

DEPARTAMENT DE QUÍMICA ORGÀNICA

DISEÑO DE LIGANDOS QUIRALES CON ESTRUCTURA DE
IMINO- Y AMINOPYRIDINA. APLICACIÓN A LA
REACCIÓN DE HENRY ENANTIOSELECTIVA.

VÍCTOR HERNÁNDEZ OLMOS

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2010

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 26 de juliol de 2010 davant un tribunal format per:

- Dr. Santos Fustero Lardiés
- Dra. Mercedes Amat Tusó
- Dr. Marco Bella
- Dr. Miguel Carda Usó
- Dra. M^a Luz Cardona Prósper

Va ser dirigida per:

Dr. José Ramón Pedro Llinares

Dr. Gonzalo Blay Llinares

©Copyright: Servei de Publicacions
Víctor Hernández Olmos

Dipòsit legal: V-2059-2011

I.S.B.N.: 978-84-370-7919-6

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

VNIVERSITAT  VALÈNCIA

 **Facultat de Química**

Departament de Química Orgànica



**DISEÑO DE LIGANDOS QUIRALES CON
ESTRUCTURA DE IMINO- Y
AMINOPIRIDINA. APLICACIÓN A LA
REACCIÓN DE HENRY
ENANTIOSELECTIVA**

Tesis Doctoral
Víctor Hernández Olmos
Valencia, 2010

Dr. D. José Ramón Pedro Llinares, Catedrático de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica de la Universitat de València, **Dr. D. Gonzalo Blay Llinares**, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universitat de València.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “**Diseño de ligandos quirales con estructura de imino- y aminopiridina. Aplicación a la reacción de Henry enantioselectiva**” ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universitat de València por el licenciado en Química **D. Víctor Hernández Olmos** y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Valencia, Mayo 2010

Fdo. José Ramón Pedro Llinares

Fdo. Gonzalo Blay Llinares

A la meua família

Agraïments/Acknowledgements/Agradecimentos

Agrair en primer lloc a la Universitat de València la concessió de la beca predoctoral V Segles, sense la qual haguera sigut molt difícil realitzar aquesta tesi doctoral.

Seguidament, agrair sincerament als meus directors, Gonzalo Blay i José Ramón Pedro, la seua ajuda i l'intens treball realitzat per a que aquesta tesi arribara a bon port. Estendre l'agraïment a la resta de professores del grup d'investigació, Isabel Fernández i Mari Llum Cardona, pel seu suport i les sessions de RMN.

He d'agrair també l'ajuda que m'han prestat tots els companys que han passat pel laboratori durant tots aquests anys, i també estendre l'agraïment als companys del "laboratorio 3" pels seus consells i reactius prestats.

Agrair també l'ajuda prestada pel personal de Secretaria, als tècnics del departament i també al servei de masses, pel seu treball i la seua simpatia.

I would like to express my gratitude to Professor Adri Minnaard for giving me the opportunity to stay 3 months in his group and for his kindly attention.

Mencionar també als meus amics Álvaro i Víctor per les hores de conversa i les partides de frontó que tant bones són per desestressar-se del treball.

Per suposat agrair tot el suport donat per tota la meua família, especialment a ma mare, mon pare, el meu germà i la meua iaia, els quals sempre han estat presents per compartir les alegries i per donar-me suport en els moments baixos de frustració que sempre existeixen durant la realització d'un doctorat. Volia també, recordar en aquestes línees als meus avis que ja no estan entre nosaltres i que tinc molt presents en la meua memòria. Aquesta tesi doctoral també és d'ells.

Finalmente eu gostaria de agradecer especialmente a minha noiva Adriane por todo apoio, amor e compreensão e por me proporcionar força para seguir adiante e lutar por ser uma pessoa melhor.

ÍNDICE

ÍNDICE	1
ABREVIATURAS / ABBREVIATIONS	5
<i>a) En español</i>	5
<i>b) In English</i>	6
1. INTRODUCCIÓN	7
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	9
2.1. La Reacción de Henry	9
2.2. Reacción de Henry Enantioselectiva	13
2.2.1. Catalizadores Basados en Complejos Metálicos	13
2.2.1.1. Complejos del Grupo de las Tierras Raras	13
2.2.1.2. Complejos de Cinc	17
2.2.1.3. Complejos de Cobre	20
2.2.1.4. Complejos con Otros Iones Metálicos	28
2.2.2. Reacción de Henry Organocatalítica	30
2.2.2.1. Organocatalizadores Derivados de Guanidina	30
2.2.2.2. Organocatalizadores Derivados de Alcaloides de la Quina (<i>Cinchona</i>)	31
2.2.2.3. Organocatalizadores de Tipo Tiourea.....	33
2.2.2.4. Catálisis mediante Sales de Fosfonio.....	33
2.2.2.5. Reacciones Catalizadas por Enzimas	34
2.2.3. Uso de Silil Nitronatos como Nitroalcanos Activados	35
2.3. Reacción de Aza-Henry Enantioselectiva	36
2.3.1. Catalizadores Basados en Complejos Metálicos	36
2.3.1.1. Complejos del Grupo de las Tierras Raras	36
2.3.1.2. Complejos de Cinc	37
2.3.1.3. Complejos de Cobre	38
2.3.1.4. Complejos de Otros Iones Metálicos.....	41
2.3.2. Reacción de Aza-Henry Organocatalítica	42
2.3.2.1. Organocatalizadores de Tipo Urea y Tiourea	42
2.3.2.2. Catálisis con Sales de Piridinio y Amonio	47
2.3.2.3. Organocatalizadores Derivados de Alcaloides de la Quina (<i>Cinchona</i>)	49
2.3.2.4. Catálisis por Ácidos de Brønsted	50
3. OBJETIVOS	51
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	53
4.1. Diseño de Nuevos Ligandos Quirales N,N con Simetría C_1	53
4.1.1. Diseño y Síntesis de Ligandos de Tipo Iminopiridina	53
4.1.1.1. Introducción	53
4.1.1.2. Síntesis de las Cetonas Quirales 12 , 15 y 16	56
4.1.1.3. Síntesis de las Piridinalquilaminas 18 y 20	58

4.1.1.4. Síntesis de las Iminopiridinas 1-3 y 5-10	59
4.1.1.5. Síntesis de la Iminopiridina 4	61
4.1.2. Diseño y Síntesis de Ligandos de Tipo Aminopiridina	62
4.1.2.1. Introducción	62
4.1.2.2. Síntesis de las Aminopiridinas 29-32	63
4.2. Reacciones de Henry Enantioselectivas	65
4.2.1. Adición Enantioselectiva de Nitrometano a Aldehídos Catalizada por Complejos de Cu(II)-Iminopiridina	65
4.2.1.1. Optimización de las Condiciones de Reacción	65
4.2.1.2. Alcance y Limitaciones de la Reacción	69
4.2.1.3. Consideraciones Estereoquímicas	72
4.2.2. Adición Enantioselectiva de Nitroalcanos a Aldehídos Catalizada por Complejos de Cu (II)-Aminopiridina	74
4.2.2.1. Optimización de las Condiciones de Reacción	74
4.2.2.2. Alcance y Limitaciones de la Reacción	75
4.2.2.3. Consideraciones Estereoquímicas	78
4.2.2.4. Aplicaciones Sintéticas de la Reacción de Henry.....	79
4.2.3. Adición Enantioselectiva de 4-Nitrobutanoato de Metilo a Aldehídos Catalizada por Complejos de Cu (II)-Aminopiridina. Síntesis de Lactamas Quirales y Otros Derivados	83
4.2.3.1. Optimización de las Condiciones de Reacción	84
4.2.3.2. Alcance y Limitaciones de la Reacción	85
4.2.3.3. Síntesis de 5-Hidroxi-2-pirrolidinonas Quirales.....	87
4.2.3.4. Síntesis de δ -Lactonas y Derivados del Ácido Levulínico	88
4.2.3.5. Consideraciones Estereoquímicas	89
4.2.4. Adición Enantioselectiva de Bromonitrometano a Aldehídos Catalizada por Complejos de Cu (II)-Aminopiridina	92
4.2.4.1. Optimización de las Condiciones de Reacción	92
4.2.4.2. Alcance y Limitaciones de la Reacción	94
4.2.4.3. Consideraciones Estereoquímicas	96
4.2.5. Adición Enantioselectiva de Nitrometano a α -Cetoésteres Catalizada por Complejos Cu (II)-Iminopiridina	98
4.2.5.1. Optimización de las Condiciones de Reacción	98
4.2.5.2. Alcance y Limitaciones de la Reacción	102
4.2.5.3. Consideraciones Mecánísticas y Estereoquímicas	104
4.2.6. Adición Enantioselectiva de Nitrometano a Hidratos de Arilglioxal Catalizada por Complejos Cu(II)-Iminopiridina	107
4.2.6.1. Optimización de las Condiciones de Reacción	107
4.2.6.2. Alcance y Limitaciones de la Reacción	109
4.2.6.3. Modificaciones Sintéticas	111
4.2.6.4. Consideraciones Estereoquímicas	113

4.2.7.	Adición Enantioselectiva de Nitrometano a <i>N</i> -Sulfoniliminas.....	114
4.2.7.1.	Optimización de las Condiciones de Reacción	114
4.2.7.2.	Alcance y Limitaciones de la Reacción	117
4.2.7.3.	Modificaciones Sintéticas. Determinación de la Estereoquímica Absoluta	120
4.2.7.4.	Consideraciones Estereoquímicas	121
5.	EXPERIMENTAL SECTION	123
5.1.	Synthesis and Characterization of the Ligands	125
5.1.1.	Synthesis and Characterization of Chiral Ketones 12 , 15 and 16	125
5.1.2.	Synthesis and Characterization of Pyridinalkylamines 18 and 20	127
5.1.3.	Synthesis and Characterization of the Iminopyridine Ligands	129
5.1.4.	Synthesis and Characterization of the Aminopyridine Ligands	133
5.2.	Enantioselective Henry Reactions	136
5.2.1.	Enantioselective Addition of Nitromethane to Aldehydes Catalyzed by Iminopyridine-Cu(II) Complexes.....	136
5.2.1.1.	Synthesis and Characterization of Noncommercial Aldehydes.....	136
5.2.1.2.	General Procedure and Characterization of Henry Products 39c,d,f,h,i	136
5.2.2.	Enantioselective Addition of Nitroalkanes to Aldehydes Catalyzed by Aminopyridine-Cu(II) Complexes	139
5.2.2.1.	Synthesis and Characterization of Noncommercial Nitroalkane 40c	139
5.2.2.2.	General Procedure and Characterization of Henry Products.....	139
5.2.2.3.	Synthesis of Sotalol, Isoproterenol and Miconazole	153
5.2.2.4.	Computational Methods.	158
5.2.3.	Enantioselective Addition of Methyl 4-Nitrobutanoate to Aldehydes.....	161
5.2.3.1.	Synthesis and Characterization of Noncommercial Nitroalkane 59	161
5.2.3.2.	General Procedure and Characterization of Henry Products.....	161
5.2.3.3.	Synthesis and Characterization of γ -Lactams 61	169
5.2.3.4.	Synthetic Transformations	173
5.2.4.	Enantioselective Addition of Bromonitromethane to Aldehydes	176
5.2.4.1.	Synthesis and Characterization of Henry Products	176
5.2.4.2.	Dehalogenation of compound 71a . Determination of the Absolute Stereochemistry	185
5.2.5.	Enantioselective Addition of Nitromethane to α -Ketoesters.....	186
5.2.5.1.	Synthesis and Characterization of Noncommercial α -Ketoesters.....	186
5.2.5.2.	General Procedure and Characterization of the Henry Products.....	189
5.2.6.	Enantioselective Addition of Nitromethane to Hydrates of Arylglyoxal	198
5.2.6.1.	General Procedure and Characterization of the Henry Products.....	198
5.2.6.2.	Synthetic Transformations	201
5.2.7.	Enantioselective Addition of Nitromethane to <i>N</i> -Sulfonylimines	205
5.2.7.1.	Synthesis and Characterization of Noncommercial Sulfonamides.....	205
5.2.7.2.	Synthesis of <i>N</i> -Sulfonyl Imines	206

5.2.7.3. General Procedure and Characterization of the Aza-Henry Products.....	211
5.2.7.4. Synthetic Modifications. Determination of the Absolute Stereochemistry....	216
6. SUMMARY AND CONCLUSIONS	219
7. BIBLIOGRAFÍA/REFERENCES	221
ANEXO: FIGURAS.....	233

ABREVIATURAS / ABBREVIATIONS

a) En español

Å	angstrom
AIBN	azobis(isobutironitrilo)
Cbz	carboxibencilo
d	doblete
dr	relación de diastereoisómeros
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido deuterado
<i>ee</i>	exceso enantiomérico
eq	equivalente
EI	impacto electrónico
Fmoc	9 <i>H</i> -fluoren-9-ilmetoxicarbonilo
g	gramo
h	hora
HMDS	hexametildisililamiduro
HPLC	cromatografía líquida de alta eficacia
Hz	hercio
L	litro
LDA	diisopropilamiduro de litio
M	molar
m	multiplete
min	minuto
nd	no determinado
NOE	efecto nuclear Overhauser
NOESY	espectroscopía de efecto nuclear Overhauser
ppm	partes por millón
PTSA	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
q	cuadruplete
rd	relación diastereoisomérica
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singlete
t	triplete
T	temperatura
t. a.	temperatura ambiente
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo
Tf	trifato (trifluorometanosulfonilo)
TMS	trimetilsililo
Ts	tosilo (<i>p</i> -toluenosulfonilo)
δ	desplazamiento químico

b) In English

Å	ångström
AIBN	azobisisobutyronitrile
br s	broad singlet
Cbz	carboxybenzyl
d	doublet
dr	diastereoisomeric ratio
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO- <i>d</i> ₆	deuterated dimethylsulfoxide
<i>ee</i>	enantiomeric excess
EI	electron impact
eq	equivalent
HMDS	hexamethyldisilylamide
FAB	fast atom bombardment
Fmoc	9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl
g	gram
h	hour
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrum
Hz	hertz
L	litter
LDA	lithium diisopropylamide
m	multiplet
min.	minutes
mp	melting point
MS	mass spectroscopy
nd	not determined
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
ppm	parts per million
PTSA	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
q	quartet
rt	room temperature
s	singlet
t	triplet
T	temperature
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl
Tf	triflate (trifluoromethanesulfonate)
TMS	trimethylsilyl
Ts	tosyl (<i>p</i> -toluenesulfonyl)
δ	chemical shift

1. INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de la quiralidad, hace más de un siglo, supuso el que los químicos tomaran conciencia de la necesidad de desarrollar métodos para obtener sustancias enantioméricamente enriquecidas. La importancia de la quiralidad a nivel molecular se hace patente en el hecho de que la inmensa mayoría de los productos naturales son quirales, dependiendo sus propiedades fisiológicas o farmacológicas de su reconocimiento por parte de receptores biológicos, que también son quirales. Éstos solamente interactuarán adecuadamente con moléculas cuya configuración (estereoquímica absoluta) sea la apropiada. Pero la quiralidad también encuentra aplicabilidad fuera de los sistemas biológicos, en campos como la Ciencia de Materiales. Las propiedades que exhiben los materiales ópticos y electrónicos dependen de conjuntos moleculares altamente ordenados, ordenación que, en muchos casos depende de la quiralidad.

Sin embargo, a pesar de la importancia de la quiralidad, las metodologías para la obtención de moléculas quirales en forma enantioméricamente pura han permanecido muy limitadas hasta recientemente. Ha sido en las últimas décadas cuando se ha descubierto el enorme potencial de la síntesis orgánica para construir moléculas con una quiralidad definida. El desarrollo de nuevas reacciones que en una única etapa puedan formar simultáneamente uno o varios enlaces carbono-carbono y uno o varios estereocentros con elevada estereoselectividad ha resultado crucial para la consecución de los desafíos planteados. Históricamente, los únicos métodos de obtención de compuestos enantioméricamente puros se limitaron inicialmente a la utilización de las fuentes naturales (“chiral pool”) y a la resolución de mezclas racémicas, introduciéndose posteriormente el uso de auxiliares y reactivos quirales. No obstante, a pesar de los espectaculares avances producidos en este campo, la síntesis de compuestos enantioméricamente puros sigue planteando una serie de retos que merecen atención: mayor enantioselectividad, eficiencia sintética, seguridad medioambiental, desarrollo sostenible, etc. Es en este contexto donde emerge la catálisis enantioselectiva, como un área tremendamente prometedora, de gran actualidad e intensa investigación, con aplicaciones que van desde la síntesis en el laboratorio hasta la producción industrial a gran escala.^{1,2} El interés de esta metodología radica en que permite la obtención de productos enriquecidos enantioméricamente con el mínimo gasto de quiralidad y la mínima producción de residuos.^{3,4}

Ha quedado demostrado que moléculas orgánicas relativamente pequeñas pueden conseguir catalizar reacciones de formación de enlaces C-C con elevada enantioselectividad al igual que lo hacen los biocatalizadores o enzimas.⁵⁻⁷ Por otro lado, la utilización de complejos de iones metálicos con ligandos orgánicos quirales es una de las estrategias más comunes para conseguir reacciones enantioselectivas. Así lo

demuestra el espectacular incremento de publicaciones producido en los últimos años. De esta manera, ha sido de gran importancia el diseño racional de nuevos ligandos orgánicos, que sean susceptibles de coordinarse al metal, generando alrededor de él un entorno altamente asimétrico de manera que el complejo formado sea capaz de promover la reacción con buenos rendimientos y enantioselectividades. También es importante que los ligandos sean fáciles de preparar a partir de productos de partida asequibles y que puedan ser preparados en ambas formas enantioméricas. Para conseguir estos complejos versátiles y selectivos se requiere un conocimiento estructural detallado del entorno del ión metálico, que adquiere especial relevancia cuando se pretenden procesos enantioselectivos.

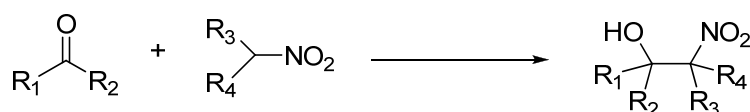
Entre las transformaciones catalíticas enantioselectivas, que implican la formación de enlaces carbono-carbono, las adiciones nucleofílicas a compuestos carbonílicos⁸ han atraído especial interés ya que permiten incrementar la complejidad estructural de las moléculas. Entre las reacciones de este tipo, la reacción nitroaldólica o de Henry⁹ es una de las que más interés ha suscitado en este campo. La reacción de Henry es una reacción de tipo aldólico entre un compuesto carbonílico y un nitroalcano primario o secundario (clásicamente nitrometano), para dar un β -hidroxinitroalcano. Sin embargo la amplia potencial aplicación de esta transformación se había visto limitada debido a la no disponibilidad de catalizadores adecuados para dotar de una estereoquímica única a los nuevos centros estereogénicos generados. La primera versión enantioselectiva de la reacción de Henry fue descrita por Shibasaki en 1992.¹⁰ Desde entonces, el interés en esta área se ha incrementado, habiendo aparecido numerosos trabajos publicados en años recientes empleando tanto catalizadores basados en complejos metálicos como en catalizadores orgánicos (organocatálisis).¹¹

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

2.1. La Reacción de Henry

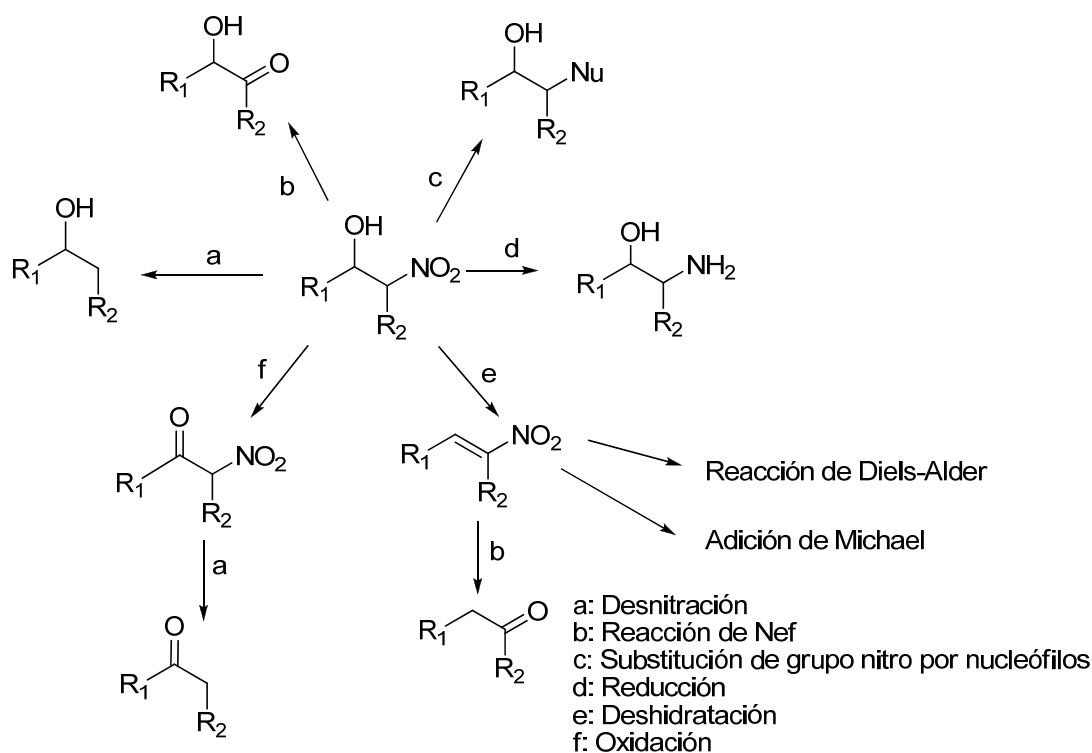
La reacción de Henry (o reacción nitro-aldólica)⁹ se puede definir de forma general como una reacción de acoplamiento entre un compuesto carbonílico y un nitroalcano que tenga átomos de hidrógeno en posición α para dar un β -hidroxinitroalcano (Esquema 1).

Esquema 1: Reacción de Henry



Esta reacción constituye una herramienta fundamental para la construcción de enlaces C-C en química orgánica.¹²⁻¹⁶ Además los β -hidroxinitroalcanos resultantes son “building blocks” muy interesantes para síntesis orgánica ya que pueden ser transformados en diferentes motivos estructurales gracias a la versátil química de los grupos hidroxilo y nitro (Esquema 2).¹⁷

Esquema 2



Por ejemplo, el grupo nitro puede ser eliminado por desnitración con $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$, transformado en carbonilo mediante reacciones de tipo Nef,¹⁸ sufrir desplazamiento por parte de nucleófilos¹⁹ o ser transformado en amina por reducción.²⁰ El β -hidroxinitroalcano puede ser también deshidratado para dar un nitroalqueno o bien se puede oxidar el hidroxilo a cetona. Este conjunto de posibles transformaciones da acceso a una amplia gama de productos. Entre estos, cabe destacar los β -aminoalcoholes, obtenidos por reducción del grupo nitro, muchos de los cuales son productos biológicamente activos (Figura 1).

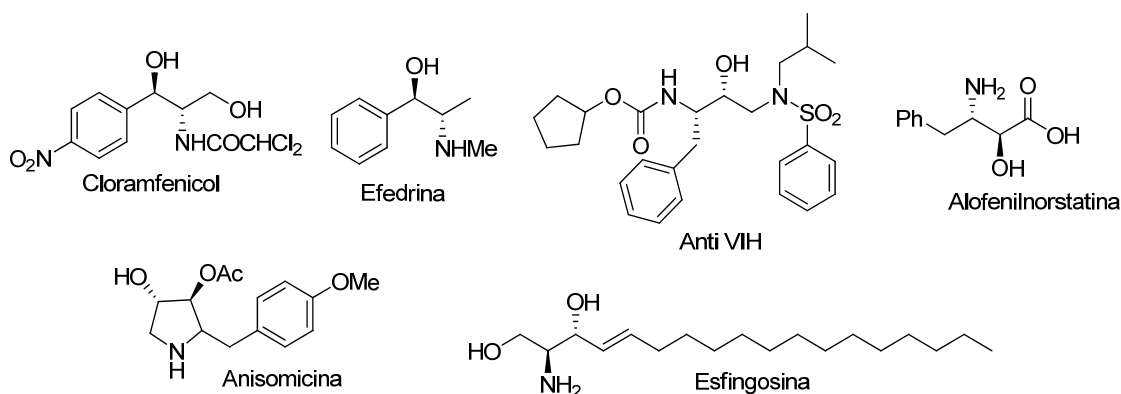


Figura 1: Ejemplos de β -aminoalcoholes biológicamente activos

Uno de los problemas asociados a la reacción de Henry es la obtención de mezclas de diastereoisómeros. La falta de selectividad es debida en gran parte a la reversibilidad de la reacción y también a la fácil epimerización del carbono adyacente al grupo nitro. Además, hay que evitar reacciones laterales competitivas no deseadas como son la deshidratación para dar el nitroalqueno, la formación de productos de condensación aldólica, o la formación de productos secundarios como resultado de reacciones de tipo Nef. Por estas razones, desde su descripción inicial en 1895 se han modificado y optimizado las condiciones de reacción y se han desarrollado nuevas reacciones variando las estructuras de nitroalcanos y compuestos carbonílicos utilizados. Los β -hidroxinitroalcanos se obtienen generalmente con buenos rendimientos por reacción de aldehídos con nitroalcanos en presencia de una cantidad catalítica de base. La reacción puede ser catalizada o promovida por una gran variedad de catalizadores bajo diferentes condiciones. Por nombrar unas pocas, se han empleado bases orgánicas, bases inorgánicas, sales de amonio cuaternario, disolventes próticos y apróticos o condiciones de ausencia de disolvente. El tipo de condiciones que se emplean dependen en gran medida del tipo de funcionalidad presente, la solubilidad de los reactivos y la facilidad para generar el nitronato. Si el nitrocompuesto es relativamente accesible se suele utilizar un gran exceso para que se mantenga una alta concentración del mismo y la reacción progrese hasta completarse. Por otro lado, el uso de un exceso de aldehído puede conducir a reacciones de condensación aldólica competitivas.

Los primeros catalizadores utilizados para promover la reacción de Henry fueron alcóxidos e hidróxidos en disolventes alcohólicos o acuosos.²¹ Estas bases fuertes normalmente se emplearon para promover reacciones entre substratos relativamente simples con una funcionalidad limitada. Aminas como la trietilamina o la diisopropiletilamina han sido utilizadas en disolventes alcohólicos.²²⁻²⁴ La reacción entre nitrometano y aldehídos simples es particularmente sencilla, pero cuando se lleva a cabo con nitroalcanos de cadena más larga la reacción catalizada por hidróxido sódico o aminas tiene lugar de manera muy lenta. En estos casos, la reacción se puede acelerar utilizando bases fuertes no iónicas como la 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG) en disolventes apróticos como éter o tetrahidrofurano.²⁴ Recientemente se han evaluado algunos análogos cíclicos de la TMG y un número creciente de bases aquirales no iónicas como la DBU (Figura 2) que se han mostrado capaces de promover la reacción nitro-aldólica.^{25,26}

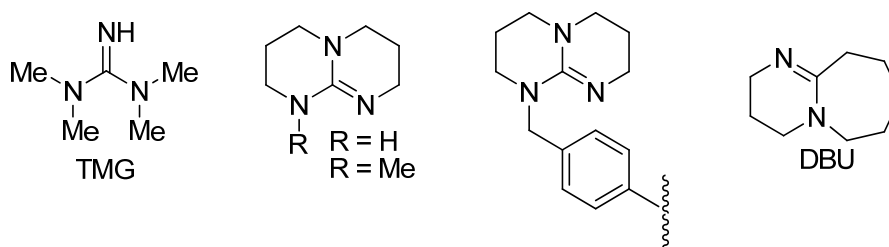


Figura 2

Verkade ha desarrollado una serie de proazafosfatranos (PAP) (Figura 3)²⁷ que utilizadas como bases no iónicas promueven eficientemente la reacción nitroaldólica con cetonas y aldehídos, en presencia de sulfato magnésico como ácido de Lewis para activar el carbonilo. En estas condiciones se consigue evitar la autocondensación del grupo carbonílico obteniendo los productos de Henry con buenos rendimientos.

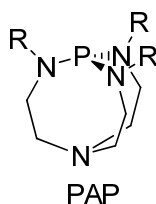
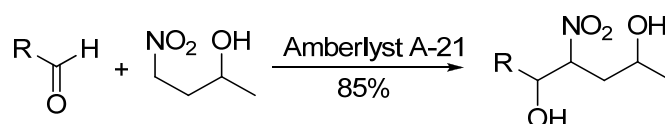


Figura 3

También se ha descrito la utilización de LiAlH_4 en THF como catalizador de la reacción nitro-aldólica entre una variedad de aldehídos alifáticos y aromáticos y nitroalcanos simples como nitrometano, nitroetano o nitropropano,²⁸ aunque los productos se obtuvieron con diastereoselectividades bajas.

Ballini ha empleado Amberlyst A-21 en condiciones libres de disolvente para la preparación de nitrodioles a partir de una serie de aldehídos y 4-nitro-2-butanol (Esquema 3).²⁹ También Ballini en un trabajo posterior ha descrito el uso de cloruro de cetilmetilamonio como agente de transferencia de fase para llevar a cabo la reacción en hidróxido de sodio acuoso.³⁰

Esquema 3



La preparación y uso de catalizadores de tierras raras ha sido descrito por Shibasaki. A partir de SmCl_3 y NaHMDS se prepara fácilmente $\text{Sm}(\text{HMDS})_3$ que puede ser utilizado como catalizador en reacciones nitroaldólicas sencillas entre nitrometano y aldehídos tales como dihidrocinamaldehído, benzaldehído o ciclohexanocarbaldehído.³¹

Estos son algunos ejemplos de catalizadores que se han utilizado en la reacción de Henry no enantioselectiva. La variedad de condiciones desarrolladas permite utilizarla como paso clave en la síntesis de productos naturales en presencia de muchos grupos funcionales sensibles y grupos protectores, por lo tanto se puede conseguir un alto grado de selectividad en la formación de enlaces C-C. Un campo que se ha beneficiado de estas condiciones suaves de reacción es la química de los carbohidratos dónde la compleja variedad de grupos protectores utilizados en la síntesis de este tipo de compuestos y productos relacionados es especialmente tolerante con las condiciones de la reacción de Henry.

2.2. Reacción de Henry Enantioselectiva

Pese a las posibilidades que ofrece la reacción de Henry en la síntesis orgánica, hasta recientemente, su aplicación se había visto reducida por la falta de catalizadores eficaces para controlar la estereoquímica de los nuevos centros quirales formados. La primera versión enantioselectiva de la reacción de Henry fue descrita el año 1992 por Shibasaki¹⁰ utilizando como catalizador un complejo de lantano con BINOL. Desde entonces el interés en esta área ha aumentado considerablemente y se han descrito numerosos sistemas catalíticos^{11,16,32,33} ya sea utilizando catalizadores basados en ácidos de Lewis como organocatalizadores.

Respeto a los compuestos carbonílicos empleados, los más estudiados en catálisis asimétrica han sido los aldehídos y en mucha menor medida los α -cetoésteres y la cetonas.

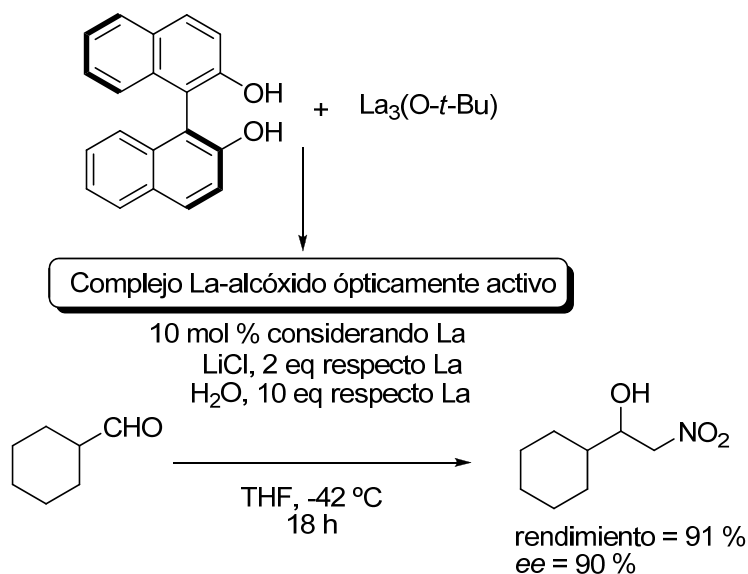
2.2.1. Catalizadores Basados en Complejos Metálicos

En los últimos años han aparecido numerosos ejemplos de aplicación de complejos metálicos como catalizadores ácidos de Lewis en la reacción de Henry enantioselectiva. Entre los iones metálicos utilizados encontramos tierras raras como el La(III) y metales de transición. El metal más utilizado es sin duda el cobre, tanto en su estado de oxidación de Cu(II) como de Cu(I). También ha sido empleado el Zn(II) y en menor medida otros metales como el Co(II).

2.2.1.1. Complejos del Grupo de las Tierras Raras

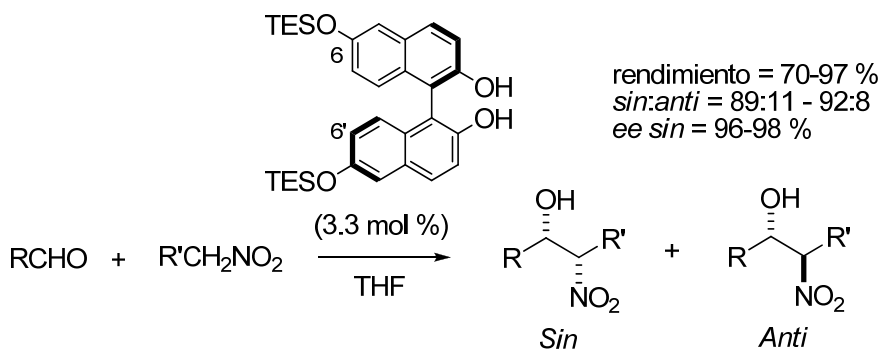
Como se ha mencionado anteriormente la primera referencia de catálisis enantioselectiva en la reacción de Henry fue publicada por Shibasaki¹⁰ en el año 1992. En este primer trabajo, estudiando la basicidad de los alcóxidos de tierras raras Shibasaki y colaboradores observaron que estos eran suficientemente básicos como para promover la reacción de Henry y posteriormente descubrieron que el complejo formado por La(III) y 1,1'-bi-2-naftol (BINOL) enantioméricamente puro era capaz de promover la reacción nitroaldólica con una enantioselectividad de hasta el 90% de *ee*. (Esquema 4).

Esquema 4



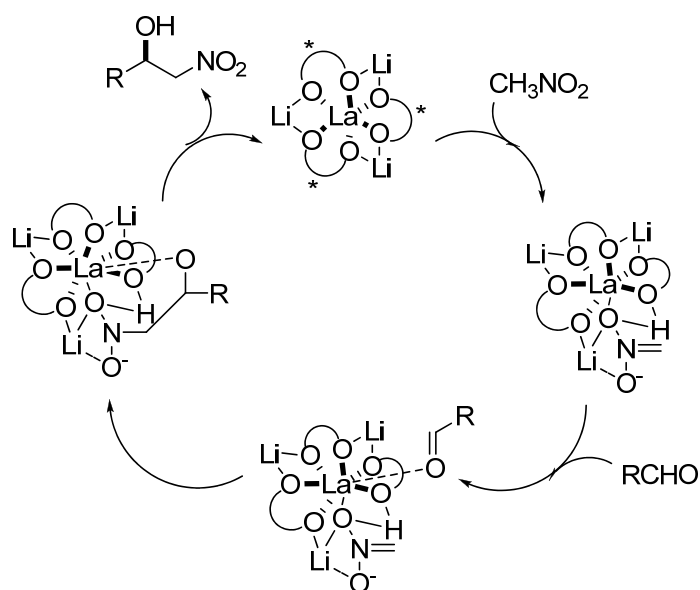
Para ampliar el alcance de la reacción, Shibasaki y colaboradores emplearon también este sistema catalítico con nitroalcanos más complejos en los que el catalizador es responsable tanto de la enantioselectividad como de la diastereoselectividad. La introducción de dos grupos trietilsililoxi (TESO) en la posición 6 y 6' del BINOL (Esquema 5) dio como resultado un catalizador más eficaz capaz de generar β -nitroalcoholes con una mayor diastereoselectividad, dando como producto mayoritario el isómero *sin*.³⁴

Esquema 5



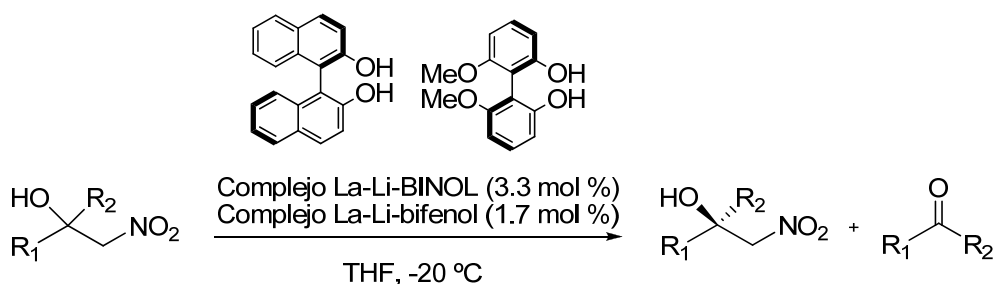
En el ciclo catalítico de esta reacción se propone que el átomo de lantano actúa como ácido de Lewis activando al aldehído mientras que el binaftóxido de litio hace las funciones de base de Brønsted desprotonando el nitrometano para formar un nitronato de litio. Así pues, la reacción transcurre por una doble activación de los reactivos (Esquema 6).

Esquema 6



En un trabajo posterior Shibasaki y colaboradores utilizaron un sistema similar para la resolución cinética de nitroaldoles terciarios.³⁵ La reactividad atenuada de las cetonas y la fuerte tendencia a dar la reacción retro-nitroaldólica en condiciones básicas hace que no existan ejemplos de síntesis asimétrica de nitroaldoles terciarios a partir de cetonas sencillas. De hecho, incluso para la versión racémica solamente existen un número muy reducido de procedimientos con una aplicación limitada a unos pocos sustratos.^{27,36,37} En este trabajo sin embargo, Shibasaki describe la resolución cinética de nitroaldoles terciarios racémicos mediante el uso de complejos bimetálicos La-Li con una mezcla de BINOL/bifenol obteniendo los correspondientes productos con *ee* entre 80-97% (Esquema 7).

Esquema 7



Otro sistema bimetálico descrito por Shibasaki ha sido el de Neodimio-Sodio con ligandos de tipo amidofenol. En el estudio preliminar de adición de nitroetano a aldehídos se obtuvieron diastereoselectividades buenas y enantioselectividades moderadas.³⁸ Sin embargo, una optimización posterior modificando las condiciones, el ligando (Figura 4) y la manera de preparar el catalizador permitió mejorar

significativamente los resultados obteniendo mayoritariamente el isómero *anti* con una relación diastereomérica de hasta 40:1 y 98% de *ee*, permitiendo también la posibilidad de realizar la reacción a gran escala.³⁹

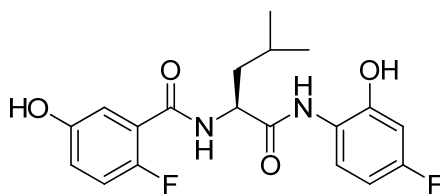


Figura 4

En 2008 Shibasaki ha descrito la utilización de complejos heterobimetálicos de Pd y La con ligandos de tipo base de Schiff (Figura 5).⁴⁰ Este trabajo se centró en la adición diastereo- y enantioselectiva de nitroetano a aldehídos y su posterior aplicación en la síntesis de β -agonistas (Figura 6).

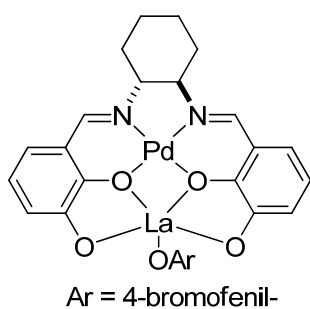


Figura 5

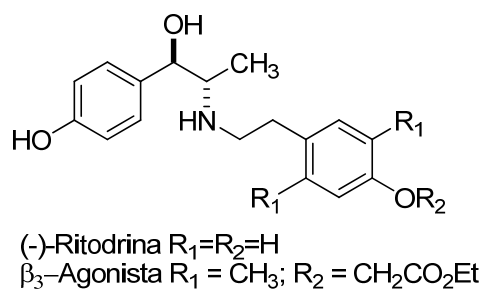
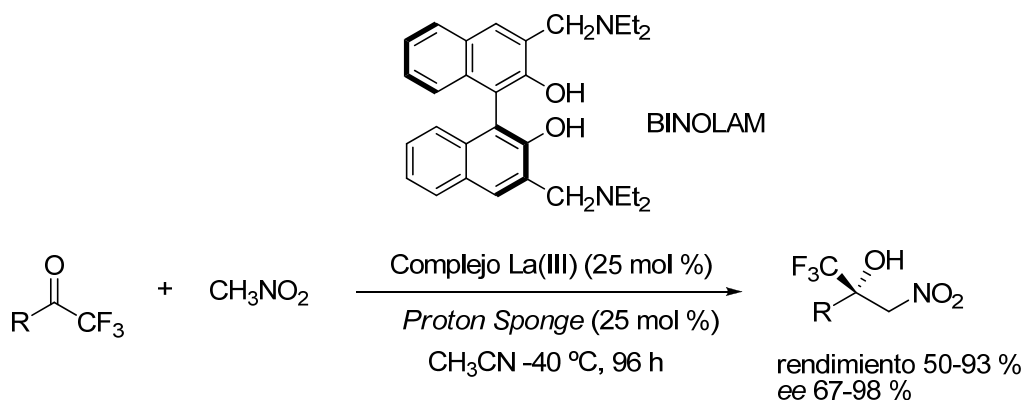


Figura 6

Otros complejos de La(III) han sido utilizados por Saa y colaboradores.⁴¹ Estos autores emplearon BINOLAM como ligando quiral junto a triflato de La(III) formando un complejo de estructura similar al de Shibasaki. La reacción optimizada se llevó a cabo en acetonitrilo a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ y en presencia de un 5 mol % de catalizador y 5 mol % de amina (DBU o *proton sponge*) consiguiendo buenos excesos enantioméricos sobre todo con aldehídos alifáticos. Más recientemente, este mismo grupo ha presentado otro trabajo aplicando los mismos complejos en la adición enantioselectiva de nitrometano a trifluorometilcetonas.⁴² Las condiciones de reacción son similares a las anteriores (Esquema 8), y se obtienen valores de *ee* altos (67-98% *ee*). Cabe destacar que se trata del primer ejemplo de reacción de Henry enantioselectiva con cetonas, con las cuales, la reacción no suele ser muy favorable como se ha indicado anteriormente. Sin embargo en este caso la presencia del grupo trifluorometil aumenta la electrofilia del grupo carbonilo y estabiliza el nitroalcohol terciario, favoreciendo la reacción.

Esquema 8



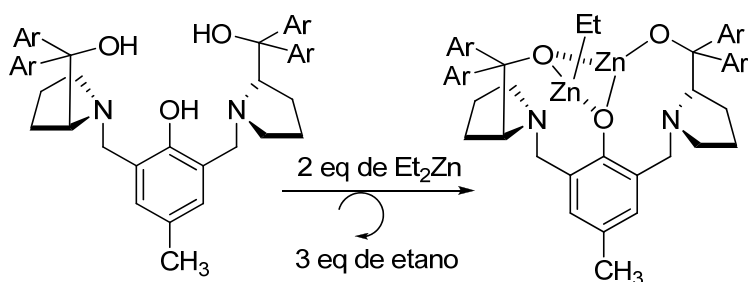
El iterbio se encuentra también entre las tierras raras utilizadas en la reacción de Henry enantioselectiva.⁴³ Parker y colaboradores han presentado un complejo macrocíclico de iterbio que cataliza la adición de nitrometano a α -cetoésteres en medio acuoso con enantioselectividades modestas (*ee* hasta 59%).

El uso de soportes sólidos para el catalizador puede tener ciertas ventajas como por ejemplo la simplificación del tratamiento de la mezcla de reacción, reutilización del catalizador o la posibilidad de diseñar sistemas en continuo. Con estos propósitos, Abadi y colaboradores han anclado el ligando quiral BINOL sobre sílica y materiales mesoporosos MCM-41.⁴⁴ Estos ligandos anclados, junto a una cierta cantidad de lantano (III) catalizan la reacción de Henry con moderada enantioselectividad 55-90%. Además el catalizador sólido se puede reutilizar varias veces sin apenas pérdida en la actividad.

2.2.1.2. Complejos de Cinc

Trost y colaboradores describieron en el año 2002^{45,46} un complejo dinuclear de cinc (Esquema 9) que fue utilizado exitosamente como catalizador en la reacción de Henry asimétrica.

Esquema 9



Este sistema catalítico funciona a través de un mecanismo de activación cooperativa, al igual que el de Shibasaki, pero en este caso se produce a través del

cinc. Se propone que un átomo de cinc se coordina con un átomo de oxígeno del nitrometano facilitando la formación del nitronato, mientras que el segundo átomo de cinc del complejo dinuclear se coordina al carbonilo del aldehído aumentando su electrofilia. Uno de los logros de este catalizador es la posibilidad de utilizar aldehídos ramificados en α , los cuales son convertidos en los correspondientes β -nitroalcoholes con buenos rendimientos y *ee* hasta el 93%.

Siguiendo este trabajo, Reiser y colaboradores mostraron que la reacción de Henry puede ser promovida por Et_2Zn en combinación con diaminas o aminoalcoholes.⁴⁷ Trabajando en esta área, Lin y colaboradores sintetizaron una nueva clase de ligandos de tipo β -aminoalcohol con estructura de biciclo[3,3,0]octano (Figura 7) para aplicarlos a la reacción de Henry enantioselectiva, consiguiendo enantioselectividades moderadas.⁴⁸

En otro trabajo Martell y colaboradores han sintetizado nuevos ligandos macrocíclicos que presentan varias agrupaciones 1,2-diamina. Algunos de ellos (Figura 8) han mostrado ser ligandos eficientes para la reacción enantioselectiva de Henry promovida por Et_2Zn .⁴⁹

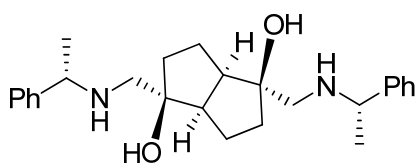


Figura 7

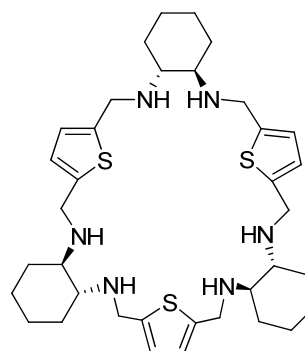
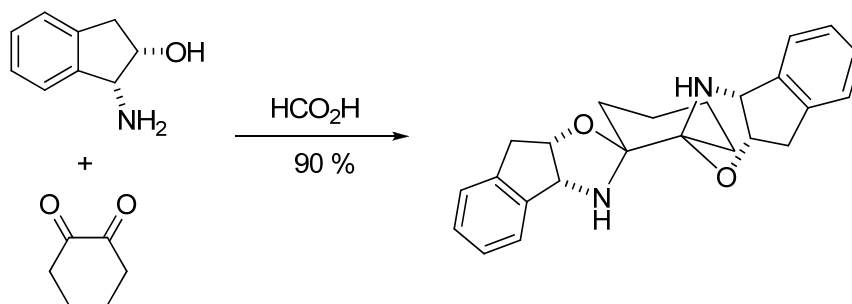


Figura 8

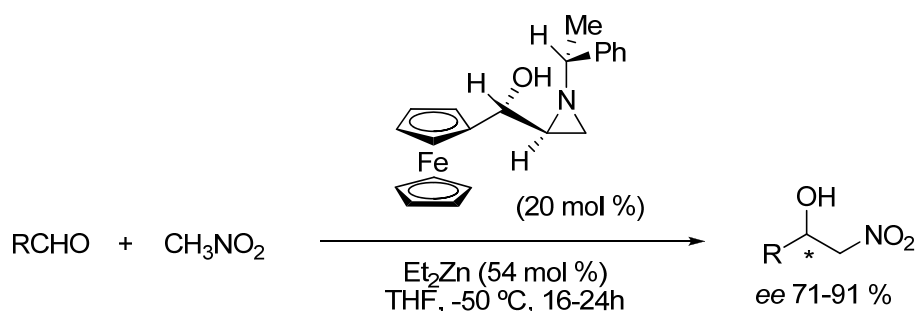
Recientemente Wolf y colaboradores han preparado ligandos de tipo bisoxazolidina con simetría C_2 (Esquema 10) que junto a Me_2Zn promueven la adición de nitrometano tanto a aldehídos aromáticos como alifáticos con buenos excesos enantioméricos (75-95%).⁵⁰ A diferencia del catalizador de Trost, estos autores proponen que es un mismo átomo de cinc el que se coordina tanto al aldehído como al nitrometano en el estado de transición produciendo su activación. Con este sistema también se ensayó la adición de nitroetano a benzaldehído obteniendo mayoritariamente el producto *sin* en proporción 87:13 y con un 92% de *ee*. Muy recientemente, estos mismos autores han publicado la utilización de este ligando para la misma reacción pero junto a Cu(I) obteniéndose los productos de configuración opuesta con excesos enantioméricos similares.⁵¹

Esquema 10



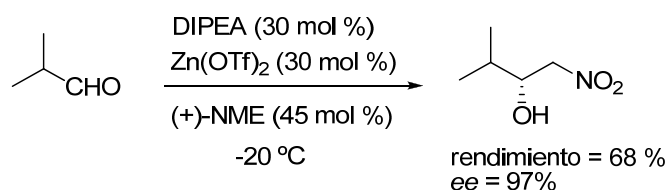
En 2008 Bulut y colaboradores⁵² han descrito ligandos quirales derivados de ferroceno que junto con dietilcinc proporcionan buenos resultados de enantioselectividad (Esquema 11). La ventaja de este método es que el dietilcinc se utiliza de forma subestequiométrica mientras que otros métodos suelen emplear varios equivalentes de dialquilcinc.

Esquema 11



Utilizando ligandos de tipo aminoalcohol, Palomo y colaboradores desarrollaron un nuevo sistema para la reacción de Henry enantioselectiva que utiliza una sal de Zn(II) en lugar de un reactivo de dialquilcinc.⁵³ La estrategia de estos autores consiste en combinar un complejo de Zn(II) como ácido de Lewis para activar el aldehído y una base de Brønsted para generar el nitronato. Se ensayaron diversos aminoalcoholes quirales comerciales, siendo la (+)-*N*-metilefedrina (NME) la que condujo a los mejores resultados de *ee* y rendimiento. Al igual que en otros casos, las proporciones entre los reactivos son cruciales en este sistema, encontrándose las condiciones óptimas utilizando (+)-NME, Zn(OTf)₂ y DIPEA en una proporción molar de 1.5:1:1. En estas condiciones se obtuvieron buenos resultados con aldehídos alifáticos a -20 °C (Esquema 12) y también con aldehídos aromáticos a temperatura más baja (-60 °C). La principal desventaja de este procedimiento es la necesidad de una carga de ligando quiral bastante elevada (45 mol %) respecto al aldehído, llegando incluso a precisar de 1.5 eq de ligando con aldehídos aromáticos.

Esquema 12



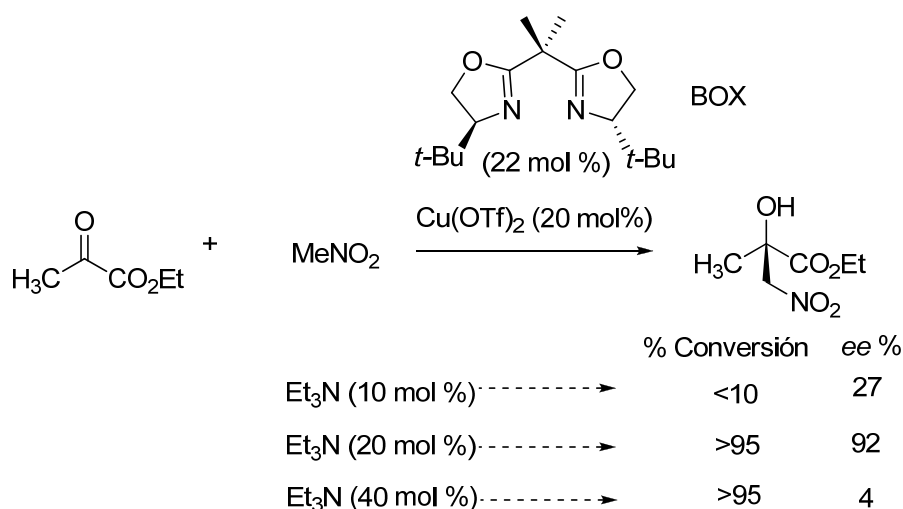
2.2.1.3. Complejos de Cobre

a) Complejos de Cobre con Bis(oxazolinas)

Los ligandos de tipo bis(oxazolona) (BOX) se encuentran entre los más utilizados en catálisis asimétrica.⁵⁴ Jørgensen y colaboradores han desarrollado una serie de complejos de Cu(II)-BOX, que en combinación con trietilamina catalizan la reacción entre nitrometano y α -cetoésteres dando como resultado β -nitro- α -hidroxiésteres ópticamente activos con buenos rendimientos y excesos enantioméricos.^{55,56}

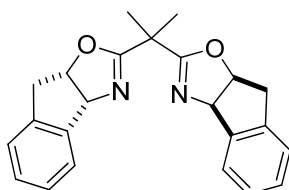
Los α -cetoésteres son sustratos quelantes en los cuales el grupo carbonilo de cetona presenta una reactividad intermedia entre la de los aldehídos y la de las cetonas sencillas. La quelación del sustrato al metal suele conducir a estados de transición más rígidos que suelen favorecer buenas enantioselectividades. Esta reacción resulta de gran interés puesto que los productos a los que conduce la reacción son alcoholes terciarios enantioméricamente enriquecidos, que son difíciles de preparar por otros métodos. En el proceso de optimización Jørgensen encontró que los mejores resultados se obtienen empleando Cu(OTf)₂ y trietilamina, y que tanto los valores de exceso enantiomérico como de rendimiento dependen en gran medida de la proporción de base utilizada (Esquema 13).

Esquema 13



El primer ejemplo de reacción de Henry enantioselectiva catalizada por Cu(II) con aldehídos fue descrita por Evans y colaboradores en 2003, empleando una bis(oxazolina) derivada de aminoindanol.⁵⁷ En este trabajo se obtuvieron excelentes valores de exceso enantiomérico empleando acetato de cobre(II), el cual actúa como fuente del ión Cu(II) y también como base (Esquema 14). Es de destacar que la reacción se lleva a cabo en etanol, en condiciones de reacción muy suaves y no es necesario el uso de atmósfera inerte.

Esquema 14



En 2007, Singh llevó a cabo una revisión de las condiciones utilizadas por Evans, encontrando que la sustitución de etanol como disolvente por isopropanol permitía acortar los tiempos de reacción y mejorar la enantioselectividad.⁵⁸ De esta forma, utilizando la bis(oxazolina) de la Figura 9 se obtuvieron los productos con elevada enantioselectividad (*ee* entre 85-97%).

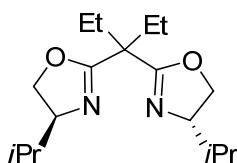


Figura 9

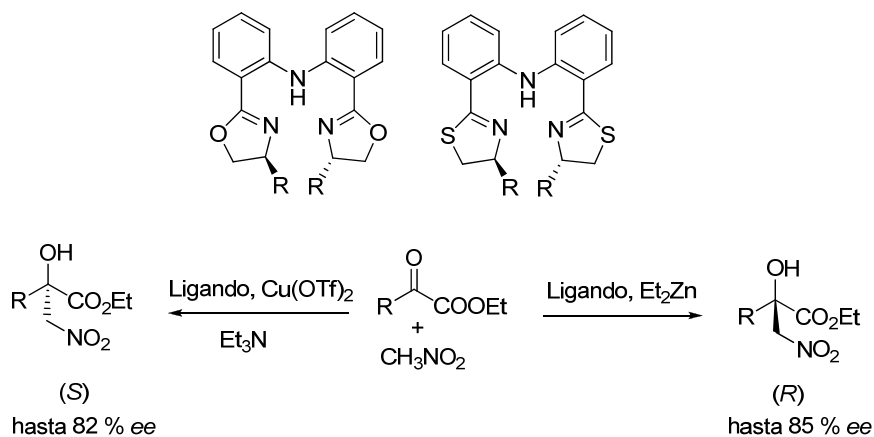
b) Complejos de Cobre con Ligandos Tridentados

Los ligandos tridentados con simetría C_2 de tipo aminobis(oxazolina) son otro tipo importante de ligandos que han tenido varias aplicaciones en catálisis asimétrica.^{59,60}

Trabajando en esta línea, Xu y colaboradores han diseñado ligandos de tipo bis(oxazolina) y bis(tiazolina) con simetría C_2 con un puente de difenilamina, los cuales se han aplicado en la reacción de nitrometano con α -cetoésteres. Los ligandos de tipo bis(tiazolina) proporcionan mejores enantioselectividades (hasta el 70% de *ee*) en comparación a los de tipo bis(oxazolina) (hasta 60% de *ee*). Aunque es posible mejorar la enantioselectividad empleando disolventes halogenados (hasta un 82% *ee*), los rendimientos obtenidos de esta forma son en general bajos.⁶¹ Un resultado atractivo de este sistema es que modificando el ácido de Lewis se produce una inversión en el sentido de la enantioselectividad de la reacción (Esquema 15).⁶² Así, empleando Et_2Zn

en lugar de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como ácido de Lewis, se consiguen los productos de configuración opuesta con *ee* hasta 85%.

Esquema 15



En un trabajo posterior, You y colaboradores han descrito el uso de ligandos tridentados de tipo piridinbis(imidazolinas), cuya estructura general se muestra en la Figura 10, en la reacción de Henry enantioselectiva catalizada por $\text{Cu}(\text{II})$.⁶³ Después de optimizar el ligando, la base, el disolvente y la sal metálica se obtuvieron excelentes resultados de exceso enantiomérico (93-98%) tanto para aldehídos aromáticos como alifáticos.

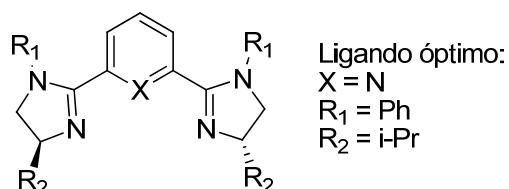


Figura 10

Recientemente, Pfaltz ha descrito otro tipo de ligandos tridentados de tipo bis(oxazolona) con un átomo de boro puente (Figura 11) para su uso en la reacción de Henry.⁶⁴ Utilizando los complejos formados con estos ligandos y $\text{Cu}(\text{II})$ se llevó a cabo la adición enantio- y diastereoselectiva de diferentes nitroalcanos a aldehídos con resultados en general moderados. Los mejores resultados se obtuvieron en la adición de nitropropano a ciclohexanocarbaldehído obteniéndose mayoritariamente el producto *sin* (*dr* 92:8, *ee_{sin}* 91%).

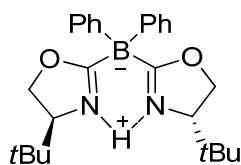


Figura 11

Finalmente, Kielbasinski y colaboradores han descrito otra familia de ligandos tridentados compuestos por un alcohol, una amina y un sulfóxido quiral (Figura 12). La reacción se lleva a cabo en condiciones sencillas utilizando $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y etanol, y permite obtener el producto de reacción con un *ee* del 98%.⁶⁵

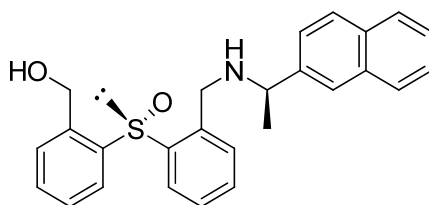
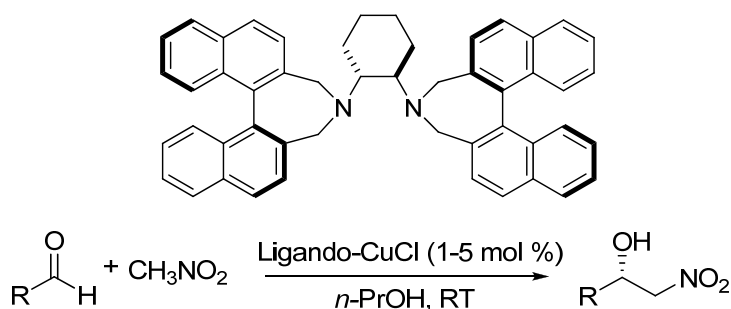


Figura 12

c) Complejos de Cobre con diaminas y amino alcoholes

Aunque es más frecuente el uso de $\text{Cu}(\text{II})$, también se ha descrito la utilización de $\text{Cu}(\text{I})$ como ión metálico en la preparación de catalizadores para la reacción de Henry. Este ión sin embargo, tiene el inconveniente de su tendencia a oxidarse fácilmente. Recientemente Arai y colaboradores han descrito el uso de complejos de $\text{Cu}(\text{I})$ con diaminas quirales consiguiendo *ee* entre 80-92% (Esquema 16).⁶⁶ En este mismo trabajo también se describe la utilización de estos sistemas soportados en fase sólida y su análisis mediante técnicas de *high-throughput screening*, aunque los resultados obtenidos son inferiores a los obtenidos en disolución.

Esquema 16



Posteriormente, en 2007, el mismo grupo presentó otro sistema catalítico utilizando una diamina similar (Figura 13) pero en este caso junto a $\text{Cu}(\text{II})$.⁶⁷ Los resultados obtenidos son excelentes tanto en rendimiento como en enantioselectividad (hasta 99% rendimiento y *ee*) en la adición de nitrometano a aldehídos aromáticos y especialmente alifáticos. Además, también se describe en este trabajo la adición de nitroetano y nitropropano a ciclohexanocarbaldehído, obteniendo excelentes enantioselectividades (96-99%) y buenas diastereoselectividades (75:25 hasta 80:20). Continuando con el estudio de este tipo de ligandos, Arai y colaboradores

publicaron en 2008 una nueva modificación del ligando (Figura 14)⁶⁸ en este caso de nuevo junto a Cu (I) para aplicarlo principalmente en la adición de nitroalcanos más sustituidos a aldehídos, obteniendo mayoritariamente los productos *sin* con enantioselectividades entre moderadas y altas.

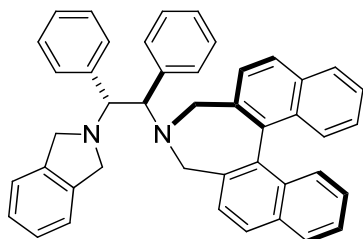


Figura 13

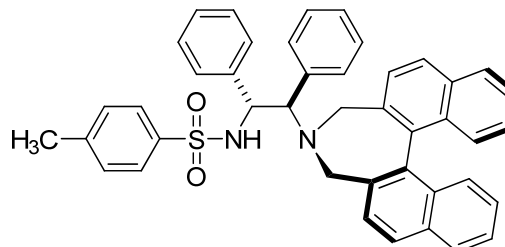


Figura 14

Maheswaran y colaboradores⁶⁹ han empleado (-)-esparteína (Figura 15) como diamina quiral y Cu(II) como ión metálico, que junto a una cantidad catalítica de trietilamina conforman un sistema catalítico sencillo que proporciona los correspondientes productos con buenos rendimientos y *ee* entre 73-97%.



Figura 15

Bandini y Umani-Ronchi han descrito la utilización de bis-aminas con simetría C_2 , sustituidas con anillos de tiofeno en combinación con Cu(II) (Figura 16).⁷⁰ La presencia de los anillos de tiofeno es fundamental para la enantioselectividad de la reacción. La reacción se lleva a cabo a 0 °C o temperatura ambiente en etanol. Estos complejos resultan efectivos obteniéndose excesos enantioméricos entre 81-99%. En un trabajo posterior, estos mismos autores describen el uso de este catalizador soportado sobre polietilenglicol (MeO-PEG₅₀₀₀),⁷¹ manteniendo enantioselectivades altas (hasta 93%) y demostrando que el catalizador se puede reutilizar hasta 5 veces sin prácticamente ninguna pérdida de enantioselectividad y con sólo una ligera pérdida de rendimiento.

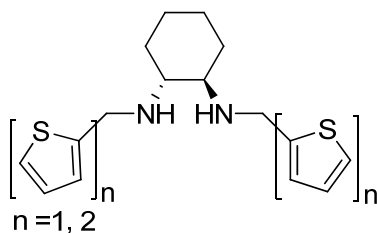


Figura 16

En un trabajo posterior, Tanaka publicó unos ligandos conceptualmente relacionados con los descritos por Bandini y Umani-Ronchi denominados tringlaminas,⁷² con los que junto a $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y en ausencia de disolvente se obtuvieron excesos enantioméricos moderados, llegando a ser altos en algunos casos.

Singh y colaboradores⁷³ han preparado piperacinas quirales (Figura 17) que junto con $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y una cantidad catalítica de trietilamina catalizaron la reacción de Henry entre nitrometano y aldehídos con enantioselectividades elevadas en algunos casos (hasta 96% *ee*). También se estudió la adición de nitroetano y nitropropano, aunque las diastereoselectividades obtenidas con estos nitroalcanos fueron bajas.

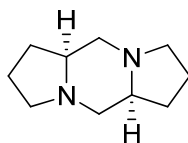


Figura 17

Recientemente se ha descrito otro sistema catalítico que utiliza $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ junto a una diamina con simetría C_2 que incorpora dos unidades de alcanfor (Figura 18).⁷⁴ Con este sistema se obtuvieron excesos enantioméricos entre moderados y altos en la adición de nitrometano a aldehídos aromáticos y alifáticos.

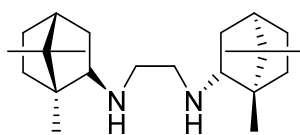
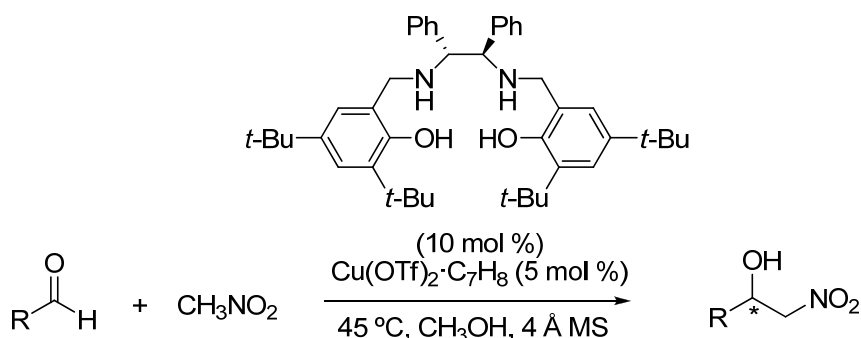


Figura 18

En 2007 Feng y colaboradores han descrito la utilización de diaminas de tipo tetrahidrosalen en combinación con $\text{Cu}(\text{I})$.⁷⁵ La reacción se lleva a cabo calentando a 45 °C y en presencia de tamiz molecular de 4 Å, resultando ambos factores cruciales para la reactividad y la enantioselectividad de la misma (Esquema 17). En las condiciones optimizadas, empleando metanol como disolvente se consiguen buenas enantioselectividades tanto con aldehídos aromáticos como alifáticos (88-96% *ee*).

Esquema 17



También en 2007, Vilaivan⁷⁶ introdujo una nueva clase de ligandos de tipo aminoalcohol derivados de tiofeno para su uso como catalizadores junto con acetato de Cu(II) (Figura 19) obteniendo también buenos resultados de *ee* (hasta 88%).

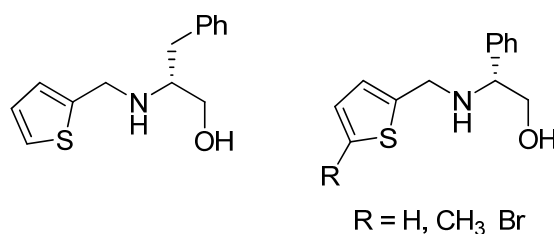


Figura 19

Woggon y colaboradores han descrito la formación de complejos supramoleculares de cobre (II) con la diamina de la Figura 20. Empleando este catalizador y etanol como disolvente a temperatura ambiente, se obtienen los correspondientes productos con elevados excesos enantioméricos (85-99%).⁷⁷

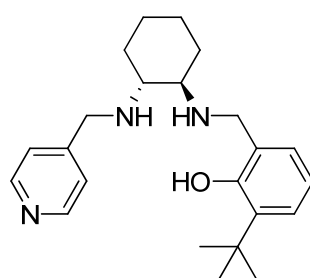


Figura 20

Finalmente, en un trabajo reciente, Oh y colaboradores han empleado un aminoalcohol comercial derivado de la brucina (Figura 21) como ligando quiral.⁷⁸ La característica principal de este sistema es que se pueden obtener los dos enantiómeros posibles en la reacción de adición de nitrometano a aldehídos variando el ión metálico. Así, el complejo formado con Cu(I) proporciona mayoritariamente los productos con configuración *S* (*ee* 90-97%), mientras que el complejo formado con Zn(II) proporciona mayoritariamente los productos con configuración *R* (*ee* 42-90%).

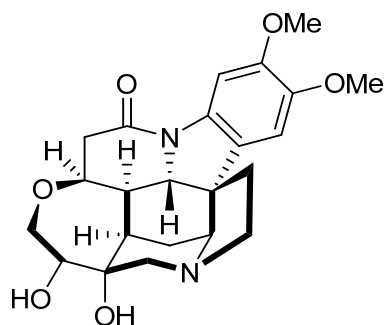


Figura 21

d) Complejos de Cobre con Bases de Schiff y Ligandos Salen

Zhou y Wang describieron el primer ejemplo del uso de bases de Schiff quirales derivadas de fenilalanina (Figura 22) que junto con Cu(II) catalizaban la reacción de Henry enantioselectiva con aldehídos.⁷⁹ Con este sistema se consiguieron excesos enantioméricos moderados entre 45-86%. Sin embargo en un trabajo posterior,⁸⁰ una ligera modificación del ligando (Figura 23) permitió mejorar significativamente los resultados y disminuir a la mitad la carga catalítica.

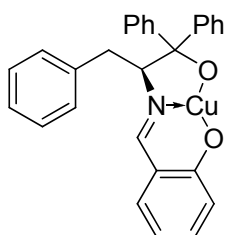


Figura 22

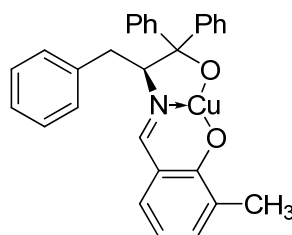


Figura 23

Un nuevo tipo de bases de Schiff quirales fueron introducidos en 2007 por Shi y colaboradores (Figura 24).⁸¹ Estos ligandos junto a Cu(I) fueron aplicados como catalizadores en la adición de nitrometano a aldehídos aromáticos con enantioselectivades moderadas (65-80%).

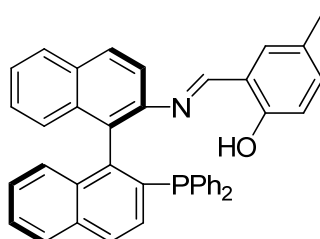


Figura 24

Utilizando otros ligandos de tipo base de Schiff, Demirel ha publicado dos trabajos^{82,83} dónde aplica los complejos de estos ligandos junto con Cu(II) para catalizar de forma enantioselectiva la adición de nitrometano a 4-nitrobenzaldehído en diferentes condiciones de reacción obteniendo en general resultados modestos de rendimiento y enantioselectividad.

Finalmente, Gan ha descrito el uso de ligandos de tipo salen junto a Cu(II).⁸⁴ Los autores diseñaron un ligando tipo salen en el que la parte quiral deriva del ácido tartárico. Aunque los resultados obtenidos fueron modestos, la ventaja de este sistema se encuentra en el bajo coste de la fuente quiral del catalizador.

e) Complejos de Cobre con Óxidos de Amina

Los óxidos de amina son conocidos por su notable capacidad dadora de electrones y han sido utilizados en algunas reacciones como organocatalizadores.^{55,56 85} Sin embargo su uso como ligandos en la formación de complejos metálicos ha sido poco explotada. En 2007 Feng y colaboradores⁸⁷ utilizaron este tipo de moléculas (Figura 25) como ligandos en catálisis asimétrica empleando Cu(I) como ión metálico, con los que obtuvieron buenos resultados de *ee* y rendimiento en la adición de nitrometano tanto a aldehídos como a α -cetoésteres.

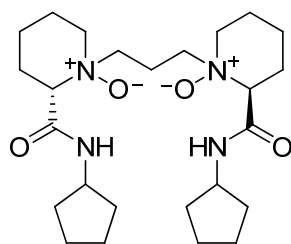


Figura 25

2.2.1.4. Complejos con Otros Iones Metálicos

Algunos complejos de cobalto con ligandos de tipo cetoimina (Figura 26a) y salen (Figura 26b) también han sido utilizados por Yamada y colaboradores en la reacción de Henry enantioselectiva.^{88,89} La reacción requiere sólo una carga catalítica molar del 2%, y en presencia de un equivalente de DIPEA se consiguen excesos enantioméricos que van del 62% al 98%, obteniéndose los mejores resultados con aldehídos α -halo sustituidos.

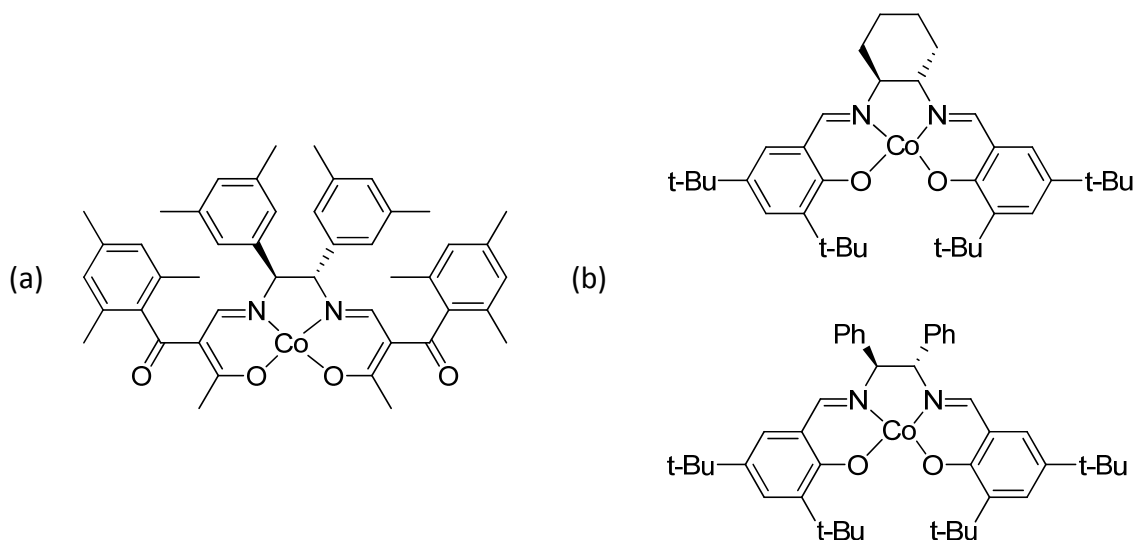


Figura 26

Los complejos de salen-Cr(III) también han sido utilizados recientemente como catalizadores en la reacción de Henry. Skarzewski fue el primero en utilizar esta combinación,⁹⁰ aunque los resultados fueron modestos. Sin embargo en un trabajo posterior junto a Jurczak,⁹¹ se introdujeron modificaciones en el ligando (Figura 27) y en las condiciones de reacción que dieron lugar a excesos enantioméricos más altos para la adición de nitrometano a aldehídos (*ee* 70-94%). En un trabajo publicado casi simultáneamente,⁹² empleando un ligando similar (Figura 28), se consiguieron resultados ligeramente inferiores. Un aspecto positivo de estos dos últimos procedimientos es que utilizan una carga de catalizador relativamente baja (2%).

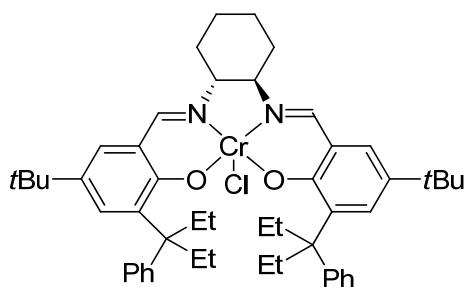


Figura 27

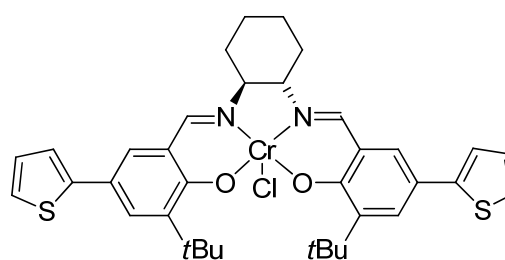


Figura 28

Finalmente un trabajo recientemente aparecido en la bibliografía introduce la novedad de utilizar un complejo de salen bimetalico de cobalto (II) dimérico por formación de puentes de hidrógeno entre dos unidades del complejo.⁹³ Este dímero se muestra más efectivo que el correspondiente monómero obteniéndose excesos enantioméricos hasta del 96%.

2.2.2. Reacción de Henry Organocatalítica

List y colaboradores han clasificado los sistemas organocatalíticos en cuatro grupos: bases de Lewis, ácidos de Lewis, bases de Brønsted y ácidos de Brønsted.⁹⁴ Pese a esto, el principal inconveniente para clasificar este tipo de reacciones es la falta de conocimiento sobre los mecanismos que operan en muchas de estas reacciones. En este apartado hemos clasificado las reacciones según la estructura del organocatalizador utilizado.

2.2.2.1. Organocatalizadores Derivados de Guanidina

En 1994 Nájera y colaboradores describieron el primer sistema organocatalítico para la reacción asimétrica de Henry empleando guanidinas enantioméricamente puras con o sin simetría C_2 (Figura 29),⁹⁵ consiguiendo excesos enantioméricos moderados hasta del 54%.

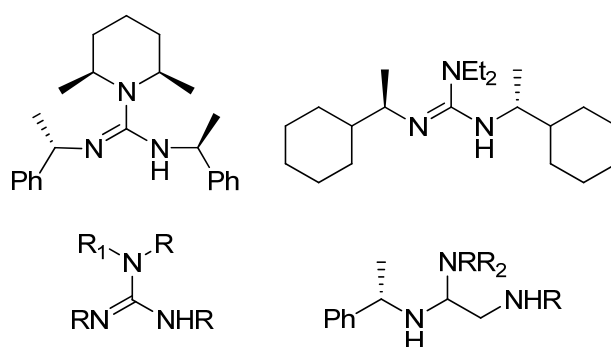


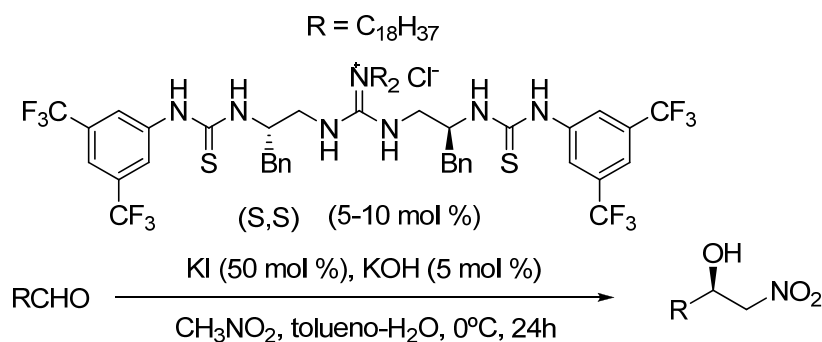
Figura 29

En un avance significativo en esta área, Nagasawa y colaboradores han descrito recientemente una serie de catalizadores bifuncionales guanidina-tiourea unidos por un espaciador quiral de fenilalanina que catalizan la reacción de Henry tanto de forma diastereo- como enantioselectiva.⁹⁶ En este primer trabajo, empleando una carga 10% molar del organocatalizador, en presencia de KI como aditivo y en un sistema bifásico de tolueno y KOH acuoso, se produjo la condensación entre nitrometano y aldehídos α -ramificados con buenos rendimientos y 82-92% de *ee* (Esquema 18). Por otro lado, los resultados obtenidos con aldehídos no ramificados fueron significativamente inferiores.

En trabajos posteriores se ha descrito que estos catalizadores también proporcionan buenos resultados en la reacción entre α -amino- o α -hidroxialdehídos y nitrometano dando como producto mayoritario el nitroalcohol con estereoquímica relativa *anti*.⁹⁷

En otro trabajo publicado por Nagasawa y colaboradores en 2006, empleando nitroetano y otros nitroalcanos, se consiguieron los productos *sin* con una relación diastereomérica 99:1 y excesos enantioméricos hasta el 99%.⁹⁸

Esquema 18



Muy recientemente, Terada y colaboradores han utilizado una guanidina con quiralidad axial (Figura 30) como catalizador para la adición de nitroalcanos a aldehídos, aunque los resultados obtenidos fueron modestos.⁹⁹

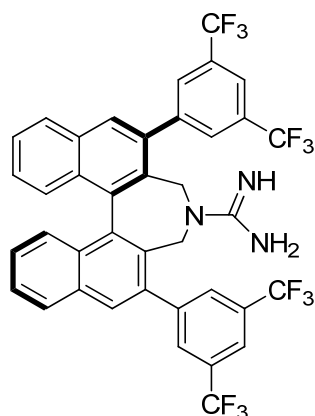


Figura 30

2.2.2.2. Organocatalizadores Derivados de Alcaloides de la Quina (*Cinchona*)

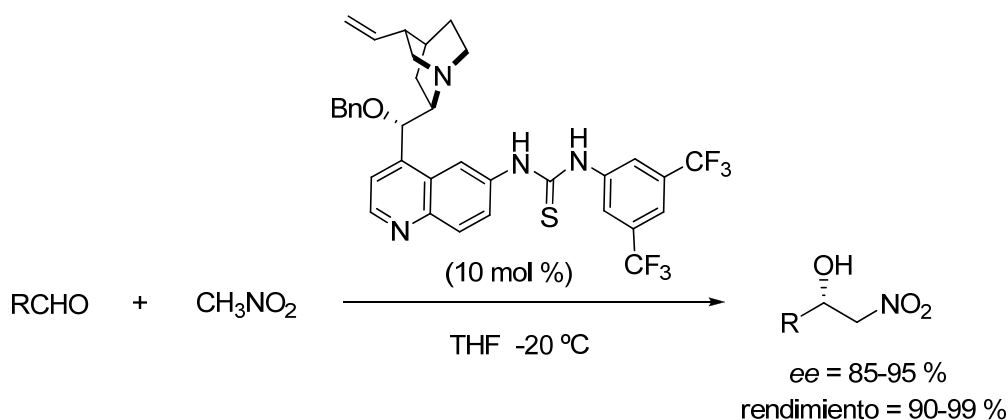
En general, los catalizadores derivados de alcaloides de la *cinchona* son conocidos por actuar como bases de Brønsted quirales creando un entorno asimétrico altamente efectivo, y también han sido utilizados en la reacción de Henry asimétrica.

En 2005 Hiemstra y colaboradores introdujeron una serie de catalizadores bifuncionales derivados de estos alcaloides para la reacción entre aldehídos aromáticos activados y nitrometano.¹⁰⁰ Aunque el alcance y las enantioselectividades iniciales fueron modestas, los autores demostraron que la presencia de un

sustituyente en el C6' del anillo de quinoleína capaz de formar puentes de hidrógeno era de gran importancia para la inducción asimétrica.

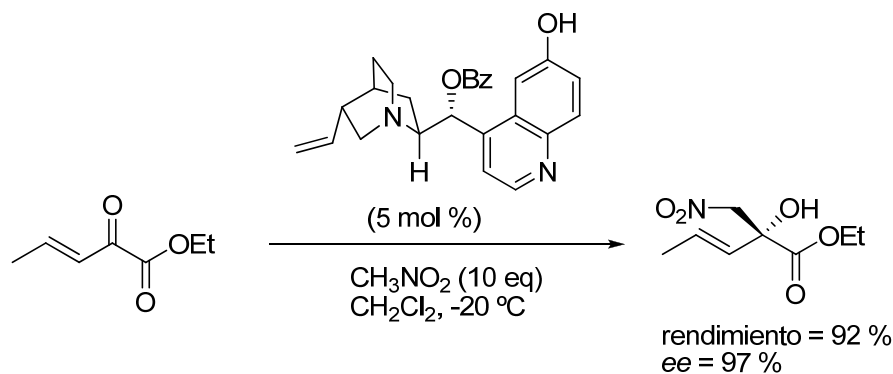
Con el fin de mejorar la actividad del catalizador, estos autores reemplazaron el grupo OH fenólico por una estructura de tiourea que proporciona un mejor grupo dador de enlace de hidrógeno (Esquema 19). Este catalizador funcionó remarcablemente bien para la condensación de nitrometano con aldehídos aromáticos y heterocíclicos proporcionando los correspondientes nitroalcoholes con buenos rendimientos y enantioselectividades.^{101,102}

Esquema 19



Las reacciones nitroaldólicas con α -cetoésteres β,γ -insaturados constituyen un reto particularmente difícil puesto que en estos sustratos el nitroalcano puede dar tanto adición 1,2 al carbonilo como adición 1,4. Deng y colaboradores han empleado derivados de quinina y quinidina como catalizadores para llevar a cabo la adición quimioselectiva de nitrometano dando los correspondientes nitroalcoholes con elevados excesos enantioméricos (Esquema 20).¹⁰³ Los resultados obtenidos son especialmente notorios con una amplia variedad de aril y alquil α -cetoésteres empleando una cantidad relativamente reducida de catalizador (5 mol %).

Esquema 20



Este tipo de catalizadores ha sido utilizado por Bandini y Umani-Ronchi recientemente.¹⁰⁴ Estos autores utilizaron bis(trifluorometil)benzoato de quinuclidina como catalizador para la reacción de adición enantioselectiva de nitrometano a trifluoro y difluorocetonas (Figura 31), siendo este uno de los primeros ejemplos descritos, junto el de Saa,⁴² de reacción de Henry con fluorocetonas. En las condiciones optimizadas, la reacción presenta unas características interesantes debido a la suavidad de sus condiciones y a la baja carga de catalizador, obteniéndose altos excesos enantioméricos (76-99%).

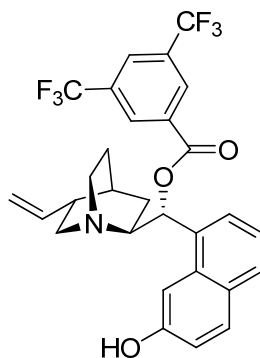


Figura 31

2.2.2.3. Organocatalizadores de Tipo Tiourea

Los organocatalizadores que incorporan en su estructura un grupo tiourea se encuentran entre los más utilizados en síntesis asimétrica¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ y también han sido utilizados en la reacción de Henry. Shi publicó recientemente la adición de nitrometano a aldehídos aromáticos con resultados moderados (hasta 75% *ee*) utilizando catalizadores con estructura de bis(ariltiourea) (Figura 32).¹⁰⁸

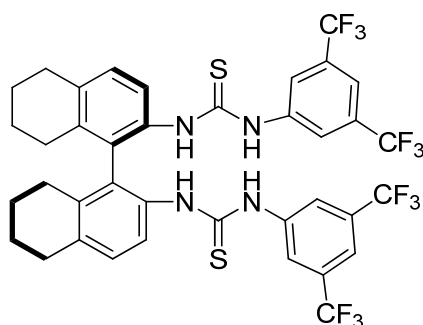


Figura 32

2.2.2.4. Catálisis mediante Sales de Fosfonio

Las sales de fosfonio cuaternarias son ampliamente utilizadas en síntesis orgánica, especialmente como precursores de iluros para su uso en la reacción de

Wittig. Sin embargo la aplicación de sales de fosfonio quirales en síntesis asimétrica ha recibido poca atención.^{109,110} Ooi publicó un trabajo en 2007¹¹¹ en el cual utilizó sales de tetraaminofosfonio como catalizadores en la reacción de Henry. Estas moléculas (Figura 33), con estructura *P*-espirocíclica se mostraron como catalizadores efectivos de la reacción, obteniendo buenos resultados en la adición de nitroetano a aldehídos (hasta 99% *ee* y 19:1 dr).

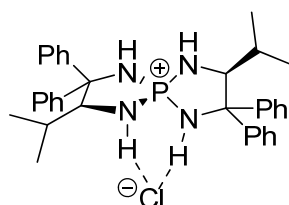
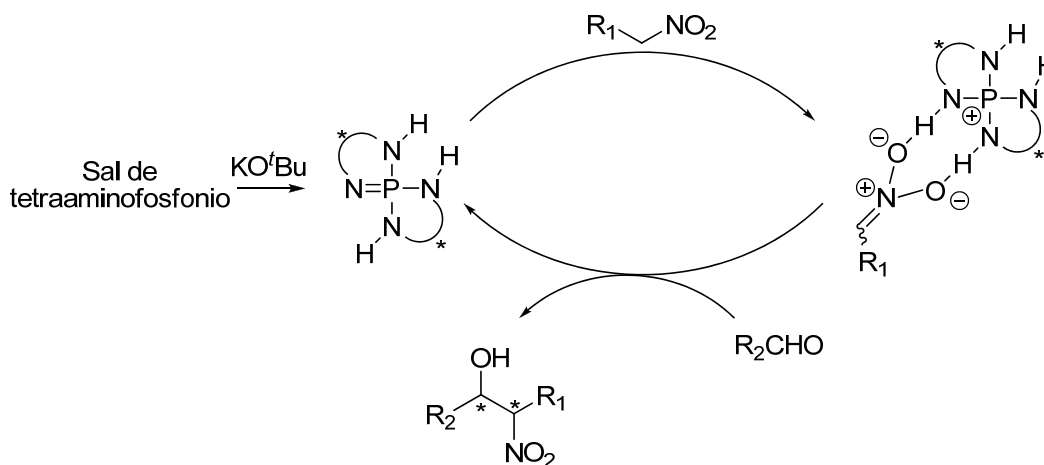


Figura 33

Se ha propuesto un mecanismo de actuación para este catalizador en el que el triaminoiminofosforano generado en las condiciones básicas de reacción desprotonaría el nitroalcano formando un nitronato que interaccionaría mediante dos puentes de hidrógeno con el catalizador (Esquema 21). Este intermedio altamente ordenado proporcionaría una alta selectividad en la adición siguiente al aldehído.

Esquema 21



2.2.2.5. Reacciones Catalizadas por Enzimas

Griengl y colaboradores han descrito la utilización del enzima *hidroxinitril liasa* extraído de *Hevea brasiliensis* como el primer ejemplo de reacción de Henry biocatalítica.^{112,113} La reacción de nitrometano con una serie de aldehídos conduce a los correspondientes nitroaldoles con rendimientos moderados y excesos enantioméricos variables, que llegan a ser altos en algún caso (18-99%). También la reacción con nitroetano transcurre con buena enantioselectividad dando el producto mayoritario

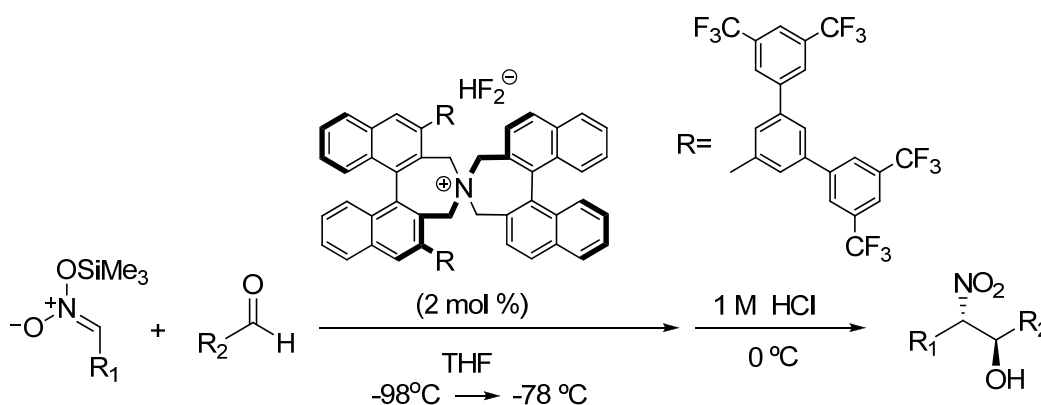
anti con una diastereoselectividad de 9:1 y 95% *ee*, mientras que la reacción con nitroalcanos más ramificados no funciona o transcurre con rendimientos muy bajos.

2.2.3. Uso de Silil Nitronatos como Nitroalcanos Activados

Es conocido que el ión fluoruro promueve la reacción de Henry de silil nitronatos.^{114,115} La versión asimétrica de esta reacción fue descrita por primera vez por Jørgensen y colaboradores utilizando ligandos de tipo bis(oxazolina) con trifenilsilildifluorosilicato de tetrabutilamonio (TBAT) como fuente de fluoruro.¹¹⁶ Desafortunadamente el acoplamiento de propil- y hexilsililnitronatos con varios aldehídos transcurrió sólo con rendimientos y enantioselectividades moderados.

Maruoka y colaboradores ha descrito mejores resultados utilizando como fuente de fluoruro una sal de amonio quiral.¹¹⁷ La adición de trimetilsililnitronato a aldehídos aromáticos en presencia de un 2% molar de dicha sal proporcionó los productos correspondientes con una relación *anti/sin* normalmente superior a 90:10 y con más del 90% de *ee* (Esquema 22); sí bien con aldehídos alifáticos se obtuvieron resultados algo inferiores.

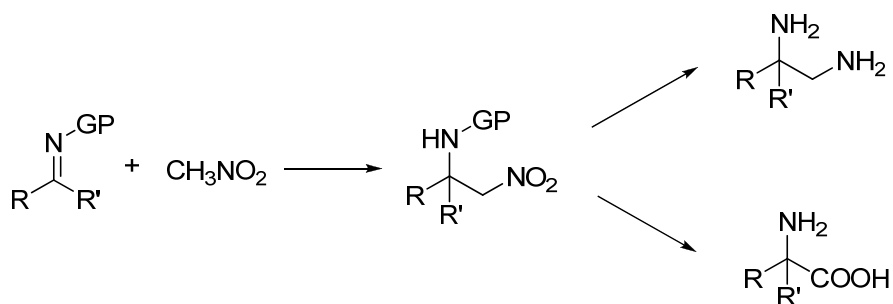
Esquema 22



2.3. Reacción de Aza-Henry Enantioselectiva

La reacción de Aza-Henry (nitro-Mannich) proporciona un excelente método para la síntesis de compuestos orgánicos con dos funcionalidades nitrogenadas vecinales diferentes. Estas funcionalidades pueden sufrir posteriores transformaciones dando lugar a una serie de compuestos de interés tales como 1,2-diaminas o α -aminoácidos (Esquema 23).

Esquema 23



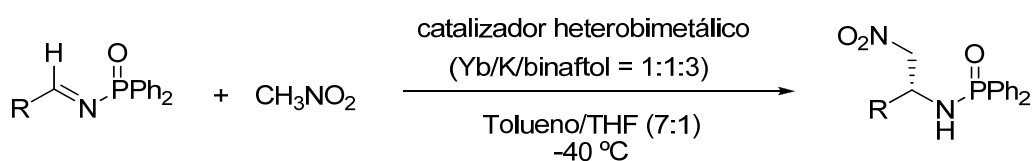
La versión asimétrica y catalítica de esta reacción proporciona acceso de forma altamente eficiente a compuestos enantioméricamente enriquecidos. Respecto a los métodos utilizados para llevar a cabo esta reacción de forma asimétrica y catalítica, han sido utilizados tanto catalizadores basados en complejos metálicos como métodos organocatalíticos.¹¹⁸ A continuación se describe un resumen de los sistemas catalíticos de ambos tipos descritos hasta el momento.

2.3.1. Catalizadores Basados en Complejos Metálicos

2.3.1.1. Complejos del Grupo de las Tierras Raras

Los primeros ejemplos de reacción de aza-Henry enantioselectiva fueron descritos por Shibasaki y colaboradores en 1999.¹¹⁹ Estos autores investigaron varios catalizadores heterobimetálicos preparados a partir de $\text{Yb}(\text{O}i\text{-Pr})_3$, $\text{KO}t\text{-Bu}$ y (*R*)-binaftol, obteniendo los mejores resultados al utilizar una proporción 1:1:3 de los mismos. Este sistema fue aplicado a la adición de nitrometano a *N*-fosfinoil iminas para dar las correspondientes nitroaminas con exceso enantiomérico que llegaron hasta el 91% (Esquema 24).

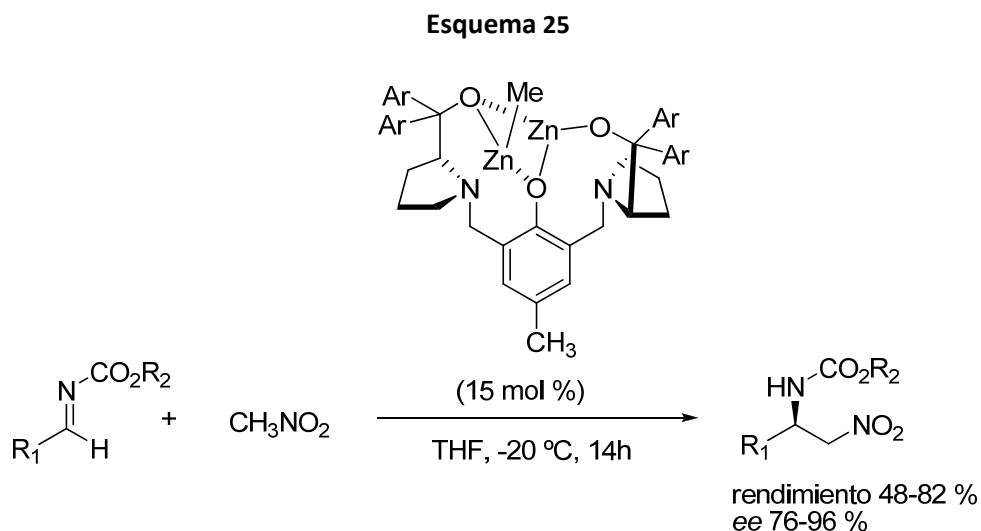
Esquema 24



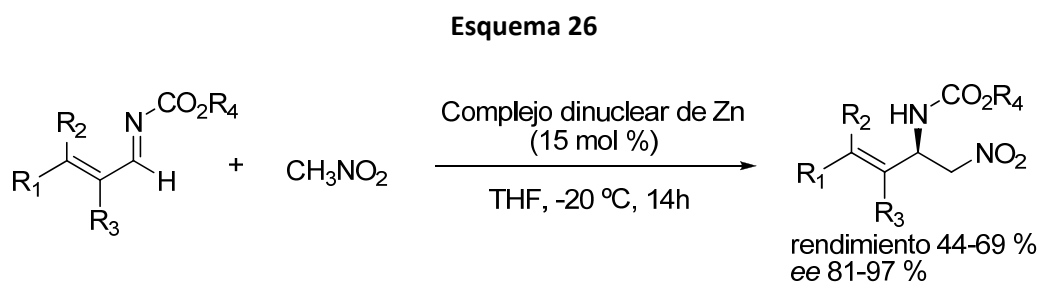
Posteriormente, el mismo grupo publicó otro trabajo empleando otro complejo heterobimetálico de (*R*)-binaftol, en este caso de aluminio y litio. Con este sistema se mejoró la aplicabilidad del catalizador ampliando el espectro de nitroalcanos utilizables. Los excesos enantioméricos obtenidos no fueron muy elevados (60-83%), pero fue posible obtener selectivamente tanto el diastereoisómero *sin* como el *anti* con una simple variación del disolvente.¹²⁰

2.3.1.2. Complejos de Cinc

Trost y colaboradores han aplicado el catalizador dinuclear de cinc descrito en el Esquema 25 también en la adición enantioselectiva de nitroalcanos a iminas protegidas en forma de carbamatos.¹²¹ Este mismo catalizador había sido utilizado previamente por Qian y colaboradores en la reacción de aza-Henry enantioselectiva con *N*-tosiliminas.¹²²

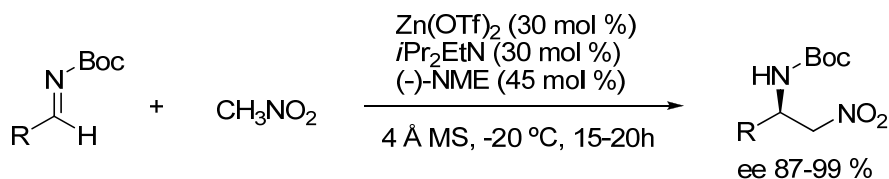


En este trabajo, Trost también describe el uso de este catalizador en adiciones de nitroalcanos a iminas α,β -insaturadas, un tipo de sustrato especialmente interesante, dando lugar a las correspondientes α -nitroaminas alílicas con buenos valores de exceso enantiomérico (Esquema 26).



Palomo y colaboradores han descrito la reacción de aza-Henry enantioselectiva entre nitrometano y *N*-Boc aril-iminas en presencia de una combinación de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, DIPEA y (-)-*N*-metilefedrina (NME) (Esquema 27).^{123,124} La presencia de trazas de humedad o contaminantes próticos resultó perjudicial para la enantioselectividad de la reacción por lo que ésta se llevó a cabo en presencia de tamiz molecular de 4 Å. Por otra parte el *ee* de los productos pudo incrementarse mediante recristalización.

Esquema 27

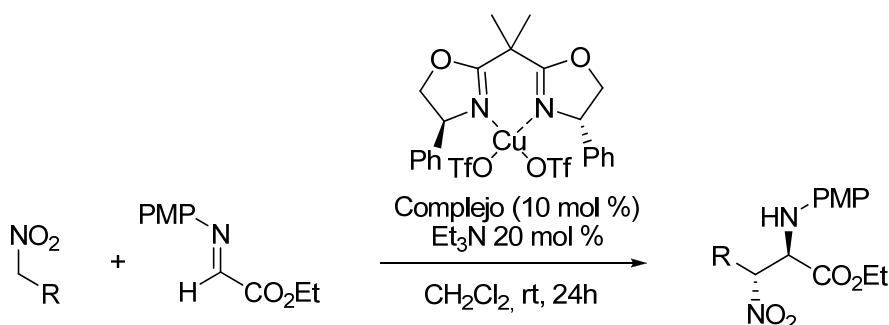


2.3.1.3. Complejos de Cobre

a) Complejos de Cobre con Bis(oxazolinas)

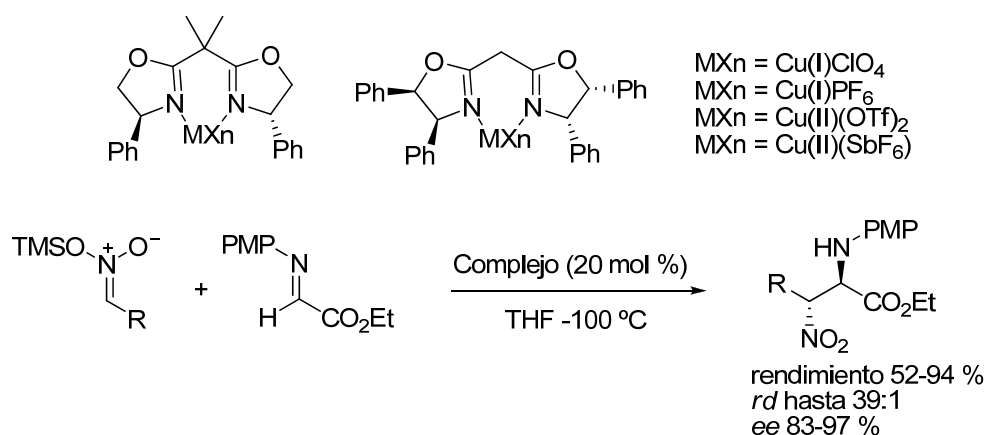
Jørgensen y colaboradores han descrito adiciones enantioselectivas de nitroalcanos a *N*-(*p*-metoxifenil)iminas del glioxilato de etilo en presencia de un 20 mol % de un complejo de cobre (II)-BOX (Esquema 28).¹²⁵ La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y los productos *anti* se obtuvieron con buena diastereo- y enantioselectividad. La reacción presenta ventajas importantes desde el punto de vista práctico ya que se puede llevar a cabo sin secado previo de los disolventes y en ausencia de atmosfera inerte.

Esquema 28



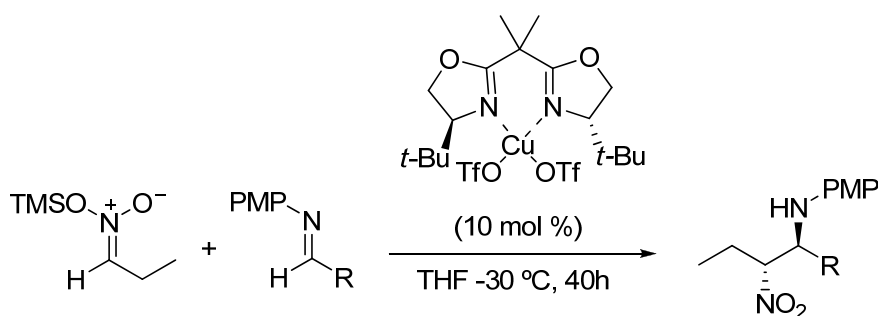
La reacción se pudo llevar también a cabo en ausencia de base empleando sililnitronatos en lugar de nitroalcanos.¹²⁶ Con los mismos substratos que en su trabajo anterior obtuvieron selectividades *anti* muy elevadas empleando diversos complejos de fenil bis(oxazolina) con cobre (I) y cobre(II) (Esquema 29).

Esquema 29



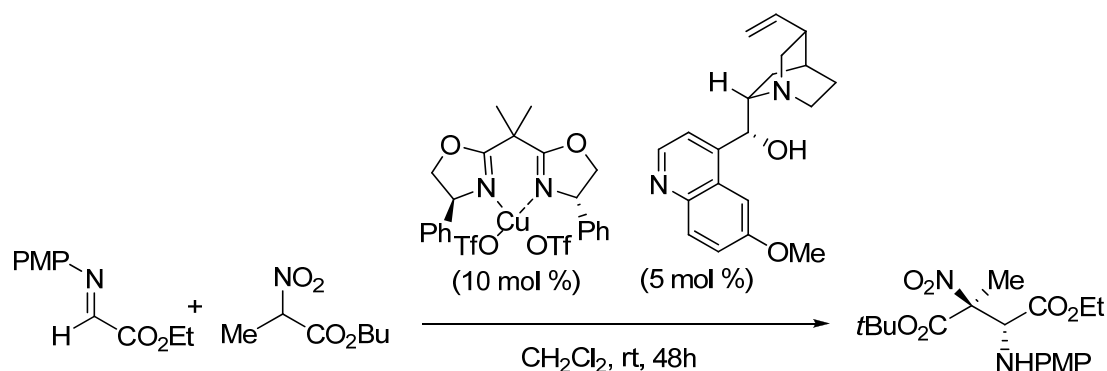
En 2005, Anderson y colaboradores presentaron un protocolo más general y eficiente para la reacción de aza-Henry enantioselectiva entre *N*-(*p*-metoxifenil)iminas alifáticas, aromáticas y heteroaromáticas y trimetilsililnitropropanato (Esquema 30) utilizando el mismo tipo de complejos de Cu(II)-BOX.¹²⁷ Aunque este protocolo basado en el uso de sililnitronatos requiere una derivatización previa del nitrocompuesto, emplea la carga de catalizador más baja descrita hasta el momento de una sal metálica y un ligando comerciales, dando lugar a buenos rendimientos y selectividades con una variedad de sustratos incluyendo aldiminas alifáticas.

Esquema 30



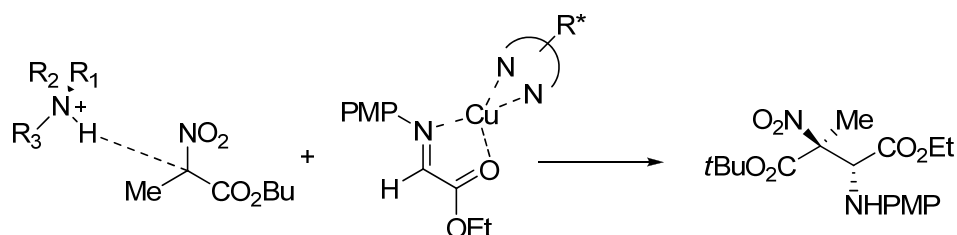
El grupo de Jørgensen ha descrito la formación de centros cuaternarios ópticamente activos mediante el uso combinado de un complejo Cu(II)-BOX y alcaloides derivados de la *cinchona* (Esquema 31).¹²⁸

Esquema 31



Los autores diseñaron una estrategia para controlar el acoplamiento de nucleófilos terciarios a los correspondientes electrófilos en la cual el catalizador metálico activa el electrófilo mientras que el nucleófilo es activado organocatalíticamente (Esquema 32), tratándose por tanto de una activación quiral dual. El proceso condujo a buenos rendimientos, valores de *ee* hasta 98% y diastereoselectivades hasta 14:1.

Esquema 32



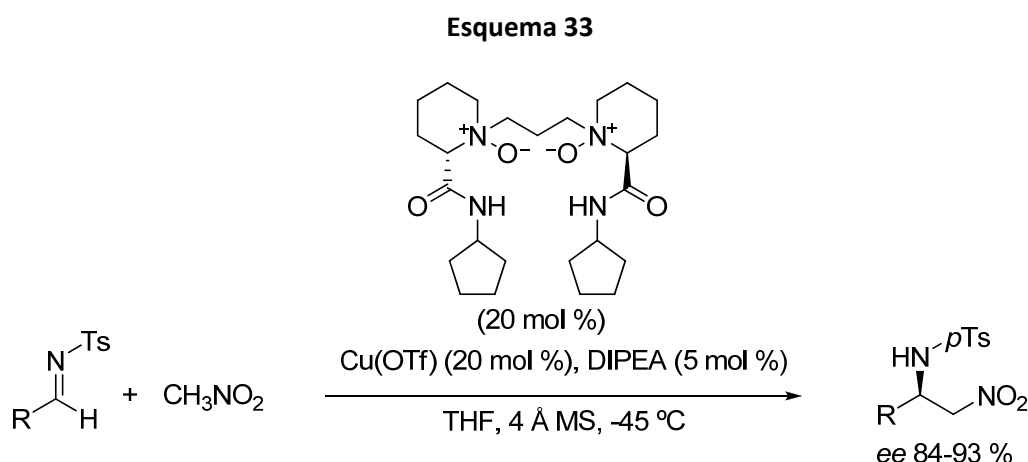
b) Complejos de Cobre con Diaminas

El sistema descrito por Woggon y colaboradores para la reacción de Henry⁷⁷ ha sido empleado también en la reacción aza-Henry asimétrica entre *N*-Boc iminas y nitrometano. Utilizando el complejo supramolecular de cobre (II) con la diamina de la Figura 20, se obtuvieron los correspondientes productos con alto rendimiento y enantioselectividad (80-97% de *ee*).

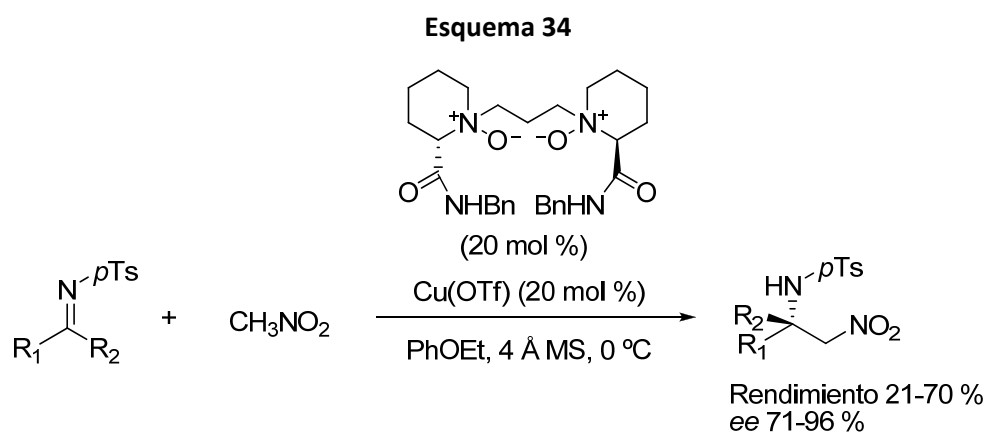
c) Complejos de Cobre con Óxidos de Amina

En 2007, Feng y colaboradores encontraron que el complejo formado entre triflato de cobre (I) y el *N,N*-dióxido de amina de la Figura 25 era capaz de catalizar la adición de nitrometano a *N*-tosilaldiminas.¹²⁹ Esta reacción de aza-Henry requirió cantidades catalíticas de DIPEA, y pudo ser aplicada a varias *N*-tosilalimidinas sustituidas con grupos electrón-atrayentes o electrón-dadores, así como a

heteroarilaldiminas (Esquema 33), dando los correspondientes productos con buenos rendimientos y elevados excesos enantioméricos.



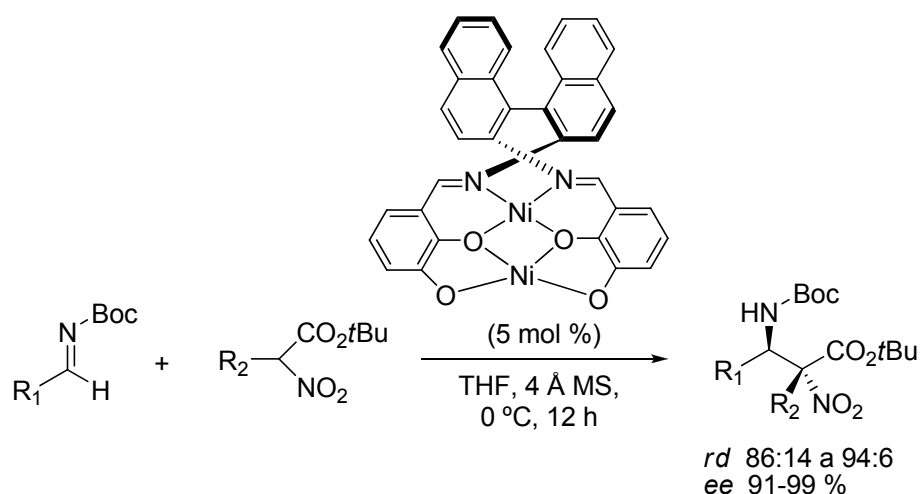
Utilizando un sistema catalítico relacionado, fue posible llevar a cabo la adición de nitrometano a cetoiminas (Esquema 34).¹³⁰ Aunque los rendimientos obtenidos fueron moderados, los valores de exceso enantiomérico fueron altos, siendo éste el único ejemplo de reacción de aza-Henry enantioselectiva con cetoiminas descrito hasta el momento.



2.3.1.4. Complejos de Otros Iones Metálicos

Muy recientemente, Shibasaki y colaboradores han descrito el uso de complejos homodinucleares de níquel con bases de Schiff como catalizadores en la adición enantioselectiva de nitroacetatos de *tert*-butilo a *N*-Boc iminas para dar *anti*- α -nitro- β -amino ésteres, siendo el carbono α , un carbono cuaternario (Esquema 35).¹³¹ Con este sistema se obtienen mayoritariamente los isómeros *anti* con elevada selectividad y excesos enantioméricos. Estudios preliminares del mecanismo de la reacción, sugieren la importancia de los dos centros metálicos en el proceso de catálisis.

Esquema 35



Este mismo grupo ha utilizado un complejo heterobimetálico de cobre y samario con una base de Schiff relacionada con la anterior (Figura 34) como catalizador en reacciones de aza-Henry entre *N*-Boc iminas y nitroetano y nitropropano para dar los aductos *sin* con buenos rendimientos y excelentes diastereo- y enantioselectividades en presencia de 4-*tert*-butilfenol (10 mol %) como aditivo.¹³² Este trabajo representa un importante hito en el campo de la reacción de aza-Henry enantioselectiva ya que es el primer ejemplo donde se obtuvieron mayoritariamente los diastereómeros *sin* con un alta selectividad.

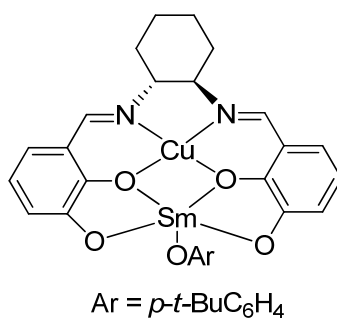


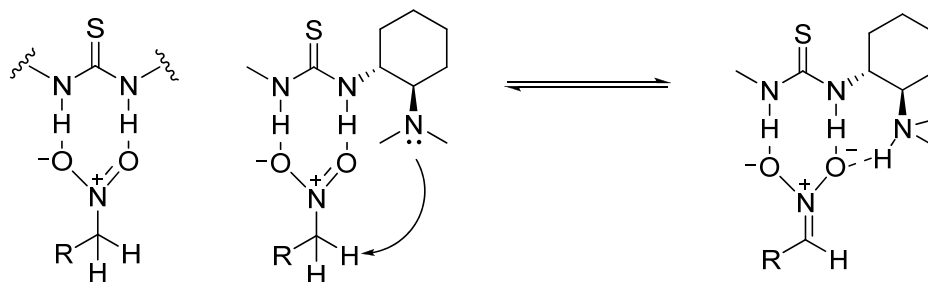
Figura 34

2.3.2. Reacción de Aza-Henry Organocatalítica

2.3.2.1. Organocatalizadores de Tipo Urea y Tiourea

Ureas y tioureas pueden interaccionar con una variedad de compuestos polares que presentan grupos nitro y compuestos relacionados mediante interacciones por puente de hidrógeno tal como se muestra en el Esquema 36.

Esquema 36



La primera reacción de aza-Henry organocatalítica fue descrita por Takemoto y colaboradores en 2004, quienes emplearon un catalizador bifuncional de tiourea (Figura 35) en reacciones de adición de nitrometano a *N*-difenilfosfinoil iminas, obteniendo buenos rendimientos y excesos enantioméricos moderados (63-76%).¹³³ Se postula que este catalizador actúa mediante un mecanismo de activación dual en el que el nitroalcano es activado mediante coordinación inicial del grupo nitro a la tiourea y posteriormente es desprotonado intramolecularmente por el grupo dimetilamino.

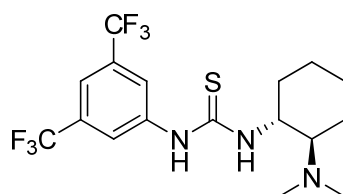
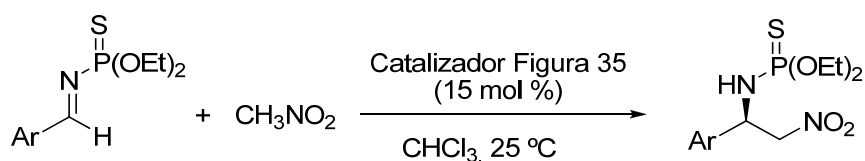


Figura 35

En un trabajo posterior del mismo grupo se usó el mismo catalizador en la reacción con *N*-Boc aldiminas, mejorando los *ee* obtenidos en el trabajo anterior. Además se amplió el espectro de nitroalcanos utilizados demostrando la versatilidad de la reacción, obteniendo mayoritariamente los isómeros *anti* con buena diastereoselectividad (75:25 a 97:3) y excelentes excesos enantioméricos (83-99%).¹³⁴

El mismo catalizador ha sido empleado recientemente con un nuevo tipo de sustratos para la reacción de aza-Henry, las *N*-tiofosforiliminas (Esquema 37).¹³⁵ En las condiciones optimizadas se obtuvieron los correspondientes productos con buenos rendimientos y enantioselectividad moderada (77-87%).

Esquema 37



Jacobsen y colaboradores han utilizado un catalizador de tipo tiourea relacionado (Figura 36) en la adición de nitroetano a *N*-Boc aril- y heteroarilaldiminas para obtener las correspondientes *anti*-nitroaminas con muy buenas diastereoselectividades y excelentes enantioselectividades.¹³⁶

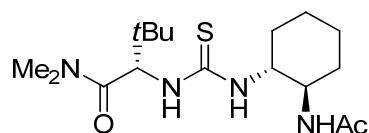


Figura 36

En 2008, Wulff y colaboradores prepararon una bis-tiourea derivada de BINAM (Figura 37) que fue utilizada como catalizador en la adición de nitroalcanos a *N*-Boc iminas, obteniéndose rendimientos moderados y enantioselectividades entre moderadas y buenas.¹³⁷

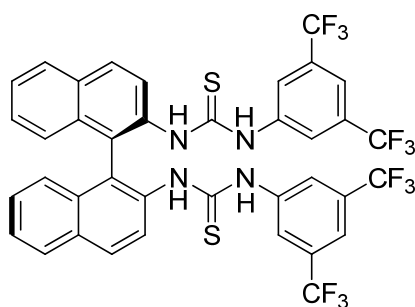


Figura 37

Ellman y colaboradores han descrito el uso de organocatalizadores de tipo sulfenil-urea (Figura 38) para la adición de diferentes nitroalcanos a *N*-Boc iminas. Se obtuvieron diastereoselectividades entre moderadas y buenas y enantioselectividades excelentes con aldminas aromáticas tanto con sustituyentes electrón-dadores como electrón-aceptores, así como con aldminas alifáticas.¹³⁸

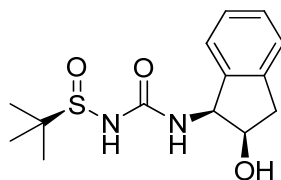


Figura 38

Chang y colaboradores han desarrollado una nueva clase de catalizadores bifuncionales de oxazolona-tiourea (Figura 39) que han sido eficaces en reacciones de adición de nitrometano a *N*-Boc arilaldiminas.¹³⁹ Según estos autores, la combinación de las estructura de oxazolona y tiourea podría promover la reacción de aza-Henry como un catalizador bifuncional, en el que el átomo de nitrógeno de la oxazolona

induciría la desprotonación de la misma manera que el grupo dimetilamino en el catalizador de Takemoto (Figura 35).

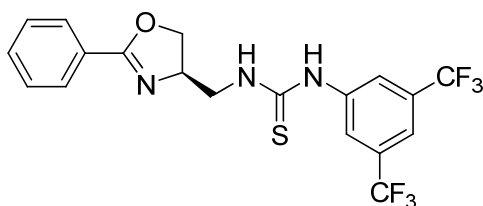


Figura 39

Otro catalizador bifuncional de tipo tiourea con un grupo glicosilo y una amina terciaria (Figura 40) ha sido descrito por Zhou y colaboradores.¹⁴⁰ Este catalizador demostró su eficiencia en reacciones de aza-Henry entre nitrometano y *N*-Boc iminas con excelentes rendimientos y enantioselectividades. Sin embargo la reacción con nitroetano tuvo lugar con diastereoselectividades de bajas a moderadas, aunque con buenos excesos enantioméricos

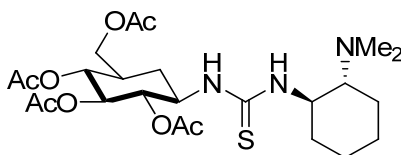
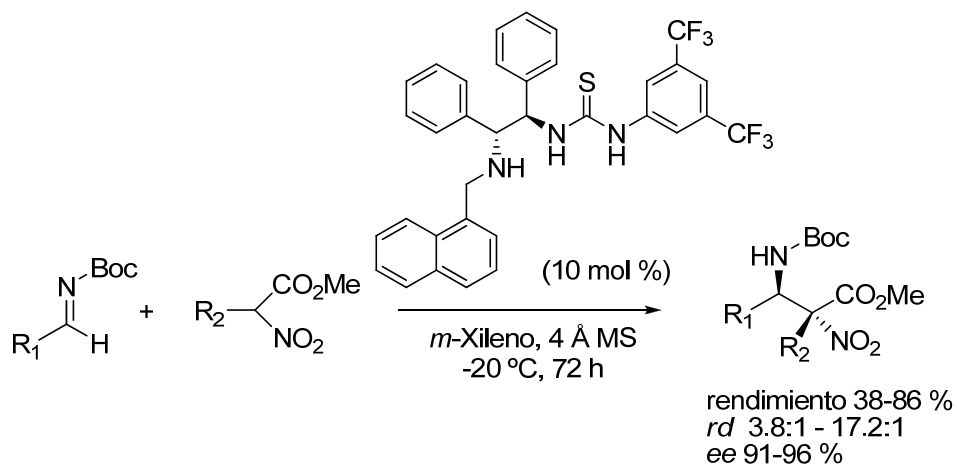


Figura 40

La adición enantioselectiva de α -nitroésteres a *N*-Boc iminas con otro catalizador bifuncional de tipo tiourea y amina quiral ha sido descrita por Li y Chen, obteniéndose mayoritariamente los productos *anti* (Esquema 38) con buenas diastereoselectividades y excelentes excesos enantioméricos.¹⁴¹

Esquema 38



Una tiourea bifuncional similar (Figura 41) ha sido utilizada por Wang y colaboradores para catalizar reacciones de aza-Henry entre *N*-Boc iminas y nitroalcanos. En el caso de nitrocompuestos sustituidos se obtuvieron excelentes selectividades *anti* (93:7 a 99:1) siendo el valor de *ee* alto en todos los casos (96-99%). La reacción mostró un amplio alcance con una variedad de aldiminas aromáticas. Adicionalmente, también una isobutil imina dio lugar al correspondiente producto con excelente rendimiento y enantioselectividad.¹⁴²

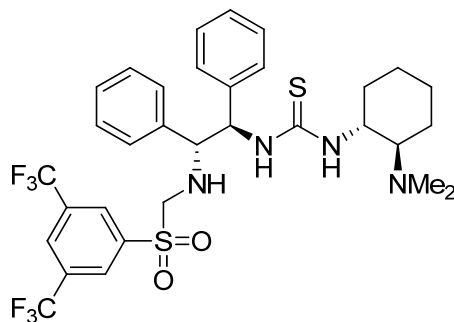


Figura 41

Otro catalizador bifuncional que incorpora dos unidades de tiourea y una de guanidina (Figura 42) ha sido publicado recientemente para la reacción de adición de diversos nitroalcanos a *N*-Boc iminas aromáticas y alifáticas. En las condiciones optimizadas, en presencia de Cs_2CO_3 , y utilizando THF como disolvente a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, la reacción procede con excelente diastereo- y enantioselectividad, destacando especialmente los cortos tiempos de reacción (30 min).¹⁴³

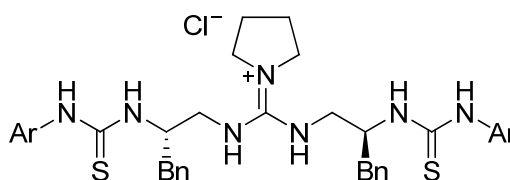


Figura 42

Finalmente, siguiendo con su línea de investigación Wang y colaboradores han sintetizado una tiourea que utiliza una estructura derivada de la rosina como parte quiral de la molécula (Figura 43).¹⁴⁴ Con este catalizador se consiguieron buenos resultados en cuanto a diastereoselectividad y exceso enantiomérico en la adición de nitrometano y nitroetano a *N*-carbamoiliminas generadas *in situ* a partir de α -amido sulfonas (ver punto 2.3.2.4.).

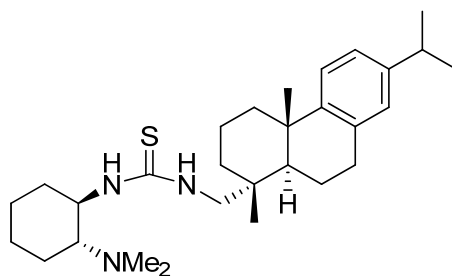


Figura 43

2.3.2.2. Catálisis con Sales de Piridinio y Amonio

Casi simultáneamente a la publicación del trabajo de Takemoto empleando catalizadores bifuncionales de tiourea en reacciones de adición de nitrometano a *N*-difenilfosfinoiliminas,¹³³ Johnston y colaboradores describieron la aplicación del triflato de una bisamidina quiral derivada de la *trans*-ciclohexano-1,2-diamina (Figura 44), como catalizador en reacciones de aza-Henry enantioselectivas con *N*-Boc iminas.¹⁴⁵ Las correspondientes nitroaminas fueron obtenidas con rendimientos moderados y diastereo- y enantioselectividad entre moderadas y altas.

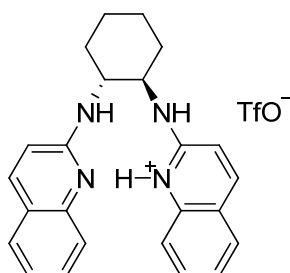
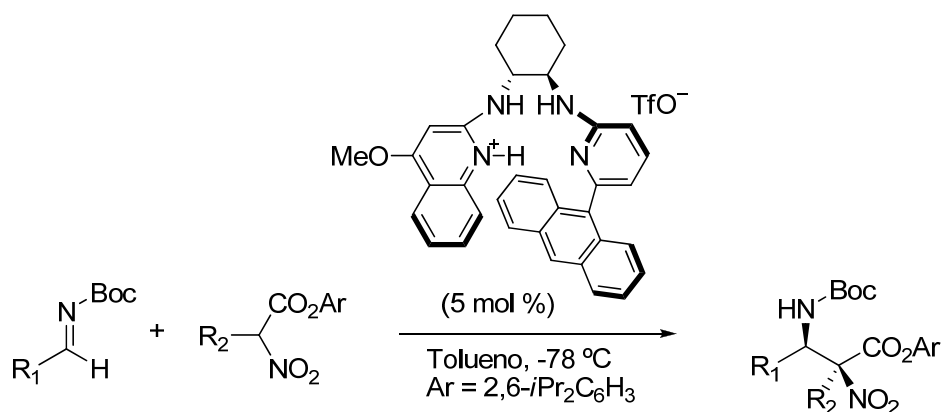


Figura 44

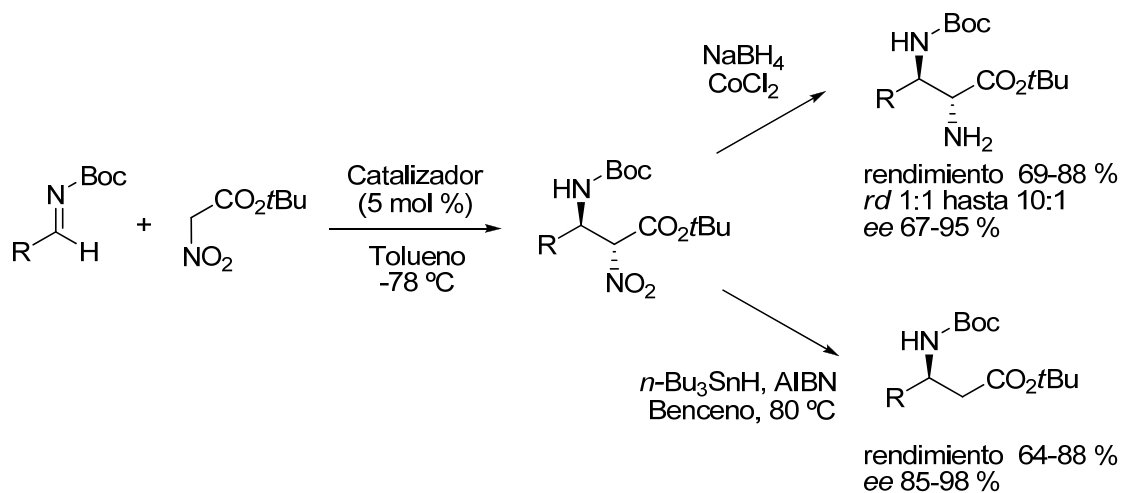
El mismo grupo utilizó posteriormente una sal de piridinio de mayor complejidad estructural en la síntesis directa de *sin*- α -nitro- β -amino-ésteres, con un carbono cuaternario quiral.¹⁴⁶ Las modificaciones estructurales realizadas sobre el ligando de la Figura 44, desimetrizando la molécula e introduciendo mayor impedimento estérico, fueron determinantes para obtener los productos *sin* con excelentes valores de diastereo- y enantioselectividad (Esquema 39).

Esquema 39



Un catalizador similar al anterior (sin el grupo MeO) fue utilizado para la adición de nitroésteres a *N*-Boc ariliminas. La reducción o desnitración de los productos obtenidos es una metodología conveniente para la obtención de α y β -aminoácidos (Esquema 40).^{147,148}

Esquema 40



La reacción mostrada en el Esquema 39 ha sido también estudiada por Ooi utilizando como catalizador la sal de amonio quiral de la Figura 45, la cual actúa como un catalizador bifuncional en la reacción. Se obtuvieron los productos *sin* con diastereoselectividades moderadas y enantioselectividades excelentes aunque con bajos rendimientos.¹⁴⁹ Cabe destacar la baja carga catalítica empleada en este protocolo (1 mol %).

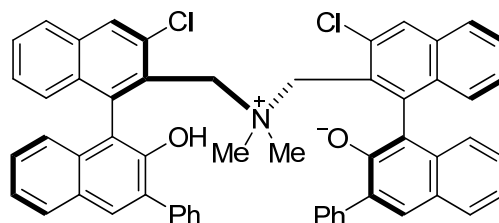
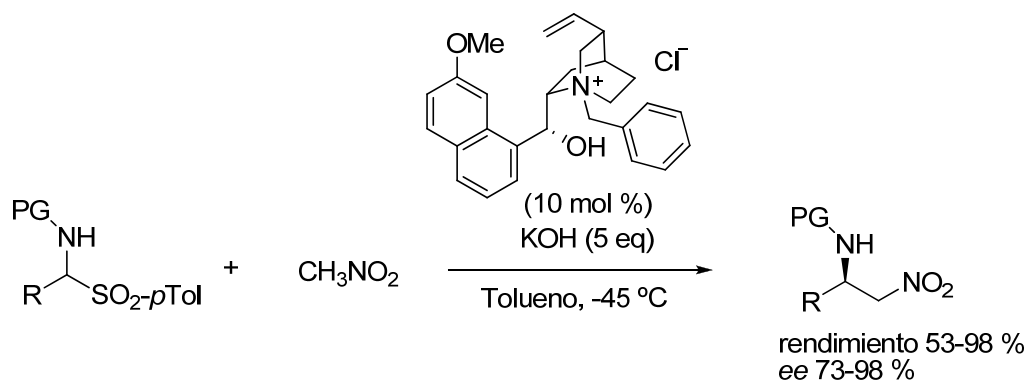


Figura 45

2.3.2.3. Organocatalizadores Derivados de Alcaloides de la Quina (*Cinchona*)

En 2005, los grupos de Ricci y Palomo describieron de manera independiente la primera reacción de aza-Henry asimétrica usando *N*-carbamoilimas generadas *in situ* a partir de α -amidosulfonas en condiciones de transferencia de fase. Como catalizador, Ricci utilizó una sal de amonio derivada de la quinina comercial y KOH como base.¹⁵⁰ Varias α -amido sulfonas derivadas de aldehídos aromáticos y heteroaromáticos fueron tratadas con nitrometano para dar los correspondientes productos con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 41). Además la reacción también fue aplicable a substratos enolizables lineales y ramificados y a iminas con un grupo protector Cbz, demostrando que este método no es restrictivo para *N*-Boc iminas.

Esquema 41



Simultáneamente Palomo y colaboradores describieron la misma reacción empleando la misma sal de amonio cuaternario pero utilizando CsOH·H₂O como base. Los excesos enantioméricos obtenidos en estas condiciones fueron ligeramente superiores, además se extendió el protocolo a nitroetano.^{151,152}

Ricci y colaboradores han utilizado tioureas derivadas de alcaloides de la *cinchona* (Figura 46) para promover la adición de nitrometano a una variedad de iminas aromáticas y heteroaromáticas. La ventaja de este método es que es compatible con diversos grupos protectores tales como Boc, Cbz y Fmoc, obteniéndose buenos rendimientos y excesos enantioméricos.¹⁵³

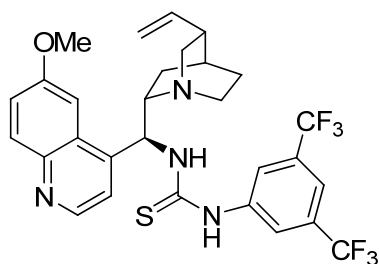
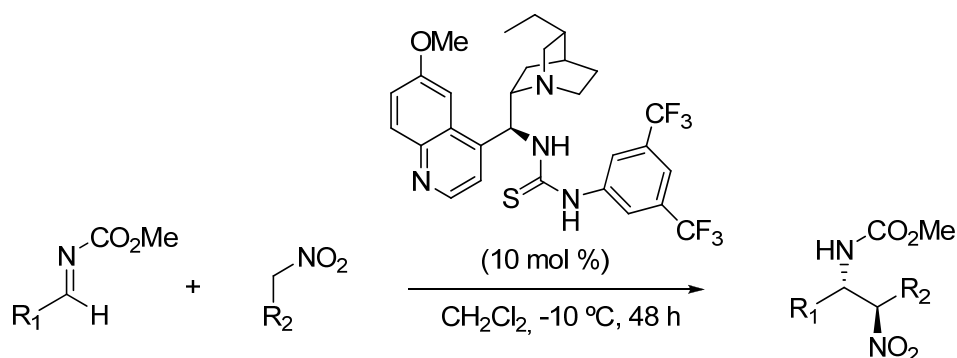


Figura 46

Empleando este mismo tipo de catalizadores, Schaus y colaboradores han descrito la adición de diferentes nitroalcanos a *N*-carbamoiliminas (Esquema 42), dando las correspondientes β -nitroaminas con buenos rendimientos y, en algunos casos, excelentes diastereoselectividades y excesos enantioméricos.¹⁵⁴

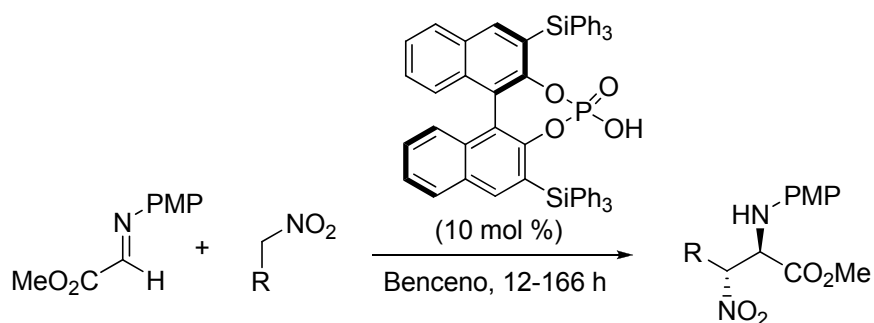
Esquema 42



2.3.2.4. Catálisis por Ácidos de Brønsted

Rueping y colaboradores han descrito por primera vez el uso de ácidos fosfóricos quirales como catalizadores en la reacción de aza-Henry entre α -imino ésteres y diversos nitroalcanos dando lugar a β -nitro- α -amino ésteres.¹⁵⁵ Este proceso representa el primer ejemplo de reacción enantioselectiva en el cual el nitroalcano es activado por un ácido de Brønsted. Los correspondientes amino ésteres son obtenidos con buenos rendimientos y enantioselectividades.

Esquema 43



3. OBJETIVOS

Como hemos visto, la reacción nitroaldólica o de Henry constituye una de las más útiles metodologías para la formación de enlaces C-C. Debido a la versatilidad química de los grupos hidroxilo y nitro, los β -hidroxinitroalcanos resultantes, son intermedios valiosos para la síntesis de una gran variedad de moléculas funcionalizadas y compuestos biológicamente activos. Durante la reacción se genera además al menos un centro estereogénico. Consecuentemente, en los últimos años se ha dedicado un considerable esfuerzo hacia el desarrollo de versiones catalíticas y asimétricas de esta reacción. Sin embargo, a pesar de los recientes avances producidos, todavía persisten algunos inconvenientes y limitaciones. Muchos de los métodos descritos están limitados o no han sido estudiados con otros nitroalcanos diferentes a nitrometano. Algunos sistemas catalíticos requieren una carga elevada del catalizador, sólo son aplicables a aldehídos alifáticos o aromáticos o conducen a los productos correspondientes con baja enantioselectividad. Además, en algunos casos los ligandos empleados presentan masas moleculares muy elevadas, o son preparados en secuencias sintéticas muy largas, implican resoluciones racémicas o utilizan productos de partida costosos o difícilmente accesibles.

El diseño de nuevos ligandos quirales es un aspecto de gran importancia para el desarrollo de nuevas reacciones enantioselectivas o para la mejora de reacciones ya descritas. A ser posible, el ligando deber ser preparado en secuencias sintéticas cortas a partir de productos de partida fácilmente disponibles y económicos, siendo deseable que su masa molecular no sea muy elevada. El ligando ha de ser estable en las condiciones de reacción e inducir elevada estereoselectividad.

De acuerdo con estas consideraciones en la presente tesis hemos planteado los siguientes objetivos:

Objetivo 1: Desarrollo de nuevos ligandos quirales *N,N* con simetría C_1 :

1.1. Ligandos de tipo iminopiridina.

1.2. Ligandos de tipo aminopiridina.

Objetivo 2: Aplicación de los nuevos ligandos *N,N* en reacciones de Henry enantioselectivas:

2.1. Adición de nitroalcanos a aldehídos.

2.2. Adición de nitrometano a α -cetoésteres.

2.3. Adición de nitrometano a hidratos de arilglioxal.

2.4. Adición de nitrometano a *N*-sulfoniliminas.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Diseño de Nuevos Ligandos Quirales *N,N* con Simetría C_1

4.1.1. Diseño y Síntesis de Ligandos de Tipo Iminopiridina

4.1.1.1. Introducción

Los ligandos con dos átomos coordinantes de nitrógeno con hibridación sp^2 han encontrado una amplia aplicación en reacciones enantioselectivas catalizadas por complejos metálicos.^{8,156}

Entre los ligandos *N,N* más utilizados, encontramos un gran número de ellos que presentan simetría C_2 (Figura 47) tales como bis(iminas),¹⁵⁷ bis(piridinas),¹⁵⁸ y, mereciendo una mención especial, los ligandos de tipo bis(oxazolona) (BOX).⁵⁴

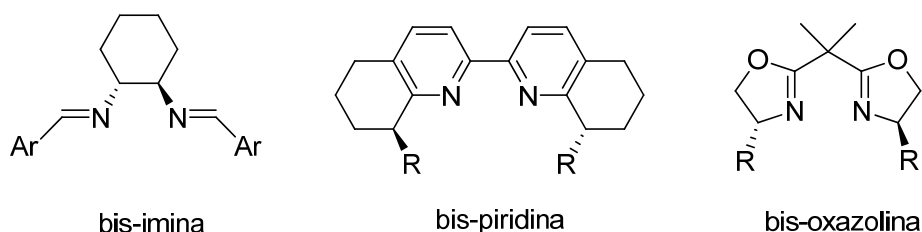


Figura 47. Ligandos *N,N* con simetría C_2

La gran atención recibida por los ligandos con simetría C_2 posiblemente estriba en la relativa simplicidad que imparten, particularmente al considerar aspectos mecanísticos. Sin embargo, no existe una razón fundamental por la que estos ligandos debieran ser superiores a otros ligandos con simetría C_1 , tal y como se observa en muchos procesos biológicos catalizados por enzimas con centros activos carentes de toda simetría. Así, en los últimos años, se han desarrollado ligandos con simetría C_1 , que se caracterizan por poseer una o varias de las siguientes características:

- Diferenciación estérica entre los átomos coordinantes. Permite favorecer una de las posibles conformaciones en el estado de transición.
- Diferenciación electrónica entre los átomos coordinantes. Afecta a la longitud y fuerza del enlace entre el metal y el ligando y a la distribución de carga en el complejo.
- Carácter modular.

El desarrollo de este tipo de ligandos se ha producido especialmente en el campo de los ligandos N,P ¹⁵⁹ aunque más recientemente han aparecido en la bibliografía ligandos N,N híbridos que combinan dos agrupaciones nitrogenadas diferentes (Figura 48). Los más estudiados combinan un anillo de piridina con otro de oxazolina. Estos ligandos introducidos en 1987 por Brunner¹⁶⁰ han recibido bastante atención en los últimos años.¹⁶¹⁻¹⁶⁵ Otro grupo de ligandos N,N con simetría C_1 lo constituyen los ligandos de tipo iminopiridina. La mayoría de trabajos publicados hasta la fecha implican la utilización de iminas preparadas a partir de 2-formilpiridina y aminas quirales.¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ Sin embargo, el uso de iminopiridinas derivadas de cetonas quirales y aminopiridinas como ligandos en reacciones enantioselectivas catalizadas por complejos metálicos se encuentra prácticamente por estudiar.

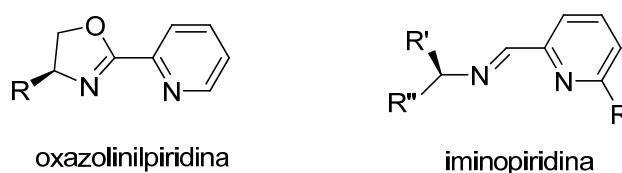
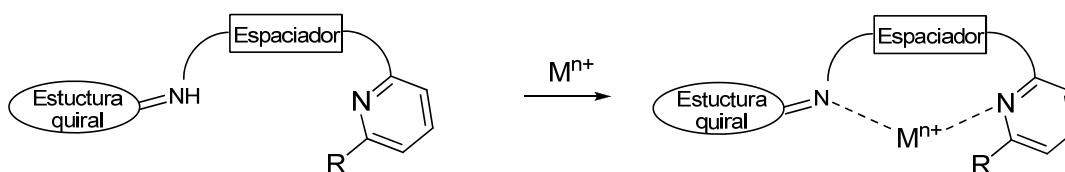


Figura 48. Ligandos N,N con simetría C_1

Basándonos en estas consideraciones y tomando como modelo otros ligandos de tipo N,N que emplean dos átomos de nitrógeno con hibridación sp^2 para coordinarse al centro metálico, en esta tesis planteamos en primer lugar la síntesis de una nueva familia de ligandos para catálisis asimétrica con estructura de iminopiridina, cuyo diseño se muestra en el Esquema 44.

Esquema 44. Diseño de los ligandos de tipo iminopiridina



Estos ligandos, que presentan dos átomos de nitrógeno con hibridación sp^2 como átomos coordinantes, pueden ser visualizados como un conglomerado de tres módulos:

- Una cetona quiral de origen natural responsable principal de la diferenciación topológica en las proximidades del centro metálico. Además en el esqueleto de la cetona es posible situar un grupo funcional adicional capaz de coordinarse al

ion metálico (ligandos tridentados), o de actuar como base de Lewis sobre el reactivo (doble activación A-B de Lewis)

- b) Un espaciador constituido por una cadena alquílica cuya longitud permite variar el tamaño del anillo quelado en el complejo ligando-metal, y que se une a la cetona mediante la formación de un doble enlace carbono-nitrógeno.
- c) Un anillo de piridina sustituido que soporta el segundo átomo de nitrógeno. Este anillo puede presentar un sustituyente en la posición C₆ que debe permitir un ajuste estérico en las proximidades del centro metálico y un ajuste en las características coordinantes del nitrógeno piridínico.

El diseño de estos ligandos presenta una gran modularidad permitiendo modificaciones en la cetona quiral, la longitud y sustitución del espaciador y la sustitución en el anillo de piridina. Siguiendo el diseño de los ligandos de tipo iminopiridina planteado en el Esquema 44, se han preparado los ligandos de tipo iminopiridina (**1-10**) que se muestran en la Figura 49.

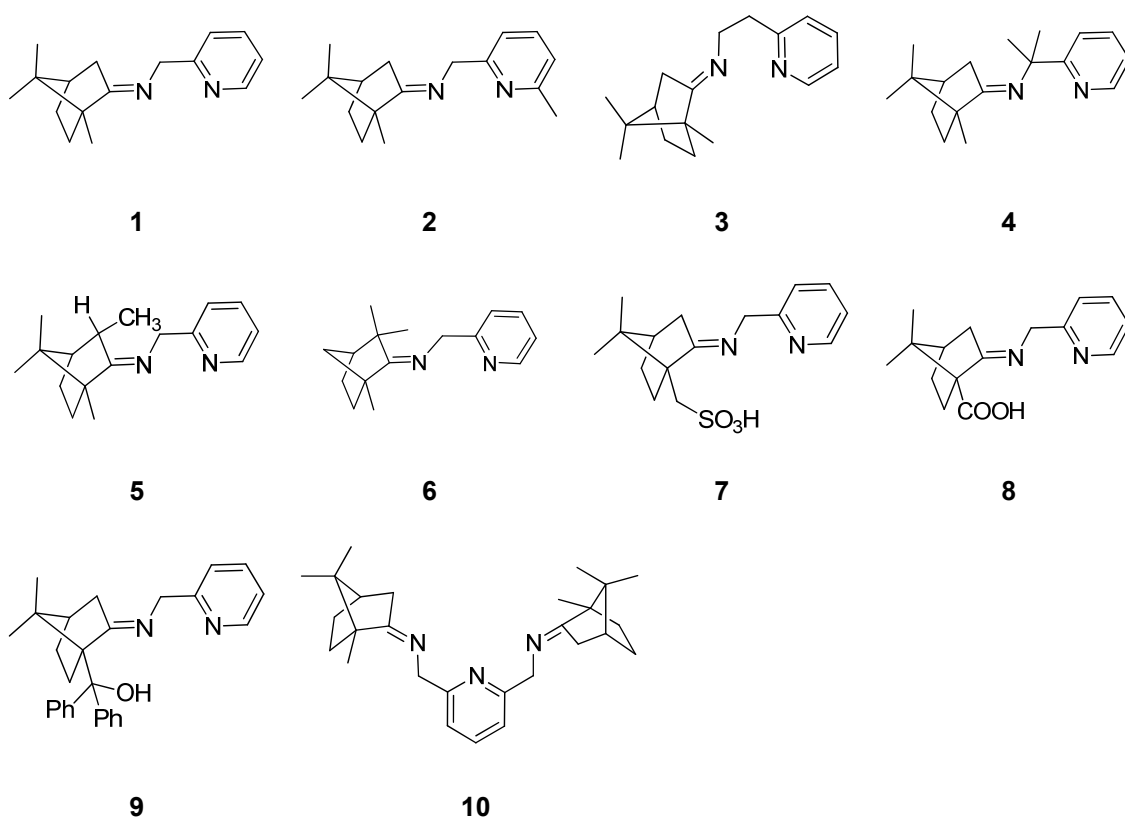


Figura 49. Ligandos de tipo iminopiridina preparados en esta tesis

Todos los compuestos preparados son ligandos bidentados con simetría C₁ a excepción del ligando **10** que es tridentado y presenta un eje de simetría C₂. Las iminopiridinas **1-4** fueron preparadas a partir de (1R)-alcanfor y difieren en el tamaño

del espaciador, su sustitución y la sustitución en el anillo de piridina, mientras que en los ligandos **5-9** se ha variado la cetona quiral, introduciendo en los ligandos **7-9** grupos funcionales potencialmente coordinantes.

Con excepción del ligando **4** que se preparó a partir del ligando **1**, el resto de ligandos se prepararon por condensación directa de las cetonas correspondientes (**11-16**) y las piridinalquilaminas adecuadas (**17-20**) (Figura 50).

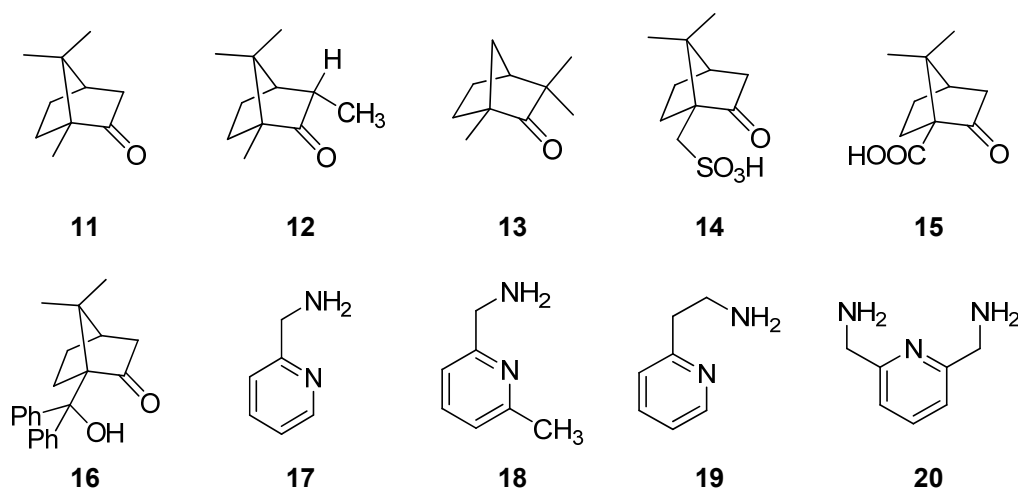


Figura 50. Cetonas quirales y piridinalquilaminas utilizadas en la síntesis de los ligandos

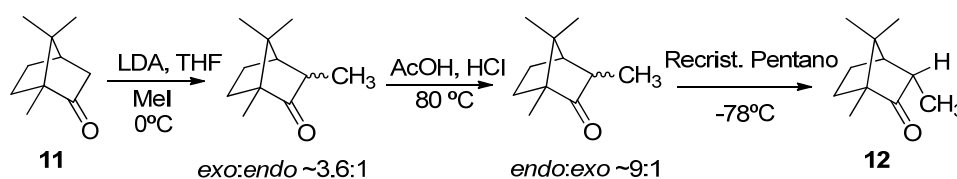
Los compuestos (1*R*)-(+)-alcanfor (**11**), (1*R*)-(-)-fenchona (**13**) y el ácido (1*S*)-(+)-canforsulfónico (**14**), así como la picolilamina (**17**) y la 2-piridinetilamina (**19**) se obtuvieron de fuentes comerciales, mientras que el ácido (1*S*)-(+)-cetopínico (**15**), las cetonas **12** y **16** y las aminas **18** y **20**, fueron preparadas previamente a su utilización.

4.1.1.2. Síntesis de las Cetonas Quirales **12**, **15** y **16**

Síntesis (+)-3-Endo-metilalcanfor (**12**)

El (+)-3-*endo*-metilalcanfor (**12**) fue sintetizado por alquilación de (1*R*)-(+)-alcanfor (**11**) con LDA y MeI siguiendo el procedimiento descrito por Hutchinson y Money para dar una mezcla *endo/exo* en la cual predomina el (+)-3-*exo*-metilalcanfor.¹⁷⁰ Un tratamiento posterior, calentando la mezcla con ácido acético glacial y ácido clorhídrico enriqueció la mezcla en el isómero más estable *endo* en una relación aproximada *endo/exo* 9:1. Finalmente se obtuvo el diastereoisómero *endo* puro por recristalización de pentano a -78 °C (Esquema 45).

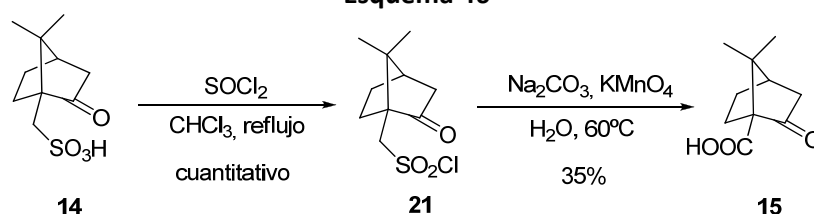
Esquema 45



Síntesis del Ácido (1S)-(+)-Cetopínico (15)

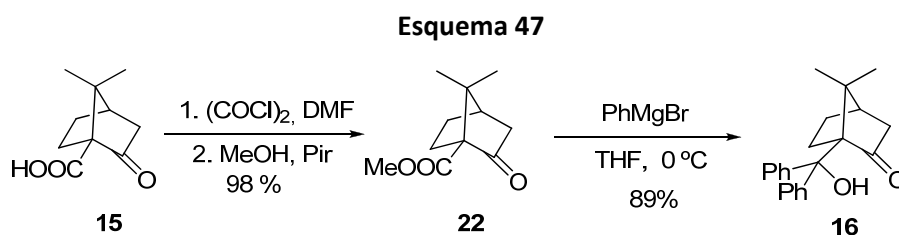
Aunque el ácido (1S)-(+)-cetopínico (**15**) es comercial, para el uso a escala de gramos resulta mucho más ventajoso sintetizarlo a partir del ácido (1S)-(+)-canforsulfónico (**14**), disponible comercialmente en forma enantioméricamente pura a un precio más asequible. La síntesis del ácido (1S)-(+)-cetopínico (**15**) se llevó a cabo siguiendo un procedimiento de dos pasos (Esquema 46). En primer lugar se preparó el cloruro de (1S)-(+)-canforsulfonilo por tratamiento del ácido (1S)-(+)-canforsulfónico (**14**) con cloruro de tionilo a reflujo de cloroformo según el procedimiento descrito por Towson y colaboradores.¹⁷¹ En la segunda etapa se llevó a cabo la oxidación del cloruro de (1S)-(+)-canforsulfonilo con KMnO_4 en medio básico acuoso, según el procedimiento de Bartlett y Knox.¹⁷² Después de purificación por recristalización de agua se obtuvo el ácido (1S)-(+)-cetopínico (**15**) con un rendimiento global del 35%.

Esquema 46



Síntesis de (1R)-(Hidroxidifenilmetil)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ona (16)

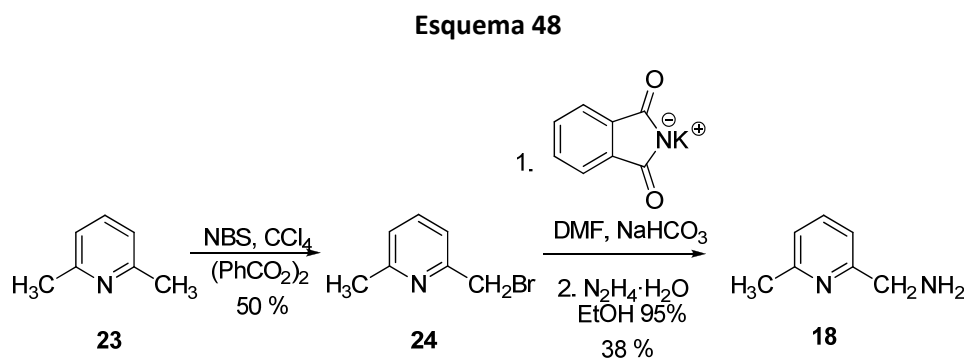
La (1R)-(hidroxidifenilmetil)-7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ona (**16**), se sintetizó a partir del ácido (1S)-(+)-cetopínico (**15**) en dos pasos (Esquema 47). En primer lugar se llevó a cabo la esterificación del grupo ácido mediante un tratamiento con cloruro de oxalilo en dimetilformamida, formando el cloruro de ácido, seguido de la adición de una mezcla de metanol y piridina para dar el éster metílico **22** con un alto rendimiento.¹⁷³ En el segundo paso se adicionó bromuro de fenilmagnesio en THF a 0°C obteniéndose la cetona quiral **16** según está descrito por Chen y colaboradores.¹⁷⁴



4.1.1.3. Síntesis de las Piridinalquilaminas **18** y **20**

Síntesis de 6-Metilpicolilamina (**18**)

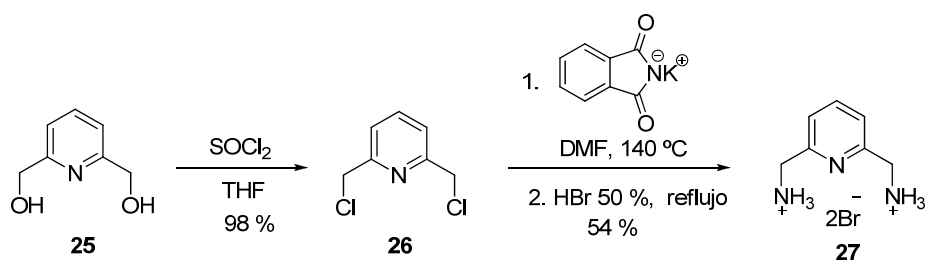
La amina **18** utilizada en la síntesis del ligando **2** fue preparada siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía a partir de 2,6-lutidina (**23**). Su síntesis consta de tres etapas (Esquema 48). En la primera se llevó a cabo la bromación bencílica con *N*-bromosuccinimida y peróxido de benzoílo en tetracloruro de carbono para dar el bromuro **24** con un rendimiento del 50%. La transformación del producto **24** en la amina **18** se llevó a cabo siguiendo una síntesis clásica de Gabriel mediante reacción con ftalimida potásica¹⁷⁵ seguido de hidrazinolisis con hidracina en etanol de la ftalimida resultante para dar la amina deseada con un rendimiento del 38%.¹⁷⁶



Síntesis de 2,6-Bis(aminometil)piridina (**20**)

La diamina **20** utilizada en la síntesis del ligando **10** con simetría C_2 fue sintetizada también en tres pasos a partir de la 2,6-bis(hidroximetil)piridina (**25**) (Esquema 49). En primer lugar se preparó el dicloruro **26** con un rendimiento cuantitativo por tratamiento del diol con SOCl_2 en THF. El dicloruro se hizo reaccionar a continuación con ftalimida potásica en DMF a 140°C seguido por un tratamiento con HBr que hidrolizó la ftalimida y formó la doble sal de amonio de la diamina con un 54% de rendimiento.¹⁷⁷ La diamina libre se obtuvo según las necesidades por destilación a vacío de una mezcla de la sal **27** con KOH.

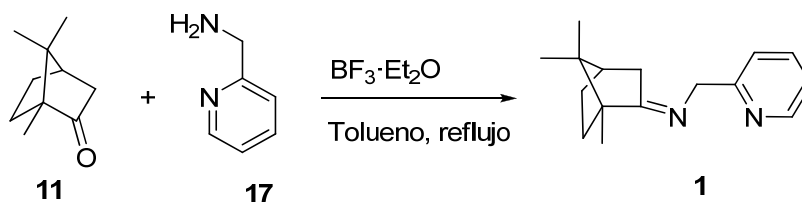
Esquema 49



4.1.1.4. Síntesis de las Iminopiridinas 1-3 y 5-10

Las iminopiridinas **1-3** y **5-10** se obtuvieron por reacción de condensación entre la cetona quiral y la piridinalquilamina correspondientes en tolueno a reflujo con un sistema de Dean-Stark de eliminación de agua y en presencia de trifluoruro de boro como catalizador. En el Esquema 50 se muestra la reacción entre (1*R*)-(+)-alcanfor y picolilamina como ejemplo. Para la síntesis de las iminas **7** y **8** se siguió un procedimiento similar pero utilizando cloroformo como disolvente en lugar de tolueno.

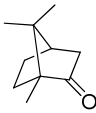
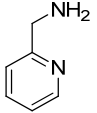
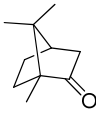
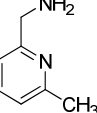
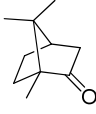
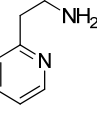
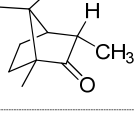
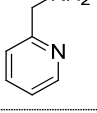
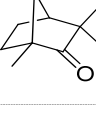
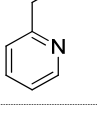
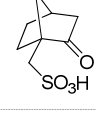
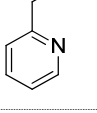
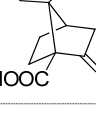
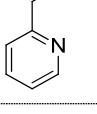
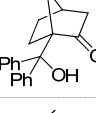
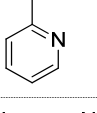
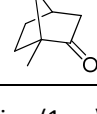
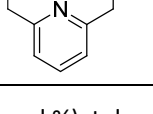
Esquema 50



En la Tabla 1, se detallan los rendimientos obtenidos en la síntesis de las diversas iminopiridinas sintetizadas por condensación de la cetona quiral con las diferentes piridinalquilaminas.

Los rendimientos obtenidos en la reacción de condensación entre las cetonas y las piridinalquilaminas fueron en general buenos excepto en aquellos casos en los que el impedimento estérico alrededor del carbonilo era importante (productos **2**, **5**, **6** y **9**). En estos casos el tiempo de reacción requerido fue más largo y el rendimiento final de la imina inferior. No obstante, en la mayoría de estos casos fue posible recuperar parte de la cetona de partida durante la purificación de la mezcla de reacción. Por ejemplo en la síntesis del ligando **6** se recuperó hasta el 64% de la (1*R*)-(-)-fenchona de partida.

Tabla 1. Síntesis de las iminopiridinas 1-3 y 5-10.^a

Entrada	Cetona quiral	Piridinalquilamina	Iminopiridina	Rendimiento (%)		
1		11		17	1	88
2		11		18	2	60
3		11		19	3	90
4		12		17	5	31
5		13		17	6	21
6 ^b		14		17	7	98
7 ^b		15		17	8	80
8		16		17	9	54
9		11		20	10	65

^a Piridinalquilamina (1 eq), BF₃·Et₂O (4.7 mol %), tolueno, 140 °C, Dean-Stark

^b La reacción fue llevada a cabo en cloroformo

En todos los casos la reacción transcurrió con formación del doble enlace C=N de manera totalmente estereoselectiva. Por comparación con datos espectroscópicos descritos en la literatura se asignó a las iminas **1-5** y **7-10** la geometría *E* en el doble enlace C=N.^{178,179} En el caso de la iminopiridina **6** derivada de la (1*R*)-(-)-fenchona (**13**), la cual presenta un patrón de sustitución en la cetona quiral diferente al resto de ligandos se realizaron experimentos de NOE y NOESY para determinar la geometría de dicho doble enlace. Estos experimentos realizados en disolución en DMSO-*d*₆ pusieron

de manifiesto la proximidad espacial entre el grupo metileno procedente de la picolilamina (δ 4.75) y los dos grupos metilo en C3 de la estructura de fenchona (δ 1.24 and 1.19) lo que fue determinante para asignar la geometría Z en el doble enlace C=N del ligando **6** al contrario que en el resto de iminopiridinas. En la Figura 51 se muestran los NOE más representativos en el compuesto **6**.

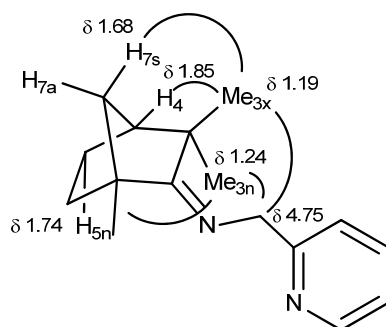
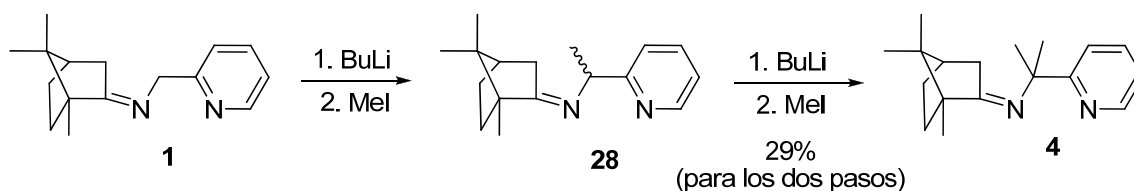


Figura 51. NOEs representativos en el compuesto **6**

4.1.1.5. Síntesis de la Iminopiridina **4**

El ligando **4** se sintetizó a partir del ligando **1** vía una doble alquilación de la posición bencílica con BuLi y MeI¹⁷⁸ (Esquema 51). Desprotonación de la posición bencílica con BuLi seguida de alquilación con MeI condujo a una mezcla de dos compuestos diastereoisoméricos **28**. La mezcla de diastereoisómeros **28** se sometió a una segunda alquilación en condiciones similares proporcionando el producto **4** con un rendimiento global del 29% para los dos pasos.

Esquema 51

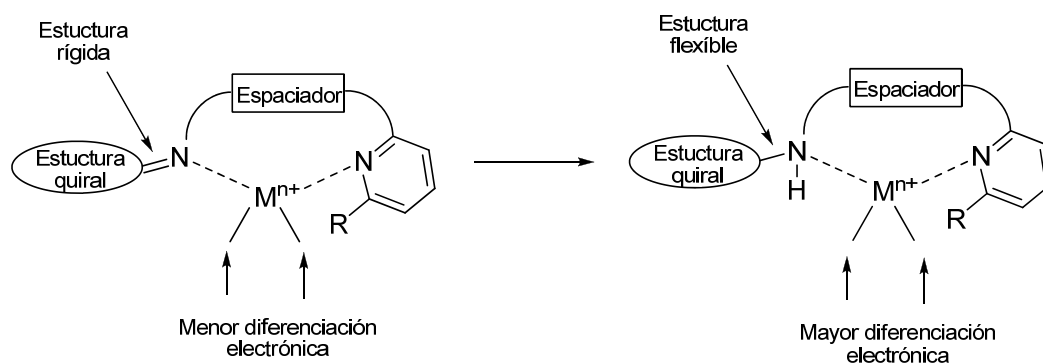


4.1.2. Diseño y Síntesis de Ligandos de Tipo Aminopiridina

4.1.2.1. Introducción

Estudios llevados a cabo con ligandos bidentados no simétricos han mostrado que la diferenciación electrónica y estérica entre las dos posiciones ecuatoriales libres restantes después de la coordinación del ligando al metal puede tener un efecto importante en la actividad del catalizador y su capacidad para inducir enantioselectividad.^{159,180,181} Los ligandos de tipo iminopiridina como **1**, proporcionan un entorno estérico altamente diferenciado para ambas posiciones ecuatoriales de un hipotético complejo plano cuadrado. Sin embargo, ambos nitrógenos presentan la misma hibridación sp^2 (aunque diferente grupo funcional), por lo que ambas posiciones ecuatoriales de coordinación deben presentar características electrónicas similares, es decir, similar acidez y capacidad de coordinación. Para incrementar la diferenciación electrónica entre las dos posiciones ecuatoriales y dotar al ligando de mayor flexibilidad que permitiera una mejor acomodación espacial de la estructura quiral en la especie catalítica activa, decidimos llevar a cabo la reducción del doble enlace C=N de los ligandos de tipo iminopiridina dando lugar a una nueva familia de ligandos de tipo aminopiridina (Esquema 52).

Esquema 52. Diseño de ligandos de tipo aminopiridina a partir de iminopiridinas



Estos nuevos ligandos deben coordinarse al centro metálico con un átomo de nitrógeno de tipo amina más básico (sp^3) y otro átomo de nitrógeno menos básico de piridina (sp^2), para formar un complejo plano cuadrado, en el que ambas posiciones ecuatoriales deberían tener una mayor diferenciación electrónica que en el caso de los ligandos de tipo iminopiridina. Además, la posibilidad de rotación alrededor del enlace C-N proporcionaría una mejor acomodación del esqueleto quiral en el complejo metálico. Siguiendo una estrategia similar Bandini y colaboradores⁷⁰ han descrito la utilización de ligandos de tipo bisamina en reacciones de Henry catalizadas por cobre con mayor enantioselectividad que con ligandos de tipo bisamina relacionados.

De acuerdo con este nuevo diseño se prepararon las aminopiridinas **29-32**. Estos compuestos también se mostraron como ligandos adecuados para la formación de complejos con cobre y otros metales.

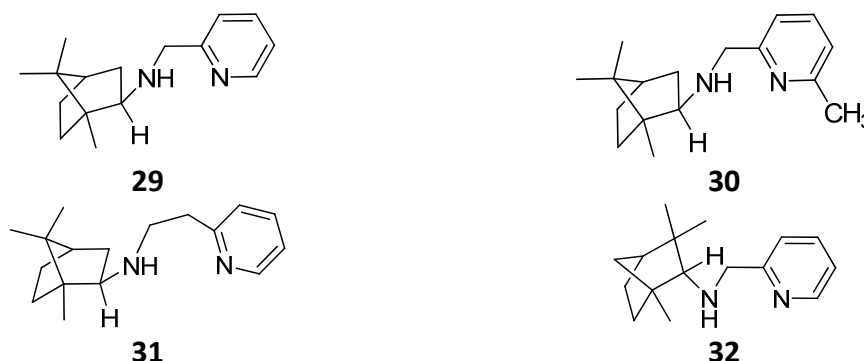


Figura 52

4.1.2.2. Síntesis de las Aminopiridinas 29-32

Las aminopiridinas **29-32** se obtuvieron por reacción de reducción del doble enlace C=N de las correspondientes iminopiridinas **1, 2, 3** y **6**. Se ensayaron diferentes condiciones para la reducción: El doble enlace C=N se mostró poco reactivo frente al tratamiento con NaBH₄ en THF o la hidrogenación catalítica con H₂ sobre Pd/C en MeOH, recuperándose en ambos casos el producto de partida inalterado. Finalmente la reducción se pudo realizar empleando la combinación NaBH₄/NiCl₂ en MeOH a -30 °C, siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía para la reducción de oximas a aminas (Esquema 53).¹⁸² Utilizando este procedimiento las iminopiridinas fueron reducidas, de forma totalmente estereoselectiva, a las correspondientes aminopiridinas con buenos rendimientos (Tabla 2).

Esquema 53

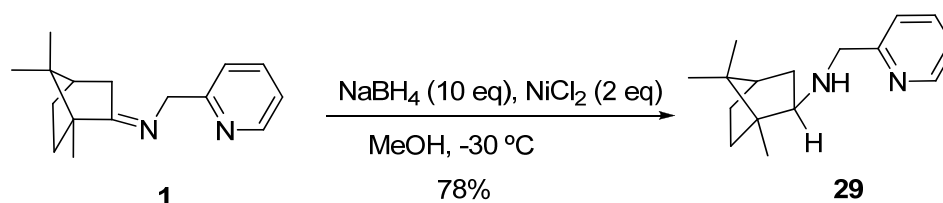
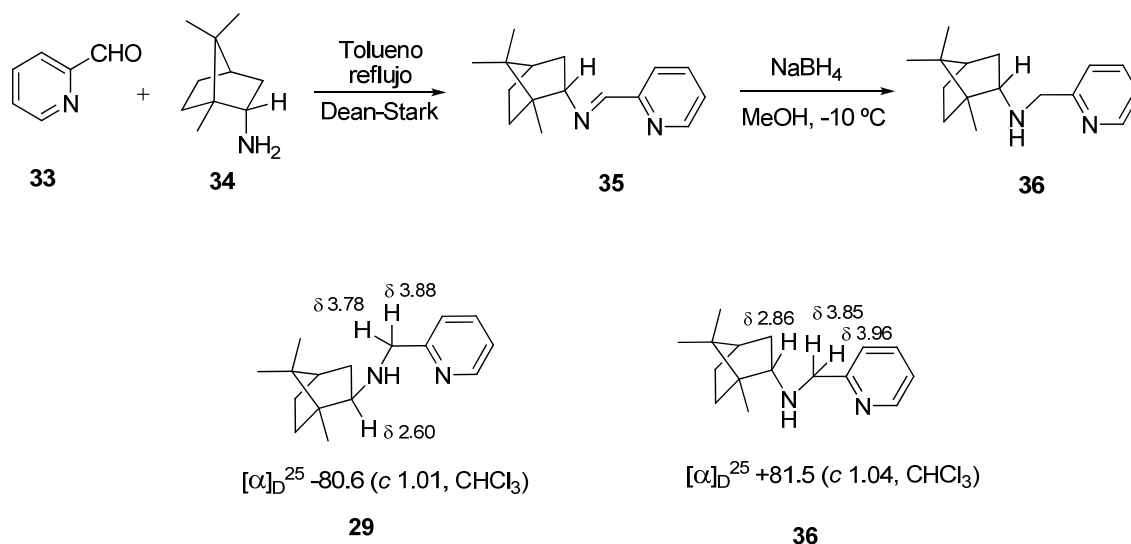


Tabla 2. Síntesis de las aminopiridinas **29-32**.^a

Entrada	Iminopiridina	t (h)	Aminopiridina	Rendimiento (%)
1	1	2	29	78
2	2	2	30	62
3	3	2	31	60
4	6	1	32	99

^a NaBH₄ (10 eq), NiCl₂ (2 eq), MeOH, -30 °C

La reducción del doble enlace C=N en las iminopiridinas tuvo lugar de manera completamente estereoselectiva, generando los compuestos con el grupo amino en la posición *exo* del anillo de alcanfor, tal y como cabe esperar si el ataque del hidruro se produce desde la cara menos impedida estéricamente. La asignación de la estereoquímica del nuevo centro estereogénico generado en la reducción de la iminopiridina **1** se confirmó por comparación de los datos espectroscópicos del producto **29** con los de su diastereoisómero **36** (Figura 53) preparado como se muestra en el Esquema 54 a partir de *endo*-2-aminoalcanfor (**34**) comercial.¹⁸³⁻¹⁸⁶ Para el resto de aminas derivadas del alcanfor se asignó la estereoquímica por analogía.

Esquema 54**Figura 53.** Comparación de los datos espectroscópicos de las aminopiridinas **29** y **36**

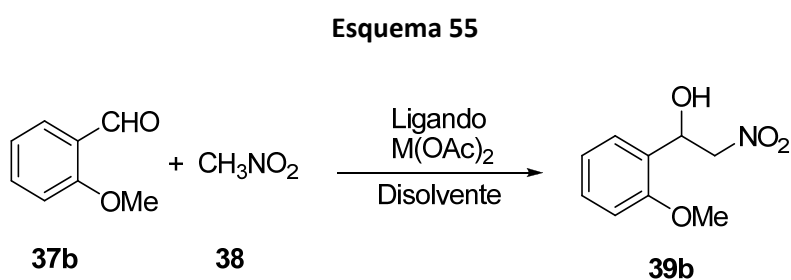
4.2. Reacciones de Henry Enantioselectivas

4.2.1. Adición Enantioselectiva de Nitrometano a Aldehídos Catalizada por Complejos de Cu(II)-Iminopiridina

El segundo objetivo de la tesis ha sido la aplicación de los ligandos preparados en reacciones de adición de nitroalcanos a diversos sustratos carbonílicos catalizada por iones metálicos. Los estudios iniciales se centraron en la reacción de adición de nitroalcanos a aldehídos utilizando los ligandos de tipo iminopiridina.

4.2.1.1. Optimización de las Condiciones de Reacción

Como reacción de prueba para evaluar la capacidad de los ligandos de tipo iminopiridina se utilizó la adición de nitrometano a 2-metoxibenzaldehído (*o*-anisaldehído, **37b**) por ser esta la utilizada por Evans en su estudio pionero con complejos de Cu(II)-BOX (Esquema 55).⁵⁷



En el proceso de optimización de las condiciones de reacción se consideraron los siguientes factores:

- a. Efecto del ión metálico
- b. Efecto de la estructura del ligando
- c. Efecto del disolvente
- d. Efecto de la temperatura y aditivos

a. Efecto del ión metálico

Tomando como referencia el trabajo descrito por Evans,⁵⁷ los complejos se generaron *in situ* empleando diferentes acetatos de Cu(II), Zn(II), Co(II), Ni(II) y Pd(II), en los que el ión metálico actúa como ácido de Lewis y el anión acetato como la base necesaria para desprotonar el nitrometano, en etanol como disolvente. Los resultados obtenidos con los diferentes acetatos metálicos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Adición de nitrometano a *o*-anisaldehído según el Esquema 55. Efecto del ión metálico.^a

Entrada	Ligando	M(OAc) ₂	t (h)	Rendimiento (%) ^b	ee (%) ^c	Conf/Sign
1	1	Co(OAc) ₂ ·2H ₂ O	24	94	rac	-
2	1	Ni(OAc) ₂ ·4H ₂ O	24	94	rac	-
3	1	Zn(OAc) ₂ ·2H ₂ O	93	77	10	R/-
4	1	Pd(OAc) ₂ ·H ₂ O	70	40 ^d	37	S/+
5	1	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	24	93	61	S/+

^a **1** (11 mol %), M(OAc)₂ (10 mol %), CH₃NO₂ (10 eq), EtOH, t. a.

^b Rendimiento de producto aislado

^c Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral utilizando una columna Chiralcel OD-H

^d Reacción incompleta en el tiempo indicado

El acetato de cobre (entrada 5) se mostró superior al resto de acetatos metálicos ensayados, proporcionando el producto de adición de nitrometano **39b** con un elevado rendimiento y 61% de *ee*. Cabe destacar que el uso de acetato de cinc proporcionó el enantiómero opuesto aunque con baja enantioselectividad (entrada 3). Los acetatos de cobalto y níquel permitieron obtener el producto esperado con elevado rendimiento, aunque en forma racémica (entradas 1 y 2), mientras que el acetato de paladio condujo al producto con un 37% de *ee*, aunque la reacción se bloqueó al cabo de 24 h, no observándose mayor avance después de este tiempo (entrada 4)

b. Efecto de la estructura del ligando

Como se ha indicado anteriormente, el acetato de Cu(II) se mostró como la sal metálica más efectiva, superior a otros acetatos de metales de transición. El resto de ligandos se evaluó utilizando esta misma sal de Cu(II). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.

En general, los mejores resultados se obtuvieron con las iminopiridinas **1** (entrada 1), **6** (entrada 5) y **8** (entrada 6) derivadas de picolilamina. Incrementos en la longitud del espaciador (entrada 3), impedimento estérico en las proximidades del nitrógeno piridínico (entrada 2) o del nitrógeno de la imina (entrada 7) tuvieron un efecto negativo en la enantioselectividad. Un hecho que resulta especialmente interesante es que el ligando **8** conduce a los nitroalcoholes con configuración absoluta opuesta a los que se obtienen con el resto de los ligandos, a pesar de compartir el mismo patrón estereoquímico en la cetona quiral. Por estas razones decidimos continuar la optimización con los ligandos **1** y **8**.

Tabla 4. Adición de nitrometano a *o*-anisaldehído según Esquema 55. Efecto del ligando.^a

Entrada	Ligando	M(OAc) _n	t (h)	Rendimiento (%) ^b	ee (%) ^c	Conf/Sign
1	1	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	24	93	61	S/+
2	2	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	64	47 ^d	16	S/+
3	3	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	26	62 ^d	19	S/+
4	4	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	64	45 ^d	21	S/+
5	6	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	24	77	61	S/+
6	8	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	24	70	50	R/-
7	9	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	70	95	7	S/+
8	10	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	90	72	39	S/+

^a Ligando (11 mol %), Cu(OAc)₂·H₂O (10 mol %), CH₃NO₂ (10 eq), EtOH, t. a.^b Rendimiento de producto aislado^c Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral utilizando una columna Chiralcel OD-H^d Reacción no completada al tiempo indicado

c. Efecto del disolvente

Seguidamente se estudió el efecto del disolvente sobre la reacción catalizada por el complejo **1**-Cu(OAc)₂, obteniendo los resultados mostrados en la Tabla 5. Aunque el cambio de disolvente no provocó grandes cambios en la enantioselectividad de la reacción, la utilización de alcoholes como disolventes condujo a reacciones más rápidas. Los mejores resultados se obtuvieron en las condiciones de la entrada 1.

Tabla 5. Adición de nitrometano a *o*-anisaldehído según Esquema 55. Efecto del disolvente.^a

Entrada	Ligando	M(OAc) _n	Disolvente	t (h)	Rendimiento (%) ^b	ee (%) ^c	Conf/Sign
1	1	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	EtOH	24	93	61	S/+
2	1	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	MeOH	24	95	53	S/+
3	1	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	MeNO ₂	70	90	48	S/+
4	1	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	70	62 ^d	49	S/+
5	1	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	CH ₃ CN	144	76	47	S/+
6	1	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	DMF	24	54 ^d	52	S/+

^a **1** (11 mol %), Cu(OAc)₂·H₂O (10 mol %), CH₃NO₂ (10 eq), EtOH, t. a.^b Rendimiento de producto aislado^c Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral utilizando una columna Chiralcel OD-H^d Reacción incompleta en el tiempo indicado

d. Efecto de la temperatura y aditivos

Finalmente se estudió el efecto de la temperatura y la adición de bases de tipo amina como aditivos (Tabla 6).

Tabla 6. Adición de nitrometano a *o*-anisaldehído. Efecto de aditivos y temperatura.^a

Entrada	Ligando	Disolvente	Base	T (°C)	t (h)	Rend. (%) ^b	ee (%) ^c	Conf/Sign
1	1	EtOH	-	0	88	98	67	S/+
2	1	EtOH	2,6-lutidina	0	117	90	66	S/+
3	1	EtOH	<i>i</i> -Pr ₂ NH	-65	45	85	77	S/+
4	1	EtOH	Cy ₂ NH	-65	45	84	80	S/+
5	1	EtOH	Et ₃ N	-65	88	56 ^d	83	S/+
6	1	EtOH	DIPEA	-65	48	90	85	S/+
7 ^e	1	EtOH	DIPEA	-55	70	92	83	S/+
8 ^f	1^e	EtOH	DIPEA	-65	70	96	86	S/+
9 ^g	1^e	EtOH	DIPEA	-65	70	94	84	S/+
10	8	EtOH	DIPEA	-60	20	76	54	R/-
11	8	Éter etílico	DIPEA	-45	144	5 ^d	30	R/-
12	8	CH ₂ Cl ₂	DIPEA	-45	74	88	73	R/-
13	8	ClCH ₂ CH ₂ Cl	DIPEA	-45	46	83	67	R/-
14	8	CHCl ₃	DIPEA	-45	22	83	79	R/-
15	8	CHCl ₃	DIPEA	-65	46	98	84	R/-
16	7	CHCl ₃	DIPEA	-45	48	90	68	S/+

^a **1** (11 mol %), Cu(OAc)₂·H₂O (10 mol %), CH₃NO₂ (10 eq), base (1 eq), disolvente

^b Rendimiento de producto aislado

^c Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral utilizando una columna Chiralcel OD-H

^d Reacción incompleta en el tiempo indicado

^e DIPEA (0.1 eq)

^f Ligando (22 mol %), Cu(OAc)₂·H₂O (20 mol %)

^g Ligando (6 mol %), Cu(OAc)₂·H₂O (5 mol %)

Con el fin de incrementar la enantioselectividad de la reacción se decidió disminuir la temperatura. Al llevar a cabo la reacción a 0 °C se pudo incrementar ligeramente el *ee* del producto hasta un 67% (entrada 1) si bien el tiempo necesario para completar la reacción fue considerablemente mayor. Una disminución mayor de la temperatura hasta -20 °C provocó sin embargo una ralentización casi total de la

reacción. Con el fin de poder disminuir la temperatura y mejorar la enantioselectividad, manteniendo tiempos de reacción razonables, decidimos adicionar bases de tipo amina para facilitar la desprotonación e incrementar la concentración de nitronato en la mezcla de reacción. Se ensayaron diferentes bases en combinación con el complejo **1**-Cu(OAc)₂. Las bases de tipo heterocíclico como la 2,6-lutidina (entrada 2) se mostraron poco efectivas, transcurriendo la reacción incluso de forma más lenta a 0 °C que sin base. En cambio las aminas alifáticas permitieron disminuir la temperatura de reacción hasta valores tan bajos como -65 °C, manteniendo tiempos de reacción razonables. Los mejores resultados se obtuvieron con DIPEA a -65 °C en etanol con la que se obtuvo el producto (*S*)-(+)-**39b** deseado con un rendimiento del 90% y 85% de *ee* (entrada 6). Cabe señalar que este resultado varía poco al disminuir la cantidad de base (entrada 8) o con diferentes cargas de catalizador (entradas 9 y 10).

A continuación se llevó a cabo una optimización final de las condiciones con el ligando tridentado **8**. Bajo condiciones similares a las optimizadas para el ligando **1**, en etanol y 1 eq de DIPEA, el ligando **8** condujo al enantiómero opuesto (*R*)-(-)-**39b**. Sin embargo, el *ee* obtenido bajo estas condiciones fue casi idéntico al obtenido a temperatura ambiente en ausencia de base (Tabla 4 entrada 6 vs Tabla 6 entrada 10). Puesto que el etanol puede formar puentes de hidrógeno con el grupo carboxilo del ligando **8** decidimos ensayar la reacción en presencia de aminas utilizando disolventes apróticos. Efectivamente, llevando a cabo la reacción en disolventes clorados se observó un incremento importante en la enantioselectividad. El mejor resultado se obtuvo en CHCl₃ en presencia de DIPEA y a -65 °C pudiéndose obtener (*R*)-(-)-**39b** con un buen rendimiento (98%) y elevada enantioselectividad (84%).

4.2.1.2. Alcance y Limitaciones de la Reacción

Una vez optimizadas las condiciones de reacción con el ligando **1** que conduce mayoritariamente al enantiómero (*S*) y con el ligando **8** que proporciona mayoritariamente el enantiómero (*R*), se estudió la utilización de ambos catalizadores en la reacción de Henry con otros aldehídos según se muestra en el Esquema 56. Los resultados obtenidos se muestran en las Tabla 7 y 8.

Esquema 56

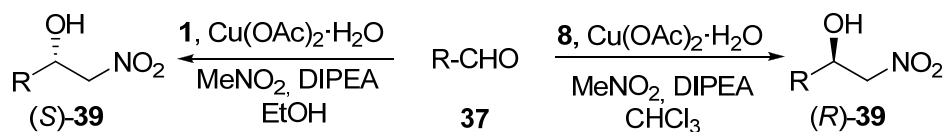


Tabla 7. Reacción de Henry entre nitrometano y aldehídos catalizada por el complejo **1**-Cu(OAc)₂ según el Esquema 56.^a

Entrada	Aldehído 37		T (°C)	t (h)	Rend. (S)- 39 (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	benzaldehído	a	-40	90	81	a 72
2	2-metoxibenzaldehído	b	-65	50	90	b 85
3	2-(benciloxi)benzaldehído	c	-65	64	97	c 85
4	2-(metiltio)benzaldehído	d	-65	72	89	d 79
5	2-metilbenzaldehído	e	-65	96	95	e 82
6	2-etilbenzaldehído	f	-65	114	80	f 84
7	2-clorobenzaldehído	g	-65	141	54	g 65
8	2-bromobenzaldehído	h	-65	90	65	h 68
9	2-iodobenzaldehído	i	-65	90	75	i 71
10	2-nitrobenzaldehído	j	-40	70	70	j 27
11	4-metoxibenzaldehído	k	-40	120	75	k 78
12	4-metilbenzaldehído	l	-50	67	81	l 73
13	4-clorobenzaldehído	m	-45	69	76	m 56
14	4-nitrobenzaldehído	n	-25	93	85	n 17
15	3-metoxibenzaldehído	o	-40	90	81	o 76
16	3-metilbenzaldehído	p	-40	74	88	p 72
17	3-clorobenzaldehído	q	-40	99	84	q 51
18	dihidrocinaamaldehído	r	-20	200	44	r 43

^a **1** (11 mol %), Cu(OAc)₂·H₂O (10 mol %), CH₃NO₂ (10 eq), DIPEA (1 eq), EtOH

^b Rendimiento de producto aislado

^c Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral

Tabla 8. Reacción de Henry entre nitrometano y aldehídos catalizada por el complejo **8**-Cu(OAc)₂ según el Esquema 56.^a

Entrada	Aldehído 37		T (°C)	t (h)	Rend. (<i>R</i>)- 39 (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	benzaldehído	a	-65	140	84	a 80
2	2-metoxibenzaldehído	b	-65	46	98	b 84
3	2-(benciloxi)benzaldehído	c	-65	90	96	c 83
4	2-(metiltio)benzaldehído	d	-50	67	83	d 83
5	2-metilbenzaldehído	e	-65	50	97	e 83
6	2-etilbenzaldehído	f	-65	115	82	f 84
7	2-clorobenzaldehído	g	-65	140	90	g 75
8	2-bromobenzaldehído	h	-65	50	98	h 78
9	2-iodobenzaldehído	i	-65	46	95	i 77
10	2-nitrobenzaldehído	j	-50	20	89	j 31
11	4-metoxibenzaldehído	k	-50	120	80	k 78
12	4-metilbenzaldehído	l	-65	67	80	l 81
13	4-clorobenzaldehído	m	-50	90	90	m 74
14	4-nitrobenzaldehído	n	-50	70	99	n 27
15	3-metoxibenzaldehído	o	-50	70	83	o 75
16	3-metilbenzaldehído	p	-65	140	84	p 80
17	3-clorobenzaldehído	q	-65	46	98	q 84
18	dihidrocinamaldehído	r	-65	90	96	r 83
19	ciclohexanocarbaldehído	s	-50	67	83	s 83
20	3-metilbutanal	t	-65	50	97	t 83

^a **8** (11 mol %), Cu(OAc)₂·H₂O (10 mol %), CH₃NO₂ (10 eq), DIPEA (1 eq), EtOH^b Rendimiento de producto aislado^c Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral

Los complejos de Cu(II) con los ligandos **1** y **8** mostraron un comportamiento semejante en la reacción de nitrometano con aldehídos aromáticos. Con ambos ligandos los mejores resultados se obtuvieron con aldehídos *orto*-sustituídos con grupos fuertemente electrón-dadores (RO-, RS-) capaces de deslocalizar un par de electrones no enlazantes por resonancia (entradas 2-4), o con grupos con carácter electrón-dador débil (Me, Et) (entradas 5 y 6). La introducción en *orto* de grupos electrón-atrayentes, como los halógenos, provocó una disminución apreciable de la

enantioselectividad (entradas 7-9), que fue especialmente acusada con grupos fuertemente atractores como en el caso del *o*-nitrobenzaldehído (entrada 10). Igualmente, los benzaldehídos *meta* y *para* sustituidos condujeron a productos con *ee* inferiores a sus análogos *orto* sustituidos (entradas 11-17).

En cuanto a la comparación entre los dos ligandos **1** y **8**, se observó no sólo que conducen a enantiómeros opuestos, sino que también el ligando **8** proporcionó excesos enantioméricos iguales o superiores que el ligando **1** con la mayoría de aldehídos. La mayor diferencia se encontró con aldehídos alifáticos. Con este tipo de aldehídos el ligando **1** proporcionó una actividad catalítica muy baja. Así, la reacción con el dihidrocinamaldehído (Tabla 7, entrada 18) fue incompleta tras 5 días a -20 °C y proporcionó el correspondiente producto con bajo rendimiento y *ee* (43%). Por el contrario, la reacción del dihidrocinamaldehído en presencia del complejo formado a partir del ligando **8** fue más rápida y el producto se obtuvo con un mayor *ee* (74%, Tabla 8, entrada 18). Con el ligando **8** se obtuvieron resultados parecidos con otros aldehídos alifáticos ramificados o impedidos (Tabla 8, entradas 19 y 20).

También se ensayó la adición de otros nitroalcanos de cadena más larga. Sin embargo la reacción de nitroetano o nitropropano con benzaldehído en presencia de ambos catalizadores dio lugar a los correspondientes productos en forma prácticamente racémica.

4.2.1.3. Consideraciones Estereoquímicas

Como hemos visto, los ligandos **1** y **8** conducen a enantiómeros opuestos aun cuando ambos comparten el mismo patrón estereoquímico en la cetona monoterpénica. Desafortunadamente, no se han podido obtener cristales de los complejos de cobre con estos ligandos adecuados para ser analizados por rayos X. Pese a este hecho, basándonos en nuestras observaciones experimentales y las consideraciones estéricas y electrónicas descritas por Evans para complejos Cu(II)-BOX,⁵⁷ hemos propuesto dos modelos de estados de transición que proporcionarían la configuración absoluta de los productos obtenidos con los ligandos **1** y **8**. Así, en la especie activa se enlazarían simultáneamente el nucleófilo, posicionado perpendicular al plano del ligando, y el electrófilo, que para una máxima activación debería situarse en una posición ecuatorial del plano del ligando, la cual posee mayor carácter ácido. Con el ligando **8** el plano debe estar definido por los dos átomos de nitrógeno y el grupo carboxilo desprotonado que enlazaría con el cobre dando la esperada estructura plana cuadrada distorsionada (Figura 54b). La cuarta posición ecuatorial debería ser ocupada por el aldehído y la transferencia del nitronato se produciría desde la posición axial menos impedida estéricamente hacia la cara *Si* del grupo carbonilo, conduciendo a los nitroaldoles de configuración *R*. Por otra parte, el complejo con el ligando **1** debería tener una geometría más distorsionada alrededor del centro metálico para

evitar la interacción estérica entre el grupo metilo en C1 del alcanfor y una de las moléculas de acetato que ocupa una de las posiciones ecuatoriales en el centro de coordinación (Figura 54a). En este complejo distorsionado, el grupo metilo en C1 bloquearía una de las posiciones axiales del complejo de cobre, de forma que el ataque del nitronato desde la otra posición axial tendría lugar desde la cara *Re* del grupo carbonilo proporcionando los nitroaldoles con configuración *S*.

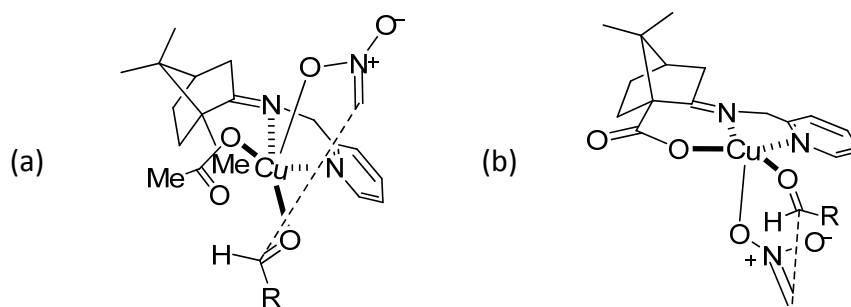


Figura 54

4.2.2. Adición Enantioselectiva de Nitroalcanos a Aldehídos Catalizada por Complejos de Cu (II)-Aminopiridina

Aunque los complejos de Cu(II) con las iminopiridinas **1** y **8** preparadas a partir de cetonas monoterpénicas y picolilamina se mostraron como catalizadores eficaces en la adición de nitrometano a aldehídos, el sistema presentaba dos limitaciones importantes: Por una parte, la baja enantioselectividad con aldehídos alifáticos y con aldehídos aromáticos con sustituyentes fuertemente electrón-atrayentes y por otra su falta de aplicabilidad a nitroalcanos diferentes de nitrometano.

Con el fin de superar estos inconvenientes se prepararon los ligandos de tipo aminopiridina tal y como se ha explicado en el apartado 4.1.2. Esta nueva familia de ligandos fue utilizada también, junto con Cu(II), en la adición de nitroalcanos a aldehídos.

4.2.2.1. Optimización de las Condiciones de Reacción

Una vez sintetizados los ligandos de tipo aminopiridina **29-32** procedimos a ensayarlos como catalizadores junto a Cu(II) en la reacción de adición de nitrometano a aldehídos. Para una primera comparación llevamos a cabo la reacción entre nitrometano y benzaldehído (**37a**) catalizada por el complejo formado por Cu(OAc)₂·H₂O (5 mol %) y **29** (5 mol %) en EtOH a 0 °C, en ausencia de bases adicionales. De esta forma, después de 51 h de reacción, se pudo obtener el producto esperado **39a** con un 95% de rendimiento y 91% de *ee*. Este primer resultado indicaba claramente que los ligandos de tipo aminopiridina eran capaces de formar con Cu(II) complejos más activos y más enantioselectivos para la reacción de Henry que las iminopiridinas relacionadas (Tabla 9, entrada 1 vs Tabla 3 entrada 5).

La optimización posterior se realizó basándonos en nuestra experiencia previa con los ligandos de tipo iminopiridina. Así, llevando a cabo la reacción en presencia de DIPEA, nitrometano y disminuyendo la temperatura a -50 °C, se obtuvo el producto esperado con un rendimiento casi cuantitativo y con excelente enantioselectividad (98% *ee*; Tabla 9, entrada 3). Las aminopiridinas **30-32**, que difieren en la longitud del espaciador, la sustitución en el anillo de piridina o en la estructura quiral fueron también ensayadas en condiciones similares proporcionando también el producto esperado con buenos rendimientos y *ee* mayores que los obtenidos con las correspondientes iminopiridinas, si bien estos fueron inferiores a los logrados con el ligando **29** (Tabla 9, entrada 3-5).

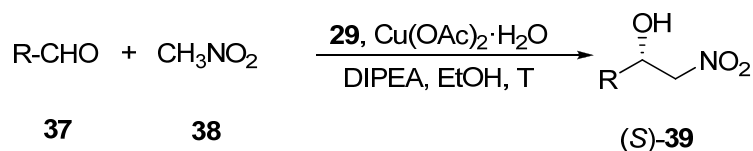
Tabla 9. Adición enantioselectiva de nitrometano a benzaldehído catalizada por las aminopiridinas **29-32** y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.^a

Entrada	Ligando	T (°C)	Aditivo	t (h)	Rendimiento (%) ^b	ee (%) ^c
1	29	0	-	51	95	91
2	29	-50	DIPEA	22	99	98
3	30	-50	DIPEA	24	90	71
4	31	-50	DIPEA	24	90	44
5	32	-50	DIPEA	24	90	47

^a Ligando (5 mol %), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 mol %), CH_3NO_2 (10 eq), DIPEA (1 eq), EtOH^b Rendimiento de (S)-**39a** aislado^c Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral utilizando una columna Chiralcel OD-H

4.2.2.2. Alcance y Limitaciones de la Reacción

El alcance de la reacción fue estudiado usando el ligando **29** en las condiciones optimizadas (Esquema 57). En primer lugar se estudió la adición de nitrometano a diversos aldehídos (Tabla 10).

Esquema 57

La reacción fue aplicable a una gran variedad de aldehídos aromáticos y heteroaromáticos proporcionando los correspondientes productos con excelentes rendimientos y enantioselectividades, siendo éstas superiores al 95% en la mayoría de los casos independientemente de la posición del sustituyente en el anillo aromático o de su carácter electrónico (entradas 1–14). Sólo la presencia de un grupo fuertemente electrón-atrayente como el grupo nitro (entradas 8 y 15) o la presencia de dos átomos de cloro (entrada 16) condujo a valores de enantioselectividad ligeramente inferiores. Es de destacar que la reacción también transcurrió con aldehídos alifáticos lineales, ramificados o impedidos estéricamente (entradas 15–18). En estos casos, la reacción se tuvo que llevar a cabo a una temperatura mayor (-20 °C). Aun así, los productos resultantes se obtuvieron con altos rendimientos y excesos enantioméricos superiores al 90%. Finalmente, la reacción con el aldehído insaturado **37x** proporcionó exclusivamente el producto de adición 1,2 con un rendimiento casi cuantitativo y un valor de ee del 96% (entrada 19). Cabe destacar que en todos los casos los resultados

obtenidos con el complejo **29**-Cu(II) fueron superiores a los obtenidos con los complejos **1**-Cu(II) y **8**-Cu(II).

Tabla 10. Adición de nitrometano a aldehídos catalizada por la aminopiridina **29** y Cu(OAc)₂·H₂O.^a

Entrada	Aldehído (R)		T (°C)	t (h)	Rend. (%) ^b		ee (%) ^b	Conf/Sign
1	Ph	37a	-50	22	99	39a	98	S/+
2	2-MeOC ₆ H ₄	37b	-50	3	99	39b	98	S/+
3	2-MeC ₆ H ₄	37e	-50	2	99	39e	98	S/+
4	2-ClC ₆ H ₄	37g	-50	23	99	39g	96	S/+
5	2-NO ₂ C ₆ H ₄	37j	-40	35	82	39j	86	S/+
6	4-MeOC ₆ H ₄	37k	-50	17	99	39k	98	S/+
7	4-MeC ₆ H ₄	37l	-50	6	95	39l	98	S/+
8	4-ClC ₆ H ₄	37m	-50	22	99	39m	97	S/-
9	4-NO ₂ C ₆ H ₄	37n	-50	24	86	39n	85	S/+
10	3-MeOC ₆ H ₄	37o	-50	23	99	39o	98	S/+
11	3-MeC ₆ H ₄	37p	-50	10	99	39p	98	S/+
12	3-ClC ₆ H ₄	37q	-50	10	94	39q	97	S/-
13	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	37u	-50	24	70	39u	89(98) ^c	S/+
14	3-tiofenil	37v	-50	21	99	39v	98	S/+
15	CH ₃ (CH ₂) ₈	37w	-20	22	98	39w	92	S/+
16	PhCH ₂ CH ₂	37r	-20	23	79	39r	94	S/-
17	Cy	37s	-20	22	95	39s	90	S/+
18	<i>i</i> -Bu	37t	-20	10	97	39t	91	S/-
19	PhCH=CH	37x	-50	24	97	39x	96	S/+

^a Ligando (5 mol %), Cu(OAc)₂·H₂O (5 mol %), CH₃NO₂ (10 eq), DIPEA (1 eq), EtOH

^b Rendimiento de producto aislado

^b Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral

^c En paréntesis, *ee* después de recristalización

A continuación estudiamos la aplicabilidad a otros nitroalcanos de cadena más larga (Esquema 58).

Esquema 58

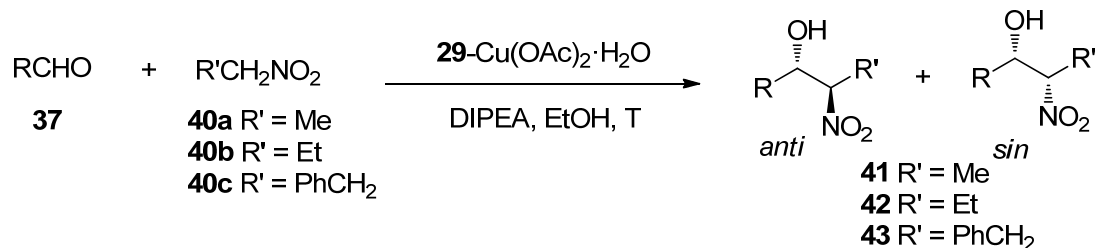


Tabla 11. Adición de nitroalcanos de cadena larga a aldehídos catalizada por la aminopiridina **29** y Cu(OAc)₂·H₂O.^a

Entrada	Aldehído (R)	(R')	T (°C)	t (h)	Rend (%) ^b	<i>anti:sin</i> (%) ^c	<i>ee</i> (%) ^d
1	Ph	37a Me 40a	-40	47	99	41a 80:20	95/91
2	2-MeOC ₆ H ₄	37b Me 40a	-40	19	95	41b 82:18	95/94
3	2-MeC ₆ H ₄	37e Me 40a	-40	17	95	41e 79:21	91/91
4	4-MeOC ₆ H ₄	37k Me 40a	-40	6	91	41k 66:34	91/85
5	4-ClC ₆ H ₄	37m Me 40a	-40	22	99	41m 81:19	95/84
6	4-NO ₂ C ₆ H ₄	37n Me 40a	-40	24	97	41n 80:20	92/63
7	PhCH ₂ CH ₂	37r Me 40a	-20	23	75	41r 47:53	77/80
8	Ph	37a Et 40b	-40	10	97	42a 71:29	94/92
9	2-MeOC ₆ H ₄	37b Et 40b	-40	10	96	42b 70:30	93/95
10	2-MeC ₆ H ₄	37e Et 40b	-40	24	96	42e 75:25	89/90
11	4-MeOC ₆ H ₄	37k Et 40b	-40	21	90	42k 61:39	89/93
12	4-ClC ₆ H ₄	37m Et 40b	-40	22	96	42m 65:35	91/87
13	4-NO ₂ C ₆ H ₄	37n Et 40b	-40	23	95	42n 74:26	91/75
14	PhCH ₂ CH ₂	37r Et 40b	-20	22	73	42r 39:61	80/80
15	Ph	37a PhCH ₂ 40c	-40	10	90	43a 68:32	83/54

^a Ligando (5 mol %), Cu(OAc)₂·H₂O (5 mol %), CH₃NO₂ (10 eq), DIPEA (1 eq), EtOH

^b Rendimiento de producto aislado

^c Determinado por RMN

^d Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral

Fue muy satisfactorio comprobar que a diferencia de los ligandos de tipo iminopiridina, los nuevos ligandos de tipo aminopiridina fueron capaces de catalizar la adición de otros nitroalcanos de cadena más larga con buenos rendimientos y estereoselectividades. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 11. La reacción funcionó eficientemente con nitroetano (**40a**, R'=Me; entradas 1-7), nitropropano (**40b**, R'=Et; entradas 8-14) y también con 2-fenilnitroetano, un nitroalcano que apenas ha sido estudiado en reacciones de Henry enantioselectiva (**40c**, R'=PhCH₂; entrada 15). Con aldehídos aromáticos, la reacción tuvo lugar con buenas diastereoselectividades (entre 61:39 y 82:18), proporcionando mayoritariamente el diastereómero *anti*, el cual fue obtenido con valores de *ee* superiores al 89% en la adición de nitroetano y nitropropano (entradas 1-7 y 8-14), y con un valor de *ee* del 83% para la adición del más voluminoso 2-fenilnitroetano (entrada 15). Por otro lado, la reacción de nitroetano y nitropropano con el aldehído alifático **37r** (entradas 7 y 14, respectivamente) proporcionó mayoritariamente el diastereómero *sin*, aunque con una diastereoselectividad y un valor de *ee* inferior a los obtenidos con aldehídos aromáticos.

4.2.2.3. Consideraciones Estereoquímicas

Al igual que con el complejo **1**-Cu(II), no fue posible obtener cristales adecuados del complejo **29**-Cu(OAc)₂ para su análisis por rayos X. Para tratar de explicar la estereoselectividad observada, la geometría del complejo **29**-Cu(OAc)₂ fue optimizada al nivel de teoría^{187,188} UB3LYP/6-31G* con el programa Gaussian 03¹⁸⁹ (Figura 55a). El complejo muestra una gran desviación de la estructura plana cuadrada con uno de los grupos acetato fuera del plano formado por N-Cu-N y formando un enlace de hidrógeno con el grupo NH de la aminopiridina. Los grupos acetato están orientados hacia arriba y hacia abajo respectivamente, y la posición de coordinación apical superior del ión cobre se encuentra bloqueada por la estructura de alcanfor. Basándonos en este modelo, y en las consideraciones electrónicas previamente descritas por Evans⁵⁷ hemos propuesto un posible modelo de estado de transición que explica la configuración absoluta de los productos obtenidos (Figura 55b). En la especie activa, el aldehído se coordinaría al cobre(II) en la posición *trans* respecto al nitrógeno de la piridina, menos dador de electrones que el nitrógeno de la amina, para una máxima activación electrofílica,¹⁹⁰ mientras que el nitronato ocuparía la posición apical menos coordinante para una mayor activación nucleofílica. La transferencia del nitronato desde la posición apical menos impedida hacia la cara *Re* expuesta del carbonilo del aldehído conduciría a los productos de configuración (*S*).

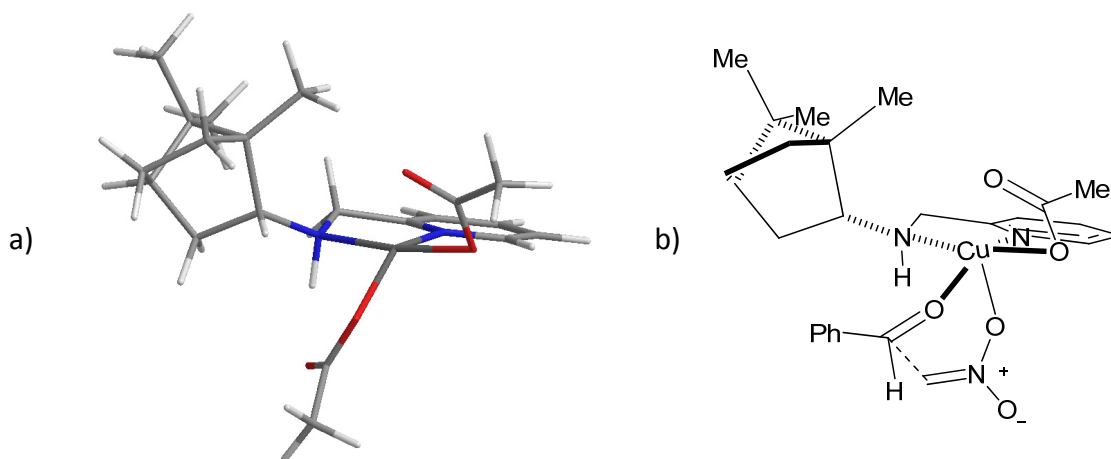


Figura 55

4.2.2.4. Aplicaciones Sintéticas de la Reacción de Henry

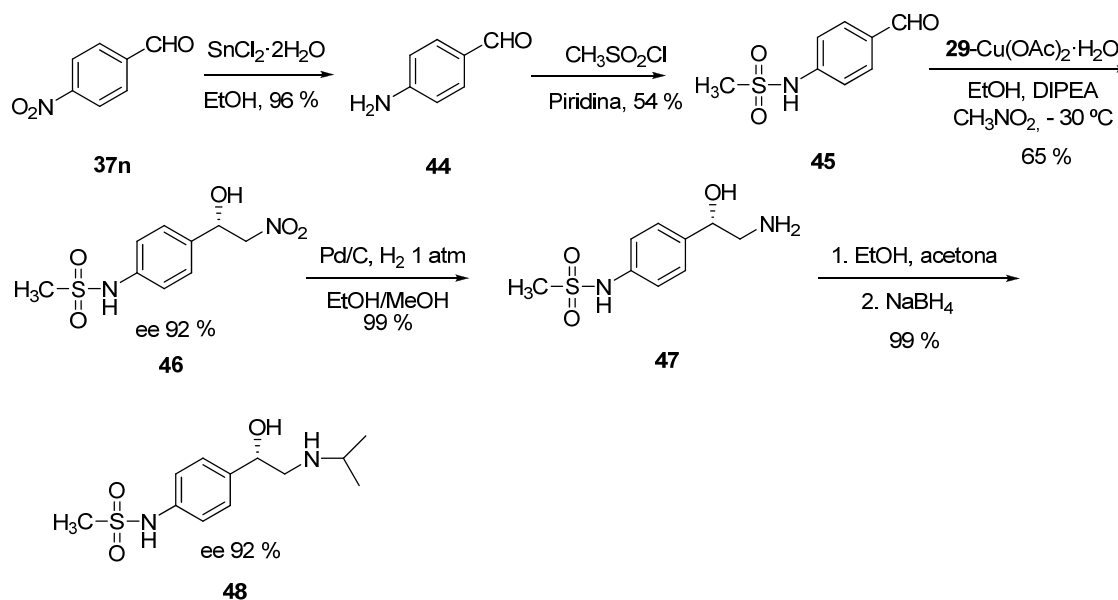
Como se ha indicado en la introducción, los productos obtenidos en la reacción de Henry son intermediarios sintéticos muy interesantes en la obtención de diversos productos de interés farmacológico. Para completar el estudio sobre la adición de nitrometano a aldehídos nos planteamos aplicar nuestro sistema catalítico a la síntesis enantioselectiva de diversos compuestos que presentan conocida actividad biológica: (*S*)-sotalol, (*R*)-isoproterenol y (*S*)-miconazol.

a) Síntesis enantioselectiva de (*S*)-Sotalol

El sotalol es un fármaco antiarrítmico de clase III¹⁹¹⁻¹⁹⁴ utilizado para el control de la arritmia ventricular, uno de los mayores factores de riesgo de muerte súbita cardiaca en los países desarrollados. Ambos enantiómeros del sotalol presentan actividad bloqueante de los canales de potasio (clase III) similares. Sin embargo, la afinidad del (*S*)-sotalol por los receptores β -adrenérgicos es entre 30 y 60 veces inferior a la de su enantiómero (*R*).¹⁹⁵⁻¹⁹⁹ El (*S*)-sotalol ha sido obtenido por resolución de la mezcla racémica²⁰⁰⁻²⁰⁷ y también se han descrito algunas síntesis enantioselectivas.²⁰⁸⁻²¹¹ Para su síntesis (Esquema 59) se partió del 4-nitrobenzaldehído (**37n**), el cual fue reducido casi cuantitativamente a 4-aminobenzaldehído (**44**) por tratamiento con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en etanol. A continuación se formó la metilsulfonamida **45** por reacción de **44** con cloruro de mesilo en piridina. En este punto de la síntesis se realizó la adición enantioselectiva de nitrometano sobre **45**. Debido a la baja solubilidad del compuesto **45** la reacción de Henry se tuvo que realizar en condiciones más diluidas y a temperatura más alta que las condiciones estándar, obteniendo el correspondiente nitroaldol **46** con un 92% de exceso enantiomérico. Seguidamente se redujo cuantitativamente el grupo nitro por hidrogenación catalítica sobre Pd/C (10%)

para dar la amina **47**, la cual fue sometida a aminación reductiva con acetona y NaBH_4 conduciendo de forma cuantitativa y sin pérdida de exceso enantiomérico a (*S*)-sotalol (**48**).

Esquema 59

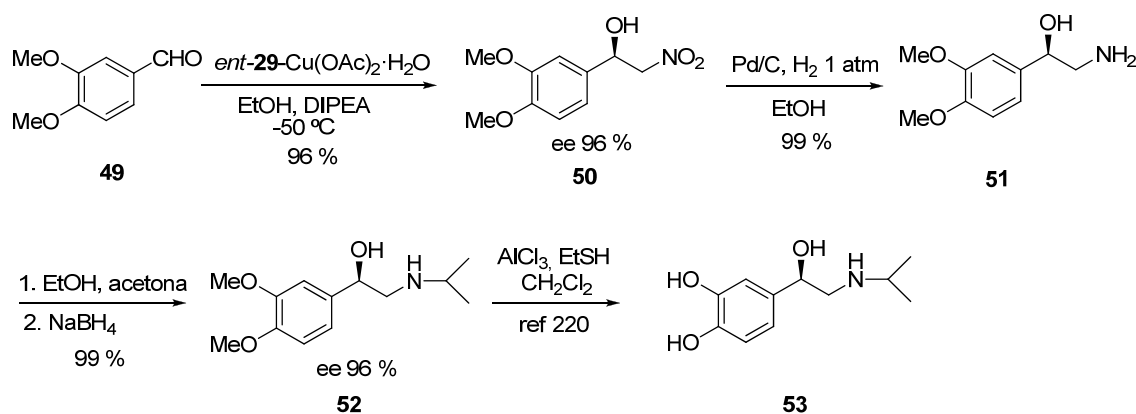


b) Síntesis enantioselectiva de (*R*)-isoproterenol

Siguiendo una secuencia análoga a la descrita en la síntesis de (*S*)-sotalol se llevó a cabo la síntesis formal del (*R*)-isoproterenol o (*R*)-isoprenalina, un potente agonista de β -adrenoreceptores y compuesto simpaticomimético que dilata los bronquiolos y mejora las transmisiones eléctricas en el corazón.^{212,213} Este compuesto ha sido usado para el tratamiento de la bradicardia (descenso anormal de la frecuencia cardiaca por debajo de 50 pulsaciones por minuto) y también como broncodilatador en el tratamiento del asma, la bronquitis y el enfisema pulmonar. La forma (*R*) del isoproterenol es aproximadamente 90 veces más activa que la (*S*).^{214,215} El isoproterenol enantioméricamente puro ha sido obtenido por resolución racémica y electroforesis capilar quiral.²¹⁶⁻²¹⁸ Además, hasta la fecha se han descrito dos procedimientos de síntesis enantioselectiva.^{219,220} Para su síntesis (Esquema 60) se partió del 3,4-dimetoxibenzaldehído (**49**) sobre el cual se realizó la adición enantioselectiva de nitrometano empleando el enantiómero del ligando **29** preparado a partir del (1*S*)-(-)-alcanfor. Se obtuvo de esta manera el enantiómero (*R*) del nitroalcohol **50** con un 96% de exceso enantiomérico. El tratamiento posterior del nitroalcohol **50** de manera similar a la realizada en la síntesis del sotalol permitió preparar el aminoalcohol **52** con un rendimiento cuantitativo. El compuesto **52** presentó un valor de $[\alpha]_D^{25} = -32.7$ (*c* 3.0, acetona), diferente al descrito en la bibliografía²²¹ para este mismo compuesto preparado a partir de (+)-3,4-(dimetoxifenil)oxirano $[\alpha]_D^{25} = -9.3$ (*c* 2.9, acetona).

Aunque la causa de esta diferencia no ha podido ser aclarada, con el fin de eliminar cualquier duda sobre la identidad estereoquímica de nuestro producto y su rotación óptica, decidimos preparar el compuesto **52** por una ruta alternativa. Así, el clorhidrato de (*R*)-isoproterenol, comercial, se sometió a alquilación por tratamiento con MeI (2.5 eq) y K₂CO₃ (3 eq) en DMF²²² para dar un producto con las mismas características espectroscópicas y rotación óptica que el producto preparado a partir de **50**. La síntesis del (*R*)-isoproterenol (**53**) por tratamiento de **52** con cloruro de aluminio y etanotiol se encuentra descrita en la bibliografía.²²⁰

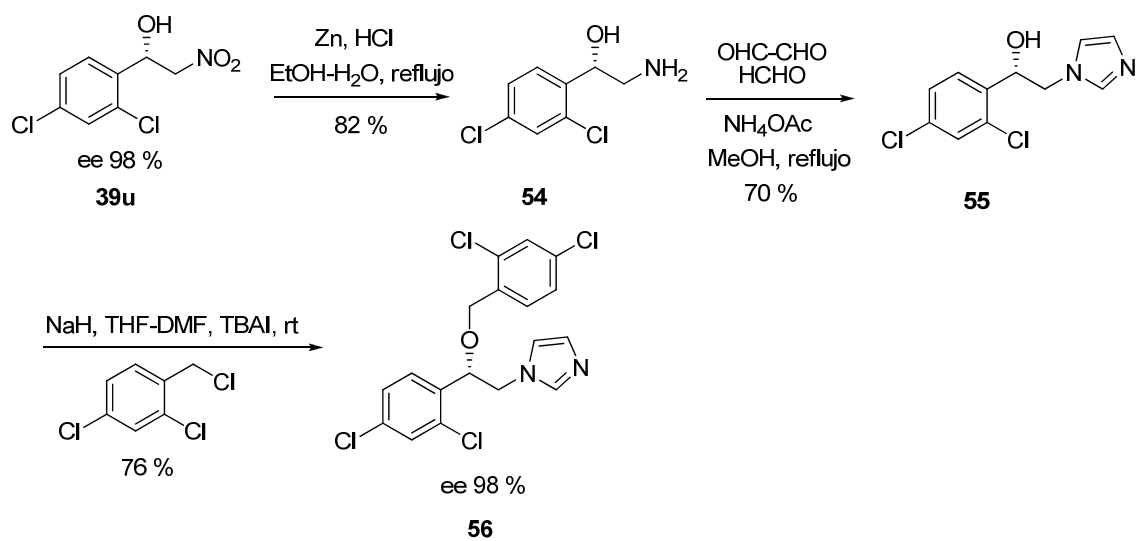
Esquema 60



c) Síntesis enantioselectiva de (*S*)-miconazol

El (*S*)-miconazol (**56**) (Esquema 61) es un potente agente antifúngico imidazolínico.²²³⁻²²⁵ Para su síntesis se empleó el (*S*)-1-(2,4-diclorofenil)-2-nitroetanol **39u**, obtenido de la adición de nitrometano a 2,4-diclorobenzaldehído (**37u**). La reducción de **39u** por hidrogenación catalítica en las condiciones descritas en las síntesis de sotalol e isoproterenol no fue posible debido a reacciones secundarias de hidrogenolisis del enlace C-Cl en el anillo aromático. Por este motivo, la reducción del grupo nitro tuvo que llevarse a cabo por tratamiento con Zn/HCl que proporcionó el correspondiente aminoalcohol **54** con un rendimiento del 82%. En la siguiente etapa se llevó a cabo la construcción del anillo de imidazol por reacción de la amina primaria del compuesto **54** con glioxal, formaldehído y acetato de amonio,²²⁶ obteniéndose el producto **55** con un rendimiento del 70%.^{227,228} Finalmente, la alquilación del grupo hidroxilo con 2,4-dicloro-1-(clorometil)benceno en presencia de ioduro de tetrabutilamonio (TBAI)²²⁹ proporcionó (*S*)-miconazol (**56**) con un rendimiento del 76% y un exceso enantiomérico del 98%, sin pérdida de pureza óptica en ninguno de los pasos de la secuencia sintética.

Esquema 61



4.2.3. Adición Enantioselectiva de 4-Nitrobutanoato de Metilo a Aldehídos Catalizada por Complejos de Cu (II)-Aminopiridina. Síntesis de Lactamas Quirales y Otros Derivados

Los sistemas heterocíclicos de pirrolidina y 2-pirrolidona se encuentran presentes en un gran número de productos naturales y de compuestos de interés farmacológico cuyas moléculas van desde estructuras sencillas a otras arquitecturalmente más complejas.²³⁰⁻²⁴¹ Estos sistemas heterocíclicos son además importantes building-blocks utilizados en la síntesis de productos naturales complejos²⁴²⁻²⁴⁴ y otros heterociclos.^{245,246} Por otro lado, la actividad biológica de estos compuestos está fuertemente modulada por el patrón de sustitución en el anillo y su estereoquímica absoluta. En particular, las estructuras tipo 5-(1'-hidroxialquil)pirrolidinona y 2-(1'-hidroxialquil)pirrolidina (prolinol) pueden ser encontradas en diversos productos naturales (Figura 56) como el aminoácido inusual (-)-detoxina,²⁴⁷⁻²⁵¹ alcaloides indolicinicos como la swainsonina,²⁵²⁻²⁵⁴ o el agente antitumoral aza-muricatcina.²⁵⁵⁻²⁵⁷

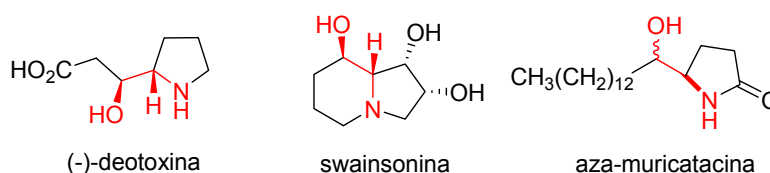


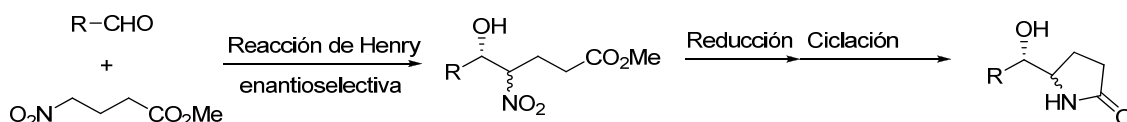
Figura 56: Hidroxialquilpirrolidinas y pirrolidinonas bioactivas naturales

Los compuestos con esta estructura también han sido utilizados como organocatalizadores^{6,7,94,110,258} y ligandos quirales en reacciones enantioselectivas catalizadas por metales.^{259,260} Por tanto, el desarrollo de procedimientos para la obtención de este tipo de compuestos, especialmente en forma enantioméricamente pura constituye un objetivo de interés para los químicos orgánicos. Hasta la fecha, este tipo de moléculas han sido sintetizadas por modificación funcional de heterociclos de cinco miembros relacionados. Entre los ejemplos de este tipo de modificaciones encontramos modificaciones de prolina y ácido piroglutámico,^{245,246} la hidroxilación de 2-sililoxipirroles y pirrolidinonas con aldehídos,^{230,231,235,261-267} y la hidroxilación de 5-alquilideno-2-pirrolidinonas.^{268,269} Además, también se han descrito algunos ejemplos en los que se construye el anillo heterocíclico mediante reacciones de ciclación.^{249,270} A pesar de esto, solamente un número reducido de procedimientos proporcionan las esperadas hidroxialquil-γ-lactamas y prolinoles de forma altamente enantioselectiva

Como continuación de nuestra investigación sobre la reacción de Henry enantioselectiva nos planteamos estudiar la adición de nitroalcanos funcionalizados tales como el 4-nitrobutanoato de metilo a aldehídos. La reacción conduce a 5-hidroxi-4-nitroesteres carboxílicos altamente funcionalizados, los cuales por reducción del

grupo nitro y posterior ciclación deberían permitir el acceso a 5-hidroxi-2-pirrolidonas quirales enriquecidas enantioméricamente en una secuencia sintética corta a partir de productos de partida fácilmente accesibles. (Esquema 62).

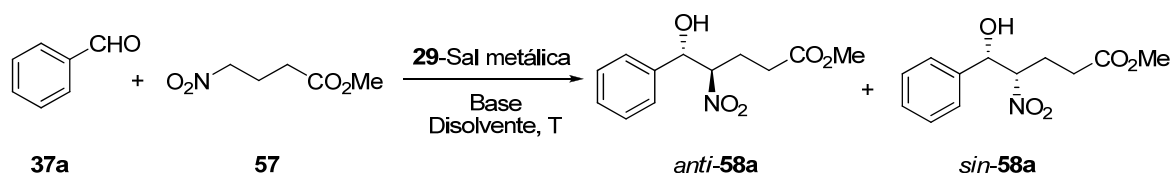
Esquema 62



4.2.3.1. Optimización de las Condiciones de Reacción

La adición de 4-nitrobutanoato de metilo (**57**) a benzaldehído (**37a**) fue utilizada como reacción de prueba (Esquema 63).

Esquema 63



Inicialmente la reacción se realizó bajo unas condiciones similares a las empleadas con nitroalcanos no funcionalizados utilizando el complejo formado por el ligando **29** y $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$, 1 eq de DIPEA en etanol a $-45\text{ }^\circ\text{C}$. En estas condiciones el producto de partida se consumió en 48 h, obteniéndose el producto **58a** como una mezcla de diastereoisómeros *anti/sin* 67:33 y 92%/91% de exceso enantiomérico respectivamente. Partiendo de este prometedor resultado inicial (Tabla 12, entrada 1) se llevó a cabo una optimización adicional de las condiciones de reacción. Se estudiaron diferentes disolventes: En THF y tolueno la reacción necesitó para completarse una temperatura de reacción más alta obteniéndose el producto esperado con valores elevados de *ee* pero baja diastereoselectividad (entradas 3 y 4). En diclorometano, se observó también buena enantioselectividad pero baja diastereoselectividad, obteniéndose mayoritariamente el diastereoisómero opuesto (entrada 5). La sustitución de etanol por metanol permitió aumentar la velocidad de reacción y especialmente permitió mejorar la diastereoselectividad, obteniéndose excelentes valores de *ee* para ambos diastereoisómeros (entrada 2). El uso de $Cu(OTf)_2$ mejoró ligeramente tanto la diastereo- como la enantioselectividad (entrada 6). Finalmente se modificaron las bases empleadas. Con Bu_3N se obtuvo básicamente el mismo resultado que con DIPEA (entrada 7). Sin embargo, con el uso de Et_3N se mejoraron ligeramente los valores de *ee* obtenidos (entrada 8).

Tabla 12. Adición asimétrica de 4-nitrobutanoato de metilo (**57**) a benzaldehído (**37a**) catalizada por el complejo **29**-Cu(II) según el Esquema 63. Optimización de las condiciones de reacción.^a

Entrada	Sal metálica	Base	Disol.	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^b	<i>anti:sin</i> (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	DIPEA	EtOH	-45	48	total	67:33	92/91
2	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	DIPEA	MeOH	-45	17	total	83:17	95/80
3	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	DIPEA	THF	-25	24	total	56:44	94/95
4	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	DIPEA	Tolueno	-35	24	total	56:44	92/95
5	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	DIPEA	CH ₂ Cl ₂	-35	40	total	41:59	79/93
6	Cu(OTf) ₂	DIPEA	MeOH	-45	16	total	85:15	95/87
7	Cu(OTf) ₂	Bu ₃ N	MeOH	-45	19	total	85:15	96/86
8	Cu(OTf) ₂	Et ₃ N	MeOH	-45	17	total	85:15	96/90

^a **29** (11mol %), Sal metálica (10 mol %), **57** (10 eq), base (1 eq)^b Determinado por ¹H NMR^c Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral

4.2.3.2. Alcance y Limitaciones de la Reacción

Una selección representativa de aldehídos fueron evaluados en las condiciones optimizadas (Esquema 64) para estudiar la aplicabilidad de la reacción. La temperatura de reacción fue ajustada según la reactividad presentada por los diferentes aldehídos. Los resultados se muestran en la Tabla 13. Con aldehídos aromáticos la reacción de Henry con el 4-nitrobutanoato de metilo proporcionó los productos esperados con rendimientos altos, diastereoselectividades entre moderadas y buenas (de 57:43 hasta 85:15) y excelentes enantioselectividades, con valores de *ee* superiores al 90% en el diastereoisómero mayoritario, en prácticamente todos los ejemplos estudiados, sin importar la posición ni la naturaleza electrónica de los sustituyentes en el anillo aromático (entradas 1-6 y 8-9). Sólo la presencia de un grupo fuertemente electrón-atrayente como el grupo nitro (entrada 7) condujo a una pequeña disminución en el valor de la enantioselectividad especialmente en el diastereoisómero minoritario. La reacción también se pudo llevar a cabo con aldehídos alifáticos lineales y ramificados (entradas 10–12). En estos casos la reacción tuvo que llevarse a cabo a una temperatura superior (de -10 a -5 °C). Aún así, los productos resultantes fueron obtenidos con altos rendimientos y buenos excesos enantioméricos excepto en el caso del 3-fenilpropionaldehído (entrada 10). Sin embargo, la relación diastereoisomérica obtenida con aldehídos alifáticos fue menor que las obtenidas con aldehídos aromáticos. Por otro lado, la reacción con el aldehído insaturado **37x** proporcionó exclusivamente el producto de adición 1,2- de forma prácticamente cuantitativa y con buena estereoselectividad (entrada 13). Finalmente, la reacción con benzaldehído fue

también realizada con 4-nitrobutanoato de *tert*-butilo **59**, obteniendo el correspondiente producto **60a** con un alto rendimiento aunque con *ee* y diastereoselectividad ligeramente inferiores a las obtenidas con **57**.

Esquema 64

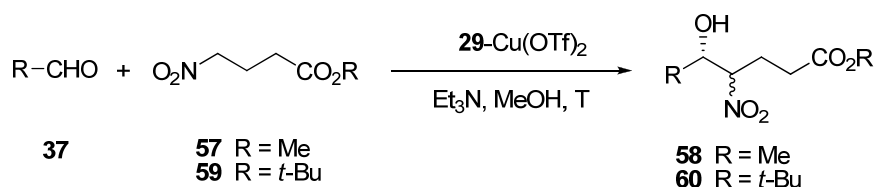


Tabla 13. Adición asimétrica de 4-nitrobutanoato de metilo (**37**) a aldehídos catalizada por el complejo **29-Cu(OTf)₂** según el Esquema 64.^a

Entrada	Aldehído 37		T (°C)	t(h)	Rend (%) ^b	<i>anti:sin</i> (%) ^c	<i>ee</i> (%) ^d	
1	benzaldehído	37a	-45	17	99	58a	85:15	96/90
2	2-metoxibenzaldehído	37b	-45	17	99	58b	77:23	96/93
3	2-clorobenzaldehído	37g	-45	21	99	58g	85:15	93/74
4	4-metoxibenzaldehído	37k	-45	43	95	58k	76:24	90/82
5	4-metilbenzaldehído	37l	-45	20	98	58l	81:19	95/86
6	4-clorobenzaldehído	37m	-45	25	99	58m	84:16	95/76
7	4-nitrobenzaldehído	37n	-45	20	99	58n	81:19	88/56
8	3-metoxibenzaldehído	37o	-45	21	99	58o	80:20	95/85
9	3-clorobenzaldehído	37q	-45	19	99	58q	85:15	95/76
10	3-fenilpropionaldehído	37r	-5	70	86	58r	43:57	49/59
11	ciclohexanocarbaldehído	37s	-5	22	67	58s	26:74	54/87
12	tridecanal ^e	37α	-10	41	90	58α	36:64	87/87
13	cinamaldehído	37x	-45	18	99	58x	74:26	91/62
14	benzaldehído ^f	37a	-45	22	99	60a	76:24	88/84

^a **29** (11 mol %), Cu(OTf)₂ (10 mol %), **57** (10 eq), Et₃N (1 eq), MeOH

^b Rendimiento de producto aislado

^c Determinado por ¹H NMR

^d Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral

^e Se utilizó etanol como disolvente

^f Reacción con el éster *tert*-butílico **59**

4.2.3.3. Síntesis de 5-Hidroxi-2-pirrolidinonas Quirales

Una vez preparados los productos de condensación de 4-nitrobutanoato de metilo con un variado grupo de aldehídos llevamos a cabo la transformación de una pequeña selección de los mismos en 2-pirrolidinonas quirales. Para ello se redujo el grupo nitro mediante hidrogenación catalítica (1 atm) con Pd/C al 10% en EtOH. En estas condiciones se produjo además la ciclación del aminoéster resultante obteniéndose directamente la γ -lactama esperada. La reacción de hidrogenación-lactamización transcurrió con rendimientos alrededor del 70% en todos los casos estudiados (Esquema 65, Tabla 14).

Esquema 65

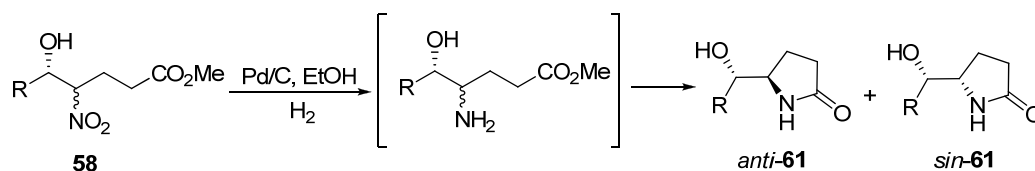


Tabla 14. Síntesis de 2-pirrolidinonas quirales **61**.

Entrada	R		t (h)	Rend (%) ^a		<i>anti:sin</i> (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	Ph	58a	23	70	61a	89:11	96/80
2	2-MeOC ₆ H ₄	58b	25	75	61b	80:20	96/94
3	4-MeOC ₆ H ₄	58k	25	66	61k	80:20	90/84
4	4-MeC ₆ H ₄	58l	41	73	61l	85:15	94/75
5	4-NO ₂ C ₆ H ₄	58n	25	66 ^d	61n	63:37	85/55
6	3-MeOC ₆ H ₄	58o	26	74	61o	84:16	94/85
7	Cy	58s	41	65	61s	26:74	85/56
8	CH ₃ (CH ₂) ₁₁	58α	46	68	61α	45:55	89/89

^a Rendimiento de producto aislado

^b Determinado por ¹H NMR

^c Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral

^d Se produjo la reducción simultánea del grupo nitro aromático

En la mayoría de los casos se observaron pequeños cambios en la relación diastereoisomérica de los productos obtenidos respecto a la de los sustratos de partida, produciéndose un ligero aumento en el porcentaje del isómero *anti* en la mayoría de ellos, excepto en el caso de **58n** en el cual se observó un incremento en la proporción del isómero *sin* (entrada 4). Estas diferencias podrían deberse a la epimerización del carbono unido al grupo nitro durante el almacenamiento de los productos **58**, pero también a errores experimentales en la medida de la relación de

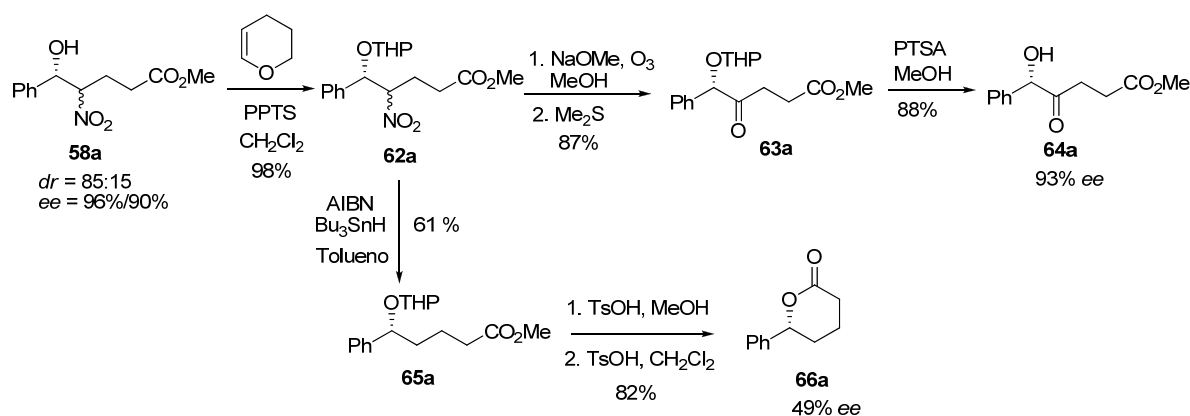
diastereómeros asociados a la integración en los espectros de RMN. Los valores de *ee* se mantuvieron, apareciendo sólo pequeñas variaciones de *ee* en el isómero minoritario dentro del margen del error experimental.

La lactama **61α** (Tabla 14, entrada 8) es la aza-muricatacina, un análogo nitrogenado de la muricatacina, que presenta interesante actividad citotóxica.^{261,271} La secuencia presentada en este apartado constituye una síntesis directa y enantioselectiva de dicho compuesto a partir de tridecanal (**37α**) en sólo dos pasos: La adición de 4-nitrobutanoato de metilo (**57**) a tridecanal (**37α**) condujo al producto **58α** con un 90% de rendimiento como una mezcla de diastereoisómeros *anti/sin* 36:64 y con un 87% de *ee* para ambos diastereoisómeros (Tabla 13, entrada 12). Cabe señalar que en este caso la reacción se tuvo que llevar a cabo en etanol dada la baja solubilidad del aldehído de partida. La posterior hidrogenación-ciclación de este producto condujo a una mezcla de *sin*- y *anti*-aza-muricatacina (**61α**) que fueron separadas por HPLC (Tabla 14, entrada 8).

4.2.3.4. Síntesis de δ-Lactonas y Derivados del Ácido Levulínico

Los compuestos **58** presentan tres grupos funcionales en su estructura lo que los convierte en building-blocks quirales muy versátiles, no sólo para la síntesis de lactamas. Para mostrar el amplio potencial sintético de estos compuestos llevamos a cabo la síntesis de derivados del ácido levulínico mediante reacción de Nef y de δ-lactonas mediante desnitración (Esquema 66).

Esquema 66

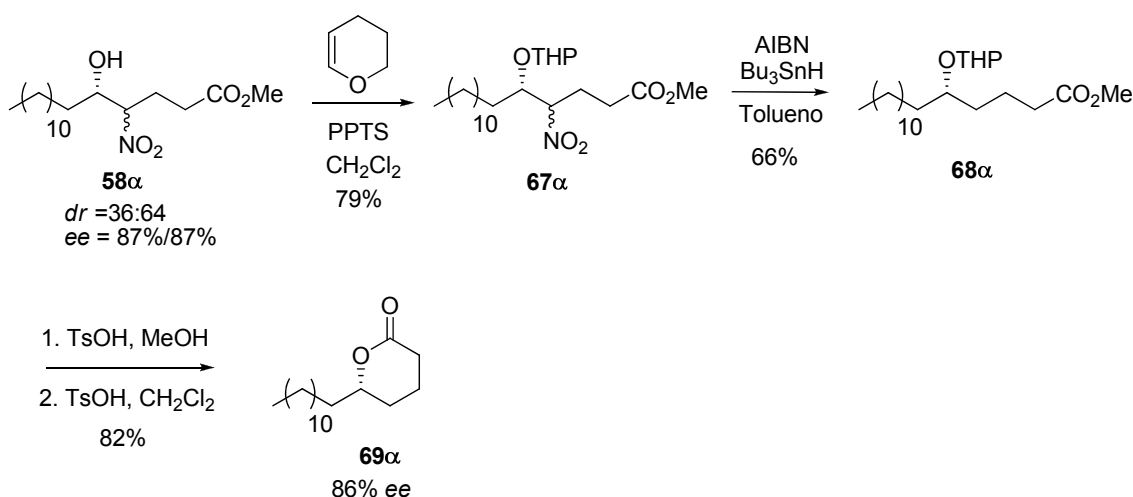


La protección del grupo hidroxilo en esta secuencia sintética fue necesaria para evitar la reversión del producto **58a** a 4-nitrobutanoato de metilo y benzaldehído (retro-Henry). La protección del grupo OH en **58a** se llevó a cabo como éter de tetrahipiraniolo (**62a**). A partir de este compuesto se llevó a cabo la síntesis formal del ácido 5-hidroxi-5-fenil-levulínico, un compuesto con conocida actividad

analgésica.²⁷² Para ello se llevó a cabo una reacción de tipo Nef mediante ozonólisis del nitronato del compuesto **62a** en medio básico para dar **63a** con un rendimiento del 87%. La desprotección del hidroxilo condujo entonces al producto **64a** con un 89% de rendimiento sin pérdida de *ee*.

Por otra parte se llevó a cabo la preparación de la lactona quiral **66a**.²⁷³ vía desnitración del compuesto protegido **62a** con $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$, seguida de desprotección y ciclación en medio ácido. Sin embargo la lactona **66a** se obtuvo con un *ee* del 49% observándose una pérdida de *ee* en este proceso a partir de **62a**. Esta pérdida puede ser atribuida a la formación de radicales en el carbono bencílico durante el paso de desnitración. Efectivamente, cuando esta secuencia se llevó a cabo con el compuesto **58 α** , derivado del aldehído alifático tridecanal (**37 α**), se obtuvo la lactona **69 α** manteniendo el exceso enantiomérico medio de los dos diastereoisómeros de **58 α** (Esquema 67).

Esquema 67



4.2.3.5. Consideraciones Estereoquímicas

Asumiendo que la adición de 4-nitrobutanoato de metilo sigue el mismo mecanismo estereogénico que la adición de los nitroalcanos estudiados en la sección 4.2.2, asignamos la configuración *S* al carbono hidroxílico en el enantiómero mayoritario de los productos **58**. Esta asignación se corroboró por la comparación de la actividad óptica del compuesto **66a**, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +20.4$ (*c* 0.63, CHCl_3 , *ee* 49%), preparado a partir de **58a** como se muestra en el Esquema 66 con los valores descritos en la bibliografía para dicho compuesto obtenido por separación cromatográfica quiral,²⁷⁴ enantiómero (*S*) $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -37.2$ (*c* 1.08, CHCl_3), o resolución cinética catalizada por lipasa,²⁷⁵ enantiómero (*R*) $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +41.4$ (*c* 1.01, CHCl_3 , *ee* 90%).

La comparación de estos valores de poder rotatorio confirmó que la configuración del carbono contiguo al hidroxilo en el enantiómero mayoritario del compuesto **66a** es (*R*) y por tanto en el compuesto **58a** es (*S*). La configuración absoluta de los compuestos **58** está de acuerdo con la aproximación preferencial por la cara *Re* del carbonilo del aldehído de la misma manera que hemos descrito en el apartado 4.2.2.3.

Por otro lado la asignación de los isómeros *anti* y *sin* se realizó a partir de las constantes de acoplamiento entre los dos protones geminales a oxígeno y nitrógeno, que en el caso de los productos de adición *anti* toma valores cercanos a 5 Hz, mientras que en los productos *sin* toma valores mayores cercanos a 9 Hz. En el caso de compuestos **58a**, y de las lactamas **61a** y **61α** estos datos coincidieron con los descritos en la bibliografía (Figura 57, Tabla 15 y Tabla 16).

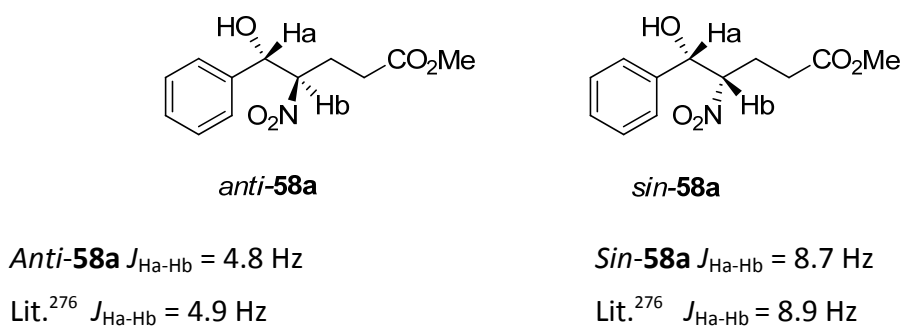


Figura 57

Tabla 15. Comparación de los datos espectroscópicos de **61a** con los de la literatura.

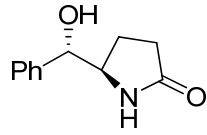
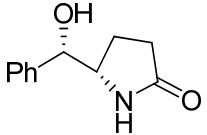
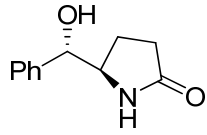
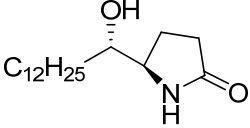
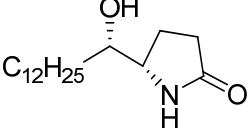
<i>anti-61a</i>	<i>sin-61a</i>	<i>anti-61a</i> ²⁷⁰
		
δ ¹ H RMN	δ ¹ H RMN	δ ¹ H RMN
2.21-2.05 (4H, m)	1.93-1.74 (2H, m)	-
2.81 (1H, br s)	2.37-2.24 (2H, m)	2.05-1.43 (4H, m)
3.91-3.86 (1H, m)	3.89-3.81 (1H, m)	3.83-3.79 (1H, m)
4.63 (1H, d, <i>J</i> = 4.5 Hz)	4.49 (1H, d, <i>J</i> = 7.5 Hz)	4.65 (1H, d, <i>J</i> = 4.0 Hz)
-	-	4.74 (1H, br s)
5.92 (1H, br s)	6.04 (1H, br s)	6.54 (1H, br s)
7.37-7.31 (5H, m)	7.41-7.32 (5H, m)	7.41-7.25 (5H, m)

Tabla 16. Comparación de los datos espectroscópicos de **61α** con los de la literatura.

<i>anti-61α</i>	<i>anti-61α</i> ²⁵⁷	<i>sin-61α</i>	<i>sin-61α</i> ²⁵⁷
			
$\delta^{13}\text{C}$ RMN	$\delta^{13}\text{C}$ RMN	$\delta^{13}\text{C}$ RMN	$\delta^{13}\text{C}$ RMN
179.0 (C)	180.0 (C)	178.3 (C)	179.1 (C)
72.9 (CH)	72.3 (CH)	75.4 (CH)	75.1 (CH)
58.7 (CH)	59.3 (CH)	59.3 (CH)	59.9 (CH)
32.4 (CH ₂)	32.5 (CH ₂)	33.5 (CH ₂)	33.3 (CH ₂)
31.9 (CH ₂)	31.9 (CH ₂)	31.9 (CH ₂)	31.9 (CH ₂)
30.9 (CH ₂)	30.6 (CH ₂)	30.3 (CH ₂)	30.6 (CH ₂)
29.6-29.3 (6xCH ₂)	29.6 (varios CH ₂)	29.7-29.3 (7xCH ₂)	29.6 (varios CH ₂)
-	29.3 (CH ₂)	-	29.3 (CH ₂)
25.8 (CH ₂)	26.1 (CH ₂)	25.3 (CH ₂)	25.5 (CH ₂)
22.7 (CH ₂)	22.7 (CH ₂)	23.8 (CH ₂)	23.7 (CH ₂)
20.8 (CH ₂)	19.8 (CH ₂)	22.7 (CH ₂)	22.6 (CH ₂)
14.1 (CH ₃)	14.1 (CH ₃)	14.1 (CH ₃)	14.1 (CH ₃)

4.2.4. Adición Enantioselectiva de Bromonitrometano a Aldehídos Catalizada por Complejos de Cu (II)-Aminopiridina

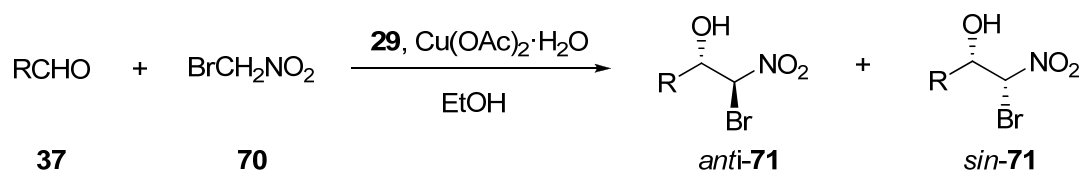
La adición de bromonitrometano a compuestos carbonílicos constituye un método atractivo para la preparación de 2-bromo-1-hidroxi-2-nitroalcanos. Este tipo de compuestos son activos frente a bacterias²⁷⁷ y otros tipos de microorganismos como algas y hongos y por este motivo han sido utilizados como microbiocidas^{278,279} en el proceso industrial de fabricación de papel,²⁸⁰ en fertilizantes^{281,282} y en pozos de petróleo y gas.²⁸³ Por otro lado, este tipo de compuestos también están incluidos en diversas formulaciones para materiales fotográficos y de imprenta.²⁸⁴⁻²⁸⁹

Los 2-bromo-1-hidroxi-2-nitroalcanos se han preparado habitualmente por bromación de los correspondientes hidroxinitroalcanos con bromo,²⁹⁰⁻²⁹² en un procedimiento que puede conducir a la doble bromación dando 2,2-dibromo-1-hidroxi-2-nitroalcanos como subproductos. Algunos compuestos con estructura de 2-bromo-2-nitroalcano-1,3-diol han sido preparados por doble adición de bromonitrometano a aldehídos en condiciones tamponadas.^{293,294} Por otro lado, la monoación controlada de bromonitrometano a aldehídos ha sido descrita bajo condiciones de catálisis ácida (un único ejemplo) o básica (dos ejemplos).^{295,296} Recientemente Concellón y colaboradores han descrito la adición de bromonitrometano a aldehídos catalizada por NaI en condiciones muy suaves.²⁹⁷ En estas condiciones los autores llevaron a cabo una reacción altamente diastereoselectiva sobre un α -aminoaldehído quiral. Por último, Alcaide y Almedros han descrito la adición diastereoselectiva de bromonitrometano a una α -cetolactama.²⁹⁸ Sin embargo, a pesar de la extrema importancia que la estereoquímica absoluta de las moléculas tiene sobre la actividad biológica de los compuestos quirales, hasta la fecha no ha sido descrito ningún procedimiento para la síntesis de 2-bromo-1-hidroxi-2-nitroalcanos en forma enantioméricamente enriquecida. En este capítulo describimos el desarrollo de la primera reacción asimétrica catalítica de adición de bromonitrometano a aldehídos.

4.2.4.1. Optimización de las Condiciones de Reacción

La reacción entre bromonitrometano (**70**) y benzaldehído (**37a**) (Esquema 68, R = Ph) se probó inicialmente bajo condiciones similares a las optimizadas para la adición de nitroalcanos a aldehídos, empleando el complejo **29**-Cu(OAc)₂, DIPEA (1 eq) en etanol a -40 °C.

Esquema 68



En estas condiciones la reacción se completó rápidamente en 7 h proporcionando el producto **71a** como una mezcla diastereoisomérica *anti/sin* 1:1 con exceso enantiomérico de 67%/74%, respectivamente (Tabla 17, entrada 1); notablemente inferiores a los obtenidos en la adición de otros nitroalcanos a benzaldehído. Esta menor enantioselectividad consideramos que podría ser causada por una reacción no enantioselectiva competitiva, ya que debido a la mayor acidez del bromonitrometano, su nitronato podría encontrarse en mayor concentración en la mezcla de reacción que en el caso de la reacción con otros nitroalcanos. De acuerdo con esta suposición se redujo la cantidad de base empleada en la reacción consiguiendo minimizar la reacción competitiva y obteniendo el producto esperado **71a** con un enantioselectividad mayor (Tabla 17, entradas 2–4). La cantidad de base pudo ser reducida hasta un 10 mol % respecto al aldehído sin ningún descenso destacable en la velocidad de reacción, obteniéndose el producto **71a** con 86% y 83% de *ee* para los isómeros *anti* y *sin* respectivamente (entrada 4). Cuando se sustituyó DIPEA por NaI, el compuesto **71a** fue obtenido con valores similares de *ee* pero con mayor diastereoselectividad, aunque la reacción requirió para completarse un tiempo mayor (entrada 5). Resultados similares se obtuvieron cuando se empleó CsF, con un ión fluoruro más básico. Finalmente, se observó que el ión acetato de la sal de cobre, era suficientemente básico para promover la reacción sin la necesidad de emplear una base externa. Bajo estas condiciones, el compuesto **71a** fue obtenido como una mezcla *anti: sin* 6:4 con 95%/93% de *ee* respectivamente (entradas 7 y 8). Es de destacar que la reacción sin base adicional y la realizada con NaI dieron lugar a diferentes diastereoisómeros mayoritarios; sin embargo, esta tendencia no se repitió con otros sustratos (ver Tabla 18, entradas 4 y 5).

Tabla 17. Adición asimétrica de bromonitrometano (**70**) a benzaldehído (**37a**) catalizada por el complejo **29**-Cu(OAc)₂·H₂O según el Esquema 68. Optimización.^a

Entrada	Aditivo	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^b	<i>anti:sin</i> (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	DIPEA (1eq)	-40	7	>99	52:48	67/74
2	DIPEA (60 mol %)	-40	7	>99	64:36	73/70
3	DIPEA (20 mol %)	-40	7	>99	52:48	77/77
4	DIPEA (10 mol %)	-40	7	>99	42:58	86/93
5	Nal (10 mol %)	-20	40	>99	31:69	89/90
6	CsF (10 mol %)	-20	6	>90	31:69	79/81
7	-	0	2	>99	59:41	84/78
8	-	-40	40	>99	60:40	95/93

^a **29** (5 mol %), Cu(OAc)₂·H₂O (5 mol %), BrCH₂NO₂ (10 eq), aditivo, EtOH^b Determinado por ¹H NMR^c Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral

4.2.4.2. Alcance y Limitaciones de la Reacción

Una vez ajustadas las condiciones de reacción (Tabla 17, entrada 8) se estudió la adición de bromonitrometano a diferentes sustratos. Una selección de aldehídos aromáticos y heteroaromáticos reaccionaron suavemente proporcionando los bromonitroalcanoles esperados **71** con rendimientos excelentes (Tabla 18, entradas 1–16). El 2-metoxibenzaldehído (**37b**) reaccionó especialmente rápido, indicando un posible efecto quelante del sustrato con el catalizador. Los productos **71** fueron obtenidos como mezclas diastereoisoméricas *anti/sin* con diastereoselectividades entre moderadas y buenas, y excelentes excesos enantioméricos (alrededor o superiores al 90%) para ambos diastereoisómeros. Solamente el 4-nitrobenzaldehído (entrada 10) dio el producto de condensación **71n** con excesos enantioméricos inferiores (44/38). Con compuestos *orto*- y *meta*-sustituidos se obtuvieron mayoritariamente los productos *sin* (con la excepción del 3-metoxibenzaldehído, entrada 11), mientras que los productos *para*-sustituidos dieron mayoritariamente los isómeros *anti*. La reacción con 2-clorobenzaldehído fue también ensayada empleando un 10 mol % de Nal (entrada 5), sin embargo, a diferencia de lo observado con benzaldehído, en este caso no se observó una inversión en la diastereoselectividad de la reacción respecto a la reacción en ausencia de aditivos. La reacción también se pudo llevar a cabo con aldehídos alifáticos lineales y ramificados (entradas 17–20). En estos casos la reacción necesitó para proceder una temperatura más alta (0 °C); aún así, los productos resultantes fueron obtenidos con altos rendimientos y buenos excesos enantioméricos, sólo ligeramente inferiores a los obtenidos con aldehídos aromáticos.

Tabla 18. Adición asimétrica de bromonitrometano a aldehídos catalizada por el complejo **29**-Cu(OAc)₂·H₂O según el Esquema 68.^a

Entrada	Aldehído (R)		T (°C)	t (h)	Rend. (%) ^b		<i>anti:sin</i> (%) ^c	<i>ee</i> (%) ^d
1	Ph	37a	-40	40	99	71a	60:40	95/93
2	2-MeOC ₆ H ₄	37b	-40	4	95	71b	21:79	98/96
3	2-MeC ₆ H ₄	37e	-40	40	99	71e	16:84	94/95
4	2-ClC ₆ H ₄	37g	-40	45	80	71g	13:87	94/97
5	2-ClC ₆ H ₄ ^e	37g	-0	24	92	71g	15:85	93/88
6	2-NO ₂ C ₆ H ₄	37j	-40	45	86	71j	15:85	88/96
7	4-MeOC ₆ H ₄	37k	-40	45	95	71k	63:37	93/94
8	4-MeC ₆ H ₄	37l	-40	40	83	71l	70:30	89/92
9	4-ClC ₆ H ₄	37m	-40	45	95	71m	69:31	90/90
10	4-NO ₂ C ₆ H ₄	37n	-40	45	85	71n	64:36	44/38
11	3-MeOC ₆ H ₄	37o	-40	45	98	71o	61:39	94/94
12	3-MeC ₆ H ₄	37p	-40	45	99	71p	32:68	94/97
13	3-ClC ₆ H ₄	37q	-40	45	97	71q	41:59	94/nd
14	3-NO ₂ C ₆ H ₄	37y	-40	45	72	71y	40:60	87/94
15	2-tiofenil	37z	-40	45	99	71z	36:64	89/95
16	3-tiofenil	37v	-40	45	99	71v	32:68	91/95
17	CH ₃ (CH ₂) ₈	37w	0	24	95	71w	54:46	83/91
18	PhCH ₂ CH ₂	37r	0	24	99	71r	54:46	87/87
19	Cy	37s	0	16	99	71s	66:34	90/91
20	<i>i</i> -Bu	37t	0	16	97	71t	57:43	86/92
21	PhCH=CH	37x	-40	40	99	71x	32:68	81/96

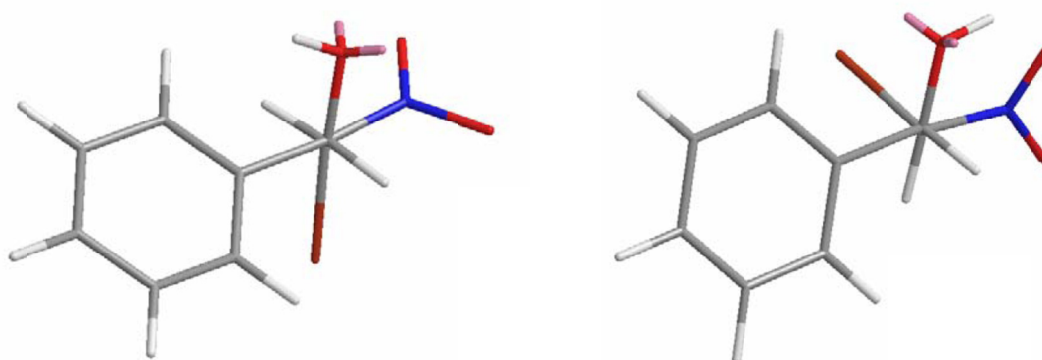
^a **29** (5 mol %), Cu(OAc)₂·H₂O (5 mol %), BrCH₂NO₂ (10 eq), EtOH^b Rendimiento de producto aislado^c Determinado por ¹H NMR^d Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral^e Reacción llevada a cabo en presencia de NaI (10 mol %), condiciones de Tabla 17, entrada 5

Finalmente, la reacción con un aldehído α,β -insaturado **37x** proporcionó exclusivamente el producto de adición 1,2- **71x** con un rendimiento casi cuantitativo, buena diastereoselectividad y excelente exceso enantiomérico para ambos diastereoisómeros (entrada 21). Es de destacar que aunque en todas las reacciones se empleó bromonitrometano comercial del 90% de pureza, conteniendo un 10% de nitrometano, no se observó la aparición de productos resultantes de la adición de nitrometano a los aldehídos.

Desde el punto de vista práctico es importante señalar que el exceso de bromonitrometano se pudo eliminar por destilación a vacío en rotavapor, dejando un residuo formado por la mezcla de bromonitroalcanoles prácticamente pura. Sin embargo la separación cromatográfica de los mismos no fue posible ya que en contacto con sílica gel se observó una importante reversión de los productos a los aldehídos y bromonitrometano de partida con pérdidas importantes en el *ee* de los productos **71** recuperados.

4.2.4.3. Consideraciones Estereoquímicas

La relación diastereoisomérica *anti/sin* fue determinada a partir de la integración de las señales de ^1H RMN de los protones geminales a los grupos OH y NO_2 (H1 y H2) correspondientes a cada diastereoisómero. Las constantes de acoplamiento (*J*) entre estos protones aparecen en el intervalo de 7.5-9.0 Hz para los isómeros *anti* y en el intervalo de 2.1–5.4 Hz para los isómeros *sin*. Estos valores de *J* están en consonancia con los calculados para los ángulos diedros ($\approx 180^\circ$ para los isómeros *anti* y $\approx 45^\circ$ para los isómeros *sin*) entre H1 y H2 en la conformación de mínima energía,^{299,300} y también con las observadas para los compuestos de adición de otros nitroalcanos a aldehídos **41-43**.

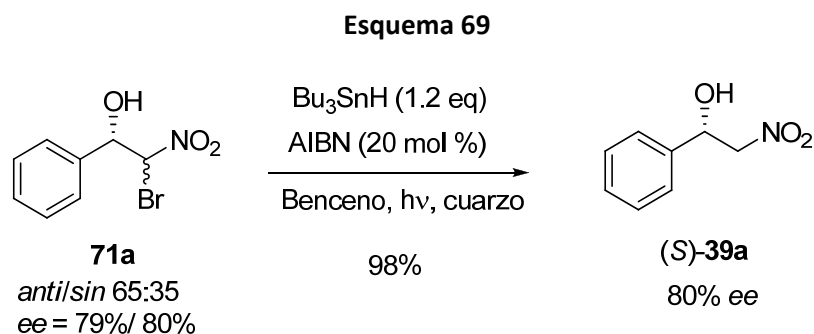


Conformación de mínima energía para *anti*-**71a**

Conformación de mínima energía para *sin*-**71a**

Figura 58: Las energías conformacionales fueron minimizadas utilizando el campo de fuerzas MM2 implementado en el programa Chem3D Pro

La estereoquímica absoluta del bromonitroalcohol **71a** fue determinada por conversión de este producto en el compuesto conocido (*S*)-**39a** mediante una reacción de deshalogenación reductiva (Esquema 69). Así, el tratamiento de una mezcla 65:35 *anti/sin* de **71a** (79% de *ee* para el isómero *anti*, 80% de *ee* para el isómero *sin*) con Bu_3SnH en presencia de AIBN³⁰¹ proporcionó el compuesto (*S*)-**39a** con un rendimiento casi cuantitativo y un 80% de exceso enantiomérico, mostrando que la configuración mayoritaria del átomo de carbono unido al hidroxilo es *S* tanto en el diastereoisómero *anti* como en el *sin*. Resultados similares fueron obtenidos con los compuestos **71e,l,p,s** indicando la existencia de un camino estereoquímico común en la reacción con los diferentes tipos de aldehídos. La estereoquímica del resto de compuestos fue asignada como *S* para el carbono unido al hidroxilo, asumiendo un mecanismo uniforme de reacción. La configuración absoluta de los compuestos **71** está de acuerdo con la aproximación preferente por la cara *Re* del grupo carbonilo del aldehído de la misma manera que hemos descrito en el apartado 4.2.2.3 para otros nitroalcanos usando el mismo catalizador.

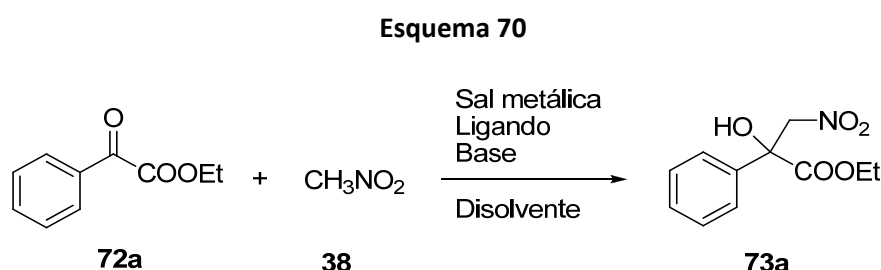


4.2.5. Adición Enantioselectiva de Nitrometano a α -Cetoésteres Catalizada por Complejos Cu (II)-Iminopiridina

Como se ha visto en los antecedentes bibliográficos el número de métodos para llevar a cabo la reacción de Henry con α -cetoésteres es mucho más reducido que con aldehídos. La reacción constituye un procedimiento muy adecuado para la síntesis de α -hidroxiácidos con un centro estereogénico cuaternario quiral.

4.2.5.1. Optimización de las Condiciones de Reacción

Para el proceso de optimización de la reacción de Henry con este tipo de sustratos se utilizó la adición de nitrometano a 2-oxo-2-fenilacetato de etilo (**72a**), el cual se encuentra disponible comercialmente (Esquema 70).



Para el proceso de optimización se consideraron los siguientes factores:

- a. Efecto del ligando y el ión metálico
- b. Efecto de la base
- c. Efecto del anión y la temperatura
- d. Efecto del grupo éster del sustrato

a. Efecto del ligando y el ión metálico

El estudio de esta reacción se inició antes de disponer de los ligandos de tipo aminopiridina, por ese motivo la optimización de las condiciones de reacción se llevó a cabo fundamentalmente con ligandos de tipo iminopiridina. El estudio se inició empleando unas condiciones similares a las optimizadas para los aldehídos en el capítulo 4.2.1. Sin embargo, aunque la reacción en presencia de varios acetatos metálicos transcurrió con buenas conversiones, en todos los casos los productos se obtuvieron en forma racémica. A la vista de estos resultados decidimos modificar las condiciones de reacción utilizando unas condiciones similares a las empleadas por Jørgensen en la adición de nitrometano a α -cetoésteres catalizada por complejos de Cu(II)-BOX: nitrometano como disolvente, 20 mol % de Cu(OTf)₂, 20 mol % de trietilamina, y 22 mol % de ligando **1** en atmósfera de nitrógeno a temperatura

ambiente. En estas condiciones el producto **73a** fue obtenido con un *ee* del 54% . El resto de los ligandos **2-10** se ensayaron en iguales condiciones (Tabla 19). Los ligandos **7** y **8** que presentan un grupo ácido requirieron la adición de una cantidad mayor de trietilamina por compensar la neutralización de la base por parte del ligando y condujeron al producto racémico o con un bajo *ee* (13%) respectivamente (entradas 7 y 8). Cabe destacar también que los ligandos **7** y **9** condujeron al enantiómero opuesto al que se obtuvo con el resto de ligandos. Los mejores resultados se obtuvieron con el ligando **6**, derivado de la (1*R*)-(-)-fenchona (entrada 6), el cual proporcionó el producto **73a** con un 70% de *ee* y una conversión prácticamente total tras 3 horas de reacción. Por otra parte, una vez se dispuso de los ligandos de tipo aminopiridina también se ensayaron en estas condiciones. La reacción transcurrió con velocidad parecida a sus correspondientes iminopiridinas pero con excesos enantioméricos ligeramente inferiores (entradas 1, 2, 3 y 6 vs 11-14). Empleando el ligando **6**, se ensayó el uso de Zn(OTf)₂ y Mg(OTf)₂ que condujeron a productos racémicos.

Tabla 19. Adición de nitrometano (**38**) a 2-oxo-2-fenilacetato de etilo (**72a**) según el esquema 70. Efecto de ligando.^a

Entrada	Ligando	t (h)	Conversión (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^b	Conf/Sign
1	1	2.5	79	54	<i>R</i> /-
2	2	24	46	29	<i>R</i> /-
3	3	3	98	50	<i>R</i> /-
4	4	4	91	48	<i>R</i> /-
5	5	2.5	92	69	<i>R</i> /-
6	6	3	97	70	<i>R</i> /-
7 ^c	7	20	78	13	<i>S</i> /+
8 ^d	8	24	97	0	-
9	9	24	29	22	<i>S</i> /+
10	10	118	25	0	-
11	29	2	90	42	<i>R</i> /-
12	30	49	50	0	-
13	31	4	90	48	<i>R</i> /-
14	32	2	90	60	<i>R</i> /-

^a Ligando (22 mol %), Cu(OTf)₂ (20 mol %), Et₃N (20 mol %), nitrometano, t.a.

^b Conversión y exceso enantiomérico determinados por HPLC en fase estacionaria quirál

^c Reacción llevada a cabo con 30 mol % de Et₃N

^d Reacción llevada a cabo con 40 mol % de Et₃N

b. Efecto de la base

Empleando el ligando **6** y Cu(OTf)₂ se ensayaron diferentes bases de tipo amina, así como bases inorgánicas (Tabla 20), observándose que la trietilamina (entrada 1) y tributilamina (entrada 8) proporcionaban los valores de exceso enantiomérico más altos. Empleando trietilamina se estudió el efecto entre la relación molar de base y el complejo metálico, observándose que tanto el uso de un defecto de base (entrada 2) como de un exceso de la misma (entrada 3) respecto al complejo, producían un descenso en la enantioselectividad de la reacción, al igual que se ha descrito en la reacción con Cu(II)-BOX.⁵⁶

Tabla 20. Adición de nitrometano (**38**) a 2-oxo-2-fenilacetato de etilo (**72a**) según el esquema 70. Efecto de la base.^a

Entrada	Base	T (°C)	t (h)	Conversión (%) ^b	ee (%) ^b
1	Et ₃ N	rt	3	97	70
2 ^c	Et ₃ N	rt	51	50	57
3 ^d	Et ₃ N	rt	3	96	16
4	DIPEA	rt	3	90	62
5	Proton Sponge	50	24	87	53
6	Diciclohexilamina	rt	5	95	68
7	<i>i</i> -Pr ₂ NH	rt	3.5	95	66
8	Bu ₃ N	rt	3	91	70
9	K ₂ CO ₃	50	20	54	44
10	Cs ₂ CO ₃	rt	23	77	62

^a **6** (22 mol %), Cu(OTf)₂ (20 mol %), base (20 mol %), nitrometano

^b Conversión y exceso enantiomérico determinados por HPLC en fase estacionaria quiral

^c Reacción llevada a cabo con 10 mol % de Et₃N

^d Reacción llevada a cabo con 40 mol % de Et₃N

c. Efecto del anión y la temperatura

El efecto del anión de la sal de cobre también se estudió utilizando el ligando **6** y Et₃N (Tabla 21). Empleando Cu(ClO₄)₂ se obtuvo el producto con un ee del 35%, mientras que otras sales como el cloruro, hexafluoroantimoniato o acetato condujeron al producto racémico. Una última mejora se consiguió modificando el orden de adición de los reactivos. Hasta ahora siguiendo el procedimiento de Jørgensen la base era añadida en último lugar. Introduciendo la modificación de añadir la base justo antes del α-cetoéster se consiguió un pequeño incremento del exceso enantiomérico del 70% hasta el 73%. Por último se pudo mejorar la enantioselectividad disminuyendo la

temperatura y prolongando el tiempo de reacción. De esta manera se pudo llegar a obtener el producto **73a** con un *ee* del 78% a 0 °C o del 81% cuando la reacción se llevó a cabo a -20 °C.

Tabla 21. Adición de nitrometano (**38**) a 2-oxo-2-fenilacetato de etilo (**72a**) según el esquema 70. Efecto de la sal metálica y la temperatura.^a

Entrada	Sal de Cu	T (°C)	t (h)	Conversión (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^b
1	Cu(SbF ₆) ₂	rt	27	65	0
2	Cu(ClO ₄) ₂	rt	3	95	35
3	Cu(OAc) ₂	rt	3	99	0
4	CuCl ₂	rt	4	90	0
5	Cu(OTf) ₂	rt	3.5	98	73 ^c
6	Cu(OTf) ₂	0	24	94 ^d	78 ^c
7	Cu(OTf) ₂	-20	46	80 ^d	81 ^c

^a **6** (22 mol %), Cu(OTf)₂ (20 mol %), Et₃N (20 mol %), nitrometano

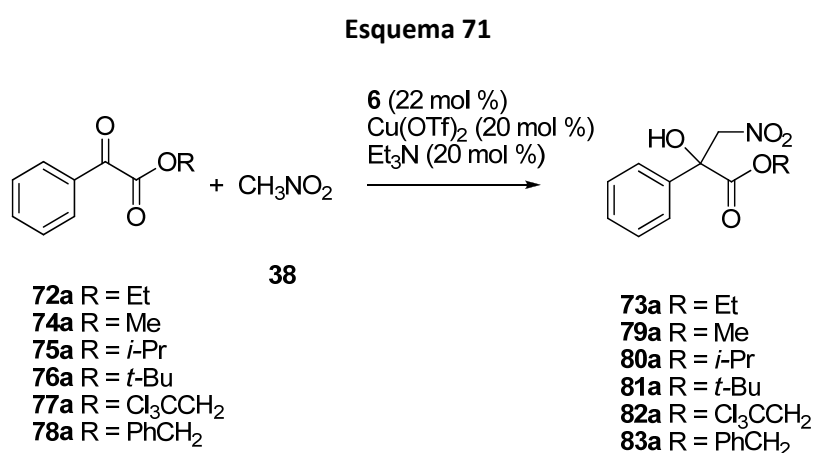
^b Conversión y exceso enantiomérico determinados por HPLC en fase estacionaria quiral

^c El α-cetoéster fue añadido después de la base

^d Rendimientos de producto aislado

d. Efecto del grupo éster del sustrato

Por último se estudió el efecto del grupo alcoxilo en los α-cetoésteres. La reacción se ensayó con los α-cetoésteres **72a** y **74a-78a** (Esquema 71), los cuales excepto el compuesto **72a**, que es comercial, fueron preparados para su ensayo.



Los ensayos llevados a cabo con los distintos ésteres (Tabla 22) mostraron que los mejores resultados se obtienen con los ésteres etílico y metílico. Por la mayor disponibilidad de ésteres etílicos se eligió este tipo de sustratos como los más adecuados para el estudio de nuestro sistema catalítico.

Tabla 22. Adición de nitrometano (**38**) a 2-oxo-2-fenilacetatos según el esquema 71. Efecto del grupo éster.^a

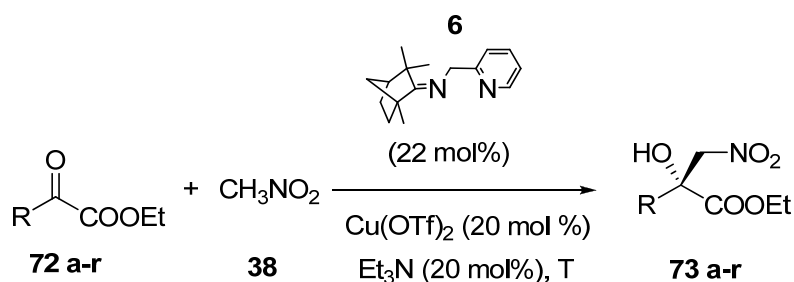
Entrada	R	α -Cetoéster	t (h)	Conversión (%) ^b	Producto	ee (%) ^b
1	Et	72a	3	97	73a	70
2	Me	74a	3.5	96	79a	70
3	<i>i</i> -Pr	75a	4	95	80a	62
4	<i>t</i> -Bu	76a	4	84	81a	69
5	Cl ₃ CCH ₂	77a	3.5	90	82a	64
6	PhCH ₂	78a	3.5	90	83a	59

^a **6** (22 mol %), Cu(OTf)₂ (20 mol %), Et₃N (20 mol %), nitrometano, t.a.

^b Conversión y exceso enantiomérico determinados por HPLC en fase estacionaria quiral

4.2.5.2. Alcance y Limitaciones de la Reacción

Una vez encontradas las condiciones óptimas se estudió la aplicabilidad de la reacción con otros α -cetoésteres etílicos (Esquema 72).

Esquema 72

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 23. En general la reacción funcionó con todo tipo de sustratos en los que el grupo R es aromático, heteroaromático, vinílico o alquílico con buenos rendimientos. Con α -cetoésteres aromáticos (entradas 1-10) el exceso enantiomérico dependió del carácter electrónico de los sustituyentes sobre el anillo aromático, aunque en todos los casos se obtuvieron enantioselectividades inferiores a la obtenida con el 2-oxo-2-fenilacetato de etilo (**72a**). Con sustituyentes con poco carácter dador o atractor de electrones se obtuvieron los mayores excesos enantioméricos (74-81%) y buenos rendimientos a -20 °C (entradas 1-4). Con sustratos que presentan sustituyentes con un fuerte carácter dador de electrones sobre el anillo aromático (entrada 5) o con el derivado de 2-tiofenilo (entrada 11), la reacción fue lenta y requirió temperaturas más altas, conduciendo consecuentemente a excesos enantioméricos inferiores.

Tabla 23. Adición de nitrometano (**38**) a α -cetoésteres etílicos **72** catalizada por el ligando **6** y $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ según el esquema 72.^a

Entrada	R		T (°C)	t (h)	Rend. (%) ^b		ee (%) ^c	Conf/Sign
1	Ph	72a	-20	46	80	73a	81	R/-
2	4-MeC ₆ H ₄	72b	0	28	86	73b	74	R/-
3	4-ClC ₆ H ₄	72c	-20	22	80	73c	76	R/-
4	4-BrC ₆ H ₄	72d	-20	16	93	73d	74	R/-
5	4-MeOC ₆ H ₄	72e	rt	25	73	73e	48	R/-
6	4-NO ₂ C ₆ H ₄	72f	-20	22	92	73f	71	R/-
7	4-CNC ₆ H ₄	72g	-20	28	91	73g	63	R/-
8	3,5-F ₂ C ₆ H ₃	72h	-20	46	90	73h	76	R/-
9	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	72i	-20	70	73	73i	52	R/-
10	2-naftil	72j	-20	94	83	73j	75	R/-
11	2-tiofenil	72k	rt	3	75	73k	56	R/-
12	CH ₃	72l	-20	4	99	73l	78	R/+
13	CH ₃ (CH ₂) ₈	72m	-20	23	85	73m	78	R/+
14	PhCH ₂ CH ₂	72n	-20	40	81	73n	82	R/+
15	<i>i</i> -Pr	72o	-20	4	99	73o	80	R/+
16	Cy	72p	-20	4	94	73p	78	R/+
17	CH ₃ CH=CH	72q	-20	22	94	73q	73	R/-
18	BnOCH ₂ CH=CH	72r	-20	24	86	73r	80	R/-

^a **6** (22 mol %), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (20 mol %), Et_3N (20 mol %), nitrometano^b Rendimiento de producto aislado^c Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral

La reacción también funcionó con α -cetoésteres aromáticos con grupos o átomos electrón-atrayentes (entradas 6-9) con buenos rendimientos y excesos enantioméricos. En el caso del compuesto **72i** éstos fueron un poco inferiores, lo cual podría ser debido al elevado impedimento estérico de los dos grupos CF_3 (entrada 9). En todo caso, los resultados obtenidos con aldehídos aromáticos fueron claramente superiores a los descritos por Xu con el sistema de Zn(II) y bis(oxazolin) tridentadas.⁶²

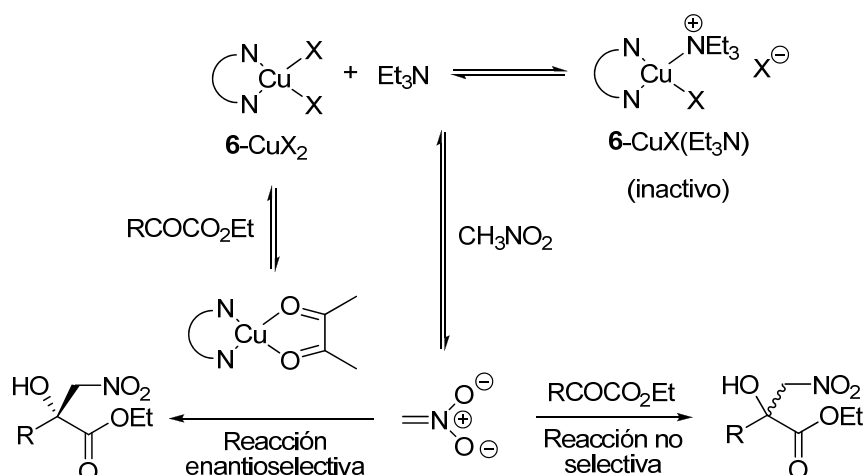
Los α -cetoésteres alifáticos (entradas 12-16) fueron más reactivos que los aromáticos y en general condujeron a enantioselectividades más elevadas que los aromáticos. Cabe destacar el caso del cetoéster **72n** con el cual se obtuvo el producto **73n** con 81% de rendimiento y 82% *ee*, enantioselectividad mayor a la obtenida con bis(oxazolinas) con simetría C_2 bis y tridentadas.^{56,62}

Por último se ensayaron dos α -cetoésteres α,β -insaturados (entradas 17 y 18). La reactividad que presentan fue similar a la de los cetoésteres aromáticos. La reacción fue completamente quimioselectiva, obteniéndose exclusivamente el producto de adición 1,2 al grupo carbonilo con buenos excesos enantioméricos, superando claramente los obtenidos por Jørgensen con el sistema Cu(II)-BOX con este tipo de sustratos.⁵⁶

4.2.5.3. Consideraciones Mecánicas y Estereoquímicas

Los resultados obtenidos en la reacción de Henry catalítica con diferentes cantidades de base (Tabla 20, entradas 1-3) y con diferentes sales de cobre (Tabla 21) pueden ser racionalizados de acuerdo con un esquema mecánico similar al propuesto por Jørgensen para esta misma reacción catalizada por complejos de Cu(II)-BOX (Esquema 73). La ruta enantioselectiva requiere la coordinación del α -cetoéster al átomo de cobre del complejo **6**-Cu y la presencia de una molécula de nitrometano desprotonada (nitronato). Se establece entonces un equilibrio competitivo entre la trietilamina y el complejo inicial **6**-CuX₂ con el inactivo **6**-CuX(Et₃N). La reacción de Henry requiere la presencia en la disolución de suficiente cantidad de base para desprotonar el nitrometano. Si la base está en exceso respecto al ácido de Lewis, el equilibrio se desplaza hacia el complejo inactivo. Además la base sobrante puede inducir una reacción no enantioselectiva entre nitrometano y α -cetoéster no coordinado al complejo. Si el ácido de Lewis está en exceso respecto a la base, entonces la baja concentración de amina libre daría como resultado una reacción lenta, con baja conversión y enantioselectividad. Por otro lado, la coordinación del α -cetoéster con el complejo metálico **6**-CuX₂ requiere un intercambio con los grupos X (el contraión de la sal de cobre) por el sustrato dicarbonílico, y ésto sólo sería efectivo si X es un grupo coordinante débil como el triflato o en menor medida el perclorato, mientras que aniones con más poder coordinante como acetato o cloruro conducirían a catalizadores no selectivos.

Esquema 73



La reacción catalizada por el complejo 6-Cu(OTf)_2 da mayoritariamente los productos de Henry con configuración *R* en el centro estereogénico. Basándonos en consideraciones estéricas y electrónicas previamente descritas,³⁰² hemos propuesto dos modelos de estados de transición que explicarían la estereoquímica observada, pudiendo ser cualquiera de los dos operativos (Figura 59). Las especies activas enlazarían simultáneamente el nitronato y el α -cetoéster al centro metálico. En el primer modelo⁵⁶ (Figura 59a), el carbonilo de cetona del α -cetoéster se coordina a la posición ecuatorial más ácida, lejos del esqueleto de fenchona, para una máxima activación electrofílica y una minimización de las interacciones estéricas. El carbonilo del éster se coordinaría al átomo de cobre por la posición apical superior para minimizar las interacciones estéricas del grupo OR con el metilo sobre el carbono C1 o el metilo en la posición endo-axial del C3 del monoterpene. Entonces, el nitronato se enlazaría a la posición ecuatorial vacante situándose cerca de la cara *Re* del grupo carbonilo de cetona desde donde se produciría el ataque. En el segundo modelo (Figura 59b) el α -cetoéster se coordinaría al átomo de cobre por las dos posiciones ecuatoriales del plano del complejo.^{61,62} El nitronato ocuparía entonces la posición apical superior menos impedida desde donde se produciría el ataque de nuevo a la cara *Re* del carbonilo de cetona. En este modelo (Figura 59b), tanto el electrófilo como el nucleófilo alcanzarían la máxima activación, aunque es probable que la coordinación del α -cetoéster estuviese dificultada por interacciones estéricas con el anillo de piridina y con el metilo en el C1 de la fenchona.

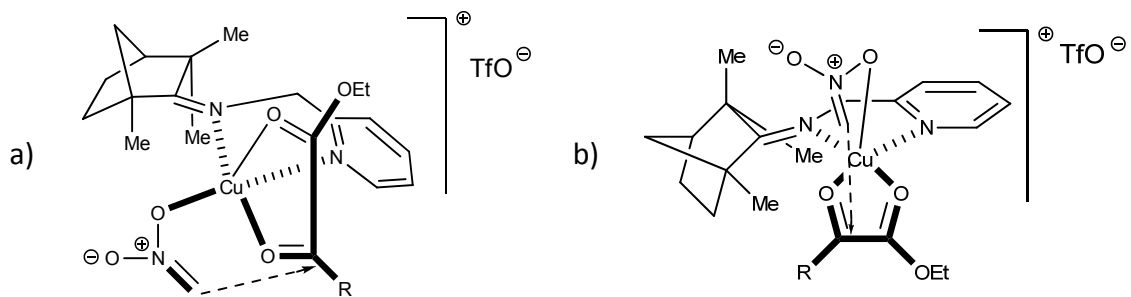


Figura 59

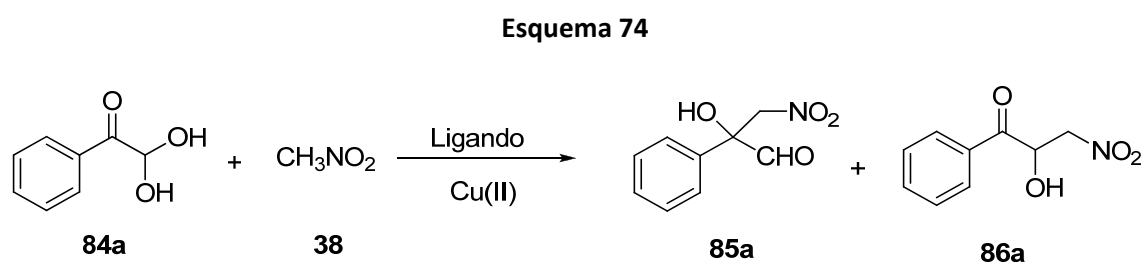
4.2.6. Adición Enantioselectiva de Nitrometano a Hidratos de Arilglioxal Catalizada por Complejos Cu(II)-Iminopiridina

Como continuación de nuestro estudio de la reacción de Henry con diferentes sustratos carbonílicos, nos planteamos extender nuestra metodología a sustratos de tipo arilglioxal. Los arilglioxales son compuestos 1,2-dicarbonílicos que presentan un grupo carbonilo de cetona y otro de aldehído. Estos compuestos han sido ampliamente utilizados en la preparación de sistemas heterocíclicos.³⁰³⁻³⁰⁷ Debido al efecto electrón-atrayente del carbonilo de cetona, el grupo aldehído suele encontrarse hidratado, especialmente cuando se preparan por oxidación de acetofenonas en medio acuoso. No obstante, y a pesar de encontrarse hidratado, los arilglioxales tienden a reaccionar por el carbonilo de aldehído cuando se enfrentan con nucleófilos.³⁰⁸⁻³¹⁴

A diferencia de sus aldiminas, los arilglioxales han sido poco estudiados como sustratos en reacciones enantioselectivas. Entre los ejemplos descritos, cabe mencionar la conversión de arilglioxales en derivados ópticamente activos del ácido mandélico,³¹⁵⁻³¹⁸ la reacción énica-carbonílica catalizada por complejos de Pd(II) y Pt(II) y BINAP³¹⁹ o la reacción aldólica cruzada con aldehídos.³²⁰ En todos estos casos, el paso clave en la reacción implica el ataque de un nucleófilo sobre el grupo carbonilo del aldehído.

4.2.6.1. Optimización de las Condiciones de Reacción

La reacción entre nitrometano (**38**) y monohidrato de fenilglioxal (**84a**) fue empleada para el proceso de optimización (Esquema 74). Inicialmente la reacción se llevó a cabo bajo condiciones similares a las optimizadas para la adición de nitrometano a aldehídos, empleando la aminopiridina **29**, Cu(OAc)₂ y 1 eq de DIPEA en etanol a -50 °C.



En estas condiciones el producto de partida se consumió totalmente en 22 h. Para nuestra sorpresa, el análisis de la mezcla de reacción mostró que ésta estaba constituida casi en su totalidad por el producto resultante de adición de nitrometano al carbonilo de cetona (**85a**), no observándose el producto de adición al aldehído (**86a**). El producto **85a** se obtuvo además con 57% de *ee* (Tabla 24, entrada 1). A continuación

se ensayó el ligando de tipo iminopiridina **1** con el que se obtuvo **85a** con un *ee* mejorado del 81% (entrada 2). A la vista de este resultado, ensayamos las iminopiridinas **3**, **4** y **6** que condujeron también al producto **85a** en algunos casos con un *ee* considerable (entradas 3-5) aunque inferior al obtenido con el ligando **1**.

El proceso de optimización se continuó con el ligando **1** modificando otras variables de la reacción. Al emplear Cu(OTf)₂ en lugar de Cu(OAc)₂ se obtuvo una ligera mejora en el *ee* (entrada 6). El cambio de base a trietilamina apenas influyó en el resultado (entrada 7). Finalmente se ensayaron otros alcoholes como disolventes. Con metanol y *n*-propanol se obtuvieron resultados inferiores (entradas 9 y 10), mientras que con isopropanol se mejoraron los resultados pudiendo obtener el producto **85a** con un 91% de *ee* (entrada 11).

Tabla 24. Adición asimétrica de nitrometano (**38**) a monohidrato de fenilglioxal (**84a**). Optimización de las condiciones.^a

Entrada	Ligando	Sal Metálica	Base	Disol.	T (°C)	t (h)	Rend. (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	29	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	DIPEA	EtOH	-50	26	99	57
2	1	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	DIPEA	EtOH	-50	22	98	81
3	3	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	DIPEA	EtOH	-50	22	94	34
4	4	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	DIPEA	EtOH	-35	26	93	3
5	6	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	DIPEA	EtOH	-50	24	99	63
6	1	Cu(OTf) ₂	DIPEA	EtOH	-50	16	99	85
7	1	Cu(OTf) ₂	Et ₃ N	EtOH	-50	20	98	82
8	1	Cu(OTf) ₂	DIPEA	EtOH	-50	16	99	85
9	1	Cu(OTf) ₂	DIPEA	MeOH	-50	16	99	76
10	1	Cu(OTf) ₂	DIPEA	<i>n</i> -PrOH	-50	22	98	73
11	1	Cu(OTf) ₂	DIPEA	<i>i</i> -PrOH	-50	22	99	91
12	fenil-box	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	DIPEA	EtOH	0	16	60 ^d	8

^a Ligando (11 mol %), sal metálica (10 mol %), CH₃NO₂ (10 eq), base (1 eq), disolvente

^b Rendimiento de producto aislado

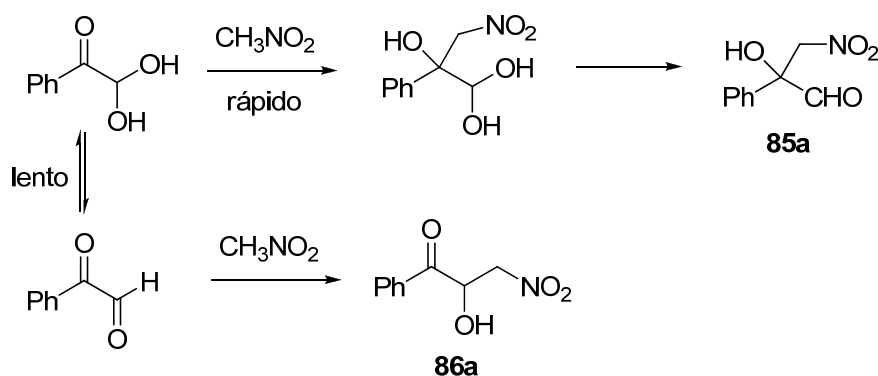
^c Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral

^d Rendimiento del producto **86a**

La formación preferente del producto **85** podría explicarse de acuerdo con el equilibrio descrito en el Esquema 75. A la baja temperatura a la que transcurre la reacción es posible que el paso de hidrato de arilglioxal a la forma de aldehído se ralentice respecto a la adición nucleofílica de nitrometano, produciéndose el ataque sobre el único grupo carbonilo presente, el grupo carbonilo de cetona, para dar el

producto **85a**. De hecho cuando se intentó preparar el producto **85a** racémico siguiendo nuestro procedimiento habitual con $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ en ausencia de ligandos a temperatura ambiente se obtuvo mayoritariamente el producto de adición al aldehído **86a**.

Esquema 75



Este resultado demuestra la importancia de los ligandos en esta reacción no sólo en lo que se refiere a la enantioselectividad sino también a su regioselectividad, ya que es la elevada activación del $\text{Cu}(\text{II})$ producida por la coordinación con los ligandos de tipo imino- y aminopiridina la que permite llevar a cabo la reacción a temperaturas tan bajas como $-50\text{ }^\circ\text{C}$. Con fines comparativos, la reacción se ensayó en presencia del complejo de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y fenil-BOX. Los ligandos BOX pertenecen al grupo de los llamados "privilegiados" por haber sido utilizados en una gran variedad de reacciones enantioselectivas. Con este catalizador, la reacción tuvo que ser llevada a cabo a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y proporcionó el producto de adición al aldehído (**86a**) con bajo rendimiento y enantioselectividad (Tabla 24, entrada 12). Esto podría indicar que a $0\text{ }^\circ\text{C}$ el paso de hidrato a aldehído se acelera, produciéndose entonces la adición al grupo carbonilo de aldehído más reactivo que el de la cetona.

4.2.6.2. Alcance y Limitaciones de la Reacción

Una selección representativa de arilglioxales fueron evaluados en las condiciones optimizadas para estudiar la aplicabilidad de la reacción (Esquema 76). Los resultados se presentan en la Tabla 25.

Esquema 76

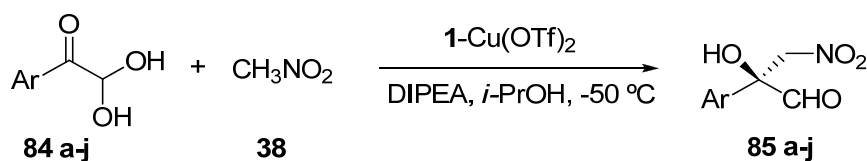


Tabla 25. Adición asimétrica de nitrometano (**38**) a hidratos de arilglioxal **84** catalizada por el complejo **1** y Cu(OTf)₂ según el esquema 76.^a

Entrada	Ar		t (h)	Rend. (%) ^b		ee (%) ^c
1	Ph	84a	22	99	85a	91
2	4-MeC ₆ H ₄	84b	22	96	85b	89
3	4-ClC ₆ H ₄	84c	23	98	85c	85
4	4-BrC ₆ H ₄	84d	22	81	85d	89
5	4-FC ₆ H ₄	84e	20	99	85e	89
6	4-NO ₂ C ₆ H ₄	84f	17	90	85f	81
7	4-MeOC ₆ H ₄	84g	24	60 ^d	85g	15
8	3-BrC ₆ H ₄	84h	17	99	85h	86
9	2-naftil	84i	22	99	85i	86
10	2-tiofenil	84j	19	75 ^d	85j	93

^a **1** (11 mol %), Cu(OTf)₂ (10 mol %), CH₃NO₂ (10 eq), DIPEA (1 eq), *i*-PrOH

^b Rendimiento de producto aislado

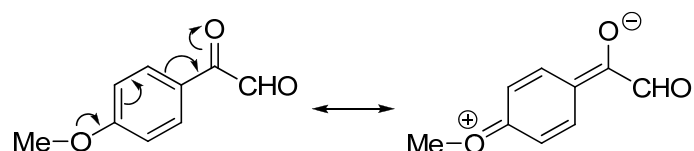
^c Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral

^d También se observó formación del producto **86**

En general los productos esperados **85** se obtuvieron con rendimientos excelentes, excepto en el caso del 4-metoxifenilglioxal (entrada 7) y el 2-tiofenilglioxal (entrada 10) con los que el rendimiento fue menor debido a la aparición de cierta cantidad de productos de adición al aldehído (**86g** y **86j**). Este hecho puede ser debido a que en estos sustratos, debido a la alta densidad electrónica del anillo, el carbonilo de cetona tiene una reactividad disminuida frente a nucleófilos (Esquema 77), y eso provoca que también aparezca el producto de adición al carbonilo de aldehído. Los excesos enantioméricos obtenidos fueron altos en general, siendo en la mayoría de los casos estudiados superiores al 85%. La presencia de un grupo fuertemente electrón-atrayente como el grupo nitro provocó sólo una ligera disminución en el valor del *ee* (entrada 6), mientras que la presencia de un grupo fuertemente dador de electrones por resonancia (MeO) dio lugar a una gran disminución en el valor de *ee* (entrada 7). Sin embargo, con el 2-tiofenilglioxal (**84j**) que presenta un anillo heteroaromático con elevada densidad electrónica (entrada 10) se obtuvo el valor de *ee* más alto (93%),

aunque también se observó la formación de producto de adición de nitrometano a aldehído. Empleando estas condiciones, ensayamos la adición de nitroetano al compuesto **84a**. Desafortunadamente, aunque la reacción tuvo lugar sobre el grupo carbonilo de cetona, el producto resultante se obtuvo en forma racémica.

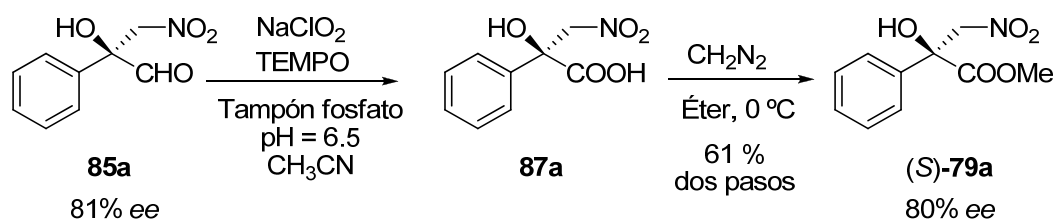
Esquema 77



4.2.6.3. Modificaciones Sintéticas

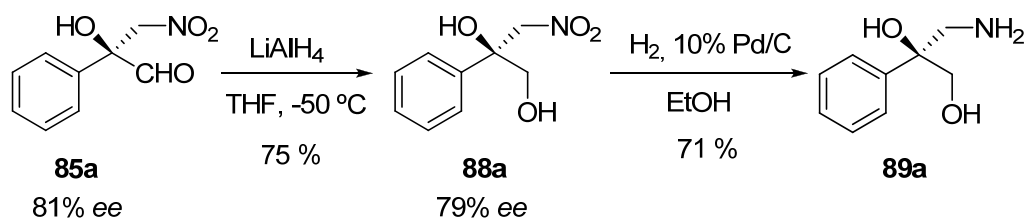
Para demostrar las posibilidades sintéticas de los productos **85** llevamos a cabo la modificación de algunos grupos funcionales presentes. En primer lugar, y para poder asignar la configuración absoluta de los productos **85** se planteó la síntesis del éster **79a** a partir de **85a** (Esquema 78). Para ello se oxidó el grupo aldehído del producto **85a** a ácido carboxílico por tratamiento con clorito sódico y TEMPO. El ácido resultante (**87a**) fue esterificado con diazometano proporcionando el producto **79a** con un rendimiento global del 61%. Por comparación de los tiempos de retención en HPLC en fase estacionaria quiral del producto **79a** obtenido de esta forma con los del mismo producto obtenido en el apartado 4.2.5.1 se determinó su configuración absoluta como (*S*) y de esta manera se pudo asignar al producto **85a** la misma configuración absoluta (*S*). Para el resto de productos **85** se asignó la configuración absoluta (*S*) asumiendo un mecanismo estereogénico uniforme.

Esquema 78



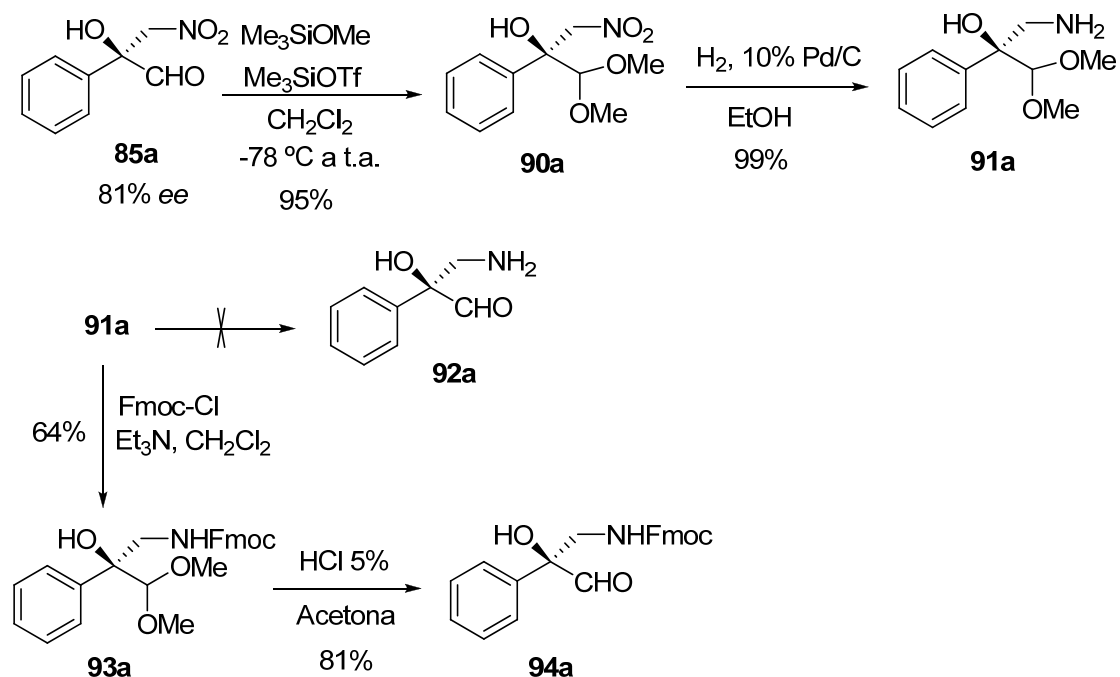
A continuación se llevó a cabo la reducción quimioselectiva del carbonilo de aldehído con LiAlH_4 en THF a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ para obtener el nitrodíol **88a** con un 75% de rendimiento, sin pérdida en el valor de *ee*. Seguidamente, también se pudo también reducir el grupo nitro del compuesto **88a** para obtener el aminodíol **89a** vía hidrogenación catalítica con Pd/C al 10% en etanol (Esquema 79).

Esquema 79



Finalmente se abordó la síntesis del aminoaldehído **92a**. La reducción directa del grupo nitro por hidrogenación catalítica con Pd/C al 10% fue insatisfactoria, obteniéndose una complicada mezcla de reacción. Se optó entonces por proteger el grupo aldehído en forma de acetal. Tras varios intentos fue posible finalmente llevar a cabo esta protección por tratamiento con Me_3SiOMe en presencia de Me_3SiOTf como catalizador. El grupo nitro del acetal **90a** fue entonces reducido por hidrogenación catalítica sobre Pd/C para dar el compuesto **91a** de manera cuantitativa. Desafortunadamente todos los intentos de desprotección del acetal **91a** por los procedimientos de hidrólisis para dar el producto deseado **92a** fueron infructuosos. Se optó entonces por proteger el grupo amino en forma de Fmoc por tratamiento de **91a** con cloruro de Fmoc y trietilamina proporcionando el producto protegido **93a** con un rendimiento del 64%. Finalmente se pudo desproteger el acetal por tratamiento de **93a** con HCl al 5% en acetona obteniéndose el aminoaldehído protegido **94a** con un rendimiento del 81% (Esquema 80).

Esquema 80



4.2.6.4. Consideraciones Estereoquímicas

La reacción de adición de nitrometano a hidratos de arilglioxal catalizada por el complejo **1**-Cu(OTf)₂ conduce mayoritariamente a los productos **85** con configuración *S* en el nuevo centro estereogénico, resultante del ataque del nitrometano a la cara *Si* del grupo carbonilo de cetona. Basándonos en las consideraciones estéricas y electrónicas expuestas en el apartado 4.2.1.3 para la adición de nitrometano a aldehídos con el complejo **1**-Cu(OAc)₂, el curso estereoquímico de la reacción podría explicarse suponiendo un ET similar en el que el hidrato de arilglioxal se coordinaría por las dos posiciones ecuatoriales del ion Cu(II), produciéndose la transferencia del nitronato desde la posición axial menos impedida estéricamente hacia la cara *Si* del grupo carbonilo, conduciendo a los nitroaldoles de configuración *S* (Figura 60).

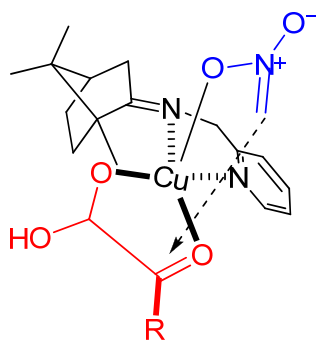


Figura 60

4.2.7. Adición Enantioselectiva de Nitrometano a *N*-Sulfoniliminas

Finalmente, como último objetivo de la tesis se estudió la aplicación a los ligandos de tipo imino- y aminopiridina en la reacción de aza-Henry enantioselectiva. Como hemos visto en los antecedentes bibliográficos la reacción de aza-Henry o nitro-Mannich enantioselectiva ha suscitado un gran interés en los últimos años, apareciendo un gran número de publicaciones en la literatura.¹¹⁸

4.2.7.1. Optimización de las Condiciones de Reacción

El doble enlace C=N es menos reactivo que el doble enlace C=O debido a la menor electronegatividad del nitrógeno. No obstante, es posible aumentar la electrofilia de dicho enlace uniendo grupos electrón-atrayentes al átomo de nitrógeno. En este apartado estudiaremos la adición de nitroalcanos a *N*-arilsulfoniliminas las cuales presentan un grupo sulfonilo fuertemente electrón-atrayente capaz de activar el doble enlace C=N.

Durante este estudio consideraremos los siguientes factores:

- a. Efecto del grupo protector sobre el *N*
- b. Efecto de ligando y la cantidad de base
- c. Efecto del disolvente
- d. Efecto de aditivos y temperatura

a. Efecto del grupo protector sobre el *N*

Como inicio para el proceso de optimización se estudió la reacción entre nitrometano y *N*-tosilbenzaldimina (**95a**), utilizando unas condiciones similares a las descritas por Feng y colaboradores,¹²⁹ con el ligando **29**, Cu(OTf)₂ y una cantidad catalítica de DIPEA (30 mol %) en THF-nitrometano como disolvente y tamiz molecular de 4 Å. En estas condiciones la reacción condujo al producto **100a** con 81% de rendimiento y 17% de *ee*. En estas mismas condiciones se ensayó la reacción con las *N*-sulfoniliminas **96a-98a** y la *N*-fosfonilimina **99a** (Esquema 81). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 26. En todos los casos se observó la formación del producto de adición de nitrometano al doble enlace C=N, obteniéndose las nitroaminas esperadas con buenos rendimientos aunque con bajos *ee* excepto en el caso de la reacción con la imina **98a** con la que se obtuvo el producto esperado **103a** con un 59% de *ee* (entrada 4). Cabe señalar que esta sulfonilimina presenta un anillo de piridina en la sulfonamida, con un átomo de nitrógeno coordinante que podría ejercer un efecto quelante junto con el grupo SO₂ facilitando la coordinación del sustrato al catalizador, lo cual favorecería la reacción y mejoraría la estereoselectividad.

Esquema 81

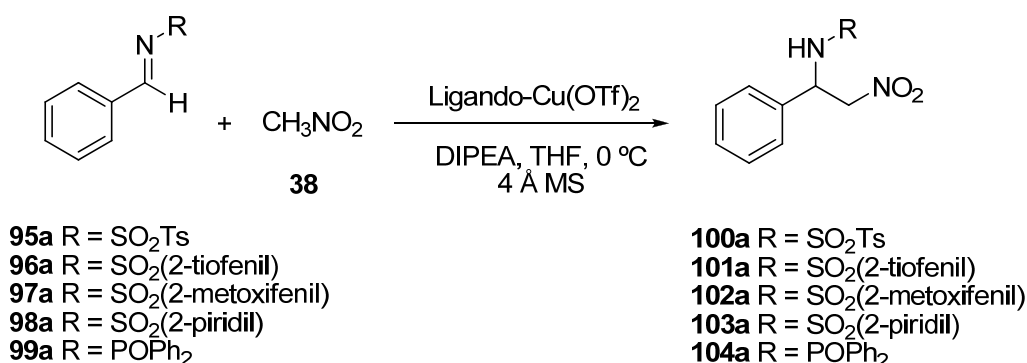


Tabla 26. Adición de nitrometano (**38**) a iminas *N*-protegidas catalizada por el ligando **29** y Cu(OTf)₂ según el esquema 81. Efecto del grupo protector.^a

Entrada	R	Imina	t (h)	Rend. (%) ^b	Producto	ee (%) ^c
1	SO ₂ Ts	95a	24	99	100a	17
2	SO ₂ (2-tiofenil)	96a	22	80	101a	8
3	SO ₂ (2-metoxifenil)	97a	16	75	102a	23
4	SO ₂ (2-piridil)	98a	5	80	103a	59
5	POPh ₂	99a	24	60	104a	7

^a **29** (20 mol %), Cu(OTf)₂ (20 mol %), DIPEA (30 mol %) 4 Å MS (100 mg/mmol imina), THF, 0 °C

^b Rendimiento de producto aislado

^c Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral

b. Efecto del ligando y de la cantidad de base

Una vez estudiado el efecto del protector sobre el nitrógeno se eligió la *N*-(2-piridinsulfonil)imina **98a** como sustrato para ensayar los diversos ligandos de tipo imino- y aminopiridina (Tabla 27, entradas 1-5). Sin embargo, ninguno de los ligandos ensayados consiguieron mejorar el resultado obtenido con el ligando **29**.

También se realizaron algunos experimentos para ajustar la cantidad de base. Al disminuir la cantidad de base hasta un 20 mol % la reacción se ralentizó y el producto se obtuvo con un exceso enantiomérico ligeramente inferior (entrada 6). Con una disminución mayor de la base (10 mol % de DIPEA) no se observó reacción (entrada 7). Finalmente, un aumento de la proporción de base por encima del 30 mol % redujo el tiempo de reacción, obteniéndose el producto **103a** con buen rendimiento pero con *ee* inferior (entradas 8 y 9).

Tabla 27. Adición de nitrometano (**38**) a la sulfonilimina **98a** según el esquema 81. Efecto del ligando y de la proporción de base.^a

Entrada	Ligando	Base	t (h)	Rend. (%) ^b	ee (%) ^c
1	29	DIPEA (30 mol %)	5	80	59
2	1	DIPEA (30 mol %)	28	65	6
3	30	DIPEA (30 mol %)	23	70	13
4	31	DIPEA (30 mol %)	21	70	6
5	32	DIPEA (30 mol %)	29	50	0
6	29	DIPEA (20 mol %)	27	54	55
7	29	DIPEA (10 mol %)	50	-	-
8	29	DIPEA (50 mol %)	4	85	50
9	29	DIPEA (1 eq)	3	85	39

^a Ligando (20 mol %), Cu(OTf)₂ (20 mol %), DIPEA, 4 Å MS (100 mg/mmol imina), THF, 0 °C

^b Rendimiento de producto **103a** aislado

^c Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral

c. Efecto del disolvente.

La estereoselectividad de la reacción mostró una gran dependencia con el disolvente empleado. Así, con un disolvente prótico como el etanol (Tabla 28, entrada 1) la reacción condujo al producto **103a** de forma prácticamente racémica. En tolueno (entrada 3) se obtuvo un resultado similar a la reacción en THF, mientras que en nitrometano (entrada 4) la reacción fue muy rápida pero el *ee* inferior (38%). Los éteres no cíclicos se mostraron como los más adecuados (entradas 5-8), obteniéndose el mejor resultado de *ee* (74%) en dietil éter.

Tabla 28. Adición de nitrometano (**38**) a la sulfonilimina **98a** catalizada por el ligando **29** y Cu(OTf)₂ según el esquema 81. Efecto del disolvente.^a

Entrada	Disolvente	t (h)	Conversión (%) ^b	ee (%) ^c
1	EtOH	20	60	3
2	CH ₂ Cl ₂	21	65	26
3	tolueno	17	85	57
4	nitrometano	3	95	38
5	dioxano	16	90	55
6	TBME	21	90	64
7	diisopropil éter	22	90	64
8	dietil éter	23	85	74

^a **29** (20 mol %), Cu(OTf)₂ (20 mol %), DIPEA (30 mol %), 4 Å MS (100 mg/mmol imina), disolvente, 0 °C

^b Determinado por RMN

^c Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral

d. Efecto de aditivos y temperatura.

Estudiamos el efecto del tipo y cantidad de tamiz (Tabla 29). La sustitución de tamiz de 4 Å por tamiz molecular de 3 Å (entrada 1) o de 5 Å condujo a resultados inferiores. Sin embargo sí que se consiguió mejorar el exceso enantiomérico al disminuir a la mitad la cantidad de tamiz de 4 Å empleada (entrada 3). Se ensayó también la reacción con diferentes bases que no mejoraron el resultado obtenido con DIPEA (entradas 4-7). Por último se ensayó la reacción a menor temperatura. A -15 °C se obtuvo el producto esperado con 85% de rendimiento y *ee* superior (83%). Sin embargo una disminución mayor de la temperatura no permitió mejorar la enantioselectividad.

Tabla 29. Adición de nitrometano (**38**) a la sulfonilimina **98a** catalizada por el ligando **29** y Cu(OTf)₂ según el esquema 81. Efecto de aditivos y temperatura.^a

Entrada	Base	Aditivo	T (°C)	t (h)	Conversión (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1 ^d	DIPEA	3 Å MS	0	16	80	56
2 ^d	DIPEA	5 Å MS	0	16	85	49
3	DIPEA	4 Å MS	0	4	90	82
4	Et ₃ N	4 Å MS	0	4	90	79
5	Na ₂ CO ₃	4 Å MS	0	3	65	63
6	Proton Sponge	4 Å MS	0	24	50	72
7	Bu ₃ N	4 Å MS	0	22	70	44
8	DIPEA	4 Å MS	-15	3	85	83
9	DIPEA	4 Å MS	-25	3	80	78
10	DIPEA	4 Å MS	-40	3	80	79

^a **29** (20 mol %), Cu(OTf)₂ (20 mol %), base (30 mol %), aditivo (50 mg/mmol imina), Et₂O

^b Determinado por RMN

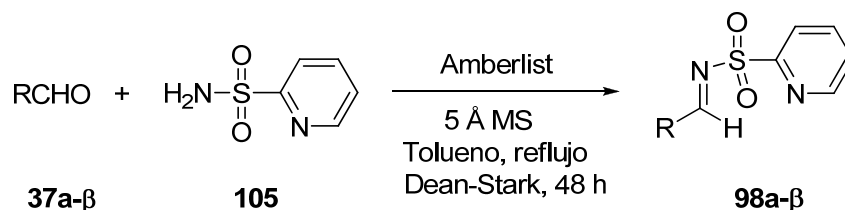
^c Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral

^d Reacción llevada a cabo en presencia de MS (100 mg/mmol imina)

4.2.7.2. Alcance y Limitaciones de la Reacción

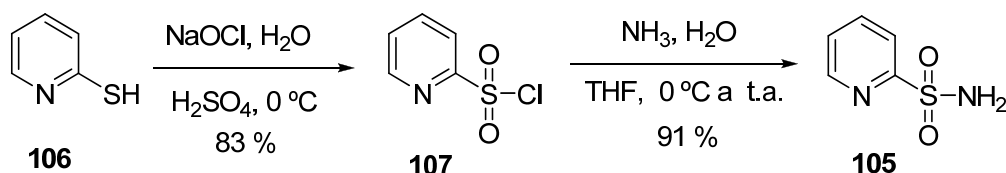
Las *N*-(2-piridinsulfonil)aldiminas **98** fueron preparadas siguiendo el procedimiento descrito por Carretero y colaboradores que implica la condensación de los correspondientes aldehídos con 2-piridinsulfonamida (Esquema 82).³²¹

Esquema 82



La 2-piridinsulfonamida (**105**) necesaria fue preparada a partir de 2-mercaptopiridina (**106**). En un primer paso la 2-mercaptopiridina **106** fue oxidada, siguiendo el procedimiento descrito por Walsh,³²² con NaOCl acuoso en ácido sulfúrico concentrado para dar el cloruro de ácido sulfónico **107**, el cual por tratamiento con NH_3 concentrado en THF proporcionó el producto **105** con un alto rendimiento.

Esquema 83



La síntesis de las *N*-(2-piridinsulfonyl)aldiminas **98** transcurrió con rendimientos entre moderados y altos para una variedad de aldehídos aromáticos (Tabla 30).

Tabla 30. Síntesis de *N*-(2-piridinsulfonyl)aldiminas **98** según el Esquema 82.

Entrada	Aldehído		Rendimiento (%) ^a	producto
1	benzaldehído	37a	87	98a
2	2-metoxibenzaldehído	37b	83	98b
3	2-metilbenzaldehído	37e	75	98e
4	2-clorobenzaldehído	37g	81	98g
5	4-metoxibenzaldehído	37k	77	98k
6	4-metilbenzaldehído	37l	83	98l
7	4-clorobenzaldehído	37m	83	98m
8	4-nitrobenzaldehído	37n	82	98n
9	3-clorobenzaldehído	37q	75	98q
10	tiofeno-3-carbaldehído	37v	64	98v
11	3-furaldehído	37β	70	98β

^a Rendimiento de producto aislado

Una vez preparadas las *N*-(2-piridinsulfonil)aldiminas **98** se estudió la aplicabilidad de nuestro sistema catalítico en la reacción de aza-Henry (Esquema 84) empleando las condiciones optimizadas (Tabla 29, entrada 8). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 31.

Esquema 84

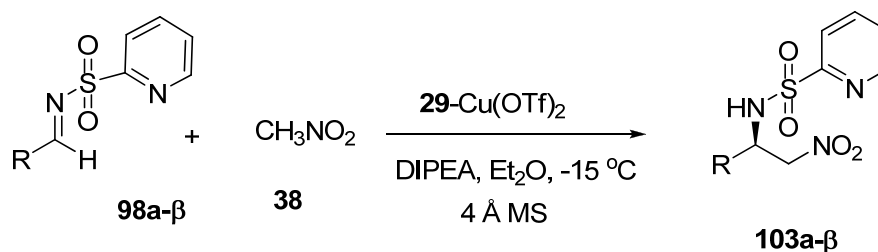


Tabla 31. Adición de nitrometano (**38**) a *N*-(2-piridinsulfonil)aldiminas **98** según el Esquema 84.^a

Entrada	R		t (h)	Rendimiento (%) ^b		ee (%) ^c
1	Ph	98a	3	77	103a	83
2	2-MeOC ₆ H ₄	98b	3	88	103b	78
3	2-MeC ₆ H ₄	98g	3.5	70	103g	58
4	2-ClC ₆ H ₄	98e	4	64	103e	54
5	4-MeOC ₆ H ₄	98k	3	60	103k	64
6	4-MeC ₆ H ₄	98l	3	71	103l	60
7	4-ClC ₆ H ₄	98m	3	67	103m	66
8	4-NO ₂ C ₆ H ₄	98n	3	54	103n	58
9	3-ClC ₆ H ₄	98q	3	65	103q	34
10	3-tiofenil	98v	3	70	103v	77
11	3-furanil	98β	3	72	103β	60

^a **29** (20 mol %), Cu(OTf)₂ (20 mol %), DIPEA (30 mol %), 4 Å MS (50 mg/mmol imina), Et₂O, -15 °C

^b Rendimiento de producto aislado

^c Determinado por HPLC en fase estacionaria quiral

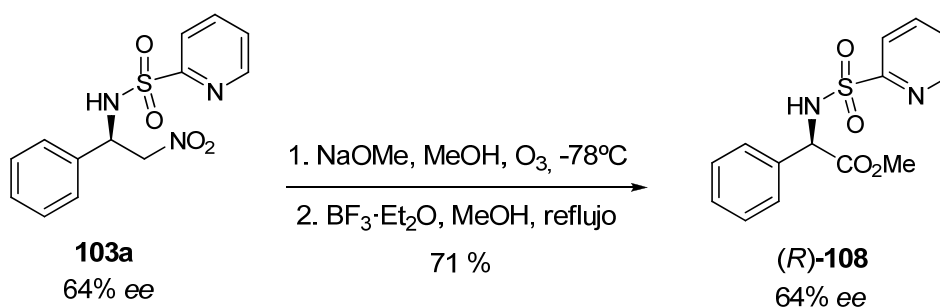
Todas las *N*-(2-piridinsulfonil)aldiminas **98** preparadas reaccionaron rápidamente con nitrometano para dar las correspondientes nitrosulfonamidas **103** con rendimientos entre moderados y buenos (54-88%). Los excesos enantioméricos más altos se obtuvieron con las iminas derivadas de benzaldehído (entrada 1), 2-metoxibenzaldehído (entrada 2) y tiofeno-3-carbaldehído (entrada 10), con las cuales se obtuvieron valores de *ee* cercanos al 80%. Sin embargo, con el resto de sustratos se

obtuvieron valores de *ee* inferiores, situándose alrededor del 60%, sin observarse ningún efecto destacable respecto a la naturaleza electrónica del sustituyente o su posición en el anillo aromático. Finalmente, con la imina *meta*-sustituida **98q** se obtuvo el producto esperado con un bajo valor de *ee* (34%).

4.2.7.3. Modificaciones Sintéticas. Determinación de la Estereoquímica Absoluta

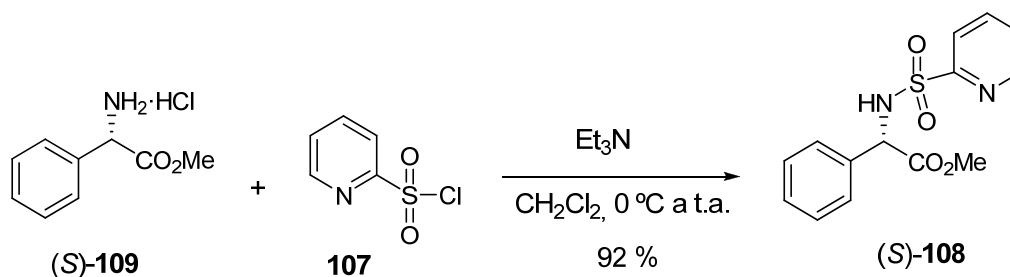
Los productos resultantes de la reacción de aza-Henry son precursores de α -aminoácidos ya que el grupo nitro puede ser transformado en ácido carboxílico mediante una reacción de tipo Nef. Con el fin de probar esta posibilidad con nuestros productos y además determinar la estereoquímica absoluta de los mismos, el producto **103a** (64% *ee*) se trató en condiciones similares a las empleadas en el apartado 4.2.3.5 (Esquema 66), sustituyendo el tratamiento reductor del ozónido por un tratamiento de esterificación en medio ácido con metanol con el que se obtuvo directamente el éster metílico **108** (Esquema 85).

Esquema 85



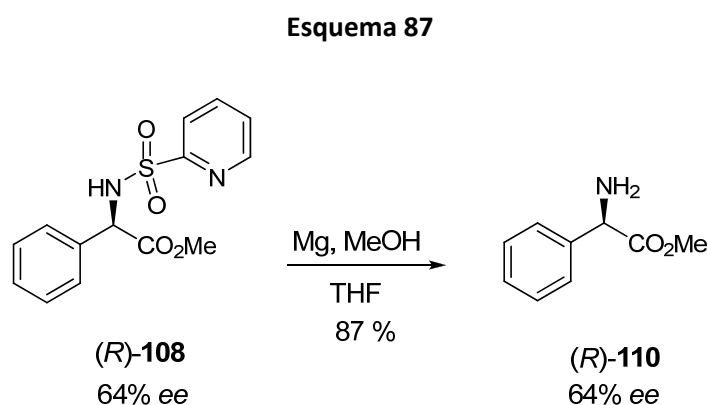
Por otra parte, se llevó a cabo la preparación del producto (*S*)-**108** por tratamiento de clorhidrato de (*S*)-(+)-fenilglicinato de metilo (**109**) comercial con el cloruro de ácido sulfónico **107** y trietilamina (Esquema 86).

Esquema 86



La comparación de los tiempos de retención en HPLC en fase estacionaria quiral y de los signos de rotación óptica del compuesto obtenido de esta manera con el producto preparado a partir de **103a** indicó que ambos tenían configuraciones opuestas. De esta manera fue posible asignar la configuración *R* al producto de la reacción de aza-Henry **103a**. Esta configuración se asignó al resto de productos **103** asumiendo la existencia de un mecanismo estereoquímico común para todos ellos.

Una de las ventajas que presenta el uso del grupo 2-piridinsulfonilo como protector de aminas es que se puede eliminar en condiciones más suaves que otros grupos sulfonilo. Así, fue posible obtener fenilglicinato de metilo **110** por tratamiento de **108** con Mg en MeOH/THF (Esquema 87).



4.2.7.4. Consideraciones Estereoquímicas

La reacción de adición de nitrometano a las sulfonilimina **98** catalizada por el complejo **29**-Cu(OTf)₂ conduce mayoritariamente a los productos **103** con configuración *R* en el nuevo centro estereogénico, resultante del ataque del nitrometano a la cara *Si* del doble enlace C=N. Basándonos en las consideraciones estéricas y electrónicas expuestas en el apartado 4.2.1.3. para la adición de nitroalcanos a aldehídos con el complejo **29**-Cu(OAc)₂, el curso estereoquímico de la reacción podría explicarse suponiendo un ET similar en el que la imina **98** se coordinaría a través del nitrógeno azometínico y el nitrógeno piridínico a las dos posiciones ecuatoriales del ion Cu(II). De esta forma se produciría la transferencia del nitronato desde la posición axial menos impedida estéricamente hacia la cara *Si* del doble enlace C=N (Figura 61).

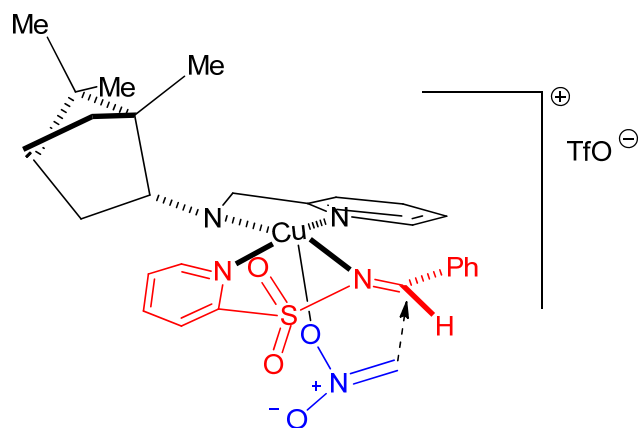


Figura 61

5. EXPERIMENTAL SECTION

Experimental Methods

General Procedures

Reactions were monitored by TLC analysis using Merck Silica Gel 60 F-254 thin layer plates (ref 5554 Merck). Once eluted, they were observed under UV light and chemically revealed with Ce(IV) reagent solution: 10 g of Ce(SO₄)₂, 25 g of phosphomolybdic acid, 80 mL of H₂SO₄ (conc.) and water up to 1 L. Flash column chromatography was performed on Merck silica gel 60, 0.040-0.063 mm.

Solvents and Reagents

Analytical quality solvents were used for general purposes. The following solvents were dried and purified when needed: CH₂Cl₂ and toluene were distilled from CaH₂ and stored on 4 Å molecular sieves. EtOAc was washed with saturated aqueous NaHCO₃, dried over K₂CO₃, distilled from P₂O₅ and stored on 4 Å molecular sieves. THF, dioxane and diethyl ether were freshly distilled from Na/benzophenone. Chloroform was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and distilled from P₂O₅ prior to use. Most reagents were commercially available and used as purchased. All aldehydes were commercially available except **37c** and **37d** which were prepared according to literature procedures. α -Keto esters **72a**, **72f-h**, **72l**, **72n-o** and **74a** were commercially available, compounds **72b-e** and **72j-k** were already available in our laboratory and α -keto esters **72i**, **72m**, **72p-r** and **74b-e** were prepared as described in this experimental part. All nitroalkanes, except **40c** and **59**, were commercially available. Imines **95a**, **96a** and **99a** were already available in our laboratory, Imine **97a** and *N*-(2-pyridinsulfonyl)aldimines **98a- β** were prepared as described in this experimental part. 4 Å Molecular sieves used in the aza-Henry reaction were crushed to thin powder and flame dried under vacuum.

Instrumentation

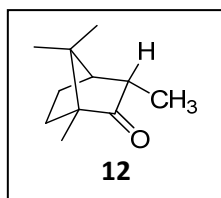
Melting points were measured in a "Thermopan" microscope instrument and are uncorrected. NMR spectra were run in a Bruker Avance 300 spectrometer (300.13 MHz for ¹H NMR, 75.48 MHz for ¹³C NMR and 282.4 Hz for ¹⁹F NMR). In some cases a Bruker Avance 400 spectrometer was used, especially for NOE and NOESY experiments. Samples were dissolved in deuterated solvents as stated, using the residual non-deuterated solvent as internal standard. For ¹⁹F NMR experiments, CFCl₃ was used as internal standard. Chemical shifts (δ values) are given in ppm. Coupling constants (*J*) are given in Hz. The carbon multiplicity was determined by DEPT experiments. Specific optical rotations were measured in a Perkin-Elmer polarimeter using sodium light (D

line, 589 nm) and a 1 dm length cell. Concentrations (c) are given in g/100 mL. Electron impact (EI) and fast atom bombardment (FAB) mass spectra (MS) were recorded on a Fisons Instruments VG Autospec GC 8000 series. MS (EI) were run at 70 eV. MS (FAB) were carried out at 30 kV in a MNBA matrix. Data are given in mass units and values in parentheses express the relative intensity with respect to base peak. Electro spray ionization (ESI) mass spectra were recorded on a Waters Q-TOF premier mass spectrometer equipped with an electrospray source with a capillary voltage of 3.3 kV. HPLC on chiral stationary phase analyses were performed in an Agilent 1100 series instrument or in a Hitachi Elite Lachrom instrument, both equipped with a Hitachi UV diode-array L-4500 detector using chiral stationary columns from Daicel. Variable mixtures of hexane and isopropanol were used as eluents. Retention times (t_r) are expressed in minutes.

5.1. Synthesis and Characterization of the Ligands

5.1.1. Synthesis and Characterization of Chiral Ketones **12**, **15** and **16**

(1*S*,3*S*,4*R*)-1,3,7,7-Tetramethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one (**12**)¹⁷⁰

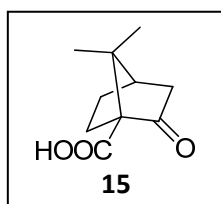


To a solution of LDA (25 mmol) in dry THF (30 mL) at 0 °C under N₂ was added dropwise (+)-camphor (**11**) (4.0 g, 26 mmol) under nitrogen and the mixture was stirred for 30 min. Then methyl iodide (6.5 mL, 105 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred for 30 min and quenched with 1 M HCl (70 mL). The mixture was extracted with diethyl ether (3 x 85 mL). The combined organic layers were washed with water (3 x 50 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude oil was purified by column chromatography eluting with hexane-diethyl ether to yield 3.16 g (72%) of a mixture of 3-*exo*- and 3-*endo*-methylcamphor.

A solution of the above mixture (1.4 g) in acetic acid (10.8 mL) and 37% HCl (1.2 mL) was heated at 80 °C for 6 h. The resulting solution was diluted in water (40 mL) and extracted with diethyl ether (150 mL). The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ until basic pH, then washed again with water, dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Pure 3-*endo*-methylcamphor (**12**) was obtained by recrystallization from pentane at -78 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.52-2.43 (1H, m), 1.98 (1H, t, *J* = 4.2 Hz), 1.76-1.54 (3H, m), 1.30-1.23 (1H, m), 1.06 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.86 (3H, s).

(1*S*)-(+)-ketopinic acid (**15**)



Ketopinic acid was synthesized according to the procedure described in the literature.^{171,172} Into a two-necked, round-bottomed flask, equipped with an addition funnel, a magnetic stirring bar, and a reflux condenser was placed of (1*S*)-(+)-camphorsulfonic acid (**14**, 100 g, 0.43 mol) and chloroform (640 mL). The suspension was heated to reflux and thionyl chloride (38 mL, 0.52 mol) was added dropwise over a 1 hour period. Heating was continued until gas evolution had ceased (approximately 7 h). The solution was concentrated under reduced pressure and the resultant camphorsulfonyl chloride (**21**) was used without further purification in the following step.

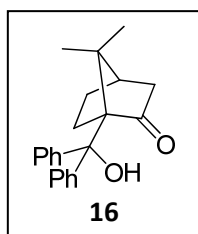
A 4 L beaker containing a solution of anhydrous Na₂CO₃ (100 g, 0.95 mol) in water (900 mL) was placed in a bath, provision being made for efficient mechanical stirring. The stirrer was started and, when the solution was hot (50-60 °C), one-third of a solution of

potassium permanganate (100 g, 0.63 mol) in hot water (600 mL) was added all at once, followed by a portion of chloride (**21**) (34 g). After an interval of 5–10 minutes, half the remaining permanganate was poured in, followed by another portion of the chloride (**21**) (33 g). After a similar interval, the remaining permanganate solution and a final portion of the chloride (33 g) were added and heating was continued for an hour.

The excess of permanganate was destroyed by adding a few milliliters of an acidified solution of sodium sulfite. The reaction mixture was cooled and made strongly acidic by cautious addition (foaming may occur) of 20% sulfuric acid. The mixture was heated (50–60 °C), and the precipitated manganese dioxide was dissolved by stirring in powdered sodium sulfite (usually 70–80 g are required). The resulting solution was cooled and extracted with one 200 mL, two 150 mL, and one 100 mL portions of ether. The combined ether extracts were dried over anhydrous sodium sulfate and the bulk of the ether removed under reduced pressure. The residue was recrystallized from hot water to give pure **15** in 35% yield.

mp 233–234 °C; $[\alpha]_D^{25} +25.8$ (c 0.65, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.90 (1H, br s), 2.58 (1H, ddd, $J = 3.1$ Hz, $J = 4.6$ Hz, $J = 18.7$ Hz), 2.39 (1H, ddd, $J = 4.6$ Hz, $J = 10.9$ Hz, $J = 14.5$ Hz), 2.14 (1H, dd, $J = 3.4$ Hz, $J = 5.6$ Hz), 2.08 (1H, m), 2.00 (1H, d, $J = 18.7$ Hz), 1.79 (1H, ddd, $J = 4.5$ Hz, $J = 9.2$ Hz, $J = 13.7$ Hz), 1.44 (1H, ddd, $J = 3.6$ Hz, $J = 9.2$, $J = 12.8$ Hz), 1.17 (3H, s), 1.12 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 213.0 (C), 174.6 (C), 66.9 (C), 49.7 (C), 44.0 (CH), 43.6 (CH_2), 26.9(CH_2), 26.7(CH_2), 20.8 (CH_3), 19.8 (CH_3).

(1S,4R)-1-(Hydroxydiphenylmethyl)-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one (**16**)



First step: Formation of methyl ester **22**¹⁷³

To a solution of ketopinic acid (**15**) (2.5 g, 13.7 mmol) and two drops of DMF in CH_2Cl_2 (40 mL) at 0°C was added oxalyl chloride (1.41 mL, 1.2 eq) and the mixture was allowed to stir for 2 h at rt. After this time, the reaction mixture was cooled to 0°C and a mixture of pyridine (3.6 mL, 43.8 mmol) and methanol (0.9 mL, 22 mmol) was added. After stirring for 4 h at rt, the reaction mixture was diluted with diethyl ether (150 mL) and then extracted with 1 M HCl until neutrality and finally with saturated aqueous NaHCO_3 . The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography eluting with hexane-EtOAc (8:2) to yield 2.47 g of **22** (92%).

Second step: Alkylation with PhMgBr ¹⁷⁴

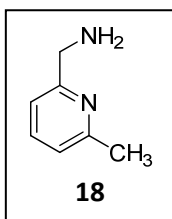
Mg turnings (1.25 g, 50.4 mmol) were introduced into a three-necked round bottom flask equipped with a condenser and an addition funnel under N_2 . Dry THF (50 mL) was introduced in the addition funnel and a few milliliters were poured to just cover the Mg. Then, a small amount of I_2 was added and 5 mL of bromobenzene were added to

the addition funnel, adding the rest 0.44 mL of bromobenzene directly to the flask. The reaction started spontaneously and the bromobenzene was added dropwise until the total consumption of the Mg. A solution of obtained previously **22** (2.47 g, 12.6 mmol) in THF (25 mL) was added dropwise to the Grignard reagent during 15 min. After 1 h, the reaction was quenched by addition of water (75 mL). Then the mixture was extracted with EtOAc (4 x 75 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to give 3.57 g (89%) of **16**.

mp 124-126 °C; $[\alpha]_D^{25} +174.1$ (c 1.25, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (2H, m), 7.37 (2H, m), 7.28-7.20 (6H, m), 3.83 (1H, br s), 2.55-2.46 (2H, m), 2.33-2.23 (1H, m), 1.99-1.92 (2H, m), 1.77 (1H, t, *J* = 6 Hz), 1.46-1.37 (1H, m), 1.06 (3H, s), 0.27 (3H, s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 220.1 (C), 147.1 (C), 144.5 (C), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 126.8 (CH), 79.8 (C), 68.1 (C), 50.2 (C), 44.5 (CH), 43.5 (CH₂), 26.9 (CH₂), 25.5 (CH₂), 22.6 (CH₃), 21.6 (CH₃).

5.1.2. Synthesis and Characterization of Pyridinalkylamines **18** and **20**

(6-Methylpyridin-2-yl)methanamine (**18**)



First step: Benzylic bromination¹⁷⁵

To a solution of 2,6-lutidine (**23**, 10.9 mL, 93.3 mmol) and *N*-bromosuccinimide (16.6 g, 93.3 mmol) in dry CCl₄ (150 mL) was added benzoyl peroxide (0.25 g) and the mixture was heated at reflux temperature for 1.5 h. After adding an additional amount of benzoyl peroxide (0.1 g) the solution was stirred overnight at rt. The reaction mixture was then filtered and the solid was washed with CCl₄ to yield 6.3g (50%) of a solid that was used in the second step without further purification.

Second step: Reaction with potassium phthalimide

To a solution of the above solid in DMF (50 mL) was added potassium phthalimide (11.8 g, 63.9 mmol) and NaHCO₃ (6.38 g, 73.7 mmol). The reaction mixture was heated at reflux temperature for 3 h and then cooled to rt. The precipitate formed was removed upon filtration and washed with a few milliliters DMF. The filtrate was evaporated under reduced pressure, the residue was suspended in water (50 mL) and filtered to yield a brown solid that was used in the third step without further purification.

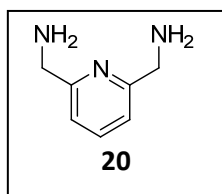
Third step: Hydrazinolysis¹⁷⁶

To a solution of the phthalimide obtained in the previous step (9 g, 35.7 mmol) in 96% EtOH (50 mL) was added hydrazine monohydrate (2.5 mL, 51.0 mmol) in 5 mL of EtOH and the mixture was heated at reflux temperature under nitrogen atmosphere for 4 h.

The reaction was quenched by adding 40% aqueous NaOH (25 mL) and then extracted with chloroform (3 x 75 mL). The combined organic layers were evaporated under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography eluting with EtOAc-EtOH (8:2 to 5:5) to give 1.65 g (38%) of **18**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.92 (2H, s), 2.56 (2H, br s), 2.50 (3H, m).

2,6-bis(Aminomethyl)pyridine (**20**)¹⁷⁷



First step: Nucleophilic substitution

A solution of SOCl_2 (4.5 mL, 62.0 mmol) in THF (50 mL) was added dropwise from an addition funnel to a solution of 2,6-bis(hydroxymethyl)pyridine (**25**, 4.0 g, 28.2 mmol) in THF (200 mL) and the reaction was stirred for 12 h at rt. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the solid residue was dissolved in dichloromethane (170 mL) and water (75 mL). Then, 50% aqueous NaOH was added dropwise until reaching $\text{pH} \approx 9$. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water until neutrality, dried over anhydrous MgSO_4 and evaporated under reduced pressure to yield 4.88 g (98%) of 2,6-bis(chloromethyl)pyridine (**26**).

Second step: Reaction with potassium phthalimide

To a solution of **26** (4.85 g, 27.5 mmol) in DMF (65 mL) was added potassium phthalimide (10.4 g, 55.0 mmol) and the mixture was introduced in a bath at 140°C for 5 h. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was suspended in water and filtered. The solid was washed with water and used in the next step without further purification

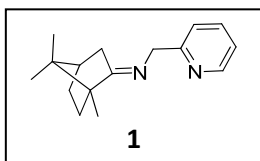
Third step: Hydrolysis with bromhydric acid

A suspension of the solid obtained in the previous step in 50% aqueous HBr (160 mL) was heated at reflux temperature for 3 h. The mixture was cooled to rt and filtered. The filtrate was boiled until reducing the volume to a half. The resulting solution was left in the fridge and the precipitate formed was filtered to give 4.46 g (54% from **26**) of the salt **27**. A mixture of the compound **27** (3.26 g) and powdered KOH (1.35 g, 2.2 eq), (caution, heat evolution) was distilled in a kugelrohr under reduced pressure (250°C) to give 704 mg (47%) of **20**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.92 (4H, s), 2.23 (4H, br s).

5.1.3. Synthesis and Characterization of the Iminopyridine Ligands

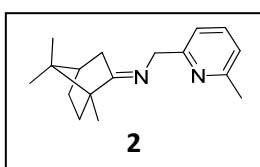
Iminopyridine 1



A solution of (+)-camphor (**11**, 6.0 g, 41.8 mmol), picolylamine (**17**, 4.27 mL, 41.8 mmol) and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.24 mL) in toluene (95 mL) in a round bottom flask provided with a Dean–Stark water-separatory system was refluxed overnight under nitrogen. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL), washed with saturated aqueous NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . Solvent removal under reduced pressure was followed by column chromatography eluting with hexane:EtOAc (8:2) to give 8.9 g (88%) of ligand **1**.

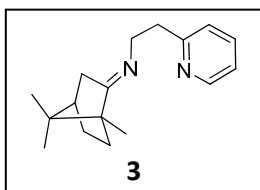
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -23.8$ (c 2.08, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -30.4$ (c 0.81, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (1H, dm, $J = 4.2$ Hz), 7.66 (1H, td, $J = 7.5, 1.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 7.5, 5.4$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 2.54 (1H, dt, $J = 17.4, 3.3$ Hz), 2.03 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 1.99 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 1.92-1.83 (1H, m), 1.74 (1H, td, $J = 12.0, 4.2$ Hz), 1.44 (1H, ddd, $J = 12.0, 9.0, 4.2$ Hz), 1.24 (1H, ddd, $J = 12.0, 9.0, 4.2$ Hz), 1.11 (3H, s), 0.95 (3H, s), 0.78 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 184.5 (C), 160.6 (C), 148.8 (CH), 136.4 (CH), 121.4 (CH), 121.4 (CH), 57.5 (CH_2), 53.9 (C), 47.2 (C), 43.8 (CH), 35.9 (CH_2), 32.1 (CH_2), 27.3 (CH_2), 19.5 (CH_3), 18.9 (CH_3), 11.3 (CH_3); **MS (EI) m/z (%)**: 242 (M^+ , 58), 241 (100), 92 (78); **HRMS**: 242.1772, $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2$ required 242.1783.

Iminopyridine 2



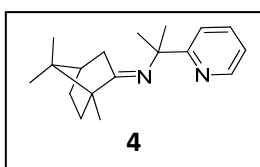
Following the same procedure as for the synthesis of **1**, from (+)-camphor (717 mg, 4.7 mmol) and amine **18** (593 mg, 4.9 mmol), after 21 h and column chromatography eluting with hexane–EtOAc (4:6) was obtained ligand **2** (723 mg, 60%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -23.9$ (c 0.92, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 2.50 (3H, s), 2.40 (1H, dt, $J = 17.4, 4.2$ Hz), 1.96-1.79 (3H, m), 1.69 (1H, td, $J = 12.9, 4.2$ Hz), 1.41 (1H, ddd, $J = 12.9, 9.0, 4.2$ Hz), 1.26-1.16 (1H, m), 1.04 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.76 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 184.6 (C), 159.9 (C), 157.3 (C), 136.7 (CH), 121.0 (CH), 118.3 (CH), 57.5 (CH_2), 54.0 (C), 47.2 (C), 43.8 (CH), 36.0 (CH_2), 32.1 (CH_2), 27.3 (CH_2), 24.4 (CH_3), 19.6 (CH_3), 18.9 (CH_3), 11.4 (CH_3); **MS (EI) m/z (%)**: 256 (M^+ , 75), 255 (100), 107 (70), 106 (81); **HRMS**: 256.1901, $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2$ required 256.1939.

Iminopyridine 3

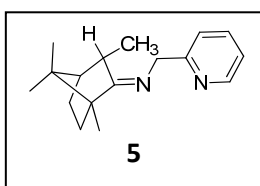
Following the same procedure as for the synthesis of **1**, from (+)-camphor (1.0 g, 7.0 mmol) and amine **19** (890 mg, 7.35 mmol), after 27 h, and column chromatography eluting with hexane–EtOAc (2:8) was obtained ligand **3** (1.61 g, 90%).

$[\alpha]_D^{25}$ –28.4 (c 1.01, CHCl₃); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.49 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 7.53 (1H, td, *J* = 6.0, 1.2 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.09–7.05 (1H, m), 3.71–3.53 (2H, m), 3.11–3.07 (2H, m) 2.19 (1H, dt, *J* = 17.1, 3.6 Hz), 1.82–1.52 (4H, m), 1.21–1.14 (1H, m), 1.01–0.96 (1H, m), 0.96 (3H, s), 0.84 (3H, s), 0.54 (3H, s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 182.8 (C), 160.5 (C), 149.2 (CH), 136.0 (CH), 124.0 (CH), 121.0 (CH), 53.5 (C), 52.1 (CH₂), 46.7 (C), 43.6 (CH), 39.3 (CH₂), 35.5 (CH₂), 32.1 (CH₂), 27.3 (CH₂), 19.3 (CH₃), 18.8 (CH₃), 11.4 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 256 (M⁺, 44), 106 (100); **HRMS**: 256.1925, C₁₇H₂₄N₂ required 256.1939.

Iminopyridine 4¹⁷⁸

A 2 M solution of BuLi in cyclohexane (2.1 mL, 4.2 mmol) was added dropwise to a solution of ligand **1** (0.7 g, 2.73 mmol) in dry THF at –78 °C under nitrogen. After 5 min, MeI (0.77 g, 5.46 mmol) in 2 mL of THF was added and stirring was continued for 45 min. The reaction was quenched by the addition of water (10 mL), diluted with EtOAc (120 mL) and washed with brine (50 mL). After drying over anhydrous MgSO₄, the solvent was removed under reduced pressure to give 673 mg (93%) of a mixture of diastereomers **28**. The procedure was repeated with this diastereomeric mixture for 5 h. The usual workup followed by column chromatography eluting with hexane–EtOAc (9:1) gave 214 mg (29%) of ligand **4**.

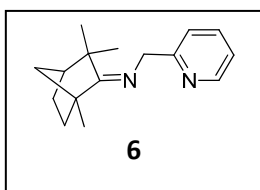
$[\alpha]_D^{25}$ –5.6 (c 0.99, CHCl₃); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.51 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 7.58 (1H, td, *J* = 7.8, 2.1 Hz), 7.45 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.11–7.07 (1H, m), 1.69–0.78 (7H, m), 1.61 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.86 (3H, s), 0.65 (3H, s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 180.6 (C), 168.7 (C), 148.0 (CH), 135.9 (CH), 121.5 (CH), 121.0 (CH), 62.2 (C), 54.7 (C), 46.5 (C), 44.3 (CH), 37.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 29.1 (CH₃), 28.4 (CH₃), 27.3 (CH₂), 19.5 (CH₃), 19.1 (CH₃), 11.9 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 270 (M⁺, 11), 255 (100), 120 (57); **HRMS**: 270.2085, C₁₈H₂₆N₂ required 270.2096.

Iminopyridine 5

Following the same procedure as for the synthesis of **1**, from **12** (210 mg, 1.27 mmol) and picolyamine (**17**, 139 μL, 1.33 mmol), after 45 h, and column chromatography eluting with hexane–EtOAc (8:2) was obtained unreacted ketone **12** (102 mg, 49%) and ligand **5** (100 mg, 31%).

$[\alpha]_D^{25} +31.6$ (c 0.33, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.67 (1H, td, $J = 7.8, 2.1$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.15-7.11 (1H, m), 4.70 (2H, m), 2.78 (1H, quint, $J = 5.4$ Hz), 1.88-1.42 (5H, m), 1.16 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.00 (3H, s), 0.97 (3H, s), 0.77 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 186.2 (C), 161.2 (C), 148.7 (CH), 136.5 (CH), 121.4 (CH), 121.3 (CH), 56.4 (CH_2), 55.3 (C), 50.0 (CH), 46.5 (C), 36.7 (CH), 31.5 (CH_2), 20.3 (CH_2), 19.4 (CH_3), 18.9 (CH_3), 14.4 (CH_3), 12.2 (CH_3); **MS (EI) m/z (%)**: 256 (M^+ , 63), 255 (100), 93 (44), 92 (53); **HRMS**: 256.1934, $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2$ required 256.1940.

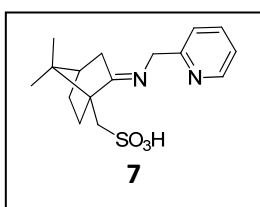
Iminopyridine 6



Following the same procedure as for the synthesis of **1**, from (*R*)-(-)-fenchone (**13**, 5.0 g, 32.2 mmol) and picolylamine (**17**, 3.53 mL, 33.8 mmol), after 7 days, and column chromatography eluting with hexane- CH_2Cl_2 was obtained unreacted fenchone (3.22 g, 64%) and ligand **6** (1.64 g, 21%).

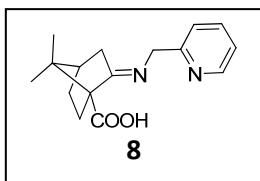
$[\alpha]_D^{25} -70.9$ (c 0.38, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.67 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 1.87-1.39 (7H, m), 1.29 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.22 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 186.5 (C), 161.3 (C), 148.7 (CH), 136.5 (CH), 121.4 (CH), 121.1 (CH), 55.8 (CH_2), 52.9 (C), 49.8 (CH), 44.4 (C), 42.2 (CH_2), 33.9 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.2 (CH_3), 23.6 (CH_3), 17.7 (CH_3); **MS (EI) m/z (%)**: 242 (M^+ , 62), 241 (100), 93 (65); **HRMS**: 242.1780, $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2$ required 242.1783.

Iminopyridine 7



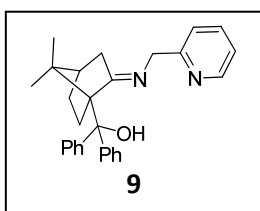
The same procedure as for the synthesis of **1** was followed using CHCl_3 as the solvent. From (1*S*)-(+)-camphorsulfonic acid (**13**, 2.5 g, 10.8 mmol) and picolylamine (**17**, 1.15 mL, 11.3 mmol), after 20 h the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give 3.4 g (98%) of ligand **7**.

mp 172-176 °C; $[\alpha]_D^{25} -39.6$ (c 1.03, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.92 (1H, td, $J = 7.5, 2.1$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.45 (1H, m), 5.11 (2H, s), 3.45 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 3.30-3.19 (1H, m), 3.08 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 2.73-2.05 (5H, m), 1.56-1.51 (1H, m), 1.02 (6H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 202.7 (C), 151.9 (C), 149.7 (CH), 137.5 (CH), 123.7 (CH), 123.1 (CH), 58.4 (C), 53.2 (CH_2), 52.8 (C), 49.2 (CH_2), 43.0 (CH), 38.0 (CH_2), 28.8 (CH_2), 26.2 (CH_2), 19.9 (CH_3), 18.7 (CH_3); **MS (FAB) m/z (%)**: 323 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 45); **HRMS**: 323.1421 ($\text{M}^+ + \text{H}$), $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ required 323.1429.

Iminopyridine 8

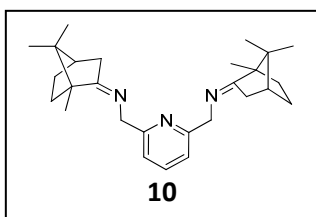
The same procedure as for the synthesis of **1** was followed using CHCl_3 as the solvent. From (1*S*)-(+)-ketopinic acid **15** (2.5 g, 13.7 mmol) and picolylamine **17** (1.5 mL, 14.6 mmol), after 4 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, followed by crystallization from hexane– CH_2Cl_2 to give 2.99 g (80%) of ligand **8**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +64.8$ (*c* 1.11, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 7.70 (1H, td, *J* = 7.5, 1.8 Hz), 7.33 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.21 (1H, m), 4.79 (2H, s), 2.76 (1H, dt, *J* = 18.0, 3.3 Hz), 2.50 (1H, td, *J* = 12.3, 3.9 Hz), 2.26–2.04 (3H, m), 1.77 (1H, ddd, *J* = 13.8, 9.0, 3.9 Hz), 1.41 (1H, ddd, *J* = 12.0, 9.0, 3.9 Hz), 1.31 (3H, s), 0.97 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 185.3 (C), 173.2 (C), 157.2 (C), 149.3 (CH), 137.0 (CH), 122.4 (CH), 121.7 (CH), 60.7 (C), 56.5 (CH_2), 50.6 (C), 43.9 (CH), 35.7 (CH_2), 31.4 (CH_2), 28.0 (CH_2), 20.2 (CH_3), 19.9 (CH_3); **MS (EI) *m/z* (%)**: 272 (M^+ , 55), 257 (49), 92 (100); **HRMS**: 272.1495, $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ required 272.1525.

Iminopyridine 9

Following the same procedure as for the synthesis of **1**, from ketone **16** (480 mg, 1.5 mmol) and picolylamine **17** (0.160 mL, 1.58 mmol), after 20 h and column chromatography eluting with hexane–EtOAc (6:4) was obtained ligand **9** (335 mg, 54%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +163.7$ (*c* 0.97, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (d, *J* = 4.2, 1H), 7.56–7.46 (m, 5H), 7.28–7.09 (m, 8H), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.64–2.50 (m, 2H), 2.43–2.32 (m, 1H), 2.01 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 1.91–1.79 (m, 1H), 1.66 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 1.37–1.29 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 184.9 (C), 159.5 (C), 149.1 (C), 148.2 (CH), 144.9 (C), 137.0 (CH), 129.4 (CH), 128.4 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 125.9 (CH), 122.1 (CH), 121.7 (CH), 80.2 (C), 64.2 (C), 56.7 (CH_2), 50.3 (C), 45.4 (CH), 35.4 (CH_2), 27.4 (CH_2), 26.9 (CH_2), 22.3 (CH_3), 21.1 (CH_3); **MS (EI) *m/z* (%)**: 410 (M^+ , 1.0), 341 (35), 318 (100); **HRMS**: 410.2353, $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ required 410.2358.

Iminopyridine 10

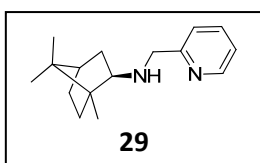
Following the same procedure as for the synthesis of **1**, from (+)-camphor (**11**, 1.2 g, 7.7 mmol) and bisamine **20** (350 mg, 2.55 mmol), after 90 h, and column chromatography eluting with EtOAc was obtained ligand **10** (669 mg, 65%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -27.9$ (*c* 1.36, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.29 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 4.59 (2H, d, *J* = 16.8 Hz), 4.51 (2H, d, *J* = 16.8 Hz), 2.42 (2H, dt, *J* = 17.1, 3.6 Hz), 1.96–1.94 (3H, m), 1.88–1.80 (3H, m), 1.70 (2H, td, *J* =

12.3, 3.9 Hz), 1.41 (2H, td, $J = 9.0, 4.2$ Hz), 1.24-1.12 (2H, m), 1.05 (6H, s), 0.93 (6H, s), 0.76 (6H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 185.3 (C), 159.3 (C), 137.1 (CH), 119.3 (CH), 57.3 (CH_2), 54.1 (C), 47.3 (C), 43.8 (CH), 36.1 (CH_2), 32.1 (CH_2), 27.3 (CH_2), 19.6 (CH_3), 18.9 (CH_3), 11.4 (CH_3); **MS (EI) m/z (%)**: 405 (M^+ , 14), 255 (100), 143 (40), 107 (53); **HRMS**: 405.3147 (M^+), $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_3$ required 405.3144.

5.1.4. Synthesis and Characterization of the Aminopyridine Ligands

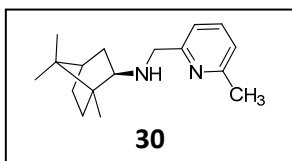
Aminopyridine 29



Sodium borohydride (1.59 g, 4.13 mmol) was added portionwise to a solution of imino pyridine **1** (1.00 g, 4.13 mmol) and NiCl_2 (1.09 g, 8.26 mmol) in MeOH (60 mL) at -30 °C under nitrogen atmosphere over a 1 h period. After stirring for additional 2 h, the solvent was evaporated under reduced pressure. Column chromatography eluting with EtOAc afforded 784 mg (78%) of aminopyridine **29**.

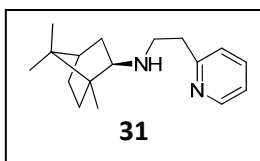
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -80.6 (c 1.01, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (1H, dd, $J = 4.8, 0.6$ Hz), 7.61 (1H, td, $J = 7.5, 1.8$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.12 (1H, ddd, $J = 7.5, 5.1, 0.6$ Hz), 3.88 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.78 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 2.62-2.57 (1H, m), 2.53 (1H, br s), 1.70-1.42 (5H, m), 1.07 (3H, s), 1.03 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 0.92 (3H, s), 0.80 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 160.4 (C), 149.0 (CH), 136.3 (CH), 122.2 (CH), 121.7 (CH), 66.4 (CH), 53.9 (CH_2), 48.4 (C), 46.7 (C), 45.2 (CH), 38.5 (CH_2), 36.8 (CH_2), 27.3 (CH_2), 20.5 (CH_3), 20.5 (CH_3), 12.2 (CH_3); **MS (EI) m/z (%)**: 244 (M^+ , 0.8), 152 (100), 135 (29), 95 (41), 93 (92); **HRMS**: 244.1936, $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2$ required 244.1939.

Aminopyridine 30



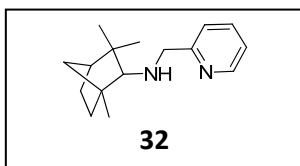
Following the same procedure as for the synthesis of compound **29**, from compound **2** (100 mg, 0.39 mmol) was obtained compound **30** (73 mg, 72%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -66.0 (c 1.01, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.88 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.81 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 2.67-2.63 (1H, m), 2.52 (3H, s), 1.71-1.48 (5H, m), 1.09 (3H, s), 1.07-1.04 (2H, m), 0.95 (3H, s), 0.82 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 159.1 (C), 157.6 (C), 136.7 (CH), 121.4 (CH), 119.0 (CH), 66.5 (CH), 53.7 (CH_2), 48.5 (C), 46.8 (C), 45.2 (CH), 38.3 (CH_2), 36.8 (CH_2), 27.3 (CH_2), 24.4 (CH_3), 20.5 (CH_3), 20.5 (CH_3), 12.2 (CH_3); **MS (EI) m/z (%)**: 258 (M^+ , 0.4), 152 (58), 107 (100), 95 (34); **HRMS**: 258.2097, $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2$ required 258.2096.

Aminopyridine 31

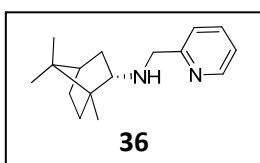
Following the same procedure as for the synthesis of compound **29**, from compound **3** (100 mg, 0.39 mmol) was obtained compound **31** (60.8 mg, 60%).

$[\alpha]_D^{25}$ -70.3 (*c* 1.02, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (1H, dq, $J = 4.8, 0.9$ Hz), 7.57 (1H, td, $J = 7.5, 1.8$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.09 (1H, ddd, $J = 7.5, 4.8, 0.9$ Hz), 2.99-2.84 (4H, m), 2.56 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.69-1.41 (5H, m), 1.09-0.98 (2H, m), 0.94 (3H, s), 0.82 (3H, s), 0.77 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 160.7 (C), 149.1 (CH), 136.2 (CH), 123.3 (CH), 121.1 (CH), 66.5 (CH), 48.4 (C), 48.3 (CH_2), 46.6 (C), 45.2 (CH), 38.7 (CH_2), 38.5 (CH_2), 36.9 (CH_2), 27.3 (CH_2), 20.5 (CH_3), 20.3 (CH_3), 12.1 (CH_3); **MS (EI) *m/z* (%)**: 258 (M^+ , 23.2), 187 (63), 152 (100), 149 (61), 106 (85), 95 (91), 93 (88); **HRMS**: 258.2104, $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2$ required 258.2096.

Aminopyridine 32

Following the same procedure as for the synthesis of compound **29**, from compound **6** (200 mg, 0.83 mmol) was obtained compound **32** (201 mg, 99%).

$[\alpha]_D^{25}$ $+49.4$ (*c* 1.11, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.64 (1H, td, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz), 4.01 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.87 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 2.37 (1H, br s), 2.34 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 1.73-1.33 (5H, m), 1.11 (3H, s), 1.08-1.03 (2H, m), 1.01 (3H, s), 1.00 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 160.4 (C), 149.0 (CH), 136.3 (CH), 122.2 (CH), 121.8 (CH), 73.3 (CH), 55.4 (CH_2), 49.1 (C), 48.9 (CH), 42.8 (CH_2), 39.3 (C), 32.3 (CH_3), 26.5 (CH_2), 26.2 (CH_2), 21.0 (CH_3), 20.5 (CH_3); **MS (EI) *m/z* (%)**: 244 (M^+ , 0.8), 175 (28), 152 (100), 121 (60), 93 (100); **HRMS**: 244.1938, $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2$ required 244.1939.

Aminopyridine 36^{185,186}

To a solution of (*R*)-(+)-bornylamine (**34**, 150 mg, 0.95 mmol) in toluene (5 mL) under nitrogen, was added 2-pyridinecarboxaldehyde (**33**, 137 μL , 1.42 mmol). The reaction was heated at reflux temperature and water was removed with a Dean-Stark system for 3 h. After that time, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (1 mL) and NaBH_4 (54.8 mg, 1.42 mmol) was added in small proportions at rt. The mixture was heated at 50 °C for 1 h. After this time, water (15 mL) was added and the resulting solution was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with EtOAc to give 230 mg (99%) of **36**.

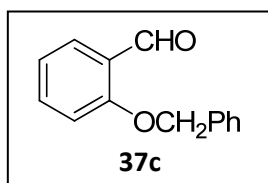
$[\alpha]_D^{25} +81.5$ (c 1.04, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (1H, dq, $J = 4.8, 0.9$ Hz), 7.61 (1H, td, $J = 7.5, 1.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.12 (1H, ddd, $J = 7.5, 4.8, 0.9$ Hz), 3.96 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.85 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 2.86 (1H, ddd, $J = 9.9, 3.9, 1.8$ Hz), 2.39 (1H, br s), 2.18-2.07 (1H, m), 1.92-1.83 (1H, m), 1.76-1.68 (1H, m), 1.61 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 1.33-1.17 (2H, m), 0.89 (1H, dd, $J = 12.9, 4.2$ Hz), 0.86 (3H, s), 0.84 (3H, s), 0.82 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 160.2 (C), 149.1 (CH), 136.3 (CH), 122.2 (CH), 121.8 (CH), 63.1 (CH), 54.4 (CH_2), 48.8 (C), 48.4 (C), 45.0 (CH), 37.6 (CH_2), 28.3 (CH_2), 27.4 (CH_2), 19.8 (CH_3), 18.6 (CH_3), 14.2 (CH_3).

5.2. Enantioselective Henry Reactions

5.2.1. Enantioselective Addition of Nitromethane to Aldehydes Catalyzed by Iminopyridine-Cu(II) Complexes

5.2.1.1. Synthesis and Characterization of Noncommercial Aldehydes

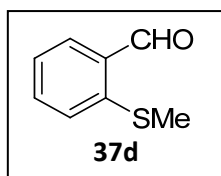
2-(Benzyloxy)benzaldehyde (**37c**)³²³



To a solution of salicylaldehyde (1.28 mL, 12 mmol) in acetone (35 mL) was added K_2CO_3 (1.82 g, 13.2 mmol) and benzyl bromide (1.42 mL, 12 mmol). The reaction mixture was heated to reflux temperature for 5 h. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Column chromatography eluting with hexane:EtOAc (95:5) gave 2.42 g (95%) of **37c**

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.56 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 7.55 (1H, m), 7.45-7.35 (5H, m), 7.07-7.01 (2H, m), 5.19 (2H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 189.7 (C), 161.0 (C), 136.0 (C), 135.9 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.3 (CH), 125.1 (C), 121.0 (CH), 113.0 (CH), 70.4 (CH_2).

2-(Methylthio)benzaldehyde (**37d**)⁷⁶



A solution of sodium methanethiolate (0.97 g, 13.18 mmol) and 2-fluorobenzaldehyde (1.3 mL, 12 mmol) in DMF (65 mL) was heated at 50 °C for 21 h. After this time, the reaction mixture was poured into a saturated solution of sodium bicarbonate and extracted with EtOAc (3 x 70 mL). The combined organic layers were washed with water (80 mL) and brine (80 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Column chromatography eluting with hexane-dichloromethane (7:3) gave 1.69 g (93%) of **37d**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.24 (1H, s), 7.79 (1H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.52 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.27 (1H, m), 2.48 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 191.3 (C), 143.3 (C), 133.9 (CH), 133.3 (CH), 132.7 (C), 125.3 (CH), 124.3 (CH), 15.4 (CH_3).

5.2.1.2. General Procedure and Characterization of Henry Products

39c,d,f,h,i

General procedure with iminopyridine **1**

Compound **1** (13.3 mg, 0.055 mmol) in ethanol (1.5 mL) was added to $\text{Cu}(\text{OAc})\cdot\text{H}_2\text{O}$ (9.98 mg, 0.05 mmol) placed in a test tube. The mixture was stirred for 1 h at rt to give a blue solution. Then nitromethane (0.27 mL, 0.5 mmol) was added and

the reaction was cooled to the reaction temperature (from -25 to -65 °C). After 15 min the aldehyde (0.5 mmol) in ethanol (1.5 mL) was added followed by DIPEA (87.1 μ L, 0.5 mmol). After the indicated time, the solvent was removed under reduced pressure and the product was isolated by column chromatography. The yields and *ee* of the different reactions are indicated in Tabla 7 of chapter 4.2.1.2.

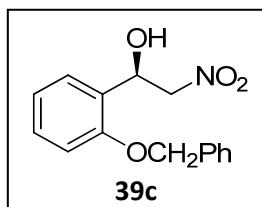
General procedure with iminopyridine **8**

Compound **1** (15.0 mg, 0.055 mmol) in chloroform (1.5 mL) was added to Cu(OAc) \cdot H₂O (10.0 mg, 0.05 mmol) placed in a test tube. The mixture was stirred for 1 h at rt to give a blue solution. Then, nitromethane (0.27 mL, 0.5 mmol) was added and the reaction was cooled to the reaction temperature (from -40 to -65 °C). After 15 min the aldehyde (0.5 mmol) in chloroform (1.5 mL) was added followed by DIPEA (87.1 μ L, 0.5 mmol). After the indicated time, the solvent was removed under reduced pressure and the product was isolated by column chromatography. The yields and *ee* of the different reactions are indicated in Tabla 8 of chapter 4.2.1.2.

General procedure for the preparation of racemic compounds

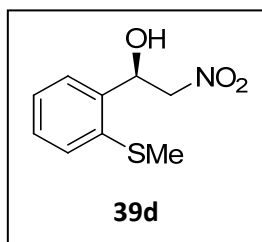
A solution of aldehyde (0.25 mmol), nitromethane (0.136 mL, 2.5 mmol) and DIPEA (43.6 μ L, 0.25 mmol) in ethanol (1 mL) was stirred at rt. The racemic products were isolated following the usual work up.

(*R*)-(-)-1-(2-(Benzyloxy)phenyl)-2-nitroethanol (**39c**)



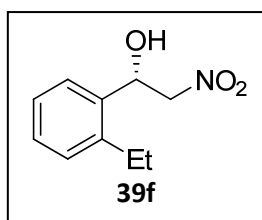
Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Enantiomeric excess (83%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 13.8, minor enantiomer (*S*) *tr* = 17.6.

mp 65-67 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -33.8 (*c* 1.10, CH₂Cl₂) (*ee* 83% using ligand **8**); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.49-7.29 (7H, m), 7.04 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.71 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz), 5.17 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 5.13 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 4.68 (1H, dd, *J* = 12.9, 2.7 Hz), 4.57 (1H, dd, *J* = 12.9, 9.0 Hz), 3.03 (1H, br s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 155.0 (C), 136.1 (C), 129.7 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (CH), 121.4 (CH), 111.9 (CH), 79.8 (CH₂), 70.2 (CH₂), 67.6 (CH). **MS (EI) *m/z* (%)**: 244 (M⁺, 0.8), 175 (28), 152 (100), 121 (60), 93 (100); **HRMS**: 273.0985, C₁₅H₁₅NO₄ required 273.1001.

(R)-(-)-1-(2-(Methylthio)phenyl)-2-nitroethanol (39d)

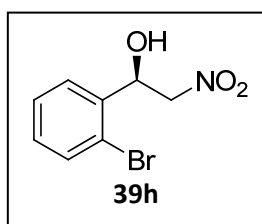
Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Enantiomeric excess (83%) was determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 27.8, minor enantiomer (*S*) *tr* = 28.8.

$[\alpha]_D^{25}$ –62.6 (*c* 1.09, CH₂Cl₂) (*ee* 83% using ligand **8**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz), 7.34–7.29 (1H, m), 7.20–7.14 (2H, m), 5.81 (1H, dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz), 4.61 (1H, dd, *J* = 13.5, 2.4 Hz), 4.44 (1H, dd, *J* = 13.5, 9.6 Hz), 2.81 (1H, br s), 2.49 (3H, s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 135.9 (C), 135.5 (C), 129.2 (CH), 126.3 (CH), 126.1 (CH), 125.8 (CH), 79.6 (CH₂), 67.9 (CH), 16.1 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 213 (M⁺, 18), 151 (100), 91 (66). HRMS: 213.0469, C₉H₁₁NO₃S required 213.0460.

(S)-(+)-1-(2-Ethylphenyl)-2-nitroethanol (39f)

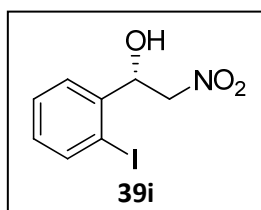
Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Enantiomeric excess (84%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 13.3, minor enantiomer (*R*) *tr* = 10.7.

$[\alpha]_D^{25}$ +33.6 (*c* 0.96, CH₂Cl₂) (*ee* 84% using ligand **1**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz), 7.29–7.19 (3H, m), 5.70 (1H, dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz), 4.56 (1H, dd, *J* = 13.2, 9.6 Hz), 4.38 (1H, dd, *J* = 13.2, 2.7 Hz), 3.02 (1H, br s), 2.69 (2H, m), 1.24 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 140.7 (C), 135.5 (C), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 126.7 (CH), 125.8 (CH), 80.8 (CH₂), 67.3 (CH), 25.1 (CH₂), 15.5 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 195 (M⁺, 0.2), 133 (100), 131 (87), 91 (58), 79 (46). HRMS: 195.0896, C₁₀H₁₃NO₃ required 195.0895.

(R)-(-)-1-(2-Bromophenyl)-2-nitroethanol (39h)⁸⁸

Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Enantiomeric excess (78%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 0.5 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 29.4, minor enantiomer (*S*) *tr* = 33.3.

$[\alpha]_D^{25}$ –29.2 (*c* 1.06, CH₂Cl₂) (*ee* 78% using ligand **8**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.41 (1H, td, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.23 (1H, td, 7.8, 1.8 Hz), 5.81 (1H, dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz), 4.69 (1H, dd, *J* = 13.8, 2.4 Hz), 4.32 (1H, dd, *J* = 13.8, 9.6 Hz), 2.85 (1H, br s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137.0 (C), 133.0 (CH), 130.2 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 121.4 (C), 79.3 (CH₂), 70.0 (CH).

(S)-(+)- 1-(2-Iodophenyl)-2-nitroethanol (39i)

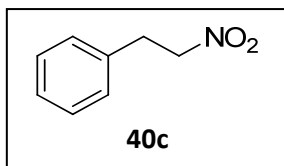
Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Enantiomeric excess (71%) was determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 0.5 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 33.8, minor enantiomer (*R*) *tr* = 35.6.

$[\alpha]_D^{25}$ +24.2 (*c* 1.08, CH₂Cl₂) (*ee* 71% using ligand **1**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 7.62 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.43 (1H, td, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 7.07 (1H, td, 7.8, 1.2 Hz), 5.67 (1H, dd, *J* = 9.9, 2.4 Hz), 4.65 (1H, dd, *J* = 13.5, 2.4 Hz), 4.40 (1H, dd, *J* = 13.5, 9.9 Hz), 2.97 (1H, br s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 139.9 (C), 139.7 (CH), 130.5 (CH), 129.0 (CH), 127.6 (CH), 96.7 (C), 79.4 (CH₂), 74.3 (CH). MS (EI) *m/z* (%): 293 (M⁺, 72), 246 (100), 233 (72), 91 (95). HRMS: 292.9539, C₈H₈NO₃I required 292.9549.

5.2.2. Enantioselective Addition of Nitroalkanes to Aldehydes Catalyzed by Aminopyridine-Cu(II) Complexes

5.2.2.1. Synthesis and Characterization of Noncommercial Nitroalkane **40c**

(2-Nitroethyl)benzene (**40c**)³²⁴



NaBH₄ (2.1 g, 54.5 mmol) was added in small amounts to a well stirred solution of *trans*-β-nitrostyrene (2.0 g, 13.3 mmol) and silica gel (27 g) in *i*-PrOH (40 mL) and chloroform (210 mL) for 20 min and the mixture was stirred for additional 30 min at rt.

After this time the reaction was quenched with 2 M HCl (70 mL). The resulting mixture was filtered, and the solid was washed with CH₂Cl₂ (200 mL). The organic layer was separated, washed with brine (2 x 100 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to yield 1.99 g (99%) of the pure product **40c**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.22 (5H, m), 4.63 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.40 (2H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 135.6 (C), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 127.4 (CH), 76.2 (CH₂), 33.4 (CH₂).

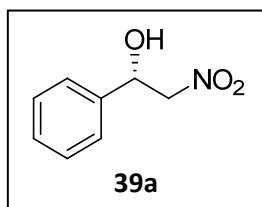
5.2.2.2. General Procedure and Characterization of Henry Products

General procedure with aminopyridine **29**

Compound **29** (6.7 mg, 0.025 mmol) dissolved in absolute EtOH (2 mL) was added to Cu(OAc)₂·H₂O (5.0 mg, 0.025 mmol) placed in a test tube. The test tube was stopped with a septum, and the solution was stirred for 1 h to give a blue solution. The aldehyde (0.5 mmol) was added and the tube was introduced in a bath at the reaction

temperature. After 5 min, the nitroalkane (5 mmol) was added followed by DIPEA (87.1 μ L, 0.5 mmol). After the indicated time, the solvent was removed under reduced pressure and the product was isolated by column chromatography. The yields of the different reactions are indicated in the Tabla 9 and Tabla 10 of the chapter 4.2.2.2.

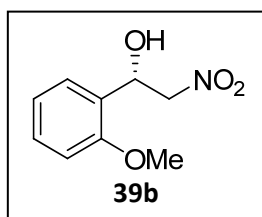
(S)-2-Nitro-1-phenylethanol (39a)⁵⁷



Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (9:1). Enantiomeric excess (98%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 15.8, minor enantiomer (*R*) *tr* = 13.5.

$[\alpha]_D^{25}$ +51.3 (*c* 0.76, CH₂Cl₂) (*ee* 98% using ligand **29**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42–7.40 (5H, m), 5.47 (1H, dd, *J* = 9.3, 3.6 Hz), 4.62 (1H, dd, *J* = 13.8, 9.3 Hz), 4.52 (1H, dd, *J* = 13.8, 3.6 Hz), 2.77 (1H, br s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 138.0 (C), 129.0 (CH), 128.9 (C), 125.9 (CH), 81.1 (CH₂), 70.9 (CH).

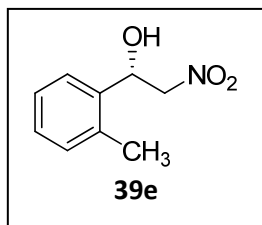
(S)-(+)-1-(2-Methoxyphenyl)-2-nitroethanol (39b)⁵⁷



Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (9:1). Enantiomeric excess (98%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 13.6, minor enantiomer (*R*) *tr* = 12.1.

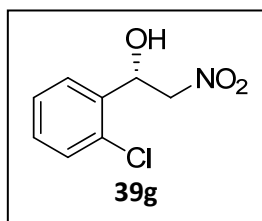
$[\alpha]_D^{25}$ +49.2 (*c* 1.13, CH₂Cl₂) (*ee* 98% using ligand **29**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 7.33 (1H, td, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 7.04–6.99 (1H, m), 6.91 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.63 (1H, dd, *J* = 9.0, 3.3 Hz), 4.65 (1H, dd, *J* = 13.2, 3.3 Hz), 4.57 (1H, dd, *J* = 13.2, 9.0 Hz), 3.88 (3H, s), 2.87 (1H, br s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 155.9 (C), 129.7 (CH), 127.1 (CH), 125.9 (C), 121.0 (CH), 110.5 (CH), 79.8 (CH₂), 67.7 (CH), 55.3 (CH₃).

(S)-(+)-2-Nitro-1-*o*-tolylethanol (39e)⁵⁷



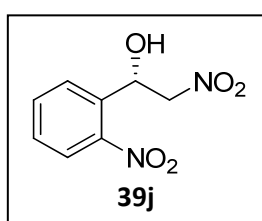
Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Enantiomeric excess (98%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 17.1, minor enantiomer (*R*) *tr* = 11.5.

$[\alpha]_D^{25}$ +49.7 (*c* 1.13, CH₂Cl₂) (*ee* 98% using ligand **29**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50–7.46 (1H, m), 7.25–7.22 (2H, m), 7.17–7.15 (1H, m), 5.64 (1H, dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz), 4.51 (1H, dd, *J* = 13.5, 9.6 Hz), 4.39 (1H, dd, *J* = 13.5, 2.7 Hz), 2.79 (1H, br s), 2.35 (3H, s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 136.2 (C), 134.4 (C), 130.8 (CH), 128.7 (CH), 126.7 (CH), 125.6 (CH), 80.2 (CH₂), 67.9 (CH), 18.8 (CH₃).

(S)-(+)-1-(2-Chlorophenyl)-2-nitroethanol (39g)⁵⁷

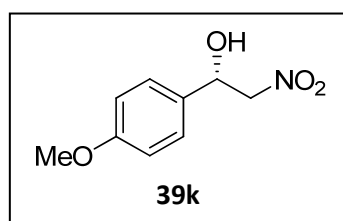
Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Enantiomeric excess (96%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 0.5 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 29.9, minor enantiomer (*R*) *tr* = 28.2.

$[\alpha]_D^{25}$ +60.3 (*c* 1.02, CH₂Cl₂) (*ee* 96% using ligand **29**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (1H, dd, *J* = 7.5, 2.1 Hz), 7.40–7.27 (3H, m), 5.85 (1H, dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz), 4.68 (1H, dd, *J* = 13.5, 2.4 Hz), 4.45 (1H, dd, *J* = 13.5, 9.6 Hz), 2.88 (1H, br s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 135.4 (C), 131.5 (C), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 79.3 (CH₂), 67.8 (CH).

(S)-(–)-2-Nitro-1-(2-nitrophenyl)ethanol (39j)⁵⁷

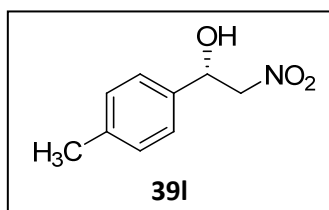
Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (80:20). Enantiomeric excess (86%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 0.8 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 19.6, minor enantiomer (*R*) *tr* = 18.0.

$[\alpha]_D^{25}$ –203.1 (*c* 0.51, CH₂Cl₂) (*ee* 86% using ligand **29**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 7.95 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz), 7.75 (1H, td, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.55 (1H, td, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 6.04 (1H, dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz), 4.86 (1H, dd, *J* = 13.8, 2.4 Hz), 4.55 (1H, dd, *J* = 13.8, 9.3 Hz), 3.28 (1H, br s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 147.1 (C), 134.3 (CH), 134.0 (C), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 125.0 (CH), 80.0 (CH₂), 66.7 (CH).

(S)-(+)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroethanol (39k)³²⁵

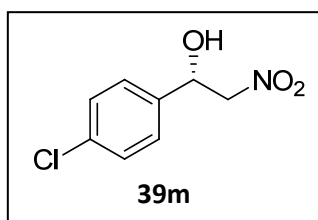
Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (82:18). Enantiomeric excess (98%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 25.2, minor enantiomer (*R*) *tr* = 20.2.

$[\alpha]_D^{25}$ +43.5 (*c* 0.95, CH₂Cl₂) (*ee* 98% using ligand **29**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.92 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.41 (1H, dd, *J* = 9.3, 3.0 Hz), 4.60 (1H, dd, *J* = 13.2, 9.3 Hz), 4.47 (1H, dd, *J* = 13.2, 3.0 Hz), 3.81 (3H, s), 2.35 (1H, br s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (C), 130.2 (C), 127.2 (CH), 114.3 (CH), 81.2 (CH₂), 70.6 (CH), 55.3 (CH₃).

(S)-(+)-2-Nitro-1-*p*-tolylethanol (39l)³²⁵

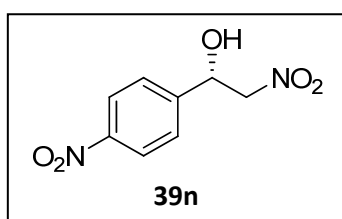
Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (82:18). Enantiomeric excess (98%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 16.2, minor enantiomer (*R*) *tr* = 12.9.

$[\alpha]_D^{25}$ +47.0 (*c* 1.00, CH₂Cl₂) (*ee* 98% using ligand **29**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.46 (1H, dd, *J* = 9.3, 3.0 Hz), 4.64 (1H, dd, *J* = 13.2, 9.3 Hz), 4.52 (1H, dd, *J* = 13.2, 3.0 Hz), 2.82 (1H, br s), 2.41 (3H, s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 138.9 (C), 135.1 (C), 129.6 (CH), 125.8 (CH), 81.2 (CH₂), 70.8 (CH), 21.1 (CH₃).

(S)-(+)-1-(4-Chlorophenyl)-2-nitroethanol (39m)⁵⁷

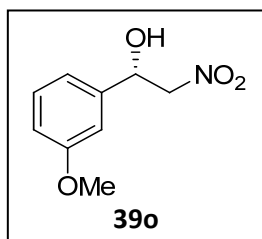
Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (82:18). Enantiomeric excess (97%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 17.2, minor enantiomer (*R*) *tr* = 14.1.

$[\alpha]_D^{25}$ +35.2 (*c* 1.12, CH₂Cl₂) (*ee* 97% using ligand **29**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.31 (4H, m), 5.43 (1H, dd, *J* = 9.0, 3.3 Hz), 4.56 (1H, dd, *J* = 13.2, 9.0 Hz), 4.47 (1H, dd, *J* = 13.2, 3.3 Hz), 3.11 (1H, br s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 136.5 (C), 134.7 (C), 129.2 (CH), 127.3 (CH), 80.9 (CH₂), 70.2 (CH).

(S)-(+)-2-Nitro-1-(4-nitrophenyl)ethanol (39n)⁵⁷

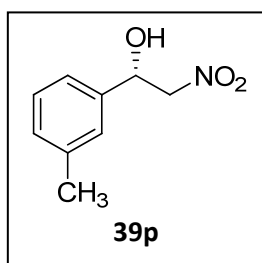
Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (80:20). Enantiomeric excess (87%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 33.3, minor enantiomer (*R*) *tr* = 26.6.

$[\alpha]_D^{25}$ +25.1 (*c* 0.53, CH₂Cl₂) (*ee* 87% using ligand **29**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.62 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.61 (1H, dd, *J* = 7.5, 4.5 Hz), 4.61–4.58 (2H, m), 3.30 (1H, s, ample); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 148.0 (C), 145.0 (C), 126.9 (CH), 124.1 (CH), 80.6 (CH₂), 69.9 (CH).

(S)-(+)-1-(3-Methoxyphenyl)-2-nitroethanol (39o)⁸⁷

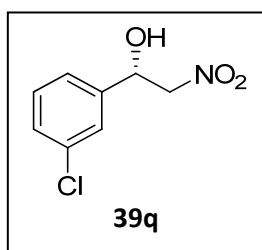
Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (82:18). Enantiomeric excess (98%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 27.9, minor enantiomer (*R*) *tr* = 21.6.

$[\alpha]_D^{25}$ +41.3 (*c* 0.64, CH₂Cl₂) (*ee* 98% using ligand **29**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 6.96 (2H, m), 6.89 (1H, dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz), 5.44 (1H, dd, *J* = 9.3, 3.3 Hz), 4.60 (1H, dd, *J* = 13.2, 9.3 Hz), 4.51 (1H, dd, *J* = 13.2, 3.3 Hz), 3.82 (3H, s), 2.59 (1H, br s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 160.0 (C), 139.7 (C), 130.0 (CH), 118.0 (CH), 114.3 (CH), 111.4 (CH), 81.1 (CH₂), 70.8 (CH), 55.3 (CH₃).

(S)-(+)-2-Nitro-1-*m*-tolylethanol (39p)⁸⁷

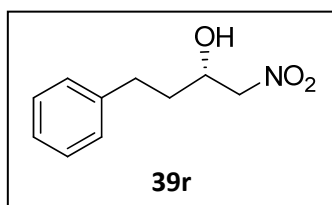
Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Enantiomeric excess (98%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 13.1, minor enantiomer (*R*) *tr* = 11.5.

$[\alpha]_D^{25}$ +41.9 (*c* 0.54, CH₂Cl₂) (*ee* 98% using ligand **29**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.12–7.08 (3H, m), 5.32 (1H, dd, *J* = 9.3, 3.0 Hz), 4.50 (1H, dd, *J* = 13.2, 9.3 Hz), 4.40 (1H, dd, *J* = 13.2, 3.0 Hz), 2.79 (1H, br s), 2.29 (3H, s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 138.8 (C), 138.0 (C), 129.6 (CH), 128.8 (CH), 126.5 (CH), 122.9 (CH), 81.2 (CH₂), 71.0 (CH), 21.3 (CH₃).

(S)-(+)-1-(3-Chlorophenyl)-2-nitroethanol (39q)⁷⁵

Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Enantiomeric excess (97%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 13.3, minor enantiomer (*S*) *tr* = 16.6.

$[\alpha]_D^{25}$ +40.2 (*c* 1.05, CH₂Cl₂) (*ee* 97% using ligand **29**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (1H, m), 7.35–7.26 (3H, m), 5.44 (1H, dd, *J* = 9.3, 3.6 Hz), 4.58 (1H, dd, *J* = 13.5, 9.3 Hz), 4.50 (1H, dd, *J* = 13.5, 3.6 Hz), 3.01 (1H, br s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 140.0 (C), 134.9 (C), 130.3 (CH), 129.1 (CH), 126.2 (CH), 124.0 (CH), 80.9 (CH₂), 70.2 (CH).

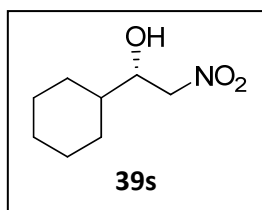
(S)-(-)-1-Nitro-4-phenylbutan-2-ol (39r)⁵⁷

Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Enantiomeric excess (94%) was determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH

90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 14.6, minor enantiomer (*R*) *tr* = 11.6.

$[\alpha]_D^{25}$ -14.3 (*c* 0.97, CH_2Cl_2) (*ee* 94% using ligand **29**); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.10 (5H, m), 4.33-4.30 (2H, m), 4.26-4.20 (1H, m), 2.83-2.60 (3H, m), 1.80-1.69 (2H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 140.6 (C), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 126.3 (CH), 80.5 (CH_2), 67.7 (CH), 35.1 (CH_2), 31.3 (CH_2).

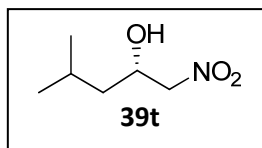
(*S*)-(+)-1-Cyclohexyl-2-nitroethanol (**39s**)⁵⁷



Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Enantiomeric excess (90%) was determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 0.7 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 23.4, minor enantiomer (*R*) *tr* = 21.7.

$[\alpha]_D^{25}$ $+16.9$ (*c* 0.89, CHCl_3) (*ee* 90% using ligand **29**); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.48 (1H, dd, *J* = 12.9, 3.3 Hz), 4.41 (1H, dd, *J* = 12.9, 8.7 Hz), 4.11-4.05 (1H, m), 2.68 (1H, br s), 1.84-1.75 (3H, m), 1.70-1.58 (2H, m), 1.50-1.37 (1H, m), 1.28-1.05 (5H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 79.3 (CH_2), 72.8 (CH), 41.3 (CH), 28.8 (CH_2), 27.9 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.7 (CH_2).

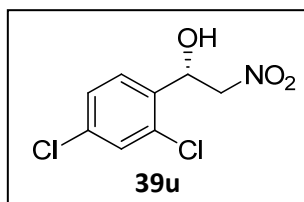
(*S*)-(–)-4-metil-1-nitropentan-2-ol (**39t**)⁵⁷



Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Enantiomeric excess (91%) was determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 16.1, minor enantiomer (*R*) *tr* = 11.7.

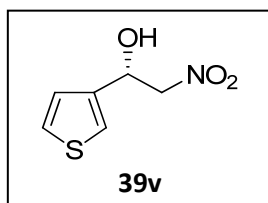
$[\alpha]_D^{25}$ -2.3 (*c* 0.38, CH_2Cl_2) (*ee* 91% using ligand **29**); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.43-4.33 (3H, m), 2.41 (1H, br s), 1.87-1.78 (1H, m), 1.53-1.45 (1H, m), 1.26-1.17 (1H, m), 0.96 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.94 (3H, d, *J* = 6.6 Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 81.0 (CH_2), 66.9 (CH), 42.4 (CH_2), 24.3 (CH), 23.1 (CH_3), 21.7 (CH_3).

(*S*)-(+)-1-(2,4-Dichlorophenyl)-2-nitroethanol (**39u**)⁸⁸



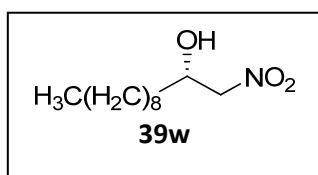
Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Enantiomeric excess (89%) was determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 10.0, minor enantiomer (*R*) *tr* = 8.4.

$[\alpha]_D^{25}$ $+54.3$ (*c* 1.08, CH_2Cl_2) (*ee* 89% using ligand **29**); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.41 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.35 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 5.80 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 4.65 (1H, dd, *J* = 13.5, 2.4 Hz), 4.42 (1H, dd, *J* = 13.5, 9.3 Hz), 3.11 (1H, br s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 135.2 (C), 134.1 (C), 132.0 (C), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 79.0 (CH_2), 67.4 (CH).

(S)-(+)-2-nitro-1-(thiophen-3-yl)ethanol (39v)

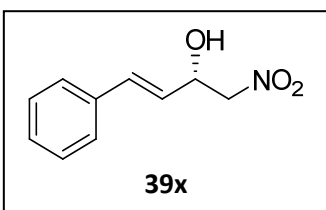
Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (85:15). Enantiomeric excess (98%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 17.3, minor enantiomer (*R*) *tr* = 15.0.

$[\alpha]_D^{25} +50.0$ (*c* 1.02, CH₂Cl₂) (*ee* 98% using ligand **29**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.36 (2H, m), 7.09 (1H, dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz), 5.56 (1H, dd, *J* = 9.0, 3.3 Hz), 4.65 (1H, dd, *J* = 13.5, 9.0 Hz), 4.57 (1H, dd, *J* = 13.5, 3.3 Hz), 2.87 (1H, br s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 139.3 (C), 127.2 (CH), 125.0 (CH), 122.6 (CH), 80.5 (CH₂), 67.3 (CH); MS (EI) *m/z* (%): 173 (M⁺, 15), 126 (100), 113 (42), 85 (59). HRMS: 173.0141, C₆H₇NO₃S required 173.0147.

(S)-(+)- 1-Nitroundecan-2-ol (39w)³²⁶

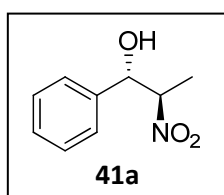
Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Enantiomeric excess (92%) was determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 17.0, minor enantiomer (*R*) *tr* = 11.1.

$[\alpha]_D^{25} +4.3$ (*c* 0.98, CH₂Cl₂) (*ee* 92% using ligand **29**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.47–4.27 (2H, m), 2.52 (1H, br s), 1.60–1.47 (4H, m), 1.26 (13H, m), 0.88 (3H, t, *J* = 6.6 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 80.6 (CH₂), 68.7 (CH), 33.7 (CH₂), 31.8 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.1 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃).

(S,E)-(+)- 1-Nitro-4-phenylbut-3-en-2-ol (39x)⁷⁰

Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (80:20). Enantiomeric excess (96%) was determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 36.9, minor enantiomer (*R*) *tr* = 35.5.

$[\alpha]_D^{25} +11.8$ (*c* 0.64, CH₂Cl₂) (*ee* 96% using ligand **29**); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.25 (5H, m), 6.78 (1H, dd, *J* = 15.9, 1.2 Hz), 6.14 (1H, dd, *J* = 15.9, 6.3 Hz), 5.04 (1H, qd, *J* = 6.3, 1.2 Hz), 4.54–4.45 (2H, m), 2.53 (1H, br s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 135.5 (C), 133.6 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 126.7 (CH), 124.9 (CH), 79.8 (CH₂), 69.6 (CH).

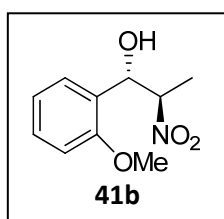
2-Nitro-1-phenylpropan-1-ol (41a)¹¹²

Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 80:20) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major} (1*S*, 2*R*)

tr = 13.7, *anti*_{minor} (1*R*, 2*S*) tr = 15.0, *syn*_{major} tr = 18.6, *syn*_{minor} = 21.1, absolute stereochemistry of both diastereomers was assigned by comparison of the retention times in HPLC with literature data.

Anti isomer (1*S*,2*R*), $[\alpha]_D^{25} +1.1$ (c 0.65, CH₂Cl₂) (*ee* 95%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.33 (5H, m), 5.40 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 4.75-4.66 (1H, m), 2.77 (1H, br s), 1.50 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 138.4 (C), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 125.9 (CH), 87.4 (CH), 73.9 (CH), 12.0 (CH₃); **Syn isomer (1*S*,2*S*)**, $[\alpha]_D^{25} +47.2$ (c 0.31, CH₂Cl₂) (*ee* 91%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.33 (5H, m), 5.03 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 4.82-4.75 (1H, m), 2.77 (1H, br s), 1.32 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 138.3 (C), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 126.9 (CH), 88.4 (CH), 76.3 (CH), 16.5 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 181 (M⁺, 1), 134 (48), 107 (100), 79 (50), 77(48).

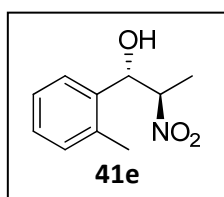
1-(2-Methoxyphenyl)-2-nitropropan-1-ol (41b)³²⁷



Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 82:18) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major} (1*S*, 2*R*) tr = 14.0, *anti*_{minor} (1*R*, 2*S*) tr = 17.7, *syn*_{major} tr = 24.7, *syn*_{minor} = 26.3, absolute stereochemistry of both diastereomers assigned by analogy to other compounds in this work.

Anti isomer (1*S*,2*R*), $[\alpha]_D^{25} +0.5$ (c 0.90, CH₂Cl₂) (*ee* 95%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 7.31 (1H, td, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 6.99 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.53 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 4.94-4.86 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.11 (1H, br s), 1.47 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 155.7 (C), 129.4 (CH), 127.6 (CH), 126.2 (C), 120.9 (CH), 110.3 (CH), 85.0 (CH), 70.7 (CH), 55.3 (CH₃), 12.5 (CH₃); **Syn isomer (1*S*,2*S*)**, $[\alpha]_D^{25} +37.8$ (c 0.17, CH₂Cl₂) (*ee* 94%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 7.31 (1H, td, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 6.99 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.93 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.13 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.05-4.95 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.33 (1H, br s), 1.33 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 156.7 (C), 130.0 (CH), 129.0 (CH), 125.8 (C), 121.2 (CH), 110.9 (CH), 87.6 (CH), 74.2 (CH), 55.4 (CH₃), 16.6 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 211 (M⁺, 0.1), 197 (33), 150 (30), 137 (100), 135 (86), 107(67), 91 (48), 77 (47).

2-Nitro-1-*o*-tolylpropan-1-ol (41e)³²⁸

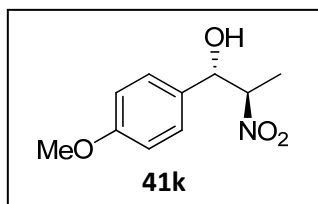


Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 79:21) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major} (1*S*, 2*R*) tr = 11.0, *anti*_{minor} (1*R*, 2*S*) tr = 12.2, *syn*_{major} tr = 15.0, *syn*_{minor} = 18.4,

absolute stereochemistry of both diastereomers assigned by analogy to other compounds in this work.

Anti isomer (1S,2R), $[\alpha]_D^{25} -9.2$ (c 0.90, CH₂Cl₂) (ee 91%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.56-7.53 (1H, m), 7.30-7.16 (3H, m), 5.64 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.64 (1H, dq, $J = 6.6, 3.6$ Hz), 2.38 (3H, s), 2.38 (1H, br s), 1.52 (3H, d, $J = 6.6$ Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 136.6 (C), 134.3 (C), 130.7 (CH), 128.3 (CH), 126.4 (CH), 125.9 (CH), 85.3 (CH), 70.8 (CH), 18.8 (CH₃), 11.4 (CH₃); **Syn isomer (1S,2S),** $[\alpha]_D^{25} +22.5$ (c 0.33, CH₂Cl₂) (ee 91%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.42-7.38 (1H, m), 7.30-7.16 (3H, m), 5.38 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 4.89-4.84 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.38 (1H, br s), 1.333 (3H, d, $J = 6.6$ Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 136.5 (C), 135.8 (C), 131.0 (CH), 128.7 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 88.8 (CH), 72.1 (CH), 19.5 (CH₃), 16.0 (CH₃); **MS (EI) m/z (%):** 195 (M⁺, 5), 121 (100), 91 (61).

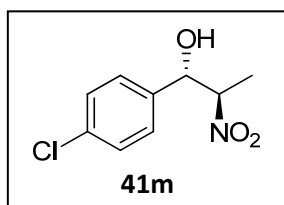
1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitropropan-1-ol (41k)³²⁹



Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Diastereomeric ratios (*anti*/*syn*, 66:34) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major} (1S, 2R) $t_r = 11.7$, *anti*_{minor} (1R, 2S) $t_r = 13.0$, *syn*_{major} $t_r = 16.3$, *syn*_{minor} = 18.8, absolute stereochemistry of both diastereomers assigned by analogy to other compounds in this work.

Anti isomer (1S,2R), $[\alpha]_D^{25} -3.6$ (c 0.66, CH₂Cl₂) (ee 91%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.29 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.90 (2H, m), 5.30 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.72-4.63 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.64 (1H, br s), 1.52 (3H, d, $J = 6.9$ Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 159.6 (C), 130.5 (C), 127.2 (CH), 114.1 (CH), 87.5 (CH), 73.7 (CH), 55.3 (CH₃), 12.4 (CH₃); **Syn isomer (1S,2S),** $[\alpha]_D^{25} +38.2$ (c 0.57, CH₂Cl₂) (ee 85%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.29 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.90 (2H, m), 4.98 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 4.79-4.72 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.64 (1H, br s), 1.30 (3H, d, $J = 6.9$ Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 160.1 (C), 130.4 (C), 128.1 (CH), 114.3 (CH), 88.5 (CH), 75.9 (CH), 55.6 (CH₃), 16.4 (CH₃); **MS (EI) m/z (%):** 211 (M⁺, 21), 137 (100), 135 (44), 77 (21).

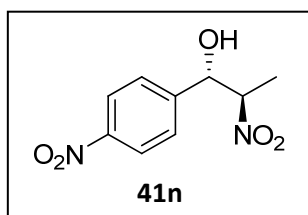
1-(4-Chlorophenyl)-2-nitropropan-1-ol (41m)³³⁰



Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Diastereomeric ratios (*anti*/*syn*, 81:19) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major} (1S, 2R) $t_r = 15.0$, *anti*_{minor} (1R, 2S) $t_r = 16.4$, *syn*_{major} $t_r = 24.0$, *syn*_{minor} = 21.9, absolute stereochemistry of both diastereomers assigned by analogy to other compounds in this work.

Anti isomer (1S,2R), $[\alpha]_D^{25} +3.7$ (c 1.13, CH₂Cl₂) (ee 95%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.30 (4H, m), 5.38 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 4.72-4.62 (1H, m), 2.87 (1H, br s), 1.49 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 136.8 (C), 134.4 (C), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 87.2 (CH), 73.2 (CH), 12.0 (CH₃); **Syn isomer (1S,2S)**, $[\alpha]_D^{25} +33.1$ (c 0.26, CH₂Cl₂) (ee 84%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.30 (4H, m), 5.02 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 4.77-4.70 (1H, m), 2.87 (1H, br s), 1.33 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 136.7 (C), 135.1 (C), 129.2 (CH), 128.2 (CH), 88.1 (CH), 75.5 (CH), 16.3 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 215 (M⁺, 2), 168 (40), 141 (100), 139 (62), 77 (63).

2-Nitro-1-(4-nitrophenyl)propan-1-ol (41n)

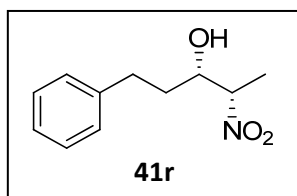


Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 80:20) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD–H + Chiralcel OD–H), hexane–*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, *anti*_{major} (1S, 2R) tr = 17.5, *anti*_{minor} (1R, 2S) tr = 16.1, *syn*_{major} tr = 22.7, *syn*_{minor} = 20.1,

absolute stereochemistry of both diastereomers assigned by analogy to other compounds in this work.

Anti isomer (1S,2R), $[\alpha]_D^{25} -0.37$ (c 0.57, CH₂Cl₂) (ee 92%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.60 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.56 (1H, br s), 4.75-4.67 (1H, m), 2.98 (1H, br s), 1.49 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 147.8 (C), 145.6 (C), 127.0 (CH), 123.9 (CH), 86.8 (CH), 72.9 (CH), 11.8 (CH₃); **Syn isomer (1S,2S)**, $[\alpha]_D^{25} +19.6$ (c 0.17, CH₂Cl₂) (ee 63%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.60 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.19 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.79-4.72 (1H, m), 2.90 (1H, br s), 1.40 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 148.2 (C), 145.3 (C), 127.9 (CH), 124.0 (CH), 87.8 (CH), 75.0 (CH), 16.1 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 226 (M⁺, 0.1), 179 (71), 152 (100), 77 (58), 75 (65).

4-Nitro-1-phenylpentan-3-ol (41r)¹¹¹

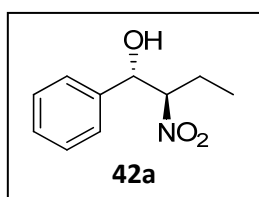


Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 47:53) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major} (1S, 2R) tr = 16.0, *anti*_{minor} (1R, 2S) tr = 15.2, *syn*_{major} tr = 21.3, *syn*_{minor} = 19.4, absolute stereochemistry of both diastereomers was assigned by comparison of the retention times in HPLC with literature data.

Anti isomer (1S,2R), $[\alpha]_D^{25} -16.1$ (c 0.59, CH₂Cl₂) (ee 80%); -23.5 (c 0.47, EtOH) (ee 80%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.18 (5H, m), 4.48 (1H, qd, *J* = 6.9, 3.0 Hz), 4.21-4.15 (1H, dt, *J* = 9.3, 3.6 Hz), 2.94-2.83 (2H, m), 2.29 (1H, br s), 1.90-1.76 (2H, m), 1.55

(3H, d, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 140.8 (C), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 126.2 (CH), 86.3 (CH), 71.1 (CH), 34.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 12.5 (CH_3); **Syn isomer (1S,2S)**, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -19.5 (c 0.67, CH_2Cl_2) (ee 77%); -28.8 (c 0.61, EtOH) (77%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.18 (5H, m), 4.54 (1H, quint, $J = 6.9$ Hz), 3.93-3.86 (1H, m), 2.79-2.65 (2H, m), 2.29 (1H, br s), 1.90-1.76 (2H, m), 1.53 (3H, d, $J = 6.9$ Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 140.8 (C), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 126.2 (CH), 87.7 (CH), 72.1 (CH), 34.7 (CH_2), 31.4 (CH_2), 16.2 (CH_3); **MS (EI) m/z (%)**: 209 (M^+ , 0.1), 105 (49), 91 (100), 57 (39).

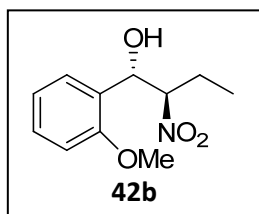
2-Nitro-1-phenylbutan-1-ol (42a)¹¹⁷



Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 71:29) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralcel OD-H + Chiralpak AD-H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major} (1S, 2R) $tr = 26.8$, *anti*_{minor} (1R, 2S) $tr = 22.5$, *syn*_{major} $tr = 31.1$, *syn*_{minor} = 28.4, absolute stereochemistry of the *anti* diastereomer assigned by comparison of the retention times in HPLC with literature data and that of the *syn* isomer assigned by analogy to other compounds in this work.

Anti isomer (1S,2R), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -9.7 (c 1.01, CH_2Cl_2) (ee 94%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.35 (5H, m), 5.19 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.61-4.55 (1H, m), 2.62 (1H, br s), 2.23-2.09 (1H, m), 1.98-1.80 (1H, m), 0.94 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 138.5 (C), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 126.2 (CH), 94.6 (CH), 74.2 (CH), 21.3 (CH_2), 10.3 (CH_3); **Syn isomer (1S,2S)**, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ $+36.8$ (c 0.54, CH_2Cl_2) (ee 92%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.35 (5H, m), 5.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.66-4.60 (1H, m), 2.62 (1H, br s), 1.98-1.80 (1H, m), 1.49-1.35 (1H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 138.6 (C), 130.1 (CH), 129.0 (CH), 126.8 (CH), 95.2 (CH), 75.5 (CH), 23.9 (CH_2), 10.0 (CH_3); **MS (EI) m/z (%)**: 195 (M^+ , 0.5), 148 (50), 107 (100), 79 (54).

1-(2-Methoxyphenyl)-2-nitrobutan-1-ol (42b)

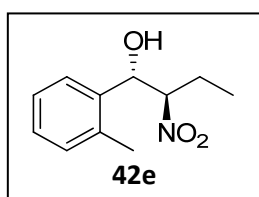


Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 70:30) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralcel OD-H + Chiralpak AD-H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major} (1S, 2R) $tr = 21.2$, *anti*_{minor} (1R, 2S) $tr = 23.5$, *syn*_{major} $tr = 35.0$, *syn*_{minor} = 33.3, absolute stereochemistry of both diastereomers assigned by analogy to other compounds in this work.

Anti isomer (1S,2R), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -17.6 (c 0.84, CH_2Cl_2) (ee 93%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.28 (2H, m), 7.02-6.89 (2H, m), 5.24 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.81-4.75 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.31 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.23-2.09 (1H, m), 1.99-1.86 (1H, m), 0.93 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 156.1 (C), 129.6 (CH), 128.3 (CH), 125.9 (C), 121.0

(CH), 110.6 (CH), 92.5 (CH), 72.1 (CH), 55.4 (CH₃), 21.7 (CH₂), 10.4 (CH₃); **Syn isomer (1S,2S)**, $[\alpha]_D^{25} +24.0$ (c 0.48, CH₂Cl₂) (*ee* 95%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.37-7.28 (2H, m), 7.02-6.89 (2H, m), 5.13 (1H, t, *J* = 9.0 Hz), 4.88-4.83 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.27 (1H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.99-1.86 (1H, m), 1.59-1.43 (1H, m), 0.88 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 156.7 (C), 130.0 (CH), 128.9 (CH), 126.1 (C), 121.2 (CH), 110.9 (CH), 94.4 (CH), 73.4 (CH), 55.4 (CH₃), 24.1 (CH₂), 10.2 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 225 (M⁺, 26), 137 (100), 107 (32), 77 (18).

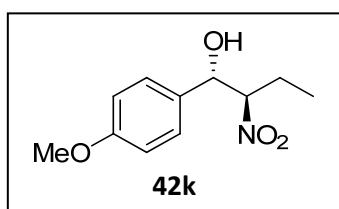
2-Nitro-1-*o*-tolylbutan-1-ol (42e)



Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 75:25) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major} (1*S*, 2*R*) *tr* = 9.9, *anti*_{minor} (1*R*, 2*S*) *tr* = 11.0, *syn*_{major} *tr* = 13.8, *syn*_{minor} = 16.0, absolute stereochemistry of both diastereomers assigned by analogy to other compounds in this work.

Anti isomer (1*S*,2*R*), $[\alpha]_D^{25} +0.2$ (c 1.02, CH₂Cl₂) (*ee* 89%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.54-7.51 (1H, m), 7.29-7.16 (3H, m), 5.42 (1H, d, *J* = 3.9 Hz), 4.58-4.52 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.25-2.19 (1H, m), 1.91-1.82 (1H, m), 0.93 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 136.6 (C), 134.8 (C), 130.8 (CH), 128.5 (C), 126.4 (CH), 126.0 (CH), 92.9 (CH), 71.0 (CH), 20.6 (CH₂), 18.9 (CH₃), 10.4 (CH₃); **Syn isomer (1*S*,2*S*)**, $[\alpha]_D^{25} +34.1$ (c 0.40, CH₂Cl₂) (*ee* 90%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.41-7.38 (1H, m), 7.29-7.16 (3H, m), 5.36 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 4.73-4.65 (1H, m), 2.44 (3H, s), 1.91-1.82 (1H, m), 1.45-1.32 (1H, m), 0.87 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 136.9 (C), 135.8 (C), 131.0 (CH), 128.8 (C), 126.9 (CH), 126.5 (CH), 95.7 (CH), 71.6 (CH), 23.4 (CH₂), 19.5 (CH₃), 10.3 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 209 (M⁺, 5), 121 (100), 119 (37), 93 (43), 91 (47).

1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitrobutan-1-ol (42k)³³¹

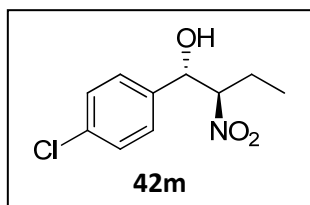


Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 61:39) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major} (1*S*, 2*R*) *tr* = 20.3, *anti*_{minor} (1*R*, 2*S*) *tr* = 21.0, *syn*_{major} *tr* = 31.0, *syn*_{minor} = 28.6, absolute stereochemistry of both diastereomers assigned by analogy to other compounds in this work.

Anti isomer (1*S*,2*R*), $[\alpha]_D^{25} -10.5$ (c 0.68, CH₂Cl₂) (*ee* 89%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.30-7.27 (2H, m), 6.93-6.88 (2H, m), 5.10 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.58-4.52 (1H, m), 3.80 (3H, s), 2.22-2.04 (1H, m), 2.00-1.88 (1H, m), 0.95 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 159.8 (C), 130.7 (C), 127.5 (CH), 114.1 (CH), 94.8 (CH), 74.0 (CH), 55.2

(CH₃), 21.8 (CH₂), 10.3 (CH₃); **Syn isomer (1S,2S)**, [α]_D²⁵ +45.8 (c 0.56, CH₂Cl₂) (ee 93%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.30-7.27 (2H, m), 6.93-6.88 (2H, m), 4.98 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 4.63-4.57 (1H, m), 3.82 (3H, s), 1.85-1.75 (1H, m), 1.47-1.33 (1H, m), 0.86 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 160.1 (C), 130.7 (C), 128.1 (CH), 114.3 (CH), 95.3 (CH), 75.1 (CH), 55.3 (CH₃), 23.9 (CH₂), 10.0 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 225 (M⁺, 12), 137 (100), 135 (31).

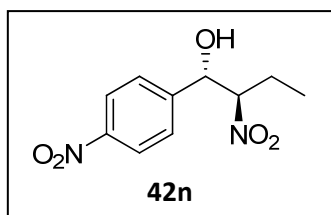
1-(4-Chlorophenyl)-2-nitrobutan-1-ol (42m)³³²



Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 65:35) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major} (1S, 2R) tr = 12.4, *anti*_{minor} (1R, 2S) tr = 13.3, *syn*_{major} tr = 21.6, *syn*_{minor} = 17.8, absolute stereochemistry of both diastereomers assigned by analogy to other compounds in this work.

Anti isomer (1S,2R), [α]_D²⁵ –9.2 (c 0.79, CH₂Cl₂) (ee 91%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.40-7.30 (4H, m), 5.17 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 4.56-4.50 (1H, m), 2.70 (1H, br s), 2.23-2.01 (1H, m), 1.94-1.78 (1H, m), 0.94 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 137.0 (C), 134.5 (C), 129.2 (CH), 127.6 (CH), 94.5 (CH), 73.5 (CH), 21.3 (CH₂), 10.3 (CH₃); **Syn isomer (1S,2S)**, [α]_D²⁵ +66.5 (c 0.26, CH₂Cl₂) (ee 87%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.40-7.30 (4H, m), 5.03 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.61-4.55 (1H, m), 2.70 (1H, br s), 2.23-2.01 (1H, m), 1.50-1.21 (1H, m), 0.89 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 137.1 (C), 135.0 (C), 129.4 (CH), 128.2 (CH), 95.0 (CH), 74.7 (CH), 23.8 (CH₂), 10.0 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 229 (M⁺, 2), 182 (30), 141 (100), 77 (40).

2-Nitro-1-(4-nitrophenyl)butan-1-ol (42n)³³¹



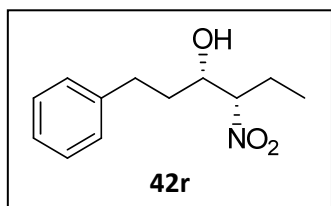
Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 74:26) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, *anti* tr = 12.8, *syn*_{major} tr = 29.2, *syn*_{minor} = 19.1, and (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min,

*anti*_{major} (1S, 2R) tr = 13.1, *anti*_{minor} (1R, 2S) tr = 12.2, *syn* tr = 16.0, absolute stereochemistry of both diastereomers assigned by analogy to other compounds in this work.

Anti isomer (1S,2R), [α]_D²⁵ –19.9 (c 0.89, CH₂Cl₂) (ee 91%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.28-8.23 (2H, m), 7.61-7.57 (2H, m), 5.33 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 4.61-4.54 (1H, m), 2.94 (1H, br s), 2.26-2.13 (1H, m), 1.84-1.75 (1H, m), 0.94 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 147.9 (C), 145.5 (C), 127.2 (CH), 123.9 (CH), 94.1 (CH), 73.2 (CH), 21.2

(CH₂), 10.3 (CH₃); **Syn isomer (1S,2S)**, [α]_D²⁵ +40.9 (c 0.36, CH₂Cl₂) (*ee* 75%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28-8.23 (2H, m), 7.61-7.57 (2H, m), 5.18 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 4.65-4.59 (1H, m), 2.94 (1H, br s), 2.01-1.89 (1H, m), 1.56-1.43 (1H, m), 0.92 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 148.2 (C), 145.6 (C), 127.8 (CH), 124.1 (CH), 94.5 (CH), 74.3 (CH), 23.8 (CH₂), 10.0 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 240 (M⁺, 0.1), 193 (34), 152 (66), 151 (100), 150 (91), 77 (74).

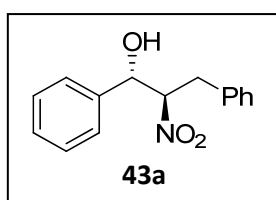
4-Nitro-1-phenylhexan-3-ol (42r)³⁴



Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 39:61) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major} (1S, 2R) *tr* = 12.7, *anti*_{minor} (1R, 2S) *tr* = 13.4, *syn*_{major} *tr* = 18.9, *syn*_{minor} = 18.0, absolute stereochemistry of both diastereomers assigned by analogy to other compounds in this work.

Anti isomer (1S,2R), [α]_D²⁵ –17.4 (c 0.56, CH₂Cl₂) (*ee* 80%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.18 (5H, m), 4.42-4.33 (1H, m), 4.04-3.99 (1H, m), 2.98-2.80 (1H, m), 2.78-2.64 (1H, m), 2.40 (1H, br s), 2.12-1.95 (1H, m), 1.92-1.69 (3H, m), 0.97 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 140.7 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 126.2 (CH), 93.8 (CH), 71.3 (CH), 34.7 (CH₂), 31.7 (CH₂), 21.5 (CH₂), 10.5 (CH₃); **Syn isomer (1S,2S)**, [α]_D²⁵ –22.8 (c 0.66, CH₂Cl₂) (*ee* 80%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.18 (5H, m), 4.42-4.33 (1H, m), 3.92-3.86 (1H, m), 2.98-2.80 (1H, m), 2.78-2.64 (1H, m), 2.40 (1H, br s), 2.12-1.95 (1H, m), 1.92-1.69 (3H, m), 0.95 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 140.8 (C), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 126.2 (CH), 94.3 (CH), 71.0 (CH), 35.2 (CH₂), 31.5 (CH₂), 23.8 (CH₂), 10.1 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 223 (M⁺, 0.1), 105 (33), 91 (100), 71 (35).

2-Nitro-1,3-diphenylpropan-1-ol (43a)



Purified by flash chromatography eluting with hexane–diethyl ether (88:12). Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 68:32) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, *anti*_{major} (1S, 2R) *tr* = 14.9, *anti*_{minor} (1R, 2S) *tr* = 10.1, *syn*_{major} *tr* = 12.7, *syn*_{minor} = 11.1, absolute stereochemistry of both diastereomers assigned by analogy to other compounds in this work.

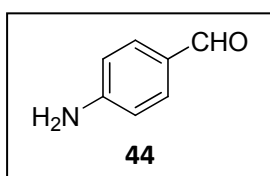
Anti isomer (1S,2R), [α]_D²⁵ +27.0 (c 1.04, CH₂Cl₂) (*ee* 83%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.28 (5H, m), 7.17-7.13 (3H, m), 6.99-6.97 (2H, m), 5.17 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 4.85-4.79 (1H, m), 3.31 (1H, dd, *J* = 15.0, 11.1 Hz), 3.10 (1H, dd, *J* = 14.7, 3.0 Hz), 2.48 (1H, br s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 138.2 (C), 135.6 (C), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 127.2 (CH), 126.1 (CH), 94.4 (CH), 74.3 (CH), 33.9 (CH₂); **Syn isomer**

(**1S,2S**), $[\alpha]_D^{25} -14.9$ (c 0.79, CH₂Cl₂) (*ee* 54%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ .44-7.17 (8H, m), 7.04-7.01 (2H, m), 5.09 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.98-4.91 (1H, m), 3.13 (1H, dd, *J* = 14.4, 10.8 Hz), 2.77 (1H, dd, *J* = 14.4, 3.9 Hz), 2.48 (1H, br s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 138.4 (C), 134.8 (C), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 127.5 (CH), 126.8 (CH), 94.9 (CH), 75.4 (CH), 36.7 (CH₂); MS (EI) *m/z* (%): 257 (M⁺, 0.1), 210 (55), 105 (69), 91 (100), 77 (67).

5.2.2.3. Synthesis of Sotalol, Isoproterenol and Miconazole

a) Synthesis of (S)-(+)-Sotalol

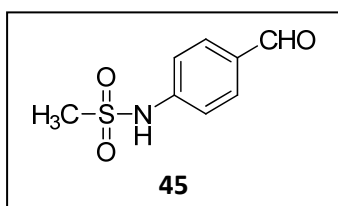
4-Aminobenzaldehyde (**44**)



The procedure described by Bellamy³³³ was followed. To a solution of 4-nitrobenzaldehyde **37n** (3.1 g, 20 mmol) in ethanol (40 mL) was added SnCl₂·2H₂O (23.0 g, 100 mmol) and the mixture was heated at 70 °C for 3 h. The reaction mixture was poured into 100 mL of ice. The pH was made slightly basic (pH 7-8) by addition of 5% aqueous NaHCO₃ and the mixture was extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The organic phase was thoroughly washed with brine, treated with charcoal and dried over anhydrous MgSO₄. Evaporation of the solvent gave 2.32 g (96%) of **44**.

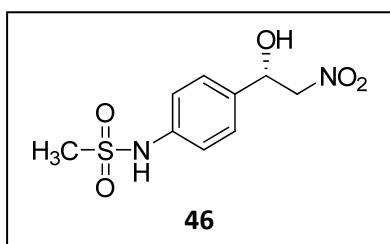
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.57 (1H, s), 7.55 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.62 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.29 (2H, br s).

N-(4-Formylphenyl)methanesulfonamide (**45**)



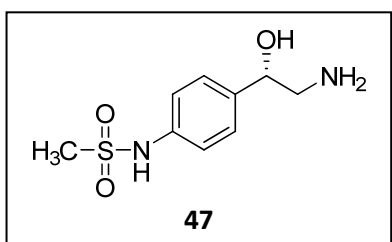
The procedure described by Coudert³³⁴ was followed. Methanesulfonyl chloride (1.26 mL, 15.9 mmol) was added to a solution of 4-aminobenzaldehyde (1.85 g, 15.3 mmol) in pyridine (20 mL) at 0 °C. The reaction solution was stirred at this temperature for 3 h. Most of the pyridine was evaporated under reduced pressure and the concentrated solution was diluted in EtOAc (200 mL). The resulting solution was extracted with 2 M HCl (2 x 75 mL), water (50 mL) and brine (50 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Crystallization from diethyl ether gave 1.64 g (54%) of **45**.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (1H, br s), 9.88 (1H, s), 7.87 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.36 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 3.14 (3H, s).

(S)-(+)-N-(4-(1-Hydroxy-2-nitroethyl)phenyl)methanesulfonamide (46)

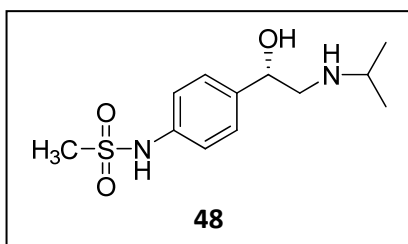
Amino pyridine **29** (13.3 mg, 0.055 mmol) in absolute ethanol (4.0 mL) was added to Cu(OAc)·H₂O (10.0 mg, 0.05 mmol) and the mixture was stirred for 1h at rt to give a blue solution. Aldehyde **45** (99 mg, 0.5 mmol) was added and the flask was placed in a bath at –30 °C. After 5 min, nitromethane (0.27 mL, 5 mmol) was added followed by DIPEA (87.1 μL, 0.5 mmol). The reaction mixture was stirred at –30 °C for 4 days. The solvent was removed under reduced pressure and the product was isolated by flash chromatography eluting with hexane/EtOAc mixtures (7:3 to 5:5) to give 25.3 mg of the recovered **45** and 84.5 mg (65% yield, 87% yield respect to consumed starting material) of **46**. Enantiomeric excess (92%) was determined by HPLC (Chiralcel AD–H), hexane–*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 14.7, minor enantiomer (*R*) *tr* = 16.7.

$[\alpha]_D^{25} +19.5$ (*c* 0.54, MeOH) (*ee* 92%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.78 (1H, br s), 7.40 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.19 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.05 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 5.25–5.19 (1H, m), 4.81 (1H, dd, *J* = 12.3, 3.0 Hz), 4.54 (1H, dd, *J* = 12.3, 9.9 Hz), 2.98 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ 138.0 (C), 135.7 (C), 127.2 (CH), 119.5 (CH), 81.8 (CH₂), 69.5 (CH), 39.2 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 242 [(M⁺ – H₂O), 0.6], 199 (100), 120 (33), 92 (41); **HRMS**: 242.0370 (M⁺ – H₂O), C₉H₁₀N₂O₄S required 242.0361.

(S)-(+)-N-(4-(2-Amino-1-hydroxyethyl)phenyl)methanesulfonamide (47)

To a solution of **46** (99.2 mg, 0.38 mmol) in ethanol (3 mL) and methanol (1.5 mL) was added 10% Pd/C (35 mg). The mixture was stirred vigorously at room temperature under a H₂ atmosphere (balloon) for 16 h. After this time, the catalyst was removed upon filtration through a short pad of celite. The pad was washed with methanol. Evaporation of the solvent under reduced pressure gave 87.5 mg (99%) of **47**.

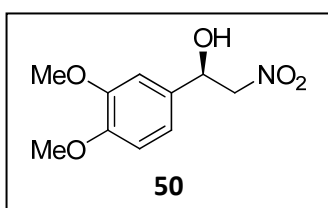
$[\alpha]_D^{25} +23.6$ (*c* 1.03, MeOH) (*ee* 92%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.26 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.13 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.39 (1H, dd, *J* = 7.8, 4.5 Hz), 2.93 (3H, s), 2.64 (1H, dd, *J* = 12.9, 4.5 Hz), 2.55 (1H, dd, *J* = 12.9, 7.8 Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, MeOD) δ 140.2 (C), 139.5 (C), 128.2 (CH), 121.8 (CH), 75.1 (CH), 49.9 (CH₂), 39.2 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 230 (M⁺, 0.1), 212 (27), 200 (17), 133 (100), 122 (16); **HRMS**: 230.0724, C₉H₁₂N₂O₃S required 230.0725.

(S)-(+)-Sotalol (48)

A solution of **47** (80.0 mg, 0.35 mmol) and acetone (63.6 μ L, 0.58 mmol) in ethanol (0.8 mL) was stirred at rt for 1 h. After this time, the reaction mixture was cooled to 0 °C and NaBH₄ (19.7 mg, 0.52 mmol) was added. After stirring at 0 °C for 1 h, the reaction was filtered through a silica gel eluting with ethanol to give 94.1 mg (99%) of (S)-(+)-Sotalol (**48**). Enantiomeric excess (92%) was determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 85:15, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) tr = 16.2, minor enantiomer (*R*) tr = 20.4.

$[\alpha]_D^{25} = +19.3$ (*c* 0.27, MeOH) (*ee* 92%) (sotalol); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.21 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.06 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.16 (1H, br s), 4.49 (1H, dd, *J* = 8.1, 4.2 Hz), 3.36 (1H, br s), 2.85 (3H, s), 2.71 (1H, hept, *J* = 6.3 Hz), 2.61 (1H, dd, *J* = 11.7, 4.2 Hz), 2.54 (1H, dd, *J* = 11.7, 8.1 Hz), 0.95 (6H, d, *J* = 6.3 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, MeOD) δ 141.3 (C), 139.5 (C), 128.0 (CH), 121.9 (CH), 73.0 (CH), 55.6 (CH₂), 49.7 (CH), 39.1 (CH₃), 22.6 (CH₃), 22.4 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 272 (M⁺, 2.2), 254 (42), 185 (42), 175 (87), 106 (100), 72 (81); HRMS: 272.1198 (M⁺), C₁₂H₂₀N₂O₃S required 272.1195.

A part of this compound was treated with 5% aqueous HCl (1 eq) to give (S)-(+)-sotalol hydrochloride quantitatively. $[\alpha]_D^{25} = +28.7$ (*c* 1.05, H₂O) (*ee* 92%); Lit⁴ $[\alpha]_D^{25} = +34.4$ (*c* 1.00, H₂O)

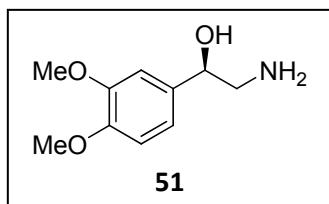
b) Synthesis of (R)-(-)-Isoproterenol**(R)-(-)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-nitroethanol (50)**

Amino pyridine *ent*-**29** (26.8 mg, 0.11 mmol) in absolute ethanol (8.0 mL) was added to Cu(OAc)₂·H₂O (20.0 mg, 0.10 mmol) and the mixture was stirred for 1 h at rt to give a blue solution. Then, 3,4-dimethoxybenzaldehyde (**49**, 336 mg, 2.0 mmol) was added and the flask was introduced in a bath at -50 °C. After 15 min, nitromethane (1.1 mL, 20 mmol) was added followed by DIPEA (348 μ L, 2.05 mmol). After 27 h, the solvent was removed under reduced pressure and the reaction product was isolated by column chromatography eluting with hexane/EtOAc (9:1 to 6:4) to give 453 mg (99%) of compound **50**. Enantiomeric excess (96%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) tr = 15.9, minor enantiomer (*S*) tr = 20.8.

$[\alpha]_D^{25} -27.1$ (*c* 2.01, CH₂Cl₂) (*ee* 96%), Lit⁴⁶ (*S*)-enantiomer $[\alpha]_D^{25} = +26.8$ (*c* 2.02, CH₂Cl₂, *ee* 78%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.91-6.89 (2H, m), 6.85-6.83 (1H, m), 5.38

(1H, dt, $J = 9.3, 2.7$ Hz), 4.59 (1H, dd, $J = 12.9, 9.3$ Hz), 4.47 (1H, dd, $J = 12.9, 3.0$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.85 (3H, s) 2.99 (1H, d, $J = 2.4$ Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 149.3 (C), 130.7 (C), 118.3 (CH), 111.3 (CH), 108.8 (CH), 81.3 (CH_2), 78.8 (CH), 55.9 ($2\times\text{CH}_3$).

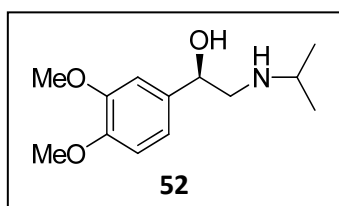
(R)-(-)-2-Amino-1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanol (51)



To a solution of **50** (399 mg, 1.76 mmol) in ethanol (20 mL) was added 10% Pd/C (135 mg). The mixture was stirred vigorously at room temperature under a H_2 atmosphere (balloon) for 22 h. After this time, the catalyst was removed upon filtration through a short pad of celite. The pad was washed with methanol. Evaporation of the solvent under reduced pressure gave 345 mg (99%) of the desired product **51**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -24.0$ (c 1.08, EtOH) (ee 96%), $\text{Lit}^{335} [\alpha]_{\text{D}}^{25} = -29.7$ (c 0.72, EtOH); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.91-6.89 (2H, m), 6.81 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz), 5.13 (1H, br s), 4.36 (1H, dd, $J = 7.2, 4.5$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.72 (3H, s), 2.63 (1H, dd, $J = 12.9, 4.5$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 12.9, 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 149.0 (C), 148.4 (C), 135.1 (C), 118.0 (CH), 111.0 (CH), 109.0 (CH), 74.0 (CH), 55.9 (CH_3), 55.8 (CH_3), 49.2 (CH_2).

(R)-(-)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(isopropylamino)ethanol (52)



A solution of **51** (316 mg, 1.60 mmol) and acetone (293 μL , 2.66 mmol) in ethanol (2 mL) was stirred at rt for 1 h. Then, the reaction mixture was cooled to 0 $^\circ\text{C}$ and NaBH_4 (90.7 mg, 2.39 mmol) was added. After stirring at 0 $^\circ\text{C}$ for 1 h, the product was isolated by column flash chromatography eluting with EtOAc/EtOH to give 361 mg (94%) of compound **52**. Enantiomeric excess (96%) was determined by HPLC (Chiralpak AY-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) $tr = 13.6$, minor enantiomer (*S*) $tr = 18.9$.

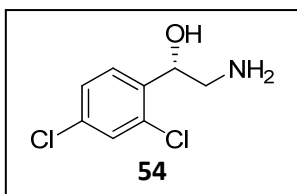
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -32.7$ (c 3.00, Acetone) (ee 96%), $\text{Lit}^{221} [\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9.3$ (c 2.9, Acetone); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.93 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.59 (1H, dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.44 (1H, br s), 2.87 (1H, dd, $J = 12.0, 3.9$ Hz), 2.80 (1H, hep, $J = 6.3$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J = 12.0, 9.0$ Hz), 1.06 (6H, d, $J = 6.3$ Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 149.0 (C), 148.3 (C), 135.5 (C), 117.9 (CH), 111.0 (CH), 108.9 (CH), 71.8 (CH), 55.9 (CH_3), 55.8 (CH_3), 54.6 (CH_2), 48.5 (CH), 23.1 (CH_3), 23.0 (CH_3).

Preparation of compound 52 from (R)-(-)-isoproterenol: Commercially available (*R*)-(-)-isoproterenol hydrochloride (100 mg, 0.4 mmol), iodomethane (62.4 μL , 1.0 mmol), and K_2CO_3 (166 mg, 1.2 mmol) in DMF (3 mL) were stirred at room temperature for 18 h. The reaction was concentrated with silica gel to a powder. The product was isolated by column chromatography eluting with EtOAc/EtOH to give 21.9 mg (20%) of

compound **52** with identical spectral and optical features as the product obtained above.

c) Synthesis of (*S*)-Miconazole

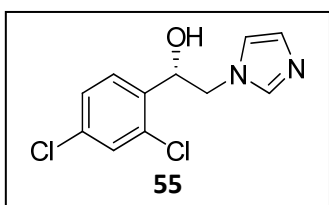
(*S*)-(+)-2-Amino-1-(2,4-dichlorophenyl)ethanol (**54**)



Zn powder (314 mg, 4.78 mmol) was added to a solution of **37u** (100 mg, 0.212 mmol, 98% *ee*) in ethanol/H₂O (3.4:0.8 mL) followed by concentrated HCl (0.66 mL). The mixture was heated at reflux for 1 h. Saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL) and water (10 mL) were added, and the mixture was extracted with EtOAc (3x25 mL). The organic phase was dried over MgSO₄, concentrated under reduced pressure, and the residue chromatographed on silica gel eluting with EtOAc/EtOH (99:1 to 7:3) to give 72 mg (82%) of compound **54**

$[\alpha]_D^{25}$ +73.5 (*c* 0.51, CHCl₃) (*ee* 98%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.32 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.25 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz), 4.98 (1H, dd, *J* = 7.8, 3.3 Hz), 3.07 (4H, m), 2.66 (1H, dd, *J* = 12.6, 7.8 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 138.5 (C), 133.5 (C), 132.2 (C), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 69.9 (CH), 46.8 (CH₂); MS (FAB) *m/z* (%): 206 [(M + H)⁺, 4.2]; HRMS: 206.0147 (M⁺ + H), C₈H₁₀NOCl₂ required 206.0139.

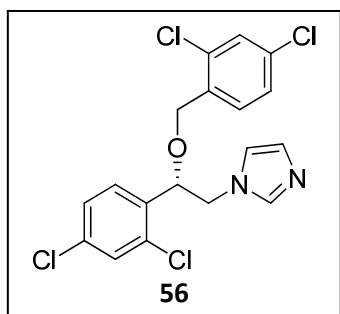
(*S*)-(+)-1-(2,4-Dichlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanol (**55**)



The procedure described by Ishida and Saigo²²⁶ was followed. 40% Aqueous glyoxal (73.2 mL, 0.64 mmol), ammonium acetate (50.9 mg, 0.64 mmol), and 38% aqueous formaldehyde (48.4 mL, 0.64 mmol) were added to a solution of **54** (66 mg, 0.32 mmol) in methanol (0.75 mL).

The mixture was heated at reflux for 4 h. After this time, the volatile compounds were removed under reduced pressure and the residue was treated with 2 M aqueous KOH (15 mL). The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (5x20 mL), and the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Column chromatography eluting with CH₂Cl₂/MeOH (100:0 to 95:5) gave 57.5 mg (70%) of compound **55**. Enantiomeric excess (98%) was determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 9.2, minor enantiomer (*R*) *tr* = 15.5.

$[\alpha]_D^{25}$ +87.3 (*c* 0.89, CHCl₃) (*ee* 98%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (1H, d, *J* = 8.4, 2.1 Hz), 7.39 (2H, m), 7.29 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.89 (1H, br s), 6.81 (1H, br s), 5.21 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 5.20 (1H, br s), 4.20 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 3.87 (1H, dd, *J* = 14.1, 8.1 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 137.5 (C), 137.3 (CH), 134.1 (C), 131.9 (C), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 119.6 (CH), 69.5 (CH), 53.5 (CH₂); MS (EI) *m/z* (%): 256 (M⁺, 2.8), 221 (30), 174 (38), 111 (25), 82 (100), 81 (39). HRMS: 256.0174, C₁₁H₁₀N₂OCl₂ required 256.0170.

(S)-(+)-1-(2-(2,4-Dichlorobenzoyloxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)-1H-imidazole, (S)-miconazole (56)

The procedure described by Danishefsky²²⁹ was followed. NaH (60% dispersion in mineral oil, 6.7 mg, 0.17 mmol) was added to a solution of **55** (17.3 mg, 0.067 mmol) in THF/DMF (1 mL, 10:1) at 0 °C, under nitrogen. After 15 min, 2,4-dichloro-1-(chloromethyl)benzene (14 μ L, 0.10 mmol) was added followed by tetrabutylammonium iodide (2.5 mg, 0.0067 mmol). After stirring for 5 h at rt, water (10 mL) was added. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x15 mL), dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. Column chromatography (hexane/EtOAc, 5:5 to 1:9) gave 21.1 mg (76%) of compound **56**. Enantiomeric excess (98%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 20.8, minor enantiomer (*R*) *tr* = 19.6.

$[\alpha]_D^{25}$ +57.9 (*c* 1.33, CHCl₃) (*ee* 98%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.54 (1H, br s), 7.45 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.31-7.29 (2H, m), 7.24 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.05 (1H, br s), 6.91 (1H, br s), 5.02 (1H, dd, *J* = 7.2, 2.7 Hz), 4.49 (1H, d, *J* = 12.6 Hz), 4.34 (1H, d, *J* = 12.6 Hz), 4.25 (1H, dd, *J* = 14.7, 2.7 Hz), 4.08 (1H, dd, *J* = 14.7, 7.2 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 137.8 (CH), 135.0 (C), 134.3 (C), 133.7 (C), 133.7 (C), 133.2 (C), 133.2 (C), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 119.8 (CH), 77.6 (CH), 68.2 (CH₂), 51.3 (CH₂).; **MS (EI) *m/z* (%)**: 414 (M⁺, 6.2), 334 (18), 161 (65), 159 (100). **HRMS**: 413.9865, C₁₈H₁₄N₂OCl₄ required 413.9860.

5.2.2.4. Computational Methods.

Density functional theory calculations were carried out using the B3LYP exchange–correlation functionals, together with the standard 6-31G* basis sets. Unrestricted calculations (UB3LYP) were used due to the radical nature of the complex. All calculations were carried out with the Gaussian 03 suite of programs.

Total Energy and Cartesian coordinates of the complex **29**-Cu(OAc)₂

E(UB+HF-LYP) = -2831.01285924 au

S**2 = 0.7519

Cu 0.000000000000 0.000000000000 0.000000000000

C 0.000000000000 0.000000000000 2.860478360000

C 2.180073690157 0.000000000000 2.045661298722

C 0.457752569230 0.145608819941 4.171052067065

C 2.708843396818 0.133934103293 3.323613729238

H 2.795401796138 -0.059277118249 1.153845080658

C 1.828805730268 0.211590504446 4.404756287685

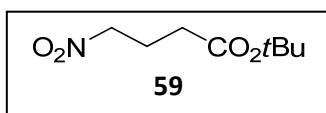
H -0.253666030627 0.206622637970 4.989220150279
H 3.783392618578 0.183221475726 3.464308982004
H 2.206388132232 0.325504137977 5.416985315000
N 0.855236921747 -0.062823482647 1.825642979274
N -1.709960579869 0.100676096428 1.097512433403
C -1.471500735574 -0.147551318640 2.527635883674
H -1.770445725615 -1.166953078840 2.777780333326
H -2.058563229650 0.524213227610 3.168140600162
H -1.758743620419 1.135365973235 0.946120567926
C -2.946375166032 -0.416360549770 0.427497288821
C -3.357087873803 -1.942584008553 0.488425177281
C -4.269252046748 0.321844389871 0.800840600323
C -4.076299166110 -2.124038408455 -0.887018974541
C -4.610211864113 -1.982586271322 1.459976513551
C -5.324009034752 -0.803209492050 0.734545339431
H -4.214859156523 0.764267828725 1.801000394636
H -4.478472242083 1.143359106450 0.108654420294
C -5.389930816518 -1.294532488123 -0.734408401542
H -3.445057270973 -1.781911597683 -1.712464034299
H -4.284703937084 -3.181460946089 -1.075297575944
H -6.295701875664 -0.515880605311 1.151375679079
H -5.438029553110 -0.453638570406 -1.434697765691
H -6.278563213164 -1.908208688194 -0.913908007553
H -2.714592391234 -0.191649314983 -0.614969457854
C -4.348825107296 -1.725967706154 2.955572152078
H -3.681608735466 -2.489606966516 3.375388887995
H -3.922159455268 -0.748135434098 3.176316755681
H -5.292953138824 -1.790653499919 3.510440523080
C -5.395690865199 -3.311606207113 1.410505167301
H -4.814947623271 -4.120327460282 1.870505103228
H -6.324711451221 -3.214826882790 1.985560792115
H -5.669342228190 -3.636889530175 0.405733570190
C -2.251810112927 -2.971040326541 0.706472572711
H -1.448366881440 -2.854082158826 -0.026177119787
H -1.802165456673 -2.913851378577 1.705090799854
H -2.657578783500 -3.984403500535 0.600038562130
O 1.725878830334 -0.319842007359 -0.914511980912
O -0.613510388498 1.292460406517 -1.323713260334
C -1.191022863250 2.396773931039 -0.993888472474
C 1.343327417517 -1.410296034220 -1.480948103408
O -1.645287337115 2.673103248283 0.138247131685

O 0.206858416751 -1.888774772137 -1.249780135078
C 2.292643786306 -2.074961408003 -2.452606662481
H 2.293156821930 -1.510258702427 -3.392127353296
H 3.314143237784 -2.060442226955 -2.061360738374
H 1.978163467388 -3.100397918492 -2.656520940258
C -1.306895148506 3.414870766015 -2.120155169869
H -0.304840889229 3.716937119699 -2.443896746255
H -1.798221707761 2.957857419547 -2.985524735783
H -1.867050346689 4.292331533930 -1.791480472878

5.2.3. Enantioselective Addition of Methyl 4-Nitrobutanoate to Aldehydes

5.2.3.1. Synthesis and Characterization of Noncommercial Nitroalkane **59**

tert-Butyl 4-nitrobutanoate (**59**)



First step: Hydrolysis of the methyl ester

Methyl 4-nitrobutanoate (**57**, 1.02 mL, 8 mmol) was added to a solution of NaOH (400 mg, 10 mmol) in 5 mL of water and the resulting solution was heated at 55 °C for 90 min. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) to remove unreacted compound **57**. The aqueous layer was then acidified until pH ≈ 1 by addition of 2 M HCl and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to give 650 mg (61%) of crude 4-nitrobutanoic acid.

Second step: Esterification

To a vigorously stirred suspension of anhydrous MgSO₄ (2.3 g) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added concentrated sulfuric acid (0.27 mL). After 15 min, 4-nitrobutanoic acid (640 mg, 4.81 mmol) and *t*-BuOH (2.3 mL, 24.1 mmol) were added. The resulting mixture was stirred at rt for 22 h and then was quenched with 35 mL of saturated aqueous NaHCO₃ and stirred until all magnesium sulfate had dissolved. The organic layer was separated, washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to give 465 mg (51%) of **59**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.46 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.37 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.27 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 1.45 (9H, s).

5.2.3.2. General Procedure and Characterization of Henry Products

General Procedure for enantioselective Henry reaction

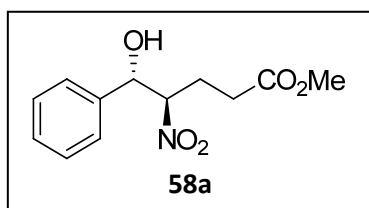
A solution of amino pyridine **29** (6.7 mg, 0.025 mmol) in methanol (1.5 mL) was added to Cu(OTf)₂ (9.0 mg, 0.025 mmol) contained in a Schlenk tube under nitrogen. The mixture was stirred for 1 h at rt until the formation of a green solution. Then, the aldehyde (0.25 mmol) was added and the reaction flask introduced in a bath at the reaction temperature. After 5 min, methyl 4-nitrobutanoate (**57**, 318 μL, 2.5 mmol) was added followed by Et₃N (35 μL, 0.25 mmol) and the reaction mixture was stirred until completion (TLC). The mixture was treated with 1 M aqueous HCl (15 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 15 mL). The organic layer was washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Finally

unreacted methyl 4-nitrobutanoate was removed by distillation at reduced pressure in a Kugelrohr leaving the pure products **58** in the distillation flask. The yields of the different reactions are indicated in Tabla 13 of chapter 4.2.3.2.

General procedure for the synthesis of the racemic products

A solution of aldehyde **37** (0.125 mmol), methyl 4-nitrobutanoate (**57**, 159 μL , 1.25 mmol) and DIPEA (43.6 μL , 0.25 mmol) in EtOH (1 mL) was stirred at rt. The racemic products were isolated following the usual work up.

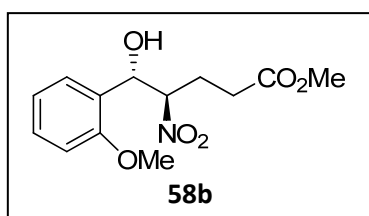
Methyl 5-hydroxy-4-nitro-5-phenylpentanoate (**58a**)³³⁶



Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 85:15) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AS-H), hexane:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, *anti*_{major}(4*R*,5*S*) $t_r=17.7$, *anti*_{minor}(4*S*,5*R*) $t_r=21.9$, *syn*_{major}(4*S*,5*S*) $t_r=27.6$, *syn*_{minor}(4*R*,5*R*) $t_r=37.2$.

Anti isomer (4*R*,5*S*): $[\alpha]_D^{25} +11.8$ (c 0.39, CHCl_3) (*ee* 96%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.34 (5H, m), 5.26 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.81-4.75 (1H, m), 3.64 (3H, s), 2.80 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.48-2.16 (4H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.4 (C), 138.2 (C), 128.83 (CH), 128.80 (CH), 126.1 (CH), 91.6 (CH), 74.1 (CH), 51.9 (CH_3), 29.9 (CH_2), 22.8 (CH_2); **Syn isomer (4*S*,5*S*):** $[\alpha]_D^{25} +2.5$ (c 0.38, CHCl_3) (*ee* 90%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.37 (5H, m), 5.05 (1H, dd, $J = 8.7, 3.3$ Hz), 4.87-4.79 (1H, m), 3.63 (3H, s), 2.54 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 2.17-2.06 (3H, m), 1.81-1.70 (1H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.0 (C), 138.1 (C), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 126.9 (CH), 92.4 (CH), 75.6 (CH), 51.9 (CH_3), 29.7 (CH_2), 25.4 (CH_2); **MS (FAB) *m/z* (%):** 254 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 50), 245 (98), 236 (85), 204 (57), 154 (100), 137 (97); **HRMS:** 254.1019 ($\text{M}^+ + \text{H}$), $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ required 254.1028.

Methyl 5-hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)-4-nitropentanoate (**58b**)

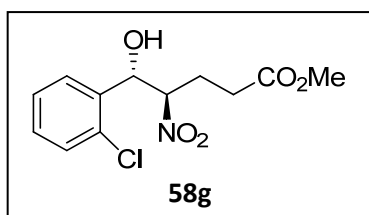


Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 77:23) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AS-H), hexane:*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, *anti*_{major}(4*R*,5*S*) $t_r=10.2$, *anti*_{minor}(4*S*,5*R*) $t_r=12.9$, *syn*_{major}(4*S*,5*S*) $t_r=16.5$, *syn*_{minor}(4*R*,5*R*) $t_r=34.2$.

Anti isomer (4*R*,5*S*): $[\alpha]_D^{25} +15.9$ (c 0.84, CHCl_3) (*ee* 96%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz), 7.30 (1H, td, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 6.97 (1H, td, $J = 7.5, 1.2$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz, 0.6 Hz), 5.35 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.97-4.91 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.36 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.47-2.16 (4H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.4 (C), 156.0 (C), 129.7 (CH), 128.0 (CH), 125.8 (C), 121.0 (CH), 110.5 (CH), 89.5 (CH),

71.8 (CH), 55.5 (CH₃), 51.7 (CH₃), 30.2 (CH₂), 23.1 (CH₂); **Syn isomer (4S,5S)**: $[\alpha]_D^{25}$ -2.7 (c 0.37, CHCl₃) (ee 93%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.37-7.31 (1H, m), 7.28 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 6.99 (1H, td, *J* = 7.5, 1.2 Hz), 6.93 (1H, dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz), 5.15 (1H, t, *J* = 8.7 Hz), 5.05-5.00 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.33 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 2.30-2.11 (3H, m), 1.83-1.72 (1H, m); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 172.1 (C), 156.7 (C), 130.2 (CH), 128.9 (CH), 125.7 (C), 121.3 (CH), 111.0 (CH), 91.7 (CH), 73.3 (CH), 55.4 (CH₃), 51.8 (CH₃), 29.8 (CH₂), 25.7 (CH₂); **MS (EI) *m/z* (%)**: 283 (M⁺, 2.0), 137 (100), 107 (28). **HRMS**: 283.1060, C₁₃H₁₇NO₆ required 244.9688.

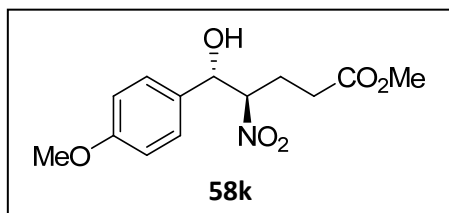
Methyl 5-(2-chlorophenyl)-5-hydroxy-4-nitropentanoate (58g)



Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 85:15) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, *anti*_{major}(4R,5S) *t*_r=12.4, *anti*_{minor}(4S,5R) *t*_r=14.0, *syn*_{major}(4S,5S) *t*_r=22.6, *syn*_{minor}(4R,5R) *t*_r=16.1.

Anti isomer (4R,5S): $[\alpha]_D^{25}$ +41.5 (c 0.95, CHCl₃) (ee 93%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.67-7.64 (1H, m), 7.41-7.27 (3H, m), 5.72 (1H, d, *J* = 2.7 Hz) 4.96-4.91 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.06 (1H, d, *J* = 3.0 Hz), 2.45-2.27 (3H, m), 2.01-1.96 (1H, m); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 172.3 (C), 135.3 (C), 131.7 (C), 129.82 (CH), 129.77 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 88.3 (CH), 71.0 (CH), 51.8 (CH₃), 30.1 (CH₂), 21.4 (CH₂); **Syn isomer (4S,5S)**: $[\alpha]_D^{25}$ +3.7 (c 0.29, CHCl₃) (ee 74%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.51 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz), 7.42-7.28 (3H, m), 5.59 (1H, dd, *J* = 7.5, 3.3 Hz) 4.98-4.91 (1H, m), 3.65 (3H, s), 2.82 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 2.43-2.27 (3H, m), 1.98-1.89 (1H, m); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 172.0 (C), 135.8 (C), 132.6 (C), 130.2 (CH), 129.9 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 91.7 (CH), 71.2 (CH), 52.0 (CH₃), 29.7 (CH₂), 25.1 (CH₂); **MS (FAB) *m/z* (%)**: 288 (M⁺ + H, 5), 154 (100), 136 (66). **HRMS**: 288.0638 (M⁺ + H), C₁₂H₁₄ClNO₅ required 288.0639.

Methyl 5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-4-nitropentanoate (58k)

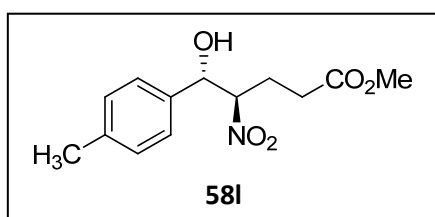


Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 76:24) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AS-H), hexane:*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, *anti*_{major}(4R,5S) *t*_r=15.2, *anti*_{minor}(4S,5R) *t*_r=18.8, *syn*_{major}(4S,5S) *t*_r=20.4, *syn*_{minor}(4R,5R) *t*_r=26.2.

Anti isomer (4R,5S): **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.29 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.89 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.14 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.75-4.70 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.64 (3H, s), 2.86 (1H, br s), 2.49-2.22 (4H, m); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 172.5 (C), 159.8 (C), 130.3 (C), 127.4 (2xCH), 114.1 (2xCH), 91.7 (CH), 73.9 (CH), 55.2 (CH₃), 51.9 (CH₃), 29.9 (CH₂), 23.2 (CH₂);

Syn isomer (4S,5S): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.98 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.80 (1H, dd, $J = 9.0, 3.3$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.62 (3H, s), 2.86 (1H, br s), 2.49-2.22 (2H, m), 2.11-1.99 (1H, m), 1.78-1.66 (1H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.0 (C), 160.2 (C), 130.2 (C), 128.2 (2xCH), 114.5 (2xCH), 92.5 (CH), 75.2 (CH), 55.3 (CH_3), 51.9 (CH_3), 29.6 (CH_2), 25.4 (CH_2); **MS (FAB) m/z (%):** 284 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 2), 266 (85), 220 (100), 154 (87), 137 (95); **HRMS:** 284.1133 ($\text{M}^+ + \text{H}$), $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{INO}_6$ required 284.1134.

Methyl 5-hydroxy-4-nitro-5-*p*-tolylpentanoate (58l)

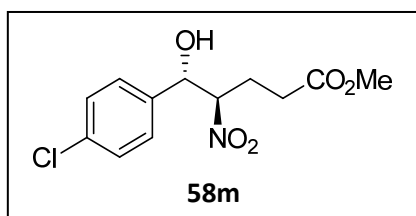


Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 81:19) were determined by $^1\text{H NMR}$. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AS-H), hexane:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, *anti*_{major}(4*R*,5*S*) $t_r=16.9$, *anti*_{minor}(4*S*,5*R*) $t_r=20.5$, *syn*_{major}(4*S*,5*S*)

$t_r=26.1$, *syn*_{minor}(4*R*,5*R*) $t_r=34.4$.

Anti isomer (4*R*,5*S*): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.79-4.73 (1H, m), 3.65 (3H, s), 2.90 (1H, br s), 2.48-2.19 (4H, m), 2.35 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.5 (C), 138.7 (C), 135.2 (C), 129.5 (CH), 126.0 (CH), 91.7 (CH), 74.1 (CH), 51.9 (CH_3), 29.9 (CH_2), 23.0 (CH_2), 21.1 (CH_3); **Syn isomer (4*S*,5*S*):** $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.01 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 4.85-4.77 (1H, m), 3.63 (3H, s), 2.92 (1H, br s), 2.40-2.04 (3H, m), 2.36 (3H, s), 1.81-1.70 (1H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.0 (C), 139.3 (C), 135.1 (C), 129.8 (CH), 126.8 (CH), 92.5 (CH), 75.4 (CH), 51.9 (CH_3), 29.7 (CH_2), 25.4 (CH_2), 21.2 (CH_3); **MS (EI) m/z (%):** 267 (M^+ , 0.1), 121 (100), 119 (47), 91 (40); **HRMS:** 267.1109, $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ required 267.1107.

Methyl 5-(4-chlorophenyl)-5-hydroxy-4-nitropentanoate (58m)



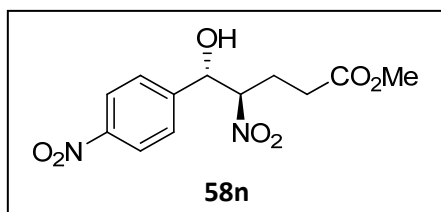
Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 84:16) were determined by $^1\text{H NMR}$. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AS-H), hexane:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, *anti*_{major}(4*R*,5*S*) $t_r=17.7$,

*anti*_{minor}(4*S*,5*R*) $t_r=21.8$, *syn*_{major}(4*S*,5*S*) $t_r=28.7$, *syn*_{minor}(4*R*,5*R*) $t_r=35.5$.

Anti isomer (4*R*,5*S*): $[\alpha]_D^{25} +5.6$ (c 0.37, CHCl_3) (*ee* 95%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.31 (4H, m), 5.24 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.78-4.72 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.11 (1H, br s), 2.50-2.13 (4H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.4 (C), 136.7 (C), 134.6 (C), 129.0 (CH), 127.5 (CH), 91.4 (CH), 73.4 (CH), 51.9 (CH_3), 29.7 (CH_2), 22.8 (CH_2); **Syn isomer (4*S*,5*S*):** $[\alpha]_D^{25} +3.6$ (c 0.33, CHCl_3) (*ee* 76%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.31 (4H, m), 5.04 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.83-4.76 (1H, m), 3.64 (3H, s), 2.77 (1H, br s), 2.39-2.05

(3H, m), 1.78-1.68 (1H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 171.9 (C), 136.7 (C), 135.2 (C), 129.3 (2xCH), 128.2 (2xCH), 92.1 (CH), 74.8 (CH), 51.9 (CH_3), 29.6 (CH_2), 25.4 (CH_2); MS (FAB) m/z (%): 288 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 20), 270 (100), 243 (77), 238 (83), 154 (80), 137 (90); HRMS: 288.0617 ($\text{M}^+ + \text{H}$), $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClNO}_5$ required 288.0639.

Methyl 5-hydroxy-4-nitro-5-(4-nitrophenyl)pentanoate (58n)

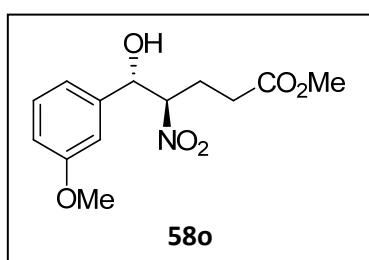


Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 81:19) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane:*i*-PrOH 85:15, 1 mL/min, *anti*_{major}(4*R*,5*S*) $t_r=18.7$, *anti*_{minor}(4*S*,5*R*) $t_r=15.6$, *syn*_{major}(4*S*,5*S*)

$t_r=35.8$, *syn*_{minor}(4*R*,5*R*) $t_r=16.6$.

Anti isomer (4*R*,5*S*): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.40 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.84-4.78 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 2.49-2.26 (3H, m), 2.15-2.05 (1H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.6 (C), 147.9 (C), 145.3 (C), 127.2 (CH), 123.9 (CH), 90.9 (CH), 73.1 (CH), 52.0 (CH_3), 29.4 (CH_2), 22.5 (CH_2); **Syn isomer (4*S*,5*S*):** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.19 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.87 (1H, dd, $J = 8.1, 3.6$ Hz), 3.63 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 2.49-2.26 (2H, m), 2.15-2.05 (1H, m), 1.84-1.74 (1H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.0 (C), 148.2 (C), 145.2 (C), 127.9 (CH), 124.2 (CH), 91.7 (CH), 74.3 (CH), 52.0 (CH_3), 29.4 (CH_2), 25.2 (CH_2); MS (EI) m/z (%): 281 [$(\text{M}^+ - \text{OH})$, 0.4], 220 (66), 150 (100), 77 (70); HRMS: 281.0761 ($\text{M}^+ - \text{OH}$), $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_6$ required 281.0774.

Methyl 5-hydroxy-5-(3-methoxyphenyl)-4-nitropentanoate (58o)

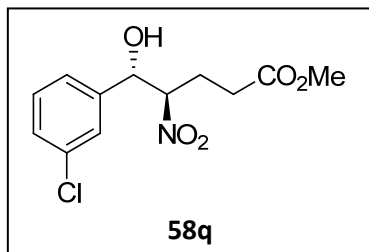


Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 80:20) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AS-H), hexane:*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, *anti*_{major}(4*R*,5*S*) $t_r=13.6$, *anti*_{minor}(4*S*,5*R*) $t_r=17.4$, *syn*_{major}(4*S*,5*S*) $t_r=18.7$, *syn*_{minor}(4*R*,5*R*) $t_r=25.4$.

Anti isomer (4*R*,5*S*): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.95-6.93 (2H, m), 6.87-6.84 (1H, m), 5.22 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 4.79-4.72 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.63 (3H, s), 2.97 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 2.49-2.17 (4H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.5 (C), 159.8 (C), 139.8 (C), 129.9 (CH), 118.2 (CH), 114.2 (CH), 111.7 (CH), 91.5 (CH), 74.0 (CH), 55.3 (CH_3), 51.9 (CH_3), 29.9 (CH_2), 22.8 (CH_2); **Syn isomer (4*S*,5*S*):** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.95-6.93 (3H, m), 4.99 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 4.82 (1H, dd, $J = 9.0, 3.3$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.62 (3H, s), 2.78 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 2.49-2.29 (2H, m), 2.13-2.05 (1H, m), 1.81-1.70 (1H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.0 (C), 160.0 (C), 139.6 (C), 130.2 (CH), 119.1 (CH), 114.8 (CH), 112.3 (CH), 92.4 (CH), 75.5

(CH), 55.3 (CH₃), 51.9 (CH₃), 29.7 (CH₂), 25.4 (CH₂); **MS (FAB) *m/z* (%)**: 283 (M⁺, 4.2), 154 (100), 136 (72); **HRMS**: 283.1055, C₁₃H₁₇NO₆ required 283.1056.

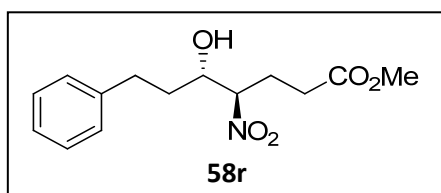
Methyl 5-(3-chlorophenyl)-5-hydroxy-4-nitropentanoate (58q)



Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 85:15) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AS-H), hexane:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, *anti*_{major}(4*R*,5*S*) *t*_r=15.6, *anti*_{minor}(4*S*,5*R*) *t*_r=19.9, *syn*_{major}(4*S*,5*S*) *t*_r=23.9, *syn*_{minor}(4*R*,5*R*) *t*_r=30.2.

Anti isomer (4*R*,5*S*): [α]_D²⁵ +7.3 (c 0.80, CHCl₃) (*ee* 95%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.42-7.41 (1H, m), 7.33-7.30 (2H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 5.26-5.24 (1H, m), 4.79-4.73 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.01 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 2.48-2.12 (4H, m); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 172.5 (C), 140.2 (C), 134.8 (C), 130.1 (CH), 128.9 (CH), 126.3 (CH), 124.3 (CH), 91.3 (CH), 73.3 (CH), 51.9 (CH₃), 29.8 (CH₂), 22.6 (CH₂); **Syn isomer (4*S*,5*S*)**: [α]_D²⁵ +0.7 (c 0.18, CHCl₃) (*ee* 76%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.41-7.39 (1H, m), 7.37-7.35 (2H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 5.04 (1H, dd, *J* = 8.7, 4.2 Hz), 4.85-4.77 (1H, m), 3.65 (3H, s), 2.65 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 2.34-2.08 (3H, m), 1.85-1.74 (1H, m); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 171.9 (C), 140.1 (C), 135.1 (C), 130.4 (CH), 129.6 (CH), 127.1 (CH), 125.0 (CH), 92.0 (CH), 74.8 (CH), 52.0 (CH₃), 29.6 (CH₂), 25.4 (CH₂); **MS (EI) *m/z* (%)**: 270 [(M⁺-OH), 0.3], 141 (83), 139 (81), 77 (100); **HRMS**: 270.0529 (M⁺-OH), C₁₂H₁₃ClNO₄ required 270.0533.

Methyl 5-hydroxy-4-nitro-7-phenylheptanoate (58r)



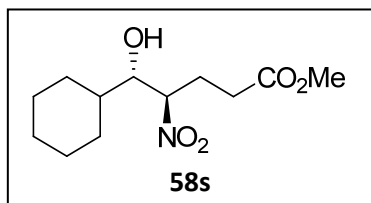
Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 43:57) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AS-H), hexane:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, *anti*_{major}(4*R*,5*S*)

*t*_r=18.9, *anti*_{minor}(4*S*,5*R*) *t*_r=17.2, *syn*_{major}(4*S*,5*S*) *t*_r=24.4, *syn*_{minor}(4*R*,5*R*) *t*_r=28.8.

Anti isomer (4*R*,5*S*): [α]_D²⁵ -5.6 (c 0.30, CHCl₃) (*ee* 49%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.33-7.26 (2H, m), 7.23-7.18 (3H, m), 4.58-4.53 (1H, m), 4.11-4.06 (1H, m), 3.69 (3H, s), 2.92-2.84 (1H, m), 2.77-2.70 (1H, m), 2.56-2.20 (5H, m), 1.93-1.73 (2H, m); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 172.7 (C), 140.7 (C), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 126.3 (CH), 90.7 (CH), 71.3 (CH), 52.0 (CH₃), 34.8 (CH₂), 31.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 22.9 (CH₂); **Syn isomer (4*S*,5*S*)**: [α]_D²⁵ -22.6 (c 0.47, CHCl₃) (*ee* 59%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.33-7.27 (2H, m), 7.23-7.18 (3H, m), 4.62-4.56 (1H, m), 3.94-3.83 (1H, m), 3.69 (3H, s), 2.93-2.79 (1H, m), 2.74-2.69 (1H, m), 2.41-2.17 (5H, m), 1.93-1.73 (2H, m); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 172.3 (C), 140.6 (C), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 126.3 (CH), 91.5 (CH), 71.1 (CH), 52.0 (CH₃),

35.1 (CH₂), 31.4 (CH₂), 29.6 (CH₂), 25.4 (CH₂); **MS (EI) *m/z* (%)**: 282 [(M⁺ + H), 0.6], 143 (42), 129 (55), 91 (100); **HRMS**: 282.1317 (M⁺ + H), C₁₄H₂₀NO₅ required 282.1341.

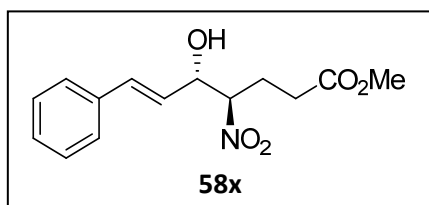
Methyl 5-cyclohexyl-5-hydroxy-4-nitropentanoate (58s)



Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 26:74) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AS-H), hexane:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major}(4*R*,5*S*) *t*_r=25.3, *anti*_{minor}(4*S*,5*R*) *t*_r=15.2, *syn*_{major}(4*S*,5*S*) *t*_r=22.2, *syn*_{minor}(4*R*,5*R*) *t*_r=27.5.

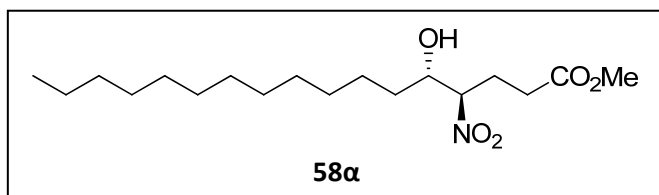
Anti isomer (4*R*,5*S*): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.76-4.68 (1H, m), 3.85 (1H, dd, *J* = 7.2, 3.9 Hz), 2.74-2.12 (5H, m), 1.81-1.66 (5H, m), 1.46-1.08 (6H, m); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 172.8 (C), 88.4 (CH), 77.2 (CH), 51.9 (CH₃), 40.2 (CH), 29.7 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.3 (CH₂), 26.0 (CH₂), 25.8 (CH₂), 25.6 (CH₂), 22.3 (CH₂); **Syn isomer (4*S*,5*S*)**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.80-4.72 (1H, m), 3.67-3.60 (1H, m), 2.74-2.12 (5H, m), 1.81-1.66 (5H, m), 1.46-1.08 (6H, m); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 172.3 (C), 89.2 (CH), 76.2 (CH), 52.0 (CH₃), 40.2 (CH), 29.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 26.7 (CH₂), 26.0 (CH₂), 25.9 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.6 (CH₂); **MS (EI) *m/z* (%)**: 260 [(M⁺ + H), 0.6], 181 (100), 130 (56), 83 (73); **HRMS**: 260.1490 (M⁺ + H), C₁₂H₂₂NO₅ required 260.1498.

(*E*)-Methyl 5-hydroxy-4-nitro-7-phenylhept-6-enoate (58x)



Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 74:26) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak IC), hexane:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, *anti*_{major}(4*R*,5*S*) *t*_r=19.0, *anti*_{minor}(4*S*,5*R*) *t*_r=26.6, *syn*_{major}(4*S*,5*S*) *t*_r=37.2, *syn*_{minor}(4*R*,5*R*) *t*_r=34.4.

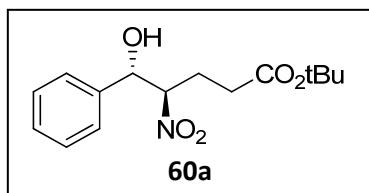
Anti isomer (4*R*,5*S*): [α]_D²⁵ +6.0 (*c* 0.58, CHCl₃) (*ee* 91%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.28 (5H, m), 6.75 (1H, dd, *J* = 15.9, 1.2 Hz), 6.17 (1H, dd, *J* = 15.9, 6.0 Hz), 4.81-4.77 (1H, m), 4.74-4.69 (1H, m), 3.68 (3H, s), 2.82 (1H, br s), 2.56-2.22 (4H, m); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 172.6 (C), 135.6 (C), 134.2 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 126.8 (CH), 124.9 (CH), 90.3 (CH), 73.1 (CH), 51.9 (CH₃), 29.9 (CH₂), 23.4 (CH₂); **Syn isomer (4*S*,5*S*)**: [α]_D²⁵ -21.0 (*c* 0.24, CHCl₃) (*ee* 62%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.29 (5H, m), 6.76 (1H, d, *J* = 15.9 Hz), 6.13 (1H, dd, *J* = 15.9, 7.2 Hz), 4.73-4.65 (2H, m), 3.69 (3H, s), 2.82 (1H, br s), 2.45-2.13 (4H, m); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 172.2 (C), 135.4 (C), 135.1 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 126.8 (CH), 125.0 (CH), 91.2 (CH), 73.9 (CH), 52.0 (CH₃), 29.7 (CH₂), 25.4 (CH₂); **MS (EI) *m/z* (%)**: 261 [(M⁺-H₂O), 0.2], 133 (100), 131 (82), 91 (72), 55 (91); **HRMS**: 261.1010 (M⁺-H₂O), C₁₄H₁₅NO₄ required 261.1001.

Methyl 5-hydroxy-4-nitroheptadecanoate (58 α)

Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 36:64) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC

(Chiralpak AD-H), hexane:*i*-PrOH 98:2, 1 mL/min, *anti*_{major}(4*R*,5*S*) t_r =22.7, *anti*_{minor}(4*S*,5*R*) t_r =17.6, *syn*_{major}(4*S*,5*S*) t_r =45.1, *syn*_{minor}(4*R*,5*R*) t_r =19.7.

Anti isomer (4*R*,5*S*): $[\alpha]_D^{25}$ +4.1 (*c* 0.29, CHCl_3) (*ee* 87%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.57-4.51 (1H, m), 4.11-4.06 (1H, m), 3.70 (3H, s), 2.55-2.15 (5H, m), 1.54-1.43 (2H, m), 1.25 (20H, s), 0.88 (3H, t, J = 6.6 Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.7 (C), 90.7 (CH), 72.2 (CH), 51.9 (CH₃), 33.3 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.8-29.3 (8xCH₂), 25.6 (CH₂), 22.8 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₃); **Syn isomer (4*S*,5*S*):** $[\alpha]_D^{25}$ -22.4 (*c* 0.60, CHCl_3) (*ee* 87%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.61-4.54 (1H, m), 3.92-3.86 (1H, m), 3.70 (3H, s), 2.47-2.13 (5H, m), 1.58-1.45 (2H, m), 1.25 (20H, s), 0.87 (3H, t, J = 6.6 Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.3 (C), 91.5 (CH), 72.0 (CH), 52.0 (CH₃), 33.5 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.7-29.3 (8xCH₂), 25.5 (CH₂), 25.2 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃); **MS (ESI) m/z (%):** 344.2437 (M^+ - H), $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{NO}_5$ required 344.2437.

***tert*-Butyl 5-hydroxy-4-nitro-5-phenylpentanoate (60a)**

Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 76:24) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AS-H), hexane:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, *anti*_{major}(4*R*,5*S*) t_r =7.9, *anti*_{minor}(4*S*,5*R*) t_r =8.8,

*syn*_{major}(4*S*,5*S*) t_r =10.9, *syn*_{minor}(4*R*,5*R*) t_r =16.8.

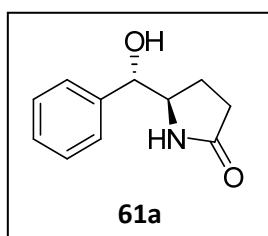
Anti isomer (4*R*,5*S*): $[\alpha]_D^{25}$ +6.9 (*c* 0.24, CHCl_3) (*ee* 88%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.35 (5H, m), 5.22 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.79-4.73 (1H, m), 2.82 (1H, br s), 2.43-2.17 (4H, m), 1.40 (9H, s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 171.3 (C), 138.3 (C), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 126.2 (CH), 91.8 (CH), 81.1 (C), 74.1 (CH), 31.3 (CH₂), 28.0 (CH₃), 23.1 (CH₂); **Syn isomer (4*S*,5*S*):** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.35 (5H, m), 5.03 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.81 (1H, dd, J = 9.0, 3.6 Hz), 2.96 (1H, br s), 2.79-1.99 (4H, m), 1.44 (9H, s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 171.3 (C), 138.2 (C), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 126.9 (CH), 95.1 (CH), 81.1 (C), 74.0 (CH), 30.3 (CH₂), 28.1 (CH₃), 25.6 (CH₂); **MS (ESI) m/z (%):** 294.1345 (M^+ - H), $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ required 294.1342.

5.2.3.3. Synthesis and Characterization of γ -Lactams **61**

General Procedure

To a solution of the substrate **58** (0.25 mmol) in EtOH (3 mL) placed in a two-necked round bottom flask was added 10% Pd/C (20 mg). The mixture was stirred at rt under a H₂ atmosphere (balloon) until the reaction was completed (TLC). Then, the catalyst was removed upon filtration through a short pad of celite eluting with EtOH. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography eluting with EtOAc/EtOH mixtures (100:0 to 95:5) to give γ -lactams **61**. The yields of the different reactions are indicated in Tabla 14 of chapter 4.2.3.3.

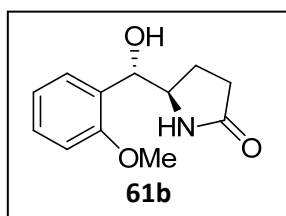
5-(Hydroxy(phenyl)methyl)pyrrolidin-2-one (**61a**)²⁴⁵



Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 89:11) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak IC), hexane:*i*-PrOH 70:30, 1 mL/min. *Anti*_{major}(5*R*,1'*S*) *t*_r=16.0, *anti*_{minor}(5*S*,1'*R*) *t*_r=19.3, *syn*_{major}(5*S*,1'*S*) *t*_r=40.7, *syn*_{minor}(5*R*,1'*R*) *t*_r=25.1'.

Anti isomer (5*R*,1'*S*): [α]_D²⁵ +23.1 (*c* 0.22, CHCl₃) (*ee* 96%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.31 (5H, m), 5.92 (1H, br s), 4.63 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 3.91-3.86 (1H, m), 2.81 (1H, br s), 2.21-2.05 (4H, m); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 178.7 (C), 140.1 (C), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 126.6 (CH), 76.0 (CH), 59.5 (CH), 29.6 (CH₂), 22.3 (CH₂); **Syn isomer (5*S*,1'*S*):** ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.28 (5H, m), 6.91 (1H, br s), 4.40 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.87-3.78 (1H, m), 2.37-2.26 (2H, m), 1.86-1.70 (2H, m); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 179.5 (C), 140.4 (C), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 126.7 (CH), 78.0 (CH), 60.4 (CH), 30.2 (CH₂), 23.3 (CH₂); **MS (EI) *m/z* (%):** 192 [(M⁺ + H), 0.7], 85 (91), 84 (100); **HRMS:** 192.1027 (M⁺ + H), C₁₁H₁₄NO₂ required 192.1025.

5-(Hydroxy(2-methoxyphenyl)methyl)pyrrolidin-2-one (**61b**)

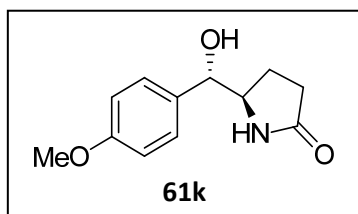


Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 80:20) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane:*i*-PrOH 85:15, 1 mL/min. *Anti*_{major}(5*R*,1'*S*) *t*_r=11.5, *anti*_{minor}(5*S*,1'*R*) *t*_r=15.1, *syn*_{major}(5*S*,1'*S*) *t*_r=25.3, *syn*_{minor}(5*R*,1'*R*) *t*_r=20.3.

Anti isomer (5*R*,1'*S*): [α]_D²⁵ +14.1 (*c* 0.26, CHCl₃) (*ee* 96%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz), 7.29 (1H, ddd, *J* = 9.3, 7.5, 1.8 Hz), 6.99 (1H, td, *J* = 7.5, 1.2 Hz), 6.89 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 5.75 (1H, br s), 4.84 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 4.02-3.95 (1H,

m), 3.14 (1H, br s), 3.83 (3H, s), 2.30-2.07 (4H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 178.8 (C), 156.4 (C), 129.2 (C), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 121.0 (CH), 110.5 (CH), 72.8 (CH), 58.0 (CH), 55.3 (CH_3), 29.9 (CH_2), 22.4 (CH_2); **Syn isomer (5S,1'S)**: ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.43 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.27 (1H, td, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.00-6.94 (2H, m), 4.96 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.65 (1H, br s), 3.99-3.92 (1H, m), 3.84 (3H, s), 2.30-1.78 (4H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, MeOD) δ 181.4 (C), 157.9 (C), 130.7 (C), 130.0 (CH), 128.5 (CH), 121.8 (CH), 111.6 (CH), 71.6 (CH), 61.2 (CH), 55.9 (CH_3), 31.2 (CH_2), 23.9 (CH_2); **MS (EI) m/z (%)**: 221 (M^+ , 8.7), 137 (100), 85 (36); **HRMS**: 221.1035, $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ required 221.1052.

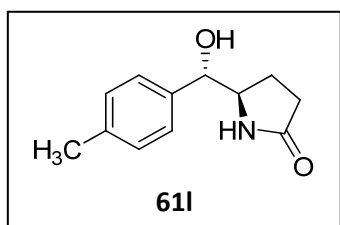
5-(Hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl)pyrrolidin-2-one (61k)



Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 80:20) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane:*i*-PrOH 85:15, 1 mL/min. *Anti*_{major}(5R,1'S) $t_r=15.0$, *anti*_{minor}(5S,1'R) $t_r=17.1$, *syn*_{major}(5S,1'S) $t_r=28.3$, *syn*_{minor}(5R,1'R) $t_r=21.0$.

Anti isomer (5R,1'S): $[\alpha]_D^{25} +12.4$ (c 0.58, CHCl_3) (*ee* 90%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.87 (1H, br s), 4.56 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.87 (1H, q, $J = 4.8$ Hz), 3.80 (3H, s), 2.71 (1H, br s), 2.23-1.99 (4H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 178.7 (C), 159.6 (C), 132.1 (C), 127.9 (CH), 114.0 (CH), 75.8 (CH), 59.4 (CH), 55.3 (CH_3), 29.6 (CH_2), 22.5 (CH_2); **Syn isomer (5S,1'S)**: $[\alpha]_D^{25} +25.9$ (c 0.22, CHCl_3) (*ee* 84%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.26 (1H, br s), 4.40 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 3.85-3.78 (1H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.81 (3H, s), 2.56 (1H, br s), 2.33-2.27 (2H, m), 1.93-1.68 (2H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 178.1 (C), 159.8 (C), 132.4 (C), 127.8 (CH), 114.1 (CH), 77.9 (CH), 60.0 (CH), 55.3 (CH_3), 30.1 (CH_2), 23.4 (CH_2); **HRMS (ESI)**: 244.0945 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$ required 244.0950.

5-(Hydroxy(*p*-tolyl)methyl)pyrrolidin-2-one (61l)

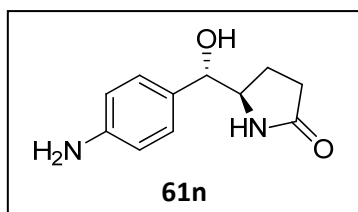


Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 85:15) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min. *Anti*(both enantiomers) $t_r=20.8$, *syn*_{major} (5S,1'S) $t_r=43.3$, *syn*_{minor}(5R,1'R) $t_r=30.0$; (Chiralpak AD-H), hexane:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min. *anti*_{major}(5R,1'S) $t_r=10.9$, *anti*_{minor}(5S,1'R) $t_r=12.9$, *syn*(both enantiomers) $t_r=16.7$.

Anti isomer (5R,1'S): $[\alpha]_D^{25} +24.8$ (c 0.19, CHCl_3) (*ee* 94%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.79 (1H, br s), 4.57 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 3.87 (1H, q, $J = 4.8$ Hz), 2.59 (1H, br s), 2.35 (3H, s), 2.21-2.05 (4H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 178.6 (C), 138.3 (C), 137.1 (C), 129.4 (CH), 126.5 (CH), 76.1 (CH), 59.4

(CH), 29.6 (CH₂), 22.5 (CH₂), 21.1 (CH₃); **Syn isomer (5S,1'S)**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.71 (br s, 1H), 4.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.89-3.77 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.18-1.98 (m, 4H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 179.1 (C), 139.3 (C), 137.4 (C), 129.3 (CH), 126.6 (CH), 77.9 (CH), 60.3 (CH), 30.2 (CH₂), 23.3 (CH₂), 21.1 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 205 (M⁺, 1.0), 85 (100), 84 (59); **HRMS**: 205.1108, C₁₂H₁₅NO₂ required 205.1108.

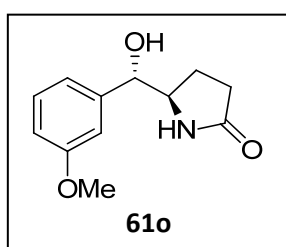
5-((4-Aminophenyl)(hydroxy)methyl)pyrrolidin-2-one (61n)



Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 63:37) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak IC), hexane:*i*-PrOH 60:40, 1 mL/min. *Anti*_{major}(5*R*,1'*S*) *t*_r=23.8, *anti*_{minor}(5*S*,1'*R*) *t*_r=17.6, *syn*_{major}(5*S*,1'*S*) *t*_r=40.0, *syn*_{minor}(5*R*,1'*R*) *t*_r=26.9.

Anti isomer (5*R*,1'*S*): [α]_D²⁵ +34.2 (*c* 0.18, MeOH) (*ee* 85%); ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.12 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.71 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.51 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 3.88-3.84 (1H, m), 2.12-1.98 (4H, m); ¹³C NMR (75.5 MHz, MeOD) δ 181.5 (C), 148.5 (C), 131.3 (C), 128.9 (CH), 116.3 (CH), 76.5 (CH), 61.5 (CH), 30.8 (CH₂), 22.9 (CH₂); ***Syn isomer (5*S*,1'*S*)***: ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.12 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.71 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.33 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.91-3.80 (1H, m), 2.20-1.93 (2H, m), 1.81-1.70 (2H, m); ¹³C NMR (75.5 MHz, MeOD) δ 181.2 (C), 148.8 (C), 131.5 (C), 128.9 (CH), 116.4 (CH), 78.3 (CH), 61.6 (CH), 31.1 (CH₂), 24.0 (CH₂); **HRMS (ESI)**: 207.1132 (M⁺ + H), C₁₁H₁₅N₂O₂ required 207.1134.

5-(Hydroxy(3-methoxyphenyl)methyl)pyrrolidin-2-one (61o)

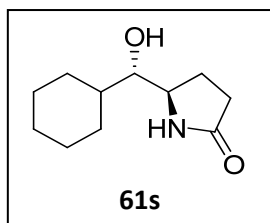


Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 84:16) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min. *Anti*_{major}(5*R*,1'*S*) *t*_r=19.8, *anti*_{minor}(5*S*,1'*R*) *t*_r=25.8, *syn*_{major}(5*S*,1'*S*) *t*_r=27.5, *syn*_{minor}(5*R*,1'*R*) *t*_r=44.8.

Anti isomer (5*R*,1'*S*): [α]_D²⁵ +21.9 (*c* 0.29, CHCl₃) (*ee* 94%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.24 (1H, m), 6.92-6.90 (2H, m), 6.86-6.83 (1H, m), 6.12 (1H, br s), 4.61 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 3.88 (1H, q, *J* = 5.1 Hz), 3.80 (3H, s), 3.00 (1H, br s), 2.22-2.03 (4H, m); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 179.0 (C), 159.8 (C), 141.8 (C), 129.7 (CH), 118.8 (CH), 113.6 (CH), 112.1 (CH), 75.8 (CH), 59.6 (CH), 55.3 (CH₃), 29.8 (CH₂), 22.1 (CH₂); ***Syn isomer (5*S*,1'*S*)***: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.23 (1H, m), 6.93-6.90 (2H, m), 6.85-6.82 (2H, m), 4.40 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 3.91-3.87 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.32-2.24 (2H, m), 1.90-1.69 (2H, m); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 178.7 (C), 159.8 (C), 142.1 (C), 129.7 (CH), 118.9

(CH), 113.6 (CH), 112.3 (CH), 77.9 (CH), 60.3 (CH), 55.2 (CH₃), 30.2 (CH₂), 23.3 (CH₂); **HRMS (ESI)**: 244.0949 (M⁺ + Na), C₁₂H₁₅NNaO₃ required 244.0950.

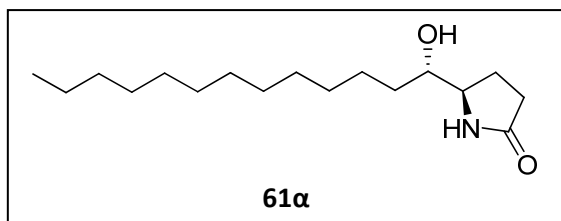
5-(Cyclohexyl(hydroxy)methyl)pyrrolidin-2-one (61s)



Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 26:74) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak IC), hexane:*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min. *Anti*_{major}(5*R*,1'*S*) *t*_r=18.9, *anti*_{minor}(5*S*,1'*R*) *t*_r=26.9, *syn*_{major}(5*S*,1'*S*) *t*_r=38.8, *syn*_{minor}(5*R*,1'*R*) *t*_r=33.4.

Anti isomer (5*R*,1'*S*): [α]_D²⁵ -39.5 (c 0.04, CHCl₃) (*ee* 56%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 5.66 (1H, br s), 3.84-3.78 (1H, m), 3.37-3.33 (1H, m), 2.40-2.30 (2H, m), 2.21-1.10 (2H, m), 1.95-1.50 (5H, m), 1.42-0.92 (6H, m); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 179.0 (C), 77.2 (CH), 56.9 (CH), 40.0 (CH), 29.3 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.1 (CH₂), 25.8 (CH₂), 21.0 (CH₂); **Syn isomer (5*S*,1'*S*)**: [α]_D²⁵ +3.3 (c 0.08, CHCl₃) (*ee* 85%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 6.19 (1H, br s), 3.80-3.73 (1H, m), 3.21-3.17 (1H, m), 2.39-2.32 (2H, m), 2.19-2.12 (2H, m), 1.80-1.60 (5H, m), 1.39-1.05 (6H, m); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 178.3 (C), 79.3 (CH), 56.1 (CH), 40.1 (CH), 30.0 (CH₂), 26.7 (CH₂), 26.2 (CH₂), 26.0 (CH₂), 23.8 (CH₂); **MS (EI) *m/z* (%)**: 198 [(M⁺ + H), 0.2], 85 (100), 84 (84); **HRMS**: 198.1503, C₁₁H₂₀NO₂ required 198.1494.

5-(1-Hydroxytridecyl)pyrrolidin-2-one (Aza-Muricatacin, 61α)²⁵⁷



Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 45:55) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak IC), hexane:*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min.

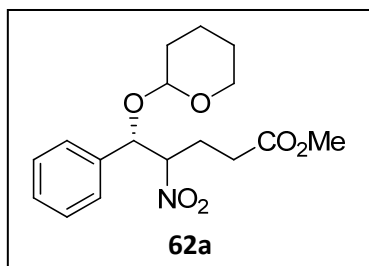
*Anti*_{major}(5*R*,1'*S*) *t*_r=12.1, *anti*_{minor}(5*S*,1'*R*) *t*_r=15.1, *syn*_{major}(5*S*,1'*S*) *t*_r=24.7, *syn*_{minor}(5*R*,1'*R*) *t*_r=18.0.

Anti isomer (5*R*,1'*S*): [α]_D²⁵ -7.9 (c 0.11, CHCl₃) (*ee* 89%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 6.02 (1H, br s), 3.69-3.62 (2H, m), 2.45-2.24 (2H, m), 2.10-2.03 (2H, m), 1.52-1.38 (2H, m), 1.25 (20H, s), 0.87 (3H, t, *J* = 6.9 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 179.0 (C), 72.9 (CH), 58.7 (CH), 32.4 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.9 (CH₂), 29.6-29.3 (6xCH₂), 25.8 (CH₂), 22.7 (CH₂), 20.8 (CH₂), 14.1 (CH₃); **Syn isomer (5*S*,1'*S*)**: [α]_D²⁵ +4.0 (c 0.14, CHCl₃) (*ee* 89%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 6.34 (1H, br s), 3.54 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.38 (1H, t, *J* = 6.6 Hz), 2.39-2.33 (3H, m), 2.22-2.11 (1H, m), 1.84-1.72 (1H, m), 1.49-1.36 (2H, m), 1.26 (20H, s), 0.88 (3H, t, *J* = 6.9 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 178.3 (C), 75.4 (CH), 59.3 (CH), 33.5 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.3 (CH₂), 29.7-29.3 (6xCH₂), 25.3 (CH₂), 23.8 (CH₂), 22.7

(CH₂), 14.1 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 283 (M⁺, 0.1), 85 (84), 84 (100); **HRMS**: 283.2515, C₁₇H₃₃NO₂ required 283.2511.

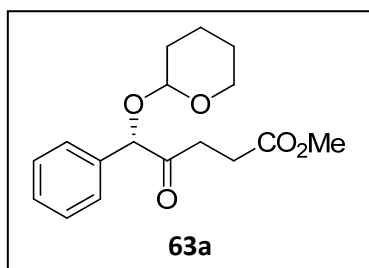
5.2.3.4. Synthetic Transformations

Methyl 4-nitro-5-phenyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentanoate (**62a**)



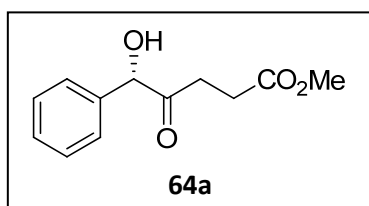
The procedure described by Crich³³⁷ was followed. To a solution of **58a** (400 mg, 1.58 mmol) in dry CH₂Cl₂ (5 mL) was added 3,4-dihydro-2H-pyran (301 μL, 3.15 mmol) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS) (155 mg, 0.61 mmol) and the resulting mixture was stirred at rt for 16 h. Then, it was diluted with CH₂Cl₂ (60 mL) and successively washed with saturated aqueous NaHCO₃, water and brine. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Column chromatography eluting with CH₂Cl₂/EtOAc mixtures (100:0 to 90:10) to give 516 mg (98%) of **62a** as a mixture of isomers.

Methyl 4-oxo-5-phenyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentanoate (**63a**)



The procedure described by Mc Murry³³⁸ was followed. To a solution of **62a** (67.4 mg, 0.2 mmol) in MeOH (0.5 mL) under nitrogen was added a 30% solution of NaOMe in MeOH (38.1 μL, 0.2 mmol) and the resulting solution was stirred at rt for 10 min. This methanolic solution was cooled to -78 °C and a stream of O₃ was passed through during 30 min. After this time, the reaction mixture was purged with N₂ to remove the excess of ozone, Me₂S (50 μL) was added and the reaction was allowed to reach rt and stirring was continued overnight. The volatile materials were removed under reduced pressure and the residue was taken up in 50 mL of diethyl ether and washed with water and brine. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure gave 53.1 mg (87%) of **63a** as a mixture of isomers.

(S)-Methyl 5-hydroxy-4-oxo-5-phenylpentanoate (**64a**)

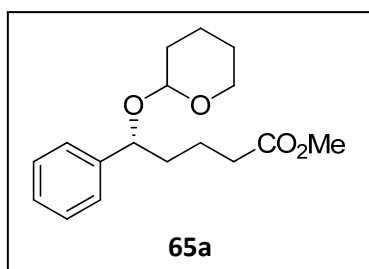


To a solution of **63a** (50.0 mg, 0.163 mmol) in MeOH (1.5 mL) was added TsOH (46.8 mg, 0.245 mmol) and the resulting solution was stirred at rt for 6 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Column chromatography eluting with hexane/EtOAc (8:2)

gave 32.2 mg (88%) of **64a**. Enantiomeric excess (93%) was determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 13.7, minor enantiomer (*R*) *tr* = 14.5.

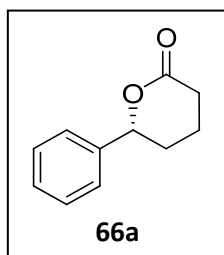
$[\alpha]_D^{25} +203.8$ (*c* 1.38, CHCl₃) (*ee* 93%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.31 (5H, m), 5.16 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 4.24 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 3.64 (3H, s), 2.80-2.44 (4H, m); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 208.6 (C), 172.7 (C), 137.8 (C), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 127.4 (CH), 79.7 (CH), 51.9 (CH₃), 32.6 (CH₂), 27.7 (CH₂); HRMS (ESI): 245.0789 (M⁺ + Na), C₁₂H₁₄NaO₄ required 245.0790.

Methyl 5-phenyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pentanoate (**65a**)



The procedure described by Nakamura³³⁹ was followed. To a solution of **62a** (67.4 mg, 0.2 mmol) in dry toluene (0.5 mL) was added tributyltin hydride (270 μL, 1 mmol) and AIBN (35.7 mg, 0.16 mmol). The resulting mixture was heated at reflux temperature for 1 h and concentrated under reduced pressure. Column chromatography eluting with CH₂Cl₂/EtOAc (100:0 to 90:10) allowed to obtain 35.8 mg (61%) of **65a** as a mixture of isomers.

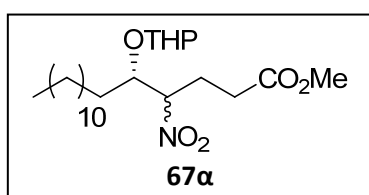
(*R*)-(+)-6-Phenyltetrahydro-2H-pyran-2-one (**66a**)



PTSA (20.6 mg, 0.108 mmol) was added to a solution of **65a** (21 mg, 0.072 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1 mL). The mixture was stirred at rt for 24 h and then quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃ (15 mL). The solution was extracted with EtOAc (3 x 15 mL), and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Column chromatography eluting with hexane/EtOAc (8:2) gave 24.6 mg (82%) of **66a**. Enantiomeric excess (49%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 18.4, minor enantiomer (*S*) *tr* = 16.2.

mp 76-78 °C; $[\alpha]_D^{25} +20.4$ (*c* 0.63, CHCl₃) (*ee* 49%), Lit²⁷⁵ (*R*)-enantiomer $[\alpha]_D^{25} = +41.4$ (*c* 1.01, CHCl₃, *ee* 90%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.30 (5H, m), 5.35 (1H, dd, *J* = 10.5, 3.6 Hz), 2.76-2.50 (2H, m), 2.21-2.13 (1H, m), 2.03-1.82 (3H, m); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 171.3 (C), 139.7 (C), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 125.7 (CH), 81.6 (CH), 30.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 18.6 (CH₂).

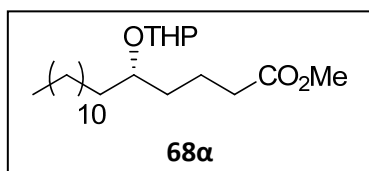
Methyl 4-nitro-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)heptadecanoate (**67a**)



The procedure described by Crich³³⁷ was followed. To a solution of **58a** (166 mg, 0.48 mmol) in 2 mL of dry CH₂Cl₂ was added 3,4-dihydro-2H-pyran (92 μL, 0.96 mmol) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS) (48 mg,

0.19 mmol). The resulting mixture was stirred at rt for 16 h. Then, it was diluted with CH₂Cl₂ (30 mL) and successively washed with a saturated aqueous NaHCO₃, water and brine. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Column chromatography eluting with CH₂Cl₂/EtOAc (100:0 to 90:10) gave 164 mg (79%) of **67α** as a mixture of isomers.

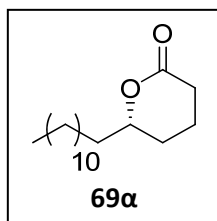
Methyl 5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)heptadecanoate (**68α**)



The procedure described by Nakamura³³⁹ was followed. To a solution of **67α** (160.0 mg, 0.37 mmol) in dry toluene (1.25 mL) was added tributyltin hydride (504 μL, 1.87 mmol) and AIBN (86.5 mg, 0.30 mmol). The resulting mixture was heated at reflux temperature for 1

h and concentrated under reduced pressure. Column chromatography eluting with CH₂Cl₂/EtOAc (100:0 to 90:10) gave 94.3 mg (66%) of **68α** as a mixture of isomers.

(S)-(-)-6-Dodecyltetrahydro-2H-pyran-2-one (**69α**)



PTSA (71.9 mg, 0.37 mmol) was added to a solution of **68α** (94 mg, 0.24 mmol) in dry CH₂Cl₂ (3 mL). The mixture was stirred at rt for 24 h and then quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃ (15 mL). The solution was extracted with EtOAc (3 x 15 mL) and the combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Column

chromatography eluting with hexane/EtOAc (9:1) gave 52.7 mg (81%) of **69α**. Enantiomeric excess (86%) was determined by HPLC (Chiralpak AS-H), hexane-*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 9.8, minor enantiomer (*R*) *tr* = 11.7.

[α]_D²⁵ -22.2 (*c* 0.95, CHCl₃) (*ee* 86%), ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.31-4.21 (1H, m), 2.63-2.25 (2H, m), 1.94-1.45 (6H, m), 1.25 (20H, m), 0.87 (3H, t, *J* = 6.3 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 172.0 (C), 80.6 (CH), 35.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.6-29.3 (8xCH₂), 27.8 (CH₂), 24.9 (CH₂), 22.7 (CH₂), 18.5 (CH₂), 14.1 (CH₃); HRMS (ESI): 291.2306 (M⁺ + Na), C₁₇H₃₂NaO₂ required 291.2300.

5.2.4. Enantioselective Addition of Bromonitromethane to Aldehydes

5.2.4.1. Synthesis and Characterization of Henry Products

IMPORTANT: Throughout this chapter, for the stereochemical description of compounds **71**, i. e. (1*S*, 2*R*), 1 always refers to the C-OH carbon and 2 always refers to the C-NO₂ carbon, regardless of the numbering of these carbons in the systematic name of the compound.

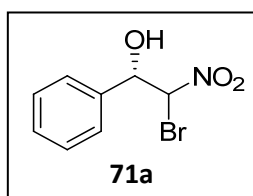
General procedure for the enantioselective addition of bromonitromethane to aldehydes

A solution of amino pyridine **29** (6.7 mg, 0.025 mmol) in absolute ethanol (2 mL) was added to Cu(OAc)₂·H₂O (5.0 mg, 0.025 mmol) contained in a Schlenk tube under nitrogen. The mixture was stirred for 1 h at rt until the formation of a deep blue solution. The aldehyde **37** (0.5 mmol) was added and the reaction flask introduced in a bath at the reaction temperature. After 5 min, 90% pure technical bromonitromethane (**70**, 0.39 mL, 5 mmol) was added and the reaction mixture was stirred until completion (TLC). The mixture was treated with 1 M aqueous HCl (15 mL) and extracted with dichloromethane (3 × 15 mL). The organic layer was washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give product **71**. For the reactions with additional base, the same procedure was followed, the base being added just after the addition of bromonitromethane. The yields of the different reactions are indicated in Tabla 18 of chapter 4.2.4.2.

General procedure for the synthesis of racemic bromonitroalkanols

A solution of aldehyde **37** (0.25 mmol), 90% pure technical bromonitromethane (**70**, 0.195 mL, 2.5 mmol) and DIPEA (87.1 μL, 0.5 mmol) in EtOH (1 mL) was stirred at rt. The racemic products were isolated following the usual work up.

2-Bromo-2-nitro-1-phenylethanol (**71a**)²⁹⁷

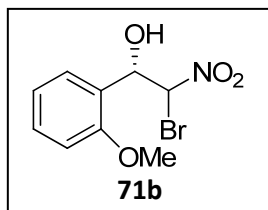


Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti*/*syn*, 65:35) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, *anti*_{major}(1*S*,2*S*) *t*_r=11.7, *anti*_{minor}(1*R*,2*R*) *t*_r=10.4, *syn*_{major}(1*S*,2*R*) *t*_r=17.4, *syn*_{minor}(1*R*,2*S*) *t*_r=12.7.

Anti isomer (1*S*,2*S*): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (5H, s), 5.95 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.30 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 2.97 (1H, br s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 136.0 (C), 129.8 (CH), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 81.0 (CH), 76.3 (CH); **Syn isomer (1*S*,2*S*):** ¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 7.40 (5H, s), 6.07 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 2.97 (1H, br s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 135.8 (C), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 126.4 (CH), 85.5 (CH), 74.6 (CH); **MS (EI) m/z (%)**: 247 (0.8), 245 (M^+ , 0.8), 107 (91), 106 (93), 105 (96), 77 (100). **HRMS**: 244.9686, C₈H₈BrNO₃ required 244.9688.

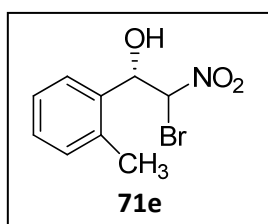
2-Bromo-1-(2-methoxyphenyl)-2-nitroethanol (71b)



Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 21:79) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major}(1*S*,2*S*) t_r =28.0, *anti*_{minor}(1*R*,2*R*) t_r =25.3, *syn*_{major}(1*S*,2*R*) t_r =20.1, *syn*_{minor}(1*R*,2*S*) t_r =24.3.

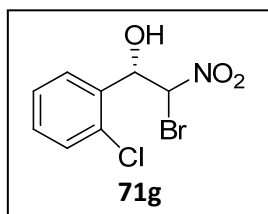
Anti isomer (1*S*,2*S*): **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.44 -7.30 (2H, m), 7.05-6.90 (2H, m), 6.31 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.26 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 3.94 (3H, s), 3.43 (1H, br s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 156.8 (C), 130.8 (CH), 128.6 (CH), 123.2 (C), 121.3 (CH), 111.0 (CH), 79.6 (CH), 76.1 (CH), 55.5 (CH₃); ***Syn isomer (1*S*,2*S*)***: **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.44 -7.30 (2H, m), 7.05-6.90 (2H, m), 6.40 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 5.54 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.43 (1H, br s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 155.7 (C), 130.3 (CH), 128.5 (CH), 124.0 (C), 121.1 (CH), 110.5 (CH), 84.3 (CH), 71.5 (CH), 55.5 (CH₃); **MS (EI) m/z (%)**: 277 (2.6), 275 (M^+ , 2.8), 137 (59), 136 (100), 135 (54), 77 (71). **HRMS**: 274.9792, C₉H₁₀BrNO₄ required 274.9793.

2-Bromo-2-nitro-1-*o*-tolylethanol (71e)



Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 16:84) were determined by ¹H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak IC), hexane:*i*-PrOH 98:2, 1 mL/min, *anti*_{major}(1*S*,2*S*) t_r =15.3, *anti*_{minor}(1*R*,2*R*) t_r =13.9, *syn*_{major}(1*S*,2*R*) t_r =14.5, *syn*_{minor}(1*R*,2*S*) t_r =12.8.

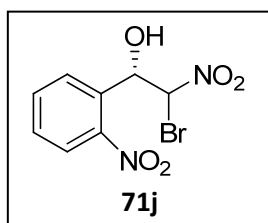
Anti isomer (1*S*,2*S*): **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.39-7.37 (1H, m), 7.21-7.16 (3H, m), 6.03 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.63 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 2.96 (1H, br s), 2.50 (3H, s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 136.6 (C), 134.6 (C), 131.1 (CH), 129.5 (CH), 126.9 (CH), 126.1 (CH), 80.7 (CH), 72.1 (CH), 19.7 (CH₃); ***Syn isomer (1*S*,2*S*)***: **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.55-7.49 (1H, m), 7.31-7.25 (3H, m), 6.11 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.58 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 2.96 (1H, br s), 2.39 (3H, s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 135.0 (C), 134.1 (C), 131.0 (CH), 129.3 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 84.7 (CH), 71.4 (CH), 19.0 (CH₃); **MS (EI) m/z (%)**: 261 (7.9), 259 (M^+ , 7.9), 121 (67), 120 (100), 119 (95), 91 (85). **HRMS**: 258.9832, C₉H₁₀BrNO₃ required 258.9844.

2-Bromo-1-(2-chlorophenyl)-2-nitroethanol (71g)

$t_r=13.8$.

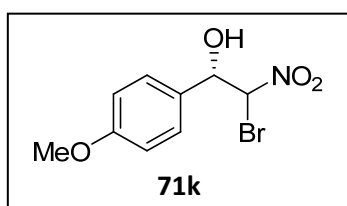
Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 13:87) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AS-H), hexane:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major}(1*S*,2*S*) $t_r=17.2$, *anti*_{minor}(1*R*,2*R*) $t_r=18.3$, *syn*_{major}(1*S*,2*R*) $t_r=12.8$, *syn*_{minor}(1*R*,2*S*)

Anti isomer (1*S*,2*S*): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.67 (1H, m), 7.42-7.30 (3H, m), 6.22 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.76 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.53 (1H, br s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 133.4 (C), 131.4 (C), 130.0 (CH), 129.4 (CH), 128.5 (CH), 127.6 (CH), 80.0 (CH), 72.8 (CH); **Syn isomer (1*S*,2*S*):** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.67 (1H, m), 7.42-7.30 (3H, m), 6.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.84 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.53 (1H, br s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 133.9 (C), 131.3 (C), 130.3 (CH), 129.5 (CH), 129.0 (CH), 127.3 (CH), 84.4 (CH), 70.6 (CH); **MS (EI) m/z (%):** 281 (1.0), 279 (M^+ , 0.8), 141 (74), 140 (72), 139 (100), 111 (36). **HRMS:** 278.9291 (M^+), $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrClNO}_3$ required 278.9298.

2-Bromo-2-nitro-1-(2-nitrophenyl)ethanol (71j)

Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 13:87) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AS-H), hexane:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, *anti*_{major}(1*S*,2*S*) $t_r=21.4$, *anti*_{minor}(1*R*,2*R*) $t_r=22.8$, *syn*_{major}(1*S*,2*R*) $t_r=17.6$, *syn*_{minor}(1*R*,2*S*) $t_r=19.2$.

Anti isomer (1*S*,2*S*): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11-7.56 (4H, m), 6.35 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 5.96 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.75 (1H, br s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 147.9 (C), 134.1 (CH), 131.4 (C), 130.4 (CH), 129.5 (CH), 125.3 (CH), 81.0 (CH), 72.1 (CH); **Syn isomer (1*S*,2*S*):** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.78 (1H, td, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.59 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.10 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 3.64 (1H, br s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 146.8 (C), 134.2 (CH), 132.3 (C), 130.5 (CH), 130.1 (CH), 125.0 (CH), 84.7 (CH), 69.1 (CH); **MS (EI) m/z (%):** 246 (1.7), 244 [$(\text{M}^+ - \text{NO}_2)$, 2.1], 152 (100), 121 (48), 104 (36), 65(36). **HRMS:** 243.9614 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2$), $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrNO}_3$ required 243.9610.

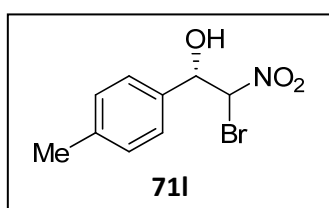
2-Bromo-1-(4-methoxyphenyl)-2-nitroethanol (71k)

Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 63:37) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, *anti*_{major}(1*S*,2*S*) $t_r=28.0$, *anti*_{minor}(1*R*,2*R*) $t_r=25.3$,

$syn_{major}(1S,2R)$ $t_r=20.1$, $syn_{minor}(1R,2S)$ $t_r=24.3$.

Anti isomer (1S,2S): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.29 (2H, m), 6.94-6.88 (2H, m), 5.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.26 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.04 (1H, br s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 160.5 (C), 128.6 (CH), 128.1 (C), 114.3 (CH), 81.3 (CH), 75.9 (CH), 55.3 (CH_3); **Syn isomer (1S,2S):** 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.29 (2H, m), 6.94-6.88 (2H, m), 6.01 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 5.26 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.04 (1H, br s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 160.4 (C), 127.9 (CH), 127.7 (C), 114.3 (CH), 85.2 (CH), 74.5 (CH), 55.3 (CH_3); **MS (EI) m/z (%):** 277 (2.3), 275 (M^+ , 2.6), 137 (69), 136 (70), 135 (100), 77 (41); **HRMS:** 274.9778, $C_9H_{10}BrNO_4$ required 274.9793.

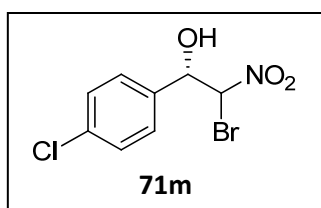
2-Bromo-2-nitro-1-*p*-tolylethanol (71I)



Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 70:30) were determined by 1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane:*i*-PrOH 95:5, 0.5 mL/min, $anti_{major}(1S,2S)$ $t_r=33.7$, $anti_{minor}(1R,2R)$ $t_r=35.7$, $syn_{major}(1S,2R)$ $t_r=53.2$, $syn_{minor}(1R,2S)$ $t_r=41.4$.

Anti isomer (1S,2S): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.17 (4H, m), 5.93 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.20 (1H, br s), 2.37 (3H, s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 139.7 (C), 133.1 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 127.2 (CH), 81.1 (CH), 76.1 (CH), 21.2 (CH_3); **Syn isomer (1S,2S):** 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.17 (4H, m), 6.03 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.20 (1H, br s), 2.34 (3H, s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 139.5 (C), 132.9 (C), 129.9 (CH), 129.6 (CH), 126.4 (CH), 85.4 (CH), 74.6 (CH), 21.2 (CH_3); **MS (EI) m/z (%):** 261 (1.2), 259 (M^+ , 1.2), 120 (84), 119 (100), 91 (99). **HRMS:** 258.9849, $C_9H_{10}BrNO_3$ required 258.9844.

2-Bromo-1-(4-chlorophenyl)-2-nitroethanol (71m)

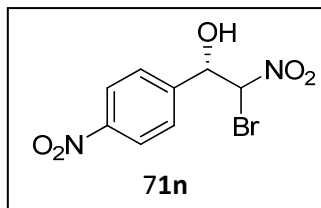


Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 69:31) were determined by 1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, $anti_{major}(1S,2S)$ $t_r=18.9$, $anti_{minor}(1R,2R)$ $t_r=25.2$, $syn_{major}(1S,2R)$ $t_r=29.4$, $syn_{minor}(1R,2S)$ $t_r=26.2$.

Anti isomer (1S,2S): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.33 (4H, m), 5.89 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 3.13 (1H, br s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 135.7 (C), 134.5 (C), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 80.8 (CH), 75.6 (CH); **Syn isomer (1S,2S):** 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.33 (4H, m), 6.02 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.13 (1H, br s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 135.5 (C), 134.3 (C), 129.2 (CH), 127.9 (CH),

85.2 (CH), 74.0 (CH); **MS (EI) m/z (%)**: 281 (5.0), 279 (M^+ , 4.0), 141 (72), 140 (70), 139 (100), 111 (32); **HRMS**: 278.9286, $C_8H_7BrClNO_3$ required 278.9298.

2-Bromo-2-nitro-1-(4-nitrophenyl)ethanol (71n)



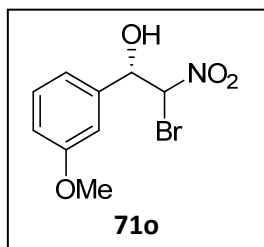
71n

Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 64:36) were determined by 1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AS-H), hexane:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, *anti*_{major}(1*S*,2*S*) t_r =27.5, *anti*_{minor}(1*R*,2*R*) t_r =26.1, *syn*_{major}(1*S*,2*R*) t_r =41.1,

*syn*_{minor}(1*R*,2*S*) t_r =34.9.

Anti isomer (1*S*,2*S*): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.7 Hz), 5.94 (1H, d, J = 8.7 Hz) 5.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 3.51 (1H, br s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 148.5 (C), 142.8 (C), 128.6 (CH), 123.9 (CH), 80.3 (CH), 75.1 (CH); **Syn isomer (1*S*,2*S*)**: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.12 (1H, d, J = 4.2 Hz) 5.56 (1H, d, J = 4.2 Hz), 3.56 (1H, br s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 148.3 (C), 143.0 (C), 127.6 (CH), 124.0 (CH), 85.0 (CH), 73.4 (CH); **MS (EI) m/z (%)**: 292 (0.1), 290 (M^+ , 0.1), 141 (72), 151 (100), 150 (86), 77 (47); **HRMS**: 289.9532, $C_8H_7BrN_2O_5$ required 289.9538.

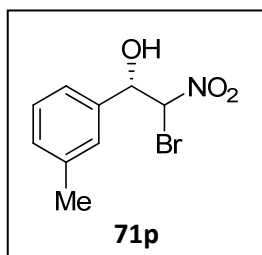
2-Bromo-1-(3-methoxyphenyl)-2-nitroethanol (71o)



71o

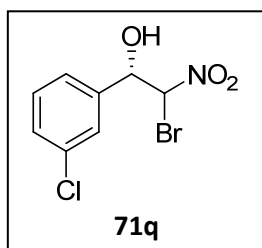
Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 61:39) were determined by 1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AS-H), hexane:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, *anti*_{major}(1*S*,2*S*) t_r =14.0, *anti*_{minor}(1*R*,2*R*) t_r =16.6, *syn*_{major}(1*S*,2*R*) t_r =17.7, *syn*_{minor}(1*R*,2*S*) t_r =21.7.

Anti isomer (1*S*,2*S*): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.01-6.88 (3H, m), 5.94 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.24 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.82 (3H, s), 3.23 (1H, br s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 159.8 (C), 137.5 (C), 130.0 (CH), 119.6 (CH), 115.1 (CH), 112.9 (CH), 80.9 (CH), 76.2 (CH), 55.3 (CH₃); **Syn isomer (1*S*,2*S*)**: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.01-6.88 (3H, m), 6.07 (1H, d, J = 4.8 Hz) 5.32 (1 H, d, J = 4.8 Hz), 3.80 (3H, s), 3.23 (1H, br s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 159.8 (C), 137.5 (C), 118.6 (CH), 114.9 (CH), 112.1 (CH), 85.5 (CH), 74.5 (CH), 55.3 (CH₃); **MS (EI) m/z (%)**: 277 (3.7), 275 (M^+ , 3.7), 136 (100), 135 (89), 107 (29), 77 (35). **HRMS**: 274.9804 (M^+), $C_9H_{10}BrNO_4$ required 274.9793.

2-Bromo-2-nitro-1-*m*-tolylethanol (71p)

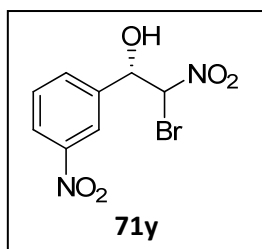
Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 32:68) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major}(1*S*,2*S*) t_r =15.5, *anti*_{minor}(1*R*,2*R*) t_r =14.0, *syn*_{major}(1*S*,2*R*) t_r =18.1, *syn*_{minor}(1*R*,2*S*) t_r =16.3.

Anti isomer (1*S*,2*S*): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.16 (4H, m), 5.94 (1H, d, J = 9.0 Hz) 5.24 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.07 (1H, br s), 2.38 (3H, s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 138.8 (C), 136.0 (C), 130.5 (CH), 128.8 (CH), 127.8 (CH), 124.5 (CH), 81.0 (CH), 76.3 (CH), 21.4 (CH₃); **Syn isomer (1*S*,2*S*):** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.16 (4H, m), 6.06 (1H, d, J = 5.1 Hz) 5.30 (1H, d, J = 5.1 Hz), 3.07 (1H, br s), 2.36 (3H, s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 138.8 (C), 135.8 (C), 130.3 (CH), 128.8 (CH), 127.0 (CH), 123.5 (CH), 85.5 (CH), 74.7 (CH), 21.4 (CH₃); **MS (EI) m/z (%):** 261 (3.2), 259 (M^+ , 3.5), 121 (77), 119 (58), 91 (100). **HRMS:** 258.9839, $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$ required 258.9844.

2-Bromo-1-(3-chlorophenyl)-2-nitroethanol (71q)

Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 41:59) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AS-H), hexane:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major}(1*S*,2*S*) t_r =16.3, *anti*_{minor}(1*R*,2*R*) t_r =17.8, *syn* (both enantiomers) t_r =23.1.

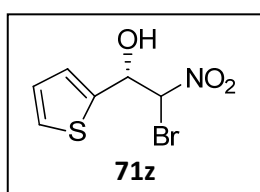
Anti isomer (1*S*,2*S*): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.25 (4H, m), 5.90 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.29 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.22 (1 H, br s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 137.9 (C), 134.8 (C), 130.2 (CH), 129.9 (CH), 127.5 (CH), 125.7 (CH), 80.6 (CH), 75.6 (CH); **Syn isomer (1*S*,2*S*):** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.25 (4H, m), 6.05 (1H, d, J = 4.5 Hz) 5.36 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.22 (1H, br s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 137.9 (C), 134.9 (C), 130.2 (CH), 129.7 (CH), 126.7 (CH), 124.6 (CH), 85.3 (CH), 73.8 (CH); **MS (EI) m/z (%):** 281 (5.1), 279 (M^+ , 4.4), 141 (100), 140 (69), 139 (91), 125 (39), 111 (48), 77 (44). **HRMS:** 278.9293 (M^+), $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrClNO}_3$ required 278.9298.

2-Bromo-2-nitro-1-(3-nitrophenyl)ethanol (71y)

Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 40:60) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AS-H), hexane:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, *anti*_{major}(1*S*,2*S*) t_r =22.5, *anti*_{minor}(1*R*,2*R*) t_r =24.3, *syn*_{major}(1*S*,2*R*) t_r =36.1, *syn*_{minor}(1*R*,2*S*) t_r =32.8.

Anti isomer (1S,2S): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (1H, m), 8.22 (1H, m), 7.78 (1H, dd, $J = 8.1, 3.0$ Hz), 7.61 (1H, m), 5.96 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.48 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 3.87 (1H, br s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 148.2 (C), 138.2 (C), 133.7 (CH), 129.9 (CH), 124.4 (CH), 122.5 (CH), 80.5 (CH), 75.1 (CH); **Syn isomer (1S,2S):** $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (1H, m), 8.22 (1H, m), 7.78 (1H, dd, $J = 8.1, 3.0$ Hz), 7.61 (1H, m), 6.16 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.58 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 3.76 (1H, br s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 148.3 (C), 138.4 (C), 132.6 (CH), 129.9 (CH), 124.2 (CH), 121.7 (CH), 85.2 (CH), 73.3 (CH); **MS (EI) m/z (%):** 272 [$(\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O})$, 0.5], 151 (100), 150 (80), 105 (42), 95 (40), 93 (43), 77 (58) **HRMS:** 271.9438 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrN}_2\text{O}_4$ required 271.9433.

2-Bromo-2-nitro-1-(thiophen-2-yl)ethanol (71z)

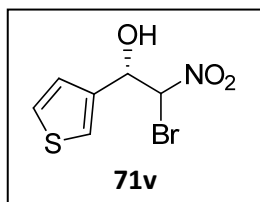


Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 36:64) were determined by $^1\text{H NMR}$. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major}(1S,2S) t_r =21.0, *anti*_{minor}(1R,2R) t_r =15.6, *syn*_{major}(1S,2R) t_r =23.3, *syn*_{minor}(1R,2S)

t_r =20.0.

Anti isomer (1S,2S): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (1H, dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 3.6, 0.6$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz), 5.99 (1H, d, $J = 9.0$ Hz) 5.59 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.27 (1H, br s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 138.6 (C), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 80.9 (CH), 72.3 (CH); **Syn isomer (1S,2S):** $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (1H, dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz), 7.08 (1H, dt, $J = 3.6, 0.8$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 5.1, 3.9$ Hz), 6.09 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.61 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 3.27 (1H, br s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 138.5 (C), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 84.6 (CH), 71.5 (CH); **MS (EI) m/z (%):** 253 (2.7), 251 (M^+ , 2.8), 113 (69), 111 (100), 95 (49), 93 (55); **HRMS:** 250.9258, $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrNO}_3\text{S}$ required 250.9252.

2-Bromo-2-nitro-1-(thiophen-3-yl)ethanol (71v)



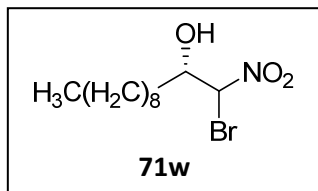
Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 32:68) were determined by $^1\text{H NMR}$. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major}(1S,2S) t_r =24.2, *anti*_{minor}(1R,2R) t_r =18.0, *syn*_{major}(1S,2R) t_r =25.0, *syn*_{minor}(1R,2S)

t_r =22.8.

Anti isomer (1S,2S): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (1H, dd, $J = 3.0, 1.1$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz), 5.96 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.42 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.11 (1H, br s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 137.0 (C), 127.2 (CH), 125.5 (CH), 125.0 (CH), 80.7 (CH), 72.2 (CH); **Syn isomer (1S,2S):** $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.37 (2H, m), 7.09 (1H, dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz), 6.08 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.45 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 3.11 (1H, br s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 137.0 (C), 127.2 (CH), 125.0 (CH),

124.2 (CH), 84.7 (CH), 71.5 (CH); **MS (EI) m/z (%)**: 253 (11.2), 251 (M^+ , 11.3), 113 (100), 111 (45), 97 (39); **HRMS**: 250.9245, $C_6H_6BrNO_3S$ required 250.9252.

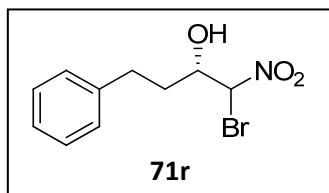
1-Bromo-1-nitroundecan-2-ol (**71w**)



Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 54:46) were determined by 1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane:*i*-PrOH 99:1, 1 mL/min, *anti*_{major}(1*S*,2*S*) t_r =27.9, *anti*_{minor}(1*R*,2*R*) t_r =18.4, *syn*_{major}(1*S*,2*R*) t_r =20.8, *syn*_{minor}(1*R*,2*S*) t_r =18.9.

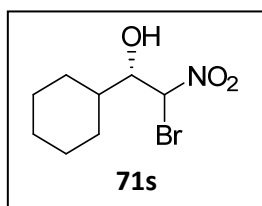
Anti isomer (1*S*,2*S*): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.26-4.17 (1H, m), 2.61 (1H, br s), 1.66-1.48 (2H, m), 1.26 (14H, m), 0.87 (3H, t, J = 6.6 Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 81.6 (CH), 73.3 (CH), 33.7 (CH₂), 31.8 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 25.1 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃); **Syn isomer (1*S*,2*S*):** 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.98 (1H, d, J = 3.3 Hz), 4.26-4.17 (1H, m), 2.73 (1H, br s), 1.66-1.48 (2H, m), 1.26 (14H, m), 0.87 (3H, t, J = 6.6 Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 86.3 (CH), 72.6 (CH), 32.0 (CH₂), 31.8 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 24.9 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃); **MS (EI) m/z (%)**: 216 [$(M^+ - Br)$, 2.5], 95 (67), 82 (73), 81 (66), 69 (81), 57 (80), 55 (100); **HRMS**: 216.1593 ($M^+ - Br$), $C_{11}H_{22}NO_3$ required 216.1600.

1-Bromo-1-nitro-4-phenylbutan-2-ol (**71r**)²⁹⁵



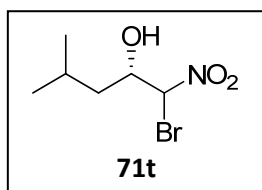
Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 54:46) were determined by 1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major}(1*S*,2*S*) t_r =20.3, *anti*_{minor}(1*R*,2*R*) t_r =15.9, *syn*_{major}(1*S*,2*R*) t_r =23.7, *syn*_{minor}(1*R*,2*S*) t_r =21.6.

Anti isomer (1*S*,2*S*): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-7.18 (5H, m), 5.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.26-4.19 (1H, m), 2.98-1.78 (5H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 140.3 (C), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 126.4 (CH), 81.4 (CH), 72.6 (CH), 33.5 (CH₂), 31.1 (CH₂); **Syn isomer (1*S*,2*S*):** 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.31 (5H, m), 5.94 (1H, d, J = 3.3 Hz), 4.26-4.19 (1H, m), 2.98-1.78 (5H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 140.1 (C), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 126.4 (CH), 85.9 (CH), 71.6 (CH), 35.1 (CH₂), 31.2 (CH₂); **MS (EI) m/z (%)**: 275 (0.2) 273 (M^+ , 0.3), 134 (36), 92 (39), 91 (100); **HRMS**: 272.9997, $C_{10}H_{12}BrNO_3$ required 273.0001.

2-Bromo-1-cyclohexyl-2-nitroethanol (71s)

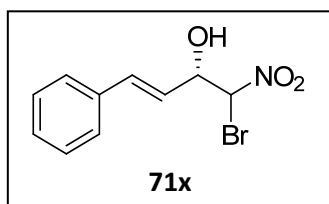
Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 66:34) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major}(1*S*,2*S*) t_r =10.3, *anti*_{minor}(1*R*,2*R*) t_r =9.3, *syn*_{major}(1*S*,2*R*) t_r =17.9, *syn*_{minor}(1*R*,2*S*) t_r =14.4.

Anti isomer (1*S*,2*S*): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 8.4, 3.3 Hz), 2.58 (1H, br s), 2.07-1.05 (11H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 79.8 (CH), 76.8 (CH), 38.5 (CH), 29.9 (CH₂), 26.0 (CH₂), 25.9 (CH₂), 25.6 (CH₂), 24.9 (CH₂); **Syn isomer (1*S*,2*S*):** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.14 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.92 (1H, dd, J = 7.8, 2.7 Hz), 2.58 (1H, br s), 2.05 (1H, d, J = 12.9 Hz), 2.07-1.05 (10H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 86.0 (CH), 76.7 (CH), 41.4 (CH), 28.6 (CH₂), 28.3 (CH₂), 25.9 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.4 (CH₂); **MS (EI) m/z (%):** 172 [(M^+ - Br), 3.4], 95 (43), 83 (100), 55 (27); **HRMS:** 172.0981 (M^+ - Br), $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3$ required 172.0970.

1-Bromo-4-methyl-1-nitropentan-2-ol (71t)

Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 57:43) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane:*i*-PrOH 98:2, 1 mL/min, *anti*_{major}(1*S*,2*S*) t_r =21.1, *anti*_{minor}(1*R*,2*R*) t_r =16.0, *syn*_{major}(1*S*,2*R*) t_r =17.3, *syn*_{minor}(1*R*,2*S*) t_r =18.3.

Anti isomer (1*S*,2*S*): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.73 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.31-4.25 (1H, m), 2.50 (1H, br s), 1.96-1.77 (1H, m), 1.63-1.42 (1H, m), 1.35-1.25 (1H, m), 0.97 (6H, t, J = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 82.1 (CH), 71.9 (CH), 40.8 (CH₂), 24.4 (CH), 23.5 (CH₃), 21.2 (CH₃); **Syn isomer (1*S*,2*S*):** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.96 (1H, d, J = 3.3 Hz), 4.31-4.25 (1H, m), 2.60 (1H, br s), 1.96-1.77 (1H, m), 1.63-1.42 (2H, m), 0.97 (6H, t, J = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 86.5 (CH), 71.0 (CH), 42.4 (CH₂), 24.4 (CH), 23.0 (CH₃), 21.7 (CH₃); **MS (EI) m/z (%):** 146 [(M^+ - Br), 0.9], 87 (77), 81 (76), 69 (100); **HRMS:** 146.0818 (M^+ - Br), $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_3$ required 146.0817.

(*E*)-1-Bromo-1-nitro-4-phenylbut-3-en-2-ol (71x)

Purified according to the general procedure. Diastereomeric ratios (*anti/syn*, 32:68) were determined by ^1H NMR. Enantiomeric excesses were determined by HPLC (Chiralpak AS-H), hexane:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, *anti*_{major}(1*S*,2*S*) t_r =28.9, *anti*_{minor}(1*R*,2*R*) t_r =31.0, *syn*_{major}(1*S*,2*R*) t_r =20.9, *syn*_{minor}(1*R*,2*S*) t_r =22.9.

Anti isomer (1S,2S): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.27 (5H, m), 6.83 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.17 (1H, dd, $J = 15.9, 6.9$ Hz), 5.84 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.97-4.92 (1H, m), 2.94 (1H, br s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 136.2 (CH), 135.2 (C), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 126.9 (CH), 122.6 (CH), 80.8 (CH), 74.4 (CH); **Syn isomer (1S,2S):** $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.27 (5H, m), 6.78 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.12 (1H, dd, $J = 15.9, 6.6$ Hz), 6.03 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.97-4.92 (1H, m), 2.94 (1H, br s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 135.7 (CH), 135.1 (C), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 126.9 (CH), 123.0 (CH), 84.6 (CH), 73.9 (CH); **MS (EI) m/z (%)**: 273 (0.4), 271 (M^+ , 0.4), 132 (71), 131 (100), 103 (58), 77 (48); **HRMS**: 278.9841, $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$ required 270.9844.

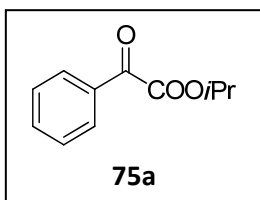
5.2.4.2. Dehalogenation of compound 71a. Determination of the Absolute Stereochemistry

A solution of a 65:35 *anti/syn* mixture of **71a** (50 mg, 0.2 mmol, 79% *ee* for the *anti* isomer, 80% *ee* for the *syn* isomer), Bu_3SnH (65 μL , 0.24 mmol) and AIBN (6.7 mg, 0.04 mmol) in dry benzene (1.5 mL) contained in a quartz tube was deoxygenated by bubbling nitrogen for 5 min. The solution was then irradiated with a UV lamp under nitrogen for 7 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue chromatographed on silica gel eluting with hexane/diethyl ether (95:5 to 85:15) to give 33.9 mg (99%) of (*S*)-**39a**. Compound **39a** was obtained in 80% *ee* as determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) $t_r = 15.8$, minor enantiomer (*R*) $t_r = 13.5$. The absolute stereochemistry of (*S*)-**39a** was assigned by comparison of its spectral features, optical rotation sign and retention times in HPLC with those of an authentic sample of (*S*)-**39a**.

5.2.5. Enantioselective Addition of Nitromethane to α -Ketoesters

5.2.5.1. Synthesis and Characterization of Noncommercial α -Ketoesters

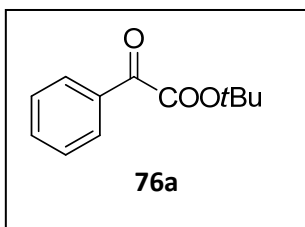
Isopropyl 2-oxo-2-phenylacetate (**75a**)



A solution of methyl 2-oxo-2-phenylacetate (**74a**) (1.16 mL, 8 mmol) in 40 mL of toluene at 0°C was treated with $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (6.7 mL, 22.4 mmol). After 10 min, the reaction mixture was allowed to reach rt and was stirred at this temperature for 22 h. The reaction was quenched with 1 M HCl (100 mL) and extracted with diethyl ether (3 x 90 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure to give **75a** in quantitative yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.65 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.51 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.32 (1H, hept, $J = 6.0$ Hz), 1.41 (6H, d, $J = 6.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 186.7 (C), 163.6 (C), 134.8 (CH), 132.5 (C), 129.9 (CH), 128.8 (CH), 70.6 (CH), 21.7 (CH_3).

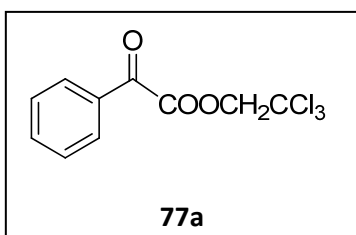
Tert-butyl 2-oxo-2-phenylacetate (**76a**)



Following the same procedure as for the synthesis of compound **75a**, using $\text{Ti}(\text{OtBu})_4$ was obtained α -ketoester **76a** in quantitative yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98-7.96 (2H, m), 7.65 (1H, tt, $J = 7.2, 2.4$ Hz), 7.53-7.48 (2H, m), 1.63 (9H, s).

2,2,2-Trichloroethyl 2-oxo-2-phenylacetate (**77a**)

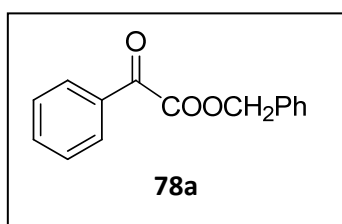


Oxalyl chloride (0.43 mL, 5.0 mmol) was added dropwise to a solution of phenylglyoxylic acid (0.5 g, 3.33 mmol) and one drop of DMF in dichloromethane (10 mL) at 0°C. The mixture was stirred at rt for 4 h. After this time the volatiles were evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane (10 mL) and a small amount of DMAP was added. Then, a solution of Et_3N (1.33 mL) and trichloroethanol (323 μL , 3.33 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added dropwise and the reaction was stirred overnight at rt. The mixture was diluted with 10 mL of dichloromethane and washed with water (2 x 10 mL), 10% aqueous NaOH (10 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and

evaporated under reduced pressure. Column chromatography eluting with hexane:dichloromethane (2:8) gave 623 mg (67%) of **77a**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07-8.04 (2H, m), 7.70 (1H, tt, $J = 6.6, 1.2$ Hz), 7.57-7.52 (2H, m), 5.03 (2H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 184.6 (C), 161.9 (C), 135.4 (CH), 132.0 (C), 130.1 (CH), 129.0 (CH), 93.9 (CH), 74.5 (CH_2); **MS (EI) m/z (%)**: 280 (M^+ , 0.1), 105 (100), 77 (43); **HRMS**: 279.9470, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{O}_3$ required 279.9461.

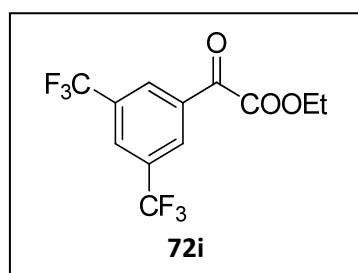
Benzyl 2-oxo-2-phenylacetate (**78a**)³⁴⁰



A solution of phenylglyoxylic acid (2.0 g, 13.3 mmol), benzene (12 mL) and benzyl alcohol (1.7 mL, 16.0 mmol) in a flask equipped with a water-separatory Dean-Stark system was heated at reflux temperature for 42 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography eluting with hexane dichloromethane (3:7) to give 2.85 g (89%) of **78a**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99-7.95 (2H, m), 7.65 (1H, tt, $J = 7.5, 1.2$ Hz), 7.52-7.36 (7H, m), 5.42 (2H, s).

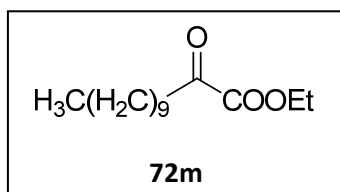
Ethyl 2-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2-oxoacetate (**72i**)



Following the procedure described by Bartok,³⁴¹ to a solution of diethyl oxalate (2.0 mL, 15.0 mmol) in diethyl ether (15 mL) and THF (5 mL) at -78 °C was added dropwise a commercial 0.5 M in THF solution of [3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)magnesium bromide (36 mL, 18 mmol). The reaction was stirred at -78 °C for 6 h and quenched with 25 mL of saturated aqueous NH_4Cl . The

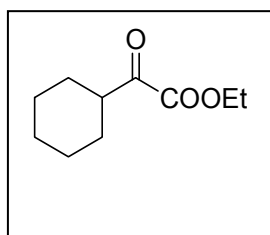
mixture was extracted with diethyl ether (3 x 35 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure. Column chromatography eluting with hexane:dichloromethane (7:3) gave 2.4 g (51%) of **72i**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (2H, s), 8.15 (1H, s), 4.50 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.45 (3H, t, $J = 7.2$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 182.6 (C), 161.7 (C), 134.3 (C), 132.7 (CH, q, $J_{\text{C-F}} = 34.7$ Hz), 130.2 (CH, q, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 127.7 (CH, hept, $J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz), 122.6 (CF_3 , q, $J_{\text{C-F}} = 273.3$ Hz), 63.2 (CH_2), 14.0 (CH_3); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -63.6.

Ethyl 2-oxododecanoate (72m)

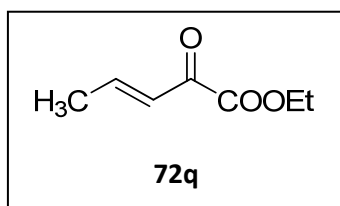
Following the procedure described by Bartok,³⁴¹ to a solution of diethyl oxalate (2.0 mL, 15.0 mmol), diethyl ether (5 mL) and THF (15 mL) at -78 °C was added dropwise a commercial 1 M in diethyl ether solution of decylmagnesium bromide (18.0 mL, 18.0 mmol). The reaction was stirred at -78 °C for 4 h. The usual work up and column chromatography eluting with hexane:diethyl ether (95:5) gave 2.35 g (65%) of **72m**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.30 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.61 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.28-1.24 (m, 14H), 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 194.8 (C), 161.2 (C), 62.3 (CH₂), 39.2 (CH₂), 31.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.9 (CH₂), 22.9 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃), 14.0 (CH₃).

Ethyl 2-cyclohexyl-2-oxoacetate (72p)

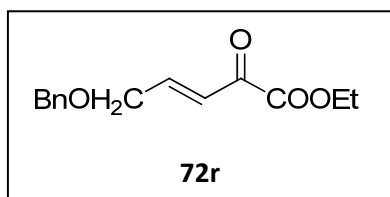
Following the procedure described by Bartok,³⁴¹ to a solution of diethyl oxalate (2.0 mL, 15.0 mmol), diethyl ether (15 mL) and THF (15 mL) at -78 °C was added dropwise a commercial 2 M in diethyl ether solution of cyclohexylmagnesium chloride (9.0 mL, 18.0 mmol). The reaction was stirred at -78 °C for 5 h. The usual work up and column chromatography eluting with hexane:diethyl ether (95:5) gave 2.1 g (75%) of **72p**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.29 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.06-2.96 (1H, m), 1.89-1.64 (6H, m), 1.34 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.39-1.11 (4H, m); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 197.6 (C), 161.9 (C), 62.1 (CH₂), 46.2 (CH), 27.4 (CH₂), 25.6 (CH₂), 25.2 (CH₂), 14.0 (CH₃).

Ethyl (*E*)-2-oxopent-3-enoate (72q)³⁴²

Acetaldehyde (4 mL, 72 mmol) was added to a solution of commercial ethyl (triphenyl-phosphoranylidene)pyruvate (4.75 g, 12 mmol) in dichloromethane (12 mL) and the reaction mixture was stirred at rt for 5 days. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography eluting with hexane:diethyl ether (8:2) to give 598 mg (35%) of **72q**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (1H, dq, *J* = 15.9, 6.9 Hz), 6.66 (1H, dq, *J* = 15.9, 1.8 Hz), 4.35 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.01 (3H, dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz), 1.38 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 183.3 (C), 162.4 (C), 150.3 (CH), 126.8 (CH), 62.3 (CH₂), 19.0 (CH₃), 14.0 (CH₃).

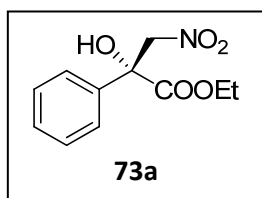
Ethyl (E)-5-(Benzyloxy)-2-oxopent-3-enoate (72r)³⁴²

Benzyloxyacetaldehyde (1.0 g, 6.33 mmol) was added to a solution of commercial ethyl (triphenylphosphoranylidene)pyruvate (1.67 g, 4.22 mmol) in dichloromethane (5 mL) and the reaction mixture was stirred at rt for 47 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography eluting with hexane:diethyl ether (8:2) to give 486 mg (46%) of **72r**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.30 (5H, m), 7.21 (1H, dt, *J* = 15.9, 3.9 Hz), 6.69 (1H, dt, *J* = 15.9, 2.1 Hz), 4.60 (2H, s), 4.35 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.27 (2H, dd, *J* = 3.9, 2.1 Hz), 1.38 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 183.1 (C), 162.0 (C), 149.3 (CH), 137.4 (C), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 123.9 (CH), 73.0 (CH₂), 68.7 (CH₂), 62.4 (CH₂), 14.0 (CH₃).

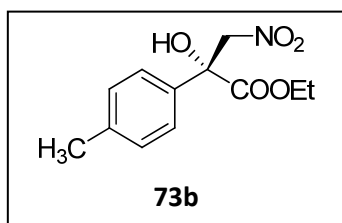
5.2.5.2. General Procedure and Characterization of the Henry Products**General procedure**

Copper(II) triflate (18.0 mg, 0.05 mmol) contained in a Schlenk tube was dried under vacuum for 30 min. After this time, the tube was filled in with nitrogen and a solution of ligand **6** (13.0 mg, 0.05 mmol) in nitromethane (1 mL) was added. After 1 h, triethylamine (7 μL, 0.05 mmol) was added, the solution changed from blue to dark green. The reaction mixture was introduced in a bath at the reaction temperature and the α-keto ester (0.25 mmol) was added. Stirring was continued until the reaction was complete (TLC). The β-nitro-α-hydroxy esters **73** and **79-83** were obtained by column chromatography. The yields of the different reactions are indicated in Tabla 22 and Tabla 23 of chapter 4.2.5.2.

(R)-(-)-Ethyl 2-hydroxy-3-nitro-2-phenylpropanoate (73a)^{55,56,103}

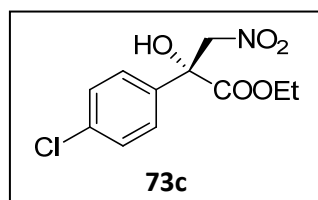
Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (92:8). Enantiomeric excess (81%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 12.9, minor enantiomer (*S*) *tr* = 10.2.

[α]_D²⁵ –15.7 (*c* 1.06, CH₂Cl₂) (*ee* 81%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.59 (2H, m), 7.44-7.35 (3H, m), 5.26 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.68 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.46-4.29 (2H, m), 4.24 (1H, br), 1.34 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 171.7 (C), 136.4 (C), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 125.2 (CH), 80.8 (CH₂), 76.0 (C), 63.6 (CH₂), 13.9 (CH₃).

(R)-(-)-Ethyl 2-hydroxy-3-nitro-2-*p*-tolylpropanoate (73b)

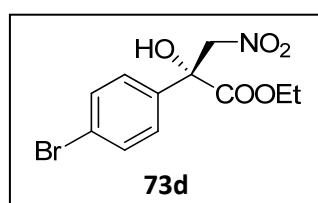
Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (92:8). Enantiomeric excess (74%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 13.0, minor enantiomer (*S*) *tr* = 9.3.

$[\alpha]_D^{25}$ –16.6 (*c* 1.06, CH₂Cl₂) (*ee* 74%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50–7.46 (2H, m), 7.21 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 5.24 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.66 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.48–4.27 (2H, m), 4.20 (1H, br s), 2.35 (3H, s), 1.33 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 171.8 (C), 139.1 (C), 133.5 (C), 129.5 (CH), 125.1 (CH), 80.8 (CH₂), 75.9 (C), 63.5 (CH₂), 21.0 (q) 13.9 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 253 (M⁺, 0.6), 119 (100), 91 (28). HRMS: 253.0954, C₁₂H₁₅NO₅ required 253.0950.

(R)-(-)-Ethyl 2-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-3-nitropropanoate (73c)^{55,56,103}

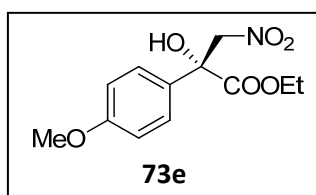
Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (92:8). Enantiomeric excess (76%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 12.8, minor enantiomer (*S*) *tr* = 10.5.

$[\alpha]_D^{25}$ –25.4 (*c* 0.83, CH₂Cl₂) (*ee* 76%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.40–7.36 (2H, m), 5.22 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.64 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.44–4.31 (2H, m), 4.25 (1H, br s), 1.34 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 171.3 (C), 135.3 (C), 134.9 (C), 129.1 (CH), 126.8 (CH), 80.6 (CH₂), 75.7 (C), 63.8 (CH₂), 13.9 (CH₃).

(R)-(-)-Ethyl 2-(4-bromophenyl)-2-hydroxy-3-nitropropanoate (73d)

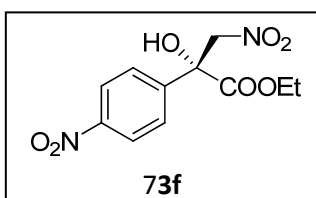
Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (92:8). Enantiomeric excess (74%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 15.5, minor enantiomer (*S*) *tr* = 11.3.

$[\alpha]_D^{25}$ –16.3 (*c* 1.02, CH₂Cl₂) (*ee* 74%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55–7.47 (4H, m), 5.22 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.64 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.45–4.29 (2H, m), 4.25 (1H, br s), 1.34 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 171.2 (C), 135.4 (C), 132.0 (CH), 127.1 (CH), 123.6 (C), 80.5 (CH₂), 75.7 (C), 63.9 (CH₂), 13.9 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 319 (2.1), 317 (M⁺, 2.1), 246 (21), 244 (21), 185 (98), 183 (100), 157 (16), 155 (18). HRMS: 316.9896, C₁₁H₁₂BrNO₅ required 316.9899.

(R)-(-)-Ethyl 2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-3-nitropropanoate (73e)^{55,56,103}

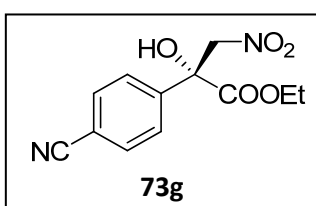
Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (92:8). Enantiomeric excess (48%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 15.7, minor enantiomer (*S*) *tr* = 14.8.

$[\alpha]_D^{25}$ –10.5 (*c* 0.83, CH₂Cl₂) (*ee* 48%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.91 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.22 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.65 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.44–4.27 (2H, m), 4.21 (1H, br s), 3.81 (3H, s), 1.33 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 171.8 (C), 160.1 (C), 128.3 (C), 126.5 (CH), 114.2 (CH), 80.8 (CH₂), 75.7 (C), 63.4 (CH₂), 55.3 (CH₃), 13.9 (CH₃).

(R)-(-)-Ethyl 2-hydroxy-3-nitro-2-(4-nitrophenyl)propanoate (73f)^{55,56}

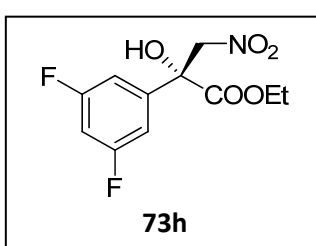
Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (85:15). Enantiomeric excess (71%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 26.6, minor enantiomer (*S*) *tr* = 24.5.

$[\alpha]_D^{25}$ –12.1 (*c* 1.07, CH₂Cl₂) (*ee* 71%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.85 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.28 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.68 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.48–4.31 (2H, m), 4.42 (1H, br s), 1.35 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 170.5 (C), 148.3 (C), 143.1 (C), 126.7 (CH), 123.9 (CH), 80.3 (CH₂), 75.9 (C), 64.3 (CH₂), 13.9 (CH₃).

(R)-(-)-Ethyl 2-(4-cyanophenyl)-2-hydroxy-3-nitropropanoate (73g)¹⁰³

Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (90:10). Enantiomeric excess (63%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 23.8, minor enantiomer (*S*) *tr* = 22.3.

$[\alpha]_D^{25}$ –18.2 (*c* 1.07, CHCl₃) (*ee* 63%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.72–7.69 (2H, m), 5.24 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.65 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.65 (1H, br s), 4.47–4.30 (2H, m), 1.34 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (C), 141.3 (C), 132.6 (CH), 126.3 (CH), 118.0 (C), 113.3 (C), 80.3 (CH₂), 75.8 (C), 64.2 (CH₂), 13.9 (CH₃).

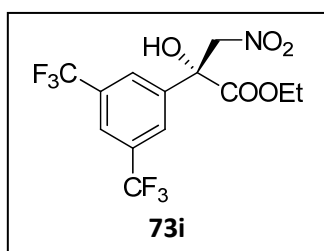
(R)-(-)-Ethyl 2-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-3-nitropropanoate (73h)

Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (92:8). Enantiomeric excess (76%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min,

major enantiomer (*R*) tr = 17.9, minor enantiomer (*S*) tr = 16.9.

$[\alpha]_D^{25}$ -11.8 (*c* 1.01, CH₂Cl₂) (*ee* 76%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.14 (2H, m), 6.83 (1H, tt, *J* = 8.7, 2.4 Hz), 5.17 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.63 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.49-4.31 (2H, m), 4.31 (1H, br s), 1.36 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 170.7 (C), 163.2 (d, *J*_{C-F} = 249.9 Hz, CF), 163.0 (d, *J*_{C-F} = 249.9 Hz, CF), 140.2 (t, *J*_{C-F} = 9.0 Hz, C), 109.1-108.7 (m, 2 x CH), 104.7 (t, *J*_{C-F} = 25.5 Hz, CH), 80.3 (CH₂), 75.5 (C), 64.2 (CH₂), 13.9 (CH₃); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -107.8; MS (EI) *m/z* (%): 275 (M⁺, 0.4), 141 (100), 113 (26); HRMS: 275.0604, C₁₁H₁₁F₂NO₅ required 275.0605.

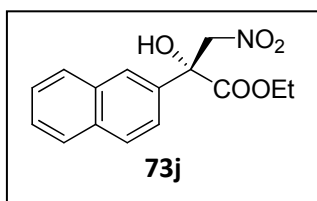
(*R*)-(-)-Ethyl 2-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2-hydroxy-3-nitropropanoate (73i)



Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (90:10). Enantiomeric excess (52%) was determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 99:1, 0.5 mL/min, major enantiomer (*R*) tr = 20.6, minor enantiomer (*S*) tr = 16.9.

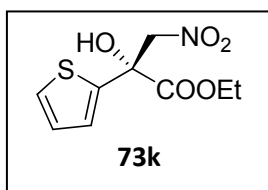
$[\alpha]_D^{25}$ -6.2 (*c* 1.11, CH₂Cl₂) (*ee* 52%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (2H, s), 7.92 (1H, s), 5.26 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.68 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.54-4.36 (2H, m), 4.47 (1H, br s), 1.37 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 170.3 (C), 139.1 (C), 132.4 (q, *J*_{C-F} = 33.9 Hz, C), 126.0 (q, *J*_{C-F} = 3.0 Hz, CH), 123.3 (hept, *J*_{C-F} = 3.8 Hz, CH), 122.9 (q, *J*_{C-F} = 273.3 Hz, CF₃), 80.4 (CH₂), 64.5 (CH₂), 13.8 (CH₃); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -63.4; MS (EI) *m/z* (%): 375 (M⁺, 0.1), 356 (21), 259 (46), 256 (38), 241 (100), 227 (28), 213 (34). HRMS: 375.0560, C₁₃H₁₁F₆NO₅ required 375.0541.

(*R*)-(-)-Ethyl 2-hydroxy-2-(naphthalen-2-yl)-3-nitropropanoate (73j)¹⁰³



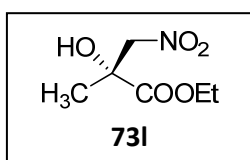
Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (92:8). Enantiomeric excess (75%) was determined by HPLC (Chiralcel OD–H), hexane–*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) tr = 34.6, minor enantiomer (*S*) tr = 12.3.

$[\alpha]_D^{25}$ -37.7 (*c* 1.01, CHCl₃) (*ee* 75%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.89-7.83 (3H, m), 7.67 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz), 7.56-7.51 (2H, m), 5.40 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.77 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.48-4.31 (2H, m), 4.39 (1H, br s), 1.36 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 171.6 (C), 133.6 (C), 133.2 (C), 133.0 (C), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 125.1 (CH), 122.3 (CH), 80.7 (CH₂), 76.2 (C), 63.7 (CH₂), 14.0 (CH₃).

(R)-(-)-Ethyl 2-hydroxy-3-nitro-2-(thiophen-2-yl)propanoate (73k)

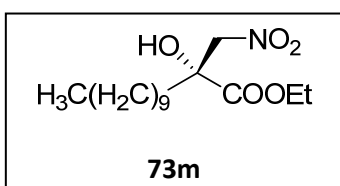
Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (92:8). Enantiomeric excess (56%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 15.6, minor enantiomer (*S*) *tr* = 14.8.

$[\alpha]_D^{25}$ –17.0 (*c* 0.45, CH₂Cl₂) (*ee* 56%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (1H, dd, *J* = 4.8, 0.8 Hz), 7.14 (1H, dd, *J* = 3.6, 0.8 Hz), 7.02 (1H, dd, *J* = 4.8, 3.6 Hz), 5.18 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.76 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.49–4.33 (2H, m), 4.46 (1H, br s), 1.37 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (C), 140.4 (C), 127.5 (CH), 126.8 (CH), 125.1 (CH), 80.6 (CH₂), 74.8 (C), 63.9 (CH₂), 13.9 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 245 (M⁺, 1.3), 172 (15), 126 (17), 111 (100). HRMS: 245.0350, C₉H₁₁NO₅S required 245.0358.

(R)-(+)-Ethyl 2-hydroxy-2-methyl-3-nitropropanoate (73l)^{55,56,103}

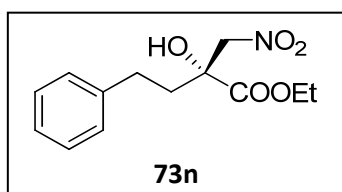
Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (80:20). Enantiomeric excess (78%) was determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 20.6, minor enantiomer (*S*) *tr* = 19.4.

$[\alpha]_D^{25}$ +15.3 (*c* 0.54, CH₂Cl₂) (*ee* 78%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.84 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 4.55 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 4.41–4.25 (2H, m), 3.76 (1H, br s), 1.45 (3H, s), 1.34 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 173.4 (C), 80.9 (CH₂), 72.4 (C), 63.1 (CH₂), 23.8 (CH₃), 14.0 (CH₃).

(R)-(+)-Ethyl 2-hydroxy-2-(nitromethyl)dodecanoate (73m)

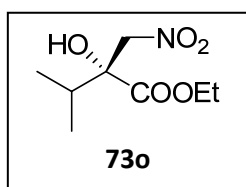
Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (95:5). Enantiomeric excess (78%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 98:2, 0.5 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 14.7, minor enantiomer (*S*) *tr* = 15.8.

$[\alpha]_D^{25}$ +8.4 (*c* 0.50, CH₂Cl₂) (*ee* 78%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.81 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 4.55 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 4.42–4.26 (2H, m), 3.70 (1H, br s), 1.73–1.55 (2H, m), 1.54–1.39 (1H, m), 1.33 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.24 (14H, m), 1.14–1.03 (1H, m), 0.87 (3H, t, *J* = 6.6 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 172.9 (C), 80.9 (CH₂), 75.2 (C), 63.0 (CH₂), 36.5 (CH₂), 31.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.1 (CH₃), 14.1 (CH₃); MS (FAB) *m/z* (%): 304 (M⁺ + H, 0.1). HRMS: 304.2112, C₁₅H₃₀NO₅ required 304.2124.

(R)-(+)-Ethyl 2-hydroxy-2-(nitromethyl)-4-phenylbutanoate (73n)^{55,56,103}

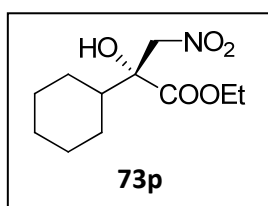
Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (90:10). Enantiomeric excess (82%) was determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 14.4, minor enantiomer (*S*) *tr* = 11.7.

$[\alpha]_D^{25}$ +23.8 (*c* 1.08, CH₂Cl₂) (*ee* 82%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.14 (5H, m), 4.84 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 4.59 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 4.41-4.24 (2H, m), 3.87 (1H, br s), 2.88-2.78 (1H, m), 2.54-2.44 (1H, m), 2.08-1.91 (2H, m), 1.34 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 172.6 (C), 140.2 (C), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 126.3 (CH), 80.8 (CH₂), 75.0 (C), 63.2 (CH₂), 38.2 (CH₂), 29.0 (CH₂), 14.0 (CH₃).

(R)-(+)-Ethyl 2-hydroxy-3-methyl-2-(nitromethyl)butanoate (73o)

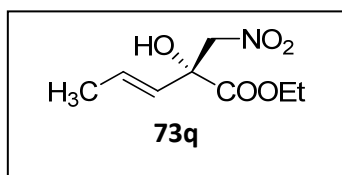
Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (80:20). Enantiomeric excess (80%) was determined by HPLC (2 x Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 99:1, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 104.9, minor enantiomer (*S*) *tr* = 110.4.

$[\alpha]_D^{25}$ +17.9 (*c* 0.37, CH₂Cl₂) (*ee* 80%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.82 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 4.66 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 4.35 (2H, qd, *J* = 7.2, 1.5 Hz), 3.57 (1H, br s), 1.97 (1H, hept, *J* = 6.9 Hz), 1.33 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.98 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.89 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 173.0 (C), 80.1 (CH₂), 77.5 (C), 62.9 (CH₂), 34.0 (CH), 16.8 (CH₃), 16.2 (CH₃), 14.0 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 206 (M⁺ + H, 0.2), 132 (22), 89 (60), 85 (22), 71 (100). HRMS: 206.1020, C₈H₁₅NO₅ required 206.0950.

(R)-(+)-Ethyl 2-cyclohexyl-2-hydroxy-3-nitropropanoate (73p)

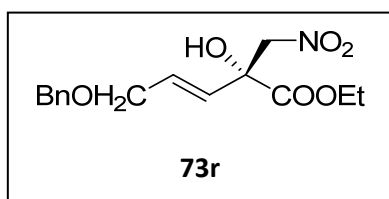
Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (80:20). Enantiomeric excess (78%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 11.6, minor enantiomer (*S*) *tr* = 12.3.

$[\alpha]_D^{25}$ +17.3 (*c* 1.05, CH₂Cl₂) (*ee* 78%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.81 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 4.68 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 4.39-4.28 (2H, m), 3.58 (1H, br s), 1.79-1.59 (5H, m), 1.40-1.01 (6H, m), 1.33 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 172.9 (C), 79.9 (CH₂), 77.6 (C), 62.9 (CH₂), 43.7 (CH), 26.7 (CH₂), 26.2 (CH₂), 26.0 (CH₂), 25.9 (CH₂), 25.8 (CH₂), 14.0 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 246 (M⁺ + H, 7), 172 (46), 129 (57), 117 (30), 111 (41), 83 (100), 55 (43). HRMS: 246.1344, C₁₁H₁₉NO₅ required 246.1263.

(*R,E*)-(-)-Ethyl 2-hydroxy-2-(nitromethyl)pent-3-enoate (73q)^{55,56,103}

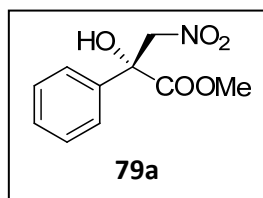
Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (90:10). Enantiomeric excess (73%) was determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 0.8 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 10.7, minor enantiomer (*S*) *tr* = 9.8.

$[\alpha]_D^{25}$ –46.7 (*c* 1.11, CHCl₃) (*ee* 73%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.18 (1H, m), 5.44 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.86 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.47 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.45–4.25 (2H, m), 3.79 (1H, br s), 1.74 (3H, dt, *J* = 6.6, 1.5 Hz), 1.33 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 171.8 (C), 130.7 (CH), 125.7 (CH), 79.9 (CH₂), 75.1 (C), 63.2 (CH₂), 17.6 (CH₃), 14.0 (CH₃).

(*R,E*)-(-)-Ethyl 5-(benzyloxy)-2-hydroxy-2-(nitromethyl)pent-3-enoate (73r)¹⁰³

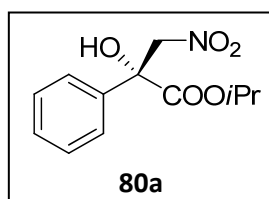
Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (90:10). Enantiomeric excess (80%) was determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 0.8 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 20.7, minor enantiomer (*S*) *tr* = 19.1.

$[\alpha]_D^{25}$ –27.1 (*c* 1.05, CHCl₃) (*ee* 80%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.30 (5H, m), 6.25 (1H, dt, *J* = 15.3, 4.8 Hz), 5.76 (1H, dt, *J* = 15.3, 1.8 Hz), 4.89 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 4.53 (2H, s), 4.49 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 4.42–4.26 (2H, m), 3.89 (1H, br s), 1.34 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) 171.4 (C), 137.7 (C), 131.6 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 125.7 (CH), 79.8 (CH₂), 75.1 (C), 72.7 (CH₂), 69.0 (CH₂), 63.4 (CH₂), 13.9 (CH₃).

(*R*)-(-)-Methyl 2-hydroxy-3-nitro-2-phenylpropanoate (79a)

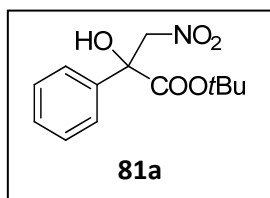
Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (92:8). Enantiomeric excess (70%) was determined by HPLC (Chiralcel OD–H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 15.9, minor enantiomer (*S*) *tr* = 13.1.

$[\alpha]_D^{25}$ –15.6 (*c* 0.54, CH₂Cl₂) (*ee* 70%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61–7.58 (2H, m), 7.41–7.26 (3H, m), 5.26 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.69 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.29 (1H, br s), 3.90 (3H, s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 172.2 (C), 136.2 (C), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 125.2 (CH), 80.7 (CH₂), 76.1 (C), 54.0 (CH₃); MS (EI) *m/z* (%): 225 (M⁺, 0.7), 166 (25), 105 (100), 77 (28) HRMS: 225.0639, C₁₀H₁₁NO₅ required 225.0637.

(R)-(-)-Isopropyl 2-hydroxy-3-nitro-2-phenylpropanoate (80a)

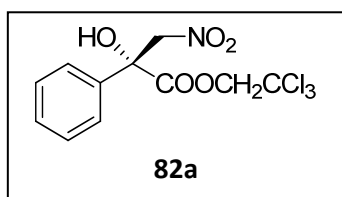
Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (92:8). Enantiomeric excess (62%) was determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 17.2, minor enantiomer (*S*) *tr* = 15.5.

$[\alpha]_D^{25}$ –2.3 (*c* 1.07, CH₂Cl₂) (*ee* 62%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.63–7.60 (2H, m), 7.44–7.37 (3H, m), 5.24 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 5.19 (1H, hept, *J* = 6.3 Hz), 4.67 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 4.24 (1H, br s), 1.35 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.29 (3H, d, *J* = 6.3 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 171.1 (C), 136.6 (C), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 125.2 (CH), 80.7 (CH₂), 75.9 (C), 71.9 (CH), 21.5 (CH₃), 21.4 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 253 (M⁺, 0.1), 166 (15), 105 (100), 77 (26). **HRMS**: 253.0945, C₁₂H₁₅NO₅ required 253.0950.

(+)-tert-Butyl 2-hydroxy-3-nitro-2-phenylpropanoate (81a)

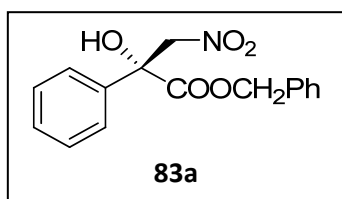
Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (92:8). Enantiomeric excess (69%) was determined by HPLC (Chiralcel OD–H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer *tr* = 8.9, minor enantiomer *tr* = 7.4.

$[\alpha]_D^{25}$ + 4.9 (*c* 0.59, CH₂Cl₂) (*ee* 69%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.55–7.51 (2H, m), 7.36–7.28 (3H, m), 5.13 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.58 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.17 (1H, br s), 1.44 (9H, s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 170.5 (C), 137.0 (C), 129.9 (CH), 128.9 (CH), 125.2 (CH), 85.0 (C), 80.8 (CH₂), 75.9 (C), 27.7 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 267 (M⁺, 0.1), 166 (31), 120 (36), 105 (100), 77 (23), 57 (72); **HRMS**: 267.1113 (M⁺), C₁₃H₁₇NO₅ required 267.1107.

(R)-(-)-Trichloroethyl 2-hydroxy-3-nitro-2-phenylpropanoate (82a)

Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (92:8). Enantiomeric excess (64%) was determined by HPLC (Chiralcel OD–H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 17.0, minor enantiomer (*S*) *tr* = 10.9.

$[\alpha]_D^{25}$ –9.4 (*c* 0.96, CH₂Cl₂) (*ee* 64%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.68–7.65 (2H, m), 7.43–7.10 (3H, m), 5.38 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 4.97 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.80 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.75 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 4.20 (1H, br s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 170.4 (C), 135.2 (C), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 125.4 (CH), 93.7 (C), 80.6 (CH₂), 76.2 (C), 75.9 (CH₂); **MS (EI) *m/z* (%)**: 341 (M⁺, 0.2), 166 (75), 123 (66), 105 (100), 91 (46), 77 (60). **HRMS**: 340.9639, C₁₁H₁₀Cl₃NO₅ required 340.9625.

(R)-(-)-Benzyl 2-hydroxy-3-nitro-2-phenylpropanoate (83a)

Purified by flash chromatography eluting with hexane–EtOAc (92:8). Enantiomeric excess (59%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 20.5, minor enantiomer (*S*) *tr* = 15.3.

$[\alpha]_D^{25}$ –26.5 (*c* 0.91, CH₂Cl₂) (*ee* 59%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58–7.55 (2H, m), 7.39–7.33 (6H, m), 7.31–7.25 (2H, m), 5.29 (2H, s), 5.25 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.67 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.25 (1H, br s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 171.6 (C), 136.2 (C), 134.2 (C), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 125.2 (CH), 80.7 (CH₂), 76.1 (C), 69.2 (CH₂); MS (EI) *m/z* (%): 302 (M⁺ + H, 0.2), 166 (54), 123 (31), 105 (100), 91 (97), 77 (15); HRMS: 302.1031, C₁₆H₁₆NO₅ required 302.1028.

5.2.6. Enantioselective Addition of Nitromethane to Hydrates of Arylglyoxal

5.2.6.1. General Procedure and Characterization of the Henry Products

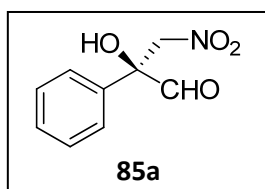
General Procedure

A solution of imino pyridine **1** (6.6 mg, 0.025 mmol) in isopropanol (1.5 mL) was added to Cu(OTf)₂ (9.0 mg, 0.025 mmol) contained in a Schlenk tube under nitrogen. The mixture was stirred for 1 h at rt. After this time, the arylglyoxal **84** (0.25 mmol) was added and the tube was introduced in a bath at -50 °C. Then, nitromethane (**38**, 2.5 mmol, 136 µL) was added followed by DIPEA (43.6 µL, 0.25 mmol). The reaction was stirred at -50°C overnight and then was quenched with 1 M HCl (15 mL). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 15 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated under reduced pressure to afford the product **85**. The yields of the different reactions are indicated in Tabla 25 of chapter 4.2.6.

General procedure for the synthesis of racemic products

Racemic compounds were prepared following the above procedure using racemic imino pyridine **1**.

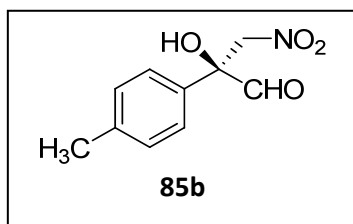
(S)-(-)-2-Hydroxy-3-nitro-2-phenylpropanal (**85a**)



Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (91%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) tr = 20.6, minor enantiomer (*R*) tr = 33.9.

$[\alpha]_D^{25}$ -72.7 (*c* 0.55, CH₂Cl₂) (*ee* 91%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (1H, s), 7.49-7.38 (5H, m), 5.23 (1H, d, *J* = 13.8 Hz) 4.80 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 4.53 (1H, br s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 195.6 (CH), 133.1 (C), 129.4 (CH), 129.4 (C), 125.3 (CH) 79.9 (CH₂), 79.8 (C); MS (ESI) *m/z* (%): 194.0451 (M⁺- H), C₉H₈NO₄ required 194.0453.

(S)-(-)-2-Hydroxy-3-nitro-2-*p*-tolylpropanal (**85b**)

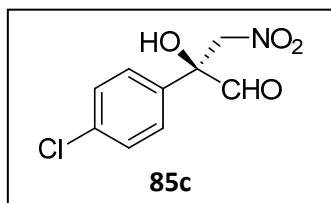


Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (89%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*-PrOH 85:15, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) tr = 15.9, minor enantiomer (*R*) tr = 26.5.

$[\alpha]_D^{25}$ -96.6 (*c* 0.55, CH₂Cl₂) (*ee* 89%); ¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 9.76 (1H, s), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 5.25 (1H, d, J = 13.8 Hz) 4.78 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.53 (1H, br s), 2.36 (3H, s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 195.5 (CH), 139.6 (C), 130.2 (C), 130.2 (CH), 125.2 (CH), 79.9 (CH₂), 79.7 (C), 21.0 (CH₃); **MS (ESI) m/z (%)**: 208.0611 (M^+ - H), C₁₀H₁₀NO₄ 208.0610.

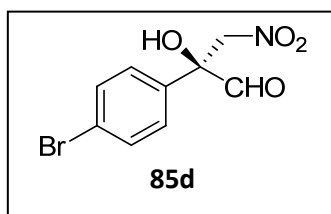
(S)-(-)-2-(4-Chlorophenyl)-2-hydroxy-3-nitropropanal (85c)



Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (85%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*-PrOH 85:15, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) tr = 17.0, minor enantiomer (*R*) tr = 22.1.

$[\alpha]_D^{25}$ -75.6 (c 0.77, CH₂Cl₂) (ee 85%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 9.75 (1H, s), 7.42 (4H, s), 5.23 (1H, d, J = 14.1 Hz) 4.76 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.64 (1H, br s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 195.3 (CH), 135.8 (C), 131.6 (C), 129.7 (CH), 126.8 (CH), 79.7 (CH₂), 79.5 (C); **MS (ESI) m/z (%)**: 228.0061 (M^+ - H), C₉H₇ClNO₄ required 228.0064.

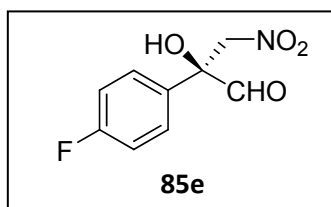
(S)-(-)-2-(4-Bromophenyl)-2-hydroxy-3-nitropropanal (85d)



Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (89%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) tr = 24.9, minor enantiomer (*R*) tr = 37.7.

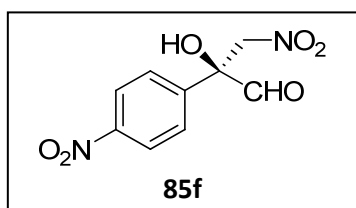
$[\alpha]_D^{25}$ -48.4 (c 0.88, CH₂Cl₂) (ee 89%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 9.75 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.7 Hz), 5.22 (1H, d, J = 14.1 Hz) 4.76 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.65 (1H, br s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 195.2 (CH), 132.6 (CH), 132.2 (C), 127.1 (CH), 124.0 (C) 79.6 (CH₂), 79.5 (C); **MS (ESI) m/z (%)**: 271.9559 (M^+ - H), C₉H₇BrNO₄ required 271.9558.

(S)-(-)-2-(4-Fluorophenyl)-2-hydroxy-3-nitropropanal (85e)



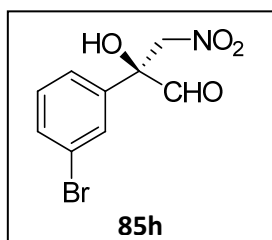
Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (89%) was determined by HPLC (Chiralpak AY-H), hexane-*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) tr = 13.1, minor enantiomer (*R*) tr = 27.7.

$[\alpha]_D^{25}$ -79.5 (c 0.46, CH₂Cl₂) (ee 89%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 9.76 (1H, s), 7.46 (2H, dd, J = 8.1, 4.8 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.24 (1H, d, J = 14.1 Hz) 4.77 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.63 (1H, br s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 195.5 (CH), 163.2 (C, d, J_{C-F} = 249.9 Hz), 128.8 (C, d, J_{C-F} = 3.0 Hz), 127.4 (CH, d, J_{C-F} = 8.3 Hz), , 116.6 (CH, d, J_{C-F} = 21.9 Hz), 79.8 (CH₂), 79.4 (C); **MS (ESI) m/z (%)**: 212 (M^+ - H), C₉H₇FNO₄ required 212.0359.

(S)-(-)-2-Hydroxy-3-nitro-2-(4-nitrophenyl)propanal (85f)

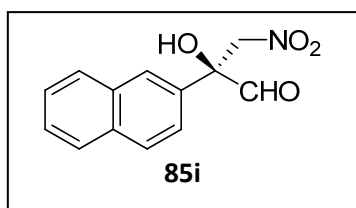
Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (81%) was determined by HPLC (Chiralpak AY-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 11.1, minor enantiomer (*R*) *tr* = 13.2.

$[\alpha]_D^{25}$ -14.2 (*c* 0.42, CH₂Cl₂) (*ee* 81%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 9.83 (1H, s), 8.31 (2H, d, *J* = 9.0, Hz), 7.73 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.29 (1H, d, *J* = 14.1 Hz) 4.80 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.77 (1H, br s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 195.1 (CH), 140.1 (C), 130.5 (C), 126.8 (CH), , 124.4 (CH), 79.7 (CH₂), 79.6 (C). **MS (ESI) *m/z* (%)**: 239.0301 (M⁺-H), C₉H₇N₂O₆ 239.0304.

(S)-(-)-2-(3-Bromophenyl)-2-hydroxy-3-nitropropanal (85h)

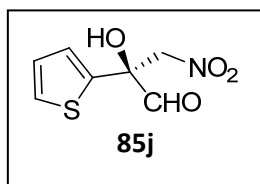
Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (86%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*-PrOH 85:15, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 15.6, minor enantiomer (*R*) *tr* = 34.1.

mp 63-65 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -36.0 (*c* 0.61, CH₂Cl₂) (*ee* 86%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 9.77 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.54 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.30 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 5.23 (1H, d, *J* = 14.1 Hz) 4.76 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.64 (1H, br s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 195.2 (CH), 135.4 (C), 132.6 (CH), 130.9 (CH), 128.7 (CH), 123.9 (CH), 123.7 (C), 79.7 (CH₂), 79.3 (C); **MS (ESI) *m/z* (%)**: 271.9557 (M⁺-H), C₉H₇BrNO₄ required 271.9558.

(S)-(-)-2-Hydroxy-2-(naphthalen-2-yl)-3-nitropropanal (85i)

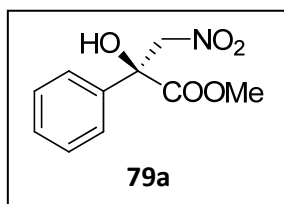
Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (86%) was determined by HPLC (Chiralpak AY-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 10.7, minor enantiomer (*R*) *tr* = 14.7.

$[\alpha]_D^{25}$ -42.0 (*c* 0.46, CH₂Cl₂) (*ee* 86%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 9.88 (1H, s), 7.99 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.93 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.89-7.85 (2H, m), 7.59-7.50 (3H, m), 5.38 (1H, d, *J* = 14.1 Hz) 4.89 (1H, d, *J* = 14.1 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 195.5 (CH), 133.2 (C), 133.1 (C), 130.3 (C), 129.5 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 125.5 (CH), 121.9 (CH), 80.0 (CH₂), 79.9 (C); **MS (ESI) *m/z* (%)**: 244.0611 (M⁺-H), C₁₃H₁₀NO₄ required 244.0610.

(S)-(-)-2-Hydroxy-3-nitro-2-(thiophen-2-yl)propanal (85j)

Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (93%) was determined by HPLC (Chiralpak AY-H), hexane-*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 19.3, minor enantiomer (*R*) *tr* = 28.3.

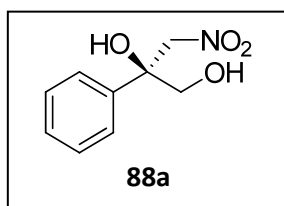
$[\alpha]_D^{25}$ -29.6 (*c* 0.66, CH₂Cl₂) (*ee* 93%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.73 (1H, s), 7.40 (1H, dd, *J* = 5.1, 0.9 Hz), 7.07 (1H, t, *J* = 5.1 Hz), 7.02 (1H, dd, *J* = 5.1, 0.9 Hz), 5.22 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 4.91 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 4.69 (1H, br s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 192.8 (CH), 136.9 (C), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 125.2 (CH), 79.4 (CH₂), 78.8 (C); MS (ESI) *m/z* (%): 200.0015 (M⁺-H), C₇H₆NO₄S required 200.0018.

5.2.6.2. Synthetic Transformations**(S)-Methyl 2-hydroxy-3-nitro-2-phenylpropanoate (79a)**First step: Oxidation

The procedure described by Chattopadhyay³⁴³ was followed. To a solution of **85a** (45 mg, 0.23 mmol, 81% *ee*) in acetonitrile (2.5 mL) and sodium phosphate buffer (pH = 6.5, 1 mL) was added TEMPO (9.8 mg, 0.0061 mmol) and NaClO₂ (52 mg, 0.46 mmol) and the mixture was heated at 55 °C for 3 h. After this time, the reaction was allowed to reach rt and was diluted with water (15 mL) and acidified with 2 M HCl. The resulting mixture was extracted with diethyl ether (4 x 20 mL). The combined organic layers were evaporated under reduced pressure.

Second step: Esterification

The crude acid obtained in the first step was dissolved in diethyl ether and the solution was cooled to 0 °C. A solution of CH₂N₂ in diethyl ether was added in small portions until the reaction was complete (TLC). Removal of the solvent under reduced pressure followed by purification by flash chromatography eluting with hexane/diethyl ether (9:1 to 8:2) gave 31.1 mg (61% for the two steps) of a compound that was identified as (*S*)-**79a**. Enantiomeric excess (80%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 12.4, minor enantiomer (*R*) *tr* = 16.3.

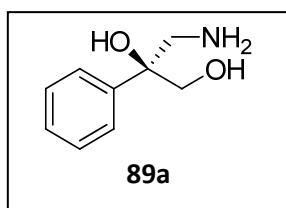
(S)-(-)-3-Nitro-2-phenylpropane-1,2-diol (88a)

A 2 M in THF solution of LiAlH₄ (76 μL, 0.15 mmol) was added to a solution of compound **85a** (30 mg, 0.15 mmol, 80% *ee*) in dry THF (1 mL) under nitrogen at -50 °C. The reaction was stirred at this temperature for 1 h. After this time, the reaction

was quenched by addition of 1 M HCl (15 mL) and the resulting solution was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Column chromatography eluting with CH₂Cl₂/EtOAc (95:5 to 50:50) gave 22.5 mg (75%) of nitrodiol **88a**. Enantiomeric excess (79%) was determined by HPLC (Chiralpak AD–H), hexane–*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 16.1, minor enantiomer (*R*) *tr* = 15.3.

mp 81–83 °C; $[\alpha]_D^{25}$ –7.0 (*c* 0.89, CH₂Cl₂) (*ee* 79%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.46 (5H, m), 5.00 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 4.95 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 4.19 (1H, br s), 3.78 (1H, d, *J* = 12.0 Hz) 3.73 (1H, d, *J* = 12.0 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 138.8 (C), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 125.0 (CH), 80.9 (CH₂), 76.4 (C), 68.9 (CH₂); **MS (ESI) *m/z* (%)**: 196.0608 (M⁺–H), C₉H₁₀NO₄ required 196.0610.

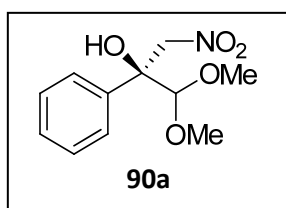
(*S*)-(+)-3-Amino-2-phenylpropane-1,2-diol (**89a**)



To a solution of **88a** (20 mg, 0.101 mmol) in ethanol (1 mL) was added 10% Pd/C (5 mg). The mixture was stirred vigorously at room temperature under a H₂ atmosphere (balloon) for 20 h. The catalyst was removed upon filtration through a short pad of celite eluting with ethanol. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was chromatographed through a short pad of silica gel eluting with EtOAc/EtOH (100:0 to 0:100) to give 12.1 mg (71%) of aminodiol **89a**.

$[\alpha]_D^{25}$ +0.4 (*c* 0.37, MeOH) (*ee* 79%); **¹H NMR (300 MHz, MeOD)** δ 7.49 (2H, dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz), 7.36 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.26 (1H, td, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 3.73 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 3.78 (1H, d, *J* = 11.4 Hz) 3.04 (1H, d, *J* = 13.5 Hz), 2.94 (1H, d, *J* = 13.5 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, MeOD)** δ 144.3 (C), 129.3 (CH), 128.1 (CH), 126.9 (CH), 78.0 (C), 69.3 (CH₂), 48.5 (CH₂); **MS (ESI) *m/z* (%)**: 166.0866 (M⁺–H), C₉H₁₂NO₂ required 166.0868.

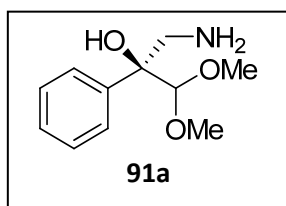
(*S*)-(+)-1,1-Dimethoxy-3-nitro-2-phenylpropan-2-ol (**90a**)



The procedure described by Vandewalle and Oppolzer³⁴⁴ was followed. To a solution of compound **85a** (150 mg, 0.76 mmol) in 2 mL of dry CH₂Cl₂ at –78 °C under N₂ was added methoxytrimethylsilane (Me₃SiOMe) (426 μL, 3.0 mmol) and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (15 μL). After stirring at –78 °C for 1 h, the reaction mixture was allowed to reach rt and stirring was continued for 1.5 h. At this point the reaction was cooled again to –78 °C and pyridine (150 μL) was added. After stirring at –78 °C for 10 min, saturated aqueous NaHCO₃ (25 mL) was added and the mixture was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to yield 177.0 mg (96%) of **90a**.

$[\alpha]_D^{25} +17.3$ (c 1.33, CH_2Cl_2) (*ee* 81%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58-7.54 (2H, m), 7.47-7.30 (3H, m), 4.99 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.91 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.31 (1H, s), 3.79 (1H, br s), 3.52 (3H, s), 3.32 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 138.3 (C), 128.29 (2xCH), 128.25 (CH), 126.1 (2xCH), 109.1 (CH), 79.3 (CH_2), 77.4 (C), 58.4 (CH_3), 58.2 (CH_3); **MS (ESI) m/z (%)**: 264.0845 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NNaO}_5$ required 264.0848.

(S)-(+)-3-Amino-1,1-dimethoxy-2-phenylpropan-2-ol (91a)

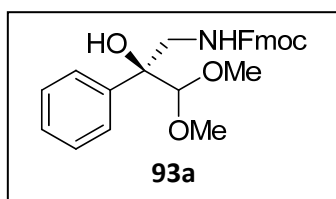


To a solution of compound **90a** (53 mg, 0.22 mmol) in methanol (2 mL) was added 10% Pd/C (20 mg). The mixture was stirred vigorously at room temperature under a H_2 atmosphere (balloon) for 20 h. The catalyst was removed upon filtration through a short pad of celite eluting with methanol.

The solvent was evaporated under reduced pressure to give 46.2 mg (99%) of **91a**.

$[\alpha]_D^{25} +9.5$ (c 1.15, MeOH) (*ee* 81%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.35-7.22 (3H, m), 4.25 (1H, s), 3.38 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.10 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 3.00 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 2.43 (3H, br s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 141.0 (C), 128.1 (2xCH), 127.2 (CH), 126.2 (2xCH), 110.1 (CH), 77.4 (C), 57.9 (CH_3), 57.8 (CH_3), 46.6 (CH_2); **MS (ESI) m/z (%)**: 234.1109 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4$ required 234.1106.

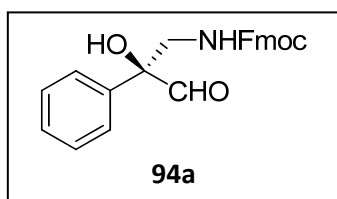
(S)-(+)-(9H-Fluoren-9-yl)methyl 2-hydroxy-3,3-dimethoxy-2-phenylpropylcarbamate (93a)



A solution of **91a** (15 mg, 0.095 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added to a solution of Fmoc-Cl (24.6 mg, 0.095 mmol) and triethylamine (19.8 μL , 0.14 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) cooled in an ice bath. After 20 min, the ice bath was removed and stirring was continued at rt for 2 h. The reaction was

quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (20 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Column chromatography eluting with hexane/ EtOAc (8:2) gave 26.1 mg (64%) of compound **93a**.

$[\alpha]_D^{25} +10.7$ (c 1.01, CHCl_3) (*ee* 81%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.50-7.41 (2H, m), 7.39-7.34 (4H, m), 7.30-7.26 (3H, m), 5.03 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.37-4.23 (3H, m), 4.18-4.09 (1H, m), 3.77 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.46 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.19 (1H, br s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 157.1 (C), 144.0 (C), 143.9 (C), 141.2 (C), 140.1 (C), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 126.3 (CH), 125.14 (CH), 125.07 (CH), 119.9 (CH), 109.6 (CH), 77.9 (C), 66.8 (CH_2), 58.3 (CH_3), 58.1 (CH), 47.1 (CH), 46.2 (CH_2); **MS (ESI) m/z (%)**: 456.1786 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5$ required 456.1787.

(S)-(-)-(9H-fluoren-9-yl)methyl 2-hydroxy-3-oxo-2-phenylpropylcarbamate (94a)

A solution of **93a** (20.0 mg, 0.0464 mmol) and aqueous 5% HCl (0.1 mL) in acetone (1 mL) was heated at reflux temperature for 3 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (15 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). The combined organic layers were

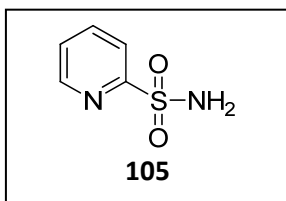
washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Purification by column flash chromatography eluting with hexane/EtOAc (8:2) gave 14.6 mg (81%) of compound **94a**.

$[\alpha]_D^{25}$ -43.4 (c 0.43, CHCl₃) (*ee* 81%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.68 (1H, s), 7.77 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.57-7.52 (3H, m), 7.46-7.30 (8H, m), 5.23 (1H, t, *J* = 5.7 Hz), 4.49 (1H, br s), 4.41-4.38 (2H, m), 4.26-4.18 (2H, m), 3.45 (1H, dd, *J* = 14.7, 4.5 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 198.8 (CH), 157.2 (C), 143.7 (C), 143.6 (C), 141.3 (C), 136.2 (C), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 125.6 (CH), 125.02 (CH), 124.96 (CH), 120.0 (CH), 82.5 (C), 67.3 (CH₂), 47.2 (CH₂), 47.1 (CH); MS (ESI) *m/z* (%): 426.1109 (M⁺ + K), C₂₄H₂₁KNO₄ required 426.1108.

5.2.7. Enantioselective Addition of Nitromethane to *N*-Sulfonylimines

5.2.7.1. Synthesis and Characterization of Noncommercial Sulfonamides

Pyridine-2-sulfonamide (**105**)³⁴⁵



1. First step

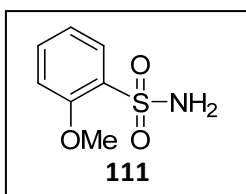
A commercial 5-10% aqueous solution of sodium hypochlorite (350 mL) contained in a dropping funnel was added dropwise to a solution of 2-mercaptopyridine (4.0 g, 34.2 mmol) in concentrated sulfuric acid (100 mL) at 0 °C. After 1 h, water (200 mL) was added and the mixture was extracted with dichloromethane (90 mL and 2 x 60 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to give 5.06 g (83%) of pyridine-2-sulfonyl chloride that was used in the next step without further purification.

2. Second step

A solution of pyridine-2-sulfonyl chloride (2.97 g, 16.7 mmol) in THF (35 mL) was added dropwise to a 28% aqueous solution of NH₃ (10.6 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt overnight. The mixture was concentrated under reduced pressure and hot dichloromethane (50 mL) was added to the resulting solid. The suspension was filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. This procedure was repeated 7 times more with 50 mL of dichloromethane each time to afford a total amount of 2.40 g (91%) of sulfonamide **105**.

mp 141-142 °C; **¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 8.71 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 8.07 (1H, td, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.93 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.64 (1H, ddd, *J* = 7.8, 4.8, 0.9 Hz), 7.45 (2H, br s).

2-Methoxybenzenesulfonamide (**111**)



1. First step

A commercial 5-10% aqueous solution of sodium hypochlorite (80 mL) contained in a dropping funnel was added dropwise to a solution of 2-methoxybenzenethiol (1.0 g, 7.1 mmol), in 37% HCl (23 mL) at 0 °C. After 1 h of reaction water (50 mL) were added and the mixture was extracted with dichloromethane (40 mL and 2 x 30 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to give 1.45 g (98%) of 2-methoxybenzene-1-sulfonyl chloride that was used in the next step without further purification.

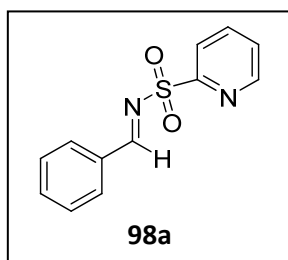
2. Second step

A solution of 2-methoxybenzene-1-sulfonyl chloride (1.47 g, 7.1 mmol) in THF (15 mL) was added dropwise to 28% aqueous solution of NH_3 (4.5 mL, 71.6 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt overnight. The mixture was diluted with 100 mL of water and extracted with dichloromethane (3 x 65 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography eluting with hexane/EtOAc (90:10 to 0:100) to give 1.03 g (78%) of sulfonamide **111**.

mp 159-161 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.73 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.60-7.54 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.08-7.03 (3H, m), 3.90 (3H, s).

5.2.7.2. Synthesis of *N*-Sulfonyl Imines

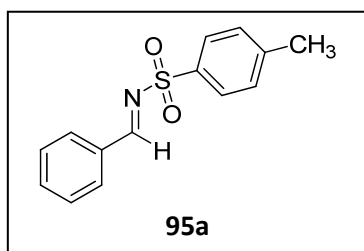
Imine **98a**³²¹



A solution of sulfonamide **105** (1.8 g, 11.39 mmol), benzaldehyde (**37a**, 1.05 mL, 10.4 mmol), activated 5 Å molecular sieves (1.70 g) and Amberlyst (225 mg) in toluene (35 mL) contained in a round bottom flask provided with a Dean–Stark system was refluxed under nitrogen for 48-60 h. The reaction mixture was cooled to rt and filtered through a sintered-glass funnel, washing the solid with dichloromethane (40 mL). The filtrates were evaporated under reduced pressure to give a solid that was washed several times with diethyl ether:hexane to give 2.21 g (87%) of pure product **98a**.

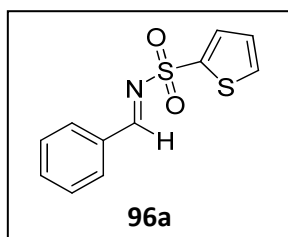
mp 142-144 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.31 (1H, s), 8.77 (1H, dq, $J = 4.5, 1.2$ Hz), 8.23-8.15 (2H, m), 8.10-8.08 (2H, m), 7.78-7.72 (2H, m), 7.59 (2H, t, $J = 7.8$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 174.9 (CH), 154.9 (C), 150.5 (CH), 139.1 (CH), 135.6 (CH), 132.0 (C), 131.5 (CH), 129.3 (CH), 128.0 (CH), 122.8 (CH); **MS (EI) m/z (%)**: 247 [($\text{M}^+ + \text{H}$), 2.8], 181 (14), 79 (100); **HRMS**: 247.0547 ($\text{M}^+ + \text{H}$), $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ required 247.0541.

Imine **95a**³⁴⁶



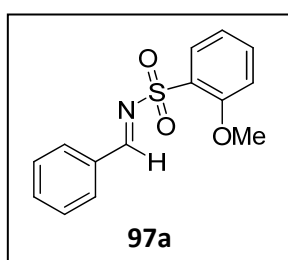
By using the same procedure as for the synthesis of **98a**, from 4-methylbenzenesulfonamide (1.88 g, 11.0 mmol), benzaldehyde (**37a**, 1.02 mL, 10.0 mmol), activated 5 Å molecular sieves (1.50 g), Amberlyst (200 mg) and toluene (30 mL), was obtained **95a** (2.26 g, 93%).

mp 109-111 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (1H, s), 7.97-7.88 (4H, m), 7.62 (1H, tt, $J = 6.6, 1.2$ Hz), 7.49 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 2.44 (3H, s).

Imine 96a³⁴⁷

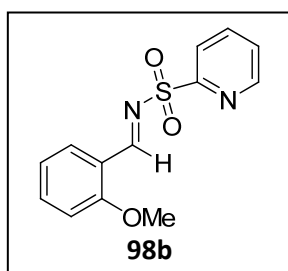
Following the same procedure as for the synthesis of **98a**, from thiophene-2-sulfonamide (1.58 g, 10.0 mmol), benzaldehyde (**37a**, 1.0 mL, 10.0 mmol), activated 5 Å molecular sieves (1.50 g), Amberlyst (200 mg) and toluene (30 mL), was obtained **96a** (2.3 g, 93%).

mp 108-109 °C; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 9.01 (1H, s), 7.97-7.94 (2H, m), 7.80 (1H, dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz), 7.71 (1H, dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz), 7.64 (1H, tt, *J* = 6.9, 1.2 Hz), 7.51 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.15 (1H, dd, *J* = 5.1, 3.9 Hz).

Imine 97a³⁴⁸

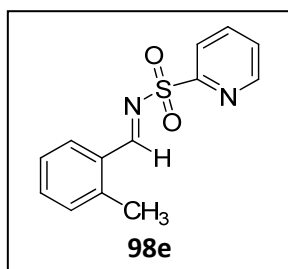
Following the same procedure as for the synthesis of **98a**, from 2-methoxybenzenesulfonamide (**111**, 1.0 g, 5.4 mmol), benzaldehyde (**37a**, 0.50 mL, 5.0 mmol), activated 5 Å molecular sieves (0.8 g), Amberlyst (110 mg) and toluene (20 mL), was obtained **97a** (850 mg, 63%).

mp 115-116 °C; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 9.14 (1H, s), 8.12 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz), 7.97-7.94 (2H, m), 7.66-7.55 (2H, m), 7.50 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.13 (1H, td, *J* = 7.8, 0.6 Hz), 6.97 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 3.82 (3H, s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 173.0 (CH), 157.1 (C), 135.6 (CH), 134.9 (CH), 132.5 (C), 131.3 (CH), 130.7 (CH), 129.2 (CH), 125.3 (C), 120.7 (CH), 112.3 (CH), 56.2 (CH₃).

Imine 98b

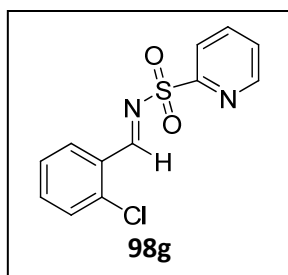
Following the same procedure as for the synthesis of **98a**, from sulfonamide **105** (500 mg, 3.2 mmol), 2-methoxybenzaldehyde (**37b**, 0.46 g, 3.35 mmol), activated molecular sieves 5 Å (0.5 g), Amberlyst (65 mg) and toluene (15 mL), was obtained **98b** (720 mg, 83%).

mp 116-118 °C; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 9.74 (1H, s), 8.73 (1H, dq, *J* = 4.5, 0.9 Hz), 8.23 (1H, dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz), 8.07 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.95 (1H, td, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.59 (1H, td, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.51 (1H, ddd, *J* = 7.8, 4.8, 1.2 Hz), 6.98 (2H, m), 3.93 (3H, s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 170.2 (CH), 162.1 (C), 156.1 (C), 150.3 (CH), 138.0 (CH), 137.5 (CH), 129.5 (CH), 127.1 (CH), 123.2 (CH), 120.84 (CH), 120.82 (C), 111.5 (CH), 55.7 (CH₃); **MS (EI) *m/z* (%)**: 277 [(M⁺ + H), 20], 181 (12), 79 (100); **HRMS**: 277.0645 (M⁺ + H), C₁₃H₁₃N₂O₃S required 277.0647.

Imine 98e

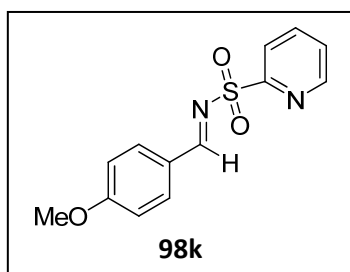
Following the same procedure as for the synthesis of **98a**, from sulfonamide **105** (500 mg, 3.2 mmol), 2-methylbenzaldehyde (**37e**, 0.40 mL, 3.35 mmol), activated 5 Å molecular sieves (0.5 g), Amberlyst (65 mg) and toluene (15 mL), was obtained **98e** (615 mg, 75%).

mp 109-111 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 7.97 (1H, td, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.55-7.47 (2H, m), 7.30-7.25 (2H, m), 2.64 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.7 (CH), 162.1 (C), 155.9 (C), 150.3 (CH), 142.8 (C), 138.1 (CH), 135.1 (CH), 131.6 (CH), 130.7 (CH), 130.3 (C), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 123.3 (CH), 19.6 (CH_3); **MS (EI)** m/z (%): 261 [($\text{M}^+ + \text{H}$), 0.5], 118 (59), 79 (100); **HRMS**: 261.0686 ($\text{M}^+ + \text{H}$), $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ required 261.0698.

Imine 98g

Following the same procedure as for the synthesis of **98a**, from sulfonamide **105** (500 mg, 3.2 mmol), 2-chlorobenzaldehyde (**37g**, 0.38 mL, 3.35 mmol), activated 5 Å molecular sieves (0.5 g), Amberlyst (65 mg) and toluene (15 mL), was obtained **98g** (717 mg, 81%).

mp 152-155 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.71 (1H, s), 8.76 (1H, dq, $J = 4.5, 0.9$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz), 7.99 (1H, td, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.56 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.34 (1H, t, $J = 7.5$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 170.7 (CH), 155.5 (C), 150.5 (CH), 139.4 (C), 138.1 (CH), 136.1 (CH), 130.6 (CH), 130.4 (CH), 129.7 (C), 127.38 (CH), 127.35 (CH), 123.5 (CH); **MS (EI)** m/z (%): 281 [($\text{M}^+ + \text{H}$), 0.7], 79 (100); **HRMS**: 281.0141 ($\text{M}^+ + \text{H}$), $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ required 281.0152.

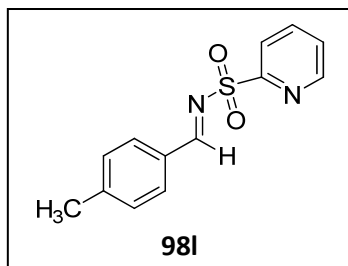
Imine 98k³⁴⁹

Following the same procedure as for the synthesis of **98a**, from sulfonamide **105** (500 mg, 3.2 mmol), 4-methoxybenzaldehyde (**37k**, 0.41 mL, 3.35 mmol), activated 5 Å molecular sieves (0.5 g), Amberlyst (65 mg) and toluene (15 mL), was obtained **98k** (669 mg, 77%).

mp 110-112 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (1H, s), 8.70 (1H, dq, $J = 4.8, 0.9$ Hz), 8.22 (1H, dt, $J = 8.1, 0.9$ Hz), 7.95 (1H, td, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.51 (1H, ddd, $J = 7.8, 4.8, 1.2$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 3.88 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 173.2 (CH), 165.7 (C),

156.2 (C), 150.3 (CH), 138.0 (CH), 134.2 (CH), 127.0 (CH), 125.1 (C), 123.1 (CH), 114.7 (CH), 55.7 (CH₃).

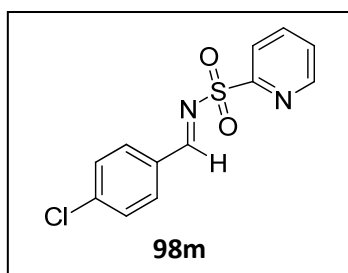
Imine **98l**³⁵⁰



Following the same procedure as for the synthesis of **98a**, from sulfonamide **105** (500 mg, 3.2 mmol), 4-methylbenzaldehyde (**37l**, 0.41 mL, 3.35 mmol), activated 5 Å molecular sieves (0.5 g), Amberlyst (65 mg) and toluene (15 mL), was obtained **98l** (681 mg, 83%).

mp 144-145 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (1H, s), 8.71 (1H, dq, *J* = 4.8, 0.9 Hz), 8.23 (1H, dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz), 7.96 (1H, td, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.85 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.52 (1H, ddd, *J* = 7.8, 4.8, 0.9 Hz), 7.29 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 2.43 (3H, s); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 174.1 (CH), 155.9 (C), 150.4 (CH), 147.0 (C), 138.1 (CH), 131.8 (CH), 130.0 (CH), 129.7 (C), 127.2 (CH), 123.3 (CH), 22.0 (CH₃).

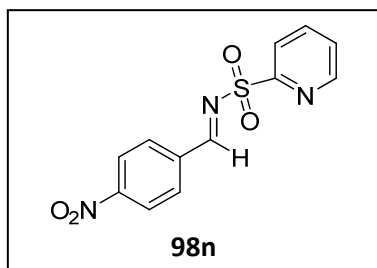
Imine **98m**³⁵⁰



Following the same procedure as for the synthesis of **98a**, from sulfonamide **105** (500 mg, 3.2 mmol), 4-chlorobenzaldehyde (**37m**, 0.47 g, 3.35 mmol), activated 5 Å molecular sieves (0.5 g), Amberlyst (65 mg) and toluene (15 mL), was obtained **98m** (733 mg, 83%).

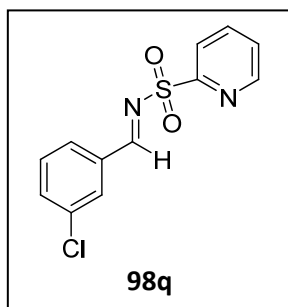
mp 163-165 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (1H, s), 8.73 (1H, dq, *J* = 4.8, 0.6 Hz), 8.25 (1H, dt, *J* = 7.8, 0.6 Hz), 7.99 (1H, td, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.92 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.55 (1H, ddd, *J* = 7.8, 4.8, 1.2 Hz), 7.49 (2H, d, *J* = 8.7 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 172.9 (CH), 155.5 (C), 150.4 (CH), 142.0 (C), 138.2 (CH), 132.7 (CH), 130.6 (C), 129.7 (CH), 127.4 (CH), 123.4 (CH).

Imine **98n**³⁵¹



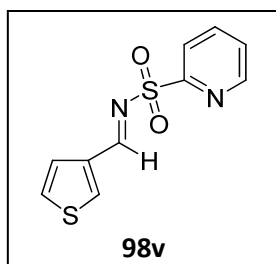
Following the same procedure as for the synthesis of **98a**, from sulfonamide **105** (500 mg, 3.2 mmol), 4-nitrobenzaldehyde (**37n**, 0.51 g, 3.35 mmol), activated 5 Å molecular sieves (0.5 g), Amberlyst (65 mg), and toluene (15 mL), was obtained **98n** (753 mg, 82%).

mp 192-194 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.17 (1H, s), 8.72 (1H, dq, *J* = 4.8, 0.9 Hz), 8.42 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.17 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.07 (1H, td, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.93 (1H, dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz), 7.64 (1H, ddd, *J* = 7.8, 4.8, 1.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ 192.3 (CH), 159.7 (C), 150.6 (C), 149.6 (CH), 140.0 (C), 138.5 (CH), 130.6 (CH), 126.6 (CH), 124.2 (CH), 120.4 (CH).

Imine 98q

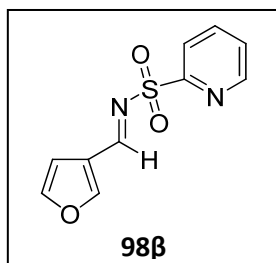
Following the same procedure as for the synthesis of **98a**, from sulfonamide **105** (500 mg, 3.2 mmol), 3-chlorobenzaldehyde (**37q**, 0.39 mL, 3.35 mmol), 5 Å activated molecular sieves (0.5 g), Amberlyst (65 mg) and toluene (15 mL), was obtained **98q** (664 mg, 75%).

mp 133-135 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.22 (1H, s), 8.73 (1H, dq, $J = 4.5, 0.9$ Hz), 8.26 (1H, dt, $J = 7.8, 0.9$ Hz), 8.02-7.97 (2H, m), 7.83 (1H, dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz), 7.61 (1H, dq, $J = 7.8, 0.9$ Hz), 7.55 (1H, ddd, $J = 7.8, 4.8, 1.2$ Hz), 7.46 (1H, t, $J = 7.8$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.9 (CH), 155.5 (C), 150.5 (CH), 138.2 (2xCH), 135.5 (C), 135.1 (CH), 134.4 (C), 130.5 (CH), 130.4 (CH), 123.5 (CH); **MS (EI) m/z (%)**: 281 [($\text{M}^+ + \text{H}$), 10], 215 (12), 154 (13), 111 (26), 79 (100); **HRMS**: 281.0139 ($\text{M}^+ + \text{H}$), $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ required 281.0152.

Imine 98v

Following the same procedure as for the synthesis of **98a**, from sulfonamide **105** (500 mg, 3.2 mmol), thiophene-3-carbaldehyde (**37v**, 0.30 mL, 3.35 mmol), activated 5 Å molecular sieves (0.5 g), Amberlyst (65 mg) and toluene (15 mL), was obtained **98v** (513 mg, 64%).

mp 161-163 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.21 (1H, s), 8.71 (1H, dq, $J = 4.5, 0.9$ Hz), 8.24-8.21 (2H, m), 7.96 (1H, td, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 5.9, 0.9$ Hz), 7.52 (1H, ddd, $J = 7.8, 4.8, 1.2$ Hz), 7.39 (1H, ddd, $J = 5.1, 2.7, 0.6$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 167.0 (CH), 155.9 (C), 150.4 (CH), 139.3 (CH), 138.1 (CH), 137.0 (C), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 123.3 (CH); **HRMS (ESI)**: 274.9925 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}_2$ required 274.9925.

Imine 98β

Following the same procedure as for the synthesis of **98a**, from sulfonamide **105** (500 mg, 3.2 mmol), furane-3-carbaldehyde (**37β**, 0.29 mL, 3.35 mmol), activated molecular sieves 5 Å (0.5 g), Amberlyst (65 mg) and toluene (15 mL), was obtained **98β** (523 mg, 70%).

mp 146-147 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.20 (1H, s), 8.71 (1H, dq, $J = 4.5, 0.9$ Hz), 8.21 (1H, dt, $J = 7.8, 0.9$ Hz), 8.16 (1H, t, $J = 0.9$ Hz), 7.96 (1H, td, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.54-7.50 (2H, m), 6.85 (1H, d, $J = 1.8$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 165.9 (CH), 155.8 (C), 152.9 (CH), 150.4 (CH), 145.5 (CH), 138.1 (CH), 127.2 (CH), 123.4 (C), 123.3 (CH), 108.0 (CH); **HRMS (ESI)**: 259.0151 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$ required 259.0153.

5.2.7.3. General Procedure and Characterization of the Aza-Henry Products

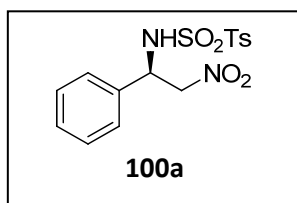
General Procedure

A solution of amino pyridine **29** (9.7 mg, 0.04 mmol) in dry diethyl ether (1.2 mL) was added to a suspension of previously dried $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (14.4 mg, 0.04 mmol) and activated 4Å MS (10 mg) in nitromethane (0.6 mL) contained in a Schlenk tube under nitrogen. The mixture was stirred for 1 h at room temperature until the formation of a deep blue solution. The imine **98** (0.2 mmol) dissolved in dry 3:2 diethyl ether:nitromethane (0.4 mL) was added via syringe and the reaction flask was introduced in a bath at the reaction temperature. After 10 min, DIPEA (10 μL , 0.06 mmol) dissolved in diethyl ether (0.2 mL) was added and the reaction mixture was stirred for the indicated time. The mixture was filtered through a short pad of silica gel eluting with hexane/EtOAc (6:4). The filtrate was concentrated under reduced pressure and chromatographed eluting with hexane/EtOAc mixtures to give the corresponding products. The yields of the different reactions are indicated in Tabla 26 and Tabla 31 of chapter 4.2.7.

General procedure for the synthesis of racemic products

A solution of imine (0.1 mmol), nitromethane (54 μL , 1 mmol) and DIPEA (17.4 μL , 0.1 mmol) in dichloromethane (1 mL) was stirred at room temperature for 4 h. The racemic products were isolated following the usual work up.

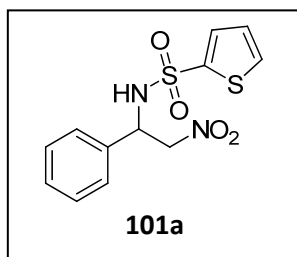
(*R*)-(-)-4-Methyl-*N*-(2-nitro-1-phenylethyl)benzenesulfonamide (**100a**)¹²⁹



Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (18%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 51.8, minor enantiomer (*S*) *tr* = 45.0.

mp 155-157 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -14.5 (*c* 0.11, CH_2Cl_2) (*ee* 18%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.26-7.20 (5H, m), 7.12-7.08 (2H, m), 5.69 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.00 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 4.84 (1H, dd, *J* = 12.9, 6.6 Hz), 4.66 (1H, dd, *J* = 12.9, 6.3 Hz), 2.40 (3H, s).

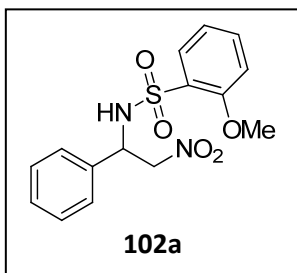
N-(2-nitro-1-phenylethyl)thiophene-2-sulfonamide (**101a**)



Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (11%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*-PrOH 85:15, 1 mL/min, major enantiomer *tr* = 44.5, minor enantiomer *tr* = 32.0.

mp 116-118 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -0.69 (c 0.51, CH₂Cl₂) (ee 8%); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.98 (1H, br s), 7.74 (1H, dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz), 7.29-7.20 (6H, m), 6.92 (1H, dd, *J* = 4.8, 3.6 Hz), 5.08 (1H, m), 4.86 (1H, dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz), 4.68 (1H, dd, *J* = 13.2, 9.9 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ 141.6 (C), 136.0 (C), 132.6 (CH), 131.8 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 78.9 (CH₂), 55.8 (CH); MS (EI) *m/z* (%): 312 (M⁺, 0.1), 251 (17), 146 (100), 104 (22); HRMS: 312.0238, C₁₂H₁₂N₂O₄S required 312.0238.

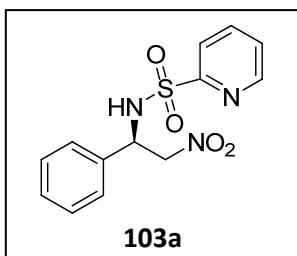
2-Methoxy-*N*-(2-nitro-1-phenylethyl)benzenesulfonamide (102a)



Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (23%) was determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer *tr* = 19.8, minor enantiomer *tr* = 16.5.

$[\alpha]_D^{25}$ -2.5 (c 0.90, CH₂Cl₂) (ee 23%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.46 (1H, td, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 7.18 (3H, m), 7.02 (3H, m), 6.73 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.98 (1H, t, *J* = 8.4 Hz), 4.88 (2H, m), 4.63 (1H, m); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 155.8 (C), 135.4 (C), 134.9 (CH), 130.1 (CH), 128.91 (CH), 128.86 (CH), 126.6 (C), 126.5 (CH), 120.4 (CH), 111.7 (C), 78.7 (CH₂), 55.9 (CH₃), 55.6 (CH); HRMS (ESI): 359.0676 (M⁺ + Na), C₁₅H₁₆N₂NaO₅S required 359.0678.

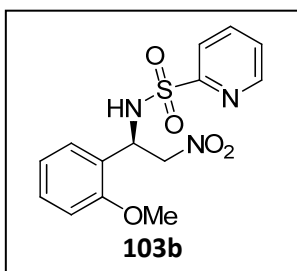
(*R*)-(-)-*N*-(2-Nitro-1-phenylethyl)pyridine-2-sulfonamide (103a)



Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (83%) was determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 23.8, minor enantiomer (*S*) *tr* = 29.7.

mp 114-116 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -17.1 (c 0.52, CH₂Cl₂) (ee 83%); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.49 (1H, dq, *J* = 4.5, 0.9 Hz), 7.86 (1H, td, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.48 (1H, ddd, *J* = 7.5, 4.5, 0.9 Hz), 7.24-7.14 (5H, s), 5.16 (1H, m), 4.85 (1H, dd, *J* = 13.2, 5.4 Hz), 4.78 (1H, dd, *J* = 13.2, 9.6 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157.3 (C), 149.6 (CH), 138.1 (CH), 136.4 (C), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 126.9 (CH), 126.6 (CH), 121.2 (CH), 78.7 (CH₂), 55.7 (CH); MS (EI) *m/z* (%): 261 [(M⁺-NO₂), 0.1*, 149 (30), 102 (58), 94 (89), 91 (57), 78 (91), 77 (73), 51 (100)]; HRMS: 261.0695, C₁₃H₁₃N₂O₂S required 261.0700.

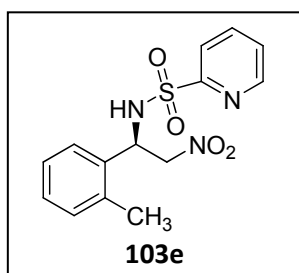
(*R*)-(-)-*N*-(1-(2-Methoxyphenyl)-2-nitroethyl)pyridine-2-sulfonamide (103b)



Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (78%) was determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 38.0, minor enantiomer (*S*) *tr* = 44.2.

mp 134-135 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -23.6 (c 0.48, CH₂Cl₂) (*ee* 78%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.39 (1H, dq, *J* = 4.5, 0.9 Hz), 7.81 (1H, dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz), 7.72 (1H, td, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 7.29 (1H, ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz), 7.15 (1H, td, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 6.93 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz), 6.71 (2H, m), 6.36 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 5.28 (1H, m), 4.93 (1H, dd, *J* = 12.9, 7.5 Hz), 4.72 (1H, dd, *J* = 12.9, 6.6 Hz), 3.84 (3H, s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 157.1 (C), 156.5 (C), 149.7 (CH), 137.6 (CH), 130.2 (CH), 129.7 (CH), 126.5 (CH), 122.3 (C), 121.8 (CH), 120.8 (CH), 110.7 (CH), 77.6 (CH₂), 55.4 (CH), 55.1 (CH₃); **HRMS (ESI)**: 360.0631 (M⁺ + Na), C₁₄H₁₅N₃NaO₅S required 360.0630.

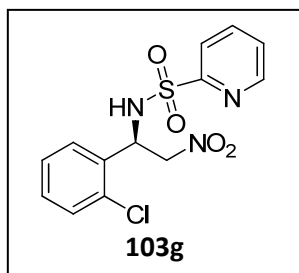
(R)-(-)-N-(2-Nitro-1-*o*-tolylethyl)pyridine-2-sulfonamide (103e)



Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (58%) was determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 21.1, minor enantiomer (*S*) *tr* = 24.8.

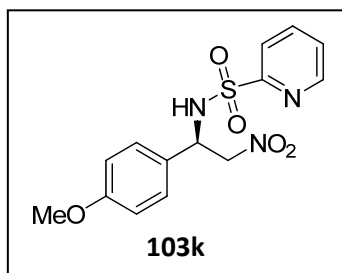
mp 109-101 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -3.3 (c 0.49, CH₂Cl₂) (*ee* 58%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.48 (1H, dq, *J* = 5.4, 0.9 Hz), 7.82-7.71 (2H, m), 7.40-7.36 (1H, m), 7.17-7.13 (1H, m), 7.10-6.96 (3H, m), 6.65 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 5.54 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 4.89 (1H, dd, *J* = 13.5, 7.8 Hz), 4.68 (1H, dd, *J* = 13.5, 6.6 Hz), 2.27 (3H, s); **¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃)** δ 157.0 (C), 149.8 (CH), 138.0 (CH), 135.6 (C), 133.4 (C), 130.8 (CH), 128.7 (CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 126.1 (CH), 121.9 (CH), 78.3 (CH₂), 51.8 (CH), 19.0 (CH₃); **HRMS (ESI)**: 344.0683 (M⁺ + Na), C₁₄H₁₅N₃NaO₄S required 344.0681.

(R)-(-)-N-(1-(2-Chlorophenyl)-2-nitroethyl)pyridine-2-sulfonamide (103g)



Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (54%) was determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 70:30, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 13.7, minor enantiomer (*S*) *tr* = 33.1.

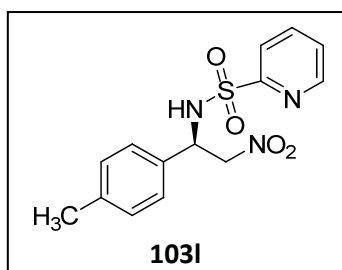
mp 127-128 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -13.5 (c 0.27, CH₂Cl₂) (*ee* 54%); **¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 9.17 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 8.45 (1H, dq, *J* = 4.8, 0.9 Hz), 7.87 (1H, td, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.72 (1H, dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz), 7.46 (1H, ddd, *J* = 7.8, 4.8, 1.2 Hz), 7.46-7.42 (1H, m), 7.32-7.29 (1H, m), 7.20-7.13 (2H, m), 5.63 (1H, dt, *J* = 9.9, 4.2 Hz), 4.82 (1H, dd, *J* = 13.2, 4.2 Hz), 4.65 (1H, dd, *J* = 13.2, 9.9 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 156.8 (C), 149.6 (CH), 138.1 (CH), 133.8 (C), 131.3 (C), 129.7 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 127.2 (CH), 126.7 (CH), 121.1 (CH), 77.7 (CH₂), 52.3 (CH); **HRMS (ESI)**: 342.0323 (M⁺ + Na), C₁₃H₁₂ClN₃NaO₄S required 342.0315.

(R)-(-)-N-(1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroethyl)pyridine-2-sulfonamide (103k)

Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (66%) was determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 31.1, minor enantiomer (*S*) *tr* = 36.4.

mp 110-112 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -43.4 (*c* 0.47, CH₂Cl₂) (*ee* 66%); **¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 8.82 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.51

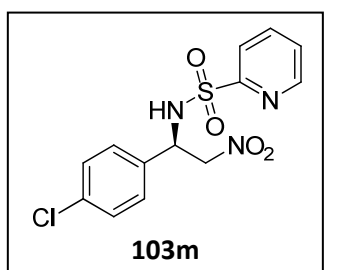
(1H, dq, *J* = 4.5, 0.9 Hz), 7.87 (1H, td, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.68 (1H, dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz), 7.49 (1H, ddd, *J* = 7.5, 4.5, 0.9 Hz), 7.12 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.70 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.06 (1H, q, *J* = 8.1 Hz), 4.86-4.77 (2H, m), 3.67 (3H, s); **¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 158.8 (C), 157.4 (C), 149.6 (CH), 138.1 (CH), 128.3 (C), 128.2 (CH), 126.5 (CH), 121.3 (CH), 113.6 (CH), 78.8 (CH₂), 55.2 (CH), 55.0 (CH₃); **HRMS (ESI)**: 360.0640 (M⁺ + Na), C₁₄H₁₅N₃NaO₅S required 360.0630.

(R)-(-)-N-(2-Nitro-1-*p*-tolylethyl)pyridine-2-sulfonamide (103l)

Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (60%) was determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 23.2, minor enantiomer (*S*) *tr* = 27.6.

mp 144-145 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -29.8 (*c* 0.58, CH₂Cl₂) (*ee* 60%); **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.55 (1H, dq, *J* = 4.8, 0.9 Hz), 7.87

(1H, dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz), 7.80 (1H, td, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 7.43 (1H, ddd, *J* = 7.2, 4.8, 1.5 Hz), 7.07-7.00 (4H, m), 6.25 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 5.22 (1H, q, *J* = 6.6 Hz), 4.92 (1H, dd, *J* = 13.2, 6.6 Hz), 4.77 (1H, dd, *J* = 13.2, 6.3 Hz), 2.27 (3H, s); **¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 157.4 (C), 149.6 (CH), 138.1 (CH), 137.2 (C), 133.5 (C), 128.7 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 121.2 (CH), 78.7 (CH₂), 55.4 (CH), 20.5 (CH₃); **HRMS (ESI)**: 344.0675 (M⁺ + Na), C₁₄H₁₅N₃NaO₄S required 344.0681.

(R)-(-)-N-(1-(4-Chlorophenyl)-2-nitroethyl)pyridine-2-sulfonamide (103m)

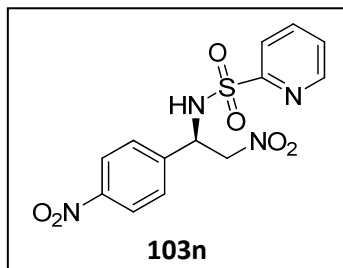
Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (66%) was determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 26.8, minor enantiomer (*S*) *tr* = 37.7.

mp 163-165 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -35.9 (*c* 0.48, CH₂Cl₂) (*ee* 66%); **¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 9.00 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 8.50

(1H, dq, *J* = 4.8, 0.9 Hz), 7.89 (1H, td, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 7.71 (1H, dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz), 7.51 (1H, ddd, *J* = 7.8, 4.8, 0.9 Hz), 7.27-7.21 (4H, m), 5.16-5.08 (1H, m), 4.86 (1H, dd, *J* = 13.2, 5.4 Hz), 4.77 (1H, dd, *J* = 13.2, 9.6 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 157.2 (C), 149.7 (CH), 138.2 (CH), 135.5 (C), 132.6 (C), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 126.6 (CH), 121.4

(CH), 78.3 (CH₂), 55.0 (CH); **HRMS (ESI)**: 342.0319 (M⁺ + Na), C₁₃H₁₂ClN₃NaO₄S required 342.0315.

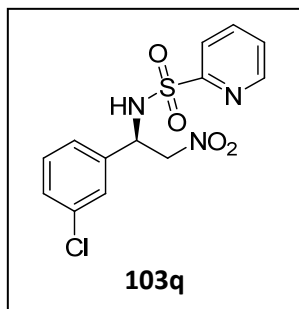
(R)-(-)-N-(2-Nitro-1-(4-nitrophenyl)ethyl)pyridine-2-sulfonamide (103n)



Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (58%) was determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 70:30, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) tr = 30.9, minor enantiomer (*S*) tr = 45.5.

mp 192-194 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -27.2 (c 0.14, CH₂Cl₂) (*ee* 58%); **¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 9.17 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 8.48 (1H, dq, *J* = 4.8, 0.9 Hz), 8.06 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.89 (1H, td, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.73 (1H, dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz), 7.55 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.49 (1H, ddd, *J* = 7.8, 4.8, 1.2 Hz), 5.29 (1H, m), 4.94 (1H, dd, *J* = 13.5, 5.1 Hz), 4.82 (1H, dd, *J* = 13.5, 9.6 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 157.0 (C), 149.7 (CH), 147.0 (C), 144.0 (C), 138.3 (CH), 128.6 (CH), 126.8 (CH), 123.2 (CH), 121.3 (CH), 77.9 (CH₂), 54.9 (CH); **HRMS (ESI)**: 353.0556 (M⁺ + Na), C₁₃H₁₂N₄NaO₆S required 353.0556.

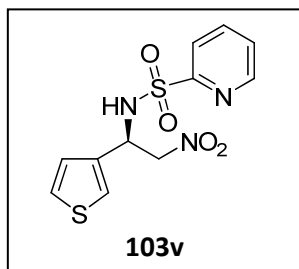
(R)-(-)-N-(2-Nitro-1-phenylethyl)pyridine-2-sulfonamide (103q)



Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (34%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*-PrOH 75:25, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) tr = 19.5, minor enantiomer (*S*) tr = 17.1.

mp 147-148 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -15.5 (c 0.59, CH₂Cl₂) (*ee* 34%); **¹H NMR (300 MHz, MeOD)** δ 8.96 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.49 (1H, dq, *J* = 4.5, 0.9 Hz), 7.86 (1H, td, *J* = 7.8, 1.8 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.48 (1H, ddd, *J* = 7.5, 4.5, 0.9 Hz), 7.24-7.14 (5H, s), 5.16 (1H, m), 4.85 (1H, dd, *J* = 13.2, 5.4 Hz), 4.78 (1H, dd, *J* = 13.2, 9.6 Hz); **¹³C NMR (75.5 MHz, MeOD)** δ 157.3 (C), 149.6 (CH), 138.1 (CH), 136.4 (C), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 126.9 (CH), 126.6 (CH), 121.2 (CH), 78.7 (CH₂), 55.7 (CH); **HRMS (ESI)**: 364.0139 (M⁺ + Na), C₁₃H₁₂ClN₃NaO₄S required 364.0135.

(R)-(-)-N-(2-Nitro-1-(thiophen-3-yl)ethyl)pyridine-2-sulfonamide (103v)

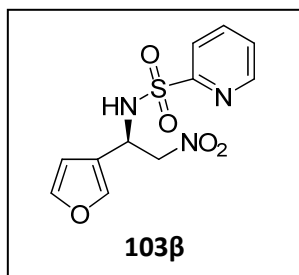


Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (77%) was determined by HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 75:25, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) tr = 18.5, minor enantiomer (*S*) tr = 20.5.

mp 135-136 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -32.8 (c 0.24, CH₂Cl₂) (*ee* 77%); **¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 8.84 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 8.53 (1H, dq, *J* = 4.5, 0.9 Hz), 7.91 (1H, td, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 7.74 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.52 (1H, ddd, *J* =

7.5, 4.5, 0.9 Hz), 7.33-7.28 (2H, m), 6.94 (1H, dd, $J = 5.1, 1.5$ Hz), 5.27-5.19 (1H, m), 4.87 (1H, dd, $J = 13.2, 5.4$ Hz), 4.78 (1H, dd, $J = 13.2, 9.3$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, DMSO- d_6) δ 157.3 (C), 149.6 (CH), 138.2 (CH), 137.2 (C), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 126.2 (CH), 123.4 (CH), 121.2 (CH), 78.5 (CH₂), 51.5 (CH); HRMS (ESI): 336.0095 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), C₁₁H₁₁N₃NaO₄S₂ required 336.0089.

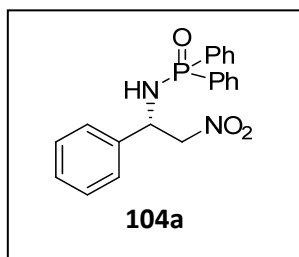
(R)-(-)-N-(1-(Furan-3-yl)-2-nitroethyl)pyridine-2-sulfonamide (103 β)



Purified according to the general procedure. Enantiomeric excess (60%) was determined by HPLC (Chiralpak AY-H), hexane-*i*-PrOH 70:30, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) $t_r = 32.8$, minor enantiomer (*S*) $t_r = 27.9$.

mp 152-154 °C; $[\alpha]_D^{25} -15.0$ (c 0.25, CH₂Cl₂) (ee 60%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.60 (1H, dq, $J = 4.8, 0.9$ Hz), 7.98 (1H, td, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.82 (1H, dt, $J = 7.8, 0.9$ Hz), 7.57 (1H, ddd, $J = 7.5, 4.5, 0.9$ Hz), 7.43-7.42 (2H, m), 6.32 (1H, s), 5.16-5.08 (1H, m), 4.83 (1H, dd, $J = 12.9, 5.7$ Hz), 4.76 (1H, dd, $J = 12.9, 8.7$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, DMSO- d_6) δ 157.4 (C), 149.7 (CH), 143.4 (CH), 140.4 (C), 138.3 (CH), 126.8 (CH), 121.4 (C), 121.3 (CH), 108.9 (CH), 78.4 (CH₂), 48.0 (CH); HRMS (ESI): 320.0316 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), C₁₁H₁₁N₃NaO₅S required 320.0317.

(S)-(+)-N-(2-Nitro-1-phenylethyl)-P,P-diphenylphosphinic amide (104a)¹³⁴

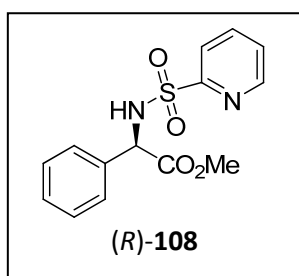


Purified by flash chromatography eluting with hexane-EtOAc (20:80). Enantiomeric excess (7%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) $t_r = 15.8$, minor enantiomer (*R*) $t_r = 29.5$.

mp 197-198 °C; $[\alpha]_D^{25} +3.1$ (c 0.96, CH₂Cl₂) (ee 7%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93-7.67 (4H, m), 7.59-7.10 (11H, m), 4.97-4.77 (3H, m), 4.36 (1H, dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz).

5.2.7.4. Synthetic Modifications. Determination of the Absolute Stereochemistry

(R)-(-)-Methyl 2-phenyl-2-(pyridine-2-sulfonamido)acetate (108)

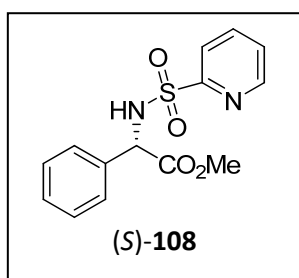


To a solution of **103a** (50.0 mg, 0.16 mmol) in MeOH (3 mL) under nitrogen was added a 30 % solution of NaOMe in MeOH (46.3 μL , 0.24 mmol) and the resulting solution was stirred at rt for 10 min. This methanolic solution was cooled to -78 °C and a stream of O₃ was passed through during 60 min. The reaction was purged with N₂ to remove the excess of O₃. The

resulting solution was allowed to reach rt, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.4 mL) was added and the mixture was heated at reflux temperature for 3.5 h. After cooling to rt, saturated aqueous NaHCO_3 (10 mL) was added, the organic solvent was removed under reduced pressure, and the resulting aqueous solution was extracted with dichloromethane (3 × 15 mL), washed with brine (10 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The mixture was purified by column chromatography eluting with hexane/EtOAc 7:3 to give 35.7 mg (71%) of (*R*)-**108**. Enantiomeric excess (64%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane:*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *tr* = 13.4, minor enantiomer (*S*) *tr* = 12.4.

$[\alpha]_D^{25}$ -38.7 (*c* 0.53, CHCl_3) (*ee* 64%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (1H, dq, *J* = 4.5, 0.9 Hz), 7.82-7.74 (2H, m), 7.43-7.39 (1H, m), 7.29-7.23 (5H, m), 6.13 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 5.40 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 3.67 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 170.5, (C), 157.8 (C), 149.7 (CH), 137.8 (CH), 135.4 (C), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 126.5 (CH), 121.7 (CH), 60.1 (CH), 53.0 (CH_3); HRMS (ESI): 329.0576 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$ required 329.0572.

(*S*)-(+)-Methyl 2-phenyl-2-(pyridine-2-sulfonamido)acetate (**108**)

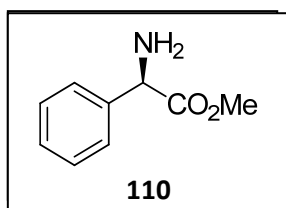


A solution of pyridine-2-sulfonyl chloride (**107**, 195 mg, 1.1 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added to a solution of (*S*)-(+)-phenylglycinemethylester hydrochloride (**109**, 208 mg, 1 mmol) and Et_3N (277 μL , 2 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) cooled to 0 °C. The resulting mixture was allowed to reach rt and was stirred for 2 h. The reaction mixture was washed with saturated aqueous NaHCO_3 (2 × 25 mL) water (25 mL). The

organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 and evaporated under reduced pressure. Column chromatography eluting with hexane/EtOAc (6:4) gave 281 mg (92%) of (*S*)-**108**. Enantiomeric excess (99%) was determined by HPLC (Chiralcel OD-H), hexane:*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *tr* = 12.3, minor enantiomer (*R*) *tr* = 13.9.

$[\alpha]_D^{25}$ +113.7 (*c* 0.59, CHCl_3) (*ee* 99%).

(*R*)-(-)-Methyl 2-amino-2-phenylacetate (**110**)



The procedure described by Nakamura and Takeshi³⁵² was followed. To a solution of (*R*)-**108** (30.0 mg, 0.098 mmol) in MeOH (2.5 mL) and THF (0.65 mL) under nitrogen at 0 °C was added Mg powder (23.6 mg, 0.98 mmol) and the resulting suspension was stirred at rt for 4 h. Then, diethyl ether (3.8 mL) and a saturated aqueous NH_4Cl (3.8 mL) were added and the resulting solution was stirred for additional 2 h at rt. The reaction mixture was diluted with water (15 mL) and extracted with diethyl ether (3 × 15 mL). The combined organic layers were

dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Chromatography on a short pad of silica gel gave 14.5 mg (87%) of compound **110**.

$[\alpha]_D^{25} -69.4$ (*c* 0.05, MeOH) (*ee* 64%), Lit³⁵³ $[\alpha]_D^{25} +130$ (*c* 0.02, MeOH) (*S*)-enantiomer; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.30 (5H, m), 4.64 (1H, s), 3.70 (3H, m), 2.56 (2H, br s).

6. SUMMARY AND CONCLUSIONS

1. Two new families of C_1 -symmetric ligands, with imino pyridine and amino pyridine structures have been designed and synthesized. These ligands combine two sterically and electronically differentiated nitrogen coordinating atoms. Chiral imino pyridine ligands were prepared by direct condensation of monoterpenic ketones and pyridinalkylamines. On the other hand, amino pyridine ligands were prepared by reduction of the C=N double bond from imino pyridines. The synthesis of the ligands has been carried out from inexpensive chiral starting materials, available in both enantiomeric forms, in short synthetic sequences. Furthermore the design allows high modularity by changing the ketone, the spacer and the substitution on the pyridine ring.

2. The Cu(II) complexes generated *in situ* from imino pyridine ligands and $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ catalyzed the enantioselective Henry reaction between nitromethane and aldehydes in the presence of a base. Imino pyridine **1** derived from picolylamine and (1*R*)-(+)-camphor and imino pyridine **8** derived from picolylamine and (1*S*)-(+)-ketopininc acid showed the maximum efficiency providing the corresponding nitroalkanols with good yields and moderate to high *ee* values. Both ligands provided opposite enantiomers, despite the fact they have the same stereochemical pattern in the terpenic ketone. Both ligands provided similar results with aromatic aldehydes, although ligand **8** gave better results than ligand **1** with aliphatic aldehydes. In both cases the reaction with nitroalkanes, other than nitromethane, gave racemic products.

3. The Cu(II) complexes generated *in situ* from aminopyridine ligands and $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ catalyzed the enantioselective Henry reaction between nitromethane and aldehydes with higher enantioselectivity than the related iminopyridines. Aminopyridine **29**, prepared by reduction of iminopyridine **1**, gave the best results. This Henry reaction was general in scope and provided the expected products with high to quantitative yields and excellent enantioselectivities with a broad range of aromatic, heteroaromatic, aliphatic, and unsaturated aldehydes. Furthermore, unlike iminopyridine ligands, the Cu(II)-**29** complex also catalyzed the addition of long-chain nitroalkanes with good diastereoselectivities and very high enantioselectivities.

4. The enantioselective Henry reaction using the Cu(II)-**29** complex has been applied as key step in the synthesis of several aryl amino ethanol derivatives with important biological activity; namely the β -adrenergic drugs (*S*)-sotalol and (*R*)-isoproterenol, and the antifungic agent (*S*)-miconazole. These compounds were obtained with high enantiomeric purity in short synthetic sequences with good yields.

5. We have carried out a new enantioselective Henry reaction between methyl 4-nitrobutanoate and aldehydes using a modified procedure with the Cu(II)-**29** complex as catalyst. The reaction took place with high yields and enantioselectivities

and good diastereoselectivities with a broad range of aldehydes. The resulting products are versatile building-blocks on account of the presence of three functional groups on their structure. The synthetic usefulness of these building blocks has been shown with the preparation of chiral γ -lactams, chiral δ -lactones and levulinic acid derivatives.

6. We have described the first example of catalytic enantioselective addition of bromonitromethane to aldehydes. The reaction was carried out in the presence of a low load (5 mol %) of the Cu(OAc)₂-**29** complex in “base-free” conditions. The reaction was general in scope providing the expected 2-bromo-2-nitro-1-alkanols with high yields and good to excellent enantioselectivities with a broad range of aromatic, heteroaromatic, aliphatic and unsaturated aldehydes.

7. The Cu(II)-**6** complex in combination with triethylamine, catalyzed the enantioselective addition of nitromethane to α -keto esters, providing the corresponding α -hydroxy- β -nitro esters bearing a quaternary stereogenic center. The Henry reaction worked with a wide range of substrates including aromatic, aliphatic and β,γ -unsaturated α -keto esters. The corresponding products were obtained with high yields and modest to good enantiomeric excesses.

8. We have described the first example of Henry reaction with arylglyoxals. This kind of compounds has been little explored as substrates in enantioselective reaction. Unexpectedly, the addition of nitromethane catalyzed by the Cu(II)-**1** complex took place on the ketone carbonyl group to provide α -hydroxy- β -nitro aldehydes bearing a quaternary stereogenic center with good yields and fair to good enantiomeric excesses in most of the cases (from 80% to 93%). To the best of our knowledge, this is an unprecedented regioselectivity in arylglyoxal chemistry.

9. The Cu(II)-**29** complex also catalyzed the enantioselective aza-Henry reaction between nitromethane and aldimines with an electron-withdrawing group at the azomethine nitrogen. The best results were obtained with *N*-(2-pyridinsulfonyl)aldimines which could be transformed into nitro sulfonamides with good yields and modest to good enantiomeric excesses. These products can be converted into *N*-sulfonyl α -amino acids

10. In conclusion: Imino- and amino pyridines synthesized from monoterpene ketones and pyridinalkylamines have been shown to be good ligands for the enantioselective Cu(II)-catalyzed Henry and aza-Henry reactions. The reaction is broad in scope, being of application to a large range of carbonyl compounds including aldehydes, α -keto esters, arylglyoxals and *N*-sulfonyl aldimines. The reaction with aldehydes can be carried out with nitromethane and other long-chain and functionalized nitroalkanes.

7. BIBLIOGRAFÍA/REFERENCES

- (1) Jacobsen, E. N.; Wu, M. H. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A. and Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, **1999**; Vol. 1-3.
- (2) Blaser, H. U.; Schmidt, E. In *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*; Wiley: **2003**.
- (3) Anastas, P. T.; Warner, J. C. In *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, **1998**.
- (4) Anastas, P. T.; Kirchoff, M. M.; Williamson, T. C. *Applied Catalysis, A: General* **2001**, *221*, 3-13.
- (5) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748.
- (6) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175.
- (7) Berkessel, A.; Gröger, H. In *Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
- (8) Nixon, J. F. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *595*, 304-306.
- (9) Henry, L. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences* **1895**, *120*, 1265-1268.
- (10) Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418-4420.
- (11) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, , 2561-2574.
- (12) Baer, H.; L. Urbas In *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*; ed. by H. Feuer: New York, **1970**; Vol. 2.
- (13) Houben-weyl In *Methoden der Organischen Chemie*; 4th Ed, ed. by E. Muller: Stuttgart, **1971**; Vol X/I.
- (14) Pinnick, H. W. In *Organic Reactions*; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: New York, **1990**; Vol. 38, Chapter 3.
- (15) Rosini, G. In *Comprehensive Organic Synthesis*. Trost, B.M.; Fleming, I., Ed. Pergamon, **1991**; Vol. 1 p 321.
- (16) Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915-945.
- (17) Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: New York, **2001**.
- (18) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017-1047.
- (19) Kornblum, N.; Boyd, S. D.; Stuchal, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5783-5784.
- (20) Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1712-1715.
- (21) Fieser, L. F.; Fieser, M. In *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley: New York, **1967**; Vol. 1, pp 739.
- (22) Forsyth, A. C.; Paton, R. M.; Watt, I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 993-996.
- (23) Fitch, R. W.; Luzzio, F. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6013-6016.
- (24) Simoni, D.; Invidiata, F. P.; Manfredini, S.; Ferroni, R.; Lampronti, I.; Roberti, M.; Pollini, G. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2749-2752.
- (25) Phiasivongsa, P.; Samoshin, V. V.; Gross, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5495-5498.
- (26) Simoni, D.; Rondanin, R.; Morini, M.; Baruchello, R.; Invidiata, F. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1607-1610.
- (27) Kisanga, P. B.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4298-4303.
- (28) Youn, S. W.; Kim, Y. H. *Synlett* **2000**, 880-882.
- (29) Ballini, R.; Bosica, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5466-5467.
- (30) Ballini, R.; Bosica, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 425-427.

- (31) Sasai, H.; Arai, S.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2661-2664.
- (32) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Mielgo, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5442-5444.
- (33) Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *17*, 3315-3326.
- (34) Sasai, H.; Tokunaga, T.; Watanabe, S.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388-7389.
- (35) Tosaki, S.; Hara, K.; Gnanadesikan, V.; Morimoto, H.; Harada, S.; Sugita, M.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11776-11777.
- (36) Seebach, D.; Lehr, F. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 540-541.
- (37) Eyer, M.; Seebach, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3601-3606.
- (38) Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 272-276.
- (39) Nitabaru, T.; Nojiri, A.; Kobayashi, M.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13860-13869.
- (40) Handa, S.; Nagawa, K.; Sohtome, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3230-3233.
- (41) Saa, J. M.; Tur, F.; Gonzalez, J.; Vega, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 99-106.
- (42) Tur, F.; Saa, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5079-5082.
- (43) Pandya, S. U.; Dickins, R. S.; Parker, D. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3842-3846.
- (44) Bhatt, A. P.; Pathak, K.; Jasra, R. V.; Kureshy, R. I.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *244*, 110-117.
- (45) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2621-2623.
- (46) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 861-863.
- (47) Klein, G.; Pandiaraju, S.; Reiser, O. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7503-7506
- (48) Zhong, Y.; Tian, P.; Lin, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 771-776.
- (49) Gao, J.; Martell, A. E. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2801-2806.
- (50) Liu, S.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1831-1834.
- (51) Spangler, K. Y.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4724-4727.
- (52) Bulut, A.; Aslan, A.; Dogan, O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7373-7375.
- (53) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3881-3884.
- (54) Pfaltz, A. In *In Bisoxazolines - a privileged ligand class for asymmetric catalysis*. Section Title: Heterocyclic Compounds (More Than One Hetero Atom); **2007**; pp 131-135.
- (55) Christensen, C.; Juhl, K.; Jorgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 2222-2223.
- (56) Christensen, C.; Juhl, K.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4875-4881.
- (57) Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692-12693.
- (58) Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3932-3937.
- (59) Braunstein, P.; Naud, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 680-699.
- (60) McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151-4202.
- (61) Lu, S.; Du, D.; Zhang, S.; Xu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3433-3441.
- (62) Du, D.; Lu, S.; Fang, T.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3712-3715.
- (63) Ma, K.; You, J. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1863-1871.
- (64) Toussaint, A.; Pfaltz, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, , 4591-4597.
- (65) Rachwalski, M.; Leśniak, S.; Sznajder, E.; Kiełbasiński, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1547-1549.

- (66) Arai, T.; Watanabe, M.; Fujiwara, A.; Yokoyama, N.; Yanagisawa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5978-5981.
- (67) Arai, T.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3595-3597.
- (68) Arai, T.; Takashita, R.; Endo, Y.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4903-4906.
- (69) Maheswaran, H.; Prasanth, K. L.; Krishna, G. G.; Ravikumar, K.; Sridhar, B.; Kantam, M. L. *Chem. Commun.* **2006**, 4066-4068.
- (70) Bandini, M.; Piccinelli, F.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A.; Ventrici, C. *Chem. Commun.* **2007**, 616-618.
- (71) Bandini, M.; Benaglia, M.; Sinisi, R.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2151-2153.
- (72) Tanaka, K.; Hachiken, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2533-2536.
- (73) Selvakumar, S.; Sivasankaran, D.; Singh, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3156-3162.
- (74) Sanjeevakumar, N.; Periasamy, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1842-1847.
- (75) Xiong, Y.; Wang, F.; Huang, X.; Wen, Y.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 829-833.
- (76) Mansawat, W.; Saengswang, I.; U-prasitwong, P.; Bhanthumnavin, W.; Vilaivan, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4235-4238.
- (77) Zhang, G.; Yashima, E.; Woggon, W. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1255-1262.
- (78) Kim, H. Y.; Oh, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5682-5685.
- (79) Gan, C.; Lai, G.; Zhang, Z.; Wang, Z.; Zhou, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 725-728.
- (80) Lai, G.; Wang, S.; Wang, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1813-1819.
- (81) Jiang, J.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1376-1382.
- (82) Colak, M.; Aral, T.; Hosgoeren, H.; Demirel, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1129-1133.
- (83) Colak, M.; Demirel, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 635-639.
- (84) Gan, C. *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 261-263.
- (85) Chelucci, G.; Murineddu, G.; Pinna, G. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1373-1389.
- (86) Malkov, A.; Kocovsky, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 29-36.
- (87) Qin, B.; Xiao, X.; Liu, X.; Huang, J.; Wen, Y.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9323-9328.
- (88) Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Synthesis* **2004**, 1947-1950.
- (89) Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ashizawa, T.; Kezuka, S.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 614-615.
- (90) Kowalczyk, R.; Sidorowicz, L.; Skarzewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2581-2586.
- (91) Kowalczyk, R.; Kwiatkowski, P.; Skarzewski, J.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 753-756.
- (92) Zulauf, A.; Mellah, M.; Schulz, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2242-2245.
- (93) Park, J.; Lang, K.; Abboud, K. A.; Hong, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16484-16485.
- (94) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.
- (95) Chinchilla, R.; Najera, C.; Sanchez-Agullo, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1393-1402.

- (96) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1643-1648.
- (97) Sohtome, Y.; Takemura, N.; Iguchi, T.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Synlett* **2006**, 144-146.
- (98) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2894-2897.
- (99) Ube, H.; Terada, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3895-3898.
- (100) Marcelli, T.; van der Haas, R. N. S.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Synlett* **2005**, 2817-2819.
- (101) Marcelli, T.; van der Haas, R. N. S.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 929-931.
- (102) Hammar, P.; Marcelli, T.; Hiemstra, H.; Himoto, F. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2537-2548.
- (103) Li, H.; Wang, B.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 732-733.
- (104) Bandini, M.; Sinisi, R.; Umani-Ronchi, A. *Chem. Commun.* **2008**, 4360-4362.
- (105) Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5419-5427.
- (106) Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 2499-2510.
- (107) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187-1198.
- (108) Liu, X.; Jiang, J.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2773-2781.
- (109) Manabe, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14465-14476.
- (110) Dalko, P. I. In *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*; Wiley & Sons: New York, **2007**.
- (111) Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392-12393.
- (112) Purkharthofer, T.; Gruber, K.; Gruber-Khadjawi, M.; Waich, K.; Skranc, W.; Mink, D.; Griengl, H. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2006**, *45*, 3454-3456.
- (113) Gruber-Khadjawi, M.; Purkharthofer, T.; Skranc, W.; Griengl, H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1445-1450.
- (114) Colvin, E. W.; Seebach, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, , 689-691.
- (115) Seebach, D.; Beck, A. K.; Mukhopadhyay, T.; Thomas, E. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1101-1133.
- (116) Risgaard, T.; Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 153-156.
- (117) Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2054-2055.
- (118) Marques-Lopez, E.; Merino, P.; Tejero, T.; Herrera, R. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2401-2420.
- (119) Yamada, K.; Harwood, S. J.; Groger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504-3506.
- (120) Yamada, K.; Moll, G.; Shibasaki, M. *Synlett* **2001**, , 980-982.
- (121) Trost, B. M.; Lupton, D. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2023-2026.
- (122) Gao, F.; Zhu, J.; Tang, Y.; Deng, M.; Qian, C. *Chirality* **2006**, *18*, 741-745.
- (123) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Laso, A.; Lopez, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *45*, 117-120.
- (124) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Laso, A.; Lopez, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 117-120.
- (125) Nishiwaki, N.; Knudsen, K. R.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2992-2995.
- (126) Knudsen, K. R.; Risgaard, T.; Nishiwaki, N.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843-5844.

- (127) Anderson, J. C.; Howell, G. P.; Lawrence, R. M.; Wilson, C. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5665-5670.
- (128) Knudsen, K. R.; Jorgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1362-1364.
- (129) Zhou, H.; Peng, D.; Qin, B.; Hou, Z.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10302-10304.
- (130) Tan, C.; Liu, X.; Wang, L.; Wang, J.; Feng, X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5305-5308.
- (131) Chen, Z.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2170-2171.
- (132) Handa, S.; Gnanadesikan, V.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4900-4901.
- (133) Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625-627.
- (134) Xu, X.; Furukawa, T.; Okino, T.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466-476.
- (135) Hu, K.; Wang, C.; Ma, X.; Wang, Y.; Zhou, Z.; Tang, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2178-2184.
- (136) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466-468.
- (137) Rampalagos, C.; Wulff, W. D. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1785-1790.
- (138) Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110-15111.
- (139) Chang, Y.; Yang, J.; Dang, J.; Xue, Y. *Synlett* **2007**, , 2283-2285.
- (140) Wang, C.; Zhou, Z.; Tang, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1707-1710.
- (141) Han, B.; Liu, Q.; Li, R.; Tian, X.; Xiong, X.; Deng, J.; Chen, Y. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8094-8097.
- (142) Wang, C.; Dong, X.; Zhang, Z.; Xue, Z.; Teng, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8606-8607.
- (143) Takada, K.; Nagasawa, K. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 345-347.
- (144) Jiang, X.; Zhang, Y.; Wu, L.; Zhang, G.; Liu, X.; Zhang, H.; Fu, D.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2096-2100.
- (145) Nugent, B. M.; Yoder, R. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418-3419.
- (146) Singh, A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5866-5867.
- (147) Singh, A.; Yoder, R. A.; Shen, B.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, .
- (148) Shen, B.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4397-4400.
- (149) Uraguchi, D.; Koshimoto, K.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10878-10879.
- (150) Fini, F.; Sgarzani, V.; Pettersen, D.; Herrera, R. P.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7975-7978.
- (151) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A.; Lopez, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622-17623.
- (152) Gomez-Bengoia, E.; Linden, A.; Lopez, R.; Mugica-Mendiola, I.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7955-7966.
- (153) Bernardi, L.; Fini, F.; Herrera, R. P.; Ricci, A.; Sgarzani, V. *Tetrahedron* **2005**, *62*, 375-380.
- (154) Bode, C. M.; Ting, A.; Schaus, S. E. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11499-11505.
- (155) Rueping, M.; Antonchick, A. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1731-1734.
- (156) *Lewis Acids in Organic Synthesis*; Yamamoto, H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**.
- (157) Evans, D. A.; Lectka, T.; Miller, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7027-7030.

- (158) Chelucci, G.; Thummel, R. P. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3129-3170.
- (159) Humphries, A. C.; Pfaltz, A. In *Stimulating Concepts in Chemistry*; Vögtle, F., Stoddart, J. F. and Shibashaki, M., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**; pp 89-103.
- (160) Brunner, H.; Obermann, U. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 499-507.
- (161) Chelucci, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2667-2670.
- (162) Nordstroem, K.; Macedo, E.; Moberg, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1604-1609.
- (163) Chelucci, G.; Sanna, M. G.; Gladiali, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2889-2893.
- (164) Wu, X.; Xu, H.; Tang, F.; Zhou, Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2565-2569.
- (165) Davenport, A. J.; Davies, D. L.; Fawcett, J.; Garratt, S. A.; Russell, D. R. *Dalton Trans.* **2000**, 4432-4441.
- (166) Himeda, Y.; Onozawa-Komatsuzaki, N.; Sugihara, H.; Arakawa, H.; Kasuga, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *195*, 95-100.
- (167) Luchaco-Cullis, C. A.; Mizutani, H.; Murphy, K. E.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1456-1460.
- (168) Carmona, D.; Vega, C.; Lahoz, F. J.; Elipe, S.; Oro, L. A.; Lamata, M. P.; Viguri, F.; Garcia-Correas, R.; Cativiela, C.; Lopez-Ramde Viu, M. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 3364-3371.
- (169) Carmona, D.; Lahoz, F. J.; Elipe, S.; Oro, L. A.; Lamata, M. P.; Viguri, F.; Mir, C.; Cativiela, C.; Lopez-Ram de Viu, M. P. *Organometallics* **1998**, *17*, 2986-2995.
- (170) Hutchinson, J. H.; Money, T. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1899-1902.
- (171) Towson, J. C.; Weismiller, M. C.; Lal, G. S.; Sheppard, A. C.; Davis, F. A. *Org. Synth.* **1990**, , 158-168.
- (172) Bartlett, P. D.; Knox, L. H. *Org. Synth.* **1965**, , 55-56.
- (173) Stien, D.; Samy, R.; Nougier, R.; Crich, D.; Bertrand, M. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 275-286.
- (174) Chu, Y.; Yu, C.; Chen, C.; Yang, K.; Lain, J.; Lin, C.; Chen, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6993-6998.
- (175) Gultneh, Y.; Yisgedu, T. B.; Tesema, Y. T.; Butcher, R. J. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 1857-1867.
- (176) Bertini, V.; Alfei, S.; Pocci, M.; Lucchesini, F.; Picci, N.; Iemma, F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11407-11414.
- (177) Zepik, H. H.; Benner, S. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8080-8083.
- (178) Jian, Y.; Guo, P.; Liu, G. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 15-22.
- (179) Schoenecker, B.; Zheldakova, T.; Lange, C.; Guenther, W.; Goerls, H.; Bohl, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6029-6042.
- (180) Inoguchi, K.; Sakuraba, S.; Achiwa, K. *Synlett* **1992**, 169-178.
- (181) Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062-4066.
- (182) Gayet, A.; Bolea, C.; Andersson, P. G. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1887-1893.
- (183) Brunner, H.; Reiter, B.; Riepl, G. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1330-1354.
- (184) Brunner, H.; Rahman, A. F. M. M. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 710-724.
- (185) Carmona, D.; Lamata, M. P.; Viguri, F.; Rodriguez, R.; Lahoz, F. J.; Dobrinovitch, I. T.; Oro, L. A. *Dalton Trans.* **2007**, 1911-1921.
- (186) Carmona, D.; Lamata, M. P.; Viguri, F.; Rodriguez, R.; Lahoz, F. J.; Dobrinovitch, I. T.; Oro, L. A. *Dalton Trans.* **2008**, 3328-3338.
- (187) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
- (188) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B: Condens. Matter* **1988**, *37*, 785-789.

- (189) Frisch, M. J., et al. In *Gaussian 03, Revision C.02*; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, **2004**.
- (190) Hartley, F. R. *Chem. Soc. Rev.* **1973**, *2*, 163-179.
- (191) Taggart, P.; Sutton, P.; Donaldson, R. *Clin. Sci.* **1985**, *69*, 631-636.
- (192) Foster, R. T.; Carr, R. A. *Anal. Profiles Drug Subst. Excipients* **1992**, *21*, 501-533.
- (193) Sankaranarayanan, A. Patent Application Country: Application: US; Patent Country: US; Priority Application Country: IN Patent 2001004643, **2001**.
- (194) Midha, K. K.; Hirsh, M.; Lo, W. PCT Designated States: Designated States W: AU.; PCT Reg. Des. States: Designated States RW: AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR.; Patent Application Country: Application: WO; Patent Country: WO; Priority A(TRUNCADO) Patent 2002013794, **2002**.
- (195) Funck-Brentano, C. *Eur. Heart J.* **1993**, *14*, 30-35.
- (196) Touboul, P. *Eur. Heart J.* **1993**, *14*, 24-29.
- (197) Connors, S. P.; Dennis, P. D.; Gill, E. W.; Terrar, D. A. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1570-1577.
- (198) Doggrell, S. A. *Chirality* **1993**, *5*, 8-14.
- (199) Beyer, T.; Brachmann, J.; Kuebler, W. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1993**, *22*, 240-246.
- (200) Delee, E.; Le Garrec, L.; Jullien, I.; Beranger, S.; Pascal, J. C.; Pinhas, H. *Chromatographia* **1987**, *24*, 357-359.
- (201) Le Garrec, L.; Delee, E.; Pascal, J. C.; Jullien, I. *J. Liq. Chromatogr.* **1987**, *10*, 3015-3023.
- (202) Okamoto, Y.; Aburatani, R.; Hatano, K.; Hatada, K. *J. Liq. Chromatogr.* **1988**, *11*, 2147-2163.
- (203) Mehvar, R. *J. Chromatogr., Biomed. Appl.* **1989**, *493*, 402-408.
- (204) Gasparrini, F.; Misiti, D.; Villani, C.; La Torre, F. *J. Chromatogr.* **1991**, *539*, 25-36.
- (205) Guebitz, G.; Pierer, B.; Wendelin, W. *Chirality* **1992**, *4*, 333-337.
- (206) Lobell, M.; Schneider, M. P. *J. Chromatogr.* **1993**, *633*, 287-294.
- (207) Simon, A.; Thomis, J. A. Patent Application Country: Application: US; Patent Country: US; Priority Application Country: US Patent 5089526, **1992**.
- (208) Smith, P.; Brodfuehrer, P. R.; Dillon, J. L.; Vemishetti, P. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1093-1098.
- (209) Brodfuehrer, P. R.; Smith, P.; Dillon, J. L.; Vemishetti, P. *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 176-178.
- (210) Kamal, A.; Sandbhor, M.; Ali Shaik, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4581-4583.
- (211) Kapoor, M.; Anand, N.; Ahmad, K.; Koul, S.; Chimni, S. S.; Taneja, S. C.; Qazi, G. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 717-725.
- (212) Lish, P. M.; Shelanski, M. V.; LaBudde, J. A.; Williams, W. R. *Curr. Ther. Res.* **1967**, *9*, 311-325.
- (213) Brittain, R. T.; Jack, D.; Ritchie, A. C. *Adv. Drug Res* **1970**, *5*, 197-253.
- (214) Kerschbaum, E.; Benedikt, K. *Monatsh. Chem.* **1952**, *83*, 1090.
- (215) Beccari, E.; Beretta, A.; Lawendel, J. S. *Science* **1953**, *118*, 249-250.
- (216) Delmar, G. S.; Macallum, E. N. Patent Country: US Patent 2715141, **1955**.
- (217) Ikeda, T.; Kuninaka, A.; Yoshino, H. Patent Application Country: Application: JP; Patent Country: JP Patent 50093933, **1975**.
- (218) Lin, X.; Zhu, C. *Huaxue Yanjiu Yu Yingyong* **2000**, *12*, 645-647.

- (219) Corey, E. J.; Link, J. O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 601-604.
- (220) Kumar, P.; Upadhyay, R. K.; Pandey, R. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3955-3959.
- (221) Baird, C. P.; Taylor, P. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3399-3403.
- (222) Johnson, S. M.; Connelly, S.; Wilson, I. A.; Kelly, J. W. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 260-270.
- (223) Fothergill, A. W. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2006**, *4*, 171-175.
- (224) Stranz, M. H. *Drug Intell. Clin. Pharm.* **1980**, *14*, 86-95.
- (225) Anonymous In *Antifungal agents: Advances and Problems*; Jucker, E., Ed.; Burkhäuser: Basel, **2003**.
- (226) Matsuoka, Y.; Ishida, Y.; Sasaki, D.; Saigo, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8199-8206.
- (227) Lennon, I. C.; Ramsden, J. A. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 110-112.
- (228) Bisaha, S. N.; Malley, M. F.; Pudzianowski, A.; Monshizadegan, H.; Wang, P.; Madsen, C. S.; Gougoutas, J. Z.; Stein, P. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2749-2751.
- (229) Chan, C.; Heid, R.; Zheng, S.; Guo, J.; Zhou, B.; Furuuchi, T.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4596-4598.
- (230) Elford, T. G.; Hall, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6995-6998.
- (231) Krawczyk, H.; Albrecht, L.; Wojciechowski, J.; Wolf, W. M.; Krajewska, U.; Rozalski, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6307-6314.
- (232) Kanizsai, I.; Szakonyi, Z.; Sillanpää, R.; D'hooghe, M.; Kimpe, N. D.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2857-2863.
- (233) Basavaiah, D.; Rao, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1621-1625.
- (234) Berlin, S.; Ericsson, C.; Engman, L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8386-8396.
- (235) Domingos, J. L. O.; Lima, E. C.; Dias, A. G.; Costa, P. R. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2313-2314.
- (236) Roberson, C. W.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1434-1435.
- (237) Dieter, R. K.; Lu, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4011-4014.
- (238) Konno, H.; Hiura, N.; Yanaru, M. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1793-1797.
- (239) Robson, R. H.; Prescott, L. F. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1979**, *7*, 81-87.
- (240) Ward, J. W.; Gilbert, D. L.; Franko, B. V.; Woodard, G.; Mann, G. T. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1968**, *13*, 242-250.
- (241) Gourley, J. M.; Heacock, R. A.; McInnes, A. G.; Nikolin, B.; Smith, D. G. *J. Chem. Soc. D* **1969**, 709-710.
- (242) Berini, C.; Pelloux-Leon, N.; Minassian, F.; Denis, J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4512-4516.
- (243) Despinoy, X. L. M.; McNab, H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4502-4511.
- (244) Snider, B. B.; Neubert, B. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8952-8955.
- (245) Calvez, O.; Chiaroni, A.; Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9447-9450.
- (246) Leutenegger, U.; Umbricht, G.; Fahrni, C.; von Matt, P.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2143-2156.
- (247) Otake, N.; Furihata, K.; Kakinuma, K.; Yonehara, H. *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 484-486.
- (248) Kakinuma, K.; Otake, N.; Yonehara, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 167-168.
- (249) Denmark, S. E.; Hurd, A. R.; Sacha, H. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1668-1674.
- (250) Delle Monache, G.; Misiti, D.; Zappia, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2961-2973.

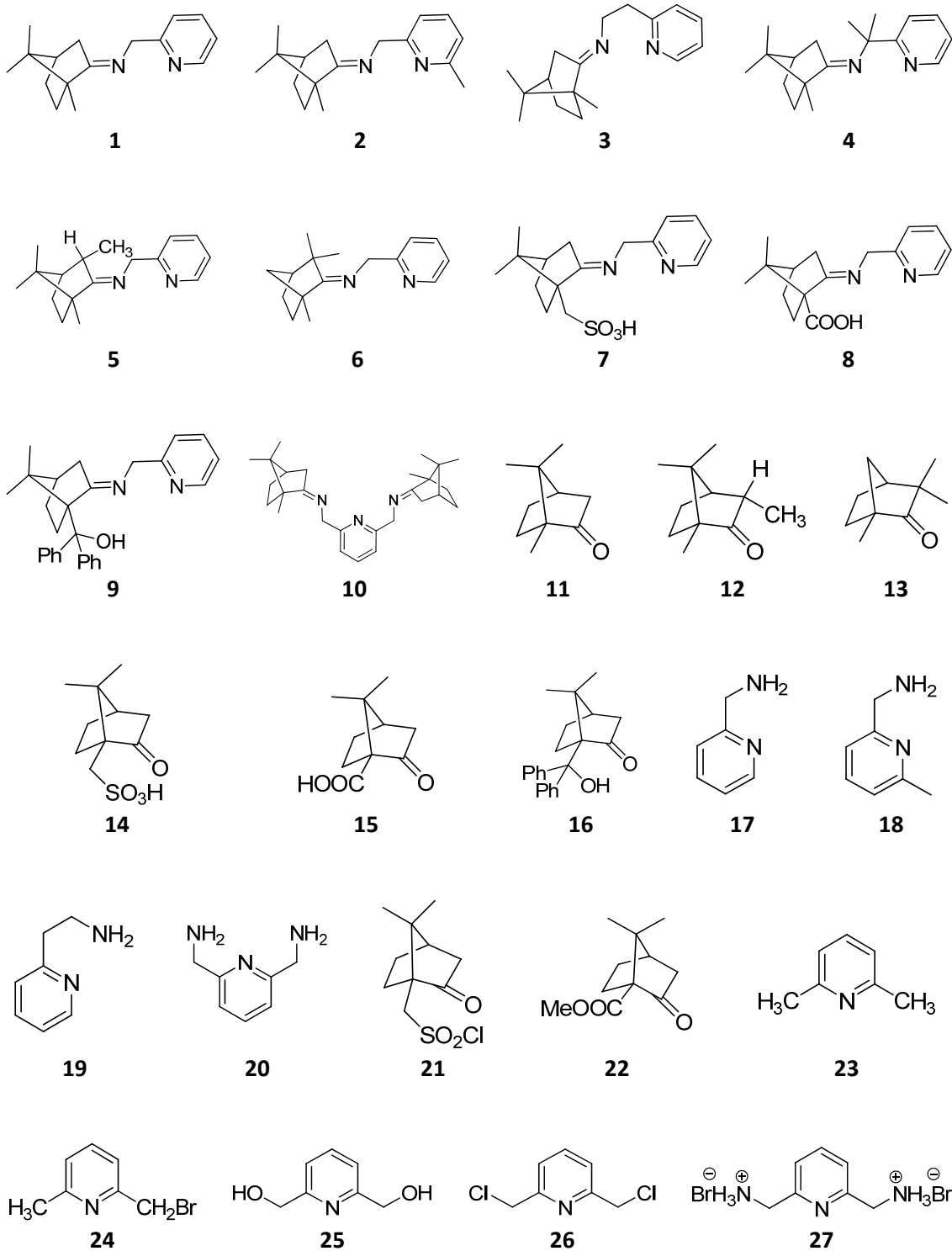
- (251) Flogel, O.; Ghislaine, M.; Amombo, O.; Reissig, H.; Zahn, G.; Brudgam, I.; Hartl, H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1405-1415.
- (252) Pyne, S. G. *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 39-57.
- (253) Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Dring, J. V.; Fleet, G. W. J.; Derome, A. E.; Hamor, T. A.; Scofield, A. M.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2487-2490.
- (254) Molyneux, R. J.; Benson, M.; Wong, R. Y.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198-1206.
- (255) Cave, A.; Chaboche, C.; Figadere, B.; Harmange, J. C.; Laurens, A.; Peyrat, J. F.; Pichon, M.; Szlosek, M.; Cotte-Lafitte, J.; Quero, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 617-623.
- (256) Baussanne, I.; Schwardt, O.; Royer, J.; Pichon, M.; Figadere, B.; Cave, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2259-2262.
- (257) Andres, J. M.; de Elena, N.; Pedrosa, R.; Perez-Encabo, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1503-1509.
- (258) Marigo, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2001-2011.
- (259) Shi, M.; Satoh, Y.; Makihara, T.; Masaki, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2109-2112.
- (260) Shi, M.; Satoh, Y.; Masaki, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, , 2547-2552.
- (261) Baussanne, I.; Schwardt, O.; Royer, J.; Pichon, M.; Figadère, B.; Cavé, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2259-2262.
- (262) Pichon, M.; Jullian, J.; Figadere, B.; Cave, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1755-1758.
- (263) Pichon, M.; Hocquemiller, R.; Figadere, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8567-8570.
- (264) Curti, C.; Sartori, A.; Battistini, L.; Rassu, G.; Zanardi, F.; Casiraghi, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3428-3431.
- (265) Poli, G.; Ciofi Baffoni, S.; Giambastiani, G.; Reginato, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10403-10418.
- (266) Rassu, G.; Pinna, L.; Spanu, P.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4513-4517.
- (267) Yoshimitsu, T.; Atsumi, C.; Iimori, E.; Nagaoka, H.; Tanaka, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4473-4475.
- (268) Zhou, X.; Liu, W.; Ye, J.; Huang, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8904-8909.
- (269) Koseki, Y.; Kusano, S.; Ichi, D.; Yoshida, K.; Nagasaka, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8855-8865.
- (270) Wardrop, D. J.; Bowen, E. G.; Forslund, R. E.; Sussman, A. D.; Weerasekera, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1188-1189.
- (271) Cavé, A.; Chaboche, C.; Figadère, B.; Harmange, J. C.; Laurens, A.; Peyrat, J. F.; Pichon, M.; Szlosek, M.; Cotte-Lafitte, J.; Quéro, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 617-623.
- (272) Wetzell, E. R.; Osterberg, A. C.; Borders, D. B. *J. Med. Chem.* **1974**, *117*, 249-250.
- (273) Estep, K. G.; Fliri, A. F. J.; O'Donnell, C. J. PCT Designated States: Designated States W: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, K(TRUNCADO) Patent 2008120093, **2008**.
- (274) Kamal, A.; Sandbhor, M.; Shaik, A. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1575-1580.

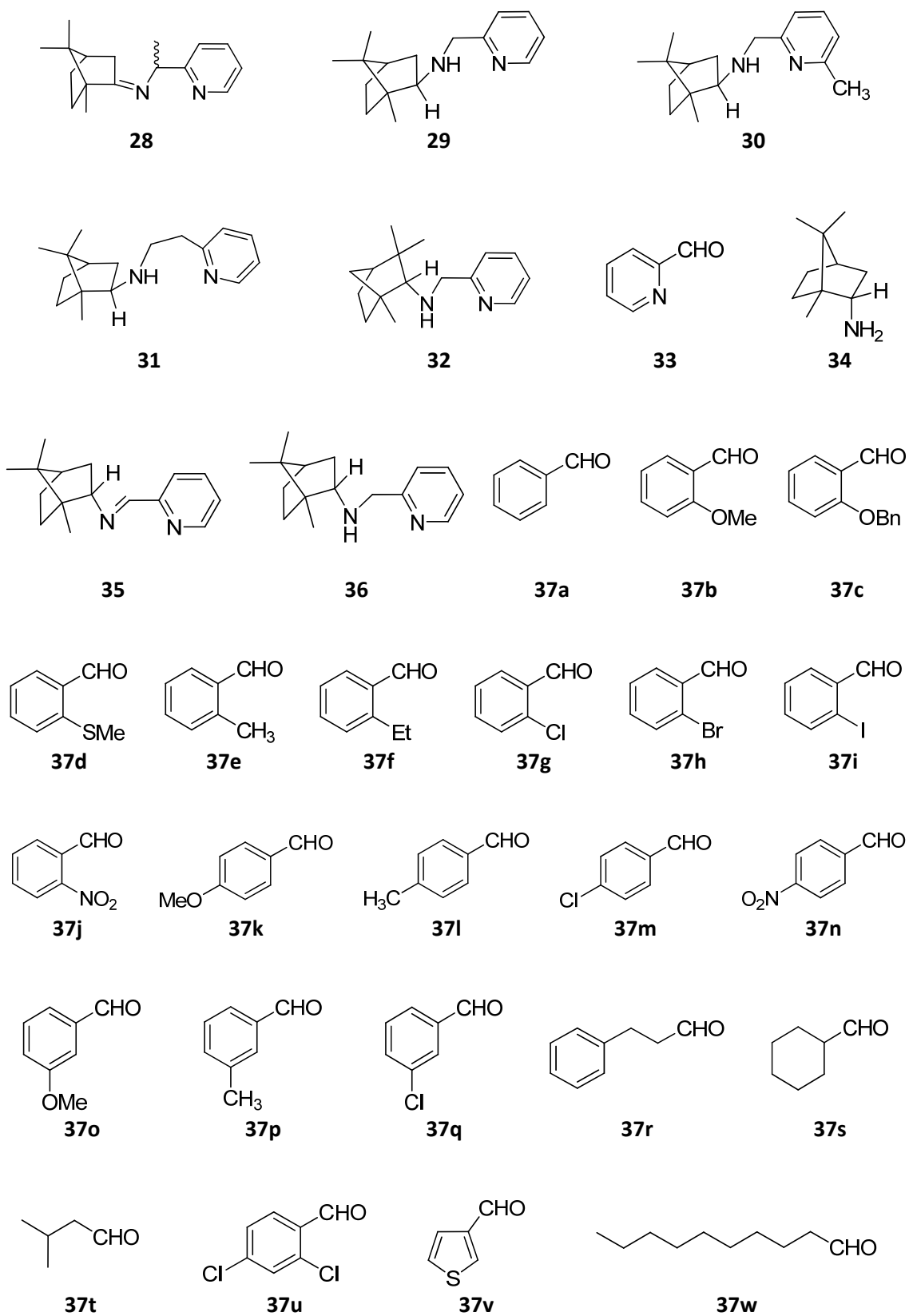
- (275) Francotte, E.; Wolf, R. M. *Chirality* **1990**, *2*, 16-31.
- (276) Yoshimoto, J.; Sandoval, C. A.; Saito, S. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1294-1295.
- (277) Clark, N. G.; Croshaw, B.; Leggetter, B. E.; Spooner, D. F. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 977-981.
- (278) Konagai, Y.; Konya, K.; Muto, M.; Takita, K. Patent Application Country: Application: JP; Patent Country: JP Patent 50117933, **1975**.
- (279) McCoy, W. F.; Thornburgh, S. PCT Designated States: Designated States W: AU, BR, FI, JP, KR, NO.; PCT Reg. Des. States: Designated States RW: AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LU, NL, SE.; Patent Application Country: Application: WO; Patent Country: WO; Priority Application Country: US Patent 8911793, **1989**.
- (280) Watanabe, M.; Fukuda, T. Patent Application Country: Application: JP; Patent Country: JP Patent 01013001, **1989**.
- (281) Norden, J.; Aigner, H.; Schindler, F.; Samblebe, R. Patent Application Country: Application: DE; Patent Country: DE Patent 3322724, **1985**.
- (282) Lehmann, H.; Gross, M.; Jumar, A.; Held, P.; Rehnig, A.; Tschampel, G. Patent Application Country: Application: DD; Patent Country: DD Patent 133885, **1979**.
- (283) McLennan, J. M.; Brunt, K. D.; Guthrie, W. G. Patent Application Country: Application: GB; Patent Country: GB; Priority Application Country: GB Patent 2183477, **1987**.
- (284) Yamada, T. Patent Application Country: Application: JP; Patent Country: JP Patent 08134371, **1996**.
- (285) Hirabayashi, S. Patent Application Country: Application: JP; Patent Country: JP Patent 07140620, **1995**.
- (286) Marui, T. Patent Application Country: Application: JP; Patent Country: JP Patent 03100645, **1991**.
- (287) Sakata, H.; Nagashima, T.; Arai, T. Patent Application Country: Application: JP; Patent Country: JP Patent 03038634, **1991**.
- (288) Fukawa, J.; Habu, T. Reg.Pat.Tr.Des.States: Designated States R: DE, GB, IT, NL.; Patent Application Country: Application: EP; Patent Country: EP; Priority Application Country: JP Patent 356801, **1990**.
- (289) Mine, K.; Kobayashi, Y.; Kawaguchi, Y.; Aoki, S. Patent Application Country: Application: JP; Patent Country: JP Patent 61055173, **1986**.
- (290) Stelmachowski, W.; Utecht, E.; Wasowska, J.; Florczak, K. Patent Application Country: Application: PL; Patent Country: PL Patent 100819, **1979**.
- (291) Sato, D.; Motoyama, Y.; Shoji, T. Patent Application Country: Application: JP; Patent Country: JP Patent 52003011, **1977**.
- (292) Wessendorf, R. Patent Application Country: Application: DE; Patent Country: DE Patent 1954173, **1971**.
- (293) Williams, J. E.; Thornburgh, S. PCT Designated States: Designated States W: AU, BR, FI, JP, KR, NO.; PCT Reg. Des. States: Designated States RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE.; Patent Application Country: Application: WO; Patent Country: WO; Priority A(TRUNCADO) Patent 9211229, **1992**.
- (294) Kojima, K. Patent Application Country: Application: JP; Patent Country: JP Patent 54141738, **1979**.
- (295) Ballini, R.; Bosica, G.; Forconi, P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1677-1684.
- (296) Ballini, R.; Bosica, G.; Parrini, M. *Chem. Lett.* **1999**, 1105-1106.

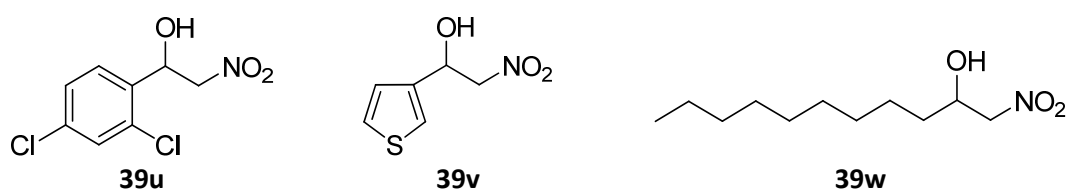
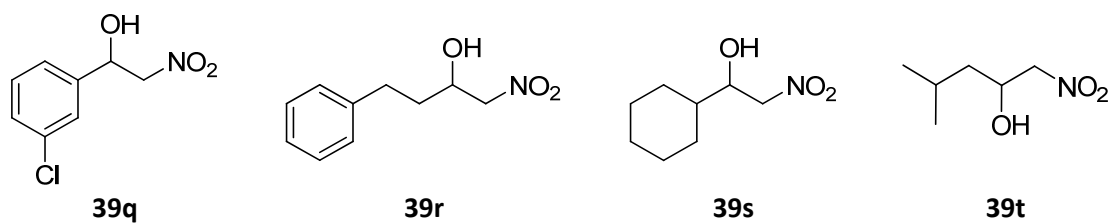
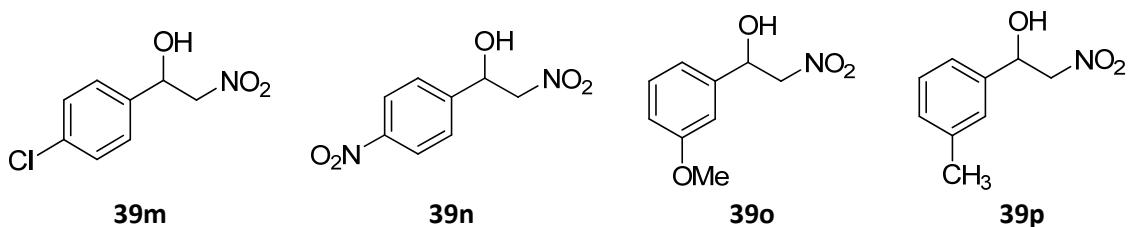
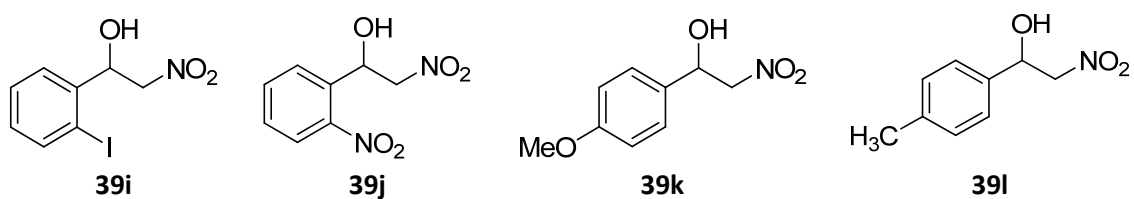
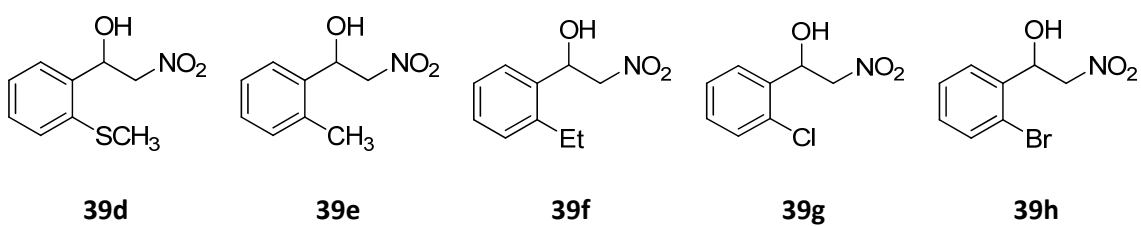
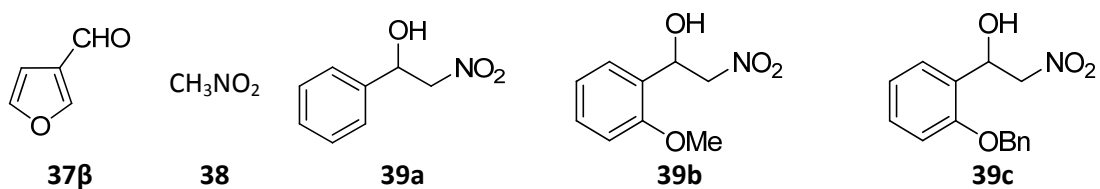
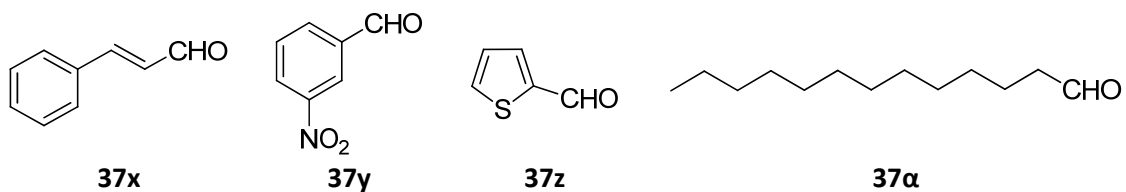
- (297) Concellon, J. M.; Rodriguez-Solla, H.; Concellon, C.; Garcia-Granda, S.; Diaz, M. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5979-5982.
- (298) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; Torres, M. R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1635-1640.
- (299) Haasnoot, C. A. G.; de Leeuw, F. A. A. M.; Altona, C. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783-2792.
- (300) Pachler, K. G. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1972**, 1936-1940.
- (301) Bowman, W. R.; Crosby, D.; Westlake, P. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, 73-80.
- (302) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 861-863.
- (303) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Premalatha, K.; Shankar, K. S. *Synthesis* **2008**, 3787-3792.
- (304) Muccioli, G. G.; Fazio, N.; Scriba, G. K. E.; Poppitz, W.; Cannata, F.; Poupaert, J. H.; Wouters, J.; Lambert, D. M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 417-425.
- (305) Mori, T.; Ichikawa, J. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 590-591.
- (306) Sung, K.; Wu, S.; Chen, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5599-5602.
- (307) Lee, C. H.; Korp, J. D.; Kohn, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3077-3083.
- (308) Shao, Q.; Li, C. *Synlett* **2008**, 2317-2320.
- (309) Ivonin, S. P.; Lapandin, A. V.; Anishchenko, A. A.; Shtamburg, V. G. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 451-461.
- (310) Jin, Y. Z.; Yasuda, N.; Furuno, H.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8765-8768.
- (311) Wang, M. W.; Chen, Y. J.; Wang, D. *Synlett* **2000**, 385-387.
- (312) Tanaka, Y.; Kawano, T.; Islam, S. M.; Nishioka, H.; Hatanaka, M.; Ueda, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 885-891.
- (313) Pedrosa, R.; Andres, C.; Nieto, J.; Del Pozo, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1408-1416.
- (314) Reliquet, A.; Besbes, R.; Reliquet, F.; Meslin, J. C. *Synthesis* **1991**, 543-546.
- (315) Schmitt, E.; Schiffers, I.; Bolm, C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3185-3188.
- (316) Maruyama, K.; Murakami, Y.; Yoda, K.; Mashino, T.; Nishinaga, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1617-1618.
- (317) Russell, A. E.; Miller, S. P.; Morken, J. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8381-8383.
- (318) Ishihara, K.; Yano, T.; Fushimi, M. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 994-997.
- (319) Luo, H.; Yang, H.; Jie, T. X.; Chiew, O. S.; Schumann, H.; Khim, L. B.; Lim, C. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, *261*, 112-119.
- (320) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Tanaka, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1738-1740.
- (321) Esquivias, J.; Arrayas, R. G.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 629-633.
- (322) Diltz, S.; Aguirre, G.; Ortega, F.; Walsh, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3559-3562.
- (323) Somu, R. V.; Boshoff, H.; Qiao, C.; Bennett, E. M.; Barry, C. E., III; Aldrich, C. C. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 31-34.
- (324) Sinhababu, A. K.; Borchardt, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 227-230.
- (325) Choudary, B. M.; Ranganath, K. V. S.; Pal, U.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13167-13171.
- (326) Eckstein, Z.; Gluzinski, P.; Sobotka, W.; Urbanski, T. *J. Chem. Soc.* **1961**, 1370-1375.

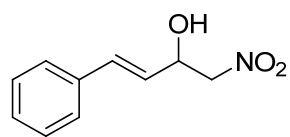
- (327) Bailey, K. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3981-3986.
- (328) Solladie-Cavallo, A.; Lapitajs, G.; Buchert, P.; Klein, A.; Colonna, S.; Manfredi, A. J. *Organomet. Chem.* **1987**, *330*, 357-363.
- (329) Denmark, S. E.; Kesler, B. S.; Moon, Y. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4912-4924.
- (330) Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392-12393.
- (331) Barrett, A. G. M.; Robyr, C.; Spilling, C. D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1233-1234.
- (332) Desai, U. V.; Pore, D. M.; Mane, R. B.; Solabannavar, S. B.; Wadgaonkar, P. P. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 19-24.
- (333) Bellamy, F. D.; Ou, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 839-842.
- (334) Weber, V.; Rubat, C.; Duroux, E.; Lartigue, C.; Madesclaire, M.; Coudert, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4552-4564.
- (335) Pratesi, P.; La Manna, A.; Campiglio, A.; Ghislandi, V. *J. Chem. Soc.* **1959**, , 4062-4065.
- (336) Yoshimoto, J.; Sandoval, C. A.; Saito, S. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1294-1295.
- (337) Crich, D.; Ranganathan, K.; Neelamkavil, S.; Huang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7942-7947.
- (338) McMurry, J. E.; Melton, J.; Padgett, H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 259-260.
- (339) Nakamura, K.; Kitayama, T.; Inoue, Y.; Ohno, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 91-96.
- (340) DiMauro, E. F.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12668-12669.
- (341) Szőri, K.; Balázsik, K.; Felföldi, K.; Bartók, M. *J. Catal.* **2006**, *241*, 149-154.
- (342) Juhl, K.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1498-1501.
- (343) Roy, S.; Sharma, A.; Chattopadhyay, N.; Chattopadhyay, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7067-7069.
- (344) Vandewalle, M.; Van der Eycken, J.; Oppolzer, W.; Vulliod, C. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4035-4043.
- (345) Diltz, S.; Aguirre, G.; Ortega, F.; Walsh, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3559-3562.
- (346) Trost, B. M.; Marrs, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6468-6470.
- (347) Gonzalez, A. S.; Arrayas, R. G.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2977-2980.
- (348) Dykhanov, N. N.; Ryzhkova, T. S. *Vop. Khim. Khim. Tekhnol.* **1973**, *31*, 23-30.
- (349) Nakamura, S.; Nakashima, H.; Sugimoto, H.; Shibata, N.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7599-7602.
- (350) Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Hattori, M.; Ozeki, S.; Shibata, N.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8941-8944.
- (351) Nakamura, S.; Sakurai, Y.; Nakashima, H.; Shibata, N.; Toru, T. *Synlett* **2009**, 1639-1642.
- (352) Nakamura, S.; Nakashima, H.; Sugimoto, H.; Sano, H.; Hattori, M.; Shibata, N.; Toru, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2145-2152.
- (353) Pearson, A. J.; Bruhn, P. R.; Gouzoules, F.; Lee, S. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 659-661.

ANEXO: FIGURAS









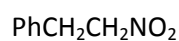
39x



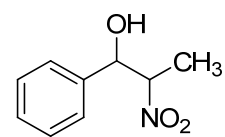
40a



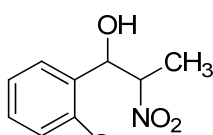
40b



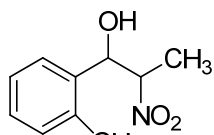
40c



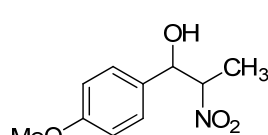
41a



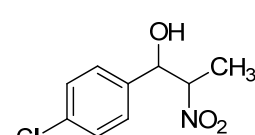
41b



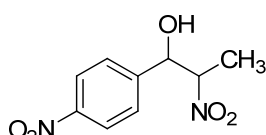
41e



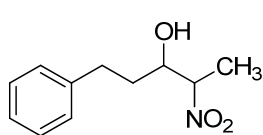
41k



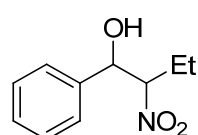
41m



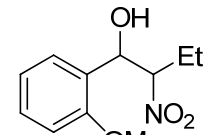
41n



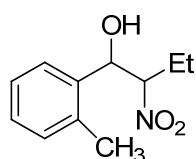
41r



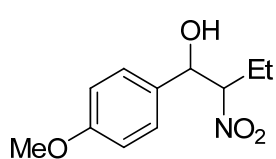
42a



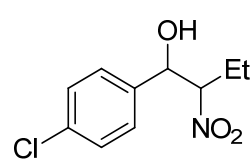
42b



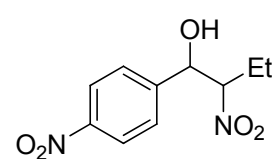
42e



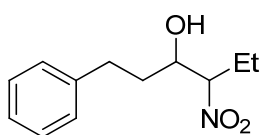
42k



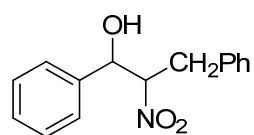
42m



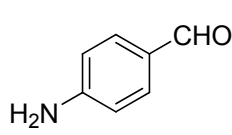
42n



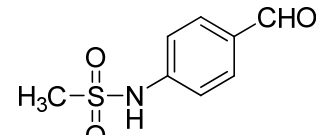
42r



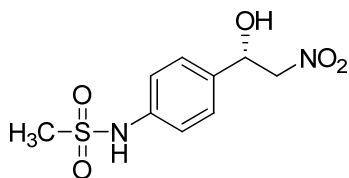
43a



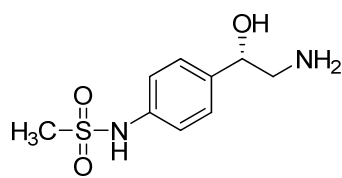
44



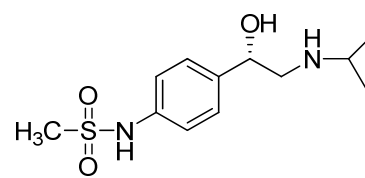
45



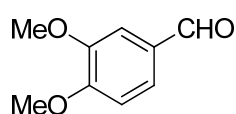
46



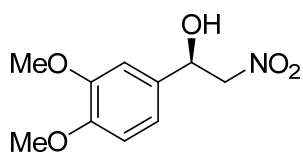
47



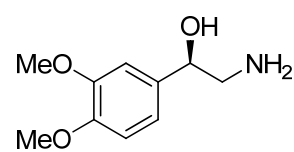
48



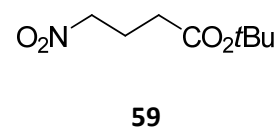
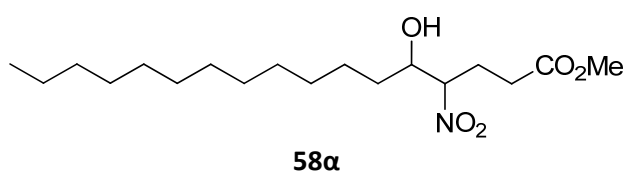
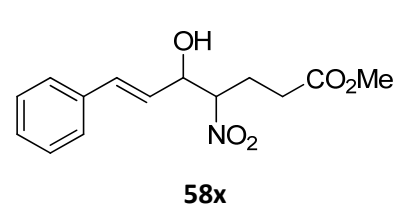
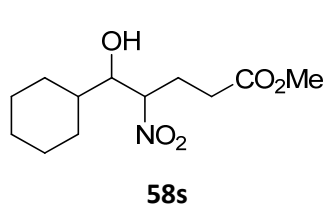
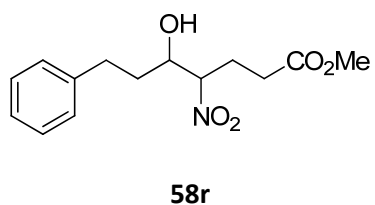
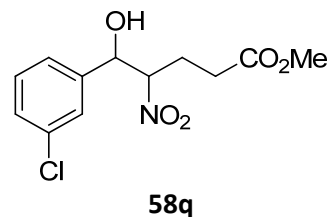
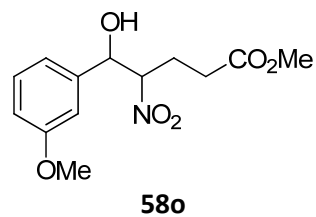
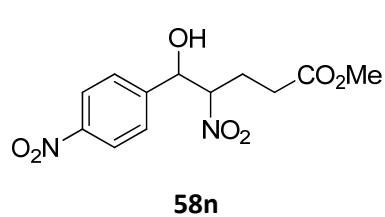
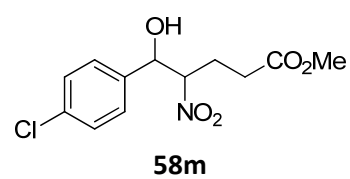
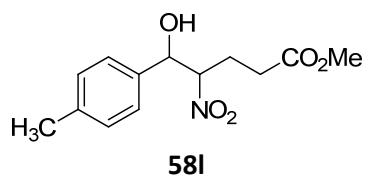
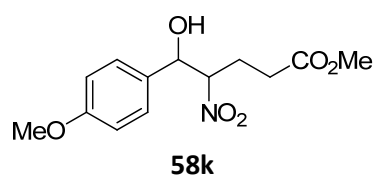
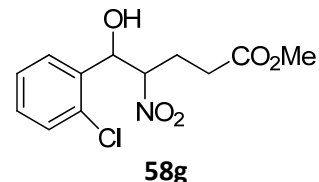
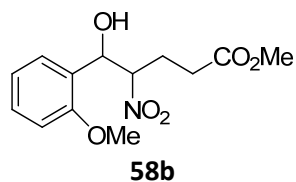
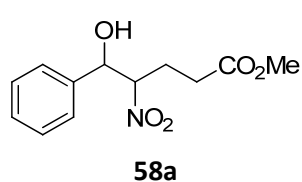
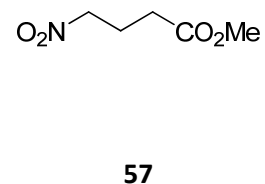
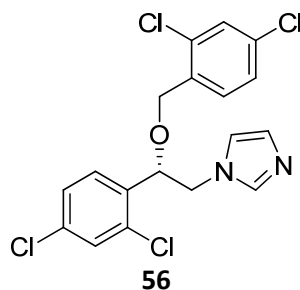
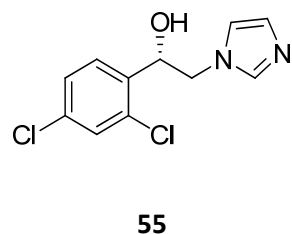
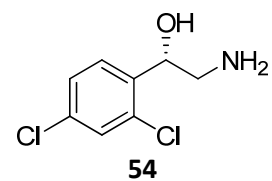
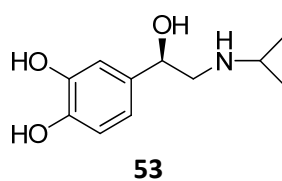
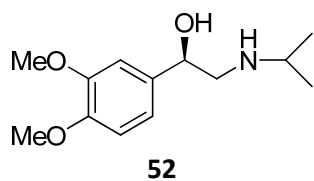
49

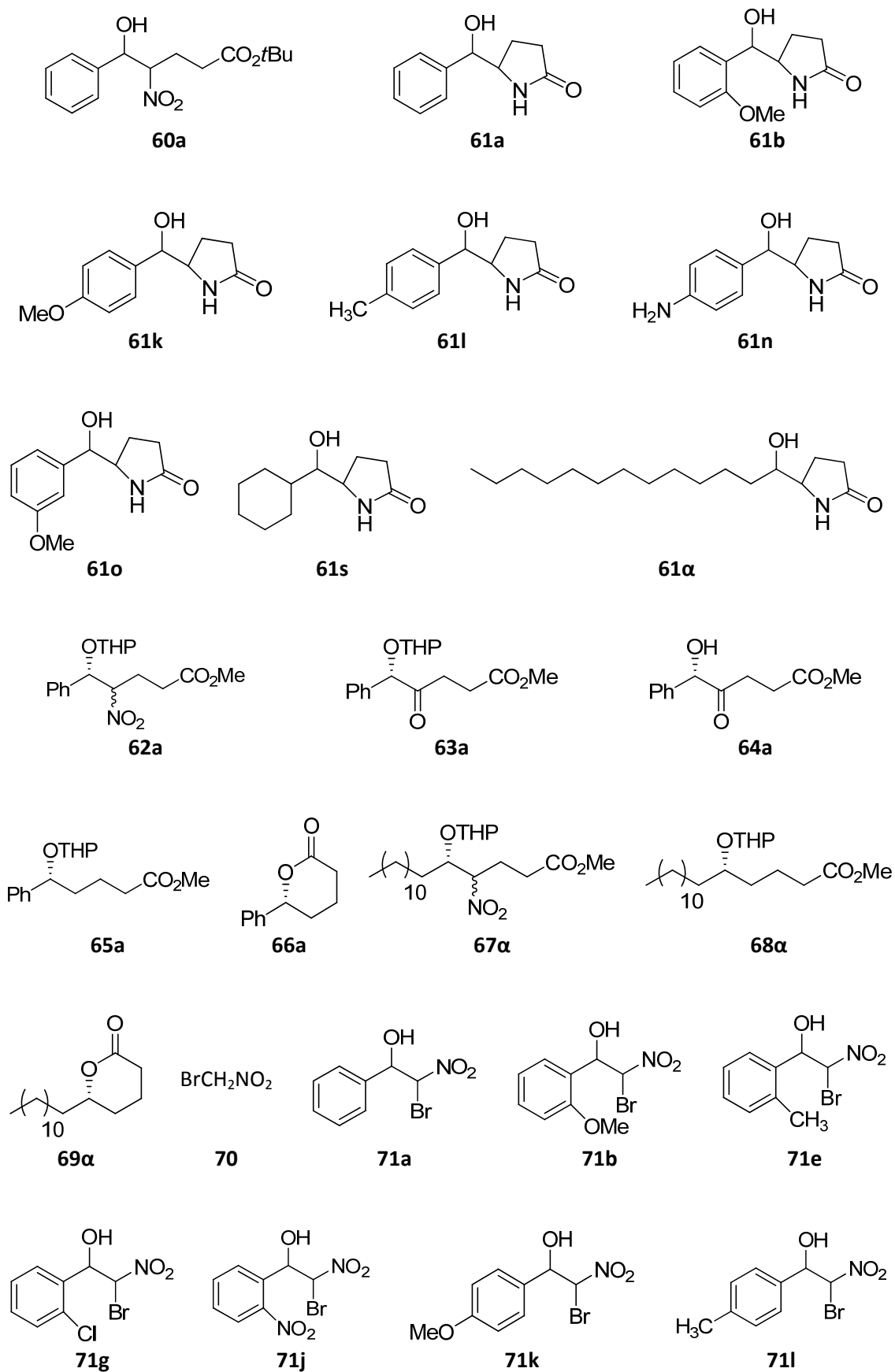


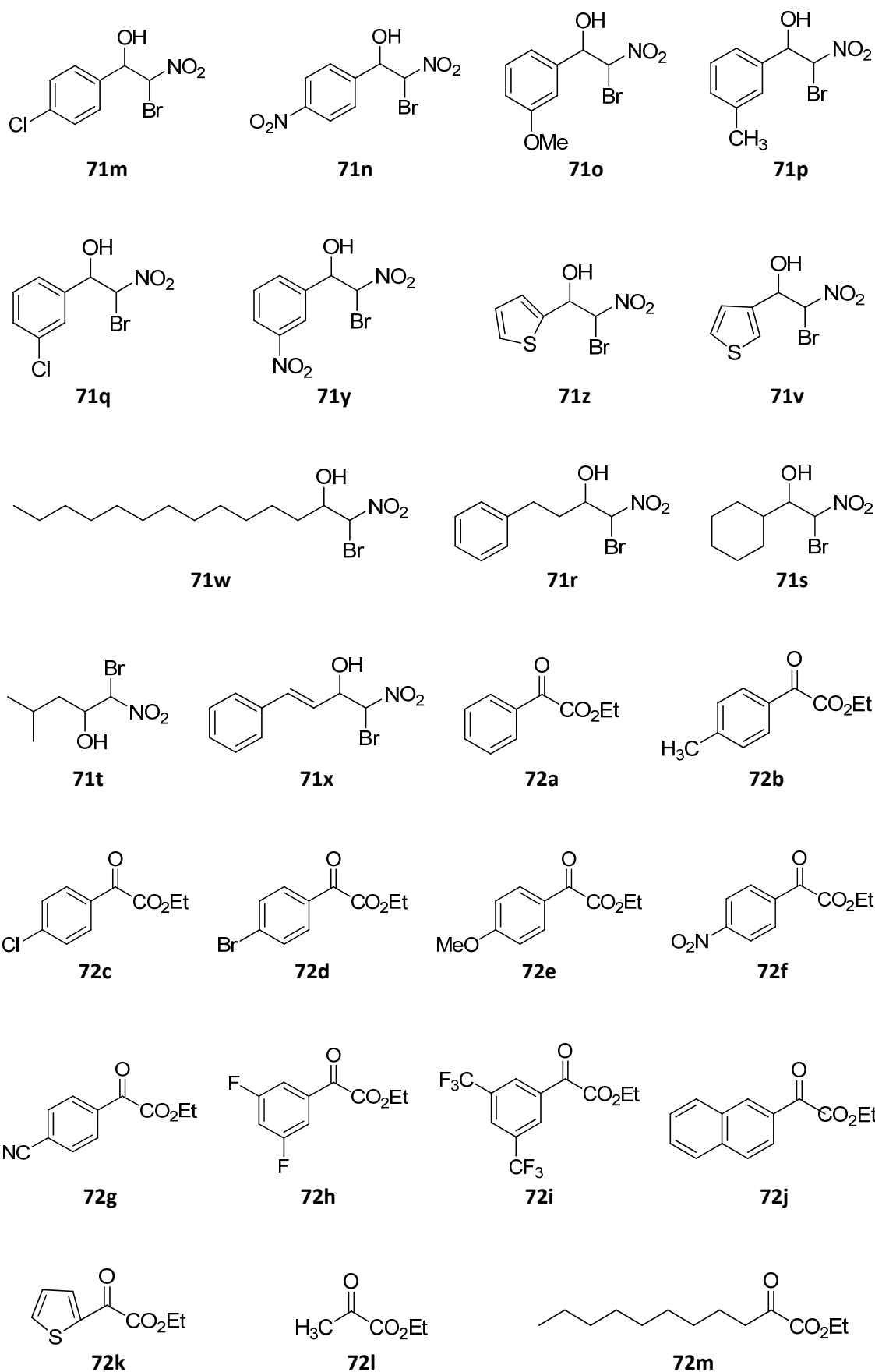
50

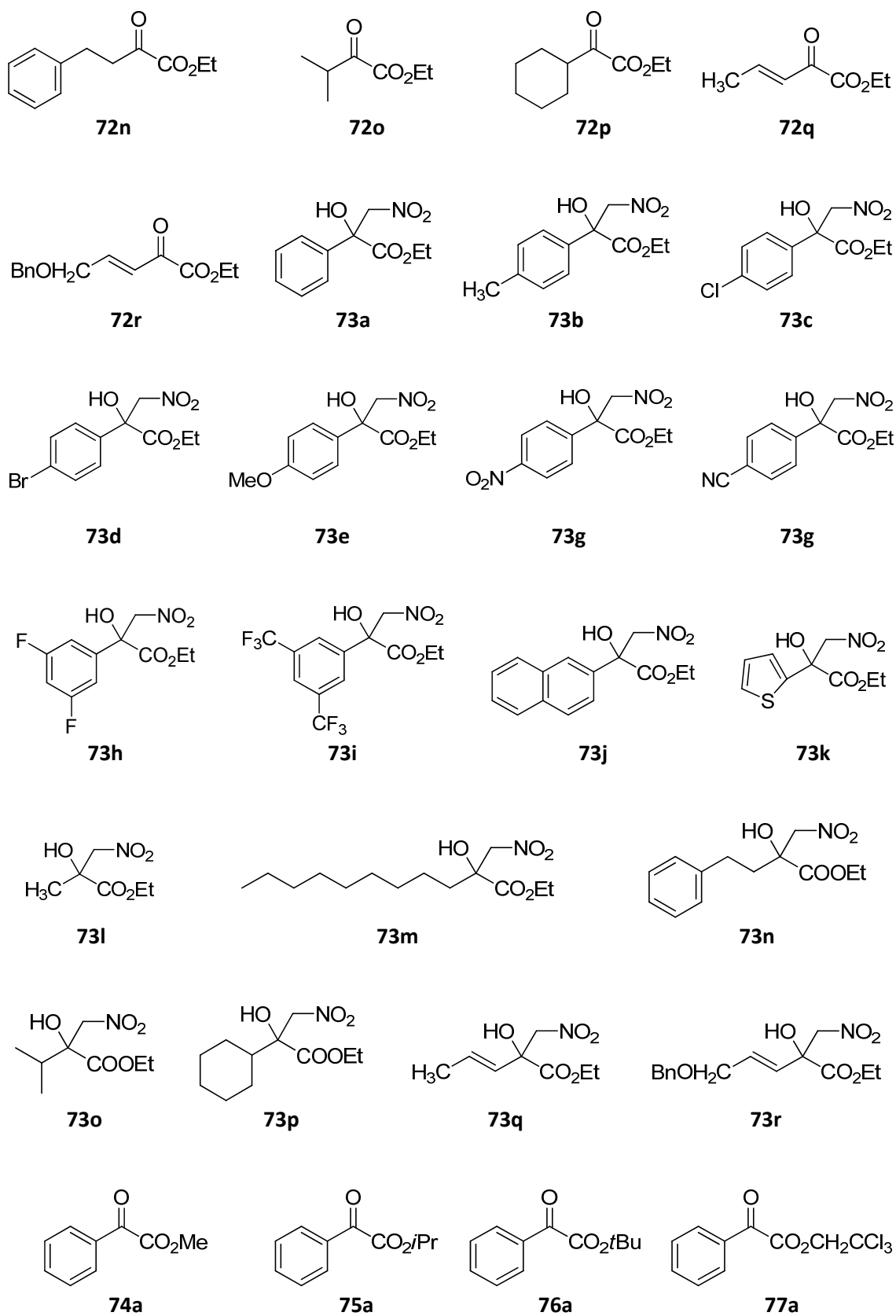


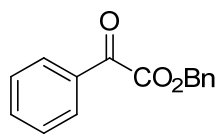
51



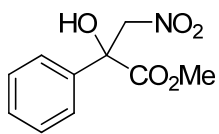




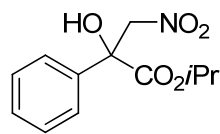




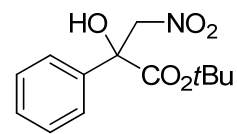
78a



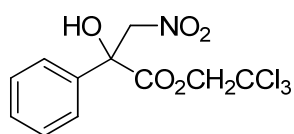
79a



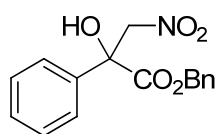
80a



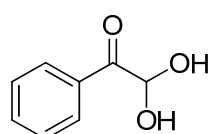
81a



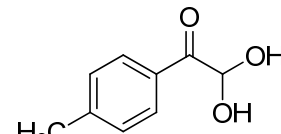
82a



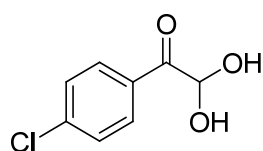
83a



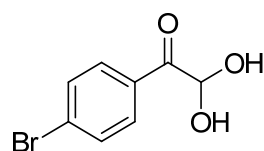
84a



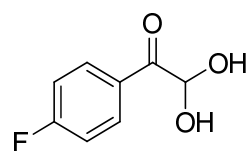
84b



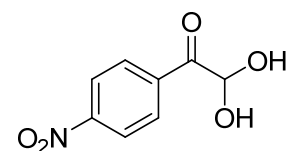
84c



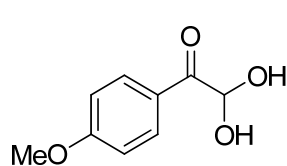
84d



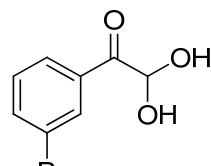
84e



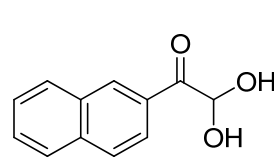
84f



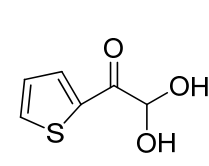
84g



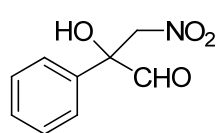
84h



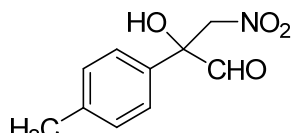
84i



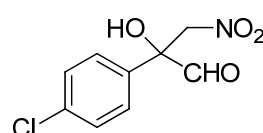
84j



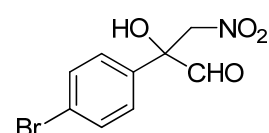
85a



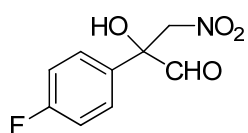
85b



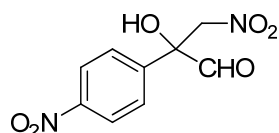
85c



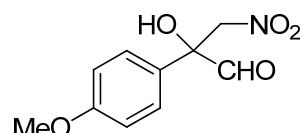
85d



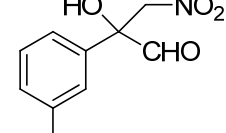
85e



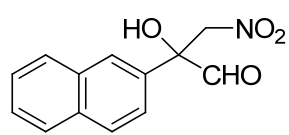
85f



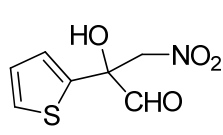
85g



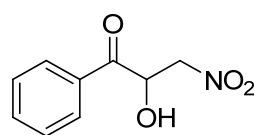
85h



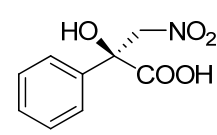
85i



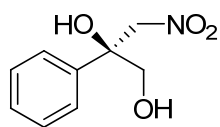
85j



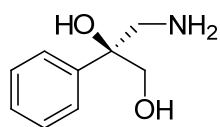
86a



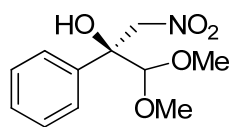
87a



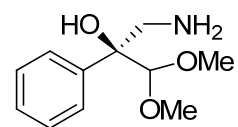
88a



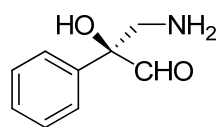
89a



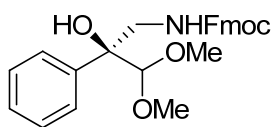
90a



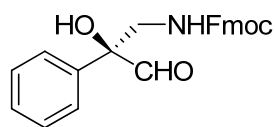
91a



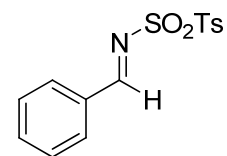
92a



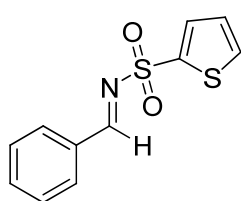
93a



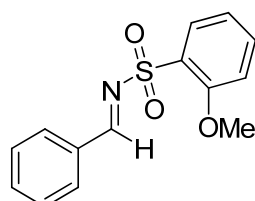
94a



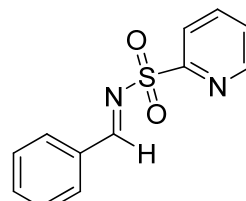
95a



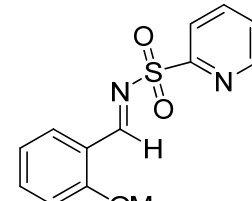
96a



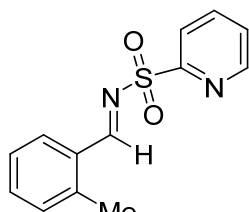
97a



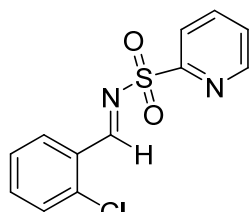
98a



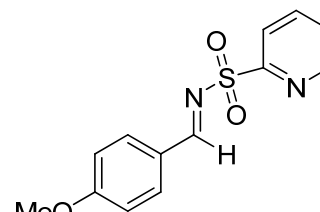
98b



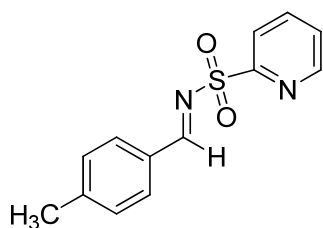
98e



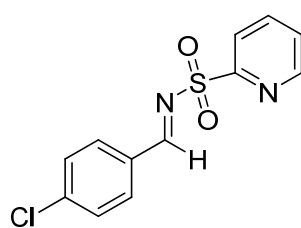
98g



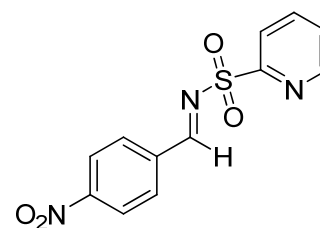
98k



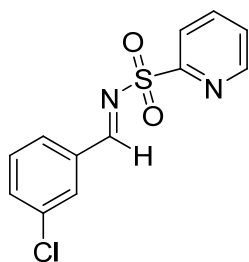
98l



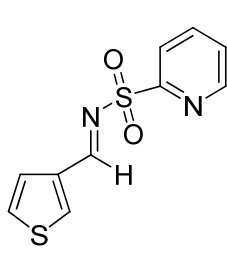
98m



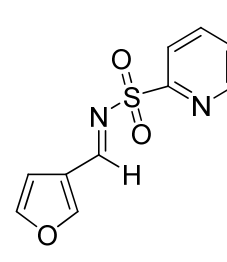
98n



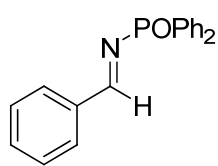
98q



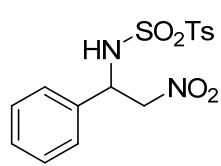
98v



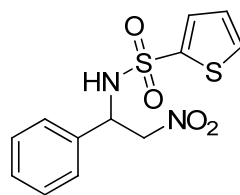
98β



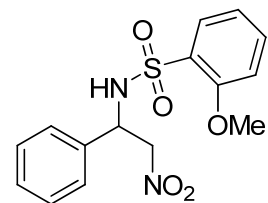
99a



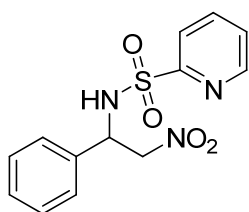
100a



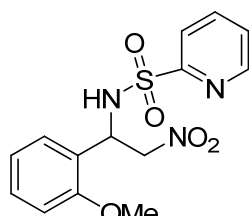
101a



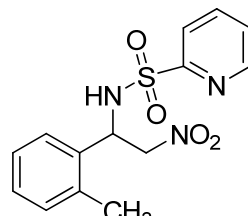
102a



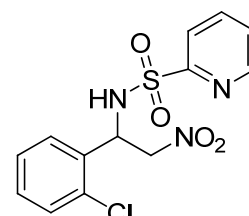
103a



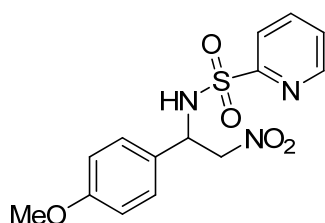
103b



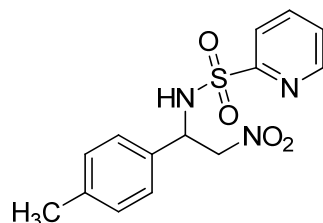
103e



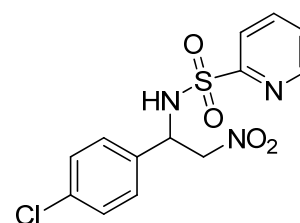
103g



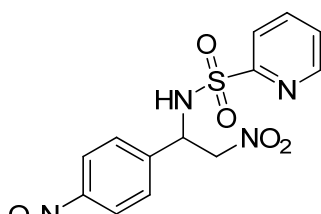
103k



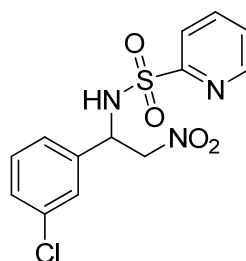
103l



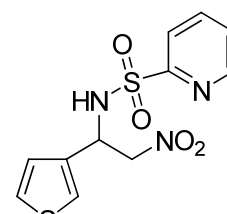
103m



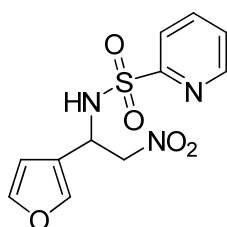
103n



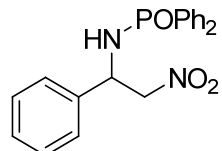
103q



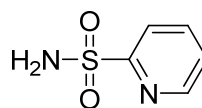
103v



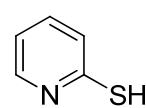
103β



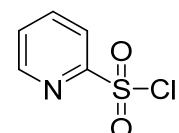
104a



105



106



107

