

**Departament de Química Orgànica**

Programa de Doctorado en Química



**Generación de centros estereogénicos  
cuaternarios heterosustituidos mediante las  
reacciones de Henry y aza-Henry**

TESIS DOCTORAL

MELIRETH CAROLINA HOLMQUIST SIRA

Valencia, 2015



**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**, Catedrático de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica de la Universitat de València.

Certifican:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “**Generación de centros estereogénicos cuaternarios heterosustituidos mediante las reacciones de Henry y aza-Henry**” ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universitat de València por la Licenciada en Química **D<sup>a</sup> Melireth Carolina Holmquist Sira** y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Valencia, Mayo 2015

**Fdo. José Ramón Pedro Llinares**

**Fdo. Gonzalo Blay Llinares**



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar agradezco a los profesores José Ramón Pedro y Gonzalo Blay por la enseñanza, la instrucción y dedicación en el desarrollo de la Tesis Doctoral. A las profesoras M. Luz Cardona e Isabel Fernández por la ayuda en todo este período.

A la Generalitat Valenciana por la concesión de la beca de formación de investigadores Santiago Grisolí.

A mis compañeros de laboratorio Miguel, Amparo, Alicia, Marc, Lode, Rubén y Carlos por ser la ayuda inmediata, el apoyo y la distracción necesaria en los momentos de “crisis”. ¡Gracias por ser Compañeros!

A mi familia, lo más importante en mi vida. A mi esposo, por su amor, apoyo, entrega y esfuerzo. A mis padres, por el apoyo continuo e incondicional, por el ánimo a seguir avanzando y superar las metas que se presentan. A mis hermanos, por ser los compañeros de mi vida, compañeros con apoyo incondicional. A mi familia, que se gozan con mis éxitos. Sin vosotros no habría podido llegar tan lejos. ¡Los amo!

Por último y más importante, agradezco a Dios. Reconozco que nada de esta experiencia habría sido posible para mí sin su presencia y fortaleza en mi vida. Gracias a Dios por cuidarme y permitirme alcanzar esta meta.



# INDICE

INDICE .....	1
ABREVIATURAS .....	3
1. INTRODUCCIÓN .....	5
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS .....	9
2.1. Adición enantioselectiva de nitroalcanos a cetonas .....	9
2.1.1. Resolución racémica de nitroaldoles terciarios .....	10
2.1.2. Reacciones de Henry enantioselectivas con cetonas activadas.....	10
2.1.2.1. Reacciones de Henry enantioselectivas con $\alpha$ -cetoésteres .....	10
2.1.2.2. Reacciones de Henry enantioselectivas con $\alpha$ -cetoamidas (isatinas) 17	
2.1.2.3. Reacciones de Henry enantioselectivas con trifluorometilcetonas ...	19
2.2. Adición enantioselectiva de nitroalcanos a cetiminas .....	22
2.2.1. Reacciones de aza-Henry mediante catálisis metálica.....	22
2.2.2. Reacciones de aza-Henry mediante organocatálisis .....	23
3. OBJETIVOS .....	27
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	299
4.1. Reacción de Henry enantioselectiva con <i>N</i> -óxidos de 2-acilpiridina.....	29
4.1.1. Síntesis de <i>N</i> -óxidos de 2-acilpiridina.....	29
4.1.1.1. Oxidación de 2-acilpiridinas <b>2</b> a <i>N</i> -óxidos de 2-acilpiridina <b>1</b> .....	30
4.1.1.2. Síntesis de <i>N</i> -óxidos de 2-acilpiridina mediante el procedimiento 2.	31
4.1.2. Adición enantioselectiva de nitrometano a <i>N</i> -óxidos de 2-acilpiridina .....	33
4.1.2.1. Optimización de las condiciones de reacción .....	33
4.1.2.2. Alcance y limitaciones de la reacción .....	366
4.1.3. Modificaciones sintéticas. Determinación de la estereoquímica absoluta	38
4.1.4. Consideraciones estereoquímicas .....	39
4.2. Reacciones de aza-Henry enantioselectivas con iminas de la isatina .....	41
4.2.1. Síntesis de <i>N</i> -Boc cetiminas de isatinas.....	42
4.2.2. Adición enantioselectiva de nitroalcanos no funcionalizados a <i>N</i> -Boc	
cetiminas de isatinas .....	43
4.2.2.1. Optimización de las condiciones de reacción .....	43

4.2.2.2.	Modificaciones sintéticas. ....	47
4.2.2.3.	Determinación de la estereoquímica absoluta .....	47
4.2.2.4.	Consideraciones estereoquímicas .....	49
4.2.3.	Adición enantioselectiva de 4-nitrobutirato de metilo a cetiminas de isatinas. Síntesis de espirooxindoles. ....	50
4.2.3.1.	Adición enantioselectiva de 4-nitrobutirato de metilo a iminas de isatinas .....	51
4.2.3.2.	Síntesis de espirooxindoles con un anillo de $\delta$ -lactama.....	53
4.2.3.3.	Consideraciones estereoquímicas.....	55
5.	RESUMEN Y CONCLUSIONES .....	57
6.	EXPERIMENTAL SECTION.....	59
6.1.	Enantioselective Henry reaction with 2-acylpyridine <i>N</i> -oxides.....	60
6.1.1.	Synthesis and characterization of 2-acylpyridine <i>N</i> -oxides. ....	60
6.1.1.1.	Procedure 1. ....	60
6.1.1.2.	Procedure 2. ....	63
6.1.2.	General procedure for the enantioselective Henry reaction .....	65
6.1.3.	Synthetic transformations .....	71
6.1.3.1.	Hydrogenation of compound <b>6e</b> and determination of its absolute stereochemistry.....	71
6.2.	Enantioselective aza-Henry reaction with isatin ketimines.....	73
6.2.1.	Synthesis of <i>N</i> - <i>tert</i> -butoxycarbonyl ketimines <b>11</b> . ....	73
6.2.2.	General procedure for the enantioselective addition of nitroalkanes to ketimines .....	74
6.2.2.1.	Synthetic transformations of nitroamine <b>12a</b> .....	82
6.2.3.	Synthesis of 3,3'-spirooxindoles <b>26</b> .....	85
6.2.3.1.	General procedure for the enantioselective addition of methyl 4-nitrobutyrate to ketimines .....	85
6.2.3.2.	Synthesis of oximes <b>25</b> by reduction of the nitro group .....	93
6.2.3.3.	Cyclization of compounds <b>25</b> . Synthesis of spiranic $\delta$ -lactams <b>26</b> . ....	98
7.	BIBLIOGRAFÍA .....	103



## ABREVIATURAS

AcOEt	acetato de etilo
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BOX	bis(oxazolina)
Bu	butilo
Cat.	catalizador
d	doblete
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
dec.	decomposes
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dr	relación diastereomérica
<i>ee</i>	exceso enantiomérico
Et	etilo
eq	equivalente
HPLC	cromatografía líquida de alta eficacia
<i>i</i> -PrOH	isopropanol
<i>i</i> -Pr	isopropilo
L	ligando
M	metal
m	multiplete
<i>m</i> CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
Me	metilo
MOM	metoximetil
MS	tamices moleculares
MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter
min	minuto
mmol	milimol
NHS	<i>N</i> -Hidroxisuccinimida
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
NR	no reaccionó
Ph	fenilo
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
Py	piridina

q	cuadruplete
RMN	resonancia magnética nuclear
RTO	rendimiento
s	singlete
t	triplete
T	temperatura
t.a. (RT)	temperatura ambiente (room temperature)
Tf	triflato (trifluorometanosulfonilo)
THF	tetrahidrofurano
Tol	tolueno
t <sub>r</sub>	tiempo de retención
δ	desplazamiento químico
[α]	rotación específica

## **1. INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

La síntesis de fármacos y productos agroquímicos enantioméricamente puros ha tomado mucha importancia desde finales del siglo XX tras el desastroso incidente con la Talidomida, cuyos enantiómeros presentaron diferentes efectos biológicos en los humanos.<sup>1</sup> El fármaco era recetado para el tratamiento de las náuseas matutinas en mujeres embarazadas. El enantiómero (*S*) presentaba la propiedad deseada, mientras que el (*R*) resultó ser teratogénico y causaba malformaciones en los recién nacidos de las mujeres tratadas con éste medicamento.<sup>2</sup> Hasta entonces no se había entendido que los receptores de las drogas quirales también son quirales, y por ende, la interacción de los dos enantiómeros con sus objetivos es completamente diferente. Es por ésta razón, que la química orgánica se ha interesado en la síntesis asimétrica con el objetivo de proveer métodos altamente eficaces y confiables que eviten este tipo de tragedias.

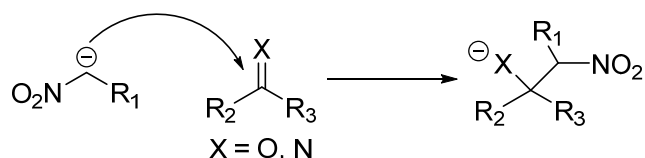
Existen distintos métodos para la producción de compuestos químicos enantioméricamente puros.<sup>3</sup> Uno de los procedimientos más habituales es la utilización de productos de partida quirales enantioméricamente puros obtenidos a partir de fuentes naturales, normalmente agrícolas o por fermentación. Esta metodología, aunque permite la obtención de productos complejos con elevada pureza óptica, está limitada por las estructuras de los compuestos disponibles y en algunos casos por la dificultad de su obtención en cantidades suficientes. Otro método común es la resolución de mezclas racémicas, obtenidas mediante síntesis convencional, por cristalización o por resolución cinética empleando enzimas o catalizadores quirales, pudiendo alcanzar únicamente 50% de rendimiento en ambos casos. Recientemente, el desarrollo de métodos cromatográficos quirales ha permitido la separación física de racematos utilizando cromatografía sobre fases quirales a pequeña escala y cromatografía quiral en lecho móvil simulado para escalas mayores. Por último, cabe destacar los métodos de síntesis asimétrica, en la que se induce la formación del enantiómero deseado a partir de compuestos proquirales, mediante el uso de auxiliares, reactivos o catalizadores quirales tales como catalizadores metálicos, organocatalizadores y enzimas. Entre estos procedimientos, los catalíticos se consideran los más adecuados ya que permiten disminuir el gasto de material quiral y minimizar la producción de residuos.

En una reacción enantioselectiva, se produce la modificación de un grupo funcional proquiral generándose un elemento estereogénico, habitualmente un carbono estereogénico (estereocentro), en la molécula resultante. A pesar de que hoy día la generación de carbonos estereogénicos terciarios puede ser fácilmente alcanzada a través de un gran número de métodos sintéticos, la formación de compuestos que posean un estereocentro cuaternario todavía es un desafío en la síntesis orgánica, siendo de gran interés aquellos procedimientos asimétricos utilizados para la

construcción de estereocentros de carbonos totalmente sustituidos con grupos carbonados (all-carbon stereocenter).<sup>4</sup>

Una de las clases de compuestos más frecuentes en la naturaleza con centros cuaternarios heterosustituidos es la correspondiente a alcoholes terciarios y sus análogos derivados de aminas.<sup>5</sup> Dentro de los diferentes métodos para la síntesis de este tipo de compuestos, aquellos que involucren la generación estereoselectiva de enlaces C—C son de particular interés debido a la formación de un elemento estereogénico y un enlace C—C en un solo paso sintético. Uno de estos métodos consiste en la adición enantioselectiva de carbonos nucleofílicos a grupos funcionales electrofílicos con un carbono unido a un heteroátomo mediante un enlace doble, tales como cetonas e iminas proquirales.<sup>6</sup> Un ejemplo de este tipo de reacciones lo constituye la adición nucleofílica estereoselectiva de especies nitronato a enlaces C=X (Esquema 1).<sup>7</sup>

**Esquema 1.** Adición nucleofílica de nitronatos a átomos de carbono electrofílicos

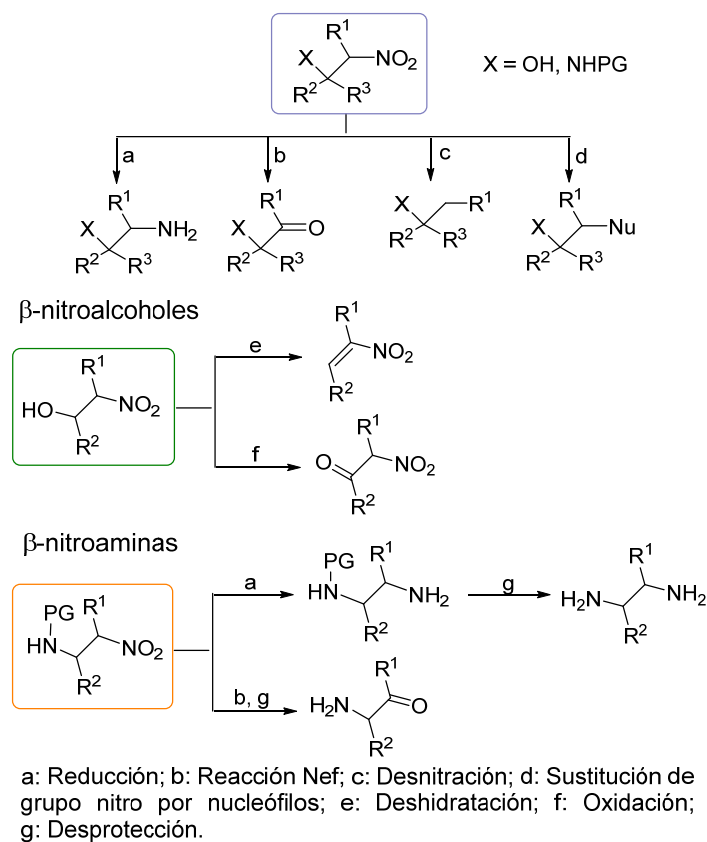


La reacción de un compuesto carbonílico o una imina con un nitroalcano que disponga de átomos de hidrógeno en posición  $\alpha$  (reacción nitro-aldólica o de Henry y nitro-Mannich o aza-Henry) da lugar a la formación de  $\beta$ -nitroalcoholes y  $\beta$ -nitroaminas,<sup>7</sup> respectivamente, que son de gran interés en la síntesis de fármacos y productos agroquímicos.<sup>8</sup> Los  $\beta$ -nitroalcoholes y  $\beta$ -nitroaminas obtenidos mediante estas reacciones son “building-blocks” muy útiles en síntesis orgánica debido a la versatilidad química del grupo nitro.<sup>7</sup> La amplia gama de productos resultantes de sus posibles transformaciones es importante y, en algunos casos, clave para la producción de productos biológicamente activos. El grupo nitro puede transformarse en una amina mediante reducción<sup>9</sup> o en un grupo carbonilo mediante reacciones de tipo Nef,<sup>10</sup> puede ser eliminado por desnitración<sup>11</sup> o desplazarse con nucleófilos.<sup>12</sup> La modificación del grupo nitro en las  $\beta$ -nitroaminas puede generar monoaminas, 1,2-diaminas o compuestos  $\alpha$ -aminocarbonílicos.<sup>7</sup> En el caso de los  $\beta$ -hidroxinitroalcanos el alcohol puede ser oxidado o deshidratado generando nitrocetonas o nitroalquenos (Esquema 2).

A pesar del potencial sintético de estas reacciones, su utilización en la síntesis asimétrica es considerablemente reciente, ya que el primer ejemplo de reacción de Henry enantioselectiva no fue descrito hasta 1992 cuando Shibasaki publicó la adición de nitroalcanos a aldehídos empleando complejos de lantano y BINOL.<sup>13</sup> Desde entonces se ha descrito un gran número de sistemas catalíticos capaces de promover

las reacciones de Henry y aza-Henry mediante el uso de complejos metálicos y organocatalizadores, obteniéndose excelentes resultados especialmente en lo que se refiere a la adición de nitroalcanos a aldehídos<sup>14</sup> y aldiminas<sup>15</sup> que dan lugar a productos con estereocentros terciarios. En contraste, apenas existen ejemplos eficientes de estas reacciones con cetonas y cetiminas, las cuales producen compuestos con centros estereogénicos cuaternarios enantioméricamente enriquecidos.<sup>4</sup> En la sección 2 de esta memoria se describen los antecedentes bibliográficos descritos hasta la fecha, relacionados con la adición de nitroalcanos a cetonas y cetiminas.

**Esquema 2.** Modificaciones de los grupos funcionales







## **2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS**



## 2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

### 2.1. Adición enantioselectiva de nitroalcanos a cetonas

Como se ha mencionado en la introducción, la adición enantioselectiva de nitroalcanos a compuestos carbonílicos permite la obtención de  $\beta$ -nitroalcoholes quirales, los cuales permiten el acceso a una gran variedad de compuestos. En particular, la reducción del grupo nitro a amina permite la obtención de  $\beta$ -aminoalcoholes,<sup>8b</sup> compuestos que se caracterizan por presentar una variada actividad biológica (Figura 1).

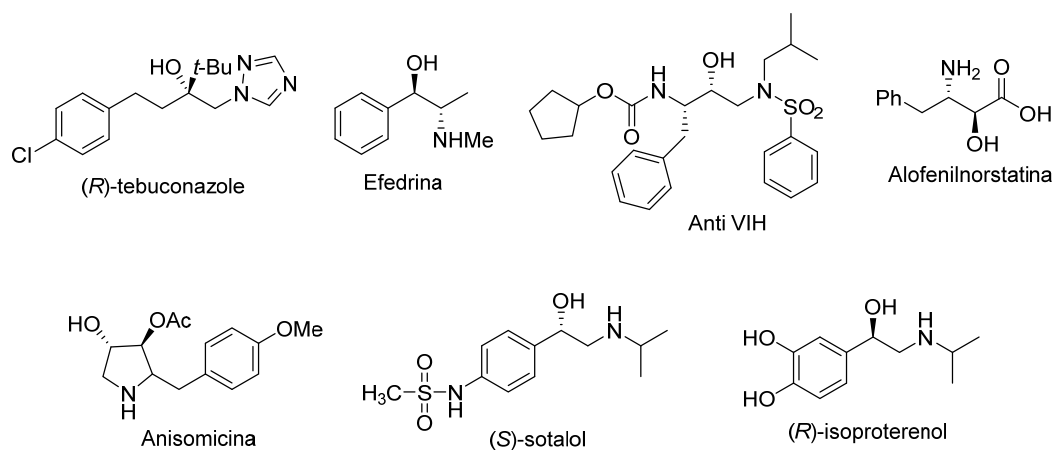


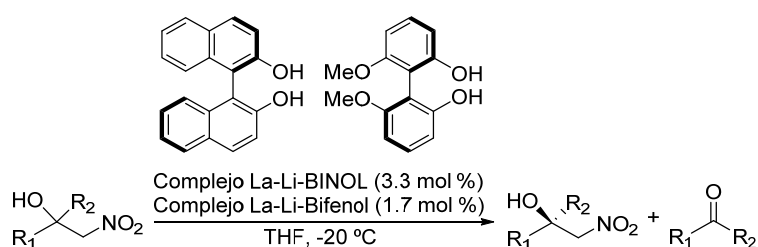
Figura 1. Ejemplos de  $\beta$ -aminoalcoholes biológicamente activos

La reacción de Henry enantioselectiva con aldehídos ha sido estudiada extensivamente, habiéndose logrado resultados excelentes con una gran variedad de catalizadores ácidos de Lewis y organocatalizadores.<sup>14</sup> Sin embargo, la reacción de Henry con cetonas que conduce a la formación de alcoholes terciarios quirales se encuentra mucho menos desarrollada. De hecho existen incluso pocos procedimientos para la versión no enantioselectiva de esta reacción con una aplicación limitada a unos pocos sustratos.<sup>16</sup> Entre las causas para este menor desarrollo podemos mencionar la mayor dificultad en la diferenciación enantio-facial debido a la presencia de dos sustituyentes sobre el grupo carbonilo de la cetona. Además hay que considerar la menor reactividad del grupo carbonilo de las cetonas en comparación con los aldehídos y la elevada tendencia de los nitroaldoles terciarios a experimentar la reacción de retro-Henry en condiciones básicas. Como consecuencia de ello, los únicos ejemplos de adición directa de nitroalcanos a cetonas descritos en la bibliografía al inicio del trabajo de investigación de esta tesis implicaban la utilización de cetonas muy electrofílicas tales como compuestos 1,2-dicarbonílicos ( $\alpha$ -cetoésteres y  $\alpha$ -cetoamidas) y trifluorometilcetonas.

### 2.1.1. Resolución racémica de nitroaldoles terciarios

Como se ha indicado anteriormente, al inicio de nuestra investigación no existía ningún antecedente de obtención de nitroaldoles terciarios enriquecidos enantioméricamente mediante adición directa de nitroalcanos a cetonas sencillas. No obstante, en 2006 Shibasaki y colaboradores intentaron la adición de nitrometano a ciclohexil metil cetona catalizada por un complejo heterobimetálico de La-Li y BINOL obteniendo el correspondiente nitroaldol con excelente exceso enantiomérico (95%) pero muy bajo rendimiento (2%).<sup>17</sup> Basados en los resultados observados, estos autores plantearon una resolución cinética de nitroaldoles terciarios racémicos mediante una reacción retro-nitroaldólica, obteniendo los mejores resultados con una mezcla de complejos heterobimetálicos La-Li con ligandos de tipo binaftilo y bifenilo en proporción 2:1 (Esquema 3). El procedimiento es aplicable a distintas cetonas pudiendo obtener enantioselectividades de hasta 97% *ee* y rendimientos hasta del 47%. Aparentemente, la mezcla de complejos generaría un complejo mixto en equilibrio que sería el catalizador activo y proporcionaría mayor enantioselectividad. En un trabajo posterior en el 2009,<sup>18</sup> los autores ampliaron su estudio con varios complejos de tierras raras y ligandos, y postularon el ciclo catalítico de la reacción retro-nitroaldólica.

Esquema 3. Resolución cinética de nitroaldoles terciarios



### 2.1.2. Reacciones de Henry enantioselectivas con cetonas activadas

La presencia de grupos electrón atrayentes unidos al grupo carbonilo de cetona aumenta su electrofilia, facilitando el ataque de nucleófilos. Este es el caso de los compuestos 1,2-cetocarbonílicos ( $\alpha$ -cetoésteres, y  $\alpha$ -cetoamidas) y de las trifluorometilcetonas de los que existen algunos antecedentes relacionados con su uso en reacciones de Henry.

#### 2.1.2.1. Reacciones de Henry enantioselectivas con $\alpha$ -cetoésteres

La adición enantioselectiva de nitroalcanos a  $\alpha$ -cetoésteres da lugar a  $\beta$ -nitro- $\alpha$ -hidroxiésteres ópticamente activos que son altamente atractivos desde el punto de vista sintético y pueden ser convertidos en  $\beta$ -amino- $\alpha$ -hidroxiésteres y  $\beta$ -hidroxiácidos. En los últimos años se han descrito algunos procedimientos catalíticos

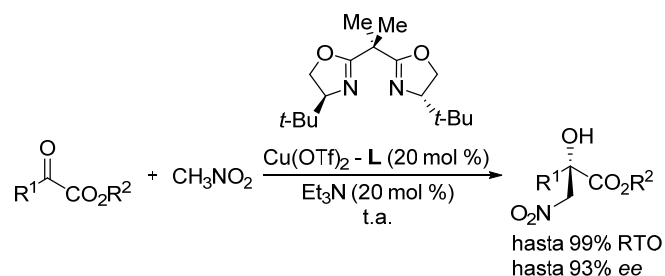
enantioselectivos para esta reacción utilizando complejos metálicos y organocatalizadores.

#### 2.1.2.1.1. Catálisis metálica

##### **Complejos de cobre**

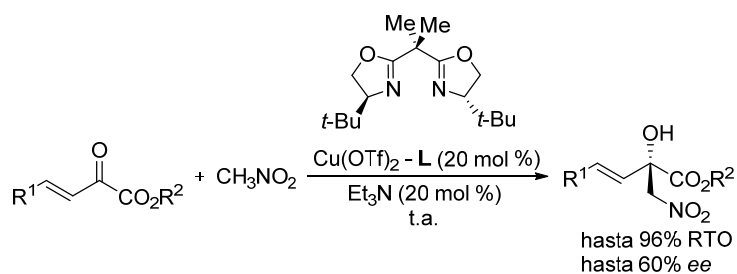
En el año 2001 Jørgensen y colaboradores describieron la primera reacción de Henry catalítica enantioselectiva entre cetoésteres y nitrometano empleando complejos de Cu(II)-bisoxazolona. Las enantioselectividades obtenidas con este sistema catalítico (20 mol %) y Et<sub>3</sub>N como base, fueron hasta 92% *ee* en cetoésteres alifáticos y 93% *ee* en cetoésteres aromáticos (Esquema 4).<sup>19</sup>

**Esquema 4.** Reacción de Henry con  $\alpha$ -cetoésteres catalizada por Cu(II)-bisoxazolinas



En un estudio posterior, Jørgensen amplió este estudio a tres  $\alpha$ -cetoésteres- $\beta,\gamma$ -insaturados con los que se obtuvieron buenos rendimientos de adición a la cetona exclusivamente pero con enantioselectividades moderadas (Esquema 5).<sup>20</sup> Por otra parte, los autores proponen un mecanismo de reacción en el que se forma un intermedio cuadrado piramidal donde el grupo  $\alpha$ -ceto y el oxígeno del nitrometano se coordinan al Cu(II) en las posiciones ecuatoriales mientras que el oxígeno del grupo carbonilo del éster se coordina axialmente.

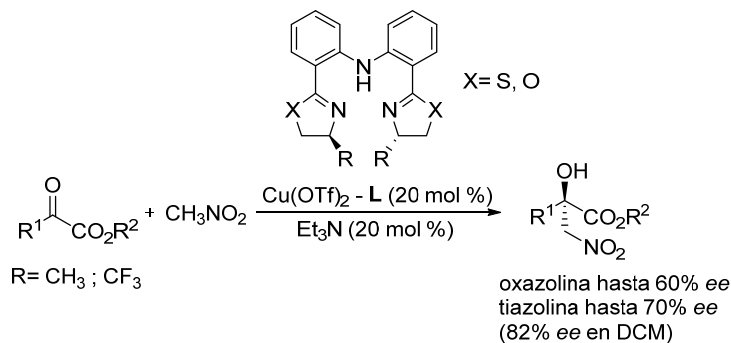
**Esquema 5.** Adición de nitrometano a  $\alpha$ -cetoésteres- $\beta,\gamma$ -insaturados



En el año 2004, Xu y colaboradores<sup>21</sup> reportaron nuevos ligandos de tipo bis(tiazolina) y los compararon con ligandos de tipo bis(oxazolona) en la reacción de Henry con  $\alpha$ -cetoésteres. Con los complejos de Cu(II)-bis(oxazolona) se obtuvieron enantioselectividades moderadas (hasta 60% *ee*) mientras que con los complejos de

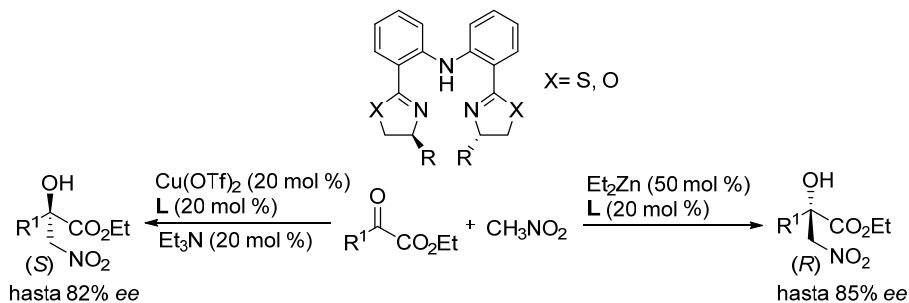
Cu(II)-bis(tiazolina) se alcanzaron enantioselectividades superiores (hasta 70% *ee*) con nitrometano como disolvente. Al emplear disolventes halogenados fue posible aumentar la enantioselectividad (82% *ee*) pero con menor rendimiento (Esquema 6).

**Esquema 6.** Reacción de Henry catalizada por Cu(II)-bis(tiazolinas).



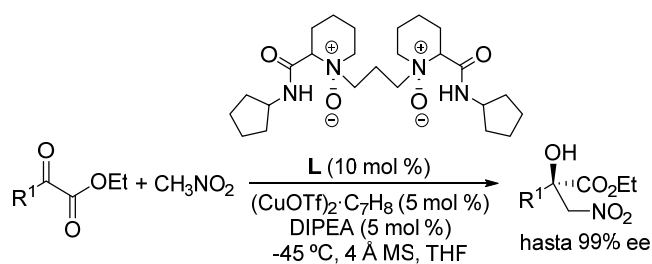
En el año 2005, estos mismos autores ampliaron su estudio con  $\alpha$ -cetoésteres, describiendo una inversión en el sentido de la enantioselectividad al cambiar el ácido de Lewis con el mismo ligando quiral. Los complejos de Cu(OTf)<sub>2</sub> proporcionaban el enantiómero *S* con 82% de exceso enantiomérico mientras que los complejos de Et<sub>2</sub>Zn proporcionaban el enantiómero *R* con 85 % de exceso enantiomérico (Esquema 7).<sup>22</sup>

**Esquema 7.** Reacción de Henry catalizada por Cu(OTf)<sub>2</sub>-bis(tiazolina) y Et<sub>2</sub>Zn-bis(tiazolina).



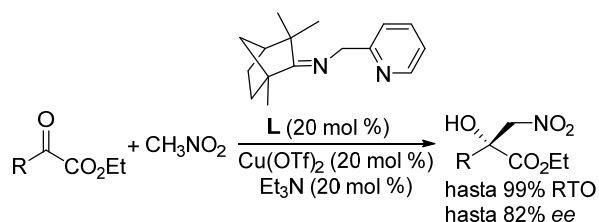
Un catalizador más reciente formado por cobre (I) y un ligando de tipo *N-N'*-dióxido fue descrito por Feng en 2007 con el que obtuvieron buenas enantioselectividades y rendimientos en la adición de nitrometano tanto a aldehídos como a  $\alpha$ -cetoésteres (Esquema 8).<sup>23</sup>

**Esquema 8.** Reacción de Henry de  $\alpha$ -cetoésteres catalizada por complejos de cobre(I) y  $N,N'$ -dióxidos



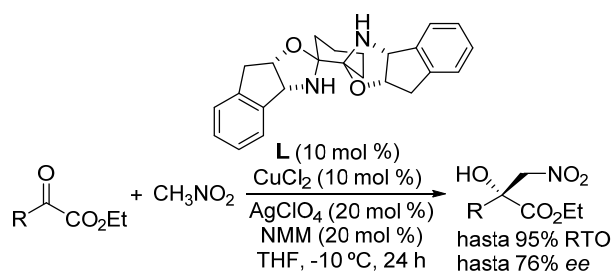
Nuestro grupo de investigación desarrolló diversos ligandos de tipo imino- y aminopiridina con simetría  $C_1$  que fueron ensayados en la adición de nitrometano a  $\alpha$ -cetoésteres catalizada por Cu(II). Los mejores resultados se obtuvieron con el derivado de (*R*)-(-)-fenchona y picolilamina pudiendo aplicarse a una variedad de cetoésteres con buenos rendimientos y enantioselectividades (Esquema 9).<sup>24</sup>

**Esquema 9.** Reacción de Henry catalizada por complejos de Cu(II) y ligandos de tipo iminopiridina.



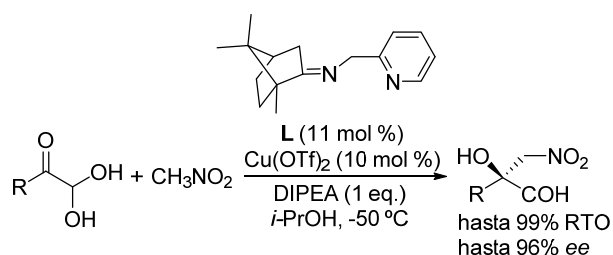
Otro tipo de sistema catalítico con un ligando de tipo bisoxazolidina fue publicado por Wolf en el año 2010.<sup>25</sup> La sal metálica empleada,  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ , es formada in situ a partir de  $\text{AgClO}_4$  y  $\text{CuCl}_2$ . El sistema permite llevar a cabo la adición a diversos cetoésteres con enantioselectividad moderada (Esquema 10).

**Esquema 10.** Reacción de Henry catalizada por  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$  y ligandos de tipo bisoxazolidina



Más recientemente, nuestro grupo de investigación reportó una reacción de Henry con una quimioselectividad sin precedentes<sup>26</sup> consistente en la adición de nitrometano a hidratos de aril- y alquil- glioxal empleando un complejo de Cu(II) y un ligando de tipo iminopiridina derivado de alcanfor y picolilamina. Formalmente, la reacción implica la adición de nitrometano a un grupo carbonilo de cetona en presencia de otro carbonilo de aldehído. La reacción conduce a 2-hidroxi-3-nitropropanales 2-sustituídos con un centro estereogénico cuaternario con enantioselectividades elevadas (Esquema 11).

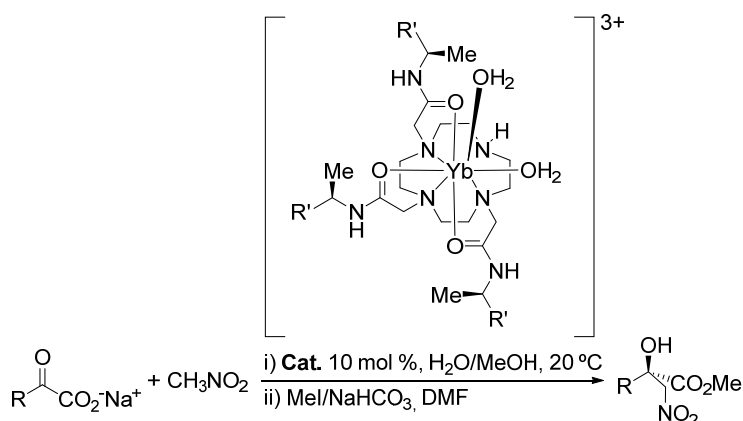
**Esquema 11.** Adición de nitrometano a hidratos de aril y alquil glioxal.



### Complejos con otros metales

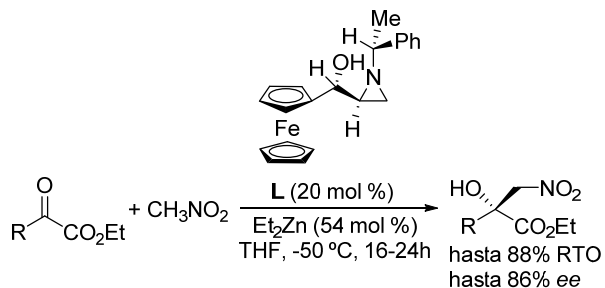
Parker y colaboradores presentaron en 2007 un complejo macrocíclico catiónico de yterbio que cataliza la reacción entre nitrometano y sales sódicas de algunos  $\alpha$ -cetoésteres a temperatura ambiente en condiciones acuosas dando el producto resultante con un 96% de rendimiento y 59% de exceso enantiomérico en la adición de nitrometano a piruvato sódico (Esquema 12).<sup>27</sup>

**Esquema 12.** Reacción de Henry de piruvatos metálicos catalizada por complejos macrocíclicos de Yb.



En estudios realizados en 2008 por Bulut y colaboradores,<sup>28</sup> principalmente con aldehídos, se obtuvieron también buenos rendimientos y enantioselectividades para un par de cetoésteres utilizando como catalizador un complejo de zinc y un ligando de tipo hidroxiaziridina derivado de ferroceno (Esquema 13).

**Esquema 13.** Reacción de Henry de  $\alpha$ -cetoésteres catalizada por complejos de zinc-hidroxiaziridina

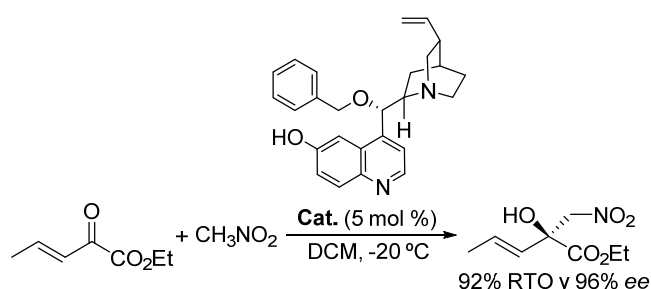




### 2.1.2.1.2. Organocatálisis

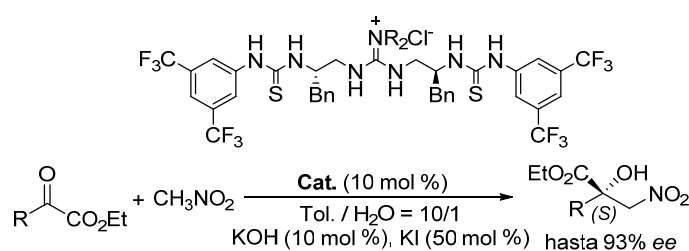
El primer ejemplo organocatalítico eficiente de la reacción de Henry con cetoésteres fue descrito por Deng en 2006. En el procedimiento se emplean cargas catalíticas bajas del éter bencílico de la 6-desmetilquinidina (cupreidina) alcanzando enantioselectividades altas para un amplio rango de  $\alpha$ -cetoésteres aromáticos y alifáticos.<sup>29</sup> La utilización del éter bencílico de la 6-desmetilquinina (cupreína) condujo a los enantiómeros opuestos también con elevados excesos enantioméricos. Cabe destacar que la reacción con  $\alpha$ -cetoésteres  $\beta,\gamma$ -insaturados transcurrió con regioselectividad 1,2 (Esquema 14).

**Esquema 14.** Reacción de Henry con cetoésteres insaturados catalizada por alcaloides de la chinchona



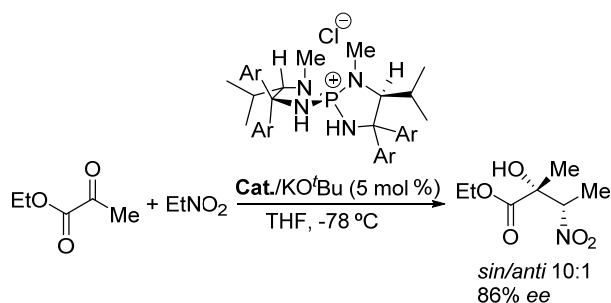
Nagasawa y colaboradores<sup>30</sup> describieron la reacción nitroaldólica con cetoésteres empleando un organocatalizador bifuncional de tipo guanidina-tiourea unidos por un aminoácido como espaciador quiral a bajas temperaturas. La reacción da lugar a los productos resultantes con buena enantioselectividad con  $\alpha$ -cetoésteres alifáticos, pero no con los aromáticos (Esquema 15).

**Esquema 15.** Reacción de Henry con organocatalizadores bifuncionales de guanidina-tiourea.



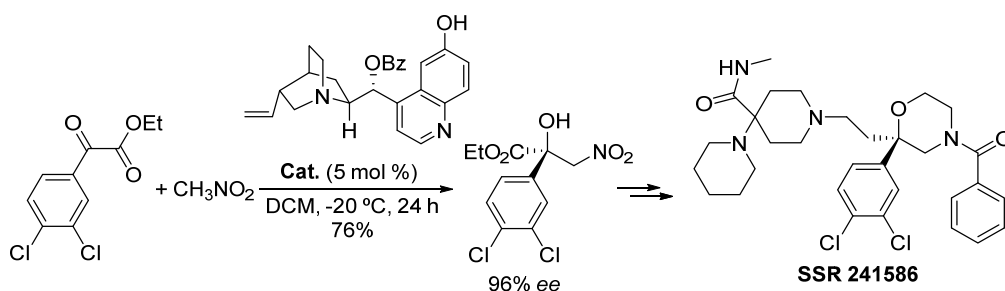
Ooi<sup>31</sup> demostró la efectividad de las sales de *P*-espirotetraaminofosfonio en la reacción de Henry con piruvatos. Los niveles más elevados de diastereo- y enantioselectividad se obtuvieron con la sal derivada de la L-valina con grupos *p*-clorofenilo como precatalizador (Esquema 16).

**Esquema 16.** Reacción de Henry de piruvatos mediada por sales de *P*-espirotetraminofosfonio.



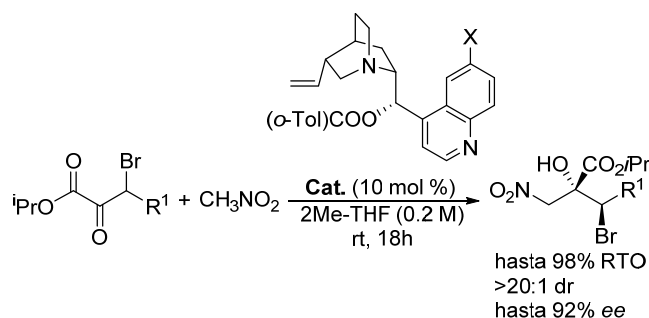
Cossy y colaboradores<sup>32</sup> publicaron el uso de un organocatalizador derivado de la quinina en la reacción de Henry de un  $\alpha$ -cetoéster como uno de los pasos para la síntesis enantioselectiva de SSR 241586, una morfolina 2,2-disustituida, activa en el tratamiento de esquizofrenia y del síndrome de intestino irritable (IBS). De tres estrategias examinadas,<sup>33</sup> únicamente la que involucra la reacción de Henry permitió la síntesis sin racemización en quince pasos, con un 3% de rendimiento global (Esquema 17).

**Esquema 17.** Reacción de Henry catalizada por un derivado de la quinina.



Muy recientemente, Johnson y Corbett han descrito la desracemización de  $\beta$ -bromo- $\alpha$ -cetoésteres siguiendo una estrategia de transformación asimétrica cinético-dinámica (DyKAT de sus siglas en inglés, Dynamic kinetic asymmetric transformation).<sup>34</sup> Dicha transformación implicó la adición de nitrometano a  $\beta$ -bromo- $\alpha$ -cetoésteres racémicos en presencia de un derivado de la quinidina y 2Me-THF como disolvente (Esquema 18). En las condiciones asimétricas de la reacción sólo uno de los enantiómeros del bromocetoéster (matched) es capaz de experimentar la reacción de Henry, al mismo tiempo que se dan las condiciones de isomerización del carbono  $\beta$  estableciéndose un equilibrio entre los dos enantiómeros. Finalmente se consume todo el sustrato de partida obteniéndose el correspondiente nitroaldol como un único diastereómero con elevada enantioselectividad (hasta 93% ee) y rendimiento (hasta 97%).

**Esquema 18.** Desracemización de  $\beta$ -bromo- $\alpha$ -cetoésteres mediante reacción de Henry asimétrica cinético-dinámica

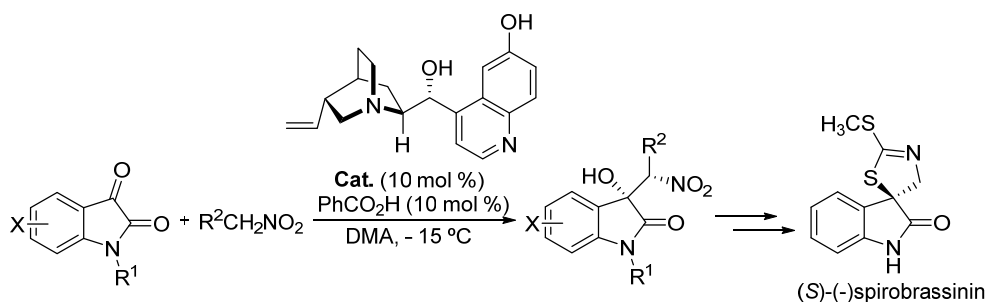


### 2.1.2.2. Reacciones de Henry enantioselectivas con $\alpha$ -cetoamidas (isatinas)

En el año 2011 se describieron cuatro procedimientos organocatalíticos enantioselectivos de reacción de Henry con isatinas para dar 3-(nitrometil)-3-hidroxioindoles. Los 3-hidroxioindoles sustituidos en la posición 3 son unidades estructurales en un gran número de productos naturales con un amplio espectro de actividades biológicas y, por ende, se han convertido en estructuras “privilegiadas” en el descubrimiento de nuevos fármacos.<sup>35</sup>

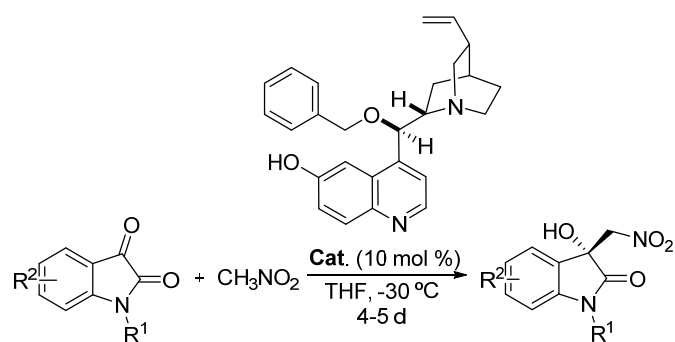
El primer ejemplo de estas reacciones fue descrito por W. Wang y colaboradores. El procedimiento utiliza cupreína como catalizador en condiciones suaves y los correspondientes nitroaldoles se obtienen con altos rendimientos y excesos enantioméricos hasta del 93%, pudiendo ser enriquecidos enantioméricamente mediante lavado de los productos sólidos. La adición de nitroalcanos superiores generó productos con dos centros estereogénicos con buenas relaciones diastereoméricas y altas enantioselectividades.<sup>36</sup> La utilidad sintética de los productos obtenidos se demostró llevando a cabo la síntesis total de la (S)-(-)-spirobrassinin en cuatro pasos (Esquema 19).

**Esquema 19.** Reacciones nitroaldólicas con isatinas catalizadas por cupreína



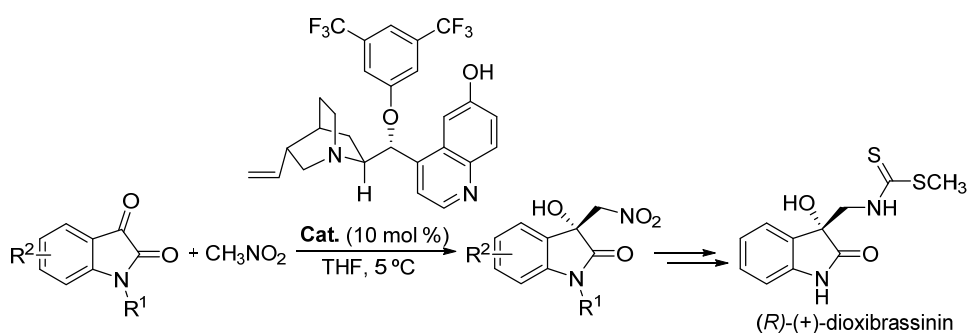
Casi simultáneamente, X. Wang publicó un estudio similar en el que emplea 9-bencilcupreína como catalizador (Esquema 20). La presencia del grupo 6-OH libre es esencial para la obtención de elevados excesos enantioméricos. Los productos de la reacción se obtuvieron con rendimientos elevados (90-98%) y buenos excesos enantioméricos (72-95%).<sup>37</sup>

**Esquema 20.** Reacción de Henry con isatinas catalizada por 9-bencilcupreína



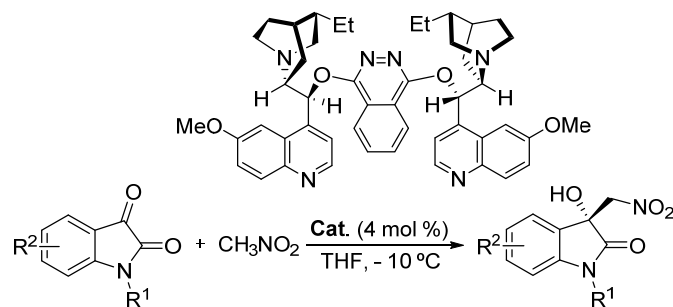
Por otra parte, W. Wang y colaboradores, en la Universidad de Lanzhou, también llevaron a cabo dicha reacción utilizando en este caso el bis(trifluorometil)fenil éter de la quinina obteniendo excelentes rendimientos y enantioselectividades. El procedimiento fue aplicado a la síntesis total de (*R*)-(+)-dioxibrassinin (Esquema 21).<sup>38</sup>

**Esquema 21.** Reacción de Henry con isatinas catalizada por derivados de quinina



Finalmente, Likhar y colaboradores, describieron la reacción de Henry enantioselectiva de isatin con nitrometano en presencia del 1,4-ftalacina diéter de hidroquinidina, ( $\text{DHQD}$ )<sub>2</sub>PHAL. Los productos resultantes se obtuvieron con altos rendimientos y enantioselectividades de hasta 97% (Esquema 22).<sup>39</sup>

**Esquema 22.** Reacción de Henry enantioselectiva de isatinas con nitrometano catalizada por (DHQD)<sub>2</sub>PHAL



### 2.1.2.3. Reacciones de Henry enantioselectivas con trifluorometilcetonas

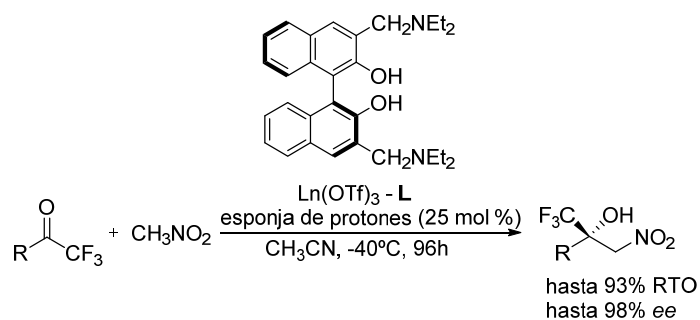
La introducción de grupos perfluorados en moléculas orgánicas ha levantado un gran interés en los campos de la química médica, agroquímica y ciencias de los materiales,<sup>40</sup> debido fundamentalmente a los cambios en las propiedades físicas, químicas y biológicas que la introducción de estas agrupaciones causa respecto a las moléculas análogas no fluoradas. En este contexto, las moléculas que contienen centros estereogénicos con un grupo trifluorometilo<sup>41</sup> resultan especialmente interesantes debido a la presencia de este motivo estructural en compuestos biológicamente activos y fármacos tales como Efavirenz (anti-VIH) u otros fármacos anticonvulsionantes y anestésicos, algunos de los cuales presentan un grupo trifluorometilo unido a un centro estereogénico cuaternario.<sup>42</sup> La reacción de Henry es una de las metodologías que pueden ser empleadas con trifluorometilcetonas para dar lugar a  $\alpha$ -trifluorometil  $\beta$ -nitroalcoholes con un centro estereogénico de estas características.

#### 2.1.2.3.1. Catálisis metálica

##### **Complejos de tierras raras**

El primer ejemplo de la reacción de Henry enantioselectiva de trifluorometilcetonas y nitrometano fue descrito por Saá y Tur en 2007.<sup>43</sup> Haciendo uso de un complejo de Ln(III)-Binolam como catalizador (25 mol %), esponja de protones (25 mol %) como base y acetonitrilo como disolvente a -40 °C obtuvieron  $\alpha$ -trifluorometilnitroalcoholes terciarios con elevados rendimientos (hasta 93%) y enantioselectividades excelentes (hasta 98% ee) para un amplio rango de trifluorometilcetonas (Esquema 23).

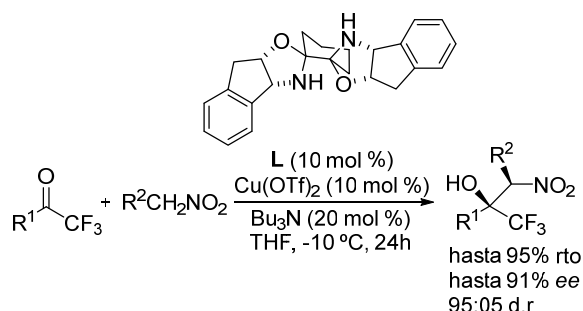
**Esquema 23.** Reacción de Henry con trifluometilcetonas promovida por complejos de Ln(III)-Binolam.



### Complejos de cobre

En 2010, Wolf y Xu describieron la reacción nitroaldólica con un amplio rango de trifluometilcetonas empleando un complejo de Cu(II) y un ligando con estructura de bisoxazolidina. Los rendimientos fueron excelentes y los excesos enantioméricos superiores a 75%. Además, los autores llevaron a cabo por primera vez la adición de nitroetano a este tipo de sustratos en la que se obtuvo excelente diastereo- y enantioselectividad (Esquema 24).<sup>44</sup>

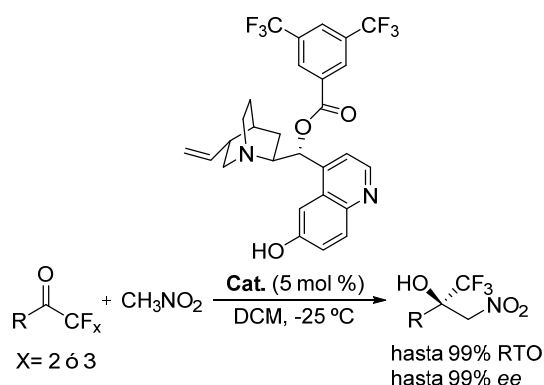
**Esquema 24.** Reacción nitroaldólica catalizada por Cu(II)-bisoxazolidina



#### 2.1.2.3.2. Organocatálisis

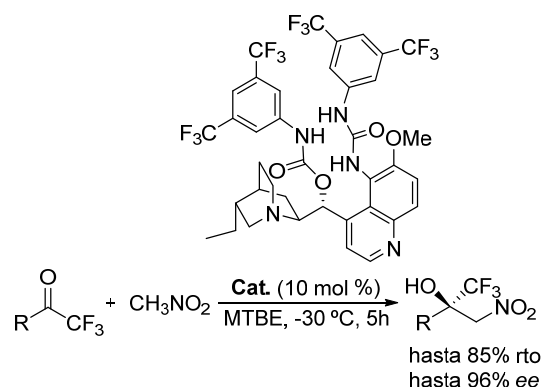
Bandini y colaboradores en 2008 llevaron a cabo por primera vez una reacción nitroaldólica organocatalítica con cetonas fluoradas empleando derivados de alcaloides de la chinchona como organocatalizadores en condiciones suaves y baja carga catalítica. Se ensayaron cetonas di- y tri-fluorometilsustituidas obteniendo buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades en ambos casos (Esquema 25).<sup>45</sup>

**Esquema 25.** Reacción de Henry con fluorometilcetonas catalizada por derivados de la chinchona



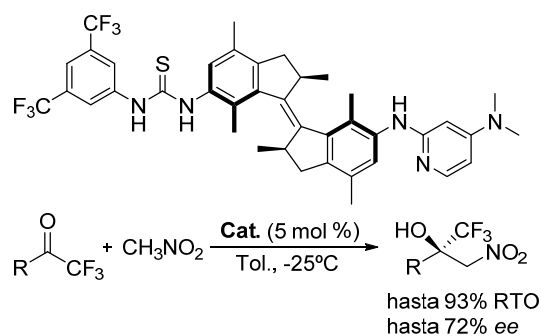
Connon y Palacio en 2011 describieron un nuevo tipo de organocatalizadores de tipo urea derivados de alcaloides de la chinchona que fueron utilizados en la reacción de Henry con trifluorometilcetonas (Esquema 26). Empleando *tert*-butil metil éter como disolvente y 10 mol % de carga catalítica a -30 °C se obtuvieron excelentes rendimientos y enantioselectividades con un gran número de sustratos, incluso con alquil trifluorometilcetonas.<sup>46</sup>

**Esquema 26.** Reacción de Henry catalizada por ureas derivadas de la chinchona



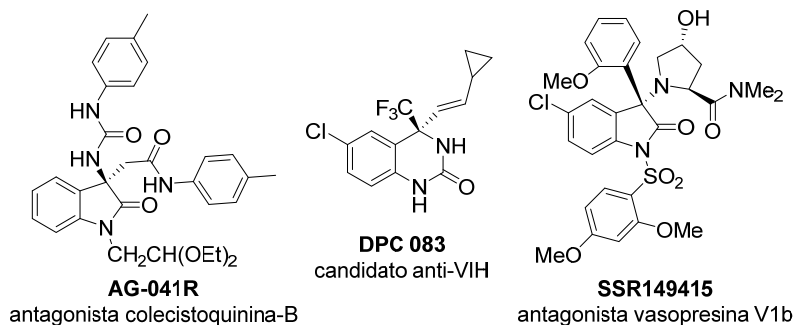
Por último, Feringa<sup>47</sup> ha descrito recientemente un nuevo organocatalizador dinámico capaz de controlar la estereoquímica de la reacción de Henry empleando luz y calor como estímulo externo. El organocatalizador es capaz de cambiar del estado *trans*, con baja actividad catalítica, a dos estados *cis* en los que los grupos catalíticos están próximos y proporcionan los productos de la reacción de Henry con enantioinducción opuesta (Esquema 27).

**Esquema 27.** Reacción de Henry catalizada por un organocatalizador con estereocontrol dual



## 2.2. Adición enantioselectiva de nitroalcanos a cetiminas

La reacción de aza-Henry asimétrica permite la síntesis de nitroaminas que pueden ser transformadas en aminas quirales, diaminas vecinales y  $\alpha$ -aminoácidos los cuales son productos de importancia biológica y farmacéutica (Figura 2). Sin embargo, a pesar del interés de esta reacción, sólo se han descrito hasta la fecha unos pocos ejemplos, tanto no enantioselectivos como enantioselectivos, de adición de nitroalcanos a cetiminas. Hasta la fecha, se han reportado siete estudios de los cuales dos implican catálisis metálica y cinco organocatalisis.



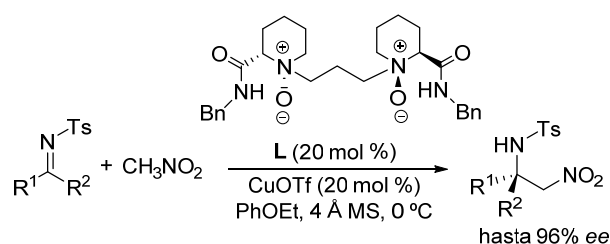
**Figura 2.** Ejemplos de fármacos que pueden ser sintetizados mediante la reacción de aza-Henry a partir de cetiminas

### 2.2.1. Reacciones de aza-Henry mediante catálisis metálica

El primer ejemplo catalítico enantioselectivo de la reacción de aza-Henry con cetiminas fue descrito en 2008 por Feng y colaboradores empleando un complejo de  $\text{Cu}(\text{I})$  y un ligando quiral con estructura de  $N,N$ -dióxido.<sup>48</sup> La reacción se lleva a cabo en presencia de tamiz molecular y tiene lugar con rendimientos de moderados a buenos y enantioselectividades elevadas para una amplia gama de sustratos (Esquema 28).

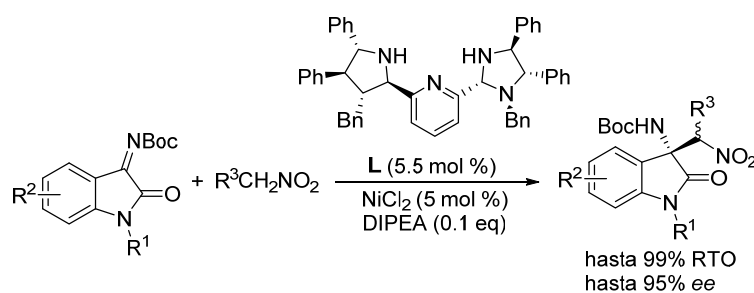


**Esquema 28.** Reacción de aza-Henry catalizada por complejos de Cu(I)-*N,N*-dióxido



Recientemente, durante la redacción de nuestros resultados, Arai y colaboradores<sup>49</sup> han descrito un sistema catalítico de Ni(II)-bis(imidazolidinil)piridina para la adición de nitroalcanos a iminas de oxindoles dando a lugar a 3-amino-2-oxindoles sustituidos en la posición 3 con buenos rendimientos y enantioselectividades entre moderadas y buenas. La reacción requiere la protección del *N*1 en la isatina (Esquema 29).

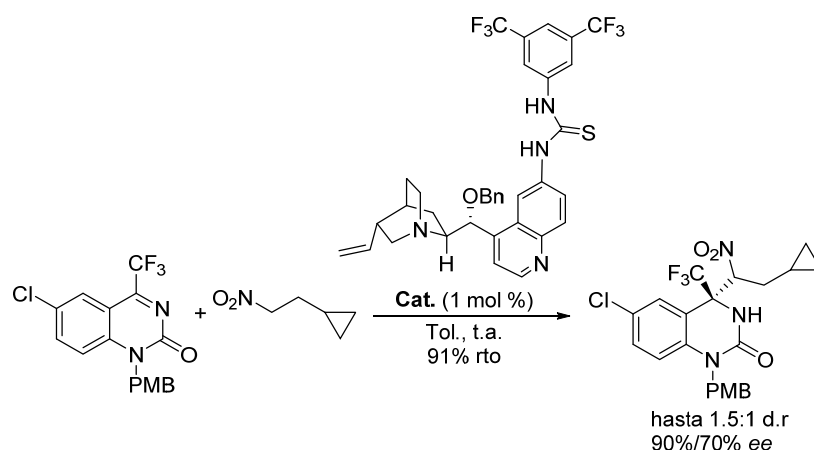
**Esquema 29.** Reacción de aza-Henry de iminas de isatinas catalizada por NiCl<sub>2</sub>-Bis(imidazolidinil)piridina



### 2.2.2. Reacciones de aza-Henry mediante organocatálisis

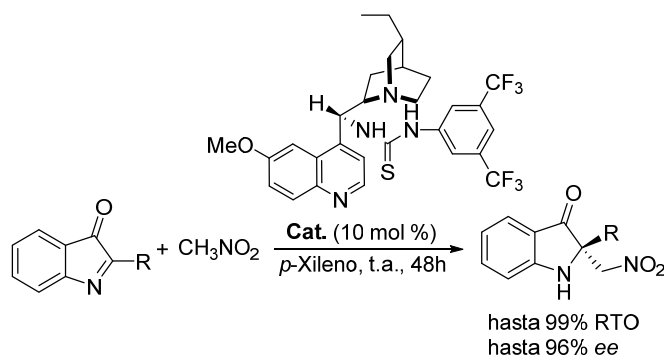
La primera reacción de aza-Henry enantioselectiva organocatalítica fue descrita por Wang y colaboradores en el año 2011, utilizando trifluorometilcetiminas cíclicas como electrófilos.<sup>50</sup> El procedimiento emplea un organocatalizador bifuncional de tiourea derivado de un alcaloide de la chinchona para obtener buenos rendimientos y enantioselectividades con una amplia variedad de 4-trifluorometilquinazolin-2-onas. La adición de 1-nitro-2-ciclopropiletano se aplicó en el primer paso de la síntesis del fármaco anti-VIH DPC 083 (Esquema 30).

**Esquema 30.** Reacción de aza-Henry organocatalítica. Primer paso en la síntesis de DPC 083.



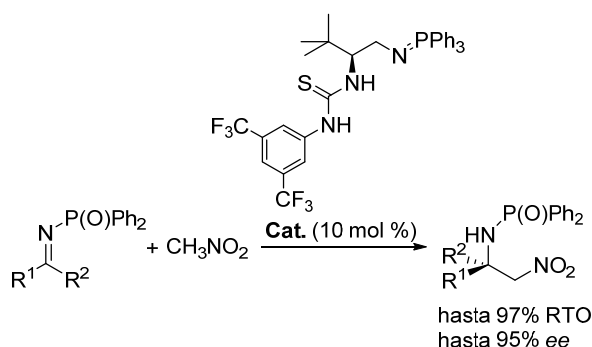
En el año 2012, Alemán describió la adición de nitrometano a iminas de 2-aril-3H-indol-3-onas catalizada por derivados de tiourea-chinchona (Esquema 31). La reacción da lugar a los productos de adición de nitrometano a la imina cíclica con buenos rendimientos y enantioselectividades altas utilizando *p*-xileno como disolvente. La adición de nitroetano también transcurre con buena diastereoselectividad (3:1) y enantioselectividad moderada (82%/78% ee).<sup>51</sup>

**Esquema 31.** Reacción de aza-Henry de cetiminas mediante un catalizador bifuncional



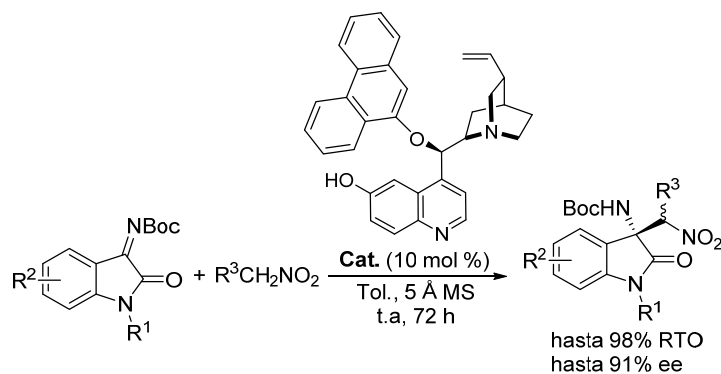
Más recientemente, Dixon y colaboradores han desarrollado una nueva clase de organocatalizadores bifuncionales que combinan una agrupación tiourea y un iminofosforano superbásico, los cuales resultaron muy efectivos en la catálisis asimétrica de la reacción de aza-Henry con cetiminas (Esquema 32). Una amplia gama de *N*-fosfinoil cetiminas fueron ensayadas obteniendo buenos rendimientos (hasta 97%) y enantioselectividades (hasta 95% ee).<sup>52</sup>

**Esquema 32.** Reacción de aza-Henry organocatalizada por iminofosforanos



Durante el año 2014, aparte del trabajo de Arai utilizando complejos de níquel, se han publicado otros tres trabajos de adición de nitroalcanos a *N*-Boc cetiminas derivadas de isatina mediante organocatálisis, empleando en todos los casos derivados de alcaloides de la chinchona. Zhou describió inicialmente la adición de nitrometano a cetiminas activadas utilizando un catalizador bifuncional consistente en el éter 9-bencílico de la cupreína que aplicaron a la primera adición de aza-Henry con la *N*-Boc cetimina de la 1-metilisatina, obteniendo la nitroamina correspondiente con un 93% de rendimiento y un *ee* moderado del 71%.<sup>53</sup> Posteriormente, estos autores mejoraron sus resultados utilizando el éter de 10-fenantrol de la cupreína. Este nuevo catalizador se aplicó a la reacción de aza-Henry con diversas *N*-Boc cetiminas de isatinas sustituidas obteniéndose los correspondientes compuestos con excesos enantioméricos entre 66-91% (Esquema 33). Cabe señalar que la reacción requiere la sustitución del N1 en la isatina.<sup>54</sup> Por último, Chimni y colaboradores<sup>55</sup> han descrito la reacción de aza-Henry con cetiminas de isatinas utilizando el éter bencílico de la cupreína modificando el disolvente respecto a las condiciones descritas inicialmente por Zhou. El método resultó eficiente para la adición de nitrometano a una amplia variedad de cetiminas alcanzando hasta 82% de rendimiento y excesos enantioméricos de 89%. Sin embargo, los resultados obtenidos en cuanto a enantio- y diastereoselectividad con nitroalcanos superiores fueron moderados.

**Esquema 33.** Reacción de aza-Henry de *N*-Boc cetiminas de isatina mediante alcaloides de chinchona.





### **3. OBJETIVOS**



### 3. OBJETIVOS

Como se ha indicado en los antecedentes bibliográficos, el estudio de la reacción de Henry enantioselectiva con cetonas y cetiminas es muy reducido. Dada la extraordinaria importancia de los nitroalcoholes y nitroaminas en síntesis orgánica, el desarrollo de nuevas reacciones de Henry y aza-Henry enantioselectivas, en particular con cetonas y cetiminas, constituyen un objetivo de gran interés.

Por otra parte, el núcleo de piridina se encuentra presente en un gran número de productos de origen natural así como en compuestos de interés industrial y farmacológico, siendo de gran importancia la síntesis de compuestos que incorporen esta agrupación en su molécula.

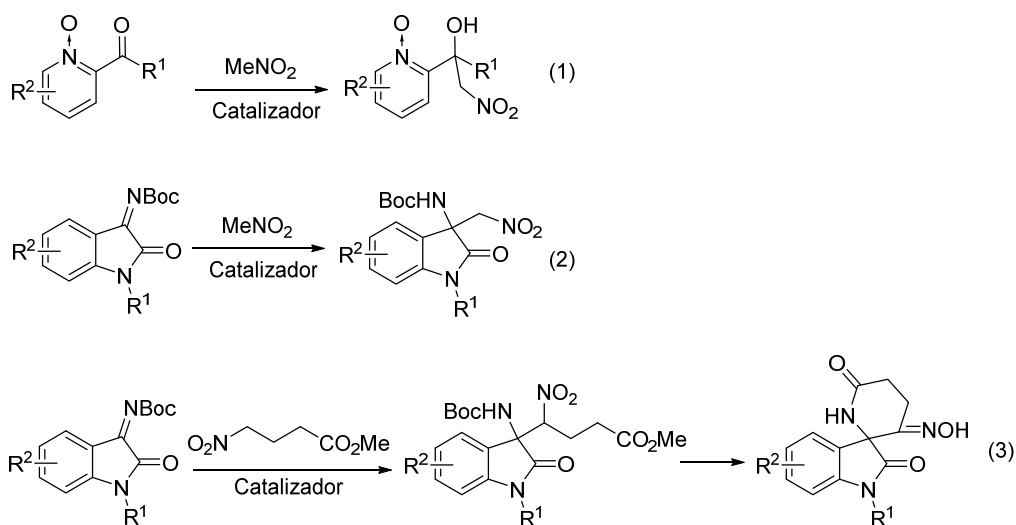
De igual manera, el esqueleto de oxindol con un centro estereogénico en la posición 3 está presente en muchos productos naturales activos biológica y farmacológicamente. En particular, la agrupación 3-amino-2-oxindol 3-sustituida ha sido reconocida como una estructura clave en este tipo de productos.

De acuerdo con esto, como continuación de la investigación de nuestro grupo sobre la reacción de Henry enantioselectiva,<sup>56</sup> nos planteamos el desarrollo de procedimientos catalíticos que permitan la síntesis de centros estereogénicos cuaternarios heterosustituídos mediante las siguientes reacciones de Henry y aza-Henry, y su aplicación sintética.

De acuerdo con ello se plantearon los siguientes objetivos para esta tesis doctoral (Esquema 34):

1. Adición enantioselectiva catalítica de nitrometano a *N*-óxidos de 2-acilpiridina.
2. Adición enantioselectiva catalítica de nitroalcanos a cetiminas derivadas de isatinas.
  - a) Adición de nitroalcanos no funcionalizados a *N*-Boc cetiminas derivadas de isatinas.
  - b) Síntesis de 3-aminooxindoles 3,3-biciclospiránicos mediante adición enantioselectiva catalítica de 4-nitrobutirato de metilo a *N*-Boc cetiminas derivadas de isatinas.

**Esquema 34.** Adición de nitroalcanos a cetonas de *N*-óxidos de piridina y cetiminas de isatinas



Para conseguir estos objetivos se llevarán a cabo las siguientes tareas:

1. Optimización de las condiciones de reacción utilizando moléculas modelo de cetonas y cetiminas.

Se estudiarán los efectos sobre el rendimiento y enantioselectividad de la reacción de diferentes factores tales como ión metálico, ligando, disolvente, base, etc.

2. Estudio del alcance y limitaciones de la reacción.

Una vez establecidas las condiciones de reacción se evaluará el sistema catalítico con diversos sustratos relacionados estructuralmente.

3. Modificaciones estructurales.

Se llevarán a cabo diversas modificaciones en los nitroalcoholes y nitroaminas resultantes.

4. Determinación de la configuración absoluta.

Se realizará mediante estudios de difracción de rayos X de monocristales de los productos de adición o de alguno de sus derivados o mediante su transformación química en productos de estereoquímica conocida.



## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**



## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Reacción de Henry enantioselectiva con *N*-óxidos de 2-acilpiridina

Como se ha indicado en los antecedentes bibliográficos, previamente a nuestro trabajo no existía ningún ejemplo de adición enantioselectiva de nitroalcanos a cetonas que no pertenecieran al grupo de los compuestos 1,2-dicarbonílicos o trifluorometilcetonas. Por otra parte, la agrupación piridina se encuentra presente en más de 7000 fármacos así como en productos de interés agroquímico tales como herbicidas, fungicidas o bactericidas,<sup>57</sup> y también en un gran número de ligandos para catálisis asimétrica.<sup>58</sup> Nuestro grupo de investigación<sup>59</sup> y otros<sup>60</sup> han mostrado la excelente capacidad quelante de la agrupación *N*-óxido de 2-acilpiridina lo que ha permitido la realización de numerosas transformaciones enantioselectivas catalizadas mediante complejos quirales de diversos metales obteniendo derivados de piridina con elevada enantioselectividad. De acuerdo con esto, nos planteamos como primer objetivo de esta tesis el estudio de la adición de nitroalcanos a *N*-óxidos de 2-acilpiridina con el fin de obtener los correspondientes nitroaldoles terciarios sustituidos con un anillo de piridina.

#### 4.1.1. Síntesis de *N*-óxidos de 2-acilpiridina

En la figura se muestran los *N*-óxidos de 2-acilpiridina que se han sintetizado para llevar a cabo nuestro estudio.

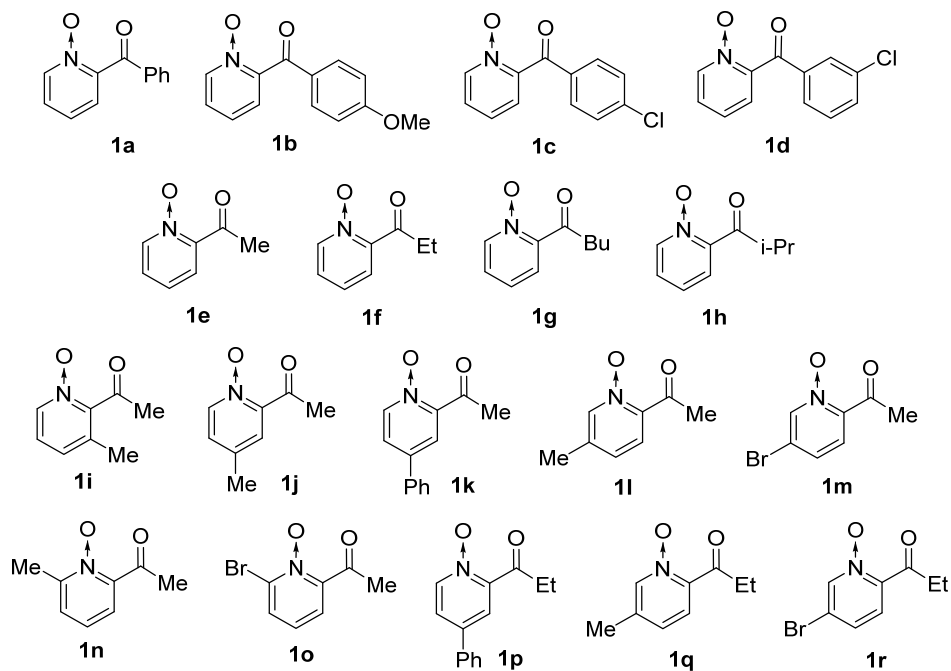
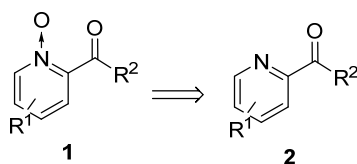


Figura 3. *N*-óxidos de 2-acilpiridina sintetizados en este trabajo

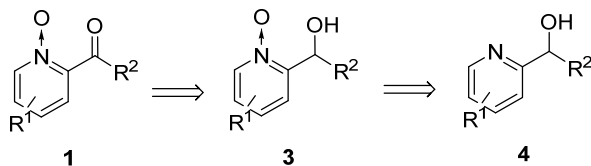
Se han utilizado dos procedimientos generales para la síntesis de los *N*-óxidos de 2-acilpiridina según los siguientes análisis retrosintéticos.

**Esquema 35.** Procedimientos generales para la síntesis de los *N*-óxidos de 2-acilpiridina

Procedimiento 1.



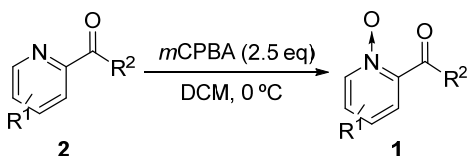
Procedimiento 2.



#### 4.1.1.1. Oxidación de 2-acilpiridinas **2** a *N*-óxidos de 2-acilpiridina **1**.

El primero de los procedimientos para la síntesis de *N*-óxidos de 2-acilpiridina consistió en la oxidación de 2-acilpiridinas **2**, las cuales se obtuvieron comercialmente o fueron preparadas mediante adición de reactivos de Grignard a 2-cianopiridinas comerciales.<sup>61</sup> La oxidación se llevó a cabo utilizando ácido *m*-cloroperbenzónico (*m*CPBA) en diclorometano a 0 °C y en general requirió varios días (Esquema 36). Los rendimientos de los compuestos **1** obtenidos mediante este método se encuentran en la Tabla 1.

**Esquema 36.** Oxidación de 2-acilpiridinas **2** con ácido *m*-cloroperbenzónico

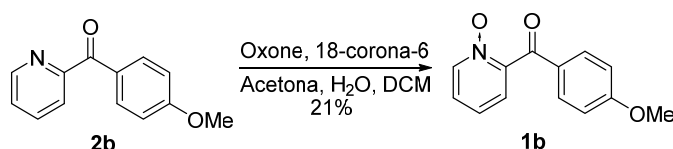


**Tabla 1.** Oxidación de 2-acilpiridinas **2** con ácido *m*-cloroperbenzónico

Entrada	<b>2</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>1</b>	RTO (%)
1	<b>2a</b>	H	Ph	<b>1a</b>	83
2	<b>2c</b>	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>1c</b>	65
3	<b>2e</b>	H	Me	<b>1e</b>	78
4	<b>2f</b>	H	Et	<b>1f</b>	72
5	<b>2i</b>	3-Me	Me	<b>1i</b>	86
6	<b>2j</b>	4-Me	Me	<b>1j</b>	88
7	<b>2k</b>	4-Ph	Me	<b>1k</b>	89
8	<b>2l</b>	5-Me	Me	<b>1l</b>	72
9	<b>2n</b>	6-Me	Me	<b>1n</b>	93
10	<b>2q</b>	5-Me	Et	<b>1q</b>	45

Los intentos de oxidación de la 4-metoxifenilcetona (**2b**) con *m*CPBA condujeron a la obtención del *N*-óxido de 2-picolinato de 4-metoxifenilo, resultante de una reacción de Baeyer-Villiger. Afortunadamente, la oxidación de **2b** se pudo llevar a cabo utilizando oxone obteniéndose el producto **1b** aunque con bajo rendimiento (Esquema 37).<sup>62</sup>

**Esquema 37.** Oxidación de la cetona **2b**



#### 4.1.1.2. Síntesis de *N*-óxidos de 2-acilpiridina mediante el procedimiento 2.

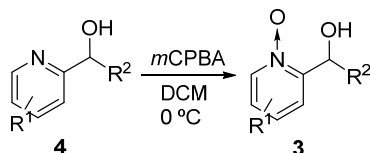
El procedimiento 1 no es aplicable para la síntesis de *N*-óxidos de 2-acilpiridina que presentan un grupo R<sup>1</sup> electrón atrayente en el anillo de piridina o en los que el grupo R<sup>2</sup> es un grupo alifático con más de dos átomos de carbono. En el primero de los casos, la presencia del grupo electrón atrayente y del grupo acilo provoca la desactivación del anillo de piridina frente a la oxidación, mientras que en el segundo, se favorece la reacción de Baeyer-Villiger obteniéndose los correspondientes ésteres del ácido picolínico. La síntesis de estos *N*-óxidos de acilpiridina se llevó a cabo siguiendo el procedimiento 2, partiendo de los correspondientes alcoholes bencílicos **4**, por oxidación del nitrógeno de la piridina seguido de oxidación del alcohol a cetona.

##### 4.1.1.2.1. Oxidación de los alcoholes **4** con ácido *m*-cloroperbenzónico

Los alcoholes **4** se prepararon por reacción de 2-formilpiridina con reactivos organometálicos o por reducción de las correspondientes 2-acilpiridinas. El tratamiento de los alcoholes **4** con ácido *m*-cloroperbenzónico en condiciones similares

a las utilizadas en la síntesis de los compuestos **1** mediante el procedimiento 1 permitió obtener los *N*-óxidos de piridina **3** (Esquema 38, Tabla 2).

**Esquema 38.** Oxidación de hidroxialquilpiridinas **4** con ácido *m*-cloroperbenzóico



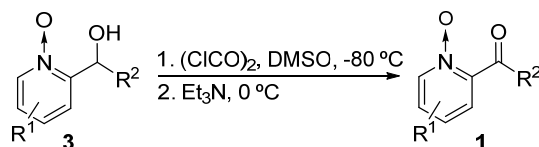
**Tabla 2.** Oxidación de hidroxialquilpiridinas **4** con ácido *m*-cloroperbenzóico

Entrada	4	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	3	RTO (%)
1	<b>4d</b>	H	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3d</b>	74
2	<b>4g</b>	H	Bu	<b>3g</b>	47
3	<b>4h</b>	H	<i>i</i> -Pr	<b>3h</b>	51
4	<b>4m</b>	5-Br	Me	<b>3m</b>	86
5	<b>4o</b>	6-Br	Me	<b>3o</b>	50
6	<b>4p</b>	4-Ph	Et	<b>3p</b>	84
7	<b>4r</b>	5-Br	Et	<b>3r</b>	68

#### 4.1.1.2.2. Oxidación de los alcoholes **3**

Finalmente, la transformación de los compuestos **3** en los correspondientes *N*-óxidos de 2-acilpiridina **1** requería la oxidación del alcohol bencílico a cetona. Se ensayaron diferentes oxidantes tales como el reactivo de Jones, clorocromato de piridinio o MnO<sub>2</sub> que resultaron infructuosos. Finalmente, fue posible obtener los productos deseados mediante la oxidación de Swern, por tratamiento de los alcoholes **3** con DMSO-cloruro de oxalilo y Et<sub>3</sub>N siguiendo el procedimiento descrito por Uchiyama (Esquema 39, Tabla 3).<sup>63</sup>

**Esquema 39.** Oxidación de Swern



**Tabla 3.** Oxidación de Swern de los alcoholes **3** a sus respectivas cetonas **1**

Entrada	<b>3</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>1</b>	RTO (%)
1	<b>3d</b>	H	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>1d</b>	65
2	<b>3g</b>	H	Bu	<b>1g</b>	75
3	<b>3h</b>	H	<i>i</i> -Pr	<b>1h</b>	71
4	<b>3m</b>	5-Br	Me	<b>1m</b>	82
5	<b>3o</b>	6-Br	Me	<b>1o</b>	83
6	<b>3p</b>	4-Ph	Et	<b>1p</b>	73
7	<b>3r</b>	5-Br	Et	<b>1r</b>	86

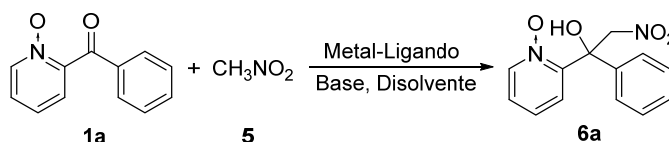
#### 4.1.2. Adición enantioselectiva de nitrometano a *N*-óxidos de 2-acilpiridina

Una vez sintetizados los sustratos de partida se procedió al estudio de la reacción de adición enantioselectiva de nitrometano a los mismos.

##### 4.1.2.1. Optimización de las condiciones de reacción

La optimización de las condiciones de reacción se llevó a cabo utilizando la adición de nitrometano (**5**) al *N*-óxido de la 2-benzoilpiridina (**1a**). El proceso de optimización consistió en evaluar el rendimiento y el exceso enantiomérico obtenidos en función del ión metálico, el ligando, la temperatura, la base y el disolvente utilizados.

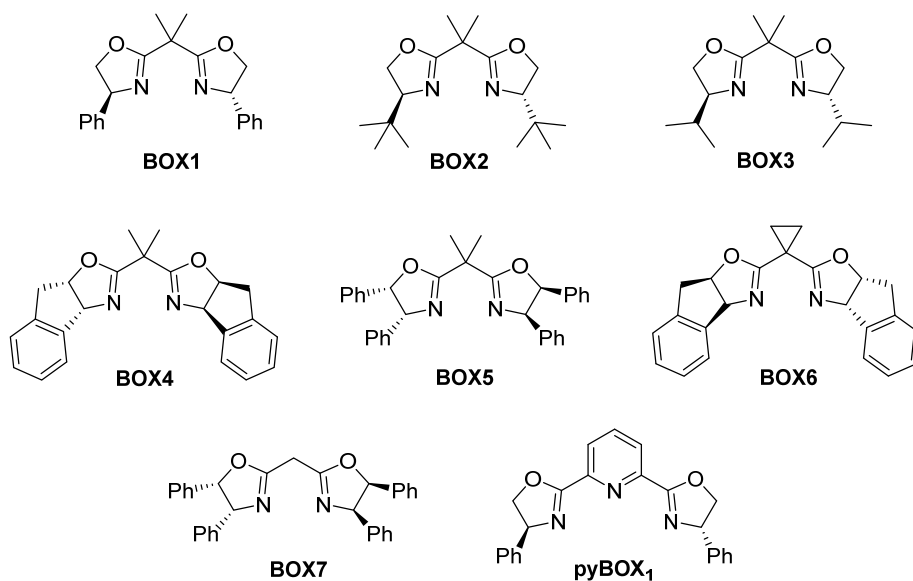
**Esquema 40.** Adición enantioselectiva de nitrometano al *N*-óxido de 2-benzoilpiridina



El punto de partida para la optimización fueron las condiciones utilizadas anteriormente por nuestro grupo en la adición de nitrometano a  $\alpha$ -cetoésteres.<sup>24</sup> De acuerdo con esto se iniciaron los ensayos con 20 mol % de sal metálica, 20 mol % de ligando quiral y 25 mol % de base en nitrometano como disolvente.

##### 4.1.2.1.1. Influencia del ión metálico y la base.

En primer lugar, se estudió el efecto del ión metálico. Estas reacciones se llevaron a cabo en presencia de Et<sub>3</sub>N como base en nitrometano y se ensayaron varios complejos de triflatos de metales divalentes (Cu, Zn, Mg) con el ligando **BOX1** y de complejos de triflatos de metales trivalentes (La, Yb, Sc, In) con el ligando **pyBOX1** (Figura 4).



**Figura 4 .** Ligandos nitrogenados utilizados en este estudio

Estos resultados preliminares demostraron que la combinación entre cobre (II) y ligandos de tipo bis(oxazolinona) (BOX) era la más adecuada para llevar a cabo esta reacción obteniéndose el producto de adición **6a** con un rendimiento del 31% y *ee* del 31% (Tabla 4, entrada 1). Se pudo disminuir la temperatura de reacción hasta -15 °C, aumentando ligeramente el rendimiento y el *ee* (Tabla 4, entrada 8).

**Tabla 4.** Efecto del complejo metálico<sup>a</sup>

Entrada	M	L	T (°C)	t(h)	RTO (%)	<i>ee</i> (%)
1	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>BOX1</b>	t.a.	40	31	31
2	Zn(OTf) <sub>2</sub>	<b>BOX1</b>	t.a.	47	15	0
3	Mg(OTf) <sub>2</sub>	<b>BOX1</b>	t.a.	47	13	0
4	La(OTf) <sub>3</sub>	<b>PyBOX1</b>	t.a.	40	19	3
5	Yb(OTf) <sub>3</sub>	<b>PyBOX1</b>	t.a.	40	19	6
6	Sc(OTf) <sub>3</sub>	<b>PyBOX1</b>	t.a.	40	14	3
7	In(OTf) <sub>3</sub>	<b>PyBOX1</b>	t.a.	40	13	1
8	Cu(OTf) <sub>2</sub>	<b>BOX1</b>	-15	45	43	43

a) M (20 mol %), L (20 mol %), Et<sub>3</sub>N (25 mol %), MeNO<sub>2</sub>

Con la combinación Cu(OTf)<sub>2</sub>-**BOX1** se probaron diversas bases (Tabla 5) no observándose ningún efecto especialmente significativo sobre el resultado de la reacción. Considerando conjuntamente el rendimiento y el *ee*, decidimos continuar los ensayos con diisopropilamina que proporcionaba el mayor avance y un buen *ee* (entrada 4) pese a que otras bases permitían obtener el producto con una enantioselectividad ligeramente mayor, siempre teniendo en cuenta que la enantioselectividad quizás pudiera mejorar con otros ligandos de tipo BOX. También se



intentó aumentar el avance de la reacción añadiendo un equivalente de base, lo que produjo una disminución en el *ee* (entrada 9).

**Tabla 5.** Efecto de la base<sup>a</sup>

Entrada	L	Base	T (°C)	t (h)	RTO (%)	<i>ee</i> (%)
1	<b>BOX1</b>	Et <sub>3</sub> N	-15	45	43	43
2	<b>BOX1</b>	DBU	-15	64	47	34
3	<b>BOX1</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-15	44	46	41
4	<b>BOX1</b>	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	-15	44	50	44
5	<b>BOX1</b>	Tamiz 4 Å	-15	71	6	56
6	<b>BOX1</b>	<i>i</i> -PrNH <sub>2</sub>	-15	46	39	52
7	<b>BOX1</b>	Alilamina	-15	46	35	51
8	<b>BOX1</b>	Et <sub>2</sub> NH	-15	45	33	50
9	<b>BOX1</b>	Et <sub>2</sub> NH <sup>b</sup>	t.a.	39	24	23

a) Cu(OTf)<sub>2</sub> (20 mol %), **BOX1** (20 mol %), base (25 mol %), MeNO<sub>2</sub>. b) Se utilizó 1 equivalente de base.

#### 4.1.2.1.2. Influencia del ligando.

Una vez elegida la base, *i*-Pr<sub>2</sub>NH (25 mol %), se ensayaron diferentes ligandos nitrogenados de tipo BOX con Cu(OTf)<sub>2</sub> a -15 °C (Figura 4, Tabla 6).

**Tabla 6.** Ensayo de ligandos<sup>a</sup>

Entrada	L	T (°C)	t (h)	RTO (%)	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
1	<b>BOX1</b>	-15	44	50	44
2	<b>BOX2</b>	-15	42	21	52
3	<b>BOX3</b>	-15	45	19	40
4	<b>BOX4</b>	-15	42	24	-72
5	<b>BOX5</b>	-15	44	32	-62
6	<b>BOX6</b>	-15	44	35	51
7	<b>BOX7</b>	-15	44	9	-64

a) Cu(OTf)<sub>2</sub> (20 mol %), L (20 mol %), *i*-Pr<sub>2</sub>NH (25 mol %), MeNO<sub>2</sub>. b) Signos opuestos indican enantiómeros opuestos.

En general, se obtuvieron rendimientos bajos con la mayoría de ligandos ensayados. El mejor resultado en términos de enantioselectividad se obtuvo con el ligando **BOX4** que permitió obtener el compuesto **6a** con un exceso enantiomérico del 72%. Los ligandos **BOX1-BOX3**, y **BOX6** condujeron a enantiómeros opuestos a los obtenidos con **BOX4**, **BOX5** y **BOX7**. Estos resultados se deben a la diferente estereoquímica absoluta de los centros estereogénicos en los anillos de oxazolina de unos u otros ligandos.

#### 4.1.2.1.3. Influencia del disolvente.

Finalmente, decidimos ensayar el uso de otros disolventes conjuntamente con nitrometano con el fin de disminuir la concentración del mismo y evitar una posible reacción de fondo no enantioselectiva (Tabla 7). Al llevar a cabo la reacción en una mezcla 2:1 de EtOH/CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> o de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> se observó un ligero incremento en el *ee* del producto obtenido (Tabla 7, entradas 2 y 3) mientras que con la misma proporción en dietil éter se produjo una disminución del mismo (Tabla 7, entrada 4). Más importante aún, el uso de un disolvente permitió además bajar la temperatura de reacción por debajo del punto de congelación del nitrometano. De esta forma, utilizando una mezcla 5:1 de EtOH/CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> a -30 °C (Tabla 7, entrada 5) se pudo obtener el compuesto **6a** con un elevado *ee* (95%) aunque con rendimiento moderado (40%). La cantidad de disolvente y nitrometano pudo disminuirse sin afectar al resultado (Tabla 7, entrada 6).

**Tabla 7.** Ensayo de disolventes y temperaturas<sup>a</sup>

Entrada	L	Disolvente	T (°C)	t (h)	RTO (%)	<i>ee</i> (%)
1	<b>BOX4</b>	EtOH/CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (1:1)	-15	46	50	68
2	<b>BOX4</b>	EtOH/CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (2:1)	-15	44	34	75
3	<b>BOX4</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (2:1)	-15	44	24	77
4	<b>BOX4</b>	Et <sub>2</sub> O/CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (2:1)	-15	46	38	62
5	<b>BOX4</b>	EtOH/CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (5:1)	-30	90	40	95
6 <sup>b</sup>	<b>BOX4</b>	EtOH/CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (5:1)	-30	90	39	96

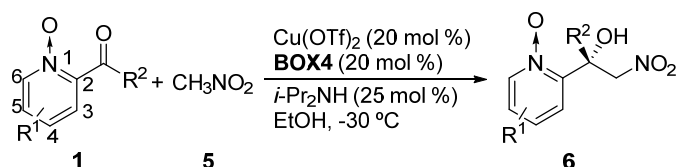
a) **1a** (0.17M), Cu(OTf)<sub>2</sub> (20 mol %), L (20 mol %), *i*-Pr<sub>2</sub>NH (25 mol %); b) **1a** (0.33M).

#### 4.1.2.2. Alcance y limitaciones de la reacción

Aplicabilidad de la reacción.

Aunque el rendimiento de nitroaldol **6a** obtenido en las condiciones optimizadas fue sólo moderado, no se observó la producción de subproductos, y el sustrato de partida se pudo recuperar por cromatografía de columna. A esto hay que añadir que el rendimiento obtenido es próximo al máximo alcanzable mediante el procedimiento de resolución cinética descrito por Shibashaki,<sup>17</sup> especialmente si consideramos el proceso de síntesis racémica-resolución cinética globalmente. Teniendo en cuenta estas consideraciones y el elevado exceso enantiomérico obtenido, decidimos estudiar la aplicabilidad de esta reacción a otros sustratos relacionados (Esquema 41).

**Esquema 41.** Adición de nitrometano a *N*-óxidos de 2-acilpiridina



**Tabla 8.** Aplicabilidad de la reacción<sup>a</sup>

Entrada	1	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	t (h)	6	RTO (%)	ee (%)
1	<b>1a</b>	H	Ph	96	<b>6a</b>	39	96
2 <sup>b</sup>	<b>1b</b>	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96	<b>6b</b>	17	87
3	<b>1c</b>	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96	<b>6c</b>	19	90
4	<b>1d</b>	H	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96	<b>6d</b>	85	61
5	<b>1e</b>	H	Me	24	<b>6e</b>	80	86
6	<b>1f</b>	H	Et	24	<b>6f</b>	87	81
7	<b>1g</b>	H	Bu	48	<b>6g</b>	84	84
8	<b>1h</b>	H	<i>i</i> -Pr	48	<b>6h</b>	65	70
9	<b>1i</b>	3-Me	Me	96	<b>6i</b>	NR	-
10	<b>1j</b>	4-Me	Me	48	<b>6j</b>	72	84
11	<b>1k</b>	4-Ph	Me	48	<b>6k</b>	96	76
12	<b>1l</b>	5-Me	Me	48	<b>6l</b>	84	81
13	<b>1m</b>	5-Br	Me	66	<b>6m</b>	85	89
14	<b>1n</b>	6-Me	Me	72	<b>6n</b>	87	55
15	<b>1o</b>	6-Br	Me	96	<b>6o</b>	90	48
16 <sup>b</sup>	<b>1p</b>	4-Ph	Et	48	<b>6p</b>	73	91
17 <sup>b</sup>	<b>1q</b>	5-Me	Et	48	<b>6q</b>	79	92
18 <sup>b</sup>	<b>1r</b>	5-Br	Et	72	<b>6r</b>	80	91

a) **1** (0.33 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (20 mol %), **BOX4** (20 mol %), *i*-Pr<sub>2</sub>NH (25 mol %), EtOH/MeNO<sub>2</sub> (5:1), -30°C; b) Reacción llevada a cabo a -20°C.

Los resultados de la tabla 8 muestran que la reacción con *N*-óxidos de 2-acilpiridina en los que R es un anillo aromático *para*-sustituido con grupos electrón dadores (MeO) y aceptores (Cl) transcurre con buenos excesos enantioméricos aunque con rendimientos bajos (entradas 2 y 3) mientras que el derivado del *meta*-clorofenilo **1d** reacciona con buen rendimiento pero moderada enantioselectividad (entrada 4). Los resultados son más consistentes cuando R es un grupo alifático. Se obtienen buenos rendimientos y enantioselectividades altas con las cetonas alifáticas lineales **1e-g** (entradas 5-7) aunque el aumento de la ramificación de la cadena produce una disminución en la reactividad y en la enantioselectividad (entrada 8), indicando que la reacción es muy sensible a efectos estéricos. También se han probado sustratos sustituidos en el anillo heterocíclico. La presencia de sustituyentes en la posiciones 4 y 5 del mismo no afecta negativamente, obteniéndose los productos nitroaldólicos con

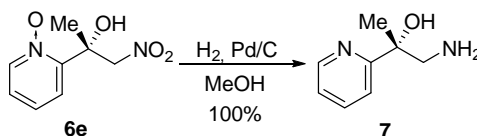
buenos rendimientos y excesos enantioméricos notables superiores a 90% para las etil cetonas (entradas 16-18). Sin embargo, la presencia de sustituyentes en la posición 6, vecina al nitrógeno de la piridina, provoca una disminución de la enantioselectividad (entradas 14 y 15) mientras que la sustitución en posición 3 impide que la reacción tenga lugar, indicando de nuevo la sensibilidad de la reacción a los factores estéricos.

También se estudió la adición de nitroalcanos superiores tales como nitroetano, 1-nitropropano y 2-nitropropano. Sin embargo, en estos casos únicamente se observó un ligero avance con nitroetano, obteniéndose el producto de adición como una mezcla de dos diastereómeros, con baja diastereo-, enantioselectividad y rendimiento (20%).

#### 4.1.3. Modificaciones sintéticas. Determinación de la estereoquímica absoluta

Los compuestos resultantes de la reacción de Henry pueden ser transformados en aminoalcoholes con un centro estereogénico cuaternario unido a un anillo de piridina siendo así “building blocks” muy interesantes en química orgánica y, además, podrían utilizarse como organocatalizadores y ligandos en catálisis asimétrica. Como ejemplo de esta transformación se llevó a cabo una reacción de hidrogenación del nitroalcohol **6e** sobre Pd/C (5%) en metanol provocando la reducción simultánea del grupo nitro a amina y del *N*-óxido (Esquema 42).

Esquema 42. Hidrogenación del producto **6e**



Para llevar a cabo la determinación de la configuración absoluta de los productos resultantes en la reacción de Henry se preparó un derivado del compuesto **7**. El tratamiento de **7** (86% *ee*) con ácido *S*-(+)-mandélico en presencia de *N*-hidroxisuccinimida y diciclohexilcarbodiimida (DCC) condujo a una mezcla de dos amidas diastereoméricas **8a** y **8b** que pudieron ser separadas mediante cristalización (Esquema 43). Después de varias cristalizaciones de cloroformo y tolueno fue posible obtener cristales de la amida mayoritaria **8a** adecuados para análisis por difracción de rayos-X, el cual permitió determinar que el centro estereogénico cuaternario en el producto **8a**, y por lo tanto en los compuestos **7** y **6e**, presentaba configuración *R* (Figura 5). Para los demás productos nitroaldólicos **6** se asignó la misma configuración asumiendo un mecanismo estereoquímico uniforme.

### Esquema 43. Síntesis de la amida 8

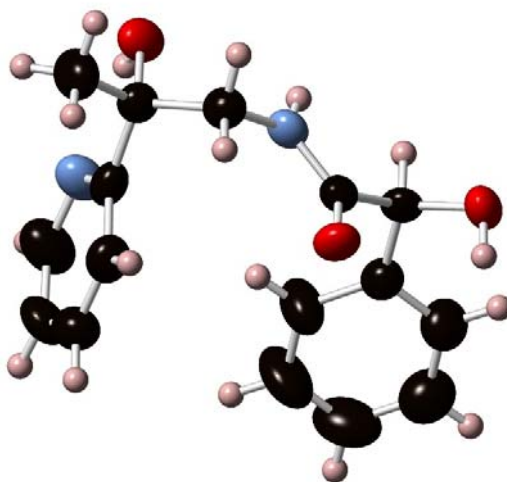
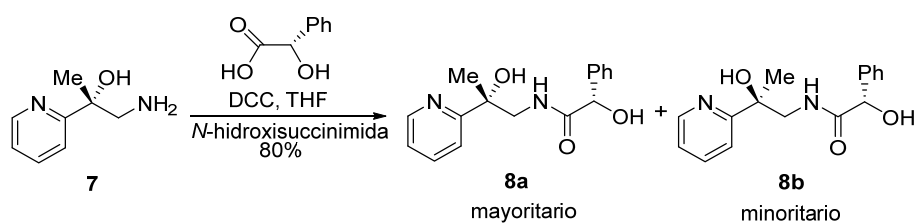
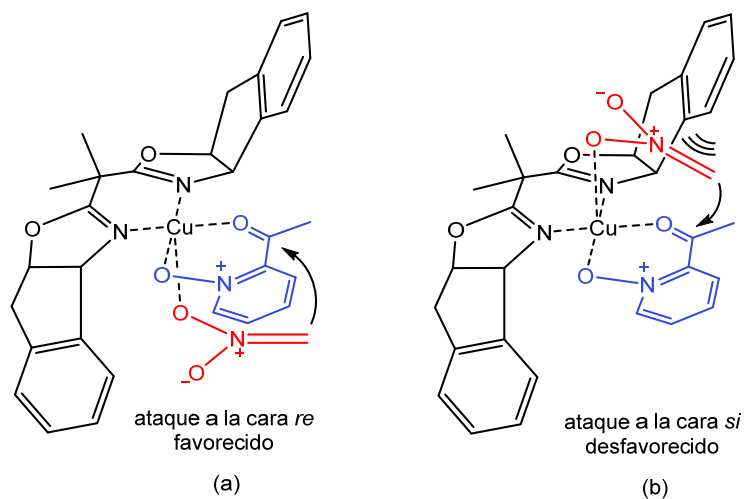


Figura 5. ORTEP para la estructura de rayos X del compuesto 8a. Los elipsoides termales están dibujados a un nivel de probabilidad del 50%.

#### 4.1.4. Consideraciones estereoquímicas

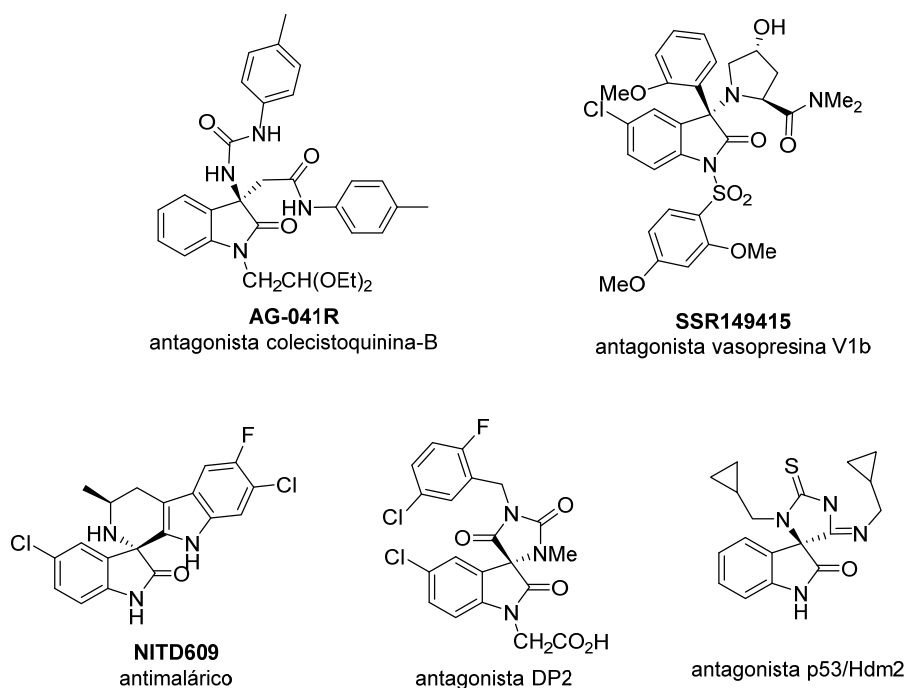
El curso estereoquímico de la reacción está de acuerdo con el modelo de la Figura 6.<sup>64</sup> De acuerdo con este modelo, el *N*-óxido de 2-acilpiridina se coordina al ión metálico del complejo catalítico de manera bidentada formando un complejo cuadrado plano con los átomos de oxígeno de la agrupación *N*-óxido y del grupo carbonilo ocupando las posiciones ecuatoriales más ácidas para la máxima activación electrofílica, mientras que el nitronato se coordina en una de las posiciones apicales para su activación nucleofílica.<sup>65</sup> En esta disposición, el ataque del nitronato por la cara *si* del grupo carbonilo (Figura 6b) se ve dificultada por una de las agrupaciones de indano del ligando y por lo tanto el ataque se produce preferentemente por la cara *re* para dar el nitroaldol con la configuración *R* (Figura 6a).



**Figura 6.** Modelo estereoquímico para la adición de nitrometano a *N*-óxidos de 2-acilpiridina catalizada por Cu(II)-BOX4

## 4.2. Reacciones de aza-Henry enantioselectivas con iminas de la isatina

El esqueleto de oxindol con un centro estereogénico cuaternario en C3 se encuentra presente en numerosos alcaloides de origen natural y de compuestos activos farmacológicamente.<sup>66</sup> Estos compuestos son objetivos muy atractivos en síntesis orgánica debido a su utilidad como posibles fármacos o como intermedios en la síntesis de alcaloides.<sup>67</sup> Entre los diferentes oxindoles quirales, los 3-amino-2-oxindoles han sido reconocidos como una estructura clave en una gran variedad de compuestos biológicamente activos con un gran abanico de propiedades farmacéuticas. En la figura 7 se muestran algunos ejemplos tales como AG-041R,<sup>68</sup> un antagonista del receptor de gastrina/colecistoquinina B, SSR149415,<sup>69</sup> un antagonista del receptor de vasopresina V1b activo oralmente, o el espirooxindol antimalárico NITD609.<sup>70</sup> Algunos oxindoles bioactivos presentan una agrupación 3,3-espiránica con dos átomos de nitrógeno en el ciclo, como por ejemplo en la espirohidantoina antagonista del receptor DP2<sup>71</sup> o en la tiourea espirocíclica con actividad antagonista p53/Hdm2.<sup>72</sup> La presencia de estos dos átomos de nitrógeno produce un incremento de potencia y biodisponibilidad en el antagonista DP2.<sup>71b</sup>



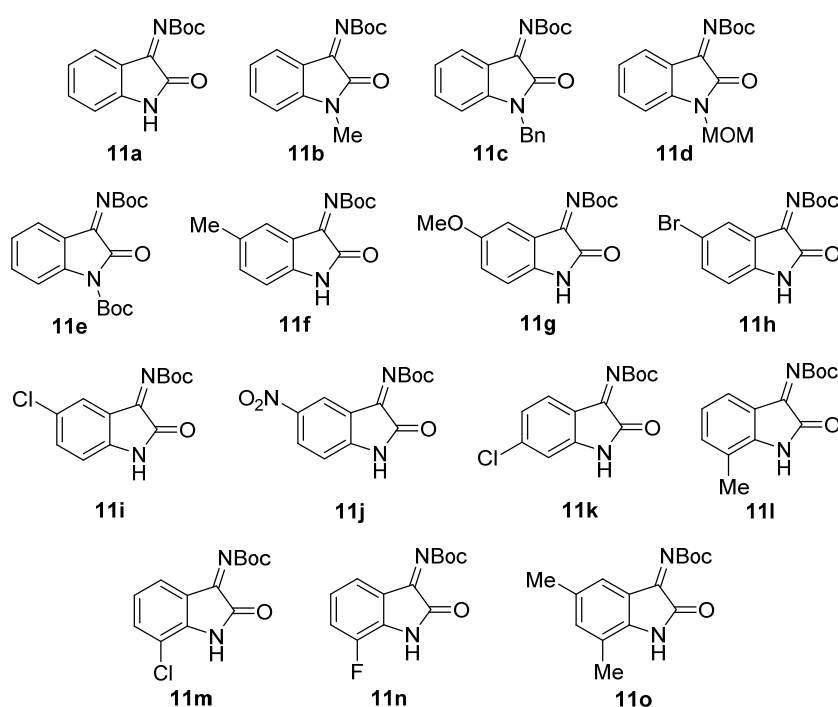
**Figura 7.** Ejemplos de 3-aminooxindoles biológicamente activos

Debido a la importancia de los 3-aminooxindoles quirales en química médica, el desarrollo de metodologías para su síntesis enantioselectiva ha recibido una atención considerable en los últimos años.<sup>73</sup> Entre los diferentes procedimientos disponibles, la adición de nucleófilos carbonados a cetiminas derivadas de la isatina es uno de los más directos para este fin.<sup>74</sup> En la bibliografía se encuentran descritos algunos ejemplos de reacciones catalíticas enantioselectivas de Strecker,<sup>75</sup> Mannich,<sup>68b,76</sup> Friedel-Crafts<sup>77</sup> o

aldólicas<sup>78</sup> con iminas de isatinas. De acuerdo con estas consideraciones nos planteamos desarrollar la reacción de Henry enantioselectiva con cetiminas de isatina para obtener 3-amino-3-nitroalquiloxindoles quirales, una reacción de la que no existían antecedentes en la bibliografía al inicio de nuestra investigación.

#### 4.2.1. Síntesis de *N*-Boc cetiminas de isatinas.

Para nuestro estudio utilizamos *N*-Boc cetiminas de isatinas ya que estas se obtienen fácilmente mediante reacciones de aza-Wittig, son estables y bastante reactivas frente a nucleófilos, habiéndose utilizado en numerosos estudios. En la figura 8 se muestran las cetiminas preparadas para nuestra investigación, la mayoría de las cuales se encuentran descritas en la bibliografía.<sup>76a</sup>

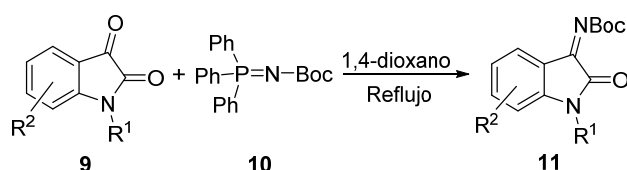


**Figura 8.** Cetiminas de isatinas sintetizadas

La síntesis de las *N*-BOC iminas **11** se llevó a cabo mediante una reacción de aza-Wittig de las correspondientes isatinas **9** con *N*-Boc trifenilfosfaceno **10** (Esquema 44).<sup>76a</sup> Todas las isatinas fueron obtenidas comercialmente a excepción de las isatinas sustituidas en N1 que se prepararon a partir de isatina (**9a**,  $R^1 = R^2 = H$ ) siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía.<sup>79</sup>



#### Esquema 44. Síntesis de las iminas **11**

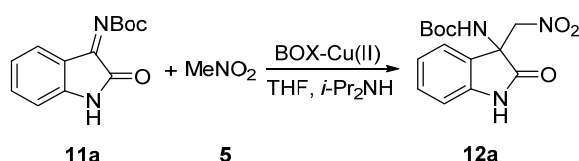


#### 4.2.2. Adición enantioselectiva de nitroalcanos no funcionalizados a *N*-Boc cetiminas de isatinas

##### 4.2.2.1. Optimización de las condiciones de reacción

Se utilizó la adición de nitrometano a la imina **11a** para llevar a cabo la optimización de las condiciones de reacción (Esquema 45). Dados los buenos resultados obtenidos en la reacción de Henry con *N*-óxidos de 2-acilpiridina decidimos utilizar también en este caso complejos de Cu(II)-BOX como catalizadores, pero empleando THF como disolvente ya que, de acuerdo con la experiencia del grupo, los disolventes de tipo éter funcionan mejor que los de tipo alcohol en las reacciones de aza-Henry.<sup>80</sup> La carga catalítica se disminuyó de entrada a un 10 mol % y la de diisopropilamina a 13 mol %.

#### Esquema 45. Adición de nitrometano a la imina **11a**



##### 4.2.2.1.1. Influencia de las sales de Cu(II)

Una primera exploración de la adición de nitrometano a la imina **11a** empleando el complejo de triflato de cobre (II) y el ligando **BOX1**, dio como resultado el producto de aza-Henry **12a** con un excelente exceso enantiomérico del 99% pero con muy bajo rendimiento (21%). De la mezcla de reacción se aisló una cantidad importante de isatina **9a** (51%) resultante de la hidrólisis de la agrupación imina (Tabla 9). Aunque inicialmente se atribuyó la hidrólisis a la presencia de humedad en el medio de reacción, ésta no pudo ser evitada aún extremando las precauciones o llevando a cabo la reacción en presencia de tamiz molecular, por lo que se pensó que podía ser provocada por la elevada acidez del propio triflato de cobre. Por esta razón, ensayamos diversas sales de Cu(II). El uso de una sal menos ácida como el Cu(OAc)<sub>2</sub> evitó la hidrólisis de la imina permitiendo obtener el producto **11a** con un rendimiento cuantitativo, pero con una fuerte pérdida de pureza óptica (Tabla 9, entrada 3). El uso de CuCl<sub>2</sub> permitió aumentar el exceso enantiomérico del producto obtenido hasta el 85% manteniendo el rendimiento. Finalmente, utilizando Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O fue posible

obtener un rendimiento cuantitativo y *ee* > 99% (Tabla 9, entrada 5). Dados los buenos resultados obtenidos no se estudió el efecto de otros factores tales como disolvente, temperatura u otras bases.

**Tabla 9.** Efecto de la sal de Cu(II)<sup>a</sup>

Entrada	Sal de Cu(II)	Ligando	Base	THF/MeNO <sub>2</sub>	Aditivo	RTO (%)	<i>ee</i> (%)
<b>1</b>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	BOX1	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	5/1	-	21 (51) <sup>b</sup>	99.2
<b>2</b>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	BOX1	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	5/1	Tamiz 4 Å	44 (20) <sup>b</sup>	97.0
<b>3</b>	Cu(AcO) <sub>2</sub>	BOX1	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	5/1	-	97	27.0
<b>4</b>	CuCl <sub>2</sub>	BOX1	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	5/1	-	98	85.0
<b>5</b>	Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	BOX1	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	5/1	-	100	99.6

a) Sal de Cu(II) (10 mol %), **BOX1** (10 mol%), *i*-Pr<sub>2</sub>NH (13 mol %), MeNO<sub>2</sub> (9.2 eq), t.a.; b) Entre paréntesis rendimiento de isatina **9a**.

#### 4.2.2.1.2. Influencia del ligando

Empleando Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O como fuente de ión metálico, se ensayaron otros ligandos de tipo bisoxazolina con el fin de conocer el efecto de su estructura sobre el rendimiento y la enantioselectividad. Con todos los ligandos BOX ensayados se obtuvieron rendimientos muy elevados aunque las enantioselectividades fueron inferiores a las obtenidas con **BOX1** (Tabla 10). Los ligandos con sustituyentes alifáticos en el anillo de oxazolina **BOX2** y **BOX3** dieron productos de reacción casi racémicos (Tabla 10, entradas 2 y 3) mientras que con el **BOX4** se obtuvo el enantiómero opuesto con buen exceso enantiomérico (Tabla 10, entrada 4). Además, se ensayó la reacción disminuyendo la carga catalítica del complejo Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-**BOX1** hasta 5% (Tabla 10, entrada 5) obteniéndose resultados similares.

**Tabla 10.** Ensayo de ligandos

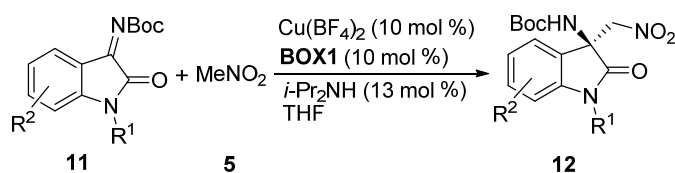
Entrada	Metal	Ligando	Base	THF/MeNO <sub>2</sub>	RTO (%)	<i>ee</i> (%)
<b>1</b>	Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<b>BOX1</b>	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	5/1	100	99.6
<b>2</b>	Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<b>BOX2</b>	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	5/1	98	6.0
<b>3</b>	Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<b>BOX3</b>	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	5/1	96	8.0
<b>4</b>	Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<b>BOX4</b>	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	5/1	94	-89.9
<b>5<sup>b</sup></b>	Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<b>BOX1</b>	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	5/1	100	98.2

a) Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (10 mol %), BOX (10 mol %), *i*-Pr<sub>2</sub>NH (13 mol %), MeNO<sub>2</sub> (9.2 eq), t.a.; b) Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (5 mol %), BOX 1 (5 mol %), *i*-Pr<sub>2</sub>NH (7 mol%).

#### 4.2.2.1.3. Aplicabilidad de la reacción

Una vez establecidas las condiciones optimizadas de reacción (Tabla 10, entrada 1), se estudió la adición de nitrometano a las diferentes iminas de isatinas sustituidas preparadas (Esquema 46, Tabla 11).

**Esquema 46.** Adición de nitrometano a cetiminas derivadas de isatina



**Tabla 11.** Aplicabilidad de la reacción<sup>a</sup>

Entrada	11	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	12	t (h)	RTO (%)	ee (%)
1	11a	H	H	12a	22	99	99.6
2	11b	Me	H	12b	16	82 (14) <sup>c</sup>	99.8
3	11c	Bn	H	12c	16	79 (13) <sup>c</sup>	99.9
4	11d	MOM	H	12d	16	84 (14) <sup>c</sup>	99.9
5	11e	Boc	H	12e	18	91	99.9
6	11f	H	5-Me	12f	15	94	96.3
7	11g	H	5-MeO	12g	16	97	97.7
8	11h	H	5-Br	12h	22	95	81.3
9	11i	H	5-Cl	12i	15	87	97.5
10	11j	H	5-NO <sub>2</sub>	12j	15	94	6.6
11 <sup>b</sup>	11k	H	6-Cl	12k	21	92	96.2
12	11m	H	7-Cl	12m	21	94	98.1
13	11n	H	7-F	12n	22	86	93.1
14 <sup>b</sup>	11o	H	5,7-diMe	12o	15	89	98.7
15 <sup>d</sup>	11a	H	H	12a	22	98	95.8

a) Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (10 mol %), **BOX1** (10 mol %), *i*-Pr<sub>2</sub>NH (13 mol %), MeNO<sub>2</sub> (9.2 eq), t.a.; b) Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (5 mol %), **BOX 1** (5 mol %), *i*-Pr<sub>2</sub>NH (7 mol %); c) Entre paréntesis rendimiento del subproducto de reacción de Henry con la correspondiente isatina; d) Reacción llevada a cabo con 3.0 mmol de **11a**.

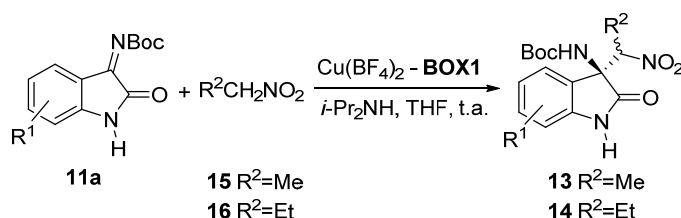
En la mayoría de los casos se obtuvieron excelentes resultados, tanto en lo que se refiere a rendimiento como enantioselectividad, siendo superiores a los obtenidos mediante otros procedimientos descritos en la bibliografía. Un aspecto muy interesante de la reacción es que no requiere la protección del N1, proporcionando el producto de aza-Henry con excelente rendimiento y enantioselectividad (Tabla 11, entrada 1). Esta característica representa una ventaja muy importante respecto a los procedimientos aparecidos recientemente en la bibliografía<sup>49,53,54</sup> que requieren la presencia de un grupo alquilo sobre dicho nitrógeno, lo que dificulta su posterior desprotección. No obstante, nuestro procedimiento también es aplicable a isatinas sustituidas en N1. Se obtuvieron excelentes resultados con la cetimina de la 1-Boc isatina **11e** (Tabla 11, entrada 5) con un grupo electrón atrayente, mientras que el procedimiento descrito por Arai proporciona bajo rendimiento (19%) y *ee* (57%) para la *N*-Boc cetimina de la 1-acetilisatina, que presenta una sustitución en N1 relacionada. La presencia de un grupo electrón dador en N1 parece no tener efecto sobre la enantioselectividad aunque el rendimiento se ve afectado por la hidrólisis de la imina,

obteniéndose en estos casos un pequeño porcentaje de productos de la reacción de Henry con las correspondientes isatinas **9b-9d** (Tabla 11, entradas 2-4). La reacción también permite la presencia de sustituyentes en el anillo bencénico de la isatina (Tabla 11, entradas 6-14) obteniéndose excelentes rendimientos y excesos enantioméricos superiores al 93% excepto cuando existe un átomo voluminoso como el bromo o un grupo fuertemente electrón atrayente como el nitro en la posición 5 (Tabla 11, entradas 8 y 10). Es importante destacar que la reacción puede ser llevada a cabo a mayor escala manteniendo rendimientos y enantioselectividades elevadas (entrada 15).

#### 4.2.2.1.4. Adición de nitroalcanos superiores

También se estudió la adición de nitroetano y nitropropano a algunas de las iminas (Esquema 47). Los resultados se muestran en la Tabla 12. Se obtuvieron buenos rendimientos, diastereoselectividades de moderadas a buenas y enantioselectividades excelentes para ambos diastereómeros (Esquema 47, Tabla 12). En las reacciones de adición a la imina **11a** se observó la formación de nitroalcoholes resultantes de hidrólisis de la imina y adición del nitroalcano a la cetona resultante (Tabla 12, entradas 1-2). Posiblemente, en estos casos la adición del nitroalcano es más lenta que con nitrometano permitiendo la hidrólisis incluso con el uso de  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . No obstante, esta reacción secundaria no se observó con las iminas **11k** y **11m** (Tabla 12, entradas 3-6).

**Esquema 47.** Adición de nitroalcanos superiores a *N*-Boc iminas de isatina



**Tabla 12.** Adición de nitroalcanos superiores<sup>a</sup>

Entrada	11	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	13-14	t (h)	RTO (%) <sup>b</sup>	dr <sup>c</sup>	ee (%)
1	11a	H	Me	13a	22	68 (25)	91:09	99.8/99.1
2	11a	H	Et	14a	16	75 (20)	91:09	99.6/98.0
3	11k	6-Cl	Me	13k	16	95	60:40	91.7/88.8
4	11k	6-Cl	Et	14k	16	91	85:15	87.8/78.8
5	11m	7-Cl	Me	13m	18	91	76:24	98.9/99.9
6	11m	7-Cl	Et	14m	15	89	88:12	99.8/99.8

a)  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  (10 mol %), **BOX1** (10 mol %), *i*-Pr<sub>2</sub>NH (13 mol %), R<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (9.2 eq), t.a.; b) Entre paréntesis rendimiento del subproducto de reacción de Henry con la correspondiente isatina; c) Determinado por RMN <sup>1</sup>H.

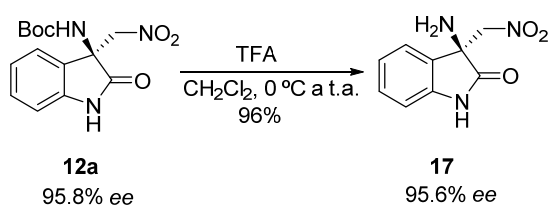
#### 4.2.2.2. Modificaciones sintéticas.

Se llevaron a cabo algunas modificaciones funcionales del compuesto **12a** con el fin de mostrar el potencial sintético de estos compuestos y también para determinar la estereoquímica absoluta del mismo.

##### 4.2.2.2.1. Desprotección del grupo *N*-Boc

Se pudo llevar a cabo la desprotección del grupo amino *N*-Boc de la nitroamina **12a** utilizando ácido trifluoroacético en diclorometano a 0 °C obteniendo la amina libre **17** con un rendimiento elevado (96%) y sin pérdida de pureza óptica (Esquema 48).

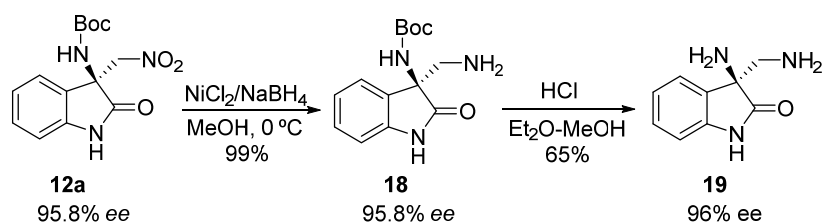
Esquema 48. Desprotección del grupo *N*-Boc



##### 4.2.2.2.2. Reducción del grupo nitro. Síntesis de diaminas.

El tratamiento del producto **12a** con NiCl<sub>2</sub>/NaBH<sub>4</sub> en metanol a 0 °C nos permitió obtener la diamina monoprottegida **18** con alto rendimiento, manteniendo el exceso enantiomérico. Una vez obtenido el producto **18**, fue posible llevar a cabo la desprotección del grupo amino *N*-Boc con HCl (1M en dietil éter) en MeOH obteniendo la diamina desprotegida **19**, manteniendo el exceso enantiomérico aunque con rendimiento moderado (Esquema 49).

Esquema 49. Reducción del grupo nitro del producto **12a** y síntesis de la diamina **19**.



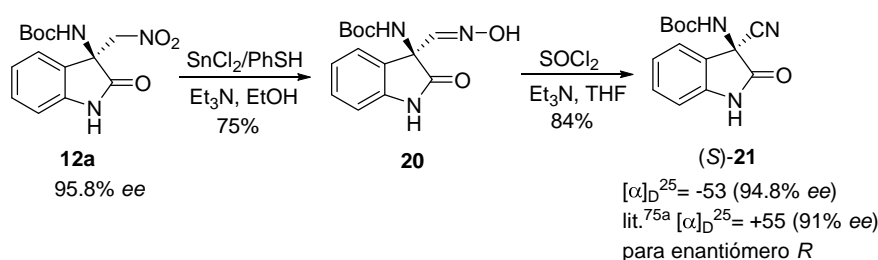
##### 4.2.2.3. Determinación de la estereoquímica absoluta

Para establecer la configuración absoluta de los productos de la reacción de aza-Henry se llevó a cabo la transformación de la nitroamina **12a** en otros productos de estereoquímica absoluta conocida.

#### 4.2.2.3.1. Reducción del grupo nitro para la obtención del nitrilo **21**

Con la nitroamina **12a** se intentó llevar a cabo diferentes reacciones de tipo Nef con el fin de transformar el grupo nitro en un grupo carbonilo. Los intentos de este tipo de reacción en condiciones hidrolíticas u oxidativas utilizando  $\text{NaNO}_2$ ,<sup>81</sup>  $\text{KMnO}_4$ <sup>82</sup> u oxone<sup>83</sup> resultaron infructuosas. Finalmente, optamos por un método reductivo consistente en la reacción del grupo nitro con  $\text{SnCl}_2/\text{PhSH}$ , la cual generó una mezcla de dos oximas diastereoméricas que fueron deshidratadas con  $\text{SOCl}_2/\text{Et}_3\text{N}$  en THF para obtener el nitrilo **21** con 84% de rendimiento, manteniendo la pureza óptica. El enantiómero *R* del nitrilo **21** ha sido preparado mediante una reacción de Strecker.<sup>75a</sup>

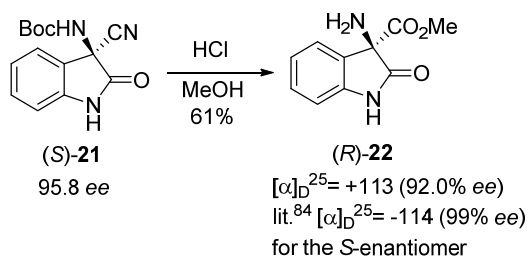
Esquema 50. Reducción de la nitroamina **12a** al aminonitrilo **21**.



#### 4.2.2.3.2. Síntesis del amino éster **22**

Por otra parte, el tratamiento del nitrilo **21** con  $\text{HCl}$  (g) en  $\text{MeOH}$  dio como resultado el amino éster **22** con rendimiento moderado, observándose además una ligera pérdida de pureza óptica respecto al producto de partida. La pérdida de pureza óptica depende del tiempo de burbujeo de  $\text{HCl}$  a través de la disolución, siendo mayor cuanto mayor es dicho tiempo. La síntesis del enantiómero *S* del compuesto **21** ha sido llevada a cabo mediante una reacción de Strecker<sup>84</sup> sobre una imina quiral de la isatina seguida de tratamiento con  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  y desprotección de la imina. En este caso los autores no indicaron ninguna pérdida de pureza óptica durante el tratamiento ácido.

Esquema 51. Síntesis del aminoéster **22** a partir del aminonitrilo **21**

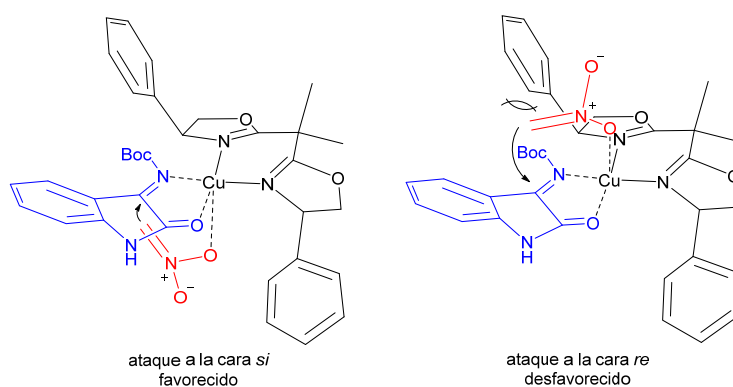


La comparación de los valores de rotación óptica y los tiempos de retención en HPLC de los productos **21** y **22** obtenidos a partir de **12a** con los descritos en la bibliografía<sup>75a,84</sup> permitió asignar al compuesto **12a** la configuración *S* en el centro

estereogénico. Asumiendo un mecanismo estereoquímico uniforme, se asignó la misma configuración para todos los demás productos de aza-Henry **12**, **13** y **14**.

#### 4.2.2.4. Consideraciones estereoquímicas

La adición de nitrometano a iminas derivadas de isatinas catalizada por Cu(II)-**BOX1** da a lugar a las nitroaminas correspondientes con configuración *S* en el nuevo centro estereogénico generado. Dicha configuración es resultado del ataque del nitrometano al enlace C=N por la cara *si*. El modelo estereoquímico es similar al propuesto en el apartado 4.1.4. para la adición de nitrometano a *N*-óxidos de 2-acilpiridinas (Figura 9). El compuesto **11** se coordinaría por el grupo carbonilo de la amida y por el nitrógeno de la imina formando el complejo cuadrado plano. El nitronato estaría coordinado axialmente y su adición desde la cara *si* menos impedida de la imina daría lugar al compuesto con la configuración *S*.



**Figura 9.** Modelo estereoquímico de la adición de nitrometano a cetiminas de isatina

#### 4.2.3. Adición enantioselectiva de 4-nitrobutirato de metilo a cetiminas de isatinas. Síntesis de espirooxindoles.

Como se ha mencionado previamente, la estructura de 3,3'-espirooxindol presenta un gran interés ya que constituye un farmacóforo privilegiado y además se encuentra presente en un gran número de alcaloides naturales. Aunque la estructura más frecuente en este tipo de compuestos es la de espiropirrolidina-3,3'-oxindol,<sup>67b,85</sup> existen otros sistemas de espirooxindol interesantes como por ejemplo aquellos en los que el anillo espiránico es una piperidina sencilla o fusionada con otro anillo (Figura 10). Algunos compuestos con esqueleto de espiropiperidina-3,3'-oxindol presentan actividad analgésica<sup>86</sup> y también están siendo investigados como isómeros de péptidos capaces de mimetizar un giro  $\beta$  de tipo II.<sup>87</sup> Los espirooxindoles en los que el anillo espiránico forma parte de una estructura de  $\beta$ -carbolina poseen un gran interés ya que presentan actividad anticonvulsiva<sup>88</sup> o antimalárica como por ejemplo el NITD609.<sup>70</sup> Otros compuestos relacionados presentan actividad antitumoral potencial<sup>89</sup> o como inhibidores de la monoaminoxidasa.<sup>90</sup>

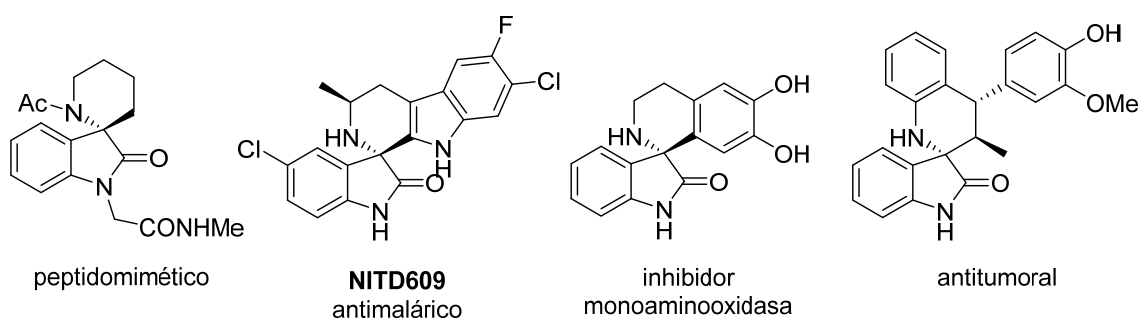
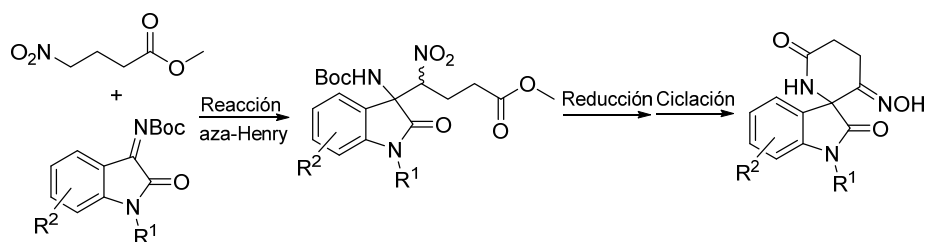


Figura 10. Ejemplos de oxindoles con ciclos espiránicos en C3

En vista del alto interés de los oxindoles con ciclos espiránicos en C3, nos propusimos como tercer objetivo de esta tesis doctoral la síntesis de compuestos con estructura de espiropiperidina-3,3'-oxindol funcionalizados en la posición 6 del anillo de piperidina a partir de la adición de 4-nitrobutirato de metilo a cetiminas derivadas de isatina siguiendo el esquema 52. Los productos resultantes de la adición de 4-nitrobutiratos a dichas iminas están altamente funcionalizados pudiendo ser modificados con protocolos sencillos para generar oximas por reducción del grupo nitro y posteriormente anillos espiránicos quirales de  $\delta$ -lactama mediante ciclación (Esquema 52).



**Esquema 52.** Síntesis de espiropiperidina-3,3'-oxindoles funcionalizados a partir de cetiminas de isatinas

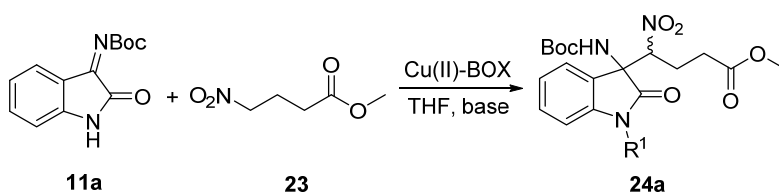


#### 4.2.3.1. Adición enantioselectiva de 4-nitrobutirato de metilo a iminas de isatinas

##### 4.2.3.1.1. Optimización de las condiciones de reacción

Inicialmente se llevó a cabo la adición de 4-nitrobutirato de metilo a la imina **11a** en las condiciones optimizadas para la adición de nitrometano (apartado 4.2.2.1), utilizando el complejo formado por  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  y **BOX1** como catalizador. Dado el mayor precio del 4-nitrobutirato de metilo se decidió disminuir la proporción de este reactivo a 5 equivalentes. También, por motivos de disponibilidad se utilizó diisopropiletil amina (DIPEA) en vez de diisopropil amina.

**Esquema 53.** Adición de 4-nitrobutirato de metilo a la imina **11a**



El primer ensayo realizado en estas condiciones dio como resultado el producto de aza-Henry **24a** con alta diastereoselectividad y excelentes excesos enantioméricos para ambos diastereómeros (Tabla 13, entrada 1). No obstante, dicho producto se obtuvo con bajo rendimiento debido de nuevo a la hidrólisis de la imina provocado por la acidez de la sal de cobre, que fue más acusado con el 4-nitrobutirato de metilo que con nitroetano y nitropropano (sección 4.2.2.1.4). De hecho, cuando se utilizó  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  se produjo la hidrólisis total de la imina (Tabla 13, entrada 2). De acuerdo con los resultados observados durante la optimización de la adición de nitrometano sobre el efecto de la sal de cobre, decidimos probar una sal con un contraión de basicidad intermedia entre cloruro y tetrafluoroborato, así el uso de  $\text{CuBr}_2$ , generó mejores resultados en cuanto a rendimiento (entrada 3) manteniendo la diastereo- y enantioselectividad. La escala de la reacción se duplicó obteniéndose resultados similares, e incluso mejorando ligeramente la relación diastereomérica (entrada 4).

**Tabla 13.** Efecto de la sal de Cu(II)<sup>a</sup>

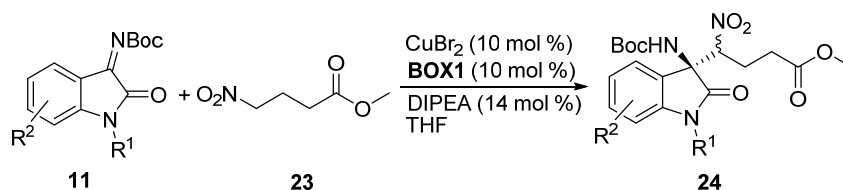
Entrada	Metal	Ligando	RTO (%)	dr	ee (%)
<b>1</b>	Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	BOX1	58	93:07	>99/99
<b>2<sup>b</sup></b>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	BOX1	-	-	-
<b>3</b>	CuBr <sub>2</sub>	BOX1	84	90:10	99/98
<b>4<sup>c</sup></b>	CuBr <sub>2</sub>	BOX1	80	94:06	99/96

a) **11a** (0.25 mmol) Cu(II) (10 mol %), **BOX1** (10 mol %), DIPEA (14 mol %), 4-nitrobutirato de metilo (5 eq.), t.a.; b) Hidrólisis de la imina; c) Reacción llevada a cabo con 0.50 mmoles de **11a**

#### 4.2.3.1.2. Aplicabilidad de la reacción

Una vez establecidas las condiciones optimizadas de reacción (Tabla 13, entrada 4), se estudió la adición de 4-nitrobutirato de metilo a las diferentes iminas de isatina preparadas (Esquema 54, Tabla 14) obteniéndose en todos los casos rendimientos altos y excelentes diastereo- y enantioselectividad.

**Esquema 54.** Adición de 4-nitrobutirato de metilo a cetimas derivadas de isatina



**Tabla 14.** Aplicabilidad de la reacción<sup>a</sup>

Entrada	11	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	24	t (h)	RTO (%)	dr	ee (%)
<b>1</b>	<b>11a</b>	H	H	<b>24a</b>	19	84	94:06	99/98
<b>2</b>	<b>11b</b>	Me	H	<b>24b</b>	14	84	60:40	99/99
<b>3</b>	<b>11c</b>	Bn	H	<b>24c</b>	15	90	83:17	>99/99
<b>4</b>	<b>11d</b>	MOM	H	<b>24d</b>	14	96	84:16	>99/99
<b>5</b>	<b>11f</b>	H	5-Me	<b>24f</b>	16	98	91:09	99/96
<b>6</b>	<b>11g</b>	H	5-MeO	<b>24g</b>	15	87	91:09	98/96
<b>7</b>	<b>11h</b>	H	5-Br	<b>24h</b>	16	88	82:18	98/90
<b>8</b>	<b>11i</b>	H	5-Cl	<b>24i</b>	14	89	85:15	99/93
<b>9</b>	<b>11k</b>	H	6-Cl	<b>24k</b>	21	97	69:31	96/94
<b>10</b>	<b>11l</b>	H	7-Me	<b>24l</b>	15	87	90:10	98/96
<b>11</b>	<b>11m</b>	H	7-Cl	<b>24m</b>	16	94	83:17	99/98
<b>12</b>	<b>11n</b>	H	7-F	<b>24n</b>	14	90	86:14	>99/99
<b>13</b>	<b>11o</b>	H	5,7-diMe	<b>24o</b>	16	94	90:10	99/98

a) CuBr<sub>2</sub> (10 mol %), **BOX1** (10 mol %), DIPEA (14 mol %), 4-nitrobutirato de metilo (5 eq.), t.a.

Una vez más, la reacción funcionó con isatinas tanto con el N1 libre como protegido. La naturaleza del protector en el nitrógeno parece no tener un efecto acusado sobre la

enantioselectividad. En general, las diastereoselectividades fueron altas excepto en el caso de la 1-metilisatina (Tabla 14, entrada 2). La sustitución en el anillo aromático apenas afecta la enantioselectividad obteniéndose excesos enantioméricos superiores al 90% en todos los casos, incluso con la 5-bromoisatina (entrada 7). La presencia de un átomo de cloro en posición 6 generó una ligera disminución en la relación diastereomérica (entrada 9).

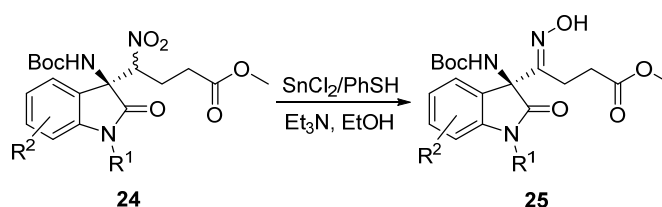
#### 4.2.3.2. Síntesis de espirooxindoles con un anillo de $\delta$ -lactama

Con el objetivo de preparar nuevos 3,3'-espirooxindoles con un anillo espiránico de  $\delta$ -lactama funcionalizado se llevó a cabo la modificación de los productos de la reacción de aza-Henry mediante una secuencia de dos pasos que consistió en la reducción del grupo nitro a oxima y posterior desprotección-ciclación.

##### 4.2.3.2.1. Reducción del grupo nitro para la obtención de las oximas **25**

Como se ha indicado anteriormente, la realización de reacciones de tipo Nef sobre las nitroaminas resultantes de la reacción de aza-Henry con iminas de la isatina plantea serias dificultades. Siguiendo el mismo procedimiento de reducción del grupo nitro con  $\text{SnCl}_2/\text{PhSH}$  empleado en el apartado 4.2.2.3.1 se trataron los productos resultantes de la reacción de aza-Henry con 4-nitrobutirato de metilo **24** para obtener las oximas correspondientes **25** (Esquema 55, Tabla 15).

Esquema 55. Síntesis de las oximas **25** por reducción de las nitroaminas **24**.



**Tabla 15.** Síntesis de las oximas **25**<sup>a</sup>

Entrada	24	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	25	RTO (%)	ee (%)
1	24a	H	H	25a	82	97.0
2	24b	Me	H	25b	68	97.4
3	24c	Bn	H	25c	76	>99
4	24d	MOM	H	25d	59	>99
5	24f	H	5-Me	25f	92	>99
6	24g	H	5-MeO	25g	86	97.9
7	24h	H	5-Br	25h	97	98.7
8	24i	H	5-Cl	25i	88	97.4
9	24k	H	6-Cl	25k	78	96.2
10	24l	H	7-Me	25l	67	>99
11	24m	H	7-Cl	25m	80	97.3
12	24n	H	7-F	25n	88	>99
13	24o	H	5,7-diMe	25o	81	>99

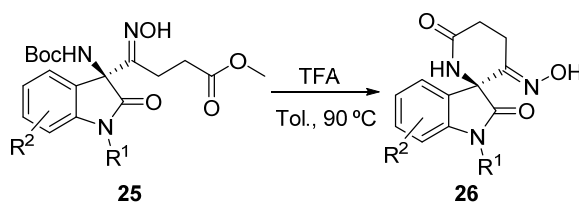
a) **24** (0.28 mmol), SnCl<sub>2</sub> (2 eq.), PhSH (6 eq.), Et<sub>3</sub>N (6 eq.), EtOH (1.4 mL).

En todos los casos, se observó la formación de una única oxima. Las reacciones transcurrieron con buenos rendimientos, obteniéndose las oximas **25** con elevados excesos enantioméricos, resultante del promedio de pureza óptica de los dos nitrocompuestos diastereoméricos utilizados como producto de partida.

#### 4.2.3.2.2. Ciclación de los compuestos **25**. Síntesis de $\delta$ -lactamas espiránicas **26**.

Una vez sintetizadas las oximas **25** se trataron con ácido trifluoroacético en tolueno a 90 °C. En estas condiciones de reacción se produjo la desprotección del grupo Boc y la formación de una agrupación de tipo amida entre el éster metílico y el nitrógeno en la posición 3 del oxindol para generar los espirociclos **26** con rendimientos de moderados a buenos y con excelentes excesos enantioméricos (Esquema 56, Tabla 16). Cabe señalar que todos los compuestos **26** fueron insolubles en tolueno, precipitando en el medio de reacción al enfriar, lo que facilitó su aislamiento por eliminación de las aguas madres sobrenadantes. Este modo de purificación seguramente propició el enriquecimiento enantiomérico de los compuestos **26**, que ya debían presentar elevados excesos enantioméricos de por sí.

**Esquema 56.** Ciclación de las oximas **25**



**Tabla 16.** Síntesis de  $\delta$ -lactamas espiránicas **26**<sup>a</sup>

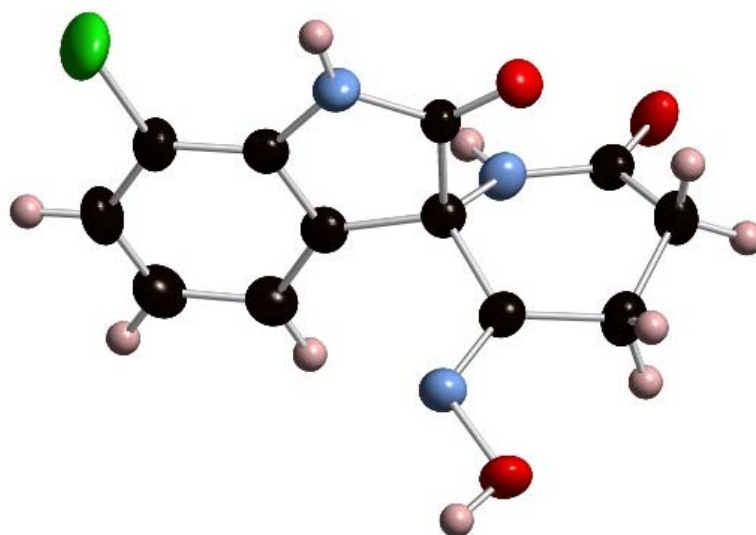
Entrada	25	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	26	RTO (%)	ee (%)
1	25a	H	H	26a	82	>99
2	25b	Me	H	26b	68	>99
3	25f	H	5-Me	26f	92	91.8
4	25g	H	5-MeO	26g	86	>98
5	25h	H	5-Br	26h	97	>99
6	25i	H	5-Cl	26i	88	97.2
7	25k	H	6-Cl	26k	78	>99
8	25l	H	7-Me	26l	67	>99
9	25m	H	7-Cl	26m	80	>99
10	25n	H	7-F	26n	88	>99
11	25o	H	5,7-diMe	26o	81	>99

a) **25** (0.16 mmol), TFA (2 eq.), Tolueno (1.6 mL).

En los casos de las oximas **24c** y **24d** no fue posible la obtención de sus respectivas lactamas debido a la sensibilidad de los grupos *N*-protectores de estos compuestos en el medio ácido.

#### 4.2.3.3. Consideraciones estereoquímicas

Se pudieron obtener cristales adecuados para análisis por difracción de rayos X del compuesto **26m** (Figura 11) que mostró que la configuración en el centro estereogénico es *S* y que la oxima presenta la configuración *E* en el doble enlace C-N. La configuración *S* del centro estereogénico formado está de acuerdo con el ataque preferente del nitronato por la cara *si* del doble enlace C-N de la imina, siguiendo el mismo curso estereoquímico que la adición de nitrometano.



**Figura 11.** ORTEP para la estructura de rayos X del compuesto **26m**. Los elipsoides termales están dibujados a un nivel de probabilidad del 50%.

## **5. RESUMEN Y CONCLUSIONES**





## 5. RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Se ha llevado a cabo la adición enantioselectiva de nitrometano a *N*-óxidos de 2-acilpiridina para dar los correspondientes nitroaldoles terciarios utilizando como catalizador un complejo de Cu(OTf)<sub>2</sub> con un ligando de tipo BOX derivado del 2-aminoindanol (**BOX4**), en presencia de una amina secundaria (*i*-Pr<sub>2</sub>NH), MeNO<sub>2</sub> (9.3 eq) en EtOH a -30 °C. Se trata del primer ejemplo descrito en la bibliografía de adición directa de nitroalcanos a cetonas que no pertenecen al grupo de los compuestos 1,2-cetocarbonílicos o de las trifluorometilcetonas.

2. Los mejores resultados en cuanto enantioselectividad se han obtenido con sustratos en los que el grupo R<sup>2</sup> es aromático, alcanzándose el 96% de *ee* para el *N*-óxido de 2-benzoilpiridina. Sin embargo, con estos compuestos el rendimiento es entre bajo y moderado. La reacción se puede llevar a cabo con sustratos en los que el grupo R<sup>2</sup> es alifático con buenos rendimientos (superiores a 80%) y enantioselectividades (hasta 92%). La reacción es muy sensible al impedimento estérico evidenciándose en la disminución de la reactividad y del *ee* del producto cuando R<sup>2</sup> es voluminoso o el anillo de piridina se encuentra sustituido en las posiciones 3 y 6, cercanas a los puntos de coordinación del sustrato con el ión metálico del catalizador.

3. Se ha llevado a cabo la reducción del grupo nitro en el nitroaldol **6e** para generar la amina **7**.

4. La estereoquímica absoluta de los productos **6** se asignó a partir de la estructura de rayos X obtenida a partir de un monocristal de la amida del ácido (*S*)-mandélico y la amina **7**.

5. Se ha llevado a cabo la adición de nitrometano y otros nitroalcanos no funcionalizados a *N*-Boc iminas derivadas de isatinas utilizando un complejo formado a partir de Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O y el ligando Ph<sub>2</sub>-BOX (**BOX1**) en presencia de una amina secundaria (*i*-Pr<sub>2</sub>NH), MeNO<sub>2</sub> (9.2 eq) en THF a temperatura ambiente. La elección de la sal de cobre fue crucial para evitar la hidrólisis de la imina durante la reacción.

6. Esta reacción de aza-Henry funcionó con elevados rendimientos y excesos enantioméricos para un gran número de isatinas con el N1 libre o protegido, permitiendo sustitución en el anillo homoaromático. El sistema catalítico también permitió la adición de nitroalcanos superiores (nitroetano, nitropropano) con buenos resultados en cuanto a rendimiento, diastereoselectividad, y enantioselectividad para ambos diastereómeros. Los resultados obtenidos con nuestro sistema catalítico son superiores en rendimiento y enantioselectividad a otros procedimientos descritos recientemente.

7. Se han llevado diversas transformaciones sobre los productos de adición de nitrometano a las cetiminas de isatinas, como por ejemplo reducción del grupo nitro a

amina, o reacciones de tipo Nef sobre el grupo nitro. Algunas de estas transformaciones se utilizaron para determinar la estereoquímica absoluta de los productos de la reacción de aza-Henry.

8. Se ha llevado a cabo la síntesis enantioselectiva de compuestos con estructura de espiropiperidina-3,3'-oxindol, mostrando un anillo espiránico de  $\delta$ -lactama, utilizando como paso clave la adición enantioselectiva catalítica de 4-nitrobutirato de metilo a *N*-Boc cetiminas derivadas de isatinas, seguida de reducción del grupo nitro a oxima y lactamización en medio ácido.

9. La reacción de aza-Henry con 4-nitrobutirato de metilo se llevó a cabo en condiciones similares a las de la reacción con nitrometano, aunque en este caso fue necesario utilizar  $\text{CuBr}_2$  en lugar de  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  para evitar la hidrólisis de la imina. La reacción transcurrió con buenos rendimientos, elevada diastereoselectividad y excelente enantioselectividad para un gran número de iminas derivadas de isatinas, sustituidas o no en el N1 y en el anillo homoaromático.

10. Se ha llevado a cabo la reducción con  $\text{SnCl}_2/\text{PhSH}$  del grupo nitro en los compuestos **24** para dar las oximas **25** con buenos rendimientos y sin pérdida de pureza óptica.

11. Se ha llevado a cabo la ciclación de los compuestos **25** a los espirooxindoles **26** por tratamiento con ácido trifluoroacético en tolueno.

12. Se ha llevado a cabo el análisis por rayos X de un monocristal del compuesto **26m** que ha permitido confirmar la estereoquímica del centro estereogénico en este compuesto y la geometría de la oxima.

## **6. EXPERIMENTAL SECTION**



## 6. 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(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, 25 g of phosphomolybdic acid, 80 ml of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (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: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and toluene were distilled from CaH<sub>2</sub> and stored on 4 Å molecular sieves. THF and diethyl ether were freshly distilled from Na/benzophenone. Reagent quality absolute EtOH for enantioselective reactions was stored on 4 Å molecular sieves. Commercial anhydrous 1,4-dioxane (Aldrich Cat. 29630-9) was used for isatin *N*-Boc ketimines synthesis. Diisopropylamine and diisopropylethylamine were dried and stored over CaH<sub>2</sub>. Commercial reagents were used as purchased. All nitroalkanes were commercially available. All ketones were prepared according to literature procedures<sup>61</sup> except ketones **2a**, **2e**, **2j** and **2o** which were commercially available. All 1-unsubstituted isatins were commercially available. 1-Methyl isatin, 1-benzyl isatin, 1-methoxymethyl isatin and 1-benzyloxycarbonyl isatin were prepared from isatin according to reported procedures.<sup>76a</sup>

#### Instrumentation

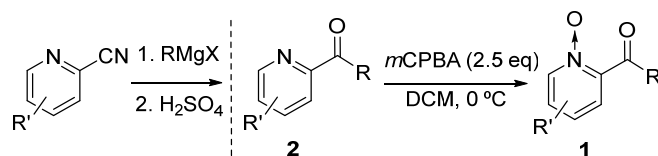
Melting points were measured in a Büchi fusiometer M-560 apparatus. NMR spectra were run in a Bruker Avance 300 spectrometer (300.13 MHz for <sup>1</sup>H NMR, 75.48 MHz for <sup>13</sup>C NMR and 282.4 Hz for <sup>19</sup>F NMR). In some cases a Bruker Avance 400 spectrometer was used. Samples were dissolved in deuterated solvents as stated, using the residual non-deuterated solvent as internal standard. For <sup>19</sup>F NMR experiments, CFCl<sub>3</sub> was used as internal standard. Chemical shifts ( $\delta$  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. Electrospray 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. Data are given in mass units. 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.

## 6.1. Enantioselective Henry reaction with 2-acylpyridine *N*-oxides

### 6.1.1. Synthesis and characterization of 2-acylpyridine *N*-oxides.

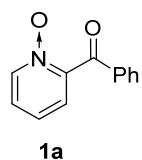
#### 6.1.1.1. Procedure 1.



**Procedure for the addition of Grignard reagents to 2-cyanopyridines (noncommercial compounds 2):** A solution of Grignard compound (25.4 mmol) was added dropwise to a solution of the 2-cyanopyridine (16.9 mmol) in dry diethyl ether (20 mL) at  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  under nitrogen atmosphere. After 30 min, a solution of 2M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (50 mL) was added dropwise. The reaction was stirred for additional 15 minutes, the cooling bath was removed and the mixture was allowed to reach room temperature. The layers of the reaction were separated and the organic layer was basified with NaOH (5M), extracted with AcOEt (3 $\times$ 70 mL), washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica gel eluting with Hexane:EtOAc mixtures allowed obtaining compounds **2**.

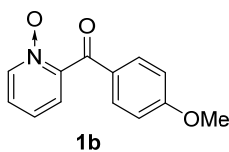
**Oxidation of 2-acylpyridines 2 with mCPBA:** Technical grade (70%) *m*-chloroperbenzoic acid (8.7 g, 35.5 mmol) was added to a solution of ketone **2** (11.1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The mixture was stirred at this temperature until completion (several days-monitored by TLC). After that, the solvent was removed under reduced pressure and the residue chromatographed on silica gel eluting with EtOAc and EtOAc-EtOH mixtures to give compound **1**.

#### (1-Oxido-2-pyridinyl)phenylmethanone (**1a**).<sup>91</sup>



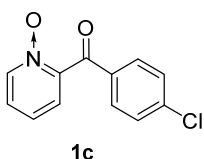
Obtained in 83% yield; mp  $85\text{--}87\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Hexane-EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (m, 1H), 7.84 (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 2H), 7.61 (tt,  $J = 7.2, 0.9$  Hz, 1H), 7.50-7.35 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189.2 (2C), 147.1 (C), 140 (CH), 134.9 (C), 134.2 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 127 (CH), 125.8 (CH), 125.6 (CH).

### (4-Methoxyphenyl)(1-oxido-2-pyridinyl) methanone (**1b**)



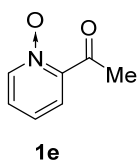
To a solution of ketone **2b** (800 mg, 3.75 mmol) in DCM (50 mL) were added acetone (50 mL), H<sub>2</sub>O (50 mL), 18-Crown-6 (85 mg, 0.32 mmol) and NaHCO<sub>3</sub> (5.37 g, 64 mmol). The mixture was vigorously stirred, and 17 mL of 0.29 M Oxone (4.93 mmol of KHSO<sub>5</sub>) in H<sub>2</sub>O was added dropwise at 0 °C. Stirring was continued overnight, after which time saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (40 mL) was added. The aqueous layer was extracted with DCM (2×70 mL). The combined organic layers were washed with 10% aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40 mL) and saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (40 mL) and then dried over MgSO<sub>4</sub>. After evaporation of the solvent under reduced pressure, the residue was chromatographed to give **1b** in 21% yield; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 3.85 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.6 (C), 164.5 (C), 147.4 (C), 140.0 (CH), 131.9 (2CH), 128.0 (C), 126.7 (CH), 125.6 (CH), 125.5 (CH), 114.1 (2CH), 55.5 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 230.0811 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub> required 230.0812.

### (4-Chlorophenyl)(1-oxido-2-pyridinyl)methanone (**1c**)



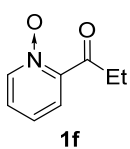
Obtained in 65% yield; mp 117-119 °C (EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (m, 1H), 7.75 (dt, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 5H); NMR <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 188.1 (C), 146.6 (C), 140.6 (C), 140.0 (CH), 133.4 (C), 130.5 (2CH), 129.2 (2CH), 127.3 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH); MS(ESI) *m/z*: 234.0318 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClNO<sub>2</sub> required 234.0316.

### 1-(1-Oxido-2-pyridinyl)ethanone (**1e**).<sup>57c</sup>



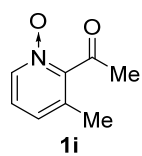
Obtained in 75% yield; oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (ddd, *J* = 6.3, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 2H), 2.81 (s, 3H).

### 1-(1-Oxido-2-pyridinyl)propanone (**1f**).<sup>92</sup>



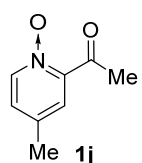
Obtained in 72% yield; Reddish oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (m, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 3.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.5 (C), 146.6 (C), 140.0 (CH), 127.6 (CH), 126.5 (CH), 125.6 (CH), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 7.9 (CH<sub>3</sub>).

### 1-(3-Methyl-1-oxido-2-pyridinyl)ethanone (1i)



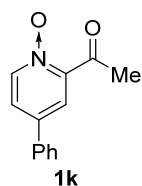
Obtained in 86% yield; brown oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (dq,  $J = 6.0, 0.6$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 8.1, 6.3$  Hz, 1H), 7.14 (dq,  $J = 7.8, 0.6$  Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.25 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.2 (C), 137.0 (C), 133.7 (CH), 128.2 (CH), 125.4 (CH), 111.2 (C), 29.7 ( $\text{CH}_3$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 152.0712 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2$  required 152.0706.

### 1-(4-Methyl-1-oxido-2-pyridinyl)ethanone (1j)



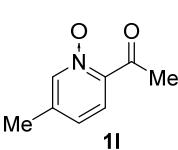
Obtained in 88% yield; mp 35-37 °C (EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.14 (ddd,  $J = 11.1, 2.7, 0.6$  Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.33 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.2 (C), 145.9 (C), 139.9 (CH), 137.2 (C), 128.7 (CH), 127.0 (CH), 30.7 ( $\text{CH}_3$ ), 20.2 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 152.0712 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2$  required 152.0706.

### 1-(4-Phenyl-1-oxido-2-pyridinyl)ethanone (1k)



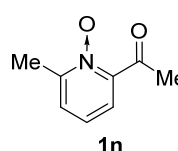
Obtained in 89% yield; mp 92-94 °C (EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24 (dd,  $J = 6.6, 0.3$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 3H), 7.52-7.44 (m, 3H), 2.86 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.0 (C), 146.6 (C), 140.7 (CH), 138.4 (C), 135.7 (C), 129.4 (CH), 126.4 (CH), 125.4 (CH), 124.3 (CH), 111.2 (C), 30.8 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 214.0871 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_2$  required 214.0863.

### 1-(5-Methyl-1-oxido-2-pyridinyl)ethanone (1l)



Obtained in 72% yield; mp 83-85 °C (EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (q,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.10 (dq,  $J = 8.1, 0.9$  Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.33 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.7 (C), 140.4 (C), 139.5 (C), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 31.0 ( $\text{CH}_3$ ), 18.3 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 152.0708 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2$  required 152.0706.

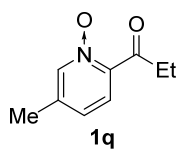
### 1-(6-Methyl-1-oxido-2-pyridinyl)ethanone (1n)



Obtained in 94% yield; mp 54-56 °C (EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (dd,  $J = 2.1, 7.8$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.51 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.7 (C), 150.1 (C), 147.1 (C), 128.3 (CH), 124.8 (CH), 124.2 (CH), 30.5 ( $\text{CH}_3$ ), 17.6 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 152.0710 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2$  required 152.0706.

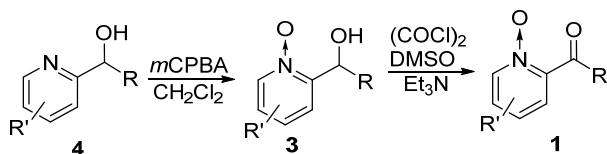


### 1-(5-Methyl-1-oxido-2-pyridinyl)propanone (1q)



Obtained in 45% yield; mp 77-79 °C (EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (q,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.11 (dq,  $J = 8.1, 0.9$  Hz, 1H), 3.23 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.3 (C), 140.4 (C), 139.1 (C), 126.8 (CH), 126.4 (CH), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 18.3 ( $\text{CH}_3$ ), 8.0 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 166.0862 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$  required 166.0863.

#### 6.1.1.2. Procedure 2.

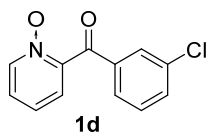


**Step 1. Oxidation of pyridinyl alcohols 4 with *m*CPBA:** The same procedure as described for the oxidation of acylpyridines 2 was followed to obtain pyridinyl alcohol *N*-oxides 3.

#### Step 2. Swern oxidation of compounds 3:

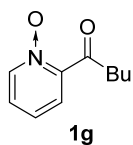
Dry dimethylsulfoxide (305  $\mu\text{L}$ , 4.3 mmol) was added to a solution of oxalyl chloride (160  $\mu\text{L}$ , 1.89 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) at  $-78$  °C under nitrogen atmosphere. After 10 min, a solution of pyridinyl alcohol 3 (1.72 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) was added. After additional 15 min, triethylamine was added dropwise (1.2 mL, 8.6 mmol), the cooling bath was removed and the mixture was allowed to reach room temperature. The reaction mixture was diluted with water (30 mL), extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 $\times$ 30 mL). The organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica gel eluting with EtOAc:EtOH mixtures allowed obtaining compounds 1.

### (3-Chlorophenyl)(1-oxido-2-pyridinyl)methanone (1d)



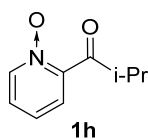
Obtained in 65% yield; mp 104-106 °C (EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24 (m, 1H), 7.79 (td,  $J = 1.5, 0.3$  Hz, 1H), 7.67 (ddd,  $J = 7.5, 1.5, 0.9$  Hz, 1H), 7.56 (ddd,  $J = 8.1, 2.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.44–7.38 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  188.2 (C), 146.4 (C), 140.0 (CH), 136.7 (C), 135.1 (C), 134.0 (CH), 130.1 (CH), 128.9 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 125.82 (CH), 125.80 (CH); MS(ESI)  $m/z$ : 234.0314 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClNO}_2$  required 234.0316.

### 1-(1-Oxido-2-pyridinyl)pentan-1-one (1g)



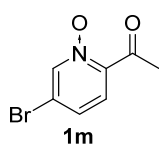
Obtained in 35% yield (two steps); dark oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 (m, 1H), 7.6-7.57 (dd,  $J = 7.8, 0.6$  Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 3.17 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.67 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.36 (sext,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.90 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.3 (C), 147.0 (C), 140.5 (CH), 127.6 (CH), 126.5 (CH), 125.4 (CH), 42.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 180.1016 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$  required 180.1019.

### 2-Methyl-1-(1-oxido-2-pyridinyl)propan-1-one (1h)



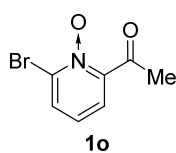
Obtained in 71% yield; reddish oil;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.26 (m, 2H), 3.71 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.13 (s, 1H), 1.10 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.9 (C), 147 (C), 140.1 (CH), 127.2 (CH), 126.2 (CH), 125.5 (CH), 39.0 (C), 17.9 ( $2\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 166.0861 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$  required 166.0863.

### 1-(5-Bromo-1-oxido-2-pyridinyl)ethanone (1m)



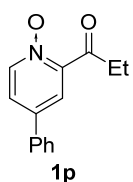
Obtained in 82% yield; white solid; mp 158-161  $^\circ\text{C}$  (EtOAc-EtOH);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (dd,  $J = 1.8, 0.3$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz, 1H), 2.78 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.8 (C), 142.0 (C), 128.4 (CH), 127.2 (CH), 123.5 (C), 31.0 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 215.9657 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrNO}_2$  required 215.9655.

### 1-(6-Bromo-1-oxido-2-pyridinyl)ethanone (1o)



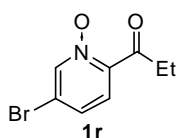
Obtained in 83% yield; white solid; mp 117-119  $^\circ\text{C}$  (Hexane-EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 2.79 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.4 (C), 134.4 (C), 132.7 (CH), 125.6 (CH), 125.1 (CH), 30.4 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 215.9657 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrNO}_2$  required 215.9655.

### 1-(1-Oxido-4-phenyl-2-pyridinyl)propan-1-one (1p)



Obtained in 73% yield; brown solid; mp 95-97  $^\circ\text{C}$  (EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (dd,  $J = 6.9, 0.6$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 2.7, 0.3$  Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 3H), 7.52-7.40 (m, 3H), 3.29 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.7 (C), 146.6 (C), 140.6 (CH), 138.4 (C), 135.8 (C), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 126.4 (CH), 125.1 (CH), 124.1 (CH), 36.4 ( $\text{CH}_2$ ), 8.1 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 228.1015 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_2$  required 228.1019.

### 1-(5-Bromo-1-oxido-2-pyridinyl)propan-1-one (1r)



Obtained in 86% yield; solid; mp 110-113 °C (Hexane-EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34 (dd,  $J = 1.8, 0.6$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz, 1H), 3.21 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.19 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.4 (C), 141.9 (C), 128.4 (CH), 127.1 (CH), 123.1 (C), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 7.9 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 229.9822 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrNO}_2$  required 229.9811.

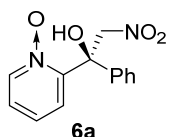
#### 6.1.2. General procedure for the enantioselective Henry reaction

Copper (II) triflate (18.1 mg, 0.05 mmol) contained in a Schlenk tube was dried under vacuum and the tube was filled with nitrogen. A solution of ligand **BOX4** (17.9 mg, 0.05 mmol) and nitromethane (125  $\mu\text{L}$ ) in ethanol (0.2 mL) was added via syringe. After stirring for 1 h, the reaction vessel was introduced in a bath at the reaction temperature and a solution of ketone **1** (0.25 mmol) and diisopropylamine (9  $\mu\text{L}$ , 0.064 mmol) in ethanol (0.43 mL) was added. The reaction was stirred until completion (monitored by TLC). The reaction mixture was diluted with EtOAc (30 mL), washed with 0.5 M aqueous HCl (1 mL), brine (2 $\times$ 1 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The nitroaldol compounds **6** were isolated by flash chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc mixtures).

#### General procedure for the preparation of racemic compounds.

Copper (II) triflate (18.1 mg, 0.05 mmol) contained in a Schlenk tube was dried under vacuum and the tube was filled with nitrogen. A solution of ligand **BOX4** (17.9 mg, 0.05 mmol) and nitromethane (125  $\mu\text{L}$ ) in ethanol (0.2 mL) was added via syringe. After stirring for 1 h, the reaction vessel was introduced in a bath at the reaction temperature and a solution of ketone **1** (0.25 mmol) and diisopropylamine (9  $\mu\text{L}$ , 0.064 mmol) in ethanol (0.43 mL) was added.

#### (*R*)-2-Nitro-1-(1-oxido-2-pyridinyl)-1-phenylethanol (6a)

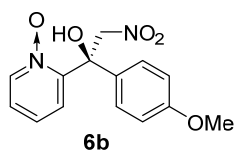


Purified by column chromatography eluting with EtOAc/EtOH 99:01, (27.3 mg, 40% yield). The *ee* (96%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*)  $t_r = 15.7$  min, minor enantiomer (*S*)  $t_r = 19.3$  min.

White solid; mp 120-122 °C (EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} +81$  ( $c$  0.85, MeOH, 96% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33 (br s, 1H), 8.21 (ddd,  $J = 6.3, 1.2, 0.6$  Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 7.8, 2.1, 0.3$  Hz, 1H), 7.49-7.32 (m, 7H), 5.46 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.6 (C), 140.9 (CH), 139.0 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 127.5

(CH), 125.9 (CH), 125.7 (CH), 125.6 (CH), 79.7 (CH<sub>2</sub>), 77.2 (C); MS(ESI) *m/z*: 261.0871 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> required 261.0870.

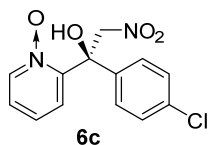
#### (*R*)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-Nitro-1-(1-oxido-2-pyridinyl)ethanol (6b)



Purified by column chromatography eluting with Et<sub>2</sub>O/EtOAc (50:50) (12.3 mg, 17% yield). The *ee* (87%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 25.5 min, minor enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 23.3 min.

Oil; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -20.4 (*c* 0.6, MeOH, 87% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (ddd, *J* = 6.3, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 4H), 6.91 (m, 2H), 5.47 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.8 (C), 140.8 (CH), 130.8 (C), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 125.8 (CH), 125.5 (CH), 114.1 (CH), 79.7 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI) *m/z*: 291.0975 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> required 291.0975.

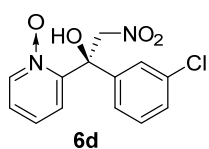
#### (*R*)-1-(4-Chlorophenyl)-2-Nitro-1-(1-oxido-2-pyridinyl)ethanol (6c)



Purified by column chromatography eluting with EtOAc (14 mg, 19% yield). The *ee* (90%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 15.6 min, minor enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 20.3 min.

Yellow solid; mp 102-104 °C (EtOAc); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +55 (*c* 0.7, MeOH, 90% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.18 (dd, *J* = 6.3, 1.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 4H), 6.43 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 150.1 (C), 140.0 (CH), 139.5 (C), 132.5 (C), 128.3 (2CH), 127.9 (2CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 125.0 (CH), 79.6 (CH<sub>2</sub>), 74.6 (C); MS(ESI) *m/z*: 295.0482 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> required 295.0480.

#### (*R*)-1-(3-Chlorophenyl)-2-Nitro-1-(1-oxido-2-pyridinyl)ethanol (6d)

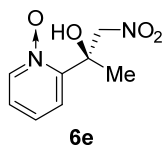


Purified by column chromatography eluting with Hexane/ EtOAc 70:30 (62.9 mg, 85% yield). The *ee* (61%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 13.2 min, minor enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 17.2 min.

White solid; mp 71-73 °C (Hexane-EtOAc); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +75 (*c* 0.9, MeOH, 61% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.21 (ddd, *J* = 6.6, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 8.1, 2.1, 0.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 4H), 5.43 (dd, *J* = 12.9, 1.2 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.8 (C), 141.1 (C), 140.9 (CH), 134.9 (C), 130.0 (CH), 129.1 (CH), 127.7 (CH), 126.3

(CH), 125.8 (CH), 125.5 (CH), 124.1 (CH), 79.6 (CH<sub>2</sub>), 76.7 (C); MS(ESI) *m/z*: 295.0483 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> required 295.0480.

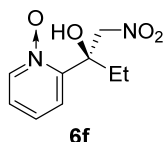
#### (*R*)-1-Methyl-2-Nitro-1-(1-oxido-2-pyridinyl)ethanol (6e)



Purified by column chromatography eluting with EtOAc (39.6 mg, 80% yield). The *ee* (86%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 12.1 min, minor enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 32.0 min.

Brown oil; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +48 (*c* 0.9, MeOH, 86% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (dt, *J* = 6.3, 1.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.49-7.35 (m, 3H), 5.45 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.82 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.5 (C), 128.3 (CH), 125.7 (CH), 125.0 (2CH), 80.3 (CH<sub>2</sub>), 72.5 (C), 23.2 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 199.0716 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> required 199.0713.

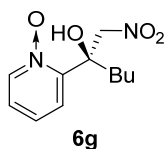
#### (*R*)-1-Nitromethyl-1-(1-oxido-2-pyridinyl)propan-1-ol (6f)



Purified by column chromatography eluting with EtOAc (43 mg, 87% yield). The *ee* (81%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 13.1 min, minor enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 33.7 min.

Brown oil; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +63 (*c* 1.2, MeOH, 81% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (dt, *J* = 6.3, 1.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.29 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.9 (C), 140.7 (CH), 127.9 (CH), 125.6 (CH), 125.5 (CH), 78.8 (CH<sub>2</sub>), 74.9 (C), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 7.1 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 213.0869 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> required 213.0870.

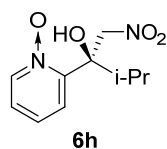
#### (*R*)-1-Nitromethyl-1-(1-oxido-2-pyridinyl)pentan-1-ol (6g)



Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc (50.6 mg, 84% yield). The *ee* (84%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 8.6 min, minor enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 10.3 min.

Yellow oil; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +69 (*c* 1.2, MeOH, 84% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 4H), 5.23 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.41 (m, 3H), 0.92 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.1 (C), 140.5 (CH), 127.8 (CH), 125.5 (CH), 125.4 (CH), 79.2 (CH<sub>2</sub>), 74.7 (C), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 241.1186 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> required 241.1183.

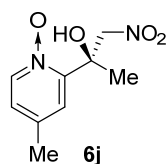
### (R)-1-Nitromethyl-2-methyl-1-(1-oxido-2-pyridinyl)propan-1-ol (6h)



Purified by column chromatography eluting with EtOAc (37 mg, 65% yield). The *ee* (70%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*)  $t_r$  = 15.6 min, minor enantiomer (*S*)  $t_r$  = 12.5 min.

Yellow oil;  $[\alpha]_D^{20}$  = +44 (*c* 0.6, MeOH, 70% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 5.31 (d,  $J$  = 12 Hz, 1H), 4.92 (d,  $J$  = 12 Hz, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.03 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.79 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.5 (C), 140.9 (CH), 127.2 (CH), 126.2 (CH), 125.2 (CH), 78.1 ( $\text{CH}_2$ ), 77.8 (C), 30.8 (CH), 17.2 ( $\text{CH}_3$ ), 16.1 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 227.1028 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$  required 227.1026.

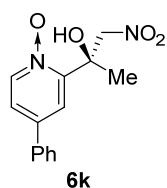
### (R)-1-Methyl-2-Nitro-1-(4-methyl-1-oxido-2-pyridinyl)ethanol (6j)



Purified by column chromatography eluting with EtOAc (40 mg, 72% yield). The *ee* (84%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*)  $t_r$  = 11.1 min, minor enantiomer (*S*)  $t_r$  = 38.8 min.

Brown solid; mp 124-126 °C (EtOAc);  $[\alpha]_D^{20}$  +41 (*c* 0.9, MeOH, 84% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 (s, 1H), 8.15 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 5.45 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 4.73 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.80 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.4 (C), 140.4 (C), 140.0 (CH), 126.4 (CH), 125.5 (CH), 80.5 ( $\text{CH}_2$ ), 72.5 (C), 23.2 ( $\text{CH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 213.0869 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$  required 213.0870.

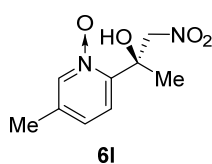
### (R)-1-Methyl-2-Nitro-1-(4-phenyl-1-oxido-2-pyridinyl)ethanol (6k)



Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 20:80 (29.7 mg, 96% yield). The *ee* (76%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*)  $t_r$  = 15.0 min, minor enantiomer (*S*)  $t_r$  = 17.1 min.

Yellow oil;  $[\alpha]_D^{20}$  +49 (*c* 1.1, MeOH, 76% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61-7.47 (m, 7H), 5.47 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 4.83 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 1.88 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.2 (C), 141.4 (C), 140.4 (CH), 136.0 (C), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 126.8 (CH), 123.4 (CH), 122.6 (CH), 80.4 ( $\text{CH}_2$ ), 72.6 (C), 23.3 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 275.1023 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$  required 275.1026.

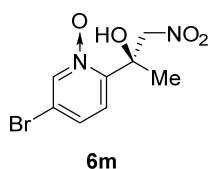
### (R)-1-Methyl-2-Nitro-1-(5-methyl-1-oxido-2-pyridinyl)ethanol (6l)



Purified by column chromatography eluting with EtOAc/EtOH 95:05 (45 mg, 84% yield). The *ee* (81%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*)  $t_r = 17.4$  min, minor enantiomer (*S*)  $t_r = 27.5$  min.

Brown oil;  $[\alpha]_D^{20} +60$  (*c* 0.6, MeOH, 81% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (q,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.42 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.79 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.4 (C), 140.2 (CH), 136.7 (C), 129.5 (CH), 124.2 (CH), 80.5 ( $\text{CH}_2$ ), 72.3 (C), 23.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 213.0872 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$  required 213.0870.

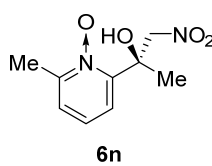
### (R)-1-Methyl-2-Nitro-1-(5-bromo-1-oxido-2-pyridinyl)ethanol (6m)



The reaction took place at  $-20$  °C. Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 30:70 (54.2 mg, 85% yield). The *ee* (89%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*)  $t_r = 9.3$  min, minor enantiomer (*S*)  $t_r = 11.0$  min.

White solid; mp 141-143 °C (Hexane-EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} +74$  (*c* 0.9, MeOH, 89% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.42 (dd,  $J = 1.8, 0.3$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 5.38 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 1.79 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.5 (C), 141.6 (CH), 131.0 (CH), 125.1 (CH), 120.3 (C), 80.0 ( $\text{CH}_2$ ), 72.3 (C), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 276.9815 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}_4$  required 276.9818.

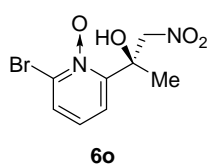
### (R)-1-Methyl-2-Nitro-1-(6-methyl-1-oxido-2-pyridinyl)ethanol (6n)



Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 20:80 (40.4 mg, 87% yield). The *ee* (55%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*)  $t_r = 8.9$  min, minor enantiomer (*S*)  $t_r = 13.0$  min.

White solid; mp 86-88 °C (Hexane-EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} +109$  (*c* 0.9, MeOH, 55% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (br s, 1H), 7.34 (d,  $J = 11.4$  Hz, 3H), 5.42 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.82 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.0 (C), 148.7 (C), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 122.4 (CH), 80.2 ( $\text{CH}_2$ ), 72.3 (C), 23.2 ( $\text{CH}_3$ ), 17.6 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 213.0872 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$  required 213.0870.

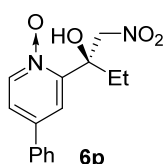
### (R)-1-Methyl-2-Nitro-1-(6-bromo-1-oxido-2-pyridinyl)ethanol (6o)



Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc (62 mg, 90% yield). The *ee* (48%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 95:05, 1 mL/min, major enantiomer (*R*)  $t_r$  = 55.1 min, minor enantiomer (*S*)  $t_r$  = 63.0 min.

White solid; mp 137-139 °C (Hexane-EtOAc);  $[\alpha]_D^{20}$  +28 (*c* 0.9, MeOH, 48% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (dd,  $J$  = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J$  = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 5.43 (d,  $J$  = 11.4, 1H), 4.81 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.3 (C), 134.7 (C), 130.7 (CH), 127.5 (CH), 123.9 (CH), 80.0 ( $\text{CH}_2$ ), 72.8 (C), 23.3 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 276.9815 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}_4$  required 276.9818.

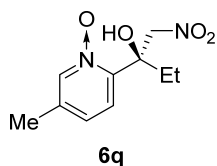
### (R)-1-Nitromethyl-1-(4-phenyl-1-oxido-2-pyridinyl)propan-1-ol (6p)



The reaction took place at -20 °C. Purified by column chromatography eluting with  $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOH}$  98:02 (50.2 mg, 73% yield). The *ee* (91%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*R*)  $t_r$  = 34.9 min, minor enantiomer (*S*)  $t_r$  = 51.4 min.

Brown oil;  $[\alpha]_D^{20}$  +63 (*c* 0.9, MeOH, 91% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 8H), 5.29 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 5.09 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.10 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.8 (C), 140.8 (C), 140.6 (CH), 136.1 (C), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 126.7 (CH), 123.2 (CH), 123.1 (CH), 79.0 ( $\text{CH}_2$ ), 75.1 (C), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 7.2 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 289.1185 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$  required 289.1183.

### (R)-1-Nitromethyl-1-(5-methyl-1-oxido-2-pyridinyl)propan-1-ol (6q)

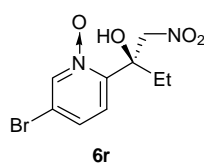


Purified by column chromatography eluting with  $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOH}$  95:05 (33.1 mg, 79% yield). The *ee* (92%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AY-H, Hexane/*i*-PrOH 85:15, 1 mL/min, major enantiomer (*R*)  $t_r$  = 21.1 min, minor enantiomer (*S*)  $t_r$  = 26.4 min.

White solid; mp 127-129 °C ( $\text{Et}_2\text{O}$ );  $[\alpha]_D^{20}$  +82 (*c* 1.0, MeOH, 92% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (q,  $J$  = 0.9 Hz 1H), 7.87 (s, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (dq,  $J$  = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 5.28 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 4.89 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.07 (t,  $J$  = 7.5 Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.8 (C), 140.4 (CH), 136.4 (C), 129.2 (CH), 124.8 (CH), 79.0 ( $\text{CH}_2$ ), 74.7 (C), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{CH}_2$ ), 7.1 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 227.1030 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$  required 227.1026.



### (R)-1-Nitromethyl-1-(5-bromo-1-oxido-2-pyridinyl)propan-1-ol (**6r**)

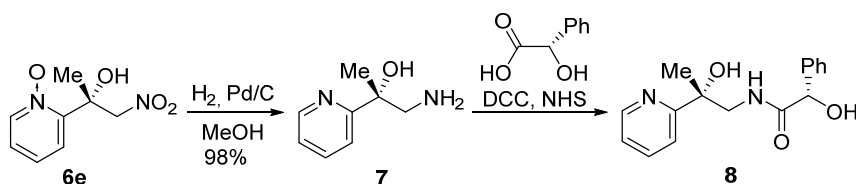


The reaction took place at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 65:35 (55.4 mg, 80% yield). The *ee* (91%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*)  $t_r = 9.0$  min, minor enantiomer (*S*)  $t_r = 10.5$  min.

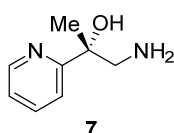
White solid; mp  $126\text{--}128\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Hexane-EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} +80$  (*c* 1.0, MeOH, 91% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.14 (dd,  $J = 21.3, 11.7$  Hz, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.1 (C), 141.8 (CH), 130.5 (CH), 125.8 (CH), 120.0 (C), 78.7 ( $\text{CH}_2$ ), 74.8 (C), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 7.1 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 290.9980 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}_4$  required 290.9975.

### 6.1.3. Synthetic transformations

#### 6.1.3.1. Hydrogenation of compound **6e** and determination of its absolute stereochemistry

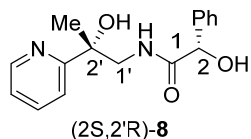


### (R)-1-Amino-2-(pyridin-2-yl)propan-2-ol (**7**)



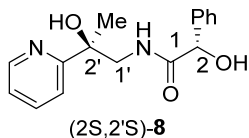
To a solution of **6e** (20 mg, 0.10 mmol) in methanol (6 mL) was added 5% Pd/C (10 mg, Aldrich Cat. No.: 20,568-0) and the mixture was stirred vigorously at RT under  $\text{H}_2$  atmosphere for 16 h. The catalyst was removed upon filtration through a short pad of Celite, eluting with EtOAc to give 15.1 mg (98%) of compound **7**. The optical purity of the chiral material was maintained during this reaction as it was shown by the conversion of **7** into amide **8** (see next reaction).  $[\alpha]_D^{20} +33$  (*c* 0.8, MeOH, 86% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.51 (dq,  $J = 4.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.83 (td,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.70 (dt,  $J = 7.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.28 (ddd,  $J = 7.8, 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 3.05 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 2.87 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 1.49 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  166.2 (C), 149.3 (CH), 138.5 (CH), 123.3 (CH), 121.5 (CH), 76.4 (C), 53.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 153.1025 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  required 153.1022.

**(2S)-2-Hydroxy-N-[(2'R)-2'-hydroxy-2'-(pyridin-2-yl)propyl]-2-phenylacetamide (8)**



To a solution of amino alcohol **7** (80 mg, 0.53 mmol, 86% ee), (+)-(*S*)-mandelic acid (80.6 mg, 0.53 mmol) and *N*-hydroxysuccinimide (66.8 mg, 0.58 mmol) in THF (2.5 mL) was added *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (120 mg, 0.58 mmol) at 0 °C. The reaction was stirred at RT under N<sub>2</sub> until complete (monitored by TLC). The reaction mixture was concentrated and then diluted with EtOAc (10 mL), washed with 0.5 M aqueous HCl (3×3 mL), brine (6 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to give 120.3 mg (80%) of compound **8** as a 92:8 mixture of two diastereomers (determined by <sup>1</sup>H NMR). The major diastereomer could be obtained pure after successive crystallizations from chloroform and toluene. Major diastereomer (*2S,2'R*)-**8**: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +36 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.36 (dq, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 3H), 7.18 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.46 (br s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.81 (s, 1H, overlapped), 3.80 (dd, *J* = 13.5, 7.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 13.5, 4.5 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.5 (C), 161.9 (C), 147.3 (CH), 139.2 (C), 137.2 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 126.6 (CH), 122.3 (CH), 119.5 (CH), 73.9 (C), 73.8 (CH), 49.3 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 287.1392 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> required 287.1390.

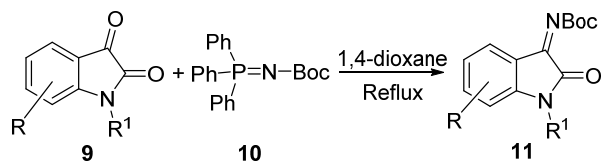
Minor diastereomer (*2S, 2'S*)-**8**: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, representative peaks taken



from the diastereomer mixture)  $\delta$  8.45 (dq, *J* = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.67 (br s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.86 (dd, *J* = 13.8, 7.5 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H).

## 6.2. Enantioselective aza-Henry reaction with isatin ketimines

### 6.2.1. Synthesis of *N*-*tert*-butoxycarbonyl ketimines **11**.



The isatin (1.0-3.0 mmol) and *N*-Boc triphenylphosphazene<sup>93</sup> (1.3 mmol/mmol isatin) were placed in a round-bottom flask equipped with a condenser under nitrogen atmosphere. Anhydrous 1,4-dioxane (1 mL/mmol isatin) was injected and the mixture was heated at reflux temperature until the reaction was complete (10-24 h). The solvents were evaporated under reduced pressure and the crude was purified by flash chromatography affording ketimines **11**. Ketimines **11** were recrystallized from Hexane-EtOAc or Hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> when necessary. NMR data for compounds **11a-j**, **11l** and **11n** coincided with those reported in the literature.<sup>76a,81</sup>

Characterization data for new isatin ketimines **11k**, **11m** and **11o**:

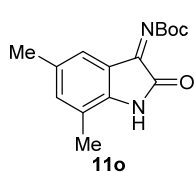
#### *tert*-Butyl (6-chloro-2-oxoindolin-3-ylidene)carbamate (**11k**)

**11k** Obtained in 63% yield as a yellow solid; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.64 (br s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 1.60 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 160.5 (C), 146.9 (CH), 141.6 (C), 136.9 (C), 125.5 (C), 123.7 (CH), 112.3 (CH), 111.7 (C), 84.0 (C), 28.0 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 303.0510 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> required 303.0507.

#### *tert*-Butyl (7-chloro-2-oxoindolin-3-ylidene)carbamate (**11m**)

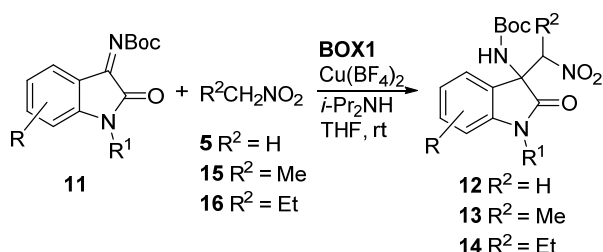
**11m** Obtained in 96% yield as a yellow solid; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.04 (br s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.61 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 75 MHz) δ 159.5 (C), 158.1 (C), 153.7 (C), 144.7 (CH), 135.4 (CH), 123.9 (CH), 122.5 (C), 121.0 (C), 115.7 (C), 82.6 (C), 27.6 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 303.0507 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> required 303.0507.

### **tert-butyl (5,7-dimethyl-2-oxoindolin-3-ylidene)carbamate (11o)**



Obtained in 65% yield as a yellow solid;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  9.25 (br s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.61 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  142.2 (CH), 137.6 (C), 137.5 (C), 133.0 (CH), 122.5 (C), 97.7 (C), 83.2 (C), 28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 15.7 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 297.1212 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_3$  required 297.1210.

### **6.2.2. General procedure for the enantioselective addition of nitroalkanes to ketimines**

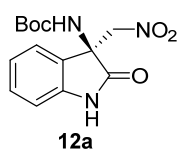


Copper (II) tetrafluoroborate hydrate (5.9 mg, 0.025 mmol) contained in a Schlenk tube was dried under vacuum and the tube was filled with nitrogen. A solution of ligand **BOX1** (8.4 mg, 0.025 mmol) and nitroalkane (9.2 eq) in THF (0.25 mL) was added via syringe. After stirring for 1 h, a solution of ketimine **11** (0.25 mmol) and diisopropylamine (4.5  $\mu\text{L}$ , 0.032 mmol) in THF (0.38 mL) was added. The reaction was stirred at room temperature until completion (monitored by TLC). The solvent was removed under reduced pressure, and the residue chromatographed on silica gel eluting with Hexane/EtOAc mixtures to give compounds **12** (**13**, **14**).

### **General procedure for the synthesis of racemic aza-Henry products**

Copper (II) acetate (5.0 mg, 0.025 mmol) contained in a Schlenk tube was dried under vacuum. 2,2'-Bipyridine was added as solid (4 mg, 0.025 mmol) and the tube was filled with nitrogen. The nitroalkane (125  $\mu\text{L}$ , 9.2 eq) was added via syringe, followed by a solution of ketimine **11** (0.25 mmol) and diisopropylamine (4.5  $\mu\text{L}$ , 0.032 mmol) in THF (0.63 mL). The reaction was stirred at room temperature until completion (monitored by TLC). The racemic products were isolated following the usual work up.

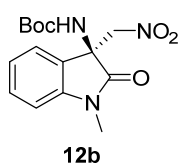
### **tert-Butyl (S)-(3-(nitromethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (12a)**



Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 60:40, (60 mg, 99% yield). The *ee* (99.6%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r = 12.5$  min, minor enantiomer (*R*)  $t_r = 14.5$  min.

White solid; mp 179-181 °C (Hexane-EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} +16.3$  (*c* 0.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 99.6% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.07 (td, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.86 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.3 (C), 153.8 (C), 140.4 (C), 130.4 (CH), 126.2 (C), 124.1 (CH), 123.4 (CH), 110.9 (CH), 81.6 (C), 78.0 (CH<sub>2</sub>), 60.2 (C), 28.1 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 330.1059 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> required 330.1060.

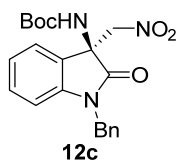
***tert*-Butyl (S)-(1-methyl-3-(nitromethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (12b)**



Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 70:30 (62.4 mg, 82% yield). The *ee* (99.8%) was determined by HPLC analysis, Chiralcel OD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 8.4 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 10.8 min.

Yellow solid; mp 140-142 °C (Hexane-EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} +17.0$  (*c* 0.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 99.8% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.92 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.7 (C), 153.7 (C), 143.3 (C), 130.4 (CH), 125.8 (C), 124.3 (CH), 123.4 (CH), 108.9 (CH), 81.2 (C), 77.8 (CH<sub>2</sub>), 59.8 (C), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 26.8 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 344.1217 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> required 344.1217.

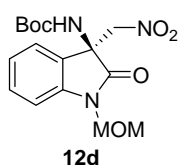
***tert*-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(nitromethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (12c)**



Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 80:20 (76.3 mg, 79% yield). The *ee* (99.9%) was determined by HPLC analysis, Chiralcel OD-H, Hexane/*i*-PrOH 95:05, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 17.8 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 21.0 min.

Yellow solid; mp 154-156 °C (Hexane-EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} +30.2$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 99.9% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 6H), 7.24 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.06 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.9 (C), 153.8 (C), 142.5 (C), 135.0 (C), 130.3 (CH), 128.9 (2CH), 127.9 (CH), 127.3 (2CH), 125.8 (C), 124.5 (C), 123.4 (CH), 109.9 (CH), 81.3 (C), 77.8 (CH<sub>2</sub>), 59.9 (C), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 420.1531 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> required 420.1530.

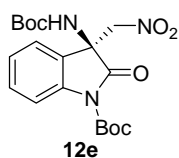
***tert*-Butyl (S)-(1-(methoxymethyl)-3-(nitromethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (12d)**



Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 70:30 (85.8 mg, 84% yield). The *ee* (99.9%) was determined by HPLC analysis, Chiralcel OD-H, Hexane/*i*-PrOH 95:05, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r = 16.5$  min, minor enantiomer (*R*)  $t_r = 20.0$  min.

Yellow solid; mp 152-154 °C (Hexane-EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} -1.2$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 99.9% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.43-7.35 (m, 2H), 7.20-7.09 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.34 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.4 (C), 153.7 (C), 141.7 (C), 130.5 (CH), 125.4 (C), 124.3 (CH), 123.9 (CH), 110.4 (CH), 81.4 (C), 77.9 (CH<sub>2</sub>), 72.1 (CH<sub>2</sub>), 60.1 (C), 56.7 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 374.1325 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>6</sub> required 374.1323.

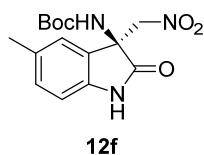
***tert*-Butyl (S)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(nitromethyl)-2-oxoindoline-1-carboxylate (12e)**



Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 60:40 (78.8 mg, 91% yield). The *ee* (99.9%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r = 13.9$  min, minor enantiomer (*R*)  $t_r = 18.8$  min.

White solid; mp 139-141 °C (Hexane-EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} +3.9$  (*c* 1.4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 99.9% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.89 (ddd, *J* = 8.4, 0.9, 0.6 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.86 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.64 (s, 9H), 1.27 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.1 (C), 153.4 (C), 148.5 (C), 139.5 (C), 130.6 (CH), 125.1 (C), 124.9 (CH), 123.4 (CH), 115.6 (CH), 85.2 (C), 81.8 (C), 78.1 (CH<sub>2</sub>), 60.1 (C), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 430.1587 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub> required 430.1585.

***tert*-Butyl (S)-(5-methyl-3-(nitromethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (12f)**

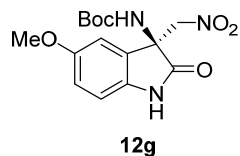


Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 70:30 (75.2 mg, 94% yield). The *ee* (96.3%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r = 10.4$  min, minor enantiomer (*R*)  $t_r = 13.8$  min.

Yellow solid; mp 115-117 °C (Hexane-EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} +31$  (*c* 0.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 96.3% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.3 (C), 153.8 (C), 137.8 (C), 133.1 (CH), 130.8 (CH), 126.3 (C), 124.8 (CH), 110.5 (CH), 81.5 (C), 78.0 (CH<sub>2</sub>), 60.2 (C),

28.1 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 344.1216 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> required 344.1217.

***tert*-Butyl (S)-(5-methoxy-3-(nitromethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (12g)**



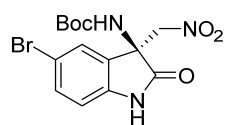
12g

Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 70:30 (82.2 mg, 97% yield). The *ee* (97.7%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 13.3 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 19.6

min.

Yellow solid; mp 141-143 °C (Hexane-EtOAc); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +31.5 (*c* 0.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 97.7.0% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (br s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84-6.77 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.87 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.36 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.2 (C), 156.2 (C), 153.8 (C), 133.9 (CH), 127.5 (C), 115.2 (CH), 111.3 (CH), 111.1 (C), 81.4 (C), 77.9 (CH<sub>2</sub>), 60.5 (C), 55.8 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 360.1164 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>6</sub> required 360.1166.

***tert*-Butyl (S)-(5-bromo-3-(nitromethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (12h)**

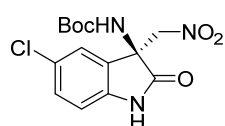


12h

Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 70:30 (91.6 mg, 95% yield). The *ee* (81.3%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 9.6 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 10.9 min.

Yellow solid; mp 146-150 °C (Hexane-EtOAc); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +42.1 (*c* 1.0, MeOH, 81.3% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (br s, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 6.79 (dd, *J* = 8.1, 0.6 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 176.8 (C), 162.1 (C), 155.7 (C), 142.9 (C), 134.0 (CH), 130.9 (C), 128.1 (CH), 115.9 (C), 113.2 (CH), 82.1 (C), 78.4 (CH<sub>2</sub>), 61.6 (C), 28.4. (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 408.0163 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> required 408.0166.

***tert*-Butyl (S)-(5-chloro-3-(nitromethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (12i)**



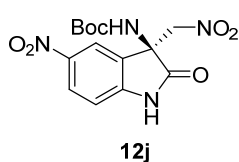
12i

Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 70:30 (74.4 mg, 87% yield). The *ee* (97.5%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 10.0 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 11.1 min.

White solid; mp 194-196 °C (Hexane-EtOAc); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +40.8 (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 97.5% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.7 (C), 153.8 (C), 138.9 (C), 130.5 (CH),

128.9 (C), 127.8 (C), 124.7 (CH), 111.9 (CH), 82.0 (C), 77.6 (CH<sub>2</sub>), 60.1 (C), 28.1 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 364.0669 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> required 364.0671.

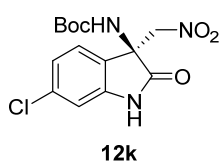
***tert*-Butyl (S)-(5-nitro-3-(nitromethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (12j)**



Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 70:30 (75.2 mg, 94% yield). The *ee* (6.6%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 16.7 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 18.1 min.

Yellow solid; mp 167-169 °C (Hexane-EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.30-8.25 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 8.4, 0.3 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.3 (C), 150.1 (C), 144.6 (C), 129.7 (C), 128.0 (CH), 120.9 (CH), 111.4 (CH), 78.2 (CH<sub>2</sub>), 61.3 (C), 54.8 (C), 28.4 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 375.0909 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>7</sub> required 375.0911.

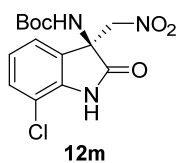
***tert*-Butyl (S)-(6-chloro-3-(nitromethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (12k)**



Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 70:30 (78.3 mg, 92% yield). The *ee* (96.2%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 16.6 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 23.6 min.

Yellow oil; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -11.4 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 96.2% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ 10.3 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.24 (br s, 1H), 4.83 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ 174.3 (C), 159.8 (C), 142.9 (C), 135.6 (C), 125.1 (CH), 122.3 (CH), 111.3 (CH), 80.9 (C), 59.6 (C), 27.9 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 364.0674 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> required 364.0671.

***tert*-Butyl (S)-(7-chloro-3-(nitromethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (12m)**

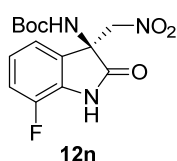


Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 70:30 (121.0 mg, 94% yield). The *ee* (98.1%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 11.1 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 19.1 min.

White solid; mp 172-175 °C (Hexane-EtOAc); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -31.9 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 98.1% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (br s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.89 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.2 (C), 153.6 (C), 148.5 (C), 138.1 (C), 130.3 (CH), 124.3 (CH), 122.5 (CH), 116.0 (C), 81.8 (C), 77.7 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (C), 28.0 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 364.0673 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> required 364.0671.



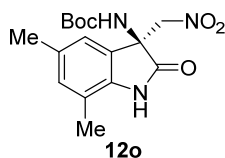
### ***tert*-Butyl (S)-(7-fluoro-3-(nitromethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (12n)**



Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 70:30 (70.2 mg, 86% yield). The *ee* (93.1%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r = 10.7$  min, minor enantiomer (*R*)  $t_r = 15.9$  min.

Yellow solid; mp 166-170 °C (Hexane-EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} +3.3$  (*c* 1.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 93.1% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.43 (s, 1H), 7.14-7.00 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 4.91 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  176.8 (C), 155.6 (C), 148.7 (d, *J* = 242.3 Hz, C), 131.1 (d, *J* = 26.4 Hz, C), 124.4 (d, *J* = 5.9 Hz, CH), 120.6 (d, *J* = 3.4 Hz, CH), 118.0 (d, *J* = 17.5 Hz, C), 115.1 (d, *J* = 2.6 Hz, C), 82.0 (C), 78.7 (CH<sub>2</sub>), 61.8 (C), 28.3 (CH<sub>3</sub>); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  -136.2 (s, 1F); MS(ESI) *m/z*: 348.0963 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> required 348.0966.

### ***tert*-Butyl (S)-(5,7-dimethyl-3-(nitromethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (12o)**

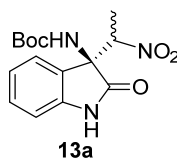


Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 70:30 (112.7 mg, 89% yield). The *ee* (98.7%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r = 9.0$  min, minor enantiomer (*R*)  $t_r = 13.9$  min.

min.

White solid; mp 189-193 °C (Hexane-EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} +17.4$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 98.7% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.76 (br s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.83 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.8 (C), 153.8 (C), 136.5 (C), 133.0 (CH), 132.3 (CH), 126.1 (C), 122.0 (C), 119.8 (C), 81.4 (C), 78.1 (CH<sub>2</sub>), 60.7 (C), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 16.2 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 358.1375 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> required 358.1373.

### ***tert*-Butyl (S)-3-(1-nitroethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (13a)**



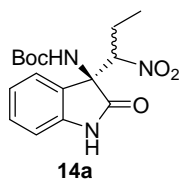
Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 70:30 (55.8 mg, 68% yield). Diastereomer ratio 91:09. The *ee* (99.8% major diastereomer, 99.1% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, Major diastereomer: major enantiomer (*3S*)  $t_r = 9.2$  min, minor enantiomer (*3R*)  $t_r = 15.5$  min; Minor diastereomer: major enantiomer (*3S*)  $t_r = 7.8$  min, minor enantiomer (*3R*)  $t_r = 10.9$  min.

White solid; mp 159-162 °C (Hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $[\alpha]_D^{20} +39.2$  (*c* 0.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) for the diastereomer mixture. Major diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.53 (s, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.03 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H),

6.81 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.72 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.76 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.32 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.0 (C), 154.1 (C), 140.4 (C), 130.2 (CH), 126.7 (C), 123.3 (CH), 123.1 (CH), 110.7 (CH), 85.5 (CH), 81.4 (C), 62.1 (C), 28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 13.0 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 344.1215 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_5$  required 344.1217.

Minor diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , representative peaks taken from the diastereomer mixture)  $\delta$  6.30 (s, 1H), 4.96 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H).

#### ***tert*-Butyl (S)-(3-(1-nitropropyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (14a)**

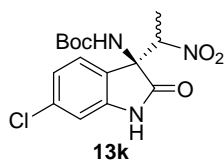


Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 70:30 (62.7 mg, 75% yield). Diastereomer ratio 91:9. The *ee* (99.6% major diastereomer, 98.0% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, Major diastereomer: major enantiomer (3S)  $t_r = 14.1$  min, minor enantiomer (3R)  $t_r = 21.3$  min; Minor diastereomer: major enantiomer (3S)  $t_r = 15.4$  min, minor enantiomer (3R)  $t_r = 25.8$  min.

White solid; mp 170-172 °C (Hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $[\alpha]_D^{20} +18.2$  (c 1.1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for the diastereomer mixture. Major diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.23 (td,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.79 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.41 (dd,  $J = 12.0, 2.7$  Hz, 1H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.0 (C), 154.0 (C), 140.2 (C), 130.1 (CH), 124.8 (C), 123.3 (CH), 122.9 (CH), 110.6 (CH), 92.8 (CH), 81.4 (C), 61.9 (C), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 20.3 ( $\text{CH}_2$ ), 10.5 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 358.1376 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_5$  required 358.1373.

Minor diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , representative peaks taken from the diastereomer mixture)  $\delta$  5.98 (s, 1H), 4.76 (dd,  $J = 10.7, 3.4$  Hz, 1H), 1.88-1.68 (m, 2H), 0.90 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

#### ***tert*-Butyl (S)-(6-chloro-3-(1-nitroethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (13k)**



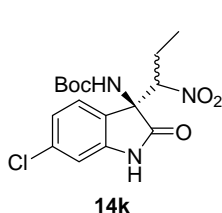
Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 70:30 (88.3 mg, 95% yield). Diastereomer ratio 60:40 The *ee* (91.7% major diastereomer, 88.8% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, Major diastereomer: major enantiomer (3S)  $t_r = 7.3$  min, minor enantiomer (3R)  $t_r = 11.0$  min; Minor diastereomer: major enantiomer (3S)  $t_r = 6.5$  min, minor enantiomer (3R)  $t_r = 9.1$  min.

The major diastereomer could be obtained in 91:9 dr after crystallization from  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Yellow solid; mp 182 °C(dec.) (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20} +17.1$  (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for the 91:9 dr mixture; Major diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.64 (s, 1H), 6.99 (d,  $J = 1.2$

Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.65 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.79 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.37 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.5 (C), 154.2 (C), 141.6 (C), 136.0 (C), 125.5 (C), 123.9 (CH), 123.3 (CH), 111.5 (CH), 85.4 (CH), 81.8 (C), 61.7 (C), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 13.0 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 378.0829 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{NaO}_5$  required 378.0827.

Minor diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , representative peaks taken from the diastereomer mixture)  $\delta$  8.60 (s, 1H), 7.01 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.94 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H).

#### ***tert*-Butyl (S)-(6-chloro-3-(1-nitropropyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (14k)**

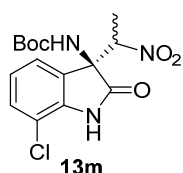


Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 70:30 (80.9 mg, 91% yield). Diastereomer ratio 85:15. The *ee* (87.8% major diastereomer, 78.8% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, Major diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r = 6.3$  min, minor enantiomer (*R*)  $t_r = 8.6$  min; Minor diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r = 7.3$  min, minor enantiomer (*R*)  $t_r = 9.6$  min.

White solid; mp 196 °C (dec.) (Hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $[\alpha]_D^{20} -6.8$  ( $c$  1.2,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) for the diastereomer mixture; Major diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.41 (s, 1H), 7.20-6.93 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.36 (dd,  $J = 12.0, 2.7$  Hz, 1H), 2.58-2.43 (m, 1H), 2.27-2.10 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.6 (C), 154.2 (C), 141.5 (C), 136.0 (C), 125.6 (C), 123.7 (CH), 123.3 (CH), 111.4 (CH), 92.7 (CH), 81.8 (C), 61.6 (C), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 20.3 ( $\text{CH}_2$ ), 10.4 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 392.0982 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{NaO}_5$  required 392.0984.

Minor diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , representative peaks taken from the diastereomer mixture)  $\delta$  8.35 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.73 (dd,  $J = 11.4, 3.0$  Hz, 1H), 0.90 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

#### ***tert*-Butyl (S)-(7-chloro-3-(1-nitroethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (13m)**



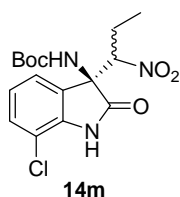
Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 70:30 (78.1 mg, 91% yield). Diastereomer ratio 76:24. The *ee* (98.9% major diastereomer, 99.9% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, Major diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r = 9.31$  min, minor enantiomer (*R*)  $t_r = 29.7$  min; Minor diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r = 8.6$ , minor enantiomer (*R*)  $t_r = 14.2$  min.

White solid; mp 170-172 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20} -22$  ( $c$  1.1, MeOH) for the diastereomeric mixture. Major diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.62 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.73 (d,  $J =$

6.9 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.8 (C), 153.9 (C), 137.9 (C), 130.1 (CH), 124.3 (CH), 121.5 (CH), 115.8 (C), 85.3 (CH), 81.7 (C), 63.0 (C), 28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 13.0 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 378.0826 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{NaO}_5$  required 378.0827.

Minor diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , representative peaks taken from the diastereomer mixture)  $\delta$  8.01 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.90 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 1.31 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).

#### **tert-Butyl (S)-(7-chloro-3-(1-nitropropyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (14m)**



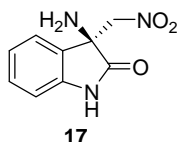
Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 70:30 (66.7 mg, 89% yield). Diastereomer ratio 88:12. The *ee* (99.8% major diastereomer, 99.8% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, Major diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r = 8.7$  min, minor enantiomer (*R*)  $t_r = 15.1$  min; Minor diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r = 9.4$  min, minor enantiomer (*R*)  $t_r = 16.0$  min.

The major diastereomer was obtained pure after crystallization from Hexane- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : White solid; mp 214-216  $^\circ\text{C}$  (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20} -12.7$  ( $c$  0.9, MeOH, 100% *ee*) for the pure major diastereomer;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (br s, 1H), 7.29 (dd,  $J = 7.8$ , 1.5 Hz, 1H), 7.00 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 7.8$ , 1.5 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.39 (dd,  $J = 12$ , 2.7 Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 0.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.2 (C), 153.7 (C), 137.6 (C), 130.1 (CH), 124.3 (CH), 121.3 (CH), 120.1 (C), 115.7 (C), 92.5 (CH), 90.3 (C), 62.9 (C), 28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 20.2 ( $\text{CH}_2$ ), 10.5 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 392.0984 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{NaO}_5$  required 392.0984.

Minor diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , representative peaks taken from the diastereomer mixture)  $\delta$  8.06 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.75 (dd,  $J = 11.1$ , 3.3 Hz, 1H), 0.91 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

#### **6.2.2.1. Synthetic transformations of nitroamine 12a**

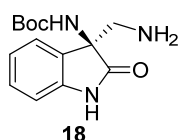
##### **Deprotection of the Boc moiety.<sup>94</sup> (S)-3-amino-3-(nitromethyl)indolin-2-one (17)**



Trifluoroacetic acid (1.1 mL) was added dropwise to a stirred solution of compound **12a** (101.0 mg, 0.33 mmol, 96% *ee*) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) at 0  $^\circ\text{C}$  and stirred during 2 hours at room temperature. The reaction was concentrated, diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL), washed with  $\text{NaHCO}_3$ , dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure to give 65.5 mg (96%) of compound **17**: The *ee* (95.6%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r = 14.9$  min, minor enantiomer (*R*)  $t_r = 12.8$  min.  $[\alpha]_D^{20} +53.9$  ( $c$  0.8, MeOH, 95% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  8.69

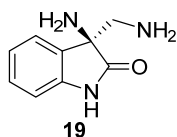
(br s, 1H), 7.37 (dq,  $J = 7.5, 0.6$  Hz, 1H), 7.29 (td,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.05 (td,  $J = 7.8, 0.9$  Hz, 1H), 6.94 (ddd,  $J = 7.5, 0.9, 0.6$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  178.9 (C), 142.9 (C), 131.0 (CH), 129.7 (C), 125.0 (CH), 123.4 (CH), 111.3 (CH), 80.5 ( $\text{CH}_2$ ), 60.4 (C); MS(ESI)  $m/z$ : 230.0538 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{NaO}_3$  required 230.0536.

### ***tert*-Butyl (S)-(3-(aminomethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (18)**



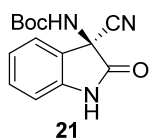
To a solution of compound **12a** (100.0 mg, 0.33 mmol) in methanol (2.4 mL) at 0 °C was added  $\text{NiCl}_2$  (44 mg, 0.34 mmol) followed by  $\text{NaBH}_4$  (61.7 mg, 1.63 mmol) and the mixture was stirred for 30 min.<sup>95</sup> Then, saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) was added and the mixture extracted with ethyl acetate (4×30 mL), washed with brine (15 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude was filtered through a short pad of silica gel eluting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{MeOH}$ : $\text{Et}_3\text{N}$  (90:10:1) and concentrated under reduced pressure to give 90.0 mg (99%) of compound **18**: The *ee* (95.8%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AY-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 8.6 min, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 17.1 min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +35.8$  ( $c$  1.0,  $\text{MeOH}$ , 95.8% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.30-7.23 (m, 2H), 7.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.92 (dt,  $J = 7.8, 0.9$  Hz, 1H), 3.03 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 2.85 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 1.29(br s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  180.1 (C), 156.5 (C), 142.8 (C), 129.9 (CH), 127.8 (C), 123.7 (CH), 123.6 (CH), 111.3 (CH), 81.3 (C), 63.7 (C), 48.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 300.1315 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_3$  required 300.1319.

### **(S)-3-Amino-3-(aminomethyl)indolin-2-one (19)**



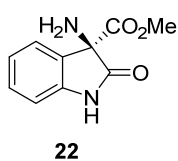
A 1M solution of HCl in diethyl ether (6.2 mL, 6.2 mmol) was added dropwise to a solution of compound **18** (85 mg, 0.31 mmol) in methanol (1.1 mL) at 0 °C. The reaction was stirred overnight at room temperature and concentrated under reduced pressure. The mixture was dissolved with ethyl acetate (2 mL), basified with 1 M aqueous  $\text{NaOH}$  (2 mL), extracted with  $\text{EtOAc}$  (4×30 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure to give 35.5 mg (65%) of diamine **19**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +53.2$  ( $c$  0.6,  $\text{MeOH}$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.39 (dq,  $J = 7.5, 0.6$  Hz, 1H), 7.27 (td,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.07 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 6.93 (dt,  $J = 7.8, 0.6$  Hz, 1H), 2.94 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 2.89 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  182.8 (C), 143.1 (C), 132.2 (C), 130.4 (CH), 124.9 (CH), 123.7 (CH), 111.3 (CH), 62.9 (C), 49.9 ( $\text{CH}_2$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 200.0792 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_3$  required 200.0794.

### ***tert*-Butyl (*S*)-(3-cyano-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (**21**)**



Compound **12a** (70 mg, 0.23 mmol) was added to a solution of  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (102.9 mg, 0.46 mmol), thiophenol (140  $\mu\text{L}$ , 1.37 mmol) and triethylamine (190  $\mu\text{L}$ , 1.37 mmol) in absolute EtOH (1.2 mL) at room temperature. After 20 min, the reaction mixture was poured into 1M aqueous HCl (5 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) at 0 °C. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL). The joined organic layer was washed with aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (3 mL), brine (3 mL) and dried over  $\text{MgSO}_4$ . After removal of the solvent, the residue was chromatographed through a short plug of silica gel eluting with Hexane EtOAc 6:4 to remove the excess of thiophenol and then with EtOAc. The EtOAc fraction was concentrated under reduced pressure to give 50.1 mg (75%) of a stereoisomeric mixture of oximes **20**. To the solution of oximes **20** in THF (1.8 mL) at 0 °C under nitrogen atmosphere was added triethylamine (119  $\mu\text{L}$ , 0.86 mmol) and  $\text{SOCl}_2$  (25  $\mu\text{L}$ , 0.34 mmol). After 45 min, water (4 mL) was added and the mixture extracted with EtOAc (2 x 30 mL), washed with brine (3 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 6:4 gave 39.6 mg (84%) of compound **21**: The *ee* (94.8%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak IC, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r = 17.3$  min, minor enantiomer (*R*)  $t_r = 21.0$  min.  $[\alpha]_D^{20} -21.6$  (*c* 1.3, MeOH, 94.8% *ee*),  $[\alpha]_D^{20} -53.0$  (*c* 0.6,  $\text{CHCl}_3$ , 94.8% *ee*), Lit.<sup>75a</sup>  $[\alpha]_D^{20} +55$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ , 91% *ee*, for the *R*-enantiomer);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.50 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.37 (td,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.13 (td,  $J = 8.7, 0.9$  Hz, 1H), 6.97 (ddd,  $J = 7.8, 1.2, 0.9$  Hz, 1H), 1.33 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  171.8 (C), 155.7 (C), 143.1 (C), 132.3 (CH), 127.5 (C), 125.4 (C), 124.6 (CH), 116.2 (C), 112.1 (CH), 82.5 (C), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 296.1009 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>,  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_3$  required 296.1006.

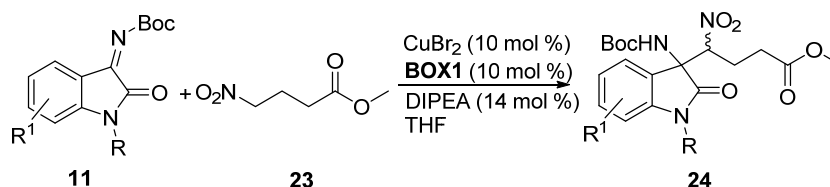
### **Methyl (*R*)-3-amino-2-oxoindoline-3-carboxylate (**22**)**



Dry HCl was bubbled through a solution of compound **21** (36 mg, 0.13 mmol) in anhydrous methanol (3.0 mL) at 0 °C for 5 min.<sup>96</sup> The mixture was stirred for 24 h at room temperature. Saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) was added. MeOH was removed under reduced pressure and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x30 mL) and dried with  $\text{MgSO}_4$ . Removal of the solvents under reduced pressure gave 17.0 mg (61%) of ester **22**: The *ee* (92%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*R*)  $t_r = 12.5$  min, minor enantiomer (*S*)  $t_r = 11.5$  min.  $[\alpha]_D^{20} +113.4$  (*c* 1.3, MeOH, 92% *ee*), Lit.<sup>7</sup>  $[\alpha]_D^{20} -114$  (for the *S*-enantiomer);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.33-7.27 (m, 2H), 7.04 (td,  $J = 7.5, 0.9$ , 1H), 6.94 (td,  $J = 8.1, 0.6$ , 1H), 3.67 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  178.3 (C), 171.7 (C), 143.9 (C), 131.2 (CH), 130.8 (C), 124.8 (CH), 123.9 (CH), 111.5 (CH), 66.9 (C), 53.6 ( $\text{CH}_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 229.0586 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>,  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{NaO}_3$  required 229.0584.

### 6.2.3. Synthesis of 3,3'-spirooxindoles 26

#### 6.2.3.1. General procedure for the enantioselective addition of methyl 4-nitrobutyrate to ketimines

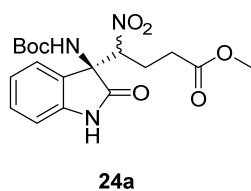


Copper (II) bromide (8.4 mg, 0.038 mmol) contained in a Schlenk tube was dried under vacuum and the tube was filled with nitrogen. A solution of ligand **BOX1** (12.5 mg, 0.038 mmol) and methyl 4-nitrobutyrate (276 mg, 240  $\mu\text{L}$ , 1.9 mmol) in THF (0.38 mL) was added via syringe. After stirring for 1 h, a solution of ketimine **11** (0.38 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (9.1  $\mu\text{L}$ , 0.053 mmol) in THF (0.57 mL) was added. The reaction was stirred at room temperature until completion (monitored by TLC). The reaction mixture was diluted with EtOAc (30 mL), washed with 0.5 M aqueous HCl (1 mL), brine (2 $\times$ 1 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel eluting with Hexane/EtOAc mixtures to give compounds **24**.

#### General procedure for the synthesis of the racemic aza-Henry products

Copper (II) bromide (5.6 mg, 0.025 mmol) contained in a Schlenk tube was dried under vacuum. 2,2'-Bipyridine was added as solid (3.9 mg, 0.025 mmol) and the tube was filled with nitrogen. Methyl 4-nitrobutyrate (184 mg, 160  $\mu\text{L}$ , 1.3 mmol) and THF (0.25 mL) were added via syringe. After 30 min, a solution of ketimine **11** (0.25 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (6.1  $\mu\text{L}$ , 0.035 mmol) in THF (0.38 mL) was added. The reaction was stirred at room temperature until completion (monitored by TLC). The racemic products were isolated following the usual work up.

#### Methyl (*S*)-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-oxindolin-3-yl)-4-nitrobutanoate (**24a**)

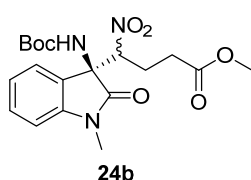


Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 80:20, (123.9 mg, 84% yield). Diastereomer ratio 94:06. The *ee* (99% major diastereomer, 98% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 85:15, 0.8 mL/min. Major diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 20.7 min, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 38.5 min; Minor diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 21.9, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 46.1 min.

Yellow solid; mp 103.2-105.4 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20}$  -11.7 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) for the diastereomeric mixture. Major diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (s, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.74 (dd, *J* = 11.1, 2.1 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.51-2.13 (m, 4H), 1.30 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.9 (C), 171.8 (C), 154.0 (C), 140.4 (C), 130.2 (CH), 127.1 (C), 123.3 (CH), 123.1 (CH), 110.7 (CH), 89.8 (CH), 81.5 (C), 62.6 (C), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI) *m/z*: 415,1427 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub> required 416.1428.

Minor diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, representative peaks taken from the diastereomer mixture) δ 8.54 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.01 (dd, *J* = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

### Methyl (S)-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1-methyl-2-oxindolin-3-yl)-4-nitrobutanoate (24b)



Reaction carried out with 0.25 mmol of **11b**. Purified by column chromatography eluting with Hexane/DCM 95:05, (85.6 mg, 84% yield). Diastereomer ratio 60:40. The *ee* (99% major diastereomer, 99% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min.

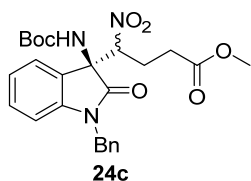
Major diastereomer: major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 15.8 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 24.1 min; Minor diastereomer: major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 14.4, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 21.5 min.

Yellow solid; mp 153,2-155,0 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20}$  +3.1 (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>) for the diastereomeric mixture. Major diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.30 (m, 1H), 7.11 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.05 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.67 (dd, *J* = 11.1, 2.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.47-2.21 (m, 3H), 1.26 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.8 (C), 171.7 (C), 153.7 (C), 143.0 (C), 130.2 (CH), 126.7 (C), 123.4 (CH), 122.9 (CH), 108.7 (CH), 89.7 (CH), 81.0 (C), 61.7 (C), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 26.8 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI) *m/z*: 430,1580 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub> required 430,1585.

Minor diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, representative peaks taken from the diastereomer mixture) δ 5.87 (s, 1H), 5.07 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 89.4 (CH), 79.5 (C), 62.1 (C), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>).



**Methyl (S)-4-(1-benzyl-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-oxindolin-3-yl)-4-nitro-butanoate (24c)**

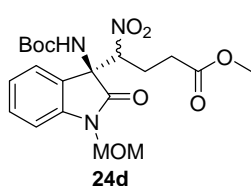


Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 80:20 (163.8 mg, 90% yield). Diastereomer ratio 83:17. The *ee* (>99% major diastereomer, >99% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralcel OD-H, Hexane/*i*-PrOH 95:05, 1.0 mL/min. Major diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 29.0 min, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 31.3 min; Minor diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 16.9, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 22.0 min.

Yellow solid; mp 80.2-82.3 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20}$  +4.8 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) for the diastereomeric mixture. Major diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.41-7.28 (m, 6H), 7.23 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.01 (td, *J* = 7.05, 0.9 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.18-4.74 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.49-2.17 (m, 4H), 1.32 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.2 (C), 171.8 (C), 153.7 (C), 142.3 (C), 135.3 (C), 130.1 (CH), 128.9 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 126.7 (C), 123.4 (CH), 123.0 (CH), 109.7 (CH), 89.9 (CH), 81.1 (C), 61.8 (C), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI) *m/z*: 506,1890 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub> required 506,1898.

Minor diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, representative peaks taken from the diastereomer mixture)  $\delta$  5.89 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  89.4 (CH), 62.1 (C), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 44.6 (C), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>).

**Methyl (S)-4-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1-(methoxymethyl)-2-oxindolin-3-yl)-4-nitrobutanoate (24d)**



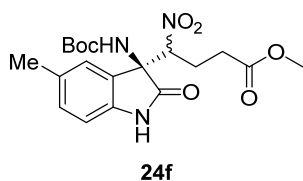
Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 80:20 (138.7 mg, 96% yield). Diastereomer ratio 84:16. The *ee* (>99% major diastereomer, >99% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 0.8 mL/min. Major diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 12.3 min, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 29.8 min; Minor diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 11.7, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 26.8 min.

Yellow solid; mp 109.3-112.5 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20}$  0 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) for the diastereomeric mixture. Major diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 5.23-5.12 (m, 2H), 4.73 (dd, *J* = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.47-2.22 (m, 3H), 1.28 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.7 (C), 171.8 (C), 153.7 (C), 141.5 (C), 130.4 (CH), 126.2 (C), 123.8 (CH), 122.9 (CH), 110.1 (CH), 89.8 (CH), 81.2 (C), 72.1 (CH<sub>2</sub>), 62.0 (C), 56.7

(CH<sub>3</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI) *m/z*: 460.1698 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>8</sub> required 460.1690.

Minor diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, representative peaks taken from the diastereomer mixture) δ 5.93 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 89.5 (CH), 72.2 (CH<sub>2</sub>), 62.4 (C), 56.9 (CH<sub>3</sub>), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>).

#### Methyl (S)-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-methyl-2-oxindolin-3-yl)-4-nitro-butanoate (24f)

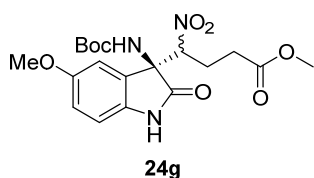


Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 80:20 (149.7 mg, 98% yield). Diastereomer ratio 91:09. The *ee* (99% major diastereomer, 96% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralpak IC, Hexane/*i*-PrOH 85:15, 1.0 mL/min. Major diastereomer: major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 60.4 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 27.4 min; Minor diastereomer: major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 40.9, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 23.2 min.

Yellow solid; mp 87.5-90.2 °C (Hexane-DCM); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +1.5 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) for the diastereomeric mixture. Major diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.98 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.73 (dd, *J* = 10.8, 1.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.49-2.27 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.1 (C), 171.8 (C), 153.9 (C), 138.0 (C), 132.7 (C), 130.5 (CH), 127.0 (C), 123.5 (CH), 110.5 (CH), 89.7 (CH), 81.2 (C), 62.2 (C), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 430.1595 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub> required 430.1585.

Minor diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, representative peaks taken from the diastereomer mixture) δ 6.07 (s, 1H), 5.01 (dd, *J* = 9.9, 3.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 89.3 (CH), 62.7 (C), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>).

#### Methyl (S)-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-methoxy-2-oxindolin-3-yl)-4-nitro-butanoate (24g)

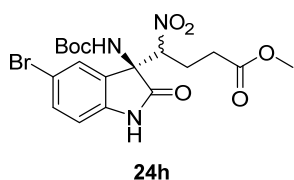


Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 80:20 (138.5 mg, 87% yield). Diastereomer ratio 91:09. The *ee* (98% major diastereomer, 96% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralpak IC, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min. Major diastereomer: major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 42.1 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 69.0 min; Minor diastereomer: major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 29.5, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 33.4 min.

Yellow solid; mp 89.0-92.3 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20} +7.9$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) for the diastereomeric mixture. Major diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.03 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.74 (dd, *J* = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.48-2.22 (m, 3H), 1.27 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.9 (C), 171.8 (C), 156.3 (C), 153.9 (C), 133.6 (C), 128.3 (C), 115.0 (CH), 111.3 (CH), 110.0 (CH), 89.7 (CH), 81.4 (C), 62.4 (C), 55.8 (CH<sub>3</sub>), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI) *m/z*: 446.1536 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>8</sub> required 446.1534.

Minor diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, representative peaks taken from the diastereomer mixture) δ 6.08 (s, 1H), 5.02 (dd, *J* = 9.6, 3.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 89.3 (CH), 63.0 (C), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>).

#### Methyl (S)-4-(5-bromo-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoindolin-3-yl)-4-nitro-butanoate (24h)

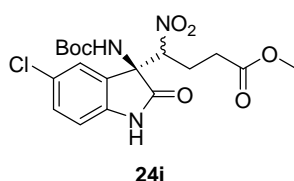


Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 80:20 (156.5 mg, 88% yield). Diastereomer ratio 82:18. The *ee* (98% major diastereomer, 90% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralpak IC, Hexane/*i*-PrOH 85:15, 1.0 mL/min. Major diastereomer: major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 31.2 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 22.2 min; Minor diastereomer: major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 17.4, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 12.5 min.

Yellow solid; mp 95.4-98.3 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20} +6.6$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) for the diastereomeric mixture. Major diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.08 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.68 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.74 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.46-2.26 (m, 3H), 1.31 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.4 (C), 171.9 (C), 153.9 (C), 139.8 (C), 133.1 (CH), 128.9 (C), 126.1 (CH), 115.5 (C), 112.4 (CH), 89.3 (CH), 81.8 (C), 62.0 (C), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI) *m/z*: 494.0539 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub> required 494.0533.

Minor diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, representative peaks taken from the diastereomer mixture) δ 6.12 (s, 1H), 5.01 (dd, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 89.1 (CH), 62.6 (C), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>).

#### Methyl (S)-4-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-chloro-2-oxoindolin-3-yl)-4-nitro-butanoate (24i)



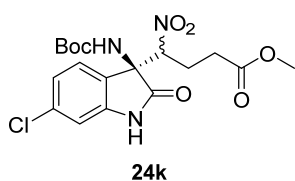
Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 70:30 (134.8 mg, 89% yield). Diastereomer ratio 85:15. The *ee* (99% major diastereomer, 93% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralpak IC,

Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1.0 mL/min. Major diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 50.5 min, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 28.1 min; Minor diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 26.4, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 19.8 min.

Yellow oil;  $[\alpha]_D^{20}$  +5.9 ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) for the diastereomeric mixture. Major diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (s, 1H), 7.24 (dd,  $J$  = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.77 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.73 (dd,  $J$  = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.48-2.28 (m, 3H), 1.35 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.6 (C), 171.9 (C), 154.0 (C), 139.2 (C), 133.3 (C), 130.2 (CH), 128.6 (C), 123.4 (CH), 111.9 (CH), 89.3 (CH), 81.8 (C), 62.1 (C), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI)  $m/z$ : 450.1045 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub> required 450.1038.

Minor diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , representative peaks taken from the diastereomer mixture)  $\delta$  5.99 (s, 1H), 4.99 (dd,  $J$  = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  89.1 (CH), 62.6 (C), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>).

#### Methyl (*S*)-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-chloro-2-oxindolin-3-yl)-4-nitro-butanoate (**24k**)

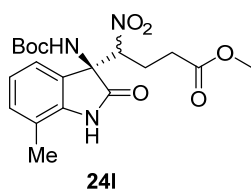


Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 80:20 (144.5 mg, 97% yield). Diastereomer ratio 69:31. The ee (96% major diastereomer, 94% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min. Major diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 9.9 min, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 18.2 min; Minor diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 10.7, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 23.2 min.

Yellow solid; mp 83.3-85.9 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20}$  -19.5 ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) for the diastereomeric mixture. Major diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57 (s, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.70 (dd,  $J$  = 12.0, 2.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.49-2.27 (m, 3H), 1.34 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.4 (C), 171.8 (C), 154.0 (C), 141.5 (C), 136.2 (C), 128.7 (C), 124.0 (CH), 123.4 (CH), 111.4 (CH), 89.6 (CH), 81.8 (C), 62.2 (C), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI)  $m/z$ : 450.1035 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub> required 450.1038.

Minor diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , representative peaks taken from the diastereomer mixture)  $\delta$  8.51 (s, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J$  = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.99 (dd,  $J$  = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.35 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  89.2 (CH), 61.6 (C), 52.1 (CH<sub>3</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>).

**Methyl (S)-4-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-methyl-2-oxoindolin-3-yl)-4-nitro-butanoate (24l)**

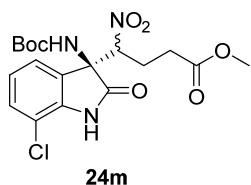


Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 80:20 (133.2 mg, 87% yield). Diastereomer ratio 90:10. The *ee* (98% major diastereomer, 96% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralpak IC, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min. Major diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 54.4 min, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 16.7 min; Minor diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 27.3, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 14.7 min.

Yellow solid; mp 101.3-103.5 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20}$  -15.4 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) for the diastereomeric mixture. Major diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.60 (s, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.75 (dd, *J* = 11.1, 2.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.49-2.25 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.9 (C), 171.8 (C), 153.9 (C), 139.1 (C), 131.5 (CH), 126.9 (C), 123.1 (CH), 120.4 (CH), 120.1 (C), 89.8 (CH), 81.3 (C), 62.6 (C), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 16.1 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 430.1580 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub> required 430.1585.

Minor diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, representative peaks taken from the diastereomer mixture)  $\delta$  6.13 (s, 1H), 5.00 (dd, *J* = 9.3, 3.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  89.4 (CH), 63.1 (C), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>).

**Methyl (S)-4-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-chloro-2-oxoindolin-3-yl)-4-nitro-butanoate (24m)**

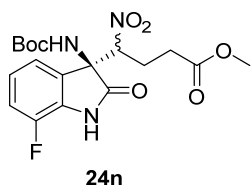


Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 80:20 (151.6 mg, 94% yield). Diastereomer ratio 83:17. The *ee* (99% major diastereomer, 98% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralpak IC, Hexane/*i*-PrOH 85:15, 1.0 mL/min. Major diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 61.9 min, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 15.9 min; Minor diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 44.3, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 14.9 min.

Yellow solid; mp 89.3-92.5 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20}$  -39.0 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) for the diastereomeric mixture. Major diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.85 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.75 (dd, *J* = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.43-2.17 (m, 3H), 1.22 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.4 (C), 171.7 (C), 153.7 (C), 138.2 (C), 130.0 (CH), 128.8 (C), 124.0 (CH), 121.2 (CH), 115.9 (C), 89.4 (CH), 81.7 (C), 63.0 (C), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI) *m/z*: 450.1035 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub> required 450.1038.

Minor diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , representative peaks taken from the diastereomer mixture)  $\delta$  6.03 (s, 1H), 4.99 (dd,  $J = 9.9, 3.0$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.21 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  89.2 (CH), 63.4 (C), 52.0 ( $\text{CH}_3$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ).

**Methyl (S)-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-fluoro-2-oxindolin-3-yl)-4-nitro-butanoate (24n)**

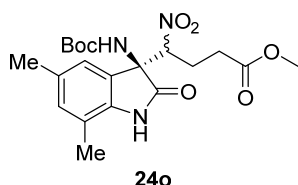


Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 80:20 (138.2 mg, 90% yield). Diastereomer ratio 86:14. The *ee* (>99% major diastereomer, >99% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralpak IC, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min. Major diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r = 41.1$  min, minor enantiomer (*R*)  $t_r = 12.6$  min; Minor diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r = 45.7$ , minor enantiomer (*R*)  $t_r = 12.0$  min.

Yellow solid; mp 130.8-132.6 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20} -22.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) for the diastereomeric mixture. Major diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18 (s, 1H), 7.11-6.96 (m, 2H), 6.88 (dd,  $J = 7.2, 0.9$  Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.75 (dd,  $J = 11.1, 2.4$  Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.49-2.21 (m, 3H), 1.31 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.7 (C), 171.8 (C), 153.8 (C), 147.1 (d,  $J = 243.8$  Hz, C), 129.7 (C), 127.6 (d,  $J = 5.1$  Hz, C), 124.1 (d,  $J = 5.9$  Hz, CH), 118.8 (d,  $J = 3.4$  Hz, CH), 117.4 (d,  $J = 16.9$  Hz, CH), 89.5 (CH), 81.7 (C), 62.2 (C), 52.0 ( $\text{CH}_3$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ );  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -133.5 (s, 1F); MS(ESI)  $m/z$ : 434.1348 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{NaO}_7$  required 434.1334.

Minor diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , representative peaks taken from the diastereomer mixture)  $\delta$  6.01 (s, 1H), 5.02 (dd,  $J = 10.5, 3.0$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

**Methyl (S)-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5,7-dimethyl-2-oxindolin-3-yl)-4-nitrobutanoate (24o)**



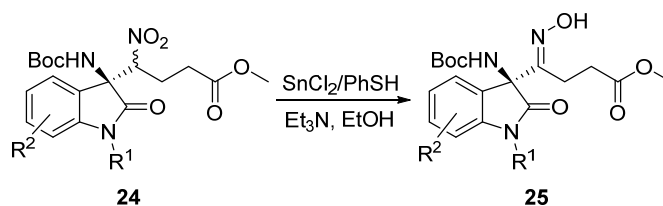
Purified by column chromatography eluting with Hexane/EtOAc 80:20 (149.3 mg, 94% yield). Diastereomer ratio 90:10. The *ee* (99% major diastereomer, 98% minor diastereomer) was determined by HPLC analysis, Chiralpak IC, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min. Major diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r = 46.1$  min, minor enantiomer (*R*)  $t_r = 24.0$  min; Minor diastereomer: major enantiomer (*S*)  $t_r = 34.7$ , minor enantiomer (*R*)  $t_r = 14.8$  min.

Yellow solid; mp 108.1-110.5 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20} -10.3$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) for the diastereomeric mixture. Major diastereomer:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.49 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.73 (dd,  $J = 10.8, 1.8$  Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.86-

2.76 (m, 1H), 2.50-2.26 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.9 (C), 171.8 (C), 153.9 (C), 136.6 (C), 132.7 (C), 132.0 (CH), 126.9, 120.9 (CH), 119.8 (C), 89.9 (CH), 81.2 (C), 62.7 (C), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 16.1 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 444.1740 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub> required 444.1741.

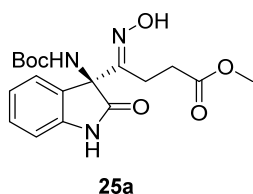
Minor diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, representative peaks taken from the diastereomer mixture) δ 6.07 (s, 1H), 5.00 (dd, *J* = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 89.4 (CH), 63.2 (C), 22.6 (CH<sub>2</sub>).

### 6.2.3.2. Synthesis of oximes **25** by reduction of the nitro group



Representative procedure: Compound **24** (0.28 mmol) was added to a solution of SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (126.4 mg, 0.56 mmol), thiophenol (185.1 mg, 173 μL, 1.68 mmol) and triethylamine (170.0 mg, 234 μL, 1.68 mmol) in absolute EtOH (1.4 mL) at room temperature. After 20 min, the reaction mixture was poured into 1M aqueous HCl (2 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) at 0 °C. The layers were separated and the aqueous layer was extracted con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL). The joined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (4 mL), brine (3 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. After removal of the solvent, the residue was chromatographed through a short plug of silica gel eluting with Hexane/EtOAc 8:2 to remove the excess of thiophenol and then with EtOAc. The EtOAc fraction was concentrated under reduced pressure to give oximes **25**. The procedure was adapted to the amount of compound **24** available.

### Methyl (*S,E*)-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoindolin-3-yl)-4-(hydroxyimino)-butanoate (**25a**)

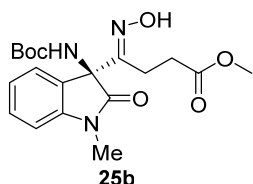


Obtained in 82% yield (86.4 mg from 110 mg of **24a**). The *ee* (99.6%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak IC, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 17.0 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 14.9 min.

White solid; mp 120.3-123.5 °C (Hexane-DCM); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +31.8 (*c* 1.0, Acetone, 97.0% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 10.77 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.50-2.21 (m, 4H), 1.29 (br s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 175.4 (C), 172.9 (C), 153.9 (C), 152.7 (C), 144.0 (C), 130.5 (CH), 129.4 (C), 124.5 (CH), 123.2 (CH),

110.9 (CH), 80.0 (C), 66.2 (C), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI) *m/z*: 400.1496 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>6</sub> required 400.1479.

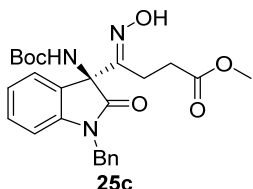
**Methyl (*S,E*)-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1-methyl-2-oxoindolin-3-yl)-4-(hydroxyimino)butanoate (25b)**



Obtained in 68% yield (31.6 mg from 48.9 mg of **24b**). The *ee* (97.4%) was determined by HPLC analysis, Chiralcel OD-H, Hexane/*i*-PrOH 95:05, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 24.8 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 20.1 min.

White solid; mp 73.8-77.2 °C (Hexane-DCM); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +38.6 (*c* 0.9, Acetone, 97.4% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 10.82 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.27-2.11 (m, 3H), 1.29 (br s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 174.2 (C), 172.9 (C), 153.9 (C), 152.6 (C), 145.8 (C), 130.6 (CH), 128.9 (C), 124.1 (CH), 123.6 (CH), 109.6 (CH), 80.1 (C), 66.0 (C), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI) *m/z*: 414.1633 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>6</sub> required 414.1636.

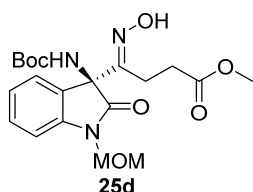
**Methyl (*S,E*)-4-(1-benzyl-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoindolin-3-yl)-4-(hydroxyimino)butanoate (25c)**



Obtained in 76% yield (56.6 mg from 77.4 mg of **24c**). The *ee* (>99%) was determined by HPLC analysis, Chiralcel OD-H, Hexane/*i*-PrOH 95:05, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 23.0 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 18.6 min.

White solid; mp 163.2-165.0 °C (Hexane-DCM); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +35.3 (*c* 1.0 Acetone, >99% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 10.83 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.38-2.26 (m, 3H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.32 (br s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 174.3 (C), 172.8 (C), 154.0 (C), 152.7 (C), 145.0 (C), 137.1 (C), 130.4 (CH), 129.5 (CH), 129.0 (C), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 124.2 (CH), 123.7 (CH), 110.4 (CH), 80.4 (C), 66.0 (C), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 44.9 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI) *m/z*: 490.1972 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>6</sub> required 490.1949.

**Methyl (*S,E*)-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1-(methoxymethyl)-2-oxoindolin-3-yl)-4-(hydroxyimino)butanoate (25d)**

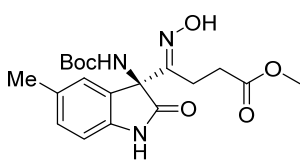


Obtained in 59% yield (40 mg from 70 mg of **24d**). The *ee* (>99%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 10.9 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 20.1 min.



White solid; mp 61.2-63.6 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20} +18.6$  (c 0.9, Acetone, >99% ee);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  10.80 (s, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.22 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 5.12 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.46-2.20 (m, 4H), 1.29 (br s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  174.7 (C), 172.9 (C), 154.0 (C), 152.7 (C), 144.3 (C), 130.6 (CH), 128.5 (C), 124.3 (CH), 124.1 (CH), 110.8 (CH), 80.3 (C), 72.7 (CH<sub>2</sub>), 66.3 (C), 56.8 (CH<sub>3</sub>), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI)  $m/z$ : 444.1740 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub> required 444.1741.

**Methyl (*S,E*)-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-methyl-2-oxoindolin-3-yl)-4-(hydroxyimino)butanoate (25f)**

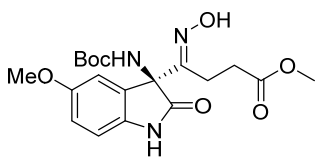


**25f**

Obtained in 92% yield (57.5 mg from 65.2 mg of **24f**). The ee (>99%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r = 11.2$  min, minor enantiomer (*R*)  $t_r = 30.5$  min.

White solid; mp 119.0-122.5 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20} +27.7$  (c 1.0, Acetone, >99% ee);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  10.81 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.11 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.50-2.14 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.30 (br s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  175.6 (C), 172.9 (C), 154.0 (C), 152.7 (C), 141.5 (C), 132.6 (C), 130.8 (CH), 129.5 (C), 125.0 (CH), 110.8 (CH), 80.1 (C), 66.4 (C), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI)  $m/z$ : 414.1654 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>6</sub> required 414.1636.

**Methyl (*S,E*)-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-methoxy-2-oxoindolin-3-yl)-4-(hydroxyimino)butanoate (25g)**

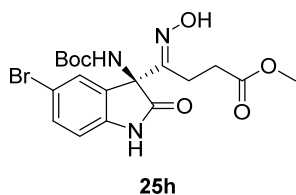


**25g**

Obtained in 86% yield (46.9 mg from 57.0 mg of **24g**). The ee (97.9%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 85:15, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r = 8.7$  min, minor enantiomer (*R*)  $t_r = 22.0$  min.

White solid; mp 100.2-103.5 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20} +26.3$  (c 0.9, Acetone, >97.9% ee);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  10.78 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.52-2.22 (m, 4H), 1.31 (br s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  175.4 (C), 173.0 (C), 156.9 (C), 154.0 (C), 152.8 (C), 137.1 (C), 130.8 (C), 115.3 (CH), 111.5 (CH), 111.2 (CH), 80.0 (C), 66.7 (C), 56.1 (CH<sub>3</sub>), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI)  $m/z$ : 430.1582 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub> required 430.1585.

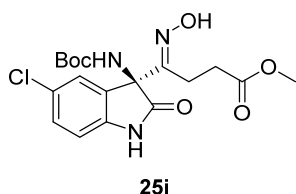
**Methyl (*S,E*)-4-(5-bromo-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoindolin-3-yl)-4-(hydroxyimino)butanoate (25h)**



Obtained in 97% yield (71 mg from 75.6 mg of **24h**). The *ee* (98.7%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 85:15, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 6.9 min, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 12.8 min.

White solid; mp 127.5-130.3 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20}$  +16.3 (*c* 1.0, Acetone, 98.7% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  10.85 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.95 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.53-2.22 (m, 4H), 1.31 (br s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  175.1 (C), 173.0 (C), 154.1 (C), 152.5 (C), 143.1 (C), 133.2 (CH), 132.1 (C), 127.6 (CH), 115.0 (C), 112.8 (CH), 80.5 (C), 66.2 (C), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI)  $m/z$ : 478.0595 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>NaO<sub>6</sub> required 478.0584.

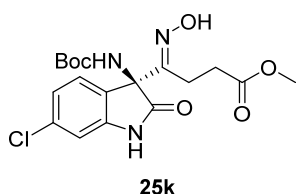
**Methyl (*S,E*)-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-chloro-2-oxoindolin-3-yl)-4-(hydroxyimino)butanoate (25i)**



Obtained in 88% yield (57.8 mg from 68.5 mg of **24i**). The *ee* (97.4%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 85:15, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 6.8 min, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 13.4 min.

White solid; mp 172<sup>d</sup> °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20}$  +25.9 (*c* 0.9, Acetone, 97.4% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  10.84 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.56-2.23 (m, 4H), 1.31 (br s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  175.2 (C), 173.0 (C), 154.1 (C), 152.4 (C), 142.7 (C), 131.7 (C), 130.2 (CH), 127.8 (C), 124.8 (CH), 112.3 (CH), 80.4 (C), 66.3 (C), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI)  $m/z$ : 434.1107 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>NaO<sub>6</sub> required 434.1089.

**Methyl (*S,E*)-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-6-chloro-2-oxoindolin-3-yl)-4-(hydroxyimino)butanoate (25k)**

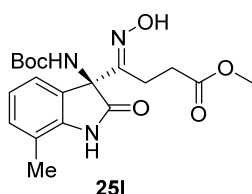


Obtained in 78% yield (51.2 mg from 68.5 mg of **24k**). The *ee* (96.2%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 85:15, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 8.0 min, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 27.0 min.

White solid; mp 114.2-116.6 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20}$  +17.7 (*c* 1.0, Acetone, 96.2% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  10.82 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.20 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 3.56 (s, 3H),

2.48-2.26 (m, 4H), 1.30 (br s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  175.4 (C), 173.0 (C), 154.0 (C), 152.4 (C), 145.3 (C), 135.4 (C), 128.4 (C), 125.9 (CH), 123.0 (CH), 111.3 (CH), 80.4 (C), 65.9 (C), 51.8 (CH $_3$ ), 30.3 (CH $_2$ ), 28.3 (CH $_3$ ), 21.6 (CH $_2$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 434.1080 (M+Na) $^+$ , C $_{18}$ H $_{22}$ ClN $_3$ NaO $_6$  required 434.1089.

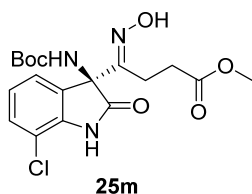
**Methyl (*S,E*)-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-methyl-2-oxoindolin-3-yl)-4-(hydroxyimino)butanoate (25l)**



Obtained in 67% yield (29.4 mg from 46.0 mg of **24l**). The *ee* (>99%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 85:15, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 7.6 min, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 15.8 min.

White solid; mp 108.2-110.3 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20}$  +26.9 (*c* 0.9, Acetone, >99% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  10.76 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 6.99 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 6.81 (br s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.53-2.21 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.29 (br s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  175.8 (C), 172.9 (C), 153.6 (C), 152.9 (C), 142.5 (C), 131.8 (CH), 129.3 (C), 123.2 (CH), 121.8 (CH), 120.4 (C), 79.2 (C), 66.6 (C), 51.8 (CH $_3$ ), 30.2 (CH $_2$ ), 28.3 (CH $_3$ ), 21.5 (CH $_2$ ), 16.6 (CH $_3$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 414.1635 (M+Na) $^+$ , C $_{19}$ H $_{25}$ N $_3$ NaO $_6$  required 414.1636.

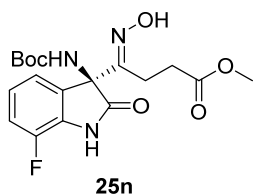
**Methyl (*S,E*)-4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-7-chloro-2-oxoindolin-3-yl)-4-(hydroxyimino)butanoate (25m)**



Obtained in 80% yield (52.9 mg from 68.5 mg of **24m**). The *ee* (97.3%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 85:15, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 11.0 min, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 14.5 min.

White solid; mp 194 $^d$  °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20}$  +13.8 (*c* 1.0, Acetone, 97.3% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  10.84 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.55-2.27 (m, 4H), 1.29 (br s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  175.1 (C), 173.0 (C), 154.0 (C), 152.4 (C), 141.6 (C), 131.4 (C), 130.3 (CH), 124.3 (CH), 123.1 (CH), 115.7 (C), 80.3 (C), 66.9 (C), 51.9 (CH $_3$ ), 30.2 (CH $_2$ ), 28.3 (CH $_3$ ), 21.6 (CH $_2$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 434.1088 (M+Na) $^+$ , C $_{18}$ H $_{22}$ ClN $_3$ NaO $_6$  required 434.1089.

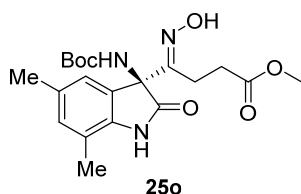
**Methyl (S,E)-4-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-fluoro-2-oxoindolin-3-yl)-4-(hydroxyimino)butanoate (25n)**



Obtained in 88% yield (55.8 mg from 65.8 mg of **24n**). The *ee* (>99%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 13.6 min, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 21.9 min.

White solid; mp 140.2-142.5 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20}$  +18.3 (c 1.0, Acetone, >99% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  10.83 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 7.16 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.92 (br s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.53-2.22 (m, 4H), 1.30 (br s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  175.1 (C), 173.0 (C), 154.0 (C), 152.4 (C), 147.9 (d,  $J$  = 241.6 Hz, C), 132.5 (C), 131.1 (d,  $J$  = 12.5 Hz, C), 124.0 (d,  $J$  = 4.7 Hz, CH), 120.5 (d,  $J$  = 3.2 Hz, CH), 117.3 (d,  $J$  = 17.4 Hz, CH), 80.3 (C), 66.4 (C), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  -135.8 (s, 1F); MS(ESI)  $m/z$ : 418.1405 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>NaO<sub>6</sub> required 418.1385.

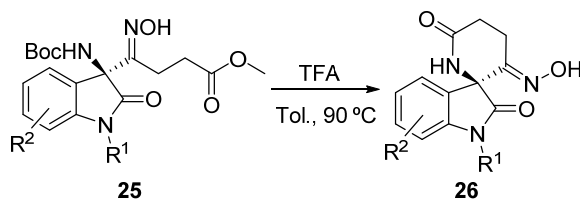
**Methyl (S,E)-4-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5,7-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl)-4-(hydroxyimino)butanoate (25o)**



Obtained in 81% yield (50.9 mg from 67.4 mg of **24o**). The *ee* (>99%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 9.6 min, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 21.2 min.

White solid; mp 129.0-131.3 °C (Hexane-DCM);  $[\alpha]_D^{20}$  +23.2 (c 0.9, Acetone, >99% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  10.77 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.49-2.17 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.31 (br s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  175.9 (C), 173.0 (C), 154.0 (C), 152.9 (C), 140.0 (C), 132.5 (C), 132.2 (CH), 129.2 (C), 122.3 (CH), 120.1 (C), 79.8 (C), 66.6 (C), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 16.5 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI)  $m/z$ : 428.1790 (M+Na)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>6</sub> required 428.1792.

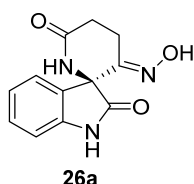
**6.2.3.3. Cyclization of compounds 25. Synthesis of spiranic  $\delta$ -lactams 26.**



Representative procedure: Trifluoroacetic acid (36.5 mg, 25  $\mu\text{L}$ , 0.32 mmol) was added to a solution of compound **25** (0.16 mmol) in dry toluene (1.6 mL) at room

temperature under nitrogen atmosphere. The mixture was heated at 90 °C for 3–4 hours, concentrated under reduced pressure and the residue washed with DCM/toluene to give compounds **26**. The procedure was adapted to the amount of compound **25** available.

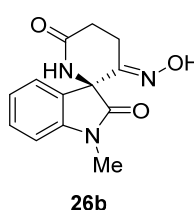
#### (*S,E*)-3'-(Hydroxyimino)spiro[indoline-3,2'-piperidine]-2,6'-dione (**26a**)



Obtained in 62% yield (24.0 mg from 60.0 mg of **25a**). The *ee* (>99%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 24.1 min, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 16.2 min.

White solid; mp 165 (dec.) °C (Toluene);  $[\alpha]_D^{20}$  +23.3 (*c* 0.9, MeOH, >99% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.29-7.24 (m, 2H), 7.05 (td,  $J$  = 4.5, 0.6 Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.96-2.77 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  178.7 (C), 175.9 (C), 154.5 (C), 143.3 (C), 131.6 (C), 130.9 (CH), 125.9 (CH), 124.0 (CH), 111.4 (CH), 66.5 (C), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 20.0 ( $\text{CH}_2$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 246.0880 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$  required 246.0873.

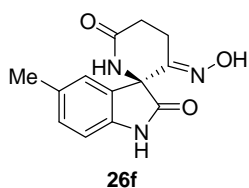
#### (*S,E*)-3'-(Hydroxyimino)-1-methylspiro[indoline-3,2'-piperidine]-2,6'-dione (**26b**)



Obtained in 55% yield (11.5 mg from 45.1 mg of **25b**). The *ee* (>99%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 24.1 min, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 16.2 min.

White solid; mp 157 (dec.) °C (Toluene);  $[\alpha]_D^{20}$  +33.0 (*c* 1.0, MeOH, >99% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}+\text{DMSO}$ )  $\delta$  7.44-7.36 (s, 2H), 7.16 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}+\text{DMSO}$ )  $\delta$  176.5 (C), 175.0 (C), 154.7 (C), 145.1 (C), 131.3 (C), 131.1 (CH), 125.6 (CH), 124.5 (CH), 110.1 (CH), 66.0 (C), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 20.2 ( $\text{CH}_2$ ); MS(ESI)  $m/z$ : 260.1033 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$  required 260.1030.

#### (*S,E*)-3'-(Hydroxyimino)-5-methylspiro[indoline-3,2'-piperidine]-2,6'-dione (**26f**)

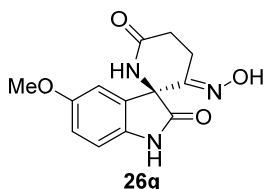


Obtained in 83% yield (27.6 mg from 49.7 mg of **25f**). The *ee* (91.8%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*)  $t_r$  = 19.8 min, minor enantiomer (*R*)  $t_r$  = 14.4 min.

White solid; mp 167 (dec.) °C (Toluene);  $[\alpha]_D^{20}$  +4.1 (*c* 1.0, MeOH, 91.8% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.08 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 6.77 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.31-3.16 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.31 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  178.7

(C), 175.9 (C), 154.6 (C), 140.7 (C), 133.8 (C), 131.6 (C), 131.2 (CH), 126.5 (CH), 111.1 (CH), 66.5 (C), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 20.0 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI) *m/z*: 260.1026 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> required 260.1030.

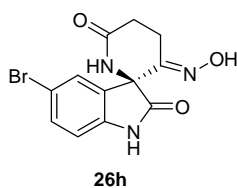
#### (*S,E*)-3'-(Hydroxyimino)-5-methoxyspiro[indoline-3,2'-piperidine]-2,6'-dione (**26g**)



Obtained in 85% yield (23.3 mg from 40.0 mg of **25g**). The *ee* (>99%) was determined by HPLC analysis, Chiralcel OD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 12.1 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 15.6 min.

White solid; mp 165 (dec.) °C (Toluene); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +1.2 (*c* 1.2, MeOH, >99% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.86-6.78 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.96-2.78 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 178.7 (C), 175.9 (C), 157.7 (C), 154.5 (C), 136.3 (C), 132.5 (C), 115.9 (CH), 112.6 (CH), 111.9 (CH), 66.8 (C), 56.3 (CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 20.0 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI) *m/z*: 276.0980 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> required 276.0979.

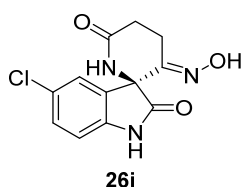
#### (*S,E*)-5-Bromo-3'-(hydroxyimino)spiro[indoline-3,2'-piperidine]-2,6'-dione (**26h**)



Obtained in 74% yield (35.9 mg from 68.0 mg of **25h**). The *ee* (>99%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 19.4 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 13.2 min.

White solid; mp 175 (dec.) °C (Toluene); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -2.7 (*c* 0.9, MeOH, >99% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.44-7.40 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 178.2 (C), 175.8 (C), 154.1 (C), 142.5 (C), 133.7 (CH), 133.4 (C), 129.2 (CH), 116.1 (C), 113.0 (CH), 66.3 (C), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI) *m/z*: 323.9975 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> required 323.9978.

#### (*S,E*)-5-Chloro-3'-(hydroxyimino)spiro[indoline-3,2'-piperidine]-2,6'-dione (**26i**)

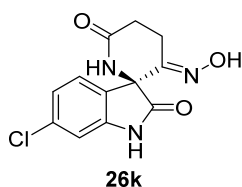


Obtained in 53% yield (17.9 mg from 50.0 mg of **25i**). The *ee* (97.2%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 85:15, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 6.8 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 13.4 min.

White solid; mp 169 (dec.) °C (Toluene); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +7.8 (*c* 0.9, MeOH, 97.2% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 7.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.97-2.81 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>) δ 176.9 (C), 172.5 (C), 154.7 (C), 141.9 (C), 133.0 (C), 130.2 (CH),

127.8 (C), 126.3 (CH), 112.0 (CH), 65.8 (C), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 20.1 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI) *m/z*: 280.0484 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> required 280.0483.

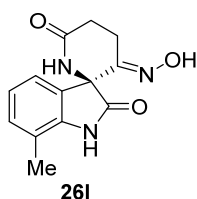
#### (*S,E*)-6-Chloro-3'-(hydroxyimino)spiro[indoline-3,2'-piperidine]-2,6'-dione (**26k**)



Obtained in 78% yield (26.5 mg from 50.0 mg of **25k**). The *ee* (>99%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 22.4 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 14.9 min.

White solid; mp 165 (dec.) °C (Toluene); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +12.6 (*c* 0.9, MeOH, >99% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD+DMSO) δ 7.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.94-2.79 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD+DMSO) δ 178.6 (C), 175.7 (C), 154.5 (C), 145.0 (C), 136.5 (C), 130.5 (C), 127.5 (CH), 123.9 (CH), 111.9 (CH), 66.2 (C), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI) *m/z*: 280.0480 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> required 280.0483.

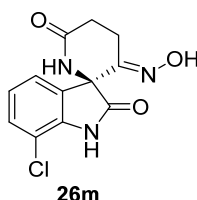
#### (*S,E*)-3'-(Hydroxyimino)-7-methylspiro[indoline-3,2'-piperidine]-2,6'-dione (**26l**)



Obtained in 83% yield (13.8 mg from 28.8 mg of **25l**). The *ee* (>99%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 18.0 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 14.0 min.

White solid; mp 188 (dec.) °C (Toluene); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +34.0 (*c* 0.8, MeOH, >99% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD+DMSO) δ 7.16-7.12 (m, 2H), 7.00 (td, *J* = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.93-2.78 (m, 2H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.28 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD+DMSO) δ 178.6 (C), 175.0 (C), 154.9 (C), 141.9 (C), 132.2 (CH), 131.6 (C), 123.9 (CH), 123.3 (CH), 121.0 (C), 66.5 (C), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 260.1031 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> required 260.1030.

#### (*S,E*)-7-Chloro-3'-(hydroxyimino)spiro[indoline-3,2'-piperidine]-2,6'-dione (**26m**)

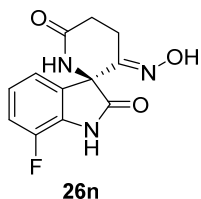


Obtained in 90% yield (30.6 mg from 50.0 mg of **25m**). The *ee* (>99%) was determined by HPLC analysis, Chiralcel OD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 10.5 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 23.6 min.

White solid; mp 175 (dec.) °C (Toluene); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +32.9 (*c* 0.9, MeOH, >99% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD+DMSO) δ 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.5, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD+DMSO) δ 178.0 (C), 175.2 (C), 154.4 (C), 141.2 (C), 133.5 (C),

130.8 (CH), 125.0 (CH), 124.4 (CH), 116.2 (C), 66.9 (C), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 20.1 (CH<sub>2</sub>); MS(ESI) *m/z*: 280.0485 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> required 280.0483.

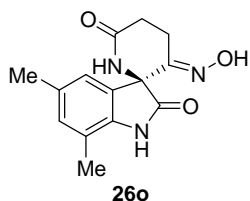
**(*S,E*)-7-Fluoro-3'-(hydroxyimino)spiro[indoline-3,2'-piperidine]-2,6'-dione (26n)**



Obtained in 75% yield (25.1 mg from 50.0 mg of **25n**). The *ee* (>99%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 85:15, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 18.2 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 20.5 min.

White solid; mp 157 (dec.) °C (Toluene); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +23.6 (*c* 1.0, MeOH, >99% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.13-7.01 (m, 3H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.94-2.78 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 178.2 (C), 175.7 (C), 154.2 (C), 148.5 (d, *J* = 241.7 Hz, C), 134.3 (C), 130.6 (d, *J* = 13.1 Hz, C), 124.7 (d, *J* = 5.9 Hz, CH), 121.7 (d, *J* = 3.5 Hz, CH), 117.7 (d, *J* = 17.4 Hz, CH), 66.5 (C), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>2</sub>); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -136.1 (s, 1F); MS(ESI) *m/z*: 264.0770 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> required 264.0779.

**(*S,E*)-3'-(Hydroxyimino)-5,7-dimethylspiro[indoline-3,2'-piperidine]-2,6'-dione (26o)**



Obtained in 55% yield (14.9 mg from 40.0 mg of **25o**). The *ee* (>99%) was determined by HPLC analysis, Chiralpak AD-H, Hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, major enantiomer (*S*) *t<sub>r</sub>* = 14.5 min, minor enantiomer (*R*) *t<sub>r</sub>* = 11.3 min.

White solid; mp 170 (dec.) °C (Toluene); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +29.8 (*c* 0.9, MeOH, >99% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD+DMSO) δ 6.97 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD+DMSO) δ 178.6 (C), 175.0 (C), 155.0 (C), 139.3 (C), 133.3 (C), 132.6 (CH), 131.7 (C), 123.9 (CH), 120.7 (C), 66.6 (C), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>2</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>); MS(ESI) *m/z*: 274.1185 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> required 274.1186.



## **7. BIBLIOGRAFÍA**



## 7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) (a) Mori, K. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 102-110. (b) Brenna, E.; Fuganti, C.; Serra, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1-42.
- (2) (a) McBride, W. G. *Lancet* **1961**, *2*, 1358. (b) Lenz, W. *Lancet* **1962**, *1*, 45.
- (3) (a) Blaser, H. U.; Schmidt, E. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. (b) Collins, A.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J. *Chirality in Industry*, John Wiley & Sons, Chichester, **1992**. (c) Collins, A.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J. *Chirality in Industry II*, John Wiley & Sons, Chichester, **1997**. (d) Sheldon, R. A. *Chem. Ind.* **1990**, 212.
- (4) (a) Christoffers, J.; Baro, A. *Quaternary Stereocenters—Challenges and Solutions for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. (b) Cozzi, P. G.; Hilgraf, R.; Zimmermann N. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5969-5994. (c) Bella, M.; Gasperi, T. *Synthesis* **2009**, 1583-1614. (d) Riant, O.; Hannedouche, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 873-888. (e) Christoffers, J.; Baro, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688-1690. (f) Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037-2066. (g) Corey, E. J.; Guzmán-Perez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388-401. (h) Christoffers, J.; Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591-4597.
- (5) Ramón, D. J.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 149-183.
- (6) (a) Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6117-6128. (b) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757-824.
- (7) (a) Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: New York, **2001**. (b) Anderson, J. C; Noble, A. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887-2939. (c) Westermann, B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 151-153. (d) Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797-5815. (e) Luzzio F. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915-945.
- (8) (a) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734-2793. (b) Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 578-581.
- (9) Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1712-1715.
- (10) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017-1047.
- (11) (a) Ono, N.; Miyake, H.; Tamura, R.; Kaji, A.; *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1705-1708. (b) Rosini, G.; Ballini, R.; Zanotti, V. *Synthesis* **1983**, *2*, 137-139.
- (12) Kornblum, N.; Boyd, S. D.; Stuchal, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5783-5784.
- (13) Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418-4420.
- (14) (a) Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *17*, 3315-3326. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561-2574.
- (15) Marqués-López, E.; Merino, P.; Tejero, P.; Herrera, R. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2401-2420.

- (16) (a) Kisanga, P. B.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4298-4303. (b) Seebach, D.; Lehr, F. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 540-541. (c) Eyer, M.; Seebach, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3601-3606.
- (17) 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.
- (18) Hara, K.; Tosaki, S.; Gnanadesikan, V.; Morimoto, H.; Harada, S.; Sugita, M.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5030-5036.
- (19) Christensen, C.; Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.*, **2001**, 2222-2223.
- (20) Christensen, C.; Juhl, K.; Hazell, R.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4875-4881.
- (21) Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Zhang, S.-W.; Xu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3433-3441.
- (22) Du, D.-M.; Lu, S.-F.; Fang, T.; Xu, J. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 3712-3715.
- (23) Bo, Q.; Xiao, X.; Xiaohua, L.; Jinglun, H.; Yuehong, W.; Xiaoming, F. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 9323-9328.
- (24) Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 468-476.
- (25) Xu, H.; Wolf, C. *Synlett*, **2010**, *18*, 2765-2770.
- (26) Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 3768-3773.
- (27) Pandya, S. U.; Dickins, R. S.; Parker, D. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 3842-3846.
- (28) Bulut, A.; Aslan, A.; Dogan, O. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7373-7375.
- (29) Li, H.; Wang, B.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 732-733.
- (30) Takada, K.; Takemura, N.; Cho, K.; Sohtome, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1623-1626.
- (31) Uraguchi, D.; Ito, T.; Nakamura, S.; Sakaki, S.; Ooi, T. *Chem. Lett.*, **2009**, *38*, 1052-1053.
- (32) Cochi, A.; Métro, T.-X.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3693-3695.
- (33) Métro, T.-X.; Cochi, A.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 2594-2602.
- (34) Corbett, M. T.; Johnson, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 255-259.
- (35) (a) Peddibhotla, S. *Curr. Bioact. Compd.* **2009**, *5*, 20-38. (b) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748-8758. (c) Kitajima, M.; Mori, I.; Arai, K.; Kogure, N.; Takayama, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3199-3202.
- (36) Liu, L.; Zhang, S.-L.; Xue, F.; Lou, G.-S.; Zhang, H.-Y.; Ma, S.-C.; Duan, W.-H.; Wang, W. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 7791-7795.
- (37) Li, M.-Q.; Zhang, J.-X.; Huang, X.-F.; Wu, B.; Liu, Z.-M.; Chen, J.; Li, X.-D.; Wang, X.-W. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5237-5241.
- (38) Zhang, Y.; Li, Z. J.; Xu, H. S.; Zhang, Y.; Wang, W. *RSC Adv.*, **2011**, *1*, 389-392.
- (39) Prathima, P. S.; Srinivas, K.; Balaswamy, K.; Arundhathi, R.; Reddy, G. N.; Sridhar, B.; Rao, M. M.; Likhari, P. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 2099-2103.

- (40) (a) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer: New York, **2000**; (b) Begue, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, John Wiley and sons: Hoboken, New Jersey, **2000**.
- (41) Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455-529.
- (42) (a) Corbett, J. W.; Ko, S. S.; Rodgers, J. D.; Gearhart, L. A.; Magnus, N. A.; Bacheler, L. T.; Diamond, S.; Jeffrey, S.; Klabe, R. M.; Cordova, B. C.; Garber, S.; Logue, K.; Trainor, G. L.; Anderson, P. S.; Erickson-Vittanen, S. K. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2019-2030. (b) Choudhury-Mukherjee, I.; Schenck, H. A.; Cechova, S.; Pajewski, T. N.; Kapur, J.; Ellena, J.; Cafiso, D. S.; Brown, M. L. *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 2494-2501. (c) Schenck, H. A.; Lenkowski, P. W.; Choudhury-Mukherjee, I.; Ko, S.-H.; Stables, J. P.; Patel, M. K.; Brown, M. L. *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 979-993. (d) Xue, Y.; Chao, E.; Zuercher, W. J.; Willson, T. M.; Collins, J. L.; Redinbo, M. R. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 2156-2166.
- (43) (a) Tur, F.; Saá, J. M. *Org. Lett.*, **2007**, *24*, 5079-5082. (b) Saá, J. M.; Tur, F.; González, J. *Chirality*, **2009**, *21*, 836-842.
- (44) Xu, H.; Wolf, C. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 8026-8028.
- (45) Bandini, M.; Sinisi, R.; Umani-Ronchi, A. *Chem. Commun.*, **2008**, *36*, 4360-4362.
- (46) Palacio, C.; Connon, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1298-1301.
- (47) Vlatković, M.; Bernardi, L.; Otten, E.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 7773-7775.
- (48) Tan, C.; Liu, X.; Wang, L.; Wang, J.; Feng, X. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5305-5308.
- (49) Arai, T.; Matsumura, E.; Masu, H. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 2768-2771.
- (50) Xie, H.; Zhang, Y.; Zhang, S.; Chen, X.; Wang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 11773-11776.
- (51) Parra, A.; Alfaro, R.; Marzo, L.; Moreno-Carrasco, A.; García Ruano, J. L.; Alemán, J. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 9759-9761.
- (52) Núñez, M. G.; Farley, A. J. M.; Dixon, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 16348-16351.
- (53) Wang, Y.-H.; Liu, Y.-L.; Cao, Z.-Y.; Zhou, J. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 429-432
- (54) Wang, Y.-H.; Cao, Z.-Y.; Niu, Y.; Zhao, X.; Zhou, J. *Acta Chim. Sinica.* **2014**, *72*, 867-872.
- (55) Kumar, A.; Kaur, J.; Chimni, S. S., Jassal, A. K. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 24816-24819.
- (56) (a) Blay, G.; Domingo L. R.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R.; *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 4725-4730. (b) Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Chem. Commun.* **2008**, 4840-4842. (c) Blay, G.; Climent, E.; Fernández, I.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1603-1612.
- (57) González-Bello, C.; Castedo, L. *Six-Membered Heterocycles: Pyridines in Modern Heterocyclic Chemistry*; Alvarez-Builla, J., Vaquero, J. J., Barluenga, J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2011**, 1431-1525.

- (58) (a) Chelucci, G. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1230–1243. (b) Chelucci, G. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 1887–1932. (c) Brunner, H.; Kagan, H.; Kreutzer, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2177–2187. (d) Wu, X.-Y.; Xu, H.-D.; Tang, F.-Y.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2565–2569. (e) Luchaco-Cullis, C. A.; Mizutani, H.; Murphy, K. E.; Hoveyda, A.H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1456–1460.
- (59) (a) Barroso, S.; Blay, G.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 402–405. (b) Barroso, S.; Blay, G.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 107–111. (c) Barroso, S.; Blay, G.; Pedro, J. R. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1983–1986.
- (60) (a) Landa, A.; Minnikilä, A.; Blay, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3472–3483. (b) Landa, A.; Richter, B.; Johansen, R. L.; Minnikilä, A.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 240–245. (c) Singh, P. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4121–4124. (d) Singh, P. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 80–83. (e) Ray, S. K.; Rout, S.; Singh, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2412–2416. (f) Ray, S. K.; Singh, P. K.; Molleti, N.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8802–8808. (g) Ray, S. K.; Singh, P. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5812–5815. (h) Livieri, A.; Boiocchi, M.; Desimoni, G.; Faita, G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11662–11668. (i) Livieri, A.; Boiocchi, M.; Desimoni, G.; Faita, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 516–520.
- (61) Arora, N.; Billedeau, R. J.; Dewdney, N. J.; Gabriel, T.; Goldstein, D. M.; O'Yang, C.; Soth, M.; Trejo-Martin, T. A. *PCT Int. Appl.*; 2007023105 (**2007**).
- (62) Vamos, M.; Cosford, N. D. P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2274–2280.
- (63) Uchiyama, M.; Katoh, N.; Mimura, N.; Shimogaichi, Y.; Shimazaki, M.; Ohta, A. *Tetrahedron: asymmetry*, **1997**, *8*, 3467–3474.
- (64) Thorhauge, J.; Roberson, M.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Chem.—Eur. J.* **2002**, *8*, 1888–1898.
- (65) Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692–12693.
- (66) (a) Ali, Z.; Demiray, H.; Ikhlas, A. K. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 369–372. (b) Paniagua-Vega, D.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Ponce-Noyola, T.; Ramos-Valdivia, A. C. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 1441–1444. (c) Wang, K.; Zhou, X.-Y.; Wang, Y.-Y.; Li, M.-M.; Li, Y.-S.; Peng, L.-Y.; Cheng, X.; Li, Y.; Wang, Y.-P.; Zhao, Q.-S. *J. Nat. Prod.*, **2011**, *74*, 12–15. (d) Kitajima, M.; Kobayashi, H.; Kogure, N.; Takayama, H. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5987–5992. (e) Lim, K.-H.; Sim, K.-M.; Tan, G.-H.; Kam, T.-S. *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1182–1186.
- (67) (a) Zhou, F.; Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 1381–1407. (b) Mohammadi, S.; Heiran, R.; Herrera R. P.; Marques-Lopez, E., *ChemCatChem*, **2013**, *5*, 2131–2148.
- (68) (a) Ochi, M.; Kawasaki, K.; Kataoka, H.; Uchio and H. Nishi, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2001**, *283*, 1118–1123; (b) Hara, N.; Nakamura, S.; Sano, M.; Tamura, R.; Funahashi, Y.; Shibata, N.; *Chem.—Eur. J.*, **2012**, *18*, 9276–9280.

- (69) (a) Bernard, K.; Bogliolo, S.; Ehrenfeld, J. B. *Br. J. Pharmacol.*, **2005**, *144*, 1037-1050; (b) Oost, T.; Backfisch, G.; Bhowmik, S.; van Gaalen, M. M.; Geneste, H.; Hornberger, W.; Lubisch, W.; Netz, A.; Unger and W. Wernet, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 3828-3831.
- (70) (a) Yeung, B. K. S.; Zou, B.; Rottmann, M.; Lakshminarayana, S. B.; Ang, S. H.; Leong, S. Y.; Tan, J.; Wong, J.; Keller-Maerki, S.; Fischli, C.; Goh, A.; Schmitt, E.K.; Krastel, P.; Francotte, E.; Kuhlen, K.; Plouffe, D.; Henson, K.; Wagner, T.; Winzeler, E. A.; Petersen, F.; Brun, R.; Dartois, V.; Diagana, T. T.; Keller, T. H. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5155–5164; (b) Rottmann, M.; McNamara, C.; Yeung, B. K.S.; Lee, M. C. S.; Zou, B.; Russell, B.; Seitz, P.; Plouffe, D. M.; Dharia, N. V.; Tan, J.; Cohen, S. B.; Spencer, K. R.; Gonzalez-Paez, G. E.; Lakshminarayana, S. B.; Goh, A.; Suwanarusk, R.; Jegla, T.; Schmitt, E. K.; Beck, H.-P.; Brun, R.; Nosten, F.; Renia, L.; Dartois, V.; Keller, T. H.; Fidock, D. A.; Winzeler, E. A.; Diagana, T. T. *Science* **2010**, *329*, 1175–1180.
- (71) (a) Bueyuekbingoel, E.; Klopman, G.; *Farmaco*, **1995**, *50*, 889-891; (b) Crosignani, S.; Jorand-Lebrun, C.; Page, P.; Campbell, G.; Colovray, V.; Missotten, M.; Humbert, Y.; Cleva, C.; Arrighi, J.-F.; Gaudet, M.; Johnson, Z.; Ferro, P.; Chollet, A. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2011**, *2*, 644-649; (c) Pettipher, R.; Hansel, T. T. *Drug News Perspect.*, **2008**, *21*, 317-322.
- (72) Czarna, A.; Beck, B.; Srivastava, S.; Popowicz, G. M.; Wolf, S.; Huang, Y.; Bista, M.; Holak, T. A.; Doemling, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 5352-5356.
- (73) Chauhan, P.; Chimni, S. S.; *Tetrahedron Asymmetry*, **2013**, *24*, 343-356.
- (74) (a) Qian, Z.-Q.; Zhou, F.; Du, T.-P.; Wang, B.-L.; Ding, M.; Zhao X.-L.; Zhou, J. *Chem. Commun.*, **2009**, *44*, 6753-6755; (b) Zhou, F.; Zeng, X.-P.; Wang, C.; Zhao, X.-L.; Zhou, J. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 2022-2024.
- (75) (a) Wang, D.; Liang, J.; Feng, J.; Wang, K.; Sun, Q.; Zhao, L.; Li, D.; Yan W.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, *355*, 548-558; (b) Liu, Y.-L.; Zhou, J.; *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 4421-4423; (c) Liu, Y.-L.; Zhou, F.; Cao, J.-J.; Ji, C.-B.; Ding, M.; Zhou, J.; *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 3847-3850.
- (76) (a) Yan, W.; Wang, D.; Feng, J.; Li, P.; Zhao, D.; Wang, R. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2512-2515; (b) Guo, Q.-X.; Liu, Y.-W.; Li, X.-C.; Zhong, L.-Z.; Peng, Y.-G. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 3589-3594.
- (77) (a) Feng, J.; Yan, W.; Wang, D.; Li, P.; Sun, Q.; Wang, R. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 8003-8005; (b) Duce, S.; Pesciaioli, F.; Gramigna, L.; Bernardi, L.; Mazzanti, A.; Ricci, A.; Bartoli, G.; Bencivenni, G. *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 860-864; (c) Badillo, J. J.; Silva-Garcia, A.; Shupe, B. H.; Fettingner, J. C.; Franz, A. K.; *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 5550-5553.
- (78) (a) Zhang, B.; Feng, P.; Sun, L.-H.; Cui, Y.; Ye, S.; Jiao, N. *Chem. – Eur. J.*, **2012**, *18*, 9198-9203; (b) Lv, H.; Tiwari, B.; Mo, J.; Xing, C.; Chi, Y. R. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5412-5415.

- (79) (a) Jie, H.; Li, J.; Li, C.; Jia, X. *Synlett* **2012**, *23*, 2274-2278; (b) Vyas, D. J.; Frohlich, R.; Oestreich, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6720-6723.
- (80) Blay, G.; Escamilla, A.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R.; Sanz-Marco, A. *Chirality*, **2012**, *24*, 441-450.
- (81) Sankar, M. G.; Garcia-Castro, M.; Wang, Y.; Kumar, K. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 646-649.
- (82) Foresti, E.; Palmieri, G.; Petrini, M.; Profeta, R. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 4275-4281.
- (83) Ceccherelli, P.; Curini, M.; Marcotullio, M. C.; Epifano, F.; Rosati, O. *Synthetic Communications*, **1998**, *28*, 3057-3064.
- (84) Sacchetti, A.; Silvani, A.; Gatti, F. G.; Lesma, G.; Pilati, T.; Trucchi, B. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 5515-5522.
- (85) Marti, C.; Carreira, E. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209-2219.
- (86) Kornet, M. J.; Thio, A. P. *J. Med. Chem.*, **1976**, *19*, 892-898.
- (87) Lesma, G.; Landoni, N.; Sacchetti, A.; Silvani, A. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4474-4478.
- (88) Pogosyan, S. A.; Grigoryan, N. P.; Paronikyan, R. G. *Pharm. Chem. J.* **2007**, *41*, 527-528.
- (89) Kouznetsov, V. V.; Bello Forero, J. S.; Amado Torres, D. F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5855-5857.
- (90) Medvedev, A.; Goodwin, B.; Clow, A.; Halket, J.; Glover, V.; Sandler, M. *Biochem. Pharmacol.* **1992**, *44*, 590-592.
- (91) Susanto, W.E.; Lam, Y.-L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8353-8359.
- (92) Nagano, H.; Hamana, M. *Heterocycles* **1987**, *26*, 3249-3257.
- (93) Cali, P.; Begtrup, M. *Synthesis* **2002**, *1*, 63-66.
- (94) Chen, X.; Chen, H.; Ji, X.; Jiang, H.; Yao, Z.; Liu, H.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1846-1849.
- (95) Wei, Y.; He, W.; Liu, Y.; Liu, P.; Zhang, S.; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 704-707.
- (96) When we carried out the reaction bubbling HCl for 15 min the ee of compound **13** decreased to 81%.