

**AUTORIZACION DEL/LA DIRECTOR/A DE TESIS
PARA SU PRESENTACION**

Dr. Claudio Palomo Nicolau como Director de la Tesis Doctoral: Reacciones nitroaldólica (Henry) y nitro-Mannich (aza-Henry) enantioselectivas: Catálisis organometálica y Organocatálisis por transferencia de fase realizada en el Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química, Universidad del País Vasco, San Sebastián
por el Doctorando Don Antonio Laso García,
autorizo la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

En San Sebastián a 4 de abril de 2006

EL DIRECTOR DE LA TESIS

Fdo.: Claudio Palomo Nicolau

CONFORMIDAD DEL DEPARTAMENTO/INSTITUTO

El Consejo del Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química,
Universidad del País Vasco, San Sebastián

en reunión celebrada el día 3 de abril de 2006 ha acordado dar la
conformidad a la admisión a trámite de presentación de la Tesis Doctoral
titulada: _____

Reacciones nitroaldólica (Henry) y nitro-Mannich (aza-Henry) enantioselectivas:
Catálisis organometálica y Organocatálisis por transferencia de fase
dirigida por el Dr. Claudio Palomo Nicolau _____

y presentada por Don Antonio Laso García _____

ante este Departamento.

En San Sebastián a 4 de abril de 2006

Vº Bº DIRECTOR DEL
DEPARTAMENTO

Vº Bº SECRETARIA DEL
DEPARTAMENTO

Fdo: Claudio Palomo Nicolau

Fdo: Mª Antonia Mielgo Vicente

eman ta zabal zazu



**Universidad del País Vasco
Facultad de Ciencias Químicas
Dpto. Química Orgánica I**

Reacciones nitroaldólica (Henry) y nitro-Mannich (aza-Henry) enantioselectivas: Catálisis organometálica y Organocatálisis por transferencia de fase.

Antonio Laso García

**Director: Prof. Dr. Claudio Palomo Nicolau
(Catedrático UPV/EHU)**

**San Sebastián
2006**

Agradecimientos

El trabajo descrito en la presente memoria ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica I de la Universidad del País Vasco, en su sede de la Facultad de Química de San Sebastián, bajo la dirección del Dr. D. Claudio Palomo Nicolau, a quien expreso mi más sincero agradecimiento por la dedicación mostrada y el esfuerzo realizado para guiar el trabajo realizado durante estos últimos cinco años.

También deseo agradecer al antiguo Ministerio de Ciencia y Tecnología la concesión de una beca predoctoral de formación de personal investigador (FP-2001-0973) durante los años 2002-2006 (proyecto de investigación BQU2001-0009).

Una muestra particular de agradecimiento merecen todos los profesores y compañeros de laboratorio (nuevos y antiguos) que han compartido este proyecto académico conmigo, en especial aquellos que por su ubicación en el laboratorio han tenido que “convivir” conmigo en las buenas y en las malas (el núcleo duro: Antonia, Asier, Raquel, Silvia).

Muchas gracias a mi familia (en especial a aquellos que me vieron empezar pero que no han podido verme terminar).

Por último, quisiera mostrar mi gratitud a todas aquellas personas, de dentro y fuera de la universidad, que me han apoyado (cada cual a su manera) durante todo este tiempo y a las que desde estas líneas quiero mostrar mi agradecimiento.

A TODOS muchísimas gracias.

Antonio Laso García

A Arantxa,

Por medio de la paciencia no hay nada que no se pueda lograr.
LAO TSÉ (siglo VI a.c.)

Parte de los resultados obtenidos durante la elaboración de la presente Tesis Doctoral han sido objeto de las siguientes publicaciones:

Artículos

“Enantioselective Henry Reactions under Dual Lewis Acid/Amine Catalysis Using Chiral Amino Alcohol Ligands”.

Claudio Palomo, Mikel Oiarbide, Antonio Laso

Angew. Chem. Int. Ed. **2005**, *44*, 3881 – 3884.

“Catalytic Enantioselective Aza-Henry Reaction with Broad Substrate Scope”

Claudio Palomo, Mikel Oiarbide, Antonio Laso, Rosa López

J. Am. Chem. Soc. **2005**, *127*, 17622 – 17623.

“Enantioselective Aza-Henry Reactions Assisted by Zn(II) and N-Methylephedrine”

Claudio Palomo, Mikel Oiarbide, Rajkumar Halder, Antonio Laso, Rosa López

Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, *45*, 117 – 120.

Patente

“Procedimiento de preparación de 1,2-nitroalcoholes ópticamente activos”

Claudio Palomo, Mikel Oiarbide, Antonio Laso

Nº de solicitud: P2005/00908

Congreso

Póster: *“Enantioselective Henry Reactions under Dual Lewis Acid/Amine Catalysis Using Chiral Amino Alcohol Ligands”*

Claudio Palomo, Mikel Oiarbide, Antonio Laso

10-11/ octubre/ 2005, 9th SBF-Symposium , Aquisgrán, Alemania.

Abreviaturas

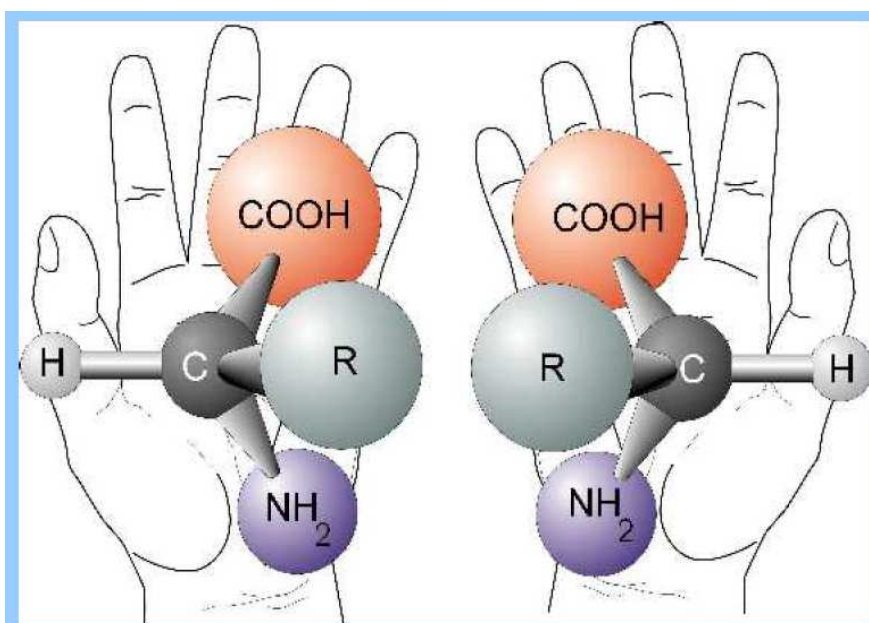
Bib.	Bibliografía
CAN	Nitrato de cerio (IV) y amonio
cat.	Catalítico (a)
conc.	Concentrado
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DME	Dimetoxietano
DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona
epi.	Epímero
M	Molar
mayor.	Mayoritario
Me	Metilo (grupo)
min.	Minuto(s)
minor.	Minoritario
Ms	Mesilo (grupo)
(+)-NME	(1S,2R)-(+)-N-metilefedrina
(-)-NME	(1R,2S)-(-)-N-metilefedrina
Nu	Nucleófilo
OTf	Trifluorometanosulfonilo (grupo)
P. M.	Peso molecular
PMB	4-metoxibencilo (grupo)
PMP	4-metoxifenilo (grupo)
Pto. Fus.	Punto de Fusión
Red-Al	Hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio
Rto.	Rendimiento
TBS	Tributilsililo (grupo)
TMS	Trimetilsililo (grupo)
Tol	Tolilo (grupo)
Ts	Tosilo (grupo)

CAPÍTULO 1: CATÁLISIS ASIMÉTRICA	1
1.1 Introducción	3
1.2 Objetivos	17
CAPÍTULO 2: REACCIÓN DE HENRY	19
2.1 Antecedentes y planteamiento	21
2.2 Resultados y discusión	43
2.2.1 Exploración de diferentes ligandos	43
2.2.2 Reacción de Henry promovida por el sistema Zn(OTf) ₂ : ⁱ Pr ₂ EtN: (+)-NME	46
2.2.3 Optimización de la reacción	48
2.2.4 Generalidad del método: aldehídos	52
2.2.5 Generalidad del método: otros nitroalcanos	55
2.2.6 Exploración de otros complejos organometálicos	57
2.2.7 Estudio de efectos no lineales	60
2.2.8 Propuesta de mecanismo de reacción	65
CAPÍTULO 3: REACCIÓN AZA-HENRY	67
3.1 Antecedentes y planteamiento	69
3.2 Resultados y discusión	81
3.2.1 Reacción aza-Henry con N-Boc iminas promovida por el sistema Zn(OTf) ₂ : ⁱ Pr ₂ EtN: (-)-NME	81
3.2.2 Reacción aza-Henry bajo condiciones de transferencia de fase	84
3.2.3 Generalidad del método: α-amidosulfonas	88
3.2.4 Generalidad del método: otros nitroalcanos	91
CAPÍTULO 4: PARTE EXPERIMENTAL	93
4.1 Materiales y métodos	95
4.2 Preparación de ligandos	98
4.2.1 Preparación de aminoalcoholes no comerciales	98
4.2.2 Preparación de otros ligandos no comerciales	101
4.3 Reacción de Henry	107
4.3.1 Reacción de Henry con nitrometano	107
4.3.2 Reacción de Henry con nitroetano	123
4.3.3 Estudio de efectos no lineales	126
4.4 Reacción aza-Henry	127
4.4.1 Preparación de N-Boc-α- amidosulfonas	127
4.4.2 Preparación de N-Boc-aldiminas	142
4.4.3 Reacción aza-Henry con nitrometano	147
4.4.4 Reacción aza-Henry con nitroetano	165
CAPÍTULO 5: ESPECTROS DE RMN SELECCIONADOS	171
CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES	187
CAPÍTULO 7: ANEXOS	189
CAPÍTULO 8: PUBLICACIONES	193

CAPÍTULO 1: CATÁLISIS ASIMÉTRICA

1.1 Introducción

1.2 Objetivos



1.1 Introducción

La síntesis química ha alcanzado a lo largo del siglo XX un nivel de desarrollo encomiable. En palabras de E. J. Corey “*Si se escribe alguna vez la historia científica del siglo XX, uno de las cosas más remarcables sería un capítulo sobre la síntesis química de moléculas complejas*”¹. Esta afirmación se puede justificar en gran medida porque el elevado ritmo de descubrimiento de nuevas reacciones se ha mantenido constante durante buena parte de dicha centuria. No obstante, en fechas más recientes parece observarse un cambio de ritmo, de tendencia decreciente, dada la cada vez mayor dificultad de encontrar nuevas transformaciones químicas. La notable excepción que confirma este cambio de ritmo lo constituye el descubrimiento y desarrollo de la reacción de metátesis de olefinas, que ha sido merecedor del premio Nobel de química 2005². En este contexto, el descubrimiento de nuevas reacciones fundamentales comparte el esfuerzo innovador con la mejora de los procesos químicos ya conocidos, sobre todo en los últimos años.

Dichas “mejoras” se deben entender, en el ámbito de la investigación aplicada, como cualquier avance que conlleve alguno o varios de los siguientes aspectos: rendimientos de reacción mayores, tiempos de reacción más cortos, producción mínima de subproductos, empleo de sustratos y reactivos sencillos y asequibles, empleo de reactivos y disolventes no tóxicos, minimización del número de etapas, condiciones de reacción practicables (p.ej. temperaturas y presiones no extremas), fácil escalado de los procesos, máxima generalidad de los métodos, etc. En ocasiones, todas estas mejoras suelen ser referidas de forma más general como eficiencia, selectividad y respeto al medio ambiente.

Por otro lado, en el campo de la investigación básica, el concepto de selectividad en las reacciones químicas es central y abarca varios aspectos que van desde la selectividad química, pasando por la regioselectividad, hasta la estereoselectividad (enantioselectividad y diastereoselectividad). De hecho, si por algo se caracterizan las transformaciones bioquímicas con participación de enzimas, seguramente las reacciones conocidas más eficaces, es por su elevada selectividad. En el caso de que las moléculas objetivo sean quirales, como sucede en un gran porcentaje de moléculas bioactivas, la enantioselectividad de los métodos de síntesis a emplear

¹ E. J. Corey, en *Classics in Total Synthesis*, Ed. K. C. Nicolau, E. J. Sorensen, Wiley-VCH, Weinheim, 1996.

² Nobel Lecture, Y. Chauvin, R. H. Grubbs, R. R. Schrock, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740 – 3765.

cobra una importancia especial. Ello es debido al conocido hecho de que compuestos con diferente configuración absoluta llevan asociadas propiedades biológicas diferentes³. De ahí que en los últimos años haya aumentado la demanda de compuestos enantiopuros⁴ especialmente en el campo de los medicamentos y la legislación vigente haya sido orientada hacia el control de la pureza enantiomérica de los fármacos comerciales⁵, algunos de los cuales han pasado de ser suministrados en forma racémica a serlo en forma enantiopura⁶ (“*Chiral Switch*”). De manera que en el año 2004 nueve de los diez fármacos más vendidos se suministraron en su forma enantiopura generando unos beneficios de 8.570 millones de dólares, que, según algunas estimaciones, en el año 2009 serán de 14.940 millones de dólares con un ritmo de crecimiento del 11,4% anual⁷.

Para las compañías farmacéuticas supone una gran ventaja la posibilidad de sintetizar una variante enantiopura de un principio activo comercializado hasta la fecha como racemato, por dos razones principalmente. En primer lugar, tienen la oportunidad de ser los primeros en patentar la ruta sintética diseñada para acceder al compuesto enantiopuro, ya que la patente de la síntesis del racemato no incluye la de los isómeros aislados. Además, la eliminación de uno de los dos isómeros suele venir acompañada de una mayor actividad por parte del isómero aislado. Por ejemplo, el Prozac (conocido antidepresivo) contiene los dos isómeros de la fluoxetina; sin embargo, cuando se administra únicamente el isómero R, la eficacia del fármaco aumenta y se reducen algunos efectos secundarios como la ansiedad, tendencias suicidas y autolesivas⁸. Es por ello que la compañía propietaria de la patente del racémico (Lilly&Co.) se apresuró a patentar la síntesis del compuesto enantiopuro antes de que venciera la protección legal sobre el racemato, de cuyos derechos era

³ Entre los casos más llamativos se encuentra el de la Talidomida. Para una relación de algunos compuestos quirales cuya actividad biológica varía con su configuración absoluta, ver Anexo I.

⁴ S. C. Stinton, *C&EN* **2000**, 78, 55 – 78.

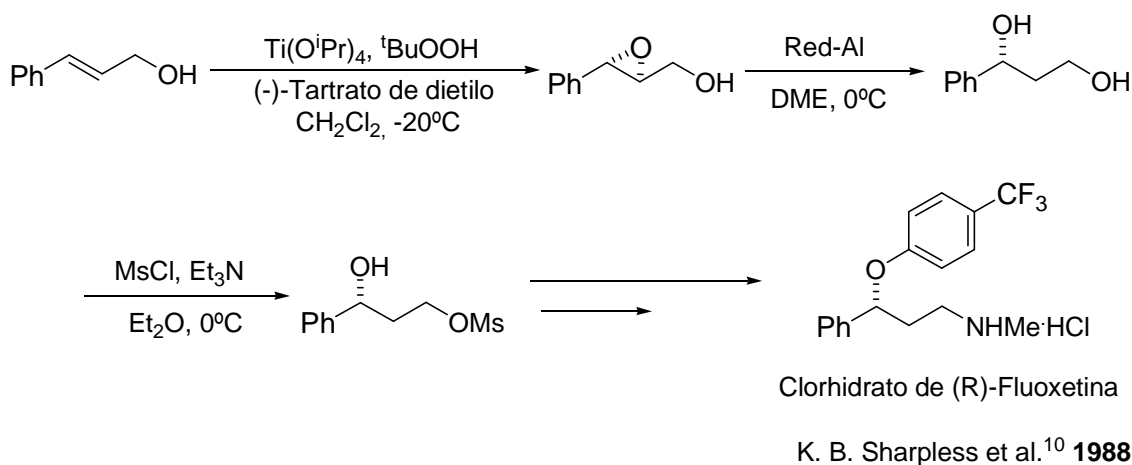
⁵ a) A. G. Rauws, K. Groen, *Chirality* **1994**, 6, 72 – 75. b) FDA announcement, *Chirality* **1992**, 4, 338 – 340.

⁶ a) A. J. Hutt, J. Valentová, *Acta Facult. Pharm. Univ. Comenianae*, **2003**, 50, 7 – 23. b) G. Tucker, *Lancet* **2000**, 355, 1085 – 1087. Para otros fármacos que han sido sujetos de “Chiral Switch”, ver Anexo II.

⁷ A. M. Rouhi, *C&EN* **2004**, 82, 47 – 62.

⁸ http://www.drugawareness.org/Archives/1stQtr_2001/050700Prozac.html

también titular⁹. La preparación de la (R)-fluoxetina recogida en la última patente se basa en una epoxidación asimétrica de Sharpless¹⁰ (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de Prozac enantiopuro

En vista de la acuciante necesidad de explorar vías sintéticas que nos permitan acceder de una manera simple y eficiente a productos enantiopuros se han desarrollado diferentes estrategias, entre las que la síntesis asimétrica se presenta como una opción muy interesante, frente a otras opciones de naturaleza más “tradicional”, como la resolución de racematos y la síntesis a partir de productos naturales quirales (Figura 1).

⁹ T. Y. J. Barberich, M. H. Teicher (Inventores) US Patent nº: 5.708.035

¹⁰ Y. Gao, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4081 – 4084. Para rutas sintéticas alternativas, ver: a) Mediante reacción hetero Diels-Alder, M. Panunzio, K. Rossi, E. Tamanini, E. Campana, G. Martelli, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3489 – 3493. b) Mediante reducción asimétrica, J. W. Hilborn, Z-H. Lu, A. R. Jurgens, Q. K. Fang, P. Byers, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8919 – 8921. c) Mediante reacción carbonil-eno asimétrica, W. H. Miles, E. J. Fialcowitz, E. S. Halstead, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9925 – 9929.

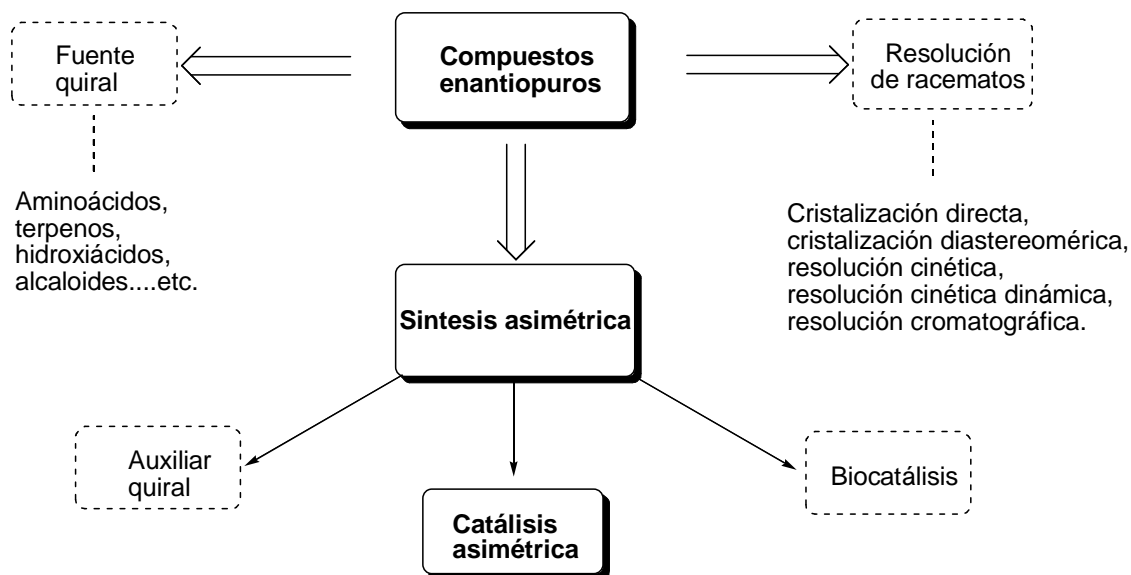


Figura 1

La aplicación industrial de procedimientos sintéticos encaminados a la preparación de compuestos enantiopuros mediante la formación de enlaces carbono-carbono presenta ciertas dificultades y es por ello que en la industria se siguen empleando hoy en día técnicas poco eficientes en cuanto a rendimientos químicos (resolución de racematos), o rutas sintéticas largas para acceder al producto final ("fuente quiral o *Chiral pool*", auxiliar quiral), debido a la carencia de alternativas mejores.

La posibilidad de obtener productos enantioméricamente puros mediante la resolución de racematos se conoce desde 1853¹¹ y se puede realizar de cuatro maneras diferentes¹²: cristalización directa, cristalización diastereomérica, resolución cinética y resolución cromatográfica.

Todos los métodos de resolución tienen una desventaja inherente, y es que el rendimiento máximo es del 50%, esto implica que la mitad de lo que se produce ha de ser desechado o reciclado, con el consumo de recursos que eso supone. A pesar de estas desventajas, los métodos resolutivos siguen teniendo una gran aplicación industrial hoy en día para obtener numerosos productos ópticamente puros. La resolución cromatográfica es de reciente desarrollo. Constantemente se fabrican mejores columnas quirales y, aunque su presencia en laboratorios de investigación es habitual, su aplicación industrial es limitada debido a los elevados costes de

¹¹ L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* **1853**, 38, 437.

¹² Para una revisión actualizada de los procesos de resolución, véase: N. G. Anderson, *Organic Process Research & Development* **2005**, 9, 800 – 813.

producción que conlleva preparar una columna cromatográfica con fase estacionaria quiral que sea capaz de resolver cantidades suficientemente grandes de producto.

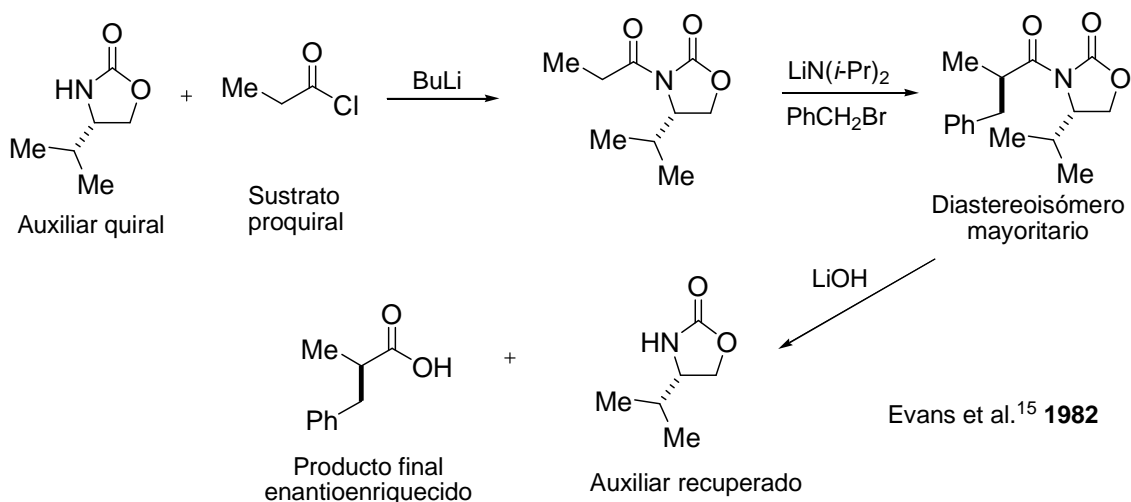
Otro medio de obtener productos enantiopuros es iniciar la síntesis a partir de compuestos que sean también enantiopuros (“fuente quiral”), pero esta vía requiere que los compuestos de partida sean accesibles, tengan la configuración absoluta deseada y que se pueda diseñar una ruta sintética viable y práctica.

La solución ideal para llegar a compuestos enantiopuros sería poder partir de un compuesto proquiral y obtener el producto enantiopuro deseado, empleando procedimientos generales que permitieran para cada una de las reacciones fundamentales de la química orgánica controlar la estereoquímica del producto final. Para ello, por lo menos uno de los componentes de la reacción ha de ser quiral y no racémico. Una vía consiste en modificar el sustrato inicial proquiral por unión con un residuo quiral y enantiopuro, denominado auxiliar quiral¹³. De esta manera, se consigue que los estados de transición posibles presenten energías suficientemente dispares como para que los productos diastereómeros correspondientes se formen en cantidades desiguales. Además, ya que los productos finales tendrán estabilidades diferentes, en ocasiones se podrá aplicar un control termodinámico que conduzca, nuevamente, a una mezcla desigual de estereoisómeros¹⁴. El empleo de auxiliares es un campo bien establecido que conduce a resultados fiables y proporciona altos valores de estereoselección. Sin embargo, presenta dos desventajas inherentes que se ponen de manifiesto al diseñar su aplicación industrial; la primera es la necesidad de emplear cantidades estequiométricas de auxiliar quiral y la segunda es la obligación de incluir en la ruta sintética dos etapas adicionales, una de anclaje y otra de liberación del auxiliar quiral¹⁵ (Esquema 2).

¹³ Para información sobre auxiliares quirales, ver: a) L. A. Paquette, *Handbook of reagents for organic synthesis: Chiral reagents for asymmetric synthesis*, Wiley, New York, **2003**. Para auxiliares cíclicos de fósforo, ver: b) O. Molt, T. Schrader, *Synthesis* **2002**, 2633 – 2670. Para auxiliares de oxazolidinonas, ver: c) F. Velásquez, H. F. Olivo, *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 303 – 340. Para auxiliares basados en guanidinas, ver: d) T. Ishikawa, T. Isobe, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 552 – 557. Para otras revisiones, ver: e) G. Roos *Compendium of Chiral Auxiliary Applications*, Academic Press: San Diego, California **2001**. f) P. Arya, H. Qin, *Tetrahedron* **2000**, 56, 917 – 947. g) J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**. h) A. S. Franklin, I. Paterson, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, 1, 317 – 338. Para aplicaciones industriales de auxiliares quirales, ver: a) D. R. Schaad in *Handbook of Chiral Chemicals* (Ed.: D. J. Ager), Marcel Dekker, New York, **1999**, 287 – 300. b) *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry* (Ed.: K. G. Gadamasetti), Marcel Dekker, New York, **1999**.

¹⁴ R. A. Aitken, S. N. Kilényi, *Asymmetric Synthesis*, Chapman & Hall, **1992**, Cambridge, capítulo 5.

¹⁵ D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737 – 1739.



Esquema 2. Ejemplo representativo de auxiliar quiral.

Sin lugar a dudas, el mejor medio de obtención de productos ópticamente puros es la catálisis asimétrica, ya que generalmente permite obtener altas eficiencias químicas, bajos costes de producción y un mínimo impacto medioambiental¹⁶. Los sistemas catalíticos asimétricos permiten minimizar el consumo de recursos, ya que los propios catalizadores, generalmente, son reciclables, o bien pueden ser fijados a un soporte sólido¹⁷, evitando la generación de residuos y acortando los tiempos de amortización de la inversión realizada en sintetizarlo.

El desarrollo de sistemas catalíticos asimétricos se puede clasificar en tres grandes grupos. El primero de ellos consiste en aprovechar, en reacciones orgánicas, las virtudes de los sistemas catalíticos biológicos¹⁸, bien sean células enteras o bien enzimas. Lamentablemente, el empleo de sistemas enzimáticos de origen natural presenta, en la actualidad, ciertas limitaciones en cuanto a eficiencia química y

¹⁶ Para aplicaciones industriales de la catálisis asimétrica, ver: a) H. U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, *Journal of Mol. Catal. A: Chemical* **2005**, 231, 1 – 20. b) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, H. U. Blaser, E. Schmidt (Eds.) **2004**, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania. c) J. M. Hawkins, T. J. N. Watson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3224 – 3228. d) H. U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, *Applied Catalysis A: General* **2001**, 221, 119 – 143. Para ligandos privilegiados en catálisis asimétrica, ver: T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, 299, 1691 – 1693. (Anexo III)

¹⁷ Para revisiones de catalizadores en soporte sólido, ver: a) "Tetrahedron Symposium-in-Print Number 115" *Tetrahedron* **2005**, 61, 12021 – 12192. b) S. Diezi, T. Mallat, A. Szabo, A. Baiker, *Journal of Catalysis* **2004**, 228, 162 – 173. c) N. E. Leadbeater, M. Marco, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3217 – 3274.

¹⁸ Para aplicaciones industriales de biocatálisis, ver: a) *Handbook of Industrial Biocatalysis* T. H. Ching (Eds.) 2005, CRC Press, Florida, EEUU. b) J. D. Stewart, *Environmental Catalysis* **2005**, 649 – 665. c) J. Brask, C. T. Jørgensen, O. Kirk, *Multiphase Homogeneous Catalysis* **2005**, 5, 524 – 534.

variedad de sustratos, limitaciones que se intentan subsanar mediante la “evolución dirigida”¹⁹.

Otra estrategia consiste en emular los sistemas biológicos enzimáticos empleando compuestos orgánicos enantiopuros de bajo peso molecular como catalizadores en lo que se denomina organocatálisis²⁰. Y finalmente, la catálisis organometálica²¹, que consiste en la aplicación de las propiedades catalíticas de los complejos metal-ligando orgánico quiral.

Si comparamos el grado de implantación de la catálisis asimétrica en los ámbitos académico e industrial, respectivamente, para dos grupos fundamentales de reacciones, como son la formación de enlaces C–X y C–C, la situación es bastante dispar. Así, mientras que las reducciones (hidrogenaciones)²² y las oxidaciones (epoxidaciones, dihidroxilaciones) catalíticas asimétricas son técnicas con un alto grado de implantación en la industria, la traslación de las técnicas de formación estereoselectiva de enlaces C–C desde el laboratorio hasta la planta de producción industrial no es tan fluida²³ (Esquema 3).

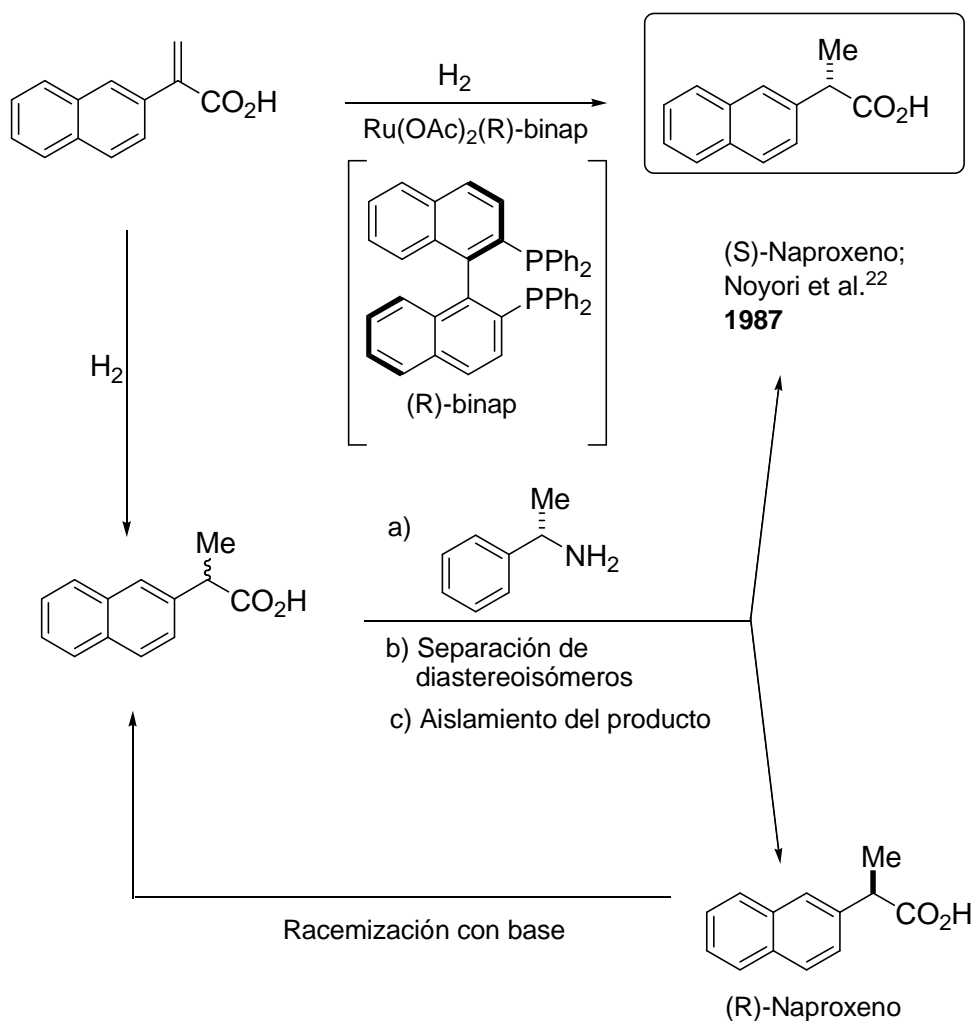
¹⁹ Para la aplicación de la evolución dirigida en el diseño de nuevos biocatalizadores, ver: a) S. N. Zagrebely, *Russian Chemical Reviews* **2005**, *74*, 285 – 296. b) J. W. Saalfrank, W. F. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2028 – 2031. c) M. T. Reetz, B. Brunner, T. Schneider, F. Schulz, C. M. Clouthier, M. M. Kayser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4075 – 4078. d) M. T. Reetz, *Pharmacochemistry Library* **2002**, *32*, 27 – 37.

²⁰ Para revisiones generales sobre organocatálisis, ver: a) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520 – 1543. b) Número especial de *Tetrahedron* **2006**, 2–3, 243 – 502. d) *Metal-Free Organic Catalysts in Asymmetric Synthesis*, A. Berkessel, H. Gröger, (Eds.), **2004**, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania. e) “Special Issue: Asymmetric Organocatalysis” *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487 – 631. f) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138 – 5175. g) M. Benaglia, A. Publis, F. Cozzi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401 – 3430. h) M. Movassaghi, E. N. Jacobsen, *Science* **2002**, *298*, 1904 – 1905. i) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726 – 3748.

²¹ Para revisiones generales sobre catálisis organometálica, ver: a) J–A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566 – 4583. b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima (Eds.) **2000**, Wiley-VCH, New York, EEUU. c) “Special Issue: Catalytic Asymmetric Synthesis” *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 323 – 440. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds., Vol I – III; Springer, Berlin, **1999**.

²² T. Ohta, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174 – 3176.

²³ Para revisión de hitos históricos en catálisis: H. B. Kagan, en: N. E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, H. (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag, Berlin, **1999**, capítulo 2.



Esquema 3. Una aplicación industrial: Hidrogenación catalítica asimétrica como alternativa a la resolución de racematos.

Los sistemas organocatalíticos se conocen desde los trabajos de Bredig²⁴ en 1912 pero no ha sido hasta fechas recientes cuando han mostrado resultados relevantes en la formación de enlaces C–C.

El empleo de metales en los sistemas catalíticos puede resultar menos armónico con el medio ambiente que el uso exclusivo de catalizadores puramente orgánicos. Sin embargo, el estudio de complejos organometálicos con propiedades catalíticas ha experimentado un gran desarrollo. El estudio intensivo, y la búsqueda de nuevos organocatalizadores, son en comparación, muy incipientes. No obstante, cabe esperar que a medida que se establezcan sus ventajas y potenciales, los organocatalizadores pasarán a ser utilizados asiduamente en la industria.

²⁴ G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem Z.* **1912**, 46, 7 – 9.

Uno de los pilares fundamentales en los que se sustenta la preparación tanto de productos naturales como de otros compuestos químicos consiste en la formación de enlaces carbono-carbono. En este contexto, la adición aldólica²⁵ ha sido una de las reacciones que ha mostrado mayor potencial. Por un lado, la reacción aldólica se halla presente en numerosos procesos biosintéticos; y por otro lado, los aldoles generados como productos de la reacción presentan una gran versatilidad en síntesis.

La reacción aldólica asimétrica ha protagonizado un desarrollo espectacular en las dos últimas décadas. Este desarrollo incluye el empleo de auxiliares quirales²⁶, catalizadores organometálicos para la reacción de Mukaiyama^{27, 28}, complejos heterobimetálicos bifuncionales capaces de promover la reacción directa²⁹ y, de manera incipiente catalizadores puramente orgánicos. La reacción aldólica promovida por organocatalizadores transcurre en la mayor parte de los casos a través de las correspondientes enaminas³⁰, generadas transitoriamente por reacción entre el grupo

²⁵ Para revisiones sobre la reacción aldólica, ver: a) R. Mahrwald, Ed. *Modern Aldol Reactions, Vol. 1: Enolates, Organocatalysis, Biocatalysis and Natural Product Synthesis* **2004**, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania. b) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 65 – 75. c) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 36 – 44. d) B. Alcaide, P. Almendros, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595 – 1601. e) *Modern Carbonyl Chemistry*, J. Otera Ed., Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2000**. f) R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095. g) C. J. Cowden and I. Paterson, *Org. React.* **1997**, 51, 1. h) M. Braun, en *Stereoselective Synthesis, Houben-Weyl*, Vol. E21/3, Eds. G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, Thieme, Stuttgart, **1996**, p. 1603. i) *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**.

²⁶ Para información sobre auxiliares quirales, ver: ref. 13.

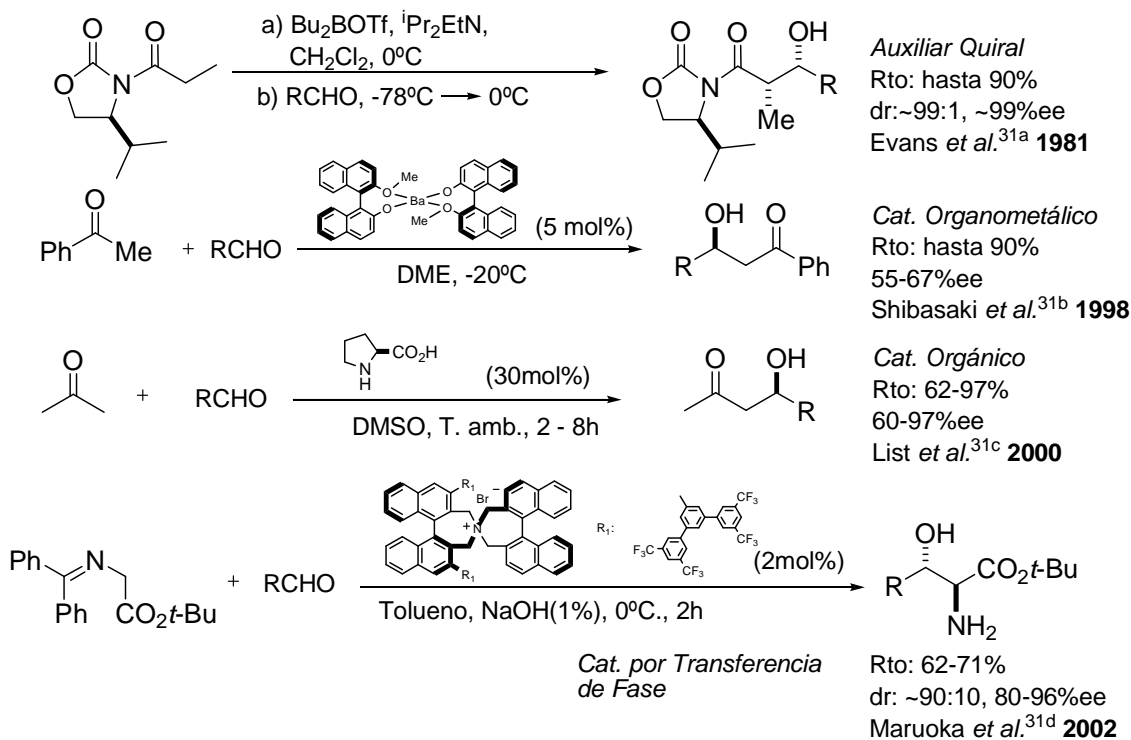
²⁷ T. Mukaiyama, S. Kobayashi, H. Uchiro and I. Shiina, *Chem. Lett.* **1990**, 129 – 135.

²⁸ Para revisiones de la reacción de Mukaiyama, ver: a) S. Tsuno, S. Arima, N. Haraguchi *Tetrahedron* **2005**, 61, 12074 – 12080. b) V. B. Gondi, M. Gravel, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5657 – 5660. c) M. Angner, P. Remy, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6254 – 6265. d) D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1352 – 1374. e) E. M. Carreira en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds., Vol III, pp. 997 – 1067, Springer, Berlin, **1999**.

²⁹ Para información sobre catálisis bifuncional, ver: a) T. Ikariy, K. Murata, R. Noyori, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 393 – 406. b) M. Kanai, N. Kato, E. Ichikawa, M. Shibasaki, *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 2047 – 2052. c) K. Muñoz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6622 – 6627. d) M. Kanai, N. Kato, E. Ichikawa, M. Shibasaki, *Synlett* **2005**, 1491 – 1508. e) *Multimetallic Catalysts in Organic Synthesis*, (Eds: M. Shibasaki, Y. Yamamoto) **2004**, Wiley-VCH, Weinheim. f) J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4566 – 4583. g) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2187 – 2209. h) M. Shibasaki, M. Kanai, K. Funabashi, *Chem. Commun.* **2002**, 1989 – 1999 i) G. J. Rowlands, *Tetrahedron* **2001**, 57, 1865 – 1882.

³⁰ Para el primer ejemplo de reacción aldólica (anulación de Robinson) catalizada por prolina, ver: a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615 – 1621. Para revisión de aminocatalisis, ver: b) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819 – 824. c) N. Alcaide, P. Almendros, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 858 – 860. Para la primera aplicación de la prolina para formar enaminas, ver: d) S.-I. Yamada, G. Otani, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 4237 – 4240. Para la primera aplicación de la prolina como catalizador de reacciones intramoleculares, ver: e) U. Eder, G. Saber, R. Weichert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496 – 497. Para el empleo de prolina en la reacción aldólica con aldehídos con sustratos donores, ver: f) A. B. Northrup, D.

amino del catalizador y el carbonilo del componente nucleofílico. En el esquema 4 se exponen algunos ejemplos ilustrativos del desarrollo experimentado por la reacción aldólica asimétrica³¹.



Esquema 4. Ejemplos representativos del desarrollo de la reacción aldólica asimétrica

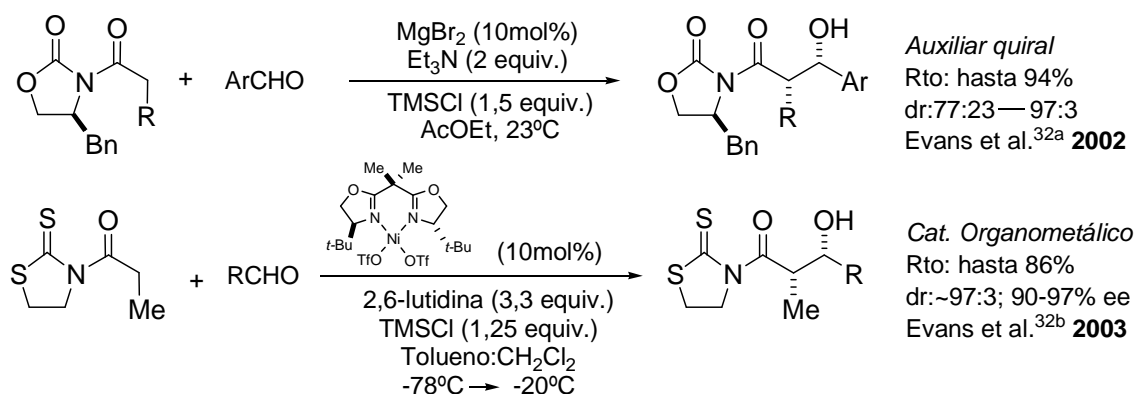
En estrecha relación conceptual con la idea desarrollada en la presente memoria, y coincidiendo temporalmente con el inicio de esta tesis, Evans y colaboradores³² describieron la reacción aldólica directa (“catalítica en metal”) que involucra la

W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798 – 6799. Con compuestos carbonílicos activados, ver: g) A. Bøgevig, N. Kumaragurubaran, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2002**, 620 – 621. Para espiro diaminas derivadas de la prolina, ver: h) M. Jiang, S–F. Zhu, Y. Yang, L–Z. Gong, X–G. Zhou, Q–L. Zhou, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 384 – 387. Para reacciones en agua, ver: i) N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734 – 735. j) Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 958 – 961.

³¹ a) Auxiliar Quiral: D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127 – 2129. b) Cat. Organometálico: Y. M. A. Yamada, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5561 – 5564. c) Organocatalizador: B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395 – 2396. d) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260 – 5267. e) Transferencia de Fase: T. Ooi, M. Taniguchi, M. Kameda, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4542 – 4544.

³² a) D. A. Evans, J. S. Tedrow, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392 – 393. b) D. A. Evans, C. W. Downey, J. L. Hubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8706 – 8707. Para la aplicación de la misma metodología en alquilaciones, ver: c) D. A. Evans, R. J. Thomson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10506 – 10507.

activación simultánea del nucleófilo y del electrófilo por acción de una sal metálica y una amina terciaria. En un primer desarrollo de la técnica emplearon una combinación de $MgBr_2$ y Et_3N en la reacción entre una *N*-acil oxazolidinona quiral y aldehídos no enolizables. Con posterioridad han desarrollado una versión enantioselectiva basada en el empleo de un complejo organometálico de Ni-bisoxazolina en combinación con 2,6-lutidina y $TMSCl$ (Esquema 5).



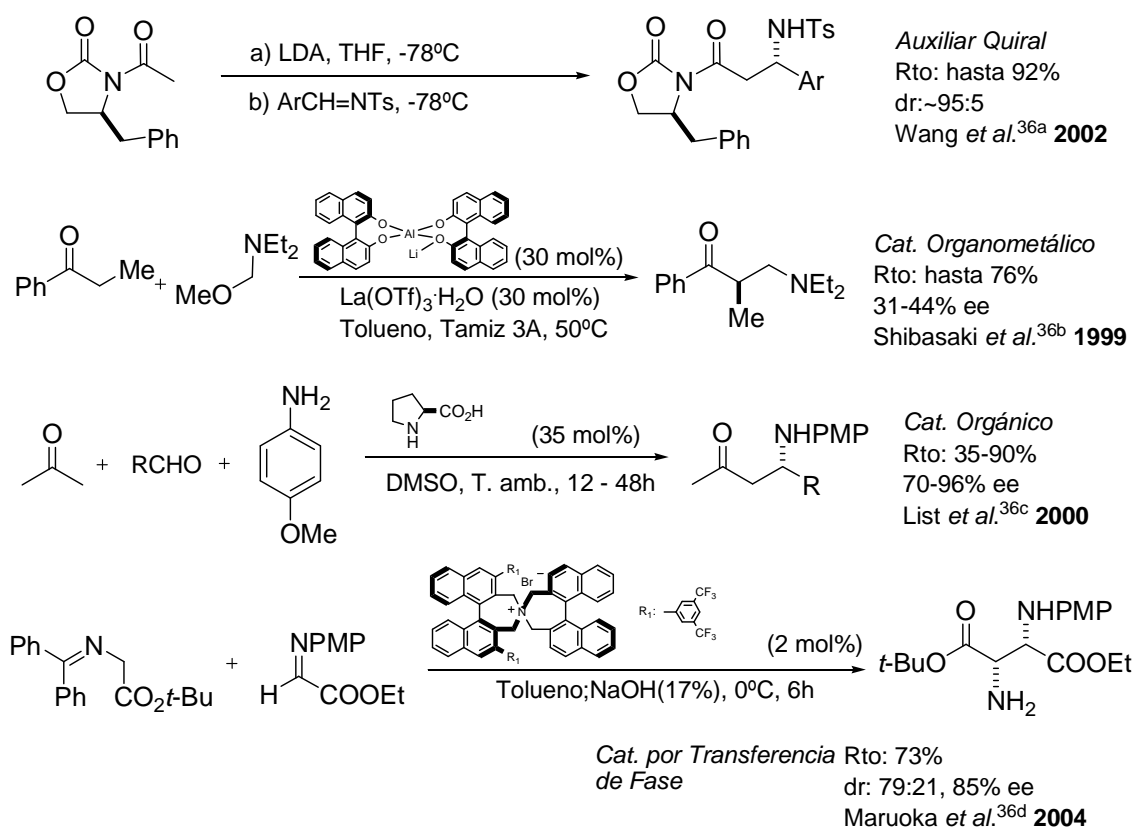
Esquema 5. Precedentes de activación mediante sal metálica y amina terciaria

Al igual que la reacción aldólica, la reacción de Mannich³³ es otra reacción química clásica de gran relevancia en síntesis que, además, guarda una estrecha relación mecanística con la propia reacción aldólica, ya que en ambas transformaciones químicas participan los mismos tipos de sustratos donores. A pesar de estas similitudes, el nivel de desarrollo alcanzado por la reacción de Mannich es comparativamente menor³⁴, en parte, porque los compuestos de azometino involucrados en la reacción de Mannich son, por lo general, menos electrófilos que sus homólogos carbonílicos y también debido al problema de la equilibración imina-

³³ Para revisiones bibliográficas de la reacción de Mannich, ver: a) M. Sugiera, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5176 – 5186. b) T. Vilaivan, W. Bhanthumnavin, Y. Sritana-Anant, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1315 – 1392. c) A. Cordova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102 – 112. d) S. Kobayashi, M. Ueno, en *Comprehensive Asymmetric Catalysis, suppl. 1*. N. E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, (Eds.), Springer-Verlag, Berlin, **2004**. e) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580 – 591. f) M. Arend, B. Westermann, N. Rish, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044 – 1070.

³⁴ Para ejemplos recientes de la reacción de Mannich, ver: a) P. H–Y. Cheong, H. Zhang, R. Thayumanavan, F. Tanaka, K. N. Houk, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 811 – 814. b) T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1205 – 1215. c) B. M. Trost, J. Jaratjaroonphong, V. Reutrakul, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2778 – 2779. d) J. Song, Y. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048 – 6049.

enamina que actúa como proceso en competencia³⁵. En el Esquema 6 se muestran algunos ejemplos representativos que ilustran el desarrollo de esta reacción³⁶.

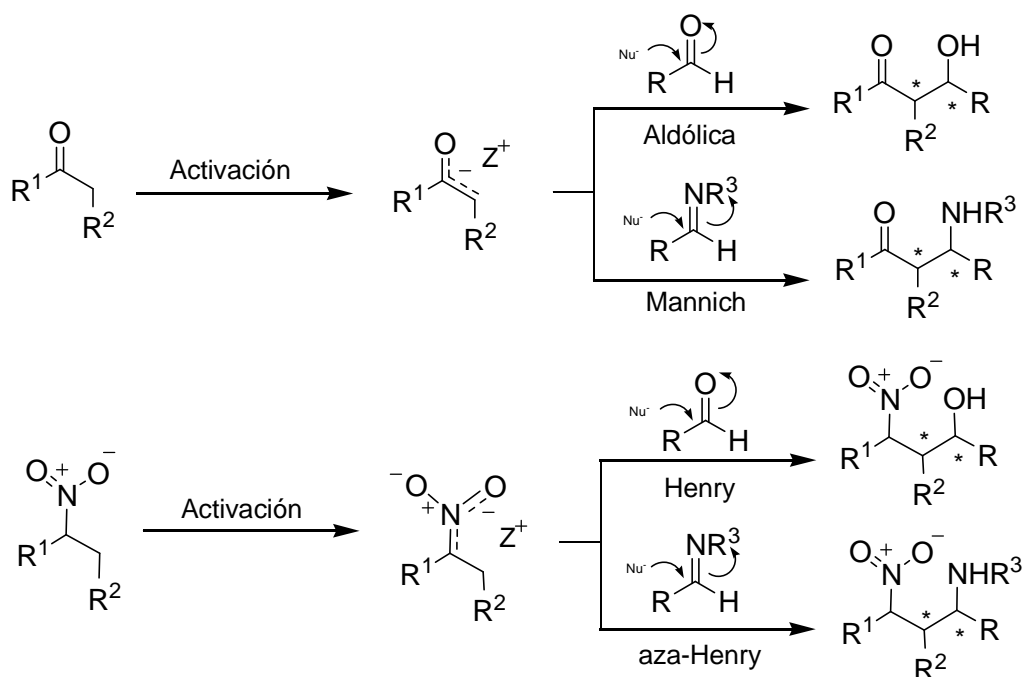


Esquema 6. Ejemplos representativos del desarrollo de la reacción de Mannich asimétrica

Cuando en las reacciones aldólica y de Mannich el compuesto carbonílico empleado como pronucleófilo se sustituye por un nitroalcano se pueden dar reacciones análogas a las anteriores que son conocidas respectivamente, como reacción nitroaldólica (o de Henry) y nitroMannich (o aza-Henry). Los nitroalcoholes y nitroaminas obtenidos en ambas reacciones (Esquema 7) son compuestos de considerable versatilidad en síntesis, debido a las posibilidades de transformación que ofrece el grupo nitro.

³⁵ Para información sobre esta eventualidad, ver: a) N. Risch, M. Arend en *Stereoselective Synthesis*, (G. Stuttgart, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, Eds.), Thieme, Stuttgart, **1996**. b) S. E. Denmark, O. J. C. Nicaise, *Chem. Commun.* **1996**, 999 – 1005.

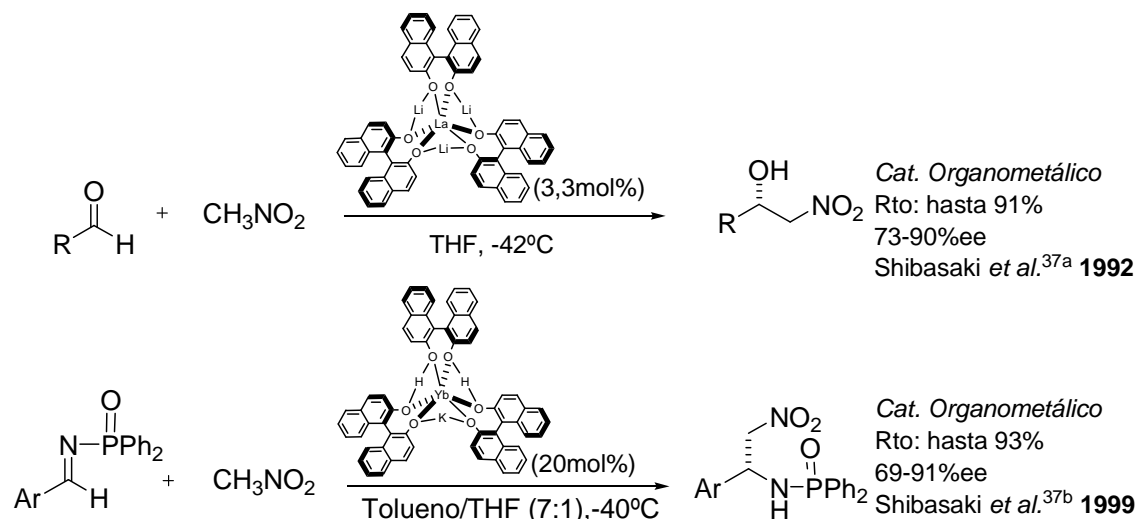
³⁶ a) Auxiliar Quiral: Z. Ma, Y. Zhao, N. Jiang, X. Jin, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3209 – 3212. b) Cat. Organometálico: S. Yamasaki, T. Iida, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 307 – 310. c) Cat. Orgánico: B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336 – 9337. d) Transferencia de Fase: T. Ooi, M. Kameda, J-I Fujii, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2397 – 2399.



Esquema 7. Similitud conceptual entre las reacciones aldólica, Mannich, Henry y aza-Henry.

A pesar del gran interés que suscita el desarrollo de versiones asimétricas de la reacción nitroaldólica y similares, los avances a este respecto han sido muy limitados y en el momento de iniciar la presente tesis existían muy pocos ejemplos de reacción directa de Henry asimétrica, situación extensible a la reacción de aza-Henry. En concreto se conocían los procedimientos de catálisis organometálica³⁷ descritos por Shibasaki y no existía ningún ejemplo de catalizador meramente orgánico (Esquema 8).

³⁷ a) H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418 – 4420. b) K. Yamada, S. J. Harwood, H. Gröger, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504 – 3506.



Esquema 8. Reacciones de Henry y aza-Henry directas asimétricas y catalíticas conocidas al inicio de la presente tesis doctoral

Esta situación y las posibilidades sintéticas de los nitroderivados generados a partir de la reacción nitroaldólica y análogas, fue lo que motivó nuestro interés en el área. En la presente memoria se describe el trabajo realizado con el fin de desarrollar y optimizar un sistema catalítico asimétrico capaz de promover las reacciones directas (sin activación previa del nucleófilo) de Henry y aza-Henry.

1.2 Objetivos

El propósito de la presente tesis doctoral ha sido el estudio de nuevos métodos para llevar a cabo la reacción de Henry y relacionadas que cumplan con los requerimientos de eficiencia y selectividad citados en la introducción.

Como se ha mencionado anteriormente, en el momento de iniciar este proyecto existían muy pocos procedimientos para llevar a cabo reacciones nitroaldólicas directas de manera asimétrica, por lo que nos propusimos desempeñar el trabajo necesario para intentar reducir, en la medida de lo posible, el vacío metodológico existente. Dentro de este planteamiento general, los objetivos específicos que se abordaron fueron:

Objetivo 1:

Diseño de un sistema catalítico y práctico para llevar a cabo la reacción de Henry directa de manera enantioselectiva para un amplio abanico de sustratos, explorando las posibilidades catalíticas tanto de complejos organometálicos como de compuestos meramente orgánicos.

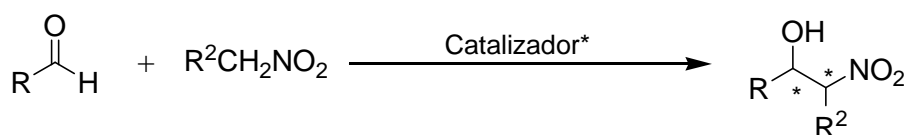


Figura 2

Objetivo 2:

Diseño de un sistema catalítico y práctico para llevar a cabo la reacción aza-Henry asimétrica y directa. Eventualmente, extensión de las condiciones encontradas previamente para la reacción de Henry (Objetivo 1) o modificación de las mismas para la reacción aza-Henry.

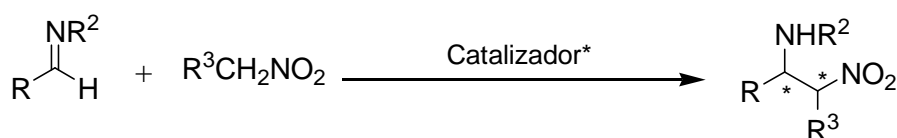


Figura 3

CAPÍTULO 2: REACCIÓN DE HENRY

2.1 Antecedentes y planteamiento

2.2 Resultados y discusión

2.2.1 Exploración de diferentes ligandos

2.2.2 Reacción de Henry promovida por el sistema $Zn(OTf)_2$: iPr_2EtN :(+)-NME

2.2.3 Optimización de la reacción

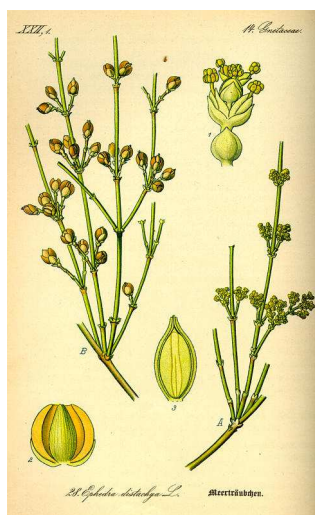
2.2.4 Generalidad del método: aldehídos

2.2.5 Generalidad del método: otros nitroalcanos

2.2.6 Exploración de otros complejos organometálicos

2.2.7 Estudio de efectos no lineales

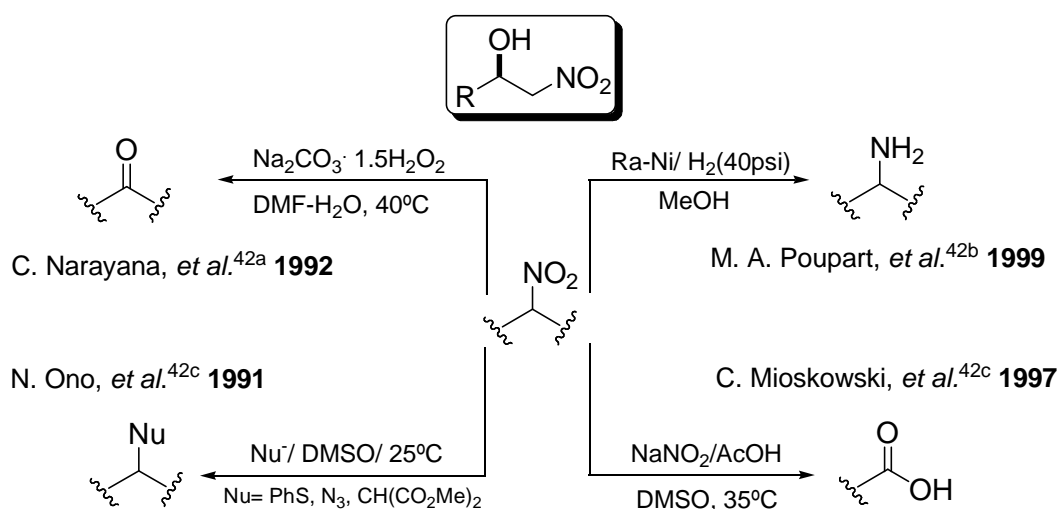
2.2.8 Propuesta de mecanismo de reacción



Ephedra distachya

2.1 Antecedentes y planteamiento

La reacción nitroaldólica^{38,39} o de Henry⁴⁰ es un proceso de formación de enlaces C—C que origina aductos en los que el grupo nitro⁴¹ puede transformarse posteriormente en otros grupos funcionales, de acuerdo con los protocolos establecidos en la bibliografía⁴² (Esquema 9) y dar acceso a valiosas estructuras como 1,2-aminoalcoholes o α -hidroxiácidos.



Esquema 9. Transformaciones representativas del grupo nitro.

Los nitroalcoholes, tanto quirales como aquirales, pueden servir como precursores de fármacos de diversa naturaleza⁴³, como agonistas α -adrenérgicos e inhibidores de proteasas del virus del SIDA. A pesar de este potencial sintético, han faltado procedimientos experimentales capaces de explotar la reacción nitroaldólica asimétrica, lo que ha limitado su aplicación práctica durante mucho tiempo. Sin

³⁸ Para revisiones generales, ver: a) F. A. Luzio, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915 – 945. b) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. III (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**. c) G. Rosini en *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, New York, **1991**, pp. 321 – 340.

³⁹ Para revisión sobre la reacción de Henry asimétrica, véase: C. Palomo, M. Oiarbide, A. Mielgo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5442 – 5444.

⁴⁰ L. Henry, *C. R. H. Seances Acad. Sci.* **1895**, *120*, 1265 – 1267.

⁴¹ N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2001**.

⁴² a) M–A. Poupart, G. Fazal, S. Goulet, L. T. Mar, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1356 – 1361. b) C. Matt, A. Wagner, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 234 – 235. c) C. Narayana, N. K. Reddy, G. W. Kabalka, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2587 – 2592. d) R. Tamura, A. Kamimura, N. Ono, *Synthesis* **1991**, 423 – 434. Para revisión de la reacción de Nef, ver: e) R. Ballini, M. Petrini, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017 – 1047.

⁴³ C. A. Challener, *Chiral Drugs*, Ashgate, Burlington, **2001**.

embargo, en los últimos años han sido numerosos los avances en este área tal como se describe a continuación y como se desprende de los dos ejemplos prácticos mostrados en la Figura 6.

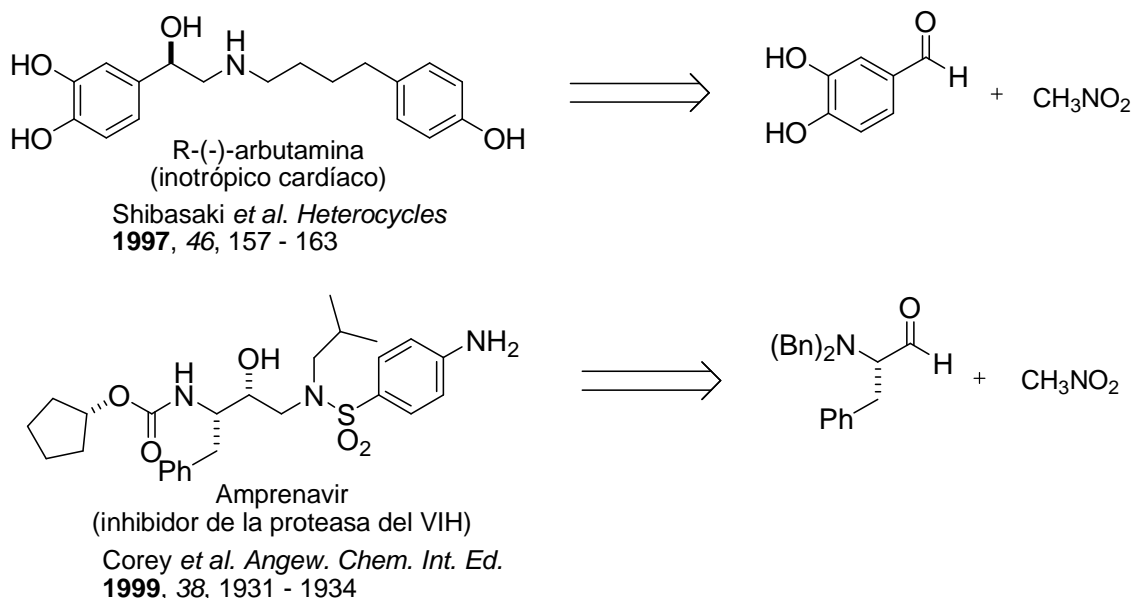


Figura 6

Desde el punto de vista sintético, un aspecto muy atractivo de la reacción nitroaldólica es que debido al pK_a relativamente bajo de los nitroalcanos, una base relativamente débil es suficiente para iniciar la reacción, tanto en medio acuoso como orgánico, minimizando así la generación de subproductos de deshidratación⁴⁴. Sin embargo, el desarrollo de métodos estereoselectivos es problemático. No sólo es difícil la obtención de productos finales enantiopuros, sino que incluso el control de la configuración *sin/anti* es inherentemente difícil⁴⁵. A ello contribuye la reversibilidad de la reacción y la fácil epimerización del carbono adyacente al grupo nitro, por la relativa acidez de los hidrógenos en esa posición. La reacción de Henry es comparable en diversos aspectos a la reacción aldólica, aunque hay ciertas características inherentes que las diferencian. Por ejemplo, el gran desarrollo del uso de auxiliares quirales⁴⁶ para la reacción aldólica, no se ha visto reflejado en la reacción de Henry debido a la carencia de puntos de unión viables, tanto en el nitroalcano como en el aldehído. Tampoco es de extrañar que los primeros ejemplos sobre reacciones nitroaldólicas

⁴⁴ R. Ballini, G. Bosica, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 425 – 427.

⁴⁵ B. Lecea, A. Arrieta, I. Morao, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 20 – 28.

⁴⁶ Para ejemplos del empleo de auxiliares quirales en la reacción de Henry de derivados de α -ceto ácidos, véase: a) I. Kudyba, J. Raczko, J. Jurczak, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2844 – 2850. b) A. Solladié-Cavallo, N. Khiar, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4750 – 4754.

estereoselectivas se publicaron poco después del descubrimiento de la reacción aldólica de Mukaiyama en 1973. Sin embargo, el impulso definitivo de la reacción de Henry estereocontrolada se inició con la primera descripción de una vía estereoselectiva realizada por Seebach y colaboradores⁴⁷ en 1978, cuando investigaron la selectividad *sin/anti* de la reacción entre aldehídos aquirales y nitronatos de litio y de trialquilsililo (Figura 7).

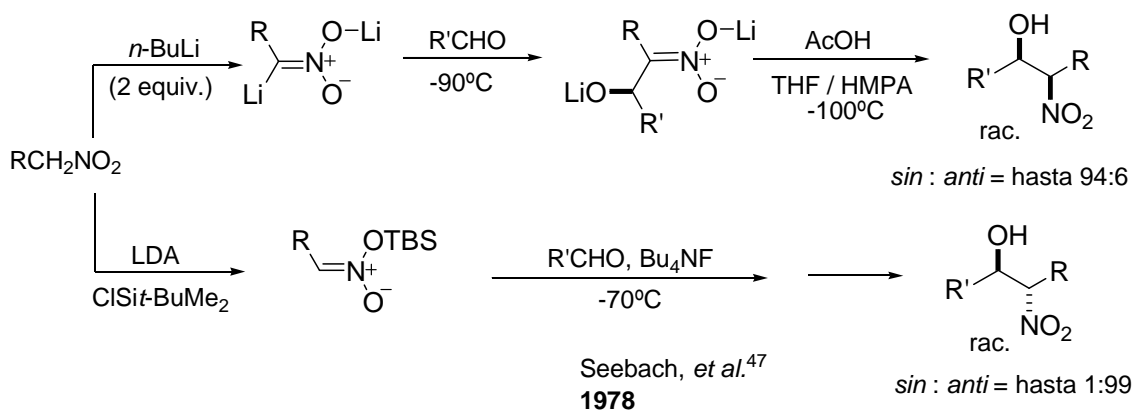


Figura 7

Las reacciones llevadas a cabo en las condiciones descritas por Seebach implican la activación previa del nitroalcano, en un caso en forma de nitronato de sililo, y en el otro caso en forma de dianión de litio. En ambos procedimientos, las reacciones han de llevarse a cabo a muy baja temperatura para obtener altas relaciones *sin:anti*. Estas limitaciones del método propiciaron el inicio de investigaciones posteriores para mejorar su eficiencia, entre las que cabe destacar la realizada por el mismo grupo con el empleo de ciertos nitronatos dilitiados capaces de experimentar quelación⁴⁸ (Figura 8).

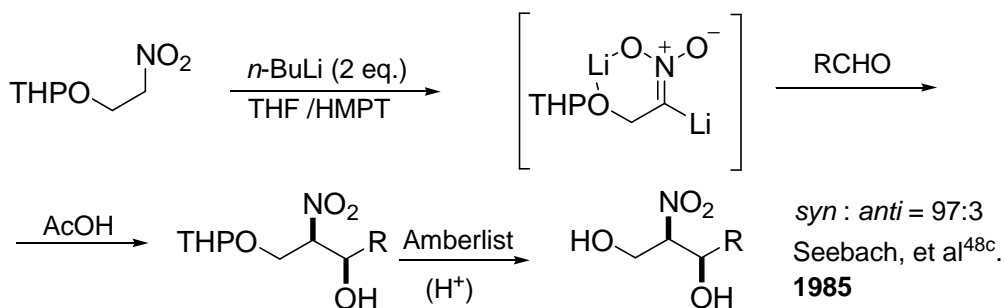


Figura 8

⁴⁷ E. W. Colbin, D. Seebach, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 689 – 691.

⁴⁸ a) D. Seebach, A. K. Beck, T. Mukhopadhyay, E. Thomas, *Helv. Chim. Acta.* **1982**, 65, 1101 – 1133. b) D. Seebach, A. K. Beck, F. Lehr, T. Weller, E. Colvin, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 397 – 399. c) M. Eyer, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3601 – 3606.

En la misma línea, Barrett y colaboradores⁴⁹ mostraron que la adición de ácidos de Lewis quirales a una mezcla del correspondiente nitronato de litio y aldehído permite obtener β -nitro alcoholes sin necesidad de recurrir a temperaturas bajas para obtener buenas selectividades *sin:anti*. De hecho, siguiendo esta metodología se logran a temperatura ambiente relaciones *sin:anti* similares a las descritas previamente por Seebach empleando temperaturas de reacción de -70°C . Sin embargo, este método sólo proporciona resultados favorables cuando se aplica a aldehídos aromáticos. Además, bajo las condiciones de reacción empleadas compete como proceso lateral, la adición aldólica cuando se emplean aldehídos alifáticos enolizables. A pesar de esta limitación, la posibilidad de llevar a cabo la reacción nitroaldólica estereoselectiva a temperatura ambiente supuso un avance. Estos procedimientos, no obstante, conducen indefectiblemente a productos de reacción racémicos (Figura 9).

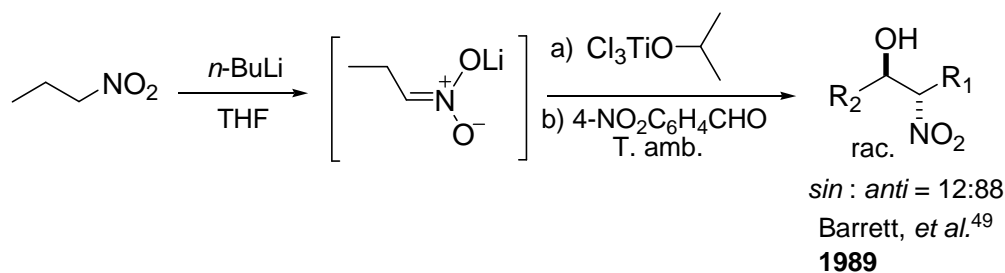


Figura 9

Por otro lado, Hannessian y colaboradores⁵⁰ describieron en 1985 la reacción entre aldehídos quirales enantiopuros y 3-nitropropionato de metilo, obteniendo los correspondientes aminoalcoholes con elevadas diastereoselectividades. En este caso el elemento de control estereoquímico es la congestión estérica generada por el grupo benziloxilo en una de las dos caras del plano formado por el grupo carbonilo, lo que favorece el ataque por la cara más accesible (Figura 10).

⁴⁹ A. G. M. Barrett, C. Robar, C. D. Spilling, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1233 – 1234.

⁵⁰ a) S. Hannessian, J. Kloss, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1261 – 1264. b) S. Hannessian, P. V. Devasthale, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 987 – 988.

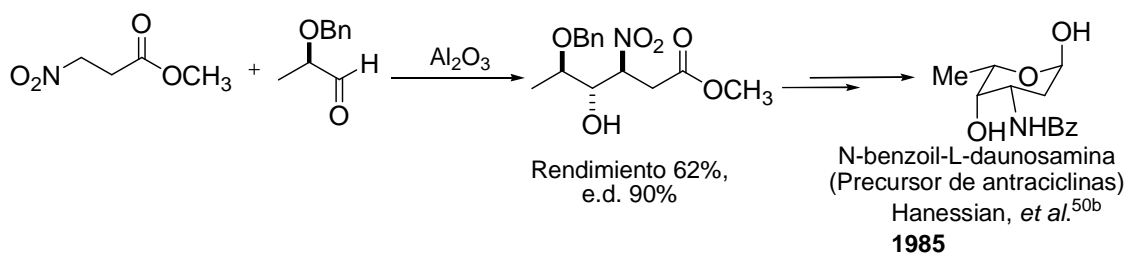


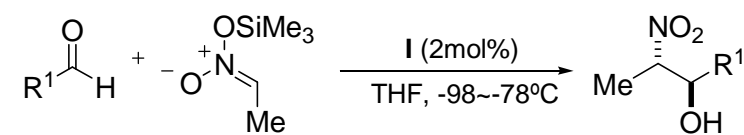
Figura 10

Esta transformación, en la que el control estereoquímico es ejercido por el sustrato, condujo por primera vez a la formación de nitroaldoles quirales ópticamente activos y abrió una ruta sintética relativamente corta para la preparación de amino desoxiazúcares, como la daunosamina mostrada en la Figura 10, intermedio clave en la síntesis de antraciclínas.

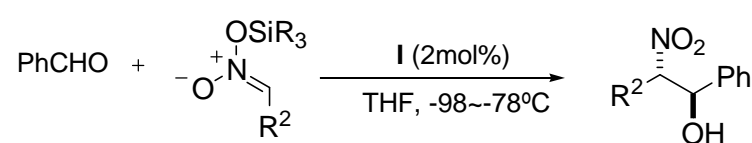
No ha sido hasta fechas más recientes cuando se han desarrollado los primeros métodos catalíticos y asimétricos de la reacción de Henry. Los grupos de investigación de Maruoka en Japón y Jørgensen en Dinamarca han desarrollado catalizadores quirales para llevar a cabo la reacción nitroaldólica de manera enantioselectiva a partir de nitronatos de trialquilsililo y aldehídos aquirales.

Por un lado, Maruoka y colaboradores⁵¹ han desarrollado un fluoruro de amonio cuaternario quiral **I** que proporciona relaciones *sin:anti* altas (10:90) y conduce a productos con excesos enantioméricos superiores al 90% para los aldehídos aromáticos. Lamentablemente, los aldehídos alifáticos proporcionan resultados muy pobres (*sin : anti* 21:79; 46% ee en el diastereómero mayoritario para el hidrocinaldehído). El mecanismo de reacción propuesto por los autores se basa en un estado de transición acíclico formado por un nitronato de amonio quiral como especie activa (Figura 11).

⁵¹ T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2054 – 2055.

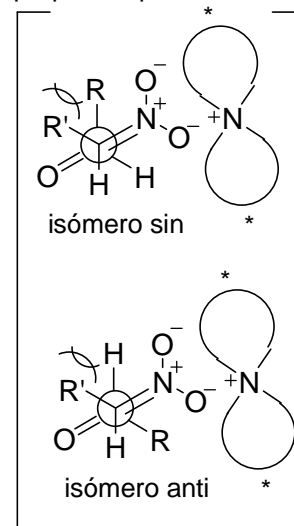


Entrada	R ¹	t(h)	Rto. (%)	sin:anti	ee (%)
1	Ph	3	92	8:92	95
2	<i>p</i> -F-Ph	4	94	17:83	90
3	<i>p</i> -Me-Ph	4	92	6:94	97
4	PhCH ₂ CH ₂	3	98	21:79	46
5	C ₆ H ₁₁	3	87	43:57	33
6	β-Np	4	88	8:92	93



Entrada	R ²	R	Rto. (%)	sin:anti	ee (%)
7	Me	Et	94	15:85	92
8	Me	<i>t</i> -BuMe ₂	45	43:57	11
9	Et	Me	94	10:90	91
10	BnO(CH ₂) ₂	Me	70	13:87	91

Estado de transición propuesto por los autores



Maruoka, et al.⁵¹
2003

Catalizador

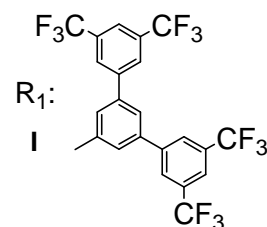
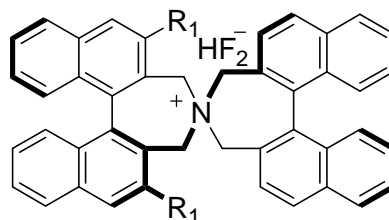


Figura 11

Por otro lado, y a partir de un diseño conceptual diferente, Jørgensen y colaboradores⁵² han descrito el empleo de un catalizador organometálico **II** constituido por cobre (II) y una bis-oxazolina en combinación con trifenilsilil difluorosilicato de tetrabutylamonio (TBAT). En este caso también se obtienen preferentemente los aductos *anti* pero con menor eficiencia en rendimiento químico y enantioselectividad. Según los autores, la explicación de estos resultados, peores que los previstos, reside en la inestabilidad del nitroaldol obtenido y en su consiguiente epimerización durante su aislamiento. Por esta razón y con el fin de minimizar la pérdida de pureza

⁵² T. Risgaard, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 153 – 156.

enantiomérica los aductos resultantes fueron aislados como ésteres de Mosher (Figura 12).

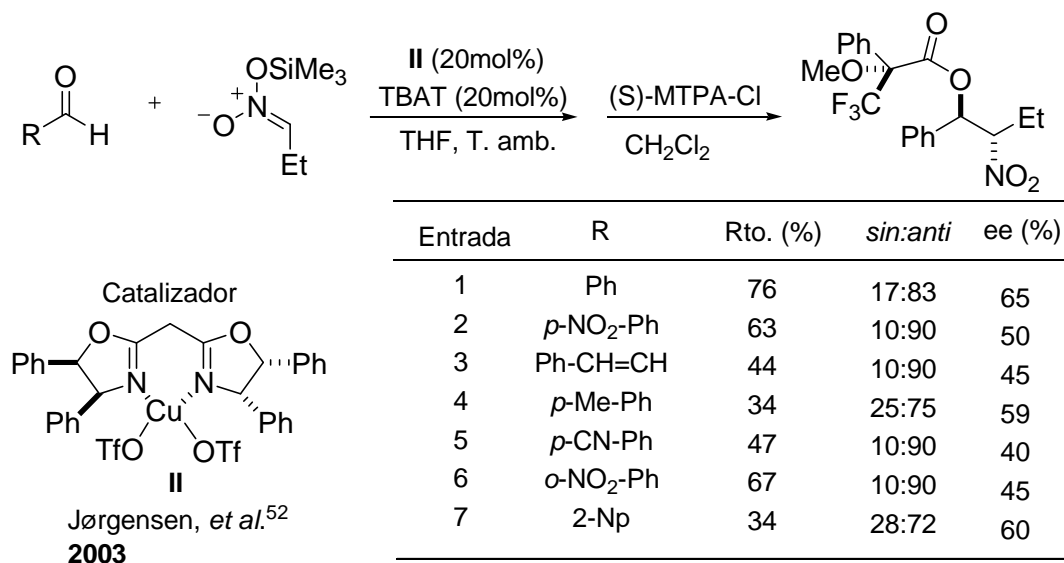
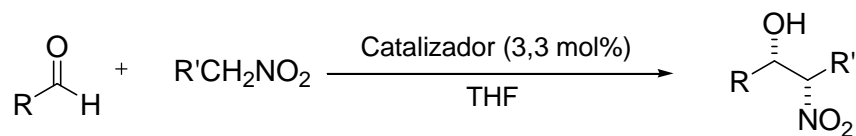


Figura 12

El avance más relevante en el campo de la reacción de Henry directa y asimétrica se dio en 1992, cuando Shibasaki y colaboradores⁵³ describieron el primer diseño de un complejo quiral heterobimetálico^{53a} de lantano y litio **III**, capaz de catalizar la reacción entre un nitroalcano sin modificar y un aldehído aquiral (Figura 13).

⁵³ a) H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418 – 4420. Para modificaciones del catalizador original, véase: b) T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1996**, 1368 – 1372. c) H. Sasai, S. Watanabe, T. Suzuki, M. Shibasaki, *Org. Synth.* **2004**, *10*, 571 – 577. Para la aplicación del catalizador en soporte sólido, ver: d) A. P. Bhatt, K. Pathak, R. V. Jasra, R. I. Kureshy, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, *J. Mol. Cat.: Chem.* **2006**, *244*, 110 – 117.



Entrada	R	R'	T °C	t (h)	Rto. (%)	sin:anti	ee (%)
1	Ph(CH ₂) ₂	H	-42	18	79	---	73
2	<i>i</i> -Pr	H	-42	18	80	---	85
3	C ₆ H ₁₁	H	-42	18	91	---	90
4	Ph(CH ₂) ₂	Me	0	75	72	50:50	---
5	Ph(CH ₂) ₂	PhCH ₂	0	75	76	50:50	---

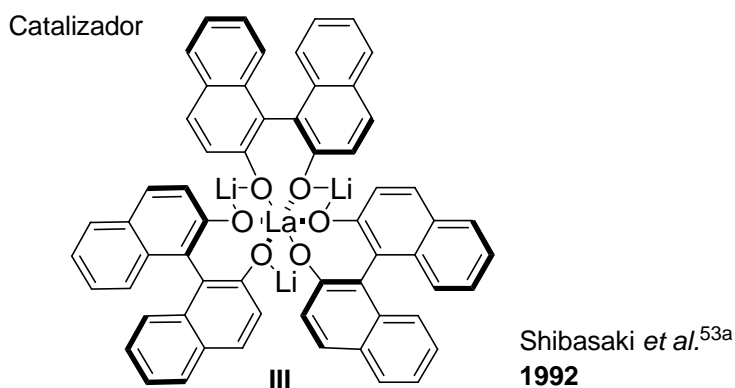


Figura 13

Se ha propuesto que dichos catalizadores bimetalicos actúan como catalizadores bifuncionales⁵⁴, emulando el mecanismo de acción de muchas enzimas⁵⁵ que emplean la cooperación de dos o más grupos funcionales dentro del centro activo. El catalizador desarrollado por el grupo de investigación de Shibasaki contiene centros activos de naturaleza opuesta, uno es un ácido de Lewis y otros actúan como bases de Brønsted. El primero está constituido por el catión de lantano que activa el aldehído mientras que los segundos, constituidos por el binaftóxido⁵⁶ de litio, se encargan de activar el nitroalcano. La gran proximidad espacial entre los centros ácido y básico hace que el proceso de activación de los dos reactantes, aldehído y nitroalcano, se lleve a cabo con los reactivos inmersos totalmente en un entorno quiral. Una

⁵⁴ Para más información sobre la catálisis bifuncional, véase: ref. 29.

⁵⁵ a) G. J. Rowlands, *Tetrahedron* **2001**, 57, 1865 – 1882. b) J. Reedik, *Bioinorganic Catalysis*; Dekker: New York, **1993**. c) I. Bertini, H. B. Gray, S. J. Lippard, J. S. Valentine *Bioinorganic Chemistry*; University Science Books: Mill Valley, **1994**.

⁵⁶ Para revisión de catalizadores de binaftol modificado, véase: a) M. Shibasaki, S. Matsunaga, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 269 – 279. b) Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3155 – 3211. c) H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1924 – 1942. Para revisión de catalizadores con metales lantánidos, ver: d) K. Mikami, M. Terada, H. Matsuzawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3554 – 3571.

consideración que puede ser contemplada como una ligera limitación del sistema catalítico es la necesidad de emplear tres unidades de ligando quiral por cada equivalente de complejo catalítico; este aspecto supone un consumo considerable de binaftol enantiopuro para que el sistema promotor sea operativo.

Asimismo, en un posterior refinamiento del modelo, Shibasaki⁵⁷ ha descrito un complejo análogo **IV**, que usa como ligando binaftoles sustituidos en las posiciones 6,6', aumentando las enantioselectividades del producto final en un 15% aproximadamente con respecto al complejo original (Figura 14).

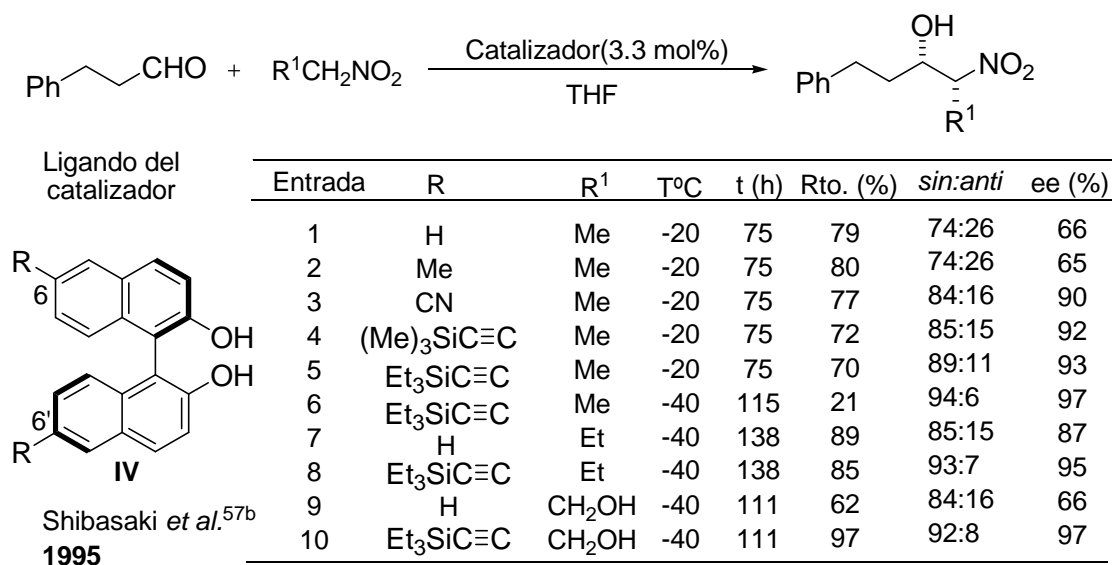


Figura 14

Por otra parte, alterando la composición inicial del sistema catalítico (Figura 13) por adición de un equivalente de H₂O y otro de *n*-butil litio, el mismo grupo⁵⁸ ha logrado acelerar la formación del nitronato, la etapa más lenta del proceso catalítico, y por tanto acortar los tiempos de reacción. (Figura 15).

⁵⁷ a) K. Iseki, S. Oishi, H. Sasai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9081 – 9084. b) H. Sasai, T. Tokunaga, S. Watanabe, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388 – 7389. c). H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 851 – 854.

⁵⁸ T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368 – 1372.

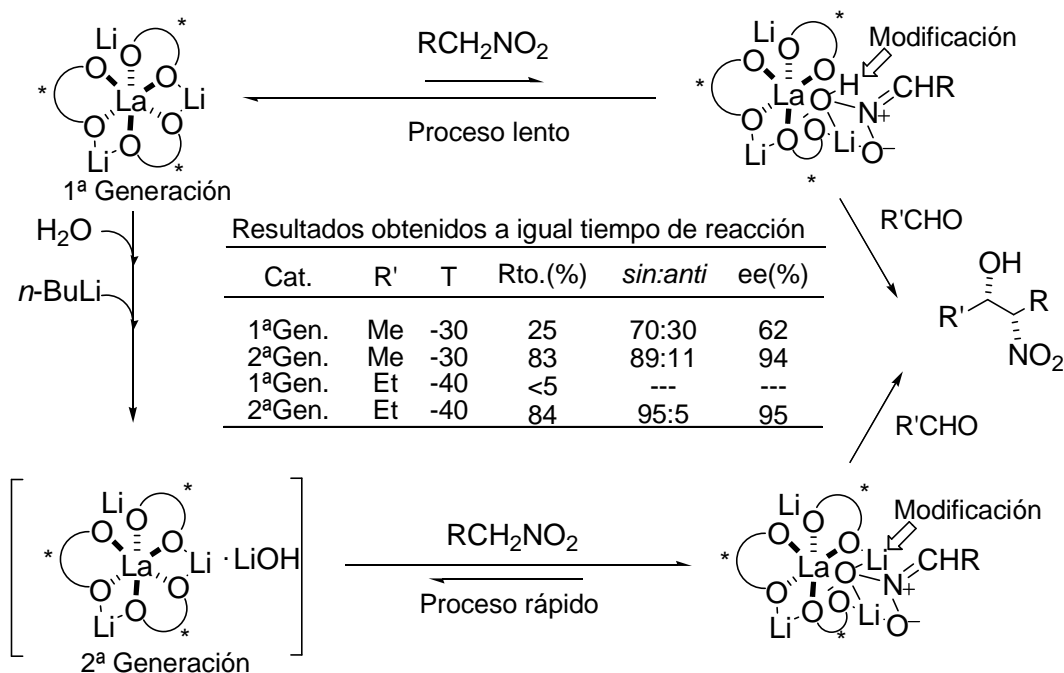


Figura 15

Muy recientemente⁵⁹ se ha descrito un nuevo complejo organometálico bifuncional a partir de tres unidades de ligando **V** y triflato de lantano, que en lugar de poseer dos metales de distinta naturaleza en sus centros ácido de Lewis y base de Brønsted, presenta una amina terciaria como base de Brønsted. Aunque el catalizador por sí solo es capaz de promover la reacción de Henry directa, es necesaria la adición de una base orgánica (DBU) para acelerar la reacción (Figura 16).

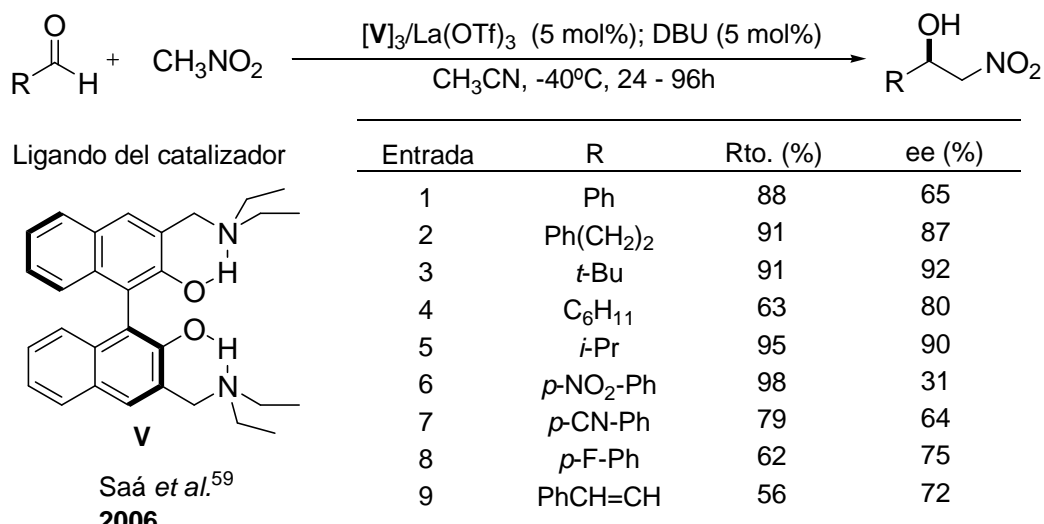
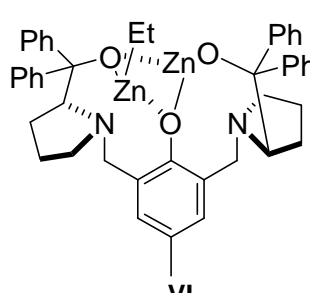


Figura 16

⁵⁹ J. M. Saá, F. Tur, J. González, M. Vega, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 99 – 106.

En este mismo contexto, Trost⁶⁰ y colaboradores han introducido un sistema catalítico homobimetálico de zinc **VI**, que aparentemente funciona de manera similar al sistema heterobimetálico de Shibasaki, es decir, activando simultáneamente tanto al nitroalcano como al aldehído. Los autores sugieren un mecanismo de reacción en el que uno de los átomos de zinc actúa de base de Brønsted para formar un nitronato de zinc, mientras que el otro actúa de ácido de Lewis para activar el aldehído. Este procedimiento presenta velocidades de reacción mayores que el sistema de Shibasaki, con poca carga de catalizador y enantioselectividades del orden del 93% (Figura 17).



VI

Trost *et al.*⁶⁰
2002

$$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H} + \text{CH}_3\text{NO}_2 \xrightarrow[24\text{h}]{\text{Catalizador (5 mol\%)}} \text{R}-\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{NO}_2$$

Entrada	R	Rto. (%)	ee (%)
1	Ph	75	91
2	Ph(CH ₂) ₂ ^a	56	85
3	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	84	87
4	C ₆ H ₁₁	75	85
5	(CH ₃) ₂ CH	58	88
6	(CH ₃) ₃ C	88	93
7	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH	90	92
8	BnO(CH ₂) ₂	56	86
9	1-Np	71	93
10	2,3-(OMe) ₂ -Ph	69	78
11	N-Boc-1-Furil	79	90

^a Tiempo de reacción de 48 horas

Figura 17

Los sistemas catalíticos basados en zinc son especialmente interesantes por su posible compatibilidad con medios acuosos, ya que se han identificado enolatos de zinc como especies involucradas en reacciones catalizadas por aldolasas del tipo II en medios fisiológicos⁶¹. Además, el carácter débil como ácido de Lewis y como base de Brønsted de estos complejos de zinc los convierte en atractivos desde el punto de vista biomimético, de economía de átomo y de respeto con el medio ambiente.

⁶⁰ a) B. M. Trost, V. S. C. Yeh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 861 – 863. b) B. M. Trost, V. S. C. Yeh, H. Ito, N. Bremeyer, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2621 – 2623.

⁶¹ Para caracterización bioquímica de aldolasas de tipo II, ver: a) W. Wang, S. Y. K. Seah, *Biochemistry* **2005**, *44*, 9447 – 9455. b) T. Izard, J. Sygusch, *J. Biolog. Chem.* **2004**, *279*, 11825 – 11833. c) K. Nakahara, H. Yamamoto, C. Miyake, A. Yokota, *Plant and Cell Physiology* **2003**, *44*, 326 – 333.

Otros autores han desarrollado catalizadores basados en la cooperación de varios centros activos constituidos alrededor de átomos de zinc, inmersos a su vez en un entorno quiral generado por tioaza macrociclos⁶². Sin embargo, sólo se ha descrito un ejemplo y aunque la enantioselectividad es baja, la reacción parece ser quimioselectiva ya que los autores no han observado adición de ZnEt_2 sobre el aldehído (Figura 18).

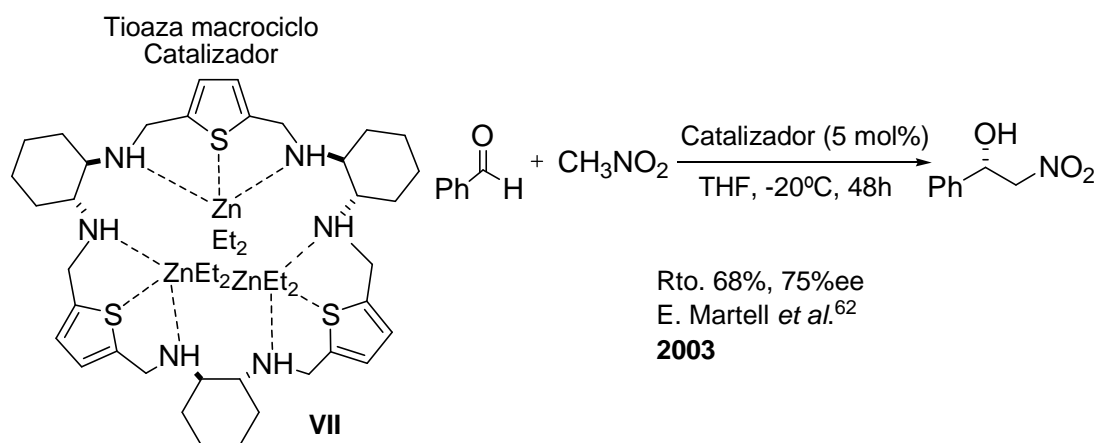


Figura 18

También han sido empleados otros aminoalcoholes⁶³ quirales como ligandos para preparar catalizadores de zinc (II) activos en la reacción de Henry. Sin embargo, los excesos enantioméricos no son muy elevados (Figura 19)

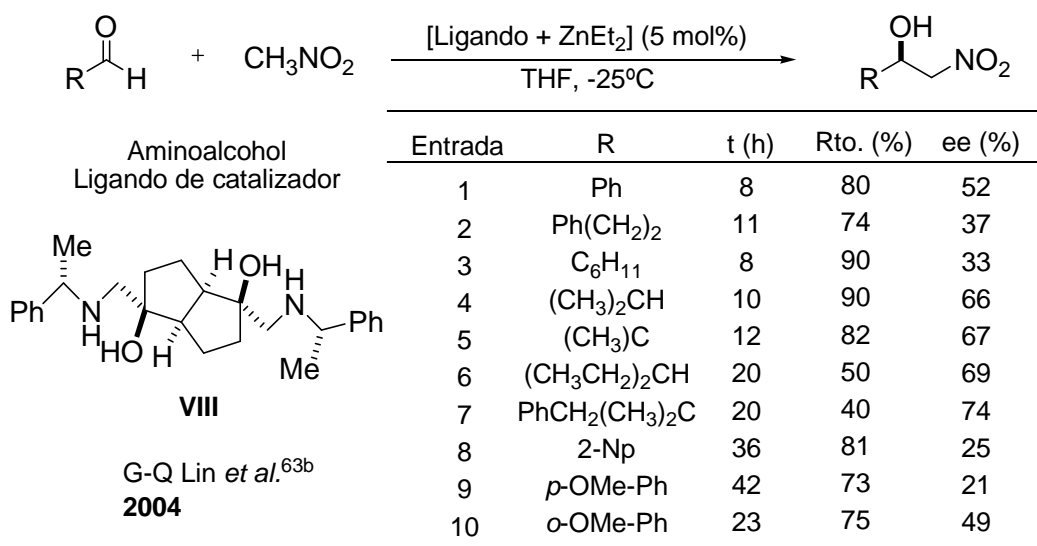


Figura 19

⁶² J. Gao, A. E. Martell, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2801 – 2806.

⁶³ a) G. Klein, S. Pandiaraju, O. Reiser, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7503 – 7506. b) Y.-W. Zhong, P. Tian, G.-Q. Lin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 771 – 776.

Un diseño innovador recientemente descrito por Evans⁶⁴ consiste en el complejo organometálico **IX**, que presenta dos unidades de acetato como ligandos básicos ligeramente cargados, capaces de desprotonar el nitroalcano, y un centro de Cu(II) que actúa como ácido de Lewis débil, portador de una bisoxazolina quirales⁶⁵ (Figura 20).

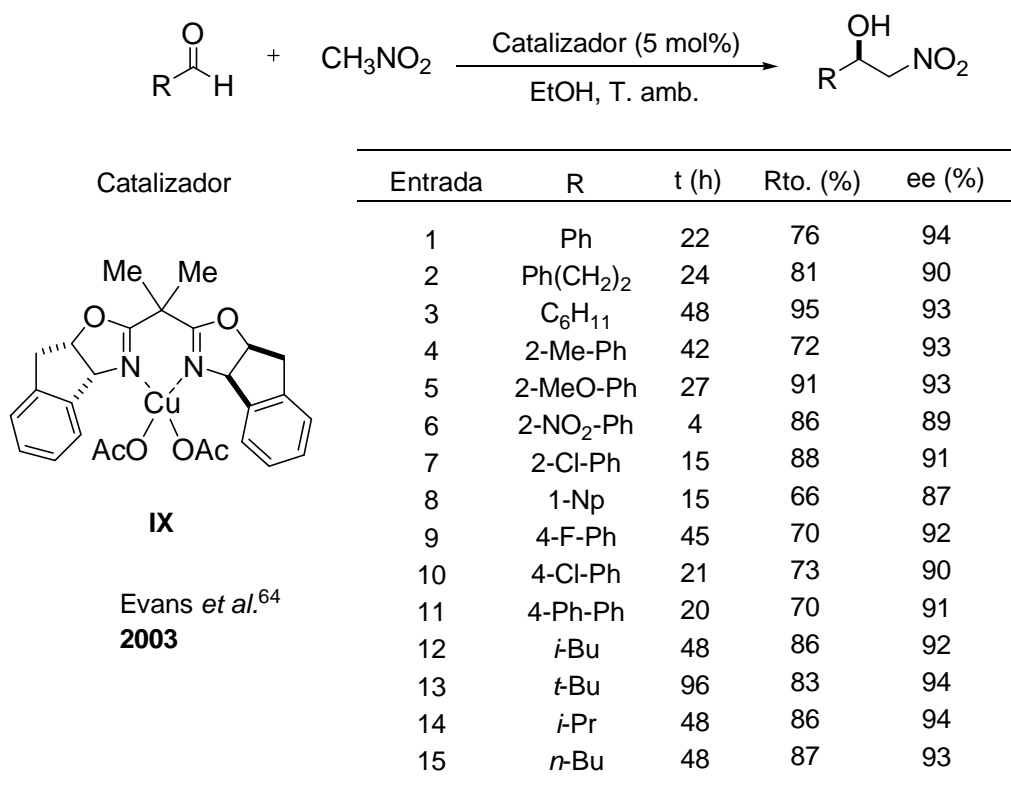
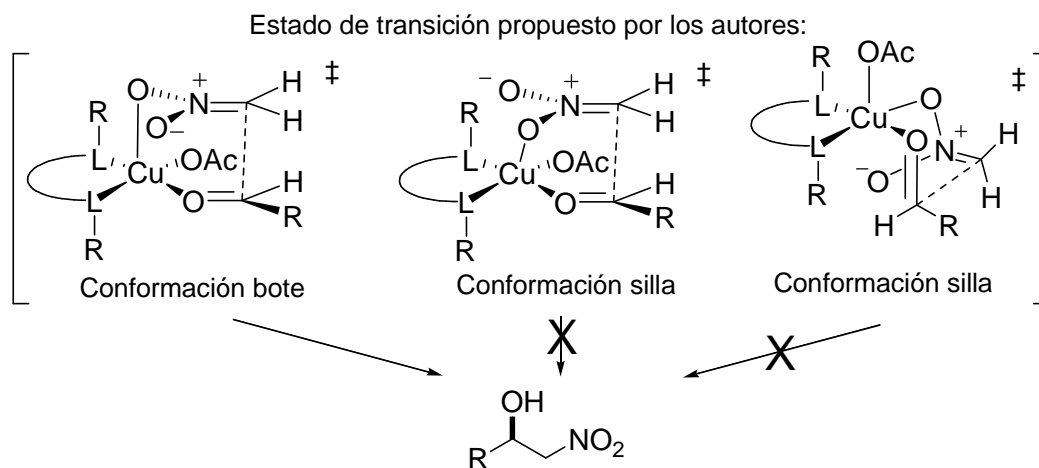


Figura 20

Además de los elevados excesos enantioméricos regularmente obtenidos, el método presenta las ventajas prácticas de baja carga del catalizador (5 mol%) y temperaturas suaves (T. amb.). El mecanismo de reacción propuesto por los autores contempla un estado de transición en el que el centro metálico adopta una configuración de octaedro distorsionado, y el nitronato se coordina con el metal (Figura 21).

⁶⁴ D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692 – 12693.

⁶⁵ Para revisiones sobre el uso de bisoxazolinas en catálisis asimétrica, ver: a) D. Rechavi, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3467 – 3494. b) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325 – 335.



Mientras que, como ya se ha dicho, los complejos catalíticos que incorporan en su estructura las funcionalidades de ácido de Lewis y base de Brønsted aseguran un entorno quiral y ordenado durante la aproximación de los reactantes, cualquier modificación estructural que quiera introducirse en ellos implica una síntesis *de novo* del catalizador modificado.

En contraposición, cuando el sistema catalítico está constituido por la combinación de dos entidades independientes, una ácida y la otra básica, el estudio de los posibles sistemas promotores, únicamente requiere de la mezcla de las especies seleccionadas en cada caso, lo que puede agilizar el estudio. En esta línea, Jørgensen⁶⁶ y colaboradores han diseñado un sistema catalítico, cuyas funciones de activación residen en dos entidades moleculares distintas, para la reacción nitroaldólica de nitrometano con α -ceto ester (piruvatos).

La reacción nitroaldólica con cetonas conlleva tres dificultades añadidas a las que presenta la reacción con aldehídos: (i) generalmente, las cetonas son menos reactivas, (ii) la discriminación facial es especialmente difícil debido a la similitud de los restos que flanquean el carbonilo y (iii) sus reacciones tienden a ser reversibles. No obstante lo anterior, el empleo de α -ceto ester como sustratos donores solventa las dos primeras limitaciones. En este contexto, Jørgensen ha descrito un sistema catalítico constituido por trietilamina y un complejo de cobre (II)-bis-oxazolona **X** capaz

⁶⁶ Para complejos de Cu(II) bis(oxazoline) y trietilamina: a) C. Christensen, K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2001**, 2222 – 2223. b) C. Christensen, K. Juhl, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4875 – 4881. c) S-F. Lu, D.-M. Du, S-W. Zhang, J. Xu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3433 – 3441. Para complejos de Co(II)-iminas quirales y diisopropiletilamina: d) Y. Kogami, T. Nakajima, T. Ashizawa, S. Kezuka, T. Ikeno, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2004**, 614 – 615. e) Y. Kogami, T. Nakajima, T. Ikeno, T. Yamada, *Synthesis* **2004**, 1947 – 1950.

de promover la reacción entre α -ceto ésteres y nitrometano con buenos rendimientos y elevadas enantioselectividades (Figura 22).

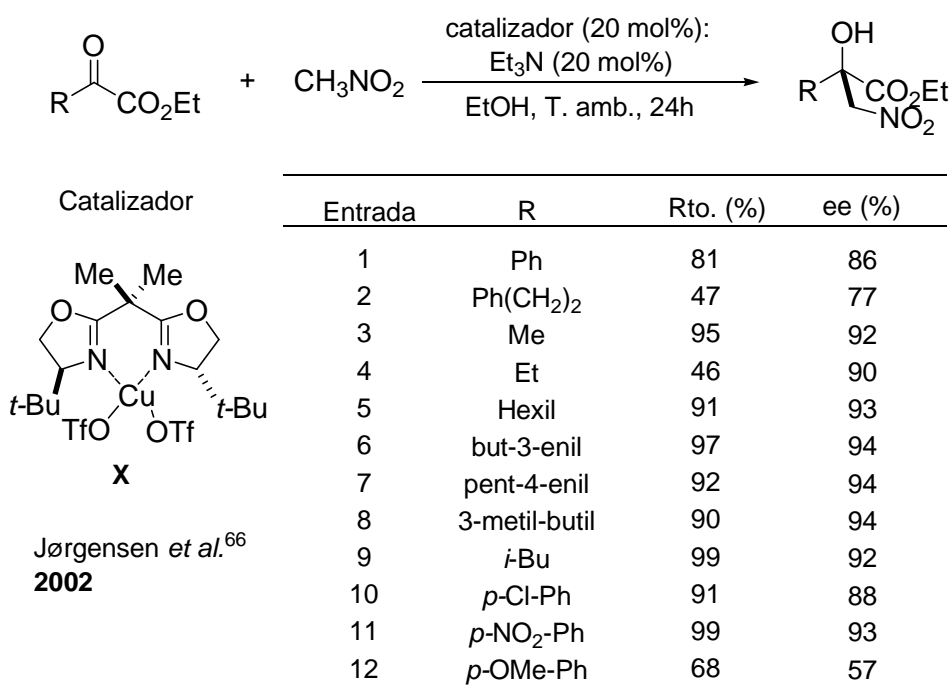


Figura 22

Los autores observaron que la cantidad de trietilamina empleada debe ser bien precisa, ya que tanto cantidades inferiores como superiores respecto a las especificadas en el esquema de la Figura 22 conducen a una pérdida de selectividad. Los autores justifican este hecho, por la facilidad que tiene el exceso de base para inactivar el catalizador como se muestra en la Figura 23. En tal caso, el producto final se forma mediante la reacción racémica catalizada por la propia base (Figura 23).

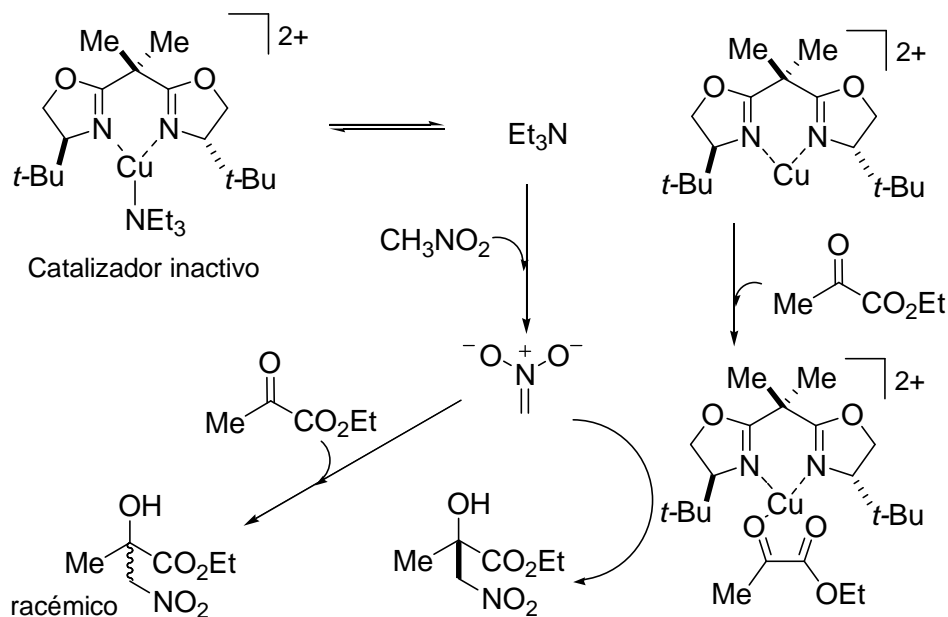


Figura 23

A lo largo de los últimos años se ha intensificado la búsqueda de sistemas catalíticos meramente orgánicos capaces de promover reacciones asimétricas⁶⁷. A diferencia de los complejos quirales organometálicos cuya efectividad reside en la capacidad de distribución espacial del centro metálico y en el carácter de ácido de Lewis del mismo, los primeros sistemas organocatalíticos han basado generalmente su capacidad de inducir quiralidad en el entorno asimétrico generado alrededor de una base de Brønsted⁶⁸. Por ejemplo, en el año 2003 se describió un catalizador basado en una sal de guanidinio⁶⁹ **XI** para la reacción nitroaldólica enantioselectiva directa entre el isovaleraldehído y nitrometano. Sin embargo, el exceso enantiomérico generado por el sistema catalítico fue muy pobre y los autores sólo incluyeron un ejemplo en su trabajo (Figura 24).

⁶⁷ Para revisión bibliográfica de organocatálisis asimétrica, véase: ref. 20.

⁶⁸ Para revisión de bases quirales, véase: a) J-C. Plaquevent, T. Perrard, D. Cahard, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3300 – 3307. b) T. Ishikawa, T. Isobe, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 553 – 557. c) Y. Misumi, R. A. Bulman, K. Matsumoto, *Heterocycles* **2002**, *56*, 599 – 605. d) J. Eames, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 393 – 401.

⁶⁹ a) M. T. Allingham, A. Howard-Jones, P. J. Murphy, D. A. Thomas, P. W. R. Caulkett, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8677 – 8680. Para otro ejemplo con guanidina como catalizador, ver: b) R. Chinchilla, C. Nájera, P. Sánchez-Agulló, *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, *5*, 1393 – 1402.

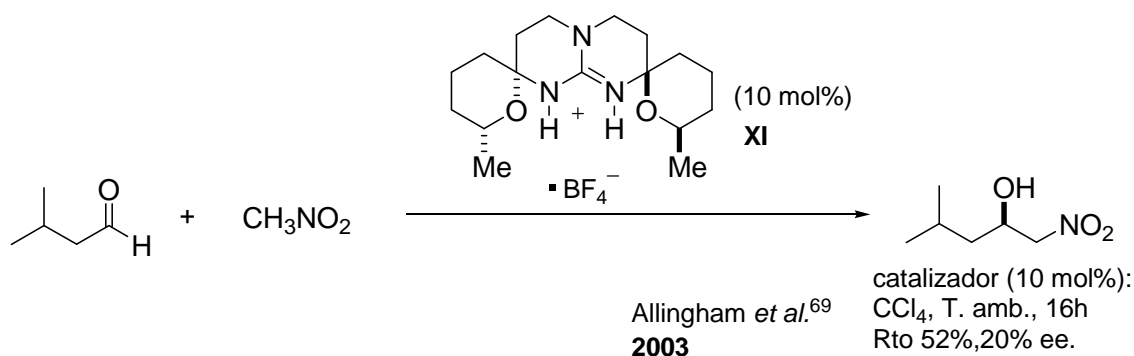


Figura 24

Más recientemente se ha descrito un sistema catalítico que opera bajo condiciones de transferencia de fase en cuyo diseño se incluye una unidad de guanidina flanqueada por dos unidades de tiourea **XII** para aumentar el carácter de ácido de Lewis del catalizador⁷⁰, lo que permite obtener resultados superiores a los del catalizador basado únicamente en una guanidina. Sin embargo, este sistema catalítico no es operativo con aldehídos lineales no ramificados o aldehídos aromáticos. En tales casos la enantioselectividad baja significativamente (Figura 25).

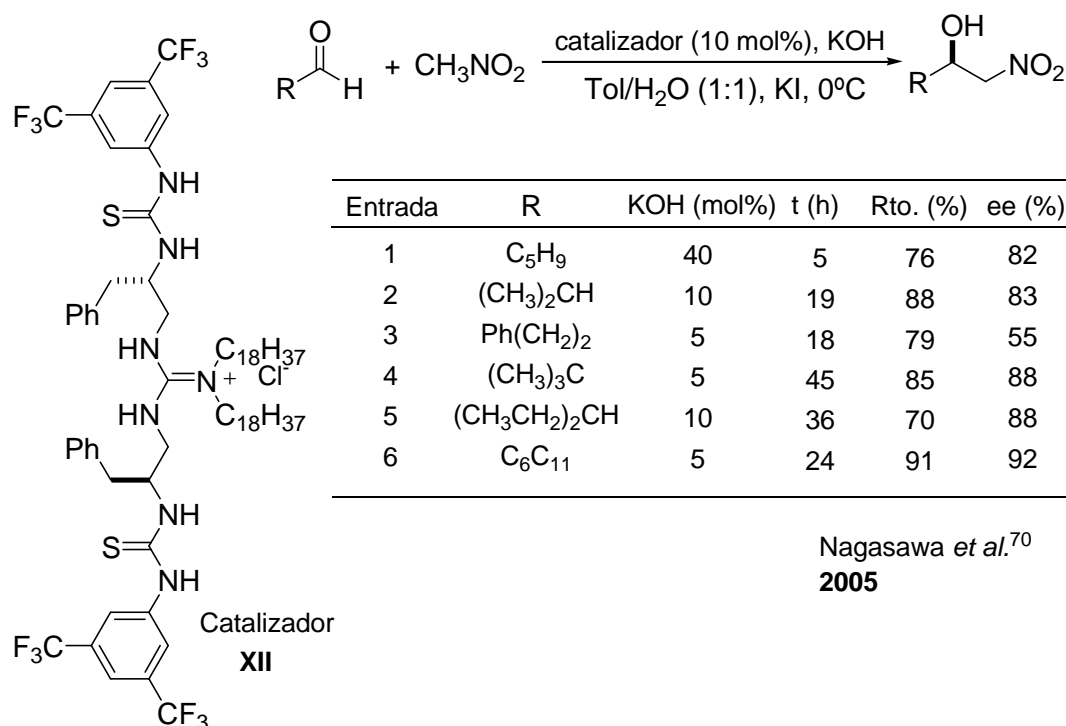


Figura 25

⁷⁰ Y. Sohtome, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1643 – 1648.

Ya en los últimos meses han sido descritos nuevos organocatalizadores con mayor eficacia en la reacción de Henry. L. Deng⁷¹ y colaboradores han descrito un sistema catalítico **XIII** fundamentado en el carácter ambifuncional de ciertos los alcaloides de la *Cinchona*⁷². En este caso el catalizador de O-bencil-C6'-hidroxi quinina promueve la reacción de α -ceto ésteres y nitrometano, con excelente eficiencia química y estereoquímica (Figura 26).

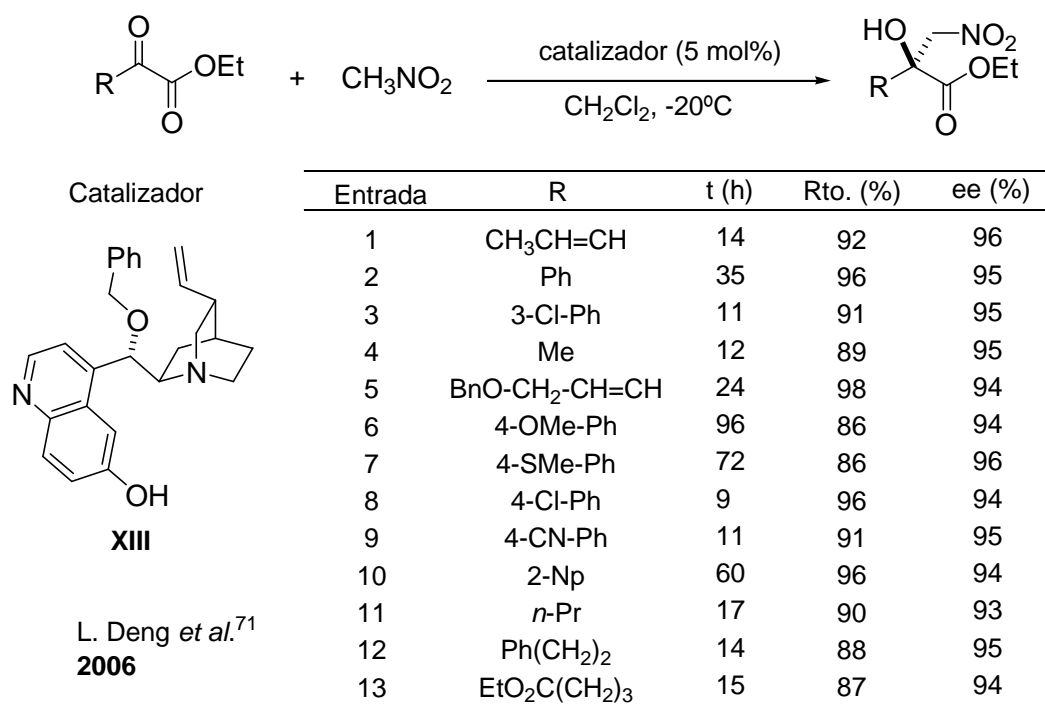


Figura 26

De la misma manera que se ha visto que las tioureas (Figura 31) y los alcaloides de la *Cinchona* (Figura 32) son capaces de catalizar de forma independiente la reacción de Henry, el grupo de Hiemstra⁷³ ha diseñado un catalizador bifuncional **XIV** que aúna la presencia de ambas unidades estructurales. El sistema organocatalítico consiste en una quinidina con un sustituyente de tiourea en la posición C6' de la

⁷¹ H. Li, B. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 732 – 733.

⁷² Para revisiones sobre aplicaciones en síntesis asimétrica de alcaloides de la *Cinchona*, ver: a) H. M. R. Hoffmann, J. Frackenhohl, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4293 – 4312. b) S-K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621 – 631. c) M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506 – 517. d) K. Kacprzak, J. Gawronski, *Synthesis*, **2001**, *7*, 961 – 998.

⁷³ a) T. Marcelli, R. N. S. van der Hass, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 929 – 931. Para resultados con el mismo catalizador sin el residuo de guanidina, ver: b) T. Marcelli, R. N. S. van der Haas, H. Hiemstra, *Synlett* **2005**, *18*, 2817 – 2819.

quinolina. Aunque este catalizador presenta un perfil algo limitado ya que sólo es efectivo para aldehídos aromáticos activados por grupos electroatrayentes en el anillo, los resultados ofrecen perspectivas prometedoras, incluso para otras reacciones de formación de enlaces carbono-carbono via enolatos (Figura 27).

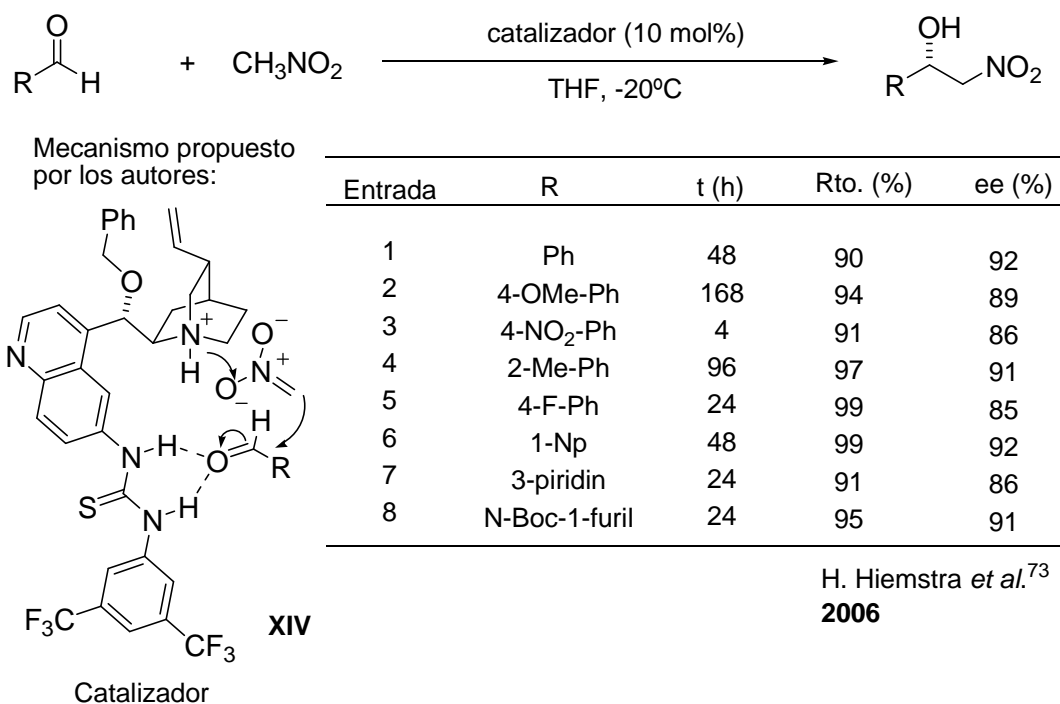


Figura 27

De hecho, el diseño del catalizador **XIV** y su modo de acción se basan en conceptos previamente desarrollados por, entre otros⁷⁴, Takemoto y Jacobsen quienes han sido pioneros en el empleo de catalizadores orgánicos bifuncionales. El mecanismo de reacción se fundamenta en la activación del aldehído por la tiourea (ácido de Lewis), a través de enlaces de hidrógeno, y la activación del nitrometano por el residuo de quinuclidina (base de Brønsted) de la quinina (Figura 28).

⁷⁴ Para aplicaciones de catalizadores similares en otras reacciones, ver: Reacción de aza-Henry: a) X. Xu, T. Furukawa, T. Okino, H. Miyabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466 – 476. b) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466 – 468. Adición conjugada de nitrometano: c) B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soos, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967 – 1969. Adición de Michael: d) S. H. McCooney, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367 – 6370. e) J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481 – 4483. Reacción de Mannich: f) A. L. Tillman, J. Ye, D. J. Dixon, *Chem. Commun.* **2006**, 81 – 85.

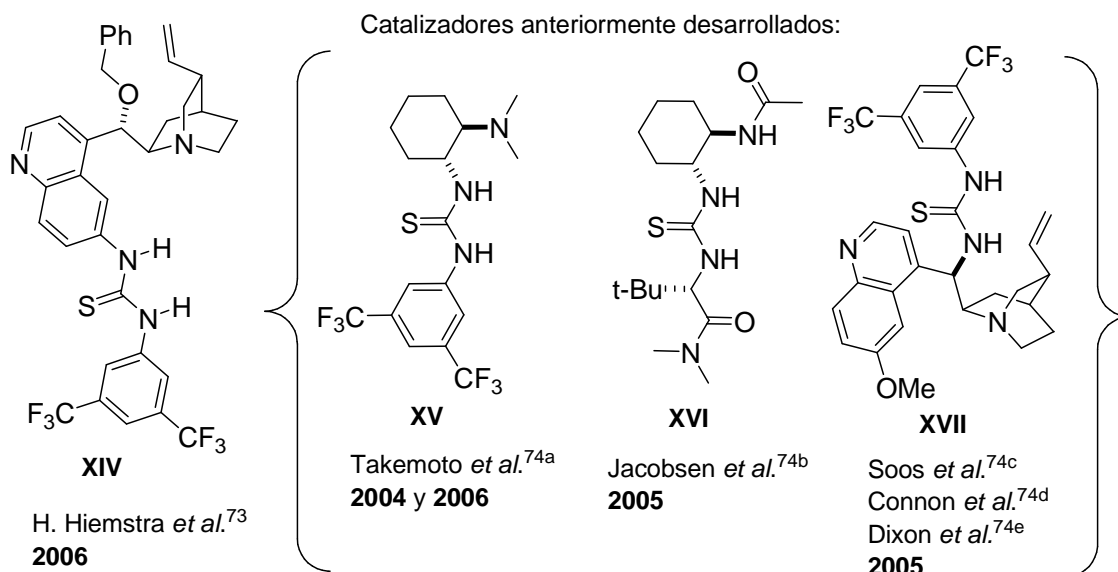
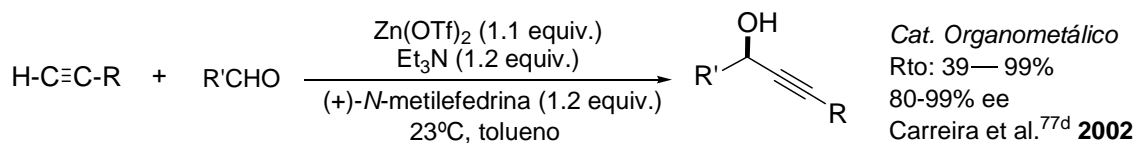


Figura 28

Como se ha visto en los ejemplos anteriores, muchos catalizadores meramente orgánicos poseen características de bifuncionalidad al igual que los catalizadores organometálicos inicialmente desarrollados por Shibasaki⁵³. También se ha comentado que la incorporación de los centros activos en una sola entidad química presenta el inconveniente de tener que sintetizar todo el catalizador cada vez que se quiera realizar cualquier modificación del mismo para mejorar la eficiencia de la reacción, lo que ralentiza el proceso de optimización del sistema, y que esta limitación se atenúa cuando la activación se realiza a través de ácidos de Lewis y bases de Brønsted estructuralmente independientes⁶⁶. Sin embargo, esta estrategia sintética presenta el riesgo de que se den incompatibilidades químicas entre los ácidos de Lewis y las bases de Brønsted⁷⁵.

Con el deseo de contribuir al desarrollo de una reacción tan relevante por su potencial sintético nos planteamos, como un objetivo de la presente tesis doctoral, diseñar un sistema catalítico que fuera sencillo y que permitiera resolver, al menos en parte, los problemas anteriormente mencionados.

⁷⁵ Para soluciones al problema de incompatibilidad, véase: S. Kanemasa, K. Itoh, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4741 – 4753.



Esquema 10. Precedentes de activación mediante sales metálicas y catalizadores de Zn(II)-aminoalcohol.

Los precedentes, de activación de carbonilos enolizables empleando triflato metálicos con aminas terciarias⁷⁶ (Esquema 5) y la existencia de ejemplos de catalizadores de zinc (II)-aminoalcohol para la alquilación enantioselectiva de carbonilos⁷⁷ (Esquema 10), nos animaron a ensayar un sistema promotor de la reacción de Henry consistente en una sal metálica, una amina terciaria y un aminoalcohol.

⁷⁶ a) ver ref. 32. b) Para otra aproximación a la activación de carbonilos enolizables mediante la combinación de una sal metálica y una amina, ver: X-X. Wei, K. Li, Q. Zhang, R. L. Jasoni, J. Hu, P. W. Paré, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2354 – 2358.

⁷⁷ a) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833 – 856. b) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757 – 824. Para alquilación de carbonilos, ver : c) D. E. Frantz, R. Fässler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373 – 381. d) D. E. Frantz, R. Frässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806 – 1807. e) L. Pu, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9873 – 9886. f) P. G. Cozzi, R. Hilgraf, N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4095 – 4105.

2.2 Resultados y discusión

2.2.1 Exploración de diferentes ligandos

En primera instancia se estudió la reacción entre benzaldehído y nitrometano utilizando como sistema promotor una combinación de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, diisopropiletilamina ($^i\text{Pr}_2\text{EtN}$) y una serie de aminoalcoholes comerciales como ligandos quirales, en una relación 1.1:1.2:1.1 con respecto al benzaldehído (Figura 29). La (+)-*N*-metilefedrina [(+)-NME **4**] fue el primer ligando ensayado dado que su empleo combinado con zinc había sido descrito con éxito para otro tipo de reacciones en la bibliografía⁷⁸. La reacción se llevó a cabo en el seno de nitrometano como disolvente (1 mL) a -20°C . Así, y por este orden, se adicionaron sobre la mezcla de los sólidos, triflato de zinc y (+)-NME **4**, nitrometano y $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$. Después de 30 minutos de agitación el medio de reacción se sumergió en un baño criostático a -20°C y se adicionó benzaldehído. El resultado obtenido fue altamente interesante ya que a las 16 horas se había consumido todo el aldehído y el nitroaldol aislado presentó un exceso enantiomérico del 70%. Para nuestra sorpresa, sin embargo, en los posteriores intentos de reproducir el experimento obtuvimos unos resultados inconsistentes, y en todos los casos inferiores al inicial.

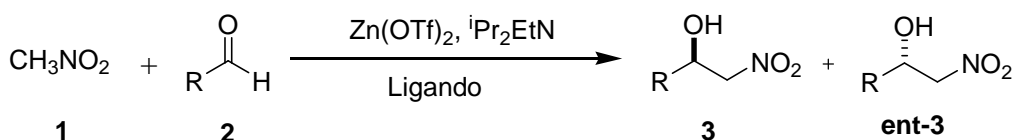


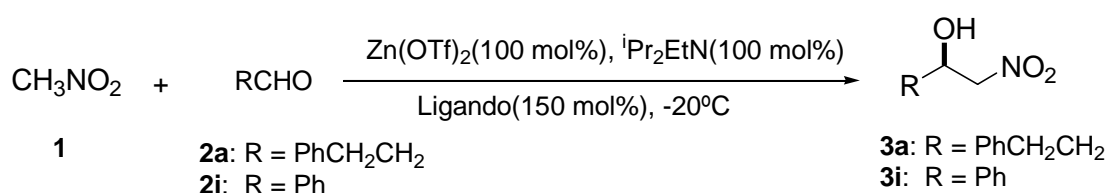
Figura 29

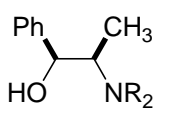
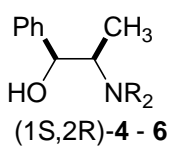
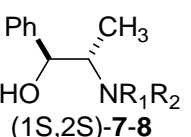
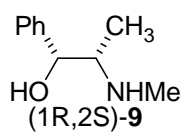
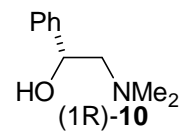
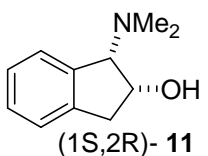
Durante el escrutinio de las posibles variables de reacción que afectan a la reproducibilidad observamos que ésta no sólo dependía de la relación molar de los reactivos empleados, sino que también del orden de adición de los mismos. Tras un estudio minucioso y sistemático, encontramos los dos requerimientos que permitían reproducir los resultados: el empleo de una relación molar 1:1:1.5 de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$ y (+)-NME **4** con respecto al aldehído, y un particular orden de adición, tal y como se describe a continuación. En primer lugar se debía adicionar, a temperatura ambiente, la $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$ sobre una suspensión de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ seco en CH_3NO_2 anhidro bajo atmósfera

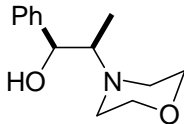
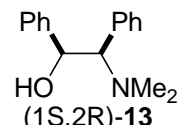
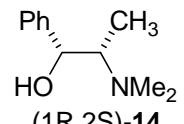
⁷⁸ T. F. Knöpfel, D. Boyall, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2281 – 2283.

inerte, debiéndose observar a los pocos minutos una coloración amarilla en el medio de reacción. Después de 1 hora en agitación se podía adicionar la (+)-NME **4** en una sola porción. Al cabo de 2 horas más de agitación se podía proceder a enfriar el medio de reacción hasta la temperatura deseada (-20°C) y adicionar el aldehído. Este procedimiento fue adoptado para el resto de aminoalcoholes quirales explorados con zinc en sustitución de la NME (Tabla 1).

Tabla 1: Exploración de diferentes aminoalcoholes quirales en la reacción de nitrometano y aldehídos en condiciones estequiométricas^a



entrada	Ligando	R'	Conversion ^b (%)	ee ^c (%)
1	4 R=Me	Ph	>99	(R)-70
2		PhCH ₂ CH ₂	>99	(R)-90
3	 5 R=Bu	Ph	>99	(R)-20
4	 (1S,2R)-4 - 6	PhCH ₂ CH ₂	>99	(R)-40
5	6 R=H	Ph	20	(R)-8
6		PhCH ₂ CH ₂	0	---
7	7 R ₁ =Me;R ₂ =H	Ph	68	(R)-40
8	 (1S,2S)-7-8	PhCH ₂ CH ₂	37	(R)-24
9	8 R ₁ =R ₂ =Me	Ph	85	0
10		PhCH ₂ CH ₂	>99	0
11	 (1R,2S)-9	Ph	>99	(R)-24
12		Ph	≤5	---
13	 (1R)-10	PhCH ₂ CH ₂	35	0
14	 (1S,2R)- 11	Ph	90	(R)-20
15		PhCH ₂ CH ₂	>99	(R)-8

16	 (1S,2R)- 12	Ph	95	0
17	 (1S,2R)- 13	Ph	87	0
18	 (1R,2S)- 14	Ph	>99	(S)-70

a) Reacciones llevadas a cabo a -20°C a escala de 1 mmol de aldehído utilizando CH_3NO_2 (18.5 mmol, 1 mL), ligando (1.5 mmol), $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (1 mmol), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (1 mmol). b) Conversión determinada por $^1\text{H-RMN}$ a las 15-16 horas de reacción. c) Exceso enantiomérico determinado por HPLC (ver condiciones en Parte Experimental). Para determinación de la configuración absoluta, ver: Figura 30.

Los datos representados en la tabla indican que el mejor sistema promotor de la reacción nitroaldólica enantioselectiva es aquel que emplea (+)-NME (ligando **4**) como ligando quiral (entradas 1 y 2). Además, la exploración de algunos derivados de los alcaloides de la *Ephedra* nos permitió observar que los grupos metilo sobre el nitrógeno amínico parecen ser cruciales para la obtención de altas enantioselectividades. Así, mientras la *N,N*-dibutilnorefedrina (ligando **5**; entradas 3 y 4) sólo condujo a excesos enantioméricos de 20 y 40%, la norefedrina que no posee sustituyente alguno sobre la amina (ligando **6**; entradas 5 y 6) apenas promovió la reacción.

Por otro lado, otras modificaciones estructurales de la *N*-metilefedrina como las presentes en el 2-amino-1-feniletanol (ligando **10**; entradas 12 y 13) y el 2-amino-1,2-difeniletanol (ligando **13**; entrada 17) provocaron la caída prácticamente total de la eficiencia del sistema promotor.

Por otra parte, se comprobó que la configuración relativa del aminoalcohol es también importante. A esta conclusión se llegó a la vista de la escasa eficiencia de los derivados de la pseudoefedrina (ligandos **7** y **8**; entradas 7, 8, 9 y 10) que proporcionaron escasa o nula enantioselectividad.

El resto de ligandos ensayados, el derivado del indol⁷⁹ (ligando **11**, entradas 14 y 15) y el morfólín derivado de la norefedrina (ligando **12**, entrada 16) condujeron a productos racémicos.

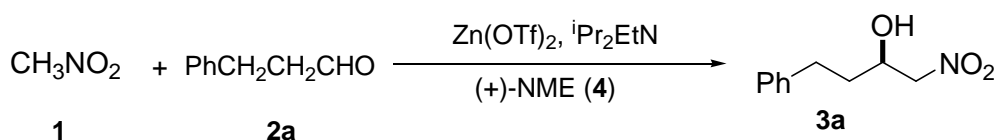
⁷⁹ Los aminoalcoholes comerciales fueron suministrados por Aldrich. Para la preparación de los aminoalcoholes no comerciales ver Parte Experimental..

Por último, la sustitución de (+)-NME **4** por (-)-NME (ligando **14**) (entrada 18) permitió obtener mayoritariamente el isómero contrario con el mismo exceso enantiomérico.

2.2.2 Reacción de Henry promovida por el sistema $\text{Zn}(\text{OTf})_2$: $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$: (+)-NME

Con objeto de lograr un proceso catalítico, se reprodujo la reacción entre nitrometano e hidrocinaldehído utilizando cantidades subestequiométricas de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$: $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$: (+)-NME, respetando siempre la proporción 1:1:1,5 de los tres componentes (Tabla 2).

Tabla 2: Efecto de la cantidad de promotor en la reacción de nitrometano e hidrocinaldehído^a.



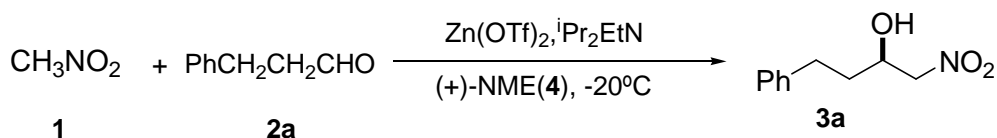
Entrada	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (equiv.)	$^i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (equiv.)	(+)-NME 4 (equiv.)	conv. ^b (%)	ee ^c (%)
1	1	1	1.5	>99	90
2	0.3	0.3	0.45	>99	90
3	0.2	0.2	0.3	>99	80
4	0.1	0.1	0.15	91	52

a) Reacciones llevadas a cabo a -20°C a escala de 1mmol de hidrocinaldehído utilizando CH_3NO_2 (18.5mmol, 1 mL), y los equivalentes mostrados en la tabla de (+)-NME **4**, $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$. b) Conversión determinada por ^1H -RMN a las 16 horas de reacción. c) Exceso enantiomérico determinado por HPLC (ver condiciones en Parte Experimental).

Como puede observarse, el trinomio $\text{Zn}(\text{OTf})_2$: $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$: (+)-NME sigue siendo efectivo aún en cantidades subestequiométricas. Tanto el rendimiento como el exceso enantiomérico se mantienen inalterados para cargas del sistema $\text{Zn}(\text{OTf})_2$: $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$: (+)-NME no menores del 30% en relación molar respecto al aldehído. Para valores del 20% la selectividad se ve ligeramente afectada (80% ee) (entrada 3), siendo el descenso más acusado (52% ee, entrada 4) para cargas del 10%.

Para completar la exploración de las posibilidades del desarrollo de la versión catalítica del sistema promotor se analizó la influencia de las cantidades relativas de los componentes del trinomio $\text{Zn}(\text{OTf})_2$: $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$: (+)-NME en la eficiencia de la reacción. En ensayos sucesivos, se buscaron las condiciones de reacción óptimas con cargas del sistema $\text{Zn}(\text{OTf})_2$: $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$: (+)-NME del 10 mol% y del 30 mol% (Tabla 3).

Tabla 3: Efecto de la variación de la relación molar entre los componentes del sistema catalítico en la reacción de nitrometano e hidrocinnamaldehído^a



Entrada	Zn(OTf) ₂ (equiv.)	ⁱ Pr ₂ EtN (equiv.)	(+) -NME 4 (equiv.)	conv. ^b (%)	ee ^c (%)
1	0.3	0.3	0.45	>99	90
2	0.1	0.1	0.15	91	52
3	0.1	0.1	0.22	>99	60
4	0.1	0.1	0.30	>99	64
5	0.1	0.1	0.45	>99	70
6	0.3	0.3	0.1	10	20
7	0.3	0.3	0.3	>99	80
8	0.3	0.3	0.67	>99	90
9	0.3	0.2	0.45	48	50
10	0.3	0	0.45	48	50
11	0.3	0	0.75	>99	78
12	0.3	0	0.90	>99	82
13	0.3	0	1.35	>99	74
14	0	0	1.35	70	0

a) Reacciones llevadas a cabo a -20°C a escala de 1 mmol de hidrocinnamaldehído utilizando CH₃NO₂ (18.5 mmol, 1 mL), y los equivalentes mostrados en la tabla de (+)-NME 4, ⁱPr₂EtN, Zn(OTf)₂. b) Conversión determinada por ¹H-RMN a las 16 horas de reacción. c) Exceso enantiomérico determinado por HPLC (ver condiciones en Parte Experimental).

El aumento de la cantidad de (+)-NME 4 en el sistema catalítico (10 mol% de Zn; entradas 2 – 5) condujo a un aumento del exceso enantiomérico obtenido pasando de un 52% a un 70%, al incrementar la cantidad de ligando de un 15 mol% a un 45 mol%, si bien no llegó a alcanzar el 90% ee original (entrada 1). Es por ello que se decidió continuar la experimentación con cargas de zinc del 30%.

Por otra parte, el estudio realizado con diferentes cantidades de (+)-NME 4 manteniendo el 30% de zinc nos permitió determinar que la cantidad óptima de ligando quiral es de 1,5 equivalentes frente al Zn(OTf)₂ y la ⁱPr₂EtN (entrada 1). El empleo de una cantidad ligeramente inferior (entrada 7) supone la pérdida de enantioselectividad del 90% al 80% y la caída es más drástica cuando los niveles de (+)-NME 4 son aún inferiores (entrada 6). Sin embargo, niveles de (+)-NME 4 por encima del 45% (entrada 8) no permiten obtener mejores enantioselectividades.

Finalmente, se estudió también el efecto de la variación porcentual de la ⁱPr₂EtN en el rendimiento y el exceso enantiomérico. Al reducir la proporción de ⁱPr₂EtN al 20% se observó un descenso brusco de la enantioselectión (entrada 9). Sin embargo, el

simple hecho de que la reacción trascurriera, aún con defecto de base, nos animó a ensayar reacciones en las que los equivalentes de $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ fueran sustituidos por (+)-NME **4**, puesto que no hay que obviar que la NME posee una amina terciaria en su estructura.

Es digno de mención que las reacciones llevadas a cabo en ausencia total de $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ no presentaban la típica coloración amarilla y que los ensayos que generaron mayor enantioselectividad (entradas 11 y 12) presentaron un medio de reacción totalmente libre de partículas en suspensión, como ocurría en el resto de ensayos. Sin embargo, los excesos enantioméricos obtenidos en ausencia de $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ no fueron superiores a los que se obtienen con el trinomio $\text{Zn}(\text{OTf})_2$: $i\text{Pr}_2\text{EtN}$: (+)-NME. De hecho, la máxima enantioselectividad fue del 82% y se logró con una relación $\text{Zn}(\text{OTf})_2$: (+)-NME de 1:3 (entrada 12).

Cabe reseñar, en última instancia, que la mera presencia del aminoalcohol quiral (entrada 14) no es capaz de inducir asimetría en la formación del producto final.

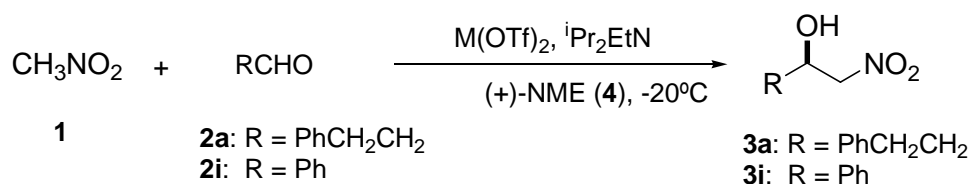
2.2.3 Optimización de la reacción

Una vez establecida la relación cuantitativa entre los componentes, sal metálica : base : ligando, del sistema promotor de la reacción de Henry, el paso siguiente fue la sustitución del zinc por otros metales divalentes comúnmente empleados como ácidos de Lewis en catálisis, como son el cobre(II), el magnesio (II) y el bario (II).

Para una primera exploración se decidió tomar dos aldehídos representativos como son el hidrocinaldehído (alifático) y el benzaldehído (aromático) y llevar a cabo los ensayos en combinación con (+)-NME **4** y $i\text{Pr}_2\text{EtN}$, ya que fueron los que mejores resultados aportaron con zinc(II).

Como se puede observar, en la Tabla 4, el empleo de otros metales distintos al zinc proporcionó peores resultados con ambos aldehídos patrón. En el caso del cobre, que se encuentra muy próximo al zinc en la tabla periódica, los resultados con benzaldehído (entrada 3) e hidrocinaldehído (entrada 4) presentaron una gran caída en la eficiencia de la reacción. El magnesio (entradas 5 y 6) y el bario (entradas 7 y 8) proporcionaron productos racémicos en ambos casos.

Tabla 4: Efecto del metal en la reacción de nitrometano y benzaldehído en condiciones subestequiométricas^a

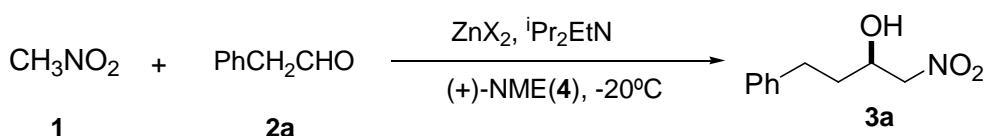


Entrada	Metal	R	Conversion ^b (%)	ee ^c (%)
1	Zn(OTf) ₂	Ph	>99	70
2		PhCH ₂ CH ₂	>99	90
3	Cu(OTf) ₂	Ph	79	26
4		PhCH ₂ CH ₂	>99	0
5	Mg(OTf) ₂	Ph	>99	0
6		PhCH ₂ CH ₂	>99	0
7	Ba(OTf) ₂	Ph	83	0
8		PhCH ₂ CH ₂	>99	0

a) Reacciones llevadas a cabo a -20°C a escala de 1 mmol de aldehído utilizando CH₃NO₂ (18.5 mmol, 1 mL), M(OTf)₂ (0.3 mmol), ⁱPr₂EtN (0.3 mmol), (+)-NME **4** (0.45 mmol). b) Conversión determinada por ¹H-RMN a las 15-16 horas de reacción. c) Exceso enantiomérico determinado por HPLC (ver condiciones en Parte Experimental).

Posteriormente, se procedió a analizar la posible influencia del contraíón de la sal metálica en la reacción. La exploración de contraíones se redujo a los haluros debido a que éstos son los más accesibles y comunes (Tabla 5).

Tabla 5: Efecto del contraíón de la sal metálica en la reacción de nitrometano e hidrocinnamaldehído en condiciones subestequiométricas^a



Entrada	Sal Metálica	Conversion ^b (%)	ee ^c (%)
1	Zn(OTf) ₂	>99	90
2	ZnCl ₂	90	2
3	ZnBr ₂	86	6
4	ZnI ₂	>99	16

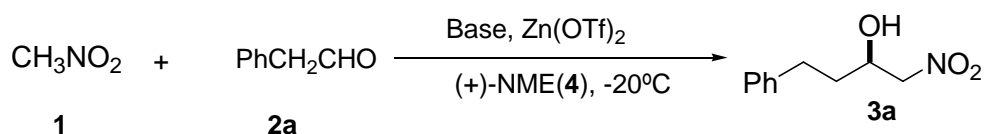
a) Reacciones llevadas a cabo a -20°C a escala de 1 mmol de hidrocinnamaldehído utilizando CH₃NO₂ (18.5 mmol, 1 mL), ZnX₂ (0.3 mmol), ⁱPr₂EtN (0.3 mmol) y (+)-NME **4** (0.45 mmol). b) Conversión determinada por ¹H-RMN a las 15-16 horas de reacción. c) Exceso enantiomérico determinado por HPLC (ver condiciones en Parte Experimental).

Los resultados indican que la fuente de metal idónea es el triflato de zinc (entrada 1), ya que tanto el cloruro (entrada 2), como el bromuro (entrada 3) y el yoduro (entrada 4) proporcionaron valores de enantioselectión virtualmente nulos. A

pesar de estos valores de enantioselectión tan pobres, se observó una tendencia al alza en los excesos enantioméricos al aumentar el volumen del contraíón. Dado que, el triflato es un grupo muy voluminoso y además muy poco nucleófilo se podría explicar la idoneidad de este contraíón teniendo en cuenta la tendencia presentada en la tabla.

Un componente del sistema catalítico cuya naturaleza química merece ser comentada es el de la amina terciaria que juega el papel de base. En los primeros ensayos, cuando se trataba de encontrar unas condiciones de reacción reproducibles, comprobamos que la aparición de color amarillo en el medio de reacción provocado por la ⁱPr₂EtN en presencia de nitrometano y triflato de zinc era preludio de un buen funcionamiento del proceso. Sin embargo, la palidez o ausencia de color significaba que la reacción no iba a transcurrir de la manera correcta. Esto nos hizo pensar que era necesario explorar la eficiencia de otras bases comunes de diferente naturaleza con el fin de determinar su influencia en el proceso catalítico (Tabla 6).

Tabla 6: Efecto de la base en la reacción de nitrometano e hidrocinaldehído en condiciones subestequiométricas^a



Entrada	Base	Conversion ^b (%)	ee ^c (%)
1	ⁱ Pr ₂ EtN	>99	90
2	Et ₃ N	>99	72
3	ⁿ Bu ₃ N	>99	66
4	DBU	>99	72
5	P ₂ -Et	>99	76
6	Esponja de protones	>99	80

a) Reacciones llevadas a cabo a -20°C a escala de 1mmol de hidrocinaldehído utilizando CH₃NO₂ (18.5 mmol, 1 mL), Zn(OTf)₂ (0.3 mmol), base (0.3 mmol) y (+)-NME **4** (0.45 mmol). b) Conversión determinada por ¹H-RMN a las 15-16 horas de reacción. c) Exceso enantiomérico determinado por HPLC (ver condiciones en Parte Experimental).

Como se puede ver en la tabla, todas las bases ensayadas independientemente de su naturaleza fueron capaces de promover la reacción hasta consumir todo el aldehído. Sin embargo, ninguna de ellas proporciona los valores de exceso enantiomérico que se obtienen con la ⁱPr₂EtN (entrada 1). Los valores más cercanos al

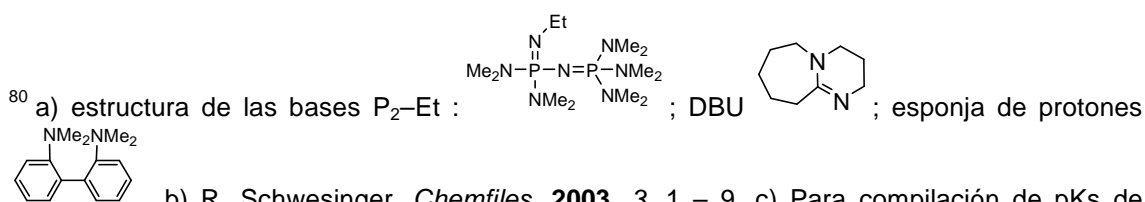
máximo se obtienen con la esponja de protones⁸⁰ (entrada 6) y con la base de fosfaceno P₂-Et⁸⁰ (entrada 5).

Los resultados más pobres (66 – 72% ee) correspondieron a la Et₃N (entrada 2), ⁿBu₃N (entrada 3) y la DBU⁸⁰ (entrada 4), siendo algo sorprendentes los dos primeros teniendo en cuenta la similitud estructural que presentan con la ⁱPr₂EtN.

Una conclusión de los resultados anteriores es que la enantioselectividad no depende de la fortaleza, o pK_b, de la base. Por ejemplo, esto se pone de manifiesto al comparar el resultado obtenido con dos bases tan diferentes entre si como la Et₃N, 72% ee, [pK_{BH}(DMSO): 9,0^{80b}; entrada 2] y el P₂-Et, 76% ee, [pK_{BH}(MeCN): 32,9^{80c}; entrada 5] una base muchísimo más fuerte y estructuralmente más voluminosa. Parece, pues, que la eficacia de la base depende de factores más sutiles que por el momento permanecen inescrutados.

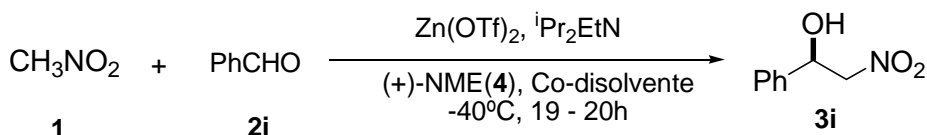
Otro de los factores a tener en cuenta es el disolvente y la temperatura de la reacción. Por regla general, la disminución de la temperatura al llevar a cabo reacciones asimétricas conduce a mejorar las enantioselectividades obtenidas⁸¹. La aplicación de este principio a nuestro sistema, sin embargo, presentó ciertas limitaciones prácticas. En concreto, el nitrometano empleado como disolvente a partir de los -25°C reduce significativamente la fluidez del medio de reacción y a -30°C hace que el sistema solidifique por completo. Para paliar este problema, se realizó un estudio utilizando distintos disolventes orgánicos como co-disolventes junto con el nitrometano a temperaturas iguales o inferiores a -40°C.

En previsión de la consiguiente lentitud de la reacción por el descenso de la temperatura, se decidió llevar a cabo los ensayos empleando cantidades estequiométricas del sistema promotor, con el fin de obtener tiempos de reacción razonables. Así pues, los ensayos se realizaron manteniendo el procedimiento experimental desarrollado con el triflato de zinc en nitrometano, la adición de ⁱPr₂EtN y (+)-NME, pero añadiendo un co-disolvente en volumen equivalente al nitrometano justo antes de disminuir la temperatura del medio y añadir el aldehído (Tabla 7).



⁸¹ a) B. Rodríguez, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2888 – 2891. b) G. Cainelli, D. Giacomini, P. Galletti, P. Orioli, F. Paradisi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3619 – 3626. c) G. Cainelli, D. Giacomini, P. Galletti, A. Marini, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2849 – 2852. d) G. Cainelli, P. Galletti, D. Giacomini, P. Orioli, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7383 – 7385.

Tabla 7: Reacción entre nitrometano y benzaldehído en condiciones estequiométricas a baja temperatura en presencia de un co-disolvente^a



Entrada	Co-disolvente	Conversion ^b (%)	ee ^c (%)
1	CH ₂ NO ₂ (-20°C)	>99	70
2	THF	22	50
3	Tolueno	>99	84
4	Et ₂ O	>99	84
5	CH ₂ Cl ₂	>99	84

a) Reacciones llevadas a cabo a -40°C a escala de 1mmol de benzaldehído utilizando CH₃NO₂ (18.5mmol, 1 ml), Zn(OTf)₂ (1mmol), base (1mmol), (+)-NME **4** (1.5mmol) y co-disolvente (1mL). b) Conversión determinada por ¹H-RMN a las 19-20 horas de reacción. c) Exceso enantiomérico determinado por HPLC (ver condiciones en anexo).

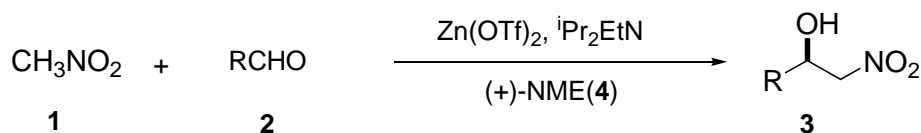
Los co-disolventes utilizados en el estudio fueron THF, tolueno, Et₂O y diclorometano con una temperatura del medio de reacción de -40°C. El exceso enantiomérico obtenido utilizando tolueno (entrada 3), Et₂O (entrada 4) y CH₂Cl₂ (entrada 5) fue el mismo e igual a 84%ee, sensiblemente superior al 70% ee obtenido con el mismo aldehído a -20°C (entrada 1). Sin embargo, el THF (entrada 1) resultó ser inadecuado ya que ocasionó una disminución muy significativa de la eficiencia de la reacción.

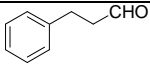
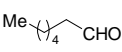
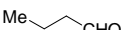
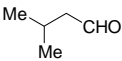
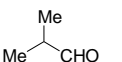
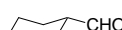
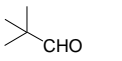
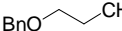
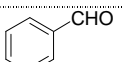
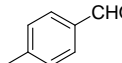
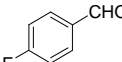
Finalmente, una de las características a nivel práctico de este procedimiento experimental basado en el sistema promotor Zn(OTf)₂: ⁱPr₂EtN: (+)-NME (en presencia y en ausencia de co-disolvente) es la posibilidad de recuperar el ligando mediante una simple extracción ácido/base.

2.2.4 Generalidad del método: aldehídos

Tras el estudio de optimización realizado se concluyó que el procedimiento experimental a seguir para establecer la generalidad del método, debía consistir en el trinomio Zn(OTf)₂: ⁱPr₂EtN: (+)-NME con una carga del 30 mol%. Así pues, llevamos a cabo la reacción con una serie representativa de aldehídos (Tabla 8).

Tabla 8: Reacción de Henry enantioselectiva entre nitrometano y aldehídos aromáticos y alifáticos representativos^a



Entrada	Aldehído	Temp (°C)	tiempo (h)	Rendimiento (%)	ee ^c (%)
1	 2a	-20	16	90	90
2	 2b	-20	16	83	92
3		-40 ^d	20	81	94
4	 2c	-20	16	92	92
5	 2d	-20	16	75	90
6		-30	16	75	92
7	 2e	-20	15	68	97
8		-40	17	78	98
9	 2f	-20	16	72	90
10		-40	20	74	94
11	 2g	-20	16	71	96
12	 2h	-20	16	87	74
13		-60	16	82	87
14	 2i	-20	16	97	70
15		-60 ^d	45	82 (91)	92
16	 2j	-40	15	54	68
17		-60 ^d	45	68 (80)	89
18	 2l	-60 ^d	60	77	84
19		-60 ^d	64	50 (75)	78

a) Reacciones llevadas a cabo a escala de 1mmol de aldehído utilizando CH₃NO₂ (18.5 mmol, 1 mL), (+)-NME **4** (0.45 mmol), ⁱPr₂EtN (0.3 mmol), Zn(OTf)₂ (0.3 mmol), si no se especifica otra cosa b) Rendimiento químico obtenido después de columna cromatográfica, conversión entre paréntesis. c) Exceso enantiomérico determinado por HPLC (ver condiciones en Parte Experimental). d) Empleando 2 mL de una mezcla de nitrometano y CH₂Cl₂ 1:1 en volumen, y cantidades estequiométricas de promotor en la proporción 1:1:1.5 de Zn(OTf)₂:ⁱPr₂EtN:(+)-NME.

Como se puede apreciar, las reacciones con diversos aldehídos alifáticos transcurre con buenos rendimientos y excesos enantioméricos regularmente superiores al 90%. Aunque la temperatura estándar para éstos se estableció en -20°C, llevando la reacción a temperaturas inferiores (-40, -60°C) la enantioselectividad alcanzada fue

todavía mayor (entradas 3, 8 y 10). La reacción del 3-benciloxipropanal tuvo un comportamiento inferior, obteniéndose un exceso enantiomérico del 74% (entrada 12) y en el mejor de los casos un 87%ee (entrada 13).

En el caso de los aldehídos aromáticos fue necesario llevar a cabo las reacciones a temperaturas inferiores a los -20°C para obtener excesos enantioméricos próximos a los obtenidos con los aldehídos alifáticos. Con el benzaldehído (entradas 14 y 15) se superó el 90% al bajar la temperatura hasta los -60°C . El exceso enantiomérico obtenido con aldehídos como el *p*-nitrobenzaldehído (entrada 18) y el *p*-clorobenzaldehído (entrada 19) se mantuvo en torno al 80%.

Se pudo ver que tanto los sustituyentes electrón atrayentes como los electrón donores en el anillo aromático limitaban la enantioselectividad a valores menores a los obtenidos con el benzaldehído. La mejora de los excesos enantioméricos bajando la temperatura hizo necesaria la prolongación del tiempo de reacción para obtener conversiones aceptables.

Una limitación del método lo constituyen los aldehídos α,β -insaturados que condujeron en los casos ensayados a mezclas de productos, no identificables por resonancia magnética nuclear. A modo de especulación, se puede pensar que en estos casos se produjeron aductos originados por doble adición (1,2 y 1,4) además de otros derivados de reacciones laterales.

La determinación de la configuración absoluta de los nitroaldoles enantioenriquecidos obtenidos se realizó por dos vías paralelas. En primer lugar, se compararon los valores de rotación óptica de los aductos obtenidos **3a**, **3d** y **3i** con los valores descritos en la bibliografía⁸². Por otro lado, se llevó a cabo una reacción a escala de 10 mmoles utilizando pivalaldehído **2g** y (+)-NME **4** que nos permitió obtener el nitroaldol **3g**. Seguidamente, el grupo nitro fue reducido mediante hidrogenación catalítica dando lugar al correspondiente aminoalcohol, que presentó una rotación óptica igual pero de signo contrario que la de su enantiómero, que fue preparado mediante el mismo procedimiento y utilizando (-)-NME **14**. Por otra parte, este valor coincidió con el descrito en la bibliografía⁸³ (Figura 30).

⁸² D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692 – 12693

⁸³ B. T. Cho, S. K. Kang, S. H. Shin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1209 – 1217.

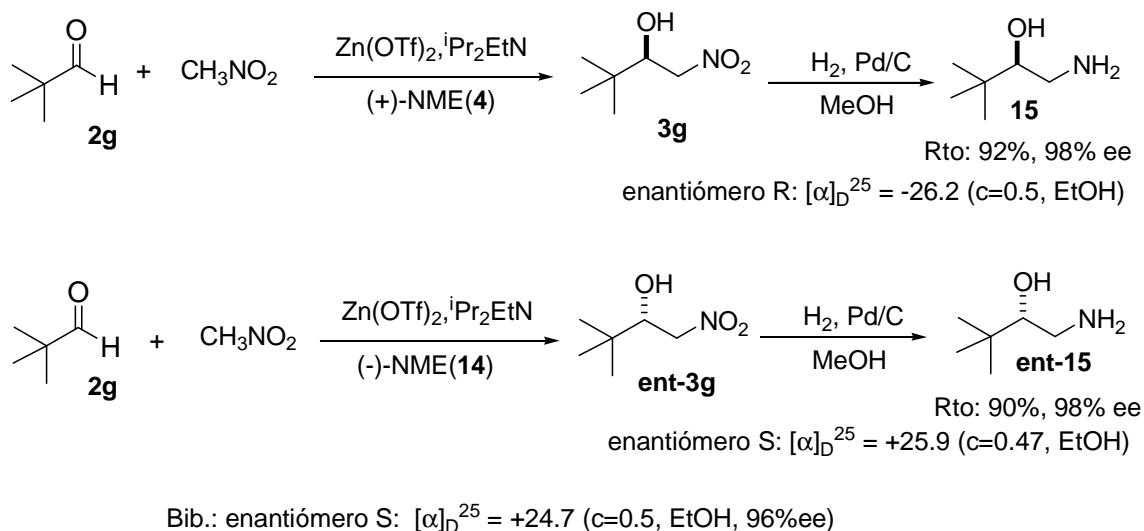


Figura 30

Dado que los resultados de ambas pruebas resultaron ser totalmente congruentes dimos por válida nuestra determinación de la configuración absoluta de los aductos obtenidos.

2.2.5 Generalidad del método: otros nitroalcanos

Una vez explorado un grupo representativo de aldehídos para la reacción con nitrometano, se aplicó el mismo procedimiento experimental con nitroetano como sustrato nucleófilo. En este caso, además de la enantioselectión hay que considerar la posible generación de diastereoselectividades *sin:anti*.

Como en casos anteriores, el estudio se realizó con dos aldehídos representativos, hidrocinamaldehído y benzaldehído empleando como disolvente el propio nitroetano.

Desafortunadamente, la diastereoselectividad de la reacción nitroaldólica del nitroetano bajo las condiciones óptimas anteriormente descritas para el nitrometano resultó baja (65:35 a -20°C ; 67:33 a -40°C) (entradas 1 y 2). Dado que, el punto de fusión del nitroetano es más bajo que el del nitrometano se pudo bajar la temperatura de las reacciones hasta los -60°C pero sin apenas efecto apreciable en la selectividad (entrada 3). A -78°C la reacción fue impracticable (entrada 4) dada la viscosidad generada en el medio de reacción (Tabla 9).

Tabla 9: Estudio de la reacción de Henry con nitroetano a diferentes temperaturas^a

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2$ (16) + RCHO (2) $\xrightarrow[\text{(+)-NME(4)}]{\text{Zn(OTf)}_2, \text{iPr}_2\text{EtN}}$ R-CH(OH)-CH(NO₂)_{anti} (17) + R-CH(OH)-CH(NO₂)_{sin} (17)

Entrada	R	T (°C)	Tiempo (h)	Conversión ^b (%)	d.r. (<i>anti:sin</i>) ^c
1	Ph	-20	16	>99	65:35
2		-40	24	30	67:33
3		-60	52	36	70:30 ^d
4		-78	48	0	--- ^e
5	PhCH ₂ CH ₂	-20	16	90	70:30

a) Reacciones llevadas a cabo a escala de 1mmol de aldehído utilizando CH₃CH₂NO₂ (14 mmol, 1 mL), (+)-NME 4 (0.45 mmol), ⁱPr₂EtN (0.3 mmol), Zn(OTf)₂ (0.3 mmol), si no se especifica otra cosa b) Conversión calculada por ¹H-RMN c) Relación diastereoisomérica determinada por ¹H-RMN. d) Reacciones llevadas a cabo a escala de 1mmol de aldehído utilizando CH₃CH₂NO₂ (14 mmol, 1mL), (+)-NME 4 (1.5 mmol), ⁱPr₂EtN (1 mmol), Zn(OTf)₂ (1 mmol). e) Reacción llevada a cabo en condiciones estequiométricas pero con 2 mL de nitroetano para reducir la viscosidad del medio de reacción.

Un factor que *a priori* podía ser determinante respecto de la selectividad *sin:anti* de la reacción es la naturaleza del disolvente, por lo que nos planteamos cambiar la polaridad del medio de reacción adicionando disolventes orgánicos (Tabla 10).

Tabla 10: Estudio de la reacción de Henry con nitroetano en diferentes co-disolventes^a

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2$ (16) + RCHO (2) $\xrightarrow[\text{Co-disolvente, T}]{\text{Zn(OTf)}_2, \text{iPr}_2\text{EtN}, \text{(+)-NME(4)}}$ R-CH(OH)-CH(NO₂)_{anti} (17) + R-CH(OH)-CH(NO₂)_{sin} (17)

Entrada	R	T (°C)	Tiempo (h)	Co-disolv.	Conversión ^b (%)	d.r. (<i>anti:sin</i>) ^c
1	Ph	-60	52	THF	30	68:32
2		-60	52	CH ₂ Cl ₂	32	62:38
3	PhCH ₂ CH ₂	-20	16	Et ₂ O	46 ^d	68:32
4		-20	16	THF	83 ^d	62:38
5		-60	20	CH ₂ Cl ₂	0	---
6		-60	20	CH ₂ Cl ₂	10 ^e	70:30

a) Reacciones llevadas a cabo a escala de 1mmol de aldehído utilizando CH₃CH₂NO₂ (14 mmol, 1 mL), (+)-NME 4 (1.5 mmol), ⁱPr₂EtN (1 mmol), Zn(OTf)₂ (1 mmol) y 1mL de co-disolvente, si no se especifica otra cosa. b) Conversión calculada por ¹H-RMN c) Relación diastereoisomérica determinada por ¹H-RMN. d) Reacciones llevadas a cabo a escala de 1mmol de aldehído utilizando CH₃CH₂NO₂ (14 mmol, 1mL), (+)-NME 4 (0.45 mmol), ⁱPr₂EtN (0.3 mmol), Zn(OTf)₂ (0.3 mmol) y 1mL de co-disolvente e) Reacción llevada a cabo en condiciones estequiométricas pero con DBU en vez de ⁱPr₂EtN.

Todos los ensayos realizados en diferentes co-disolventes presentaron valores de diastereoselección prácticamente invariables dentro del error experimental de determinación. No se apreció ninguna influencia de los disolventes ni de la temperatura. Ni siquiera el THF (entrada 4), que influía negativamente en el caso del nitrometano (tabla 7, entrada 2), presentó influencia alguna en el resultado.

Así pues, los resultados obtenidos con el nitroetano nos hicieron desistir de probar otros nitroalcanos de cadena más larga, un aspecto que queda pendiente de solución.

2.2.6 Exploración de otros complejos organometálicos

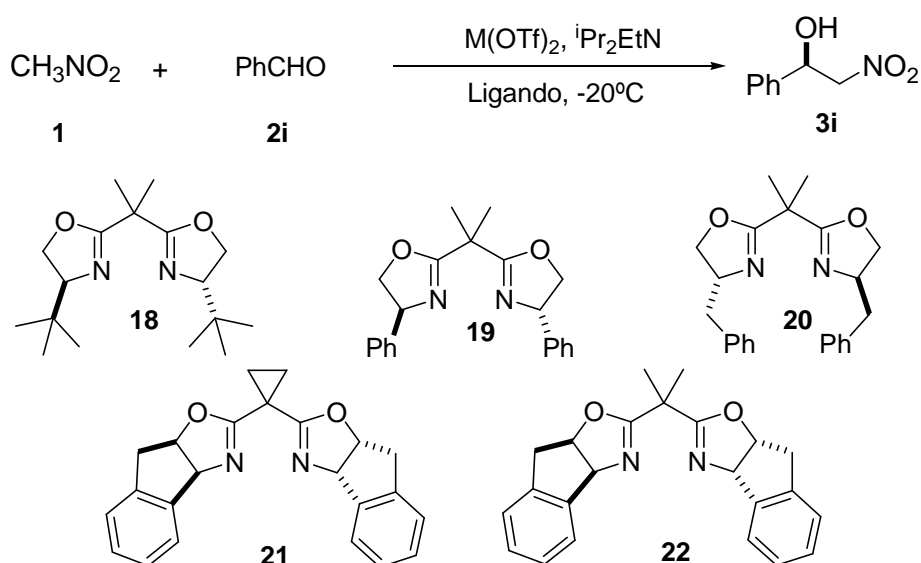
Los excesos enantioméricos obtenidos con los aldehídos aromáticos no nos parecieron completamente satisfactorios y decidimos explorar otras combinaciones de sales metálicas y ligandos quirales.

Como se ha visto en la introducción de este capítulo los grupos de investigación de Jørgensen, con anterioridad a nuestro trabajo, y Evans, de forma coetánea han desarrollado catalizadores de Cu(II)-bisoxazolina para la reacción de Henry enantioselectiva. El procedimiento experimental en ambos casos implica la preparación previa del complejo organometálico y su aislamiento.

Sobre la base de dichos antecedentes parecía oportuno estudiar el comportamiento de combinaciones de cobre(II)-bisoxazolina y zinc(II)-bisoxazolina en nuestras condiciones de reacción, es decir, generando *in situ* el catalizador sin necesidad de aislarlo. Se siguió el mismo orden de adición que se ha descrito para el trinomio $Zn(OTf)_2$: $^iPr_2EtN:NME$, solo que variando los componentes originales por aquellas combinaciones metal-ligando sujetas a estudio.

Tal como se muestra en la Tabla 11, los resultados obtenidos utilizando $Cu(OTf)_2$ difieren mucho de los obtenidos con $Zn(OTf)_2$ para cada ligando ensayado. Por ejemplo, el mejor resultado con $Zn(OTf)_2$ (-80%ee) se obtuvo cuando el ligando empleado fue **19** (entrada 3) (sólo 10%ee con $Cu(OTf)_2$), mientras que el mejor resultado con $Cu(OTf)_2$ (-90%ee) se obtuvo con **21** (entrada 8) (racémico con $Zn(OTf)_2$). Precisamente, estos dos ligandos son estructuralmente similares a los empleados por Evans⁶⁴ (ligando **22**) y Jørgensen⁶⁶ (ligando **18**).

Tabla 11: Reacción de Henry entre nitrometano y benzaldehído catalizada por una combinación de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ó $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, bisoxazolina y $i\text{Pr}_2\text{EtN}^a$



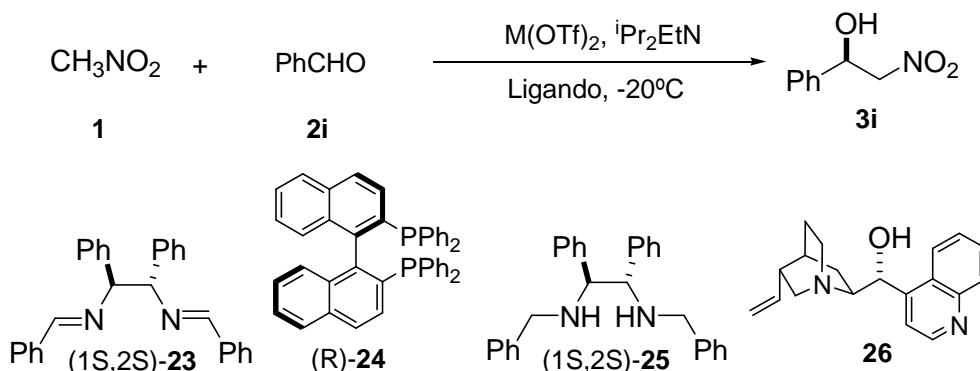
Entrada	Ligando	$\text{M}(\text{OTf})_2$	Conversion ^b (%)	ee ^c (%)
1		Zn	>99	(S)-70
2	18	Cu	10	(R)-10
3		Zn	97	(S)-80
4	19	Cu	18	(R)-10
5		Zn	35	(R)-44
6	20	Cu	26	0
7		Zn	52	0
8	21	Cu	82	(S)-90
9		Zn	25	(R)-8
10	22	Cu	38	(S)-50

a) Reacciones llevadas a cabo a -20°C a escala de 1 mmol de benzaldehído utilizando CH_3NO_2 (18.5 mmol, 1 mL), ligando (0.45 mmol), $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (0.3 mmol), $\text{M}(\text{OTf})_2$ (0.3 mmol). b) Conversión determinada por $^1\text{H-RMN}$ a las 15-16 horas de reacción. c) Exceso enantiomérico determinado por HPLC (ver condiciones en Parte Experimental).

Estos resultados muestran la posibilidad de extrapolar la estrategia de combinar metal:base:ligando a otros sistemas catalíticos, ya descritos previamente en la bibliografía, que emplean un catalizador organometálico preparado en una etapa anterior.

Por otro lado, los resultados obtenidos, en cuanto a enantioselectión, suponen una ligera mejora con respecto a los alcanzados con (+)-NME **4**. Con la idea de avanzar en este punto, también se ensayaron a continuación otro tipo de ligandos quirales bidentados (Tabla 12).

Tabla 12: Reacción de Henry entre nitrometano y benzaldehído catalizada por una combinación de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ó $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, ligando y $^i\text{Pr}_2\text{EtN}^a$



Entrada	Ligando	Metal	Conversión (%)	ee.(%)
1	23	Zn	15	0
2	23	Cu	0	--
3	24	Cu	0	--
4	25	Cu	26	--
5	26	Zn	93	20

a) Reacciones llevadas a cabo a -20°C a escala de 1 mmol de benzaldehído utilizando CH_3NO_2 (18.5 mmol, 1 mL), $\text{M}(\text{OTf})_2$ (0.3 mmol), $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (0.3 mmol) y ligando (0.45 mmol), b) Conversión determinada por ^1H -RMN a las 15-16 horas de reacción. c) Exceso enantiomérico determinado por HPLC (ver condiciones en Parte Experimental).

De los cuatro tipos distintos de ligandos utilizados sólo la combinación de zinc con otro aminoalcohol, cinchonidina **26** (entrada 5) promovió la reacción significativamente pero sin gran enantioselectión. El resto de sistemas catalíticos no fueron eficaces a la hora de llevar a cabo la reacción nitroaldólica.

2.2.7 Estudio de efectos no lineales

Dado el tipo de sistema promotor que estábamos estudiando, era obvio el interés de sus potenciales propiedades de no linealidad. Algunos resultados previos apuntaron hacia un posible comportamiento no lineal del sistema, así que pasamos a estudiar este aspecto más sistemáticamente.

Los fenómenos de amplificación asimétrica son objeto de gran interés⁸⁴ por parte de numerosos grupos de investigación y por ello se conocen diferentes clasificaciones o modelos para los mismos.

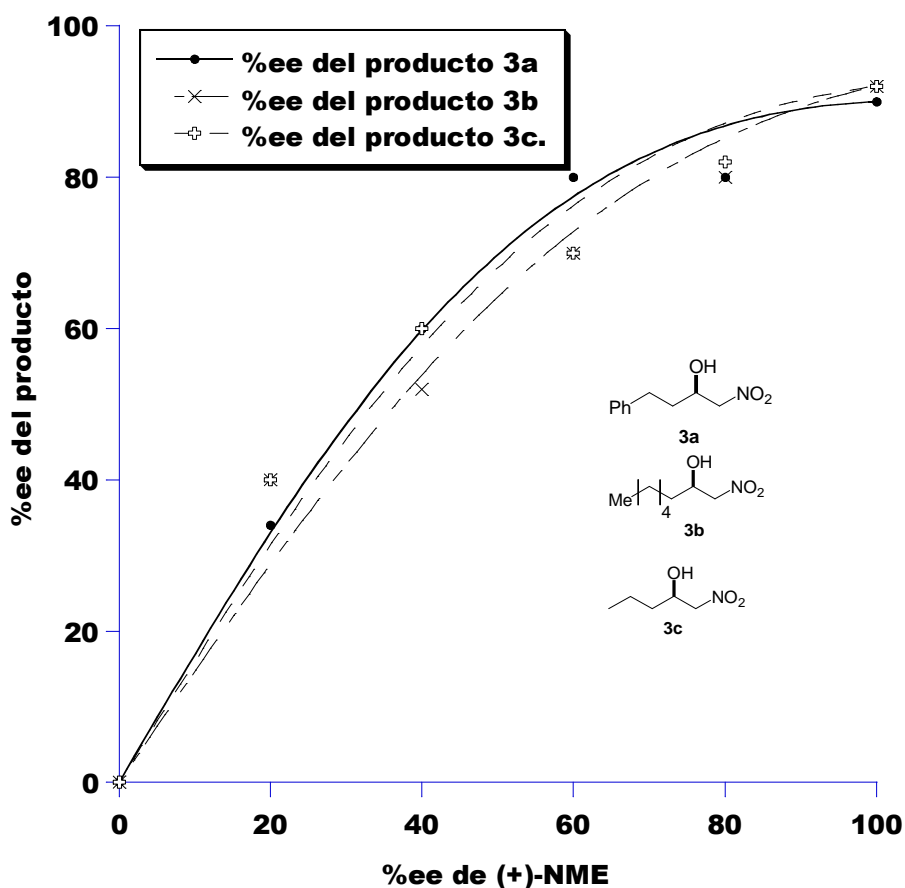
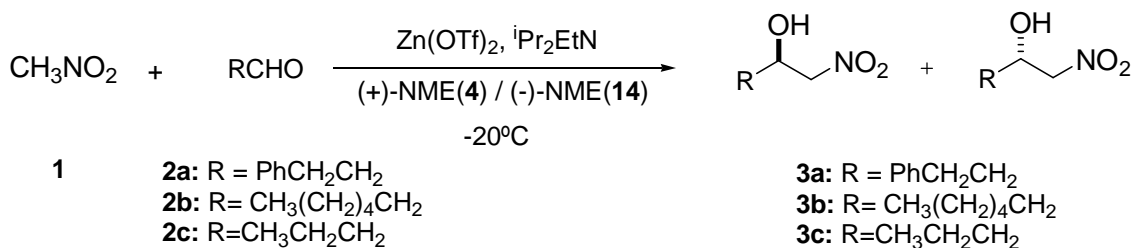
Los ensayos encaminados a determinar la existencia de fenómenos no lineales en la reacción se realizaron siguiendo las pautas descritas en los trabajos del grupo de investigación de Kagan.

Las gráficas ilustrativas de los fenómenos no lineales se obtuvieron a partir de experimentos realizados empleando el procedimiento experimental que describe cargas de catalizador del 30% molar. Para dichas cargas de catalizador se emplearon diferentes riquezas enantioméricas del ligando quirral, (+)-NME **4**, y se analizaron las riquezas enantioméricas obtenidas en el producto final. Para asegurar la generalidad del fenómeno se repitieron los ensayos con diferentes aldehídos (tabla 13).

Como se puede ver en la Tabla 13, los resultados obtenidos con los tres aldehídos mostraron efectivamente una correlación no lineal entre el exceso enantiomérico del aminoalcohol quirral, (+)-NME **4**, empleado y el exceso enantiomérico del producto de reacción obtenido. Aunque el fenómeno no parece muy pronunciado, el efecto de amplificación observado (efecto no lineal positivo) se asemeja a lo esperable para un modelo del tipo ML_2 (Tabla 13).

⁸⁴ Para revisiones sobre fenómenos de no linealidad, ver: a) C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2922 – 2959. b) H. B. Kagan, *Adv. Synth. Cat.* **2001**, 343, 227 – 233.

Tabla 13. Estudio del exceso enantiomérico obtenido en función de la pureza enantiomérica del catalizador^a



%ee (+)-NME 4	%ee ^b Producto, 3a	%ee Producto, 3b	%ee Producto, 3c
0	0	0	0
20	34	40	40
40	60	52	60
60	80	70	70
80	80	80	82
100	90	92	92

a) Reacciones llevadas a cabo a escala de 1mmol de aldehído utilizando CH₃NO₂ (18.5 mmol, 1 mL), Zn(OTf)₂ (0.3 mmol), ⁱPr₂EtN (0.3 mmol) y una mezcla de (+)-NME **4** / (-)-NME **14** (0.45 mmol). b) Exceso enantiomérico determinado por HPLC (ver condiciones en Parte Experimental).

Dicho modelo⁸⁵, se puede representar mediante los equilibrios químicos que se producen entre las especies que intervienen en la formación de los complejos catalíticos activos, de la siguiente manera (Figura 29):

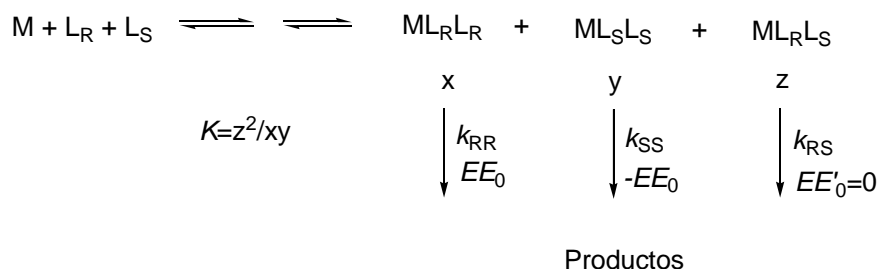


Figura 29

Este modelo está basado en la suposición de que los tres complejos organometálicos esperados están en equilibrio (con concentraciones relativas x, y, z) y presentan una etapa irreversible con constantes cinéticas de pseudo-primer orden k_{RR} , k_{SS} y k_{RS} e independientes de la concentración del sustrato. Donde k_{RR} es igual a k_{SS} . Basándonos en estas restricciones se puede deducir la ecuación 1 que permite calcular el valor del exceso enantiomérico del producto (EE_{prod}) en función del exceso enantiomérico del ligando (ee_{aux}) si se conoce el exceso enantiomérico alcanzado por el producto empleando el ligando enantiopuro (EE_0) y los parámetros para el sistema estudiado.

$$EE_{prod} = EE_0 ee_{aux} \frac{1 + \beta}{1 + g\beta}$$

Ecuación 1

A fin de poder representar gráficamente los resultados experimentales se desarrolla matemáticamente la ecuación 1 para generar una función cuya variable sea el exceso enantiomérico del catalizador, ee_{aux} .

$$ee_{prod} = EE_0 ee_{aux} \frac{2}{1 + g + (1 + g)ee_{aux}^2}$$

Ecuación 2

⁸⁵ Para acceder al desarrollo completo de los modelos, véase: D. Guillaneux, S. H. Zhao, O. Samuel, D. Rainford, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9430 – 9439.

Sobre esta asunción, se pueden calcular los valores que en nuestro caso tomarían los parámetros g de las reacciones analizadas.

Para el hidrocinnamaldehído: $g = 0.095$; $R = 0.99$

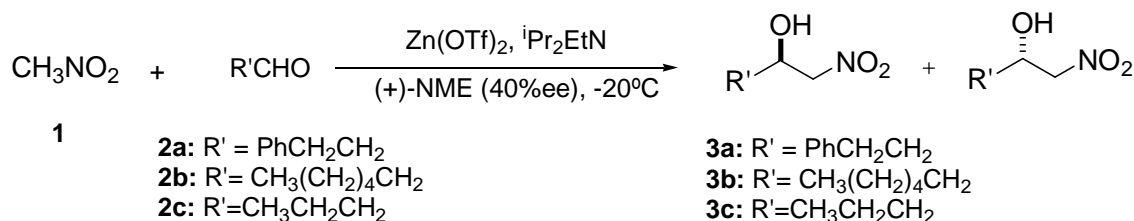
Para el heptanal: $g = 0.24$; $R = 0.99$

Para el butanal: $g = 0.13$; $R = 0.98$

En todos los casos se puede apreciar que la especie heteroquiral es sensiblemente menos activa que la homoquiral, ya que a menor valor de g mayor es la diferencia de actividad entre ambas especies, a favor de la homoquiral.

Por otra parte y con objeto de poder confirmar o descartar un efecto reservorio o un tipo de interacción producto-sustrato se llevaron a cabo medidas a tiempos de reacción cortos (conversiones bajas) y a concentraciones de catalizador variables (Tabla 14).

Tabla 14. Estudio del exceso enantiomérico obtenido en función del tiempo y de la carga del catalizador^a



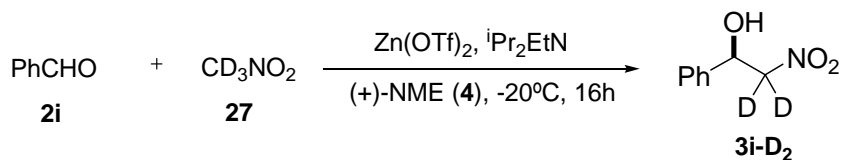
Producto	Carga de catalizador	Tiempo(min)	Conv, % ^c	ee% ^d
3a	30%	5	51	57
	30%	30	83	58
	30%	300	88	62
	30%	960	≥99	60
3b^b	30%	1	37	72
	30%	5	55	72
	30%	30	80	70
	30%	960	≥99	70
3c	30%	1	23	63
	30%	5	50	66
	30%	30	74	66
	30%	300	80	62
	30%	960	90	60
	80%	960	91	65
	100%	960	92	63

a) Reacciones llevadas a cabo a escala de 1mmol de aldehído utilizando CH₃NO₂ (18.5 mmol, 1 mL), mezcla de (+)-NME **4** / (-)-NME **14** (70:30, 40% ee, 0.45 mmol), iPr₂EtN (0.3 mmol) y Zn(OTf)₂ (0.3 mmol), si no se indica otra cosa b) Reacciones llevadas a cabo con (+)-NME **4** con 60% de ee. c) conversión determinada por ¹H-RMN d) Exceso enantiomérico determinado por HPLC (ver condiciones en Parte Experimental).

En la tabla se muestran los ensayos que se realizaron, con diferentes aldehídos, cargas de catalizador y tiempos de reacción. Es reseñable el hecho de que ninguno de los factores modificados condujo a cambios significativos de la selectividad, lo que hace pensar que no se da un efecto reservorio ni existen interacciones producto-sustrato⁸⁶.

Para estar seguros de que los valores de enantioselectividad medidos son las inherentes a la reacción de Henry (valores cinéticos) y no están afectados por posibles procesos de isomerización posterior, se procedió a determinar el grado de reversibilidad de la reacción. Por un lado, se realizó un ensayo que consistió en hacer reaccionar un nitroaldol isotópicamente marcado, es decir, que había sido previamente sintetizado a partir de la reacción entre nitrometano deuterado y benzaldehído. Dicho nitroaldol se sometió a las condiciones de reacción basadas en el trinomio de $Zn(OTf)_2$: iPr_2EtN :(+)-NME en presencia de nitroetano. La finalidad de este ensayo era ver si se producía la reacción retro-Henry y el aldehído resultante reaccionaba a su vez con el nitroetano para dar el nitroaldol correspondiente (Figura 32).

Preparación del aducto deuterado



Ensayo de reversibilidad

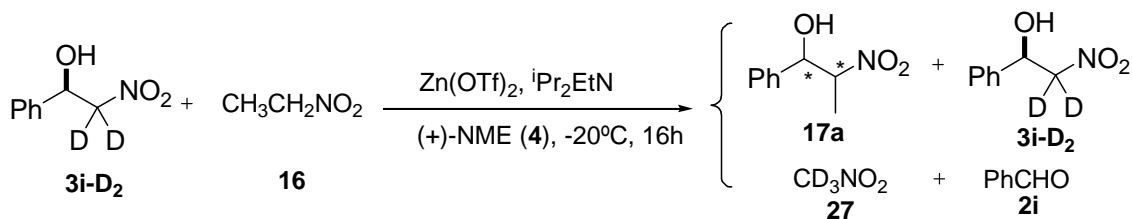
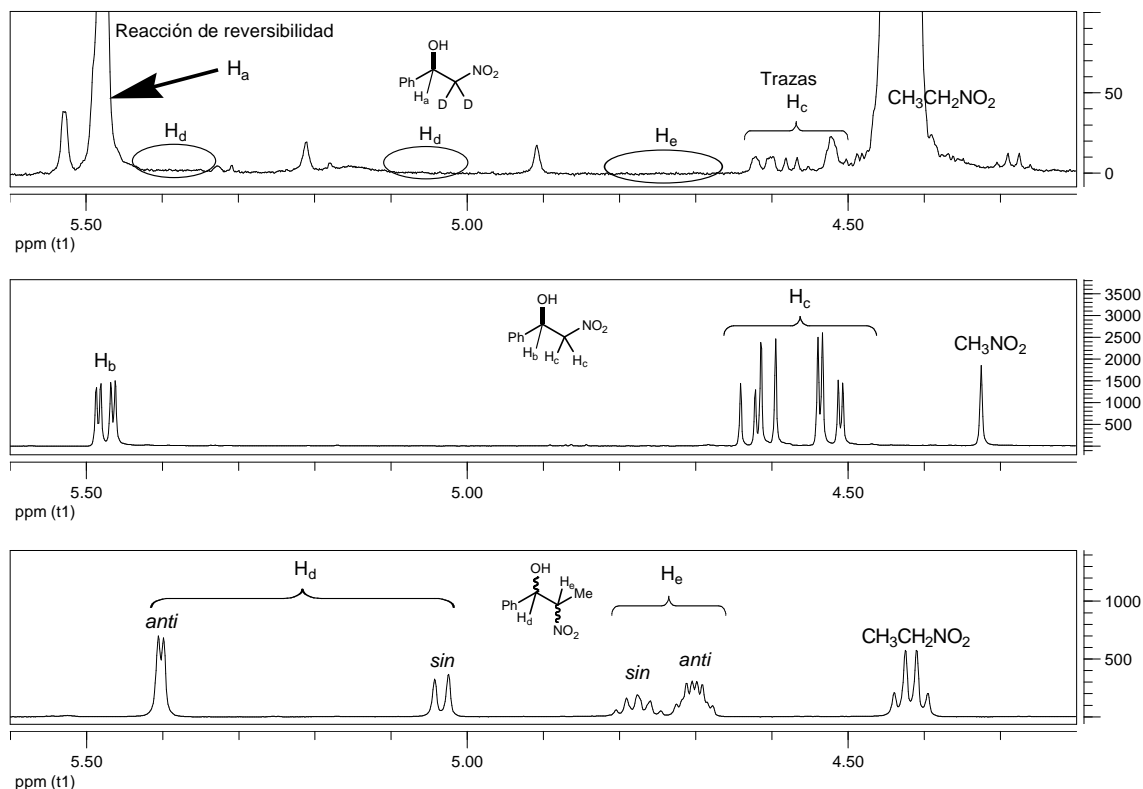


Figura 30

La diferencia estructural de los compuestos involucrados en el proceso permitió determinar por resonancia magnética la presencia o ausencia de los mismos (Figura 31).

⁸⁶ S. E. Denmark, X. Su, Y. Nishigaichi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12990 – 12991.



* Trazas de aldol sin deuterar provenientes de la reacción de marcaje isotópico, ya que la pureza del nitrometano deuterado es del 99,5%.

Figura 31

Como se puede observar en los espectros de la figura, el crudo de reacción obtenido no presentaba restos de nitroaldol correspondiente al nitroetano, sino que contenía únicamente el producto deuterado inicial. Este hecho muestra que la reacción es irreversible en las condiciones descritas.

2.2.8 Propuesta de mecanismo de reacción

Si bien la ejecución de la presente reacción nitroaldólica es relativamente simple, la deducción de su mecanismo entraña ciertas dificultades. En principio, la predicción del sentido de la inducción promovida por el sistema de reacción se puede basar en el modelo del estado de transición que aparece en la figura 32, que concuerda con las consideraciones estéricas y electrónicas propuestas por Evans⁸⁷ (ver Figura 21).

⁸⁷ D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12692 – 12693.

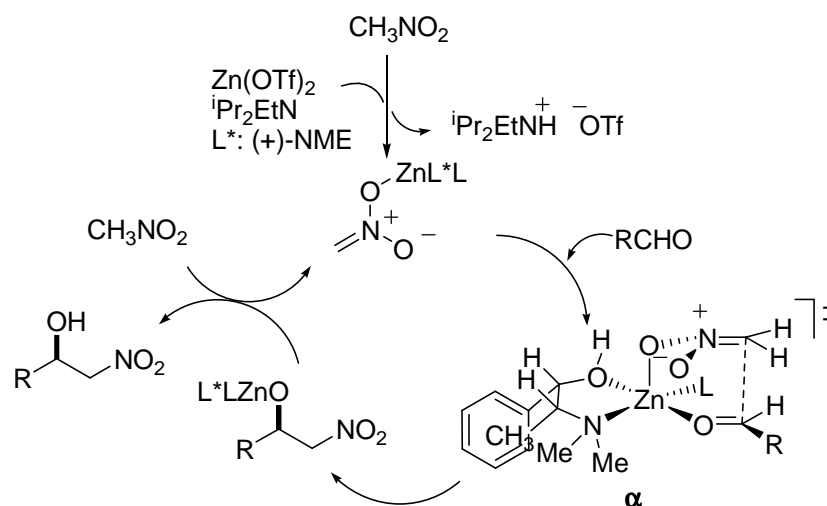


Figura 32

El mecanismo de reacción comprendería una etapa en la que la combinación de $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ y $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ generaría el correspondiente nitronato de zinc, que por afinidad con la NME formaría una especie activa de naturaleza organometálica capaz de captar al sustrato aceptor. Una vez incorporado el electrófilo a la especie activa se formaría el estado de transición α que propiciaría el ataque en los términos que justifica la estereoquímica de los nitroaldoles generados en la reacción. Es decir, configuración absoluta R en los aldoles obtenidos por catálisis con (+)-NME **4** y configuración S cuando se emplea (-)-NME **14**. Por último, la liberación del producto final permitiría cerrar el ciclo catalítico con la incorporación de otra molécula de nitrometano.

De todas maneras, como se ha visto durante el transcurso de la exploración del sistema catalítico desarrollado con $\text{Zn}(\text{OTf})_2$: $i\text{Pr}_2\text{EtN}$: NME, los fenómenos de no linealidad hallados nos sugieren la posibilidad de la existencia de especies catalíticas de proporciones moleculares superiores. En particular del tipo ML_2 en el que un átomo de zinc quedaría vinculado nominalmente a dos unidades de ligando.

CAPÍTULO 3: REACCIÓN AZA-HENRY

3.1 Antecedentes y planteamiento

3.2 Resultados y discusión

3.2.1 Reacción aza-Henry con N-Boc iminas promovida por el sistema $\text{Zn}(\text{OTf})_2$: $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$: (-)-NME

3.2.2 Reacción aza-Henry bajo condiciones de transferencia de fase

3.2.3 Generalidad del método: α -amidosulfonas

3.2.4 Generalidad del método: otros nitroalcanos



Cinchona officinalis L.

3.1 Antecedentes y planteamiento

La reacción entre nitroalcanos y azometinos, por ejemplo iminas, para dar 1,2-nitroaminas, conocida como reacción aza-Henry⁸⁸ o nitro-Mannich, es un proceso de formación de enlaces carbono-carbono que presenta un elevado potencial sintético. De forma análoga a la reacción de Henry, tratada en el capítulo anterior, el grupo nitro de los aductos resultantes puede ser transformado en otros grupos funcionales como por ejemplo, en amina o carboxilo. En tales casos, el proceso conduce a 1,2-diaminas⁸⁹ y aminoácidos⁹⁰.

A pesar de este potencial sintético, los primeros ejemplos de obtención de β -nitroaminas diastereo-enriquecidas han sido descritos muy recientemente por Anderson y colaboradores⁹¹ utilizando nitronatos de trialkilsililo. Los autores encontraron que la reacción, entre nitronatos de trialkilsililo e iminas aromáticas, puede ser promovida tanto por ácidos de Brønsted (AcOH) como por ácidos de Lewis [Sc(OTf)₃] para dar lugar a los correspondientes productos racémicos de forma diastereoselectiva (Figura 33).

⁸⁸ Para revisiones de la reacción aza-Henry, ver: a) B. Westermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 151 – 153 b) N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2001** c) H. H. Baer, L. Urbas en *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups* (Ed.: S. Patai), Interscience, New York, **1970**, p.117. Para ejemplos de la reacción de Henry ver antecedentes del capítulo 2. Para revisiones de la reacción de Mannich ver introducción del capítulo 1, referencias 33 y 34.

⁸⁹ Reducción con Ni₂B: a) D. N. Sarma, R. P. Sharma, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 371 – 372; b) D. H. Lloyd, D. E. Nichols, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4294 – 4295. Reducción con SmI₂, c) A. G. M. Barrett, C. D. Spilling, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5733 – 5734. d) A. S. Kende, J. S. Mendoza, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1699 – 1702. e) M. A. Sturgess, D. J. Yarberr, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4743 – 4746. f) H. Adams, J. C. Anderson, S. Peace, A. M. K. Pennell, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9932 – 9934. Reducción con Pd/C: g) T. Yamazaki, T. Ohnogi, T. Kitazume, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 215 – 218. h) T. Kolter, G. van Echten-Deckert, K. Sandhoff, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13425 – 13432. i) Y. Yasohara, J. Hasegawa, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **2001**, *65*, 1258 – 1260.

⁹⁰ Transformación de nitroaminas en aminoácidos: a) M. Li, M. E. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6255 – 6258. Para otras transformaciones del grupo nitro, ver: ref. 42.

⁹¹ a) J. C. Anderson, S. Peace, S. Pih, *Synlett*, **2000**, *6*, 850 – 852. b) H. Adams, J. C. Anderson, S. Peace, A. M. K. Pennell, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9932 – 9934.

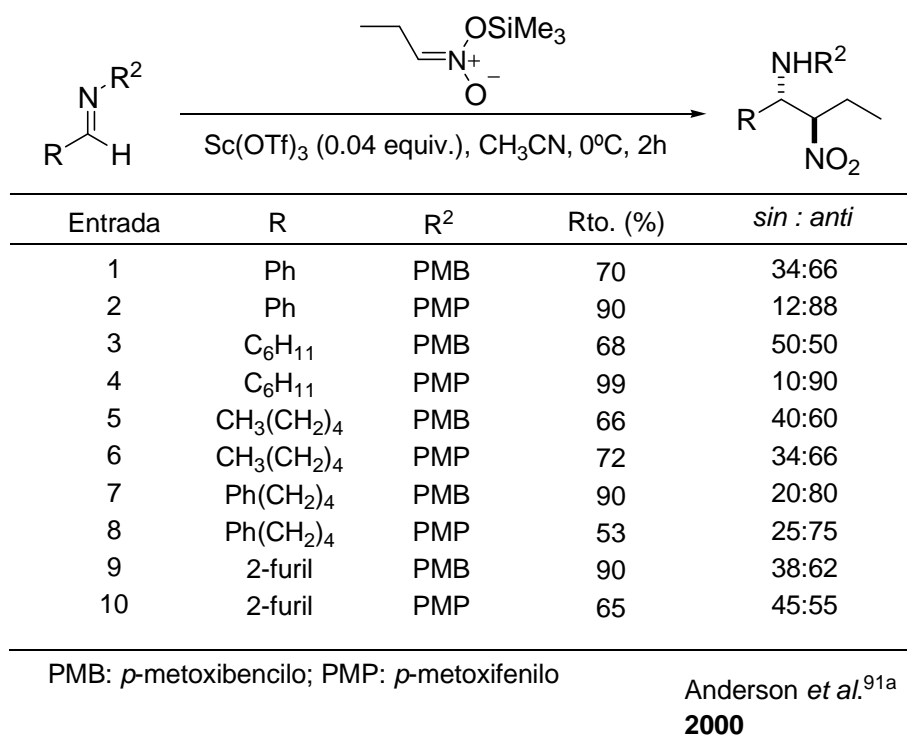


Figura 33

Este procedimiento permite obtener β-nitroaminas con altos rendimientos y diastereoselectividades *sin:anti* a partir de *N-p*-metoxifenil iminas (PMP). Aunque, según los autores, el método presenta ciertas limitaciones: Una general que obliga a reducir inmediatamente los productos de la reacción a las correspondientes diaminas con Sml₂ para evitar la reversibilidad de la reacción, y otra más particular que reduce el abanico de sustratos susceptibles de proporcionar altas relaciones *sin:anti* a aquellas iminas que poseen sustituyentes electrón donores, como el PMP o el *p*-metoxibencilo (PMB), en el nitrógeno del grupo azometino. De hecho, según los autores, la reacción no transcurre con grupos electrón atrayentes como las *N*-tosil-, *N*-metoxi-iminas o las hidrazonas.

Todavía en fechas muy recientes, se describen sistemas catalíticos diastereoselectivos para la reacción de aza-Henry racémica⁹², aunque las mayores aportaciones se están realizando en el área de la catálisis asimétrica. En este contexto, el primer ejemplo ha sido descrito por el grupo de Shibasaki⁹³ (Figura 34).

⁹² Reacción con *N-p*-tolilsulfinil iminas, ver: a) J. L. G. Ruano, M. Topp, J. López-Cantaranero, J. Alemán, M. J. Remuñán, M. B. Cid, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4407 – 4410. Reacción en ausencia de disolventes orgánicos, ver: b) L. Bernardi, B. F. Bonini, E. Capitò, G. Dessole, M. Comes-Franchini, M. Fochi, A. Ricci, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8168 – 8171.

⁹³ a) K. Yamada, S. J. Harwood, H. Gröger, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3504 – 3506; b) K. Yamada, G. Moll, M. Shibasaki, *Synlett* **2001**, 980 – 982

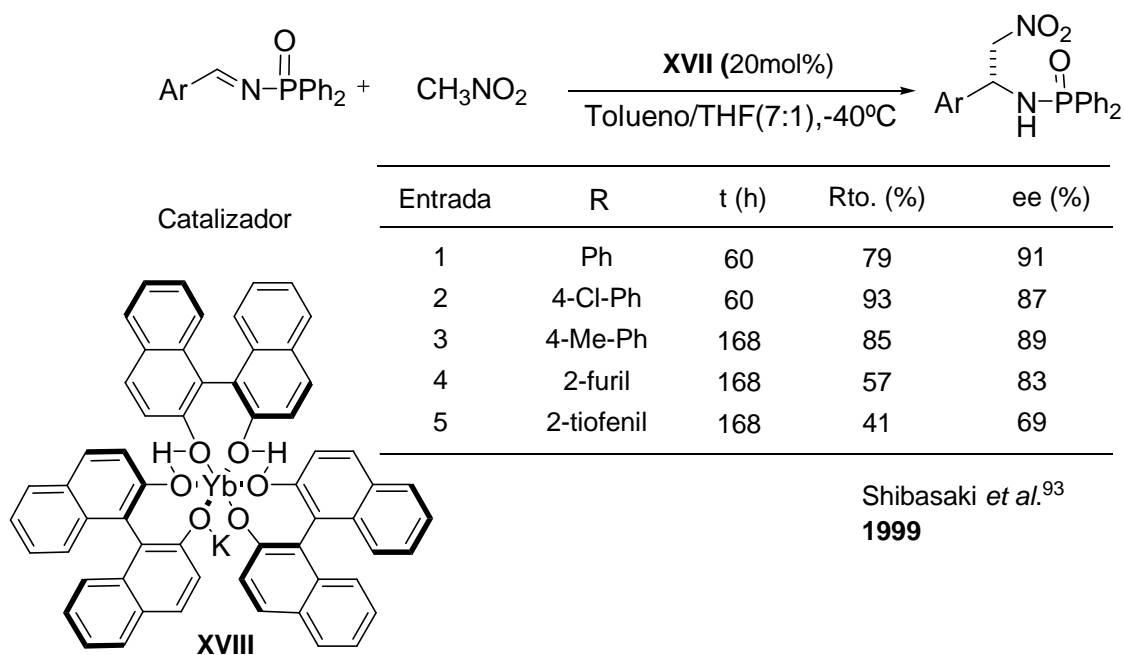


Figura 34

El primer diseño desarrollado por los autores consistía, al igual que para la reacción de Henry, en un complejo heterobimetálico **XVIII** con dos centros activos de naturaleza opuesta, es decir, un metal lantánido encargado de activar al electrófilo y un binaftóxido metálico capaz de activar al nitrometano. Dicho catalizador, presenta la limitación de funcionar de manera apropiada únicamente con nitrometano y aldehídos no enolizables, además requiere de largos tiempos de reacción para proporcionar rendimientos químicos aceptables.

Más recientemente⁹⁴, los mismos autores han diseñado otra familia de catalizadores bifuncionales, que contienen aluminio como núcleo metálico del complejo organometálico, **XIX**, y permiten llevar a cabo reacciones asimétricas con otros nitroalcanos más allá del nitrometano. Estas modificaciones permiten obtener productos con enantioselectividades elevadas para las reacciones ensayadas con *N*-fosfinoiliminas aromáticas tanto con grupos electrón atrayentes como electrón donores en el anillo aromático. Los autores consideran que el doble enlace P-O del grupo protector asociado a la imina favorece la coordinación con el metal del catalizador y así, fija la orientación espacial del sustrato electrófilo. La síntesis total del fármaco denominado CP-99994 ha podido completarse gracias a este sistema catalítico heterobimetálico de segunda generación, ya que una de las etapas de la ruta sintética consiste en una reacción de aza-Henry asimétrica (Figura 35).

⁹⁴ N. Tsuritani, K. Yamada, N. Yoshikawa, M. Shibasaki, *Chem. Lett.* **2002**, 276 – 277.

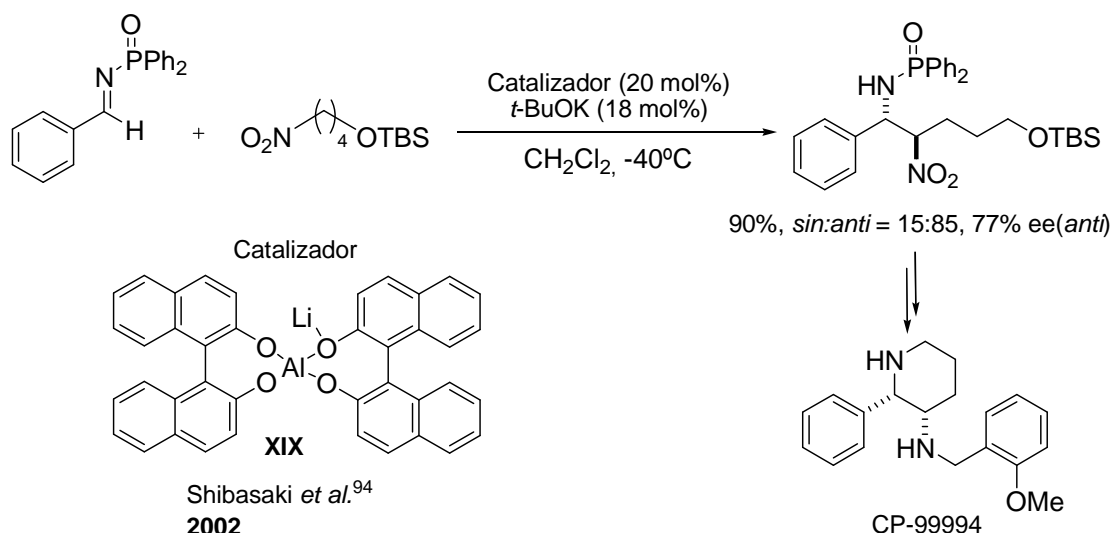


Figura 35

Coincidiendo cronológicamente con los trabajos de Shibasaki y empleando el mismo sistema catalítico que para la reacción de Henry (ver antecedentes del capítulo 2, Figura 22), Jørgensen y colaboradores⁹⁵ emplearon un complejo de Cu(II)-bisoxazolina **XX** en combinación con Et₃N como catalizador para la reacción entre α -imino ésteres y nitroalcanos (Figura 36).

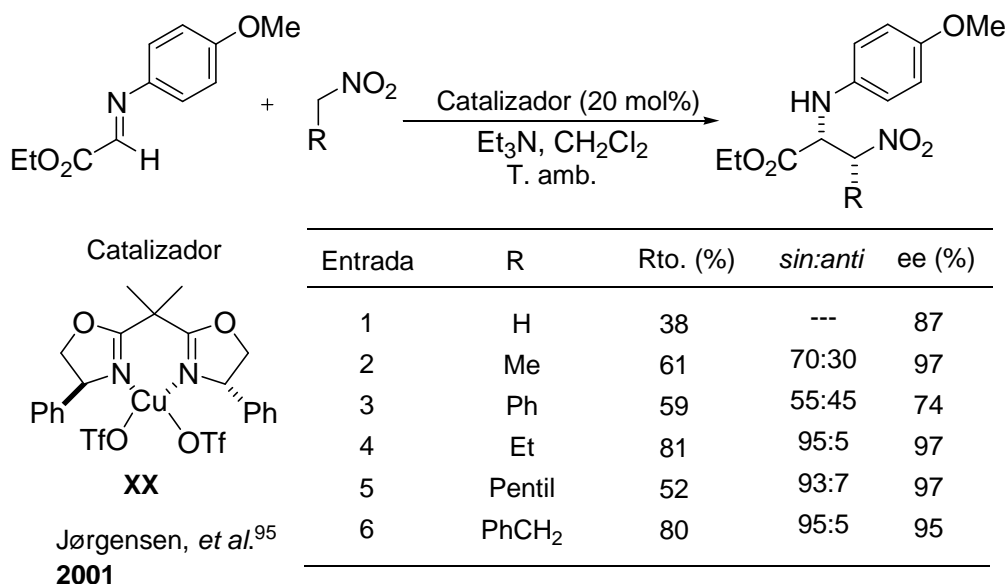


Figura 36

⁹⁵ a) K. R. Knudsen, T. Risgaard, N. Nishiwaki, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5843 – 5844; b) N. Nishiwaki, K. R. Knudsen, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2992 – 2995; c) K. R. Knudsen, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1362 – 1364.

En este caso, el sistema promotor hace que la reacción trascorra eficientemente con una gran variedad de nitroalcanos. Sin embargo, presenta una notable limitación frente a aquéllos que contienen sustituyentes aromáticos ya que muestran valores de diastereo- y enantioselectividad sensiblemente inferiores a sus homólogos alifáticos.

El mecanismo de reacción propuesto por los autores se fundamenta en un estado de transición de tipo Zimmerman-Traxler, en el que tanto el nitronato, generado previamente por la Et_3N , como el iminoéster están coordinados al ácido de Lewis, formando un ciclo de seis miembros. El sustituyente más voluminoso del nitronato se sitúa en posición ecuatorial, que es la más favorecida en términos de impedimento estérico, y explica la diastereoselectividad de la reacción (Figura 37).

Estado de transición propuesto por los autores

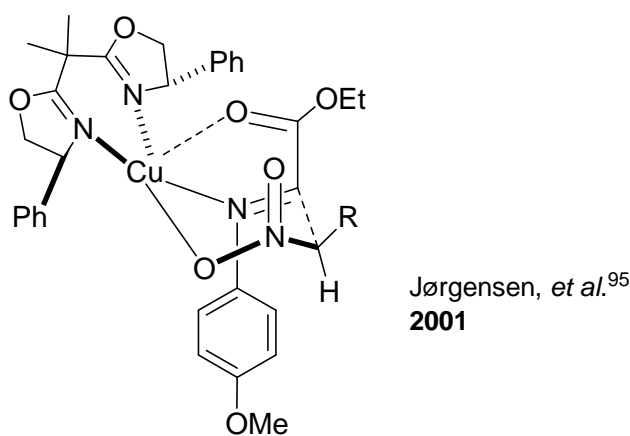


Figura 37

De la misma manera que ocurre en el desarrollo de las reacciones aldólica y de Henry (ver capítulos 1 y 2), otra área de desarrollo importante y de constante crecimiento por el interés que suscita en términos de la “química verde” y de mimetizar procesos biológicos es el diseño de sistemas organocatalíticos.

Johnston y colaboradores⁹⁶ han sido los primeros en diseñar un catalizador meramente orgánico **XXI**, constituido por una bisamidina quiral, capaz de promover la reacción aza-Henry entre *N*-Boc iminas y nitroalcanos sin modificar, esto es, sin necesidad de estar previamente activados en forma de nitronato de trialkilsilo (Figura 38).

⁹⁶ B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3418 – 3419.

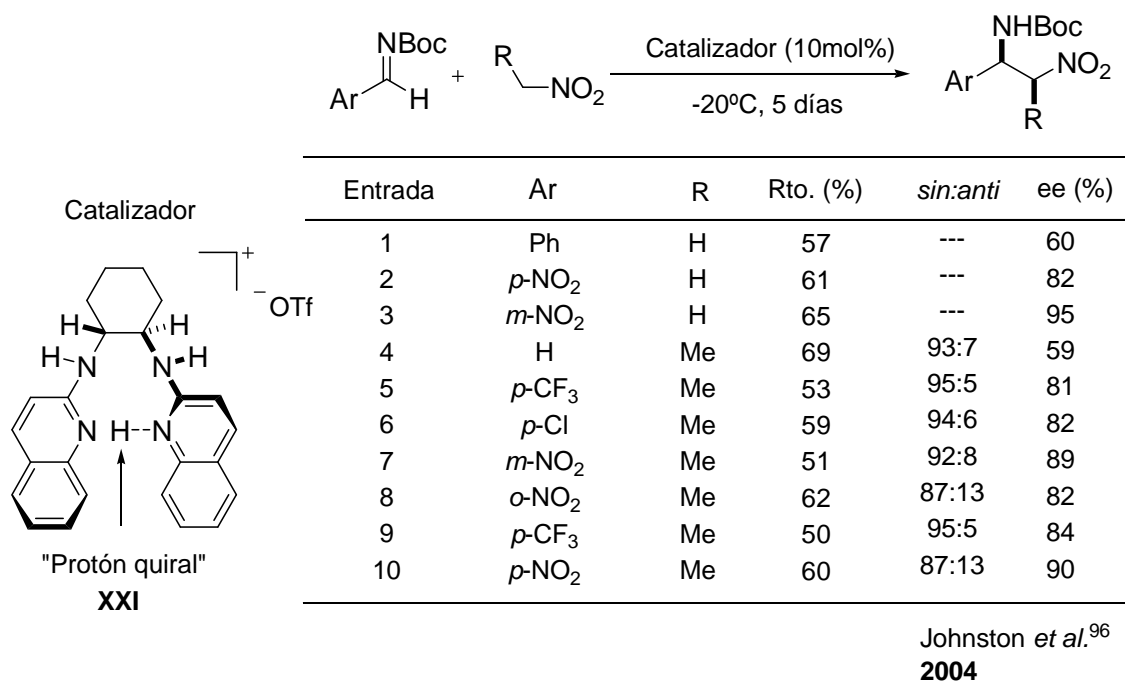


Figura 38

El sistema promotor diseñado por el grupo de Johnston sólo funciona eficientemente con aquellas iminas aromáticas que poseen grupos electrón atrayentes en el sustituyente aromático. De hecho, las iminas correspondientes al benzaldehído y al formaldehído (entradas 1 y 4) proporcionan valores de enantioselectividad notablemente inferiores al resto que se muestran en la Figura 38. Según los autores, la capacidad catalítica de la bisamidina se fundamenta en el concepto del “protón quiral”, situado en la amina del residuo de quinolina, que es capaz de activar y orientar en el espacio a los sustratos.

Simultáneamente, el grupo de Takemoto ha descrito una tiourea quiral **XXII** capaz de catalizar la reacción de nitroalcanos e iminas aromáticas. Utilizando *N*-fosfonoil iminas se obtienen valores no deseados de enantioselectividad⁹⁷, sin embargo, utilizando *N*-Boc iminas⁹⁸ los resultados son notablemente superiores y extensibles a otros nitroalcanos (Figura 39).

⁹⁷ T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, 6, 625 – 627.

⁹⁸ X. Xu, T. Fukugawa, T. Okino, H. Miyabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 466 – 476.

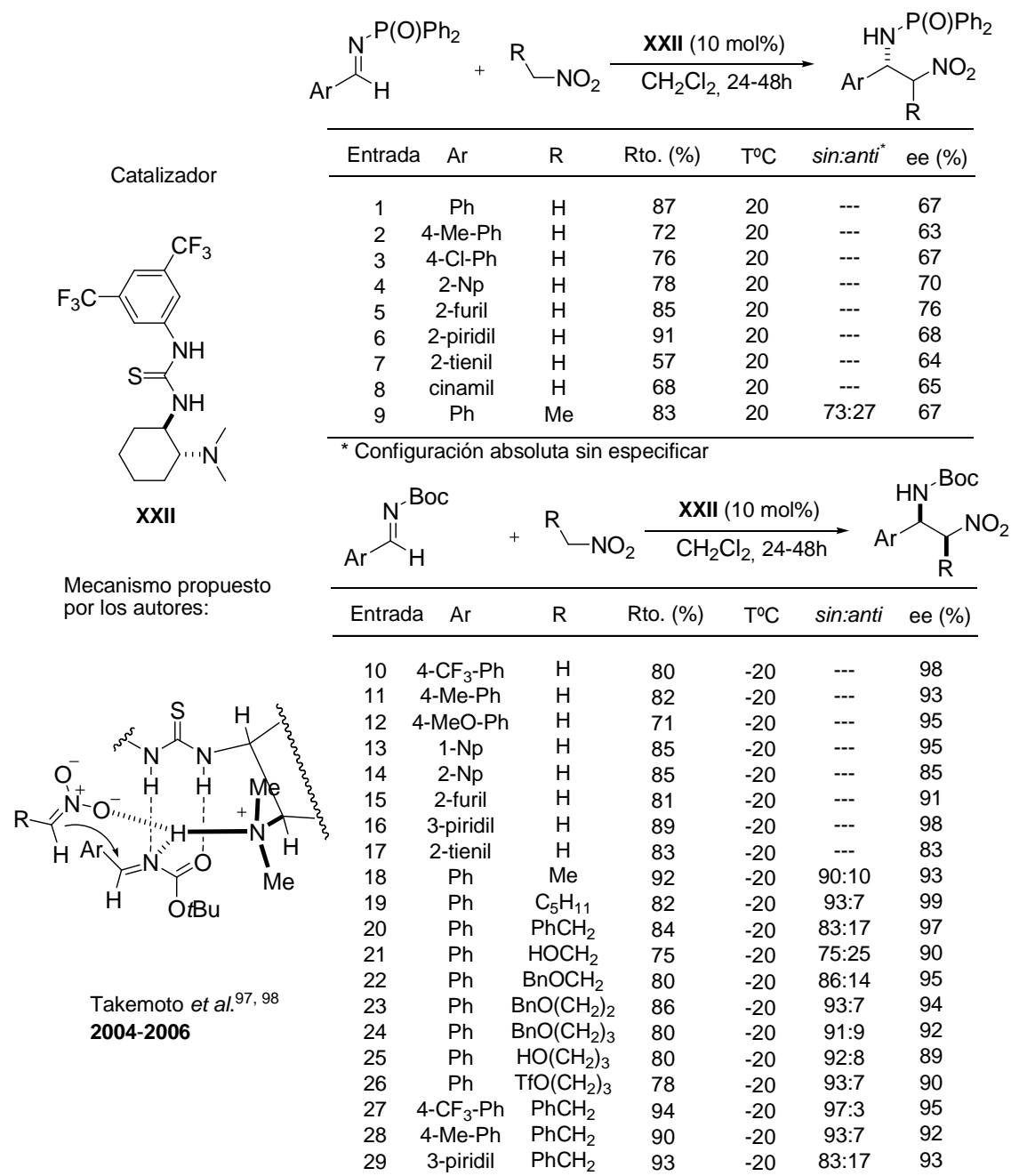


Figura 39

Los autores han propuesto un mecanismo de reacción que justifica los buenos resultados obtenidos con las *N*-Boc iminas y en el que el grupo *tert*-butoxicarbonilo juega un papel muy importante en la enantioselectión, ya que permite restringir la movilidad de la imina al formar enlaces de hidrógeno con el residuo de tiourea. Además, la sal de amonio cuaternaria formada a partir de la desprotonación del nitroalcano permite el acercamiento y activación simultánea de los sustratos.

De manera conceptualmente similar, Jacobsen y colaboradores⁹⁹ han desarrollado un sistema catalítico basado en la tiourea **XXIII** que permite obtener *sin*- β -nitroaminas con altas enantioselectividades y diastereoselectividades aceptables (Figura 40).

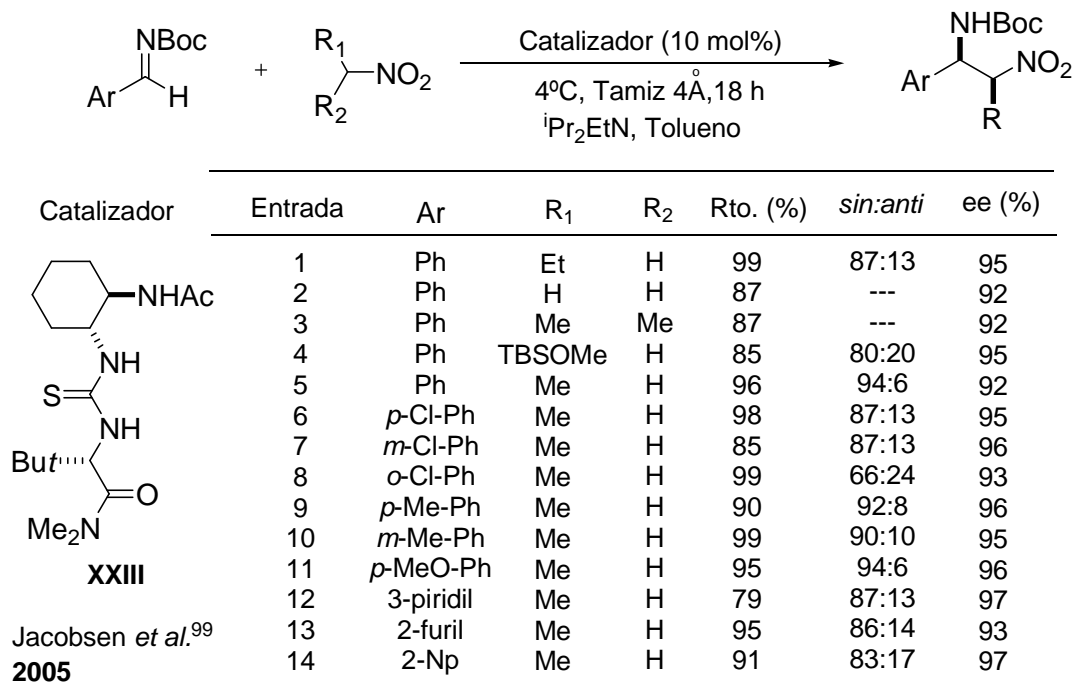


Figura 40

El sistema promotor necesita de la participación de cantidades estequiométricas de $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ para activar el nucleófilo. Así pues, el proceso de activación se da por dos entidades estructurales independientes, siendo la tiourea la encargada de activar al electrófilo e inducir quiralidad en el producto final. Este método es eficaz con un amplio abanico de iminas aromáticas y nitroalcanos si bien, se puede apreciar al comparar la presente tiourea con la de Takemoto, que una ligera modificación estructural hubiera permitido prescindir de la base auxiliar.

Durante el transcurso del presente año, A. Ricci y colaboradores¹⁰⁰, han descrito la reacción aza-Henry catalizada por **XXIV** (Figura 41). Este catalizador, previamente descrito por varios autores⁷⁴ para la reacción de adición de Michael y adición conjugada de nitrometano (Capítulo 2, Figura 28), que presenta las funciones tiourea y amina terciaria responsables de la activación del electrófilo (azometino) y del nucleófilo (nitroalcano) respectivamente, es capaz de promover la reacción entre nitrometano y

⁹⁹ T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466 – 468.

¹⁰⁰ L. Bernardi, F. Fini, R. P. Herrera, A. Ricci, V. Sgarzani, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 375 – 380.

N-Boc iminas aromáticas con moderados rendimientos y aceptables enantioselectividades (Figura 41).

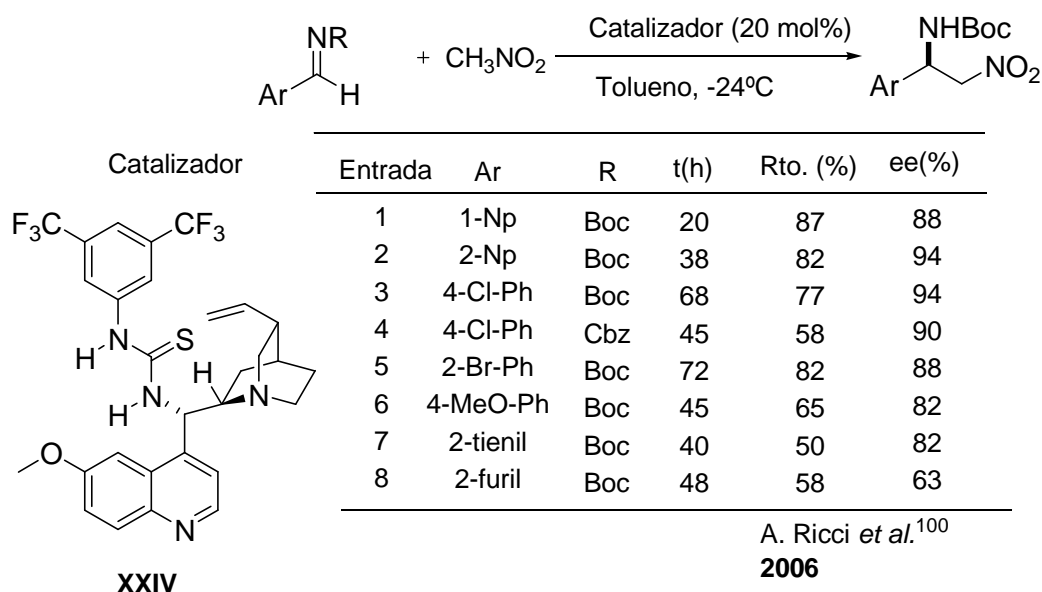
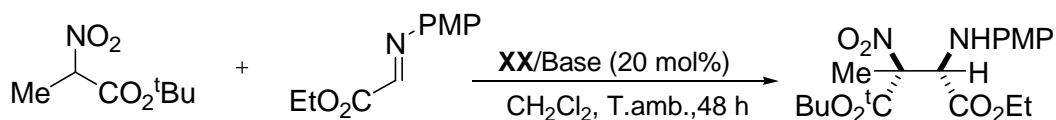


Figura 41

Los ejemplos mostrados en el presente apartado revelan que la introducción de diferentes centros activos tanto en la estructura de un catalizador como de manera estructuralmente independiente, permite mejorar la eficiencia de la reacción al generar sinergias en el ciclo catalítico. A modo ilustrativo sirven los ejemplos de Takemoto y Jacobsen, que han logrado sistemas catalíticos eficientes similares, el primero introduciendo todos los centros activos en la propia tiourea y el segundo adicionando una base estructuralmente independiente de la tiourea.

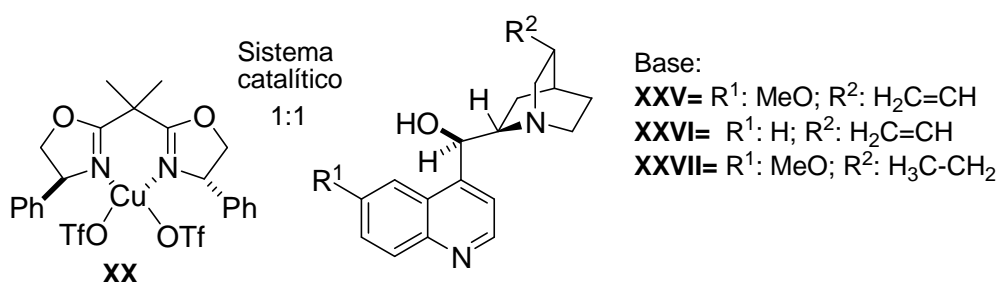
Este último aspecto de combinar estructuras independientes ha sido explotado de una manera singular por el grupo de Jørgensen¹⁰¹ desarrollando un sistema catalítico que combina un catalizador meramente orgánico con un complejo organometálico. En concreto este grupo ha llevado a cabo reacciones en presencia de quinina y Cu(II)-bisoxazolona demostrando que son capaces de actuar conjuntamente y promover la formación altamente enantioselectiva de centros cuaternarios mediante la reacción entre α -nitroésteres y α -iminoésteres (Figura 42).

¹⁰¹ K. R. Knudsen, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1362 – 1364.



Entrada	Base	Rto. (%)	<i>sin:anti</i>	ee(%)
1	XXV	90	93:7	98
2	ent- XXV	80	89:11	96
3	XXVI	76	87:13	94
4	XXV^a	76	89:11	-93
5	XXVII	90	91:9	95
6	ent- XXV^a	90	88:12	-91
7	ent- XXVII	90	87:13	93

^a Reacciones llevadas a cabo con (R)-Ph-BOX-Cu(OTf)₂



Mecanismo de reacción
propuesto por los autores:

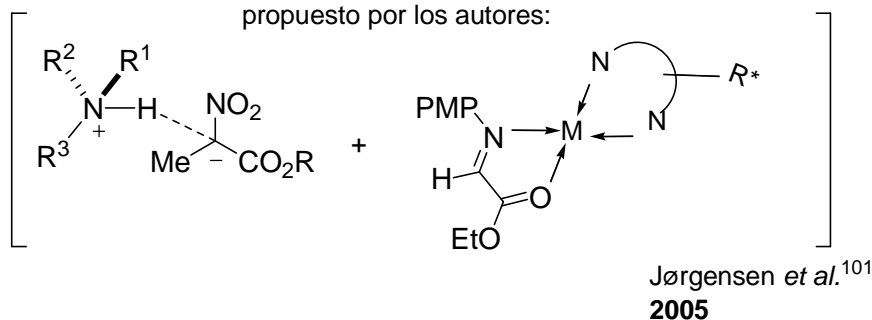


Figura 42

Como se ha podido ver en el conjunto de esta introducción, el desarrollo de sistemas catalíticos para la reacción nitroaldólica asimétrica ha sido muy reciente. De hecho, cuando se iniciaron los trabajos que se muestran en la presente memoria no existía ningún ejemplo de reacción entre nitroalcanos y azometinos asimétrica organocatalítica.

Considerando los resultados obtenidos en la reacción de Henry promovida por el trinomio Zn(OTf)₂: ⁱPr₂EtN: (+)-NME (capítulo 2), nos planteamos extender dicho sistema promotor a la reacción aza-Henry entre nitrometano y *N*-Boc-iminas (Figura 43).

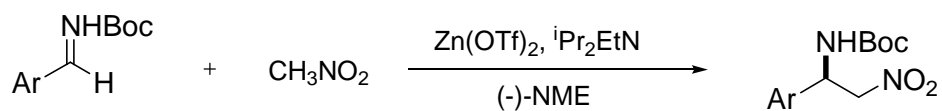


Figura 43

Por otro lado, decidimos afrontar una limitación general que presentan todos los sistemas promotores de la reacción aza-Henry asimétrica descritos hasta la fecha, que consiste en el uso exclusivo de iminas derivadas de aldehídos no enolizables (aromáticos). Para tal fin, decidimos explorar el uso de α -amido sulfonas, como precursoras de las correspondientes iminas, que de acuerdo con el precedente descrito en nuestro laboratorio sobre la reacción de Mannich diastereoselectiva, que se comentará más adelante, podrían ser efectivas en la reacción aza-Henry¹⁰².

¹⁰² Para una revisión sobre α -amido sulfonas, ver: M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949 – 3977. Para la aplicación de α -amido sulfonas en la reacción de Mannich asimétrica, ver: b) C. Palomo, M. Oiarbide, M. C. González-Rego, A. K. Sharma, J. M. García, A. González, C. Landa, A. Linden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1063 – 1065. c) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Landa, M. C. González-Rego, J. M. García, A. González, J. M. Odriozola, M. Martín-Pastor, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8637 – 8643

3.2 Resultados y discusión

3.2.1 Reacción aza-Henry con *N*-Boc iminas promovida por el sistema $\text{Zn}(\text{OTf})_2$: $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$: (-)-NME.

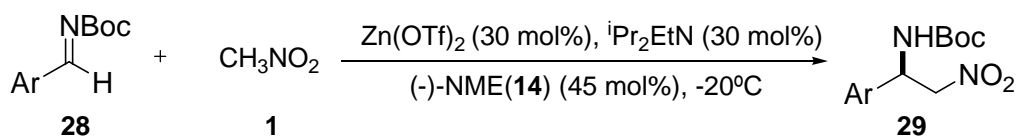
Los resultados obtenidos en la reacción de Henry utilizando el sistema compuesto por triflato de zinc, diisopropiletilamina y (+)-*N*-metilefedrina (ver capítulo 2) nos animaron a explorar su comportamiento en la reacción entre nitrometano e iminas derivadas de aldehídos aromáticos.

En vista de los ejemplos descritos en la bibliografía (ver antecedentes) nos pareció conveniente iniciar nuestra exploración con las *N*-Boc iminas, dado que por regla general son las que mejores resultados proporcionan en cuanto a eficiencia de reacción. En concomitancia con estos ensayos se probaron otras iminas, permitiéndonos comprobar la idoneidad de emplear las *N*-Boc-iminas¹⁰³.

Las reacciones se llevaron a cabo empleando cantidades subestequiométricas (30 mol%) del trinomio $\text{Zn}(\text{OTf})_2$: $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$: (-)-NME (Tabla 15).

Las *N*-Boc-iminas ensayadas proporcionaron los correspondientes aductos con rendimientos químicos elevados y valores de enantioselectividad del orden del 90%, siendo las iminas derivadas del benzaldehído (entrada 1) y del *p*-metoxibenzaldehído (entrada 2) aquellas que generaron aductos con mayores excesos enantioméricos, 95 y 94% respectivamente. Evidenciando de esta manera, que el sistema promotor tolera adecuadamente grupos electrón atrayentes, donores y neutros. De hecho, el trinomio $\text{Zn}(\text{OTf})_2$: $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$: (-)-NME ha sido extendido en nuestro laboratorio a otras *N*-Boc iminas, demostrando la generalidad del promotor.

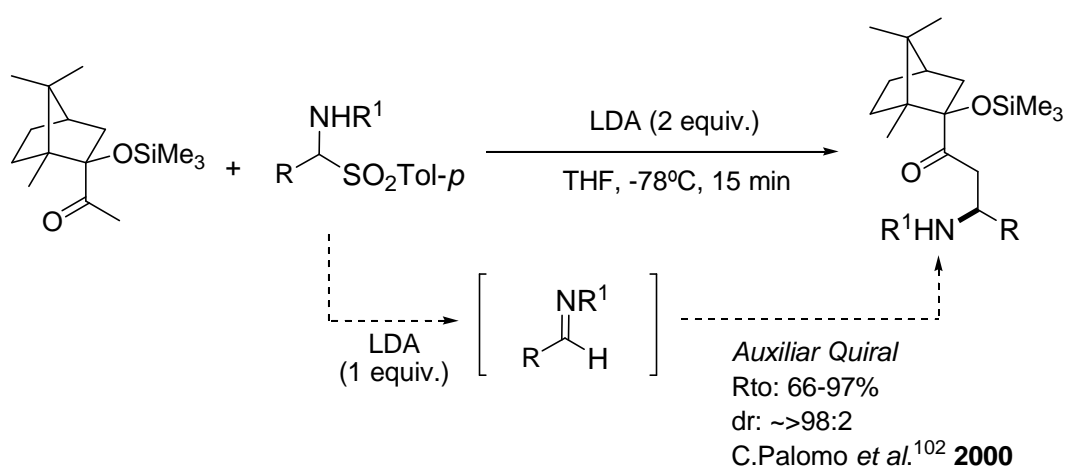
¹⁰³ La exploración de diferentes iminas formó parte del proyecto de tesis doctoral de R. Halder, obteniéndose para las correspondientes *N*-Cbz, *N*-P(O)Ph₂ y *N*-SO₂-*p*-Me-Ph valores de enantioselectividad inferiores a los mostrados en la Tabla 15.

Tabla 15: Reacción aza-Henry enantioselectiva entre N-Boc iminas y nitrometano^a

Entrada	Ar	Rendimiento (%) ^b	ee(%) ^c
1		80	95
2		78	94
3		80	90
4		74	90

a) Reacciones llevadas a cabo a -20°C a escala de 1 mmol de benzaldehído utilizando CH_3NO_2 (37 mmol, 2 mL), (-)-NME (0.45 mmol), $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (0.3 mmol), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (0.3 mmol). b) Rendimiento del producto aislado después de columna cromatográfica a las 15-16 horas de reacción. c) Exceso enantiomérico determinado por HPLC ver condiciones en anexo. La configuración absoluta fue determinada por comparación de la rotación óptica de los aductos con los valores descritos en la bibliografía¹⁰⁴ (ver Parte Experimental).

Por otro lado, decidimos extender la aplicación del sistema promotor $\text{Zn}(\text{OTf})_2$: $i\text{Pr}_2\text{EtN}$: (-)-NME a α -amido sulfonas como precursores de electrófilos. Como se ha comentado en los antecedentes del presente capítulo, en trabajos previos de nuestro grupo se encontró que, las N-acil α -amido sulfonas pueden ser transformadas en las correspondientes iminas a medida que transcurre la reacción de Mannich asimétrica¹⁰² (Esquema 11).

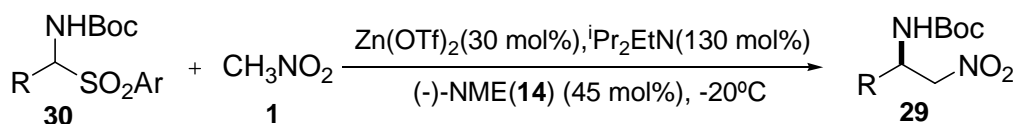
**Esquema 11:** Precedente descrito en nuestro grupo de investigación.

¹⁰⁴ a) B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3418 – 3419. b) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 466 – 468.

En este contexto, vimos la posibilidad de emplear las *N*-Boc α -amido sulfonas derivadas de aldehídos enolizables como sustratos para la obtención de β -nitroaminas alifáticas, mediante la adición de un equivalente adicional de base al trinomio Zn(OTf)₂:ⁱPr₂EtN: (-)-NME.

Así pues, llevamos a cabo ensayos con las siguientes cantidades de sistema promotor: Zn(OTf)₂ (30 mol%), ⁱPr₂EtN (130 mol%), (-)-NME (**14**) (45 mol%) para la reacción de nitrometano y las α -amido sulfonas correspondientes al propanal y al hidrocinamaldehído (tabla 16).

Tabla 16: Aplicación del sistema Zn(OTf)₂:ⁱPr₂EtN: NME a la reacción de aza-Henry enantioselectiva con nitrometano y α -amido sulfonas^a



entrada	R	Tamiz (4Å)	Disolvente	Base	Conversión (%)	ee(%)
1	Et	---	---	ⁱ Pr ₂ EtN	50	0
2	Et	100mg/mmol	---	ⁱ Pr ₂ EtN	60	0
3	Et	100mg/mmol	CH ₂ Cl ₂	ⁱ Pr ₂ EtN	20	0
4	Et	100mg/mmol	---	DBU	30	0
5	PhCH ₂ CH ₂	100mg/mmol	---	ⁱ Pr ₂ EtN	35	0

a) Reacciones llevadas a cabo a -20°C a escala de 1 mmol de α -amido sulfona utilizando CH₃NO₂ (16 mmol, 1 mL), Zn(OTf)₂ (0.3 mmol), ⁱPr₂EtN (1.3 mmol), (-)-NME (0.45 mmol). b) Conversión determinada por ¹H-RMN a las 15-16 horas de reacción. c) Exceso enantiomérico determinado por HPLC ver condiciones en anexo

Los resultados obtenidos nos mostraron que la aplicación directa del sistema catalítico desarrollado para las *N*-acil iminas, no era muy efectivo con sus precursores, las α -amido sulfonas. En general, las conversiones producidas a las 15 horas de reacción fueron pobres, pero lo más relevante fue la ausencia total de inducción asimétrica en todos los ensayos. Se adicionó tamiz molecular (entradas 2 – 5) y CH₂Cl₂ como co-disolvente (entrada 3) para minimizar el potencial efecto negativo de trazas de agua y variar la polaridad del medio de reacción respectivamente, pero sin mejoría alguna. Los cambios de la base (entrada 4) y del sustrato (entrada 5) tampoco sirvieron para mejorar la eficiencia de la reacción.

El hecho de que la reacción se diera en cierta extensión, aún sin enantioselectividad, nos animó a seguir explorando otras combinaciones de bases y

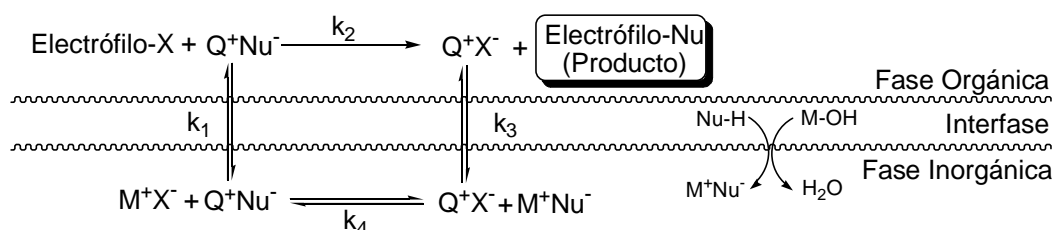
ligandos quirales para lograr un sistema promotor eficaz para la reacción entre nitroalcanos y α -amido sulfonas.

Por último, la extensión del sistema promotor basado en el trinomio $Zn(OTf)_2$: iPr_2EtN : (-)-NME para reacción entre N-Boc-iminas y nitroalcanos está siendo estudiada por R. Halder como complemento de su tesis doctoral.

3.2.2 Reacción aza-Henry bajo condiciones de transferencia de fase

Ante el fracaso de la estrategia anterior y la necesidad de emplear un equivalente adicional de base para la generación de *N*-acil iminas a partir de las correspondientes α -amido sulfonas en el mismo medio de reacción, nos pareció oportuno explorar el comportamiento de la reacción en condiciones de transferencia de fase¹⁰⁵.

Los sistemas organocatalíticos basados en la transferencia de fase permiten separar la base inorgánica de los reactivos por diferencia de solubilidad entre la fase orgánica donde se encuentran los reactantes y la fase acuosa donde queda confinada la base inorgánica. Para que tenga lugar la reacción es necesaria la intervención de una especie que sea capaz de migrar de una fase a otra de manera reversible y que haga de mediador entre la base inorgánica y las especies reactivas. En este contexto, el catalizador interacciona con la base en la fase acuosa y pasa a la fase orgánica como una especie capaz de activar a los reactantes en un entorno quiral. De esta manera, el catalizador actúa de intermediario entre la base y los sustratos migrando de una fase a otra (Esquema 12).

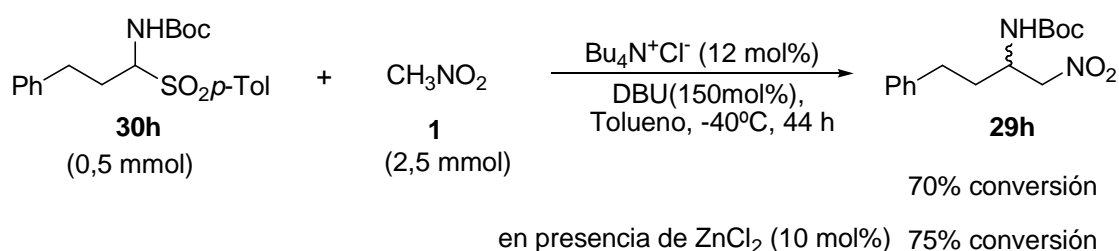


Esquema 12: Representación del modelo de intercambio iónico por transferencia de fase

¹⁰⁵ Para revisiones sobre la catálisis por transferencia de fase, ver: a) B. Lygo, B. I. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518 – 525. b) M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506 – 517. c) T. Ooi, K. Maruoka, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526 – 533. d) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013 – 3028.

En primer lugar, realizamos dos ensayos muy sencillos. En el primero se hizo reaccionar la α -amido sulfona correspondiente al hidrocinamaldehído y nitrometano en presencia de Bu_4NCl (12 mol%) y DBU (150 mol%) en tolueno. En el segundo se llevó a cabo la misma reacción en presencia de 10 mol% de ZnCl_2 con objeto de generar el correspondiente nitronato de zinc. En ambos caso se obtuvo el aducto de aza-Henry con rendimiento del 70 y 75% respectivamente (Tabla 17).

Tabla 17: Reacción entre nitrometano y la *N*-Boc α -amido sulfona derivada del hidrocinamaldehído en condiciones de transferencia de fase ^a



a) Reacciones llevadas a cabo a -40°C a escala de 0.5 mmol de sulfona utilizando tolueno (1.5 mL), nitrometano (0.25 mmol, 0.013 mL), CINBu_4 (12 mol%) y DBU (150 mol%) a -40°C durante 40-44 horas. b) Conversión determinada $^1\text{H-RMN}$ a las 15-16 horas de reacción.

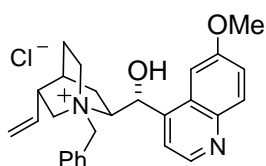
A la vista de estos dos ejemplos, se decidió ampliar el estudio utilizando diferentes bases y una sal de amonio cuaternaria quiral. Los ensayos se iniciaron con el cloruro de *N*-bencilquininio, ya que el uso de esta sal de amonio y de otras derivadas de la *cinchona* se haya ampliamente documentado en la bibliografía¹⁰⁶ y son sales comercialmente asequibles.

Como se puede apreciar en la Tabla 18, la base que proporcionó la mejor eficiencia en el sistema catalítico fue el $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (entrada 9) con conversiones prácticamente cuantitativas y un exceso enantiomérico del 90%. La reacción en presencia de KOH , (entrada 6) también generó productos finales con altas enantioselectividades, 82% ee, pero con una conversión muy pobre (36%). Por otro lado, el empleo de carbonatos metálicos tanto de potasio (entrada 5) como de cesio (entrada 8) hizo empeorar sustancialmente la conversión en ambos casos, si bien, la caída de enantioselectividad fue más acusada con el carbonato de cesio (entrada 8).

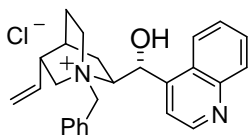
¹⁰⁶ Para ejemplos de catálisis asimétrica por transferencia de fase con alcaloides de la *Cinchona* como agentes promotores, ver: a) M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353 – 2355. b) E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414 – 12415.

Las bases orgánicas (DBU y ⁱPr₂EtN) que se ensayaron dieron valores de conversión y enantioselección mediocres (entradas 2 y 4). La adición de ZnCl₂ parece no alterar significativamente el resultado (entradas 1 y 3).

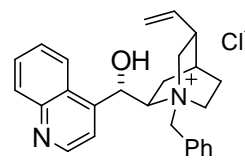
Sales de alcaloides de la cinchona comerciales:



Cloruro de N-bencilquininio, 31

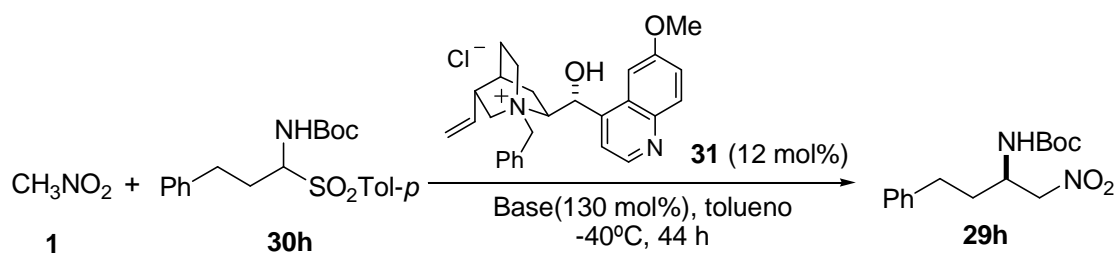


Cloruro de N-bencilcinconidinio, 32



Cloruro de N-bencilcinconinio, 33

Tabla 18: Ensayo de diferentes bases para la reacción de aza-Henry entre nitrometano y la N-Boc α -amido sulfona derivada del hidrocinaldehído^a



Entrada	Base	Aditivo	Conversion ^b , %	ee(%)
1	DBU	ZnCl ₂ (10mol%)	65	70
2	DBU	---	60	62
3	ⁱ Pr ₂ EtN	ZnCl ₂ (10mol%)	20	72
4	ⁱ Pr ₂ EtN	---	40	85
5	K ₂ CO ₃	---	38	80
6	KOH	---	36	82
7	Cs ₂ CO ₃	ZnCl ₂ (10mol%)	25	70
8	Cs ₂ CO ₃	---	23	65
9	CsOH·H ₂ O	---	99	90

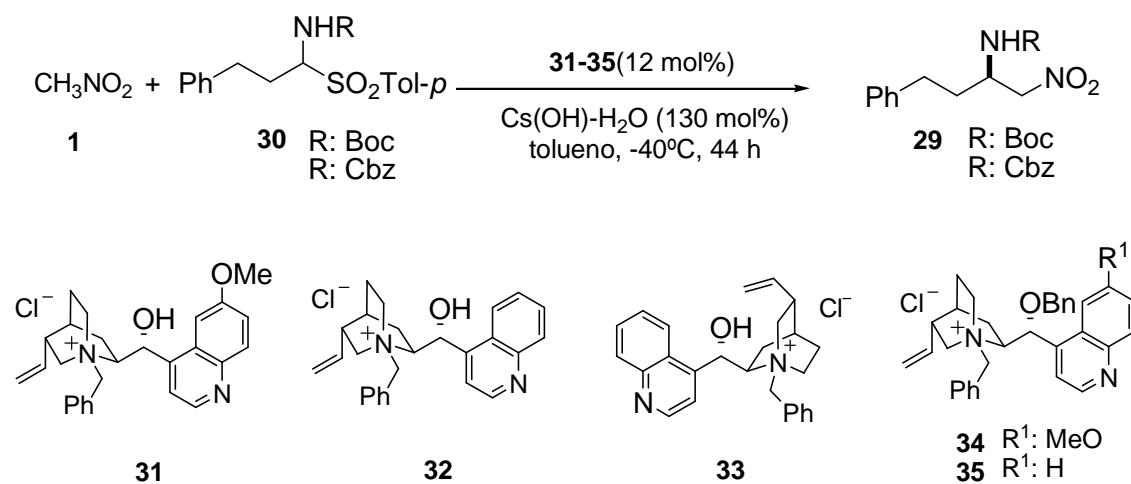
a) Reacciones llevadas a cabo a -40°C a escala de 0.5 mmol de sulfona utilizando tolueno (1.5 mL), nitrometano (0.25 mmol, 0.013 mL), cloruro de N-bencilquininio (12 mol%) y base (130 mol%) a -40°C durante 40-44 horas. b) Conversión determinada ¹H-RMN a las 40-44 horas de reacción. c) Exceso enantiomérico determinado por HPLC (ver condiciones en Parte Experimental).

De acuerdo con estas observaciones, se eligió como base preferente el CsOH·H₂O, ya que ninguna otra base llegó a alcanzar sus cotas de eficiencia. Además, observamos que la adición de una cantidad mayor de CsOH·H₂O (200 mol%) no provocaba ninguna variación en la eficiencia de la reacción. Sin embargo, el

empleo de cargas de base inferiores al 130 mol% ocasionó que los excesos enantioméricos en los productos fueran menores.

Una vez determinada la base más adecuada, se decidió investigar la eficiencia de la reacción con otras aminas cuaternarias quirales derivadas de la *Cinchona* (Tabla 19).

Tabla 19: Reacción de aza-Henry entre nitrometano y α -amido sulfonas por catálisis con diversos derivados de los alcaloides de la Cinchona^a



entrada	R	catalizador	Conversion ^b (%)	ee ^c (%)
1	Cbz	31	90	(R)-65
2	Boc	31	>99	(R)-90
3 ^e	Boc	31	>99	(R)-96
4	Boc	32	90	(R)-85
5	Boc	33	90	(S)-84
6	Boc	34	<10	---
7	Boc	35	<10	---

a) Reacciones llevadas a cabo a -40°C a escala de 0.5 mmol de sulfona utilizando tolueno (1.5 mL), nitrometano (0.25 mmol, 0.013 mL), sal de amonio quiral (12 mol%) y base (130 mol%) durante 40-44 horas. b) Conversión determinada por $^1\text{H-RMN}$ a las 40-44 horas de reacción. c) Exceso enantiomérico determinado por HPLC ver condiciones en anexo. e) reacción llevada a cabo a -50°C .

Los resultados obtenidos mostraron que el grupo hidroxilo presente en la estructura tanto de la cinchonina como de la quinina, es fundamental para el buen curso de la reacción. De hecho, la alquilación del mismo provocó que las correspondientes sales perdieran su poder catalítico (entradas 6 y 7).

Por otro lado, los cloruros de cinconinio y cinconidinio generaron productos isómeros entre si con excesos enantioméricos elevados del orden del 85% (entradas 4 y 5), aunque ligeramente inferiores al proporcionado por la sal de quininio, que

permitió aislar los aductos de la reacción con un exceso enantiomérico superior al 90% (entradas 2 y 3).

Estos datos nos indicaron la idoneidad de continuar nuestros estudios con el cloruro de *N*-bencilquininio.

La disminución de la temperatura de reacción de -40°C a -50°C aumentó la enantioselectividad un 6% sin perjuicio de la conversión (entrada 3). Por lo que decidimos llevar a cabo el resto de las reacciones a la temperatura más baja.

La sustitución del grupo protector Boc por el grupo Cbz hizo que la enantioselectividad del sistema catalítico disminuyera. Este ensayo nos indicó la conveniencia de seguir trabajando con *N*-Boc-amidosulfonas.

3.2.3 Generalidad del método: α -amidosulfonas

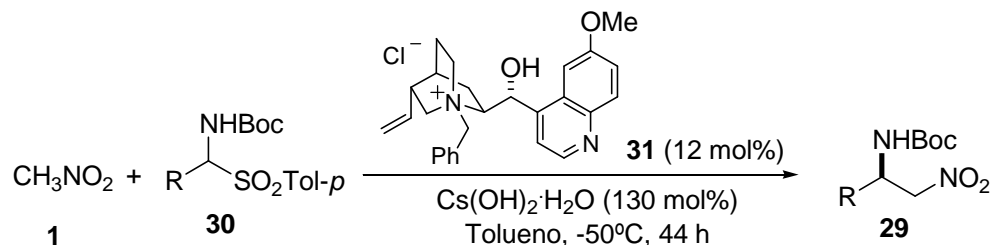
Tras la exploración realizada, las condiciones óptimas adoptadas consistieron en el empleo de CsOH·H₂O en conjunción con una cantidad catalítica (12 mol%) del cloruro de *N*-bencilquininio, utilizando tolueno como disolvente y una temperatura de reacción de -50°C. Cuando una serie de α -amido sulfonas (**30a-30z**) fueron sometidas a esas condiciones de reacción se obtuvieron resultados satisfactorios en términos de rendimiento químico y estereoquímico.

Todas las α -amido sulfonas aromáticas empleadas proporcionaron valores de enantioselectividad cercanos al 90% ee. En los casos en los que no se llegó a alcanzar ese valor (entradas 3, 4 y 5) una recristalización simple sirvió para elevar considerablemente el exceso enantiomérico del producto, incluso alcanzando valores muy superiores al inicial (entrada 3).

Cuando se emplearon α -amido sulfonas alifáticas los valores de enantioselectividad se situaron en todos los casos por encima del 94%. El método tolera por igual restos alifáticos de cadena lineal, ramificados o cíclicos. Por ejemplo, el exceso enantiomérico obtenido con una sulfona derivada de un aldehído lineal de cadena larga, como el heptanal (98% ee, entrada 11), fue idéntico al observado en el producto derivado de un aldehído ramificado y cíclico como el ciclohexanocarbaldehído (entrada 14).

Todos los productos obtenidos fueron sólidos a excepción del derivado del furfural que resultó ser un aceite. Todos los productos fueron purificados por columna cromatográfica. Además, la obtención de sólidos nos permitió mejorar la pureza enantiomérica de aquellos aductos con ee inferior al 90% mediante recristalización simple (entradas 3 – 6).

Tabla 20: Reacción aza-Henry enantioselectiva entre nitrometano y α -amido sulfonas derivadas de aldehídos aromáticos y alifáticos^a

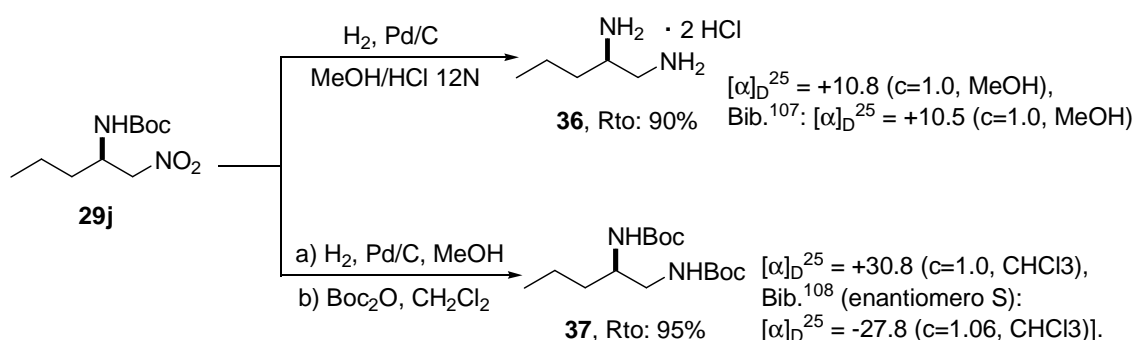


Entrada	Ar	Rto (%) ^b	ee(%) ^c
1		79	91
2		82	91
3		79	80 (96) ^d
4		80	82 (90)
5		72	83 (90)
6		81	90 (94)
7		72	84 ^e
8		83	96
9		80	96
10		78	94
11		78	98
12		75	97
13		81	95
14		77	98

a) Reacciones llevadas a cabo a -50°C a escala de 0.5 mmol de sulfona utilizando tolueno (1.5 mL), nitrometano (0.25 mmol, 0.013 mL), cloruro de N-bencilquininio (12 mol%) y base (130 mol%) a -40°C durante 40-44 horas. b) Rendimiento del producto purificado por columna cromatográfica. c) Exceso enantiomérico determinado por HPLC ver condiciones en Parte experimental. d) El valor entre paréntesis corresponde al exceso enantiomérico después de una recrystalización. e) el producto final es un aceite

Para la determinación de la configuración absoluta de los aductos se llevó a cabo una reacción catalítica a escala de 10 mmol con la α -amido sulfona correspondiente al butiraldehído **30j** que permitió obtener 2,1 gramos de producto final **29j** (90% rto.) con 97% ee. La reducción del grupo nitro en presencia de ácido clorhídrico acuoso condujo al dihidrocloruro de la diamina **36** cuya rotación óptica coincidió con la descrita en la bibliografía¹⁰⁷.

De forma similar, se obtuvo la diamina dibocada **37** cuya rotación óptica también coincidió con la descrita en la bibliografía¹⁰⁸ (Figura 44).



Para el resto de aductos derivados de aldehídos enolizables se asumió por extensión que poseen la misma configuración y los aductos derivados de aldehídos aromáticos fueron comparados con los descritos en el apartado anterior y con los descritos en la bibliografía¹⁰⁹.

¹⁰⁷ D. Lucet, S. Sabell, O. Kostelitz, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2583 – 2591.

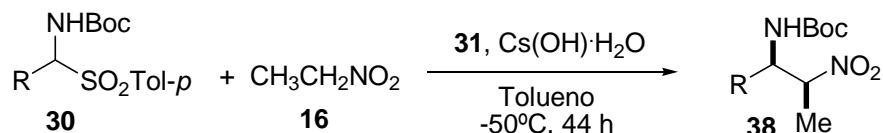
¹⁰⁸ D. Enders, J. Wiedemann, *Synthesis* **1996**, 1443 – 1450.

¹⁰⁹ a) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466 – 468. b) B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418 – 3419.

3.2.4 Generalidad del método: otros nitroalcanos

Después de ver los prometedores resultados obtenidos con nitrometano, tanto en reacciones con sustratos aromáticos como alifáticos, decidimos aplicar el mismo procedimiento experimental con nitroetano como pronucleófilo (Tabla 21).

Tabla 21: Reacción de aza-Henry enantioselectiva con nitroetano y α -amido sulfonas ^a



Entrada	R	rendimiento (%)	<i>sin:anti</i> ^b	ee ^c (%)
1	PhCH ₂ CH ₂	85	90:10	91
2	Ph	88	93:7	94
3	4-MeOC ₆ H ₄	87	95:5	90
4	4-ClC ₆ H ₄	88	75:25	98

a) Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol de sulfona utilizando tolueno (1.5 mL), y una relación de nitrometano: base: catalizador 5:3:1.2 a -50°C durante 40-44 horas. b) Relación diastereomérica determinada por HPLC y confirmada por ¹H-RMN c) Exceso enantiomérico determinado por HPLC ver condiciones en Parte Experimental.

Las reacciones llevadas a cabo con nitroetano permitieron obtener sólidos con configuración relativa *sin* mayoritariamente en todos los casos y con relaciones diastereoméricas comprendidas entre el 75:25 y el 95:5. Además, los excesos enantioméricos correspondientes al diastereómero mayoritario fueron iguales o superiores al 90% ee tanto para la sulfona alifática como para las aromáticas, y entre éstos independientemente del carácter electrón aceptor (entrada 4) o electrón donador (entrada 3) del sustituyente sobre el anillo.

La determinación de la configuración relativa (*sin:anti*) y absoluta fue llevada a cabo por comparación de los cromatogramas de HPLC descritos en la bibliografía¹¹⁰, ya que se emplearon las mismas condiciones de resolución de los aductos obtenidos (ver anexo).

Por último, cabe señalar que la extensión del método a otros nitroalcanos ha sido realizada en nuestro laboratorio por I. Múgica como complemento de su tesis doctoral, en el que se ha podido comprobar la validez del sistema promotor para un amplio abanico de nitroalcanos tanto lineales como ramificados.

¹¹⁰ Para condiciones de HPLC, ver: Parte experimental y referencia 109a.

CAPÍTULO 4: PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Materiales y métodos

4.2 Preparación de ligandos

4.2.1 Preparación de aminoalcoholes no comerciales

4.2.2 Preparación de otros ligandos no comerciales

4.3 Reacción de Henry

4.3.1 Reacción de Henry con nitrometano

4.3.2 Reacción de Henry con nitroetano

4.3.3 Estudio de efectos no lineales

4.4 Reacción aza-Henry

4.4.1 Preparación de N-Boc- α -amido sulfonas

4.4.2 Preparación de N-Boc-iminas

4.4.3 Reacción aza-Henry con nitrometano

4.4.4 Reacción aza-Henry con nitroetano



Cinnamomum camphora L.

4.1 Materiales y métodos

Disolventes

Los disolventes utilizados como eluyentes en cromatografía de columna fueron de calidad industrial y fueron previamente purificados por destilación. Los disolventes anhidros empleados en las reacciones se prepararon mediante técnicas habituales¹¹¹: El THF y el Et₂O se anhidrizaron mediante calefacción a reflujo sobre sodio y con benzofenona como indicador instantes antes de su utilización. La N,N-dimetilformamida (DMF) se secó por destilación sobre MgSO₄ anhidro y se almacenó sobre tamiz molecular de 4Å. El acetonitrilo se secó por destilación sobre CaH₂ en el momento de ser utilizado. El diclorometano se purificó mediante destilación sobre pentóxido de fósforo y se almacenó sobre tamiz molecular de 4Å. El tolueno y el hexano se destilaron sobre sodio y se almacenaron sobre sodio hilado. El metanol y el etanol se secaron mediante destilación sobre magnesio y yodo y se almacenaron sobre tamiz molecular de 3Å.

Reactivos

Los reactivos químicos de partida ordinarios se adquirieron a diferentes casas comerciales (Aldrich, Acros, Merck, Sigma, Fluka, etc.) y se utilizaron sin purificación previa a no ser que se especifique lo contrario. Los triflatos metálicos [Zn(OTf)₂, Mg(OTf)₂, etc] y demás sales metálicas (ZnI₂, MgBr₂, etc) fueron secadas a vacío (0,15mmHg) a 120°C durante 4 horas antes de su utilización. La diisopropiletilamina (ⁱPr₂EtN) empleada es de una pureza de reactivo de >99,5% y se encuentra envasada en botella sellada con septum. Los aminoalcoholes tanto comerciales como preparados en el laboratorio fueron almacenados en desecador sobre pentóxido de fósforo. El *p*-nitrobenzaldehído fue purificado mediante disolución en CH₂Cl₂ y lavado con NaHCO₃ (dis. ac. sat.), la fase orgánica fue secada sobre MgSO₄ y evaporada a presión reducida. El resto de aldehídos fueron purificados por destilación. La DBU, ⁱPr₂NH, Et₃N, ⁿBu₃N, fueron secadas por destilación sobre tamiz molecular de 4 Å. Las bases inorgánicas KOH, Cs₂CO₃, K₂CO₃, CsOH·H₂O se mantuvieron secas sobre pentóxido de fósforo. La esponja de protones y la base de fosfaceno P₂-Et se emplearon sin previa purificación. Los tamices moleculares de 3 y 4 Å fueron secados

¹¹¹ D. D. Perrin, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford, 2ªEd., 1989.

a vacío a 150°C durante 4 días. El MgSO₄ anhidro fue secado a vacío y a 120°C durante 2 días.

Condiciones de reacción

De forma general las reacciones asimétricas se llevaron a cabo en condiciones anhidras y bajo atmósfera de nitrógeno en viales de vidrio con fondo redondo y tapón de rosca con septum.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de ¹H-RMN con observación de protones a 200 y 300 MHz fueron registrados en espectrómetros Varian Gemini 200 y Bruker Advance DPX-300, y los de ¹³C-RMN en los mismos espectrómetros a 50 y 75 MHz respectivamente. Los espectros de ¹H-RMN con observación de protones a 500 MHz fueron registrados en un espectrómetro Bruker Advance Ultrashield-500. El disolvente empleado fue cloroformo deuterado (CDCl₃) salvo que se especifique lo contrario; los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades δ (ppm) respecto a la señal interna del CHCl₃ residual, δ= 7.27ppm, para el protón y δ=77.0 ppm, para el carbono.

Para la descripción de los espectros se han empleado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), d (doblete), dd (doble doblote), t (triplete), c (cuadruplete), q (quintuplete), b (banda).

Cromatografía

El seguimiento de las reacciones se efectuó por cromatografía en capa fina utilizando gel de sílice soportada sobre placas de aluminio (Merck, Kieselgel 60 F-254). El revelado se realizó con luz ultravioleta (λ=254nm) y por calefacción en contacto de una disolución preparada a partir de agua (94mL), ácido fosfomolíbico (2,5 g), nitrato de cerio y amonio (1 g), y ácido sulfúrico concentrado (6mL).

La purificación de productos mediante cromatografía de columna se realizó bajo presión, empleando gel de sílice Merck 230-400 mesh (0.040-0.063 mm) como fase estacionaria, y mezclas de disolventes en proporciones adecuadas (acetato de etilo, hexano, etc.) como eluyentes.

La cromatografía líquida analítica de alta resolución (HPLC) se realizó en los cromatógrafos Hewlett Packard 1050 y Waters 600E, con detector de arreglo de diodos (DAD) y monocromador respectivamente. Las columnas empleadas fueron: a) Daicel Chiralcel OD 0.46 cm x 25 cm (10μm). b) Daicel Chiralcel OJ 0.46 cm x 25 cm (10μm); c) Daicel Chiralpak AS 0.46 cm x 25 cm (10μm); d) Daicel Chiralpak AD 0.46 cm x 25 cm (10μm); y e) Daicel Chiralpak IA 0.46 cm x 25 cm (5μm).

Polarimetría

Los valores de rotación óptica fueron medidos en un polarímetro Perkin-Elmer 243B con un baño termostático Frigiterm 6000382 y se expresan como valores específicos ($[\alpha]$), con indicación del disolvente y la concentración (g/100mL) utilizados.

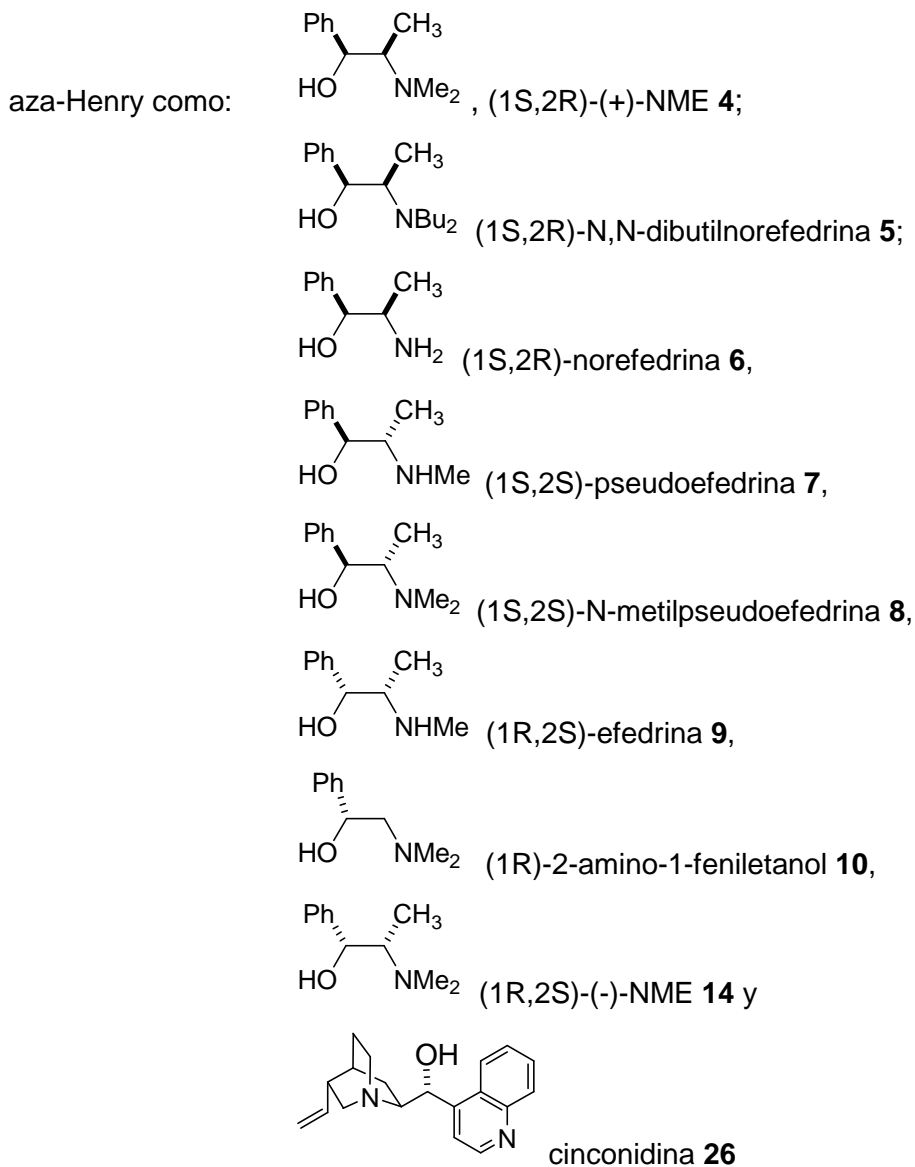
Varios

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi SMP-20 y no están corregidos. Las microdestilaciones se llevaron a cabo en un destilador de bolas Kügelrohr Büchi GKR-50. Las destilaciones de los disolventes a presión reducida se efectuaron en rotavapores Büchi R110. Los análisis elementales se realizaron en un aparato Leco CHNS-932.

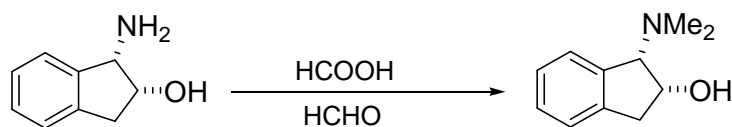
4.2 Preparación de ligandos

4.2.1 Preparación de aminoalcoholes no comerciales

Todos los aminoalcoholes empleados en el estudio de la reacción de Henry y

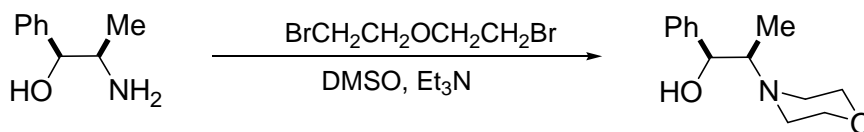


fueron adquiridos a la casa comercial Aldrich y se emplearon directamente, salvo los que se muestran más abajo:

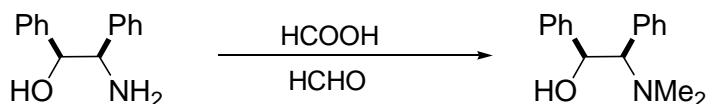
(1S,2R)-1-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol¹¹² (11)

Se siguió el procedimiento experimental descrito en la bibliografía¹¹². En un matraz provisto de un condensador se disolvió (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol (1,19g, 8mmol) en formaldehído (35% en agua, 3,5mL) y ácido fórmico (2,1mL) y la mezcla fue calentada a 100°C durante 8 horas. Seguidamente se adicionó HCl 12N (2mL), se evaporaron los volátiles a presión reducida, se basificó con NaOH (6N) hasta pH 12 (papel indicador) y se extrajo con CH₂Cl₂(3 x 10mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (1 x 10mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente fue evaporado a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco en un 90% de rendimiento (1,27g). ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.18 (m, 4H), 4.51-4.43 (q, 1H, *J*= 7.9, 7.9 Hz), 4.30-4.21(b, 1H), 4.13-4.08 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 3.32-3.23 (q, 1H, *J*=8.1, 8.2 Hz), 2.86-2.77 (q, 1H, *J*=8.6, 7.7Hz), 2.32 (s, 6H); ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ 143.9, 139.7, 128.3, 128.1, 125.8, 125.6, 76.7, 71.7, 43.7, 42.0 Análisis elemental C₁₁H₁₅NO (177.24): C, 74.54; H, 8.53; N, 7.90. Encontrado: C, 74.72; H, 8.60; N, 7.59. La rotación óptica y el punto de fusión no fueron determinados y el producto obtenido se utilizó tal cual.

¹¹² S. Yao, J-C. Meng, G. Siuzdak, M. G. Finn, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2540 – 2546.

(1*S*,2*R*)-2-morfolino-1-fenilpropan-1-ol¹¹³ (12)

Procedimiento adaptado de la bibliografía ¹¹⁴. Sobre una disolución de norefedrina (1,2g, 8mmol) en DMSO (10mL) se adicionó por este orden Et₃N (3mL) y 2-bromoetil éter (1,3mL, 10,4mmol) a temperatura ambiente. Después de 16 horas de agitación se adicionó agua (50mL) y NaOH 1N (6mL), y la mezcla resultante se extrajo con Et₂O (3 x 20mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo obtenido fue purificado por columna cromatográfica (70:30 Hexano:AcOEt) aislándose 1 gramo de producto puro en forma de sólido blanco. Rendimiento 56%. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.19 (m, 5H), 5.04-4.90 (m, 1H), 4.61-4.48 (b, 1H), 3.85-3.69 (m, 4H), 2.84-2.47 (m, 5H), 0.87 (s, 3H); ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ 138.7, 129.1, 128.1, 126.2, 75.4, 67.2, 62.7, 52.1, 12.7 Análisis elemental C₁₃H₁₉NO₂ (221.30): C, 70.56; H, 8.65; N, 6.33. Encontrado: C, 70.72; H, 8.58; N, 6.49. La rotación óptica y el punto de fusión no fueron determinados y el producto obtenido se utilizó tal cual.

(1*S*,2*R*)-2-(dimetilamino)-1,2-difeniletanol¹¹⁵ (13)

Se siguió el procedimiento descrito en la bibliografía ¹¹⁵. En un matraz provisto de un condensador se disolvió (1*S*,2*R*)-2-amino-1,2-difeniletanol (1,7g, 8mmol) en formaldehído (35% en agua, 3,5mL) y ácido fórmico (2,1mL) y la mezcla fue calentada a 100°C durante 8 horas. Seguidamente se adicionó HCl 12N (2mL), se evaporaron los volátiles a presión reducida, basificó con NaOH (6N) hasta pH 12 (papel indicador) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (1 x 10mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente fue evaporado a presión reducida obteniéndose 1,7 gramos del producto del título en un 92% de rendimiento. ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.34-6.88 (m, 10H), 5.43-5.30 (m, 1H), 3.33-3.19 (m, 1H), 2.62-

¹¹³ K. Soai, T. Hatanaka, T. Miyazawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1097 – 1098.

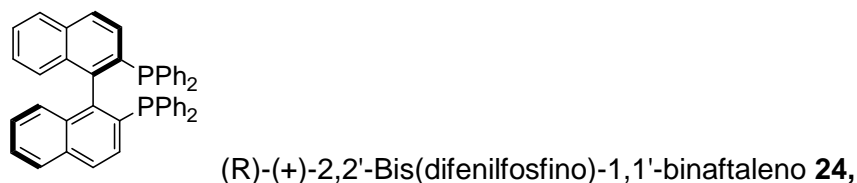
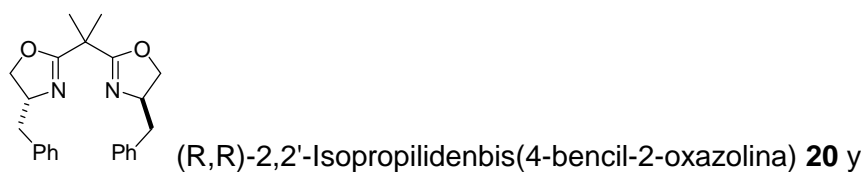
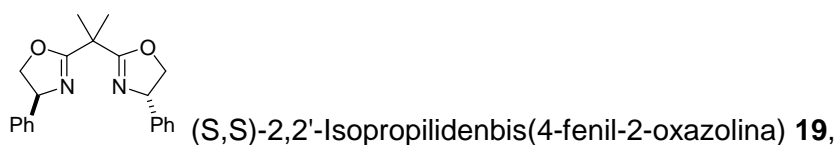
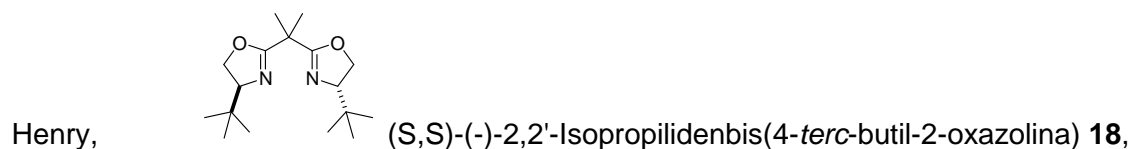
¹¹⁴ K. S. Reddy, L. Solá, A. Moyano, M. A. Pericás, A. Riera, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3969 – 3974.

¹¹⁵ L. Shengjian, J. Yaozhong, M. Aiqiao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *11*, 1467 – 1574.

2.53 (b, 1H), 2.39 (s, 6H); ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ 140.2, 137.4, 129.1, 128.8, 128.5, 127.7, 127.3, 127.1, 86.3, 72.2, 43.4 Análisis elemental $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$ (241.33): C, 79.63; H, 7.94; N, 5.80. Encontrado: C, 79.67; H, 8.01; N, 5.77. Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +112.3$ (c= 0.1, EtOH). Pto. fus.: 76-78°C. Bib 115 : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +122.43$ (c= 0.272, EtOH) 99,5%ee. Pto. fus.: 75.5-77.5°C.

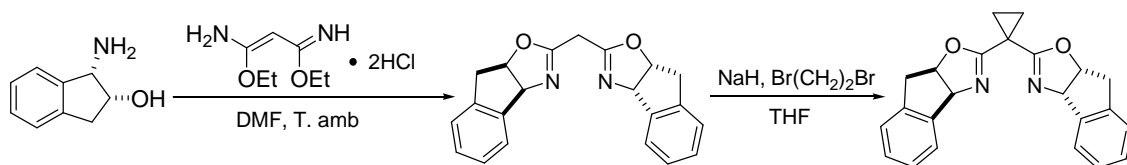
4.2.2 Preparación de otros ligandos no comerciales

Todos los ligandos empleados en el estudio de la reacción de Henry y aza-



fueron adquiridos a la casa comercial Aldrich y se emplearon directamente, salvo los que se muestran más abajo:

{3aS-[2(3'aR*, 8'aS*), 3aα, 8aα]}-2,2'-(ciclopropiliden)-bis{3a, 8a-dihidro-8H-indeno,[1,2-d]-oxazol}¹¹⁶(20)



Se siguió el procedimiento descrito en la bibliografía¹¹⁶.

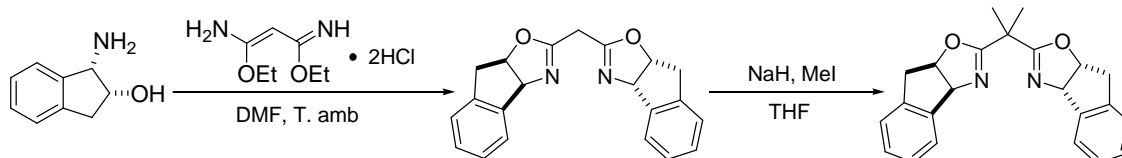
Etapa 1: Sobre una suspensión de 3-amino-3-etoxiprop-2-enimidato de etilo (0,2g, 1mmol) en N,N-dimetilformamida seca (10mL) en agitación vigorosa a 0°C se adicionó amino indanol (0,3g, 2,5 mmol). Después de la adición, la suspensión resultante comenzó a clarificarse aunque al cabo de 30 minutos de agitación apareció un nuevo precipitado en el medio de reacción. La suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y después se eliminó la N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente y aplicando alto vacío. El crudo resultante se redisolvió en CH₂Cl₂ (10mL), se lavó con NaCl (dis. ac. sat. 3 x 10mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido fue recristalizado de etanol y se empleó en la etapa siguiente.

Etapa 2: El sólido anterior se disolvió en THF (5mL) y sobre la mezcla se adicionó NaH (60% suspensión mineral, 0,1g, 3mmol) en porciones a 0°C. Después de finalizar la adición se dejó la mezcla en agitación durante 30 minutos a la misma temperatura. Seguidamente se adicionó gota a gota una disolución de 1,2-dibromoetano (0,1mL, 1,2mmol) en THF (5mL) durante 10 minutos, tras lo cual la mezcla fue calentada a 50°C y se monitorizó el transcurso de la reacción por cromatografía de capa fina hasta el consumo total de producto inicial. Una vez finalizada la reacción se adicionó al medio de reacción NH₄Cl (dis. ac. sat, 10mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con NaCl (dis. ac. sat. 2 x 10mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se purificó en columna cromatográfica (98:2, AcOEt/MeOH) y posteriormente recristalizado de una mezcla hexano:AcOEt. Rendimiento global 0,1g (40%). ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.08 (m, 8H), 5.48 (d, 2H, J=7.9Hz), 5.33-5.22 (m, 2H), 3.34 (dd, 2H, J=17.8, 7.1 Hz), 3.19-3.09 (m, 2H) 1.35-1.20 (m, 4H); ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ 165.2, 141.8, 139.7, 128.5, 127.5, 125.8, 125.3, 83.5, 76.5, 39.8, 18.3, 15.8 Análisis elemental C₂₃H₂₀N₂O₂ (356.42): C,

¹¹⁶ M. P. Sibi, J. J. Shai, M. Liu, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6615 – 6616.

77.51; H, 5.66; N, 7.86. Encontrado: C, 77.62; H, 5.61; N, 7.79. Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -322.3$ ($c = 0.4$, CH_2Cl_2). Pto. fus.: 166-167°C. Bib¹¹⁶: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -349.28$ ($c = 1.185$, CH_2Cl_2). Pto. fus.: 163-164°C.

{3aS-[2(3'aR*, 8'aS*), 3a α , 8a α]}-2,2'-(dimetil)-bis{3^a, 8^a-dihidro-8H-indeno, [1,2-d]-oxazol}¹¹⁷ (21)

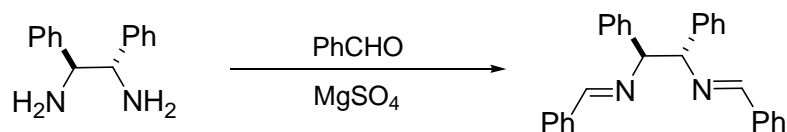


Se siguió el procedimiento adaptado de la bibliografía¹¹⁶.

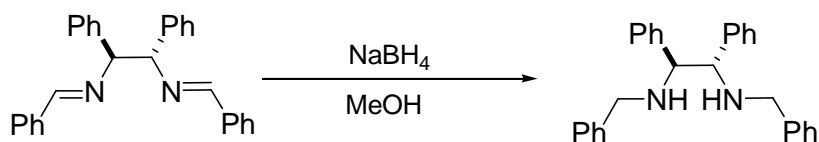
Etapa 1: Se siguió el mismo procedimiento experimental descrito en el apartado anterior.

Etapa 2: El crudo resultante se disolvió en THF (5mL) y sobre la disolución resultante se adicionó (60% suspensión mineral, 0,1g, 3mmol) en porciones a 0°C. Después de finalizar la adición se dejó la mezcla en agitación durante 30 minutos a la misma temperatura. Seguidamente se adicionó gota a gota una disolución de yodometano (0,1mL, 2,4 mmol) en THF (5mL) durante 10 minutos, tras lo cual la mezcla fue calentada a 50°C y se monitorizó el transcurso de la reacción por cromatografía de capa fina hasta el consumo total de producto inicial. Una vez finalizada la reacción se adicionó al medio de reacción NH_4Cl (dis. ac. sat, 10mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10mL). El combinado de las fases orgánicas fue lavado con NaCl (dis. ac. sat., 2 x 10mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por columna cromatográfica (98:2, AcOEt/MeOH) y posteriormente recristalizado de una mezcla hexano: Et_2O . Rendimiento global 0,1g (50%). ¹H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.12 (m, 8H), 5.51 (d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.38-5.24 (m, 2H), 3.40-3.28 (m, 2H), 3.19-3.05 (m, 2H) 0.95 (s, 6H); ¹³C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ 165.4, 141.9, 139.6, 128.9, 127.6, 125.7, 125.4, 83.6, 76.3, 39.9, 17.8, 16.5 Análisis elemental $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (358.43): C, 77.07; H, 6.19; N, 7.82. Encontrado: C, 77.12; H, 6.10; N, 7.87. Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -218.1$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2). Pto. fus.: 146-148°C.

¹¹⁷ I. W. Davies, C. H. Senanayake, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 813 – 814.

(1*S*,2*R*,)-*N,N*-dibenciliden-1,2-difeniletano-1,2-diimina¹¹⁸(22)

Se siguió el procedimiento descrito en la bibliografía¹¹⁹. Sobre una disolución de (1*S*,2*S*)-1,2-difeniletano-1,2-diamina (1g, 5mmol) y benzaldehído (1mL, 11mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (8mL) se adicionó MgSO₄ seco (0,8g) y se dejó en agitación durante 16 horas. Seguidamente, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El sólido obtenido fue lavado con Et₂O (2 x 5mL) y se secó a vacío. Rendimiento 2g (98%). ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 2H), 7.92-7.05 (m, 20H), 4.70 (s, 2H); ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) δ 161.7, 141.2, 136.5, 130.3, 128.5, 128.4, 128.1, 127.8, 126.7, 81.5 Análisis elemental C₂₈H₂₄N₂ (388.50): C, 86.56; H, 6.23; N, 7.21. Encontrado: C, 86.61; H, 6.14; N, 7.32. Pto. fus.: 160-161°C. La rotación óptica no fue determinada y el producto obtenido se utilizó tal cual..

(1*S*,2*R*)-*N1,N2*-dibencil-1,2-difeniletano-1,2-diamine¹²⁰(24)

Sobre una disolución de (1*S*,2*R*,)-*N,N*-dibenciliden-1,2-difeniletano-1,2-diimina (0,3g, 1mmol) en 8mL de una mezcla EtOH/THF 5:3, se adicionó en porciones NaBH₄ (0,1g, 4mmol) y se dejó en agitación 24 horas a temperatura ambiente hasta comprobar por cromatografía de capa fina la desaparición del producto inicial. Una vez finalizada la reacción se adicionó HCl 12N (8mL) a 0°C y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 8mL). La fase acuosa se basificó con NaOH 6N hasta pH=10 (papel indicador) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10mL). La fase orgánica combinada se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se obtuvo con un 90% de rendimiento(0,3g). ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) 7.61-7.30 (m, 20H), 5.06 (s,

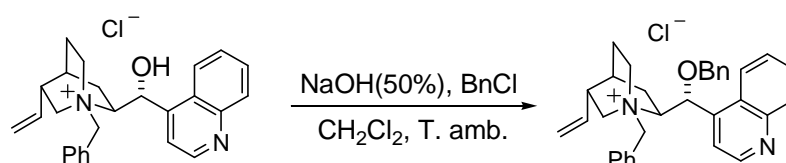
¹¹⁸ H-L. Zhang, H. Liu, X. Cui, A-Q. Mi, Y-Z. Jiang, L-Z. Gong, *Synlett* **2005**, 615 – 619.

¹¹⁹ A. L. Shaikh, V. G. Puranik, A. R. A. S. Deshmukh, *Tetrahedron* **2005**, 61, 2441 – 2451.

¹²⁰ P. Mangeney, T. Tejero, A. Alexakis, F. Grosjean, J. Normant, *Synthesis* **1988**, 255 – 257.

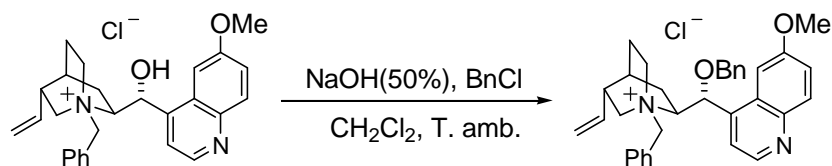
2H), 3.94-3.43 (dd, $J=8.1, 12.7\text{Hz}$); ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ 147.2, 139.8, 129.3, 129.1, 128.4, 128.1, 127.5, 127.3, 118.1, 113.6. Análisis elemental $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2$ (392.54): C, 85.67; H, 7.19; N, 7.14. Encontrado: C, 85.60; H, 7.22; N, 7.12. Pto. fus.: 170-172°C. Bib.¹²⁰ Pto. fus. 167°C. La rotación óptica no fue determinada y el producto obtenido se utilizó tal cual.

Cloruro de *N,O*-dibencil-cinconidinio¹²¹ (33)



Se siguió el procedimiento adaptado de la bibliografía¹²². Sobre una disolución de cloruro de *N*-bencilcinconidinio (0,8g, 2mmol) en CH_2Cl_2 (10mL) se adicionó cloruro de bencilo (0,7mL, 6mmol) y NaOH (50% en agua, 8mL, 4mmol). La reacción se dejó en agitación durante 6 horas a temperatura ambiente. Seguidamente se decantó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 5mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con agua (2 x 10mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo obtenido se suspendió en dietil éter (10mL), se agitó durante 1 hora y se filtró. El sólido obtenido se recrystalizó de una mezcla de CH_2Cl_2 :acetona. Rendimiento 0,8g (80%). ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (d, 1H, $J=4.2\text{Hz}$), 8.75 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 8.12 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.92 (m, 1H), 7.80-7.37 (m, 12H), 6.27 (b, 1H), 6.20 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$), 5.72-5.64 (m, 1H), 5.28 (d, 1H, $J=16.9\text{Hz}$), 5.02-4.90 (m, 2H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.44- 4.36 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.10 (d, 1H, $J=11.6\text{Hz}$), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 2H), 2.08-2.01 (b, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 1H); ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ 149.6, 148.6, 139.8, 136.1, 135.5, 133.9, 130.4, 130.0, 129.4, 129.3, 129.0, 128.3, 127.3, 127.0, 125.3, 124.6, 119.7, 119.4, 118.3, 72.5, 71.4, 65.8, 61.8, 59.9, 51.0, 37.6, 27.0, 25.2, 22.4. Pto. fus.: 221-222°C. La rotación óptica no fue determinada y el producto obtenido se utilizó tal cual.

¹²¹ M. J. O'Donnell, S. Wu, J. C. Huffman, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507 – 4518.

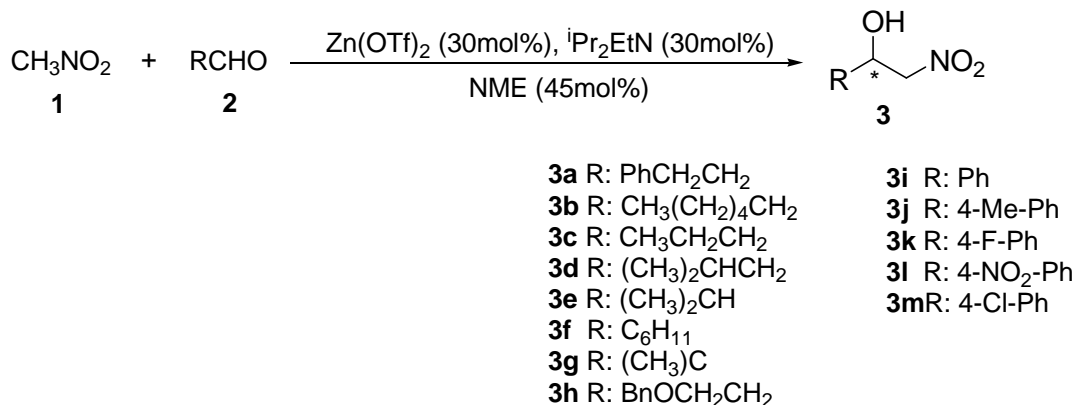
Cloruro de N,O-dibencil-quininio¹²² (34)

Se siguió el procedimiento descrito en la bibliografía¹²². Sobre una disolución de cloruro de N-bencilcinconidinio (0,9g, 2mmol) en CH_2Cl_2 (10mL) se adicionó cloruro de bencilo (6mmol) y NaOH (50% en agua, 8mL, 4mmol). La reacción se dejó en agitación durante 6 horas a temperatura ambiente. Seguidamente se decantó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 5mL). El combinado de las fases orgánicas combinadas se lavó con agua (2 x 10mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo obtenido se purificó en columna cromatográfica (99:1 AcOEt:MeOH). Rendimiento 0,8 (82%). El producto es un aceite. ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 8.75 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 8.02 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.76-7.30 (m, 12H), 6.07-5.95 (m, 1H), 5.20 (b, 1H), 5.05-4.98 (m, 1H), 4.51-4.35 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.13.2.07 (m, 1H), 1.70 (b, 1H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 1H); ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) 157.8, 147.5, 144.8, 144.6, 140.8, 138.1, 137.7, 131.8, 128.8, 128.5, 128.3, 127.9, 127.8, 127.5, 127.3, 121.8, 119.2, 114.5, 101.3, 81.0, 71.2, 61.5, 60.2, 55.8, 50.0, 49.6, 40.2, 28.2, 26.6, 22.4. La rotación óptica no fue determinada y el producto obtenido se utilizó tal cual.

¹²² H. Li, Y. Wang, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9906 – 9907.

4.3 Reacción de Henry

4.3.1 Reacción de Henry con nitrometano



Procedimiento general.

Método A.

Sobre una suspensión de Zn(OTf)₂ (108mg, 0,3mmol) en CH₃NO₂ (1mL) se adicionó diisopropiletilamina (54 μL, 0,3mmol) y la suspensión amarilla resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después se adicionó (1S,2R)-N-Metilefedrina [(+)-NME] (80,6mg, 0,45mmol) y se agitó la mezcla durante dos horas adicionales a la misma temperatura. Seguidamente, se enfrió el medio de reacción a -20°C, se adicionó el correspondiente aldehído (1mmol) mediante inyección y se dejó en agitación a la misma temperatura durante 16 – 18 horas. La reacción se trató con NH₄Cl (1mL), se extrajo con dietil éter (3 x 5mL) y el combinado de las fases orgánicas se lavó con HCl 12N (2 x 1mL) y NH₄Cl (1 x 1mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo fue purificado por columna cromatográfica (Hexano/AcOEt) cuando fue necesario.

Método B.

Sobre una suspensión de Zn(OTf)₂ (363,6mg, 1mmol) en CH₃NO₂ (1mL) se adicionó diisopropiletilamina (ⁱPr₂EtN) (180 μL, 1mmol) y la suspensión amarilla resultante de agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después se adicionó (1S,2R)-N-Metilefedrina (268,9mg, 1,5mmol) y se agitó la mezcla durante dos horas adicionales a la misma temperatura. Seguidamente, se adicionó CH₂Cl₂, se enfrió el

medio de reacción a la temperatura establecida, se adicionó el correspondiente aldehído (1mmol) mediante inyección y se dejó en agitación a la misma temperatura durante 16 – 18 horas. La reacción se trató con NH₄Cl (1mL), se extrajo con dietil éter (3 x 5mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 12N (2 x 1mL) y NH₄Cl (1 x 1mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida.

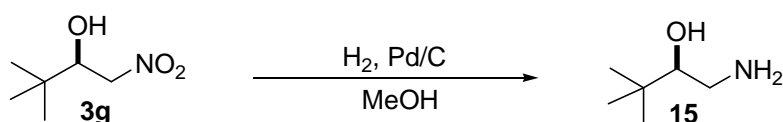
Recuperación de la (+)-NME

La fase acuosa procedente de los procedimientos anteriores se enfrió en un baño de hielo/agua y se basificó adicionando gota a gota NaOH (20% v/v) hasta pH 12 (papel indicador) y la mezcla alcalina resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y la eliminación de los volátiles a presión reducida permitió obtener la (1S,2R)-N-metilefedrina química y ópticamente pura con un rendimiento superior al 95%.

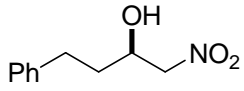
Síntesis de nitroaldoles racémicos

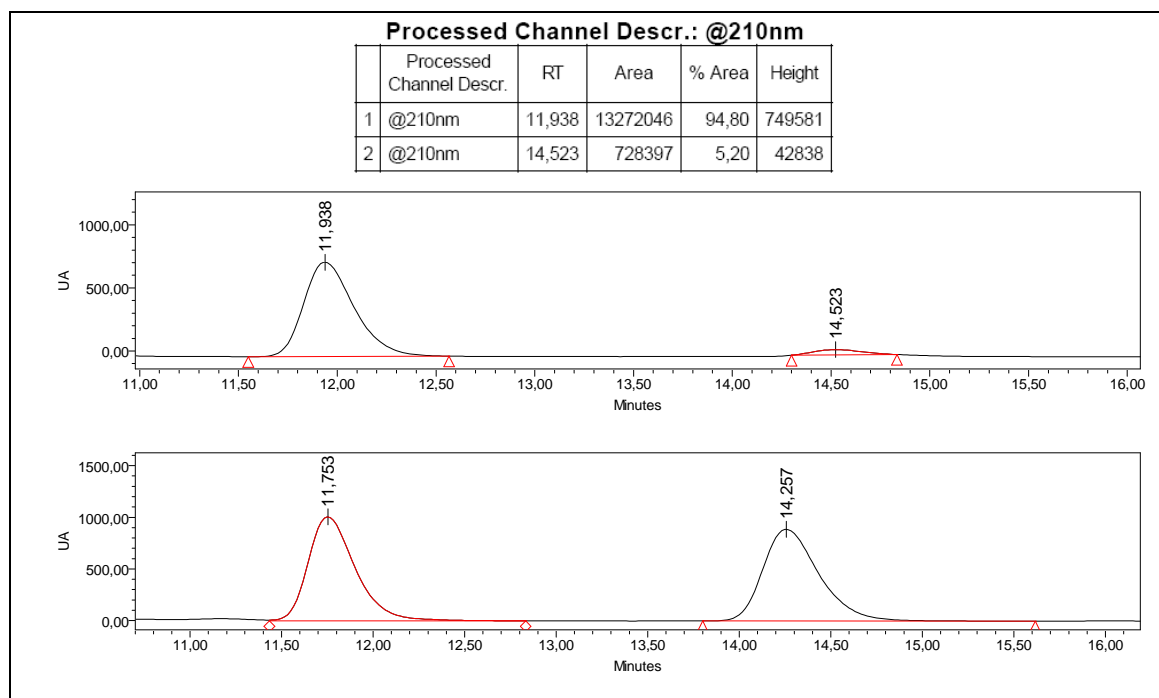
Se siguió el método A del procedimiento general de la reacción de Henry empleando N,N-dimetiletanolamina en vez de (1S,2R)-N-metilefedrina.

Determinación de la configuración absoluta

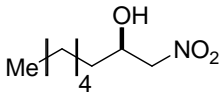


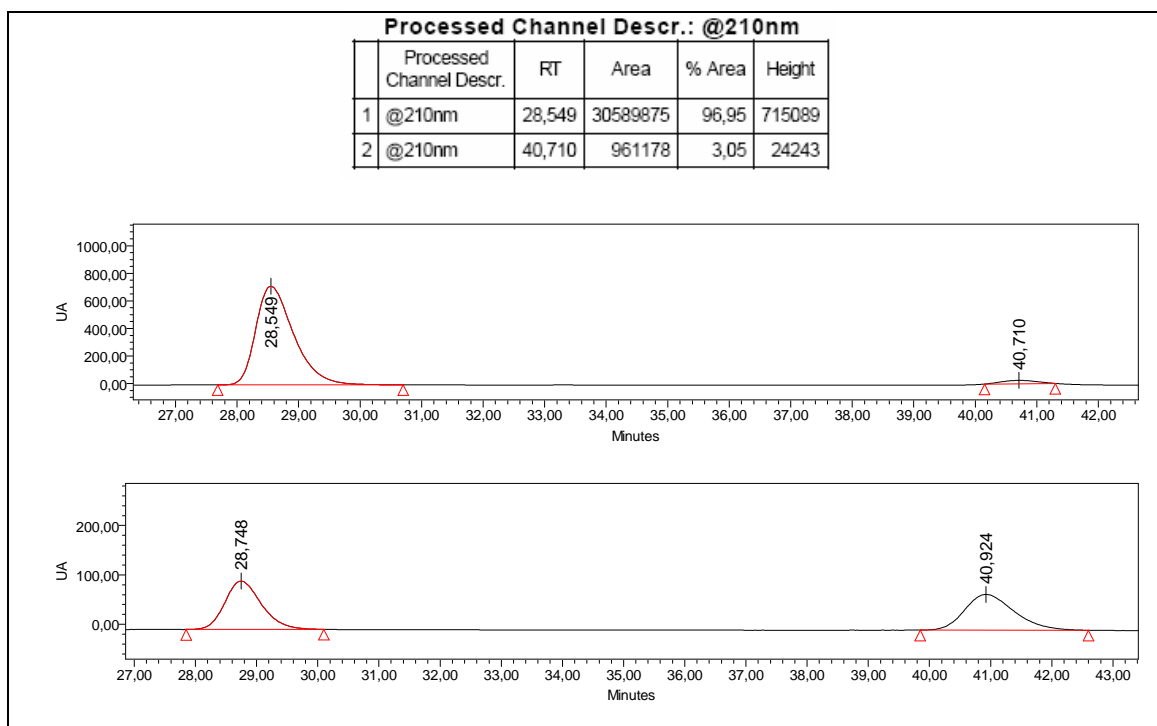
Sobre una disolución de (*R*)-3,3-Dimetil-1-nitrobutan-2-ol **3g** (0,7g, 5mmol) en metanol (5mL) se adicionó Pd/C activado (10%, 0,07 g), bajo atmósfera de hidrógeno (se purgó el matraz, alternativamente, a vacío y en presencia de un globo lleno de hidrógeno) y se dejó la suspensión en agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición total del producto de partida (20h). Una vez finalizada la reacción, la suspensión fue filtrada sobre un lecho de celita, se lavó con metanol (5mL) y el disolvente fue evaporado a presión reducida. Se obtuvo el correspondiente amino alcohol **15** con un rendimiento del 92% (0,5g). Se siguió el mismo procedimiento para reducir el (*S*)-3,3-Dimetil-1-nitrobutan-2-ol **ent-3g** obteniéndose el correspondiente aminoalcohol **ent-15** con un 90% (0,5g) de rendimiento.

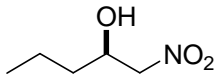
Compuesto: (3a) (R)-1-Nitro-4-phenylbutan-2-ol		
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 195.2
7.46-7.13 (m, 5H, ArH)	140.6	Rdto (%) 90
4.44-5.36 (m, 2H, CH ₂ NO ₂)	128.6	P.Fus.(°C) 100-102
4.35-4.25 (m, 1H, CHOH)	128.4	Rotación óptica 90%ee
2.97-2.63 (m, 2H, CH ₂ Ph)	80.5	[α] _D ²⁵ = +13.3 (C = 1, CH ₂ Cl ₂)
2.36-2.05 (b, 1H, OH)	67.7	[Bib. ¹²³ +15.02, (c=1.33, CH ₂ Cl ₂), 90%ee]
1.98-1.73 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ Ph)	35.0	
	31.3	
Comentarios: Se siguió el procedimiento general A utilizando hidrocinaldehído (1mmol). El producto es sólido. Condiciones de HPLC: Chiralpak IA 87:13 hex: ¹ PrOH, 0.8ml/min; (R) t _r , 12min; (S) t _r , 14.5min.		

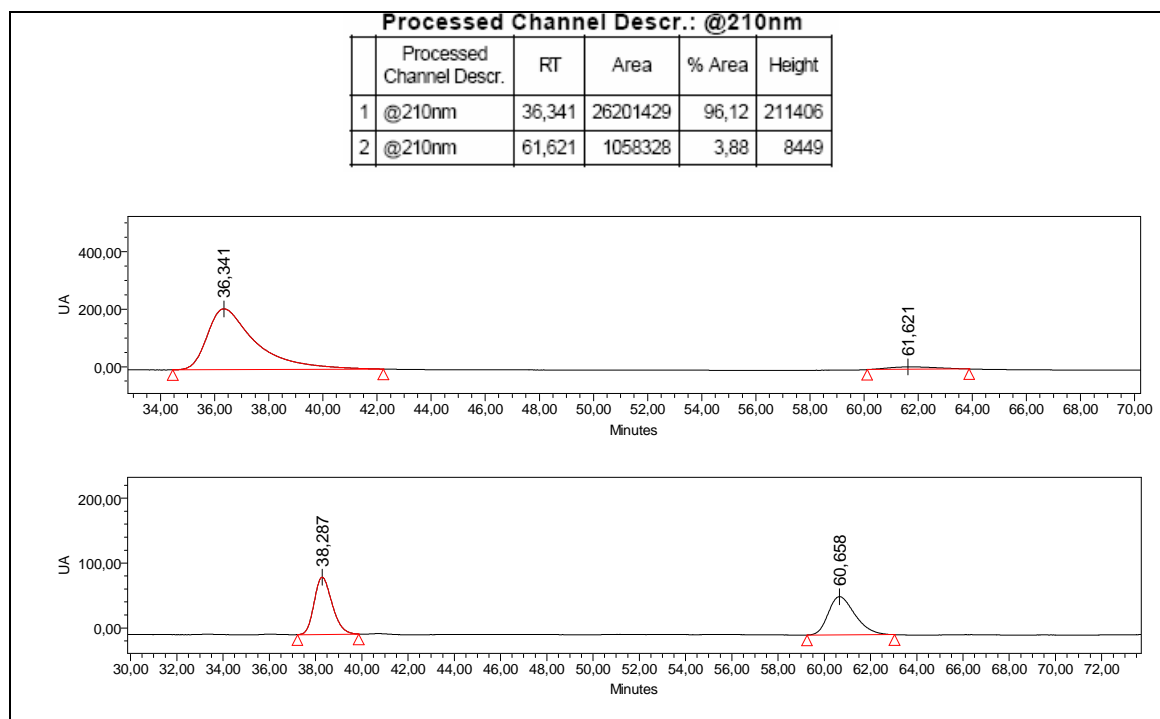


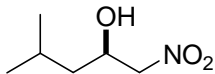
¹²³ D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12692 – 12693.

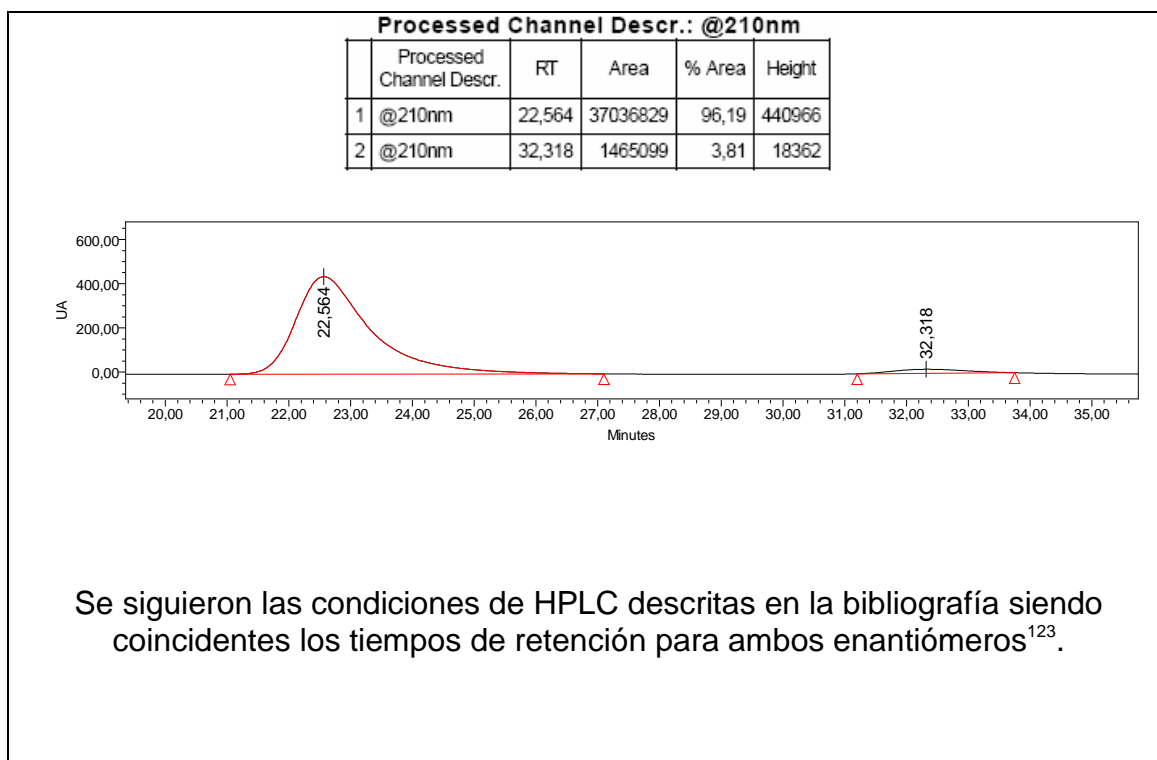
Compuesto: (3b) (R)-1-Nitrooctan-2-ol.		
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 175.2
4.48-4.36 (m, 2H, CH ₂ NO ₂) 4.35-4.26 (m, 1H, CHOH) 2.18-1.74 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CHOH) 1.65-1.10 (m, 9H, alkyl-H and OH) 0.86 (t, 3H, J = 6.5 Hz, CH ₃)	89.1 67.7 35.4 31.8 29.6 22.7 22.1 14.1	Rdto (%) 83
		P.Fus.(°C) ---
		Rotación óptica 94%ee $[\alpha]_D^{25} = -12.3$ (c= 1.2, CH ₂ Cl ₂).
Comentarios: Se siguió el procedimiento general A utilizando heptanal (1mmol). El producto es un aceite. Condiciones de HPLC: Chiralpak IA 98:2 hex: ¹ PrOH, 0.8ml/min; (R) t _r , 28min; (S) t _r , 40min.		

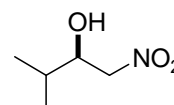


Compuesto: (3c) (R)-1-Nitropentan-2-ol		
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 133.1 <hr/> Rdto (%) 92 <hr/> P.Fus.(°C) --- <hr/> Rotación óptica 92%ee $[\alpha]_D^{25} = -18.3$ (c= 2.3, CH ₂ Cl ₂).
4.51-4.36 (m, 2H, CH ₂ NO ₂) 4.36-4.29 (m, 1H, CHOH) 2.98-2.68 (b, 1H, OH) 1.67-1.25 (m, 4H, alkyl-H) 0.97 (t, 3H, J= 6.8 Hz, CH ₃)	89.1 67.5 37.7 15.2 14.4	
Comentarios: Se siguió el procedimiento general A utilizando butanal (1mmol). El producto es un aceite. Condiciones de HPLC: Chiralpak IA 98:2 hex:1PrOH, 0.8ml/min; (R) t _r , 36min; (S) t _r , 61min		



Compuesto: (3d) (R)-4-Metil-1-nitropentan-2-ol.		
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 147.1
4.49-4.26 (m, 3H, CH ₂ NO ₂ ,CHOH) 2.63-2.42 (b, 1H, OH) 1.96-1.68 (m, 1H, alkyl-H) 1.61-1.36 (m, 1H, alkyl-H) 1.32-1.10 (m, 1H, alkyl-H) 1.04-0.81 (aparente dd, 6H, J=6.6, 2.8 Hz, CH ₃)	81.0 66.9 42.3 24.2 23.1 21.6	Rdto (%) 75
		P.Fus.(°C) ---
		Rotación óptica 92%ee $[\alpha]_D^{25} = +2.4$ (c= 2.3, CH ₂ Cl ₂). $[\text{Bib.}^{123} +2.6, (c=3.28, \text{CH}_2\text{Cl}_2), 92\%ee.]$
Comentarios: Se siguió el procedimiento general A utilizando isovaleraldehído (1mmol). El producto es un aceite. Condiciones de HPLC: Chiralpak IA 98:2 hex: ¹ PrOH, 0.8ml/min; (R) t _r , 36min; (S) t _r , 61min		



Compuesto: **(3e)****(R)-3-Metil-1-nitrobutan-2-ol.**

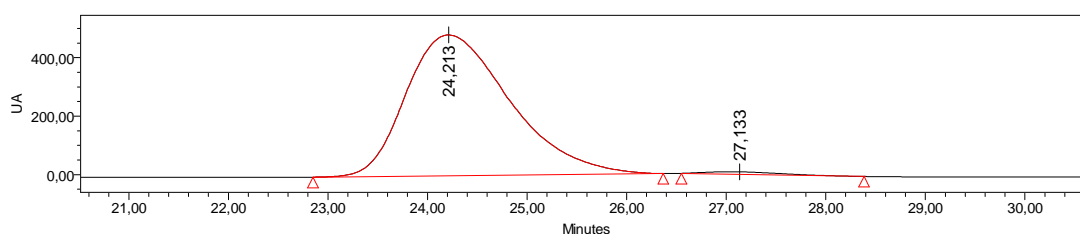
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 133.1
4.49-4.31 (m, 2H, CH ₂ NO ₂)	79.2	Rdto (%) 68
4.17-4.05 (m, 1H, CHOH)	73.3	P.Fus.(°C) ---
1.94-1.67(m, 1H, CH(CH ₃) ₂)	31.8	Rotación óptica 98%ee
1.06-0.91(aparente dd, 6H, J= 6.8, 2.8 Hz, CH ₃)	18.4	[α] _D ²⁵ = -26.9 (c= 1, CHCl ₃).
	17.3	[Bib. ¹²³ -29.2,(c=1.84, CHCl ₃), 94%ee.]

Comentarios: Se siguió el procedimiento general A utilizando isobutiraldehído (1mmol). El producto es un aceite.

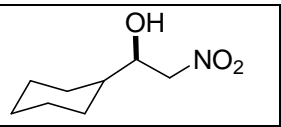
Condiciones de HPLC: Chiralcel OD 98:2 hex:ⁱPrOH, 0.6ml/min; (R) t_r, 25.5min; (S) t_r, 27min.

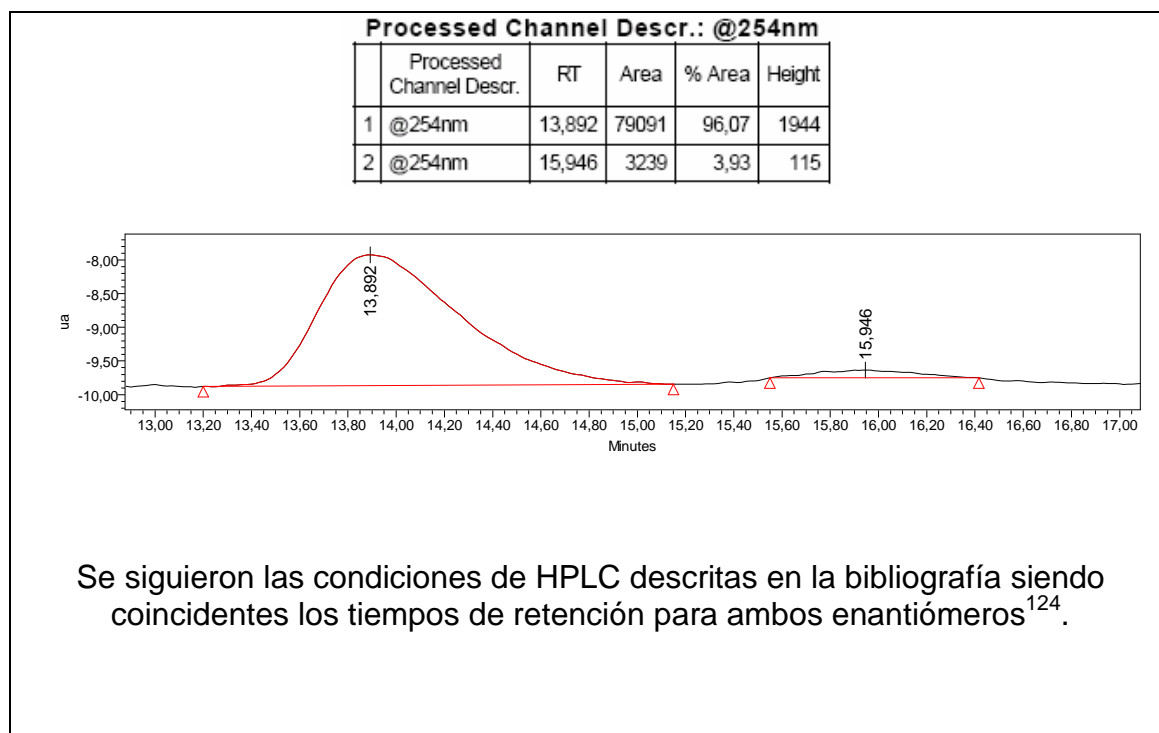
Processed Channel Descr.: @210nm

Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1 @210nm	24,213	34936417	98,78	482073
2 @210nm	27,133	432422	1,22	8522

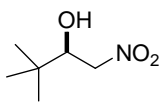


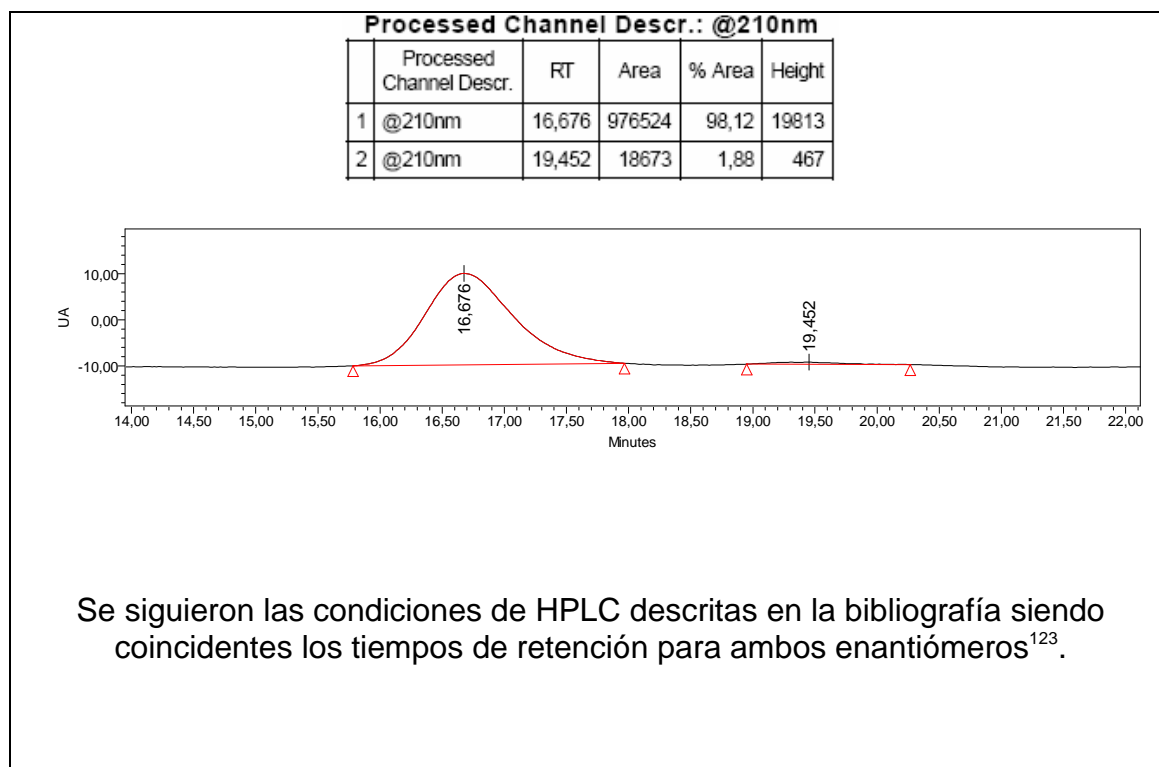
Se siguieron las condiciones de HPLC descritas en la bibliografía siendo coincidentes los tiempos de retención para ambos enantiómeros¹²³.

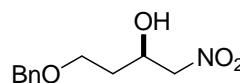
Compuesto: (3f) (R)-1-Ciclohexil-2-nitroetanol.		
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 173.1
4.58-4.28 (m, 2H, CH ₂ NO ₂) 4.24-3.99 (m, 1H, CHOH) 2.36-2.06 (b, 1H, OH) 1.96-1.57 (m, 5H, ciclo-H) 1.57-1.37 (m, 1H, ciclo-H) 1.36-0.92 (m, 5H, ciclo-H)	79.3 72.9 41.3 28.7 27.9 26.1 25.8 25.5	Rdto (%) 72
		P.Fus.(°C) ---
		Rotación óptica 94%ee [α] _D ²⁵ = -20.3 (c= 1,2 CHCl ₃). [Bib. ¹²³ -21.6, (c=1.33, CHCl ₃), 93%ee]
Comentarios: Se siguió el procedimiento general A utilizando ciclohexanocarbaldehído (1mmol). El producto es un aceite. Condiciones de HPLC: Chiralcel OD 97:3 hex:PrOH, 1ml/min; (R) t _r , 14min; (S) t _r , 16min.		



¹²⁴ B. M. Trost, V. S. C. Yeh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 861 – 863.

Compuesto: (3g) (R)-3,3-Dimetil-1-nitrobutan-2-ol.		
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 147.2 <hr/> Rdto (%) 71 <hr/> P.Fus.(°C) --- <hr/> Rotación óptica 96%ee $[\alpha]_D^{25} = -36.8$ (c= 1 CHCl ₃). [Bib. ¹²³ -35.9,(c=1.01, CH ₂ Cl ₂), 94%ee]
4.58-4.47 (dd, 1H, J= 12.8, 2.27 Hz, CH ₂ NO ₂) 4.43-4.28 (dd, 1H, J= 12.9, 9.8 Hz, CH ₂ NO ₂) 4.07-3.98 (dd, 1H, J= 9.8, 2.3 Hz, CHOH) 2.88-2.69 (b, 1H, OH) 0.97 (s, 9H, C(CH ₃) ₃)	78.5 76.4 34.5 25.7	
Comentarios: Se siguió el procedimiento general A utilizando pivalaldehído (1mmol). El producto es un aceite. Condiciones de HPLC: Chiralcel OD 98:2 hex: ¹ PrOH, 0.8ml/min; (R) t _r , 16.5min; (S) t _r , 19min.		



Compuesto: **(3h)****(R)-1-(Benciloxi)-4-nitrobutan-3-ol.**

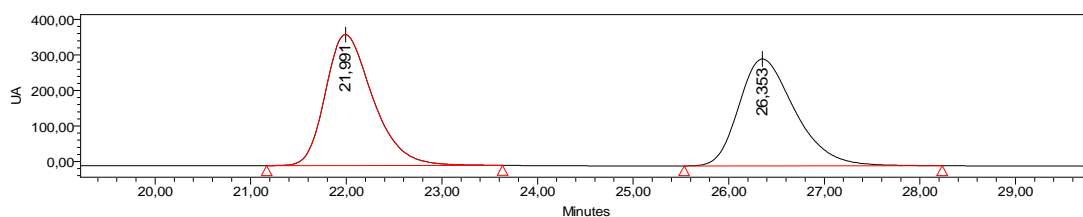
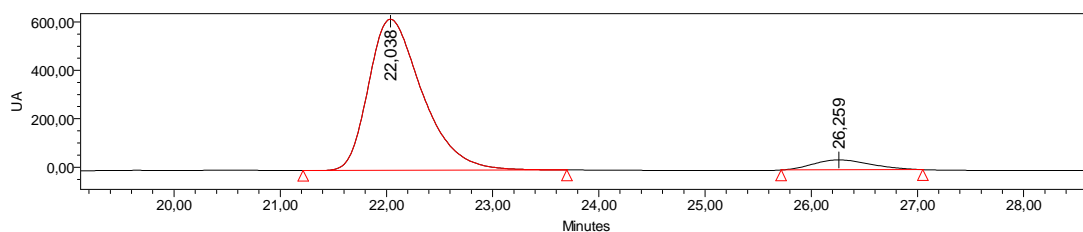
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 225.2
7.42-7.26 (m, 5H, ArH)	137.4	Rdto (%) 82
4.52 (s, 2H, ArCH ₂ O)	128.6	P.Fus.(°C) ---
4.56-4.49 (m, 1H, CHOH)	128.0	Rotación óptica 87%ee
4.44 (dd, J= 7.1, 1.8 Hz, 2H, CH ₂ NO ₂)	80.4	[α] _D ²⁵ = -1,4 (c= 1 CH ₂ Cl ₂).
3.75-3.66 (m, 2H, CH ₂ OCH ₂ Ar)	73.5	[Bib. ¹²⁴ (S) enant. +0.52,(c=0.59, CH ₂ Cl ₂ , 86%ee)]
2.45-1.96 (b, 1H, OH)	68.0	
1.92-1.76 (m, 2H, CH ₂ CHOH)	67.2	
	33.2	

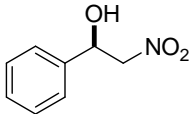
Comentarios: Se siguió el procedimiento general A utilizando 3-benciloxi-propanal (1mmol). El producto es un aceite.

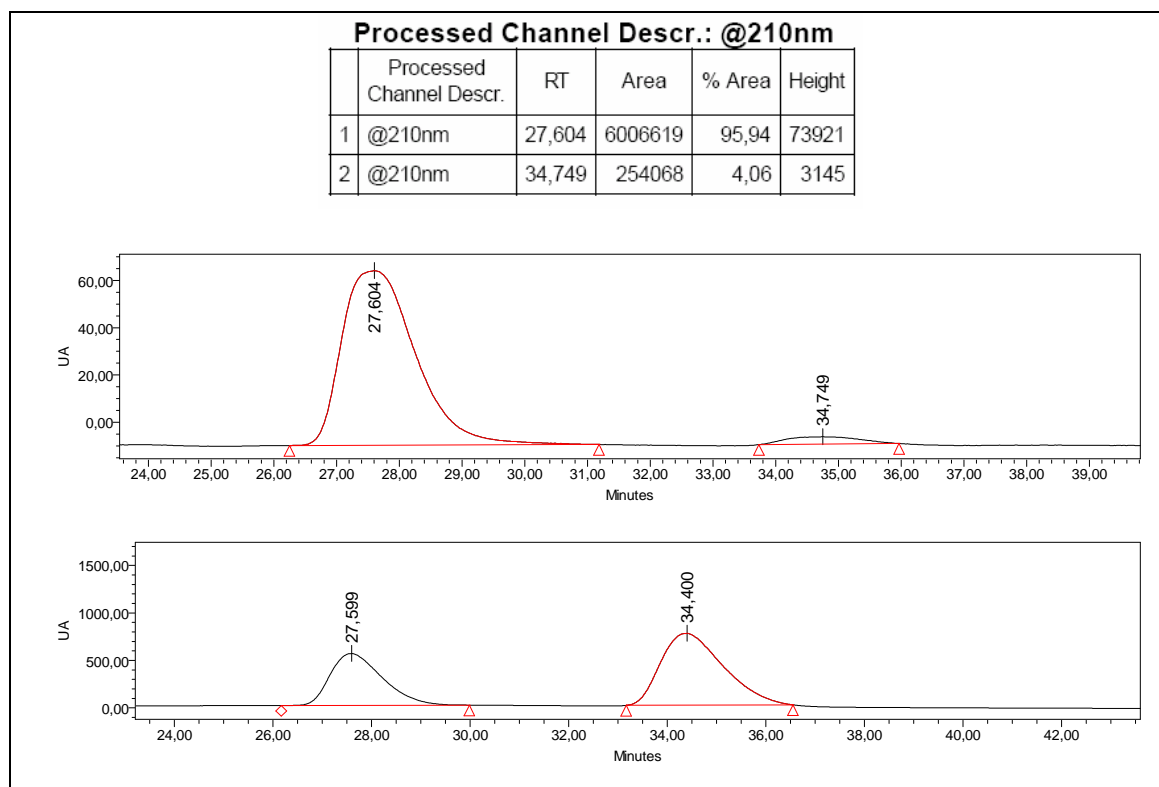
Condiciones de HPLC: Chiralcel OD 95:5 hex:ⁱPrOH, 1ml/min; (R) t_r, 22min; (S) t_r, 26min.

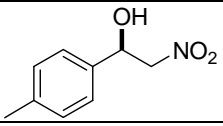
Processed Channel Descr.: @210nm

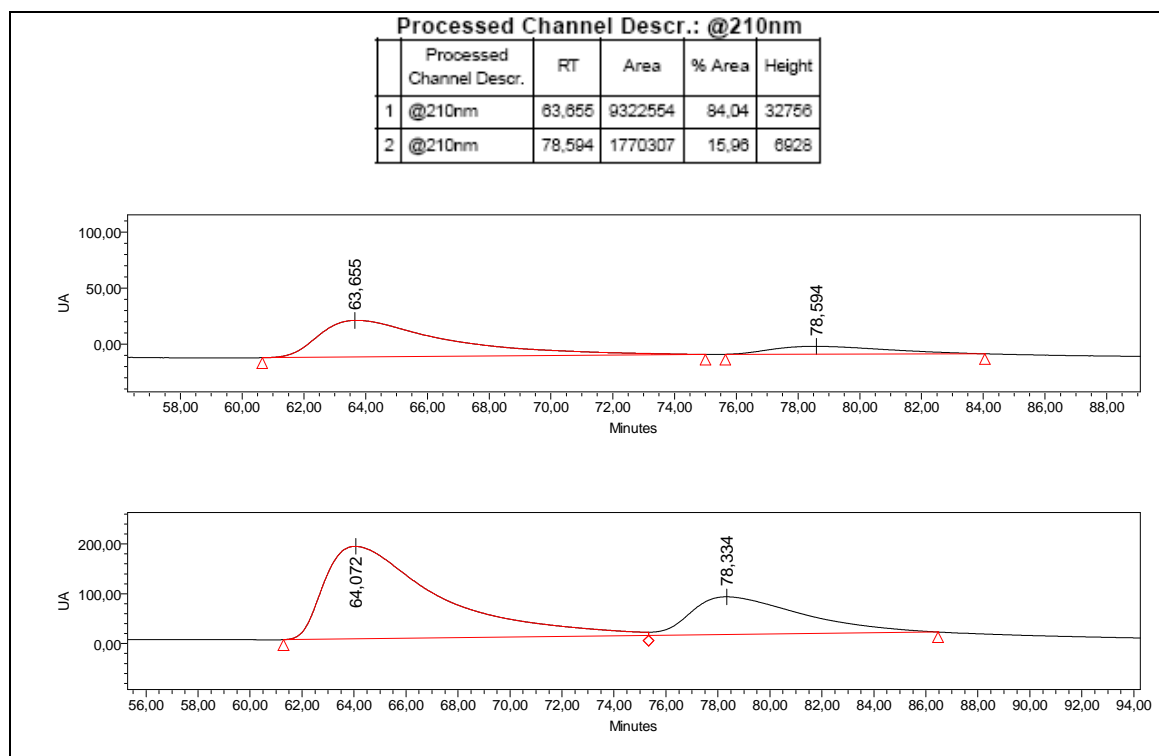
Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1 @210nm	22,038	21964986	93,42	624904
2 @210nm	26,259	1546642	6,58	40947

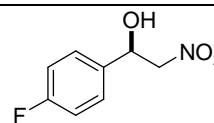


Compuesto: (3i) (R)-1-Fenil-2-nitroetanol.		
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 167.2 <hr/> Rdto (%) 85 <hr/> P.Fus.(°C) --- <hr/> Rotación óptica 92%ee $[\alpha]_D^{25} = -39.0$ (c= 1 CH ₂ Cl ₂). [Bib. ¹²³ -41.6,(c=1.03, CH ₂ Cl ₂), 94%ee]
7.47-7.34 (m, 5H, ArH) 5.56-5.38 (m, 1H, CHOH) 4.71-4.45 (m, 2H, CH ₂ NO ₂) 2.50 (b, 1H, OH)	138.3 129.3 129.2 126.2 81.4 71.2	
Comentarios: Se siguió el procedimiento general B a -60°C utilizando benzaldehído (1mmol). El producto es un aceite. Condiciones de HPLC: Chiralcel OD 90:10 hex: ¹ PrOH, 0.5ml/min; (R) t _r , 28min; (S) t _r , 35min.		



Compuesto: (3j) (R)-1-4-(Metilfenil)-2-nitroetanol.		
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 181.2
7.15-7.40 (m, 4H, ArH) 5.42 (dd, 1H, J = 2.9, 9.5 Hz, CHOH) 4.60 (dd, 1H, J = 9.5, 13.2 Hz, CH ₂ NO ₂) 4.49 (dd, 1H, J = 2.8, 13.1 Hz, CH ₂ NO ₂) 2.72 (s, 1H, OH) 2.36 (s, 3H, CH ₃)	137.9 137.2 129.2 127.1 81.2 69.9 24.3	Rdto (%) 54
		P.Fus.(°C) ---
		Rotación óptica 68%ee $[\alpha]_D^{25} = -16.3$ (c= 1.03 EtOH). $[\text{Bib.}]^{125} = -13.5$ (c= 0.92, EtOH) (62% ee)
Comentarios: Se siguió el procedimiento general B a -40°C utilizando 4-metilbenzaldehído (1mmol). El producto es un aceite. Condiciones de HPLC: Chiralcel OJ 95:5 hex: ¹ PrOH, 0.6ml/min; (R) t _r , 63.5min; (S) t _r , 78.5min.		



Compuesto: **(3k)****(R)-1-4-(Fluorofenil)-2-nitroetanol.**

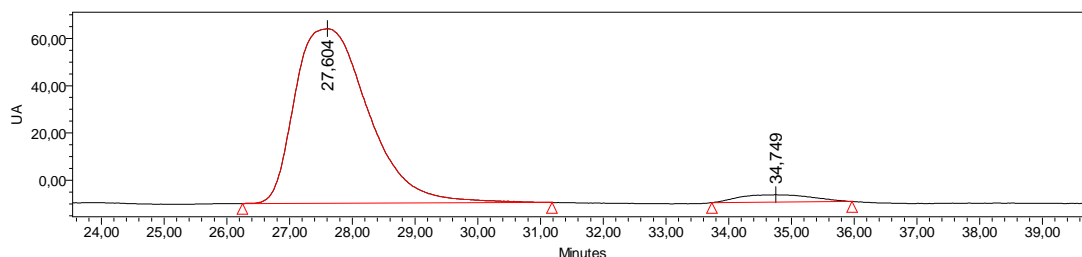
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 185.1
7.55-7.30 (m, 2H, ArH)	164.1	Rdto (%) 68
7.21-7.00 (m, 2H, ArH)	134.1 (c, $J^{C-F}=115\text{Hz}$)	P.Fus.(°C) ---
5.53-5.39 (dd, 1H, $J = 8.8, 3.1$ Hz, CH ₂ OH)	128.0	Rotación óptica 89%ee
4.69-4.40 (m, 2H, CH ₂ NO ₂ ,	116.3	$[\alpha]_D^{25} = -40.1$ (c= 1,2 CH ₂ Cl ₂).
3.46-3.16 (b, 1H, OH)	81.4	[Bib. ¹²³ -44.8,(c=1.05, CH ₂ Cl ₂), 92%ee]
	70.4	

Comentarios: Se siguió el procedimiento general B a -60°C utilizando 4-fluorobenzaldehído (1mmol). El producto es un aceite.

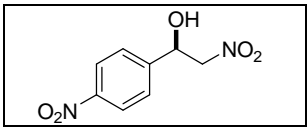
Condiciones de HPLC Chiralcel OD 85:15 hex:¹PrOH, 0.5ml/min; (R) t_r, 17min; (S) t_r, 19.5min.

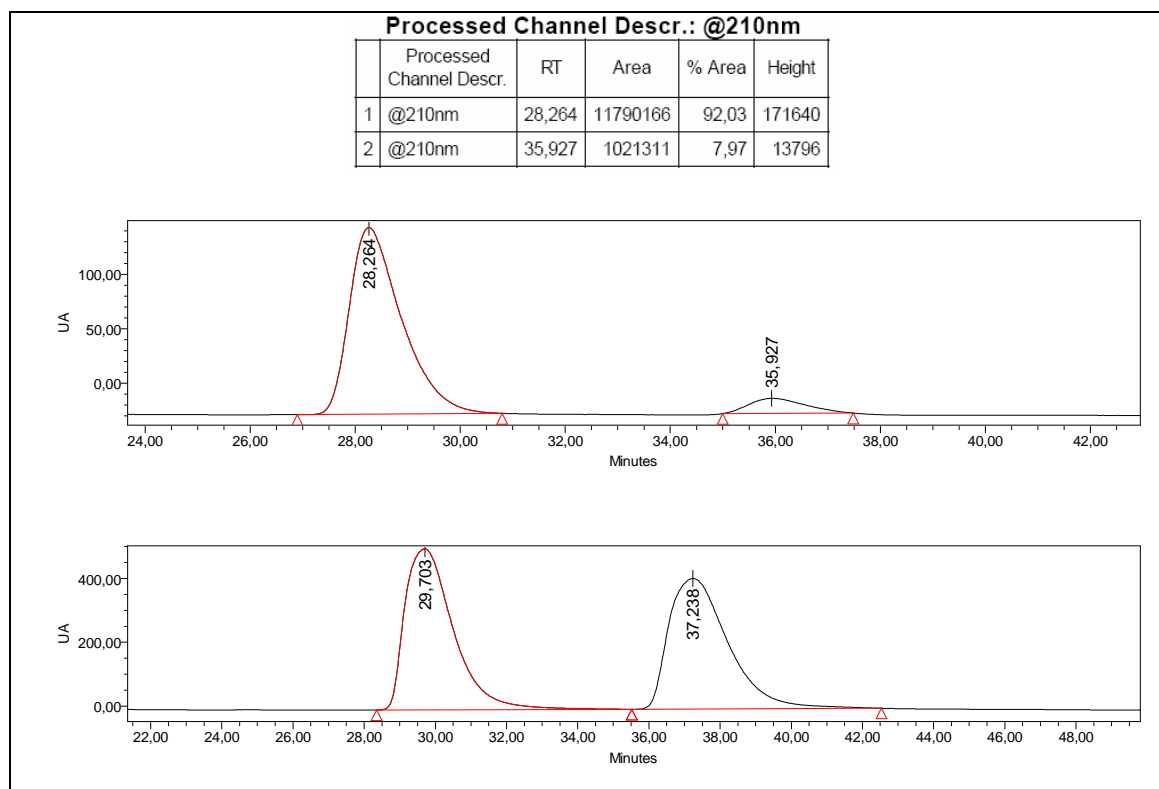
Processed Channel Descr.: @210nm

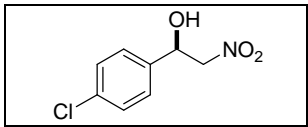
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	@210nm	16,308	16948664	94,41	343315
2	@210nm	18,699	1004084	5,59	21370

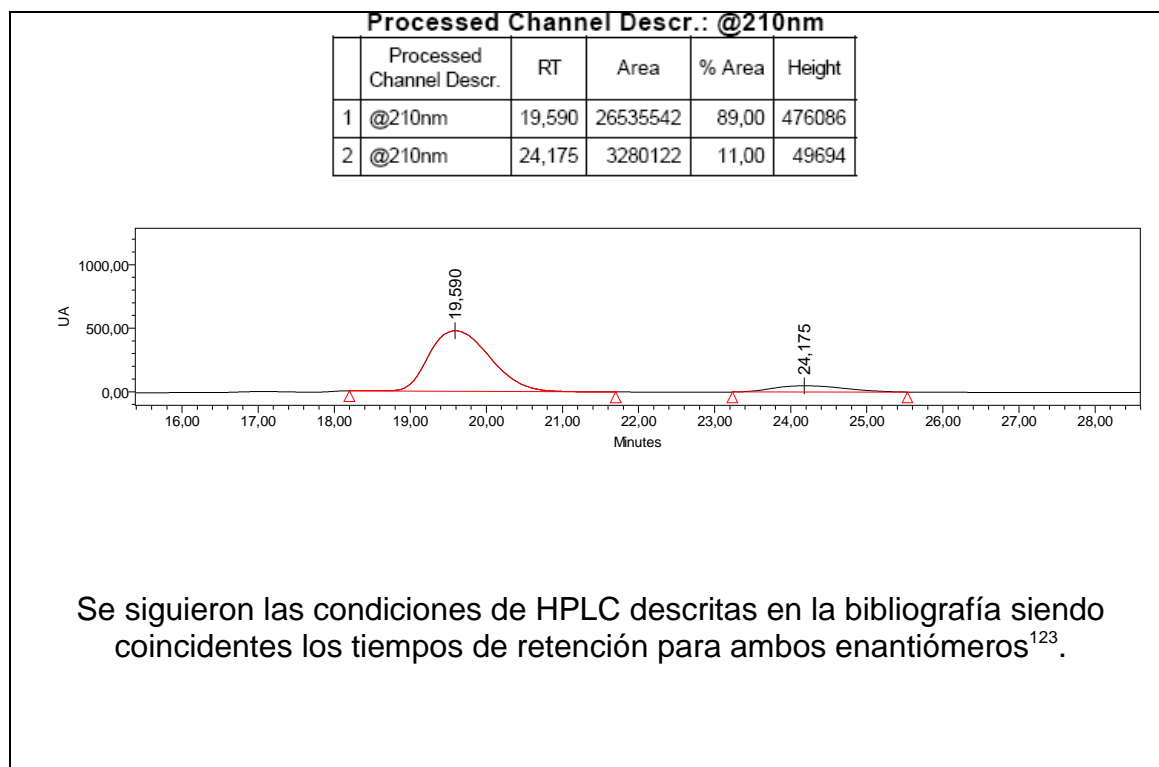


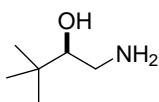
Se siguieron las condiciones de HPLC descritas en la bibliografía siendo coincidentes los tiempos de retención para ambos enantiómeros¹²³.

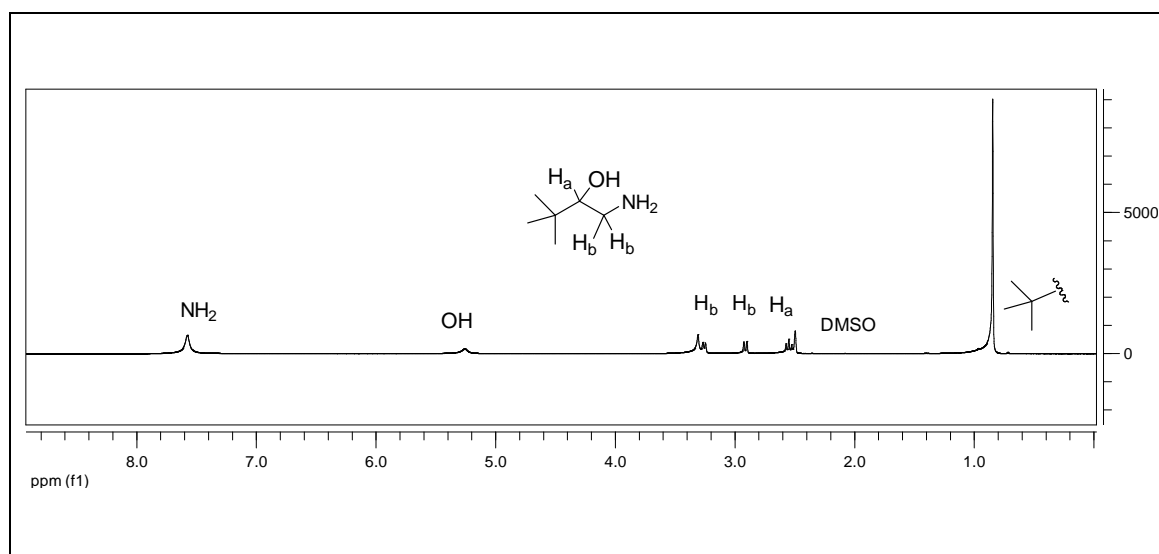
Compuesto: (3I) (R)-2-Nitro-1-(4-Nitrofenil) etanol.		
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 212.2
8.34-8.18 (m, 2H, ArH) 7.70-7.53 (m, 2H, ArH) 5.68-5.53 (dd, 1H, J= 7.1, 4.7 Hz CHOH) 4.65-4.50 (m, 2H, CH ₂ NO ₂) 3.32-3.10 (b, 1H, OH)	148.0 145.0 126.9 124.1 80.6 69.9	Rdto (%) 77
		P.Fus.(°C) ---
		Rotación óptica 84%ee $[\alpha]_D^{25} = -38.4$ (c= 1,3 CH ₂ Cl ₂). [Bib. ¹²³ -31.6,(c=1.05, CH ₂ Cl ₂), 78%ee]
Comentarios: Se siguió el procedimiento general B a -60°C utilizando 4-nitrobenzaldehído (1mmol). El producto es un aceite. Condiciones de HPLC Chiralcel OD 85:15 hex: ¹ PrOH, 0.5ml/min; (R) t _r , 32.5min; (S) t _r , 41min.		



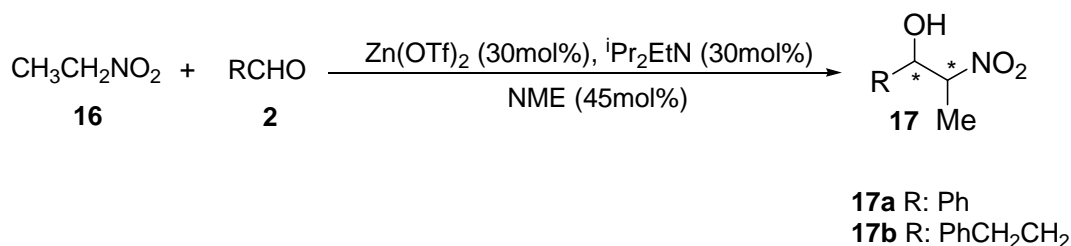
Compuesto: (3m) (R)-1-4-(Clorofenil)-2-nitroetanol.		
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 201.6
7.39-7.32 (m, 4H, ArH) 5.44-5.41 (m, 1H, CHOH) 4.56-4.48 (m, 2H, CH ₂ NO ₂) 3.20-3.10 (b, 1H, OH)	136.4 134.8 129.1 127.4 81.0 70.1	Rdto (%) 50
		P.Fus.(°C) ---
		Rotación óptica 78%ee $[\alpha]_D^{25} = -28.4$ (c= 1,2 CH ₂ Cl ₂). [Bib. ¹²³ -37.6,(c=2.03, CH ₂ Cl ₂), 90%ee.)]
Comentarios: Se siguió el procedimiento general B a -60°C utilizando 4-cloro- benzaldehído (1mmol).El producto es un aceite. Condiciones de HPLC Chiralcel OD 85:15 hex: ¹ PrOH, 0.5ml/min; (R) t _r , 19.5min; (S) t _r , 24min.		



Compuesto: (15) (R)-1-Amino-3,3-dimetilbutan-2-ol		
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 117.2
3,47 (m, 1H, CHOH) 3.30-3.18 (d, 1H, J= 11,0 Hz, CH ₂ NO ₂) 2.95-2.80 (d, 1H, J= 12,2 Hz, CH ₂ NO ₂) 2.18-2.69 (m, 3H, NH ₂ , OH) 0.88 (s, 9H, C(CH ₃) ₃)	80.0 43.2 34.6 26.5	Rdto (%) 92
¹ H-RMN (200 MHz, DMSO)		P.Fus.(°C) 77-78
7.42 (b, 2H, NH ₂) 5.28 (b, 1H, OH) 3.28-3.23 (d, 1H, J=10,6Hz CH ₂ NO ₂) 2.95-2.87 (d, 1H, J=12,5Hz CH ₂ NO ₂) 2.57-2.51 (m, 1H, CHOH) 0.84 (s, 9H, C(CH ₃) ₃)		Rotación óptica enant. R: 98%ee [α] _D ²⁵ = -26.2 (c= 0,5 EtOH). enant. S: 98%ee [α] _D ²⁵ = +25.9 (c= 0,47 EtOH). [Bib. enant. S +24.7,(c=0.5, EtOH), 96%ee.]
Comentarios: Se siguió el procedimiento general utilizando (<i>R</i>)-3,3-Dimetil-1-nitrobutan-2-ol 3g (5mmol). El producto es un sólido. El enantiómero opuesto se preparó con el mismo procedimiento utilizando (<i>S</i>)-3,3-Dimetil-1-nitrobutan-2-ol ent.3g (5mmol). Rto. 90%. Bib.: B. T. Cho, S. K. Kang, S. H. Shin, <i>Tetrahedron: Asymm.</i> 2002 , 13, 1209 – 1217.		



4.3.2 Reacción de Henry con nitroetano



Procedimiento general.

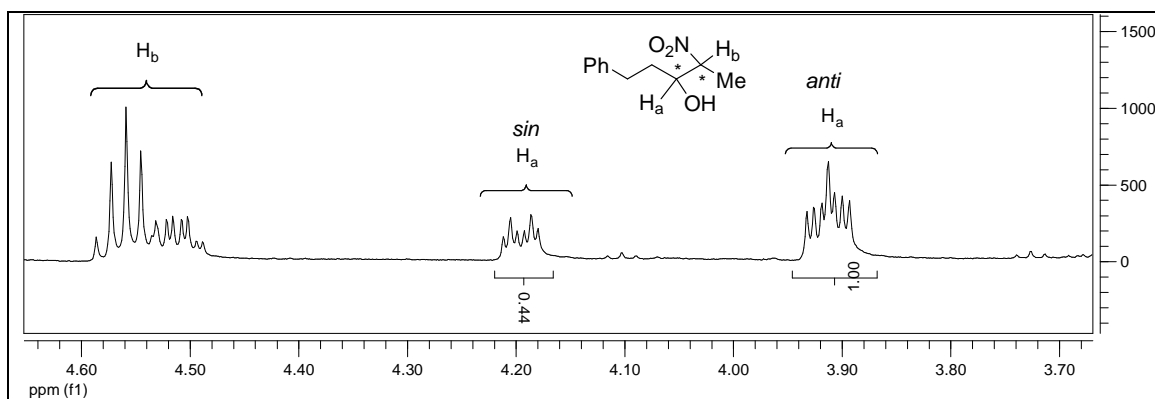
Método A.

Sobre una suspensión de Zn(OTf)₂ (108mg, 0,3mmol) en CH₃CH₂NO₂ (1mL) se adicionó diisopropiletilamina (54 μL, 0,3mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después se adicionó (1S,2R)-N-Metilefedrina (80,6mg, 0,45mmol) y se agitó la mezcla durante dos horas adicionales a la misma temperatura. Seguidamente, se adicionó el co-disolvente especificado en cada caso, se enfrió el medio de reacción a -20°C y se adicionó el correspondiente aldehído (1mmol) mediante inyección. La mezcla resultante se dejó en agitación a la misma temperatura durante 16 – 18 horas y después se trató con NH₄Cl (1mL), se extrajo con dietil éter (3 x 5mL) y la combinación de las fases orgánicas se lavó con HCl 12N (2 x 1mL) y NH₄Cl (1 x 1mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida.

Método B.

Se siguió el mismo procedimiento que en el método A, pero las cantidades de los reactivos variaron, siendo las siguientes: Zn(OTf)₂ (363,6mg, 1mmol); CH₃NO₂ (1mL); ⁱPr₂EtN (180 μL, 1mmol); (1S,2R)-N-Metilefedrina (268,9mg, 1,5mmol). Además, se adicionó CH₂Cl₂ en el momento de enfriar el medio de reacción a la temperatura establecida y adicionar el correspondiente aldehído (1mmol).

Compuesto: (17a) 2-Nitro-5-fenil-3-pentanol.		
¹ H-RMN (<i>anti</i>) (200 MHz, CDCl ₃)	¹ H-RMN (<i>sin</i>) (200MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 209.2
7.18-7.40 (m, 5H) 4.52-4.60 (m, 1H) 3.85-3.96 (m, 1H) 2.64-3.01 (m, 2H) 2.31 (s, 1H) 1.70-1.95 (m, 2H) 1.55 (d, 3H, J = 6.7 Hz)	7.18-7.40 (m, 5H) 4.48-4.53 (m, 1H) 4.15-4.24 (m, 1H) 2.64-3.01 (m, 2H) 2.30 (s, 1H) 1.70-1.95 (m, 2H) 1.56 (d, 3H, J = 6.9 Hz)	Rdto (%) 80
		P.Fus.(°C) ---
		Relación <i>sin:anti</i> ¹²⁶ 35:65
Comentarios: a) Se siguió el procedimiento general A sin co-disolvente y utilizando hidrocinnamaldehído (1mmol).		



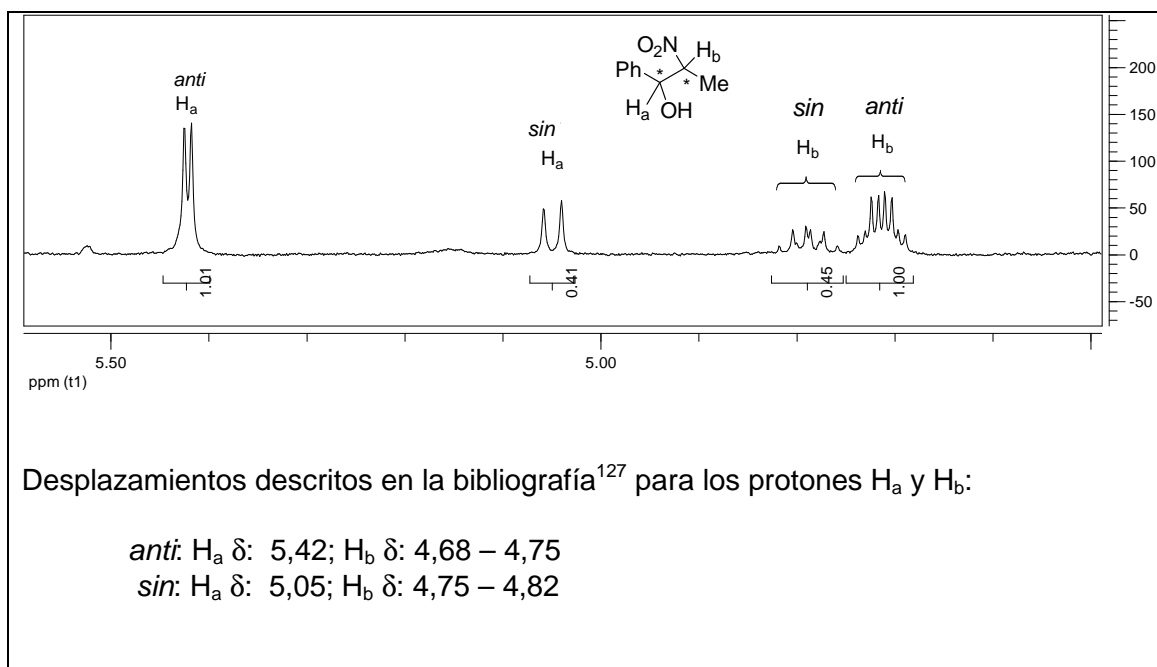
Desplazamientos descritos en la bibliografía¹²⁶ para los protones H_a y H_b:

anti: H_a δ: 3,85 – 3,96; H_b δ: 4,44 – 4,63

sin: H_a δ: 4,15 – 4,24; H_b δ: 4,44 – 4,63

¹²⁶ R. Ballini, G. Bosica, E. Marcantoni, P. Vita, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5854 – 5857

Compuesto: (17b) 2-Nitro-1-fenil-1-propanol.		
¹ H-RMN (<i>anti</i>) (200 MHz, CDCl ₃)	¹ H-RMN (<i>sin</i>) (200MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 181.2
7.80-7.30 (m, 5H) 5.42 (d, 1H, J= 5.4 Hz) 4.74-4.68 (m, 1H) 2.90 (s, 1H) 1.51 (d, 3H, J = 6.8 Hz)	7.80-7.30 (m, 5H) 5.04 (d, 1H, J= 9.0 Hz) 4.82-4.75 (m, 1H) 2.72 (s, 1H) 1.40 (d, 3H, J = 5.5 Hz)	Rdto (%) Método A: 82 Método B: 25 P.Fus.(°C) ---
		Relación <i>sin:anti</i> ¹²⁷ Método A: 30:70 Método B: 38:62
Comentarios: Se siguió el procedimiento general A sin co-disolvente y utilizando benzaldehído (1mmol). b) Se siguió el procedimiento general B con CH ₂ Cl ₂ a -60°C y utilizando benzaldehído (1mmol).		



¹²⁷ T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2054 – 2055.

4.3.3 Estudio de efectos no lineales

Se prepararon 4 muestras de NME de diferente exceso enantiomérico cada una por mezclado de (+)-NME (99% ee, de la casa comercial Aldrich) y (-)-NME (99% ee, de la casa comercial Aldrich) en diferentes proporciones, como sigue:

A: 60 mg de (+)-NME y 40mg de (-)-NME (20% ee)

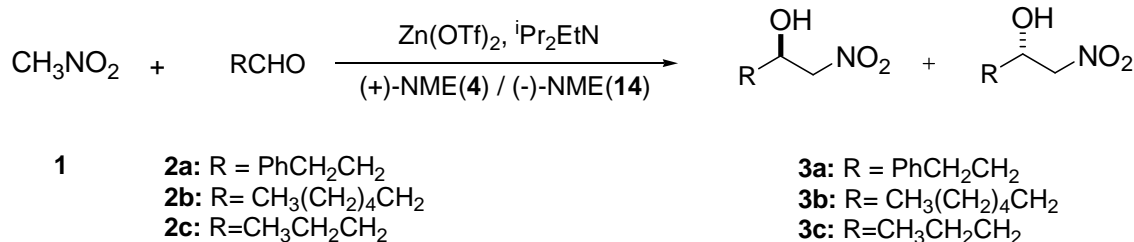
B: 70 mg de (+)-NME y 30mg de (-)-NME (40% ee)

C: 80 mg de (+)-NME y 20mg de (-)-NME (60% ee)

D: 90 mg de (+)-NME y 10mg de (-)-NME (80% ee)

La mezcla en cada caso fue disuelta en CH_2Cl_2 y después el disolvente fue eliminado por evaporación a presión reducida. Los sólidos resultantes fueron triturados en mortero antes de ser empleados en las reacciones.

Las correspondientes reacciones se llevaron a cabo siguiendo el Metodo A del procedimiento general descrito en el apartado 4.3.1, obteniéndose los siguientes resultados:

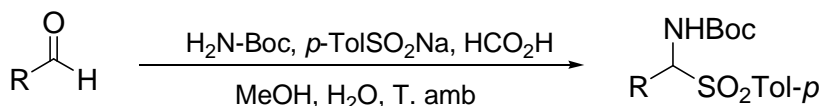


%ee (+)-NME 4	%ee ^b Producto, 3a	%ee Producto, 3b	%ee Producto, 3c
0	0	0	0
20	34	40	40
40	60	52	60
60	80	70	70
80	80	80	82
100	90	92	92

a) Reacciones llevadas a cabo a escala de 1mmol de aldehído utilizando CH_3NO_2 (18.5mmol, 1ml), Zn(OTf)_2 (0.3mmol), $^i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (0.3mmol) y una mezcla de (+)-NME **4** / (-)-NME **14** (0.45mmol). b) Exceso enantiomérico determinado por HPLC (ver condiciones en anexo).

4.4 Reacción aza-Henry

4.4.1 Preparación de *N*-Boc- α - amidosulfonas

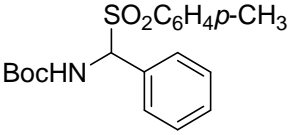


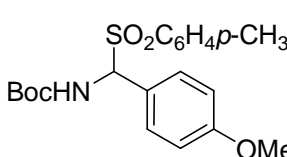
30a R: Ph	30h R: PhCH ₂ CH ₂
30b R: 4-MeO-Ph	30i R: CH ₃ CH ₂
30c R: 4-Cl-Ph	30j R: CH ₃ CH ₂ CH ₂
30d R: 4-CF ₃ -Ph	30k R: CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂
30e R: 3-NO ₂ -Ph	30l R: (CH ₃) ₂ CHCH ₂
30f R: 1-Naftilo	30m R: (CH ₃) ₂ CH
30g R: 1-Furilo	30n R: C ₆ H ₁₁

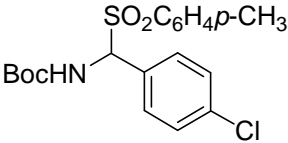
Procedimiento general¹²⁸

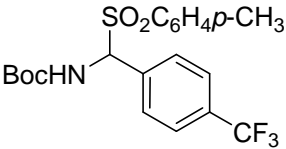
Sobre una disolución de carbamato de *terc*-butilo (5.86 g, 50 mmol) en una mezcla de agua (100 mL) y metanol (50mL) se adicionó *p*-toluensulfonato sódico (22 g, 124 mmol), y el aldehído correspondiente (recién destilado, 100 mmol). A continuación se añadió ácido fórmico (20 mL), y la mezcla fue agitada a 70 °C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante toda la noche para los aldehídos alifáticos (2-3 días los aromáticos). Transcurrido este tiempo la mezcla fue filtrada a vacío, y el sólido obtenido se lavó sucesivas veces con agua a 20°C y Et₂O. Después el sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL) y se secó sobre MgSO₄. Tras evaporar el disolvente a presión reducida se obtuvo el producto en forma de sólido blanco.

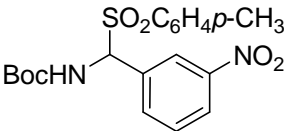
¹²⁸ a) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Landa, M. C. González-Rego, J. M. García, A. González, J. M. Odriozola, M. Martín-Pastor, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8637 – 8643. b) C. Palomo, M. Oiarbide, M. C. González-Rego, A. K. Sharma, J. M. García, A. González, C. Landa, A. Linden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1063 – 1065

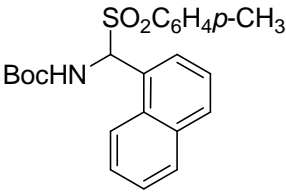
Compuesto: (±)-1-<i>tert</i>-butoxicarbonilamino-1-fenilmetilsulfonato de <i>p</i>-tolilo		N° Referencia 30a				
		P.M. (dalton) 361.4 <hr/> Rto (%) 70 <hr/> P.Fus.(°C) 167-168 Bib.: 170°C				
Fórmula Molecular $C_{19}H_{23}O_4NS$	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 63.14	H: 6.43	N: 3.87	C: 62.92	H: 6.45	N: 3.88
IR (cm ⁻¹)	3364 (NH), 1697 (CO)					
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δppm) CDCl ₃ 7.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H, ArH) 7.44 (m, 5H, ArH) 7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H, ArH) 5.95-5.79 (m, 2H, CHSO ₂ y NH) 2.44 (s, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄) 1.28 (s, 9H, (CH ₃) ₃ C)			¹³ C-RMN (δppm) CDCl ₃ 153.4 144.9 142.4 133.7 130.0 129.6 129.5 128.8 128.6 81.0 73.9 28.0 21.6			
Comentario: Sólido blanco. Bib.: a) T. Mecozzi, M. Petrini, <i>J. Org. Chem.</i> 1999 , <i>64</i> , 8970 – 8972. b) A. M. Kanazawa, J-N. Denis, A. E. Greene, <i>J. Org. Chem.</i> 1984 , <i>49</i> , 1238 – 1240.						

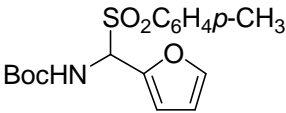
Compuesto: (±)-1-<i>tert</i>-butoxicarbonilamino-1-(4-metoxi)metilsulfonato de <i>p</i>-tolilo		Nº Referencia 30b				
		P.M. (dalton) 391.5 Rto (%) 68 P.Fus.(°C) 170-172				
Fórmula Molecular $C_{20}H_{25}NO_5S$	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 61.36	H: 6.44	N: 3.58	C: 61.30	H: 5.60	N: 3.60
IR (cm ⁻¹)	3346 (NH), 1680 (CO)					
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δppm) CDCl ₃ 7.78 (d, 2H, J = 7.7 Hz, ArH) 7.36-6.91 (m, 6H, ArH) 5.84-5.78 (m, 2H, NH y CHSO ₂) 3.83 (s, 3H, OCH ₃) 2.42 (s, 3H, CH ₃) 1.26 (s, 9H, C(CH ₃) ₃)			¹³ C-RMN (δppm) CDCl ₃ 160.7 153.5 144.8 133.9 132.1 130.2 129.6 129.4 121.8 114.1 80.9 73.4 55.3 27.9 21.6			
Comentario: Sólido blanco. A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2002 , 124, 12964 – 12965.						

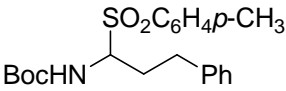
Compuesto: (±)-1-<i>tert</i>-butoxicarbonilamino-1-(4-clorofenil) metilsulfonato de <i>p</i>-tolilo		Nº Referencia 30c			
		P.M. (dalton) 395.9			
		Rto (%) 68			
		P.Fus.(°C) 181-182			
Fórmula Molecular	Análisis Elemental				
C ₁₉ H ₂₂ O ₄ NSCl	Calculado (%)		Encontrado (%)		
	C: 57.64	H: 5.60	N: 3.54	C: 57.79	H: 5.62
IR (cm ⁻¹)	3352 (NH), 1685 (CO)				
MS m/z (rel.int)					
¹ H-RMN (δppm) CDCl ₃		¹³ C-RMN (δppm) CDCl ₃			
7.82 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H, ArH)		153.5			
7.60-7.25 (m, 6H, ArH)		145.3			
6.00-5.60 (m, 2H, NH y CHSO ₂)		136.0			
2.47 (s, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄)		133.2			
1.30 (s, 9H, (CH ₃) ₃ C)		130.2			
		129.8			
		129.5			
		128.9			
		81.3			
		73.3			
		27.9			
		21.6			
Comentario: Sólido blanco. Bib.: a) T. Mecozzi, M. Petrini, <i>J. Org. Chem.</i> 1999 , <i>64</i> , 8970 – 8972. b) A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2002 , <i>124</i> , 12964 – 12965.					

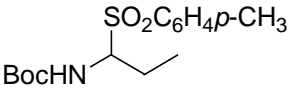
Compuesto: (±)-1-<i>tert</i>-butoxicarbonilamino-1-(4-trifluorometil) metilsulfonato de <i>p</i>-tolilo		Nº Referencia 30d				
		P.M. (dalton) 429,1 Rto (%) 76 P.Fus.(°C) 175-176				
Fórmula Molecular $C_{20}H_{22}F_3NO_4S$	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 55.93	H: 5.16	N: 3.26	C: 55.88	H: 5.19	N: 3.29
IR (cm ⁻¹)	3285 (NH), 1690 (CO)					
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δppm) CDCl ₃ 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 2H, ArH) 7.65-7.25 (m, 6H, ArH) 6.10-5.65 (m, 2H, NH y CHSO ₂) 2.48 (s, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄) 1.31 (s, 9H, (CH ₃) ₃ C)			¹³ C-RMN (δppm) CDCl ₃ 162.7 153.5 144.8 133.9 131.3 130.2 129.7 129.3 124.5 121.2 80.9 73.4 27.9 21.6			
Comentario: Sólido blanco. Bib.: a) T. Mecozzi, M. Petrini, <i>J. Org. Chem.</i> 1999 , <i>64</i> , 8970 – 8972. b) B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2004 , <i>126</i> , 3418 – 3419.						

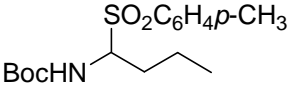
Compuesto: (±)-1-tert-butoxicarbonilamino-1-(3-nitro) metilsulfonato de p-tolilo		N° Referencia 30e				
		P.M. (dalton) 406,1 Rto (%) 60 P.Fus.(°C) 185-186				
Fórmula Molecular $C_{19}H_{22}N_2O_6S$	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 56.15	H: 5.46	N: 6.89	C: 56.22	H: 5.53	N: 6.81
IR (cm ⁻¹)						
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δppm) CDCl ₃ 8.25-8.20 (m, 2H, ArH) 7.70-7.25 (m, 6H, ArH) 6.8-5.65 (m, 2H, NH y CHSO ₂) 2.49 (s, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄) 1.32 (s, 9H, (CH ₃) ₃ C)			¹³ C-RMN (δppm) CDCl ₃ 156.1 147.3 143.5 143.1 136.0 135.5 133.2 130.2 129.5 129.2 123.3 81.4 73.4 28.0 21.8			
Comentario: Sólido blanco. Bib.: a) T. Mecozzi, M. Petrini, <i>J. Org. Chem.</i> 1999 , <i>64</i> , 8970 – 8972. b) B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2004 , <i>126</i> , 3418 – 3419.						

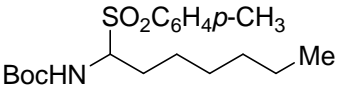
Compuesto: (±)-1-tert-butoxicarbonilamino-1-(1-naftil) metilsulfonato de p-tolilo		Nº Referencia 30f				
		P.M. (dalton) 411,5 <hr/> Rto (%) 40 <hr/> P.Fus.(°C) 189-192				
Fórmula Molecular $C_{23}H_{25}NO_4S$	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 67.13	H: 6.12	N: 3.40	C: 67.09	H: 6.20	N: 3.45
IR (cm ⁻¹)	2996 (NH) 1709 (CO)					
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δppm) CDCl ₃			¹³ C-RMN (δppm) CDCl ₃			
8.17 (1H, d, J = 8.6Hz, ArH)			153.7 21.3			
7.99-7.79 (m, 5H, ArH)			137.4			
7.66-7.48 (m, 5H, ArH)			133.8			
6.86 (d, 1H, J = 10.4 Hz)			133.6			
5.95 (d, 1H, J = 10.6 Hz)			131.7			
2.50 (s, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄)			130.4			
1.27 (9H, s, C(CH ₃) ₃)			129.4			
			129.0			
			128.7			
			127.3			
			127.0			
			126.6			
			126.1			
			125.1			
			122.8			
			81.1			
			69.2			
			28.1			
Comentario: Sólido blanco. A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2002 , <i>124</i> , 12964 – 12965.						

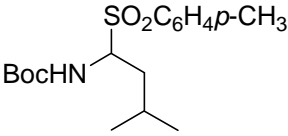
Compuesto: (±)-1-<i>tert</i>-butoxicarbonilamino-1-(1-furil) metilsulfonato de <i>p</i>-tolilo		N° Referencia 30g				
		P.M. (dalton) 351,1 <hr/> Rto (%) 57 <hr/> P.Fus.(°C) 173-175				
Fórmula Molecular $C_{17}H_{21}NO_5S$	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 58.10	H: 6.02	N: 3.99	C: 58.21	H: 6.12	N: 3.89
IR (cm ⁻¹)	2998 (NH) 1720 (CO)					
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δppm) CDCl ₃ 7.89 (d, 2H, J = 7.2 Hz, ArH) 7.60-7.55 (m, 2H, ArH) 7.47 (s, 1H, furilo H) 6.59-6.50 (m, 1H, furilo H) 6.43-6.41 (1H, m, furilo H) 6.01-5.86 (m, 2H, NH y CHSO ₂) 2.48 (s, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄) 1.27 (9H, s, C(CH ₃) ₃)			¹³ C-RMN (δppm) CDCl ₃ 153.5 144.3 142.8 136.6 134.1 129.4 129.1 112.1 111.0 81.2 68.8 27.8 21.4			
Comentario: Sólido blanco. A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2002 , 124, 12964 – 12965.						

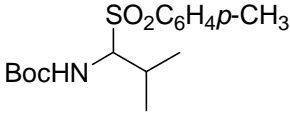
Compuesto: (±)-1-<i>tert</i>-butoxicarbonilamino-3-fenilpropilsulfonato de <i>p</i>-tolilo		Nº Referencia 30h				
		P.M. (dalton) 389.48 <hr/> Rto (%) 65 <hr/> P.Fus.(°C) 137-138 Bib.: 122°C				
Fórmula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 64.76	H: 7.00	N: 3.59	C: 64.52	H: 6.97	N: 3.61
IR (cm ⁻¹)	3346 (NH), 1717 (CO)					
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δppm) CDCl ₃ 7.75 (d, 2H, J = 8.3 Hz, ArH) 7.31 (d, 2H, J = 8.3 Hz, ArH) 7.27-7.12 (m, 5H, ArH) 5.10 (d, J = 10.6 Hz, 1H, NH) 4.81 (dd, J = 3.2 Hz, J' = 10.6 Hz, 1H, CHSO ₂) 2.97-2.43 (m, 2H, CH ₂ Ph) 2.41 (s, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄) 2.11-1.99 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ Ph) 1.24 (s, 9H, (CH ₃) ₃ C)			¹³ C-RMN (δppm) CDCl ₃ 153.6 144.7 139.7 133.6 133.0 129.2 128.4 128.3 126.3 80.6 70.3 31.6 28.1 27.9 21.6			
Comentario: Sólido blanco. Bib.: T. Mecozzi, M. Petrini, <i>J. Org. Chem.</i> 1999 , <i>64</i> , 8970 – 8972.						

Compuesto: (±)-1-tert-butoxicarbonilaminopropilsulfonato de <i>p</i>-tolilo		Nº Referencia 30i				
		P.M. (dalton) 313.38				
		Rto (%) 70				
		P.Fus.(°C) 104-105				
Fórmula Molecular C ₁₅ H ₂₃ O ₄ NS	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 57.49	H: 7.41	N: 4.47	C: 57.75	H: 7.42	N: 4.45
IR (cm ⁻¹)	3346 (NH), 1719 (CO)					
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δppm) CDCl ₃			¹³ C-RMN (δppm) CDCl ₃			
7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H, ArH)			154.2			
7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H, ArH)			144.8			
4.90 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz , 1H, NH)			134.9			
4.75 (td, <i>J</i> = 3.5 Hz, <i>J'</i> = 10.4 Hz, 1H, CHSO ₂)			129.6			
2.41 (s, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄)			129.1			
2.40-2.25 (m, 1H, HCH)			80.9			
1.70-1.65 (m, 1H, HCH)			72.1			
1.25 (s, 9H, (CH ₃) ₃ C)			27.9			
1.05 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂)			21.4			
			20.4			
			9.8			
Comentario: Sólido blanco. Bib.: T. Mecozzi, M. Petrini, <i>J. Org. Chem.</i> 1999 , <i>64</i> , 8970 – 8972.						

Compuesto: (±)-1-<i>tert</i>-butoxicarbonilaminobutilsulfonato de <i>p</i>-tolilo		Nº Referencia 30j				
		P.M. (dalton) 327.41				
		Rto (%) 60				
		P.Fus.(°C) 122				
Fórmula Molecular	Análisis Elemental					
C ₁₆ H ₂₅ O ₄ NS	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 58.69	H: 7.71	N: 4.28	C: 58.88	H: 7.73	N: 4.25
IR (cm ⁻¹)	3340 (NH), 1524 (CO)					
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δppm) CDCl ₃			¹³ C-RMN (δppm) CDCl ₃			
7.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H, ArH)			153.7			
7.30 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H, ArH)			144.6			
5.11 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz , 1H, NH)			133.7			
4.81 (td, <i>J</i> = 3.0 Hz, <i>J'</i> = 11.0 Hz, 1H, CHSO ₂)			129.4			
2.39 (s, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄)			129.1			
2.27-2.07 (m, 1H, HCH)			80.4			
1.81-1.28 (m, 3H, HCH, CH ₂ CH ₃)			70.5			
1.19 (s, 9H, (CH ₃) ₃ C)			28.2			
0.95 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂)			27.9			
			21.6			
			18.7			
			13.7			
Comentario: Sólido blanco. Bib.: T. Mecozzi, M. Petrini, <i>J. Org. Chem.</i> 1999 , <i>64</i> , 8970 – 8972.						

Compuesto: (±)-1-<i>tert</i>-butoxicarbonilaminoheptilsulfonato de <i>p</i>-tolilo		Nº Referencia 30k				
		P.M. (dalton) 369,5				
		Rto (%) 65				
		P.Fus.(°C) 121-122				
Fórmula Molecular C ₁₉ H ₃₁ NO ₄ S	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 61.76	H: 8.46	N: 3.79	C: 61.82	H: 8.50	N: 3.81
IR (cm ⁻¹)						
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δppm) CDCl ₃			¹³ C-RMN (δppm) CDCl ₃			
7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H, ArH)			153.8			
7.28 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, ArH)			144.5			
5.10 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H, NH)			133.4			
4.78 (td, <i>J</i> = 3.0 Hz, <i>J'</i> = 11.0 Hz, 1H, CHSO ₂)			129.3			
2.38 (s, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄)			129.1			
2.25-2.05 (m, 1H, HCH)			80.3			
1.96-1.85 (m, 1H, HCH)			70.6			
1.82-1.35 (m, 6H, CH ₂)			29.5			
1.32-1.20 (m, 2H, CH ₂)			29.0			
1.19 (s, 9H, (CH ₃) ₃ C)			28.2			
0.95 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂)			27.9			
			27.5			
			21.6			
			18.7			
			13.7			
Comentario: Sólido blanco. Bib.: T. Mecozzi, M. Petrini, <i>J. Org. Chem.</i> 1999 , <i>64</i> , 8970 – 8972.						

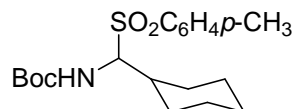
Compuesto: (±)-1-<i>tert</i>-butoxicarbonilamino-3-metilbutilsulfonato de <i>p</i>-tolilo		Nº Referencia 301				
		P.M. (dalton) 341.47 Rto (%) 85 P.Fus.(°C) 123-126 Bib.: 112°C				
Fórmula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 59.80	H: 7.97	N: 4.10	C: 59.84	H: 8.43	N: 4.39
IR (cm ⁻¹)						
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δppm) CDCl ₃ 7.79 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H, ArH) 7.32 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H, ArH) 5.10-4.70 (m, 2H, NH y CHSO ₂) 2.41 (s, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄) 2.15-1.90 (m, 1H, HCHCHS) 1.85-1.65 (m, 2H, HCHCHS y CH(CH ₃) ₂) 1.22 (s, 9H, (CH ₃) ₃ C) 1.00 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H, CH ₃ CH) 0.93 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H, CH ₃ CH)			¹³ C-RMN (δppm) CDCl ₃ 153.7 144.7 133.9 129.6 129.4 80.6 71.2 69.6 34.7 27.9 24.7 23.2 21.5			
Comentario: Sólido blanco. Bib.: T. Mecozzi, M. Petrini, <i>J. Org. Chem.</i> 1999 , <i>64</i> , 8970 – 8972.						

Compuesto: (±)-1-<i>tert</i>-butoxicarbonilamino-2-metilpropilsulfonato de <i>p</i>-tolilo		Nº Referencia 30m			
		P.M. (dalton) 327.41			
		Rto (%) 40			
		P.Fus.(°C) 116-117			
Fórmula Molecular	Análisis Elemental				
C ₁₆ H ₂₅ O ₄ NS	Calculado (%)		Encontrado (%)		
	C: 58.69	H: 7.71	N: 4.28	C: 58.83	H: 7.74
IR (cm ⁻¹)	3377 (NH), 1702 (CO)				
MS m/z (rel.int)					
¹ H-RMN (δppm) CDCl ₃ 7.76 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H, ArH) 7.32 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H, ArH) 5.12 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz , 1H, NH) 4.70 (dd, <i>J</i> = 3.1 Hz, <i>J</i> ' = 11.3 Hz, 1H, CHSO ₂) 2.81-2.71 (m, 1H, CH(CH ₂) ₂) 2.41 (s, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄) 1.25 (s, 9H, (CH ₃) ₃ C) 1.13 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H, CH ₃ CH) 1.07 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H, CH ₃ CH)		¹³ C-RMN (δppm) CDCl ₃ 154.0 144.5 134.8 129.5 128.8 80.5 74.0 27.9 26.7 21.6 20.7 16.9			
Comentario: Sólido blanco. Bib.: T. Mecozzi, M. Petrini, <i>J. Org. Chem.</i> 1999 , <i>64</i> , 8970 – 8972.					

Compuesto:

(±)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-2-ciclohexilsulfonato de *p*-tolilo

Nº Referencia

30n

P.M. (dalton)

367,5

Rto (%)

40

P.Fus.(°C)

130-131

Bib.: 134°C

Fórmula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₁₉ H ₂₉ NO ₄ S	C: 62.10	H: 7.95	N: 3.81	C: 62.20	H: 8.07

IR (cm ⁻¹)	
------------------------	--

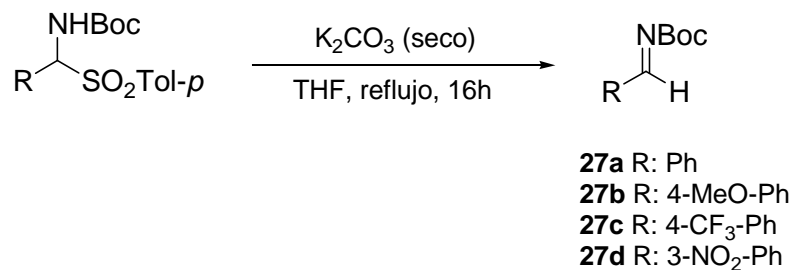
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δppm) CDCl ₃
7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H, ArH)
7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H, ArH)
5.12 (m, 1H, NH)
4.70 (m, 1H, CHSO ₂)
1.92-1.42 (m, 5H, ciclo)
2.41 (s, 3H, CH ₃ C ₆ H ₄)
1.25 (s, 9H, (CH ₃) ₃ C)
1.30-0,97 (m, 6H, ciclo)

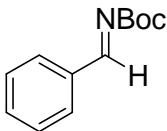
¹³ C-RMN (δppm) CDCl ₃
154.5
143.8
134.9
129.7
128.6
80.3
74.2
28.2
27.9
27.7
27.5
26.7
25.8
25.7
20.7

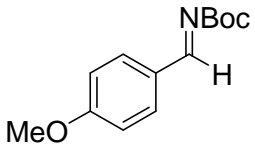
Comentario: Sólido blanco. Bib.: T. Mecozzi, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970 – 8972.

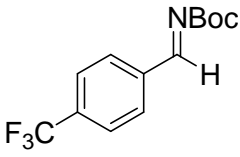
4.4.2 Preparación de N-Boc-aldiminas

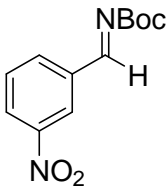


Sobre una suspensión de K₂CO₃ seco (8g) en THF anhidro (100mL) y bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó la correspondiente N-Boc- α -amido sulfona (10mmol) y se calentó la suspensión resultante a reflujo durante 16 horas. Después se dejó enfriar la mezcla hasta alcanzar la temperatura ambiente, se filtró sobre un lecho de celita y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se redisolvió en CH₂Cl₂ (20mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. La N-Boc imina obtenida se almacenó en atmósfera de nitrógeno durante varios días sin indicios de degradación.

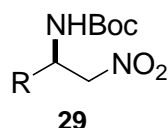
Compuesto: bencilidencarbamato de <i>tert</i>-butilo		Nº Referencia 28a				
		P.M. (dalton) 207,3 ----- Rto (%) 45				
Fórmula Molecular	Análisis Elemental					
C ₁₂ H ₁₇ NO ₂	Calculado (%)		Encontrado (%)			
	C:	H:	N:	C:	H:	N:
IR (cm ⁻¹)						
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δppm) CDCl ₃ 8.87 (s, 1H, CH) 7.93-7.43 (m, 5H, ArH) 1.59 (s, 9H, C(CH ₃) ₃)	¹³ C-RMN (δppm) CDCl ₃ 169.8 162.7 134.1 133.4 130.2 128.8 82.4 27.8					
Comentario: aceite. Bib.: A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2002 , 124, 12964 – 12965.						

Compuesto: 4-metoxibencilidencarbamato de <i>tert</i>-butilo	N° Referencia 28b					
	P.M. (dalton) 237,3 <hr style="width: 50%; margin: 0 auto;"/> Rto (%) 50					
Fórmula Molecular $C_{13}H_{19}NO_3$	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C:	H:	N:	C:	H:	N:
IR (cm ⁻¹)						
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δppm) CDCl ₃ 8.88 (s, 1H,CH) 7.86 (d, 2H, J = 8.7 Hz, ArH) 6.99 (d, 2H, J = 8.7 Hz, ArH) 3.85 (s, 3H,OCH ₃) 1.56 (s, 9H, C(CH ₃) ₃)	¹³ C-RMN (δppm) CDCl ₃ 169.9 164.2 162.7 132.6 126.9 114.3 81.7 55.6 27.9					
Comentario: Sólido blanco. Bib.: A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2002 , 124, 12964 – 12965.						

Compuesto: 4-(trifluorometil)bencilidencarbamato de <i>terc</i>-butilo	N° Referencia 28c					
	P.M. (dalton) 252,3 <hr style="border: 0.5px dotted black;"/> Rto (%) 43					
Fórmula Molecular $C_{12}H_{16}N_2O_4$	Análisis Elemental					
	Calculado (%)		Encontrado (%)			
	C:	H:	N:	C:	H:	N:
IR (cm ⁻¹)						
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δppm) CDCl ₃ 8.86 (s, 1H, ArH) 8.02 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H, ArH) 7.74 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H, ArH) 1.61 (s, 9H)	¹³ C-RMN (δppm) CDCl ₃ 167.8 162.5 137.4 134.7 130.5 126.8 126.2 83.2 28.1					
Comentario: Sólido blanco. Bib.: B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2004 , 126, 3418 – 3419.						

Compuesto: 3-nitrobenzilidencarbamato de <i>tert</i>-butilo	N° Referencia 28d												
	P.M. (dalton) 252,3 <hr style="border: 0; border-top: 1px dashed black;"/> Rto (%) 50												
Fórmula Molecular C₁₂H₁₆N₂O₄	Análisis Elemental												
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3" style="text-align: center;">Calculado (%)</th> <th colspan="3" style="text-align: center;">Encontrado (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">C:</td> <td style="text-align: center;">H:</td> <td style="text-align: center;">N:</td> <td style="text-align: center;">C:</td> <td style="text-align: center;">H:</td> <td style="text-align: center;">N:</td> </tr> </tbody> </table>	Calculado (%)			Encontrado (%)			C:	H:	N:	C:	H:	N:
Calculado (%)			Encontrado (%)										
C:	H:	N:	C:	H:	N:								
IR (cm ⁻¹)													
MS m/z (rel.int)													
¹ H-RMN (δppm) CDCl ₃ 8.89 (s, 1H, CH) 8.76-8.25 (m, 3H, ArH) 7.72 (dd, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, ArH) 1.61 (s, 9H)	¹³ C-RMN (δppm) CDCl ₃ 166.6 162.1 148.9 136.1 135.5 130.2 127.7 124.8 83.4 28.1												
Comentario: aceite. Bib.: B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2004 , 126, 3418 – 3419.													

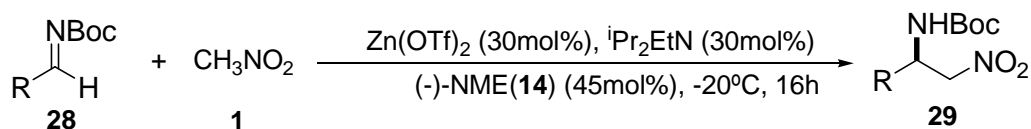
4.4.3 Reacción aza-Henry con nitrometano



29a R: Ph	29h R: PhCH ₂ CH ₂
29b R: 4-MeO-Ph	29i R: CH ₃ CH ₂
29c R: 4-Cl-Ph	29j R: CH ₃ CH ₂ CH ₂
29d R: 4-CF ₃ -Ph	29k R: CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂
29e R: 3-NO ₂ -Ph	29l R: (CH ₃) ₂ CHCH ₂
29f R: 1-Naftilo	29m R: (CH ₃) ₂ CH
29g R: 1-Furilo	29n R: C ₆ H ₁₁

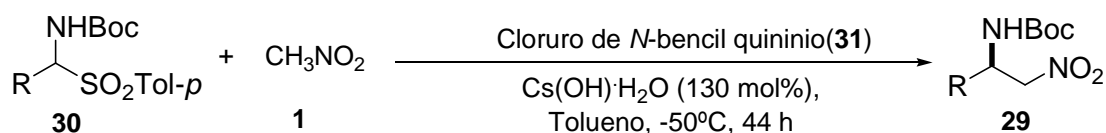
Procedimiento general.

Método A.



Sobre una suspensión de Zn(OTf)₂ (108mg, 0,3mmol) en CH₃NO₂ (1mL) se adicionó diisopropiletilamina (54 μL, 0,3mmol) y la suspensión amarilla resultante de agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después se adicionó (1R,2S)-N-metilefedrina (80,6mg, 0,45mmol) y se agitó la mezcla durante dos horas adicionales a la misma temperatura. Seguidamente, se enfrió el medio de reacción a -20°C, se adicionó la correspondiente N-Boc-imina (1mmol) mediante inyección y la suspensión resultante se dejó en agitación a la misma temperatura durante 16 – 18 horas. La reacción se trató con NH₄Cl (1mL), se extrajo con dietil éter (3 x 5mL) y la combinación de las fases orgánicas se lavó con HCl 12N (2 x 1mL) y NH₄Cl (1 x 1mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida.

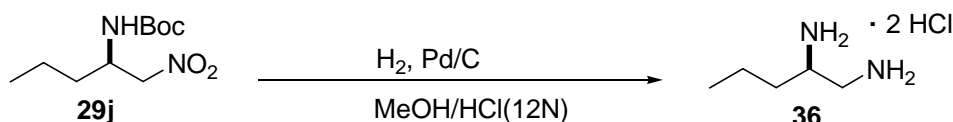
Método B.



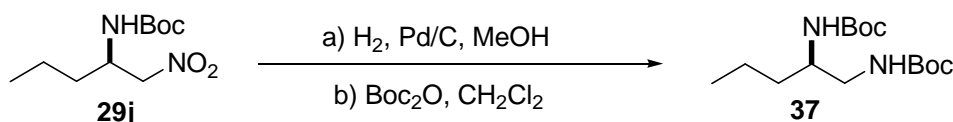
Sobre una suspensión de la correspondiente α-amido sulfona (0,5mmol) y cloruro de N-bencil quininio **31** (27mg, 0,06mmol) en tolueno (1,5mL) se adicionó

CH_3NO_2 (**mL**2,5mmol). Seguidamente se enfrió el medio de reacción a -50°C y se adicionó $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (101mg, 0,65mmol). Después de 40 horas de agitación a la misma temperatura se adicionó HCl 0,1N (1,5mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 2 mL). La combinación de las fases orgánicas se lavó con HCl 0,1N (1 x 2mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida.

Determinación de la configuración absoluta.

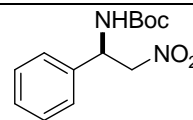


Sobre una disolución de (2R)-1-Nitropentan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo **29j** (0,2g, 1mmol) en metanol (1,5mL) y HCl 12N (0,3mL) se adicionó Pd/C activado (10%, 0,02 g) y se saturó la atmósfera del medio de reacción con hidrógeno y se dejó la suspensión en agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición total del producto de partida (20h). Una vez finalizada la reacción, la suspensión fue filtrada sobre un lecho de celita, se lavó con metanol (5mL) y el disolvente fue evaporado a presión reducida. Se obtuvieron 0,1g de un sólido blanco en un 90% de rendimiento.



Sobre una disolución de (2R)-1-Nitropentan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo **29j** (0,9g, 4mmol) en metanol (4mL) se adicionó Pd/C activado (10%, 0,02 g) y se saturó la atmósfera del medio de reacción con hidrógeno y se dejó la suspensión en agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición total del producto de partida (20h). Una vez finalizada la reacción, la suspensión fue filtrada sobre un lecho de celita, se lavó con metanol (5mL) y el disolvente fue evaporado a presión reducida. Del crudo resultante (0,8g, 99%) se tomó una alícuota de 0,2g (1mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (2mL) y se adicionó $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0,3g, 1,5mmol) a temperatura ambiente y la disolución fue agitada a la misma temperatura durante 2 horas. El crudo obtenido después de evaporar el disolvente a presión reducida fue purificado por cromatografía de columna. Se obtuvieron 0,2g del producto dibocado en un 95% de rendimiento.

Compuesto: **(29a)**
(2R)-1-Nitro-2-fenilet-2-ilcarbato de terc-butilo

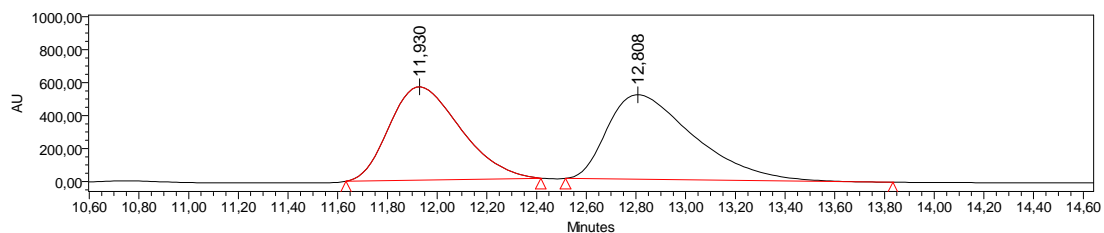
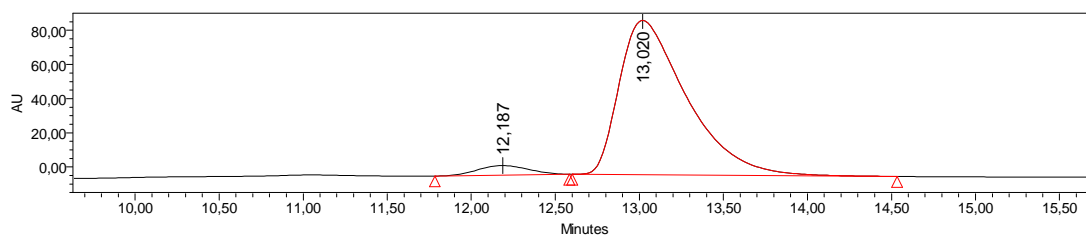


¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 266.3
7.39 (1H, d, <i>J</i> = 7.0 Hz)	153.8	Rdto (%) Método A:80 Método B:79
7.36 (1H, d, <i>J</i> = 7.5 Hz)	136.9	P.Fus.(°C) 105-106
7.32 (2H, d, <i>J</i> = 7.0 Hz)	129.0	Rotación óptica Método A: 95%ee Método B: 91%ee
7.26 (1H, br s)	128.5	[α] _D ²⁵ = -20.1 (c 1.0, CHCl ₃)
5.38 (1H, br s)	126.3	[Bib.: ¹²⁹ [α] _D ²⁵ = -26.5 (c 1.0, acetone)
5.29 (1H, br s)	81.3	
4.86 (1H, br s)	78.7	
4.72 (1H, t, <i>J</i> = 4.5 Hz)	52.7	
1.45 (9H, s)	28.1	

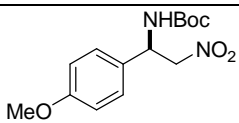
Comentarios: Se obtuvo un sólido blanco.
 Condiciones de HPLC: chiralpak IA; hexano:iPrOH 90:10; 1.0 mL/min) Rt_{major} = 12.0 min, Rt_{minor} = 13.0 min.

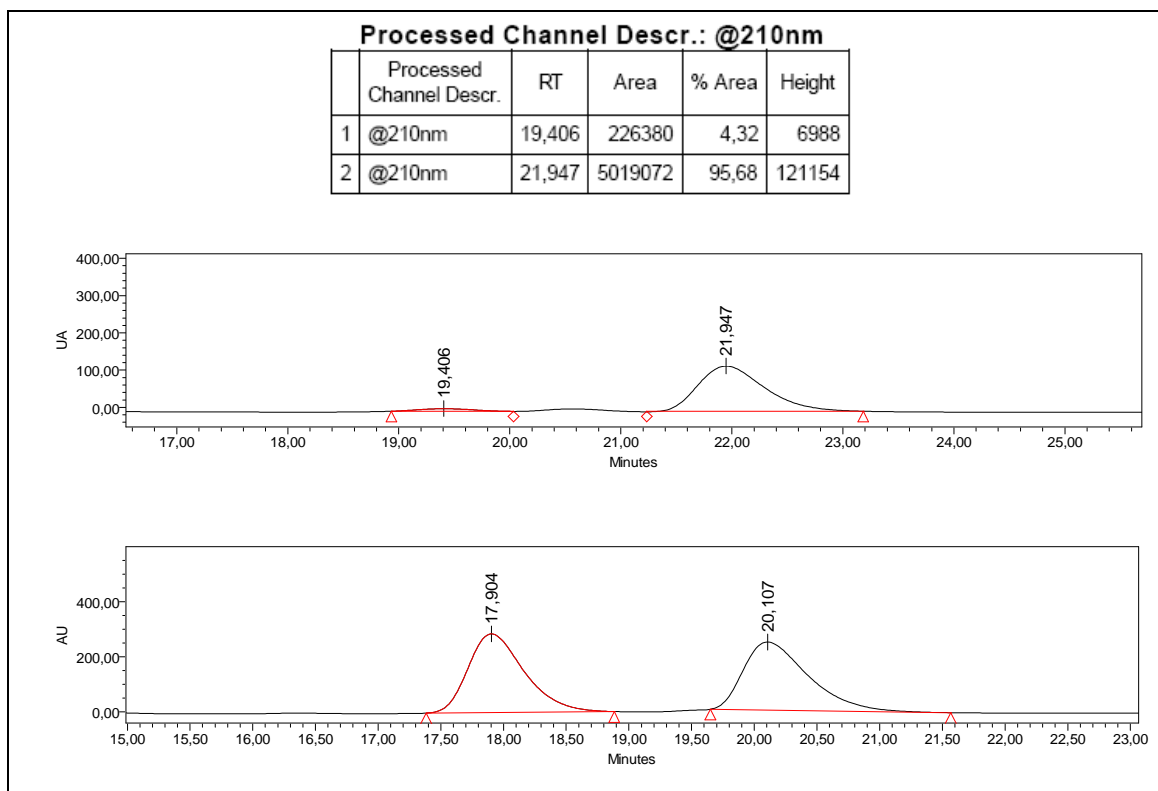
Processed Channel Descr.: 254 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	254 nm	12,187	117493	4,45	5582
2	254 nm	13,020	2523342	95,55	90369

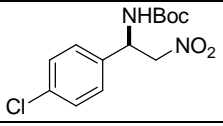


¹²⁹ T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466 – 468.

Compuesto: (29b) (2R)-2-(4-Metoxi-fenil)-1-nitroet-2-il-carbamato de terc-butilo		
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 296.3
7.23 (2H, d, <i>J</i> =8.5 Hz) 6.89 (2H, d, <i>J</i> =8.6 Hz) 5.29 (1H, br s) 4.84 (1H, br s) 5.65 (1H, m) 4.47 (1H, m) 3.8 (3H, s) 1.44 (9H, s)	159.6 154.2 135.2 127.5 114.4 81.5 78.8 55.9 55.1 28.1	Rdto (%) Método A: 78 Método B: 82 P.Fus.(°C) 115-116
Comentarios: Se obtuvo un sólido blanco. Condiciones de HPLC chiralpak IA, hexano:iPrOH 90:10; 0.8 mL/min.) <i>R</i> _t _{major} = 20.0 min, <i>R</i> _t _{minor} =19.0 min		



Compuesto: **(29c)**
(2R)-2-(4-Cloro-fenil)-1-nitroet-2-il-carbamato de terc-butilo



¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)
7.40 (2H, d, J=1.5 Hz)	154.8
7.30 (2H, br s)	135.5
5.43 (1H, m)	134.7
4.85 (1H, m)	129.4
4.74 (1H, m)	127.9
4.68 (1H, m)	81.0
1.48 (9H, s)	78.8
	52.3
	28.3

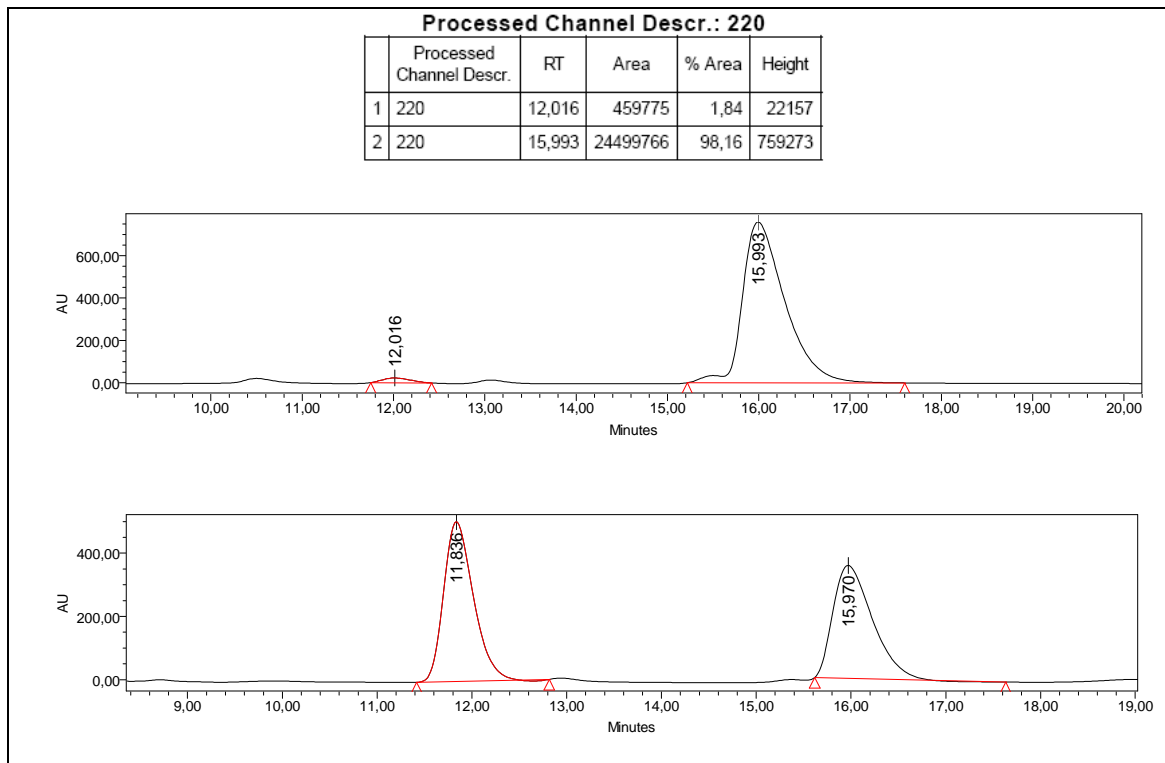
P.M. (dalton)
300.7

Rdto (%)
79

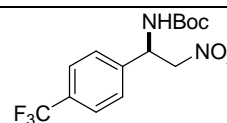
P.Fus.(°C)
121-123

Rotación óptica
96%ee recristalizado
[α]_D²⁵ = -25.0 (c =0.5, CHCl₃)

Comentarios: Se siguió el procedimiento general B utilizando (±)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-1-(4-clorofenil)metilsulfonato de *p*-tolililo. Se obtuvo un sólido.
 Condiciones de HPLC chirapak IA, hexano:iPrOH 90:10; 1.0 mL/min Rt_{major} = 17.0 min, Rt_{minor} =10.5 min



Compuesto: **(2R)**
(2R)-1-Nitro-2-(4-trifluorometil-fenil)-et-2-il-
carbamato de *tert*-butilo



¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)
7.65 (2H, d, <i>J</i> =8.2 Hz)	154.7
7.45 (2H, d, <i>J</i> =8.1 Hz)	141.0
5.5 (1H, br s)	126.8
5.45 (1H, br s)	126.4
4.87 (1H, m)	126.2
4.73 (1H, m)	81.1
1.44 (9H, s)	78.6
	52.3
	28.2

P.M. (dalton)
334.3

Rdto (%)
MétodoA: 80
MétodoB: 80

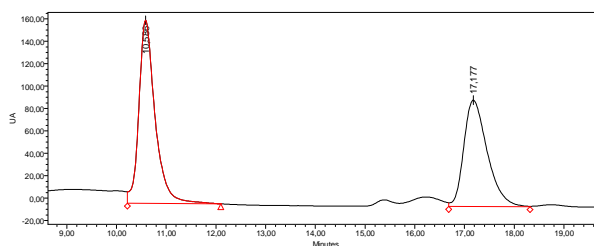
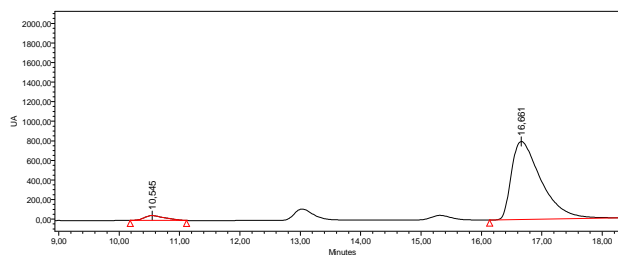
P.Fus.(°C)
121-123

Rotación óptica
Método A: 90%ee
Método B: 90%ee
recristalizado
[α]_D²⁵ = -10.5 (c 1.0,
acetona)

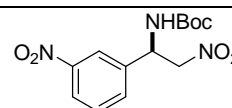
Comentarios: Se obtuvo un sólido.
 Condiciones de HPLC chiralpak AD, hexano:iPrOH 90:10; 1.0 mL/min Rt_{mayor} = 17.0 min, Rt_{menor} = 10.5 min

Processed Channel Descr.: @210nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	@210nm	14,311	23709055	95,29	811629
2	@210nm	22,570	1172298	4,71	30929



Compuesto: **(29e)**
(2R)-1-Nitro-2-(3-nitro-fenil)-et-2-il-carbamato de
terc-butilo



¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)
8.23–8.21 (2H, m)	154.2
7.70 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz)	148.3
7.60 (1H, dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, <i>J'</i> = 8.5 Hz)	139.5
5.60 (1H, d, <i>J</i> = 7.5 Hz)	132.5
5.48 (1H, d, <i>J</i> = 5.4 Hz)	130.8
4.89 (1H, m)	123.5
4.80 (1H, dd, <i>J</i> = 13.3 Hz, <i>J'</i> = 4.3 Hz)	121.6
1.46 (9H, s)	81.5
	78.4
	52.4
	28.4

P.M. (dalton)
 311.3

Rdto (%)
 Método A: 74
 Método B: 72

P.Fus. (°C)
 134-135

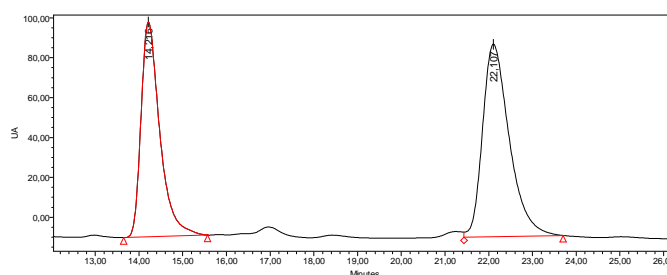
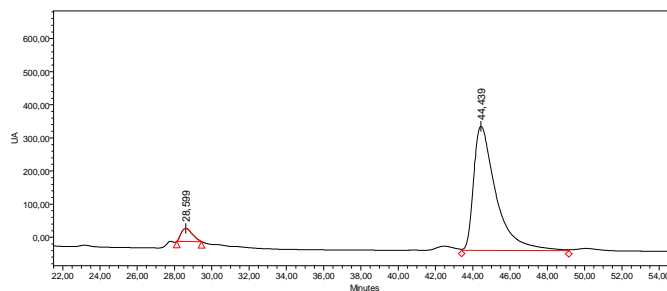
Rotación óptica
 Método A: 90%ee
 Método B: 90%ee
 recristalizado
 [α]_D = -25.3 (c=1.0, acetona)
 (Bib.: ¹³⁰ 95% ee; [α]_D = -14.8 (c=1.0, acetona))

Comentarios: Se obtuvo un sólido.

Condiciones de HPLC chiralpak IA, hexano:iPrOH 90:10; 1.0 mL/min. *R*_tmajor = 22.0 min, *R*_tminor = 14.0 min.

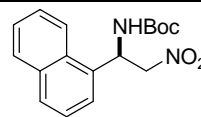
Processed Channel Descr.: @210nm

Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1 @210nm	28,599	1636863	4,99	39477
2 @210nm	44,439	31137261	95,01	374634



¹³⁰ B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3418 – 3419.

Compuesto: **(2f)**
(2R)-(2-Naftalen-1-il-1-nitro-et-2-il)-carbamato de
terc-butilo



¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	
8.15 (1H, d, <i>J</i> =8.2 Hz)	154.2	28.3
7.9-7.85 (2H, m)	134.1	
7.68-7.53 (2H, m)	132.6	
7.48 (2H, d, <i>J</i> =5 Hz)	130.3	
6.32 (1H, m)	129.6	
5.43 (1H, d, <i>J</i> =7.8 Hz)	129.3	
4.90 (2H, d, <i>J</i> =5.8 Hz)	127.3	
1.46 (9H, s)	126.4	
	125.3	
	123.3	
	122.2	
	80.8	
	78.4	
	49.3	

P.M. (dalton)
316.5

Rdto (%)
81

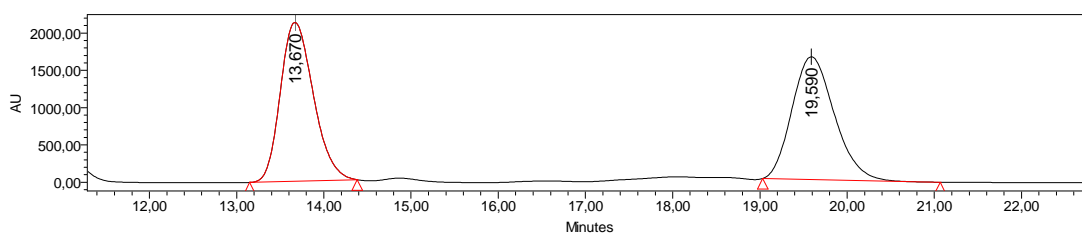
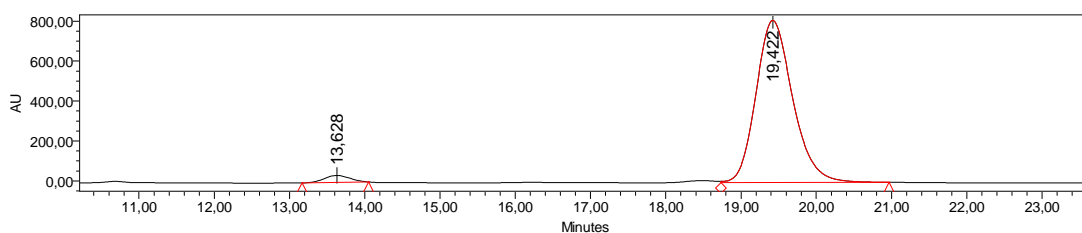
P.Fus.(°C)
153-154

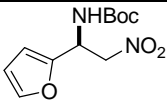
Rotación óptica
94%ee
[α]_D²⁰ = -9.3 (c=0.5,
CHCl₃);

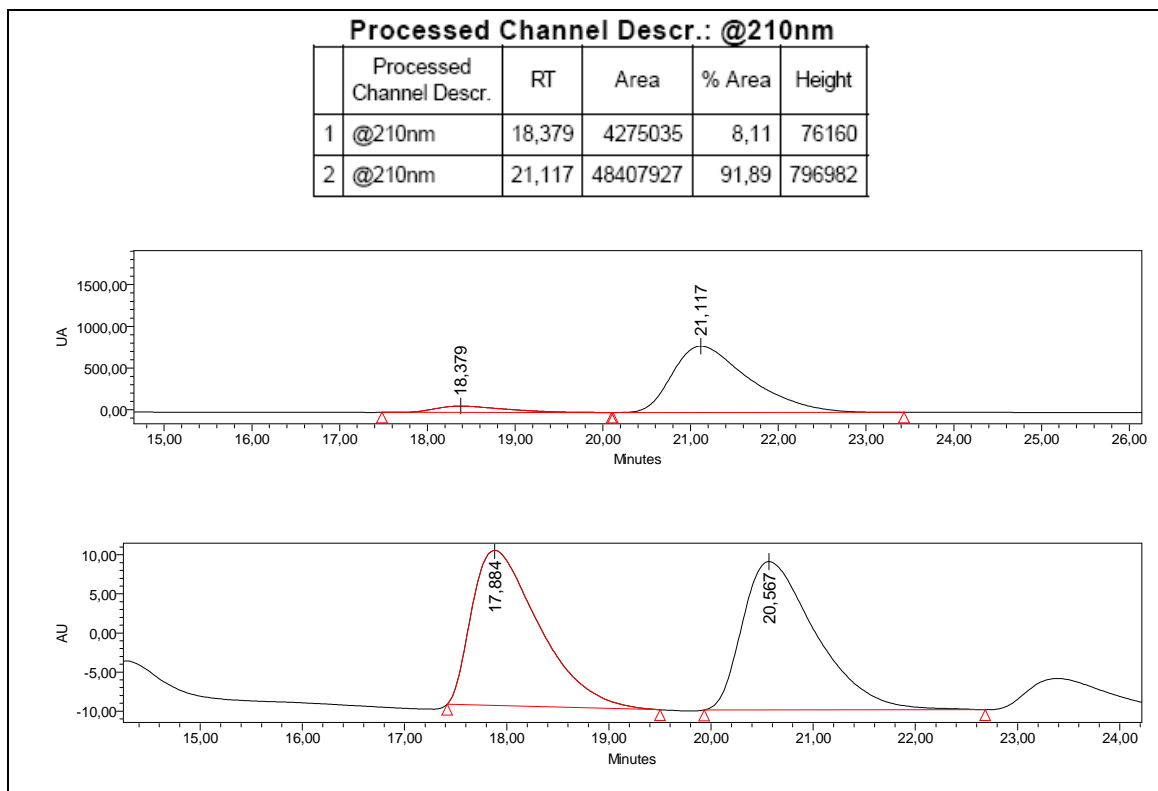
Comentarios: Se siguió el procedimiento general B utilizando (±)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-1-(1-naftil)metilsulfonato de *p*-tolilo. Se obtuvo un sólido. Condiciones de HPLC chiralpak IA, hexano:iPrOH 90:10; 1.0 mL/min. Rt_{major} = 13.5 min, Rt_{minor} = 19.5 min,

Processed Channel Descr.: 220

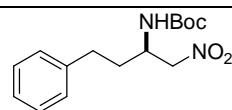
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	220	13,628	827103	2,91	35130
2	220	19,422	27587152	97,09	812537



Compuesto: (29g) (2R)-1-Nitro-2-(fur-2-il)-et-2-il-carbamato de <i>tert</i>-butilo		
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 256.4
7.39 (1H, m) 6.35-6.27 (2H, m) 5.40 (1H, br s) 5.16 (1H, br s) 4.88 (1H, m) 4.70 (1H, m) 1.45 (9H, s)	154.8 149.2 142.8 110.2 107.3 88.7 81.0 47.3 28.1	Rdto (%) 72
		P.Fus.(°C) ---
		Rotación óptica 84%ee [α] _D ²⁵ = -18.2 (c 1.0, CHCl ₃)
Comentarios: Se siguió el procedimiento general B utilizando (±)-1- <i>tert</i> -butoxicarbonilamino-1-(2-furil)metilsulfonato de <i>p</i> -tolilo. El producto es aceite. Condiciones de HPLC chiralpak OD, hexane:iPrOH 90:10; 0.5 mL/min. Rt _{major} = 20.5 min, Rt _{minor} = 17.5 min		



Compuesto: **(29h)**
(R)-1-Nitro-4-fenilbutan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)
7.35-7.10 (m, 5H)	155.4
4.80 (br , 1H)	140.7
4.50 (br s, 2H)	129.0
4.17-4.06 (m, 1H)	128.7
2.83-2.65 (m, 2H)	126.7
1.98-1.85 (m, 2H)	80.7
1.40 (s, 9H)	78.7
	49.3
	33.8
	32.6
	28.7

P.M. (dalton)
294.3

Rdto (%)
83

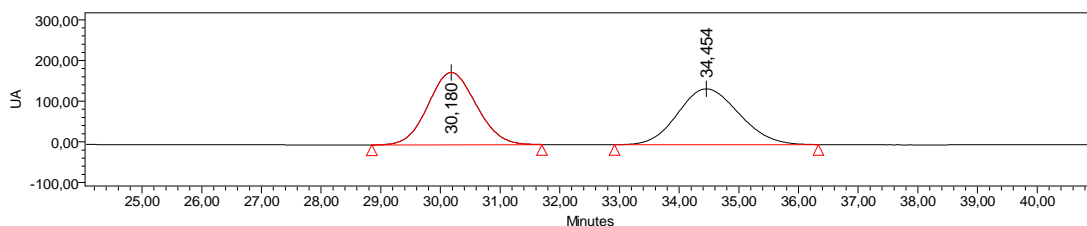
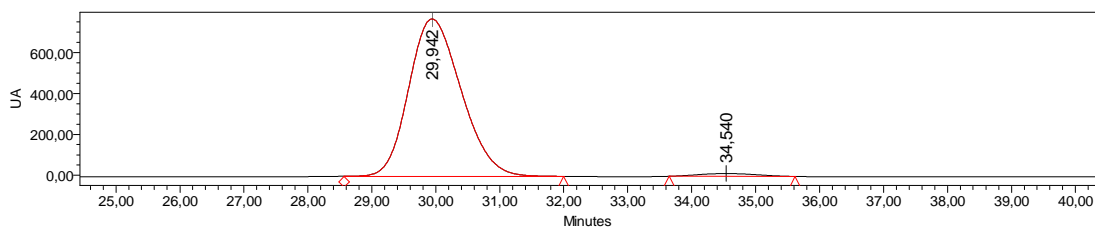
P.Fus.(°C)
98-101

Rotación óptica
96%ee
[α]_D²⁵ = +29.7 (c 1.0,
CHCl₃)

Comentarios: Se siguió el procedimiento general B utilizando (±)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-3-fenilpropilsulfonato de *p*-tolilo. Se obtuvo un sólido. Condiciones de HPLC chiralpak AD, hexane:iPROH 98:2; 1.0 mL/min. Rt_{major} = 30 min, Rt_{minor} = 34.5 min

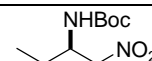
Processed Channel Descr.: @210nm

Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1 @210nm	29,942	43971422	98,08	771264
2 @210nm	34,540	861674	1,92	13995



Compuesto: **(29i)**

(R)-1-Nitrobutan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)
4.80 (1H, br)	155.2
4.54 (2H, br)	80.3
4.04 (1H, m)	78.1
1.64-1.54 (m, 2H)	50.8
1.46 (s, 9H)	28.3
1.02 (3H, t, <i>J</i> = 7.4 Hz)	25.1
	10.5

P.M. (dalton)
218.2

Rdto (%)
80

P.Fus.(°C)
74-76

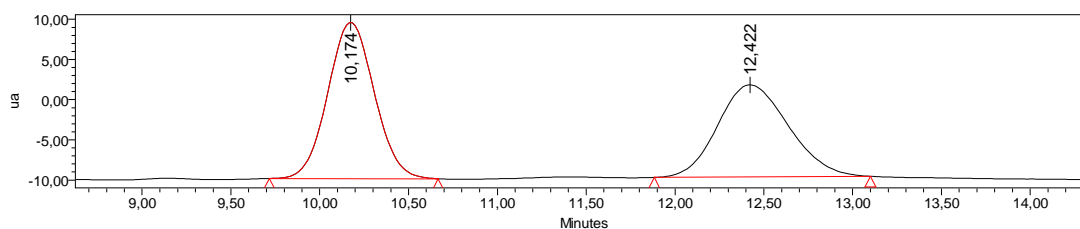
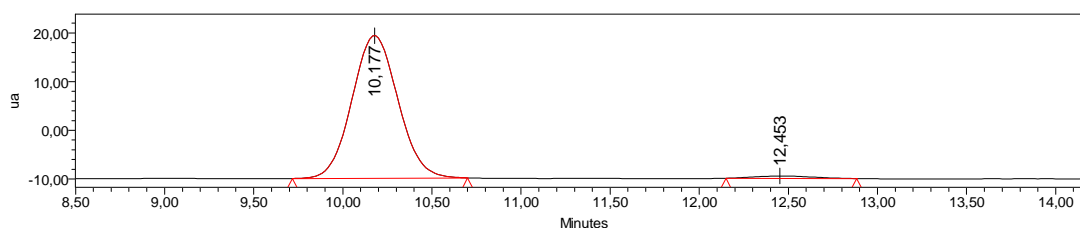
Rotación óptica
96%ee
[α]_D²⁵ = +51.2 (c 1.0,
CHCl₃)

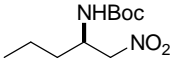
Comentarios: Se siguió el procedimiento general B utilizando (±)-1-*tert*-butoxicarbonilaminopropilsulfonato de *p*-tolilo. Se obtuvo un sólido.

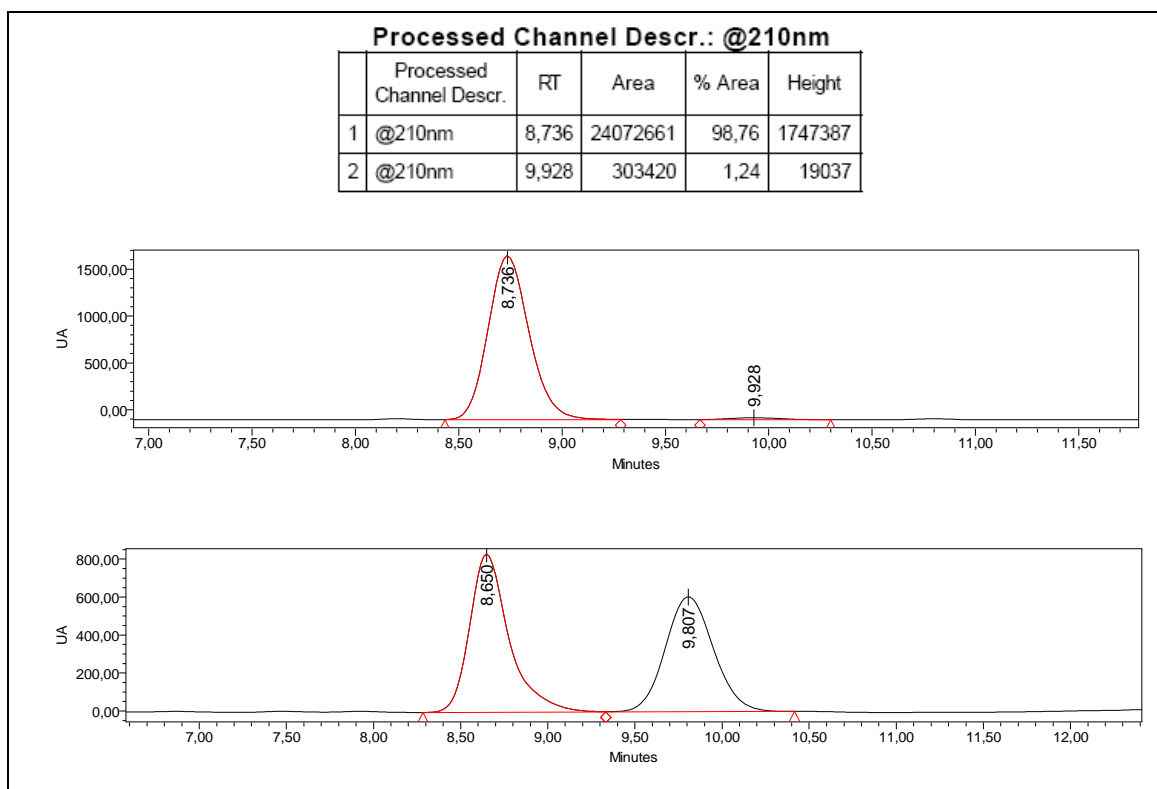
Condiciones de HPLC chiralpak AD, hexano:iPrOH 95:5; 1.0 mL/min. Rt_{major} = 10.0 min, Rt_{minor} = 12.5 min.

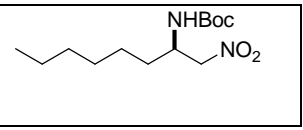
Processed Channel Descr.: @254nm

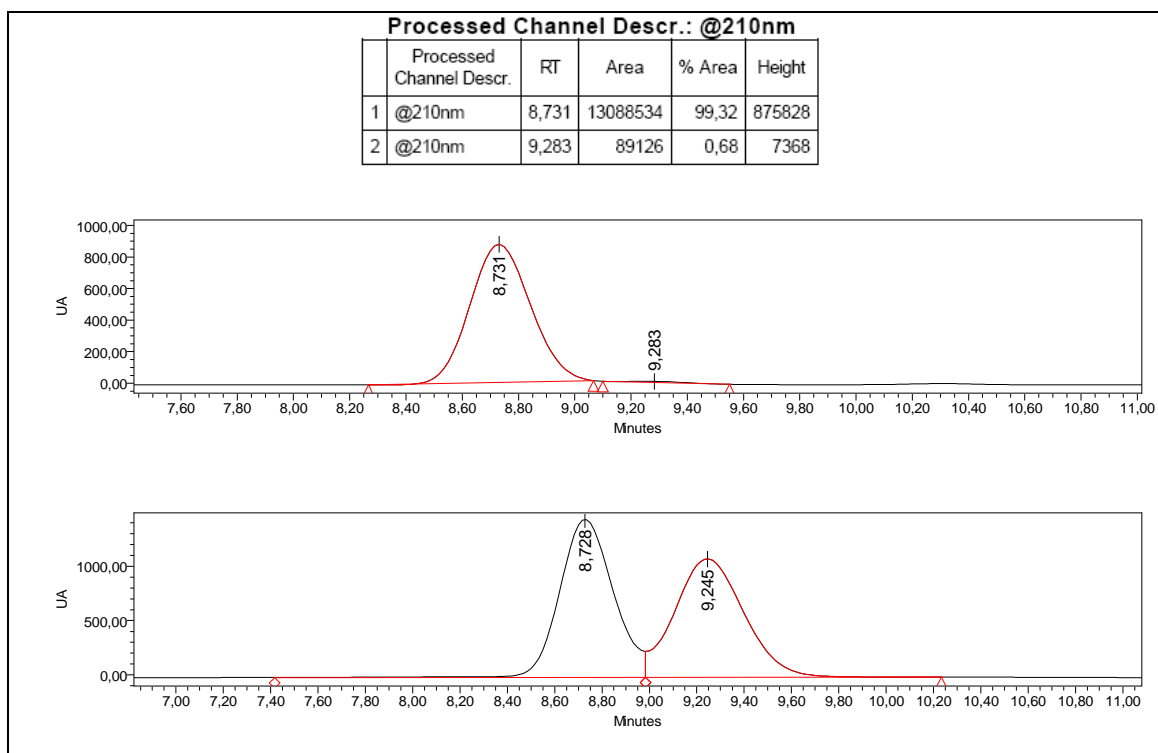
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	@254nm	10,177	524884	97,95	29311
2	@254nm	12,453	10965	2,05	476

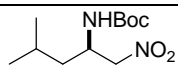


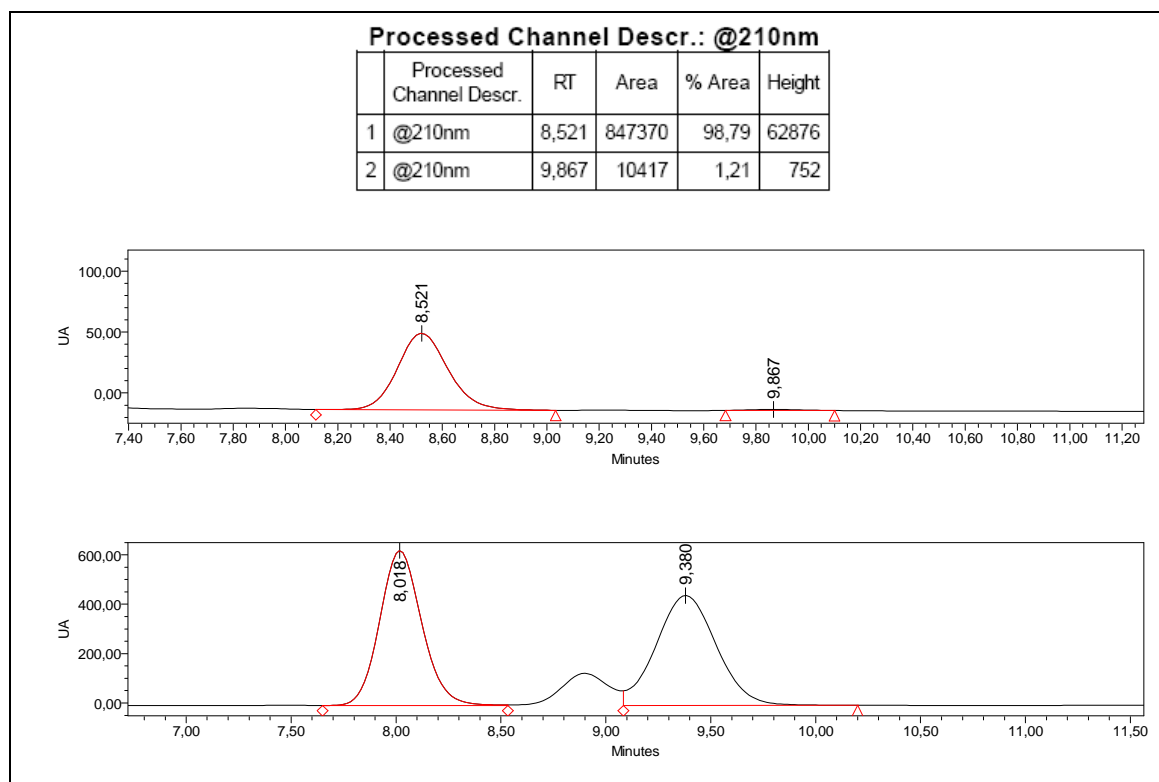
Compuesto: (29j) (2R)-1-Nitropentan-2-ilcarbamato de <i>tert</i>-butilo		
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 232.3
4.80 (1H, br) 4.53 (2H, br) 4.11 (1H, m) 1.56 (2H, m) 1.46 (9H, s) 1.43 (2H, m) 0.97 (3H, t, <i>J</i> =7.3 Hz)	155.0 80.1 78.4 49.0 33.9 28.3 19.1 13.6	Rdto (%) 78
		P.Fus.(°C) 101-103
		Rotación óptica 94%ee $[\alpha]_D^{25} = +44.2$ (c 1.0, CHCl ₃)
Comentarios: Se siguió el procedimiento general B utilizando (±)-1- <i>tert</i> -butoxicarbonilaminobutilsulfonato de <i>p</i> -tolilo. Se obtuvo un sólido. Condiciones de HPLC chiralpak AD, hexano:iPrOH 90:10; 0.8 mL/min. <i>R</i> _t major = 8.5 min, <i>R</i> _t minor =9.5 min,		



Compuesto: (29k) (2R)-1-Nitrooct-2-ilcarbamato de <i>tert</i>-butilo		
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 274.4 <hr/> Rdto (%) 78 <hr/> P.Fus.(°C) 118-120 <hr/> Rotación óptica 98%ee $[\alpha]_D^{25} = +27.3$ (c 1.0, CHCl ₃)
4.78 (1H, br) 4.52 (2H, br) 4.08 (1H, m) 1.55 (2H, m) 1.50-1.46 (4H, m) 1.45 (9H, s) 1.44-1.40 (4H, m) 0.95 (3H, t, <i>J</i> =5.6 Hz)	155.1 80.2 78.4 49.2 31.5 28.7 28.2 27.9 25.8 22.5 13.9	
Comentarios: Se siguió el procedimiento general B utilizando (±)-1- <i>tert</i> -butoxicarbonilaminoheptilsulfonato de <i>p</i> -tolilo. Se obtuvo un sólido Condiciones de HPLC chiralpak AD, hexane:iPrOH 95:5; 0.5 mL/min. <i>Rt</i> _{major} = 8.5 min, <i>Rt</i> _{minor} =9.0 min,		

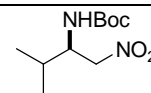


Compuesto: (29I) (2R)-4-Metil-1-nitropent-2-ilcarbamato de <i>tert</i>-butilo		
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 246.3
4.82 (1H, br) 4.56 (2H, br) 4.14 (1H, m) 1.95-1.85 (1H, m) 1.62 (2H, m) 1.46 (9H, s) 0.96 (6H, dd, <i>J</i> = 6.3 Hz, <i>J</i> = 13.3 Hz)	153.7 80.8 78.5 48.7 39.3 28.0 24.8 21.7	Rdto (%) 75
		P.Fus.(°C) 110-113
		Rotación óptica 97%ee $[\alpha]_D^{25} = +26.4$ (c 1.0, CHCl ₃)
Comentarios: Se siguió el procedimiento general B utilizando (±)-1- <i>tert</i> -butoxicarbonilamino-3-metilbutilsulfonato de <i>p</i> -tolilo. Se obtuvo un sólido. Condiciones de HPLC chiralpak AD, hexano:iPrOH 90:10; 0.8 mL/min. $R_{t_{\text{major}}} = 8.5$ min, $R_{t_{\text{minor}}} = 9.5$ min		



Compuesto: **(29m)**

(2R)-3-Metil-1-nitrobut-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)
4.85 (1H, br)	155.2
4.57 (1H, m)	80.1
4.55 (1H, m)	74.4
4.10-3.95 (1H, m)	54.7
1.90 (1H, m,)	30.1
1.45 (9H, s)	28.2
1.01 (6H, dd, <i>J</i> = 6.7, 9.5 Hz)	19.4
	18.5

P.M. (dalton)
232.3

Rdto (%)
81

P.Fus.(°C)
80-83

Rotación óptica
95%ee
[α]_D²⁵ = +34.8 (c 1.0,
CH₂Cl₂)

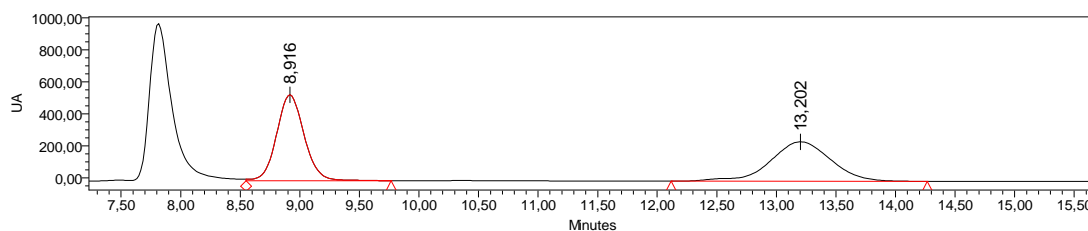
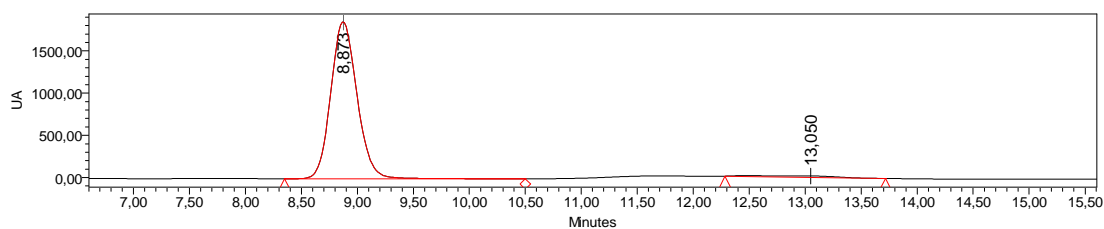
Comentarios: Se siguió el procedimiento general B utilizando (±)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metilpropilsulfonato de *p*-tolilo. Se obtuvo un sólido.

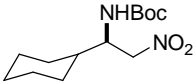
Condiciones de HPLC chiralpak AD, hexano:iPrOH 90:10; 0.8 mL/min.

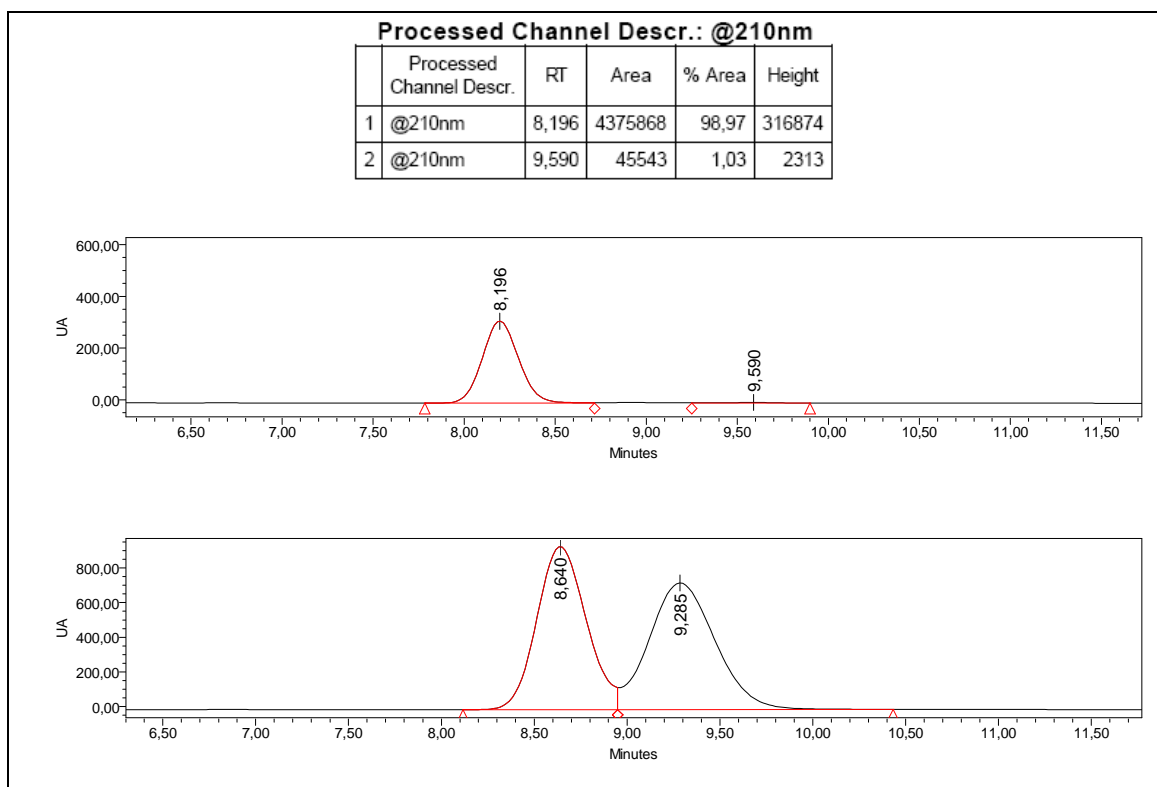
Rt_{major} = 9.0 min, Rt_{minor} = 10.0 min

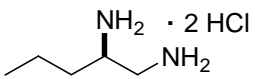
Processed Channel Descr.: @210nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	@210nm	8,873	30328556	97,54	1862342
2	@210nm	13,050	764330	2,46	17261

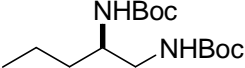


Compuesto: (29n) (2R)-2-Ciclohexil-1-nitroet-2-ilcarbamato de <i>tert</i>-butilo		
¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)	P.M. (dalton) 272.3
4.83 (1H, br) 4.50 (1H, br) 4.48 (1H, br) 4.00-3.85 (1H, m) 1.90-1.42 (5H, m) 1.40 (9H, s) 1.30-0.97 (6H, m)	155.8 80.3 76.3 53.6 39.2 29.7 28.9 28.3 25.7 25.5	Rdto (%) 77
		P.Fus.(°C) 128-130
		Rotación óptica 98%ee $[\alpha]_D^{25} = +24$ (c 1.0, CHCl ₃)
Comentarios: Se siguió el procedimiento general B utilizando (±)-1- <i>tert</i> -butoxicarbonilamino-2-ciclohexilsulfonato de <i>p</i> -tolilo. Se obtuvo un sólido Condiciones de HPLC chiralpak AD, hexano:iPrOH 90:10; 1.0 mL/min. $R_{t_{major}} = 8.0$ min, $R_{t_{minor}} = 9.0$ min,		



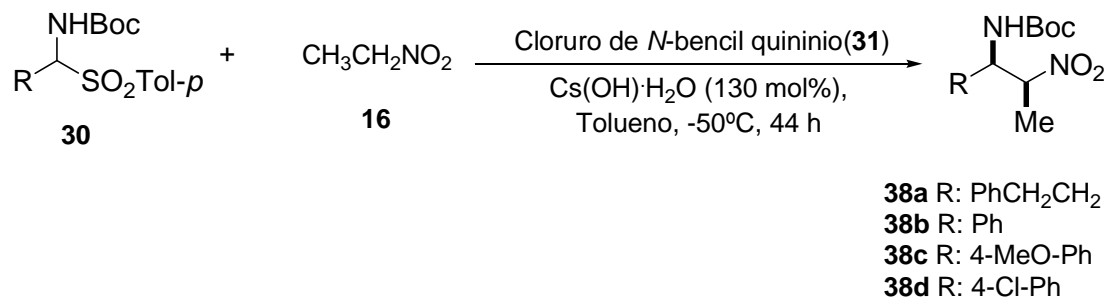
Compuesto: (R)-Pentan-1,2-diamina dihidrocloruro	N° Referencia 36					
	P.M. (dalton) 175.2 <hr/> Rto (%) 90 <hr/> Rotación óptica 97%ee $[\alpha]_D^{25} = +10,8$ (c 1.0, MeOH); Bib.: $^{131}[\alpha]_D^{25} = +10,5$ (c 1.0, MeOH)					
Fórmula Molecular $C_{12}H_{16}N_2O_4$	Análisis Elemental					
	Calculado (%)		Encontrado (%)			
	C:	H:	N:	C:	H:	N:
	$^1\text{H-RMN}$ (δ ppm) CD_3OD			$^{13}\text{C-RMN}$ (δ ppm) CD_3OD		
	4.89 (6H, br s) 3.58-3.46 (1H, m) 3.32-3.23 (2H, m) 1.8-1.38 (4H, m) 0.98 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)			50.7 42.2 33.6 19.2 13.8		
Comentario: Sólido blanco.						

¹³¹ D. Lucet, S. Sabell, O. Kostelitz, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2583 – 2591.

Compuesto: (R)-di-<i>tert</i>-butil pentan-1,2-diildicarbamato	N° Referencia 37					
	P.M. (dalton) 302.4 <hr/> Rto (%) 95 <hr/> Rotación óptica 97%ee $[\alpha]_D^{25} = +30,8$ (c 1.0, CHCl ₃); Bib.: ¹³² (enant. S) $[\alpha]_D^{25} = -27,8$ (c 1.06, CHCl ₃)					
Fórmula Molecular $C_{12}H_{16}N_2O_4$	Análisis Elemental					
	Calculado (%)		Encontrado (%)			
	C:	H:	N:	C:	H:	N:
¹ H-RMN (δppm) C ₆ D ₆ 5.02-4.98 (m, 1H) 4.88-4.71 (m, 1H) 3.61-3.46 (m, 1H) 3.24-3.10 (m, 2H) 1.51-1.40 (m, 2H) 1.49 (s, 9H) 1.45 (s, 9H) 0.95 (t, 3H, J=7.4Hz)	¹³ C-RMN (δppm) C ₆ D ₆ 156.7 156.2 79.5 79.2 52.8 34.8 44.6 29.1 28.4 26.2 10.8					
Comentario: Sólido blanco.						

¹³² D. Enders, J. Wiedemann, *Synthesis* **1996**, 1443 – 1450.

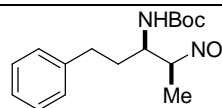
4.4.4 Reacción aza-Henry con nitroetano



Procedimiento general.

Sobre una suspensión de la correspondiente α -amido sulfona (0,5mmol) y cloruro de N-bencil quininio (27mg, 0,06mmol) en tolueno (1,5mL) se adicionó CH₃CH₂NO₂ (0,1mL, 2,5mmol). Seguidamente se enfrió el medio de reacción a -50°C y se adicionó CsOH·H₂O (101mg, 0,65mmol). Después de 40 horas de agitación a la misma temperatura se adicionó HCl 0,1N (1,5mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 2 mL). La combinación de las fases orgánicas se lavó con HCl 0,1N (1 x 2mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida.

Compuesto: **(38a)**
(2S,3R)-2-Nitro-5-fenilpent-3-ilcarbamato de terc-butilo



¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)
7.34-7.28 (3H, m)	155.4
7.24 (2H, m)	140.6
5.02 (1H, br s)	128.6
4.85-4.64 (1H, m)	128.4
4.09-3.83 (1H, m)	126.3
2.94-2.49 (2H, m)	85.6
1.72-1.58 (2H, m)	80.1
1.52 (3H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz)	53.3
1.48 (9H, s)	32.3
	31.5
	28.3
	15.2

P.M. (dalton)
308.4

Rto (%)
85

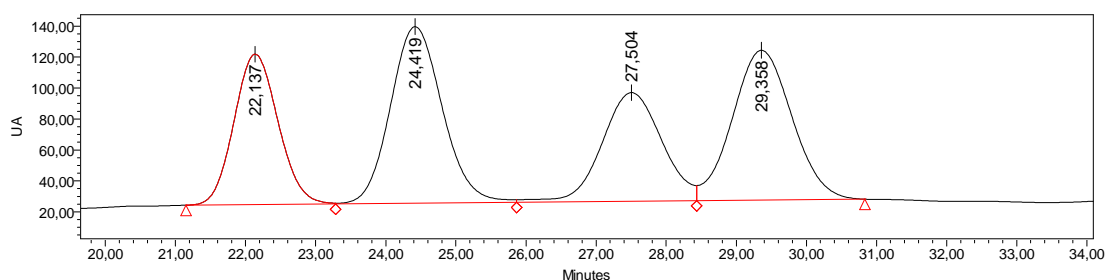
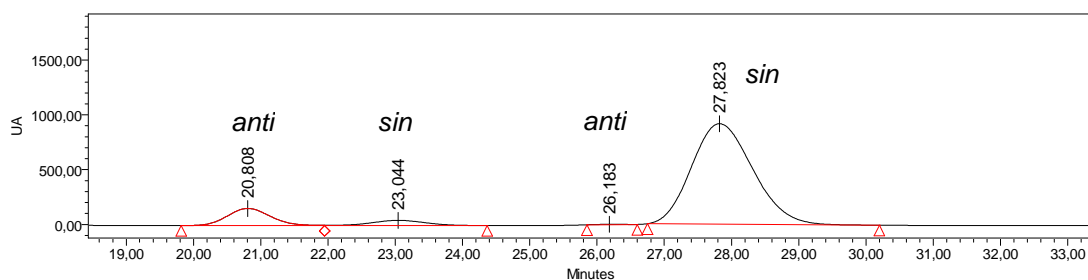
P.Fus.(°C)

sin:anti 90:10
 Rotación óptica
 91%ee (*sin*)
 $[\alpha]_D^{25} = +15.4$ (c 0.35,
 acetona)

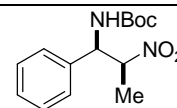
Comentarios: Se siguió el procedimiento general utilizando (±)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-3-fenilpropilsulfonato de *p*-tolilo. Se obtuvo un sólido. Condiciones de HPLC chiralpak IA, hexano:iPrOH 99:1; 0.75 mL/min. *sin* *t*_r(mayor) = 27.5 min, *t*_r(menor) = 23.0 min; *anti* *t*_r = 20.5 y 26.0 min.

Processed Channel Descr.: @210nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	@210nm	20,808	6902430	10,21	155547
2	@210nm	23,044	2605929	3,85	47233
3	@210nm	26,183	80727	0,12	3217
4	@210nm	27,823	58016644	85,82	916330



Compuesto: **(38b)**
(R)-2-Nitro-1-(4-Nitrofenil) etanol.



¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)
7.33-7.27 (3H, m)	155.7
7.24-7.21 (2H, m)	136.5
5.33 (1H, br s)	129.4
5.20 (1H, dd, J = 8.3, 6.0 Hz)	128.7
4.90 (1H, br s)	127.3
1.48 (3H, d, J = 6.8 Hz)	86.1
1.40 (9H, s)	80.5
	57.5
	28.6
	15.7

P.M. (dalton)
280.3

Rto (%)
88

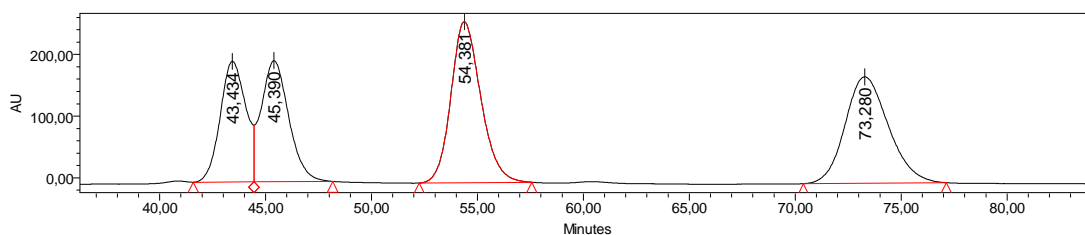
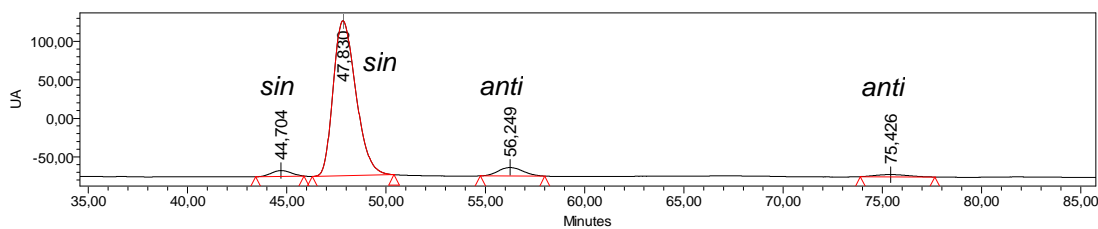
P.Fus.(°C)

sin:anti 93:7
 Rotación óptica
 94%ee *sin*
 $[\alpha]_D^{25} = -30.6$ (c 1.0, acetone). (Bib. ¹³³ $[\alpha]_D^{25} = -26.5$ (c 1.0, acetone), 91% ee)

Comentarios: Se siguió el procedimiento general utilizando (±)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-1-fenilmetilsulfonato de *p*-tolilo. El producto es un aceite.
 Condiciones de HPLC chiralpak IA, hexano:iPrOH 98:2; 0.5 mL/min. *syn* t_r (major) = 47.5 min, t_r (minor) = 44.5 min; *anti* t_r = 56.0 y 75.5 min.

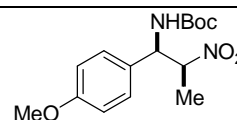
Processed Channel Descr.: @210nm

Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1 @210nm	44,704	522044	2,93	7584
2 @210nm	47,830	16026527	89,87	201472
3 @210nm	56,249	963554	5,40	11052
4 @210nm	75,426	320617	1,80	2856



¹³³ E. N. Jacobsen, T. P. Yoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466 – 468.

Compuesto: **(38c)**
(1R,2S)-1-(p-Metoxifenil)-2-nitropropil carbamato de
terc-butilo



¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)
7.16 (2H, d J = 8.5 Hz)	159.8
6.87 (2H d, J = 8.6 Hz)	154.7
5.34 (1H, br s)	127.9
5.10 (1H, dd, J = 6.1, 9.1 Hz)	127.5
4.9 (1H, br s)	114.2
3.78 (3H s)	86.0
1.54 (3H, d, J = 6.8 Hz)	80.5
1.41 (9H, s)	56.9
	55.1
	28.0
	15.2

P.M. (dalton)
310.3

Rto (%)
87

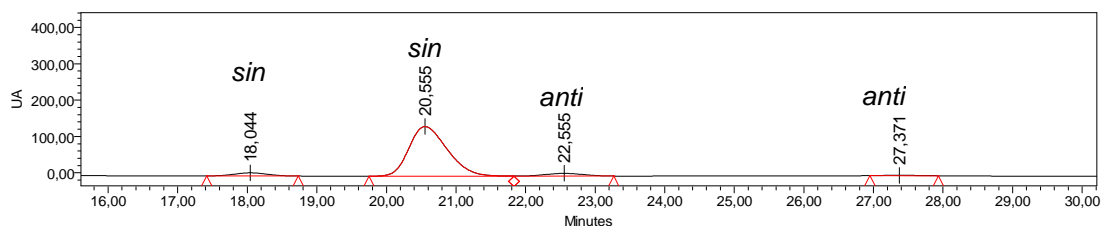
P.Fus.(°C)

sin:anti 95:5
 Rotación óptica
 90%ee *sin*
 $[\alpha]_D^{25} = -22.7$ (c 1.0, acetone) (Bib. $^{133}[\alpha]_D^{25}$
 $= -31.2$ (c 1.0, acetone), 96% ee)

Comentarios: Se siguió el procedimiento general utilizando (±)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-1-(4-metoxi)metilsulfonato de *p*-tolilo. El producto es un sólido. Condiciones de HPLC chiralpak AD, hexano:iPrOH 92:8; 1.0 mL/min, *sin* t_r (mayor) = 20.5 min, t_r (minor) = 18.0 min; *anti* t_r = 22.5 and 27.0 min

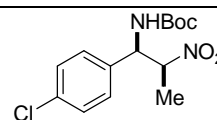
Processed Channel Descr.: @210nm

Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1 @210nm	18,044	291083	4,99	8830
2 @210nm	20,555	5224551	89,53	136652
3 @210nm	22,555	283401	4,86	7630
4 @210nm	27,371	36799	0,63	1049



Se siguieron las condiciones de HPLC descritas en la bibliografía siendo coincidentes los tiempos de retención para todos los isómeros ¹³³.

Compuesto: **(38d)**
(1R,2S)-1-(p-Clorofenil)-2-nitropropil carbamato de
terc-butilo



¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃)	¹³ C-RMN (50MHz, CDCl ₃)
7.34 (2H, d, J = 8.6 Hz)	155.2
7.17 (2H, d, J = 7.4 Hz)	135.0
5.41 (1H, br s)	134.6
5.13 (1H, dd, J = 8.8, 5.7 Hz)	129.2
4.91 (1H, br s)	128.3
1.52 (3H, d, J = 7.0 Hz)	85.6
1.43 (9H, s)	81.2
	57.2
	28.3
	15.5

P.M. (dalton)
314.8

Rto (%)
88

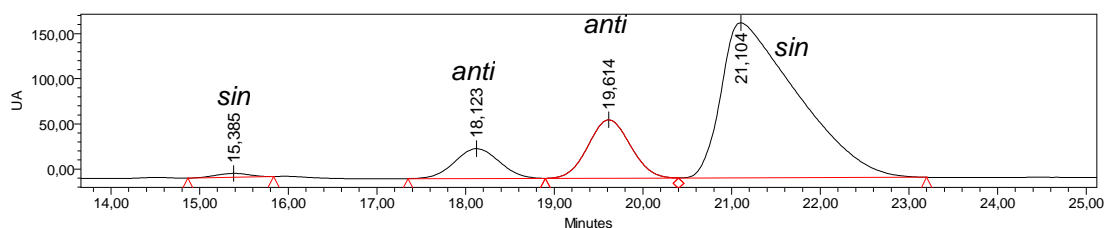
P.Fus.(°C)

sin:anti 75:25
 Rotación óptica
 98%ee *sin*
 $[\alpha]_D^{25} = -31.8$ (c 1.0, acetone) (Bib. ¹³³ $[\alpha]_D^{25} = -28.3$ (c 1.0, acetona), 95% ee)

Comentarios: Se siguió el procedimiento general utilizando (±)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-1-(4-cloro)metilsulfonato de *p*-tolilo. El producto es un sólido. Condiciones de HPLC chiralpak AD, hexano:iPrOH 92:8; 1.0 mL/min, *sin* t_r (mayor) = 21.0 min, t_r (minor) = 15.0 min; *anti* t_r = 18.0 y 19.5 min.

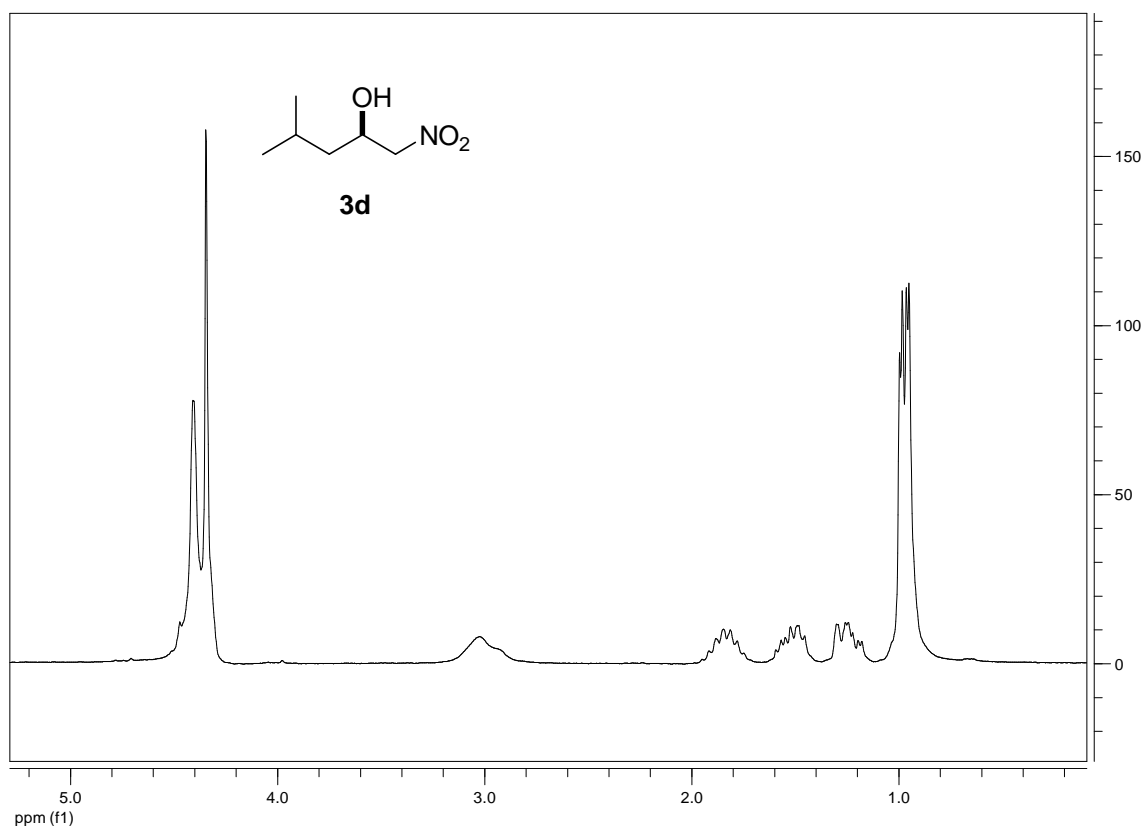
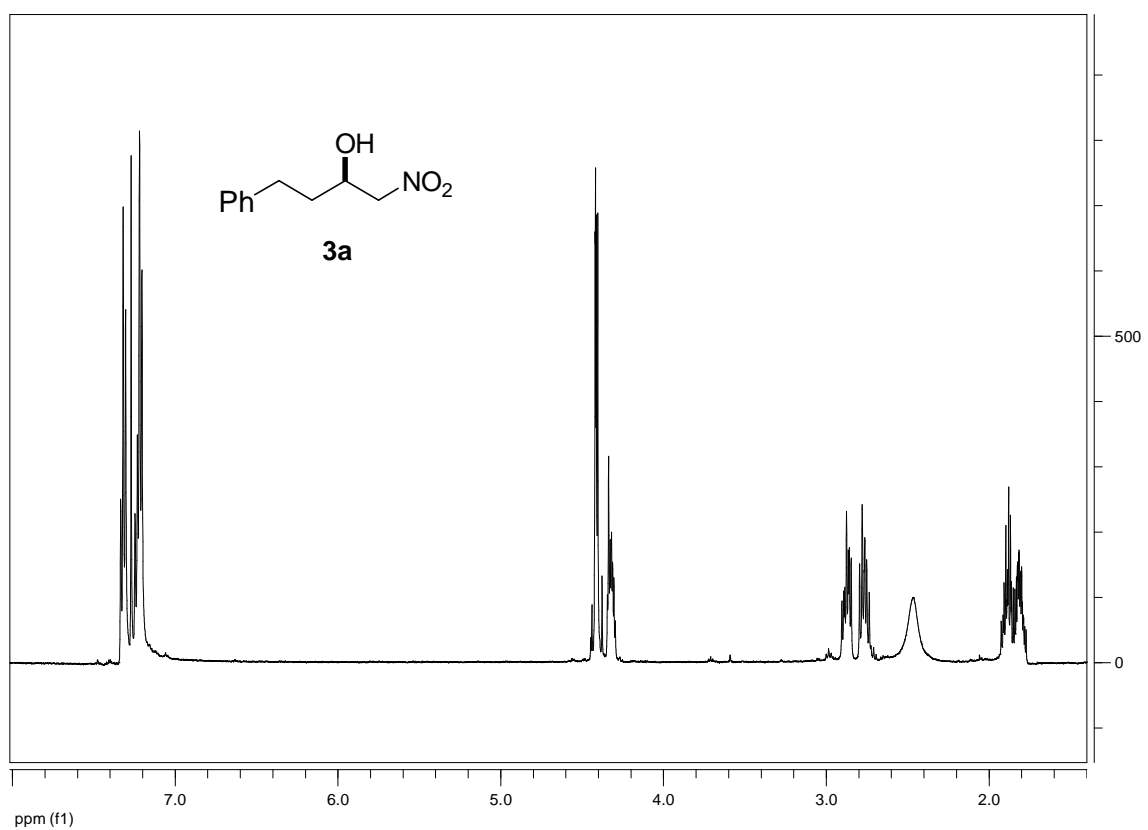
Processed Channel Descr.: @210nm

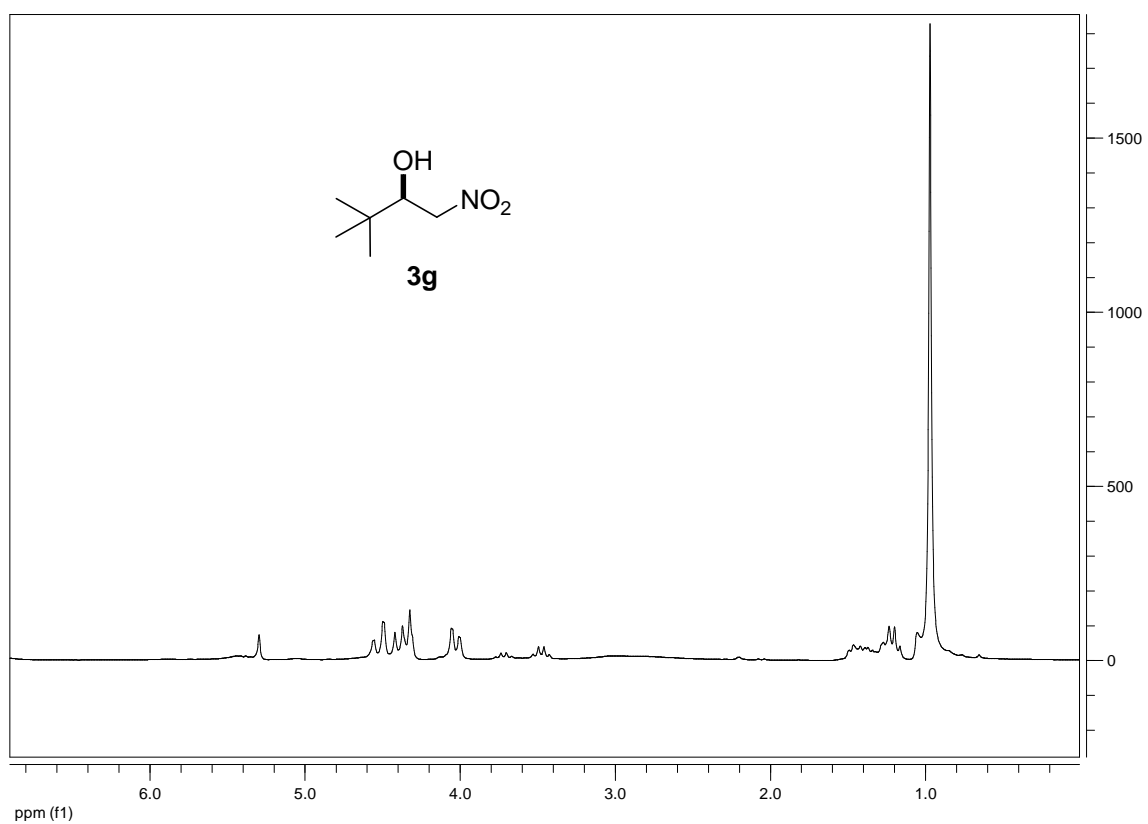
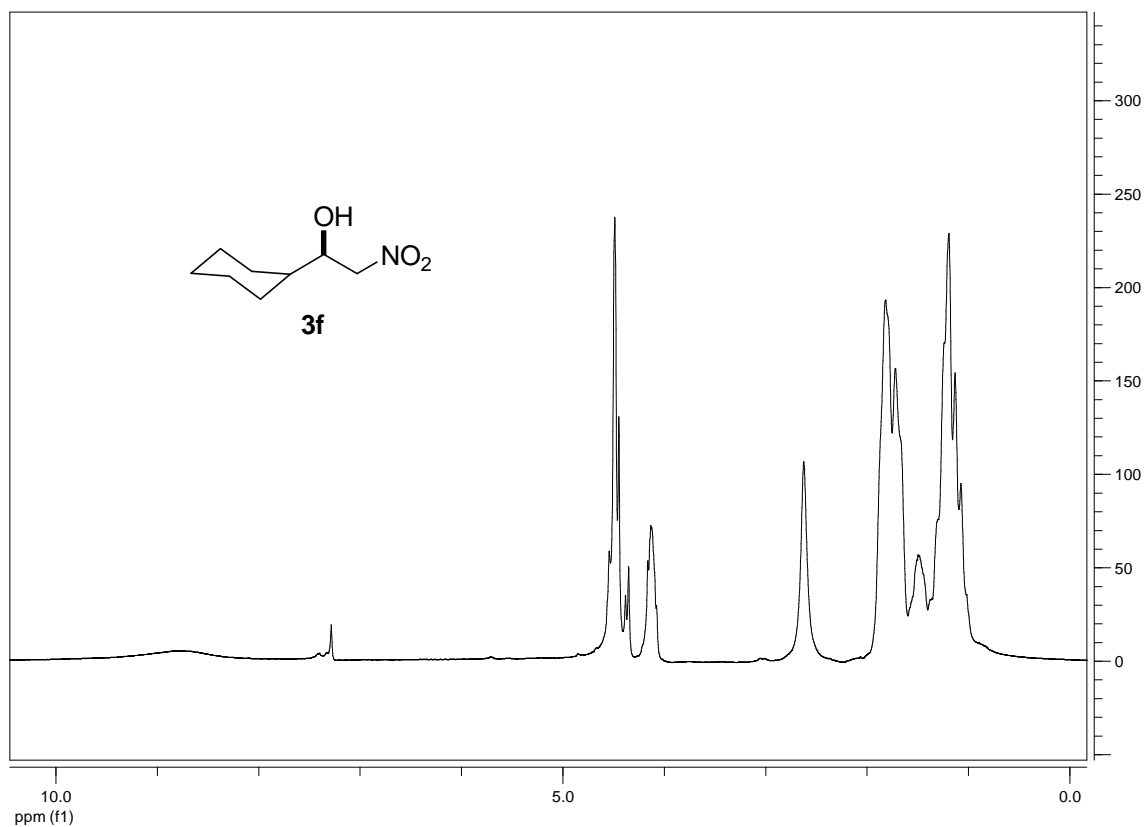
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	@210nm	15,385	112442	0,82	4271
2	@210nm	18,123	1156104	8,45	33059
3	@210nm	19,614	2144431	15,68	64660
4	@210nm	21,104	10264984	75,05	171858

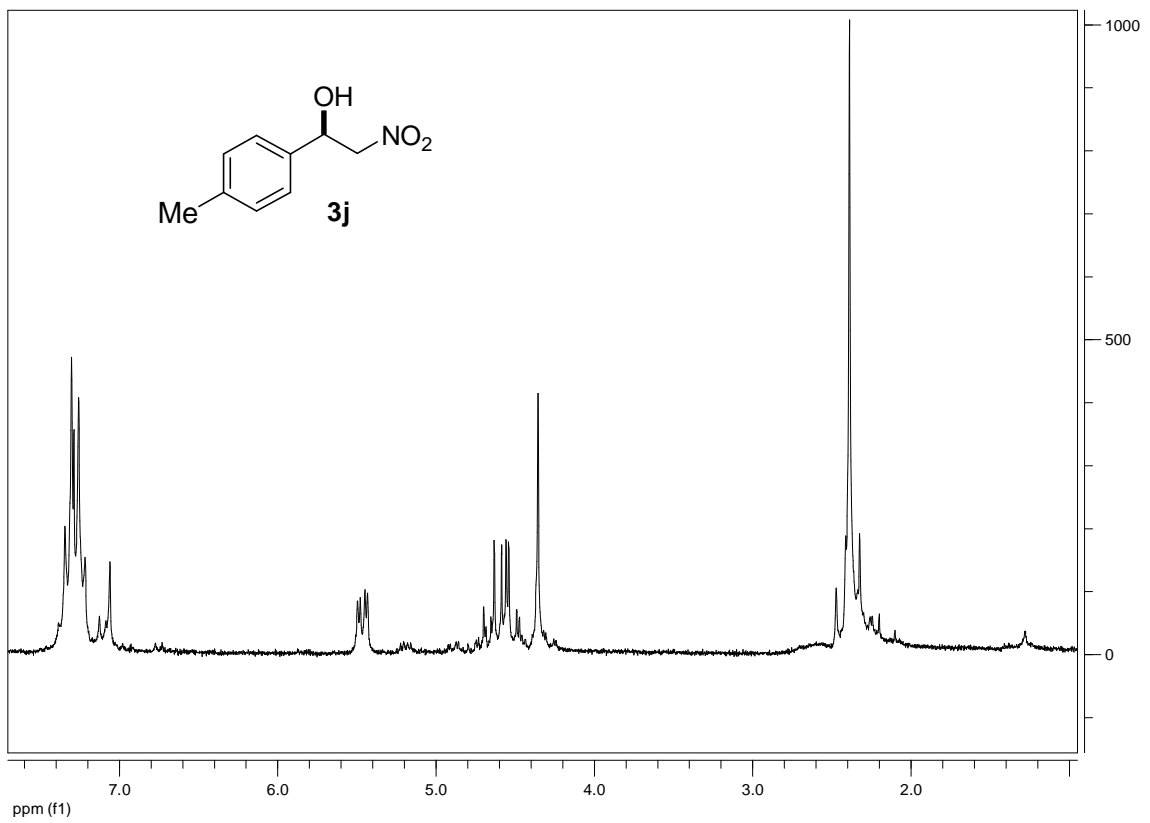
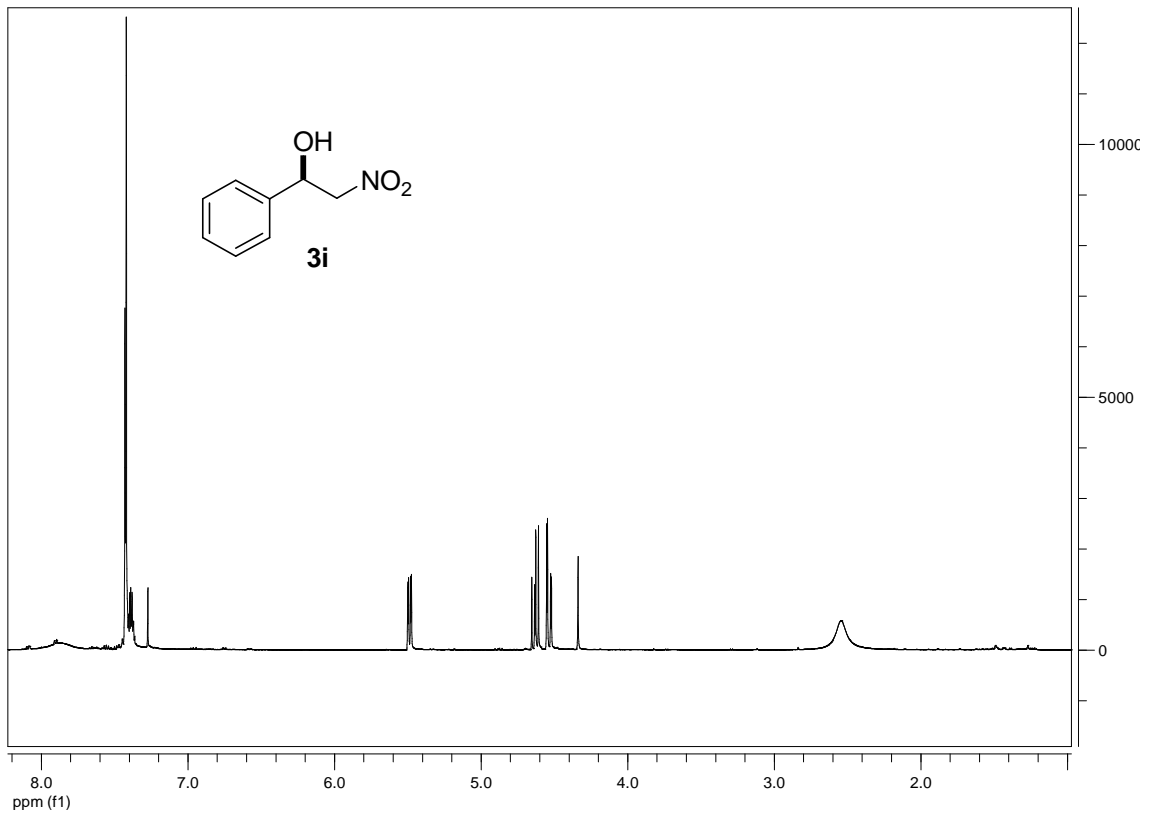


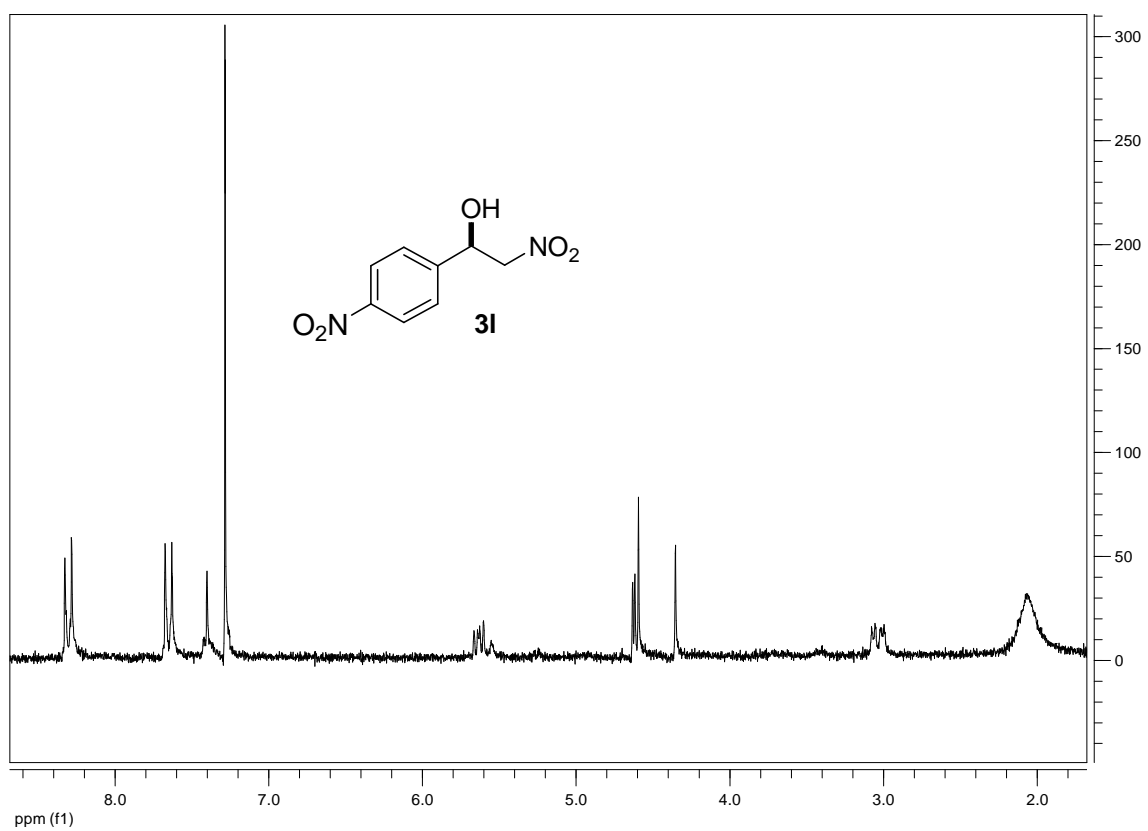
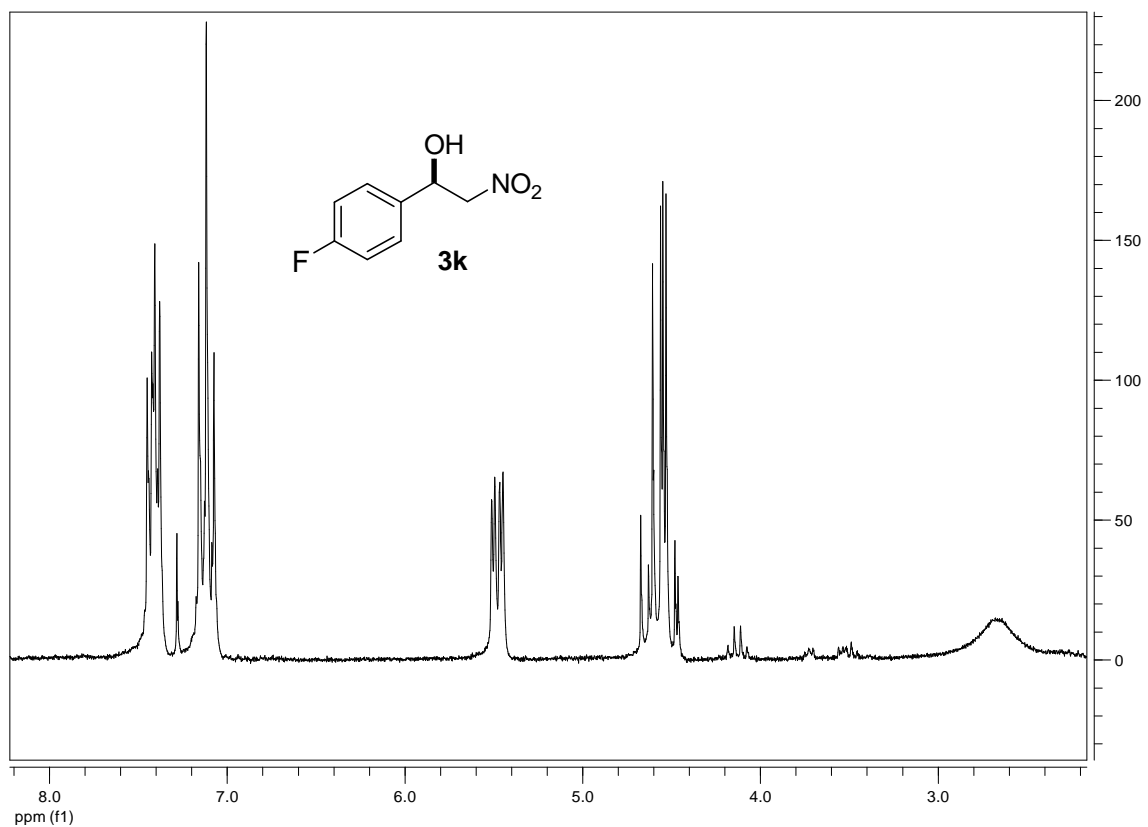
Se siguieron las condiciones de HPLC descritas en la bibliografía siendo coincidentes los tiempos de retención para todos los isómeros¹³³.

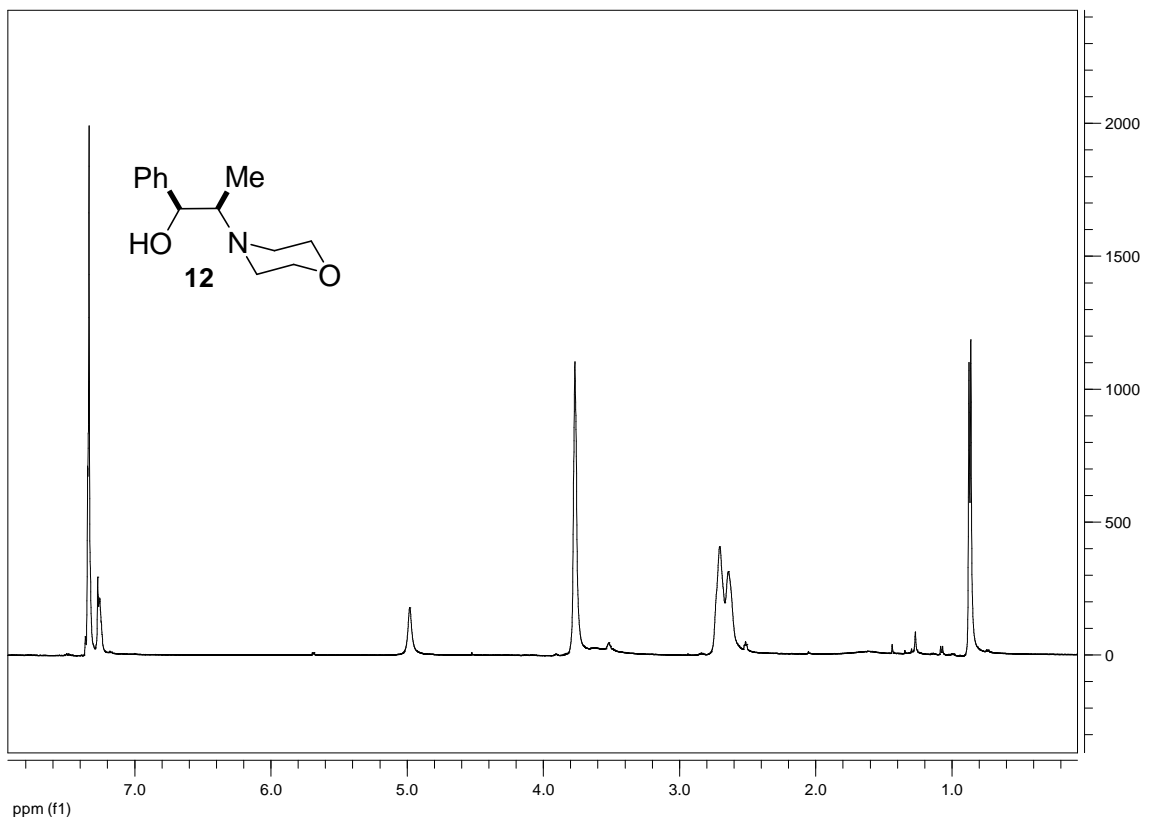
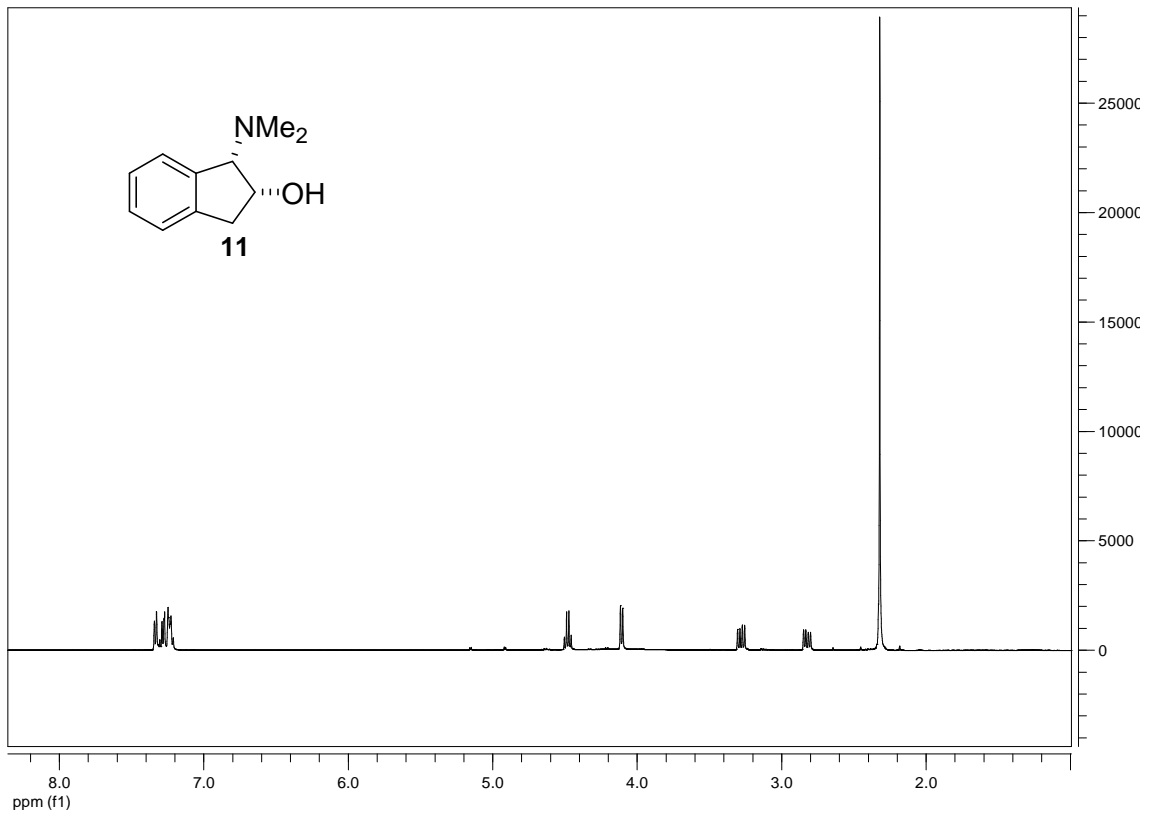
CAPÍTULO 5: ESPECTROS DE RMN SELECCIONADOS

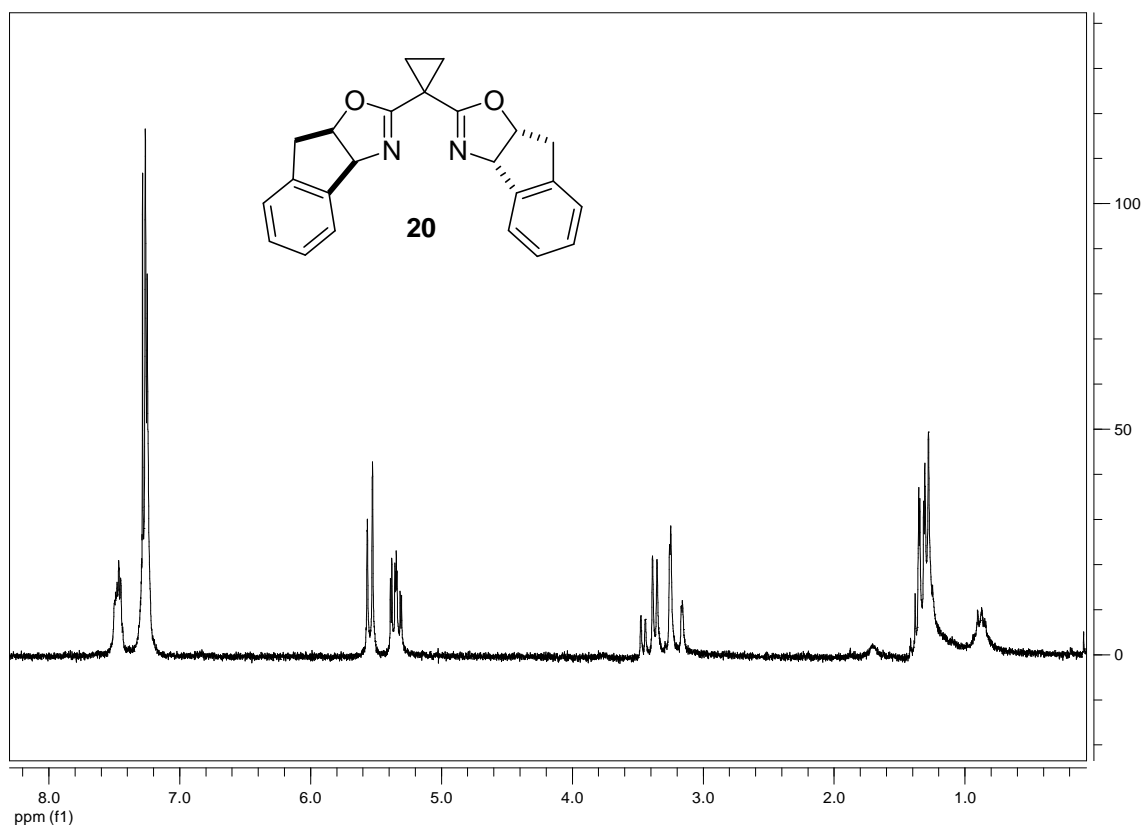
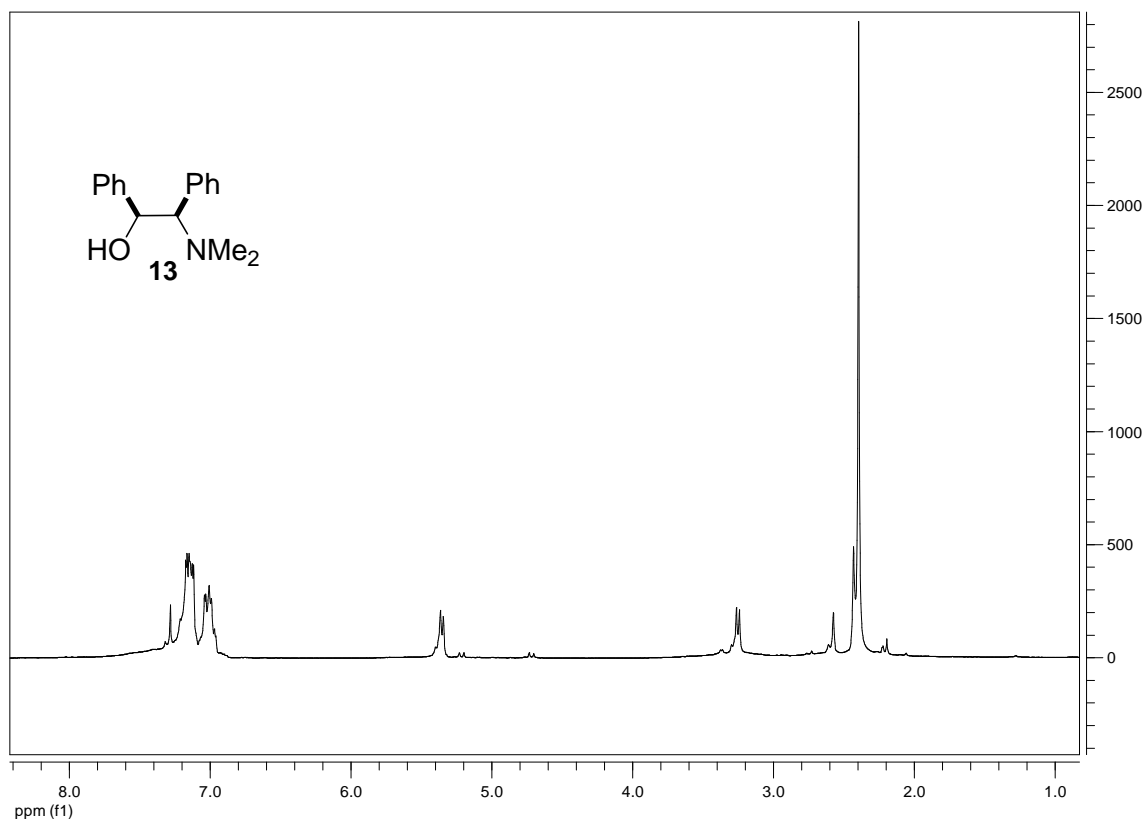


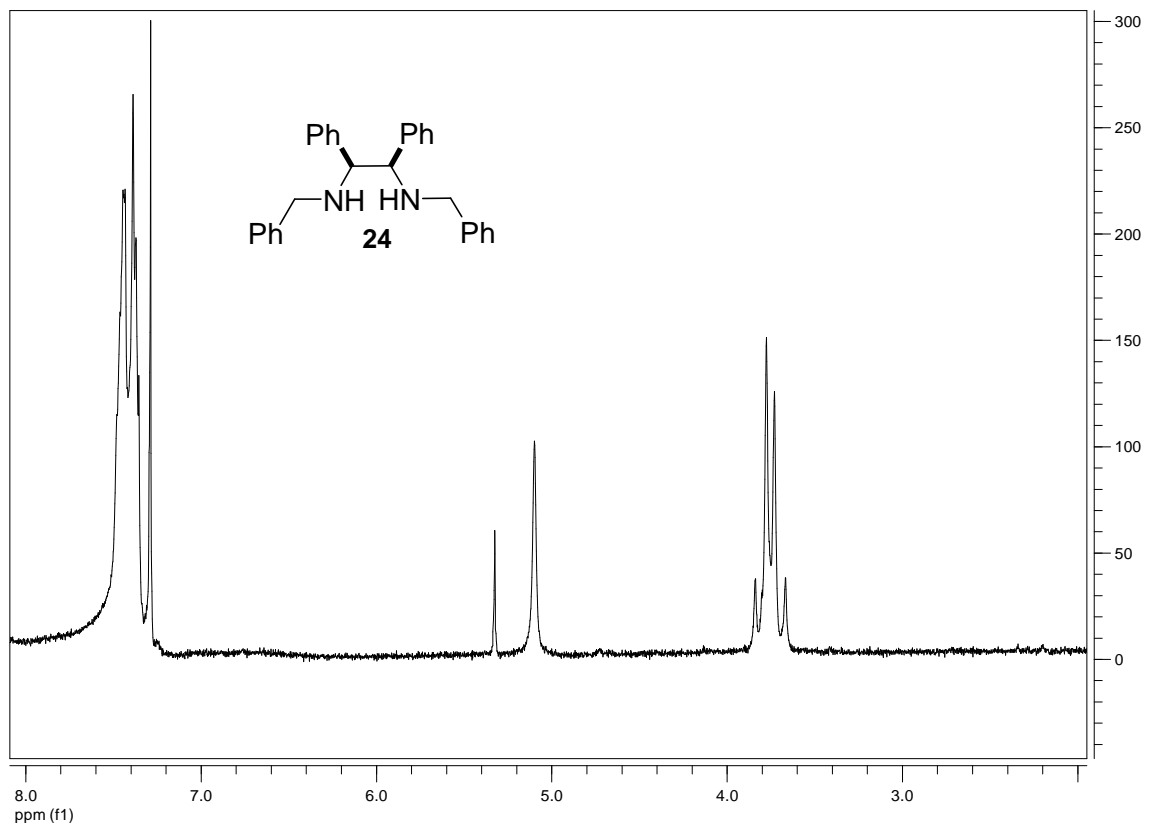
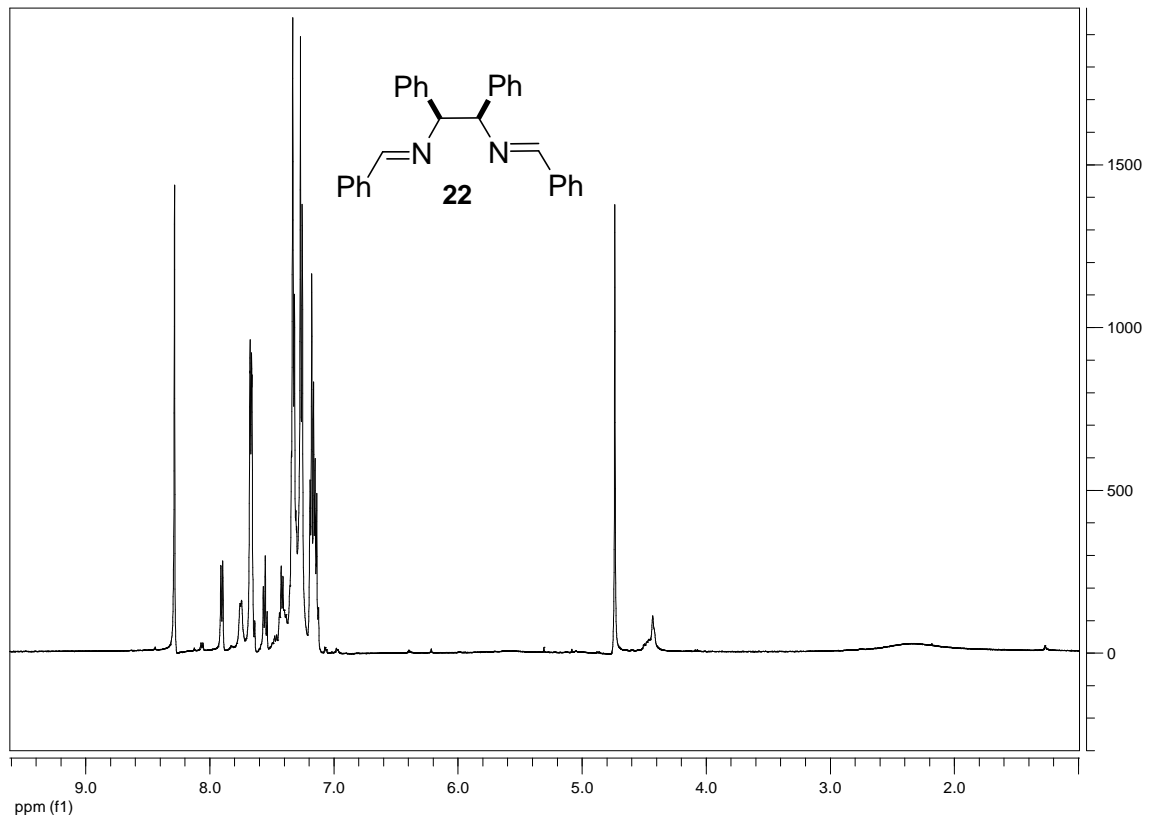


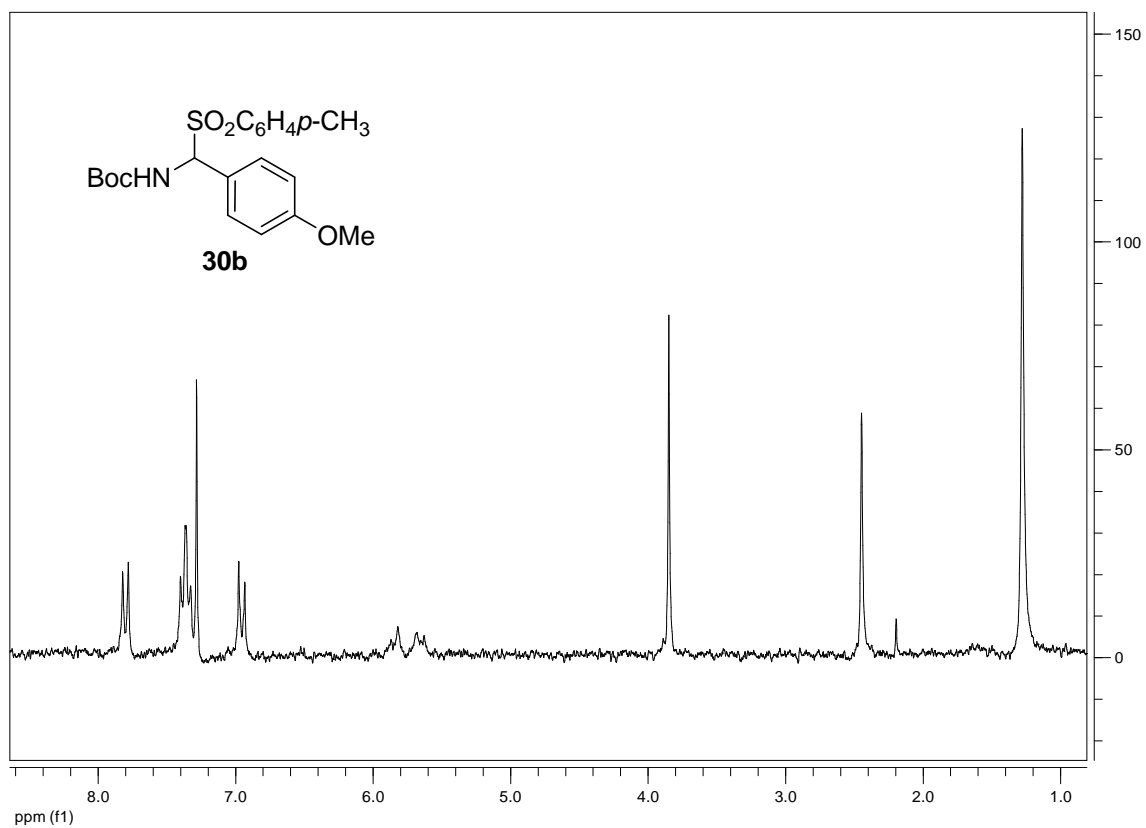
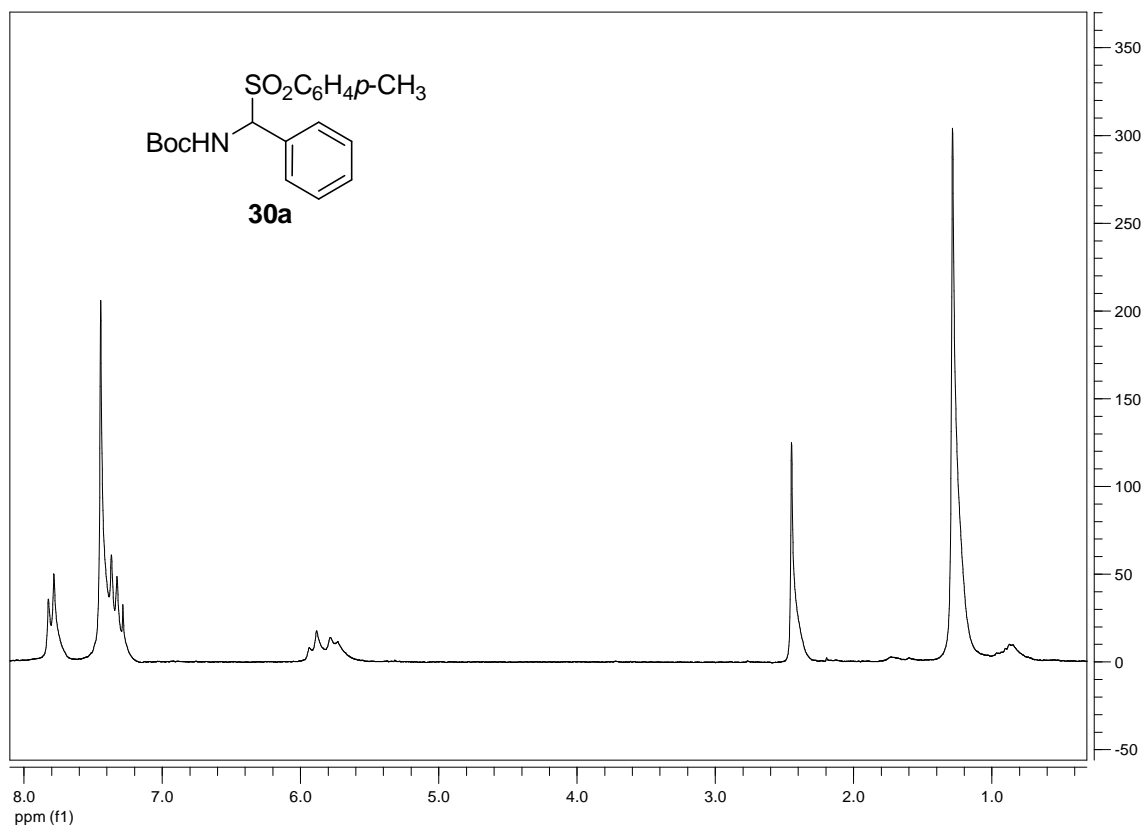


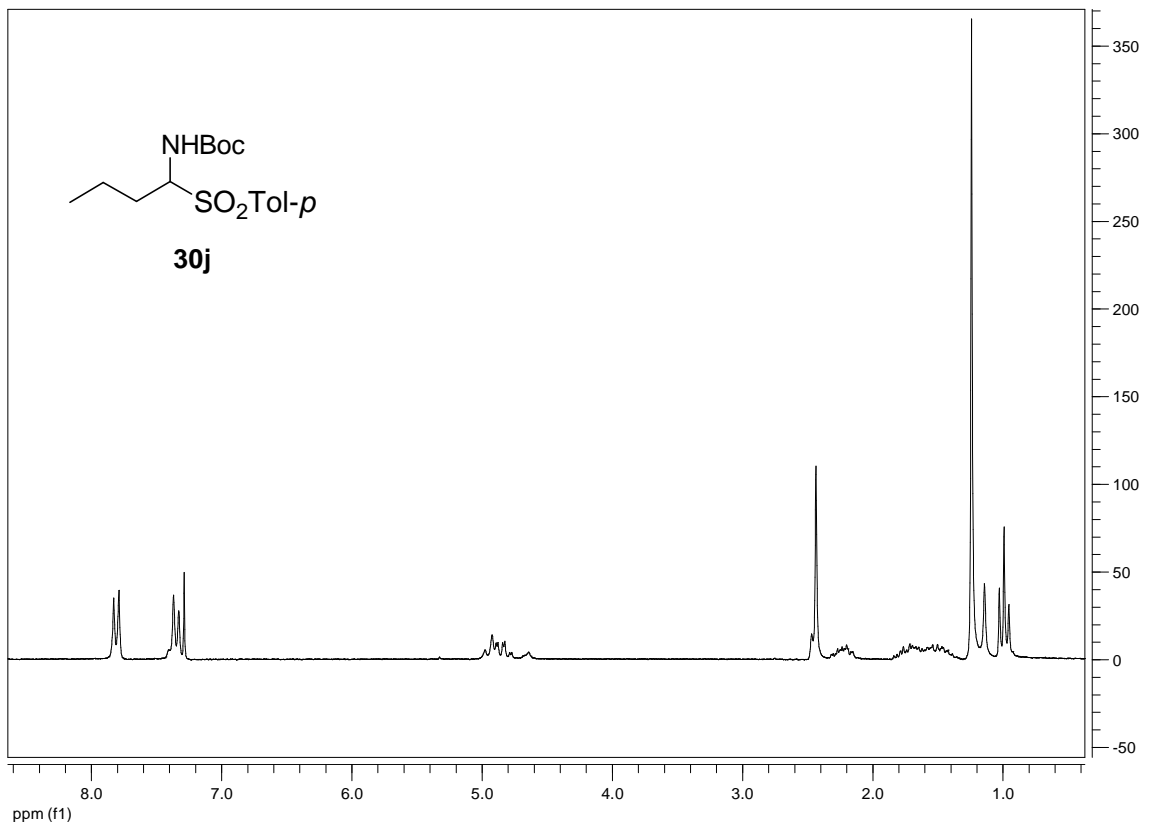
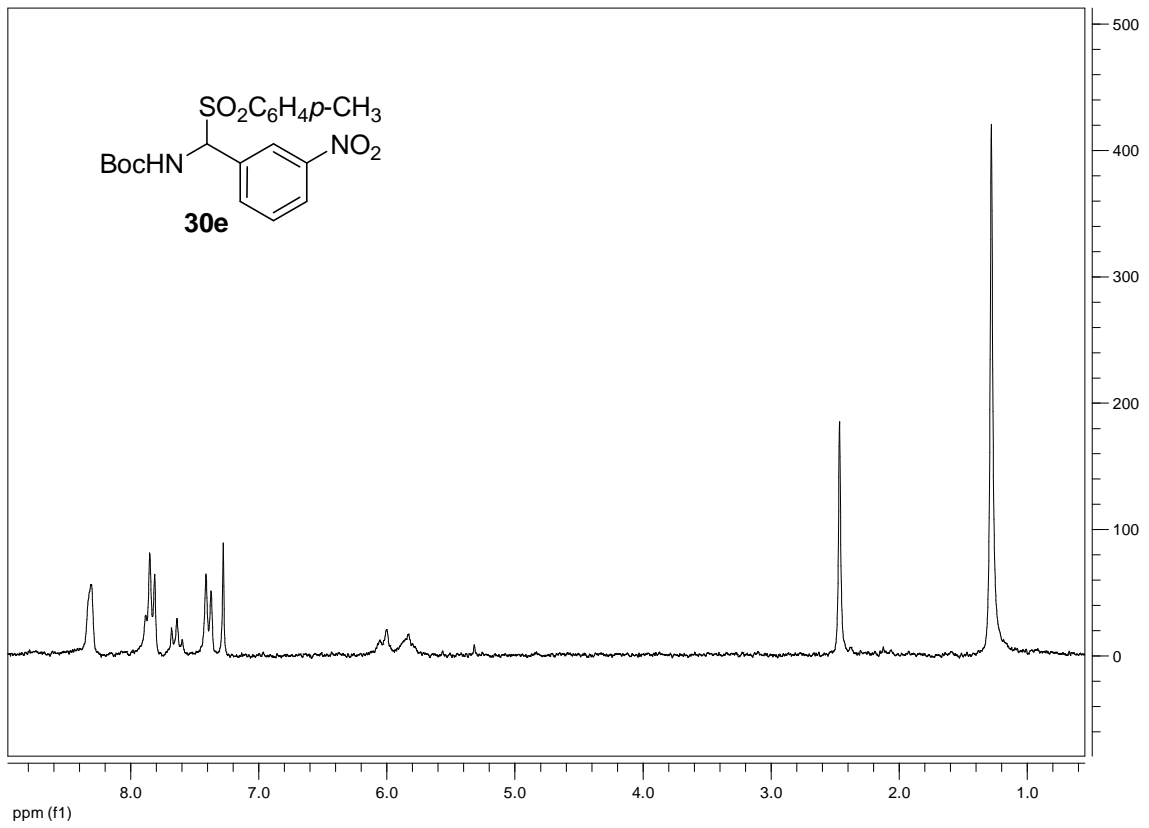


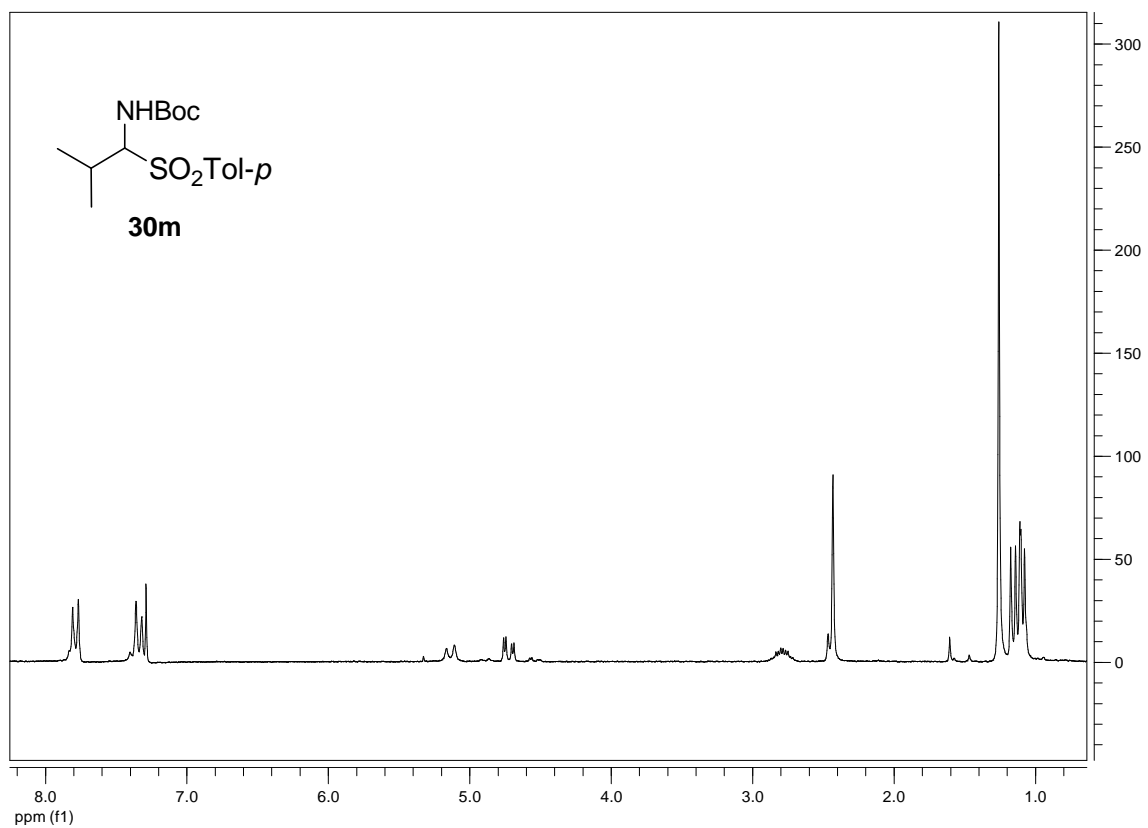
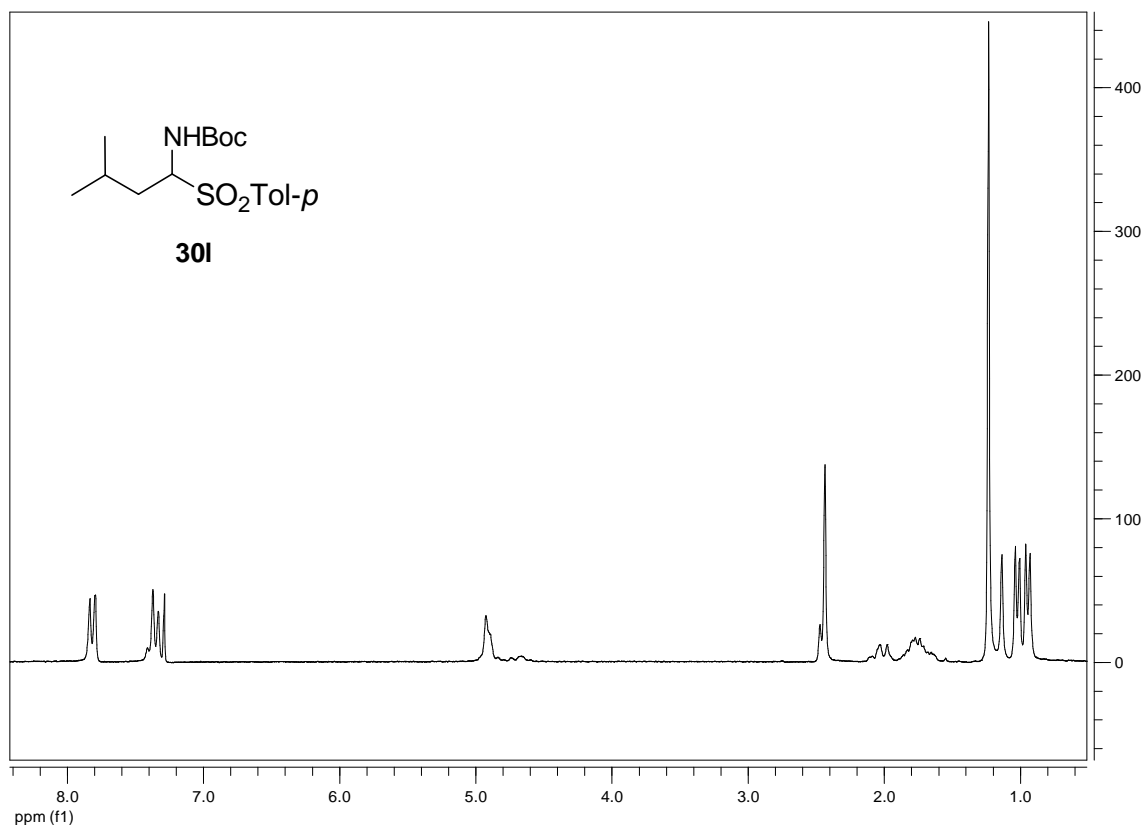


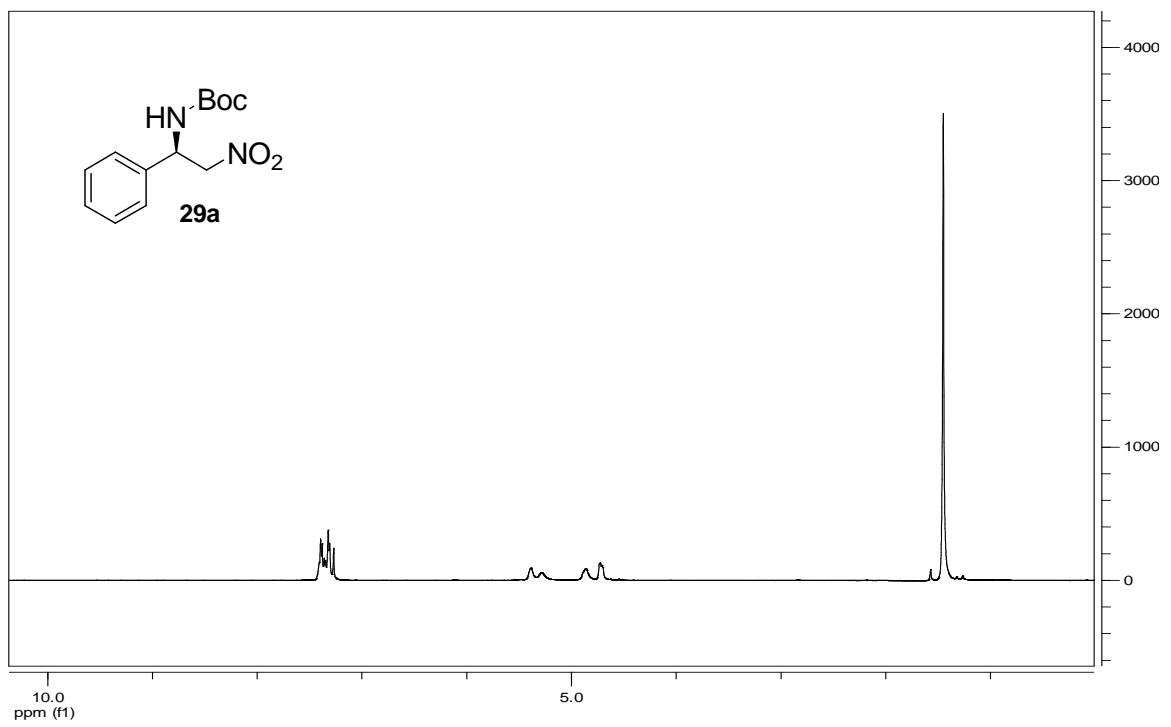
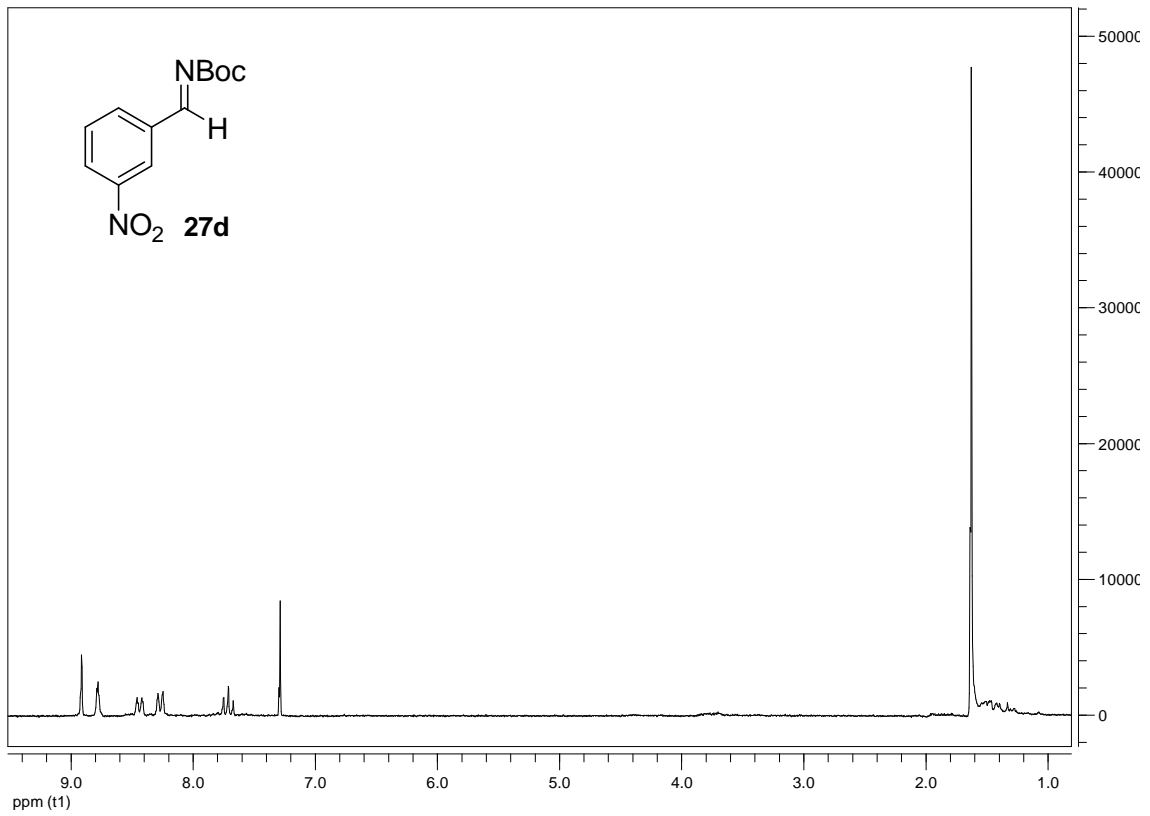


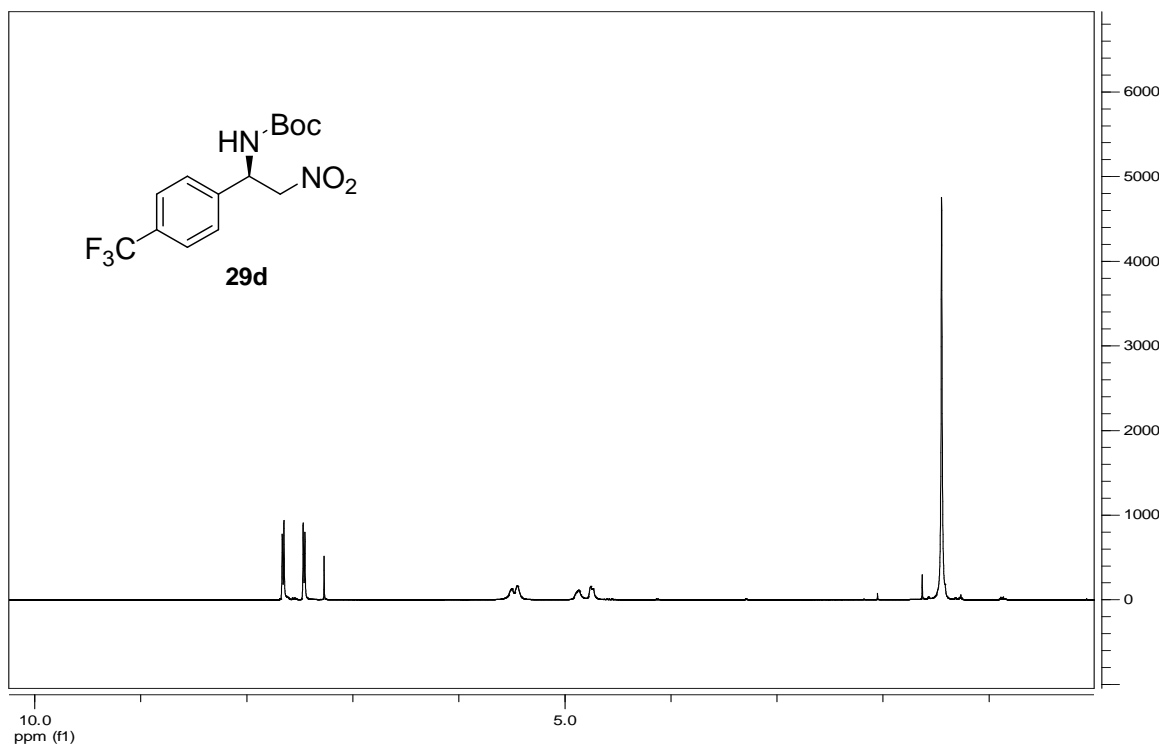
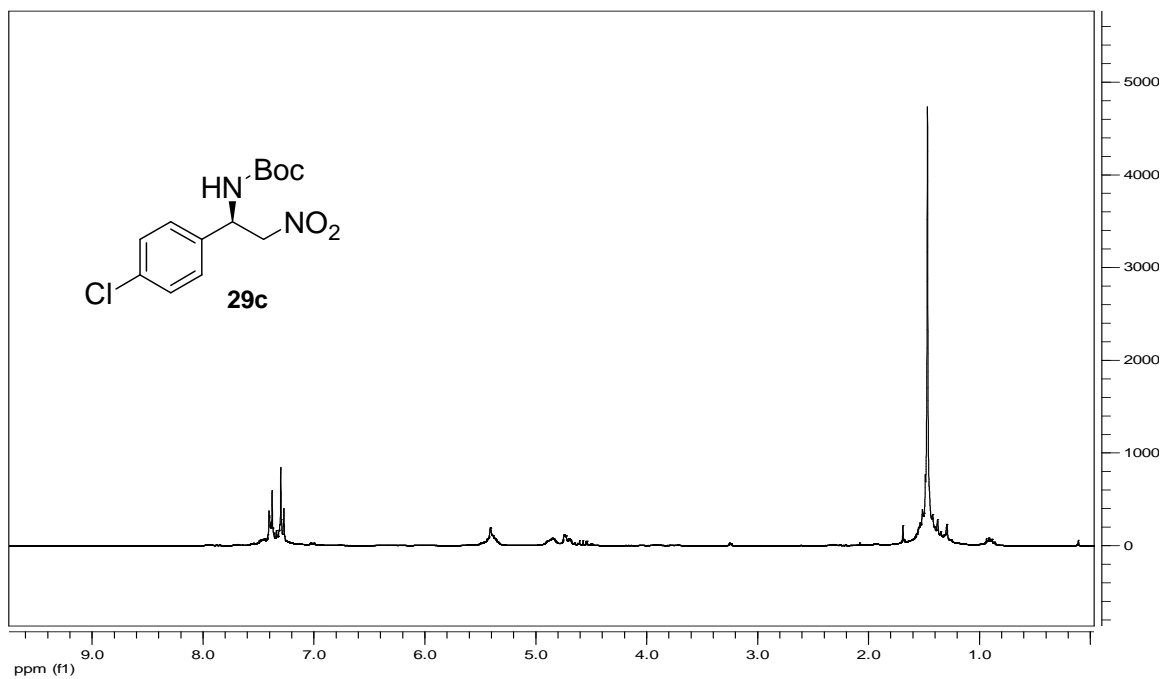


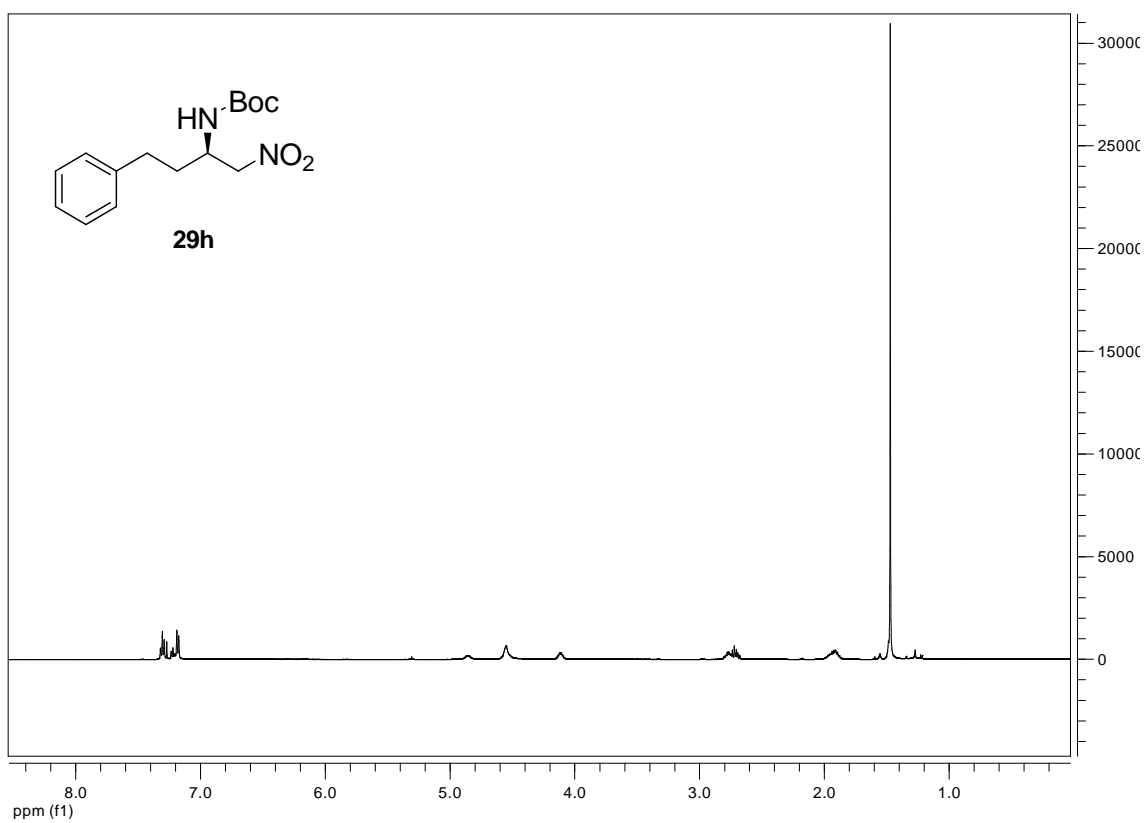
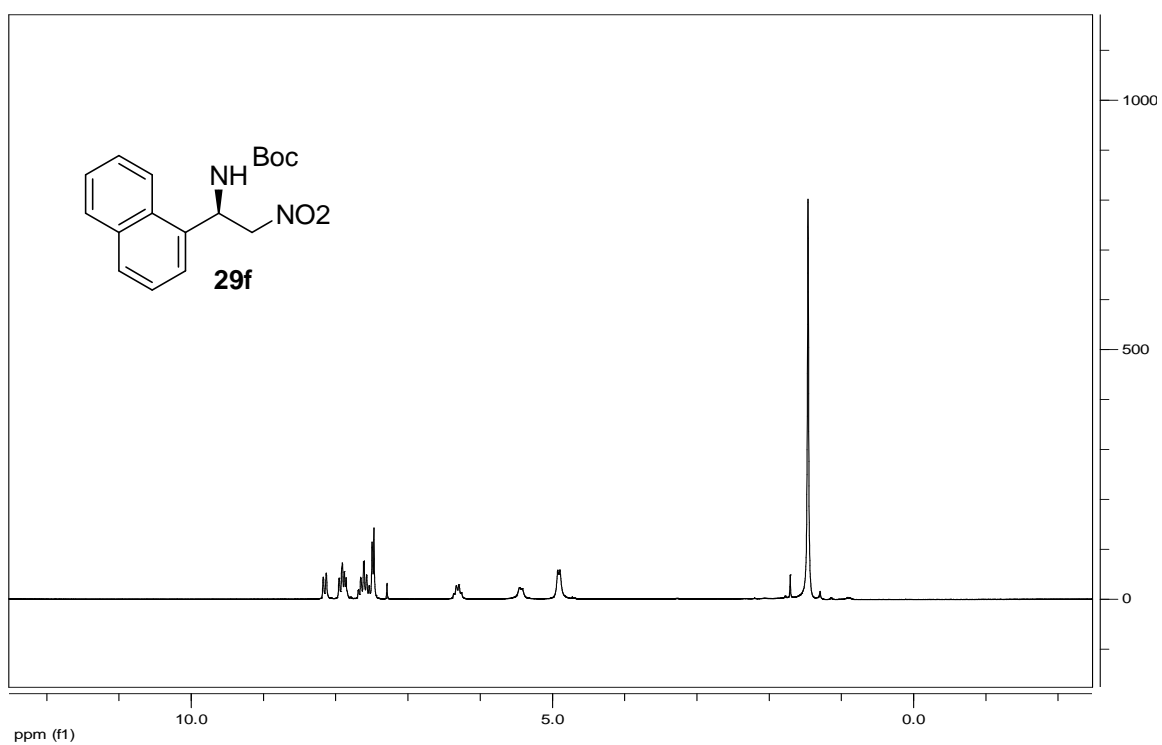


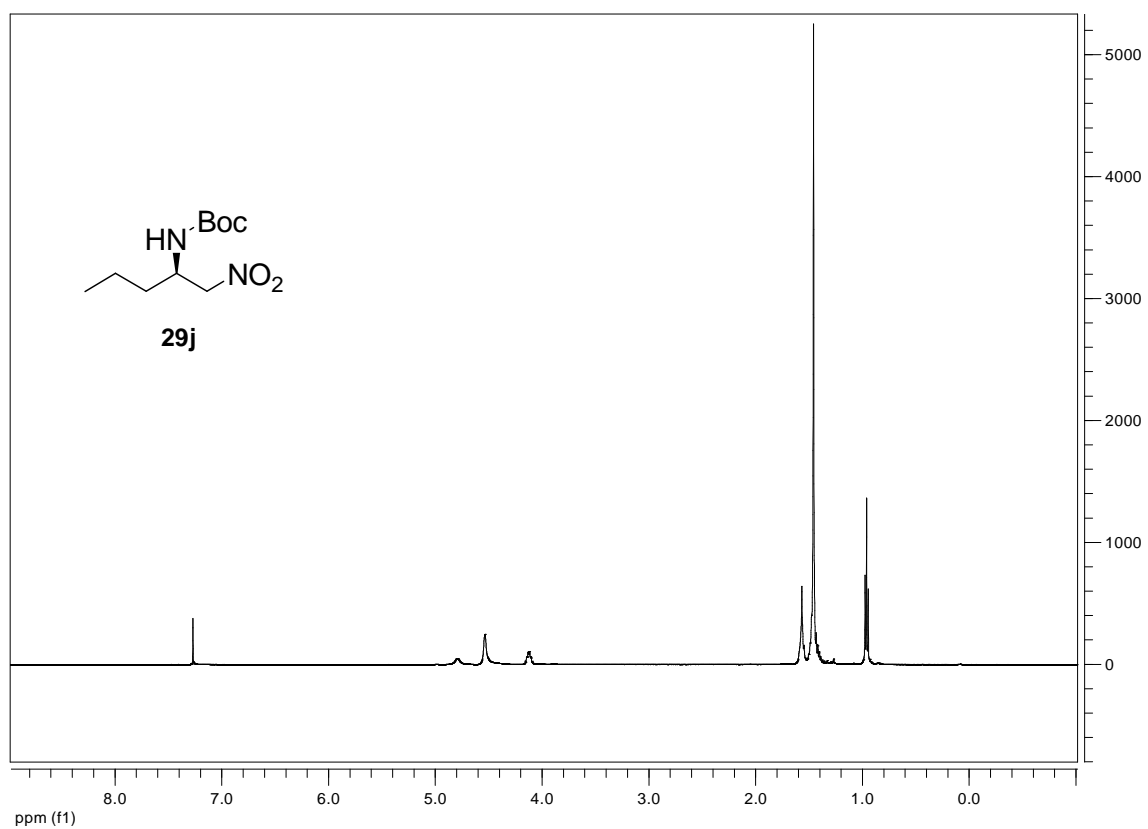
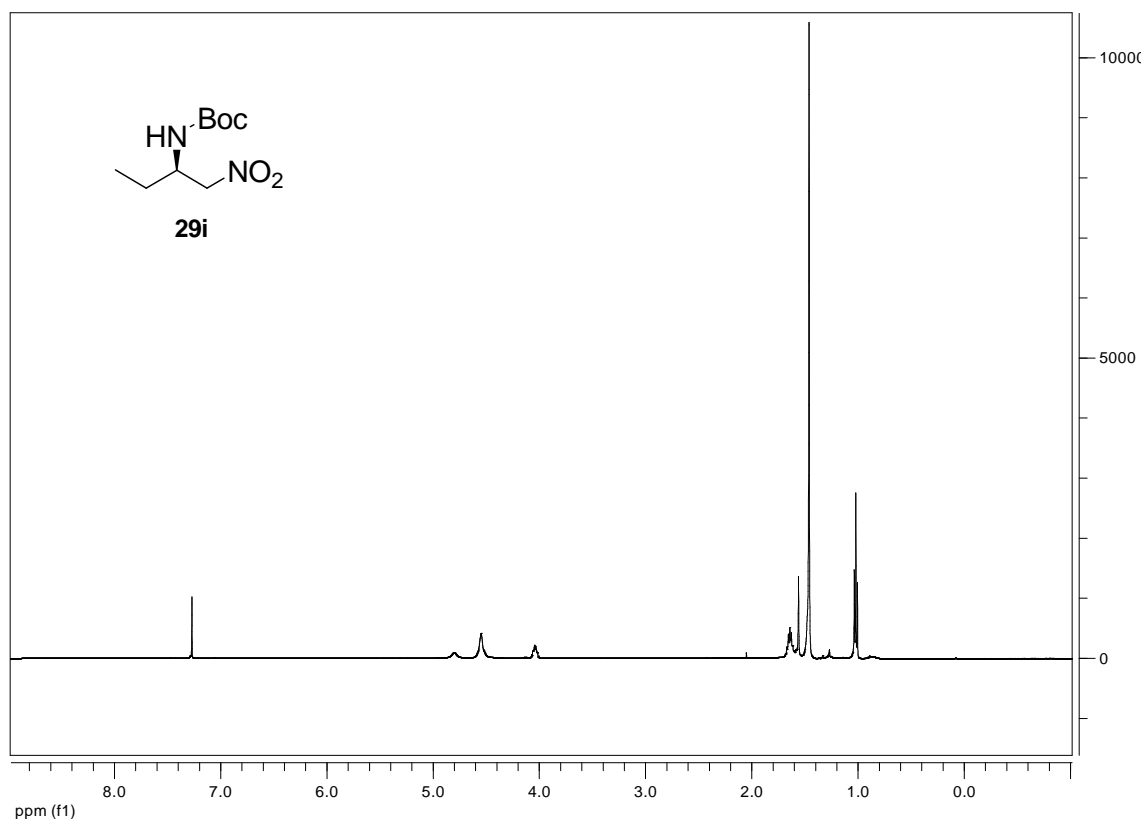


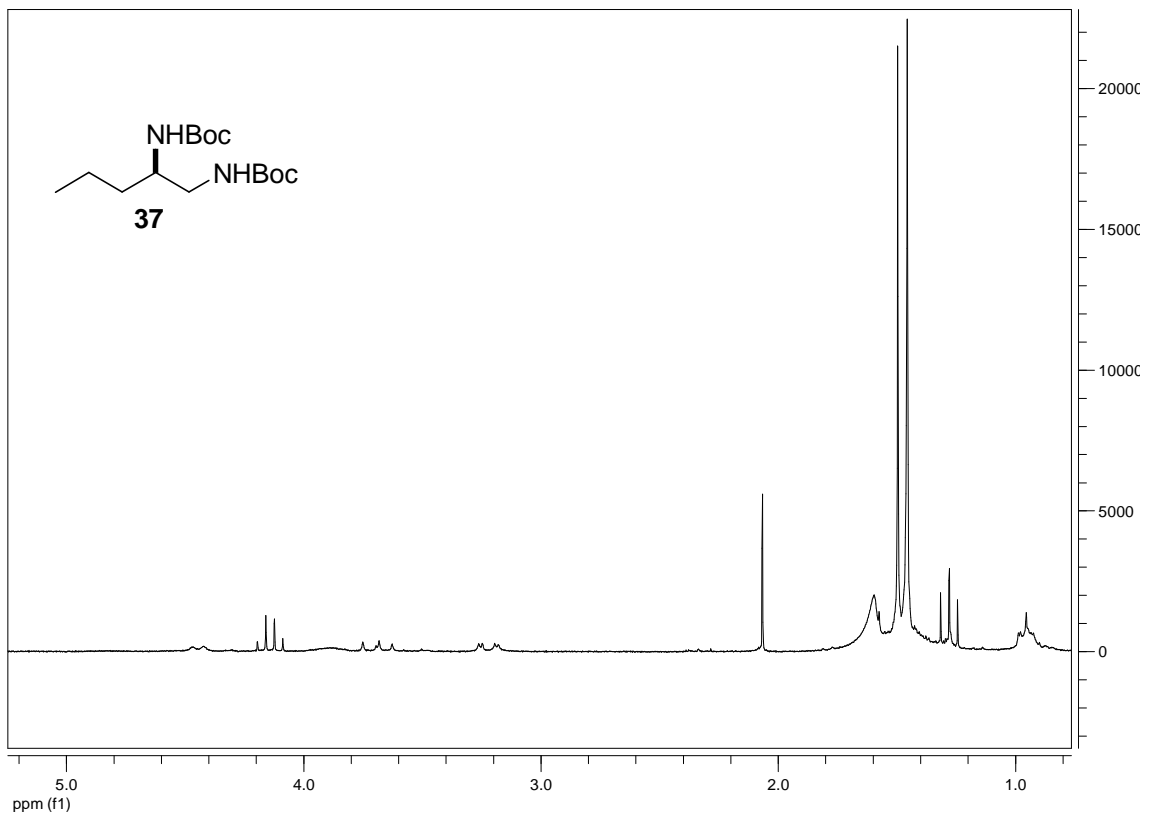
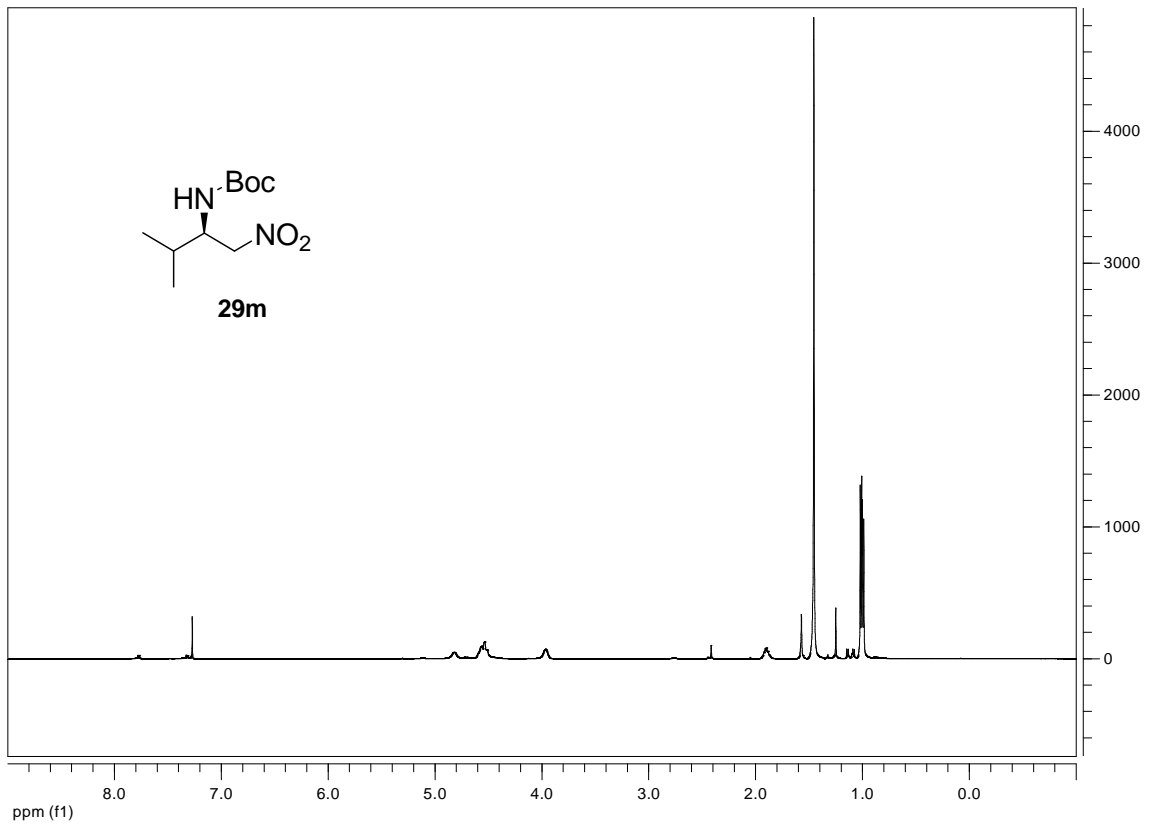


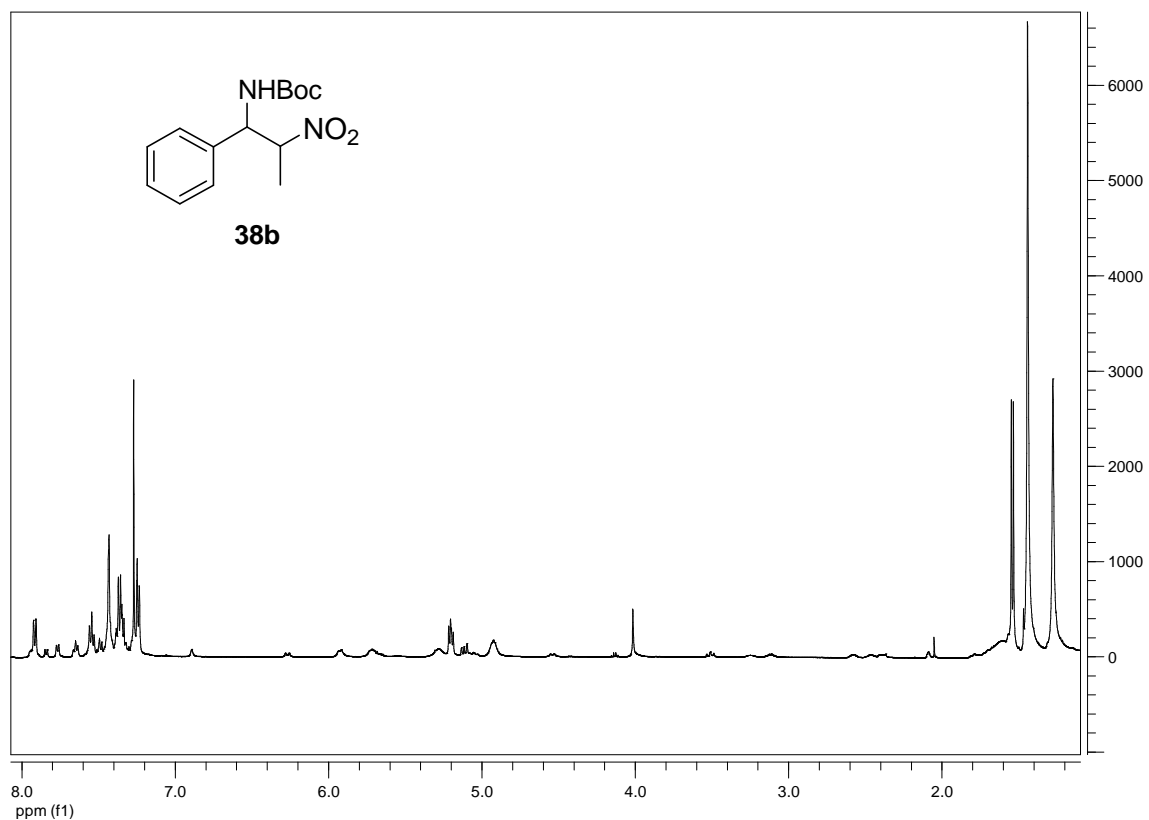












CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES

Como consecuencia de los estudios mostrados en la presente memoria, se han podido establecer las siguientes conclusiones:

1.- Se ha desarrollado un sistema catalítico para las reacciones nitroaldólica (Henry) directa y enantioselectiva basado en reactivos comerciales asequibles, aplicable a un amplio abanico de sustratos aceptores, con alta eficiencia química y estereoquímica. Además, el agente quiral se puede recuperar en su totalidad después del proceso catalítico.

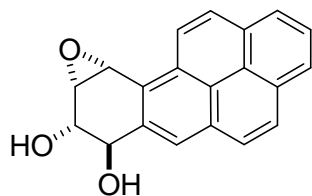
2.- Se ha aplicado dicho sistema catalítico para llevar a cabo la reacción nitro-Mannich (aza-Henry) con N-acil iminas aromáticas como sustratos aceptores obteniéndose eficiencias similares a las obtenidas en la reacción de Henry.

3.- Se ha desarrollado un sistema organocatalítico por transferencia de fase mediante alcaloides comerciales y asequibles de la *Cinchona* para la reacción nitro-Mannich (aza-Henry) enantioselectiva, aplicable a α -amido sulfonas como precursores *in situ* de los correspondientes compuestos de azometino, tanto alifáticos como aromáticos, ampliando considerablemente el potencial sintético de la reacción aza-Henry por vez primera.

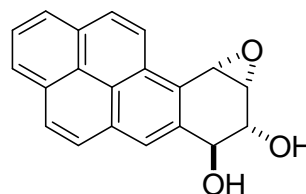
CAPÍTULO 7: ANEXOS

Anexo I

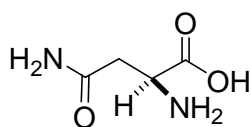
Enantiómeros con diferentes propiedades biológicas:



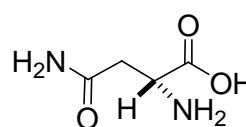
(-)-Benzopiridol
Potente carcinógeno



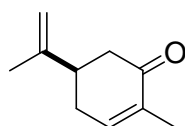
(+)-Benzopiridol
No carcinógeno



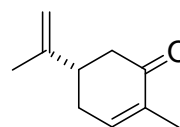
L-Asparagina
Sabor amargo



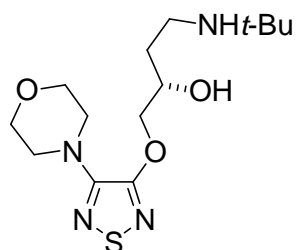
D-Asparagina
Sabor dulce



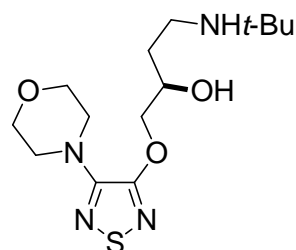
(R)-Carvona
Olor a menta



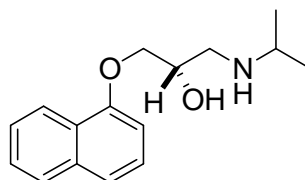
(S)-Carvona
Olor a alcaravea



(R)-Timolol
Bloqueante adrenérgico



(S)-Timolol
Sin actividad

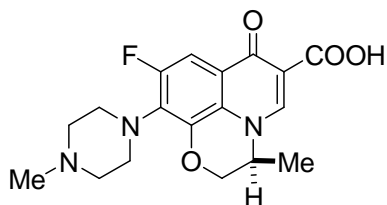


(S)-Propranolol
98 veces más activo que el isómero (R)

Seleccionados de C. A. Challener, *Chiral Drugs*, Ashgate, Burlington, 2001.

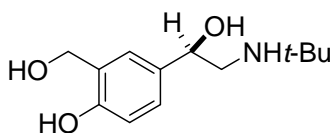
Anexo II

Fármacos comercializados tanto enantiopuros como racémicos



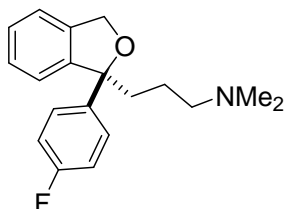
Antimicrobiano

(S)-Ofloxacin: Posee mayor actividad que el racemato, pues el isómero R es menos activo



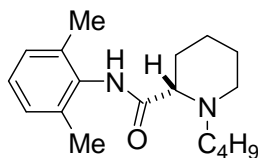
Agonista β_2

(R)-Salbutamol: presenta mayor actividad y menos efectos secundarios que el racemato



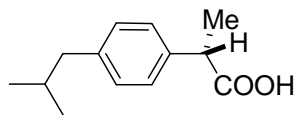
Inhibidor de la serotonina

(S)-Citalopram: más activo y menos lesivo que el racemato



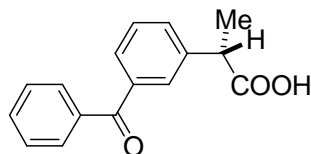
Anestésico local

(S)-Bupivacaina: El racemato presenta una leve cardiotoxicidad



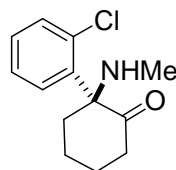
Anti-inflamatorio

(S)-Ibuprofen: Se necesita administrar el doble del racemato para obtener el mismo efecto.



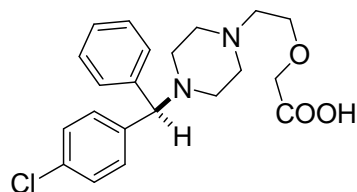
Anti-inflamatorio

(S)-Ketoprofen: mayor actividad que el racemato



Anestésico

(S)-Ketamina: No genera alucinaciones ni ansiedad y es más potente que el racémico

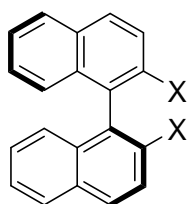


Antihistamínico- H_1

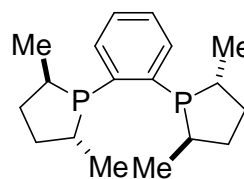
(R)-Cetirizina: Se necesita administrar el doble del racemato para obtener el mismo efecto.

Anexo III

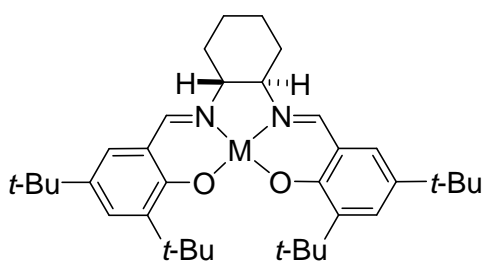
Ligandos privilegiados:



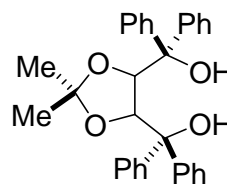
X=OH BINOL; 1g=19,20€
X=PPh₂ BINAP; 1g=299,20€



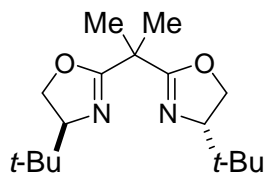
MeDuPhos; 1g=1142,80€



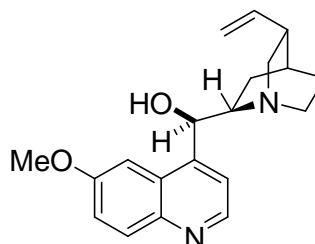
SALEN; 1g=13,26€



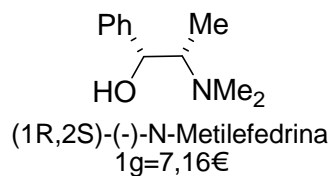
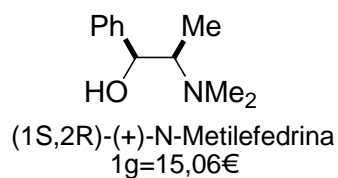
TADDOL; 1g=97,50€



Bisoxazolona; 1g=375,60€



Alcaloides de la *Cinchona*
Quinina; 1g=2,55€
Cinconidina; 1g=1,34€
Cloruro de N-bencilquininio; 1g=21,80€
Cloruro de N-bencilcinconidinio; 1g=6,45€



Seleccionados de T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science*, **2003**, 299, 1691 – 1693.

CAPÍTULO 8: PUBLICACIONES

Henry Reaction

Enantioselective Henry Reactions under Dual Lewis Acid/Amine Catalysis Using Chiral Amino Alcohol Ligands***Claudio Palomo,* Mikel Oiarbide, and Antonio Laso*

There is increasing interest in developing catalytic asymmetric C–C bond-forming processes.^[1] In this endeavor the Henry reaction^[2] is prominent because of the versatile chemistry of the nitro group.^[3] Remarkably, however, while this reaction is closely related to the aldol addition reaction, it has been much less developed than the latter and only a few examples of efficient catalytic enantioselective Henry reactions are known to date.^[4] The most outstanding examples include the use of metal-based bifunctional chiral catalysts, as reported by the groups of Shibasaki,^[5] Trost,^[6] and Evans,^[7] which rely on concurrent activation of the aldehyde and the nitroalkane.^[8,9] This concurrent activation in Henry reactions has also been

[*] Prof. Dr. C. Palomo, Prof. Dr. M. Oiarbide, A. Laso
Departamento de Química Orgánica I
Facultad de Química
Universidad del País Vasco
Apdo. 1072, 20080 San Sebastián (Spain)
Fax: (+34) 943-015-270
E-mail: qoppanic@sc.ehu.es

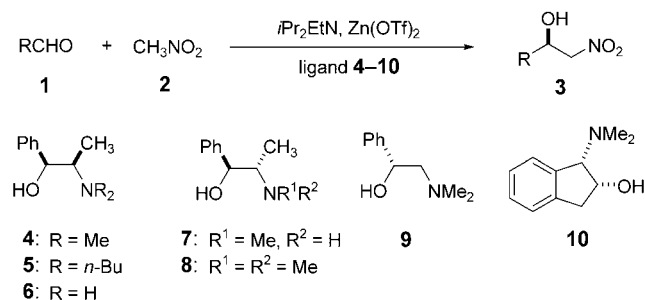
[**] This work was financially supported by the University of the Basque Country and the Ministerio de Educación y Ciencia (MEC, Spain). A predoctoral grant to A.L. from the MEC is acknowledged.



Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.angewandte.org> or from the author.

realized by the combined use of discrete Lewis acids and Brønsted bases as structurally independent entities.^[10] While this approach allows the straightforward scrutiny of a wide range of Lewis acids and Brønsted bases during the optimization of the catalyst system, it is apparently troublesome because of the chemical incompatibility of Lewis acids and Brønsted bases^[11] and the occurrence of a nonselective, base-initiated Henry side reaction.^[12] Herein, we report that highly enantioselective direct Henry reactions can be triggered by a combination of a simple Zn^{II} salt, an amine base, and a chiral amino alcohol ligand.

On the basis of precedents in the literature, the combination of a metal triflate salt, a tertiary amine base, and a chiral amino alcohol ligand was initially selected.^[13,14] Accordingly, the Henry reaction of nitromethane **2** with hydrocinnamaldehyde **1a** and benzaldehyde **1i** (see Table 3), as representative aliphatic and aromatic aldehydes, respectively, was examined in the presence of stoichiometric quantities of Zn(OTf)₂, diisopropylethylamine, and a series of commercially available chiral amino alcohol ligands^[15,16] (**4–10**; Scheme 1). As the data collected in Table 1 show, (+)-*N*-methylephedrine ((+)-NME; **4**) was prominent in providing both nitroaldol products **3a** and **3i** in good yields and, most importantly, with 90% and 70% *ee*, respectively. When **5**, **8**, or **10** were employed as the ligand, the efficiency of the



Scheme 1. Henry reaction of nitromethane (**2**) and an aldehyde **1** promoted by zinc triflate, *i*Pr₂EtN, and a chiral amino alcohol ligand (**4–10**).

Table 1: Effect of the structure of the amino alcohol ligand on the efficiency of the Henry reaction between nitromethane (**2**) and either hydrocinnamaldehyde (**1a**) or benzaldehyde (**1i**) under stoichiometric conditions.^[a]

Ligand	Product 3a (R = PhCH ₂ CH ₂)		Product 3i (R = Ph)	
	Conv. [%] ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[c]	Conv. [%] ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[c]
4	> 99	90	> 99	70
5	> 99	40	> 99	20
6	0	–	20	8
7	37	24	60	40
8	> 99	0	85	0
9	35	0	0	–
10	> 99	8	90	20

[a] Reactions conducted on a 1-mmol scale (**1**) using nitromethane as solvent (1 mL). 1:1:1:1.5 molar ratio of aldehyde/Zn(OTf)₂/*i*Pr₂EtN/(+)-NME. [b] Determined by ¹H NMR spectroscopy (500 MHz) after 15–16 h reaction at –20 °C. [c] Determined by HPLC. See Supporting Information for further details.

reaction was maintained although a decrease in enantioselectivity was observed, whereas the reactions of the two aldehydes in the presence of the related amino alcohol ligands **6**, **7**, and **9** were sluggish.

In subsequent experiments, it was found that substoichiometric quantities of the promoter system sufficed for the reaction between nitromethane (**2**) and **1a** (Table 2).^[17] The

Table 2: Effect of the quantities of metal triflate, amine base, and amino alcohol ligand on the reaction between hydrocinnamaldehyde (**1a**, R = PhCH₂CH₂) and nitromethane (**2**).^[a]

Entry	Zn(OTf) ₂ [%] ^[b]	<i>i</i> Pr ₂ EtN [%] ^[b]	(+)-NME [%] ^[b]	Conv. [%] ^[c]	<i>ee</i> [%] ^[d]
1	30	30	30	> 99	80
2	30	30	45	90	90
3	30	20	45	48	50
4	30	0	45	≤ 14	≤ 12
5	30	0	75	88	64
6	20	20	45	> 99	84
7	10	10	45	> 99	70
8	0	0	135	70	0

[a] Reactions conducted on a 1-mmol scale (**1**) in nitromethane (1 mL) for 15–16 h at –20 °C. [b] Percentage values refer to the mole percentage (% mol) of the catalyst constituents with respect to the aldehyde. [c] Percentage conversion of the reaction. [d] Determined by HPLC.

threshold loading for satisfactory results was set at 30 mol % of metal salt, relative to the aldehyde, with lower loadings usually accompanied by a diminished selectivity (entries 6 and 7).^[18] The optimum result (90% yield, 90% *ee*) was obtained by using Zn(OTf)₂, *i*Pr₂EtN, and (+)-NME (**4**) in a percentage mole ratio of 30:30:45 (entry 2). Lowering the loading of (+)-NME to 30 mol % slightly diminished the selectivity (entry 1), whereas increasing the ligand loading above 45 mol % did not improve the result. The quantity of *i*Pr₂EtN was crucial too. Lower loading or absence of *i*Pr₂EtN (entries 3 and 4) led to diminished yields and *ee* values. Interestingly, the absence of *i*Pr₂EtN could be partially compensated by increasing the quantity of the ligand (Table 2, entry 5) which is consistent with the amino alcohol ligand playing the double role of chiral inductor and base. Also, while a stoichiometric quantity of (+)-NME (**4**) alone promoted the reaction (entry 8), the product was obtained as a racemic mixture. Amongst the solvents examined, namely methylene chloride, toluene, diethyl ether, and tetrahydrofuran, all worked similarly well and lead to high enantioselectivities except for THF.

A representative selection of aldehydes **1** were evaluated under the optimized conditions and the results obtained are summarized in Table 3. The enantioselectivities obtained were above 90% for essentially all the aliphatic aldehydes explored and even for the branched or sterically hindered aldehydes, which gave values of up to 98% *ee*. Aromatic aldehydes were also tolerated with equal chemical efficiency although the enantioselectivities were comparatively moderate. Typically, the reactions were carried out at –20 °C, but lower temperatures (–40 °C, or even –60 °C under stoichio-

Table 3: Scope of the aldehyde **1** for the Henry reaction with nitromethane under substoichiometric conditions of $\text{Zn}(\text{OTf})_2/i\text{Pr}_2\text{EtN}/(+)\text{-NME}$.^[a]

Aldehyde	T [°C]	t [h]	Yield [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1a	-20	16	90	90
1b	-20	16	83	92
	-40 ^[d]	20	81	94
1c	-20	16	92	92
1d	-20	16	75	90
	-30	16	75	92
1e	-20	15	68	97
	-40 ^[d]	17	78	98
1f	-20	16	72	90
	-40 ^[d]	20	74	94
1g	-20	16	71	96
1h	-20	16	87	74
	-60 ^[d]	16	82	87
1i	-60 ^[d]	45	82 (91)	92
1j	-60 ^[d]	45	68 (80)	89
1k	-60 ^[d]	60	77	84

[a] Reactions conducted on the 1-mmol scale (**1**) in dry nitromethane (1 mL) using $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (30 mol%), $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (30 mol%), and (+)-NME (45 mol%), otherwise stated. [b] Isolated yields after chromatography. The numbers in parentheses refer to the percentage conversion. If not specified, conversions are > 99%. [c] Determined by HPLC. [d] Using a 1:1 (v/v) mixture of nitromethane and CH_2Cl_2 as solvent, and a ratio of 1:1:1.5 of aldehyde/ $\text{Zn}(\text{OTf})_2/i\text{Pr}_2\text{EtN}/\text{ligand}$.

metric conditions) could also be used effectively to enhance the enantioselectivity. Enals, however, constitute a limitation of the present Henry reaction as they were either recovered unconverted or led to a complex mixture of unidentifiable products. Of practical relevance, the source of chirality, (+)-NME (**4**), could be easily recovered in near-quantitative yield after the reaction by simple aqueous acid/base workup and reused (see Experimental Section).

While the present Henry reaction^[19] is simple in execution and uses readily available reagents, the elucidation of its mechanism is appealing. The sense of the asymmetric induction imparted may be correctly predicted by transition model I (Figure 1), which is in accord with previously reported steric and electronic considerations.^[7] However, the nonlinear effect observed for the substoichiometric reaction suggests a higher order molecularity of the catalytically active species. In this respect, the data collected in Figure 2 for the Henry reaction of nitromethane (**2**) with hydrocinnamaldehyde (**1a**) seem to fit well with Kagan's two-ligand model.^[20] However, control experiments indicate that there is not an appreciable variation of the nonlinear magnitude measured at different values of catalyst loading, while the enantiomeric composition of the product remains essentially constant regardless of the level of conversion of the reaction.^[21] Accordingly, it also appears that both the reservoir effect and the possible interaction of the catalytic species with the forming nitroaldol may be discarded as

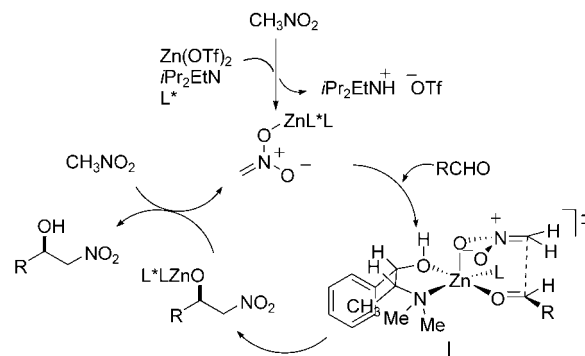


Figure 1. Proposed reaction pathway and transition state (I) for the catalytic Henry reaction. $\text{L}^* = (+)\text{-NME}$ (**4**).

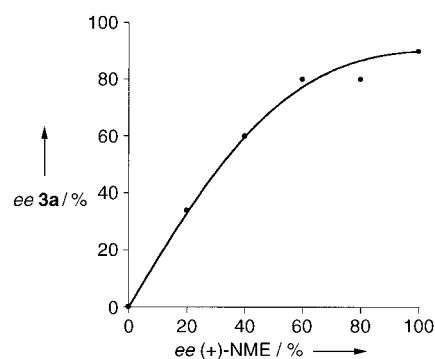


Figure 2. Positive nonlinear effect for the Henry reaction of nitromethane and hydrocinnamaldehyde under substoichiometric conditions.

factors of the observed nonlinearity. Studies directed to clarify these mechanistic aspects as well as the extension of this Lewis acid–Brønsted base dual-activation strategy to other reactions is currently underway.

Experimental Section

In a typical procedure, diisopropylethylamine (1.04 mL, 6 mmol) was added to a suspension of $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (2.18 g, 6 mmol) in CH_3NO_2 (**2**; 15 mL), and the slurry was stirred for 1 h at 25°C. (1*S*,2*R*)-(+)-*N*-Methylephedrine (**4**; 1.61 g, 9 mmol) was then added, and the resulting yellow mixture was stirred for an additional 2 h at room temperature. After cooling the mixture to -20°C a solution of trimethylacetaldehyde (**1g**; 2.17 mL, 20 mmol) in **2** (5 mL) was added by syringe, and the mixture was stirred at the same temperature for 17 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (20 mL), the mixture was extracted with Et_2O (3 × 20 mL), and the combined organic layer was washed with HCl (12*N*; 2 × 10 mL) and saturated NH_4Cl (1 × 10 mL). The organic layer was dried with MgSO_4 and filtered, and the solvent was removed by evaporation. The crude product was purified by column chromatography to give (*R*)-3,3-dimethyl-1-nitrobutan-2-ol (**3g**) as the major product (2.3 g, 83% yield, 96% ee; Chiralcel OD, 98:2 hexane/*i*PrOH, 0.8 mL min⁻¹). *R* major $t_r = 16.5$ min, *S* minor $t_r = 19$ min; $[\alpha]_D^{25} = -37.2$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).^[22] To recover the chiral ligand from the aqueous phase, a solution of NaOH (20% w/v) was added dropwise to the aqueous phase, cooled in an ice bath, until pH 10. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 10 mL), and the organic layer was dried

over MgSO₄ and filtered, and the solvent was evaporated to afford chemically and optically pure (1*S*,2*R*)-*N*-methylephedrine (2.8 g, 97% recovered).

Received: December 27, 2004

Revised: February 2, 2005

Published online: May 13, 2005

Keywords: amines · amino alcohols · asymmetric catalysis · Henry reaction · Lewis acids

- [1] *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. III* (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**.
- [2] a) G. Rosini in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, New York, **1991**, pp. 321–340; b) F. A. Luzio, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915–945.
- [3] N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2001**.
- [4] C. Palomo, M. Oiarbide, A. Mielgo, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5558–5560; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5442–5444.
- [5] a) H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418–4420; b) T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368–1372; c) H. Sasai, S. Watanabe, T. Suzuki, M. Shibasaki, *Org. Synth.* **2001**, *74*, 571–577 (Coll. Vol. 10).
- [6] a) B. M. Trost, V. S. C. Yeh, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 889–891; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 861–863; b) B. M. Trost, V. S. C. Yeh, H. Ito, N. Bremeyer, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2621–2623.
- [7] D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692–12693.
- [8] For enantioselective fluoride-mediated Henry reactions that used silyl nitronates as preactivated forms of nitroalkanes, see: a) T. Risgaard, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 153–156; b) T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2054–2055.
- [9] For reviews on the concept of dual acid/base catalysis, see: a) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187–2209; b) M. Shibasaki, M. Kanai, K. Funabashi *Chem. Commun.* **2002**, 1989–1999; c) G. J. Rowlands, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1865–1882; d) J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4666–4683; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566–4583.
- [10] For reactions employing bis(oxazoline)-based Cu^{II} complexes and triethylamine, see: a) C. Christensen, K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2001**, 2222–2223; b) C. Christensen, K. Juhl, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4875–4881; c) S.-F. Lu, D.-M. Du, S.-W. Zhang, J. Xu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3433–3441; For reactions employing chiral imine based Co^{II} complexes and diisopropylethylamine, see: d) Y. Kogami, T. Nakajima, T. Ashizawa, S. Kezuka, T. Ikeno, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2004**, 614–615; e) Y. Kogami, T. Nakajima, T. Ikeno, T. Yamada, *Synthesis* **2004**, 1947–1950.
- [11] For a solution to this problem within the context of the double catalytic activation strategy, see: S. Kanemasa, K. Itoh, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4741–4753.
- [12] Base-catalyzed, nonselective Henry reactions are long known. For the incidence of such a process in the efficiency of asymmetric catalysis, see Ref. [10b].
- [13] For the enolization of carbonyl compounds using metal triflates in combination with tertiary amines, see: a) D. A. Evans, J. S. Tedrow, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392–393; b) D. A. Evans, C. W. Downey, J. L. Hubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8706–8707; c) C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, *51*, 1–200; d) *Modern Aldol Reactions* (Ed.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [14] For amino-alcohol–Zn^{II} complexes in enantioselective carbonyl alkylations, see: a) K. Soai, S. Niwa, *S. Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833–856; b) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757–824; and in carbonyl alkylations, see: c) E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373–381; d) L. Pu, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873–9886; e) P. G. Cozzi, R. Hilgraf, N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4095–4105.
- [15] Other reports of Henry reactions using Zn^{II}-amino-alcohol complexes have met with essentially complete failure. See: a) G. Klein, S. Pandiaraju, O. Reiser, O. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7503–7506; b) Y.-W. Zhong, P. Tian, G.-Q. Lin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 771–776; and with Zn^{II} complexes with chiral thioaza ligands, see: c) J. Gao, A. E. Martell, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2801–2806. Also, see Ref. [10c].
- [16] Ligand **10** was prepared by the reductive methylation of indanol. See: S. Yao, J.-C. Meng, G. Siuzdak, M. G. Finn, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2540–2546. The remaining ligands were purchased from Aldrich.
- [17] Other combinations of metal salts and Brønsted bases were also examined, with either inferior results or complete failure of the reaction observed. See Supporting Information for more details.
- [18] Remarkably, the reaction between nitromethane (**2**) and pivalaldehyde (**1d**) under a low catalyst loading of Zn(OTf)₂/iPr₂EtN/(+)-NME (10:10:15 mol% each) led to product **3d** in 75% yield and in 90% ee.
- [19] Under the optimized conditions for nitromethane, the reaction between nitroethane and benzaldehyde gave a mixture of *anti*- and *syn*-nitroaldols in a 65:35 ratio.
- [20] a) C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3088–3127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922–2959; b) H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 227–233.
- [21] Similar results have also been observed in reactions with butyraldehyde and heptanal. See Supporting Information for details.
- [22] By using (1*R*,2*S*)-(-)-*N*-methylephedrine as the ligand under otherwise identical reaction conditions, the corresponding (*S*)-nitroaldol was obtained (80% yield, 96% ee). [α]_D²⁵ = +36.8 (*c* = 1, CH₂Cl₂) ([α]_D²⁵ = +29.39 (*c* = 3.39, CH₂Cl₂), 93% ee).^[7]

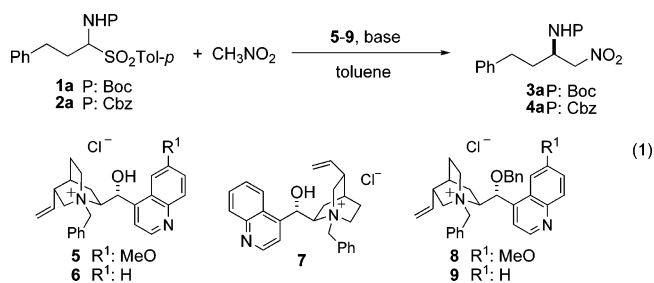
Catalytic Enantioselective Aza-Henry Reaction with Broad Substrate Scope

Claudio Palomo,* Mikel Oiarbide, Antonio Laso, and Rosa López

Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química, Universidad del País Vasco, Apdo. 1072, 20080 San Sebastián, Spain

Received October 3, 2005; E-mail: qoppanic@sc.ehu.es

The reaction of nitrocompounds with azomethine functions to afford 1,2-nitroamines, the aza-Henry (or nitro-Mannich) reaction,¹ is a highly valuable C–C bond forming process. The resulting nitroamine adducts can either be reduced,² producing 1,2-diamines,³ or oxidized,⁴ affording α -amino acids. While the production of both families of target molecules in nonracemic form bears considerable interest, the use of the aza-Henry approach in that endeavor remains nearly unexplored because of the long-standing lack of (catalytic) asymmetric versions. Several groups have recently reported enantioselective aza-Henry protocols involving metallic⁵ as well as purely organic⁶ catalysts. Despite the remarkable levels of selectivity so far reported,^{5,6} these methods are restricted, with almost no exception, to non-enolizable aldehyde-derived azomethines.⁷ The availability of catalytic, enantioselective protocols also suitable for enolizable substrates would considerably expand the aza-Henry reaction. We have found recently that α -amido sulfones are appropriate in situ precursors of enolizable aldehyde-derived azomethine compounds in the context of the asymmetric Mannich reaction.⁸ In connection to our recent interest in the area,^{5g} we present here a new asymmetric aza-Henry technology with broad substrate scope based on the use of α -amido sulfone substrates⁹ and phase transfer catalysis (PTC).



Given that in situ generation of azomethines from α -amido sulfones requires stoichiometric base,¹⁰ the base-promoted, nonselective background aza-Henry reaction constitutes an initial obstacle.¹¹ It seemed that phase transfer conditions using chiral quaternary ammonium salts¹² in combination with a nonsoluble base would render the competitive undesired reaction marginal.

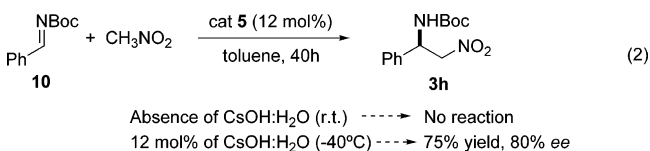
The initial screen of several commercially available chiral quaternary ammonium salts **5–7** and inorganic bases for the reaction of α -amido sulfone **1a** and nitromethane in toluene as solvent was informative (eq 1 and Table 1). After 44 h of stirring at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, only $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ¹³ exhibited, among the bases tested, nearly complete conversion; in all other cases, conversions remained below 40%. As is often customary, while quinine derivative **5** and cinchonidine derivative **6** provided products with *R* configuration, cinchoninium salt **7** afforded the products with opposite configuration.¹⁴ Good enantioselectivities were attained with all three salts when *N*-Boc sulfone **1a** was employed, but the reactions with the corresponding Cbz sulfone **2a** were less satisfactory.

Table 1. Screening of Bases and Quaternary Ammonium Salts in the Reaction of α -Amido Sulfones **1a/2a** with Nitromethane^a

substrate	salt	base	product	conv. (%) ^b	ee (%) ^c
1a	5	Cs_2CO_3	3a	33	82
1a	5	$\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	3a	>95	90
2a	5	Cs_2CO_3	4a	23	65
2a	5	$\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	4a	90	65
1a	5	K_2CO_3	3a	38	80
1a	5	KOH	3a	36	82
1a	6	Cs_2CO_3	3a	40	76
1a	6	$\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	3a	>95	85
1a	7	Cs_2CO_3	ent-3a	17	44
1a	7	$\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	ent-3a	90	84

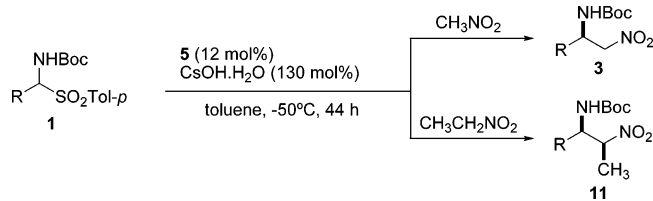
^a Reactions conducted at 0.5 mmol scale in 1.5 mL of toluene using a nitromethane:base:ammonium salt molar equivalent ratio of 5:3:1.2 at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 40–44 h. ^b Determined by ¹H NMR. ^c Determined by HPLC.

In subsequent experiments, it was found that catalytic quantities of **5** in combination with $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (120–150 mol %) sufficed for the reaction of nitromethane with a variety of α -amido sulfones **1**. As data in Table 2 show, the enantiomeric excesses are generally high for aryl-substituted α -amido sulfones (**1h–m**) irrespective of the electronic nature of the aromatic ring: heteroaromatic azomethines being also tolerated (**1n**). Most remarkably, the aza-Henry reaction with an array of enolizable aldehyde-derived azomethines gave enantiomeric excesses regularly above 94%. Hence, both linear as well as branched chain alkyl α -amido sulfones **1a–g**, which show uneven degrees of steric hindrance, gave the corresponding adduct **3** in good yields and enantiomeric excesses in the 94–98% range. Again, catalyst **5** performed slightly better than **6** (compare entries 1/2, 3/4, and 10/11).



Additional observations gave further insights on the requirements of and role played by the base and the catalyst. Thus, amine bases, such as DBU, also gave good conversions but at the expense of the enantioselectivity.¹⁵ The achiral amidinium nitronate, initially generated in this instance upon nitromethane-base proton transfer, may likely contribute to the racemic background process. On the other hand, as results in eq 2 show, catalyst **5** alone is not capable of promoting the reaction between **10** and nitromethane, and a scenario with the cinchona catalysts acting as concurrent acid and base¹⁶ can be ruled out in this system. Clearly, $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ does not merely act as the base for *N*-acyl imine formation but also intervenes during the subsequent aza-Henry reaction. In addition, the free hydroxyl group in catalysts **5–7** plays a key role in substrate activation since the corresponding catalysts **8** and **9**, whose alcohol group has been protected in the form of benzyl ether, showed

Table 2. Aza-Henry Reaction of Nitromethane and Nitroethane with Azomethines Generated from α -Amido Sulfones **1** under PTC^a



entry	compound	R	product	yield (%) ^b	ee (%) ^c
1	a	PhCH ₂ CH ₂	3	83	96 ^e
2				40 ^d	91
3	b	CH ₃ CH ₂	3	80	96
4				68 ^d	90
5	c	CH ₃ CH ₂ CH ₂	3	78	94
6	d	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂	3	78	98
7	e	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	3	75	97
8	f	(CH ₃) ₂ CH	3	81	95
9	g	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	3	77	98
10	h	Ph	3	79	91
11				80 ^d	78
12	i	4-MeOC ₆ H ₄	3	82	91
13	j	4-ClC ₆ H ₄	3	79	80 (96)
14	k	4-F ₃ CC ₆ H ₄	3	80	82 (90)
15	l	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3	72	83 (90)
16	m	1-naphthyl	3	81	90 (94)
17	n	2-furyl	3	72	84 ^f
18	a	PhCH ₂ CH ₂	11	85	91 (90:10) ^g
19	h	Ph	11	88	94 (93:7) ^g
20	i	4-MeOC ₆ H ₄	11	87	90 (95:5) ^g
21	j	4-ClC ₆ H ₄	11	88	98 (75:25) ^g

^a Reactions conducted at 0.5 mmol scale in dry toluene (1.5 mL) using **1**:CH₃NO₂:**5**:CsOH·H₂O in a 1:5:0.12:1.3 molar ratio. ^b Isolated yields after column chromatography. ^c Determined by HPLC (see the SI for details). The number in parentheses refers to the product after a single crystallization from hexane. ^d With cat **6** (conversions). ^e 89% ee at -20 °C. ^f Oil. ^g Ratio of *syn/anti* diastereomers in parentheses.

significantly lower efficiency (conversions typically <10%). This result contrasts with previous observations¹⁷ and suggests that the present catalysts exhibit dual functions;¹⁸ eventually, a hydrogen bond may be formed between the hydroxyl group and the nitro group's oxygen, facilitating nitronate formation, and/or between the hydroxyl and the azomethine's nitrogen, activating the electrophile and rigidifying transition structure.

The potential of this catalytic approach is further demonstrated by the reaction of azomethine precursors **1a,h–j** with nitroethane to afford adducts **11a,h–j** in *syn:anti* relationships up to 95:5 and enantiomeric excesses in the range of 90–98% for the major *syn* diastereomer. Finally, most products are crystalline, and essentially, enantiopure compounds can be obtained by direct crystallization of the crude nitroamines.¹⁹

In conclusion, a catalytic, highly enantioselective aza-Henry methodology is described, which works under PTC conditions. As salient features, the new method involves readily available α -amido sulfone substrates²⁰ and commercial catalysts, making it easily scalable. Most important, it is the first protocol amenable to enolizable aldehyde-derived azomethine substrates, thus considerably expanding the potential of the aza-Henry reaction in synthesis.

Acknowledgment. This work was financially supported by The University of the Basque Country (UPV/EHU), and Ministerio de Educación y Ciencia (MEC, Spain). A Ramón y Cajal contract to R.L. and a predoctoral grant to A.L., both from MEC, are acknowledged.

Supporting Information Available: Complete experimental procedures, ¹H and ¹³C spectra, HPLC chromatograms, and stereochemical assignments. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

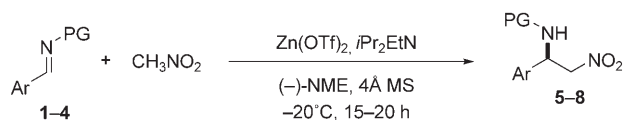
References

- (1) For recent advances on this reaction, see: Westermann, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 151–153.
- (2) See, for instance: O'Brien, P. H.; Sliskovic, D. R.; Blankley, C. J.; Roth, B.; Wilson, M. W.; Hamelehle, K. L.; Krause, B. R.; Stanfield, R. L. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1810–1822.
- (3) For a review on 1,2-diamines, see: Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580–2627.
- (4) Reviews: (a) Pinnick, H. W. *Org. React.* **1990**, *38*, 655–792. (b) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017–1047.
- (5) (a) Yamada, K.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504–3506. (b) Yamada, K.; Moll, G.; Shibasaki, M. *Synlett* **2001**, 980–982. (c) Knudsen, K. R.; Risgaard, T.; Nishiwaki, N.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843–5844. (d) Nishiwaki, N.; Knudsen, K. R.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2992–2995. (e) Knudsen, K. R.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1362–1364. (f) Anderson, J. C.; Howell, G. P.; Lawrence, R. M.; Wilson, C. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5665–5670. (g) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Laso, A.; López, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, in press; DOI: 10.1002/anie.200502674.
- (6) (a) Nugent, B. M.; Poder, R. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418–3419. (b) Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625–627. (c) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 466–468.
- (7) For one exception using preformed silylnitronates, see ref 5f.
- (8) (a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; González-Rego, M. C.; Sharma, A. K.; García, J. M.; González, A.; Landa, C.; Linden, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1063–1065. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Landa, A.; González-Rego, M. C.; García, J. M.; González, A.; Odriozola, J. M.; Martín-Pastor, M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8637–8643.
- (9) Chiral α -amido sulfones as azomethine precursors in aza-Henry processes: (a) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *64*, 8970–8972. (b) Foresti, E.; Palmieri, G.; Petrini, M.; Profeta, R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4275–4281. (c) Giri, N.; Petrini, M.; Profeta, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7303–7308.
- (10) Aromatic *N*-acyl imines can be obtained as isolable, relatively stable compounds upon treatment with stoichiometric potassium carbonate. See: (a) ref 6a,c. (b) Kanazawa, A. M.; Denis, J.-N.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238–1240. (c) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965.
- (11) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4449–4452.
- (12) For recent reviews, see: (a) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013–3028. (b) O'Donnell, M. *J. Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506–517. (c) Lygo, B.; Andrews, P. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518–525. (d) Ooi, T.; Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526–533.
- (13) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414–12415.
- (14) For further information, see: Kacprzak, K.; Gawronski, J. *Synthesis* **2001**, 961–998.
- (15) For **3a**: 48% ee in toluene (90% conv.); 18% ee in trifluoromethylbenzene (60% conv.). The selectivity could be improved up to 70% ee in a 1:1 mixture of toluene and dichloromethane.
- (16) (a) Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906–9907. (b) Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Wu, F.; Liu, X.; Guo, C.; Foxman, B. M.; Deng, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 105–108. (c) Lou, S.; Taoka, B. M.; Jing, A.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11256–11257 and references therein.
- (17) O-alkylation of cinchone derivatives has proven to provide more efficient catalysts for PTC: (a) ref 12. (b) ref 13. (c) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347–5350. (d) Corey, E. J.; Zhang, F.-Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4257–4259. (e) Corey, E. J.; Zhang, F.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1931–1934.
- (18) Other examples that support this assumption: (a) Nerinckx, W.; Vandewalle, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 265–276. (b) Perrad, T.; Plaquevent, J.-C.; Desmurs, J.-R.; Hébrault, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2959–2962. (c) Ooi, T.; Ohara, D.; Tamura, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6844–6845. (d) Ooi, T.; Ohara, D.; Fukumoto, K.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3195–3197.
- (19) For assignment of the configuration of adducts **3** and **11**, see the Supporting Information.
- (20) For representative transformations eventually amenable for PTC, see the following. Alkynyl–metal additions: (a) Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970–8972. Mannich reaction: (b) Nejman, M.; Sliwińska, Zwierzak, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8536–8541. (c) Schunk, S.; Enders, D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3177–3180. (d) Enders, D.; Oberbörsch, S. *Synlett* **2002**, 471–473. Strecker reaction: (e) Banphavichit, V.; Chaleawertumporn, S.; Bhanthummavin, Vilaivan, T. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3147–3160.

JA056594T

reaction,^[1] is a highly valuable C–C bond-forming process. The resulting 1,2-nitroamine adducts can be transformed into 1,2-diamines^[2] by reduction^[3] as well as α -amino acids by a Nef oxidation.^[4] Whereas the production of both families of target molecules in nonracemic form bears considerable interest, the use of the aza-Henry approach in that endeavor remains largely unexplored because of the long-standing lack of (catalytic) asymmetric versions.^[1,5] In this context, Shibasaki and co-workers^[6] described the use of binaphthoxide (binol)-based heterobimetallic complexes of ytterbium and aluminum as catalysts of the reaction of nitro compounds with *N*-phosphinoyl imines derived from aromatic aldehydes, while Jørgensen and co-workers^[7] used copper bis(oxazoline) complexes to catalyze the reaction of silyl nitronates with α -imino esters. These methods usually require a high catalyst loading (20 mol%), and the substrate scope is limited with regards to one or both of the reaction partners.^[8] Three alternative organocatalytic aza-Henry reactions using unmodified nitro compounds have also appeared.^[9] Johnston and co-workers^[9a] reported a chiral bisamidinium triflate salt that induced diastereoselective addition of nitroethane to several *N*-Boc-protected aryl imines (Boc = *tert*-butyloxycarbonyl), specifically those bearing electron-withdrawing groups, while Takemoto and co-workers described^[9b] moderate enantioselectivities in reactions of nitromethane and aromatic *N*-phosphinoyl imines induced by bifunctional ureas. Most recently, Yoon and Jacobsen^[9c] have documented a thiourea-based catalytic aza-Henry reaction of aromatic *N*-Boc imines leading to high enantioselectivities. Again, organocatalytic methods featured some important restrictions regarding the substrate scope and/or selectivity.

Some of us recently found^[10] that cooperative activation^[11] of nitro compounds and aldehydes towards the Henry reaction can be effected by combination of Zn(OTf)₂ (OTf = trifluoromethylsulfonate), (–)-*N*-methylphenylephedrine (NME),^[12] and a tertiary amine, all of which are available from commercial sources. This finding oriented new research towards establishing the validity of this activation model in related reactions. Our specific new finding is that the same system can effect highly enantioselective aza-Henry reactions (Scheme 1) of nitromethane and *N*-Boc aryl imines, thus providing a new entry to enantioenriched diamines and aryl glycines.



Scheme 1. The aza-Henry reaction between imines **1–4** and nitromethane. PG = protecting group, MS = molecular sieves.

Our initial aim was to identify the best-suited *N*-protecting group in the imine component in terms of both reaction conversion and enantioselectivity.^[13] By using this activation system, *N*-sulphonyl and *N*-phosphinoyl imines **1** and **2**, respectively, led to the corresponding β -nitroamines **5** and **6** with poor enantioselectivity, if at all (Table 1). Gratifyingly,

Aza-Henry Reaction

DOI: 10.1002/anie.200502674

Enantioselective Aza-Henry Reactions Assisted by Zn^{II} and *N*-Methylephedrine^{**}

Claudio Palomo,* Mikel Oiarbide, Rajkumar Halder, Antonio Laso, and Rosa López

The addition reaction of nitro compounds to azomethine functions, known as the aza-Henry (or nitro-Mannich)

[*] Prof. Dr. C. Palomo, Prof. Dr. M. Oiarbide, R. Halder, A. Laso, Dr. R. López
 Departamento de Química Orgánica I
 Facultad de Química
 Universidad del País Vasco
 Apdo. 1072, 20080 San Sebastián (Spain)
 Fax: (+34) 943-015-270
 E-mail: qoppanic@sc.ehu.es

[**] This work was financially supported by the University of the Basque Country (UPV) and the Ministerio de Educación y Ciencia (MEC, Spain). A Ramón y Cajal contract to R.L. from the MEC and predoctoral grants to R.H. and A.L. from UPV and MEC, respectively, are acknowledged.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.angewandte.org> or from the author.

Table 1: Effect of the imine substituent (protecting group, PG) on the yield and enantioselectivity of the aza-Henry reaction.^[a]

Imine	Ar	PG	Product	Yield [%]	ee [%] ^[b]
1	Ph	CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂	5	> 99 ^[c]	30
2	Ph	Ph ₂ PO	6	> 99 ^[c]	0
3	Ph	Cbz	7	82	82
4a	Ph	Boc	8a	80	94

[a] Reactions were conducted on a 1 mmol scale (**1–4**) in nitromethane (2 mL) using imine/Zn(OTf)₂/*i*Pr₂EtN/(–)-NME in a 1:1:1:1.5 molar ratio at –20°C, except that for imine **2** which was conducted at room temperature. [b] Determined by HPLC. See Supporting Information for details. [c] Reaction conversion.

the *N*-Cbz-protected imine **3** (Cbz = carbobenzyloxy) afforded **7** with relatively much better *ee* values. The highest enantioselectivity (94% *ee*) was obtained in the reaction with *N*-Boc-protected imine **4a**, which furnished the corresponding protected β-nitroamine **8a** in 80% yield. A set of experiments in which the quantities of Zn(OTf)₂, *i*Pr₂EtN, and (–)-NME were varied for the reaction between nitromethane and imine **4a** proved informative (Table 2). Importantly,

Table 2: The effect of the quantities of metal triflate, amine base, and amino alcohol ligand on the reaction between *N*-Boc imine **1a** and nitromethane.^[a]

Entry	Zn(OTf) ₂ [%] ^[b]	Base	Base [%] ^[b]	(–)-NME [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1	30	<i>i</i> Pr ₂ EtN	30	45	94
2	20	<i>i</i> Pr ₂ EtN	20	30	92
3	10	<i>i</i> Pr ₂ EtN	10	15	87
4	0	–	–	45	0
5	30	–	–	45	0 ^[d]
6	30	–	–	75	97
7	30	–	–	90	95
8	30	Et ₃ N	30	45	92
9	30	Bu ₃ N	30	45	94

[a] Reactions conducted on a 1 mmol scale in nitromethane (2 mL) for 15–16 h at –20°C. Virtually complete conversion was observed in all experiments, except for entry 5. [b] Percentage values refer to the mole percentage (% mol) of the catalyst constituents with respect to the *N*-Boc-protected imine. [c] Determined by HPLC. [d] Reaction conversion: 40%.

antly, substoichiometric quantities of the three activating reagents sufficed for full conversion of the starting imine into adduct **8a**, with yields of about 80% and generally high *ee* values. For example, a percentage mole (mol%) ratio of 30:30:45 and 20:20:30 for the three activating components gave selectivities of 94% *ee* and 92% *ee*, respectively (Table 2, entries 1 and 2). Loadings of Zn(OTf)₂ of 10 mol% or lower resulted in enantiomeric excesses below 90% (Table 2, entry 3). Interestingly, while (–)-NME alone (entry 4) or a combination of Zn(OTf)₂ and (–)-NME in a ratio of 30:45 (Table 2, entry 5) led to racemic product, combinations of Zn(OTf)₂ and (–)-NME in a ratio of 30:75 or higher (entries 6 and 7) led to high enantioselectivities again. These results demonstrate that the presence of a base is key for success and suggest that the amino alcohol ligand, when

used in excess, may play a dual role as base and as chiral inductor. Additionally, as supported by results from entries 8 and 9 (Table 2), the reaction selectivity is essentially independent of the nature of the amine base employed.

A preliminary evaluation of the reaction scope was carried out by using a series of *N*-Boc-protected aryl imines that vary in electronic character (Table 3). Imines **4**, which

Table 3: Aza-Henry reaction of *N*-Boc imines **4** with nitromethane.^[a]

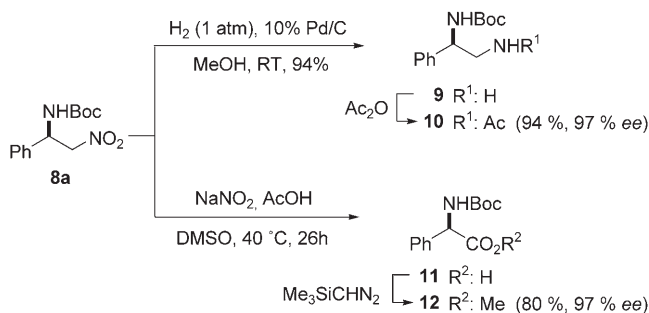
Imine 4	Ar	Yield [%] ^[b]	Product 8 ee [%] ^[c]
a	C ₆ H ₅	81	97
b	2-CH ₃ C ₆ H ₄	75	99
c	4-CH ₃ C ₆ H ₄	90	92 (94)
		92	88 ^[d]
		85	86 ^[e]
d	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	80	90 (99)
		86	88 ^[d]
e	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	73	91
f	4-ClC ₆ H ₄	97	96 ^[f] (98)
g	4-F ₃ CC ₆ H ₄	98	92 (94)
h	3-NO ₂ C ₆ H ₄	59	90 (92)
i	4-NO ₂ C ₆ H ₄	65	87
j	4-CH ₃ O ₂ CC ₆ H ₄	78	94
k	1-Naphthyl	95	94 (98)
l	2-Naphthyl	70	93
m	3,5-Cl ₂ ,4-MeOC ₆ H ₂	66	87 ^[e] (95)

[a] Reactions conducted on a 1 mmol scale in dry nitromethane (2 mL) for 15–16 h at –20°C using Zn(OTf)₂ (30%), *i*Pr₂EtN (30%); (–)-NME (45%), and 4 Å MS (100 mg mmol^{–1}), unless otherwise noted. [b] Yield of the isolated product after column chromatography. [c] Determined by HPLC after removal of traces of (–)-NME by column chromatography (see Supporting Information for details). The number in parentheses refers to the *ee* value for the product after a single crystallization from hexane/ethyl acetate. [d] Zn(OTf)₂ (20%), *i*Pr₂EtN (20%), and (–)-NME (30%). [e] Zn(OTf)₂ (30%) and (–)-NME (75%). [f] In the absence of 4 Å MS, 84% *ee* was attained.

bear electron-rich, electron-neutral, or electron-poor aryl substituents, were well tolerated to give *N*-Boc β-nitroamines **8** in generally good yields and with high levels of stereocontrol.^[14] The standard reaction conditions involved nitromethane as solvent, but other solvent systems, such as mixtures of nitromethane and dichloromethane or toluene (1:1 v/v), can also be used. It was also observed that the presence of traces of moisture or protic contaminants in the reaction mixture were detrimental to the enantioselectivity. In this regard, the addition of 4 Å molecular sieves was beneficial and gave the highest enantioselectivity in the present aza-Henry reaction. A practical aspect of the method is that a single recrystallization of the crude nitroamine from hexane and or mixtures of ethyl acetate and hexane can provide products of increased enantiomeric purity.

The elaboration of thus-obtained aza-Henry products into 1,2-diamines and amino acids, respectively, could be performed using known procedures. For example, reduction of the nitro group in **8a** led to the known monoprotected diamine **9**,^[15] while Nef oxidation under the conditions described by Mioskowski and co-workers^[16] followed by methylation afforded the *N*-Boc-protected (*R*)-phenylglycine

methyl ester **12** without apparent loss of optical integrity (Scheme 2).^[17] Further acetylation of **9** to the known compound **10** allowed the absolute configuration of the adducts to be confirmed.



Scheme 2. Assignment of the configuration of the adducts by transformation into 1,2-diamines. DMSO = dimethyl sulfoxide.

In conclusion, the pool of available methods for the asymmetric aza-Henry (nitro-Mannich) reaction has been enhanced by the approach described here which features a) tolerance to imines that bear aryl groups of diverse electronic nature and substitution patterns, b) exclusive use of commercially available reagents, in particular the relatively low-cost *N*-methylphedrine as the recyclable chiral inductor, and c) flexibility on the effective loading of the triggering system, which varies from stoichiometric to about 10 mol % with respect to the transformed imine substrate.

Experimental Section

In a typical procedure, diisopropylethylamine (1.05 mL, 6 mmol) was added dropwise to a solution of anhydrous zinc triflate (2.18 g, 6 mmol) in nitromethane (40 mL) under a nitrogen atmosphere and the resulting mixture was stirred at 25 °C for 1 h. The mixture became yellow. After addition of (–)-(1*R*,2*S*)-*N*-methylphedrine (1.6 g, 9 mmol) and 4 Å molecular sieves (2.0 g), the resulting mixture was stirred for an additional 2 h at the same temperature. The reaction mixture was then kept for 10 min at –20 °C, imine **4a** (4.1 g, 20 mmol) was added, and the mixture was stirred for 21 h at –20 °C. The reaction was quenched with 0.1M HCl (50 mL), and the mixture was extracted with dichloromethane (3 × 50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by flash column chromatography (ethyl acetate/hexane) afforded **8a** (4.3 g, 80% yield). From the late fractions of the column, 0.432 g of (1*S*,2*R*)-*N*-methylphedrine was recovered. Recovery of the chiral ligand that remained in the acidic aqueous phase was carried out by dropwise addition of a solution of NaOH (20% w/v) until pH 10. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL), the organic layer was dried over MgSO₄, and the solvent was evaporated to afford an additional 1.12 g of (–)-NME (1.55 g (97%) combined yield of chemically and optically pure (–)-NME ligand).

Received: July 29, 2005

Published online: November 17, 2005

Keywords: amines · asymmetric catalysis · enantioselectivity · nitro compounds

- [1] For recent advances on this reaction, see: B. Westermann, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 161–163; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 151–153.
- [2] For a review on 1,2-diamines, see: D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2724–2772; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580–2627.
- [3] See, for instance: P. H. O'Brien, D. R. Sliskovic, C. J. Blankley, B. Roth, M. W. Wilson, K. L. Hamelehle, B. R. Krause, R. L. Stanfield, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1810–1822.
- [4] For reviews, see: a) H. W. Pinnick, *Org. React.* **1990**, *38*, 655–792; b) R. Ballini, M. Petrini, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017–1047. For the application of this approach to the synthesis of optically active α -amino acids; see: c) E. Foresti, G. Palmieri, M. Petrini, R. Profeta, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4275–4281.
- [5] For non-asymmetric aza-Henry reactions, see: a) J. C. Anderson, A. J. Blake, G. P. Howell, C. W. Ilson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 549–555; b) L. Bernardi, B. F. Bonini, E. Capitó, G. Dessole, M. Comes-Franchini, M. Fochi, A. Ricci, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8168–8171.
- [6] a) K. Yamada, S. J. Harwood, H. Gröger, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3713–3715; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504–3506; b) K. Yamada, G. Moll, M. Shibasaki, *Synlett* **2001**, 980–982.
- [7] a) K. R. Knudsen, T. Risgaard, N. Nishiwaki, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843–5844. For latter versions using unmodified nitro compounds, see: b) N. Nishiwaki, K. R. Knudsen, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3080–3083; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2992–2995; c) K. R. Knudsen, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1362–1364.
- [8] The aza-Henry reaction with *N*-*p*-methoxyphenyl imines using preformed nitropropane silyl nitronate in the presence of a Cu^{II}/tBOX catalyst with generally good diastereo- and enantioselectivities has been recently published, see: J. C. Anderson, G. P. Howell, R. M. Lawrence, C. S. Wilson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5665–5670.
- [9] a) B. M. Nugent, R. A. Poder, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418–3419; b) T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625–627; c) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 470–472; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466–468.
- [10] C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3949–3952; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3881–3884.
- [11] For recent reviews on cooperative activation of nucleophiles (or pronucleophiles) and electrophiles, see: a) J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4666–4683; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566–4583; b) S. Kanemasa, K. Ito, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4741–4753.
- [12] For other recent uses of *N*-methylphedrine, such as the addition of acetylides to aldehydes, see: a) N. K. Anand, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687–9688; b) D. E. Frautz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806–1807; for imino-Reformatsky reaction, see: c) P. G. Cozzi, E. Rivalta, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3666–3669; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3600–3603.
- [13] Benzaldehyde-derived imines from *p*-anisidine and benzylamine did not react under the conditions described. These kind of imines have been shown to be active against preformed silyl nitronates in the presence of a Lewis acid. See, for instance, reference [8].
- [14] Apparently, heteroaromatic *N*-Boc-protected imines are less-suitable substrates for the reaction. For instance, the aza-Henry adduct from the furfuraldehyde *N*-Boc imine derivative was obtained in 96% yield and with 66% ee.

- [15] P. H. O'Brien, D. R. Sliskovic, C. J. Blankley, B. Roth, M. W. Wilson, K. L. Hamelchle, B. R. Krause, R. L. Stanfield, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1810–1822.
- [16] a) C. Matt, A. Wagner, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 234–235. For the application of this method to the synthesis of α -hydroxy acids from β -nitro alcohols, see: b) B. M. Trost, V. S. C. Yeh, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 889–891; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 861–863.
- [17] Subjecting **8a** (97% *ee*) to the conditions reported in reference [4c] (KMnO_4 , KOH, Na_2HPO_4) led to partially racemized **11a** (65% yield, 70% *ee*).

