatalytic chiral tertiary bases.^{3,8,9}

However, despite the fact that *Cinchona* alkaloid-derived ammonium salts are frequently used as chiral organocatalysts, especially when dealing with phase-transfer processes,^{7,10} they have scarcely been used in this transformation. Quinine and cinchonidine-derived ammonium salts have been used as organocatalysts in the

enantioselective Michael addition of cyclic β -keto esters, affording enantioselectivities only up to 28%.^{8b,11}

In the few last years, we have been working on developing recoverable unsupported^{12–14} and supported¹⁵ *Cinchona* alkaloid-derived ammonium salts for their use in organocatalyzed enantioselective reactions. The recovery of the organocatalyst is very often a problem when scaling up a synthetic procedure and the use of an easily recyclable organocatalyst always adds an extra value to the methodology. Of particular interest has been the preparation of a series of dimeric anthracenyldimethyl-derived ammonium salts from *Cinchona* alkaloids, which have been employed as recoverable organocatalysts in enantioselective transformations, such as asymmetric alkylation¹² and Michael addition¹³ reactions of glycinate Schiff bases for the enantioselective synthesis of α -amino acids. Recently, they have also been employed in the enantioselective cyanoforylation of aldehydes.¹⁴ Herein, we report the use of these dimeric ammonium salts as recoverable organocatalysts in the conjugate addition of cyclic β -keto esters and related substrates to Michael acceptors for the enantioselective generation of quaternary stereocenters.¹⁶

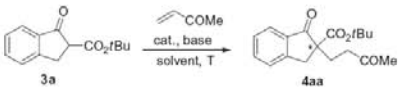
2. Results and discussion

For the first screening reactions, we used the dimeric cinchonidine-derived ammonium salt **1a**^{12,13} as the organocatalyst (5 mol %), 2-*tert*-butoxycarbonyl-1-indanone **3a** as the model cyclic β -keto ester, and methyl vinyl ketone (3 equiv) as the Michael acceptor (Table 1). When diisopropylethylamine was used as the base (30 mol %) and dichloromethane as the solvent at room temperature, the corresponding Michael reaction took place in excellent

* Corresponding authors. Tel.: +34 96 5903728; fax: +34 96 5903549.

E-mail addresses: chinchilla@ua.es (R. Chinchilla), cnajera@ua.es (C. Nájera).

Table 1
Screening and optimization of the reaction conditions for the enantioselective Michael addition

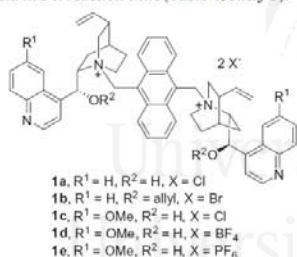


Entry	Cat. (mol %)	Base	Solvent	T (°C)	t (h)	Yield ^a (%)	ee ^b (%)
1	1a (5)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	25	8	94	36 (S)
2	1b (5)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	25	9	85	5 (S)
3	1c (5)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	25	9	98	52 (S)
4	1c (5)	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	25	16	98	36 (S)
5	1c (5)	PhCO ₂ K	CH ₂ Cl ₂	25	45	98	16 (S)
6	1c (5)	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	25	2	85	32 (S)
7	1c (5)	K ₂ CO ₃	PhMe/CHCl ₃	25	2	72	26 (S)
8	1c (5)	PhCO ₂ K	PhMe/CHCl ₃	25	43	67	21 (S)
9	1c (5)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	0	16	70	50 (S)
10	1c (5)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	-20	16	59	64 (S)
11	1c (5)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	-40	20	98	68 (S)
12	1d (5)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	-40	4	75	33 (S)
13	1e (5)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	-40	2	98	2 (S)
14	2 (5)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	-40	8	98	73 (R)
15	2 (1)	<i>i</i> Pr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	-40	14	87	73 (R)

^a Determined by ¹H NMR (300 MHz) using diphenylmethane as the internal standard.

^b The enantioselectivities and absolute stereochemistry were determined by chiral HPLC (see Section 4).

yield, but the corresponding adduct **4a** was obtained as the (S)-enantiomer in only 36% ee (Table 1, entry 1). The use of an O-allylated cinchonidine-derived ammonium salt **1b**^{12,13} led to a considerable decrease in the enantioselectivity (Table 1, entry 2), but when the O-free quinine-derived dimeric ammonium salt **1c**¹⁶ was employed, the enantioselectivity for (S)-**4a** increased up to 52% in excellent chemical yield in 9 h reaction time (Table 1, entry 3).



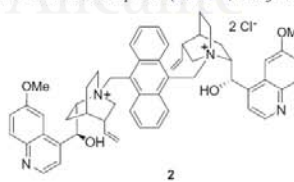
Attempts to improve the enantioselectivity by changing the base to triethylamine (Table 1, entry 4), potassium benzoate (Table 1, entry 5) or potassium carbonate (Table 1, entry 6) in dichloromethane as the solvent were unsuccessful, and lower enantioselectivities for (S)-**4aa** were observed. Changing the solvent from dichloromethane to a mixture of toluene/chloroform (7:3 v/v), which is usually effective in enantioselective phase-transfer reactions involving these dimeric ammonium salts,¹² was not effective when potassium benzoate or potassium carbonate was used as the base (Table 1, entries 7 and 8).

Lowering the reaction temperature was next explored. When the quinine-derived ammonium salt **1c** was used as the organocatalyst and diisopropylethylamine as the base in dichloromethane as the solvent, a reaction temperature of 0 °C did not produce any improvement in the enantioselectivity of the reaction compared to when working at 25 °C (Table 1, compare entries 3 and 9). However, when the reaction temperature was lowered to -20 °C, the Michael adduct (S)-**4aa** was obtained in 64% ee (Table 1, entry 10); when at -40 °C, 68% ee in excellent chemical yield was ob-

tained (Table 1, entry 11). Decreasing the reaction temperature further, did not improve the enantioselectivity, only giving rise to much larger reaction times.

Changing the counteranion from a chloride **1c** to a tetrafluoroborate **1d** or hexafluorophosphate **1e**¹⁶ in the quinine-derived organocatalyst, something that was usually beneficial for enantioinduction by strong ion-pair interactions using dimeric ammonium salts,^{12b} decreased the enantioselectivity for (S)-**4aa** (Table 1, entries 12 and 13).

With the aim of obtaining an opposite enantioselection, we performed this enantioselective Michael reaction using the quinidine-derived dimeric ammonium salt **2**, which can be considered a pseudoenantiomer of the quinine-derived counterpart **1c**.¹⁶ This was confirmed by the isolation of the corresponding opposite Michael adduct (R)-**4aa** in an excellent yield and with an even higher enantioselection (73% ee) (Table 1, entry 14). We also explored the possibility of lowering the catalyst loading and performed the reaction with only 1 mol % of **2**, obtaining (R)-**4aa** with the same enantioselectivity when using 5 mol %, although a longer reaction time was required (Table 1, entry 15).



With the most appropriate ammonium salt **2** and convenient reaction conditions (diisopropylethylamine as base, dichloromethane as solvent, -40 °C reaction temperature) established, we proceeded to extend the procedure to other β-keto esters and other Michael acceptors (Table 2). We decided to use the lowest amount of organocatalyst (1 mol %) possible unless we observed too slow reaction rates.

Changing the 2-*tert*-butyloxycarbonyl on 1-indanone **3** to a 2-methyloxycarbonyl group **3b** gave (R)-**4ba** in excellent yield in the reaction with methyl vinyl ketone, although with a lower

Table 2
Enantioselective Michael addition reaction organocatalyzed by quinidine-derived dimeric ammonium salt **2**^a

Entry	Keto ester	No.	Olefin	2 (mol %)	<i>t</i> (d)	Product	No.	Yield ^b (%)	ee ^c (%)
1		3a		1	0.6		(<i>R</i>)- 4aa	87	73
2		3b		1	1		(<i>R</i>)- 4ba	98	51
3		3a		1	7		(<i>R</i>)- 4ab	98	77
4				1	0.2		(<i>R</i>)- 4ac	86	79
5				10	7		(<i>R</i>)- 4ad	55	94
6 ^d				5	7		(<i>R</i>)- 4ae	40	83
7				5	3		(<i>R</i>)- 4af	98	71
8				5	3		(<i>R</i>)- 4ag	87	75
9 ^d				10	6		(<i>R</i>)- 4ah	98	51
10		3c		1	4		(<i>R</i>)- 4ca	98	78
11		3d		5	3.5		(<i>R</i>)- 4da	98	83
12				5	2		(<i>R</i>)- 4dc	98	85
13 ^d				10	7		(<i>R</i>)- 4dd	68	82

Table 2 (continued)

Entry	Keto ester	No.	Olefin	2 (mol %)	t (d)	Product	No.	Yield ^b (%)	ee ^c (%)
14		3c		5	7		(<i>R</i>)- 4ca	92	81
15		3f		1	1		(<i>R</i>)- 4fa	98	66
16		3g		1	0.7		(<i>R</i>)- 4ga	98	68
17		3h		5	5		(<i>S</i>)- 4ha	98	45
18		3i		5	0.3		(<i>R</i>)- 4ia	98	70
19		3d		10	7		(<i>R</i>)- 4id	27	40

^a Reaction conditions: catalyst **2** (5 mol %), *i*Pr₂EtN (30 mol %), CH₂Cl₂, -40 °C.

^b Determined by ¹H NMR (300 MHz) using diphenylmethane as the internal standard.

^c The enantioselectivities and absolute stereochemistry were determined by chiral HPLC (see Section 4).

^d The reaction was performed at 25 °C.

enantioselection (51% ee) (Table 2, entry 2). Therefore, the *tert*-butyl group was the alkyl group of choice in the 2-alkyloxycarbonyl-1-indanones employed.

The reaction of 2-*tert*-butoxycarbonyl-1-indanone **3a** with other Michael acceptors gave higher enantioselectivities of the corresponding Michael adducts. Thus, the ethyl vinyl ketone gave the corresponding (*R*)-**4ab** in 77% ee (Table 2, entry 3), whereas the more reactive acrolein gave adduct (*R*)-**4ac** in 79% ee (Table 2, entry 4). The use of methyl acrylate as the Michael acceptor gave an excellent enantioselection for (*R*)-**4ad** (94%), although it was necessary to increase the amount of organocatalyst **2** to 10 mol % in order to achieve a reasonable reaction rate (Table 2, entry 5). Other acrylates employed, such as ethyl acrylate or naphthalen-1-yl acrylate, afforded lower enantioselectivities for the corresponding Michael adducts (*R*)-**4ae** and (*R*)-**4af** (83 and 71% ee, respectively) (Table 2, entries 6 and 7). A thioacrylate, such as (5)-naphthalen-1-yl prop-2-enethioate, was also used as a Michael acceptor, affording (*R*)-**4ag** in 75% ee (Table 2, entry 8). In the case of acrylonitrile, (*R*)-**4ah** was obtained in 98% yield but with a moderate 51% ee (Table 2, entry 9).

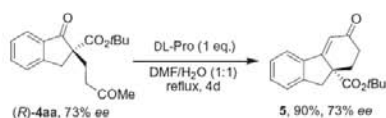
We also explored the use of substituted 2-*tert*-butoxycarbonyl-1-indanones as nucleophile precursors. Thus, the use of indanone **3c** bearing a 5-methyl group gave the corresponding adduct (*R*)-**4da** in 78% ee when reacting with methyl vinyl ketone (Table 2,

entry 10), whereas the 5-methoxy group on **3d** with the same acceptor gave a slightly higher enantioinduction for the corresponding (*R*)-**4da** (83%). Other acceptors such as acrolein and methyl acrylate gave similar enantioselectivities for the final Michael adducts (*R*)-**4dc** and (*R*)-**4dc** when reacting with the β-keto ester **3d** (Table 2, entries 12 and 13). In addition, the use of 5,6-dimethoxy-substituted indanone carboxylate **3e** gave rise to an 81% ee of the corresponding adduct (*R*)-**4ca** when reacting with methyl vinyl ketone (Table 2, entry 14).

The influence of the presence of halogen atoms on the indanone carboxylate **3** was also explored. Thus, 5-chloro- or 5-bromo-substituted indanone carboxylates **3f** and **3g**, respectively, gave rise to lower enantioselectivities for the corresponding adducts (*R*)-**4fa** and (*R*)-**4ga** with methyl vinyl ketone than when electron-releasing groups were present (Table 2, entries 15 and 16).

The absence of an aryl group on the β-keto ester was shown to lower the enantioinduction. Thus, when ethyl 3-methyl-2-oxocyclopentanecarboxylate **3h** was used as a nucleophile precursor in the reaction with methyl vinyl ketone, the Michael adduct (*S*)-**4ha** (same enantioinduction, with just CIP rules in effect) was obtained in excellent 98% yield but in only 45% ee (Table 2, entry 17).

We also studied the performance of *tert*-butyl 2,5-dioxo-1-phenylpyrrolidine-3-carboxylate **3i** as a 'related' β-keto ester in this enantioselective reaction. Thus, the Michael reaction of **3i** with



methyl vinyl ketone gave the corresponding adduct (*R*)-**4ia** in almost quantitative yield and in 70% ee. When methyl acrylate was used as a Michael acceptor, (*R*)-**4id** was isolated in poor yield and in 40% ee even when using 10 mol% of organocatalyst **2** (Table 2, entries 18 and 19).

It is noteworthy that the ammonium salt **2** can be recovered in 95% yield once the reaction is complete after the evaporation of the dichloromethane, the addition of diethyl ether, and filtration of the precipitate. The recovered ammonium salt was reused up to three times in the model reaction (Table 2, entry 1), giving almost identical yields and enantioselectivities.

The Michael adducts obtained can be employed in further transformations. Thus, enantiomerically enriched Michael adduct (*R*)-**4aa** was employed in an intramolecular aldol condensation reaction promoted by *D,L*-proline to obtain tetrahydro-1*H*-fluorene-9*a*-carboxylate **5** in 90% yield and without observing any loss of enantiointegrity being observed (Scheme 1). The use of inorganic bases for this cyclization reaction resulted in partial or total racemization.

3. Conclusions

It can be concluded that quaternary stereocenters can be created enantioselectively by a conjugate addition reaction between cyclic β -keto esters, or related systems and Michael acceptors, using *Cinchona*-derived dimeric ammonium species as chiral organocatalysts. The corresponding quinine-derived ammonium salt gave opposite enantioselectivity to that of its pseudoenantiomer from quinine, which afforded the higher enantioselectivities. These organocatalysts can be easily separated from the reaction medium by precipitation from ether and filtration and reused without a loss in activity.

4. Experimental

4.1. General

All the reagents and solvents employed were of the best grade available and were used without further purification. Melting points are uncorrected. IR data were collected on a Nicolet Impact 400D-FT spectrometer. The ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 25 °C on a Bruker AC-300 at 300 MHz and 75 MHz, respectively, using CDCl_3 as solvent and TMS as the internal standard. MS (EI, 70 eV) were performed on a HP MS-CC-5973A. HRMS analyses were carried out on a Finnigan MAT 95S. Enantioselectivities were determined by chiral HPLC using Chiralcel columns and *n*-hexane/2-propanol mixtures as eluent. Reference racemic samples of adducts **4** were obtained by performing the enantioselective Michael reaction in the absence of organocatalysts.

Ammonium salts **1a**,^{14b} **1b**,^{12a} **1c-e**¹⁶ and **2**¹⁶ have been prepared following reported procedures. Compounds **3a**,¹⁷ **3b**,¹⁸ and **3c-i**,¹⁷ as well as the Michael acceptors naphthalen-1-yl acrylate¹⁹ and (*S*)-naphthalen-1-yl prop-2-enethioate¹⁹ were prepared according to the literature. The absolute configurations for the adducts **4aa**, **ba**,^{6a} **4ac**^{6b} and **4af**,^{6c} were determined according to the described order of elution of their enantiomers in chiral HPLC, whereas

in the case of compound **4ha**, it was assigned by the specific rotation according to its positive sign.^{6b} The absolute configurations of the other adducts were assigned by analogy.

4.2. Typical procedure for the enantioselective Michael reaction

To a stirred solution of **3a** (232 mg, 1 mmol), methyl vinyl ketone (250 μL , 3 mmol) and **2** (9 mg, 0.01 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) at -40 °C was added diisopropylethylamine (50 μL , 0.3 mmol). The mixture was stirred vigorously at the same temperature and after completion (TLC), the solvent was evaporated (15 Torr). The addition of diethyl ether (6 mL) allowed **2** to precipitate and was recovered by filtration. The filtrate was diluted with water (20 mL) and extracted with ethyl acetate (3×5 mL). The combined organics were dried with MgSO_4 , filtered, and evaporated in vacuo (15 Torr) to afford **4aa**.

Analytical and spectroscopic data for adducts **4aa**,^{6a} **4ab**,^{6a} **4ac**,^{6b} **4af**,^{6c} and **4ha**^{6b} have been reported. Data for the other obtained adducts follow.

4.2.1. (*R*)-*tert*-Butyl 2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate **4ae**

Pale yellow oil; IR (film): ν 1739, 1702, 1254, 1154 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 7.76 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 1H, C(7)-H), 7.62 (td, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz, 1H, C(5)-H), 7.47 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 1H, C(4)-H), 7.39 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 1H, C(6)-H), 4.10 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3.64 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.2$ Hz, 1H, C(3)- H_A), 3.04 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.4$ Hz, 1H, C(3)- H_B), 2.50–2.14 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.23 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR: δ_{C} 202.3, 172.8, 169.8, 152.7, 135.2, 135.2, 127.7, 126.3, 124.7, 82.0, 60.4, 60.2, 37.2, 29.9, 29.6, 27.8, 14.1; MS (EI): m/z (%) 276 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, 14), 131 (100); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$ ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$) 276.0998, found 276.1016; HPLC: Chiralcel AD, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, t_{R} (minor) = 11.2 min, t_{R} (major) = 12.4 min.

4.2.2. (*R*)-*tert*-Butyl 2-(2-cyanoethyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate **4ah**

Greenish oil; IR (film): ν 2248, 1734, 1712, 1284, 1254, 1154 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 7.78 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 1H, C(7)-H), 7.65 (td, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz, 1H, C(5)-H), 7.50 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 1H, C(4)-H), 7.43 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 1H, C(6)-H), 3.65 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, 1H, C(3)- H_A), 3.11 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.4$ Hz, 1H, C(3)- H_B), 2.60–2.54 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 2.35–2.25 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR: δ_{C} 201.6, 169.2, 152.4, 135.7, 134.8, 128.1, 126.4, 124.9, 119.3, 82.8, 59.7, 37.6, 30.2, 27.7, 13.1; MS (EI): m/z (%) 229 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, 56), 184 (100); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$) 229.0739, found 229.0740; HPLC: Chiralcel AD, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 98:2, 1.0 mL/min, t_{R} (minor) = 17.0 min, t_{R} (major) = 18.5 min.

4.2.3. (*R*)-*tert*-Butyl 5-methyl-1-oxo-2-(3-oxobutyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate **4ca**

Pale yellow oil; IR (film): ν 1733, 1712, 1155 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 7.64 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, 1H, C(7)-H), 7.26 (br s, 1H, C(4)-H), 7.20 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, 1H, C(6)-H), 3.55 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, 1H, C(3)- H_A), 2.94 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, 1H, C(3)- H_B), 2.70–2.44 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$), 2.45 (s, 3H, C(5)- CH_3), 2.23–2.12 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$), 2.12 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$), 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR: δ_{C} 207.8, 202.1, 170.2, 153.1, 146.5, 132.9, 129.0, 126.6, 124.4, 81.8, 60.0, 38.8, 37.6, 29.8, 28.3, 27.7, 22.0; MS (EI): m/z (%) 260 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, 27), 190 (100); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$ ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$) 260.1049, found 260.1090; HPLC: Chiralcel AD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_{R} (minor) = 10.7 min, t_{R} (major) = 16.0 min.

4.2.4. (R)-tert-Butyl 5-methoxy-1-oxo-2-(3-oxobutyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate 4da

White solid; mp 93–95 °C; IR (KBr): ν 1731, 1717, 1697, 1267, 1155, 1107 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 7.68 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.4 Hz, 1H, C(7)-H), 6.92 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.4 Hz, 1H, C(6)-H), 6.90 (br s, 1H, C(4)-H), 3.90 (s, 3H, C(5)-OCH₃), 3.56 (d, $^2J_{\text{HH}}$ = 17.3 Hz, 1H, C(3)-H_A), 2.94 (d, $^2J_{\text{HH}}$ = 17.3 Hz, 1H, C(3)-H_B), 2.69–2.43 (m, 2H, CH₂CH₂COCH₃), 2.26–2.10 (m, 2H, CH₂CH₂COCH₃), 2.13 (s, 3H, CH₂CH₂COCH₃), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃); ^{13}C NMR: δ_{C} 207.7, 200.6, 170.3, 165.7, 155.6, 128.4, 126.2, 115.8, 109.3, 81.8, 60.1, 55.6, 38.8, 37.6, 29.8, 28.4, 27.7; MS (EI): m/z (%) 276 (M⁺–C₄H₈, 23), 56 (100); HRMS (EI): m/z calcd for C₁₅H₁₆O₅ (M⁺–C₄H₈) 276.0998, found 276.0744; HPLC: Chiralcel AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 80:20, 1.0 mL/min, t_{R} (minor) = 7.9 min, t_{R} (major) = 12.0 min.

4.2.5. (R)-tert-Butyl 5-methoxy-1-oxo-2-(3-oxopropyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate 4dc

Pale yellow oil; IR (film): ν 1725, 1699, 1256, 1148 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 9.75 (s, 1H, CHO), 7.69 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.4 Hz, 1H, C(7)-H), 6.93 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.8 Hz, 1H, C(6)-H), 6.91 (br s, 1H, C(4)-H), 3.90 (s, 3H, C(5)-OCH₃), 3.58 (d, $^2J_{\text{HH}}$ = 17.4 Hz, 1H, C(3)-H_A), 2.94 (d, $^2J_{\text{HH}}$ = 17.2 Hz, 1H, C(3)-H_B), 2.65–2.46 (m, 2H, CH₂CH₂CHO), 2.33–2.14 (m, 2H, CH₂CH₂CHO), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃); ^{13}C NMR: δ_{C} 201.1, 200.4, 170.0, 165.7, 155.6, 128.2, 126.3, 115.8, 109.3, 81.9, 60.0, 55.6, 39.4, 37.4, 27.7, 26.6; MS (EI): m/z (%) 262 (M⁺–C₄H₈, 16), 162 (100); HRMS (EI): m/z calcd for C₁₄H₁₄O₅ (M⁺–C₄H₈) 262.0841, found 262.1174; HPLC: Chiralcel AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_{R} (minor) = 12.4 min, t_{R} (major) = 21.9 min.

4.2.6. (R)-tert-Butyl 5-methoxy-2-(3-methoxy-3-oxopropyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate 4dd

Pale yellow solid; mp 97–99 °C; IR (KBr): ν 1740, 1726, 1597, 1268, 1152 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 7.68 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.4 Hz, 1H, C(7)-H), 6.94–6.90 (m, 2H, C(4)-H, C(6)-H), 3.89 (s, 3H, C(5)-OCH₃), 3.65 (s, 3H, COOCH₃), 3.59 (d, $^2J_{\text{HH}}$ = 17.3 Hz, 1H, C(3)-H_A), 2.96 (d, $^2J_{\text{HH}}$ = 17.3 Hz, 1H, C(3)-H_B), 2.48–2.14 (m, 4H, CH₂CH₂COOCH₃), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃); ^{13}C NMR: δ_{C} 200.2, 173.3, 169.9, 165.7, 155.7, 128.3, 126.3, 115.8, 109.3, 81.8, 60.4, 55.6, 51.6, 37.1, 29.6, 29.5, 27.7; MS (EI): m/z (%) 292 (M⁺–C₄H₈, 53), 175 (100); HRMS (EI): m/z calcd for C₁₅H₁₆O₆ (M⁺–C₄H₈) 292.0947, found 292.0945; HPLC: Chiralcel AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_{R} (minor) = 12.5 min, t_{R} (major) = 19.7 min.

4.2.7. (R)-tert-Butyl 5,6-dimethoxy-1-oxo-2-(3-oxobutyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate 4ea

Pale brown solid; mp 160–161 °C; IR (KBr): ν 1721, 1700, 1503, 1320, 1274, 1157 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 7.16 (s, 1H, C(7)-H), 6.89 (s, 1H, C(4)-H), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (d, $^2J_{\text{HH}}$ = 17.0 Hz, 1H, C(3)-H_A), 2.90 (d, $^2J_{\text{HH}}$ = 17.0 Hz, 1H, C(3)-H_B), 2.65–2.42 (m, 2H, CH₂CH₂COCH₃), 2.26–2.13 (m, 2H, CH₂CH₂COCH₃), 2.13 (s, 3H, CH₂CH₂COCH₃), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃); ^{13}C NMR: δ_{C} 207.7, 201.1, 170.3, 155.8, 149.6, 148.0, 127.8, 107.0, 104.7, 81.7, 60.1, 56.2, 55.9, 38.8, 37.4, 29.8, 28.3, 27.7; MS (EI): m/z (%) 262 (M⁺–CO₂C₄H₈, 45), 205 (100); HRMS (EI): m/z calcd for C₁₅H₁₈O₄ (M⁺–CO₂C₄H₈) 262.1205, found 262.1202; HPLC: Chiralcel AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_{R} (minor) = 14.3 min, t_{R} (major) = 25.6 min.

4.2.8. (R)-tert-Butyl 5-chloro-1-oxo-2-(3-oxobutyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate 4fa

Dark green oil; IR (film): ν 1735, 1708, 1599, 1253, 1150 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 7.69 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.2 Hz, 1H, C(7)-H), 7.47 (br s, 1H, C(4)-H), 7.38 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.5 Hz, 1H, C(6)-H), 3.59 (d, $^2J_{\text{HH}}$ = 17.4 Hz, 1H, C(3)-H_A), 2.99 (d, $^2J_{\text{HH}}$ = 17.5 Hz, 1H, C(3)-H_B), 2.73–2.44 (m, 2H, CH₂CH₂COCH₃), 2.26–2.10 (m, 2H, CH₂CH₂COCH₃), 2.14 (s, 3H,

CH₂CH₂COCH₃), 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃); ^{13}C NMR: δ_{C} = 207.4, 201.1, 169.6, 154.0, 141.7, 133.6, 128.5, 126.4, 125.6, 82.2, 60.0, 38.6, 37.4, 29.8, 28.2, 27.7; MS (EI): m/z (%) 280 (M⁺–C₄H₈, 28), 210 (100); HRMS (EI): m/z calcd for C₁₄H₁₃ClO₄ (M⁺–C₄H₈) 280.0502, found 280.0487; HPLC: Chiralcel AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_{R} (minor) = 9.0 min, t_{R} (major) = 12.2 min.

4.2.9. (R)-tert-Butyl 5-bromo-1-oxo-2-(3-oxobutyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate 4ga

Greenish oil; IR (film): ν 1739, 1715, 1256, 1154 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 7.65 (br s, 1H, C(4)-H), 7.61 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.0 Hz, 1H, C(7)-H), 7.54 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.0 Hz, 1H, C(6)-H), 3.59 (d, $^2J_{\text{HH}}$ = 17.4 Hz, 1H, C(3)-H_A), 2.99 (d, $^2J_{\text{HH}}$ = 17.6 Hz, 1H, C(3)-H_B), 2.70–2.45 (m, 2H, CH₂CH₂COCH₃), 2.29–2.11 (m, 2H, CH₂CH₂COCH₃), 2.13 (s, 3H, CH₂CH₂COCH₃), 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃); ^{13}C NMR: δ_{C} 207.2, 201.3, 169.5, 154.0, 134.0, 131.3, 130.5, 129.5, 125.7, 82.1, 60.0, 38.6, 37.4, 29.7, 28.1, 27.6; MS (EI): m/z (%) 324 (M⁺–C₄H₈, 26), 254 (100); HRMS (EI): m/z calcd for C₁₄H₁₃BrO₄ (M⁺–C₄H₈) 323.9997, found 323.9978; HPLC: Chiralcel AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, t_{R} (minor) = 9.2 min, t_{R} (major) = 13.2 min.

4.2.10. (R)-tert-Butyl 2,5-dioxo-3-(3-oxobutyl)-1-phenylpyrrolidine-3-carboxylate 4ia

White solid; mp 128–129 °C; IR (KBr): ν 1735, 1714, 1389, 1372, 1197, 1151 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 7.51–7.47 (m, 2H, ArH), 7.43–7.40 (m, 1H, ArH), 7.28–7.26 (m, 2H, ArH), 3.17 (d, $^2J_{\text{HH}}$ = 18.3 Hz, 1H, C(4)-H_A), 2.89–2.81 (m, 1H, CH₂CH₂H_BCOCH₃), 2.76 (d, $^2J_{\text{HH}}$ = 18.1 Hz, 1H, C(4)-H_B), 2.62–2.54 (m, 1H, CH₂CH₂H_BCOCH₃), 2.34–2.30 (m, 2H, CH₂CH₂COCH₃), 2.18 (s, 3H, CH₂CH₂COCH₃), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃); ^{13}C NMR: δ_{C} 207.0, 174.8, 173.8, 168.2, 131.6, 129.3, 128.9, 126.3, 83.7, 54.3, 39.5, 38.6, 30.0, 27.8, 27.4; MS (EI): m/z (%) 245 (M⁺–CO₂C₄H₈, 7), 193 (100); HRMS (EI): m/z calcd for C₁₄H₁₅NO₅ (M⁺–CO₂C₄H₈) 245.1052, found 245.1059; HPLC: Chiralcel AS-H, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, t_{R} (major) = 38.4 min, t_{R} (minor) = 43.5 min.

4.2.11. (R)-tert-Butyl 3-(3-methoxy-3-oxopropyl)-2,5-dioxo-1-phenylpyrrolidine-3-carboxylate 4id

Colorless oil; IR (film): ν 1741, 1716, 1387, 1371, 1255, 1195, 1150 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 7.51–7.39 (m, 3H, ArH), 7.28–7.26 (m, 2H, ArH), 3.69 (s, 3H, COOCH₃), 3.19 (d, $^2J_{\text{HH}}$ = 18.2 Hz, 1H, C(4)-H_A), 2.79 (d, $^2J_{\text{HH}}$ = 18.2 Hz, 1H, C(4)-H_B), 2.69–2.56 (m, 1H, CH₂CH₂H_BCOOCH₃), 2.50–2.36 (m, 3H, CH₂CH₂H_BCOOCH₃), 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃); ^{13}C NMR: δ_{C} 174.5, 173.7, 172.7, 167.8, 131.6, 129.2, 128.8, 126.2, 83.8, 54.6, 51.9, 38.6, 29.3, 28.3, 27.7; MS (EI): m/z (%) 261 (M⁺–CO₂C₄H₈, 60), 188 (100); HRMS (EI): m/z calcd for C₁₄H₁₅NO₄ (M⁺–CO₂C₄H₈) 261.1001, found 261.0966; HPLC: Chiralcel AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, t_{R} (minor) = 22.3 min, t_{R} (major) = 24.9 min.

4.3. Experimental procedure for the intramolecular aldol condensation

To a stirred solution of (*R*)-tert-butyl 1-oxo-2-(3-oxobutyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate (*R*)-**4aa**, (73% ee) (64 mg, 0.21 mmol) in a mixture of DMF/H₂O (1:1) (1 mL) was added *DL*-proline (24 mg, 0.21 mmol). The mixture was stirred vigorously at reflux (100 °C) until the total consumption of the substrate (TLC, 4 days) took place. The mixture was allowed to cool down at room temperature and water (20 mL) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 × 5 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated in vacuo (15 Torr) to afford the crude product, which was purified by crystallization from a mixture of hexane/EtOAc.

4.3.1. (R)-tert-Butyl 6-oxo-7,8,8a,9-tetrahydro-6H-fluorene-8a-carboxylate 5

White solid; mp 80–82 °C; IR (KBr): ν 1721, 1659, 1145, 766 cm^{-1} ; ^1H NMR: δ_{H} 7.59 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1H, C(4)-H), 7.39–7.37 (m, 1H, C(2)-H), 7.33–7.30 (m, 2H, C(1)-H, C(3)-H), 6.35 (s, 1H, C=CH), 3.49 (d, $^2J_{\text{HH}} = 16.4$ Hz, 1H, C(9)-H_A), 3.00 (d, $^2J_{\text{HH}} = 16.4$ Hz, 1H, C(9)-H_B), 2.77–2.70 (m, 1H, C(7)-H_A), 2.60–2.53 (m, 2H, C(7)-H_B, C(8)-H_A), 2.17–2.06 (m, 1H, C(8)-H_B), 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃); ^{13}C NMR: δ_{C} 198.9, 172.2, 165.3, 145.9, 138.4, 131.7, 127.6, 125.2, 122.7, 118.5, 82.0, 55.2, 43.2, 35.2, 32.7, 27.7; MS (EI): m/z (%) 284 (M⁺, 3), 57 (100); HRMS (EI): m/z calcd for C₁₈H₂₀O₃ (M⁺) 284.1412, found 284.1431; HPLC: Chiralcel AD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 97:3, 1 mL/min, t_{R} (major) = 12.8 min, t_{R} (minor) = 20.7 min.

Acknowledgments

We are thankful for the financial support from the Spanish Ministerio de Ciencia e Innovación (projects CTQ2007-62771/BQU and Consolider Ingenio 2010, CSD2007-00006), the Generalitat Valenciana (Prometeo/2009/039), FEDER and the University of Alicante. S.T. thanks the Generalitat Valenciana for a pre-doctoral fellowship.

References

- (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748; (b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175; (c) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724; (d) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; (e) *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.
- Perlmutter, P. *Conjugate Addition in Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, 1992.
- Reviews: (a) Jha, S. C.; Joshi, N. N. *ARKIVOC* **2002**, *vii*, 167–196; (b) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299–365; (c) Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2007**, 2065–2092; (d) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701–1716.
- Review: Cozzi, P. G.; Hilgraf, R.; Zimmermann, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5969–5994.
- Review: Christoffers, J.; Baro, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688–1690.
- Recent examples: (a) Nakajima, M.; Yamamoto, S.; Yamaguchi, Y.; Nakamura, S.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7307–7313; (b) Kumaraswamy, G.; Jena, N.; Sastry, M. N. V.; Padmaja, M.; Markondiah, B. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 867–871; (c) Hamashima, Y.; Hotta, D.; Umehayashi, N.; Tsuchiya, Y.; Suzuki, T.; Sodeoka, M. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1576–1586; (d) Ogawa, C.; Kizu, K.; Shimizu, H.; Takeuchi, M.; Kobayashi, S. *Chem. Asian J.* **2006**, *1–2*, 121–124; (e) Furutachi, M.; Chen, Z.; Matsugana, S.; Shibasaki, M. *Molecules* **2010**, *15*, 532–544; (f) Liu, Z.; Shi, M. *Organometallics* **2010**, *29*, 2831–2834.
- Cinchona Alkaloids in Synthesis & Catalysis*; Song, C. E., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2009.
- (a) Wynberg, H.; Helder, R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4057–4060; (b) Hermann, K.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2238–2244; (c) Sera, A.; Takagi, K.; Katayama, H.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1157–1161; (d) Szöllösi, G.; Bartók, M. *Chirality* **2001**, *13*, 614–618.
- (a) Wu, F.; Li, H.; Hong, R.; Deng, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 947–950; (b) Wu, F.; Hong, R.; Khan, J.; Liu, X.; Deng, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4301–4305; (c) Rigby, C. L.; Dixon, D. J. *Chem. Commun.* **2008**, 3798–3800.
- Asymmetric Phase-transfer Catalysis*; Maruoka, K., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.
- Diez-Barra, E.; de la Hoz, A.; Merino, S.; Rodríguez, A.; Sánchez-Verdú, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1835–1844.
- (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**, *vi*, 222–232.
- (a) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Ortega, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 265–268; (b) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Ortega, F. J.; Tarf, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2279–2286.
- (a) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3277–3281; (b) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Molecules* **2004**, *9*, 349–364; (c) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1186–1194.
- Preliminary communication: Tarf, S.; Chinchilla, R.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2651–2654.
- Moss, T. A.; Fenwick, D. R.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10076–10077.
- House, H. O.; Hudson, C. B. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 647–651.
- Alemán, J.; Reyes, E.; Richter, B.; Overgaard, J.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2007**, 3921–3923.

Enantioselective alkylation of β -keto esters promoted by dimeric Cinchona-derived ammonium salts as recoverable organocatalysts

Silvia Tari, Rafael Chinchilla,* Carmen Nájera* and Miguel Yus

*Departamento de Química Orgánica and Instituto de Síntesis Orgánica (ISO),
Universidad de Alicante, Apartado 99, 03080 Alicante, Spain
E-mail: chinchilla@ua.es, cnajera@ua.es*

**Dedicated to Professors Rita H. Rossi, Julio C. Podestá, Manuel González Sierra
and Oscar S. Giordano**

Abstract

Dimeric anthracenyldimethyl-derived Cinchona ammonium salts are used as chiral organocatalysts in 5 mol% for the phase-transfer enantioselective alkylation reaction of 2-alkoxycarbonyl-1-indanones with activated bromides. The corresponding adducts bearing a new all-carbon quaternary center are obtained usually in high yield and with moderate and opposite enantioselectivity (up to 55%) when using ammonium salts derived from quinidine and its pseudoenantiomer quinine as organocatalysts. These catalysts can be almost quantitatively recovered by precipitation in ether and reused.

Keywords: asymmetric synthesis; ammonium salts; phase-transfer catalysis; alkylation; β -keto esters

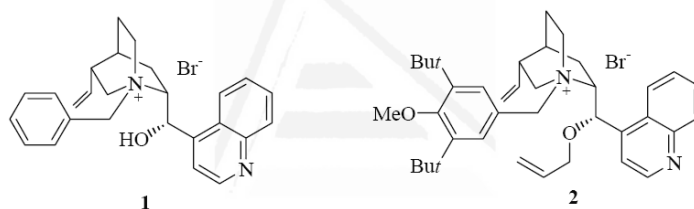
Introduction

The enantioselective generation of a quaternary stereogenic center is probably one of the most challenging tasks for a synthetic organic chemist,¹ and results particularly interesting when is carried out on substrates such as β -keto esters which offer ample opportunity for further structural elaboration.² Among the transformations suitable for this purpose, the enantioselective alkylation of α -substituted β -keto esters has been performed under palladium catalysis,³ although the development of metal-free alkylation procedures based on the fast forwarding topic of enantioselective organocatalysis⁴ is nowadays desirable.

Among the organocatalytic methodologies, phase transfer catalysis (PTC) is one of the most simple and convenient, its use in many enantioselective transformations being profuse and successful.⁵ The most frequently employed chiral catalysts in enantioselective PTC

transformations are ammonium salts derived from *Cinchona* alkaloids,⁶ due to its availability and low price.

Surprisingly, the use of the PTC methodology for the enantioselective alkylation of α -substituted β -keto esters leading to quaternary stereocenters has been rather limited. Thus, a dimeric mandelamide-derived phosphonium salt was pioneeringly used in the liquid-liquid phase transfer catalyzed alkylation of *tert*-butyl 2-oxocyclopentanecarboxylate, giving enantioselectivities up to 50%.⁷ More recently a binaphthyl-derived with C_2 -symmetry ammonium salt has afforded high *ee*'s in the alkylation of several cyclic β -keto esters.⁸ However, the use of the popular *Cinchona* alkaloid-derived ammonium salts as phase-transfer organocatalysts has been limited to the use of cinchonine-, cinchonidine- and quinine-derived ammonium salts in the solid-liquid phase transfer benzylation of *tert*-butyl 2-oxocyclopentanecarboxylate achieving enantioselections in the range 7-46%, the highest value being obtained using the cinchonine-derived salt **1**.⁹ In addition, very high *ee*'s have been obtained with some electrophiles using the cinchonine-derived salt **2** in the alkylation reaction of different cyclic β -keto esters under solid-liquid phase transfer conditions.¹⁰



Our group has been working in the last years on developing recoverable unsupported¹¹⁻¹³ and supported¹⁴ *Cinchona* alkaloid-derived ammonium salts for their use as chiral organocatalysts in enantioselective transformations. The recovery of the organocatalyst is an important problem when scaling up a synthetic procedure, the development of recyclable organocatalyst being therefore attractive for industrial purposes. Particularly interesting has been the preparation of a series of dimeric anthracenyldimethyl-derived ammonium salts from *Cinchona* alkaloids, which have been employed as recoverable organocatalysts in enantioselective reactions such as asymmetric alkylation¹¹ and Michael addition¹² reactions of glycinate Schiff bases for the enantioselective synthesis of α -amino acids, being also used in enantioselective cyanoformylations.¹³ Recently, these dimeric ammonium salts have been employed in the conjugate addition of cyclic β -keto esters and related substrates achieving enantioselectivities up to 94% *ee*.¹⁵ Now we report the use of these dimeric ammonium salts in the alkylation of cyclic β -keto esters leading to the enantioselective generation of quaternary stereocenters.

Results and Discussion

The benzylation of 2-*tert*-butoxycarbonyl-1-indanone **5a** using different dimeric *Cinchona*-derived ammonium salts was used as a model reaction in order to optimize the reaction conditions (Table 1). Thus, 2-*tert*-butoxycarbonyl-1-indanone **5a** reacted with benzyl bromide in the presence of dimeric cinchonidine-derived ammonium salt **3a** (5 mol%) as a phase transfer catalyst using solid potassium carbonate (5 eq) as base and a mixture of toluene/chloroform 7/3 v/v as solvent at room temperature. This solvent mixture has afforded good results when working with this type of dimeric ammonium salts.¹¹ Under these conditions, the corresponding adduct (*S*)-**6aa**, bearing a new quaternary stereocenter, was obtained in 30% *ee* (Table 1, entry 1), its absolute configuration being assigned according to the HPLC retention time of the corresponding enantiomers in the literature.⁸ However, when the *O*-allylated cinchonidine-derived ammonium salt **3b** was used as catalyst under these reaction conditions, the enantioselectivity for (*S*)-**6aa** dropped dramatically (Table 1, entry 2). When the quinine-derived dimeric ammonium salt **3c** was employed as phase-transfer catalyst, the enantioselectivity for (*S*)-**6aa** raised up to 31% (Table 1, entry 3), whereas exchanging the chloride counteranion in **3c** by a tetrafluoroborate **3d** or a hexafluorophosphate **3e**, an anion exchange that increases in some cases the efficiency of these type of dimeric catalysts,^{11b} gave rise to lower enantioselections (Table 2, entries 4 and 5).

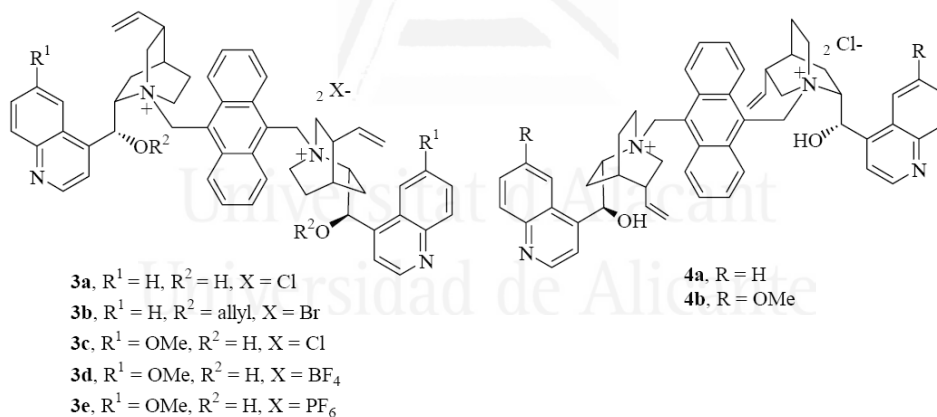
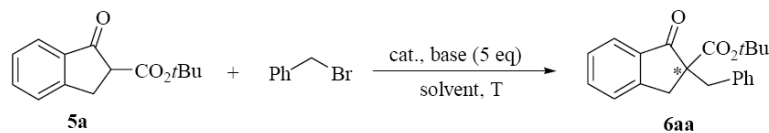


Table 1. Enantioselective benzylation of β -keto ester **5a**. Optimization reactions

Entry	Catalyst (mol%)	Base	Solvent	<i>T</i> (°C)	<i>t</i> (h)	Yield (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b
1	3a (5)	K ₂ CO ₃ (s)	PhMe/CHCl ₃	25	5	66	30 (<i>S</i>)
2	3b (5)	K ₂ CO ₃ (s)	PhMe/CHCl ₃	25	5	72	5 (<i>S</i>)
3	3c (5)	K ₂ CO ₃ (s)	PhMe/CHCl ₃	25	5	61	31 (<i>S</i>)
4	3d (5)	K ₂ CO ₃ (s)	PhMe/CHCl ₃	25	5	39	20 (<i>S</i>)
5	3e (5)	K ₂ CO ₃ (s)	PhMe/CHCl ₃	25	5	98	24 (<i>S</i>)
6	4a (5)	K ₂ CO ₃ (s)	PhMe/CHCl ₃	25	42	98	27 (<i>R</i>)
7	4b (5)	K ₂ CO ₃ (s)	PhMe/CHCl ₃	25	43	98	42 (<i>R</i>)
8	4b (5)	Cs ₂ CO ₃ (s)	PhMe/CHCl ₃	25	16	98	36 (<i>R</i>)
9	4b (5)	LiOH (s)	PhMe/CHCl ₃	25	19	27	0
10	4b (5)	NaOH (s)	PhMe/CHCl ₃	25	16	67	22 (<i>R</i>)
11	4b (5)	KOH (s)	PhMe/CHCl ₃	25	1	98	55 (<i>R</i>)
12	4b (5)	CsOH/H ₂ O (s)	PhMe/CHCl ₃	25	1	98	48 (<i>R</i>)
13	4b (5)	K ₃ PO ₄ /H ₂ O (s)	PhMe/CHCl ₃	25	8	98	42 (<i>R</i>)
14	4b (5)	50% aq KOH	PhMe/CHCl ₃	25	1	98	30 (<i>R</i>)
15	4b (5)	KOH (s)	PhMe	25	2	98	50 (<i>R</i>)
16	4b (5)	KOH (s)	CH ₂ Cl ₂	25	2	98	53 (<i>R</i>)
17	4b (5)	KOH (s)	PhMe/CHCl ₃	0	6	98	53 (<i>R</i>)
18	4b (5)	KOH (s)	PhMe/CHCl ₃	-40	7	30	16 (<i>R</i>)
19	4b (5)	iPr ₂ EtN	CH ₂ Cl ₂	25	3	32	11 (<i>R</i>)
20	4b (10)	KOH (s)	PhMe/CHCl ₃	25	2	98	51 (<i>R</i>)
21	3c (5)	KOH (s)	PhMe/CHCl ₃	25	1	85	9 (<i>S</i>)

^aDetermined by ¹H NMR (300 MHz) using diphenylmethane as internal standard.

^bEnantioselectivities and absolute stereochemistry determined by chiral HPLC (see Experimental Section).

When the pseudoenantiomer of **3a**, the cinchonine-derived ammonium salt **4a** was used as phase-transfer catalyst, the expected opposite enantioinduction was observed and the benzylation adduct (*R*)-**6aa** was obtained in 27% *ee* (Table 1, entry 6). However, the use of the pseudoenantiomeric salt of **3c** as catalyst, the quinidine-derived salt **4b**, afforded the corresponding adduct (*R*)-**6aa** in a higher 42% *ee* (Table 1, entry 7). The change of the potassium carbonate as base by cesium carbonate diminished the obtained enantioselectivity for (*R*)-**6aa**.

The use of solid hydroxide-based bases was then explored, observing that lithium hydroxide gave no stereoselection at all (Table 1, entry 9), whereas the use of solid sodium hydroxide afforded 22% *ee* for (*R*)-**6aa** (Table 1, entry 10). When solid potassium carbonate was used as base, the reaction rate increased notably and the benzylated adduct (*R*)-**6aa** was obtained in 55% *ee* (Table 1, entry 11), lower enantioselectivities being obtained when using monohydrated cesium hydroxide or potassium phosphate as solid bases (Table 1, entries 12 and 13). In addition, liquid-liquid phase-transfer catalyzed conditions were attempted using 50% aqueous potassium hydroxide and the mixture toluene/chloroform as solvent at room temperature, but the enantioselectivity for (*R*)-**6aa** resulted in only 30% (Table 1, entry 14).

The use of other solvents such as toluene or dichloromethane under the above mentioned solid-liquid phase-transfer conditions using potassium hydroxide as base, gave slightly lower enantioselectivities for (*R*)-**6aa** than when using the mixture toluene/chloroform 7/3 (Table 1, entries 15 and 16). In addition, lowering the reaction temperature to 0 °C proved ineffective (Table 1, entry 17), whereas an even lower reaction temperature (-40 °C) showed clearly detrimental (Table 1, entry 18). Moreover, the use of homogeneous reaction conditions achieved using diisopropylethylamine as base and dichloromethane as solvent, a method that has shown effective in the enantioselective Michael addition reaction of cyclic β -keto esters catalyzed by these dimeric ammonium salts,¹⁵ gave rise to much lower enantioinduction for (*R*)-**6aa** (Table 1, entry 19). Furthermore, using twice the loading of catalyst **4b** (10 eq) did not improve the observed *ee* for (*R*)-**6aa** (Table 1, entry 20). Finally, when the quinine-derived pseudoenantiomeric ammonium salt **3c** was employed as catalyst, instead of **4b**, under the most appropriate reaction conditions, the corresponding (*S*)-**6aa** was obtained in only 9% *ee* (Table 1, entry 21).

Once the most effective catalyst and reaction conditions were established [**4b** (5 mol%), KOH(s), PhMe/CHCl₃, 25 °C], we explored the scope of this enantioselective alkylation reaction by changing the β -keto ester pro-nucleophile and the electrophile, the obtained results using **4b** as phase-transfer organocatalyst being shown in Table 2. Thus, when the *tert*-butyl group present in the starting pro-nucleophile **5a** was changed by the methyl group present in **5b**, the corresponding adduct (*R*)-**6ba** was obtained, after reaction with benzyl bromide, in a much lower enantioselectivity (24% *ee*) (Table 2, compare entries 1 and 2). Therefore, a *tert*-butyl was set as the group of choice.

Then we proceed to check the influence of different substituents on the aromatic ring of the electrophile. Thus, the presence of a *tert*-butyl or a methyl group gave rise to lower and similar enantioselectivities for the corresponding adducts (*R*)-**6ab** and (*R*)-**6ac**, respectively (Table 2, entries 3 and 4), whereas the presence of electron-withdrawing substituents such as cyano or trifluoromethyl groups raised up again slightly the enantioselectivity for the corresponding adducts (*R*)-**6ad** and (*R*)-**6ae** (Table 2, entries 5 and 6). Moreover, using 2-(bromomethyl)naphthalene as electrophile in the alkylation of **5a**, the alkylated adduct (*R*)-**6af** was obtained in 50% *ee* (Table 2, entry 7).

Table 2. Enantioselective alkylation organocatalyzed by ammonium salt **4b**^a

Entry	Keto ester	No.	Electrophile	t (h)	Product	No.	Yield (%) ^b	ee (%) ^c
1		5a		1		6aa	98	55
2		5b		1		6ba	87	24
3		5a		2		6ab	98	48
4		5a		5		6ac	86	47
5		5a		3		6ad	89	50
6		5a		1		6ae	97	52
7		5a		1		6af	98	50
8		5a		2		6ag	59	41
9		5a		2		6ah	98	48
10		5a		8		6ai	92	40
11		5c		2		6ca	98	40
12		5d		2		6da	86	33
13		5e		2		6ea	98	38

^a Reaction conditions: Catalyst **4b** (5 mol%), KOH (s) (5 eq), PhMe/CHCl₃ (7/3 v/v), 25 °C. ^b Determined by ¹H NMR (300 MHz) using diphenylmethane as internal standard. ^c Enantioselectivities and absolute stereochemistry determined by chiral HPLC (see Experimental Section).

In addition, the use of allylic bromides as electrophiles was also attempted, giving rise to the products (*R*)-**6ag** and (*R*)-**6ah** in 41 and 48% *ee* when using allyl bromide and (*E*)-(3-bromoprop-1-en-1-yl)benzene, respectively, as allylating reagents (Table 2, entries 8 and 9). Furthermore, the use of propargyl bromide as electrophile afforded the corresponding adduct (*R*)-**6ai** in 40% *ee* (Table 2, entry 10).

We also explored the influence of substituents on the β -keto ester pro-nucleophile on the enantioselectivity of the benzylation reaction. Thus the use of indanone **5c** bearing a 5-methoxy group was not beneficial and the adduct (*R*)-**6ca** was obtained in 40% *ee*, a value that was lower when using as pro-nucleophile the 5,6-dimethoxy-containing indanone **5d** (Table 2, entries 11 and 12). In addition, the use of 5-chloro-containing indanone **5e** gave rise to the corresponding adduct (*R*)-**6ea** in 38% *ee* (Table 2, entry 13).

It is interesting to remark that the ammonium salt **4b** can be recovered by filtration in a 95% yield, once the reaction was completed, after separation of the base by filtration, evaporation of the solvent and addition of ethyl ether. The recovered ammonium salt has been reused up to three times in the model reaction (Table 2, entry 1) giving rise to almost identical yields and enantioselectivities.

We conclude that quaternary stereocenters can be created in moderate enantioselectivity and usually high yields by an alkylation reaction between cyclic β -keto esters using *Cinchona*-derived dimeric ammonium as chiral organocatalysts under solid-liquid phase-transfer conditions. The corresponding quinine-derived ammonium salt gave opposite enantioselectivity that its pseudoenantiomer from quinidine, which afforded higher enantioselection values. These organocatalysts can be separated from the reaction medium by precipitation in ether, and reused without loss of activity.

Experimental Section

General. All the reagents and solvents employed were of the best grade available and were used without further purification. Melting points are uncorrected. IR data were collected on a Nicolet Impact 400D-FT spectrometer. The ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 25 °C on a Bruker AC-300 or a Bruker Advance 400 at 300 MHz and 75 MHz, and 400 MHz and 100 MHz, respectively, using CDCl_3 as solvent and TMS as internal standard. MS (EI, 70 eV) were performed on a HP MS-GC-5973A. HRMS analyses were carried out on a Finnigan MAT 95S. Elemental analysis were performed on a Carlo Erba CHNS-O EA1108 analyzer. Enantioselectivities were determined by chiral HPLC using Chiralcel columns and *n*-hexane/2-propanol mixtures as eluent. Reference racemic samples of adducts **6** were obtained by performing the enantioselective alkylation reaction using *n*-tetrabutylammonium bromide as catalyst.

Ammonium salts **3a**,^{13b} **3b**,^{11a} **3c-e**,¹⁵ **4a**^{13b} and **4b**¹⁵ have been prepared following reported procedures. Compounds **5** were prepared following a literature procedure.¹⁶ Absolute

configuration for adducts **6aa,ag,ah**⁸ and **6ba**¹⁰ was determined according to the described order of elution of their enantiomers in chiral HPLC. The absolute configuration of other adducts was assigned by analogy.

Alkylation reactions under PTC conditions. Typical procedure. To a mixture of **5a** (232 mg, 1 mmol) and **4b** (46 mg, 0.05 mmol) in toluene/chloroform (7/3) (6 mL) was added benzyl bromide (143 μ L, 1.2 mmol) and KOH (281 mg, 5 mmol) at room temperature. The mixture was stirred during 1h until reaction completion (TLC) and filtered to remove the solid base. The solvent was evaporated (15 Torr) and diethyl ether (6 mL) was added to precipitate **4b** which was recovered by filtration. The filtrate was diluted with water (20 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). The combined organics were washed with water and brine, dried (MgSO₄), filtered and evaporated in vacuo (15 Torr) to afford (*R*)-**4aa**.

Analytical and spectroscopical data for compounds **6aa,ag,ah**⁸ and **6ba**¹⁰ have been reported. Data for the other obtained compounds **6** follow.

(*R*)-tert-Butyl 2-(4-(tert-butyl)benzyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate (6ab). Colorless oil, IR (film) (ν_{\max} , cm⁻¹): 738, 844, 921, 1020, 1150, 1215, 1252, 1367, 1464, 1608, 1709, 1738 and 2963. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ_{H} 1.24 (9H, s, C₆H₄C(CH₃)₃), 1.38 (9H, s, CO₂C(CH₃)₃), 3.12 (1H, d, ²*J*_{HH} = 17.3 Hz, C(3)-H_A indanone), 3.16 (1H, d, ²*J*_{HH} = 13.9 Hz, CH_AH_BC₆H₄C(CH₃)₃), 3.45 (1H, d, ²*J*_{HH} = 14.2 Hz, CH_AH_BC₆H₄C(CH₃)₃), 3.57 (1H, d, ²*J*_{HH} = 17.2 Hz, C(3)-H_B indanone), 7.08 (2H, d, ³*J*_{HH} = 8.3 Hz, C₆H₄C(CH₃)₃), 7.19 (2H, d, ³*J*_{HH} = 8.4 Hz, C₆H₄C(CH₃)₃), 7.30-7.36 (2H, m, C(4)-H, C(6)-H indanone), 7.51 (1H, td, ³*J*_{HH} = 7.4 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.2 Hz, C(5)-H indanone), 7.73 (1H, d, ³*J*_{HH} = 7.7 Hz, C(7)-H indanone). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ_{C} 27.8 (CO₂C(CH₃)₃), 31.2 (C₆H₄C(CH₃)₃), 34.3 (C₆H₄C(CH₃)₃), 35.7 and 38.9 (2C, CH₂C₆H₄C(CH₃)₃ and C(3) indanone), 62.7 (C(2) indanone), 82.0 (CO₂C(CH₃)₃), 124.5, 125.0, 126.1, 127.3, 129.6, 133.8, 134.9, 135.3, 149.4 and 153.4 (10C, ArC), 169.7 (CO₂C(CH₃)₃), 202.6 (C=O indanone). MS, m/z (%) = 322 (M-C₄H₈, 67), 277 (100). HRMS (EI), m/z calcd for C₂₁H₂₂O₃ (M-C₄H₈) 322.1569, found 322.1891. HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, *t*_r = 6.9, 7.9 min (26:74).

(*R*)-tert-Butyl 2-(3-methylbenzyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate (6ac). Colorless oil, IR (film) (ν_{\max} , cm⁻¹): 702, 748, 781, 846, 936, 1027, 1152, 1215, 1255, 1368, 1464, 1607, 1711, 1737, 2927 and 2977. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ_{H} 1.38 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.24 (3H, s, CH₃), 3.11 (1H, d, ²*J*_{HH} = 17.2 Hz, C(3)-H_A indanone), 3.18 (1H, d, ²*J*_{HH} = 14.0 Hz, CH_AH_BC₆H₄CH₃), 3.43 (1H, d, ²*J*_{HH} = 14.1 Hz, CH_AH_BC₆H₄CH₃), 3.56 (1H, d, ²*J*_{HH} = 17.2 Hz, C(3)-H_B indanone), 6.97-6.93 (3H, m, Ar-H), 7.08-7.04 (1H, m, Ar-H), 7.35-7.29 (2H, m, Ar-H), 7.51 (1H, td, ³*J*_{HH} = 7.5 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.2 Hz, C(5)-H indanone), 7.73 (1H, d, ³*J*_{HH} = 7.7 Hz, C(7)-H indanone). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ_{C} 21.3 (C₆H₄CH₃), 27.7 (CO₂C(CH₃)₃), 35.6 and 39.3 (2C, CH₂C₆H₄CH₃ and C(3) indanone), 62.5 (C(2) indanone), 82.0 (CO₂C(CH₃)₃), 124.4, 126.1, 126.9, 127.3, 127.4, 128.0, 130.7, 135.0, 135.4, 136.8, 137.7 and 153.4 (12C, ArC), 169.7 (CO₂C(CH₃)₃), 202.6 (C=O indanone). MS, m/z (%) = 280 (M-C₄H₈, 75), 235 (100). HRMS

(EI), m/z calcd for $C_{18}H_{16}O_3$ (M- C_4H_8) 280.1099, found 280.1082. HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 99:1, 0.5 mL/min, $t_r = 13.4, 15.4$ min (26:74).

(R)-tert-Butyl 2-(4-cyanobenzyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate (6ad). White solid, mp 118-120 °C, IR (KBr) (ν_{max} , cm^{-1}): 574, 737, 762, 848, 857, 1142, 1243, 1289, 1369, 1608, 1705, 1739, 2231, 2932 and 2972. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ_H 1.36 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 3.04 (1H, d, $^2J_{HH} = 17.2$ Hz, C(3)- H_A indanone), 3.33 (1H, d, $^2J_{HH} = 14.1$ Hz, $CH_AH_B C_6H_4CN$), 3.45 (1H, d, $^2J_{HH} = 14.1$ Hz, $CH_AH_B C_6H_4CN$), 3.58 (1H, d, $^2J_{HH} = 17.2$ Hz, C(3)- H_B indanone), 7.28 (2H, d, $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, C_6H_4CN), 7.32-7.37 (2H, m, C(4)-H, C(6)-H indanone), 7.47 (2H, d, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, C_6H_4CN), 7.55 (1H, td, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, $^4J_{HH} = 1.0$ Hz, C(5)-H indanone), 7.73 (1H, d, $^3J_{HH} = 7.3$ Hz, C(7)-H indanone). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ_C 27.7 ($CO_2C(CH_3)_3$), 35.7 and 39.2 (2C, $CH_2C_6H_4CN$ and C(3) indanone), 61.8 (C(2) indanone), 82.5 ($CO_2C(CH_3)_3$), 110.6 (ArC), 118.7 (CN), 124.6, 126.1, 127.7, 130.7, 131.9, 135.1, 135.4, 142.5 and 152.8 (9C, ArC), 169.3 ($CO_2C(CH_3)_3$), 202.0 (C=O indanone). MS, m/z (%) = 247 (M- $CO_2C_4H_8$, 41), 131 (100). HRMS (EI), m/z calcd for $C_{17}H_{13}NO$ (M- $CO_2C_4H_8$) 247.0997, found 247.0983. Anal. Calcd for $C_{22}H_{21}NO_3$ (347.15): C, 76.06; H, 6.09; N, 4.03%. Found: C, 76.05; H, 6.10; N, 3.99%. HPLC: DAICEL Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, $t_r = 9.7, 11.5$ min (75:25).

(R)-tert-Butyl 1-oxo-2-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate (6ae). White solid, mp 87-89 °C, IR (KBr) (ν_{max} , cm^{-1}): 764, 821, 847, 908, 1015, 1068, 1125, 1158, 1235, 1324, 1607, 1617, 1700, 1717, 2919, 2969 and 2990. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ_H 1.37 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 3.06 (1H, d, $^2J_{HH} = 17.2$ Hz, C(3)- H_A indanone), 3.31 (1H, d, $^2J_{HH} = 14.1$ Hz, $CH_AH_B C_6H_4CF_3$), 3.49 (1H, d, $^2J_{HH} = 14.1$ Hz, $CH_AH_B C_6H_4CF_3$), 3.58 (1H, d, $^2J_{HH} = 17.2$ Hz, C(3)- H_B indanone), 7.32-7.27 (2H, m, C(4)-H, C(6)-H indanone), 7.35 (2H, d, $^3J_{HH} = 7.5$ Hz, $C_6H_4CF_3$), 7.44 (2H, d, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, $C_6H_4CF_3$), 7.54 (1H, td, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, $^4J_{HH} = 0.9$ Hz, C(5)-H indanone), 7.74 (1H, d, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, C(7)-H indanone). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ_C 27.7 ($CO_2C(CH_3)_3$), 35.7 and 38.9 (2C, $CH_2C_6H_4CF_3$ and C(3) indanone), 62.1 (C(2) indanone), 82.4 ($CO_2C(CH_3)_3$), 124.6, 125.1, 125.1, 125.2, 126.1, 127.6, 130.3, 135.2, 135.3, 141.1 and 153.0 (11C, 10 x ArC and CF_3), 169.4 ($CO_2C(CH_3)_3$), 202.2 (C=O indanone). MS, m/z (%) = 334 (M- C_4H_8 , 45), 157 (100). HRMS (EI), m/z calcd for $C_{18}H_{13}F_3O_3$ (M- C_4H_8) 334.0817, found 334.0844. Anal. Calcd for $C_{22}H_{21}F_3O_3$ (390.14): C, 67.68; H, 5.42%. Found: C, 67.80; H, 5.35%. HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, $\lambda = 210$ nm, *n*-hexane/2-propanol, 99:1, 1.0 mL/min, $t_r = 6.3, 7.3$ min (76:24).

(R)-tert-Butyl 2-(naphthalen-2-ylmethyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate (6af). White solid, mp 77-79 °C, IR (KBr) (ν_{max} , cm^{-1}): 729, 747, 811, 845, 1152, 1282, 1368, 1437, 1464, 1604, 1709, 1726, 2924 and 2978. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ_H 1.39 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 3.17 (1H, d, $^2J_{HH} = 17.2$ Hz, C(3)- H_A indanone), 3.42 (1H, d, $^2J_{HH} = 14.1$ Hz, $CH_AH_B Naph$), 3.58 (1H, d, $^2J_{HH} = 17.2$ Hz, C(3)- H_B indanone), 3.62 (1H, d, $^2J_{HH} = 14.1$ Hz, $CH_AH_B Naph$), 7.32-7.27 (3H, m, Ar-H), 7.42-7.38 (2H, m, Ar-H), 7.48 (1H, td, $^3J_{HH} = 7.5$ Hz, $^4J_{HH} = 1.1$ Hz, Ar-H), 7.66-7.62 (2H, m, Ar-H), 7.75-7.71 (3H, m, Ar-H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ_C 27.8 ($CO_2C(CH_3)_3$), 35.6 and 39.4 (2C, CH_2Np and C(3) indanone), 62.5 (C(2) indanone), 82.1

(CO₂C(CH₃)₃), 124.5, 125.5, 125.9, 126.1, 127.4, 127.5, 127.5, 127.8, 128.2, 128.7, 132.2, 133.2, 134.5, 135.0, 135.3 and 153.3 (16C, ArC), 169.7 (CO₂C(CH₃)₃), 202.6 (C=O indanone). MS, m/z (%) = 272 (M-CO₂C₄H₈, 52), 141 (100). HRMS (EI), m/z calcd for C₂₀H₁₆O (M-CO₂C₄H₈) 272.1201, found 272.1201. Anal. Calcd for C₂₅H₂₄O₃ (372.17): C, 80.62; H, 6.49%. Found: 80.31; H, 6.42%. HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 97:3, 1.0 mL/min, t_r = 10.9, 12.3 min (25:75).

(R)-tert-Butyl 1-oxo-2-(prop-2-yn-1-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate (6ai). White solid, mp 93-95 °C, IR (KBr) (ν_{max}, cm⁻¹): 646, 664, 771, 844, 935, 1034, 1147, 1158, 1255, 1292, 1333, 1370, 1429, 1466, 1606, 1701, 1729, 2935, 2983 and 3287. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ_H 1.37 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.81 (1H, t, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, CH_AH_BC≡CH), 2.79 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, CH_AH_BC≡CH), 2.96 (1H, dd, ²J_{HH} = 16.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, CH_AH_BC≡CH), 3.35 (1H, d, ²J_{HH} = 17.2 Hz, C(3)-H_A indanone), 3.65 (1H, d, ²J_{HH} = 17.3 Hz, C(3)-H_B indanone), 7.39 (1H, t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, C(6)-H indanone), 7.51 (1H, d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, C(4)-H indanone), 7.63 (1H, td, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, C(5)-H indanone), 7.77 (1H, d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, C(7)-H indanone). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ_C 23.6 (CH₂C≡CH), 27.6 (CO₂C(CH₃)₃), 36.7 (C(3) indanone), 59.7 (C(2) indanone), 70.2 (C≡CH), 79.6 and 82.3 (2C, CO₂C(CH₃)₃ and C≡CH), 124.6, 126.2, 127.6, 135.2, 135.3 and 153.4 (6C, ArC), 168.9 (CO₂C(CH₃)₃), 201.4 (C=O indanone). MS, m/z (%) = 214 (M-C₄H₈, 77), 157 (100). HRMS (EI), m/z calcd for C₁₃H₁₀O₃ (M-C₄H₈) 214.0630, found 214.0518. Anal. Calcd for C₁₇H₁₈O₃ (270.13): C, 75.53; H, 6.71%. Found: C, 74.97; H, 6.68%. HPLC: Daicel Chiralpak AD-H, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 99:1, 0.5 mL/min, t_r = 19.4, 21.8 min (30:70).

(R)-tert-Butyl 2-benzyl-5-methoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate (6ca). Colorless oil, IR (film) (ν_{max}, cm⁻¹): 702, 844, 1027, 1090, 1153, 1262, 1368, 1454, 1493, 1600, 1705, 1735, 2931 and 2977. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ_H 1.39 (9H, s, C(CH₃)₃), 3.05 (1H, d, ²J_{HH} = 17.2 Hz, C(3)-H_A indanone), 3.24 (1H, d, ²J_{HH} = 14.1 Hz, CH_AH_BPh), 3.42 (1H, d, ²J_{HH} = 14.1 Hz, CH_AH_BPh), 3.52 (1H, d, ²J_{HH} = 17.2 Hz, C(3)-H_B indanone), 3.83 (3H, s, C(5)-OCH₃), 6.76 (1H, d, ²J_{HH} = 1.9 Hz, C(4)-H indanone), 6.84 (1H, dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ²J_{HH} = 2.2 Hz, C(6)-H indanone), 7.18-7.10 (5H, m, Ph), 7.65 (1H, d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, C(7)-H indanone). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ_C 27.7 (CO₂C(CH₃)₃), 35.5 and 39.3 (2C, CH₂Ph and C(3) indanone), 55.5 (OCH₃), 62.6 (C(2) indanone), 81.9 (CO₂C(CH₃)₃), 109.1, 115.5, 126.2, 126.5, 128.1, 128.5, 129.9, 137.0, 156.4 and 165.5 (10C, ArC), 169.9 (CO₂C(CH₃)₃), 200.6 (C=O indanone). MS, m/z (%) = 296 (M-C₄H₈, 44), 161 (100). HRMS (EI), m/z calcd for C₁₈H₁₆O₄ (M-C₄H₈) 296.1049, found 296.1057. HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 97:3, 1.0 mL/min, t_r = 8.8, 10.3 min (70:30).

(R)-tert-Butyl 2-benzyl-5,6-dimethoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate (6da). Pale brown solid, mp 158-160 °C, IR (KBr) (ν_{max}, cm⁻¹): 706, 864, 1029, 1109, 1151, 1223, 1276, 1315, 1368, 1455, 1471, 1501, 1592, 1703, 2937 and 2981. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ_H 1.39 (9H, s, C(CH₃)₃), 3.01 (1H, d, ²J_{HH} = 17.0 Hz, C(3)-H_A indanone), 3.27 (1H, d, ²J_{HH} = 14.1 Hz, CH_AH_BPh), 3.41 (1H, d, ²J_{HH} = 14.3 Hz, CH_AH_BPh), 3.46 (1H, d, ²J_{HH} = 16.9 Hz, C(3)-H_B indanone), 3.91, 3.89 (6H, 2 x s, C(5)-OCH₃, C(6)-OCH₃), 6.75 (1H, s, C(4)-H indanone),

7.16-7.13 (6 H, m, C(7)-H, Ph). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ_{C} 27.8 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.3 and 39.3 (2C, CH_2Ph and C(3) indanone), 56.0 and 56.1 (2C, C(5)- OCH_3 and C(6)- OCH_3), 62.6 (C(2) indanone), 81.9 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 104.7, 106.9, 126.5, 128.1, 128.1, 129.9, 137.0, 148.9, 149.4 and 155.7 (10C, ArC), 170.1 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 201.1 (C=O indanone). MS, m/z (%) = 282 (M- $\text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_8$, 81), 191 (100). HRMS (EI), m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (M- $\text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_8$) 282.1256, found 282.1260. Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (382.18): C, 72.23; H, 6.85%. Found: C, 71.63; H, 6.85%. HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 92:8, 1.0 mL/min, t_{r} = 8.3, 9.9 min (67:33).

(R)-tert-Butyl 2-benzyl-5-chloro-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate (6ea). White solid, mp 95-96 °C, IR (KBr) (ν_{max} , cm^{-1}): 701, 841, 935, 1148, 1250, 1368, 1423, 1578, 1601, 1706, 1733, 2931 and 2977. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ_{H} 1.38 (9 H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.09 (1 H, d, $^2J_{\text{HH}} = 17.4$ Hz, C(3)- H_{A}), 3.29 (1 H, d, $^2J_{\text{HH}} = 14.1$ Hz, $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}\text{Ph}$), 3.39 (1 H, d, $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ Hz, $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}\text{Ph}$), 3.53 (1 H, d, $^2J_{\text{HH}} = 17.5$ Hz, C(3)- H_{B}), 7.12-7.21 (5 H, m, Ph), 7.28-7.32 (2 H, m, C(4)-H, C(6)-H), 7.64 (1 H, d, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, C(7)-H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ_{C} 27.7 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.2 and 39.2 (2C, CH_2Ph and C(3) indanone), 62.5 (C(2) indanone), 82.3 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 125.5, 126.3, 126.8, 128.3, 128.3, 129.9, 133.9, 136.4, 141.5 and 154.7, (10C, ArC), 169.4 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 201.3 (C=O indanone). MS, m/z (%) = 300 (M- C_4H_8 , 63), 91 (100). HRMS (EI), m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$ (M- C_4H_8) 300.0553, found 300.0539. Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClO}_3$ (356.12): C, 70.68; H, 5.93%. Found: C, 71.18; H, 5.88%. HPLC: Daicel Chiralcel OD-H, λ = 210 nm, *n*-hexane/2-propanol, 99:1, 0.5 mL/min, t_{r} = 15.9, 18.7 min (69:31).

Acknowledgments

We thank the financial support from the Spanish Ministerio de Ciencia e Innovación (projects CTQ2007-62771/BQU and Consolider Ingenio 2010, CSD2007-00006), the Generalitat Valenciana (Prometeo/2009/039), FEDER and the University of Alicante. S. T. thanks the Generalitat Valenciana for a pre-doctoral fellowship.

References

1. Review: Cozzi, P. G.; Hilgraf, R.; Zimmermann, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5969.
2. Review: Benettis, S.; Romagnolis, R.; de Risi, C.; Spalluto, G.; Zanirato, V. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1065.
3. (a) Trost, B. M.; Radinov, R.; Grenzer, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7879. (b) Trost, B. M.; Ariza, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10727. (c) Brunel, J. M.; Tenaglia, A.; Buono, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3585. (d) Trost, B. M.; Sacchi, K. L.; Schroeder, G. M.; Asakawa, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3427. (e) Nemoto, T.; Fukuda, T.; Matsumoto, T.; Hitomi, T.; Hamada, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1504.

4. Reviews: (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726. (b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. (c) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719. (d) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. (e) *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.
5. *Asymmetric Phase-Transfer Catalysis*; Maruoka, K., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.
6. *Cinchona Alkaloids in Synthesis & Catalysis*; Song, C. E., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2009.
7. (a) Manabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5807-5810. (b) Manabe, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14465.
8. Ooi, T.; Miki, T.; Taniguchi, M.; Shiraishi, M.; Takeuchi, M.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3796.
9. Dehmlow, E. V.; Düttmann, S.; Neumann, B.; Stammer, H.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2087.
10. Park, E. J.; Kim, M. H.; Kim, D. Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6897.
11. (a) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 927. (b) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C.; Ortega, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2603.
12. Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C.; Ortega, F. J.; Yus, M. *Arkivoc* **2005**, (vi), 222.
13. (a) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Ortega, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 265. (b) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Ortega, F. J.; Tarí, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2279.
14. (a) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3277. (b) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Molecules* **2004**, *9*, 349. (c) Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1186.
15. Tarí, S.; Chinchilla, R.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2651.
16. Moss, T. A.; Fenwick, D. R.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10076.
17. House, H. O.; Hudson, C. B. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 647.
18. Alemán, J.; Reyes, E.; Richter, B.; Overgaard, J.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2007**, 3921.
19. Wu, F.; Li, H.; Hong, R.; Deng, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 947.

Índice



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

PRÓLOGO	7
RESUMEN/SUMMARY	15
INTRODUCCIÓN GENERAL	19
1. ORGANOCATÁLISIS ENANTIOSELECTIVA	21
1.1. INTRODUCCIÓN	21
1.2. MODOS DE ACTIVACIÓN E INDUCCIÓN ASIMÉTRICA UTILIZANDO ORGANOCATALIZADORES	24
2. SALES DE AMONIO CUATERNARIAS QUIRALES COMO ORGANOCATALIZADORES	25
2.1. INTRODUCCIÓN	25
2.2. CATÁLISIS POR TRANSFERENCIA DE FASE ENANTIOSELECTIVA	27
2.2.1. Introducción	27
2.2.2. Mecanismo General de la Catálisis por Transferencia de Fase Enantioselectiva	28
2.2.2.1. <i>Reacciones de Sustitución Nucleofílica</i>	29
2.2.2.2. <i>Reacciones de Adición Nucleofílica a Dobles Enlaces X=Y Electrofílicos</i>	31
2.2.3. Catalizadores Quirales de Transferencia de Fase Derivados de Alcaloides de <i>Cinchona</i>	32
2.2.3.1. <i>Alcaloides del Género Cinchona</i>	32
2.2.3.2. <i>Sales de Amonio de Cinchona en Síntesis Asimétrica</i>	37
2.2.3.3. <i>Coordinación de Enolatos a Sales de Amonio de Cinchona</i>	45
Capítulo I. CUATERNIZACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE β-CETOÉSTERES	47
I.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	49
I.1.1. INTRODUCCIÓN	51
I.1.2. ADICIÓN MICHAEL ENANTIOSELECTIVA DE β -CETOÉSTERES CÍCLICOS	52
I.1.3. ALQUILACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE β -CETOÉSTERES CÍCLICOS	57

I.1.4. AMINACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE β -CETOÉSTERES CÍCLICOS	60
I.2. OBJETIVOS	65
I.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	69
I.3.1. PREPARACIÓN DE LAS SALES DE AMONIO DIMÉRICAS 1-4	71
I.3.2. PREPARACIÓN DE β -CETOÉSTERES CÍCLICOS	75
I.3.3. SALES DE AMONIO DIMÉRICAS DE <i>CINCHONA</i> COMO ORGANOCATALIZADORES EN ADICIONES MICHAEL ENANTIOSELECTIVAS	76
I.3.3.1. Estudios de Optimización	77
I.3.3.2. Estudio de Otros Sustratos	81
I.3.4. SALES DE AMONIO DIMÉRICAS DE <i>CINCHONA</i> COMO ORGANOCATALIZADORES EN ALQUILACIONES ENANTIOSELECTIVAS	92
I.3.4.1. Estudios de Optimización	92
I.3.4.2. Estudio de Otros Sustratos	98
I.3.5. SALES DE AMONIO DIMÉRICAS DE <i>CINCHONA</i> COMO ORGANOCATALIZADORES EN AMINACIONES ENANTIOSELECTIVAS	102
I.3.5.1. Estudios de Optimización	102
I.3.5.2. Estudio de Otros Sustratos	106
I.4. PARTE EXPERIMENTAL	111
I.4.1. GENERAL	113
I.4.1.1. Disolventes y Reactivos	113
I.4.1.2. Instrumentación	113
I.4.1.3. Cromatografía	114
I.4.2. DESCRIPCIÓN DE LAS EXPERIENCIAS	114
I.4.2.1. Preparación del 9,10-Bis(clorometil)antraceno	114
I.4.2.2. Preparación de las Sales de Amonio 1a y 2	114
I.4.2.3. Preparación de las Sales de Amonio 3a y 4	115
I.4.2.4. Preparación de la Sal de Amonio 1b	116
I.4.2.5. Preparación de las Sales de Amonio 3b y 3c	116
I.4.2.6. Preparación de la Sal de Amonio 8	117

I.4.2.7. Preparación de los β -Cetoésteres <i>terc</i> -Butílicos Derivados de Indanona 5a,d-h	117
I.4.2.8. Preparación del β -Cetoéster Metílico Derivado de Indanona 5b	118
I.4.2.9. Preparación del β -Cetoéster Metílico Derivado de Tetralona 5c	118
I.4.2.10. Preparación de 2,5-Dioxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxilato de <i>terc</i> -Butilo (5k)	119
I.4.2.11. Preparación de 3-Fenil-2-oxoindolina-1-carboxilato de <i>terc</i> -Butilo (5l)	119
I.4.2.12. Preparación de Acrilato de 1-Naftilo (6f)	120
I.4.2.13. Preparación de Prop-2-enotioato de <i>S</i> -1-Naftilo (6g)	120
I.4.2.14. Adición Michael Enantioselectiva de β -Cetoésteres. Procedimiento General	121
I.4.2.15. Condensación Aldólica Intramolecular de 7aa	126
I.4.2.16. Alquilación Enantioselectiva de β -Cetoésteres en Condiciones de Transferencia de Fase. Procedimiento General	126
I.4.2.17. Aminación Enantioselectiva de β -Cetoésteres en Condiciones de Transferencia de Fase. Procedimiento General	131
Capítulo II. CUATERNIZACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE OXAZOL-5(4H)-ONAS	
II.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	137
II.1.1. INTRODUCCIÓN	139
II.1.2. SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE α -AMINOÁCIDOS α,α -DISUSTITUIDOS	142
II.1.2.1. Alquilación Electrofílica Enantioselectiva de Derivados de α -Aminoácidos α -Sustituidos	144
II.2. OBJETIVOS	151
II.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	155
II.3.1. PREPARACIÓN DE OXAZOL-5(4H)-ONAS 4-SUSTITUIDAS	157
II.3.2. SALES DE AMONIO DIMÉRICAS DE <i>CINCHONA</i> COMO ORGANOCATALIZADORES EN LA ALQUILACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE OXAZOL-5(4H)-ONAS	159
II.3.2.1. Estudios de Optimización	159
II.3.2.2. Estudio de Otros Sustratos	164

II.4. PARTE EXPERIMENTAL	171
II.4.1. GENERAL	173
II.4.1.1. Disolventes y Reactivos	173
II.4.1.2. Instrumentación y Cromatografía	173
II.4.2. DESCRIPCIÓN DE LAS EXPERIENCIAS	173
II.4.2.1. Preparación de los <i>N</i> -Benzoil- α -aminoácidos	173
II.4.2.2. Preparación de (<i>S</i>)-4-Bencil-2-feniloxazol-5(4 <i>H</i>)-ona ((<i>S</i>)- 14a)	173
II.4.2.3. Preparación de (<i>S</i>)-4-Bencil-2-(4-metoxifenil)oxazol-5(4 <i>H</i>)-ona ((<i>S</i>)- 14b)	174
II.4.2.4. Preparación de las 2-Ariloxazol-5(4 <i>H</i>)-onas 4-Sustituidas 14c-g	174
II.4.2.5. Reacción de Alquilación Enantioselectiva de Oxazol-5(4 <i>H</i>)-onas en Condiciones de Transferencia de Fase. Procedimiento General	175
 Capítulo III. CIANOFORNILACIÓN ENANTIOSELEC- TIVA DE ALDEHÍDOS	177
III.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	179
III.1.1. INTRODUCCIÓN	181
III.1.2. SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE CINHIDRINAS	184
III.2. OBJETIVOS	193
III.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	197
III.4. PARTE EXPERIMENTAL	219
III.4.1. GENERAL	221
III.4.1.1. Disolventes y Reactivos	221
III.4.1.2. Instrumentación	221
III.4.1.3. Cromatografía	221
III.4.2. DESCRIPCIÓN DE LAS EXPERIENCIAS	221
III.4.2.1. Preparación de 4-Acetoxibenzaldehído (17k)	221
III.4.2.2. Preparación de 4- <i>t</i> -Butildimetilsililoxibenzaldehído (17l)	222
III.4.2.3. Preparación de (<i>E</i>)-2-Metil-3-(2-metiltiazol-4-il)acrilaldehído (20e)	222

Índice

III.4.2.4. Cianofornilación de Aldehídos Usando 1a como Organocatalizador. Procedimiento General	223
CONCLUSIONES	229
LISTA DE ABREVIACIONES	235
BIOGRAFÍA	241
ANEXO: PUBLICACIONES	245
ÍNDICE	279



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

