

A la ama
A la amona
A toda nuestra gente



*Reacción de aza–Henry catalítica y asimétrica
en condiciones de transferencia de fase*

Idoia Mugica Mendiola
Donostia-San Sebastián 2009

CONFORMIDAD DEL DEPARTAMENTO

El Consejo del Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química, Universidad del País Vasco en reunión celebrada el día _____ de _____ del _____ ha acordado dar la conformidad a la admisión a trámite de presentación de la Tesis Doctoral titulada: Reacción de aza-Henry catalítica y asimétrica en condiciones de transferencia de fase dirigida por el Dr. Claudio Palomo Nicolau y la Dra. Rosa López Álvarez y presentada por Doña Idoia Mugica Mendiola ante este Departamento.

En _____ a _____ de _____ de _____

Vº Bº DIRECTOR/A DEL DEPARTAMENTO SECRETARIO/A DEL DEPARTAMENTO

Fdo.: _____

Fdo.: _____



Universidad
del País Vasco

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

Dr Claudio Palomo Nicolau con N.I.F. 37655199J y Dra. Rosa López Álvarez con N.I.F. 02874081R como Directores de la Tesis Doctoral: “Reacción de aza-Henry catalítica y asimétrica en condiciones de transferencia de fase” realizada en el Departamento de Química orgánica I, Facultad de Química, Universidad del País Vasco por la Doctoranda Doña. Idoia Mugica Mendiola, autorizan la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

En a de de

EL y LA DIRECTOR/A DE LA TESIS

Fdo.:

ACTA DE GRADO DE DOCTOR
ACTA DE DEFENSA DE TESIS DOCTORAL

DOCTORANDO DOÑA. Idoia Múgica Mendiola

TITULO DE LA TESIS: “Reacción de aza-Henry catalítica y asimétrica en condiciones de transferencia de fase”

El Tribunal designado por la Subcomisión de Doctorado de la UPV/EHU para calificar la Tesis Doctoral arriba indicada y reunido en el día de la fecha, una vez efectuada la defensa por el doctorando y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado, ha otorgado por _____ la calificación de:
unanimidad ó mayoría

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PRESIDENTE/A,

EL/LA SECRETARIO/A,

Fdo.:

Fdo.:

Dr/a: _____

Dr/a: _____

VOCAL 1º,

VOCAL 2º,

VOCAL 3º,

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Dr/a: _____ Dr/a: _____ Dr/a: _____

EL/LA DOCTORANDO/A,

Fdo.: __

Agradecimientos

El trabajo realizado en la presente memoria ha sido desarrollado en el Departamento de Química Orgánica I de la universidad del País Vasco en su sede de Donostia– San Sebastián, bajo la dirección de los doctores Rosa López Álvarez y Claudio Palomo Nicolau. A este último deseo expresar formalmente mi agradecimiento por permitirme colaborar en su investigación y disfrutar de este, su laboratorio y de este, su grupo. Así mismo agradezco al Gobierno vasco la concesión de la Beca Predoctoral durante los años 2003–2007 y al resto de vías de financiación extraoficiales que me han permitido desarrollar este trabajo.

Para Rosa López y para Enrique Gómez Bengoa siempre pensé que al final, no habría palabras, pero sin duda hay una que no puede faltar: GRACIAS. Por todo. Y todo es todo: dirigirme, enseñarme, confiar en mí, apoyarme, escucharme, no dejar que me rinda, abrirme los ojos... compartir esta etapa de mi vida con vosotros no solo ha sido un placer sino que estoy segura de no poder contarla sin vuestra presencia a mi lado (aunque suene muy *ñoño*, va en serio). A Rosa debo agradecer, además, el enseñarme el valor de la *pureza* de los productos (^{13}C -RMN, análisis elementales...) y sobre todo de las personas.

Mi paso por el laboratorio me ha permitido conocer a gente extraordinaria y desde la perspectiva que da la distancia me he hecho consciente de que no quiero olvidarme de nada y mucho menos de nadie. A todos va dirigida mi más sincera admiración por el sensacional trabajo que aquí se lleva a cabo y todo mi cariño por el lujo que supone estar rodeada de tantas buenas personas. De cada uno de vosotros he aprendido algo. Me llevo recuerdos, momentos incomparables (muy, pero que muy buenos) y la sensación de haber crecido con los duros trances de los que nos ha tocado salir. Me lo he llevado todo porque sois parte de mí. Mil gracias a los que sois: Aitziber, Aitor, Aizpea, Angel, Antonia, Azu, Carme, Carol, Dorleta, Eider, Egoitz, Eneko, Irene, Itxaso, Iñaki Santos, Itziar, JI, Leire, Maialen, Maialen, Maite, Mikel, Mikel, Pablo, Pedro, Saioa, Silvia, Sofía, Xabi, Yosu ... Y a los que fueron: Bharat, Eli, Claudio Mendikute, Lourdes, Jagoba, Maria, Michel, Raj, Flavia...

Soy tan afortunada que justo en este lugar estaban mis Alter Egos: Raluca, Tamara y Maitane. Y cuando menos lo esperaba reapareció primero un pilar: Elena, y luego otro: Alazne. Mis niñas a todas y cada una os dedicaría todo el espacio que os merecéis porque no es normal lo que habéis significado para mí, lo que hemos compartido y en lo que nos hemos convertido en estos años. Sois mis musas, mis amigas, mis compañeras, mi paño de lágrimas, la mejor versión de mi misma.

A mi Kuadrila de madres, educadores, médicos, enfermeras, técnicos de rayos...gracias por poneros en mi lugar y por ser parte activa de esto. Perdón por las chapas y una buena noticia: ¡¡¡Ya no me oiréis hablar de la tesis esta que no puedo acabar!!! Cervez, Nani, Itziar Lacruz Prieto y familia (te dije que saldrías) preparaos porque voy a tener muuuuuucho tiempo libre.

Cualquiera que me conozca ha oído hablar de mi familia. Y cualquiera de mi familia ha oído hablar de esta tesis. Me enorgullezco de los míos cuando me preguntan por mis “*enanitómeros*” mientras miran sus manitas quirales. Ama (amatxo maitia), Jesús (mi fan número uno) ha sido un poco infernal, pero ya está y lo hemos conseguido juntos. Es casi más vuestra que mía. Estos años habéis sido el oasis, la energía, la autoestima y todo lo que necesitaba para seguir adelante. Sara eta Koko (Jon eta Josema) zein aberats naizen zuekin kontatzeagatik, azken finean hirurak gera bat, edo ala sentiarazi nauzue une gogorrenetan beti. Os debo una de las gordas.

Las últimas líneas son para dos de esas personas que marcan tu vida, y a quienes debes todo lo que eres en definitiva. Ya he dicho lo afortunada que soy por muchísimas razones, pero si de algo estoy agradecida es de tener el Aitona que tengo y de haber disfrutado, literalmente hasta el final, de una de las mejores personas que ha pasado por este planeta: mi amona. En estos momentos en los que te hecho de menos con locura, me hago consciente de lo mucho que significa para mi tu presencia y se que todo lo que consiga te pertenecerá siempre. Se que en todos nosotros estás tú colada y afianzada. Aunque parezca imposible que mi mundo vaya a seguir girando sin poder compartirlo contigo y sabiendo que me quedan cosas por vivir sin ti, jamás daré un solo paso sin recordarte amona.

Abreviaturas

ác.	Ácido
Ar	Aromático
Bib.	Bibliografía
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo (grupo)
Cat.	Catalizador
Calcd.	Calculado/a
Cbz	Benciloxycarbonilo (grupo)
Conv.	Conversión
d	Días
DBU	1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno
DIPA	Di-isopropilamina
DIPEA	Di-isopropiletilamina
EPC	Compuesto enantioméricamente puro (<i>Enantiomerically Pure Compound</i>)
GP	Grupo Protector
GS	Grupo Saliente
h	Horas
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia (High Performance Liquid Chromatography)
K	Constante
L	Ligando
LDA	Di-isopropil amido de litio
min.	Minutos
Me	Metilo
Moc	Metoxycarbonilo
(+)-NME	(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)-(+)- <i>N</i> -metilefedrina
OMP	orto-metoxifenilo
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
P. Fus.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo

RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Rto.	Rendimiento
TMS	Trimetilsililo (grupo)
Tol	Tolilo (grupo)
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo (grupo)
TS	Estado de Transición (<i>Transition state</i>)

Índice general

Capítulo 1: Introducción

1.1 Orígenes históricos de la síntesis asimétrica.....	1
1.2 Catálisis asimétrica y otras estrategias	2
1.3 Adición catalítica y asimétrica sobre el enlace C=N	9

Capítulo 2: Reacción de Mannich directa, catalítica y asimétrica

2.1 Introducción	15
2.2 Reacción de Mannich directa, catalítica y asimétrica con ácidos de Lewis.....	18
2.2.1 Antecedentes y planteamiento	18
2.2.2 Resultados y discusión	25
2.3 Reacción de Mannich directa, catalítica y asimétrica en condiciones de transferencia de fase.....	31
2.3.1 Antecedentes y planteamiento	31
2.3.2 Resultados y discusión	39
2.3.2.1 Selección del grupo protector del nitrógeno de las α -amino sulfonas e influencia del nucleófilo	39
2.3.2.2 Influencia del catalizador de transferencia de fase	43

Capítulo 3: Reacción de aza-Henry catalítica y asimétrica

3.1 Introducción	53
3.1.1 Versiones diastereoselectivas: Fuente quiral y auxiliares quirales	53
3.1.2 Versiones catalíticas asimétricas	55
3.1.2.1 Catálisis metálica: ácidos de Lewis quirales	55
3.1.2.2 Organocatálisis	63
3.2 Planteamiento y objetivos	75
3.3 Resultados y Discusión.....	79
3.3.1 Optimización de las condiciones de Reacción	79
3.3.1.1 Influencia del grupo protector del átomo de Nitrógeno de la α -amino sulfona.....	79

3.3.1.2	<i>Influencia del medio de reacción</i>	80
3.3.1.3	<i>Influencia del catalizador de transferencia de fase</i>	84
3.3.2	<i>Generalidad del método</i>	86
3.3.3	<i>Intentos de mejora de la diastereoselectividad de la reacción de aza–Henry por modificación de los catalizadores de transferencia de fase</i>	94
3.3.4	<i>Aplicación del metodo: Elaboración de aductos</i>	98
3.3.4.1	<i>Síntesis 1,2–diaminas enantiopuras</i>	99
3.3.4.2	<i>Eliminación de ácido nitroso promovida por base: Aplicación a la síntesis de γ-aminoácidos vinílicos</i>	102
3.4	<i>Propuesta de mecanismo de reacción</i>	109
3.4.1	<i>Observaciones experimentales</i>	109
3.4.2	<i>Estudios cinéticos</i>	114
3.4.3	<i>Métodos computacionales</i>	120
3.4.3.1	<i>Estudios modelo de la coordinación de los reactivos al catalizador: Situación en el inicio de la reacción</i>	120
3.4.3.2	<i>Estados de transición de la reacción</i>	128
3.4.3.3	<i>Origen de la enantioselectividad</i>	131
Capítulo 4: Conclusiones		141
Capítulo 5: Parte experimental		145
5.1	<i>Materiales y métodos</i>	145
5.2	<i>Síntesis de productos de partida</i>	147
5.2.1	<i>Preparación de sustratos electrófilos</i>	147
5.2.1.1	<i>Procedimiento general para la preparación de N–Boc–α-amino sulfonas (4)</i>	147
5.2.1.2	<i>Síntesis de las α-amino sulfonas 5, 7, 8 y 9</i>	152
5.2.1.3	<i>Preparación de las iminas 1a y 12</i>	154
5.2.2	<i>Preparación de sustratos nucleófilos</i>	155
5.2.2.1	<i>Procedimiento general para la preparación de malonatos (2)</i>	155
5.2.2.2	<i>Síntesis de alquinil N-(difenilmetilen) glicinatos (10)</i>	156

5.2.2.3	<i>Síntesis del 3-nitropropionato de etilo</i>	157
5.2.3	<i>Síntesis de Catalizadores</i>	158
5.2.3.1	<i>Ligandos quirales de complejos metálicos</i>	158
5.2.3.2	<i>Catalizadores de Transferencia de Fase</i>	160
5.2.4	<i>Procedimiento general para la síntesis de los aductos racémicos</i>	166
5.3	<i>Reacción de Mannich asimétrica</i>	167
5.3.1	<i>Procedimiento general para la reacción de Mannich asimétrica catalizada por ácidos de Lewis</i>	167
	<i>Reacción de Mannich de las α-amino sulfonas 4</i>	
	<i>en condiciones de transferencia de fase: empleo del catalizador A</i>	168
5.4	<i>La reacción de aza-Henry en condiciones de transferencia de fase</i>	171
5.4.1	<i>Procedimiento general para la adición de nitroalcanos</i>	171
5.4.2	<i>Elaboración química de los aductos</i>	181
5.4.2.1	<i>Síntesis y caracterización de 1,2-diaminas enantioenriquecidas</i>	181
5.4.2.2	<i>Procedimiento general para la síntesis de γ-amino ésteres α, β-insaturados (24)</i>	183
5.4.3	<i>Cinéticas de reacción</i>	186
5.4.4	<i>Métodos computacionales</i>	187
Anexos		
Anexo I	Ejemplos de enantiómeros con diferente actividad biológica	217
Anexo II	Ejemplos de moléculas disponibles en el “Chiral-pool”	219
Anexo III	Selección de espectros de RMN	221
Anexo IV	Cromatogramas de HPLC	257
Anexo V	Publicación	267

Capítulo 1

Introducción

“Cuando ya no sepas a dónde vas, date la vuelta y mira de dónde vienes”

Proverbio Senegalés

Capítulo 1: Introducción

1.1 Orígenes históricos de la síntesis asimétrica

Es conocido que muchos de los fenómenos y leyes físicas fundamentales que gobiernan el universo poseen en su origen alguna propiedad disimétrica. Esta realidad, que hoy en día aceptamos como obvia y extensamente demostrada, ya fue expuesta de forma visionaria por Louis Pasteur, quien escribió hace más de 150 años¹:

“The universe is dissymmetrical; for if the whole of the bodies which compose the solar system were placed before a glass moving with their individual movements, the image in the glass could not be superimposed on reality (...) Life is dominated by dissymmetrical actions. I can foresee that all living species are primordially, in their structure, in their external forms, functions of cosmic dissymmetry”

—Louis Pasteur

En el ámbito de la estructura microscópica de la materia, esta condición se ve reflejada en la propiedad de quiralidad², que es atribuible a aquellas entidades químicas, habitualmente moléculas covalentes discretas, cuya estructura tridimensional no es superponible a su imagen especular³. El fenómeno de la quiralidad molecular no pasaría de ser una curiosidad teórica si no fuera por el hecho de que gran parte de las moléculas con actividad biológica son quirales, exhibiendo cada una de las dos posibles configuraciones (objeto–imagen especular), o enantiómeros, una actividad diferenciada. Como consecuencia, en áreas de vital importancia como la medicina, la farmacia, la agricultura o la industria alimenticia, es primordial poder

¹ (a) Pasteur, L. *Ann. Chim. Phys.* **1853**, 38, 437–483. (b) Richardson, G. M. *“The Foundation of Stereochemistry”* **1901** (Am. Book Co., New York).

² El origen del término “quiral”, en cuanto al estudio de la geometría de las moléculas se refiere, se atribuye a Lord Kelvin. C. J., Clay; Thompson, W. *Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and The Wave Theory of Light*.

³ Para una revisión sobre los orígenes históricos de la quiralidad molecular, ver: (a) Busch, K. W.; Busch, M. A. *Chiral Analysis– Chapter 1* **2006**, 1–24 (Elsevier B. V.). (b) Mislow, K. *Top. Stereochem.* **1999**, 22, 1–82. Para un excelente artículo sobre los orígenes y utilización en el lenguaje químico actual del término quiralidad, ver: Cintas, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4016–4024.

disponer de preparados constituidos por moléculas de configuración definida, y no de mezclas de enantiómeros, ya que esta última práctica ha conducido en ocasiones a resultados dramáticos⁴.

En tiempos más recientes, el campo de aplicación de las moléculas quirales se ha visto expandido a otras áreas no directamente relacionadas con la biología, como es el de la ciencia de materiales, lo que ha acrecentado si cabe el interés en el desarrollo de métodos de preparación de compuestos enantioméricamente puros (*EPCs*= *Enantiomerically Pure Compounds*).

La síntesis asimétrica, entendida como disciplina que trata el estudio de los aspectos teóricos y prácticos involucrados en la preparación de tales *EPCs*, es, sin embargo, un área científica de desarrollo relativamente moderno. A pesar de ello, el descubrimiento y/o formulación de algunos conceptos básicos relacionados con dicha disciplina datan de épocas remotas. La capacidad de ciertos compuestos orgánicos de desviar el plano de la luz polarizada fue observada ya en el año 1812 por el físico francés Biot⁵. Antes de que Kekulé⁶ (1858) descubriera la tetravalencia del átomo de carbono e incluso antes de que Le Bel⁷ (1874) y Van't Hoff⁸ (1875) dispusieran dichas valencias en los vértices de un tetraedro, en 1853 Louis Pasteur asoció este fenómeno a la disposición asimétrica de los átomos en una molécula dada.

Hoy en día somos conscientes de que el mundo que nos rodea es quiral tanto a escala macro como microscópica, y que este fenómeno rige y condiciona todas y cada una de las transformaciones químicas que tienen lugar en los seres vivos. Al igual que en otros aspectos de nuestra sociedad, motivados bien por los eventuales beneficios económicos, por las ansias de superación de la comunidad científica o por simple curiosidad, el estudio de las aplicaciones e implicaciones de los procesos asimétricos ha revolucionado la química orgánica moderna.

1.2 Catálisis asimétrica y otras estrategias

Desde la perspectiva actual, las diferentes estrategias válidas para la preparación de *EPCs* pueden agruparse en tres grandes categorías (*Figura 1*): (1) La separación de racematos, (2) El empleo de fuentes quirales y (3) La síntesis asimétrica.

⁴ Para una muestra de compuestos cuyas forma enantiómeras poseen distinta actividad biológica, ver: **ANEXO I**.

⁵ (a) Biot, J.-B. *Mem. Inst.* **1812**, 13, 1–371. (b) Biot, J. B. *Bull. Soc. Philomath.* París **1815**, 190–192.

⁶ Kekulé, A. *Annals* **1858**, 106, 154.

⁷ Le Bel, J. A. *Bull. Soc. Chim. France* **1874**, 22, 337–347.

⁸ Van't Hoff, J. H. *Bull. Soc. Chim. France* **1875**, 23, 295–301.

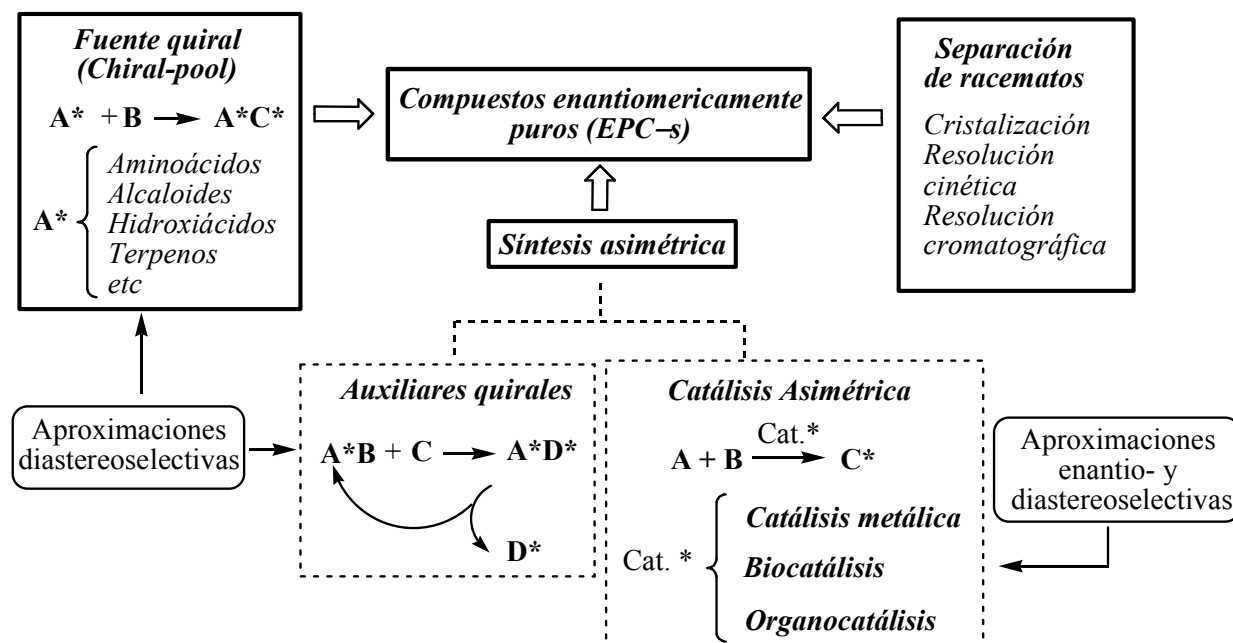


Figura 1. Representación esquemática de las distintas aproximaciones para la obtención de compuestos enantioméricamente puros (EPCs). * Denota quiralidad.

La separación de racematos (resolución óptica)⁹, puede aplicarse bien a los productos finales de una síntesis o bien a intermedios producidos en alguna de las etapas previas de la secuencia. Esta estrategia es quizás la más empleada a escala industrial¹⁰ y es, en principio, de aplicación general. Uno puede despreocuparse del curso estereoquímico de las reacciones en lo que a producción de enantiómeros se refiere. Además, da acceso por igual a cualquiera de las dos formas enantioméricas del producto deseado. En contrapartida, y en el caso más general la mitad de la masa transformada acaba como material de desecho. Habría que excluir aquí las separaciones que llevan asociadas procesos de isomerización análogos a los que se dan en la resolución cinética dinámica, así como aquellos casos en los que ambos enantiómeros del producto objetivo son de interés. Otro problema importante, sobre todo en las separaciones cromatográficas, son las dificultades de escalado.

El término “fuente quirale” (*chiral-pool*), en su acepción más estricta, se refiere al conjunto de compuestos quirales que se pueden obtener de la propia naturaleza que incluye

⁹ Primer ejemplo de separación de racematos empleando métodos resolutivos: Pasteur, L. *Ann. Chim. Phys.* **1848**, 24, 442.

¹⁰ Para una revisión de métodos resolutivos, ver: Anderson, N. G. *Organic Process Research & Development* **2005**, 9, 800–813.

monosacáridos, aminoácidos e hidroxiácidos, terpenos y alcaloides entre otros¹¹. En síntesis orgánica los miembros del *chiral-pool* se emplean como plantillas quirales que forman parte de la estructura de la molécula objetivo y actúan como auxiliares determinando la estereoquímica de los nuevos centros formados en la síntesis orientada de dichas moléculas diana ópticamente activas. Algunas de las síntesis totales más brillantes están basadas en esta aproximación¹². Si bien esta estrategia puede resultar muy práctica se halla intrínsecamente limitada a la disponibilidad de materiales de partida ópticamente puros en grandes cantidades, a poder ser en ambas formas enantioméricas, y requiere de la concepción específica de una ruta sintética para cada nueva molécula. Como se verá a continuación, el enorme desarrollo experimentado por la síntesis asimétrica ha contribuido a aumentar sustancialmente la diversidad y cantidad de materiales de partida enantioméricamente puros que se hallan ahora disponibles para su empleo en la síntesis total de moléculas complejas.

La síntesis asimétrica en su acepción más restringida, está constituida por los métodos en los que se generan nuevos estereocentros (en general, unidades estereogénicas)¹³ y es *a priori* la aproximación más versátil, si bien requiere ineludiblemente del desarrollo de reacciones que transcurran con un alto grado de estereocontrol. Dentro de esta metodología podemos distinguir dos grandes estrategias en función de cómo se produce el fenómeno de transferencia de quiralidad: 1) El empleo de auxiliares quirales y 2) La catálisis asimétrica.

Las metodologías basadas en la introducción de un auxiliar quiral en uno de los reactivos, permiten controlar, al igual que ocurre al emplear una “fuente quiral”, la configuración de los estereocentros generados durante el proceso. Generalmente se dispone de ambas formas enantiómeras de los auxiliares empleados, lo que permite la obtención mayoritaria de uno u otro diastereómero del producto deseado. Las mezclas diastereoméricas pueden enriquecerse mediante procedimientos físicos y dar lugar a los aductos estrictamente enantiopuros tras la escisión del auxiliar, que se recupera y reutiliza como fuente promotora de quiralidad. El

¹¹ Para una muestra de moléculas disponibles en el *chiral-pool*, ver: **ANEXO II**.

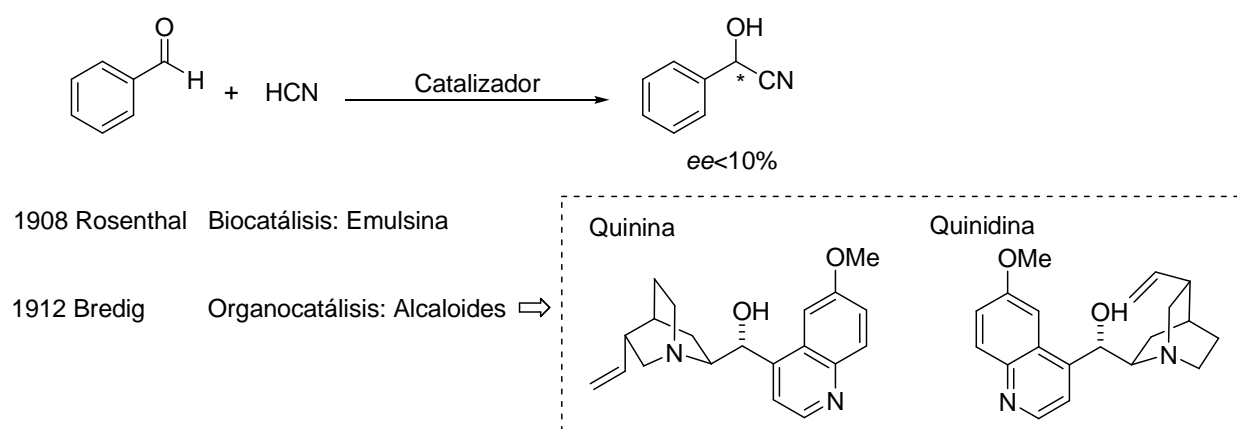
¹² Dos ejemplos clásicos son la síntesis de la prostaglandina A₂ y de la prostaglandina F_{2α}: (a) Store, G.; Raucher, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1583–1584. (b) Store, G.; Takahasi, T.; Kawamoto, I.; Suzuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8272–8273.

¹³ Christman, M.; Bräse, S. “*Asymmetric Synthesis: The Essentials*” **2007** (Wiley–VCH, Weinheim).

desarrollo de este tipo de sistemas sigue siendo atractivo tanto a nivel académico como industrial¹⁴.

En los métodos catalíticos y asimétricos, en los que la información quiral no está en los reactivos de partida sino en la sustancia que actúa como catalizador, se produce un fenómeno de amplificación de la quiralidad en la reacción. Así, empleando cantidades subestequiométricas de una sustancia quiral, se producen cantidades estequiométricas de productos enantioenriquecidos.

Resulta difícil establecer con certeza los primeros ejemplos de reacciones catalíticas enantioselectivas. En el año 1908, Rosenthaler llevó a cabo la síntesis asimétrica de mandelonitrilo a partir de benzaldehído y HCN empleando la enzima “emulsina” como catalizador¹⁵. En años posteriores Bredig demostró que esta reacción se podía catalizar empleando alcaloides (*Esquema 1*)¹⁶.



Esquema 1. Primeros ejemplos de reacciones asimétricas y catalíticas.

Los excesos enantioméricos obtenidos en estas reacciones no superaron el 10%, y aunque fueron trabajos conceptualmente innovadores, no condujeron al desarrollo inmediato de esta línea de investigación para su empleo en la síntesis de EPCs en otros laboratorios.

¹⁴ Para información sobre auxiliares quirales, ver: (a) Paquette, L. A. “*Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*” **2003** (Wiley, New York). (b) Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in asymmetric Synthesis* **1995** (Wiley, New York). (c) Gans, Y.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, 1899–1930.

¹⁵ Rosenthaler, L. *Biochem Z* **1908**, *14*, 238–253.

¹⁶ Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem Z* **1912**, *46*, 7–23.

La concesión del premio Nobel de Química en el año 2001 a William S. Knowles, Ryoji Noyori y K. Barry Sharpless por el diseño de sistemas catalíticos y asimétricos para las reacciones de hidrogenación, epoxidación y dihidroxilación respectivamente, ilustra el hito histórico que ha supuesto el desarrollo de la catálisis asimétrica como metodología sintética¹⁷. En la actualidad este tipo de sistemas constituyen la denominada “catálisis metálica” que se basa en el empleo de complejos de ligandos quirales con metales de transición¹⁸. Este tipo de sistemas se emplean en infinidad de transformaciones y se han constituido como metodología enormemente eficaz para la síntesis de productos enantiopuros¹⁹.

Además de disponer de sistemas metálicos, numerosas reacciones se pueden llevar a cabo en el laboratorio empleando la biocatálisis o catálisis enzimática. Las enzimas son las proteínas responsables de la regulación de las transformaciones químicas a nivel celular y su eficiencia química y quimioselectividad es excepcional. Durante muchos años su empleo se ha puesto en entredicho ya que no permite, en principio, la obtención selectiva de las dos formas enantiopuras para una sustancia determinada. Sin embargo, el desarrollo de sistemas biocatalíticos cada vez más eficaces y versátiles ha llevado a este tipo de catálisis a posicionarse, junto a la catálisis metálica, como metodología preferente para la producción industrial de multitud de sustancias opticamente activas²⁰.

En los últimos años ha emergido con fuerza una nueva aproximación: la *organocatálisis*²¹. Los organocatalizadores son moléculas puramente orgánicas de bajo peso

¹⁷ Lohray, B. B. *Current Science* **2001**, 81, 1519–1525.

¹⁸ Para revisiones generales sobre catálisis organometálica, ver: (a) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4566–4583. (b) Special issue: “Catalytic Asymmetric Synthesis” *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 323–440. (c) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis* **1999** (Vol I–III; Springer, Berlin).

¹⁹ Para aplicaciones industriales de la catálisis asimétrica, ver: (a) Blazer, H. U.; Pugin, B.; Spindler, F. *Journal of Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, 231, 1–20. (b) Blazer, H. U.; Schmidt, E. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale* **2004** (Wiley–VCH, Weinheim, Germany).

²⁰ Para aplicaciones industriales de la biocatálisis, ver: (a) Chin, T. H. *Handbook of Industrial Biocatalysis* **2005** (CRC Press, Florida, EEUU). (b) Referencia 19 (b).

²¹ (a) Para revisiones recientes en organocatálisis, ver: List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413–5415; Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9267–9331. (b) Para organocatálisis asimétrica vía ion iminio, ver: Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416–5470. (c) Para organocatálisis asimétrica vía enamina, ver: Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471–5569. (d) Para organocatálisis asimétrica vía dialquilaminopiridinas, ver: Wurz, R. P. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5570–5595. (e) Para organocatálisis asimétrica vía enolatos de amonio, ver: Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5596–5605. (f) Para organocatálisis asimétrica vía carbenos *N*-heterocíclicos, ver: Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5606–5655. (g) Para organocatálisis asimétrica por transferencia de fase, ver: Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656–5682. (h) Para apertura estereoselectiva de anhídridos, ver: Atodiressei, I.; Schiffers, I.; Bolm, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5683–5712. (i) Para organocatálisis asimétrica vía ácidos de Brønsted, ver: Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713–5743; Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744–5758. (j) Para

molecular, compuestas generalmente por carbono, hidrógeno, nitrógeno y, a veces, azufre y fósforo. Su empleo presenta una serie de ventajas frente a sus análogos metálicos: se trata de sustancias robustas, no tóxicas y relativamente baratas, en general no sensibles a la humedad o al oxígeno, lo que permite llevar a cabo transformaciones sin precauciones tales como atmósferas inertes, disolventes de pureza absoluta, etc. Los organocatalizadores pueden considerarse versiones minimizadas de enzimas no metálicas y su *modus-operandi* se puede clasificar atendiendo a las categorías y mecanismos de la catálisis enzimática. Se distinguen principalmente dos tipos de organocatálisis: la *catalisis covalente* y la *no covalente*. La primera engloba aquellos procesos que requieren la unión covalente entre el catalizador y el sustrato en el ciclo catalítico (catálisis *via* enamina y/o ión iminio), y la segunda a procesos en los que la interacción entre el catalizador y los sustratos se realiza a través de interacciones tales como enlaces de hidrógeno o formación de pares iónicos (catálisis ácida/básica, transferencia de fase, etc.).

A lo largo de las tres últimas décadas el esfuerzo dedicado al desarrollo de sistemas catalíticos enantioselectivos ha sido descomunal, lo que se refleja en una vasta bibliografía en la materia que se encuentra recopilada en numerosos artículos de revisión y monografías. Así en el año 2003 una serie de sistemas tanto metálicos como organocatalíticos eran ya considerados como “*catalizadores privilegiados*” por su efectividad, versatilidad y tolerancia de sustrato (Figura 2)²².

organocatálisis asimétrica con péptidos sintéticos, ver: Davie, E. A. C.; Mennen, S. M.; Xu, Y.; Miller, S. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759–5812. (k) Para polimerización por apertura de anillo, ver: Kamber, N. E.; Jeong, W.; Waymouth, R. M.; Pratt, R. C.; Lohmeijer, B. G. G.; Hedrick, J. L. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5813–5840. (l) Para chalcogénidos como catalizadores, ver: McGarrigle, E. M.; Myers, E. L.; Illa, O.; Shaw, M. A.; Riches, S. L.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841–5883.

²² Tehshik, P. Y.; Jacobsen, N. *Science* **2003**, *299*, 1691–1693.

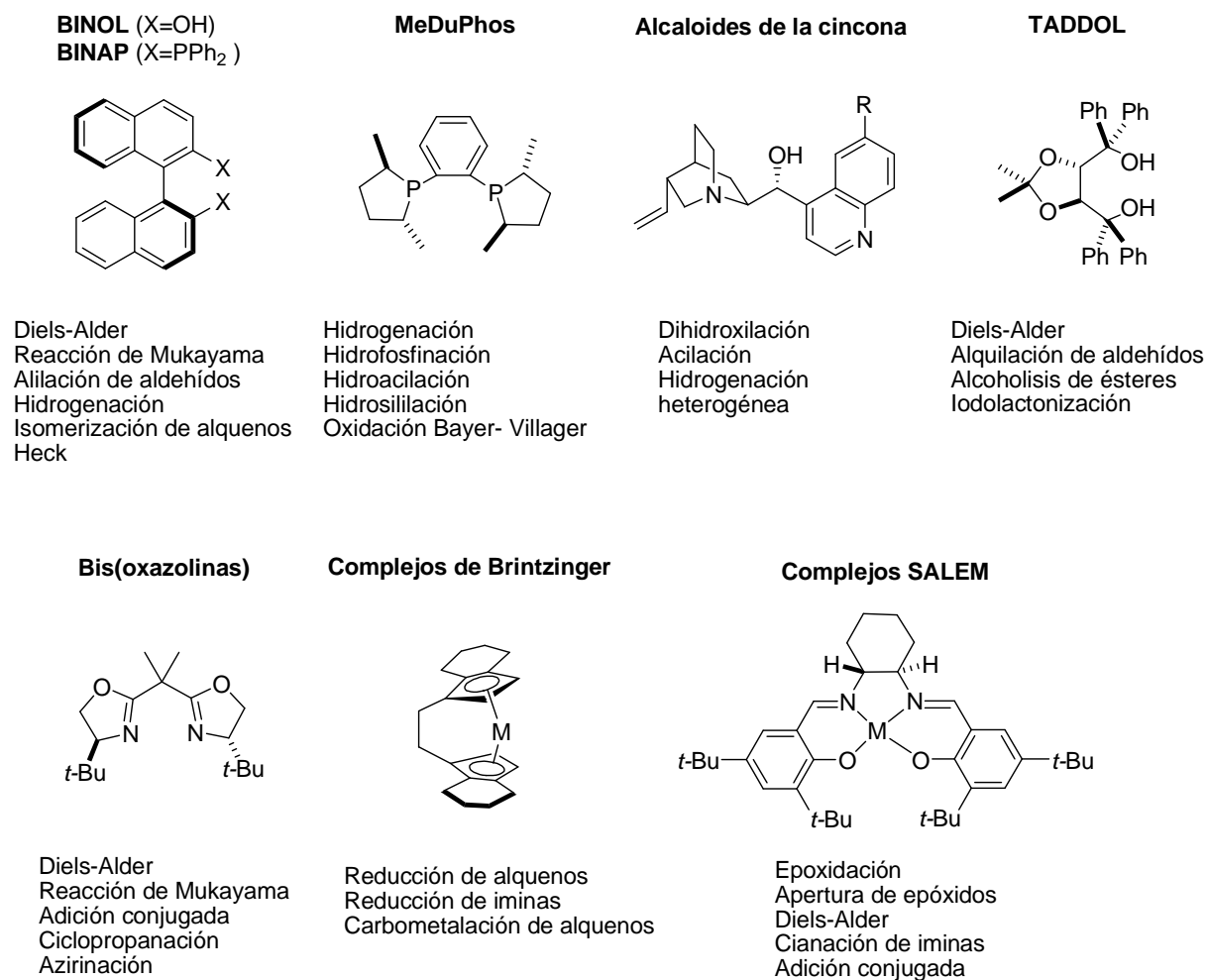


Figura 2. Catalizadores y ligandos privilegiados y algunas reacciones en las que han sido empleados.

A pesar de ello, es importante remarcar que todavía existen muchos retos por alcanzar en el área de la catálisis asimétrica, una situación que ha sido analizada recientemente de forma muy adecuada por A. Pfaltz, quien además adjudica a los estudios experimentales y sistemáticos un papel central en las investigaciones actuales en este campo²³:

“The wide variety of chiral catalysts and the impressive number of enantioselective reactions that are listed in this reference work might lead to the impression that for most organic transformations efficient enantioselective catalysts have been developed. However, a more critical evaluation reveals that the number of truly useful enantioselective catalysts is still limited, especially catalysts that can be employed in an industrial process. In addition to high enantioselectivity, there are other criteria that count, such as catalytic efficiency (turnover

²³ Referencia 18 (c) Volumen I.

number and frequency), application range, reliability, accessibility of the catalyst, and functional group tolerance. In this respect, many of the current methods still need to be improved and the search for new and more efficient catalysts will continue”

—A. Pfaltz

Existen por lo tanto innumerables reacciones que han sido escasamente exploradas o pobremente resueltas en el ámbito de la catálisis asimétrica. Uno de los ejemplos más significativos en este contexto es la adición de nucleófilos al enlace C=N para originar, de forma estereocontrolada, aminas quirales. Este hecho contrasta con la abundancia y eficacia de metodologías descritas para llevar a cabo la reacción análoga de adición asimétrica de nucleófilos sobre el doble enlace carbonilo. Probablemente las razones que justifiquen esta situación sean, por un lado, la menor reactividad del enlace C=N comparada con la del enlace C=O y, por otro, la facilidad que tienen las iminas de experimentar procesos de isomerización imina/enamina, particularmente en condiciones básicas. En los últimos años esta área ha recibido una atención especial, pero todavía quedan importantes problemas por resolver.

1.3 Adición catalítica y asimétrica sobre el enlace C=N

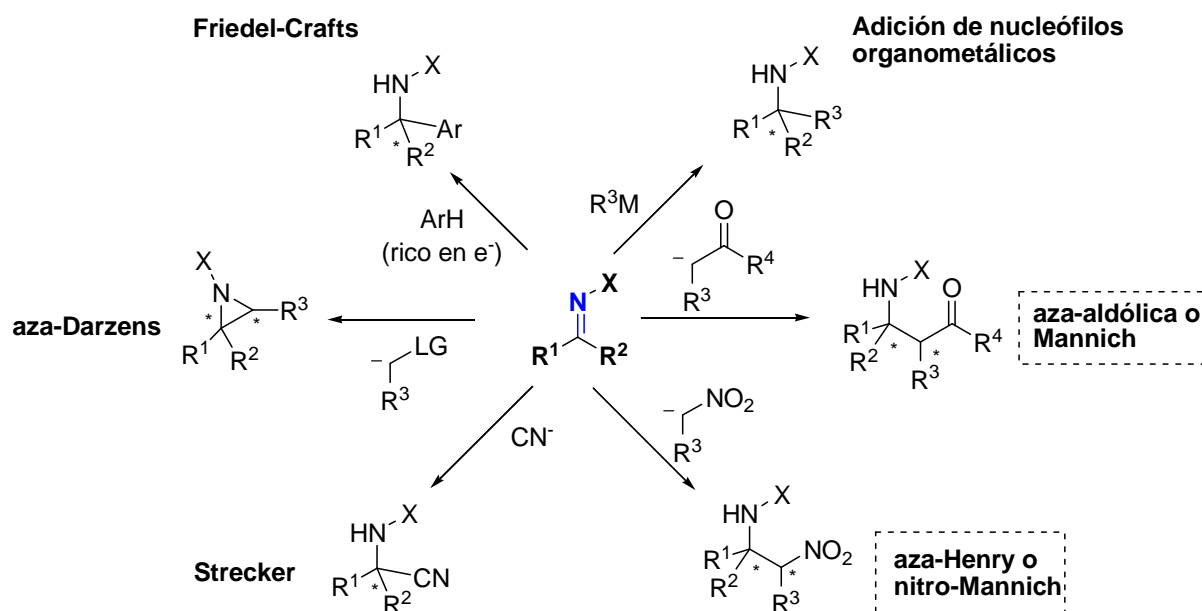
Las aminas α -ramificadas son subestructuras presentes en infinidad de materiales biológicamente activos. La obtención de estas moléculas en su forma enantiopura resulta especialmente atractiva para el desarrollo de áreas como la metodología sintética, la química bioorgánica o biomédica y la síntesis de productos naturales.

Junto a las metodologías clásicas basadas en la separación de racematos o en el empleo de fuentes quirales, el empleo de auxiliares quirales²⁴ y, más recientemente, de la catálisis asimétrica en reacciones de adición de nucleófilos sobre el doble enlace C=N²⁵, se ha constituido

²⁴ Para revisiones de adiciones asimétricas sobre el doble enlace C=N controladas por auxiliares quirales, ver: (a) Friestad, G. K., *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3157–3172. (b) Zhou, P.; Chen, B.; Davis, F. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8003–8030. (c) Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253–2329. (d) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984–995. (e) Alvaro, G.; Savoia, D. *Synlett* **2002**, 651–673. (f) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407–1438. (g) Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B. –C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 13–18. (h) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895–1946.

²⁵ Para revisiones de adiciones catalíticas y asimétricas sobre el doble enlace C=N, ver: (a) Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2541–2569. (b) Vilaivan, T.; Bhanthunmnavin, W.; Sritana-Anant, Y. *Current Organic Chemistry* **2005**, *9*, 1315–1392. (c) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069–1094. (d) Fleming, I.; Trost, B. M.; Schreiber, S. L. *Selectivity, strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry, Compr.*

como metodología eficaz y versátil para la síntesis de este tipo de estructuras. A través de la formación de un enlace C–C dos unidades independientes que contienen respectivamente nitrógeno y una nueva funcionalidad quedan unidas, dando acceso en una sola etapa a la síntesis directa de aminas α -ramificadas ópticamente activas (*Esquema 2*).



Esquema 2. Reacciones de adición nucleófila sobre el doble enlace C=N descritas hasta la fecha empleando protocolos catalíticos y asimétricos.

En los últimos años, nuestro laboratorio ha desarrollado con éxito metodologías catalíticas y asimétricas que han demostrado su eficacia en reacciones fundamentales de formación de enlaces C–C y C–heteroátomo, como las reacciones de Michael²⁶, Henry²⁷ o Fiedel–Crafts²⁸. En este contexto, el trabajo realizado en la presente Tesis Doctoral se ha dirigido al desarrollo de nuevas metodologías asimétricas y catalíticas que permitan solventar algunos de los problemas aún pendientes en la reacción de Mannich y en la reacción de aza–Henry.

Org. Syn., Pergamon Press **1991** (Oxford), *1*, 355–396. Para revisiones de adición asimétrica de organometálicos al doble enlace C=N, ver: Referencia 24 (f) y (h).

²⁶ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Kelso, M.; Gómez–Bengoa, E.; García, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9188–9189.

²⁷ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3881–3884.

²⁸ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Kardak, B. G.; García, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154–4155.

A pesar de que ambas transformaciones son conceptualmente paralelas a las reacciones aldólica²⁹ y de Henry³⁰, esta aparente similitud contrasta con la tardía evolución que ha experimentado el desarrollo de sistemas catalíticos y asimétricos para dichas transformaciones, causada principalmente como se ha comentado antes, por problemas relacionados con la baja electrofilia del grupo azometino y por la tendencia a la isomerización imina-enamina.

La reacción de Mannich o aza-aldólica se define como la adición de compuestos carbonílicos enolizables sobre azometinos, como por ejemplo iminas, para dar como productos compuestos β -amino carbonílicos, llamados también bases de Mannich³¹. Al igual que ocurre en la reacción aldólica, se pueden emplear enolatos metálicos preformados o dadores no modificados, lo que constituye la reacción de Mannich indirecta y directa, respectivamente. De manera análoga, la adición de un nitronato metálico o nitroalcano sobre un compuesto azometino para dar β -nitroaminas constituyen las reacciones de aza-Henry indirecta y directa, respectivamente (*Esquema 3*).

El gran interés de estas transformaciones reside principalmente en el potencial y versatilidad química de los α -aminocompuestos obtenidos. Las bases de Mannich son precursores inmediatos de β -aminoalcoholes, β -aminoácidos y β -lactamas, moléculas de un elevado interés tanto a nivel sintético como farmacológico. Por otro lado, las β -nitroaminas pueden ser transformadas en α -aminoácidos y en 1,2-diaminas a través de la oxidación de Nef³² o la reducción del grupo nitro³³ respectivamente (*Esquema 3*).

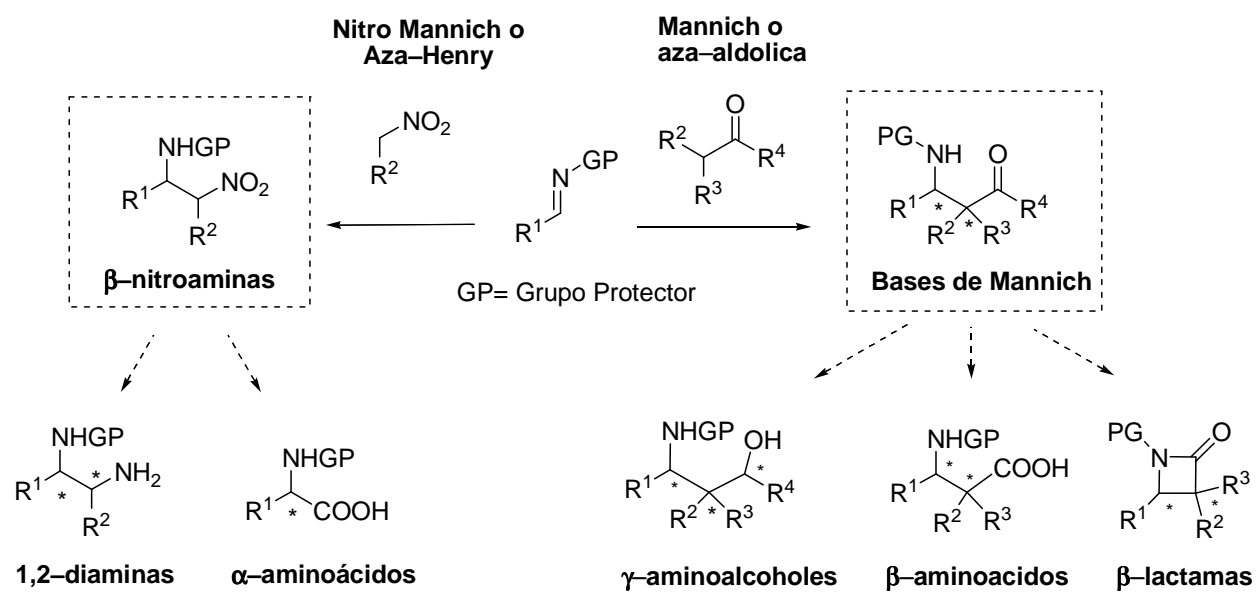
²⁹ Para revisiones sobre la reacción aldólica asimétrica, ver: (a) Hoboken, N. J. *Organic Reactions* **2006**, 67, 1–216. (b) Mahrwald, R. *Modern Aldol Reactions* **2004**, 1, 311–328 (Magdeburg, Germany). (c) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Chem Soc. Rev.* **2004**, 33, 65–75. (d) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 36–44. (e) Carreira, E. M.; Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis* **2000** (Pag. 513–541. Zurich, Switzerland, Wiley-VCH).

³⁰ Para una revisión reciente de la reacción de Henry catalítica y asimétrica, ver: Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 16, 2561–2574.

³¹ Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647–667.

³² (a) Para revisiones sobre la oxidación de Nef, ver: Pinnick, H. W. *Org. React.* **1990**, 38, 655–792. (b) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1017–1047. (b) Para la síntesis de productos químicos partiendo de nitroalcanos, ver: Ballini, R.; Palmieri, A.; Righi, P. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12099–12121.

³³ Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2580–2627.



Esquema 3. Conversión de β -nitroaminas y bases de Mannich en productos de elevado interés sintético.

Reacción de Mannich directa, catalítica y asimétrica

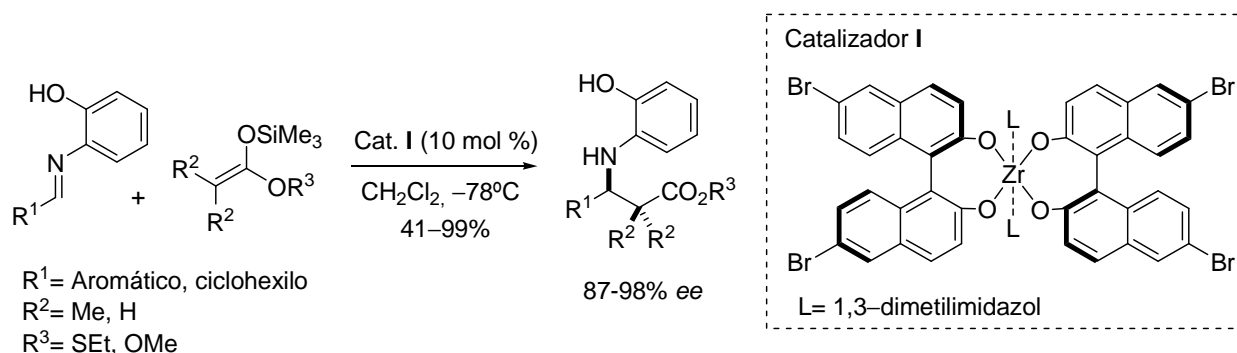
“Quién nunca ha cometido un error, nunca ha probado algo nuevo”

Albert Einstein

Capítulo 2: Reacción de Mannich directa, catalítica y asimétrica

2.1 Introducción

El primer ejemplo de adición de Mannich catalítica asimétrica data del año 1997 y corresponde a la versión indirecta de la reacción. El grupo de Kobayashi describió que la adición de silil enol éteres sobre iminas derivadas del 2-aminofenol, catalizada por un complejo quiral de Zr, proporcionaba las correspondientes bases de Mannich con unos valores de enantioselectividad elevados (*Esquema 4*)³⁴.



Esquema 4. Primer ejemplo de reacción de Mannich catalítica y asimétrica catalizada por ácido de Lewis.

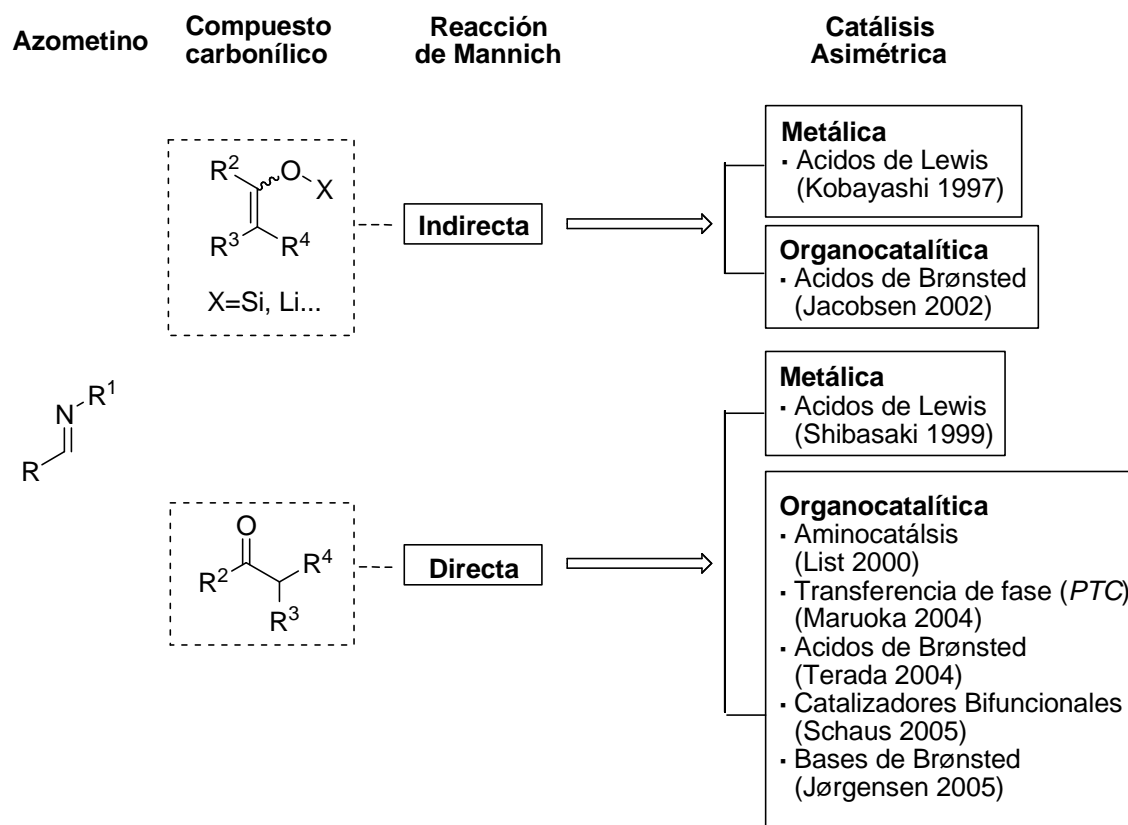
A partir de este ejemplo, la reacción de Mannich indirecta se ha desarrollado principalmente en el ámbito de la catálisis metálica³⁵, si bien posteriormente se ha demostrado

³⁴ Ishitani, M. H.; Ueno, S. M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153–7154.

³⁵ (a) Hagiwara, E.; Fujii, A.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2474–2475. (b) Ferrais, D.; Young, B.; Dudding, T.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4548–4549. (c) Ferraris, D.; Young, B.; Cox, C.; Drury III, W. J.; Dudding, T.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6090–6091. (d) Fujii, A.; Hagiwara, E.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5450–5458. (e) Ishitani, H.; Ueno, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180–8186. (f) Kobayashi, S.; Hamada, T.; Manabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5640–5641. (g) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 143–145. (h) Hamashima, Y.; Yagi, K.; Tamas, H.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14530–14531. (i) Hamashima, Y.; Hotta, M.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11240–11241. (j) Ferraris, D.; Young, B.; Cox, C.; Dudding, T.; Drury III, W. J.; Ryzhkov, L.; Taggi, T.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 67–77.

que puede ser promovida igualmente por catalizadores orgánicos, en concreto, por ácidos de Brønsted quirales capaces de activar al grupo azometino (*Esquema 5*)³⁶.

A pesar de la eficacia de estas metodologías, la versión directa de la reacción presenta mayores ventajas al no requerir la síntesis y manipulación de los enolatos metálicos. En la actualidad se han descrito numerosos protocolos directos que transcurren en condiciones de reacción cada vez menos drásticas y que han demostrado ser excepcionalmente eficaces en términos de estereocontrol (*Esquema 5*).



Esquema 5. Primeras estrategias catalíticas y asimétricas descritas para la versión indirecta y directa de la reacción de Mannich.

Sin embargo, como se verá a continuación, en el año 2004 la adición directa de compuestos carbonílicos a azometinos había sido escasamente explorada en el ámbito de la

³⁶ (a) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965. (b) Terada, M.; Sorimachi, K.; Uraguchi, D. *Synlett* **2006**, *1*, 133–136 (c) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568.

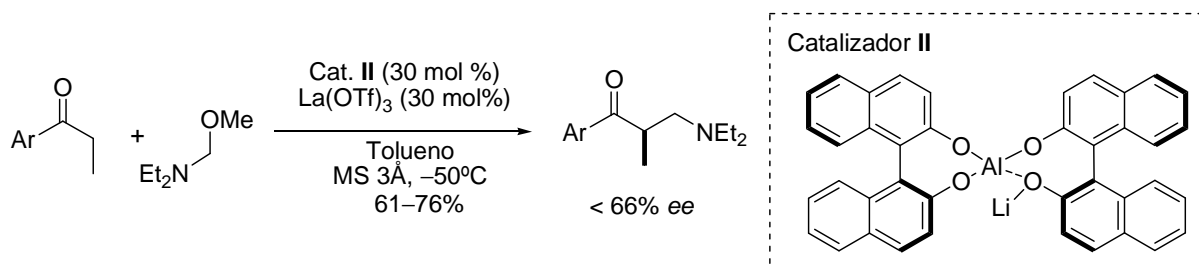
catálisis metálica y las versiones organocatalíticas, más numerosas y en general más eficaces, presentaban aún ciertas limitaciones. Por esta razón, nos planteamos como objetivo, el desarrollo de una metodología catalítica y asimétrica para la reacción de Mannich directa, explorando inicialmente la catálisis por ácidos de Lewis y, posteriormente, la catálisis por transferencia de fase (*PTC*), como alternativa organocatalítica. Teniendo en cuenta que la reacción ha sido recientemente revisada, a modo de introducción, se incluye una breve recopilación de los métodos directos más representativos existentes en la bibliografía al inicio de nuestro trabajo³⁷ (catálisis con ácidos de Lewis en el apartado 2.2 y organocatálisis en el apartado 2.3).

³⁷ Para revisiones de la reacción de Mannich directa, ver: Córdova, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102–112. Para revisiones de la reacción de Mannich asimétrica y organocatalítica, ver: (a) Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797–5815. (b) Verkade, J. M. M.; Hemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Rutjes, P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 29–41. Para el empleo de la catálisis vía enamina en la reacción de Mannich asimétrica, ver: List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819–824.

2.2 Reacción de Mannich directa, catalítica y asimétrica con ácidos de Lewis

2.2.1 Antecedentes y planteamiento

En el año 1999, el grupo de Shibasaki describió el primer ejemplo de reacción de Mannich catalítica, asimétrica y directa empleando catalizadores heterobimetálicos capaces de actuar simultáneamente como ácido de Lewis y como base de Brønsted³⁸. Aunque no se alcanzaron valores de enantioselectividad prácticos, este trabajo pionero demostró que la reacción de Mannich catalítica se podía llevar a cabo con cetonas no modificadas (*Esquema 6*).



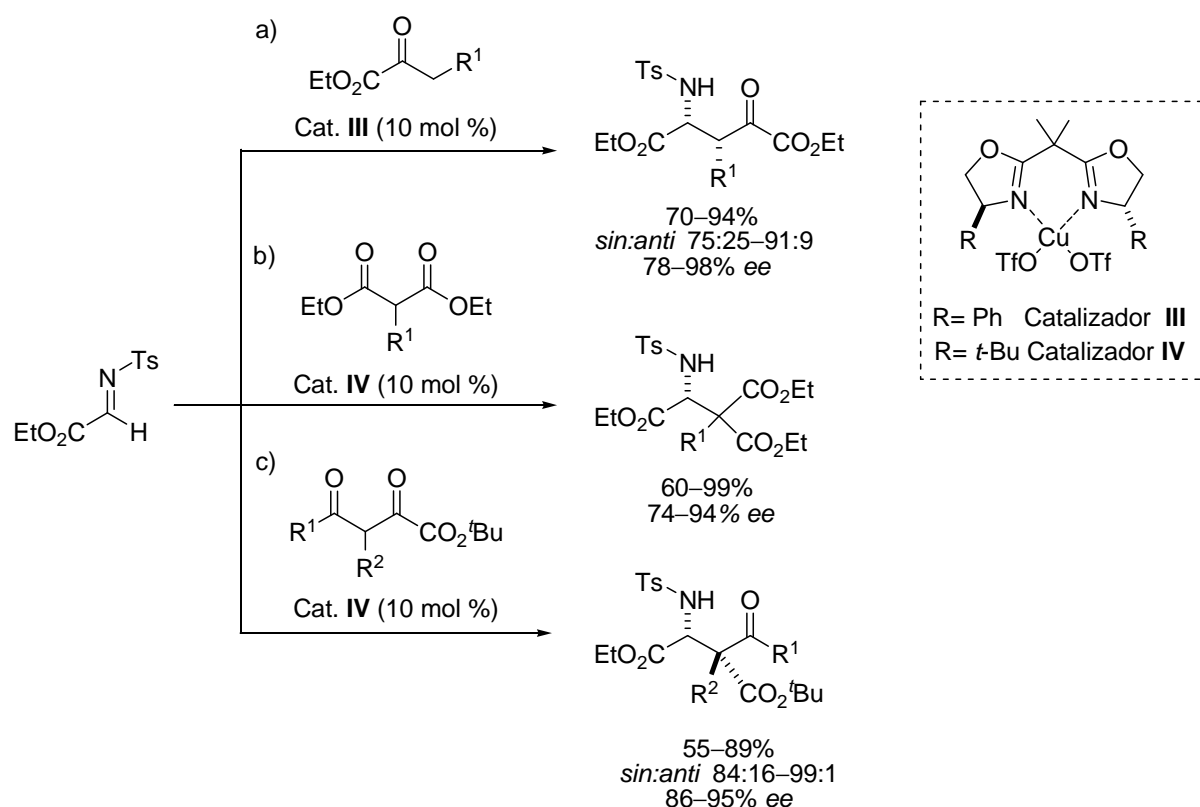
Esquema 6. Primer ejemplo de reacción de Mannich directa y asimétrica.

Tras este ejemplo aislado, el desarrollo de sistemas metálicos eficaces, en términos de enantiocontrol, no se produce hasta los años 2001 y 2003 con las aportaciones del grupo de Jørgensen a la reacción de Mannich entre *N*-tosil α -imino ésteres y compuestos carbonílicos activados, catalizada por complejos de Cu(II) (*Esquema 7*). Inicialmente, la reacción estaba limitada a la adición de α -oxoésteres (α -alquil piruvatos) y transcurría eficientemente en presencia del complejo de fenil-bisoxazolina /Cu(OTf)₂, sin ser necesaria la formación previa del enolato ni la presencia de una base externa en el medio (*Esquema 7, a*)³⁹. El mismo grupo extendió dicha metodología a la adición de malonatos y β -cetoésteres alcanzando valores de enantioselectividad y diastereoselectividad elevados a favor del diastereomero *sin* (*Esquema 7, b y c*)⁴⁰.

³⁸ (a) Yamasaki, S.; Iida, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 307–310. (b) Yamasaki, S.; Iida, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron*. **1999**, 55, 8857–8867.

³⁹ Juhl, K.; Gathergood, N.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2995–2997.

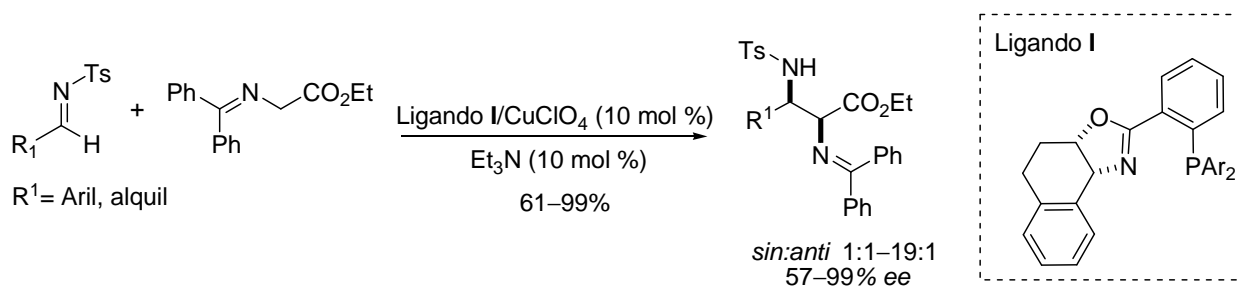
⁴⁰ Marigo, M.; Kjaersgaard, A.; Juhl, K.; Gathergood, N. Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2359–2367.



Esquema 7. Reacciones de Mannich directas y asimétricas, catalizadas por complejos de bisoxazolina/Cu(II).

El sistema descrito resulta versátil en cuanto al componente carbonílico se refiere, pero está limitado al empleo del *N*-tosil iminoéster etílico, representado en el *esquema* 7, como componente azometino. En trabajos posteriores, los mismos autores describieron la síntesis de α,β -diamino ácidos ópticamente activos, a través de una reacción de Mannich asimétrica entre *N*-tosil iminas y derivados de la glicina⁴¹. El catalizador estaba constituido por un complejo de Cu(I), con un ligando de fosfito-oxazolina. En este caso fueron necesarias cantidades subestequiométricas de Et_3N como base externa, probablemente para facilitar la enolización del α -iminoéster (*Esquema* 8). Dicho diseño, más sofisticado que el anterior, resultó efectivo en la adición del iminoacetato de etilo, representado en el *esquema* 8, sobre una familia de *N*-tosil iminas aril y alquil sustituidas.

⁴¹ Bernardi, L.; Gothelf, A. S.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2583–2591.



Esquema 8. Reacción de Mannich directa entre el iminoacetato de etilo y *N*-tosil iminas.

Basándose en los excelentes resultados aportados por el complejo (*S,S*)-BINOL/ Et_2Zn en las reacciones aldólica⁴² y de Michael⁴³, el grupo de Shibasaki estudió el empleo de este tipo de catalizadores en la reacción de Mannich directa. Inicialmente, los autores exploraron la reacción entre *N*-fosfinoil iminas y la hidroxiketona representada en el *esquema 9*, obteniendo de forma mayoritaria los aductos de Mannich de configuración *anti* con excelentes excesos enantioméricos⁴⁴. Estudios posteriores revelaron que la *N*-Boc protección de las iminas bastaba para que la reacción transcurriese a favor de los aductos de configuración *sin*⁴⁵, demostrando así el potencial y la versatilidad de esta aproximación en la obtención de β -amino alcoholes enantiopuros⁴⁶.

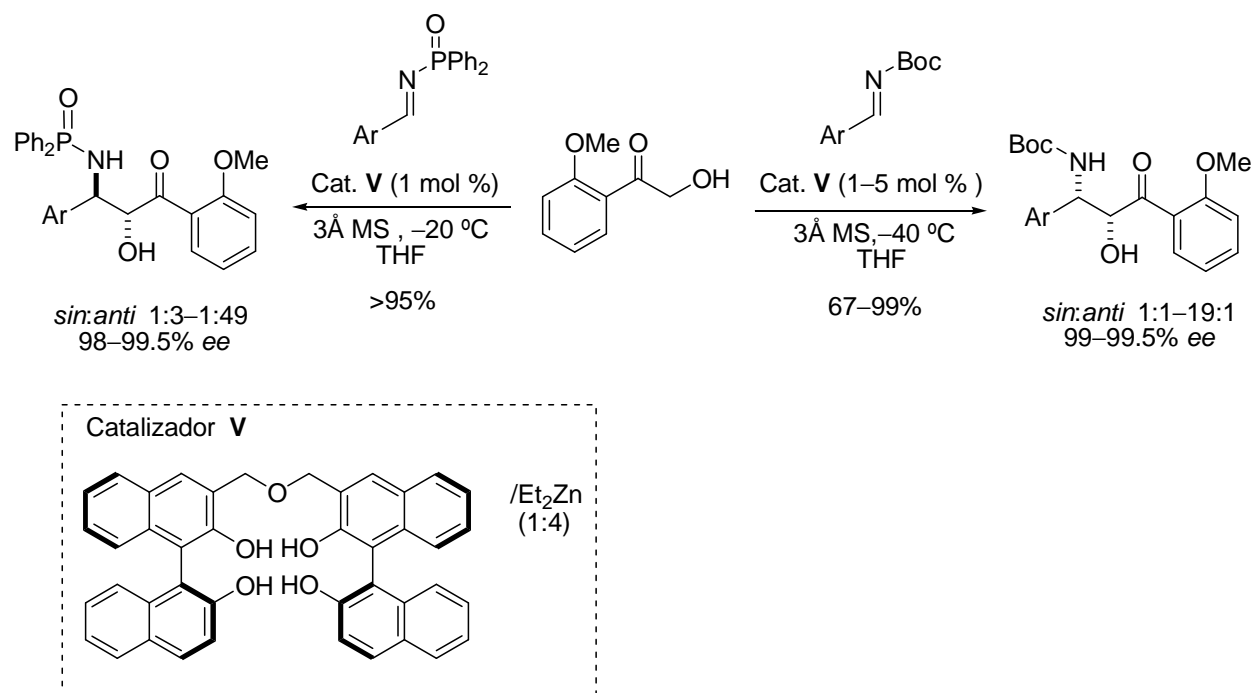
⁴² (a) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Harada, S.; Okada, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2169–2178. (b) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Yoshikawa, N.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1539–1542. (c) Yoshikawa, N.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Moll, G.; Ohshima, T.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2466–2467.

⁴³ (a) Harada, S.; Kumagai, N.; Kinoshita, T.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2582–2590. (b) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4251–4254.

⁴⁴ (a) Matsunaga, S.; Yoshida, T.; Morimoto, H.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8777–8785. (b) Matsunaga, S.; Kumagai, N.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4712–4713.

⁴⁵ (a) Yoshida, T.; Morimoto, H.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3470–3474. (b) Harada, S.; Handa, S.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4365–4368. (c) Matsunaga, S.; Yoshida, T.; Morimoto, H.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8777–8785.

⁴⁶ Para un ejemplo posterior de reacción de Mannich directa y asimétrica empleando este catalizador, ver: Sugita, M.; Yamaguchi, A.; Yamagiwa, N.; Shinya, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5339–5342.



Esquema 9. Reacción de Mannich directa asimétrica entre hidroxiacetofenonas y *N*-fosfinoil iminas.

Para explicar la diastereoselectividad dispar observada, los autores proponen que la obtención mayoritaria del diastereómero *sin*, asociada al empleo de la *N*-Boc protección de las iminas, podría deberse a la formación de un estado de transición de tipo **A** (Figura 3), en el que el ataque favorecido se produciría por la cara *Re*. El empleo del grupo difenilfosfino (POPh_2), más voluminoso que el anterior, conduciría a un estado de transición de tipo **B**, en el que las repulsiones estéricas son mínimas (Figura 3). En este caso, quedaría expuesta la cara *Si* de la imina dando lugar a la formación mayoritaria del isómero *anti*. Esta propuesta explicaría a su vez la retención de configuración observada en el centro asimétrico contiguo al grupo OH, *R* en ambos diastereómeros.

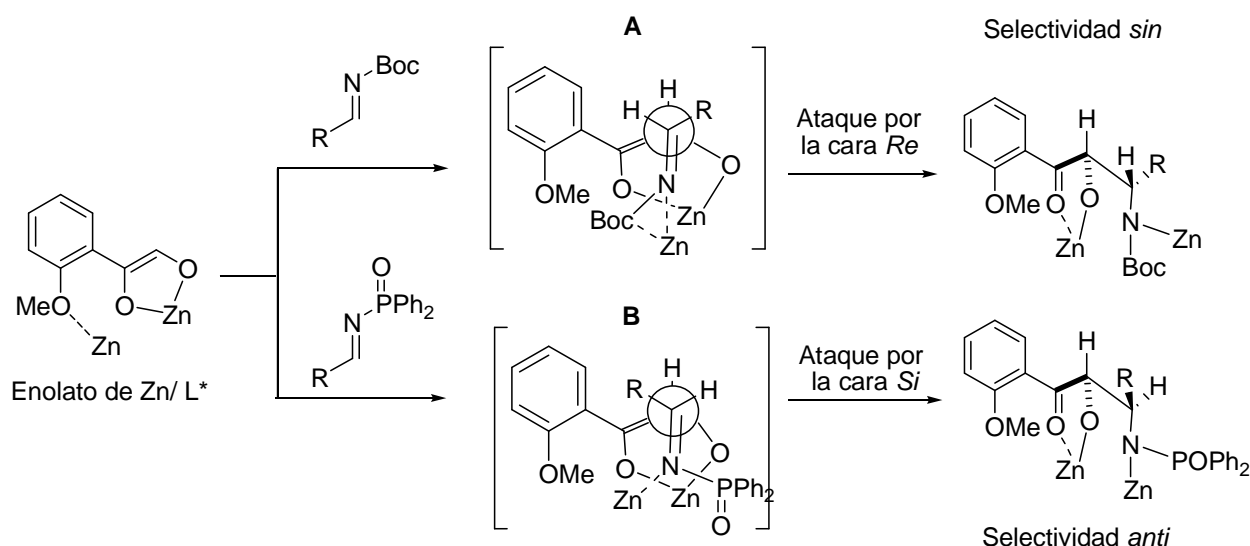
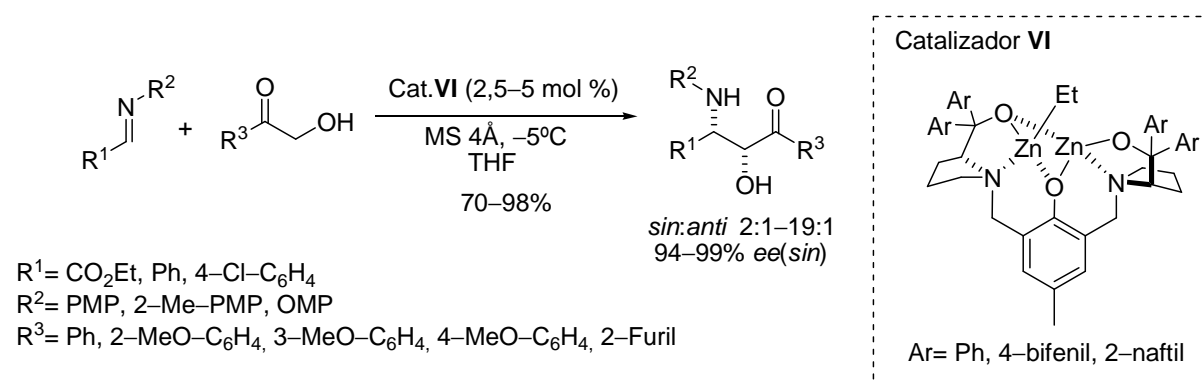


Figura 3. Estados de transición **A** y **B** propuestos para explicar la *sin/anti* selectividad del proceso.

Coincidiendo cronológicamente con este trabajo, el grupo de Trost llevó a cabo la reacción de Mannich directa, catalizada por complejos dinucleares de Zn⁴⁷. La adición de 2-hidroxiacetofenonas sobre una serie de iminas, protegidas con el grupo *p*-metoxifenilo (PMP), 2-metil-4-metoxifenilo (2-Me-PMP) y 2-metoxifenilo (OMP) produjo *sin*- α -hidroxi- β -aminocetonas con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos (*Esquema 10*). Los valores de diastereoselectividad obtenidos oscilaban entre modestos y buenos, siendo la 2-hidroxi-2'-metoxiacetofenona, previamente empleada por Shibasaki en esta reacción (ver *Esquema 9*), la que mejor stereocontrol aportó al proceso⁴⁸.

⁴⁷ Para el empleo de este catalizador en la reacción aldólica directa, ver: Trost, B. M.; Ito, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003–12004.

⁴⁸ Trost, B. M.; Terrel, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338–339.



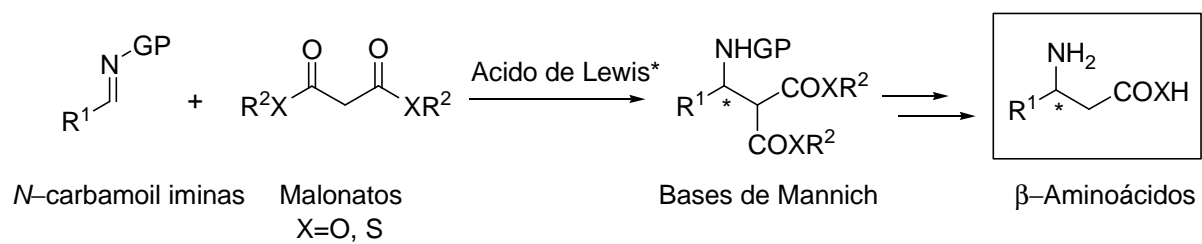
Esquema 10. Reacción de Mannich catalizada por el complejo binuclear de zinc VI.

Los autores comprobaron que al igual que ocurriera con el sistema propuesto por Shibasaki, la adición de 2-hidroxiacetofenonas catalizada por este complejo transcurría a favor del aducto *anti* o *sin*, dependiendo del empleo de *N*-fosfinoil iminas o *N*-Boc iminas, respectivamente, sin comprometer el grado de enantioselectividad⁴⁹.

Las aportaciones de Shibasaki, Jørgensen y Trost demostraban que empleando catalizadores metálicos se podía acceder a la reacción de Mannich directa con un alto control de la estereoselectividad del proceso. Sin embargo, estas reacciones presentaban aún ciertas limitaciones. Los protocolos descritos por Shibasaki y Trost requerían la síntesis de los catalizadores y solo admitían α -hidroxiacetofenonas como dadores en reacciones con azometinos no enolizables, aromáticos en su mayoría. Por otro lado, el sistema de Jørgensen, basado en el empleo de complejos de Cu(II) con ligandos comerciales, resultaba eficaz en la reacción de adición de una mayor variedad de compuestos carbonílicos, pero estaba limitado en la mayoría de los casos al empleo de *N*-tosil α -imino ésteres como aceptores.

Siendo estos los únicos precedentes metálicos descritos para la reacción de Mannich catalítica directa, nos propusimos como objetivo acceder a la reacción directa y asimétrica entre *N*-carbamoil iminas como componentes azometino y malonatos como dadores, empleando la catálisis con ácidos de Lewis para posteriormente acceder a la síntesis enantipura de β -aminoácidos (Esquema 11).

⁴⁹ Trost, B. M.; Jaratjaroonphong, J.; Reutrakul, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2778–2779.

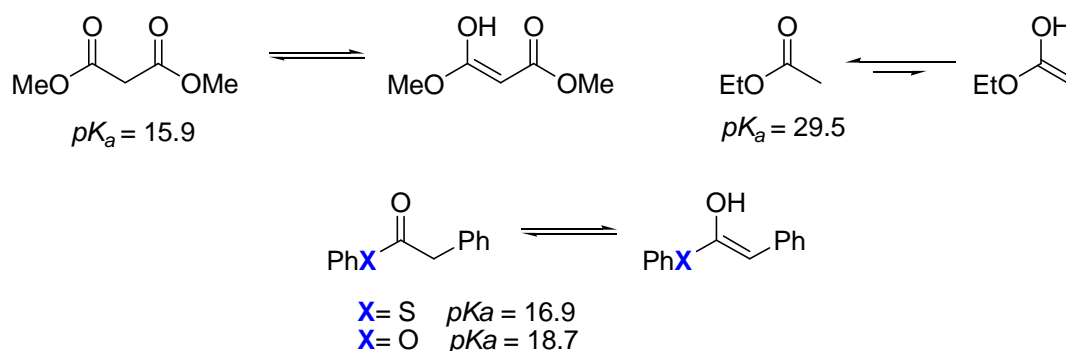


Esquema 11. Esquema general de los objetivos de este apartado.

2.2.2 Resultados y discusión

El empleo de *N*-carbamoil iminas como azometinos en reacciones de adición nucleófila proporciona dos ventajas fundamentales: (1) El grupo carbonilo, presente en el carbamato, puede actuar como dador de electrones coordinándose con un ácido de Lewis y aumentar la reactividad del enlace C=N frente al ataque de nucleófilos y (2) la escisión del grupo protector para obtener las correspondientes aminas libres transcurre en condiciones suaves de reacción.

En lo que respecta al componente dador o nucleófilo, los protones en α a la funcionalidad carbonilo, son considerablemente más ácidos en un dador doblemente activado, como un malonato alquílico o un β -cetoéster, que los correspondientes a un dador mono carbonílico (*Esquema 12*). La mayor acidez de dichos protones favorece el equilibrio hacia la especie enolizada aumentando su potencial nucleofilia. La presencia de un tioéster, que aporta aún mayor acidez a dichos protones, podría favorecer dicho equilibrio hasta el punto de no ser necesario activar la *N*-Boc imina.



Esquema 12. Comparación de los pK_a -s medidos para los equilibrios correspondientes a la enolización de un malonato dialquílico, del acetato de etilo y de un ester fenílico o tioéster fenílico⁵⁰.

Por otro lado, el empleo de ácidos de Lewis quirales como catalizadores metálicos podría promover la reacción asimétrica a través de la activación tanto del sustrato electrófilo, en este caso la *N*-Boc imina, como del nucleófilo. Este último tipo de activación ha sido descrito para ciertos β -cetoésteres, a través de la formación de complejos 1,5-metal (*Figura 4*), si bien su

⁵⁰ Valores tomados de “Bordwell pK_a Table” (Acidez en DMSO) www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable.

formación resulta más efectiva cuando se produce a través de las especies previamente enolizadas por una base de Brønsted⁵¹.

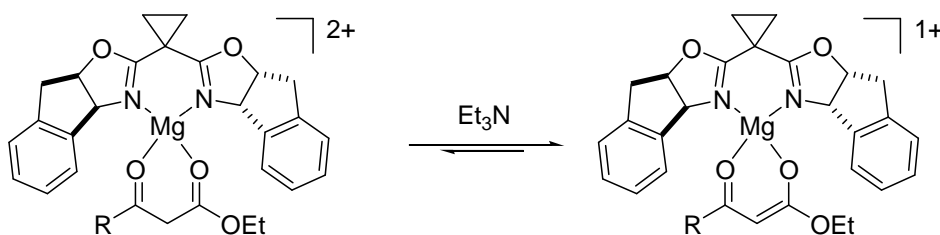


Figura 4. Activación de compuestos dicarbonílicos a través de la formación de complejos 1,5 con complejos metálicos.

Cómo se ha señalado anteriormente dada la acidez de los protones enolizables en este tipo de carbonilos doblemente activados, la adición sobre azometinos activados podría transcurrir de forma espontánea. Con el objeto de evaluar la reactividad de las *N*-carbamoil iminas frente al ataque de malonatos, se estudió, en primer lugar, el comportamiento del sistema en ausencia de catalizador. Para ello, se llevó a cabo la reacción entre la fenil *N*-Boc imina **1a** y una serie de malonatos entre los que se incluían derivados alquílicos comerciales y el malonato de fenilo y tiofenilo (Tabla I).

⁵¹ Barnes, D. M.; Ji, J.; Fickes, M. G.; Fitzgerald, M. A.; King, S. A.; Morton, H. E.; Plagge, F. A.; Preskill, M.; Wagaw, S. H.; Wittenberger, S. J.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097–13105.

Tabla 1. Reacción de Mannich entre la fenil *N*-Boc imina (**1a**) con los malonatos **2a-d**^a

$$\text{Ph}-\text{CH}=\text{NBoc} + \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R} \xrightarrow{\text{CH}_2\text{Cl}_2} \text{Ph}-\text{CH}(\text{NH-Boc})-\text{CH}(\text{COR})_2$$

1a **2a-d** **3a-d**

Entrada	2 (R)	Aducto	T (°C)	t(h)	Conv. (%) ^b
1	2a (OMe)	3aa	0	6	0
2	2b (O ^t Bu)	3ab	0	6	0
3	2c (OPh)	3ac	0	6	0
4	2d (SPh)	3ad	0	6	100
5	2d (SPh)	3ad	-30	24	50

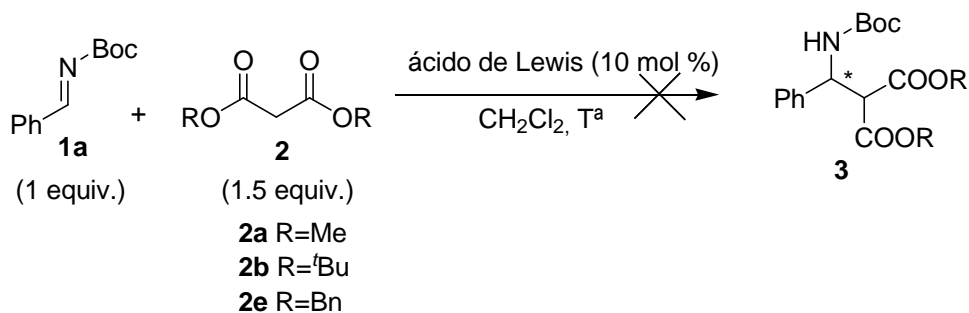
^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 1.0 mmol en CH₂Cl₂ seco (1.5 mL) empleando 1.5 equivalentes del malonato correspondiente, bajo atmósfera de nitrógeno. ^b Determinada por ¹H-RMN.

La comparación de los resultados recogidos en la *Tabla 1*, puso de manifiesto la mayor reactividad del malonato de tiofenilo (**2d**) frente a los restantes malonatos ensayados. Tras 6 horas de reacción a 0 °C, la adición de dicho malonato alcanzó una conversión completa, mientras que en ningún otro caso, aun prolongando los tiempos de reacción, se observó transformación alguna. De este breve estudio se desprendería que el diseño de la versión asimétrica catalítica para la adición de malonatos alquílicos requeriría, tal y como se había previsto, de la activación bien de las *N*-Boc iminas o del malonato. Mientras que para el caso de la adición del malonato de tiofenilo, sería necesario encontrar un sistema catalítico que compitiera favorablemente con la reacción racémica paralela.

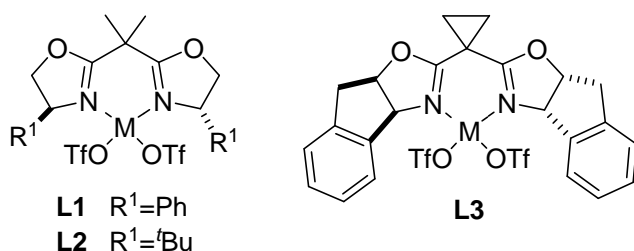
A continuación, se estudió la reacción entre la fenil *N*-Boc imina (**1a**) y varios malonatos de alquilo comerciales empleando ácidos de Lewis quirales. Los complejos se prepararon a partir de las sales de triflato correspondientes y ligandos quirales de simetría C₂ que ya habían demostrado su eficacia en otras reacciones de adición nucleófila⁵² (*Esquema 13*). Sin embargo,

⁵² Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Kelso, M.; Gómez-Bengoia, E.; García, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9188–9189.

todos los ensayos realizados, en diclorometano a diferentes temperaturas, empleando las combinaciones posibles entre sales de Cu(II), Mg (II) y Zn (II) y los ligandos representados en el esquema, resultaron infructuosos a la hora de promover la reacción entre la fenil *N*-Boc imina (**1a**) y los malonatos de dimetilo, ditere-butilo y dibencilo. La total ausencia de reactividad observada indicaba que los complejos metálicos que se habían diseñado para promover la reacción no eran capaces de activar eficientemente ninguna de las dos especies involucradas en la reacción.



Ácidos de Lewis (M = Cu²⁺, Zn²⁺, Mg²⁺)

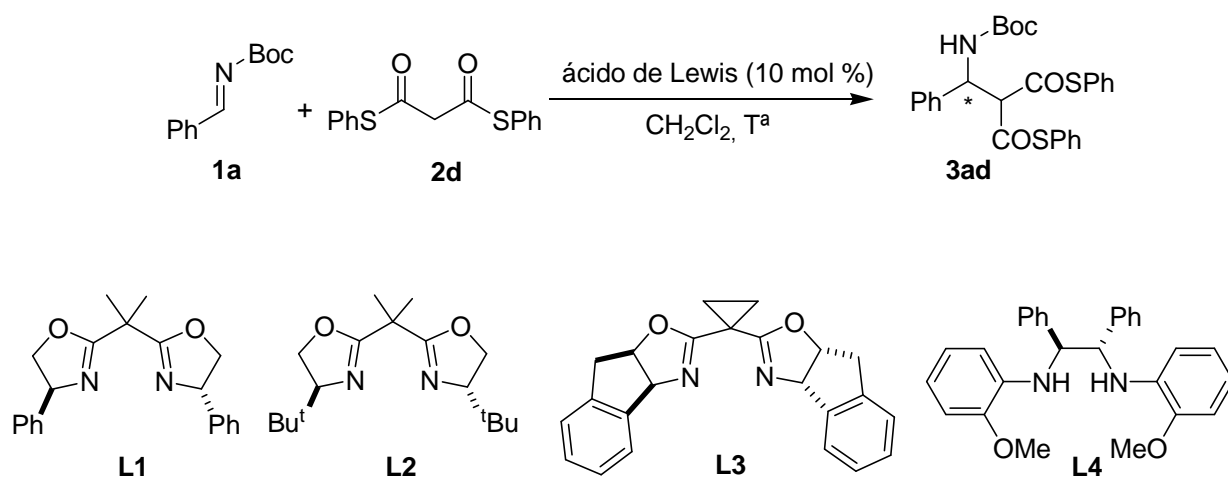


Esquema 13. Reacción de Mannich de malonatos con la fenil *N*-Boc imina (**1a**)

A la vista de estos resultados, se decidió explorar la reacción entre la fenil *N*-Boc imina **1a** y el malonato de tiofenilo **2d** que, como se ha comentado anteriormente, procedía incluso en ausencia de catalizador. Llevamos a cabo la reacción de adición del malonato de tiofenilo (**2d**) empleando en primer lugar complejos de los metales Zn (II), Mg (II), Cu (II) y del ligando comercial **L1**, siempre a temperaturas por debajo de los 0 °C (Tabla 2, entradas 1–3). A diferencia del complejo de Cu(II), los complejos de Zn(II) y Mg(II) demostraron su capacidad catalítica al promover totalmente la transformación incluso a –78 °C, si bien la adición transcurrió en ausencia de enantioselectividad. Los intentos de mejorar estos resultados iniciales empleando otros ligandos como **L2**, **L3** y **L4** (entradas 4–8) fracasaron sistemáticamente. Ensayos adicionales empleando el complejo **L1**–Mg(OTf)₂ en disolventes con distinta capacidad

coordinante como el CH₃CN o el EtOH, se desarrollaron igualmente en ausencia de enantiocontrol.

Tabla 2. Reacción de Mannich del malonato de tiofenilo **2d** con la fenil *N*-Boc imina **1a**^a.

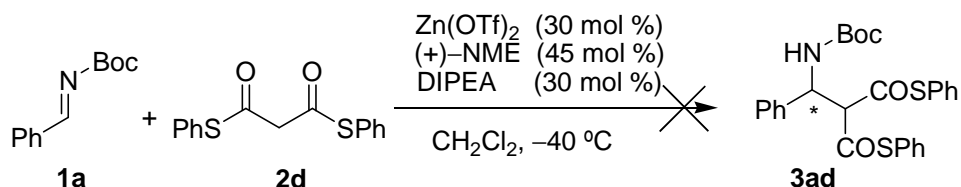


Entrada	Cat. (10%)	T ^a (°C)	t(h)	Conv. (%)	ee (%)
1	L1 -Zn(OTf) ₂	-78	36	100	0
2	L1 -Mg(OTf) ₂	-78	72	100	20
3	L1 -Cu(OTf) ₂	-78	72	<5	–
4	L2 -Cu(OTf) ₂	0	24	100	0
5	L3 -Mg(OTf) ₂	-40	24	50	0
6	L3 -Mg(OTf) ₂	-78	24	0	–
7	L4 -Cu(OTf) ₂	-40	40	10	5
8	L4 -Mg(OTf) ₂	-40	40	7	0

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 1.0 mmol en CH₂Cl₂ seco (1.5 mL) empleando 1.5 equivalentes de **2d** bajo atmósfera de nitrógeno. ^b Determinada por ¹H-RMN.

Resultados obtenidos previamente en nuestro laboratorio habían demostrado la eficacia del trinomio Zn(OTf)₂/(+)-*N*-metilefedrina/DIPEA en la adición enantioselectiva de nitrometano

sobre aldehídos y *N*-Boc-iminas, reacción de Henry⁵³ y aza-Henry respectivamente⁵⁴, por lo que decidimos comprobar el comportamiento de dicho sistema promotor en la reacción de Mannich en condiciones similares a las descritas para la reacción de nitrometano con la *N*-Boc imina **1a** (*Esquema 14*). Sin embargo, resultó sorprendente comprobar que a pesar de la cantidad de base presente en el medio, la reacción de adición del malonato de tiofenilo no se produjo.



Esquema 14. Reacción de Mannich entre el malonato de tiofenilo 2d y la N-Boc imina 1a en presencia del sistema promotor Zn(OTf)₂(+)-NME/DIPEA.

De este breve estudio se desprende que, empleando determinadas combinaciones de metal/ligando comercial se promueve la adición directa de malonato de tiofenilo **2d** sobre la fenil *N*-Boc imina **1a** (entradas 1, 2 y 4, *Tabla 2*). Sin embargo, ante la ausencia total de estereoselectividad del proceso y considerando que durante el desarrollo de nuestros objetivos, empezaron a surgir procedimientos organocatalíticos, *vide infra*, más atractivos que los métodos catalíticos basados en metales decidimos, en este punto, abandonar esta estrategia y centrarnos en el desarrollo de una alternativa organocatalítica para la adición directa de malonatos a azometinos.

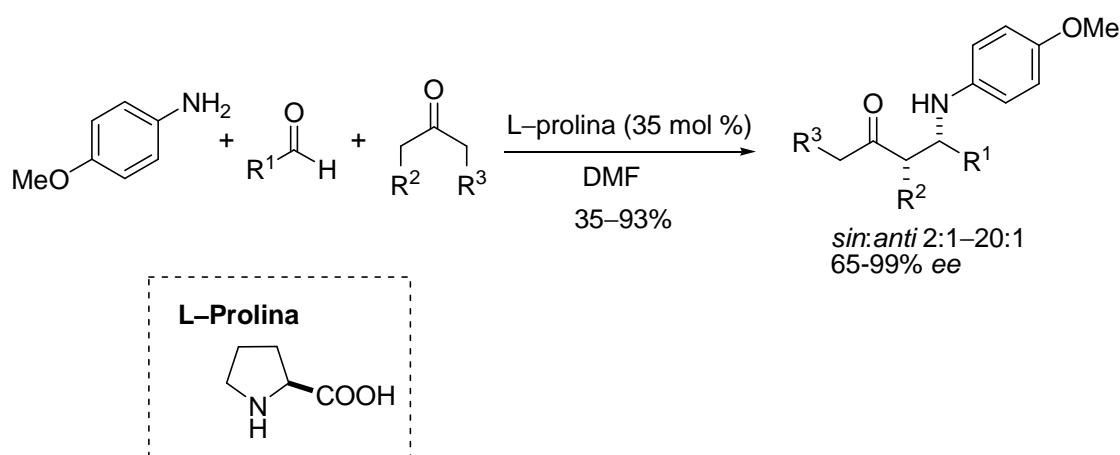
⁵³ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3881–3884.

⁵⁴ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Laso, A.; López, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 117–120.

2.3 Reacción de Mannich directa, catalítica y asimétrica en condiciones de transferencia de fase

2.3.1 Antecedentes y planteamiento

Coincidiendo prácticamente en el tiempo con su análoga metálica (*Esquema 6, pag 16*), en el año 2000 List describió la primera reacción de Mannich directa organocatalítica. En la reacción participaban simultáneamente una cetona, un aldehído y una amina primaria que, en presencia de L-prolina, producían las bases de Mannich de configuración *sin* como productos mayoritarios, con excesos enantioméricos entre modestos y excelentes (*Esquema 15*)⁵⁵.



Esquema 15. Primera reacción de Mannich organocatalítica asimétrica y directa.

A raíz de este descubrimiento, la L-prolina y sus derivados se convirtieron en el grupo de catalizadores más estudiado para la reacción de Mannich.

⁵⁵ List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337.

Empleando la catálisis *vía* enamina, se han descrito decenas de versiones de la reacción tanto *sin* como *anti*⁵⁶ selectiva, muy versátiles en cuanto al sustrato dador (cetonas⁵⁷, cetonas cíclicas⁵⁸, aldehídos⁵⁹) y aceptor (aldiminas⁶⁰ y cetiminas⁶¹) se refiere, y con las que se ha superado, en muchos casos, el grado de enantiocontrol aportado por los sistemas metálicos⁶².

Sin embargo, una limitación intrínseca al uso de aminas secundarias como catalizadores asimétricos es que sólo admiten el empleo de carbonilos enolizables de cetonas y aldehídos como nucleófilos (tampoco admite la adición de compuestos dicarbonílicos). En un intento de solventar

⁵⁶ Para el empleo de prolina y sus derivados en adiciones *anti* selectivas de cetonas y aldehídos, ver: (a) A. Córdova, Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7749–7752. (b) Zhang, H.; Mifsud, M.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9630–9631. (c) Mitsumori, S.; Zhang, H.; Cheong, P. H. –Y.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1040–1041. (d) Cheong, P. H. Y.; Zhang, H.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Houk, K. N.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 811–814. (e) Yang, J. W.; Hechevarria Fonseca, M. T.; Vignola, N.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 108–110 S. (f) Gudlet, G.; Tuttle, J. B.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 32–33. (g) Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4193–4195. (h) Adolfsson, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3340–3342. (i) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Hibino, K.; Sumiya, T.; Urushima, T.; Shoji, M.; Hashizume, D.; Koshimo, H. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1435–1439. (j) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212–4215. (k) Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjaersgaard, Z.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18296–18304. Para el empleo de aminoácidos no prolínicos, ver: (a) Kano, T.; Yanaguchi, Y.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16408–16409. (b) Kano, T.; Hato, Y.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8467–8469.

⁵⁷ Para ejemplos representativos del empleo de la L-prolina y sus derivados en adición *sin* selectiva de cetonas, ver: (a) List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 827–833. (b) Notz, W.; Sakthivel, K.; Bui, T.; Zhong, G.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 199–201. (c) Córdova, A.; Notz, W.; Zhong, G.; Betancort, J. M.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1824–1825. (d) Chowdari, N. S.; Ramachary, D. B.; Barbas III, C. F. *Synlett* **2003**, 12, 1906–1909. (e) Westermann, B.; Neuhaus, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4077–4079. (f) Chowdari, N. S.; Ahmad, M.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2839–2842.

⁵⁸ Para ejemplos representativos del empleo de la L-prolina y sus derivados en adición *sin* selectiva de cetonas cíclicas, ver: (a) Chowdari, N. S.; Ahmad, M.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2839–2842. (b) Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1210–1212. Ejemplo de reacción catalizada por aminoácidos diferentes de la L-prolina: (c) Ibrahim, I.; Zou, W.; Engqvist, M.; Xu, Y.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 7024–7029.

⁵⁹ Para ejemplos representativos del empleo de la L-prolina y sus derivados en adición *sin* selectiva de aldehídos, ver: (a) Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1987–1997. (b) Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Ashimine, I.; Urushima, T.; Shoji, N.; Sakai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3677–3680. (c) Córdova, A.; Watanabe, S.; Tanaka, F.; Notz, W.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1866–1867. (d) Notz, W.; Tanaka, F.; Watanabe, S.; Chowdari, N. S.; Turner, J. M.; Thayumanawan, R.; Barbas III, C. F. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9624–9634. (e) Yang, J. –W.; Stadler, M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 609–611. (f) Chi, Y.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6804–6805. (g) Ibrahim, I.; Zhao, G. –L.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 683–688.

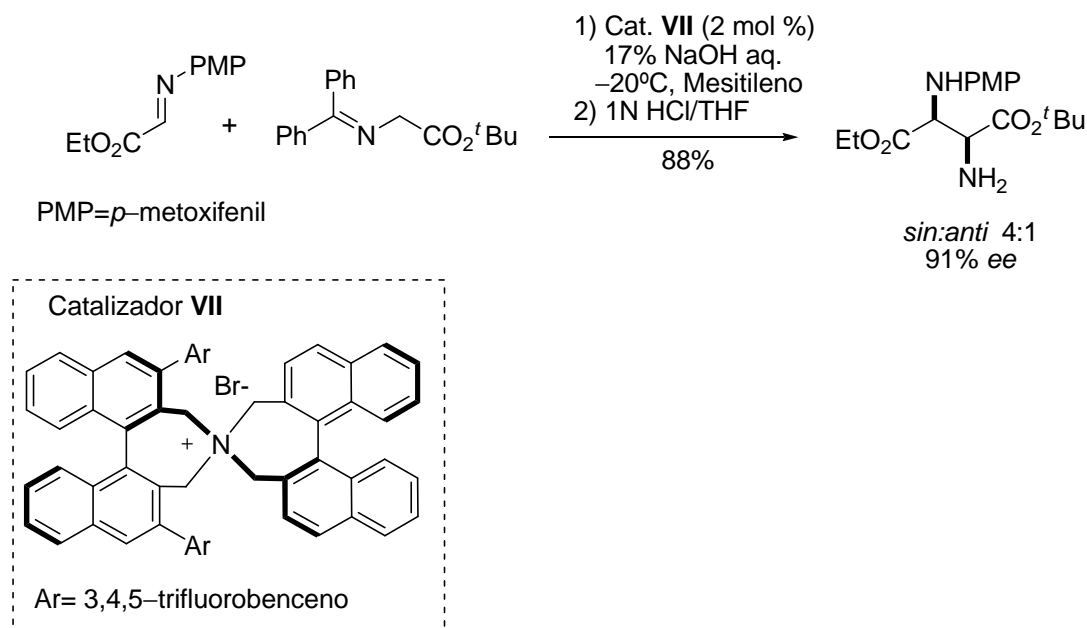
⁶⁰ Para un ejemplo de reacción de aldiminas provenientes del formaldehído, ver: Chi, Y.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6804–6805.

⁶¹ Zhuang, W.; Saaby, S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 43, 4476–4478.

⁶² Para una revisión de la reacción de Mannich asimétrica organocatalítica, ver: Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797–5815. (b) Verkade, J. M. M.; Hemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Rutjes, P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 29–41. (c) Para aminocatálisis exclusivamente, ver: List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819–824.

esta limitación, además de los protocolos metálicos previamente comentados, comenzaron a aparecer las primeras aproximaciones en las que se empleaban otras estrategias organocatalíticas⁶³.

En el año 2004, Maruoka⁶⁴ demostró que una sal quiral de amina cuaternaria, como catalizador de transferencia de fase, promovía la adición del éster *tert*-butilico derivado de la glicina sobre una *N*-PMP imina con valores de enantioselectividad excelentes (*Esquema 16*).



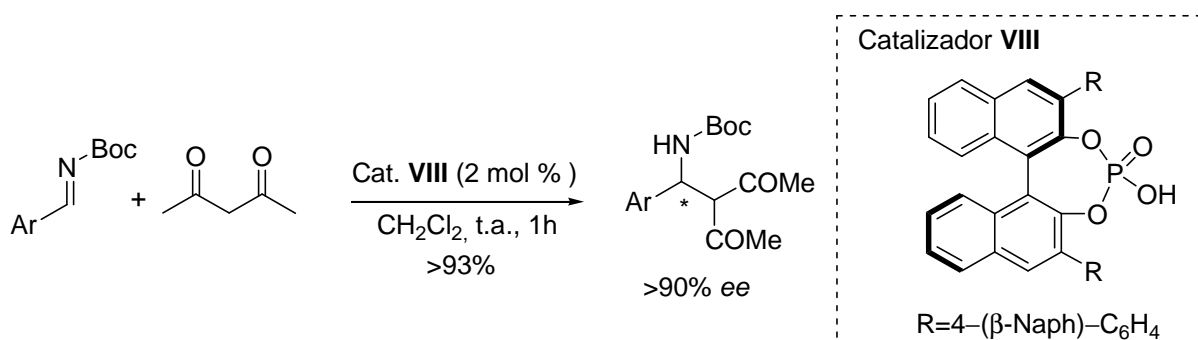
Esquema 16. Primera reacción de Mannich asimétrica catalizada por una sal cuaternaria quiral.

En el año 2004 Terada, comprobó que, la adición directa de acetil acetona sobre *N*-Boc iminas aromáticas transcurría con excesos enantioméricos nunca inferiores al 90% en presencia del Catalizador **VIII**⁶⁵ (*Esquema 17*).

⁶³ Para un ejemplo de adición de cetonas empleando ácidos de Brønsted, ver: Guo, Q. -X.; Liu, H.; Guo, C.; Luo, S. -W.; Gu, Y.; Gong, L. -Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3790–3791.

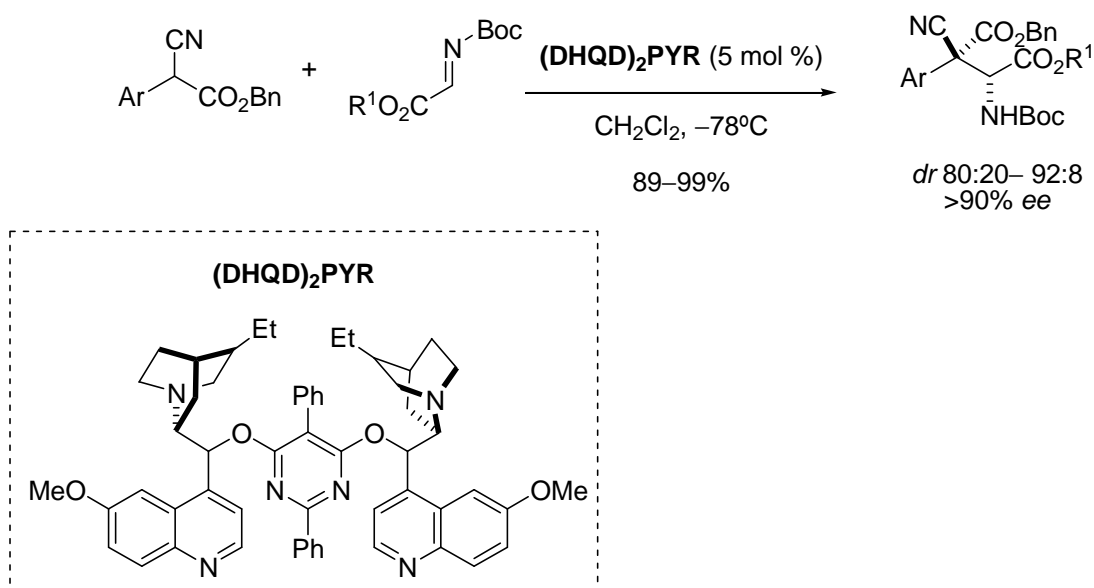
⁶⁴ (a) Ooi, T.; Kameda, M.; Fujii, J.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2397–2399. (b) Para el empleo de este catalizador en la reacción aldólica, ver: Ooi, T.; Taniguchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4542–4544.

⁶⁵ Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357. Para el empleo de este catalizador en la versión indirecta de la reacción, ver: Referencia 36 (c).



Esquema 17. Primera reacción de Mannich directa catalizada por un ácido de Brønsted quiral.

El primer ejemplo de reacción de Mannich directa catalizada por una base de Brønsted, corresponde al empleo del derivado de hidroquinidina (DHQD)₂PYR en la adición altamente enantio y diastereoselectiva de bencil α-aryl cianoacetatos sobre α-imino ester, descrita por Jørgensen (*Esquema 18*)⁶⁶.

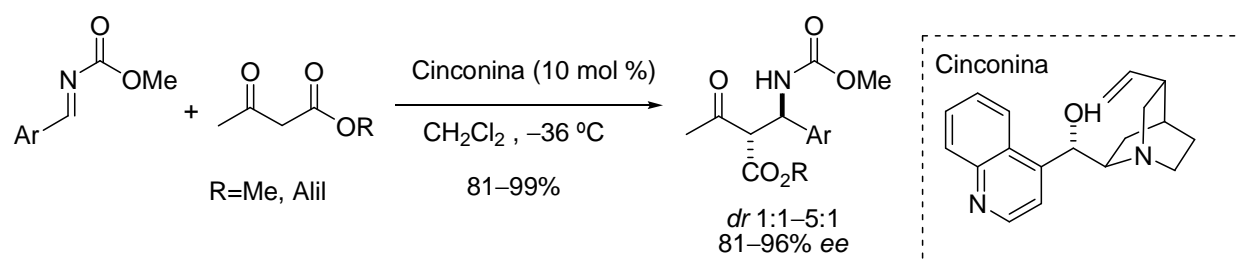


Esquema 18. Primer ejemplo de adición de Mannich directa organocatalizada por una base de Brønsted.

En años posteriores Schauss y colaboradores, demostraron que la reacción asimétrica entre β-cetoésteres sobre una serie de N-carbamoyl iminas transcurría eficientemente promovida

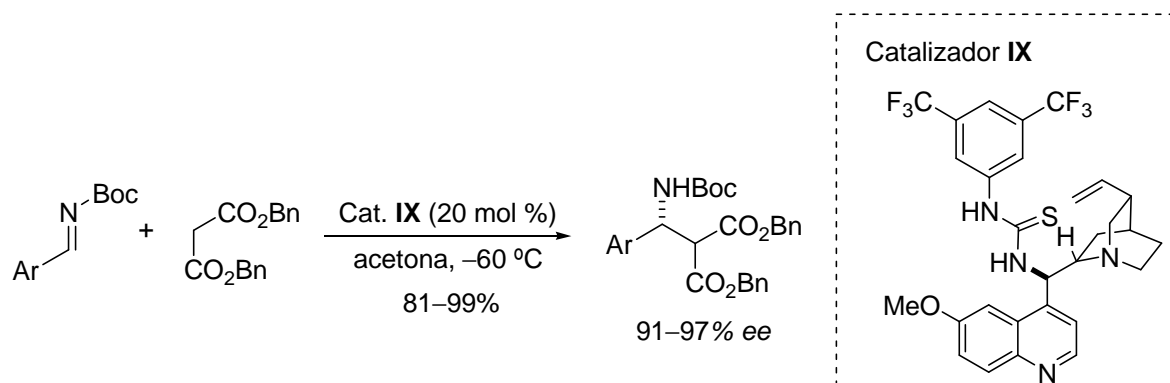
⁶⁶ Poulsen, T. B.; Alemparte, C.; Saaby, S.; Bella, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2896–2899.

por un derivado natural de los alcaloides de la *Cinchona*, en concreto la cinconina (*Esquema 19*)⁶⁷.



Esquema 19. Reacción de Mannich directa catalizada por cinconina.

Más recientemente, coincidiendo cronológicamente con el desarrollo de nuestro trabajo, el grupo de Deng empleaba un derivado de quinina-tiourea (catalizador **IX**) en la adición enantioselectiva de malonatos sobre *N*-Boc iminas. Este tipo de sistema se considera bifuncional ya que produce la activación simultánea de ambos sustratos, aportando un elevado grado de enantioselectividad al proceso (*Esquema 20*)⁶⁸.



Esquema 20. Reacción de Mannich asimétrica de adición de bencil carbamatos sobre N-Boc iminas catalizada por el derivado de quinina IX.

Así mismo, los diseños realizados de forma paralela e independiente por Schauss⁶⁹ y Dixon⁷⁰, basados en este tipo de tioureas, han permitido llevar a cabo la adición de otros

⁶⁷ (a) Lou, S.; Taoka, B. M.; Ting, A.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11256–11257. (b) Lou, S.; Ting, A.; Schaus, S. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2003–2006.

⁶⁸ Song, J.; Wang, Y.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048–6049.

⁶⁹ Bode, C. M.; Ting, A.; Schaus, S. E. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11499–11505.

⁷⁰ Tillman, A. L.; Ye, J.; Dixon, D. J. *Chem. Commun.* **2006**, 1191–1193.

malonatos y β -cetoesteres sobre *N*-acil iminas aromáticas con resultados igualmente satisfactorios.

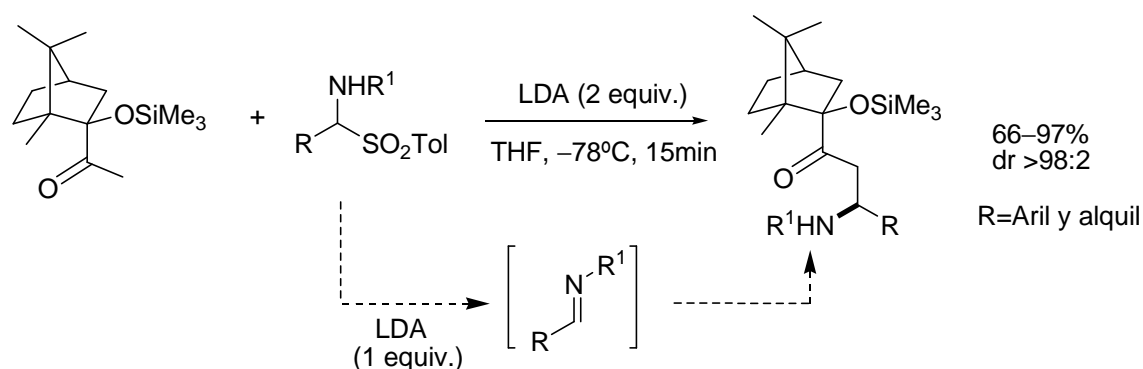
El desarrollo de estas metodologías ha ofrecido una alternativa organocatalítica para la reacción de Mannich de nucleófilos como las dicetonas, los malonatos y los β -cetoesteres, en la que la catálisis *vía* enamina resultaba infructuosa. Estos protocolos requieren, sin excepción, de la protección/activación del nitrógeno del grupo imínico en forma de carbamato. Como ya se comentara en el apartado anterior, la *N*-carbamoil protección de las iminas supone una ventaja a la hora de considerar la posterior escisión del grupo protector. Sin embargo, la síntesis y el aislamiento de *N*-carbamoil iminas alifáticas no han sido descritas hasta la fecha, ya que presentan una elevada inestabilidad química y tienden a tautomerizar fácilmente al ene carbamato correspondiente⁷¹. Como consecuencia, la reacción de Mannich organocatalítica directa, y por extensión, todas las reacciones basadas en el empleo de azometinos *N*-carbamoil protegidos, se halla limitada a sustratos provenientes de aldehídos no enolizables, en general aromáticos.

En trabajos previos descritos por nuestro grupo en la reacción de Mannich diastereoselectiva⁷² se había conseguido solventar esta limitación empleando *N*-acil α -amino sulfonas⁷³, como precursores imínicos (*Esquema 21*). La presencia de 2 equivalentes de LDA en el medio promovía, por un lado, la formación *in-situ* de las imina y por otro, el posterior ataque nucleófilo del enolato correspondiente, que transcurría con un elevado control de la diastereoselectividad, en un protocolo que incluía la reacción de *N*-carbamoil iminas alquil sustituidas.

⁷¹ Mecozzi, T.; Petrini, M. *Synlett* **2000**, 73–74.

⁷² (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.

⁷³ Para una revisión de los métodos de preparación y reactividad de las α -amino sulfonas, ver: M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3949–3977.



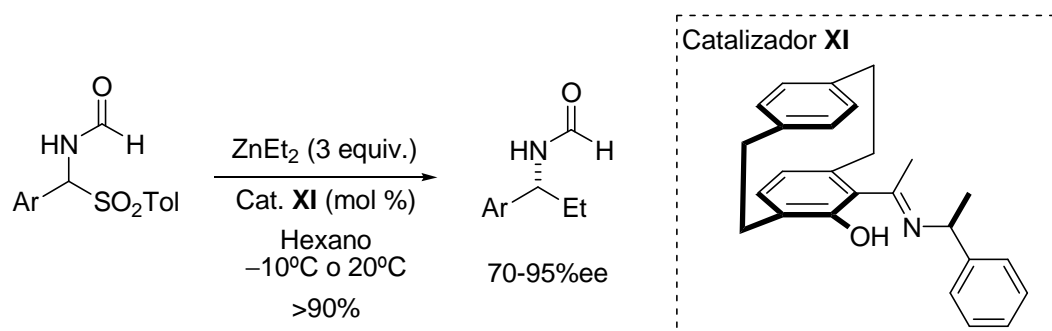
Esquema 21. Reacción de Mannich diastereoselectiva empleando *N*-carbamoil α -amino sulfonas.

Esta estrategia, en principio, daría acceso a una reacción de Mannich más versátil, en cuanto al componente azometino se refiere. Sin embargo, a la hora de diseñar una versión catalítica y asimétrica de dicha reacción existe un requisito intrínseco al empleo de este tipo de precursores a tener en cuenta: es necesaria la presencia de cantidades estequiométricas de base en el medio que podrían producir un fenómeno de amplificación de la reacción de adición racémica no deseada.

En el año 2002, el grupo de Bräse comprobó que la alquilación enantioselectiva de *N*-formil iminas llevada a cabo empleando las α -amino sulfonas correspondientes, cantidades catalíticas de aminoalcoholes quirales y un exceso de ZnEt_2 (como base promotora y como nucleófilo), transcurría eficientemente y con excesos enantioméricos elevados⁷⁴. Si bien no aportaron datos acerca del mecanismo de la transformación y solo exploraron la reacción de iminas aromáticas⁷⁵, este trabajo demostró la posibilidad de asociar la formación *in-situ* de las iminas a una posterior reacción de adición catalítica y asimétrica (Esquema 22).

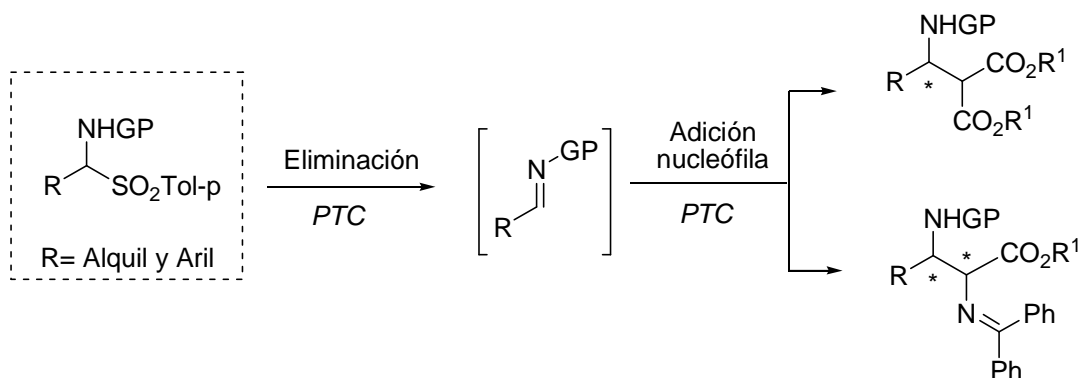
⁷⁴ Dahmen, S.; Bräse, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5940–5941.

⁷⁵ Para un ejemplo similar en el que se emplean *N*-fosfinoil α -amino sulfonas alifáticas, ver: Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *PNAS*, **2004**, *101*, 5405–5410.



Esquema 22 Primer ejemplo de empleo de α -amino sulfonas en un protocolo catalítico asimétrico.

Como objetivo de este apartado, nos propusimos el estudio de la catálisis por transferencia de fase como alternativa organocatalítica, compatible con el empleo de α -amino sulfonas, para la reacción de Mannich entre malonatos y *N*-carbamoil iminas. Este tipo de catálisis es mecanísticamente singular y compleja, ya que la reactividad y selectividad de los procesos no depende únicamente de la correcta activación de los reactivos, sino también de los fenómenos de “transporte” de las especies reactivas entre fases. En estas condiciones, el exceso de base inorgánica necesario para preformar las iminas podría permanecer en una fase aislada y no interferir en la posterior reacción de adición nucleófila sobre el doble enlace $\text{C}=\text{N}$ (Esquema 23).



Esquema 23. Secuencia de reacciones de formación de azometinos y de adición de Mannich en condiciones de catálisis por transferencia de fase (PTC).

2.3.2 Resultados y discusión

2.3.2.1 Selección del grupo protector del nitrógeno de las α -amino sulfonas e influencia del nucleófilo

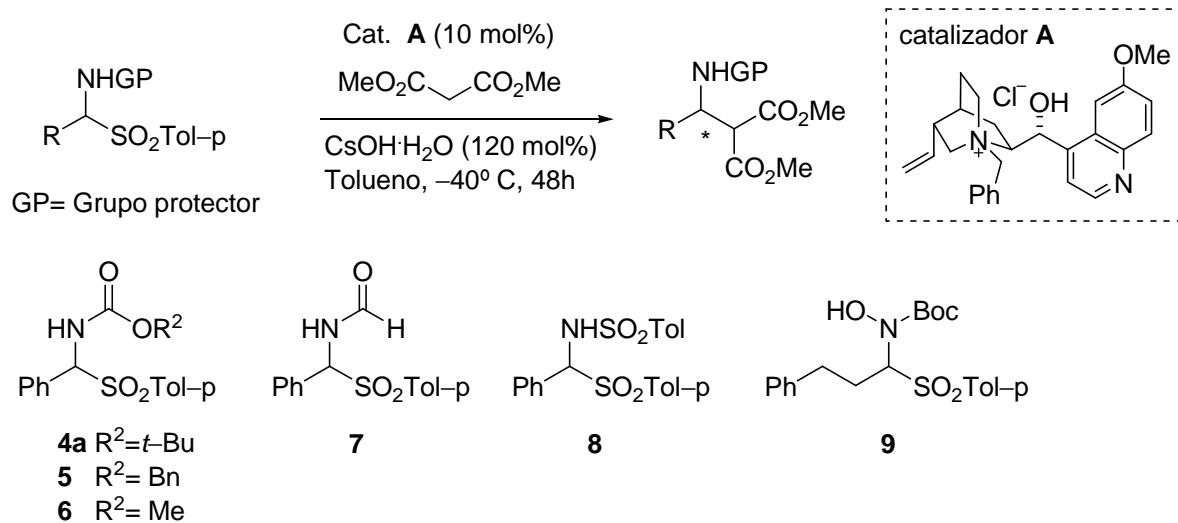
En primer lugar, decidimos evaluar la influencia del grupo protector del nitrógeno de la α -amino sulfona en la reacción de Mannich con malonatos. Para ello, las reacciones se llevaron a cabo empleando como catalizador de transferencia de fase el cloruro de *N*-bencil quininio (**A**), catalizador comercial y relativamente barato, y se ensayaron las condiciones de reacción optimizadas en el laboratorio para reacciones de adición análogas⁷⁶: 1.2 equiv. CsOH·H₂O como base inorgánica y tolueno como disolvente.

En la *Tabla 3* se recogen los resultados alcanzados en la reacción de varios malonatos comerciales, con una serie de fenil α -amino sulfonas protegidas en el nitrógeno con los grupos *tert*-butoxicarbonilo (Boc, **4a**), benciloxicarbonilo (Cbz, **5**), metoxicarbonilo (Moc, **6**)⁷⁷, formilo (**7**), tosilo (Tos, **8**), así como sobre la *N*-Boc *N*-hidroxi α -amino sulfona (**9**) derivada del hidrocinaamaldehído.

⁷⁶ Ver: *Reacción de aza-Henry*, pag. 79.

⁷⁷ El dato correspondiente a la reacción de Mannich entre malonato de metilo y la α -amino sulfona **6** pertenece al estudio preliminar llevado a cabo por la doctoranda Raquel Pazos en el contexto de su Tesis Doctoral. Para la síntesis y caracterización tanto de **6** como del aducto de adición de malonato de dimetilo, ver: Bode, C. M.; Ting, A.; Schauss, S. E. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11499–11550.

Tabla 3. Estudio de la influencia del grupo protector del N en la reacción de Mannich en condiciones de transferencia de fase^a.



Entrada	α -amino sulfona	Conv. ^b (%)	ee (%) ^c
1	4a	100	50
2	5	99 ^d	41
3	6	99	12
4	7	>90	20
5	8	60	0
6	9	0	n.d.

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol en tolueno seco (1.5 mL) empleando 1.5 equivalentes de malonato bajo atmósfera de nitrógeno. ^b Determinada por ¹H-RMN. ^c Exceso enantiomérico determinado por HPLC. ^d Reacción llevada a cabo a -50 °C.

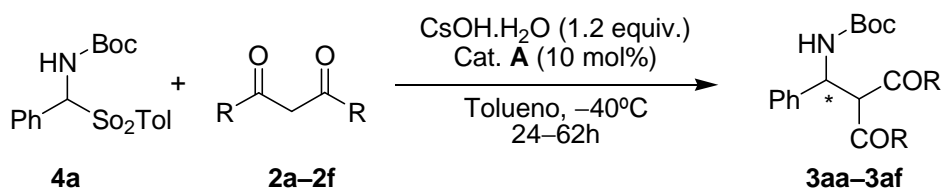
La adición transcurría de manera eficiente en términos de reactividad química para la mayoría de los casos ensayados, constituyendo una excepción el empleo de la *N*-Boc hidroxialfa-amino sulfona **9**, que se recuperó inalterada transcurridas 48 h de reacción (entrada 6). En cuanto a la enantioselectividad del proceso se refiere, la protección del nitrógeno de las α -amino

sulfonas como *N*-carbamoil fue la única que proporcionó un cierto grado de inducción asimétrica.

A pesar de que el resultado estereoquímico de la reacción no fue del todo satisfactorio, el presente procedimiento constituía la primera reacción de Mannich, de todas las ensayadas, que había funcionado hasta el momento. Por ello, se decidió seguir explorando la reacción de adición sobre *N*-Boc iminas para evaluar el posible efecto electrónico y/o estérico del grupo ester del malonato, empleando una serie de alquil malonatos comerciales y los fenil (**2c**) y tiofenil (**2d**) derivados sintéticos⁷⁸ (Tabla 4). Lamentablemente, lejos de reproducir o incrementar el exceso enantiomérico alcanzado para la reacción con el malonato de dimetilo (50% *ee*) observamos que el control de la enantioselectividad dependía fuertemente del sustituyente alquílico del nucleófilo, disminuyendo ésta hasta ser prácticamente inexistente al aumentar el volumen estérico (entradas 2 y 3). El valor de enantioselectividad obtenido fue ligeramente superior al emplear el malonato de fenilo (**2c**) (entrada 5).

⁷⁸ Para la síntesis de los malonatos **2c** y **2d** ver: *Parte experimental*, pag 155.

Tabla 4. Reacción de adición de malonatos sobre α -amino sulfona **4a** en condiciones de transferencia de fase^a.

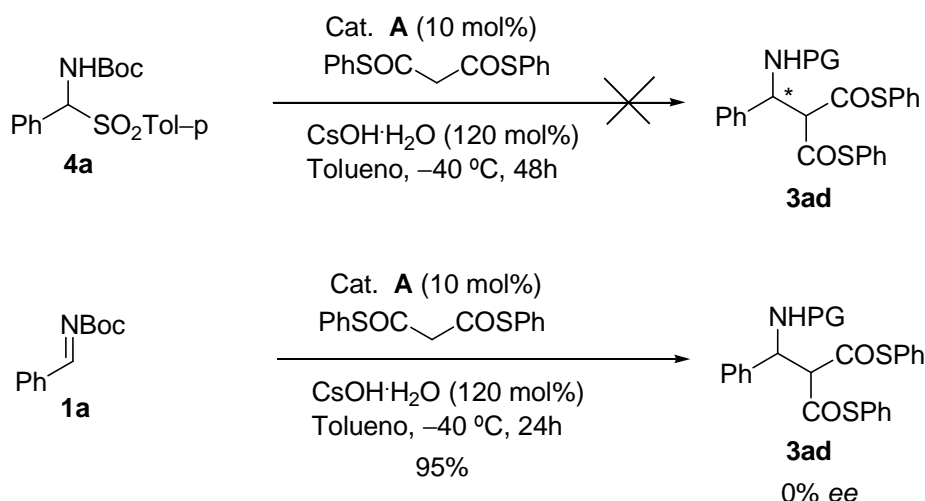


Entrada	Malonato	R	Aducto	Conv. ^b (%)	ee (%) ^c
1	2^a	OMe	3aa	100	50
2	2b	O ^t Bu	3ab	29	<10
3	2e	OBn	3ae	99	<10
4	2f	OEt	3af	42	46
5	2c	OPh	3ac	50	60
6	2d	SPh	3ad	0	—

^aReacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol en tolueno seco (1.5 mL) empleando 1.5 equivalentes de malonato bajo atmósfera inerte de nitrógeno.

^bDeterminado por ¹H-RMN. ^cExceso enantiomérico determinado por HPLC.

Por otro lado, y de forma sorprendente, el presente procedimiento no promovía la reacción de adición del malonato de tiofenilo (entrada 6), a pesar de presentar protones más ácidos que sus análogos malónicos, recuperándose la α -amino sulfona de partida **4a** prácticamente inalterada. Si consideramos que en las mismas condiciones de reacción, la adición del malonato de tiofenilo transcurre eficientemente al emplear la fenil *N*-Boc imina preformada, la falta de reactividad observada se podría atribuir al proceso de formación de la imina y no a la reacción de Mannich propiamente dicha (*Esquema 24*). Esta y otras observaciones experimentales relacionadas serán consideradas en el apartado correspondiente al mecanismo de la reacción de aza-Henry en condiciones de transferencia de fase.

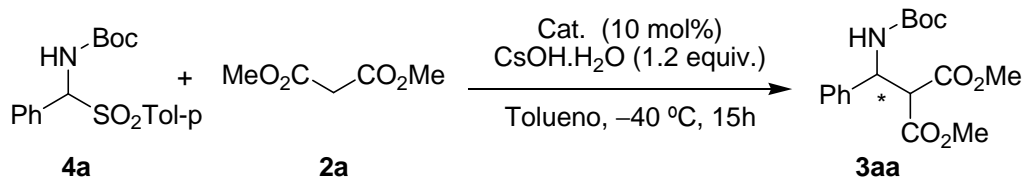


Esquema 24. Reacciones de adición del malonato de tiofenilo (**2d**) sobre la α -amino sulfona (**4a**) y la fenil *N*-Boc imina (**1a**) en condiciones de transferencia de fase.

2.3.2.2 Influencia del catalizador de transferencia de fase

El cloruro de *N*-bencil quininio (**A**), empleado inicialmente, no había aportado el grado de enantioselectividad deseado además de no promover la reacción de adición de malonatos de manera generalizada. Ante la necesidad de mejorar estos resultados, y en colaboración con la doctoranda Raquel Pazos, se evaluaron las restantes sales comerciales derivadas de la *Cinchona*: cloruro de *N*-bencil cinconidinio (**B**) y cloruro de *N*-bencil cinconinio (**C**), y el derivado *O*-bencilado del cloruro de *N*-bencil quininio (**E**), que fue sintetizado empleando procedimientos previamente descritos en la bibliografía. A pesar de que en el estudio llevado a cabo sobre la influencia del nucleófilo se había comprobado que el mejor exceso enantiomérico correspondía al empleo del malonato de difenilo (60% *ee*), decidimos emplear en el presente estudio el malonato de dimetilo por tratarse de un reactivo comercial relativamente barato y haber proporcionado un valor de enantioselectividad similar (50% *ee*).

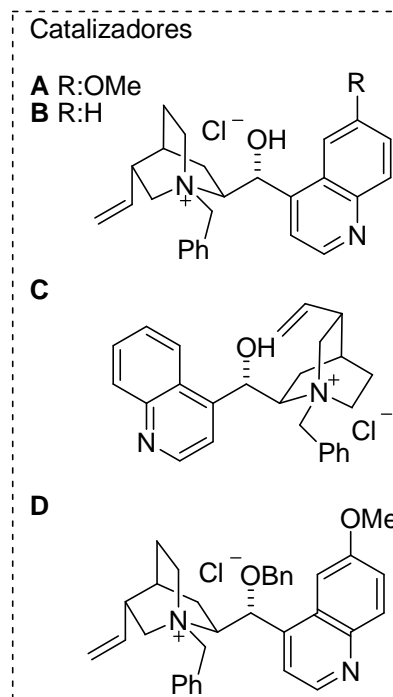
Tabla 5. Reacción de Mannich entre malonato de metilo y la fenil *N*-Boc α -amino sulfona (**4a**) catalizada por sales cuaternarias derivadas de los alcaloides de la Cinchona^a



Entrada	Cat.	Conv.(%) ^b	ee (%) ^c
1	A	30	50
2	B	53	>10
3	C	39	>10
4	D	50 ^d	0

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol en tolueno seco (1.5 mL) empleando 1.5 equiv. de malonato de dimetilo, bajo atmósfera de nitrógeno.

^b Determinada por ¹H-RMN. ^c Exceso enantiomérico determinado por HPLC. ^d Reacción llevada a cabo a -30°C empleando 2 equiv. de CsOH.H₂O. Conversión a las 22h.



Las sales **B** y **C** fueron capaces de promover la reacción (entradas 2 y 3), su empleo condujo a mezclas prácticamente racémicas del producto de adición. Para que la reacción tuviese lugar en presencia del derivado del cloruro de *N*-bencil quininio *O*-bencilado (**D**) fue necesario aumentar la temperatura y la cantidad de CsOH.H₂O empleada. Sin embargo, en estas condiciones la reacción también transcurrió en ausencia de enantiocontrol (entrada 4). De la comparación de los resultados obtenidos al emplear el catalizador **A** o su análogo **D**, ambos derivados de la quinina, se desprende que, el grupo OH libre es fundamental para inducir cierto grado de enantioselectividad.

En un intento de mejorar los resultados obtenidos, sintetizamos una serie de sales derivadas de la quinina que nos permitiesen evaluar el efecto del impedimento estérico (**E** y **F**, Figura 5) o del carácter electrónico (**G** y **H**, Figura 5) del sustituyente responsable de cuaternarizar el nitrógeno quinuclidínico. Además incluimos el derivado dimérico **I** en el que dos unidades de quinina quedan incorporadas en único anillo aromático. Por otro lado, diseñamos

catalizadores que, contando en su estructura con una amina cuaternaria y un grupo hidroxilo libre, se alejaban del esqueleto característico de las *Cinchonas* (catalizadores **J**, **K** y **L**, *Figura 5*).

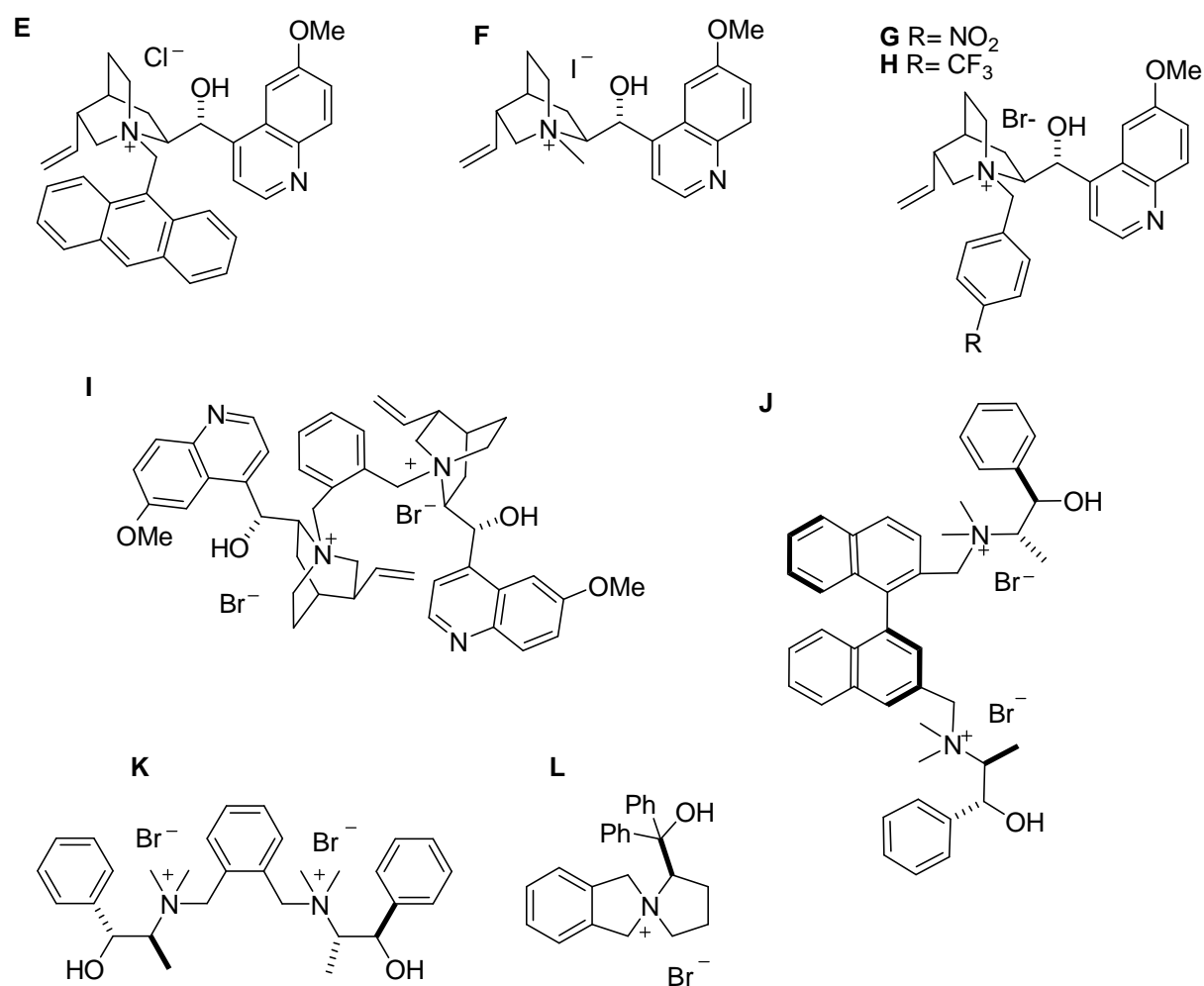
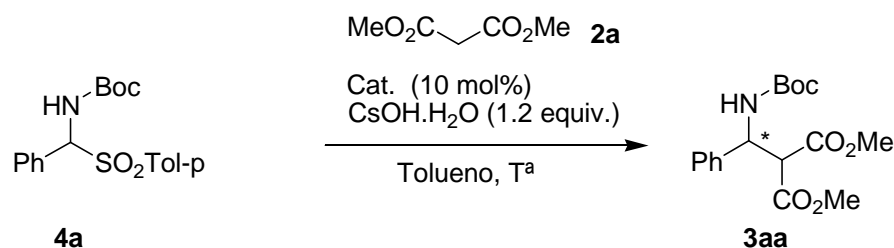


Figura 5. Catalizadores de transferencia de fase diseñados para la reacción de Mannich.

La reacción transcurrió con conversiones completas para alguno de los catalizadores (entradas 2, 3, y 5, *Tabla 6*), pero en ningún caso se obtuvo el grado de enantioselectividad deseado.

Tabla 6. Reacción de Mannich entre malonato de dimetilo y la fenil *N*-Boc α -amino sulfona **4a** catalizada por diversos derivados de los alcaloides de la Cinchona y por hidroxi aminas tetrasustituidas.^a

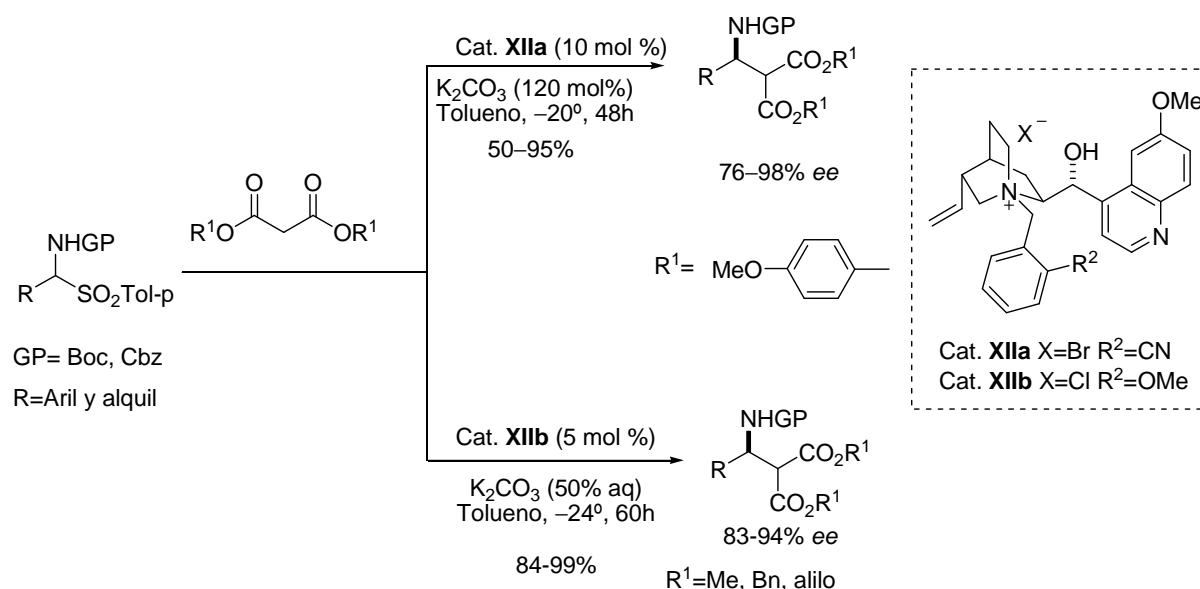


Entrada	Cat.	T^a (°C)	t(h)	Conv.(%) ^b	ee (%) ^c
1	E	-40	20	10	6
2	F	-40	16	99	0
3	G	-40	40	99	17
4	H	-40	40	50	30
5	I	-50	24	100	0
6	J	-50	24	<5	0
7	K	-50	24	<5	0
8	L	-50	24	<5	0
9	L	-20	24	60	0

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol en tolueno seco (1.5 mL) empleando 1.5 equivalentes de malonato de dimetilo bajo atmósfera de nitrógeno. ^b Determinada por ^1H -RMN. ^c Exceso enantiomérico determinado por HPLC.

Durante el transcurso de nuestra investigación, el grupo de Ricci y Bernardi describió la reacción de Mannich entre *N*-carbamoil α -amino sulfonas, provenientes de aldehídos tanto aromáticos como alifáticos, y malonatos en condiciones de catálisis por transferencia de fase.

Aunque el catalizador empleado no era comercial y la reacción estuviera limitada, inicialmente⁷⁹, al uso de un malonato específico y no comercial, la adición transcurría de manera eficaz con buenos resultados químicos y estereoquímicos. Empleando esta estrategia en trabajos posteriores los autores ampliaron la reacción a una mayor variedad de malonatos incluyendo derivados comerciales de metilo o bencilo (*Esquema 25*)⁸⁰.



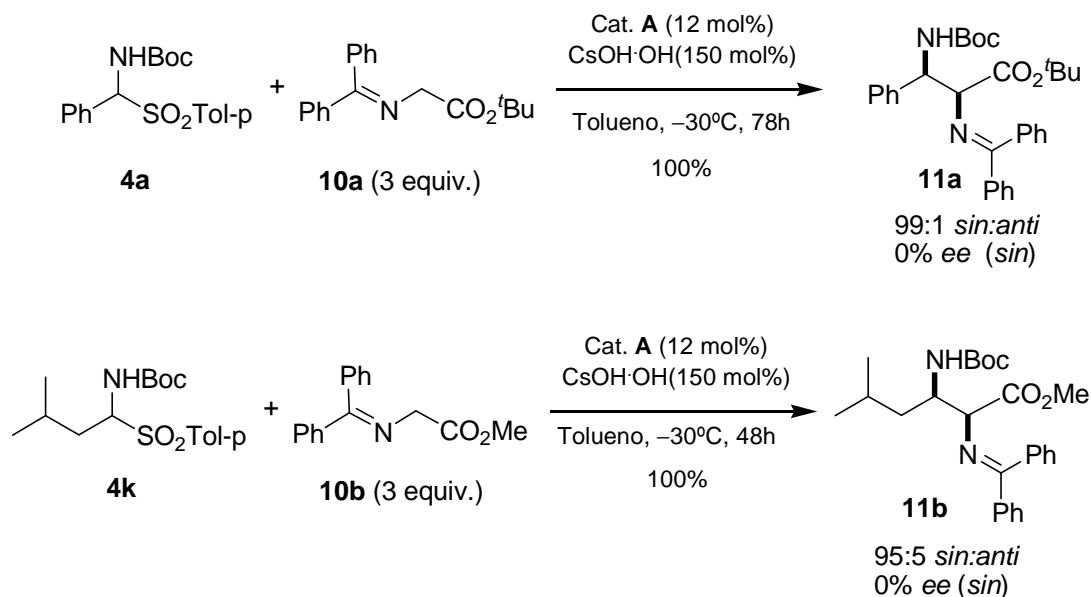
Esquema 25. Reacción de Mannich asimétrica catalítica en transferencia de fase.

Por último, es necesario señalar que en paralelo a la adición de malonatos se exploró brevemente la reacción de adición de ésteres derivados de la glicina⁸¹ (*Esquema 26*). Aunque la reacción con las α -amino sulfonas **4a** y **4k**, aromática y alifática respectivamente, transcurrió con conversiones completas y buen control de la diastereoselectividad, los productos fueron obtenidos como mezclas racémicas del isómero mayoritario en ambos casos.

⁷⁹ Francesco, F.; Bernardi, L.; Herrera, R. P.; Pettersen, D.; Ricci, A.; Sgarzani, V. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2043–2046.

⁸⁰ Para la adición de otros malonatos, ver: Marianacci, O.; Micheletti, G.; Bernardi, L.; Fini, F.; Fochi, M.; Pettersen, D.; Sgarzani, V.; Ricci, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8338–8351.

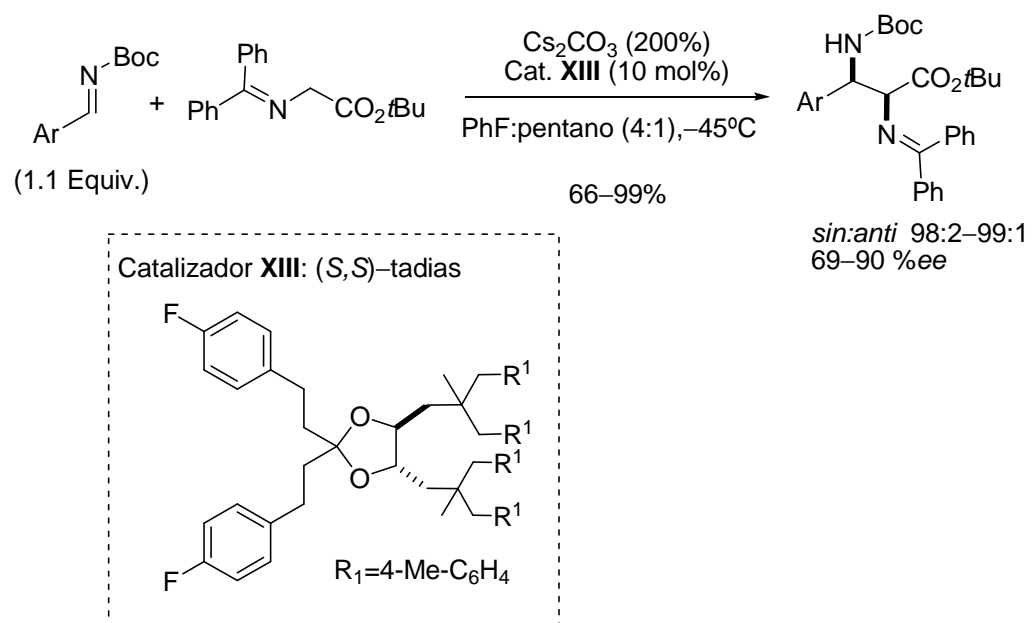
⁸¹ Para la síntesis de estos derivados ver: *Parte experimental*, pag. 156.



Esquema 26. Reacción de Mannich con derivados de la glicina en condiciones de catálisis en transferencia de fase.

En el año 2005, el grupo de Shibasaki publicó un trabajo conceptualmente similar al nuestro empleando la catálisis por transferencia de fase en la reacción de ésteres provenientes de la glicina sobre *N*-Boc iminas (*esquema 27*)⁸². El diastereocontrol obtenido era excelente y los excesos enantioméricos oscilaban entre modestos y buenos en un protocolo limitado al empleo de aldiminas provenientes de aldehídos no enolizables (58–82% *ee*). Es por ello que, en este punto, ante la aparición de estas contribuciones, decidimos abandonar el desarrollo de la reacción de Mannich catalítica y asimétrica. Los resultados obtenidos no fueron satisfactorios, pero la información recopilada en este capítulo contribuyó enormemente al desarrollo de la catálisis por transferencia de fase para la reacción de aza-Henry asimétrica, que constituye el capítulo central de esta tesis.

⁸² (a) Okada, A.; Shibuguchi, T.; Oshima, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4564–4567. (b) Shibuguchi, T.; Mihara, H.; Kuramochi, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 794–801.



Esquema 27. Reacción de Mannich en condiciones de transferencia de fase promovida por el catalizador (S,S)-tadias **XIII**.

Capítulo 3

Reacción de aza-Henry catalítica y asimétrica

“No entiendes realmente algo a menos que seas capaz de explicárselo a tu abuela”

Albert Einstein

Capítulo 3: Reacción de aza-Henry catalítica y asimétrica

3.1 Introducción

El elevado potencial sintético de la reacción de aza-Henry contrasta con la escasez de protocolos descritos, tanto para su versión racémica como asimétrica, especialmente si se compara con el gran desarrollo experimentado por el resto de procesos de formación de enlace C-C. Debido a la ausencia de revisiones acerca de la versión asimétrica de la reacción⁸³, se presenta a continuación una recopilación de las diversas estrategias que existían para la reacción de aza-Henry asimétrica al inicio de la presente Tesis Doctoral, junto con los logros más recientes. No se han considerado las versiones diastereoselectivas racémicas⁸⁴ y se ha hecho especial hincapié en aquellos métodos basados en procesos catalíticos.

3.1.1 Versiones diastereoselectivas: Fuente quiral y auxiliares quirales

En contraste con el número creciente de metodologías catalíticas y asimétricas desarrolladas para la reacción de aza-Henry, que en la actualidad abarca el 90% del trabajo publicado, las dos versiones diastereoselectivas que se describen a continuación, constituyen los únicos ejemplos de reacción de aza-Henry asimétrica en los que se exploran estrategias no catalíticas.

El primer ejemplo fue descrito por Petrini y colaboradores en el año 2003, quienes estudiaron la síntesis de una serie de α -amino sulfonas partiendo de aldehídos enantiopuros⁸⁵ y su empleo como precursores de imina en reacciones de tipo Mannich y aza-Henry⁸⁶.

La adición de nitrometano transcurría con buenos rendimientos y en general buen estereocontrol del nuevo centro formado, para dar, como producto mayoritario, β -nitroaminas

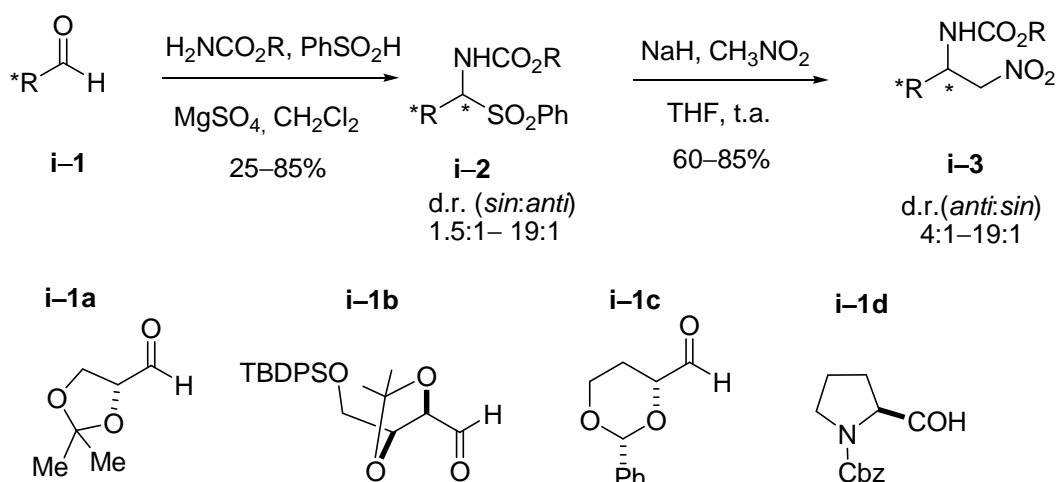
⁸³ Para una revisión publicada posteriormente a la escritura de la Tesis, ver: Marqués-López, E.; Merino, P.; Tejero, T.; Herrera, R.P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2401–2420.

⁸⁴ Para referencias diastereoselectivas racémicas, ver: (a) Anderson, J. C.; Adams, H.; Peace, S.; Pennell, A. M. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9932–9934. (b) Anderson, J. C.; Peace, S.; Pih, S. *Synlett* **2000**, *6*, 850–852. (c) Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Capitò, E.; Dessole, G.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Ricci, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8168–8171. (d) Petrini, M.; Torregiani, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3501–3503.

⁸⁵ Foresti, E.; Palmieri, G.; Petrini, M.; Profeta, R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4275–4278.

⁸⁶ Para la versión racémica de la reacción, ver: Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4449–4452.

de configuración *anti*, si bien la adición de otro tipo de nitroalcanos se caracterizó por resultados pobres en términos de selectividad y reactividad (*Esquema 28*).



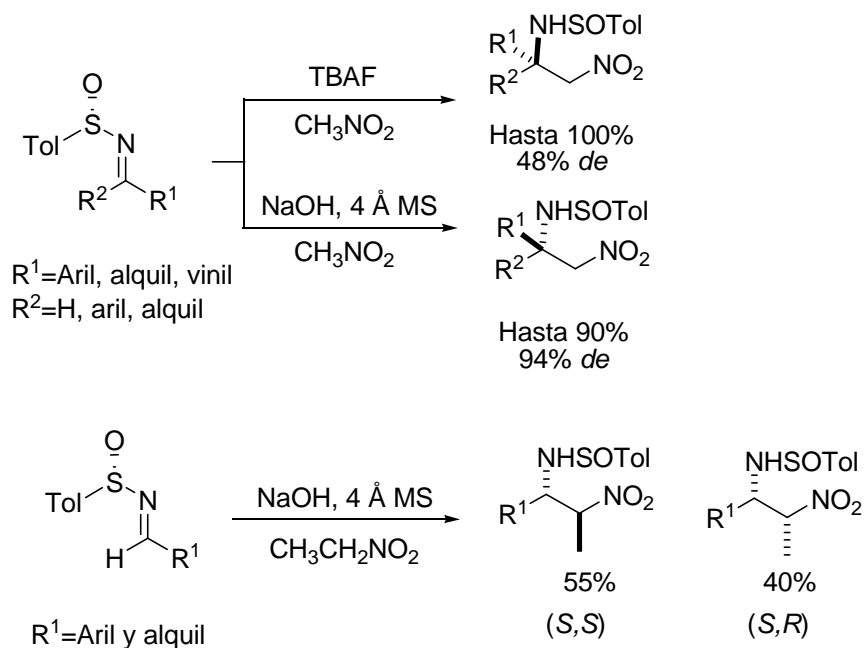
Esquema 28. Reacción de aza–Henry diastereoselectiva, empleando aldehídos quirales.

Posteriormente, García Ruano y Cid estudiaron la reacción de aza–Henry diastereoselectiva, empleando el grupo protector *N*–sulfinilo como activante y como fuente de quiralidad. El auxiliar quiral controla la geometría de los nuevos estereocentros formados, en las reacciones de adición de nitrometano⁸⁷ y de nitroetano⁸⁸, con resultados de modestos a buenos en cuanto a selectividad se refiere. En la adición de nitrometano es posible obtener los aductos de configuración *R* o *S* variando únicamente las condiciones de reacción, si bien, en la adición de nitroetano se obtienen generalmente mezclas prácticamente equimolares de los diastereómeros (*S, S*) y (*S, R*). Este protocolo constituye el único ejemplo descrito para la adición de aza–Henry asimétrica de cetiminas⁸⁹ y es además compatible con el empleo de *N*–sulfinil iminas derivadas de aldehídos enolizables que, como se verá a continuación, constituía uno de los aspectos pobremente resueltos por las metodologías catalíticas y asimétrica descritas para esta transformación (*Esquema 29*).

⁸⁷ García–Ruano, J. L.; Topp, M.; López–Cantarero, J.; Alemán, J.; Remuiñán, M. J.; Cid, M. B. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4407–4410.

⁸⁸ García–Ruano, J. L.; López–Cantarero, J.; de Haro, T.; Alemán, J.; Cid, M. B. *Tetrahedron* **2006**, 62, 12197–12203.

⁸⁹ Para un ejemplo reciente que explora la reacción de aza–Henry sobre cetiminas, en su versión racémica, y que incluye un ejemplo diastereoselectivo, ver: Pahadi, N. K.; Ube, H.; Terada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8700–8703.



Esquema 29. Empleo de *N*-sulfinil iminas quirales en reacciones de aza-Henry de adición de nitrometano y nitroetano.

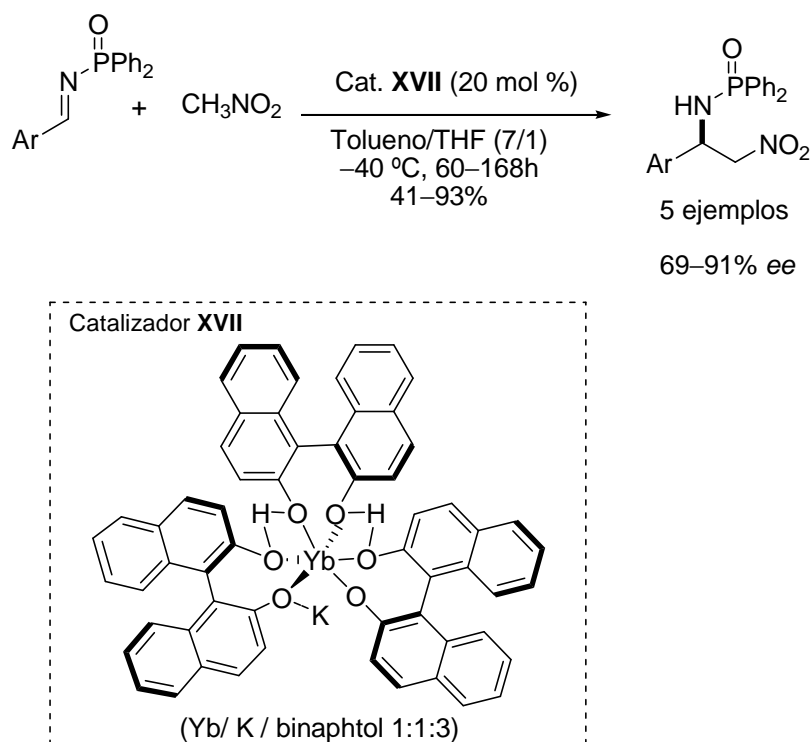
3.1.2 Versiones catalíticas asimétricas

3.1.2.1 Catálisis metálica: ácidos de Lewis quirales

En el año 1999 el grupo de Shibasaki describió la primera reacción de aza-Henry asimétrica, asociada a un proceso catalítico⁹⁰. El catalizador heterobimetálico⁹¹ estaba compuesto por tres unidades de binaftóxido quiral unidas a dos centros activos de iterbio y de potasio, capaces de actuar como base de Brønsted, a través del binaftóxido potásico, y como ácido de Lewis, a través del átomo de iterbio, respectivamente (*Esquema 30*).

⁹⁰ Yamada, K.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3504–3506.

⁹¹ Para el empleo de este catalizador heterobimetálico en la reacción de Henry, ver: Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4418–4420.

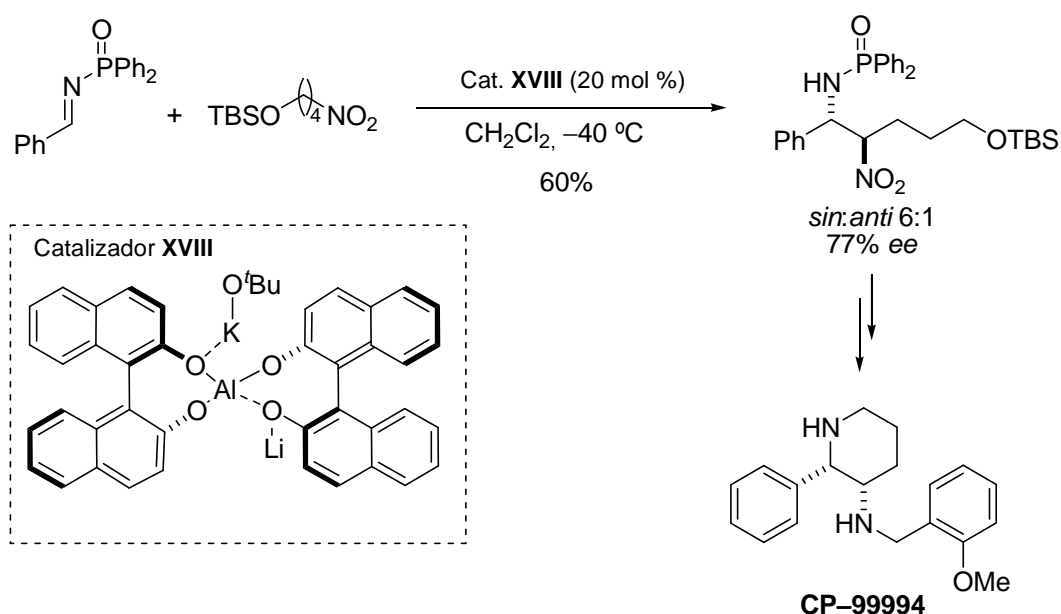


Esquema 30. Reacción de aza-Henry de adición de nitrometano catalizada por el complejo de Iterbio y potasio XVII.

El procedimiento, que se encontraba limitado al uso del nitrometano como nucleófilo, fue implementado por los mismos autores⁹² mediante el empleo de un nuevo catalizador que también presentaba la dualidad ácido de Lewis/ base de Brønsted (catalizador XVIII, Esquema 31). En esta ocasión, el complejo que consta de un núcleo de aluminio coordinado a dos unidades de (*R*)-binaftóxido de litio y un equivalente de terc-butóxido potásico, permitía obtener productos de adición de nitroalcanos más allá del nitrometano con alto rendimiento, enantioselectividad modesta y diastereoselectividades entre buenas y moderadas a favor del aducto *sin*. La efectividad de esta segunda generación de catalizadores fue demostrada en la síntesis del CP-99994, un potente fármaco antagonista de la sustancia P implicada en la patogénesis de una serie de enfermedades inflamatorias⁹³.

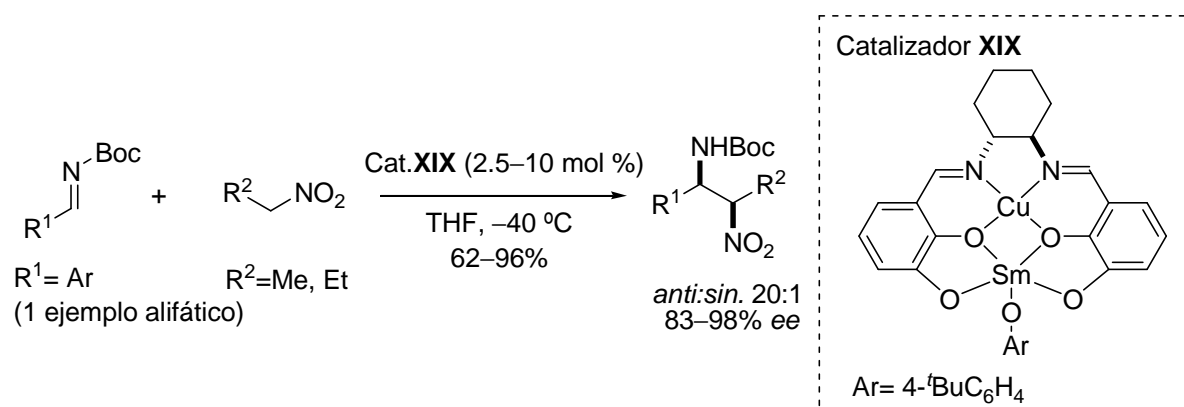
⁹² Yamada, K.; Moll, G.; Shibasaki, M. *Synlett* **2001**, 980–982.

⁹³ Tsuritani, N.; Yamada, K.; Yoshikawa, N.; Shibasaki, M. *Chem. Lett.* **2002**, 276–277.



Esquema 31. Etapa clave en la síntesis del fármaco CP-99994: reacción de aza-Henry asimétrica promovida por el catalizador XVIII.

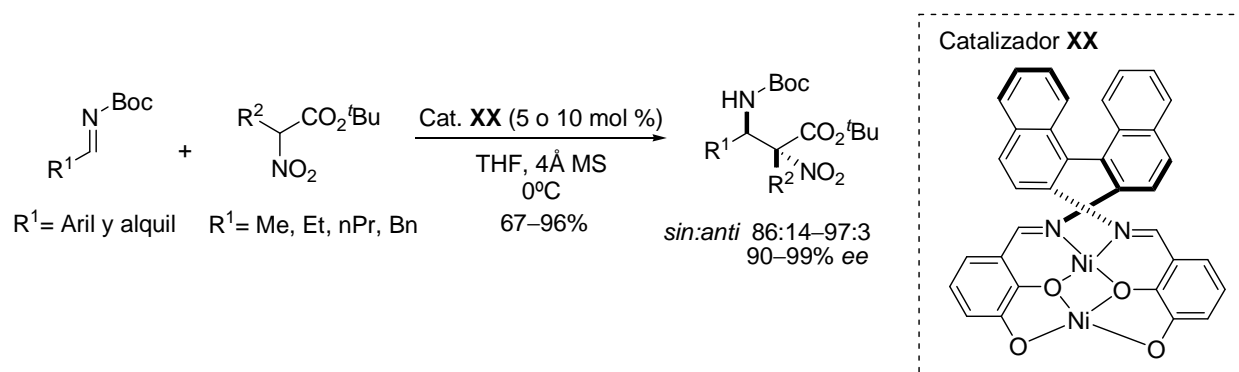
Otra aportación reciente de este grupo, es la reacción asimétrica de aza-Henry *anti* selectiva catalizada por un complejo bimetalico de Cu-Sm (catalizador XIX, Esquema 32). La reacción con *N*-Boc iminas y nitroetano o nitropropano, como nucleófilos, transcurre con excelente enantio- y diastereoselectividad, siendo éste el único método descrito hasta la fecha capaz de producir β -nitroaminas de configuración *anti* como productos mayoritarios⁹⁴.



Esquema 32. Reacción de aza-Henry catalizada por el complejo heterobimetalico XIX.

⁹⁴ Handa, S.; Gnanadesikan, V.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4900–4901.

El último catalizador, diseñado por estos autores, es un complejo homodinuclear de Niquel (catalizador **XX**, *Esquema 33*), que presenta una estabilidad excepcional (puede almacenarse a temperatura ambiente durante 3 meses sin pérdida de su actividad catalítica)⁹⁵. El sistema es capaz de promover la reacción de *N*-Boc iminas, incluyendo tres ejemplos de *N*-Boc iminas alquil sustituidas, con nitroacetatos permitiendo el acceso a *sin*- α,β -diamino ácidos α -tetrasustituidos con buenos rendimientos y excelentes estereoselectividades.



*Esquema 33. Síntesis de sin N- α,β -diamino ácidos α -tetrasustituidos catalizada por **XX**.*

Tal vez inspirados por el trabajo realizado por Anderson para la reacción de aza-Henry racémica⁹⁶, el grupo de Jørgensen describió las versiones indirecta y directa de la reacción de aza-Henry asimétrica catalizada por complejos de Cu(I)/Cu(II) y ligandos quirales de tipo bisoxazolina (*Esquema 34*). En la versión indirecta, la reacción entre nitronatos de trimetilsililo y α -imino ésteres, protegidos con grupos *p*-metoxifenilo, condujo a la obtención de los productos con buenos rendimientos, excelentes excesos enantioméricos y diastereoselectividades variables que oscilan entre modestas y excelentes (*Esquema 34, a*)⁹⁷. El empleo de Et₃N, como base de Brønsted externa, y el catalizador **III** permitió acometer la versión directa de la reacción en condiciones de reacción más suaves⁹⁸ y con resultados similares a los obtenidos al emplear nitronatos de trimetilsililo (*Esquema 34, b*)⁹⁹. Ambas

⁹⁵ Chen, Z.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2170–2171.

⁹⁶ Ver: referencia 83 (a) y (b), pag. 49.

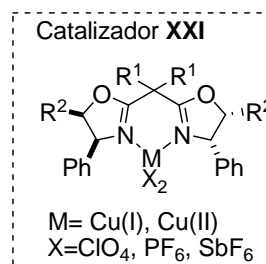
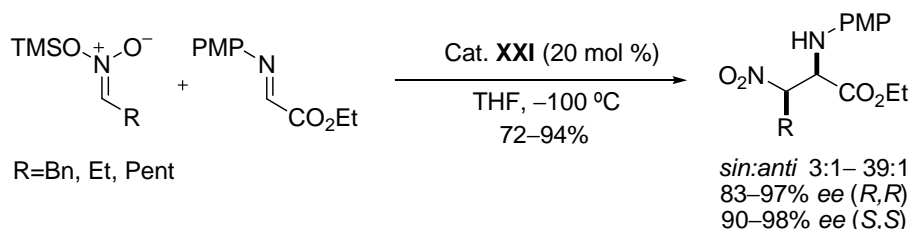
⁹⁷ Knudsen, K. R.; Risgaard, T.; Nishiwaki, N.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843–5844.

⁹⁸ La elevada reactividad de los nitronatos de trimetilsililo exigía temperaturas extremadamente bajas, no superiores a los –100 °C, para evitar el proceso de adición racémica.

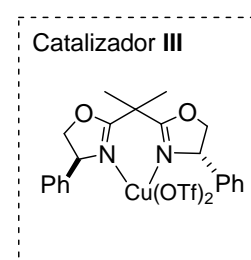
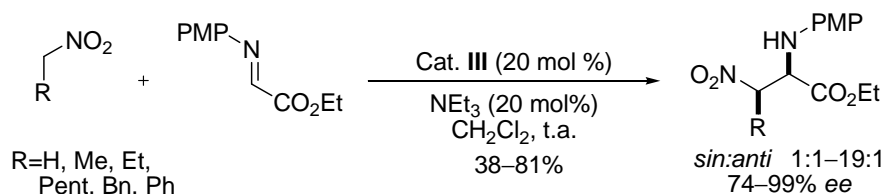
⁹⁹ Nishiwaki, N.; Knudsen, K. R.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2992–2995.

aproximaciones, indirecta y directa, admiten la reacción de diversos nitroalcanos aunque se encuentran limitadas al empleo de iminas bidentadas y de cargas altas de catalizador.

a) Reacción de aza-Henry indirecta



b) Reacción de aza-Henry directa



Esquema 34. Reacción de aza-Henry asimétrica indirecta y directa catalizada por **XXI** y **III**, respectivamente.

Los valores de selectividad observados se atribuyen a la formación de un estado de transición de tipo Zimmerman-Traxler, en el que tanto el iminoester como el nitronato, previamente generado por desprotonación, se encuentran coordinados al átomo de Cu(II) en un entorno asimétrico (Figura 6).

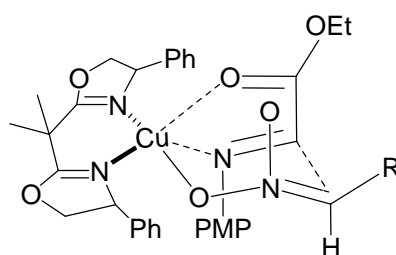
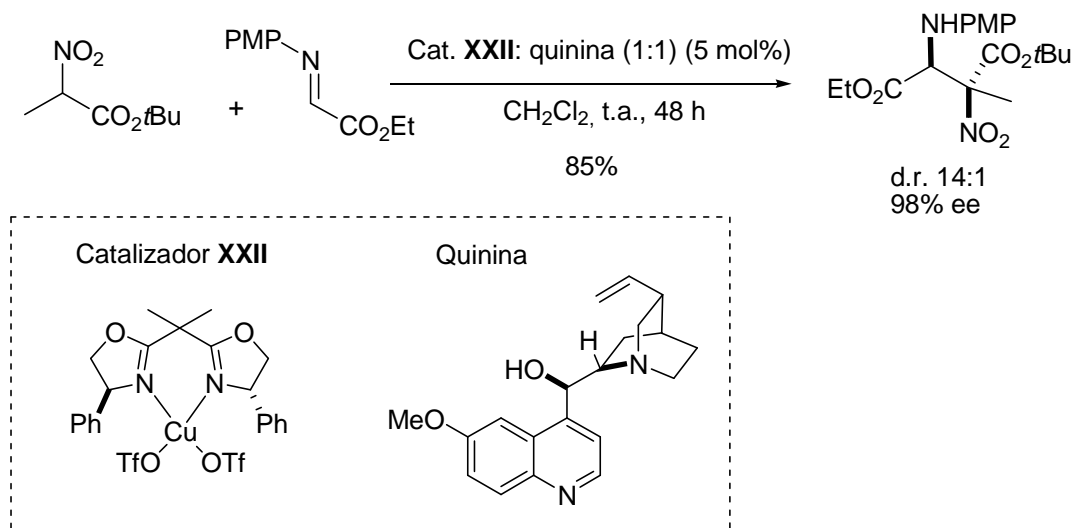


Figura 6. Estado de transición propuesto para la reacción catalizada **XXI** y **III**.

La combinación de una base orgánica enantioméricamente pura (Quinina, *Esquema 35*) y un ácido de Lewis quiral como catalizador, resultó igualmente efectiva en la reacción entre el α -imino ester y el α -nitroester mostrados en el *esquema 35*¹⁰⁰.

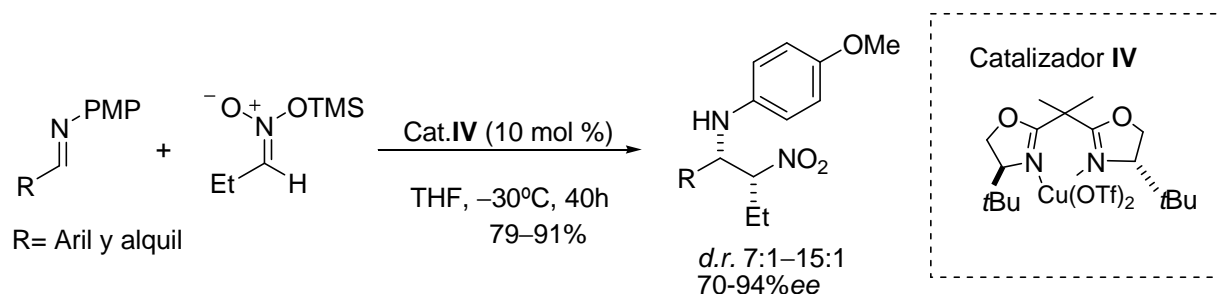


*Esquema 35. Reacción de aza-Henry catalizada por una combinación de ácido de Lewis (catalizador **XXII**) y base de Brønsted quirales.*

En el año 2005, el grupo de Anderson describía la reacción de aza-Henry entre sililnitronatos y *N*-*p*-metoxi fenil iminas catalizada por un complejo de $\text{Cu}(\text{OTf})_2^t\text{Box}$ (*Esquema 36*). Este protocolo de reacción indirecta, análogo al descrito por Jørgensen (*Esquema 34, a*)), resultó eficiente en la reacción de una amplia variedad de azometinos, incluyendo iminas aromáticas, heteroaromáticas y, más notablemente, alifáticas en condiciones de reacción más suaves a las previamente descritas y en presencia de menores cargas de catalizador¹⁰¹.

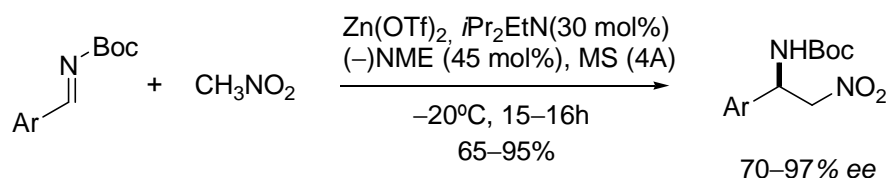
¹⁰⁰ Knudsen, K. R.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1362–1364.

¹⁰¹ Anderson, J. C.; Howel, G. P.; Lawrence, R. M.; Wilson, C. S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5665–5670.



Esquema 36. Reacción de aza–Henry enantio– y diastereoselectiva catalizada por **IV**.

Más recientemente nuestro grupo observó que, al igual que ocurriese para la adición de Henry entre aldehídos y nitrometano¹⁰², la reacción de aza–Henry se promovía por el trinomio formado por un ácido de Lewis ($\text{Zn}(\text{OTf})_2$), un amino alcohol ((–)-*N*-metilefedrina) y una amina terciaria (*i*Pr₂EtN, base de Hünig)¹⁰³. El sistema, en el que el catalizador está constituido íntegramente por sustancias comerciales y relativamente baratas, resultó altamente eficaz en la adición de nitrometano a *N*-Boc iminas aromáticas, siendo posible además la recuperación del amino alcohol mediante un simple tratamiento de extracción ácido–base (Esquema 37).



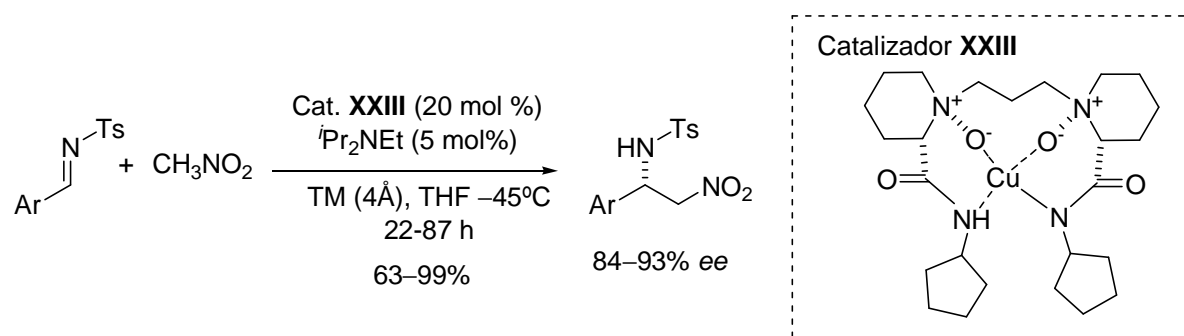
Esquema 37. Reacción de aza–Henry entre nitrometano y *N*-Boc iminas aromáticas.

En los últimos años han seguido apareciendo más ejemplos en los que se ha mostrado la eficacia de los sistemas metálicos catalíticos en la reacción de aza–Henry. En el año 2007, Feng describió un sistema basado en el empleo de un complejo de Cu(I)/ *N,N*-dióxido (catalizador **XXIII**, Esquema 38) y cantidades catalíticas de DIPEA (*i*Pr₂EtN) como base de

¹⁰² Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 3881–3884.

¹⁰³ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Laso, A.; López, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 117–120.

Brønsted, que resultó efectivo en la reacción de aza-Henry enantioselectiva entre *N*-tosiliminas aromáticas y nitrometano¹⁰⁴.



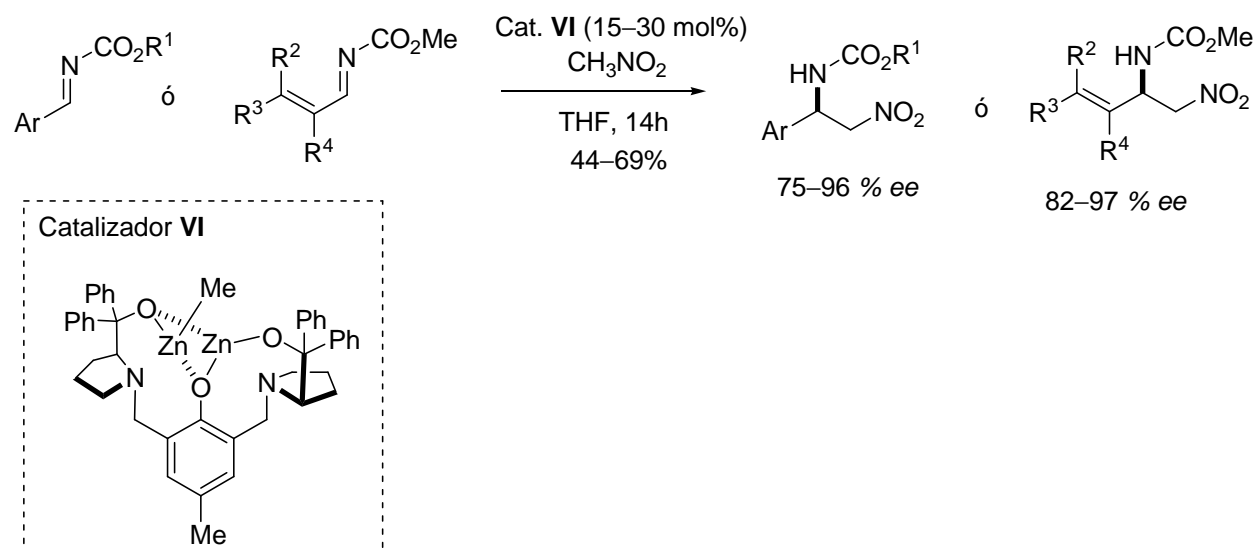
Esquema 38. Reacción de aza-Henry entre *N*-tosil iminas y nitrometano catalizada por **XXIII**.

También el grupo de Trost ha extendido a la reacción de aza-Henry sus aportaciones previas en la formación directa y enantioselectiva de enlaces C–C en procesos relacionados¹⁰⁵. El empleo del catalizador de naturaleza dual **VI** permite la adición de nitrometano a *N*-carbamoil iminas provenientes de aldehídos no enolizables con rendimientos moderados y buenas enantioselectividades (*Esquema 39*)¹⁰⁶. Para las iminas aromáticas, la reacción transcurre a temperatura ambiente, mientras que para las iminas con sustituyentes α,β -insaturados, sensiblemente más reactivas, es necesario llevar a cabo la reacción a temperaturas más bajas (-20°C) y en presencia de cargas inferiores de catalizador.

¹⁰⁴ Zhou, H.; Peng, D.; Qin, B.; Hou, Z.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10302–10304.

¹⁰⁵ Para el empleo de este catalizador en reacciones de formación de enlace C–C, ver: Reacción aldólica: (a) Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12003–12004. (b) Trost, B. M.; Ito, H.; Silcoff, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3367–3368. (c) Trost, B. M.; Fettes, A.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2660–2661. (d) Trost, B. M.; Shin, S.; Sclafini, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8602–8603. Reacción de Henry: (e) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 861–863. Reacción de Mannich (f) Trost, B. M.; Terrell, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 338–339. (g) Trost, B. M.; Jaratjaroonphong, J.; Reutrakul, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2778–2779. Alquilaciones: (h) Trost, B. M.; Weiss, A. H.; von Wangelin, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8–9.

¹⁰⁶ Trost, B. M.; Lupton, D. W. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2023–2026.



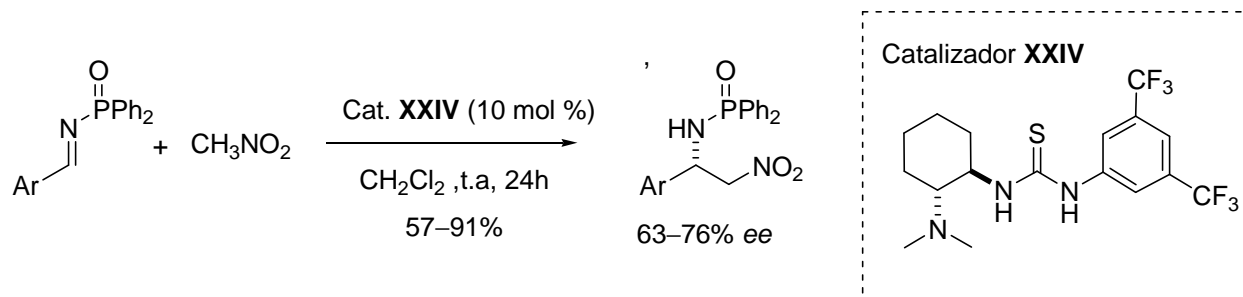
Esquema 39. Reacción de aza-Henry enantioselectiva entre *N*-carbamoil iminas y nitrometano catalizada por VI.

3.1.2.2 Organocatálisis

Al igual que ocurre en otras transformaciones, el desarrollo de sistemas organocatalíticos para la reacción de aza-Henry es muy reciente y profuso. La primera versión organocatalítica para esta reacción se describió coincidiendo con el inicio de la presente Tesis Doctoral y en la actualidad ya existen varios protocolos organocatalíticos de probada eficacia. Si bien todas las metodologías descritas corresponden a la versión directa de la reacción, cabe hacer una distinción atendiendo al modo en el que se produce la activación de los reactivos y por lo tanto al modo en el que se produce la transferencia de la quiralidad. En general, los organocatalizadores empleados pueden agruparse en dos tipos: a) moléculas ópticamente activas que presentan en su estructura grupos ácidos que actúan activando al grupo azometino, y que suelen requerir la presencia de una base, incorporada o no en la estructura del catalizador, para activar al nitroalcano, y b) moléculas ópticamente activas en las que los grupos activantes de tipo ácido son capaces de promover la reacción en ausencia de base.

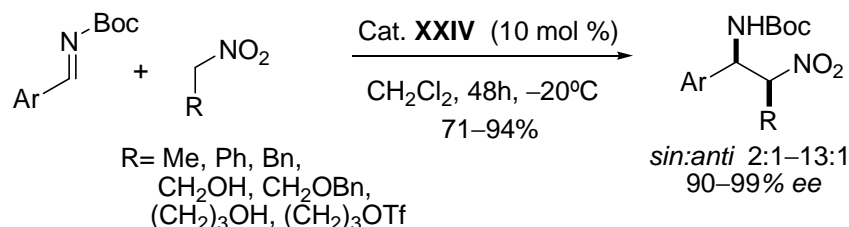
El primer ejemplo de reacción de aza-Henry asimétrica organocatalizada fue descrito por grupo de Takemoto en el año 2004 empleando el catalizador bifuncional **XXIV** (Esquema

40), que ya había demostrado su eficacia en la adición asimétrica de malonatos sobre nitroolefinas.¹⁰⁷ La reacción entre *N*-fosfinoiliminas aromáticas y nitrometano transcurre a temperatura ambiente con buenos rendimientos y enantioselectividades moderadas al emplear dicho catalizador¹⁰⁸.



Esquema 40. Primera reacción de aza-Henry asimétrica organocatalítica.

Estudios posteriores empleando el mismo catalizador revelaron que la protección de las iminas aromáticas con el grupo *tert*-butoxicarbonilo, no solo se traducía en una mejora de los rendimientos y de la enantioselectividad del proceso, sino que permitía llevar a cabo la adición de una extensa variedad de nitroalcanos dando lugar a β -nitroaminas con una buena relación *sin:anti* (Esquema 41)¹⁰⁹.



Esquema 41. Reacción de aza-Henry entre *N*-Boc iminas aromáticas y diferentes nitroalcanos catalizada por XXIV.

Para explicar los resultados obtenidos experimentalmente, los autores proponen un intermedio de reacción **D**, al que es posible llegar a través de dos rutas alternativas (rutas **A** y **B**, Figura 7). En dicho intermedio, la *N*-Boc imina se encontraría coordinada a la unidad de tiourea a través de dos enlaces de hidrógeno, procurándose así su activación y quedando al

¹⁰⁷ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.

¹⁰⁸ Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625–627.

¹⁰⁹ Xuenong, X.; Furukawa, T.; Okino, T.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466–476.

mismo tiempo fijada su disposición espacial por minimización del impedimento estérico generado por el grupo *tert*-butoxicarbonilo. La sal de amonio cuaternaria generada al desprotonar el nitroalcano favorecería asimismo el acercamiento espacial de los reactivos, estando favorecido el ataque por la cara menos impedida.

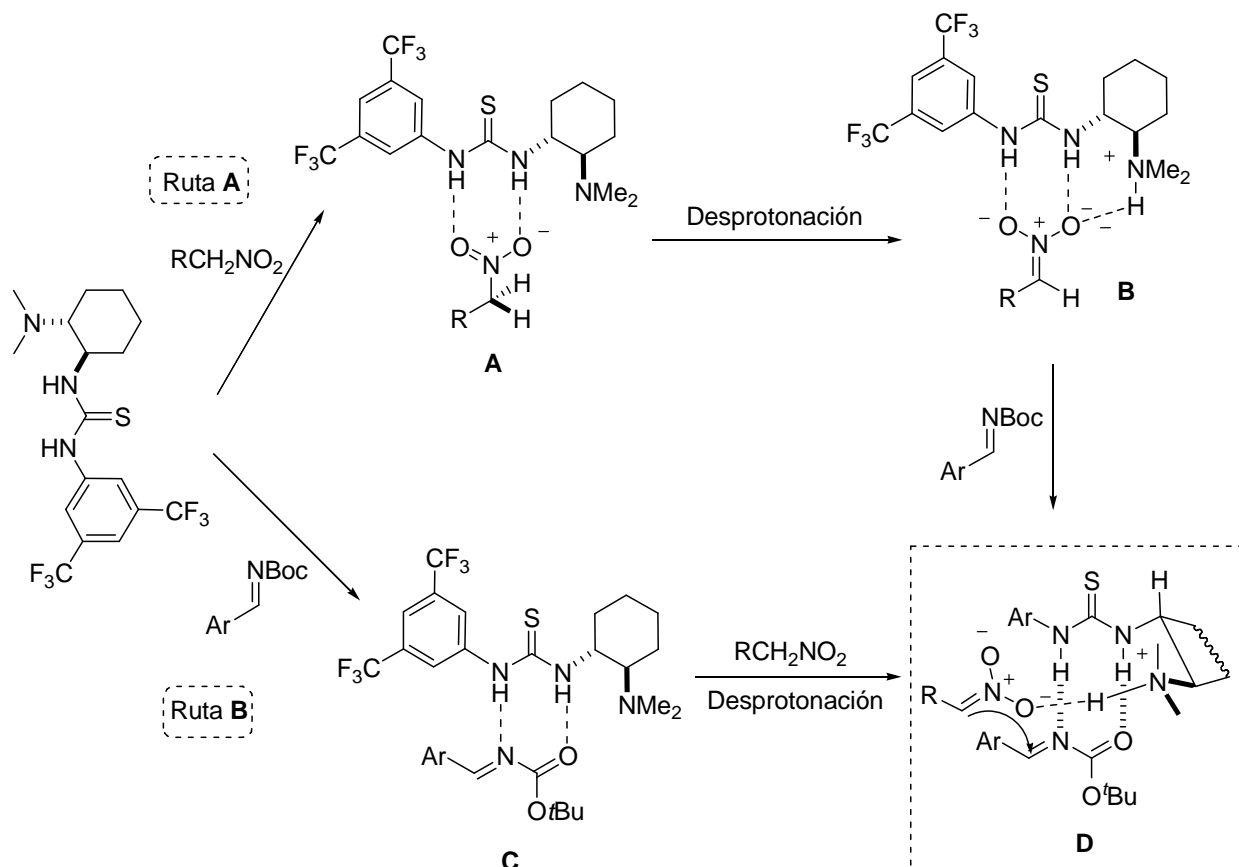
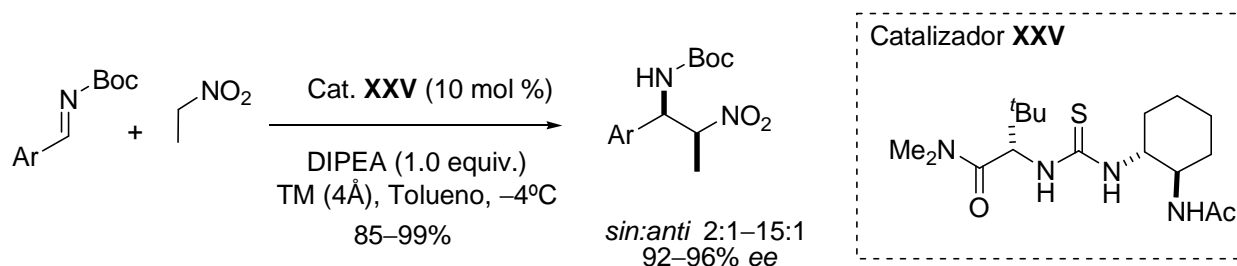


Figura 7. Mecanismo propuesto para explicar la selectividad observada en la reacción de aza-Henry catalizada por **XXIV**.

El grupo de Jacobsen también ha empleado tioureas quirales (catalizador **XXV**, Esquema 42), combinando su acción con la presencia de cantidades estequiométricas de una base de Brønsted externa (DIPEA). Como se puede observar en el *esquema 42*, la reacción de una serie de *N*-Boc iminas aromáticas con nitroetano transcurre con excelentes rendimientos y con diastereoselectividades de moderadas a buenas. En todos los casos la

enantioselectividad obtenida supera el 92%, independientemente de la naturaleza electrónica del anillo aromático¹¹⁰.



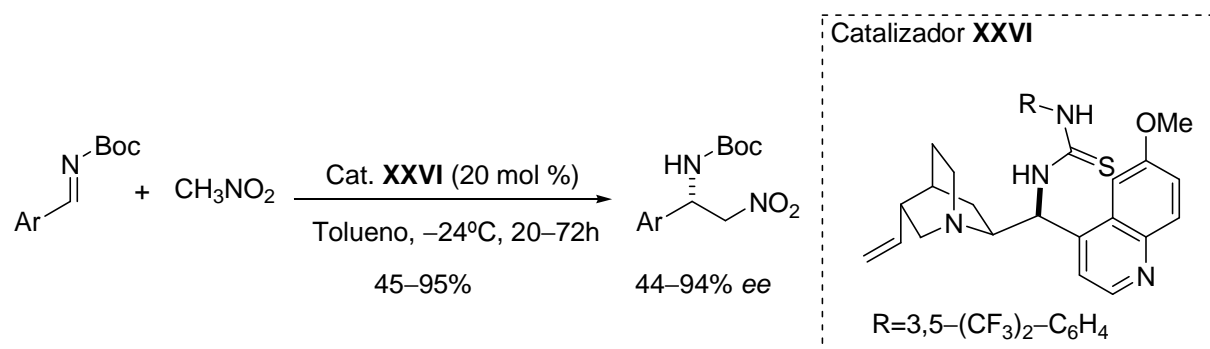
Esquema 42. Reacción de aza-Henry catalizada por la tiourea quiral **XXV** en presencia de DIPEA.

A raíz de estos dos primeros ejemplos han surgido numerosos diseños alternativos basados en el empleo de tioureas quirales, siendo especialmente destacables las versiones bifuncionales de este tipo de organocatalizadores. En este contexto, Ricci y colaboradores estudiaron el empleo de una serie de derivados de los alcaloides de la *Cinchona*¹¹¹ como catalizadores de la reacción de aza-Henry, entre *N*-carbamoil iminas aromáticas y nitrometano, comprobando que es necesario incluir la funcionalidad tiourea en la estructura del catalizador para alcanzar resultados satisfactorios. De entre todas las combinaciones ensayadas, los mejores resultados se obtuvieron empleando el catalizador **XXVI**, derivado de la quinina, si bien tanto los rendimientos como la enantioselectividad obtenidos no fueron uniformes (Esquema 43)¹¹².

¹¹⁰ Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466–468.

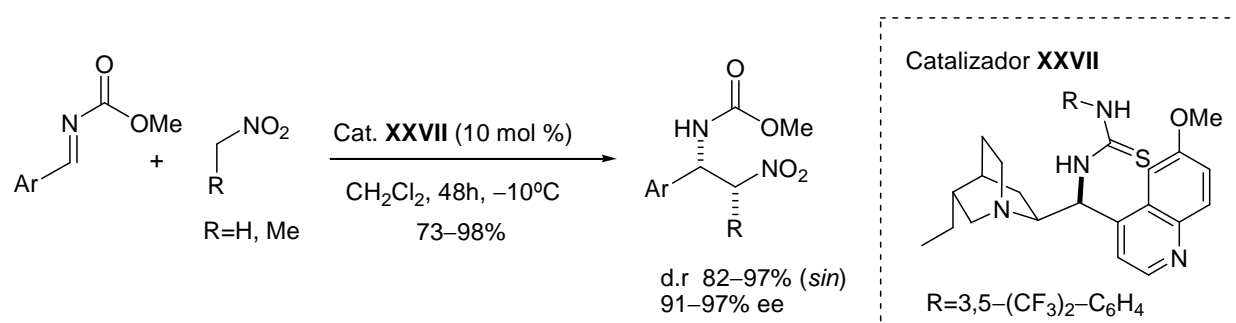
¹¹¹ Para una revisión reciente del empleo de catalizadores bifuncionales basados en la estructura de la *Cinchona*, en otras transformaciones, ver: Connon, S. J. *Chem. Común.* **2008**, 2499–2510.

¹¹² Bernardi, L.; Herrera, R. P.; Ricci, A.; Sgarzani, V. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 375–380.



Esquema 43. Reacción de aza-Henry catalizada por **XXVI**.

Prácticamente en paralelo, el grupo de Schauss demostró como variaciones mínimas en el diseño del catalizador y las condiciones de reacción podían conducir a una mejora sustancial de los resultados. El empleo del catalizador **XXVII**, derivado de la hidroquinina, en las reacciones de aza-Henry utilizando, en esta ocasión, *N*-metilcarbamatos de iminas aromáticas proporcionó resultados uniformes siendo especialmente destacable el alto grado de diastereoselección y enantioselectión obtenido (Esquema 44)¹¹³.



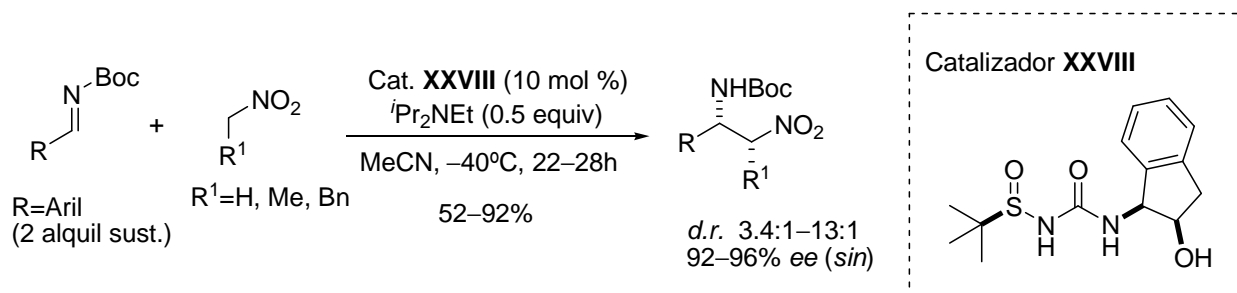
Esquema 44. Reacción de aza-Henry catalizada por **XXVII**.

En el año 2007 el grupo de Ellman¹¹⁴ optó por incorporar en estructuras de tipo urea un grupo *N*-sulfinilo, para aportar mayor acidez e incluir quiralidad simultáneamente (catalizador **XXVIII**, Esquema 45). Una vez más la necesidad de activar el nucleófilo se solventó en este caso con una cantidad subestequiométrica de base de Brønsted (DIPEA). El

¹¹³ Bode, C. M.; Ting, A.; Schauss, S. E. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11499-11550..

¹¹⁴ Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15110-15111.

sistema resulta eficaz en la reacción de una amplia variedad de iminas aromáticas e incluye, por primera vez en una versión organocatalítica, dos ejemplos de iminas alifáticas.



Esquema 45. Reacción de aza-Henry catalizada por **XXVIII** y DIPEA.

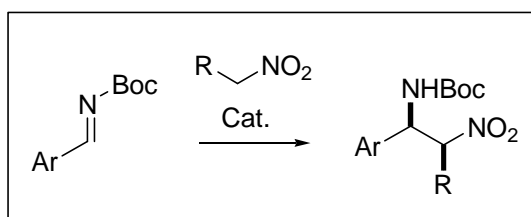
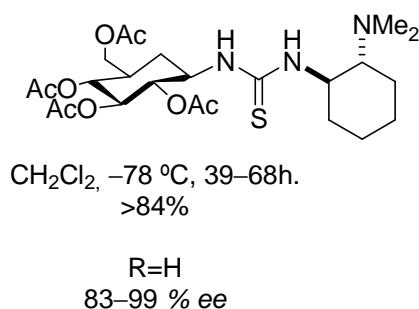
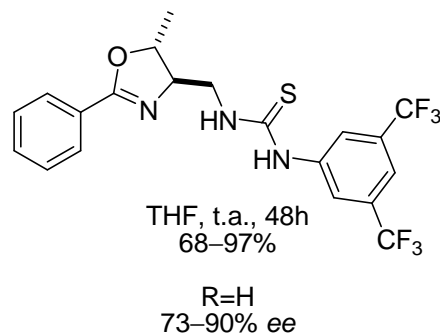
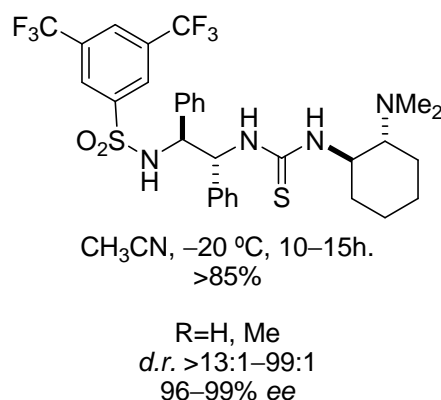
Muy recientemente, se han descrito nuevos catalizadores bifuncionales, más o menos sofisticados, con resultados variables. Por ejemplo, el derivado de tiourea-oxazolina **XXIX** descrito por Chang¹¹⁵ proporciona enantioselectividades notablemente inferiores a las ya descritas previamente en la reacción de adición de nitrometano sobre *N*-Boc iminas aromáticas (Esquema 46, a). Tampoco el catalizador desarrollado por Zhou, que incluye un residuo glicosídico quiral aporta mejoras sustanciales¹¹⁶ (Esquema 46, b). Sin embargo, el catalizador bifuncional **XXXI**, recientemente diseñado por Wang¹¹⁷, que incluye un grupo dador de hidrógeno extra proporciona en condiciones similares de reacción excelentes diastereo- y enantioselectividades (Esquema 46, c)¹¹⁸.

¹¹⁵ Chang, Y. -w.; Yang, J. -j.; Dang, J. -n.; Xue, Y. -x. *Synlett* **2007**, 2283-2285.

¹¹⁶ Chungui, W.; Zhou, Z.; Tang, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1707-1710.

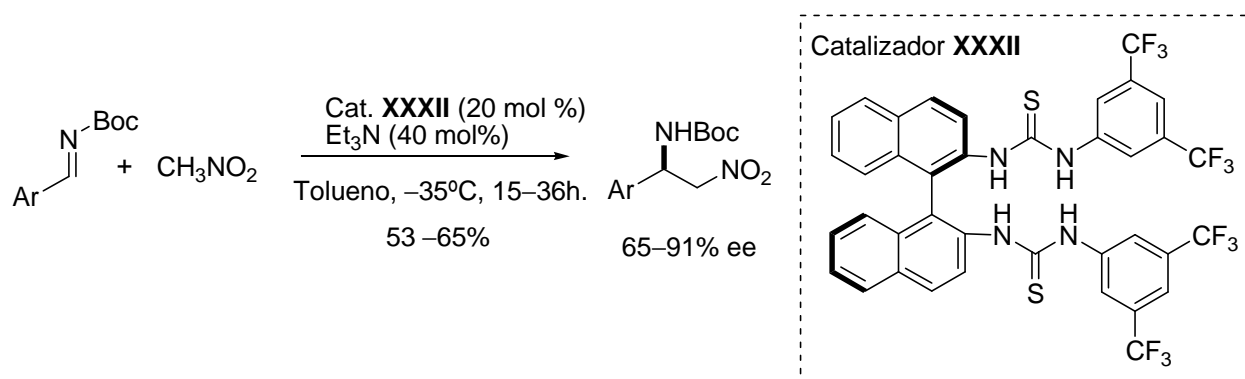
¹¹⁷ Para trabajos en los que se obtiene excesos diastereoméricos superiores a 7:1 empleando diferentes nitroalcanos, ver referencias 94, 100, 101 y 113.

¹¹⁸ Wang, C.; Dong, X.; Zhang, Z.; Xue, Z.; Teng, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8606-8607.

b) Catalizador **XXX** (10 mol%)a) Catalizador **XXIX** (15 mol%)c) Catalizador **XXXI** (15 mol%)*Esquema 46. Reacciones de aza-Henry catalizadas por XXIX, XXX y XXXI.*

Wulff y colaboradores han estudiado la adición de nitrometano sobre *N*-Boc iminas aromáticas catalizada por la bistiourea **XXXII** (*Esquema 47*). La combinación de este catalizador con cantidades subestequiométricas de Et₃N promueve la reacción con rendimientos moderados y enantioselectividades entre modestas y buenas e incluye un ejemplo de adición de nitroetano y nitropropano *sin* diastereoselectiva¹¹⁹.

¹¹⁹ Rampalagos, C.; Wulff, W. D. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1785–1790.



Esquema 47. Reacción de aza-Henry catalizada por **XXXII**, en presencia de Et_3N .

Los autores proponen un estado de transición en el que el catalizador produce la activación simultánea de ambos reactivos, la imina y el nitronato aniónico, a través de la formación de enlaces de hidrógeno con los dos grupos tiourea presentes en la estructura del catalizador (*Figura 8*).

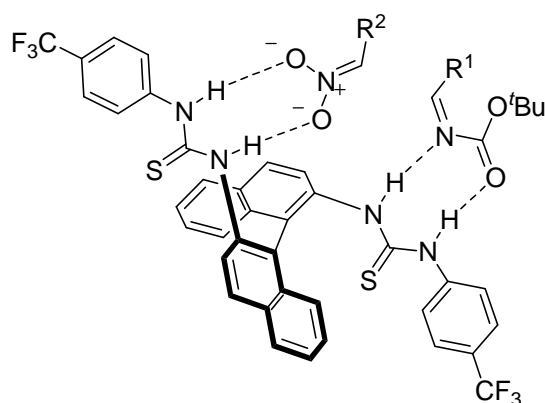
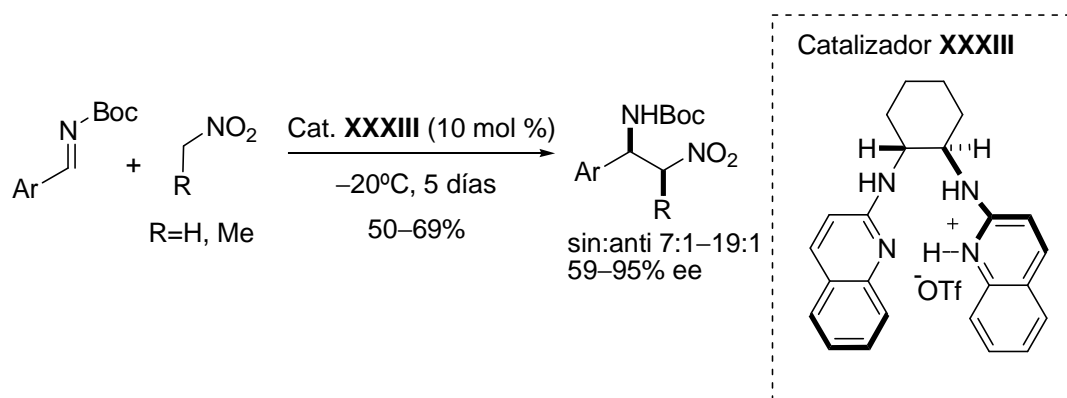


Figura 8. Modelo de activación simultánea de los reactivos para el catalizador **XXXII**.

Coincidiendo cronológicamente con el primer trabajo desarrollado por Takemoto (catalizador bifuncional **XXIV**, *Esquema 40*), el grupo de Johnston describió el empleo de una sal de amonio derivada de la 1,2-ciclohexildiamina quiral como organocatalizador en la reacción de aza-Henry entre *N*-Boc iminas aromáticas y nitrometano o nitroetano (catalizador **XXXIII**, *Esquema 48*)¹²⁰. Las β-nitroaminas correspondientes se obtuvieron con rendimientos aceptables tras tiempos largos de reacción, buenas relaciones diastereoméricas y

¹²⁰ Nugent, B. M.; Poder, R. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3418–3419.

excesos enantioméricos elevados, únicamente para aquellas *N*-Boc iminas con sustituyentes electrónatrayentes en el anillo aromático.

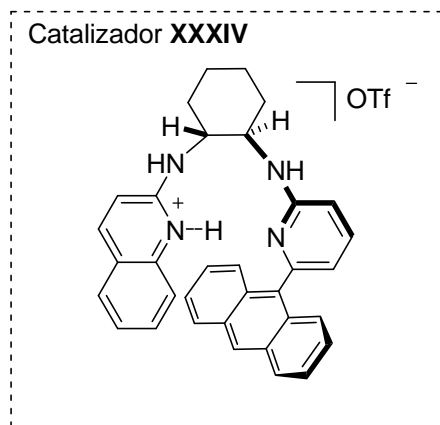
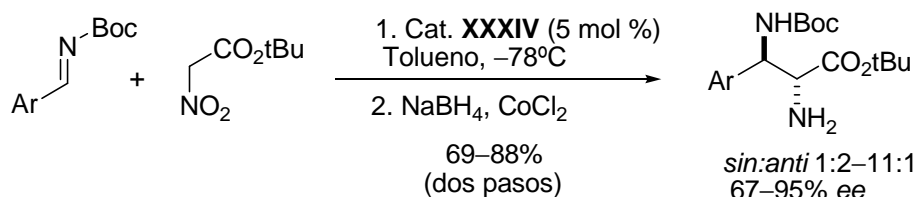


Esquema 48. Reacción de aza-Henry catalizada por **XXXIII**.

Recientemente los mismos autores han descrito la síntesis de *sin* α,β -diaminoácidos enantioméricamente puros, empleando sistemas organocatalíticos análogos en la adición de nitro acetato de *tert*-butilo sobre *N*-Boc iminas aromáticas (Esquema 49)¹²¹. Este método constituye una alternativa a la alquilación de bases de Schiff en condiciones de transferencia de fase, desarrollada por O'Donnell, para la obtención de α -aminoácidos enantioenriquecidos¹²².

¹²¹ (a) Singh, A.; Poder, R. A.; Shen, B.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3466–3467. (b) Singh, A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5866–5867.

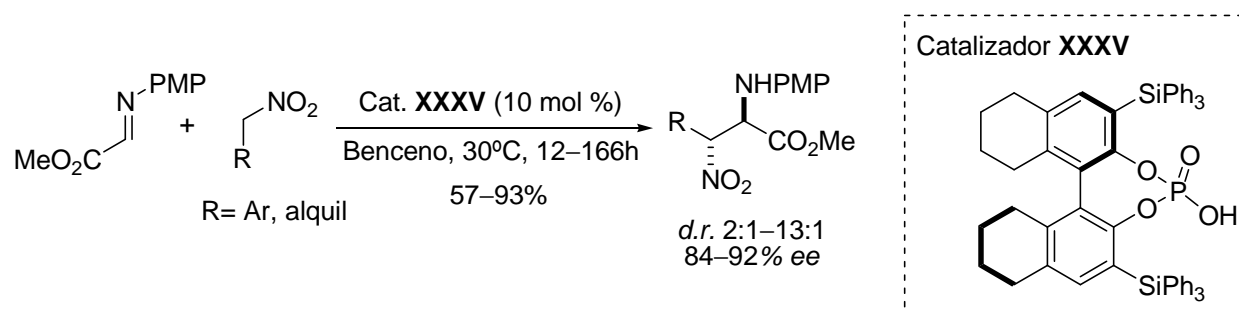
¹²² O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506–517.



Esquema 49. Reacción de aza-Henry entre *N*-Boc iminas y nitro acetato de *terc*-butilo catalizada por **XXXIV**: Síntesis de α,β -diaminoácidos enantioméricamente enriquecidos.

Por último, el grupo de Rueping ha descrito un derivado de ácido fosfórico quiral (catalizador **XXXV**, Esquema 50) que es capaz de promover la reacción de aza-Henry directa entre α -iminoésteres y una serie de nitroalcanos. A nuestro entender, esta reacción constituye el primer ejemplo de reacción de aza-Henry organocatalítica que transcurre en ausencia de bases de Brønsted. Sin embargo la limitación del método estriba en la necesidad de emplear α -iminoésteres, azometinos altamente activados, como electrófilos de partida¹²³.

¹²³ Rueping, M.; Antonchic, A. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1731–1734.



Esquema 50. Reacción de aza–Henry entre nitroalcanos y α -iminoésteres catalizada por el ácido de Brønsted quirral XXXV.

Los autores proponen que el sistema es capaz de promover la activación simultánea del azometino y el nitroalcano, tal y como se muestra en la *Figura 9*.

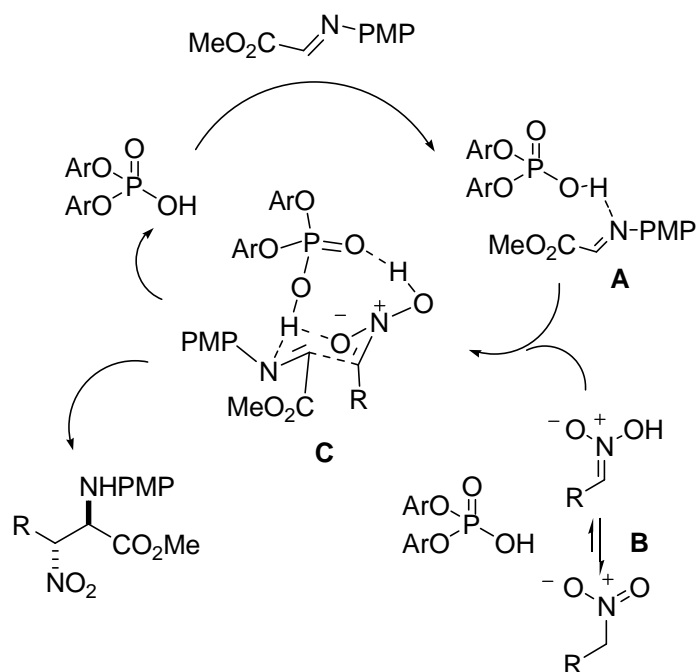


Figura 9. Propuesta del mecanismo de reacción para la reacción de aza–Henry catalizada por XXXV.

3.2 Planteamiento y objetivos

Los numerosos métodos desarrollados para la reacción de aza–Henry catalítica asimétrica han supuesto un importante progreso en la obtención de β –nitroaminas enantioméricamente enriquecidas, siendo muy notables los resultados alcanzados en la reacción con azometinos no enolizables.

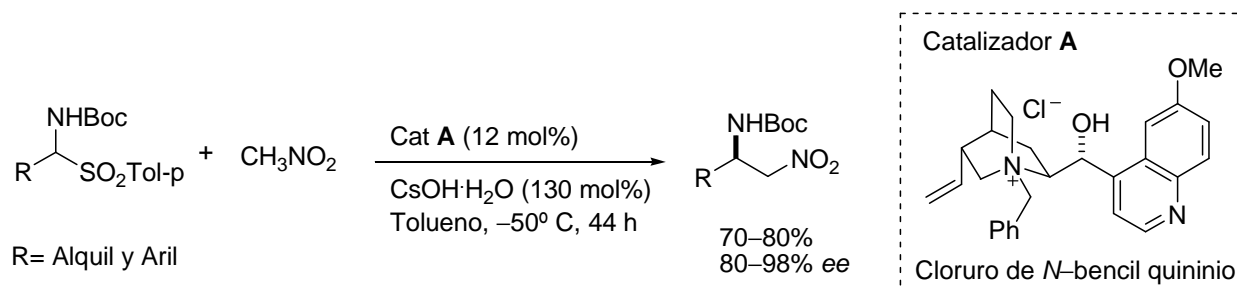
Como se puede observar en los ejemplos comentados anteriormente, la *N*–alquil o *N*–aril protección de las iminas (grupos no activantes) requiere siempre el empleo de ácidos de Lewis como catalizadores en protocolos indirectos de adición de nitronatos metálicos altamente reactivos. Por otro lado, la protección del nitrógeno con grupos activantes como *N*–acilo, *N*–fosfinoilo y *N*–sulfonilo, permite llevar a cabo la reacción en su versión directa, empleando nitroalcanos no modificados. La mayoría de los métodos de la versión directa se fundamentan en la activación del electrófilo, empleando bien catalizadores metálicos como ácidos de Lewis o más recientemente organocatalizadores, que son capaces de promover la activación simultánea de ambos reactivos. Tal y como se comentó en apartados anteriores, el empleo de este tipo de azometinos en reacciones de adición nucleófila sobre el doble enlace C=N limita la reacción a sustratos provenientes de aldehídos no enolizables.

En el año 2005 el grupo de Bernardi y Herrera¹²⁴ y en paralelo el nuestro, consiguieron solventar dicha limitación para esta transformación empleando la catálisis por transferencia de fase, en lo que constituye el primer y hasta la fecha único protocolo de reacción de aza–Henry directa compatible con el empleo de azometinos enolizables (*Esquema 49*)¹²⁵. En el caso concreto descrito por nuestro grupo, la reacción de aza–Henry entre nitrometano y una serie de *N*–Boc α –amino sulfonas fue promovida por el empleo de una cantidad estequiométrica de CsOH·H₂O junto con el cloruro de *N*–bencil quininio, como catalizador de transferencia de

¹²⁴ Fini, F.; Sgarzani, V.; Pettersen, D.; Herrera, R. P.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7975–7978. Fecha de publicación en la web: 15 de Noviembre del 2005.

¹²⁵ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A.; López, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622–17623. Fecha de publicación en la web: 25 de Noviembre del 2005.

fase¹²⁶. Las β -nitroaminas correspondientes se obtuvieron con enantioselectividades uniformes superiores al 80% y excelentes rendimientos químicos.



Esquema 51. Reacción de aza-Henry enantioselectiva en condiciones de transferencia de fase.

Por otro lado, la adición de nitroalcanos de cadena más larga o nitroalcanos funcionalizados ha sido escasamente explorada. Mientras la reacción con nitrometano no muestra isomería *sin:anti*, el resto de nitroalcanos puede producir ambos diastereómeros, siendo este último un problema no solventado en el contexto general de la reacción de aza-Henry¹²⁷.

Teniendo en cuenta tanto los avances como las limitaciones expuestas en la introducción para las aproximaciones existentes al inicio de nuestro trabajo, nos planteamos los siguientes objetivos:

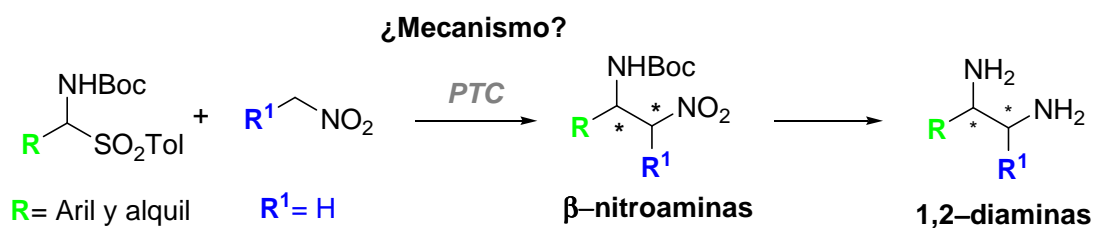
1) La puesta a punto de una reacción de aza-Henry asimétrica y catalítica, en condiciones de transferencia de fase, compatible con la adición de nitroalcanos diferentes al nitrometano y con el empleo de iminas provenientes tanto de aldehídos no enolizables como enolizables, para producir β -nitroaminas enantioméricamente enriquecidas.

¹²⁶ Para reacciones catalizadas por sales de amonio cuaternarias derivadas de la *Cinchona*, ver: (a) Maruoka, K.; Oii, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013–3028. (b) Oii, T.; Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526–533. (c) O'Donnell, M. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 606–517. (d) Lygo, B.; Andrews, P. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518–525.

¹²⁷ Lecea, B.; Arrieta, A.; Morao, I.; Cossío, F. P. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 20–28.

2) La aplicación del método a la síntesis de 1,2-diaminas dialquil sustituidas ópticamente enriquecidas, para las que no se han descrito procedimientos asimétricos de síntesis.

3) Llevar a cabo estudios teóricos y experimentales que permitan esclarecer el mecanismo que rige esta transformación.



Esquema 52. Esquema general de los objetivos de este capítulo.

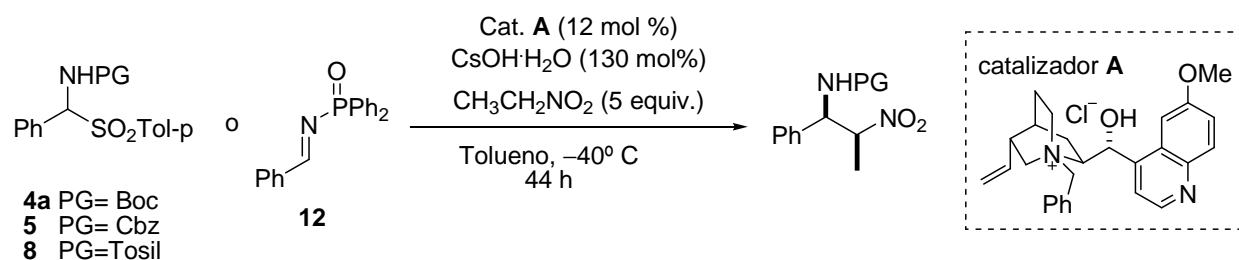
3.3 Resultados y Discusión

Habiéndose demostrado la efectividad de la catálisis por transferencia de fase en la reacción de adición de nitrometano a *N*-Boc α -amino sulfonas, en los siguientes apartados se presenta el estudio experimental y teórico llevado a cabo en torno a la reacción de aza-Henry catalítica y asimétrica empleando condiciones de transferencia de fase.

3.3.1 Optimización de las condiciones de Reacción

3.3.1.1 Influencia del grupo protector del átomo de Nitrógeno de la α -amino sulfona

Tomando como referencia las condiciones óptimas de reacción descritas para la adición catalítica enantioselectiva de nitrometano sobre *N*-Boc α -amino sulfonas (*Esquema 51*), procedimos a evaluar en primer lugar la influencia del grupo protector del nitrógeno en la reacción de aza-Henry empleando nitroetano. La *Tabla 7* muestra los resultados obtenidos para la reacción de una serie de fenil α -amino sulfonas empleando 1.3 equivalentes de CsOH·H₂O, 5 equivalentes de nitroetano y 0.12 equivalentes de cloruro de *N*-bencilquininio (**A**) en tolueno a -40 °C. En el caso de la difenilfosfina como grupo protector fue necesario partir directamente de la *N*-difenilfosfinoilimina (**4a**), ya que su precursor resultó ser completamente insoluble en tolueno impidiendo incluso la correcta agitación del medio de reacción. Al no ser necesaria la generación *in-situ* de la imina se emplearon cantidades subestequiométricas de CsOH·H₂O.

Tabla 7. Influencia del grupo protector en la reacción de aza-Henry empleando nitroetano^a.

Entrada	α -amino sulfona	Conv. (%)	<i>sin:anti</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	4^a	>95	92:8	90
2	5	20	60:40	67
3	8	83	50:50	0
4	12^d	84	80:20 ^e	78

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 1 mmol en tolueno seco (3 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. ^b Determinado por ¹H-RMN y HPLC. ^c Exceso enantiomérico del aducto *sin* determinado por HPLC (ver parte experimental). ^d Se utilizó un 70 mol % de CsOH·H₂O. ^e Estereoquímica no asignada.

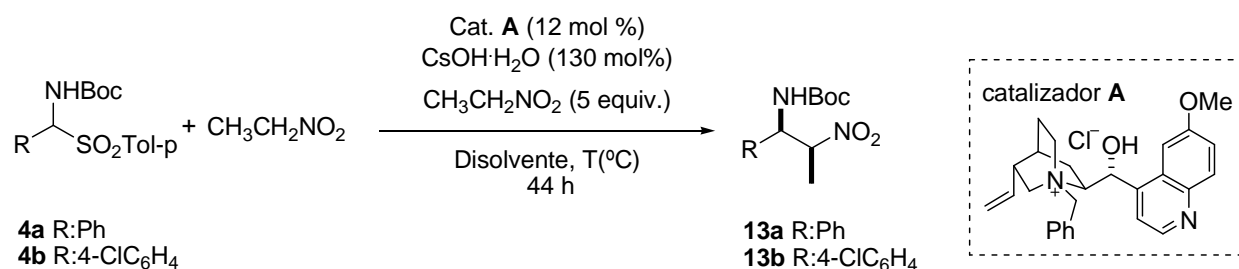
Al comparar los resultados obtenidos tras 44 h de reacción, se puso de manifiesto la menor reactividad de la α -amino sulfona **5** frente a la de su análogo funcional **4a** (entradas 1 y 2), debido probablemente a su menor solubilidad en tolueno, mientras que la α -amino sulfona **8** y la imina **12** presentaron una reactividad similar (entradas 3 y 4). Más significativa fue la influencia del grupo protector del nitrógeno imínico sobre la diastereo- y enantioselectividad observadas. La protección con el grupo *terc*-butoxicarbonilo proporcionó los mejores resultados (entrada 1) mientras que la reacción transcurrió en ausencia de diastereoselectividad y con bajos excesos enantioméricos al emplear tanto el grupo benciloxycarbonilo (entrada 2) como el grupo tosilo (entrada 3) y con diastero- y enantioselectividades aceptables en el caso de la imina **4a** (entrada 4).

3.3.1.2 Influencia del medio de reacción

En segundo lugar se procedió a evaluar la influencia del disolvente ya que el estudio previo de los grupos protectores en el nitrógeno había revelado la fuerte influencia de la solubilidad de los productos de partida tanto en la reactividad como en la selectividad al

tratarse de un sistema heterogéneo. En este punto decidimos evaluar las α -amino sulfonas **4a** y **4b**, de electronegatividad y solubilidad diferente, y emplear las mismas condiciones de reacción que en el apartado anterior (Tabla 8).

Tabla 8. Influencia del disolvente en la reacción de aza-Henry entre nitroetano y las *N*-Boc α -amino sulfonas **4a** y **4b**^a.



Entrada	Producto	Disolvente	T(°C)	Conv. (%)	<i>sin:anti</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	13a	Tolueno	-50	>95	93:7	94 ^d
2		CH ₂ Cl ₂	-50	40	68:32	78
3	13b	Tolueno	-40	>95%	88:12	98 ^d
4		CH ₂ Cl ₂	-40	66	55:45	90
5		THF	-40	40	64:34	83
6		Trifluorotolueno	-40	N.R.	—	—
7		^t BuOMe	-40	N.R.	—	—

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol bajo atmósfera inerte de nitrógeno en el disolvente indicado (1.5 mL) empleando 5 equivalentes de nitroetano. ^b Determinado por ¹H-RMN y/o HPLC. ^c Exceso enantiomérico del aducto *sin* determinado por HPLC. ^d La asignación de la configuración absoluta y relativa (*sin/anti*) de los aductos **13a** y **13b** se hizo por comparación con resultados previamente descritos en la bibliografía¹²⁸.

De los disolventes ensayados el tolueno, de carácter apolar, aportó el mejor esterocontrol así como conversiones prácticamente completas para ambas α -amino sulfonas (entradas 1 y 3). Si se comparan los resultados obtenidos con otros disolventes, es significativo observar como los más polares (CH₂Cl₂, THF), en los que se apreció una mayor

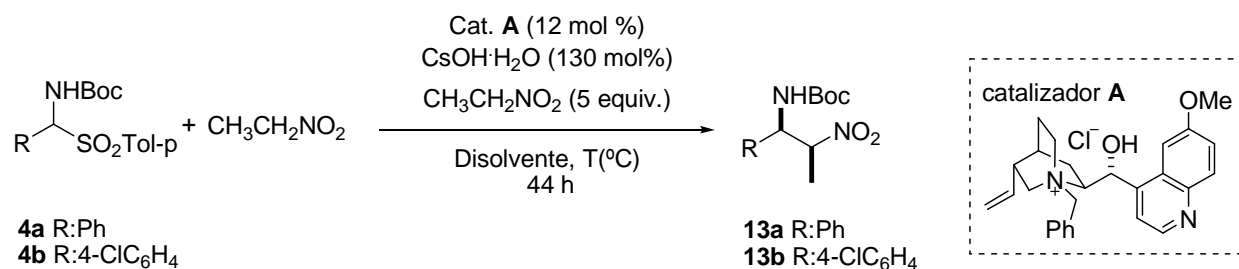
¹²⁸ Ver: Parte experimental, pag 171.

disolución de los reactivos, proporcionaron peores resultados en términos tanto de reactividad como de selectividad, llegando incluso a la pérdida de diastereoselectividad (entradas 4 y 5) o a la ausencia total de reactividad (entradas 6 y 7).

Los sistemas clásicos de transferencia de fase se han basado, fundamentalmente, en la transferencia líquido-líquido en la que se distinguen dos fases no miscibles: un disolvente orgánico en el que permanecen los reactivos y una fase acuosa donde se confina un reactivo de carácter inorgánico. Para que la reacción tenga lugar es necesario que se produzca un intercambio iónico que genere una especie capaz de migrar de una fase a otra de forma reversible. Todos los ensayos recogidos en la *Tabla 8* fueron realizados empleando condiciones cuasi anhidras, siendo la única fase acuosa a considerar la aportada por el CsOH monohidratado empleado en cantidades estequiométricas.

Por ello, nos pareció interesante en este punto evaluar la reacción en condiciones de transferencia de fase líquido-líquido empleando mezclas de tolueno-H₂O (*Tabla 9*). La reacción entre el sustrato **4a** y nitroetano en una mezcla 1:1 tolueno:H₂O manteniendo el resto de las condiciones de reacción inalteradas (entrada 2) desembocó en la ausencia total de reacción debido a la completa congelación del medio que hizo imposible la agitación mecánica de la reacción. Para evitar este problema los siguientes ensayos se realizaron a una mayor temperatura y/o menor porcentaje de H₂O. Lo más significativo de los resultados obtenidos es que tanto la reactividad como la diastereo- y la enantioselectividad de la reacción se vieron dramáticamente afectadas al emplear agua como codisolvente (comparar entradas 3, 4 y 5, 6).

Tabla 9. Efecto de la adición de agua en la reacción de aza-Henry entre nitroetano y las *N*-Boc α -amino sulfonas **4a** y **4b**^a.



Entrada	Producto	Disolvente	T(°C)	Conv.(%)	<i>sin:anti</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	13a	Tolueno	-50	>95	93:7	94
2		Tolueno:H ₂ O (1:1)	-50	N.R.	—	—
3		Tolueno	-20	>95	89:11	63
4		Tolueno:H ₂ O (1:1)	-20	23	50:50	43
5	13b	Tolueno	-40	>95%	88:12	98
6		Tolueno:H ₂ O (9:1)	-40	30	47:53	70

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol bajo atmósfera inerte de nitrógeno en la mezcla de disolventes indicada (1.5 mL) empleando 5 equivalentes de nitroetano. ^b Determinado por ¹H-RMN y/o HPLC. ^c Exceso enantiomérico del aducto *sin* determinado por HPLC.

De acuerdo con estas observaciones, parece que el protocolo de reacción aza-Henry aquí descrito responde mejor a un tipo de sistema heterogéneo bifásico en el que coexisten una fase sólida donde se encuentra confinada la base inorgánica, y una fase orgánica líquida en la que se encuentran total o parcialmente disueltos el resto de los reactivos. La base inorgánica, es por tanto, más efectiva en estado sólido que en disolución acuosa. Ésta y otras evidencias experimentales nos han permitido profundizar en el mecanismo de reacción que será objeto de estudio en un capítulo posterior de esta Tesis.

3.3.1.3 Influencia del catalizador de transferencia de fase

Una vez establecidos el grupo protector del nitrógeno imínico y el disolvente de reacción más adecuados se decidió investigar la eficiencia de la reacción empleando como catalizadores otras aminas cuaternarias quirales derivadas de la *Cinchona*¹²⁹ (Tabla 10).

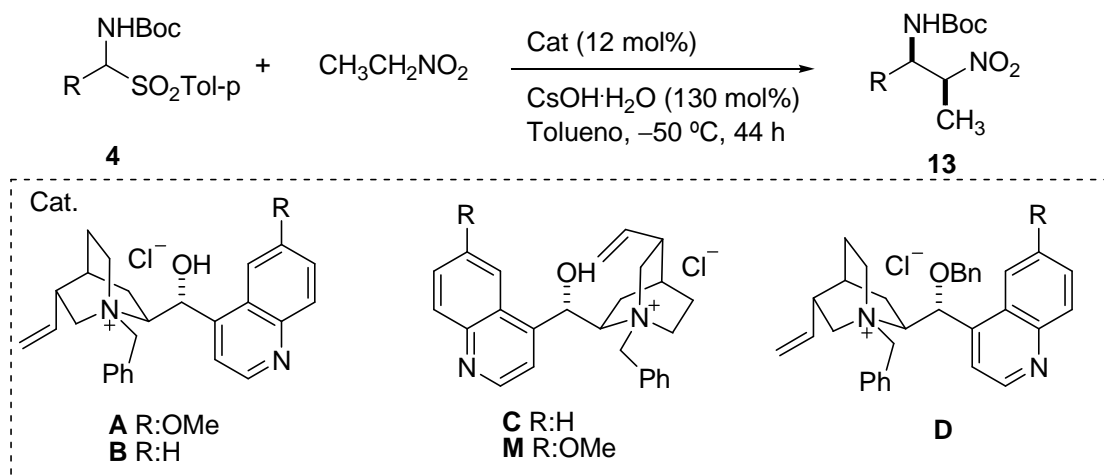
Para comparar los resultados obtenidos al emplear el cloruro de *N*-bencil quininio (**A**), se ensayaron los cloruros comerciales del *N*-bencil cinconidinio (**B**), del *N*-bencil cinconinio (**C**) y del *N*-bencil quinidinio (**M**)¹³⁰. Asimismo, se empleó el derivado *O*-bencilado del cloruro de *N*-bencil quininio (**D**)¹³¹ para evaluar la importancia del grupo hidroxilo presente en la estructura sobre la efectividad de la reacción.

¹²⁹ Para ejemplos de catálisis asimétrica por transferencia de fase con alcaloides de la *Cinchona*, ver: Referencia 126.

¹³⁰ El cloruro de *N*-bencil quinidinio (**M**) se sintetizó según el procedimiento descrito en la bibliografía, ver: *Parte experimental*, pag. 149. A partir de Enero de 2008 es comercial (TCI Europe nv).

¹³¹ El derivado *O*-bencilado del cloruro de *N*-bencil quininio (**D**) se sintetizó según el procedimiento descrito en la bibliografía, ver: *Parte experimental*, pag. 146.

Tabla 10. Reacción de aza-Henry entre nitroetano y *N*-Boc α -amino sulfonas catalizada por diversos derivados de Cinchona^a.



Entrada	R	Catalizador	Conv. (%)	<i>sin:anti</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	Ph	A	>95	93:7	94
2		B	>95	50:50	64
4		C ^d	77	40:60	0
5		M	45	40:60	0
6		D	<10	—	—
7	PhCH ₂ CH ₂	M	>95	40:60	0

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol en tolueno seco (1.5 mL) empleando 5 equivalentes de nitroetano bajo atmósfera inerte de nitrógeno. ^b Determinado por ¹H-RMN y HPLC. ^c Exceso enantiomérico del aducto *sin* determinado por HPLC. ^d Se empleó 1 equivalente de catalizador C.

Los resultados obtenidos mostraron que la sal del *N*-bencil quininio (**A**) fue la única capaz de aportar resultados satisfactorios en términos tanto de reactividad como de selectividad (entrada 1). La sal derivada de la cinconidina (**B**), promovió la reacción de forma efectiva a expensas de la diastereoselectividad y aportando un exceso enantiomérico bajo (entrada 2). Fue necesario emplear cantidades estequiométricas de la sal derivada del cinconinio (**C**), (entrada 4), para obtener transformaciones aceptables y aún así no se observó ningún grado de inducción asimétrica en el producto. El cloruro de *N*-bencil quinidinio (**M**), a pesar de tratarse de la estructura pseudoenantiomérica de **A**, proporcionó también resultados

muy pobres de diastereo- y enantioselectividad tanto con aril como alquil α -amino sulfonas (entradas 5 y 7)¹³².

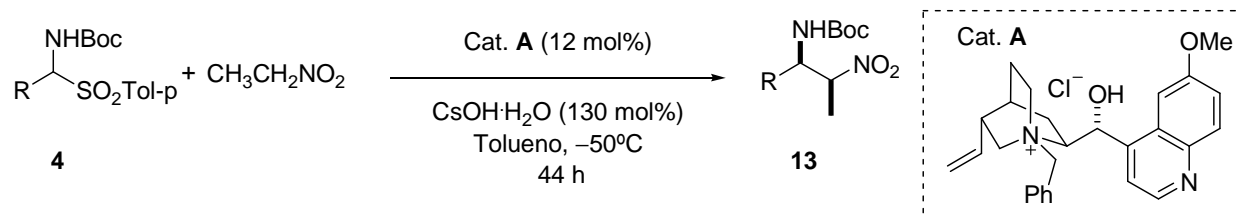
Por otro lado, el resultado obtenido cuando la reacción se realizó en presencia del derivado **D** mostró que el grupo hidroxilo, presente en la estructura de la quinina, es fundamental para el buen curso de la reacción. Su protección como éter bencílico provocó que la sal perdiera su poder catalítico (entrada 6), al igual que se había observado anteriormente en la adición de nitrometano. Este resultado podría sugerir la existencia de una interacción, presumiblemente un enlace de hidrógeno, entre el OH del catalizador y alguno de los reactivos que es esencial para que la reacción transcurra adecuadamente.

3.3.2 Generalidad del método

Tras la exploración realizada, las condiciones óptimas de reacción adoptadas consistieron en la protección del nitrógeno de la α -amino sulfona como *N*-Boc y en el empleo de una cantidad supraestequiométrica de CsOH·H₂O (130 mol%) en conjunción con una cantidad catalítica (12 mol%) del cloruro de *N*-bencilquininio **A**, utilizando tolueno como disolvente y una temperatura de reacción de -50°C. Cuando una serie de α -amino sulfonas (**4a–4m**) derivadas de aldehídos aromáticos y alifáticos fueron sometidas a dichas condiciones de reacción se obtuvieron resultados satisfactorios en términos tanto de rendimiento químico como estereoquímico (*Tabla 11*).

¹³² Los resultados obtenidos para la adición de nitroetano empleando los catalizadores **B**, **C** y **M** contrastan con los previamente obtenidos para la adición de nitrometano sobre la α -amino sulfona **4i** derivada del hidrocinaldehído (85% *ee* para el catalizador **B**, -84% de *ee* para el **C** y -80% de *ee* para el catalizador **M**).

Tabla 11. Reacción de aza-Henry de adición de nitroetano y *N*-Boc α -amino sulfonas derivadas de aldehídos aromáticos y alifáticos^a.



Entrada	α -amino sulfona	R	Rdto. (%)	<i>sin:anti</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	4^a	Ph	88	93:7	94
2	4b	4-Cl-C ₆ H ₄	88(70) ^d	75/25(82:18) ^d	98(98) ^d
3	4c	4-MeO-C ₆ H ₄	87	95:5	90
4	4d	4-Me-C ₆ H ₄	93	92:8	90
5	4e	3-Me-C ₆ H ₄	98	73:27	87
6	4f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	80 ^e	40/60	0
7	4g	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	68(66) ^d	58:42(75:25) ^d	40 (77) ^d
8	4h	2-furil	80	81:19	95
9	4i	PhCH ₂ CH ₂	90	90:10	92
10	4j	CH ₃ CH ₂	90	94:6	>90
11	4k	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	85	97:3	96
12	4l	(CH ₃) ₂ CH	90	67:33	92(≥ 95 <i>anti</i>)
13	4m	cC ₆ H ₁₁	65	60:40	95 (97 <i>anti</i>)

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol en tolueno seco (1.5 mL) bajo atmósfera inerte de nitrógeno empleando 5 equivalentes de nitroetano. ^b Determinado por H-RMN y/o HPLC. ^c Exceso enantiomérico del aducto *sin* determinado por HPLC. ^d Reacción llevada a cabo a -40°C . ^e Conversión

En general, la reacción de las *N*-Boc α -amino sulfonas aromáticas produjo preferentemente *sin* β -nitroaminas con valores de diastereoselectividad *sin/anti* que oscilaron entre 92:8 (entrada 4) y 73:27 (entrada 5), y excelentes excesos enantioméricos para los aductos *sin*. Una excepción a este comportamiento lo constituyen las α -amino sulfonas **4f** y

4g, *meta* y *para* nitro sustituidas respectivamente, para las que se obtuvieron los aductos de reacción correspondientes con bajo o ningún exceso enantiomérico y sin selectividad *sin:anti* apreciable (entradas 6 y 7). Se descartó que el origen de esta ausencia de selectividad se debiera al carácter electrón atrayente del grupo NO₂ a la vista del buen resultado obtenido para la α -amino sulfona **4b** (entrada 2), pudiendo estar más relacionada con posibles interacciones entre el catalizador y dicho grupo nitro y/o la baja solubilidad de **4f** y **4g** en tolueno. De hecho, para las α -amino sulfonas **4b** y **4g** se observó como un aumento de la temperatura de reacción de -50°C a -40°C se tradujo en un notable incremento de la diastereo- y enantioselectividad del proceso (entradas 2 y 7, entre paréntesis).

El potencial de esta aproximación asimétrica catalítica quedó demostrado al comprobar que la presente reacción de adición de nitroetano empleando *N*-Boc α -amino sulfonas provenientes de aldehídos enolizables (entradas 9 a 13) transcurría también con elevados rendimientos químicos y enantioselectividades excelentes (90–95% *ee*) en todos los casos. La diastereoselectividad se vió únicamente afectada por el carácter lineal o ramificado del sustituyente en la α -amino sulfona de partida, siendo buena para aquellas provenientes de aldehídos de cadenas lineales (entradas 9, 10) ó β -ramificadas (entrada 11) y prácticamente inexistente en el caso de aldehídos ramificados en la posición alfa, si bien los excesos enantioméricos detectados para ambos aductos *sin* y *anti* fueron excelentes en todos los casos.

La asignación de la configuración absoluta y relativa (*sin:anti*) de los aductos derivados de α -amino sulfonas aromáticas se realizó por comparación directa de las propiedades quirópticas y espectroscópicas con datos previamente descritos en la bibliografía para algunos de ellos (ver parte experimental) y se asumió un comportamiento uniforme para los restantes aductos incluidos los aductos derivados de α -amino sulfonas alquílicas. En este último caso, la configuración de los aductos se corroboró por transformación en derivados conocidos, como se verá en apartados siguientes. Cabe destacar que, las β -nitroaminas obtenidas como mezclas diasterómericas, se pueden enriquecer llegándose incluso al aislamiento de los aductos mayoritarios (*sin*) y minoritarios (*anti*) mediante cromatografía de columna, obteniéndose sólidos cristalinos incoloros de gran pureza óptica.

Los valores de excesos enantioméricos obtenidos en la reacción con nitroetano son, en general, muy elevados y similares a los obtenidos para el nitrometano empleando idénticas condiciones de reacción. El control de la diastereoselectividad desarrollado por el sistema descrito es, sin embargo, altamente dependiente de la estructura de la *N*-Boc α -amino

sulfona empleada, obteniéndose excesos diastereoméricos desde muy buenos hasta prácticamente inexistentes (*Tabla 11*). A la hora de valorar estos resultados es necesario tener en cuenta que los valores de diastereoselectividad observados pueden ser el resultado de la inducción asimétrica efectuada por el catalizador o bien de posibles procesos de epimerización inducidos por el propio medio básico de reacción. Como ya se ha comentado en la introducción, las β -nitroaminas son compuestos altamente susceptibles de sufrir procesos de epimerización en el centro asimétrico contiguo al grupo nitro, lo que desembocaría en una alteración de la posible selectividad *sin* o *anti* promovida por el catalizador.

Para comprobar si se producían o no procesos de epimerización paralelos a la reacción de aza-Henry, se monitorizó el valor de la relación diastereomérica de los aductos de adición de nitroetano a las α -amino sulfonas **4a** y **4b**, a lo largo del tiempo necesario para alcanzar una conversión completa (44 h), comprobando que, en ambos casos, el valor de la diastereoselectividad permanecía constante independientemente del valor de conversión observado.

Por otro lado, se llevó a cabo de nuevo la reacción entre la α -amino sulfona **4k** y nitroetano en las condiciones óptimas y, una vez finalizada la reacción (44 h), se mantuvo a la misma temperatura durante varios días. El análisis de la mezcla por ^1H -RMN a tiempos largos (5 y 7 días) indicó que la relación *sin:anti* tendía a un valor estable 50:50, sin pérdida del exceso enantiomérico para el aducto *sin*. Estos datos indican que el aducto *sin*, **13k**, es el producto de control cinético y que, si bien las presentes condiciones básicas de reacción pueden promover su epimerización, dicho proceso es más lento que la reacción de adición de aza-Henry y no se manifiesta en el tiempo de reacción necesario para alcanzar una conversión completa (44h).

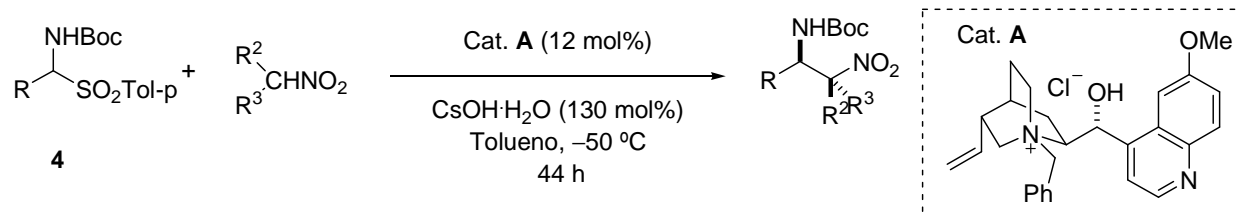
Una vez demostrada la validez del método para la adición de nitroetano sobre un grupo representativo de α -amino sulfonas, decidimos emplear el mismo procedimiento experimental con nitroalcanos de cadena más larga y una serie de nitroderivados funcionalizados comerciales y sintéticos¹³³, y poder establecer así una metodología general

¹³³ Para la síntesis de los nitroalcanos, ver: *Parte experimental*, pag. 157.

para la producción de β -nitroaminas α,β -disustituidas óptimamente enriquecidas (*Tablas 12 y 13*).

La reacción de adición con nitroalcanos de cadena larga lineal como el nitropropano, el nitropentano y el 4-nitropenteno proporcionó buenos rendimientos y diastereoselectividades a favor del isómero *sin* con α -amino sulfonas tanto aromáticas como alifáticas y enantioselectividades entre excelentes (entradas 1, 4 y 7, *Tabla 12*) y moderadas (entradas 2 y 3, *Tabla 13*). Sin embargo, el mismo protocolo aplicado a la adición de un nitroalcano ramificado como el 2-nitropropano se caracterizó por la ausencia casi total de enantioselectividad (entradas 5 y 6, *Tabla 12*).

Tabla 12. Reacción de aza-Henry de adición de nitroalcanos y N-Boc α -amino sulfonas derivadas de aldehídos aromáticos y alifáticos^a



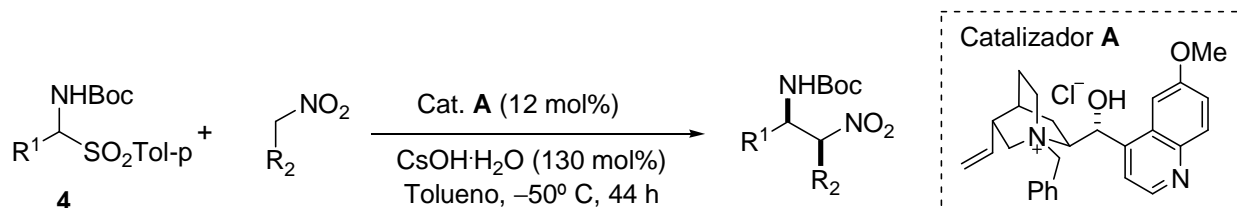
Entrada	R ¹	R ²	R ³	Aducto	Rto.(%)	<i>sin:anti</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	Ph	H	CH ₂ CH ₃	14^a	88	91:9	94
2	4-MeO-C ₆ H ₆	H	CH ₂ CH ₃	14c	77	89:11	80
3		H	(CH ₂) ₃ CH ₃	15c	82	89:11	83
4		H	(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	16c	80	76:24	95
5	4-CH ₃ -C ₆ H ₆	CH ₃	CH ₃	17d	52	—	20
6	PhCH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	17i	75	—	30
7	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	CH ₂ CH ₃	14k	91	93:7	97

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol en tolueno seco (1.5 mL) bajo atmósfera inerte de nitrógeno empleando 5 equivalentes del nitroalcano correspondiente. ^b Determinado por ¹H-RMN y/o HPLC. ^c Exceso enantiomérico del aducto *sin* determinado por HPLC.

En la *Tabla 13* se recogen los resultados al emplear una serie de nitroalcanos que permiten la obtención de aductos polifuncionalizados de alto valor sintético. La reacción con

los nitroalcanos 1,1–dietoxi–2–nitroetano y 5,5–dimetil–2–nitrometil–1,3–dioxano (entradas 1–7) produjo aductos en los que, además del grupo nitro, se integraba una unidad de acetal en su versión lineal (**18a**, **18i**, **18h** y **18k**) y cíclica (**19a** y **19k**) respectivamente. Con conversiones prácticamente totales, los rendimientos se vieron afectados por la labilidad de los productos de adición, siendo necesario el empleo de tratamientos y cromatografías rápidas en condiciones suaves y neutras (ver parte experimental). Esta inestabilidad fue especialmente acusada en aquellos productos provenientes de aril α –amino sulfonas. De hecho, en el caso del aducto aromático **18a** no se pudo determinar su exceso enantiomérico, ya que el medio ligeramente ácido de las columnas quirales empleadas en el HPLC produjo sistemáticamente su descomposición.

Tabla 13. Reacción de aza-Henry de adición de nitroalcanos y *N*-Boc α -amino sulfonas derivadas de aldehídos aromáticos y alifáticos^a



Entrada	R ¹	R ²	Aducto	Rto.(%)	<i>sin:anti</i> ^c	<i>ee</i> (%) ^d
1	Ph	CH(OEt) ₂	18^a	80 ^b	83:17	N.D.
2			19a	>95 ^{b,e}	85:15	56
3	2-furyl	CH(OEt) ₂	18h	56	75:25	85
4	PhCH ₂ CH ₂	CH(OEt) ₂	18i	66	67:33	96
5	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH(OEt) ₂	18k	>95 ^b	75:25	99
6				70 ^{f,g}	90:10	99
7			19k	63 ^e	55:45	≥90
8		CH ₂ CO ₂ Et	20k	70	75:25	97
9			20k	71 ^{f,g}	92:8	98

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol en tolueno seco (1.5 mL) bajo atmósfera inerte de nitrógeno empleando 5 equivalentes del nitroalcano correspondiente. ^b Conversión. ^c Determinado por ¹H-RMN y/o HPLC. ^d Exceso enantiomérico del aducto *sin* determinado por HPLC. ^e Reacción llevada a cabo a -40° C. ^f Se emplearon 2.5 equivalentes de nitroalcano. ^g Reacción llevada a cabo a escala de 5 mmoles.

En lo que a la estereoselectividad se refiere, la reacción con 1,1-dietoxi-2-nitroetano transcurrió con moderada diastereoselectividad al emplear α -amino sulfonas aromáticas (entradas 1 y 3) y entre moderada y casi inexistente al emplear α -amino sulfonas alquílicas (entradas 5 y 4 respectivamente), siendo el enantiocontrol en estas últimas excelente en todos los casos con valores de hasta el 99% de *ee* para el aducto *sin* (entrada 5). La adición, sin embargo, del 5,5-dimetil-2-nitrometil-1,3-dioxano aportó resultados dispares; el aceptable

diastereocontrol observado en la adición sobre la fenil-*N*-Boc- α -amino sulfona **4a** vino acompañado de un exceso enantiomérico pobre (entrada 2), mientras que al emplear la α -amino sulfona **4k** alquil sustituida el exceso enantiomérico superó el 90% para el aducto *sin* en una mezcla diastereomérica prácticamente equimolar (entrada 5).

En determinados casos observamos que el valor de la diastereoselectividad podía aumentar al disminuir la cantidad de nitroalcano empleado. Así, por ejemplo, al emplear 2.5 equivalentes de 1,1-dietoxi-2-nitroetano en la reacción con la α -amino sulfona **4k** se observó una mejora importante en la diastereoselectividad que pasó de un 75:25 (entrada 5) a un 90:10 (entrada 6) sin cambio apreciable del tiempo de reacción ni del exceso enantiomérico. Este mismo efecto se observó en la reacción entre la α -amino sulfona **4k** y el 3-nitropropionato de etilo que proporcionó una excelente diastereoselectividad y enantioselectividad en el aducto *sin* (comparar entradas 8 y 9). Este fenómeno se puede explicar si consideramos que al disminuir la cantidad de nitroalcano en el medio de reacción disminuye la presencia del anión de nitronato básico, y se minimizan los efectos de la posterior reacción de epimerización que serían en este caso responsables de la pérdida de la diastereoselectividad observada en los aductos (ver pag. 83). Lamentablemente el bajo grado de diastereoselectividad observado para la adición de nitroetano sobre las α -amino sulfonas alquil ramificadas **4l** y **4m** 8 (*Tabla 11*, pag 82) no respondía a este tipo de fenómenos de epimerización ya que, al llevar a cabo la reacción en presencia de 2 equivalentes de nitroetano, no se observó mejora alguna en la relación *sin:anti* de los productos.

Los intentos de adición empleando otros nitroalcanos funcionalizados como el 2-nitroetanol y el 2-nitropropionato de metilo resultaron infructuosos (*Esquema 53*).

quinina. Las modificaciones que se realizaron fueron la variación: (a) del impedimento estérico generado por el sustituyente responsable de cuaternarizar el nitrógeno quinuclidínico y (b) del anión presente en el catalizador. Para ello se sintetizaron las sales derivadas de la quinina recogidas en la *Figura 10*, el derivado de la quinidina **P** y el dímero **I** que ya había sido empleado como catalizador de transferencia de fase en reacciones similares¹³⁴.

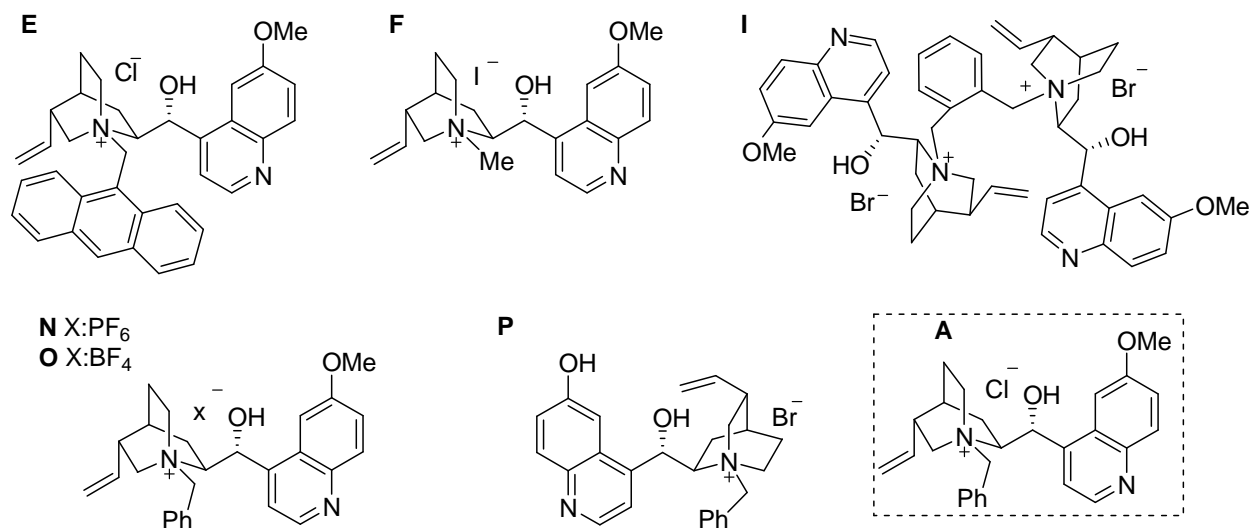
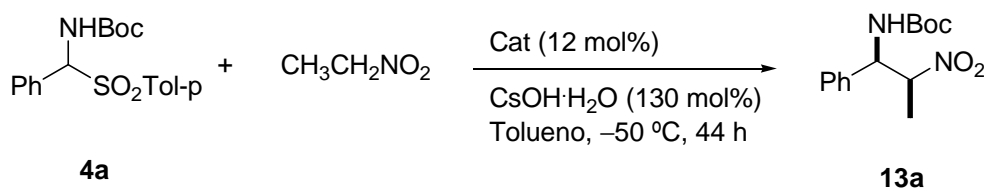


Figura 10. Catalizadores de tranferencia de fase sintetizados para la reacción de aza–Henry.

Como reacción modelo sobre la que evaluar la influencia de la estructura de los nuevos catalizadores se eligió la reacción de aza–Henry entre la α -amino sulfona **4a** y el nitroetano (*Tabla 14*). De las sales estudiadas tanto el catalizador **E** (entrada 2) como el catalizador **N** (entrada 3) aportaron resultados comparables a los de la sal de quininio **A**, observándose un incremento de la enantioselectividad para el aducto *sin* en ambos casos. El resto de catalizadores se caraterizaron por la ausencia total de reactividad.

¹³⁴ Para la síntesis de este catalizador, ver: *Parte experimental*, pag. 161.

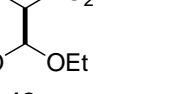
Tabla 14. Reacción de aza-Henry entre nitroetano y la *N*-Boc α -amino sulfona **4a** catalizada por diversos derivados de los alcaloides de la Cinchona^a



Entrada	Cat.	Conv. (%)	<i>Syn:anti</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	A	>95	93:7	94
2	E	85	95:5	97
3	N	86	90:10	97
4	O	75	90:10	90
5	G	N.R. ^d	—	—
6	H	N.R.	—	—
7	I	N.R. ^d	—	—
8	M	N.R.	—	—

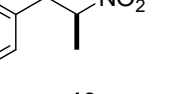
^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol en tolueno anhidro (1.5 mL) empleando 5 equivalentes de nitroetano bajo atmósfera inerte de nitrógeno. ^b Determinado por ¹H-RMN y HPLC. ^c Exceso enantiomérico del aducto *sin* determinado por HPLC (Chiralpack IA; hexano:iPrOH 98:2; 0.5 mL/min, 210 nm). ^d No se observó reacción tampoco al emplear la α -amino sulfona **1h**.

A pesar de que los mejores resultados obtenidos fueron similares a los obtenidos con el catalizador **A**, se decidió ensayar los catalizadores **E** y **N** en otras reacciones de adición y comprobar si el comportamiento era general. En la *Figura 11* se encuentran recogidos los resultados obtenidos, para una serie de aductos obtenidos en las condiciones óptimas de reacción con los catalizadores **E** y **N** y los datos obtenidos anteriormente con **A**.



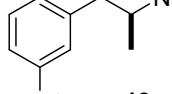
18a

	<i>sin:anti</i>	ee(%)
Cat E :	63:27	n.d.
Cat A :	83:17	n.d.



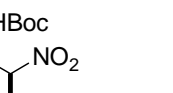
13e

	<i>sin:anti</i>	ee (%)
Cat N :	85:15	80
Cat E :	90:10	95
Cat A :	73:23	87



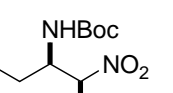
13g

	<i>sin:anti</i>	ee (%)
Cat E :	66:34	70
Cat A :	75:25	77



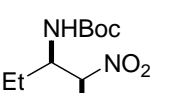
18k

	<i>sin:anti</i>	ee (%)
Cat E :	76:23	>99
Cat A :	90:10	>99



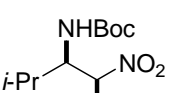
13i

	<i>sin:anti</i>	ee (%)
Cat E :	95:5	91
Cat A :	90:10	90



13j

	<i>sin:anti</i>	ee (%)
Cat E :	95:5	>90
Cat A :	94:6	>90



13l

	<i>sin:anti</i>	ee (%)
Cat E :	70:30	95
Cat N :	68:32	91
Cat A :	67:33	92

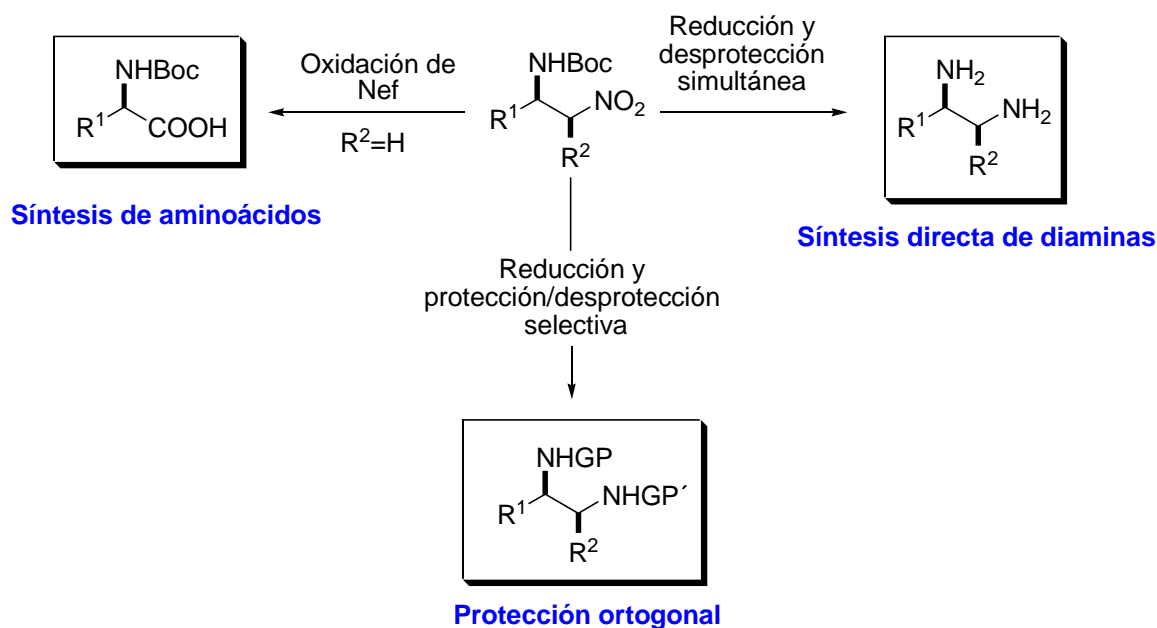
Figura 11. Comparación de los resultados de la selectividad observada en la síntesis de aductos de aza-Henry, empleando el catalizador **A** y algunos de los sintetizados porsteriormente.

El empleo del catalizador **E** resultó beneficioso en la adición de nitroetano en casos selectos como, por ejemplo, los aductos **13e** y **13i** en los que la selectividad *sin* se incrementó manteniendo o elevando el exceso enantiomérico a costa de una ralentización de la reacción (transformaciones en torno al 50% tras 44 horas de reacción). En la adición del 1,1-dietoxi-2-nitroetano catalizada por **E** el efecto observado fue el opuesto ya que se detectó un notable descenso en la relación diastereomérica en los aductos **18a** y **18k**. Asimismo, el prometedor incremento de la selectividad alcanzado en la reacción de **4a** catalizada por **N** (Tabla 14, entrada 2) no resultó ser extensible al resto de aductos.

Teniendo en cuenta todos estos resultados, parece difícil poder diseñar un catalizador de transferencia de fase que resulte ser completamente eficaz en la reacción de aza-Henry entre cualquier nitroalcano y cualquier α -amino sulfona. No obstante y hasta la fecha, se puede concluir que el cloruro de *N*-bencil quininio **A**, empleado inicialmente, reúne los requisitos estructurales y funcionales óptimos para garantizar selectividades y conversiones buenas de manera general.

3.3.4 Aplicación del método: Elaboración de aductos

Las β -nitroaminas obtenidas en reacciones de aza-Henry asimétricas son intermediarios que poseen un elevado potencial sintético ya que pueden ser fácilmente transformadas en los correspondientes α -aminoácidos ($R^2=H$) o 1,2-diaminas ópticamente activas a través de una reacción de oxidación¹³⁵ o de reducción del grupo nitro respectivamente (*Esquema 54*)¹³⁶.



Esquema 54. Esquema de la versatilidad sintética de los aductos de reacción de aza-Henry.

Además de estar presente en numerosos productos naturales con propiedades biológicas y medicinales importantes¹³⁷, la funcionalidad 1,2-diamina es frecuente en campos de gran interés como la quimioterapia o la síntesis peptídica¹³⁸. Pueden ser empleadas como auxiliares quirales en síntesis estereoselectiva, como ligandos en complejos organometálicos en catálisis asimétrica¹³⁹ o como organocatalizadores¹⁴⁰. Es por ello que el desarrollo de

¹³⁵ Para revisiones sobre la oxidación de Nef, ver: (a) Pinnick, H. W. *Org. React.* **1990**, 38, 655–792. (b) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1017–1047. Para métodos de síntesis de sustratos derivados de la funcionalidad nitro, ver: Ballini, R.; Palmieri, A.; Righi, P. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12099–12121.

¹³⁶ Para una revisión de métodos de preparación de 1,2-diaminas y 1,2-diaminoácidos basados en la reacción de aza-Henry catalítica y asimétrica, ver: Wectermann, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 151–153.

¹³⁷ Bennani, Y. L.; Hanessian, S. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3161–3195.

¹³⁸ (a) Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2580–2627. (b) Michalson, E. T.; Szmuszkowicz, J. *Prog. Drug. Res.* **1989**, 33, 135–149.

¹³⁹ (a) Kiyohara, H.; Nakamura, R.; Matsubara, R.; Kobayashi, S. (b) Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7993–7995 y referencias aquí citadas. (c) Muniz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44,

métodos para la síntesis de diaminas vecinales ópticamente enriquecidas ha sido objeto de numerosos estudios en los últimos años siendo prácticamente inexistentes los que proporcionan 1,2-dialquil diaminas¹⁴¹.

Una vez comprobada la generalidad de nuestra reacción de aza-Henry para una gran variedad de α -amino sulfonas (provenientes tanto de aldehídos aromáticos como enolizables) y de nitroalcanos, se llevaron a cabo diferentes transformaciones sobre las β -nitroaminas ópticamente enriquecidas para dotar de un auténtico valor sintético al proceso.

3.3.4.1 Síntesis 1,2-diaminas enantiopuras

Empleando métodos descritos en la bibliografía se procedió a transformar las β -nitroaminas ópticamente enriquecidas en 1,2-dialquil diaminas vecinales comprobando que se podía realizar selectivamente la reducción del grupo nitro y posterior protección de la amina libre, o bien acceder directamente a las 1,2-diaminas libres en una reacción de reducción y desprotección en un solo paso (*Esquema 55*).

El aducto *sin* **13l**, aislado mediante columna cromatográfica de una mezcla *sin:anti* (67:33), fue sometido a condiciones de hidrogenólisis y posteriormente transformado en la diamina diprottegida **21l**, más estable, con un buen rendimiento global para los dos pasos. La reacción llevada a cabo en las mismas condiciones de hidrogenación en presencia de ácido proporcionó, en un solo paso, el hidrocloreto de la diamina **22l** con rendimientos prácticamente cuantitativos. Un valor intrínseco importante de la reacción de aza-Henry, es que las dos funcionalidades que incorporan el nitrógeno, la amina *N*-Boc protegida y el grupo nitro, se pueden tratar de forma independiente dando lugar a protecciones ortogonales muy interesantes desde un punto de vista sintético. Por ejemplo, la reducción del grupo nitro en el aducto **20k** empleando Ni (Raney)¹⁴² y posterior protección de la amina e hidrólisis del ester

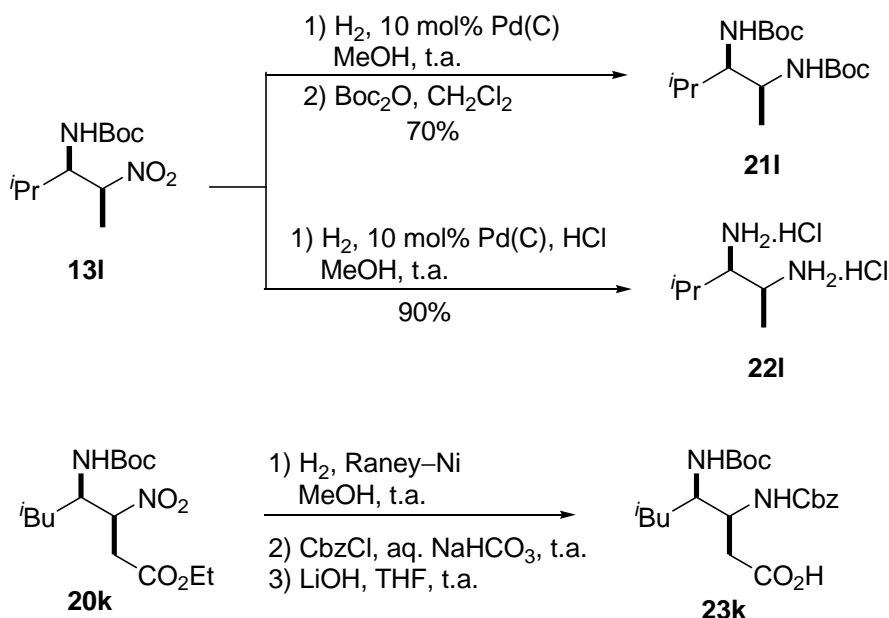
6622–6627. (d) Gille, S.; Cabello, N.; Kizirian, J. C.; Alexakis, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1045–1047 y referencias aquí citadas. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1615–1617. (e) Lowden, C. T.; Mendoza, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 979–982.

¹⁴⁰ Para algunas contribuciones recientes, ver: (a) Liu, Y.; Melgar-Fernandez, R.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1522–1525 y referencias aquí citadas. (b) Vishnumaya, V.; Singh, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1117–1119.

¹⁴¹ Lucet, D.; Gall, T. L.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580–2627.

¹⁴² La reducción del grupo nitro empleando Pd(C) como catalizador produjo la descomposición parcial del aducto de partida **13k**.

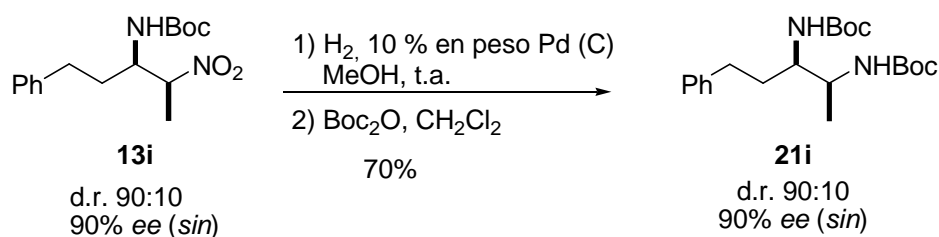
etílico proporcionaron el intermedio sintético altamente funcionalizado **23k**, que es una forma protegida de la 3-aminodeoxiestatina¹⁴³ con un rendimiento no optimizado aceptable (40% global de las tres etapas).



Esquema 55. Producción de diaminas protegidas, ópticamente enriquecidas.

Con el objetivo de descartar fenómenos de pérdida de pureza óptica en alguna de las transformaciones descritas se llevó a cabo la síntesis de la diamina protegida **21i** partiendo del aducto **13i**, y en paralelo la del correspondiente racemato, comprobándose que tanto la relación diastereomérica como el exceso enantiomérico de los aductos se mantenía inalterado (Esquema 56).

¹⁴³ La 3-aminodesoxiestatina es un análogo isostérico modificado de la estatina. Para referencias sobre el tema, ver: (a) Babine, R. E.; Bender, S. L. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1359–1472. (b) Richards, A. D.; Roberts, R.; Dunn, B. M.; Graves, M.; Kay, J. *FEBS Lett.* **1989**, 247, 113–117. (c) Maly, D. J.; Huang, L.; Ellman, J. A. *ChemBiochem* **2002**, 3, 16–37 y referencias aquí citadas.



Esquema 56. Transformación del aducto **13i** en **21i** y confirmación de la retención de pureza óptica.

La configuración absoluta de los productos **21l**, **22l** y **23k**, y por lo tanto de sus precursores inmediatos **13l** y **20k**, se estableció como *sin* (*R*, *S*) por comparación con los datos quirópticos descritos en la bibliografía¹⁴⁴. Debido al escaso número de síntesis asimétricas descritas para este tipo de 1,2-dialquil diaminas y a la discrepancia entre nuestros datos y los descritos en la bibliografía para alguno de los aductos, se decidió confirmar la configuración relativa por análisis de difracción de Rayos X de un monocristal del aducto **20k** (Figura 12). Dicha configuración relativa se confirmó como *sin* y se asumió para el resto de alquil β-nitroaminas obtenidas como productos mayoritarios en la reacción de aza-Henry en base a un mecanismo de reacción uniforme.

¹⁴⁴ Ver: Parte experimental, pag 179.

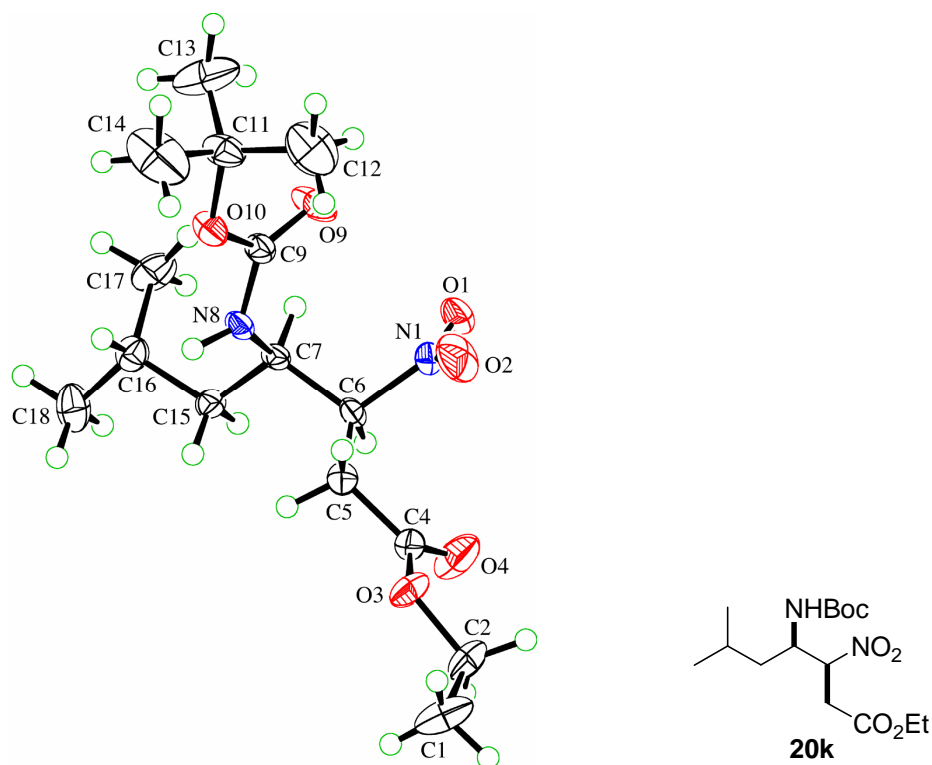


Figura 12. Representación ORTEP de la estructura molecular de la *sin*- β -nitroamina **13k**. (Análisis de rayos x del cristal llevado a cabo en el instituto “Organisch-chemisches“ de la universidad de Zurich por el Doctor Anthony Linden).

Para las restantes β -nitroaminas aromáticas (**13a–13h**) la configuración absoluta se determinó por comparación directa de las propiedades quirópticas y espectroscópicas con las descritas en la bibliografía como se comentó en el apartado 2.4.2.

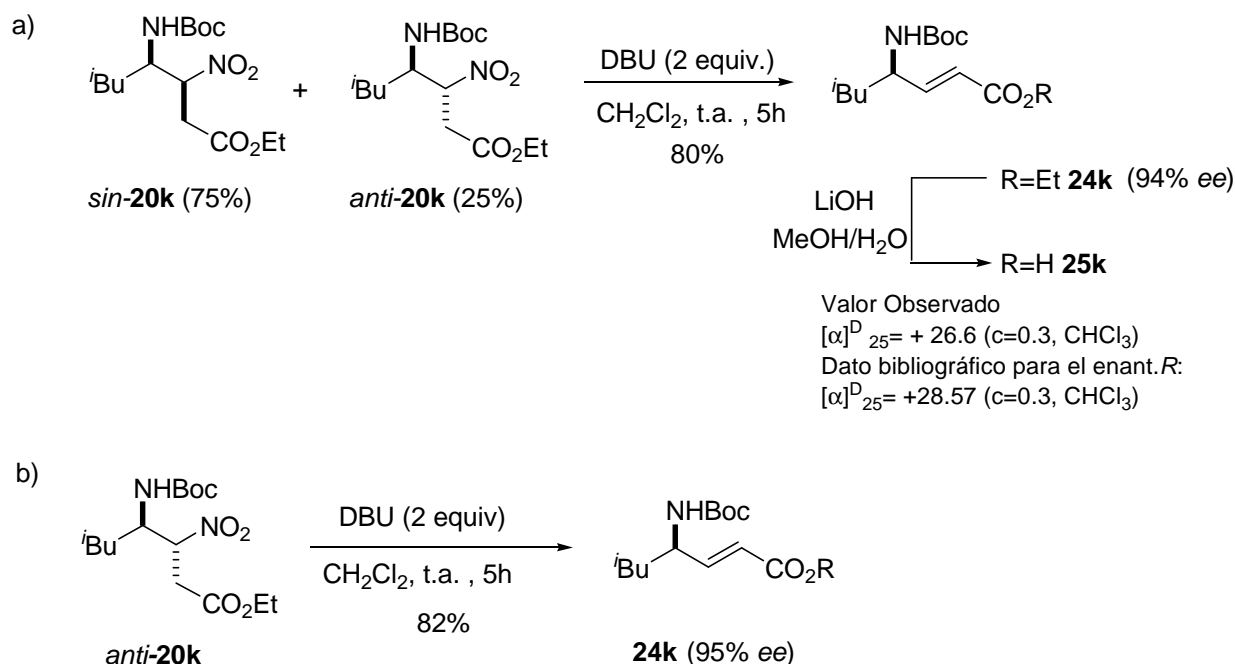
3.3.4.2 Eliminación de ácido nitroso promovida por base: Aplicación a la síntesis de γ -aminoácidos vinílicos

Demostrada la validez de la reacción asimétrica de aza-Henry para la síntesis de 1,2-diaminas ópticamente activas incluyendo, por primera vez, 1,2-diaminas dialquilsustituidas, se decidió extender el valor sintético de las β -nitroaminas explorando otras reacciones que no han sido suficientemente investigadas en el contexto de la reacción de aza-Henry y que por ello no se encuentran incluidas en el *Esquema 54*. Es conocido que la reacción de eliminación del grupo nitro posicionado en beta a un grupo electroatrayente se

promueve fácilmente por base para dar lugar a la eliminación de ácido nitroso¹⁴⁵. Decidimos estudiar la viabilidad de dicho proceso empleando el aducto de reacción **20k** obtenido en la reacción de adición de 3-nitropropionato de etilo a la α -amino sulfona **4k**. En primer lugar se trató la mezcla *sin:anti* (75:25) del aducto **20k** con 2 equivalentes de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en diclorometano a temperatura ambiente. Tras varias horas de reacción se constató que la eliminación del ácido nitroso se producía limpiamente para dar lugar a un único γ -amino ester α,β -insaturado (**24k**) con muy buen rendimiento y excelente enantioselectividad (*Esquema 57*, apartado a). Al someter al aducto *anti*-**20k** (aislado y purificado por cromatografía en columna) a las mismas condiciones de reacción se constató que el curso estereoquímico de la reacción era independiente de la mezcla de diastereómeros *sin:anti* de partida empleada (*Esquema 57*, apartado b) ya que el producto de reacción **24k** se obtuvo con idéntica pureza enantiomérica en ambas reacciones. Con este resultado se confirmó que la configuración absoluta asociada al estereocentro C-NHBoc era la misma en ambos diastereómeros *sin* y *anti* y que por lo tanto la adición del nitroalcano sobre la amina generada *in situ* en condiciones de transferencia de fase procedía con una selectividad π facial casi perfecta. La configuración absoluta del producto **24k** se asignó como *R* mediante la comparación de los datos quirópticos descritos para el ácido **25k** obtenido tras hidrólisis del ester etílico en el aducto¹⁴⁶.

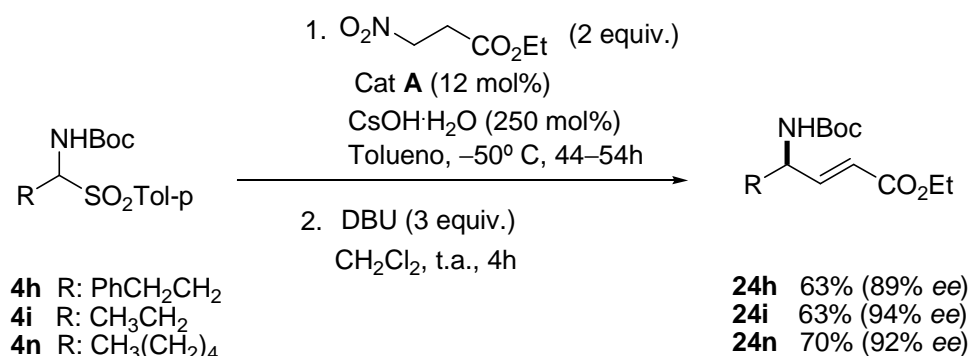
¹⁴⁵ Ono, N. *The nitro group in organic synthesis*; 218–230 (Wiley–VCH: New York, **2001**).

¹⁴⁶ Bang, J. K.; Naka, H.; Teruya, K.; Aimoto, S.; Konno, H.; Nosaka, K.; Tatsumi, T.; Akaji, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10596–10599.



Esquema 57. Reacción de eliminación de ácido nitroso promovida por DBU.

A continuación se procedió a estudiar la generalidad de este proceso empleando varias α -amino sulfonas (Esquema 58). La adición de 3-nitropropionato de etilo se realizó en las condiciones óptimas de reacción descritas anteriormente (2 equivalentes de nitroalcano en lugar de 5) y los crudos de reacción fueron tratados directamente con DBU. Los correspondientes γ -amino ésteres α,β -insaturados **24h**, **24i** y **24m** se obtuvieron con buenos rendimientos globales y excelentes excesos enantioméricos en todos los casos.



Esquema 58. Protocolo para la síntesis de γ -amino ésteres α,β -insaturados, asociado a un proceso organocatalítico.

Esta secuencia de reacción representa un acceso directo a la síntesis de aminoácidos vinílicos de elevada pureza enantiomérica¹⁴⁷ que han sido reconocidos como moduladores eficaces de la estructura secundaria y terciaria de cadenas polipeptídicas¹⁴⁸, fragmentos estructurales presentes en moléculas naturales¹⁴⁹ y además constituyen intermedios versátiles para la síntesis de compuestos de relevancia estructural y biológica.¹⁵⁰ Es importante remarcar que el proceso representado en el *Esquema 58* constituye una nueva estrategia de *umpolung*¹⁵¹ de la reacción de olefinación ya que consiste en la adición formal de un equivalente sintético del anión β -acriloilo en condiciones catalíticas y asimétricas¹⁵².

¹⁴⁷ El acceso a estos compuestos ha sido tradicionalmente llevado a cabo a través de la olefinación de α -amino aldehídos obtenidos a partir de los correspondientes aminoácidos naturales: (a) Gryko, D.; Chalko, J.; Jurczak, J. *Chirality* **2003**, *15*, 514–541. (b) Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121–1162. (c) Kotkar, S. P.; Chavan, V. B.; Sudalai, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1001–1004.

¹⁴⁸ Para ejemplos recientes, ver: (a) Bang, J. K.; Naka, H.; Teruya, K.; Aimoto, S.; Konno, H.; Nosaka, K.; Tatsumi, T.; Akaji, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10596–10599. (b) Grison, C.; Coutrot, P.; Geneve, S.; Didierjean, C.; Marraud, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10753–10764. (c) Baldauf, C.; Günther, R.; Hofmann, H. – J. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2573–2588.

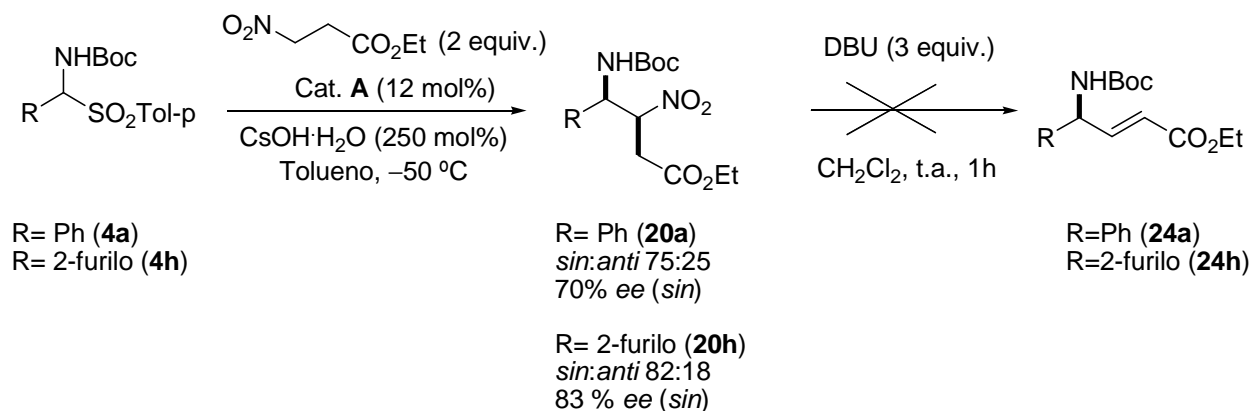
¹⁴⁹ (a) Fusetani, N.; Matsunaga, S.; Matsumoto, H.; Takebayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7053–7054. (b) Coleman, J. E.; Dilip de Silva, E.; Kong, F.; Andersen, R. J. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 10653–10662. (c) Wolin, R. L.; Santillán, A., Jr.; Barclay, T.; Tang, L.; Venkatesan, H.; Wilson, S.; Lee, D. H.; Lovenberg, T. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4493–4509. (d) Swarna, V. M.; Undem, B. J.; Korlipara, V. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *17*, 890–894.

¹⁵⁰ Peptidos isostéricos: (a) Thoen, J. C.; Morales–Ramos, A. I.; Lipton, M. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4455–4458. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Landa, A.; Esnal, E.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4180–4186. (c) Broady, S. D.; Rexhausen, J. E.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1083–1094. Iminoazúcares: (a) Hulme, A. N.; Montgomery, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7649–7653. Receptores de glutamato: (a) Oba, M.; Koguchi, S.; Nishiyama, K.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9359–9363. (b) Daunan, P.; Saint–Fuscien, C. D.; Acher, F.; Prèzeau, L.; Brabet, I.; Pin, J.; Dodd, R. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 129–133. (c) Dauban, P.; Saint–Fuscien, C. D.; Dodd, R. H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7589–7600. Amino ácidos: (a) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301–6311. (b) Jumnah, R.; Williams, J. M. J.; Williams, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6619–6622. (c) Bower, J. F.; Jumnah, R.; Williams, A. C.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1411–1420. (d) Burgess, K.; Liu, L. T.; Pal, B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4758–4763. Alcaloides: (a) Magnus, P.; Lacour, J.; Coldham, I.; Mugrager, B.; Bauta, W. B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11087–11110. (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1173–1094. Carbohidratos: Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 444–458.

¹⁵¹ Para revisiones del tema, ver: (a) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 639–649. (b) Hase, T. A. *Sintones* (Ed. John Wiley: New York, **1987**).

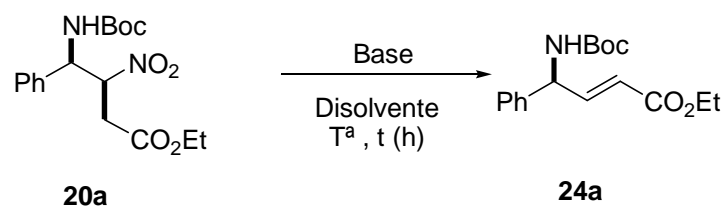
¹⁵² A nuestro entender, la eliminación de ácido nitroso para dar alquenos promovida por base solo ha sido empleada en estrategias racémicas: Adiciones de Michael al β -nitroacriloato de etilo: Patterson, J. W.; McMurphy, J. E. *Chem. Commun.* **1971**, 488–489. Reacciones Henry y Michael de nitroalcanos: (a) Seebach, D.; Hoekstra, M. S.; Protschuck, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 321–322. (b) Mori, K.; Kitahara, T. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2935–2944. (c) Ballini, R.; Fiorini, D.; Palmieri, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7027–7029. (d) Bakuzis, P.; Bakuzis, M. L. F.; Weingartner, T. F. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2371–2374. (e) Ballini, R.; Bosica, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4213–4222. Alquilación de nitroésteres: Seebach, D.; Henning, R.; Mukhopadhyay, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 1705–1720. Reacción de Diels–Alder: Danishesfsky, S.; Prisybilla, M. P.; Hiner, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2918–2920.

Esta metodología, sin embargo, se encuentra limitada al empleo de precursores de imina alifáticos. Al emplear la secuencia de reacción previamente descrita (*Esquema 58*) partiendo de las α -amino sulfonas **4a** y **4h**, se observó la formación de los productos de adición de aza-Henry (**20a** y **20h**, *Esquema 59*), pero el tratamiento de los crudos de reacción con DBU condujo a la descomposición total de los β -nitroamino esterres.



Esquema 59. Reacción de adición de 3-nitropropionato de etilo a α -amino sulfonas aromáticas, seguida de tratamiento con DBU.

Aparentemente, los productos **20a** y **20h** no son estables en las condiciones de reacción planteadas para el proceso de eliminación de ácido nitroso. Aunque se llevaron a cabo intentos de optimización de esta etapa, sobre el aducto **20a** aislado, empleando distintas bases de Brønsted, disolventes y temperaturas, todos ellos desembocaron sistemáticamente en la descomposición del producto de partida **20a** (*Tabla 15*).

Tabla 15. Estudio de la reacción de eliminación de ácido nitroso del aducto **20a**^a.

Entrada	Base	Disolv.	T(°C)	T(h)	Conv. (%) ^b
1	DBU (1.5 equiv)	CH ₂ Cl ₂	t. a.	1	descomp.
2			0	1	descomp.
3			-30	1	descomp.
4		THF	t. a.	1.5	descomp.
5		Tolueno	t. a.	1.5	descomp.
6	DIPEA (1.5 equiv.)	CH ₂ Cl ₂	-78	1	0.
7			-50	1	0
8			t. a.	1	0
9	DIPA (3 equiv.)	CH ₂ Cl ₂	t. a.	1	15%
10			t. a.	4	descomp.
11	DIPA (3 equiv.)	DMSO	t. a.	15	descomp.
12	NaH (1.5 equiv.)	THF	0	0.5	descomp.
13	NaBH ₄	EtOH	t. a.	8	0
14			reflujo	2	descomp.
15	Silica gel	EtOAc	t. a.	24	0

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.2 mmol en 1 mL de disolvente, bajo atmósfera inerte de nitrógeno. ^b Determinado por H-RMN.

Comprobamos que a tiempos cortos de reacción (entrada 9) se observaba la formación de un doble enlace indicando posiblemente la presencia del aducto **24a**. Sin embargo dicho producto desaparecía a medida que avanzaba la reacción y una vez desaparecida la totalidad del ester de partida **20a**, en el crudo de reacción solo se apreciaban productos de descomposición como el benzaldehído. La presencia de este último producto sugiere algún

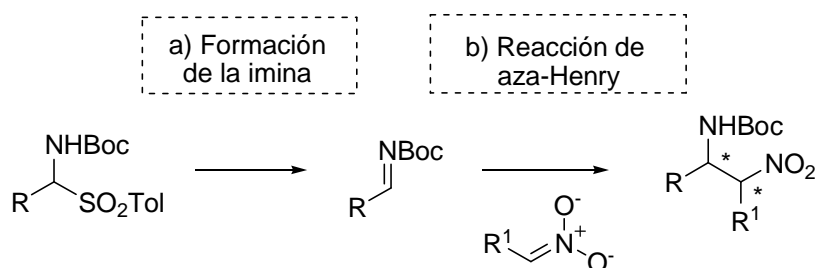
tipo de isomerización del doble enlace producida por retroadición a la *N*-Boc imina correspondiente y posterior hidrólisis de la misma.

3.4 Propuesta de mecanismo de reacción

La reacción de aza-Henry asimétrica estudiada se caracteriza por transcurrir en dos etapas de reacción en un medio altamente heterogéneo, por lo que cualquier consideración relacionada con la deducción de su mecanismo entraña ciertas dificultades. A pesar de la complejidad del sistema, decidimos abordar el estudio mecanístico de la reacción. La combinación de algunas observaciones experimentales junto con estudios cinéticos y teóricos nos ha permitido proponer un mecanismo general que describe el papel que desempeñan tanto los reactivos, como la base externa añadida y el catalizador, así como identificar la estructura que explica el estereocontrol.

3.4.1 Observaciones experimentales

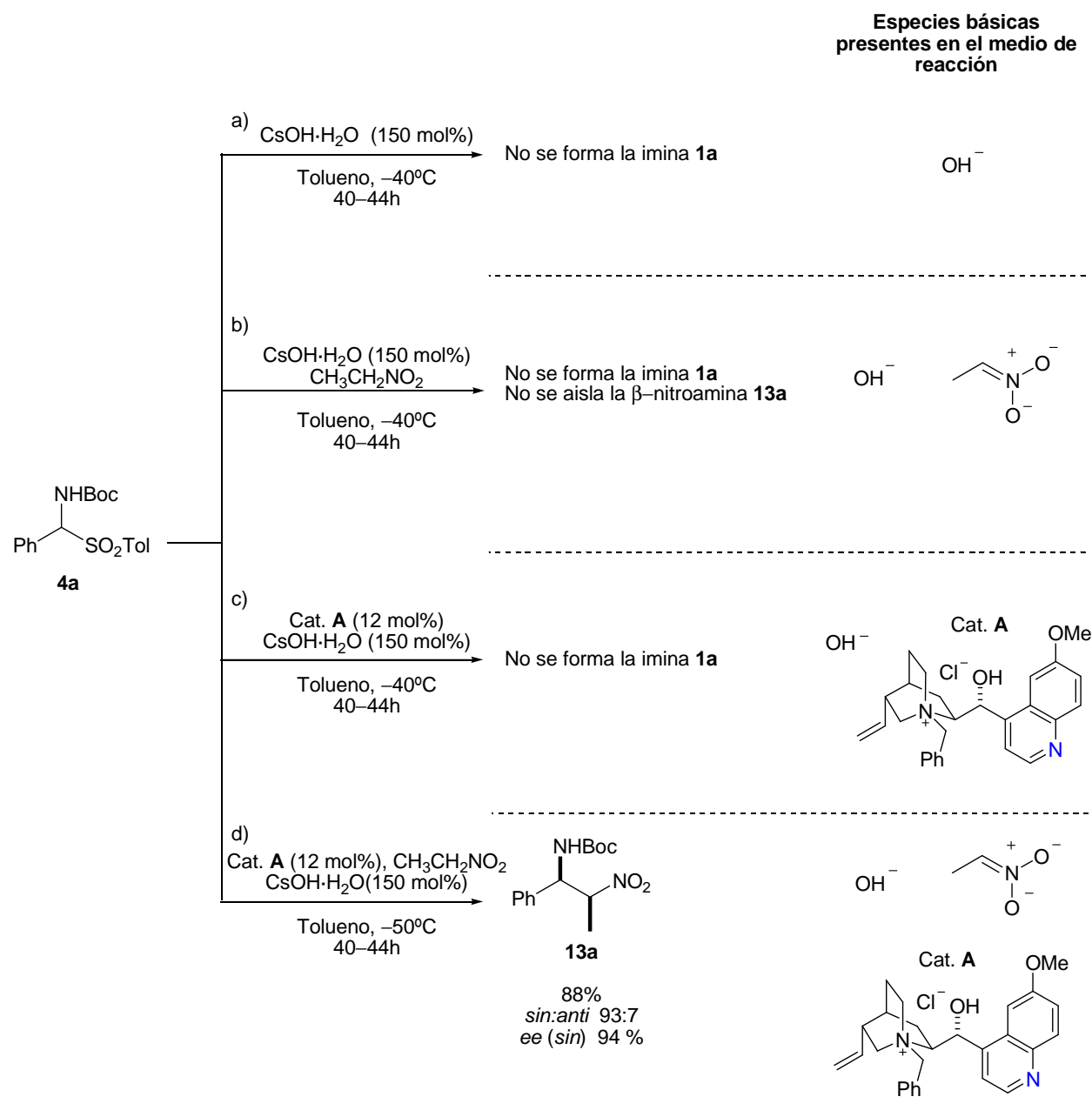
En primer lugar, se consideró que el proceso transcurre en dos etapas independientes, una primera etapa de formación de la imina, seguida de la reacción de aza-Henry propiamente dicha, en la que se produce la transferencia de quiralidad (*Esquema 60*).



Esquema 60. Reacciones de formación de la imina, a partir de la α-amino sulfona, y de aza-Henry.

a) Formación de las iminas a partir de las α-amino sulfonas correspondientes

Se comenzó por estudiar el mecanismo de formación de las iminas, desde los precursores correspondientes, que consiste en la eliminación de ácido sulfinico promovida por base. Para esclarecer el papel que juega cada uno de los componentes de la reacción en dicho proceso se llevaron a cabo los ensayos que se muestran a continuación (*Esquema 61*).



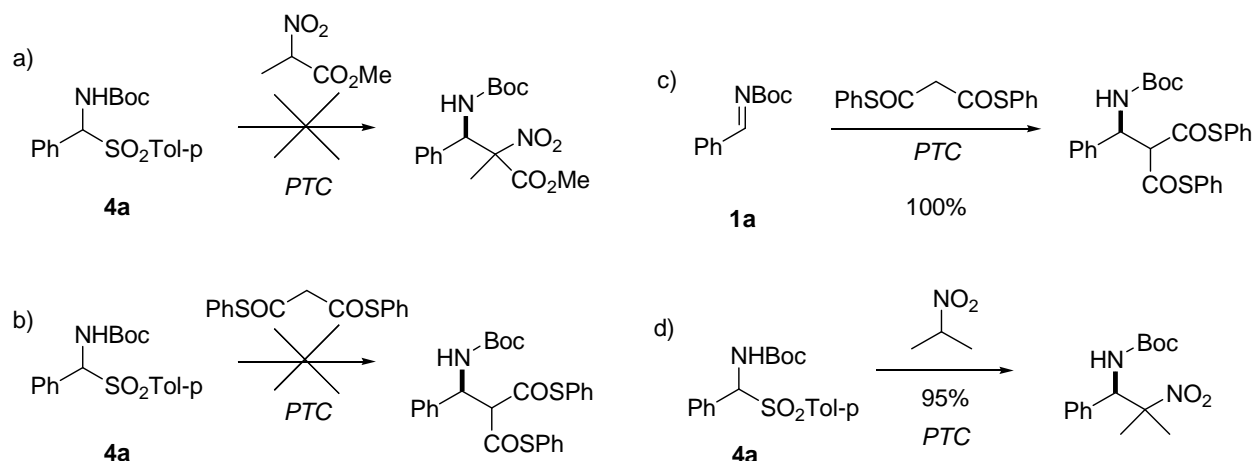
*Esquema 61. Estudio de la reacción de formación de la imina **1a** a partir de la amino sulfona **4a** en condiciones de transferencia de fase.*

De estos experimentos se desprenden las siguientes conclusiones: 1) los aniones OH^- aportados por la base inorgánica no son capaces por sí solos, en las condiciones de reacción ensayadas, de promover la formación de las iminas desde las α-amino sulfonas correspondientes (*Esquema 61, a*), 2) los aniones del nitronato de Cs tampoco promueven el proceso de formación de las iminas correspondientes ni la posterior adición de nitronato que desembocaría en la formación del aducto **13a** racémico (*Esquema 61, b*), 3) la presencia de

CsOH·H₂O y del catalizador de transferencia de fase en el medio de reacción no promueve la formación de la imina (*Esquema 61, c*), y 4) la generación *in situ* de las iminas requiere, además de la base inorgánica, la presencia tanto del catalizador de transferencia de fase como del nitroalcano (*Esquema 61, d*). Estos datos sugieren que la especie básica, responsable de la formación de la imina es de carácter orgánico, presumiblemente un nitronato orgánico generado en el medio de reacción.

Otro dato a tener en cuenta es que en todos aquellos casos en los que se examinó el curso de la reacción entre la α -amino sulfona correspondiente y el nitroetano (*Esquema 60, d*) mediante ¹H-RMN, no fue posible detectar señales correspondientes a la *N*-Boc imina, lo que indicaría que su formación es más lenta que su desaparición en la posterior reacción de aza-Henry. Cabe destacar que el empleo de cantidades superiores a las habituales de CsOH·H₂O (por encima de 2 equivalentes) no afectó en ningún caso al curso de la reacción. Este dato experimental nos permitió asegurar la reproducibilidad de los resultados estereoquímicos independientemente de la cantidad de base inorgánica empleada y apoya la hipótesis de que la base implicada en la formación de la imina sea de carácter orgánico.

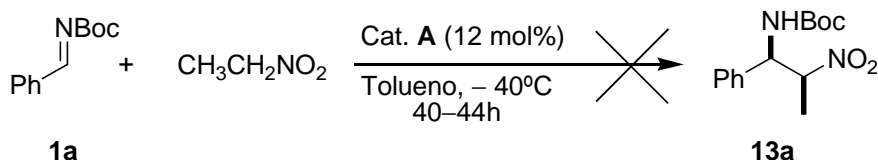
Por otro lado, resultó revelador comprobar que la reacción de nucleófilos como el 2-metilnitroacetato de metilo y el malonato de tiofenilo con la α -amino sulfona **4a** no se producía en las condiciones de transferencia de fase optimizadas (*Esquema 62, a y b*) y, sin embargo, se producía si se efectuaba sobre la *N*-Boc imina preformada (*Esquema 62, c*). La ausencia de reactividad empleando las α -amino sulfonas no puede atribuirse a una menor nucleofilia de las especies, comparada con la del nitroetano, sino posiblemente a la menor basicidad de los aniones del 2-metilnitroacetato de metilo y del malonato de tiofenilo incapaces de promover la eliminación del ácido sulfinico en las α -amino sulfonas de partida. Este dato corrobora la implicación directa de las bases conjugadas de los nucleófilos en el proceso de formación de la imina *in situ*. Además, el posible efecto estérico asociado en el caso de la adición del 2-metilnitroacetato de metilo había quedado descartado ya que la reacción con 2-nitropropano, que presenta una congestión estérica comparable, y menor acidez relativa, se había producido de manera satisfactoria (*Esquema 62, d*).



Esquema 62. Ausencia de reactividad del 2-metilnitroacetato de metilo y del malonato de tiofenilo frente a la reacción llevada a cabo con 2-metilnitropropano. (PTC: 12 mol % Cat. A, 5 equiv. de nitroalcano o de malonato de tiofenilo, 150 mol % CsOH·H₂O, en tolueno a -50 °C).

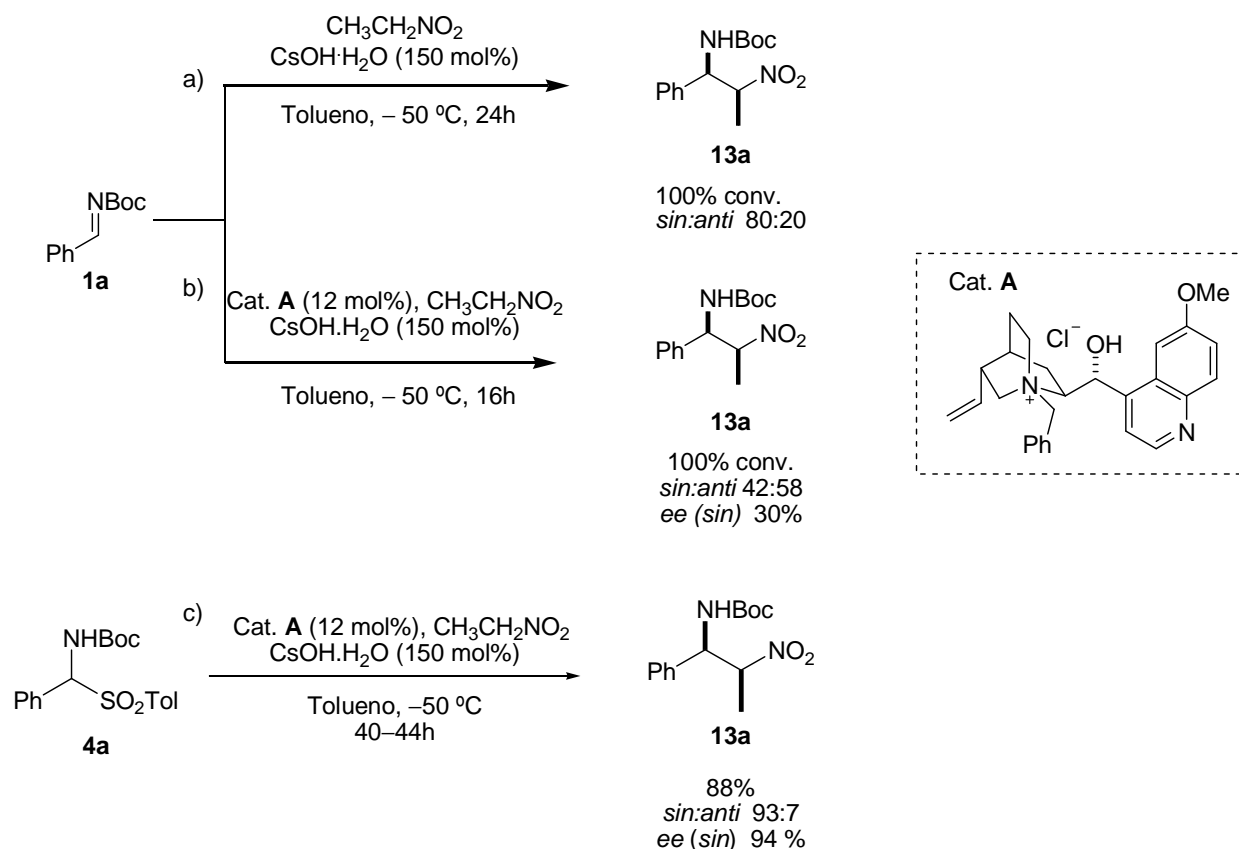
b) Reacción de aza-Henry: Transferencia de quiralidad

En primer lugar, se comprobó que el cloruro de *N*-benzil quininio por si solo no era capaz de promover la reacción de adición de nitroetano, lo que descarta la catálisis básica como mecanismo (Esquema 63).



Esquema 63. Ausencia de transformación en presencia del catalizador A.

Seguidamente, comparamos el comportamiento del sistema al llevar a cabo la reacción desde la imina preformada **1a** o desde el precursor correspondiente **4a**. El tratamiento de la imina **1a** con CsOH·H₂O en presencia de nitroetano y en ausencia de catalizador de transferencia de fase en tolueno a baja temperatura produjo la β-nitroamina racémica correspondiente de forma cuantitativa (Esquema 64, a). La reacción llevada a cabo partiendo de la imina **1a**, en presencia del catalizador A y de CsOH·H₂O, produjo también la β-nitroamina **13a**, si bien el grado de enantiocontrol alcanzado diferió del obtenido al emplear la α-amino sulfona **4a** (comparar las reacciones b) y c) del esquema 64).



Esquema 64. Reacciones de aza-Henry partiendo de la *N*-Boc imina **1a** y la α -amino sulfona **4a**.

De estos dos ensayos se desprende que el excelente grado de enantiocontrol asociado al empleo de condiciones de transferencia de fase en la reacción está estrechamente ligado al empleo de la α -amino sulfona **4a** como sustrato de partida. En la reacción llevada a cabo partiendo de la imina **1a**, la presencia de cantidades de imina estequiométricas en el medio de reacción amplificaría los efectos de adición racémica no deseada y explicaría la notable pérdida de enantioselectividad observada. Si la etapa limitante es la formación de la imina **1** a partir del precursor **4**, la posterior reacción de aza-Henry catalítica y enantioselectiva transcurriría en presencia de una concentración efectiva del catalizador **A**, respecto a la imina **1**, elevada¹⁵³.

¹⁵³ Para fenómenos similares de incremento de la enantioselectividad asociados al empleo de α -amino sulfonas como precursores imínicos, ver: Deng, L.; Shih, H.-W.; Song, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 603–606.

Propuesta mecanística

Todos los datos experimentales obtenidos, nos invitaron a proponer el mecanismo de reacción representado en la *Figura 13*¹⁵⁴. En la primera etapa de la reacción, una molécula de nitronato de Cesio generada en la fase sólida o en la interfase es capaz de transferirse a la fase orgánica (líquida) por intercambio con el par iónico de cloruro de *N*-bencilquininio. El nitronato de *N*-bencil quininio resultante actúa como base, al promover la eliminación del ácido sulfinico y generar la *N*-Boc imina, y como nucleófilo en la etapa de adición que transcurre únicamente en disolución y es en la que se produce la transferencia de quiralidad.

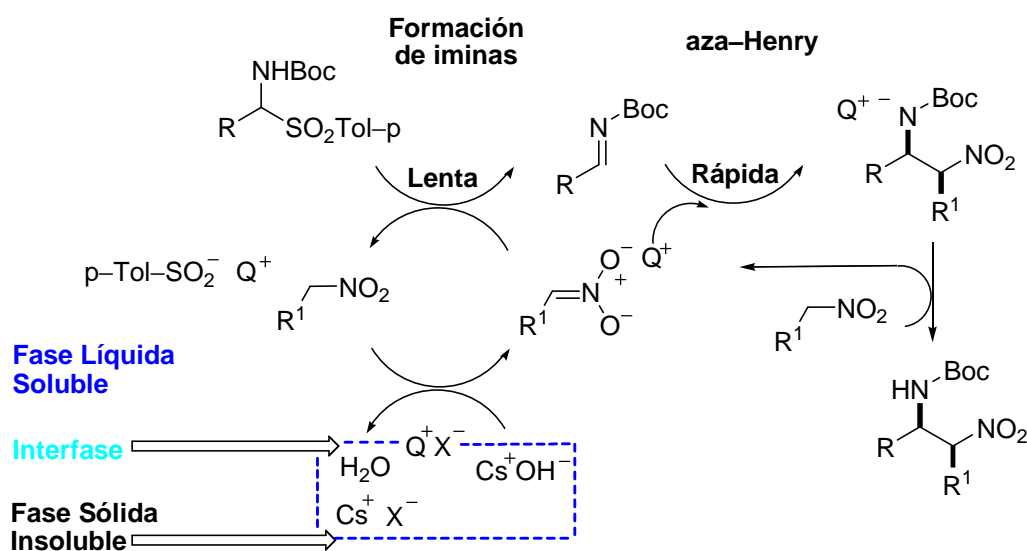


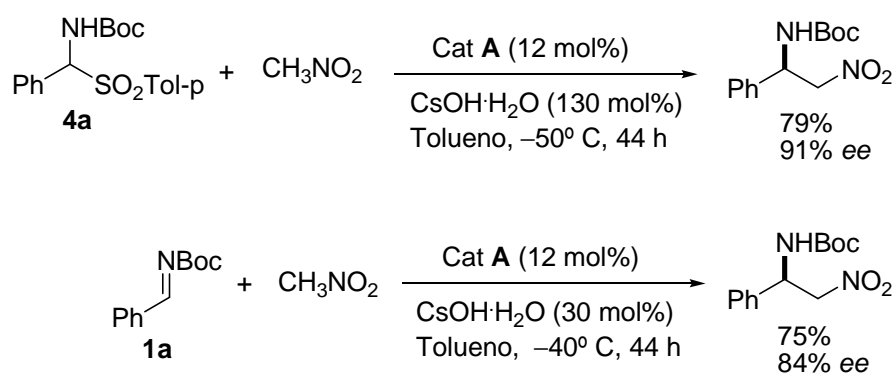
Figura 13 Representación general del mecanismo de reacción de aza-Henry en condiciones de transferencia de fase empleando α-amino sulfonas.

3.4.2 Estudios cinéticos

Para profundizar más en el mecanismo de reacción y apoyar con más evidencias experimentales la propuesta mecanística realizada en el apartado anterior, se llevó a cabo un estudio cinético para determinar la molecularidad de la reacción. Dada la gran heterogeneidad que caracteriza un sistema bifásico sólido-líquido como el nuestro resulta muy complicado

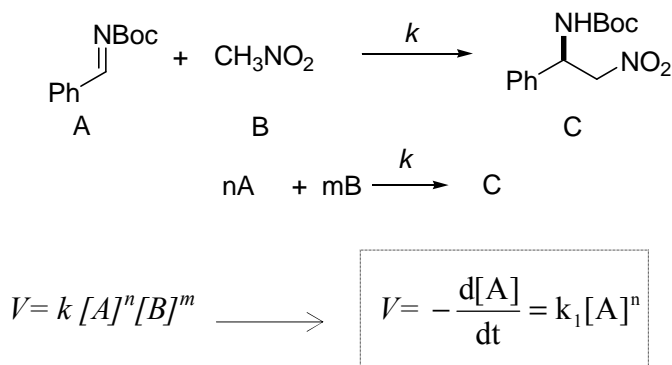
¹⁵⁴ Para propuestas mecanísticas relacionadas, en reacciones catalíticas de transferencia de fase, ver: (a) Reacción de Mannich: Marianacci, O.; Micheletti, G.; Bernardi, L.; Fini, F.; Fochi, M.; Pettersen, D.; Sgarzani, V.; Ricci, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8338–8351. (b) Reacción de Strecker: Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Fini, F.; Pettersen, D.; Ricci, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9869–9872.

llevar a cabo medidas de tipo cinético sin descartar un gran error. Teniendo en cuenta que las α -amino sulfonas de partida son prácticamente insolubles en tolueno, valoramos la posibilidad de prescindir de la etapa de formación de las iminas y estudiar la reacción de aza-Henry partiendo de la *N*-Boc imina **1a**, ya que ésta transcurre formalmente en disolución. Para ello comprobamos, en primer lugar, que la reacción de la *N*-Boc imina **1a** y nitrometano, a una temperatura de -40°C y en presencia de cantidades mínimas de base inorgánica la reacción de aza-Henry producía la β -nitroamina deseada con un exceso enantiomérico comparable al obtenido en la correspondiente reacción llevada a cabo partiendo de la α -amino sulfona (*Esquema 65*).



Esquema 65. Paralelismo entre la reacción llevada a cabo con y sin previa generación de la imina en el medio de reacción siendo el nitroalcano nitrometano.

Una vez establecidas las bases para el experimento, se siguió el siguiente desarrollo matemático partiendo de la ecuación general definida para la velocidad de reacción (v) (*Ecuación 1*). Según dicha ecuación, manteniendo constante la concentración de uno de los reactivos ($[B]=\text{cte}$) se obtiene una expresión que permite establecer el orden de dependencia (n) respecto del otro reactivo (A) como función de la variación de la concentración de dicho reactivo ($[A]$) y del tiempo (dt).



Ecuación 1. Velocidad de reacción expresada en función de la [A] cuando [B]^m permanece constante.

Para reacciones de primer orden respecto al reactivo A (n=1) la *ecuación 1* conduce a la *ecuación 2*, de la que se desprende que la representación de $-\ln([A]/[A]_0)$ frente al tiempo será una recta cuya pendiente corresponderá a la constante cinética de la reacción k_1 .

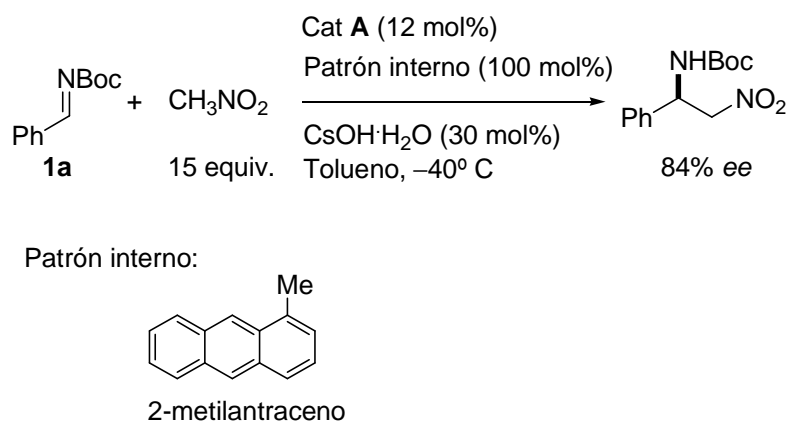
$$V = -\frac{d[A]}{dt} = k_1 [A] \quad \text{ó} \quad -\frac{d[A]}{[A]} = k_1 dt \quad \longrightarrow \quad -\int_{[A]_0}^{[A]} \frac{d[A]}{[A]} = k_1 \int_0^t dt$$

$$-\ln [A] + \ln [A]_0 = k_1 t \quad \Rightarrow \quad \boxed{-\ln \left(\frac{[A]}{[A]_0} \right) = k_1 t}$$

Ecuación 2. Desarrollo matemático aplicado a la ecuación de la velocidad (Ecuación 1).

En primer lugar se determinó el orden de reacción respecto a la fenil *N*-Boc imina **1a**. Para ello se empleó un gran exceso de nitrometano (15 equiv.) respecto a la imina, un 12 mol % de catalizador **A**, y cantidades subestequiométricas (30 mol %) de base inorgánica (*Esquema 66*)¹⁵⁵.

¹⁵⁵ Para descripción detallada ver: *Parte experimental*, pag. 186.



Esquema 66. Condiciones de reacción para la determinación del orden de reacción respecto a la *N*-Boc imina **1a**.

El curso de la transformación se siguió por ^1H -RMN, monitorizando la desaparición de la imina **1a** respecto del 2-metilantraceno, empleado como patrón interno, hasta alcanzar valores máximos de conversión de 78%. La representación de la transformación ($-\ln [\mathbf{1a}]/[\mathbf{1a}]_0$) respecto al tiempo (t) nos indicó que la reacción era de primer orden respecto a la imina ($R^2=0.9906$, Figura 14).

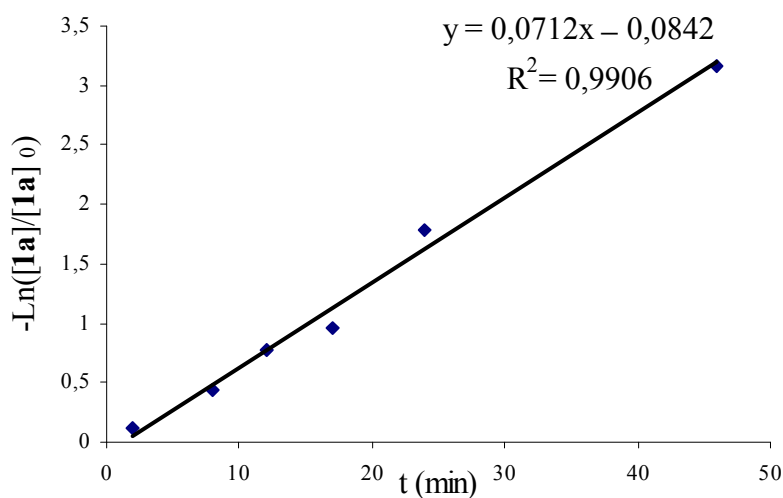


Figura 14

Con el objetivo de constatar que nuestro diseño era representativo de la etapa de adición enantioselectiva de nitrometano, se midió el exceso enantiomérico del producto de adición aislado una vez finalizada la reacción, comprobando que el exceso enantiomérico era del 84%.

El orden de reacción en el catalizador se estableció de manera similar. Se llevaron a cabo cuatro experimentos en presencia de distintas cargas de catalizador (7, 12, 18 y 25% molar (*Figura 15*) correspondiendo la pendiente asociada a cada una de estas rectas a la k_{obs} de cada reacción (*Ecuación 3*). La representación de estos valores respecto de las cargas de catalizador empleadas produjeron la recta de la *Figura 16* ($R^2 = 0.9946$), indicando el primer orden de dependencia respecto del catalizador.

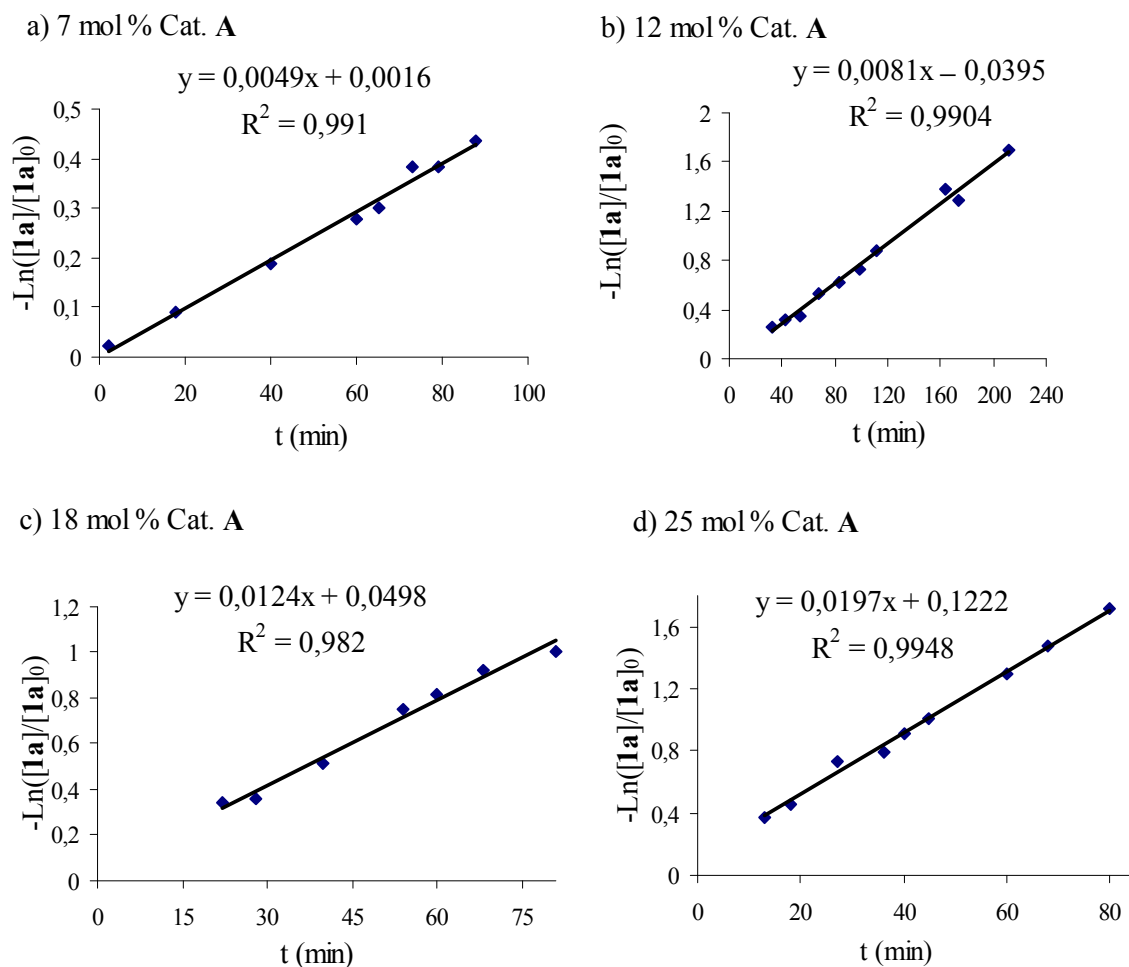
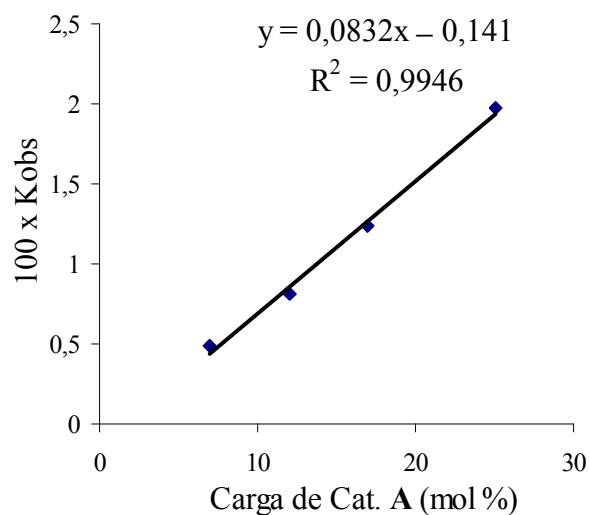


Figura 15

*Figura 16*

Lamentablemente, debido al carácter altamente volátil del nitrometano, no pudimos determinar el orden de reacción asociado a este reactivo. Los ensayos llevados a cabo monitorizando la aparición del producto de reacción tampoco aportaron resultados congruentes debido a la baja solubilidad de la β -nitroamina **13a** en tolueno¹⁵⁶.

Estos datos nos permiten afirmar que en la etapa de transferencia de la quiralidad (reacción de aza-Henry) se encuentran involucradas únicamente una molécula de imina y una molécula de catalizador.

¹⁵⁶ Para dificultades similares en la determinación del orden de reacción debidas a problemas de solubilidad, ver: Inokuma, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9413–9419.

3.4.3 Métodos computacionales

Habiendo demostrado el primer orden de dependencia respecto de la imina y del catalizador **A**, se llevó a cabo el estudio computacional de la reacción de aza-Henry entre nitrometano y la fenil *N*-Boc imina **1a**. Una vez más se consideró que, en condiciones de transferencia de fase, la adición enantioselectiva de nitrometano sobre **1a**, en la que se produce la transferencia de quiralidad, transcurre a través de un proceso independiente a la previa formación de la imina y en una fase homogénea.

3.4.3.1 Estudios modelo de la coordinación de los reactivos al catalizador: Situación en el inicio de la reacción

A la hora de plantear un trabajo teórico con un sistema de dimensiones tan elevadas como el nuestro (98 átomos), decidimos utilizar inicialmente modelos minimizados, que reuniendo las características más representativas del sistema original, mimetizasen la situación real objeto de estudio. Así, los cálculos preliminares se llevaron a cabo empleando el catión hidroxietil amonio **M1** (*Figura 17*), en lugar del cloruro de *N*-Bencil quininio (Cat. **A**). Esta molécula de dimensiones más manejables, contiene las funcionalidades mínimas necesarias para representar el papel del catalizador **A**: un grupo OH libre y un nitrógeno cuaternarizado N^+R_4 , conectados a través de un grupo etileno que actúa como espaciador. Como componente imínico empleamos la *N*-metoxycarbonil imina **25a**, en lugar de la *N*-terc-butoxicarbonil imina **1a**, y se consideraron las formas neutra (**26a**) y desprotonada (**26b**) del nitrometano (*Figura 17*).

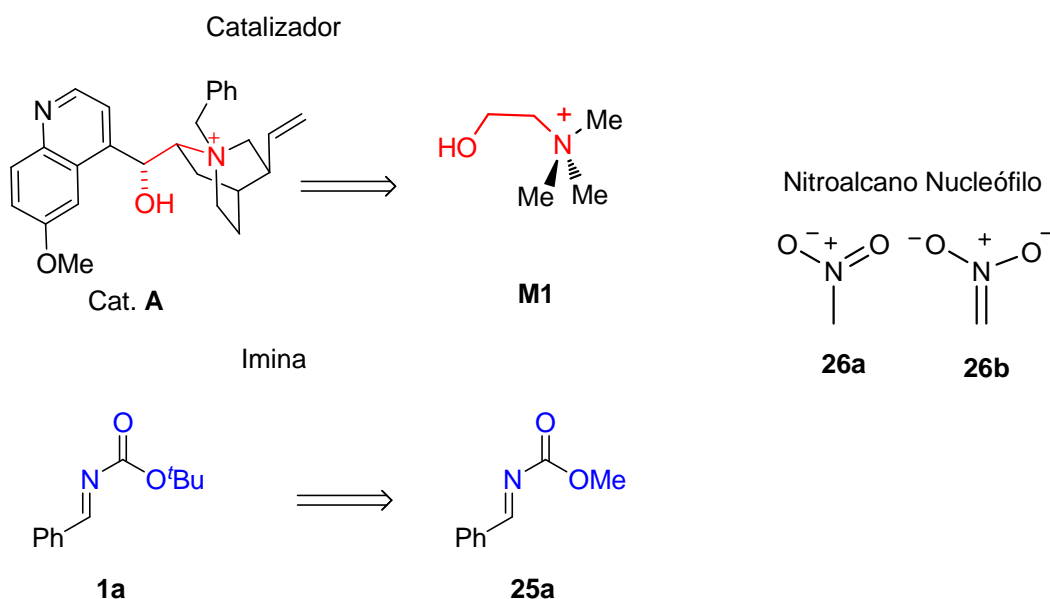


Figura 17. Representación de las especies empleadas como modelo: La *N*-acilimina **25a**, el catalizador **M1** y las especies neutra y aniónica del nitrometano **26a** y **26b**.

Para estudiar el modo en el que interactúan las especies presentes en el medio de reacción, se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos de la reacción:

(1) En lo que al electrófilo se refiere, las *N*-acil iminas pueden existir en la conformación *s*-cis (cisoide) o *s*-trans (transoide). Ambas conformaciones podrán actuar como bases de Lewis empleando tanto el átomo de N como el O carbonílico del grupo carbamato o ambos simultáneamente.

(2) Tanto el catalizador **A** como su modelo **M1**, contienen en su estructura un grupo OH y grupos ^+N-CH capaces de actuar como dadores de un enlace de H¹⁵⁷.

(3) Por último el nitroalcano, bien sea en su forma neutra (**26a**) o aniónica (**26b**), posee oxígenos altamente coordinantes.

En primer lugar se consideraron las conformaciones posibles de la *N*-acil imina. Si bien las *N*-acil iminas *s*-cis y *s*-trans, en sus formas aisladas, presentan energías similares, a

¹⁵⁷ Los enlaces $Me_3N^+-CH\cdots O=C$ se han catalogado como los enlaces de hidrógeno de tipo $C-H\cdots O=C$ más fuertes conocidos hasta la fecha. Para información detallada, ver: Cannizaro, C. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7163–7169.

la hora de considerar la estabilidad relativa de los complejos formados por cada una de estas conformaciones con un dador múltiple de enlace de H, como el modelo **M1** o el catalizador **A**, podrían surgir diferencias significativas. La imina **25a** *s*-trans, en la que los pares electrónicos libres de N y O apuntan en una misma dirección, permite la formación de dos enlaces de hidrógeno con el modelo **M1**. En el caso de la forma *s*-cis los átomos de N y O apuntan en direcciones opuestas, por lo que la coordinación simultánea con alguno de los grupos dadores de enlace de H localizados en el catalizador **A** y en el modelo **M1**, es menos factible. De hecho sólo permite la formación de un enlace de hidrógeno (*Figura 18*).

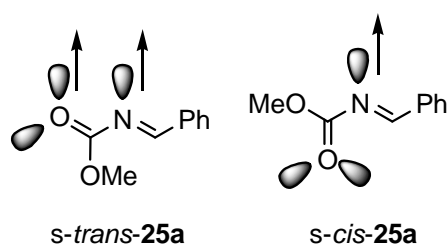


Figura 18. Conformaciones posibles de la N-acilimina 29a

Se calcularon dos equilibrios: en el primero el enlace de hidrógeno se produce entre el grupo hidroxilo libre del modelo **M1** y el nitrógeno de la imina, y en el segundo es el átomo de oxígeno del carbonilo el que participa en dicho enlace (*Figura 19*).

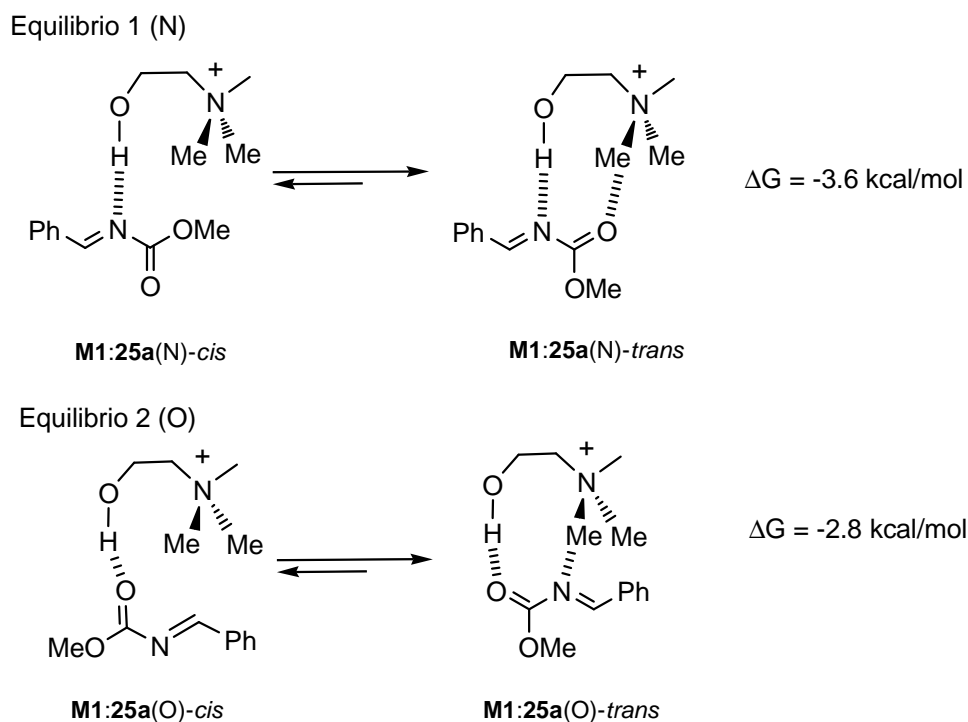


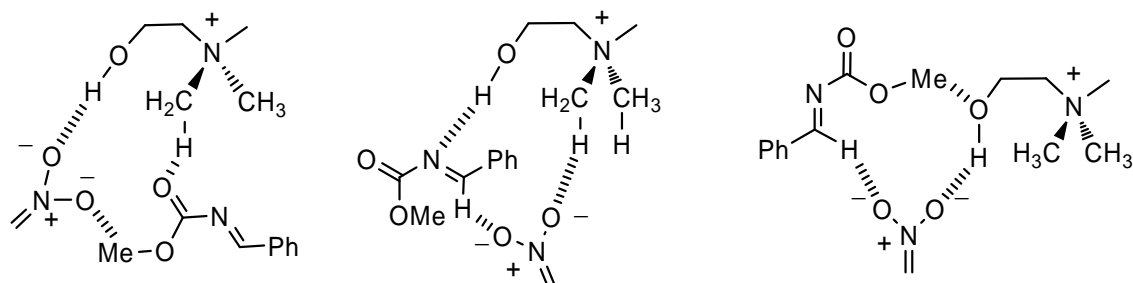
Figura 19. Preferencia del modelo **M1** por la formación del complejo con la imina **25a** en su conformación *s-trans*.

Se comprobó que en cualquier caso la energía del complejo **M1:25a** era 3,6 (*Equilibrio 1 (N)*, Figura 19) y 2,8 Kcal/mol (*Equilibrio 2 (O)*, Figura 19) más baja para la conformación *s-trans* de la imina. A la vista de este estudio, en lo sucesivo los cálculos se llevaron a cabo considerando, sólo la conformación *s-trans* de la imina.

A continuación intentamos esclarecer el papel que juega el grupo OH libre, presente en el catalizador **A** como activador de la reacción. Experimentalmente se había comprobado que dicho grupo era fundamental para que se produjera la reacción, posiblemente promoviendo la activación de alguno de los sustratos a través de un enlace de hidrógeno. En un principio se abordó directamente el inicio de la reacción representando complejos ternarios, en los que se consideraban distintitos enlaces de hidrógeno entre las tres especies presentes en el medio: el catalizador modelo **M1** y los dos reactivos **25a** y **26a/26b**.

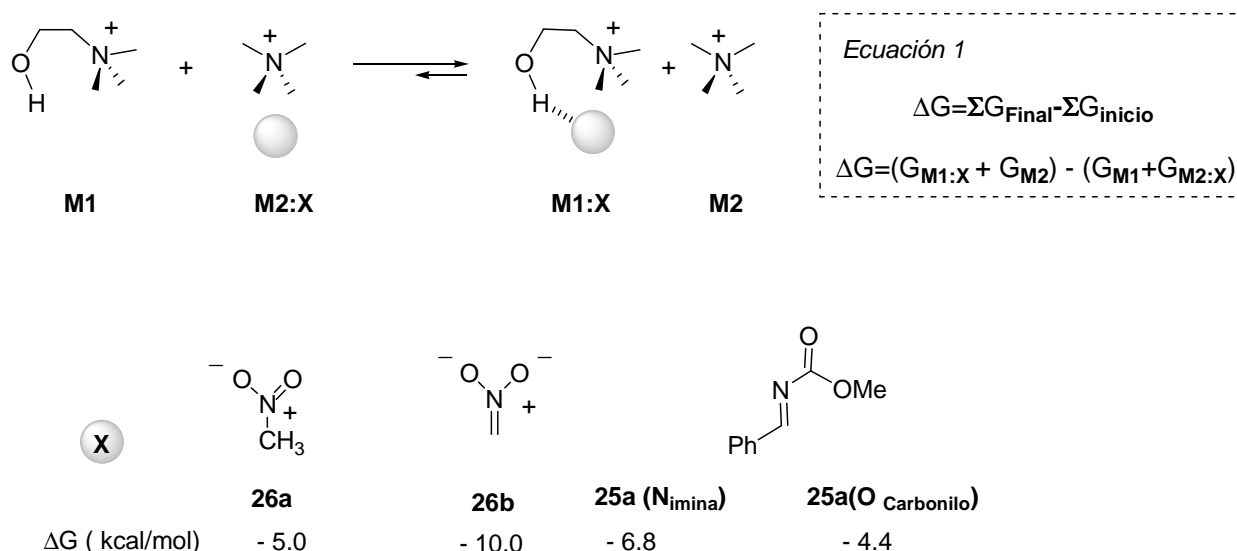
La comparación de la estabilidad relativa de este tipo de complejos sería un punto de partida plausible para nuestro estudio. Sin embargo, al introducir sustratos que contienen sustituyentes polares, como el nitroalcano o el nitronato (**30a/ 30b**) y la *N*-metoxi carbonil imina **29a**, en un modelo tan flexible como el nuestro (**M1**) se generaban numerosas interacciones, de carácter electrostático y de enlace de hidrógeno que desembocaban en una

elevada ambigüedad conformacional. Se obtuvieron numerosos mínimos locales asociados a una multitud de complejos ternarios, que dificultaban enormemente cualquier tipo de valoración acerca de la afinidad de cada sustrato por los puntos de anclaje presentes en el catalizador. La *Figura 20* muestra alguno de estos complejos optimizados.



*Figura 20. Tres ejemplos de las estructuras derivadas de las interacciones entre el nitronato **26b**, la metoxicarbonil imina **25a** y el modelo **M1**.*

Se decidió calcular la fuerza del enlace de H entre el OH libre del catalizador de manera independiente para cada uno de los reactivos: (1) el nitrometano **26a**, (2) el nitronato **26b**, (3) la imina **25a**, incluyendo para esta última, tanto el N (**25a**, N) como el O carbonílico (**25a**, O) como posibles aceptores de enlace de H. Para ello se plantearon los equilibrios correspondientes a la formación de los complejos binarios entre el catión modelo **M1** y cada especie (*Esquema 67*).



*Esquema 67. Complejos de enlace de hidrógeno entre los diferentes sustratos con el modelo **M1**.*

Teniendo en cuenta que este tipo de cálculo requiere que el número de especies libres cargadas presentes a ambos lados del equilibrio sea el mismo, se hizo necesaria la introducción del catión tetrametilamonio **M2**. A un lado del equilibrio se encuentran el modelo **M1** y los complejos formados con el catión tetrametilamonio **M2:X**, y al otro, los reactivos se encuentran unidos al catión hidroxilado **M1** mientras que el catión **M2** permanece libre. En la estabilización de los complejos **M1:X** contribuyen además del enlace de H entre el grupo OH y el reactivo **X**, las interacciones entre dicho reactivo **X** y los grupos CH–N⁺ del propio modelo **M1**. Si consideramos que la ΔG de estos equilibrios se define como la resta de las energías libre de Gibbs medidas al final y al principio de la reacción (*Ecuación 1*, *Esquema 67*), se deduce que dicha ΔG dará una medida relativa de la fuerza del enlace de H con el OH libre exclusivamente, ya que al restar el término $G_{\text{M2:X}}$ estamos eliminando la contribución relativa al enlace entre los grupos ⁺N–CH del catión tetrametilamonio y cada reactivo. Los valores negativos de energía libre de Gibbs, indican que el equilibrio está desplazado hacia la formación del enlace de hidrógeno con el catión hidroxilado **M1** en lugar del catión de tetrametilamonio **M2**, en todos los casos¹⁵⁸. Se encontró que la imina se une preferentemente a través del átomo de N (6.8 Kcal/mol) en lugar del de O (4.4 Kcal/mol) y que, en cualquier caso el nitronato **26b**, es la especie más fuertemente ligada al grupo OH (complejo **M1:26b**, 10.0 Kcal/mol). Además, en presencia del OH, la desprotonación del nitrometano por la base pertinente estará muy favorecida termodinámicamente, ya que el enlace de hidrógeno correspondiente al nitronato **26b** es mucho más fuerte que el obtenido para el nitrometano **26a** neutro (diferencia de energía de enlace de 5 Kcal/mol).

Las distancias del enlace de hidrógeno, calculadas para los distintos complejos, concuerdan a su vez con estas evidencias. El enlace O–H...O₂N más corto es el del complejo formado con el nitronato (complejo **M1:26b**)¹⁵⁹. Además, las interacciones N⁺CH...O₂N más fuertes corresponden también a este complejo. La distancia de enlace de H medida en el complejo formado con la imina (**M1:25a**) es menor que la medida en el complejo de nitrometano **M1:26a**, es mayor que la detectada en el complejo **M1:26b**. Por lo tanto, el enlace de hidrógeno de la imina **25** (N) con el OH del catalizador **M1** es más fuerte que el del nitrometano **26a**, pero más débil que el del nitronato **26b** (*Figura 21*).

¹⁵⁸ Para cálculos teóricos de reacciones en las que el organocatalizador presenta dos puntos dadores de enlace de H competitivos, ver: (a) Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Papai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151–13160. (b) Hammar, P.; Marcelli, T.; Hiemstra, H.; Himo, F. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2537–2548.

¹⁵⁹ Este hecho concuerda con los datos descritos en lo que a la fuerza del enlace de H Me₃N⁺–CH...O=C se refiere, ver Ref 158.

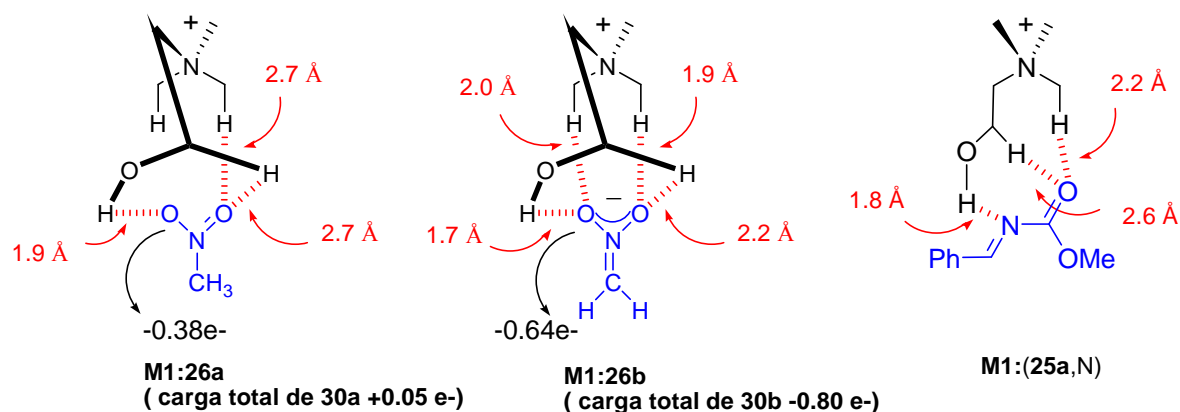


Figura 21. Geometría y distribución de cargas de los complejos de enlace de hidrógeno **M1:26a**, **M1:26b** y **M1:(25a,N)**.

La carga electrostática medida sobre los oxígenos del grupo nitro, alcanza un valor máximo de $-0.64e^-$ en el complejo cuando el nitroalcano está desprotonado (**M1:26b**, Figura 21). La distribución de la carga por lo tanto también reproduce el patrón observado en torno a la preferencia del sistema por la formación del enlace de H entre el grupo OH del modelo **M1** y el nitronato **26b**.

Todos los cálculos se repitieron, introduciendo el efecto del disolvente (tolueno), sin que se observaran cambios significativos con respecto a los alcanzados en fase gas. Estos cálculos corresponden al complejo independiente de cada reactivo con los distintos puntos de anclaje presentes en el catalizador, pero nos permiten deducir los hipotéticos complejos ternarios (Figura 22). En cualquier caso, la especie nucleófila debería estar representada por el nitrometano en su versión desprotonada (**26b**). Se deduce además, que la formación del complejo ternario **I** estaría favorecida frente a los complejos de tipo **II** y/o **III**, si bien los tres han sido considerados y definirán las tres vías de reacción, a tener en cuenta en lo sucesivo (**I**, **II** y **III**, Figura 22).

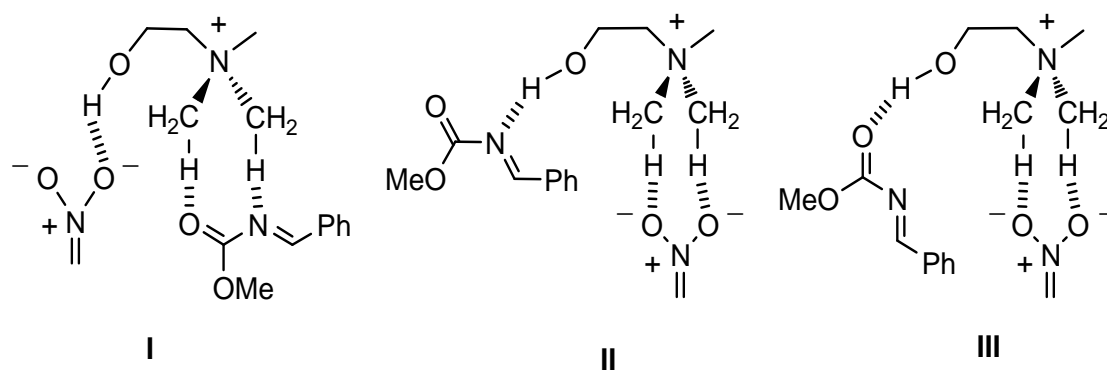


Figura 22. Representación de los complejos **I**, **II** y **III** en el inicio de la reacción. Se muestran las distintas redes de hidrógeno.

3.4.3.2 Estados de transición de la reacción

Una vez explorado el sistema al inicio de la reacción y optimizados los complejos ternarios, formados por el catalizador en su interacción con los reactivos, se calcularon los estados de transición en los que desembocan los tres modelos **I**, **II** y **III** de reacción (Figura 23).

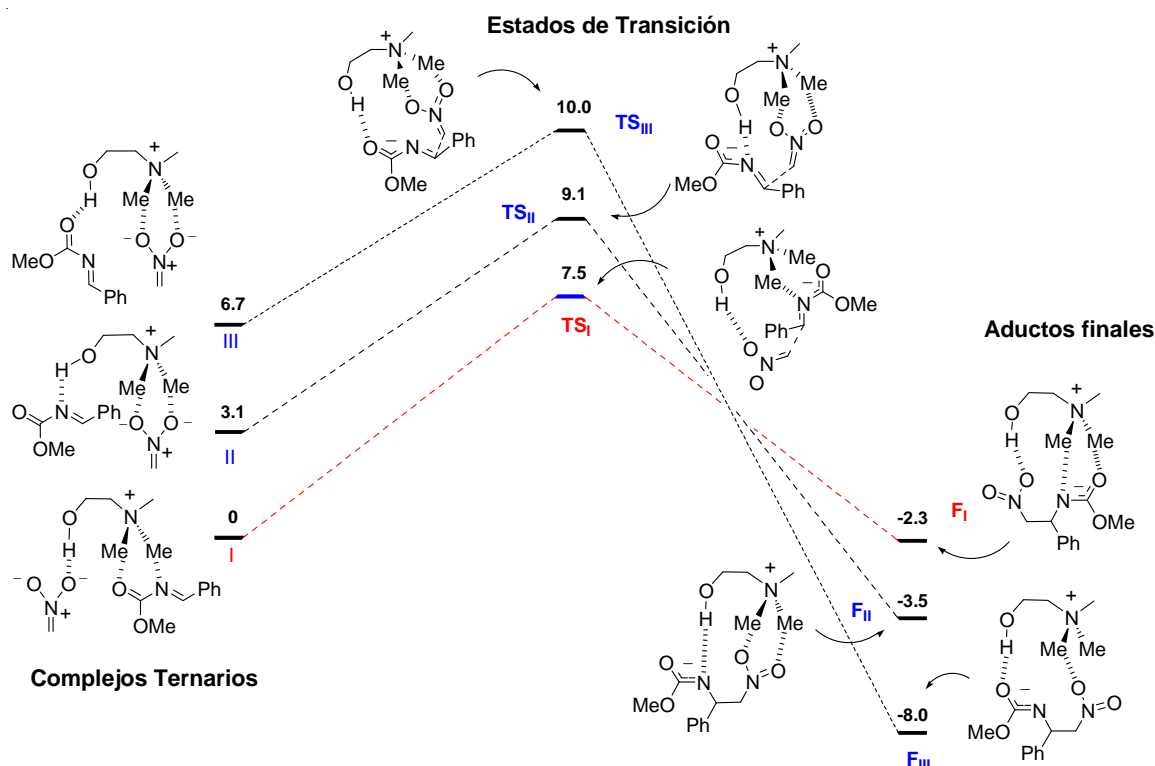


Figura 23. Diagrama de energías para las tres vías de reacción planteadas (TS_I, TS_{II} y TS_{III}) en la reacción de aza-Henry. Los valores corresponden a las energías libres de Gibbs expresadas en kcal/mol.

El TS_I es el más bajo en energía, mientras que el TS_{II} y el TS_{III} están 1.6 y 2.5 kcal/mol por encima respectivamente, lo que corresponde a una reacción 15 veces más lenta para el modelo **II** y hasta 100 veces más lenta en el caso del modelo **III**. Al igual que ocurriese al representar la situación inicial, la reacción se decanta por el modelo de reacción **I** (TS_I), en el que la imina se encontraría formando enlaces de H en el entorno de ⁺NCH cuaternario, mientras que la formación del enlace de hidrógeno con el grupo OH libre del catalizador **M1** corresponde al nitronato **26b**. A continuación se repitieron los cálculos introduciendo los efectos del disolvente, constatando, una vez más, que no se apreciaban

cambios significativos con respecto a los resultados alcanzados en fase gas, siendo los **TS_I** y **TS_{III}** los más y menos favorables respectivamente ($\Delta\Delta G^\ddagger = 2.5$ kcal/mol).

El diagrama se completa con el cálculo correspondiente a las energías de los complejos de productos finales, una vez producida la reacción (*Figura 23*). El complejo **F_{III}** en el que el grupo OH del catalizador se encuentra unido al oxígeno carbonílico de la imina (**F_{III}**), es el más estable. La diferencia de energía entre **F_I** y **F_{III}** es muy grande (5.7 kcal/mol), incluso en tolueno. Esto se explica considerando que una vez producido el ataque, la transferencia de carga al O carbonílico es prácticamente total, y siguiendo el patrón descrito en los cálculos iniciales, el complejo más estable debería ser aquel en el que el enlace de H con el grupo OH del catalizador se efectúa a través de la especie cargada negativamente, en este caso la imina (complejo **F_{III}**).

Una vez más estos datos concuerdan con los cálculos correspondientes a las distancias y a la evolución de las cargas en los estados de transición (TS) y en los complejos finales (F) (*Tabla 16*).

Tabla 16. Distribución de carga y distancias de enlace de hidrógeno de los estados de transición y de los aductos finales calculados a nivel B3LYP/6-31G**

Entrada	Punto Estacionario	Carga electrostática (e ⁻) ^a			Carga total (e ⁻) ^b		D (Å)	
		NO ₂ (O)	25a(N)	25a(O)	26b	26a	OH... X	N ⁺ CH...O
1	I	-0.64	—	—	-0.80	—	1.67 ^c	—
2	II	—	-0.55	-0.70	—	+0.06	1.81 ^d	—
3	III	—	-0.54	-0.70	—	+0.06	1.81 ^e	—
4	TS _I	-0.53	-0.64	-0.70	-0.48	-0.38	1.76 ^c	2.23 ^f
5	TS _{II}	-0.53	-0.66	-0.66	-0.54	-0.30	1.82 ^d	2.14 ^g
6	TS _{III}	-0.54	-0.63	-0.73	-0.57	-0.30	1.81 ^e	2.04 ^g
7	F _I	-0.40	-0.78	-0.78	-0.04	-0.83	1.96 ^c	2.09 ^f
8	F _{II}	-0.39	-0.81	-0.77	-0.04	-0.80	1.85 ^d	2.60 ^g
9	F _{III}	-0.40	-0.75	-0.81	-0.05	-0.81	1.69 ^e	2.36

a) Carga del átomo correspondiente. b) Carga total del fragmento de nitronato (**26b**) o de la imina (**25a**) de la estructura. c) X = O (nitro). d) X = N (imina). e) X = O (imine). f) Referido al enlace N⁺CH...O=C más corto. g) Referido al enlace N⁺CH...O₂N más corto.

La distancia del enlace OH...O₂N en **F_I** aumenta en 0.3 Å respecto a la medida en **I** (comparar entradas 1 y 7), mientras que el enlace OH...O_{imina} de **F_{III}** (entrada 9) se acorta significativamente respecto al medido en el **TS_{III}** (entrada 6). Asimismo, si se monitoriza la carga electrostática neta en los oxígenos del grupo NO₂, a lo largo de la coordenada de reacción, desde el complejo inicial hasta alcanzar el **TS_I** y finalmente el aducto **F_I** se observa como la mayoría de la carga inicial (-0.64e, entrada 1) se retiene en el estado de transición (-0.53e, entrada 4). Con respecto a la evolución de la carga en el N de la imina, partiendo de -0.55e en el complejo inicial (entrada 2), alcanza un valor de -0.66e en el **TS_{II}**. La transferencia de la carga del nitronato a la imina es prácticamente completa en el complejo final **F_I**, y tanto el oxígeno del grupo carbamato como el nitrógeno de la imina soportan la mayor parte de la carga negativa (-0.78e) mientras que la carga medida en los oxígenos del

grupo nitro se reduce hasta alcanzar los niveles habituales de un nitroalcano neutro (-0.40 e) (Figura 24).

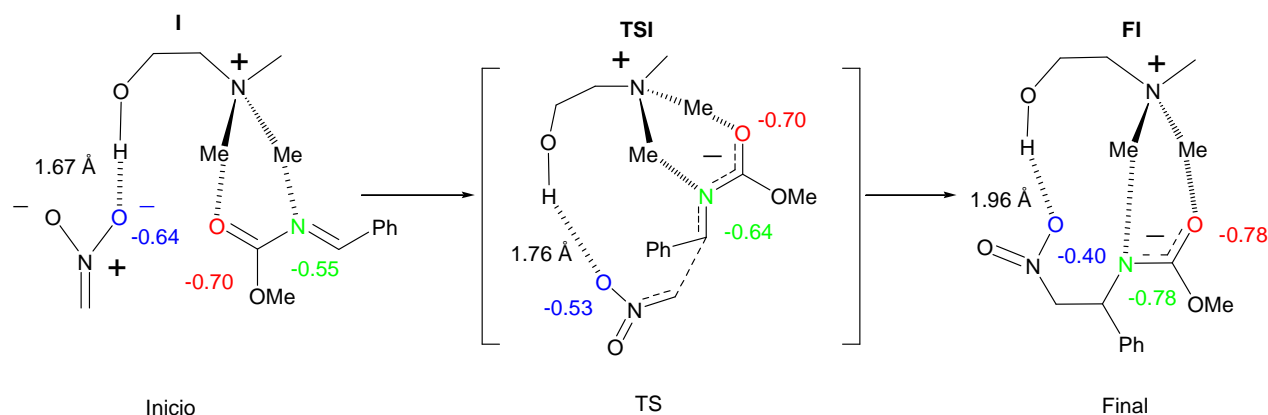


Figura 24. Representación de la evolución de las cargas medidas a lo largo de la coordenada de reacción.

Esta pérdida de carga en el grupo nitro, no produce un debilitamiento considerable del enlace de hidrógeno entre los grupos OH y NO_2 en el TS_I y sí en el complejo final FI , en el que la distancia correspondiente a dicho enlace aumenta hasta 0.3 \AA . Esta tendencia representa, sin embargo, una ventaja para un turnover efectivo del ciclo catalítico ya que la débil interacción entre el grupo NO_2 neutro y el OH del catalizador facilitaría la descomplejación final del producto, que sería reemplazado por una nueva molécula de nitronato. Una visión global del proceso es que en los estados de transición tanto las estructuras como las afinidades y tendencias de sus enlaces, se asemejan a la situación de los complejos iniciales, siendo menos parecidas a los productos finales.

3.4.3.3 Origen de la enantioselectividad

El siguiente aspecto a tratar fue el origen de la enantioselectividad del proceso. Para ello y tomando los resultados del estudio modelo (Figura 23), en el que se han optimizado las geometrías de los tres estados de transición posibles TS_I , TS_{II} , y TS_{III} se introdujeron dos

modificaciones: El modelo **M1** se sustituyó por el catalizador **A** en su totalidad y la fenil *N*-metoxycarbonil imina **25a** por la fenil *N*-Boc imina **1a**¹⁶⁰.

Para el cálculo de los estados de transición se tuvieron en cuenta todas las posibles conformaciones que adoptan los sustituyentes del catalizador por variación en la disposición espacial relativa tanto del anillo de quinolina, que se podría colocar delante (**F**) o detrás (**T**) del plano, como del grupo bencilo que cuaterniza el nitrógeno quinuclidínico, orientado hacia la derecha (**D**) o la izquierda (**I**). Por otro lado, en el caso de la vía **I**, para el enlace de hidrógeno entre el hidroxilo del catalizador y el grupo nitro, se consideró cada oxígeno del nitronato por separado y la aproximación de la imina exponiendo las caras *Re* y *Si* (Figura 25).

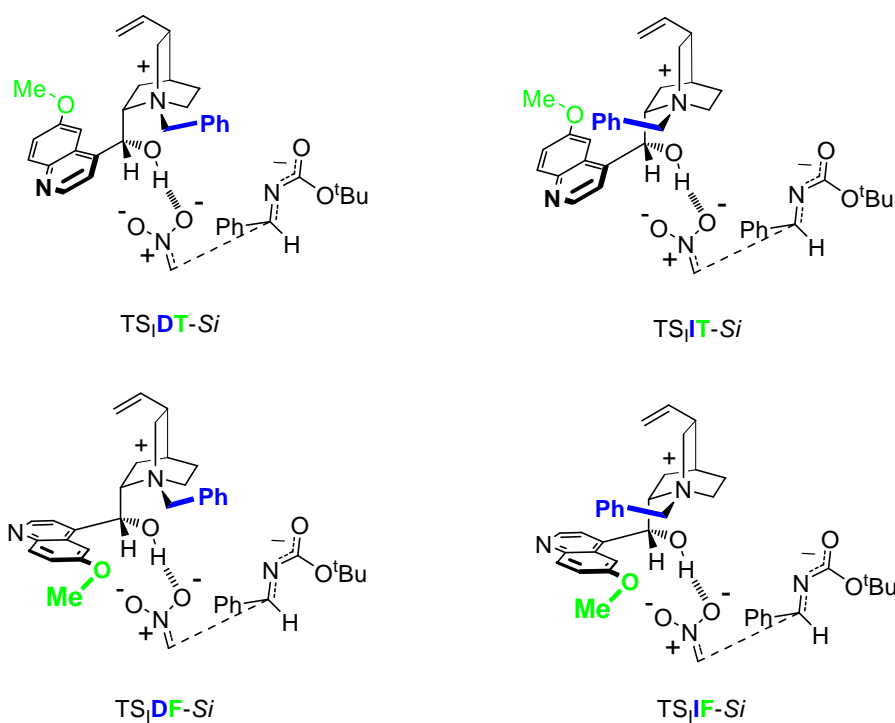


Figura 25. Representación de las geometrías de 4 de los 16 posibles estados de transición asociados a la reacción de aza-Henry, considerando el modelo de vía de reacción tipo **I**. Los enlaces de hidrógeno correspondientes a la interacción de la imina con N^+CH han sido omitidos para simplificar el modelo.

¹⁶⁰ Debido a que las *N*-Boc iminas presentan cierta preferencia por la conformación *s*-cisoide en su forma aislada, se calcularon los TS-s correspondientes a las disposición cisoide de los sistemas C=O y C=N. Sin embargo, estos presentaban energías entorno a 5 Kcal/mol por encima de los TS-s correspondientes a las iminas en la conformación *s*-transoide.

Teniendo en cuenta estas consideraciones se calcularon un total de 16 estados de transición asociados a la vía **I** y otro grupo de 8 estados de transición para las restantes vías **II** y **III**. El elevado número de átomos implicados en el proceso (98), hacía prohibitivo el empleo de bases triple- ζ , en términos de coste computacional por lo que los estudios preliminares fueron llevados a cabo con una base sencilla (D95V), y posteriormente, las estructuras relevantes, se optimizaron a un nivel de cálculo superior (6-311++G**) (*Tabla 17*).

*Tabla 17 Energías de los estados de transición y porcentajes de la contribución relativa de de las estructuras de **TS_I** a distintos niveles de cálculo.*

Entrada	TS	$\Delta\Delta E^{\ddagger a}$		$\Delta\Delta G^{\ddagger a}$		6-311++G** ($\Delta\Delta E^{\ddagger b}$)		PCM ^c	
1	TS _I DF-Si	0 ^d (0) ^e	94.9% ^f	0 ^d	84.3% ^f	0 ^d	92.9% ^f	0 ^d	91.5% ^f
2	TS _I DT-Si	2.5 (2.6)	0.4%	2.1	2.6	2.9	0.7	2.0	3.2
3	TS _I IF-Si	2.8 (2.6)	0.9%	1.5	6.6	1.9	3.7	2.4	1.7
4	TS _I IT-Si	2.9	0.7%	2.4	1.5	2.9	0.7	2.5	1.5
5	TS _I DF-Re	2.3 (2.2)	2.1%	1.7	4.9	2.4	1.7	2.9	0.7
6	TS _I DT-Re	5.1	< 0.1%	4.3	0.1	4.0	0.1	3.1	0.5
7	TS _I IF-Re	6.2	< 0.1%	5.2	< 0.1	4.5	< 0.1	3.4	0.3
8	TS _I IT-Re	4.8	< 0.1%	4.5	< 0.1	4.2	0.1	3.0	0.6
9	ee (%) ^g	95.8 (R)^g		89.9 (R)^g		96.1 (R)^g		95.8 (R)^g	

a) Energías en kcal/mol calculadas en el nivel B3LYP/D95V; b) El cálculo de la energía de activación de los estados de transición se refinó ($\Delta\Delta E^{\ddagger}$) a nivel de teoría B3LYP/6-311++G**//B3LYP/D95V; c) El cálculo de la energía de activación de los estados de transición se refinó ($\Delta\Delta E^{\ddagger}$) a nivel de teoría B3LYP/6-311++G** con el método SCRF basado en el modelo de solvatación PCM (tolueno $\epsilon = 2.379$); d) Energías en kcal/mol como diferencias relativas ($\Delta\Delta E^{\ddagger}$ or $\Delta\Delta G^{\ddagger}$) al menor de cada columna (TS_IRF-Si); e) Entre paréntesis, energías relativas de las estructuras optimizadas a nivel B3LYP/6-31G*; f) Porcentaje de la contribución de cada estado de transición en la reacción, en base a la ecuación de Eyring y a la ecuación de distribución de Boltzmann. Cada columna incluye el 100% de conversión; g) Excesos enantioméricos calculados como [Σ entradas (1-4) - Σ entradas (5-8)] en cada columna.

Entre las estructuras de tipo TS_I, el TS_IDF-Si (entrada 1) resultó ser la estructura de menor energía en ambos niveles de cálculo D95V y 6-31G*, y se tomó como referencia (0). Si se comparan los resultados obtenidos, la disposición **DF** de los sustituyentes en el

catalizador **A** (el grupo bencilo a la derecha y el anillo de metoxi–quinolina hacia fuera del plano), es la más favorable por una diferencia de, al menos, 1.5 Kcal/mol. De acuerdo con la ecuación de Eyring y de distribución de Boltzman, en función de la variable computacional que se considere ($\Delta\Delta E^\ddagger$ o $\Delta\Delta G^\ddagger$), entre el 85 y el 95% de la reacción se produciría a través del estado de transición **TS_IDF–Si**. La preferencia del ataque por la cara *Si* de la imina concuerda con la formación del producto de configuración absoluta *R*, que es el obtenido experimentalmente. Además, la comparación de las energías relativas para todos los estados de transición de tipo **TS_I**, predice excesos enantioméricos de 90–96% (entrada 9, *Tabla 17*), coincidiendo a su vez con los excesos medidos experimentalmente. Por último, se comprobó que las geometrías y las energías relativas (entradas 1–3, 5, datos entre paréntesis, *Tabla 17*) no sufrían cambios significativos al emplear una base de nivel teórico de cálculo elevado (B3LYP/6–31G*).

El análisis de las estructuras de los estados de transición **TS_{II}** y **TS_{III}**, en las que el grupo OH del catalizador se encuentra formando un enlace de hidrógeno con el nitrógeno o el oxígeno de la imina, respectivamente (*Tabla 18*), ofrece resultados muy diferentes. En ambos casos, la estructura **TSDF–Re**, que conduce a la formación del enantiómero *S*, es de menor energía y se ha considerado como referencia (0). En el caso de las estructuras de tipo **II**, la diferencia de energía entre el **TS_{II}DF–Re** (entrada 5) y **TS_{II}DF–Si** (entrada 1) es mínima, por lo que cabría esperar un producto de reacción cuasi racémico (enantiómero *S*, 12% ee). Mientras que para la vía de reacción del **TS_{III}**, el exceso enantiomérico se incrementa hasta un 86% a favor del enantiómero *S*, opuesto al obtenido experimentalmente. Por lo tanto, sólo el modelo de enlace de tipo **I** puede justificar los resultados alcanzados experimentalmente en términos de enantioselectividad, y se puede considerar una prueba añadida de la formación del enlace OH...O₂N durante el estado de transición.

Tabla 18. Energías de los estado de transición y porcentajes de la contribución relativa para la reacción de aza-Henry a través de los modelos de enlace **II** y **III**, calculados a nivel teórico B3LYP/D95V.

Entrada	TS	TS _{II} (OH...N=C)		TS _{III} (OH...O=C)	
1	TS _{DF-Si}	0.1 ^a	43.1% ^b	1.7 ^a	4.8% ^b
2	TS _{DT-Si}	2.7	0.6	2.3	1.8
3	TS _{IF-Si}	3.4	0.2	3.2	0.3
4	TS _{IT-Si}	3.4	0.2	4.6	<0.1
5	TS _{DF-Re}	0	55.3	0	82.0
6	TS _{DT-Re}	3.3	0.2	1.3	9.2
7	TS _{IF-Re}	2.9	0.4	2.2	1.8
8	TS _{IT-Re}	4.2	< 0.1	4.2	0.1
9	ee (%) ^c	12.0 (S) ^c		86.1 (S) ^c	

a) Energías expresadas en kcal/mol como diferencia relativa ($\Delta\Delta E^\ddagger$) al de menor energía en cada columna. b) Porcentaje de la participación de cada estado de transición en la reacción, de acuerdo con la ecuación de Boltzmann. Cada columna incluye hasta el 100%. c) Excesos enantioméricos calculados como $\Sigma_{entrada(1-4)} - \Sigma_{entrada(5-8)}$ en cada columna.

El origen de la enantioselectividad puede entenderse como el equilibrio entre dos factores: La interacción efectiva debida a la red de enlaces de hidrógeno entre los diferentes puntos básicos incluidos en ambos reactivos y los grupos OH y N⁺-CH del catalizador, y las repulsiones estéricas presentes en un sistema tan voluminoso como el nuestro (Ej. El grupo terc-butilo en el carbamato y el esqueleto bicíclico del catalizador **A**).

El estado de transición más bajo en energía, TS_{DF-Si} (Figura 26), presenta hasta 5 interacciones de enlace de hidrógeno relativamente fuertes (sólo se han considerado aquellas cuyas distancias de enlace son menores de 2.5 Å). La interacción más corta (**A**) se presenta en el enlace entre el OH del catalizador y uno de los oxígenos del grupo nitro (1.6 Å). Además, existen tres interacciones entre el carbamato imínico y una serie de grupos CH de catalizador **A**, a considerar: **B** (2.2 Å), **C** (2.0 Å) y **D** (2.3 Å). Por último, se ha detectado la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el oxígeno del OH y un grupo CH del anillo pirimidínico de la quinolina del catalizador **A** (**E**, 2.3 Å). El hecho de que los reactivos y el catalizador puedan formar interacciones de enlace de hidrógeno fuertes, en un sistema de

congestión estérica tan elevada, podría ser el motivo por el cual la reacción se decante por este tipo de estado de transición **I**¹⁶¹.

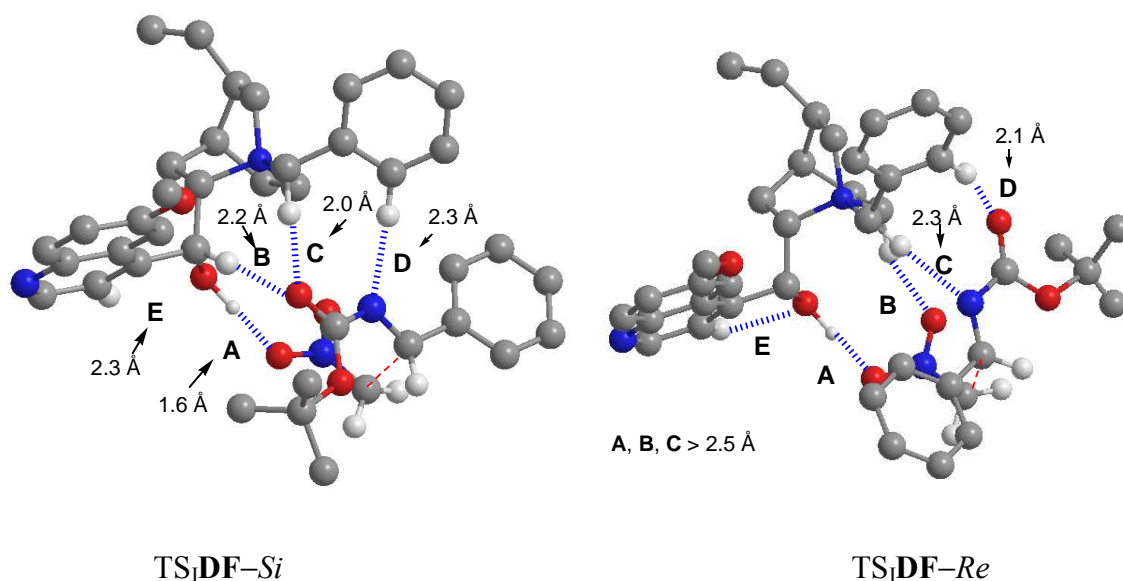


Figura 26. Estructuras de los estados de transición más bajos en energía calculados a nivel teórico B3LYP/6–31G**, para la reacción de aza–Henry a través de la vía **I**.

Como muestra el TS₁DF–Si de la Figura 26, cuando la imina se aproxima al nitronato ofreciendo la cara *Si* para el ataque nucleófilo, el grupo terc–butilo apunta en dirección opuesta al biciclo del catalizador (hacia delante del plano, según nuestra vista, en la Figura 26), por lo que se evita el contacto con los grupos metileno del catalizador. El estado de transición asociado a la formación del enantiómero *S* (TS₁DF–Re) a través de la vía **I** (Figura 26), presenta una barrera energética del orden de 2 kcal/mol más elevada. El número de enlaces de hidrógeno eficaces, entre los grupos carbamato y el N⁺CH del catalizador, se reduce a dos en este caso, **C** = 2.3 Å y **D** = 2.1 Å, siendo ambos más débiles que los correspondientes al TS₁DF–Si. Los factores estéricos dificultan el contacto entre el carbamato y el catalizador, entorpeciendo la formación de enlaces de hidrógeno productivos y, por lo tanto, el ataque nucleófilo por la cara *Re* de la imina.

¹⁶¹ Para evidencias de la presencia de una red de enlaces de H en un catión de tetrabutil amonio, basadas en análisis de difracción de Rayos–X ver: Reetz, M. T.; Hüette, S.; Goddard, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9339 – 9340.

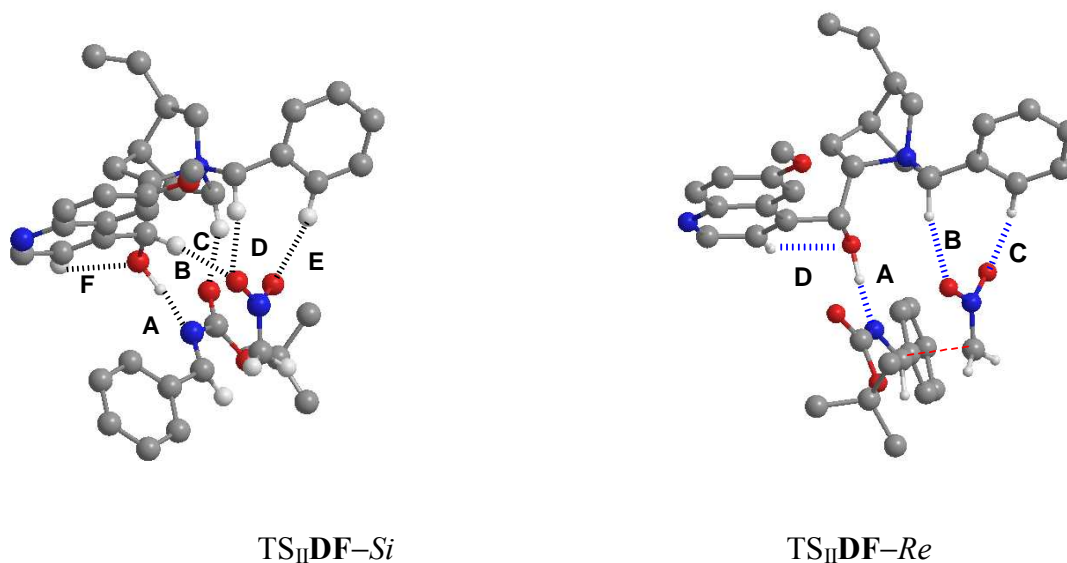


Figura 27. Estructuras de los dos estados de transición de menor energía calculados a nivel teórico B3LYP/D95V, para la reacción de aza-Henry por la vía II.

Si consideramos los modelos de enlace II y III, representadas por TS_{II} y TS_{III}, y seguimos un razonamiento similar, se predice la formación del enantiómero *S*, opuesto al obtenido experimentalmente (entrada 9, *Tabla 18*). Para conseguir el enantiómero *R*, la imina debería girar sobre si misma, lo que forzaría al grupo *terc*-butilo a apuntar hacia el área de mayor congestión estérica (TS_{II}DF-Si, *Figura 27*), mientras que, en el ataque por la cara *Re*, el grupo *terc*-butilo está dirigido hacia la cara frontal vacía del modelo (TS_{II}DF-Re, *Figura 27*), lo que se traduce en la formación del enantiómero no deseado *S* o de una mezcla prácticamente racémica del producto.

Capítulo 4

Conclusiones

“En tres tiempos se divide la vida: en presente, pasado y futuro. De éstos, el presente es brevísimo; el futuro, dudoso; el pasado, cierto”

Lucio Anneo Seneca

Capítulo 4: Conclusiones

Se ha demostrado la validez de la catálisis por transferencia de fase como metodología organocatalítica compatible con el empleo de α -amino sulfonas, para llevar a cabo reacciones de adición sobre el doble enlace C=N. El estudio preliminar llevado a cabo en la reacción de Mannich de malonatos comerciales sobre la fenil *N*-Boc α -amino sulfona aportó resultados satisfactorios en cuanto a reactividad se refiere si bien transcurrió con valores de enantioselectividad moderados.

Empleando la catálisis por transferencia de fase se ha desarrollado el primer sistema organocatalítico capaz de promover la reacción de aza-Henry entre nitroalcanos distintos del nitrometano y azometinos provenientes de aldehídos tanto enolizables como no enolizables para dar β -nitroaminas ópticamente activas con excelentes excesos enantioméricos y buen control de la diastereoselectividad.

La utilidad del método se ha demostrado en la síntesis de 1,2-diaminas sustituidas de elevada pureza óptica, siendo esta una vía directa para la obtención de 1,2-diaminas dialquil sustituidas, que a nuestro entender, no había sido descrita hasta la fecha.

Se ha descrito una ruta sintética altamente enantioselectiva para la obtención de ésteres γ -amino α,β -insaturados, asociada por vez primera a un proceso catalítico, a través de la adición formal de equivalentes del anión β -acrililo a azometinos.

La observación experimental combinada con estudios cinéticos nos han permitido proponer el mecanismo que rige la reacción de aza-Henry en condiciones de transferencia de fase y esclarecer el papel que juegan las especies presentes en el medio tanto en la etapa de formación *in-situ* de las iminas como en la posterior etapa de adición nucleófila, en la que se produce la transferencia de la quiralidad.

El estudio computacional, llevado a cabo por el Doctor Gómez-Bengoa, ha permitido encontrar el estado de transición que predice la formación mayoritaria del aducto de configuración *R* en la adición de nitrometano, que coincide con las observaciones experimentales.

Parte experimental

Capítulo 5: Parte experimental

5.1 Materiales y métodos

Disolventes y reactivos

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 empleando técnicas habituales¹⁶². El THF y el Et₂O se secaron mediante calefacción a reflujo sobre sodio y con benzofenona como indicador instantes antes de su utilización. La DMF se secó por destilación sobre MgSO₄ anhidro y se almacenó sobre tamiz molecular de 4Å. El CH₂Cl₂ y el acetonitrilo se secaron por destilación sobre CaH₂. El tolueno anhidro, adquirido de la casa Panreac, se almacenó sobre sodio hilado. Los disolventes comerciales EtOH, *i*PrOH y hexano de grado de HPLC fueron empleados sin destilación previa.

Los reactivos químicos de partida se adquirieron de diferentes casas comerciales (Aldrich, Merck, Acros, Fluka, etc.) y se utilizaron sin purificación a no ser que se especifique lo contrario. Los triflatos metálicos (Mg(OTf)₂, Zn(OTf)₂, etc.) se secaron a vacío (0.15 mmHg) a 120°C durante 4 h antes de su utilización. El CsOH·H₂O se almacenó en un desecador en presencia de pentóxido de fósforo.

Resonancia Magnética nuclear (RMN)

Los espectro de ¹H–RMN con observación de protones a 200, 300 y 500 MHz fueron registrados en espectrómetros Varian Gemini 200, Bruker Avance DPX–300 y Bruker Avance Ultrashield–500 respectivamente. Los espectros de ¹³C–RMN se registraron en los mismos aparatos a 50, 75 y 125 MHz. 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=7.27 ppm para ¹H–RMN y δ=77.0 ppm para ¹³C–RMN.

¹⁶² Perrin, D. D.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals* **1989** (Pergamon Press, Oxford, 2nd Edition)

Cromatografía

El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía en capa fina utilizando gel de sílice soportada sobre placas de aluminio (Merck, Kiesegel 60 F–254). El revelado se realizó con luz ultravioleta ($\lambda=254$ y 220nm) y por calefacción en contacto con una mezcla preparada a partir de ácido fosfomolibdico (2.5 g), nitrato de Cerio y amonio (1.0 g) y ácido sulfúrico (6 mL) en agua (94 mL).

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, salvo que se especifique lo contrario, y mezclas de disolventes en proporciones adecuadas como eluyentes.

La cromatografía líquida 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.

Polarimetría, puntos de fusión, análisis elemental y masas exactas

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 ($[\alpha]$) a temperatura ambiente, con indicación de disolvente y la concentración utilizados (g/ mL). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi SMP–20 y no están corregidos. Los análisis elementales se realizaron en un aparato Lco CHNS–932. La medición de las masas exactas se realizó por inyección directa en un espectrómetro de masas Micromass con un analizador de Tiempo de Vuelo (TOF).

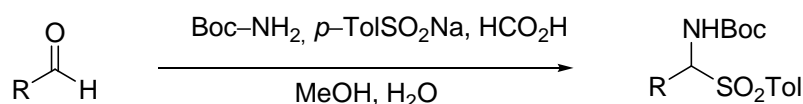
Destiladores y rotavapores.

Las microdestilaciones se llevaron a cabo en un destilador de bolas Kügelrohr Büchi GKR–50. La eliminación de los disolventes a presión reducida se efectuó en rotavapores Büchi R110.

5.2 Síntesis de productos de partida

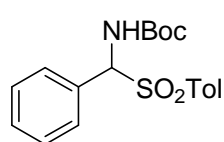
5.2.1 Preparación de sustratos electrófilos

5.2.1.1 Procedimiento general para la preparación de *N*-Boc- α -amino sulfonas (4)¹⁶³



En un matraz de 500 mL se añadieron sucesivamente carbamato de *terc*-butilo (10.0 g, 85 mmol) y *p*-toluensulfonato sódico (30.3 g, 170 mmol, 2 equiv.). Los sólidos fueron suspendidos en una mezcla de agua y MeOH (1:2, 250 mL) y se añadieron el aldehído correspondiente (128 mmol, 1.5 equiv.) y ácido fórmico (6.4 mL, 98%). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h en el caso de los aldehídos aromáticos y durante 12 h a 60°C para los aldehídos alifáticos. Transcurrido ese tiempo, el sólido obtenido se filtró a vacío y se lavó sucesivamente con agua y hexano. Tras disolverlo en CH₂Cl₂, la disolución fue secada sobre MgSO₄, filtrada y el disolvente evaporado a presión reducida para obtener los aductos como sólidos blancos¹⁶⁴.

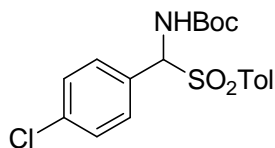
(±)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-1-fenilmetilsulfonato de *p*-tolilo (4a)



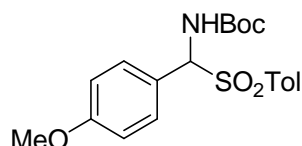
El compuesto **4a** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando benzaldehído. Rendimiento: 29.1 g (94%). ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (m, 5H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.95–5.79 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 153.4, 144.9, 142.4, 133.7, 130.0, 129.6, 129.5, 128.8, 128.6, 81.0, 73.9, 28.0, 21.6; Anal. Elem. Calcd. para C₁₉H₂₃NO₄S (361.46): C, 63.14; H, 6.43; N, 3.87. Encontrado: C, 62.92; H, 6.45; N, 3.88.

¹⁶³ Procedimiento basado en métodos de preparación similares (a) Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970–8972. (b) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965.

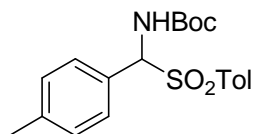
¹⁶⁴ (a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; González-Rego, M. C.; Sharma, A. K.; García, J. M.; González, A.; Landa, C.; Linden, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *42*, 5093–5094. (b) Bernacka, E.; Klepacz, A.; Zwierzak, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5093–5094. (c) Klepacz, A.; Zwierzak, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1079–1080. (d) 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. (e) Bernacka, E.; Klepacz, A.; Zwierzak, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5093–5094. (f) Klepacz, A.; Zwierzak, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1079–1080.

(±)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-1-(4-clorofenil)metilsulfonato de *p*-tolilo (4b)

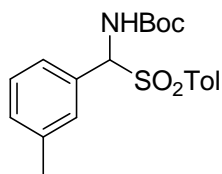
El compuesto **4b** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando 4-clorobenzaldehído. Rendimiento: 23.5 g (70%). Sólido blanco. P. Fus.= 181–182°C (Bibl. P. Fus.=174–175°C). ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.60–7.25 (m, 6H), 6.00–5.60 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 145.3, 136.0, 133.2, 130.2, 129.8, 129.5, 128.9, 81.3, 73.3, 27.9, 21.6; Anal. Elem. Calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$ (395.90): C, 57.64; H, 5.60; N, 3.54. Encontrado: C, 57.79; H, 5.62; N, 3.70.

(±)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-1-(4-metoxifenil)metilsulfonato de *p*-tolilo (4c)

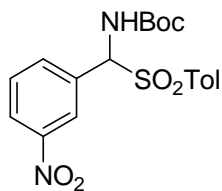
El compuesto **4c** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando 4-metoxibenzaldehído. Rendimiento: 25.9 g (75%). Sólido blanco. P. Fus.= 170–172°C (Bibl. P. Fus.=174–176°C); ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.36–6.91 (m, 6H), 5.84–5.78 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 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; Anal. Elem. Calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$ (391.48): C, 61.36; H, 6.44; N, 3.58. Encontrado: C, 61.30; H, 6.60; N, 3.60.

(±)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-1-(4-metilfenil)metilsulfonato de *p*-tolilo (4d)

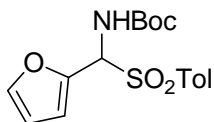
El compuesto **4d** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando 4-tolualdehído. Rendimiento: 28.7 g (90%). ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.27 (m, 6H), 5.85 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 144.9, 135.5, 130.1, 129.8, 129.6, 129.4, 128.7, 126.4, 124.8, 81.2, 73.7, 28.2, 27.9.

(±)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-1-(3-metilfenil)metilsulfonato de *p*-tolilo (4e)

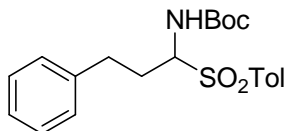
El compuesto **4e** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando 3-tolualdehído. Rendimiento: 25.5 g (80%). ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26–7.35 (m, 4H), 5.87 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 145.3, 136.0, 133.2, 130.2, 129.8, 129.5, 128.9, 81.3, 73.3, 27.9, 21.6.

(±)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-1-(3-nitrofenil)metilsulfonato de *p*-tolilo (4g)

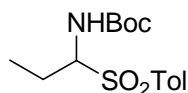
El compuesto **4g** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando 3-nitrobenzaldehído. Rendimiento: 20.7 g (60%). Sólido blanco. P. Fus.= 185–186°C; ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 8.25–8.20 (m, 2H), 7.70–7.25 (m, 6H), 6.80–5.65 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 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; Anal. Elem. Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (406.45): C, 56.15; H, 5.46; N, 6.89. Encontrado: C, 56.22; H, 5.53; N, 6.81.

(±)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-1-furilmetilsulfonato de *p*-tolilo (4h)

El compuesto **4h** fue preparado siguiendo el procedimiento general partiendo de 2-furaldehído. Rendimiento: 17.0 g (57%). ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.60–7.55 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.01–5.86 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 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; Anal. Elem. Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$ (351.42): C, 58.10; H, 6.02; N, 3.99. Encontrado: C, 58.21; H, 6.12; N, 3.89.

(±)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-3-fenilpropilsulfonato de *p*-tolilo (4i)

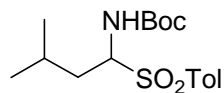
El compuesto **4i** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando hidrocinamaldehído. Rendimiento: 29.1 g (88%). Sólido blanco. P. Fus.= 137–138°C. ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27–7.12 (m, 5H), 5.10 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 10.6 y 3.1 Hz, 1H), 2.97–2.43 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.11–1.99 (m, 2H), 1.24 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 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; Anal. Elem. Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$ (389.48): C, 64.76; H, 7.00; N, 3.59. Encontrado: C, 64.52; H, 6.97; N, 3.61.

(±)-1-*tert*-butoxicarbonilaminopropilsulfonato de *p*-tolilo (4j)

El compuesto **4j** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando propionaldehído. Rendimiento: 18.6 g (70%). Sólido blanco. P. Fus.= 114–115°C (Bibl. P. Fus.=114–116°C); ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.12 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.81–2.71 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ 154.0, 144.5, 134.8, 129.5,

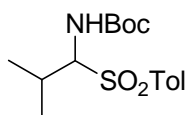
128.8, 80.5, 74.0, 27.9, 26.7, 21.6, 20.7, 16.9; Anal. Elem. Calcd. para $C_{15}H_{23}NO_4S$ (313.41): C, 57.49; H, 7.41; N, 4.47. Encontrado: C, 57.75; H, 7.42; N, 4.45.

(±)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metilbutilsulfonato de *p*-tolilo (4k)



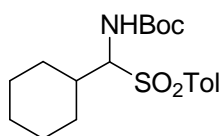
El compuesto **4k** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando 3-metilpentaldehído. Rendimiento: 22.2 g (85%). Sólido blanco. P. Fus.= 123–126°C (Bibl. P. Fus.=122–124°C); 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.10–4.70 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.15–1.90 (m, 1H), 1.85–1.65 (m, 2H), 1.22 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ 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; Anal. Elem. Calcd. para $C_{17}H_{27}NO_4S$ (341.47): C, 59.80; H, 7.97; N, 4.10. Encontrado: C, 59.84; H, 8.43; N, 4.39.

(±)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metilpropilsulfonato de *p*-tolilo (4l)



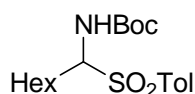
El compuesto **4l** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando 2-metilpropionaldehído. Rendimiento: 22.2 g (80%). Sólido blanco. P. Fus.= 116–117°C (Bibl. P. Fus.=109–111°C). 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.12 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.81–2.71 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ 154.0, 144.5, 134.8, 129.5, 128.8, 80.5, 74.0, 27.9, 26.7, 21.6, 20.7, 16.9; Anal. Elem. Calcd. para $C_{16}H_{25}NO_4S$ (327.44): C, 58.69; H, 7.71; N, 4.28. Encontrada: C, 58.83; H, 7.74; N, 4.26.

(±)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-2-ciclohexilmetilsulfonato de *p*-tolilo (4m)



El compuesto **4m** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando ciclohexanaldehído. Rendimiento: 18.6 g (80%). Sólido blanco. P. Fus.= 150–152°C (Bibl. P. Fus.= 151–154°C). 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.12 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.92–1.42 (m, 5H), 1.25 (s, 9H), 1.30–0.97 (m, 6H); ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ 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; Anal. Elem. Calcd. para $C_{19}H_{29}NO_4S$ (367.50): C, 62.10; H, 7.95; N, 3.81. Encontrado: C, 62.20; H, 8.07; N, 3.91.

(±)-1-*terc*-butoxicarbonilaminoheptilsulfonato de *p*-tolilo (4n)

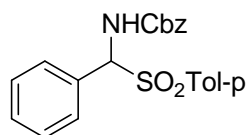


El compuesto **4n** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando heptanaldehído. Rendimiento: 26.0 g (77%). Sólido blanco. P. Fus.= 121–122°C; 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.78 (td,

$J = 11.0$ y 3.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25–2.05 (m, 1H), 1.96–1.85 (m, 1H), 1.82–1.35 (m, 6H), 1.32–1.20 (m, 2H), 1.19 (s, 9H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 153.8, 144.5, 133.4, 129.3, 129.1, 80.3, 70.6, 29.0, 28.2, 27.9, 27.5, 21.6, 18.7, 13.7; Anal. Elem. calcd. Para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (369.52): C, 61.76; H, 8.46; N, 3.79. Encontrado: C, 61.82; H, 8.50; N, 3.81.

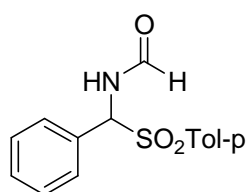
5.2.1.2 Síntesis de las α -amino sulfonas **5**, **7**, **8** y **9**

(\pm)-1-benciloxycarbonilamino-1-fenilmetilsulfonato de *p*-tolilo (**5**)¹⁶⁵



En un matraz de 100 mL se añadieron sucesivamente carbamato de bencilo (1.51 g, 10.0 mmol) y *p*-toluensulfonato sódico (3.56 g, 20 mmol, 2 equiv.). Los sólidos fueron suspendidos en una mezcla de agua y MeOH (1:2, 30 mL) y a continuación se añadió benzaldehído (15 mmol, 1.52 mL, 1.5 equiv.) y ácido fórmico (0.74 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Transcurrido ese tiempo, el sólido obtenido se filtró a vacío y se lavó sucesivamente con agua y hexano. Tras disolverlo en EtOAc, la disolución fue secada sobre MgSO₄, filtrada y el disolvente evaporado a presión reducida para obtener el producto **5** como un sólido blanco. Rendimiento: 3.20 g (83%). ¹H-RMN (200 MHz, DMSO) δ 9.13 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.41 (m, 7H), 7.23 (m, 3H), 6.04 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.90 (m, 2H), 2.41 (s, 3H). ¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 155.9, 145.3, 137.5, 137.0, 134.4, 131.1, 130.3, 130.2, 130.0, 129.8, 129.0, 128.8, 128.6, 128.3, 125.0, 75.5, 66.7, 21.9.

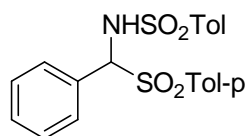
(\pm)-1-acilamino-1-fenilmetilsulfonato de *p*-tolilo (**7**)¹⁶⁶



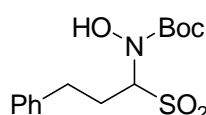
En un matraz de 50 mL se añadieron sucesivamente benzaldehído (5 mmol, 0.51 mL), formamida (0.49 mL, 12.5 mmol, 2.5 equiv.), cloruro de trimetil sililo (0.69 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv.) y ácido *p*-toluensulfínico (1.17 g, 7.5 mmol). Los sólidos se suspendieron en una mezcla de tolueno y acetonitrilo (1:1, 5.4 mL) y la mezcla se agitó a 50°C durante 5 h. La disolución resultante se enfrió a 0°C, se añadió una mezcla de *tert*-butil metil eter y H₂O (1:4, 12.5 mL) y se agitó durante 30 min. Transcurrido ese tiempo, el sólido obtenido se filtró a vacío y se lavó sucesivamente con agua y hexano. Tras disolverlo en CH₂Cl₂, la disolución fue secada sobre MgSO₄, filtrada y el disolvente evaporado a presión reducida. Se obtuvo el producto **7** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.34 g (93%). ¹H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 9.75 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71–7.69 (m, 2H), 7.56–7.52 (m, 2H), 7.47–7.34 (m, 5H), 6.37 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

¹⁶⁵ Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 940–947.

¹⁶⁶ Metodología descrita en: Sisko, J.; Mellinger, M.; Sheldrake, P. W.; Baine, N. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 13, 8113–8116.

(±)-1-*p*-toluensulfonylamino-1-fenilmetilsulfonato de *p*-tolilo (8)¹⁶⁷

En un matraz de 50 mL se añadieron sucesivamente *p*-toluensulfonamida (1.71 g, 10.0 mmol) y *p*-toluensulfonato sódico (1.96 g, 11 mmol, 1.1 equiv.). Los sólidos fueron suspendidos en una mezcla de agua y ácido fórmico (1:1, 30 mL) y se añadió benzaldehído (15.0 mmol, 1.52 mL, 1.5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y transcurrido ese tiempo, el sólido obtenido se filtró a vacío y se lavó sucesivamente con agua y hexano. Tras disolverlo en CH₂Cl₂, la disolución fue secada sobre MgSO₄, filtrada y el disolvente evaporado a presión reducida para obtener el producto **8** como un sólido blanco. Rendimiento: 3.13 g (75%). ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.31 (m, 7H), 7.07 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 5.78 (d, *J*= 10.1 Hz, 1H), 5.44 (d, *J*= 10.1 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

(±)-1-(*N,N*-hidroxi-*terc*-butoxicarbonil)amino-1-fenilmetilsulfonato de *p*-tolilo (9)¹⁶⁸

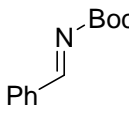
En un matraz de 100 mL se añadieron sucesivamente *N*-hidroxycarbamato de *terc*-butilo (0.65 g, 5.0 mmol) y bencenosulfonato sódico (1.64 g, 10 mmol, 2 equiv.). Los sólidos fueron suspendidos en una mezcla de agua y MeOH (1:2, 15 mL) y se añadieron el hidrocinamaldehído (7.5 mmol, 1.10 mL, 1.5 equiv.) y ácido fórmico (0.37 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y transcurrido ese tiempo, el sólido obtenido se filtró a vacío y se lavó sucesivamente con agua y hexano. Tras disolverlo en EtOAc, la disolución fue secada sobre MgSO₄, filtrada y el disolvente evaporado a presión reducida para obtener el producto **9** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.37 g (70%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00–7.75 (m, 2H), 7.75–7.40 (m, 3H), 7.40–7.05 (m, 5H), 5.25–4.85 (m, 1H), 3.00–2.72 (m, 1H), 2.72–2.22 (m, 3H), 1.23 (s, 9H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 155.0, 139.5, 137.5, 133.9, 129.3, 129.0, 128.5, 128.4, 128.3, 126.3, 124.8, 83.5, 31.2, 27.7, 25.4, 29.0, 28.2, 27.9, 27.5, 21.6, 18.7, 13.7.

¹⁶⁷ Chemla, F.; Hebe, V.; Normant, J. –F. *Synthesis* **2000**, 1, 75–77.

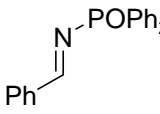
¹⁶⁸ Guinchard, X.; Vallée, Y.; Denis, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5147–5110.

5.2.1.3 Preparación de las iminas **1a** y **12**

Bencilidencarbamato de *terc*-butilo (**1a**)¹⁶⁹


 En un matraz, previamente flameado, se pesó K₂CO₃ anhidro (4.0 g) y tras flamear nuevamente se adicionó la α -amino sulfona **4a** (1.80 g, 5 mmol) y THF (50 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a reflujo suave durante 12 h. Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celita y se eliminó el disolvente a presión reducida, manteniendo la atmósfera de nitrógeno. Se obtuvieron 0.71 g (70%) de la *N*-Boc imina **1a** como un aceite transparente que se almacenó bajo atmósfera de nitrógeno. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H), 7.93–7.43 (m, 5H), 1.59 (s, 9H); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 162.7, 134.1, 133.4, 130.2, 128.8, 82.4, 27.8.

N-(difenilfosfinil)-bencil imina (**12**)¹⁷⁰


 Sobre una disolución de benzaldehído (5 mmol, 0.5 mL), difenilfosfinamida (5 mmol) y Et₃N (17 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (25 mL) se adicionó gota a gota (5 min.) una disolución de TiCl₄ en CH₂Cl₂ anhidro (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la adición, la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h. Transcurrido ese tiempo la mezcla se filtró sobre celita y se eliminó el disolvente a presión reducida. Para eliminar el clorhidrato de trietilamina, el crudo resultante se trituró con Et₂O (35 mL), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto **12** como un sólido blanco (1.4 g, 92%). P. Fus. 139°C (Bibl. 140°C); ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (d, *J*_{HP} = 34.2 Hz, 1H), 7.98 (m, 5H), 7.52 (m, 10H).

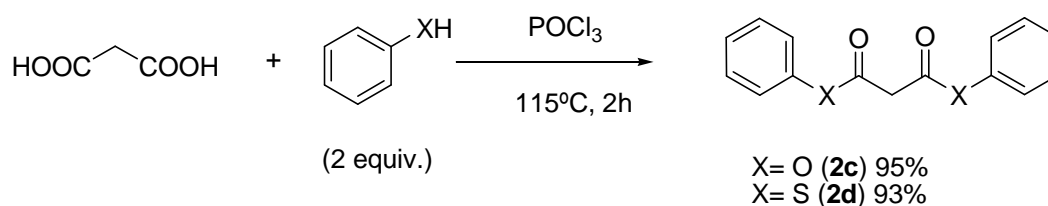
¹⁶⁹ Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12964–12965. Es necesario señalar la importancia de trabajar en condiciones anhidras para garantizar un buen rendimiento: todo el material empleado, incluyendo matraces, condensador, placa filtrante y erlenmeyers se mantuvo en una estufa para evitar la mínima traza de humedad en el sistema. Asimismo, el K₂CO₃ se almacenó en el horno durante un mínimo de 7 días previo a su empleo en esta reacción.

¹⁷⁰ Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3725–3728.

5.2.2 Preparación de sustratos nucleófilos

5.2.2.1 Procedimiento general para la preparación de malonatos (2)

Los malonatos de metilo (**2a**), *tert*-butilo (**2b**), bencilo (**2e**) y etilo (**2f**) se adquirieron de diferentes casas comerciales y se utilizaron sin previa purificación. Los malonatos de fenilo (**2c**) y tiofenilo (**2d**) se sintetizaron empleando el procedimiento adaptado de la bibliografía que se muestra a continuación¹⁷¹.



Sobre una mezcla de ácido malónico (11.0 g, 0.106 mol) y el fenol correspondiente (0.212 mol, 2 equiv.) enfriada a 0°C, se añadió lentamente POCl₃ (11.5 mL, 0.123 mol). La mezcla se calentó a 115°C durante 2 h, produciendo la formación de abundante HCl. Transcurrido este tiempo se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente y se vertió sobre 150 mL de H₂O. La fase acuosa fue extraída con Et₂O (3 x 75 mL), la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y fue concentrada bajo presión reducida. Los malonatos correspondientes se obtuvieron puros tras cristalización de EtOH.

Difenil 2-etilidenmalonato (**2c**)

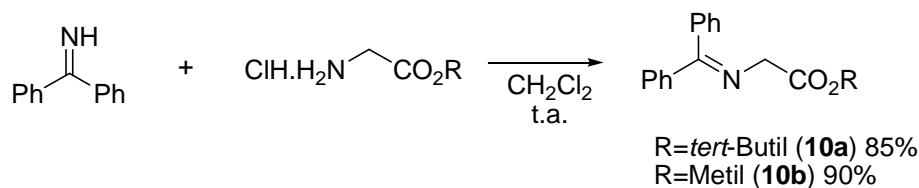
PhO₂C-CH=CH-CO₂Ph El compuesto **2c** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando fenol. Rendimiento: 28.4 g (93%). Cristales incoloros. P. Fus. 50–51°C; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (m, 10H), 3.95 (s, 2H).

(S, S-difenil) 2-etilidentiomalonato (**2d**)

PhSOC-CH=CH-COSPh El compuesto **2d** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando tiofenol. Rendimiento: 25.7 g (95%). Cristales amarillentos. P. Fus. 94–95°C; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (m, 10H), 3.93 (s, 2H).

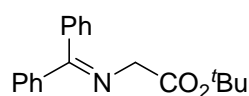
¹⁷¹ (a) Jabin, I.; Revial, G.; Monnier-Benoit, N.; Netchitaïlo, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 256–261. (b) Imamoto, T.; Kodera, M.; Yokoyama, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 2303–2304.

5.2.2.2 Síntesis de alquinil *N*–(difenilmetilen) glicinatos (**10**)



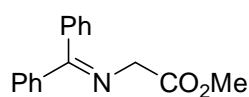
En un matraz previamente flameado se mezclaron benzofenona imina (1.0 g, 5 mmol) y una cantidad equimolar del clorhidrato del glicil ester correspondiente bajo atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se suspendieron en CH₂Cl₂ y la reacción se dejó agitando durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró, para eliminar el NH₄Cl de la reacción, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en Et₂O, se lavó con H₂O (2 x 20 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Los glicinatos correspondientes se obtuvieron puros tras cristalización de mezclas de EtOAc:Hexano¹⁷².

tert–Butil *N*–(difenilmetilen)glicinato (**10a**)



El compuesto **10a** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando clorhidrato de *tert*–butil glicinato (0.83 g, 5 mmol). Rendimiento: 1.25 g (85%). Sólido blanco. P. Fus. 92–94°C; ¹H–RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (m, 10H), 4.22 (s, 2H), 1.51 (s, 9H).

Metil *N*–(difenilmetilen)glicinato (**10b**)

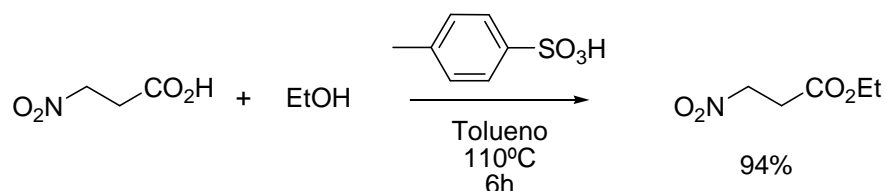


El compuesto **10b** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando clorhidrato de metil glicinato (0.63 g, 5 mmol). Rendimiento: 1.140 g (90%). Sólido blanco. P. Fus. 41–42°C; ¹H–RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (m, 10H), 4.11 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

¹⁷² O'Donnell, M. J.; Polo, R. L. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2663–2666.

5.2.2.3 Síntesis del 3-nitropropionato de etilo

Todos los nitroalcanos empleados se obtuvieron de casas comerciales y fueron empleados sin purificación previa. El 3-nitropropionato de etilo se sintetizó siguiendo el procedimiento previamente descrito en la literatura¹⁷³.

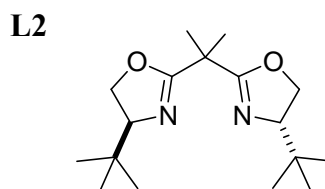
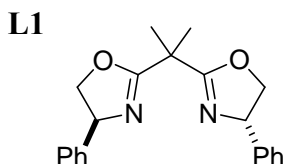


Una mezcla de ácido 3-nitropropiónico (5.95 g, 0.05 mol), ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (0.186 g, 0.9 mmol) en etanol (10 mL) y tolueno (50 mL) se calentó a reflujo durante 6 h en un Dean–Stark. La disolución resultante se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El aceite obtenido se redisolvió en CH_2Cl_2 (50 mL) y se lavó con H_2O (2 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener 6.9 g (94%) del producto puro como un aceite incoloro. ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 4.66 (t, $J= 6.0$ Hz, 2H), 4.11 (q, $J= 7.0$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J= 6.0$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J= 7.0$ Hz, 2H).

¹⁷³ Silva, P. C.; Costa, J. S.; Pereira, V. L. P. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 595–600.

5.2.3 Síntesis de Catalizadores

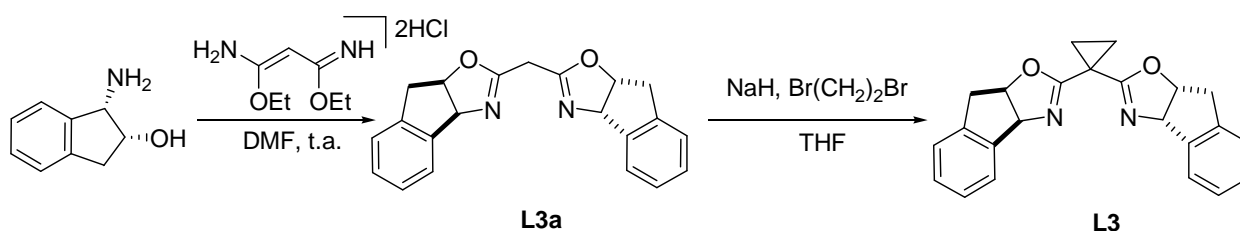
5.2.3.1 Ligandos quirales de complejos metálicos



(*S,S*)-2,2'-Isopropilidenbis(4-fenil-2-oxazolina) (*S,S*)-2,2'-Isopropilidenbis(4-*tert*-butil-2-oxazolina)

Los ligandos **L1** y **L2** fueron adquiridos de la casa Aldrich y se emplearon directamente. Los ligandos **L3** y **L4** se sintetizaron empleando procedimientos adaptados de la bibliografía, como se muestra a continuación.

Ligando **L3**¹⁷⁴

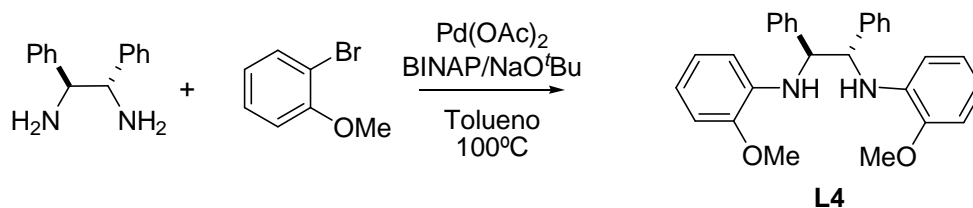


Reacción 1: Sobre una suspensión de 3-amino-3-etoxiprop-2-enimidato de etilo (0.2 g, 1 mmol) en DMF seca (10 mL) con agitación vigorosa a 0°C se adicionó (*R,R*)-amino indanol (0.3 g, 2.5mmol). La suspensión se dejó en agitación durante 3 h y se eliminó la mayor parte del disolvente aplicando alto vacío. El crudo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (15 mL) y se lavó sucesivas veces con una disolución saturada de NaCl (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se recristalizó de EtOH y se obtuvo el producto **L3a** que fue usado sin más purificación en la siguiente reacción.

¹⁷⁴ Sibi, M. P.; Shai, J. J.; Liu, M.; Jasperse, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6615–6616.

Reacción 2: Sobre una disolución de **L3a** en THF (5 mL) a 0°C se adicionó NaH (60% suspensión mineral, 0.1 g, 3 mmol) en porciones (2 x 0.05 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min manteniendo la temperatura. Seguidamente se adicionó gota a gota una disolución de 1,2-dibromoetano (0.1 mL, 1.2 mmol) en THF (5 mL) durante 10 min, tras lo cual la mezcla se calentó a 50°C y se monitorizó el transcurso de la reacción por cromatografía de capa fina hasta el consumo total del producto de partida **L3a**. Una vez finalizada la reacción se trató con una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL), se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por columna cromatográfica (98:2, EtOAc:MeOH) para obtener el producto como un sólido blanco (0.1 g, 40% de las dos etapas). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (m, 2H), 7.24 (m, 6H), 5.52 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.33 (m, 2H), 3.39 (dd, *J*=17.8 y 6.9 Hz, 2H), 3.20 (dd, *J*=17.8 y 1.8 Hz, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.28 (m, 2H); ¹³C-RMN (75 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.

Ligando **L4**¹⁷⁵



Una mezcla de Pd(OAc)₂ (0.069 g, 0.3 mmol) y BINAP racémico (0.38 g, 0.62 mmol) en tolueno (120 mL) se agitaron a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte de nitrógeno, durante 30 min. A esta mezcla se añadió (1*S*,2*S*)-1,2-difeniletano-1,2-diamina (1.27 g, 6 mmol), 2-bromoanisol (1.53 mL, 12.2 mmol) y *tert*-butoxido sódico (1.78 g, 18.6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 14h. Transcurrido ese tiempo se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se filtró sobre un lecho de celita, se lavó con tolueno y el filtrado se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cristalización de hexano:EtOAc para dar 1.31 g (63%) de **L4** como cristales incoloros¹⁷⁶. ¹H-RMN (200 MHz,

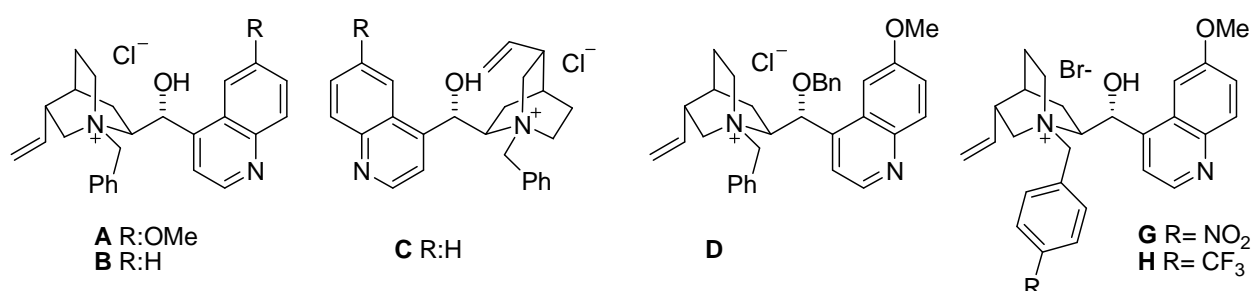
¹⁷⁵ Para un método de preparación de **L4**, ver: Aoyama, H.; Tokunaga, M.; Kiyosu, J.; Iwasawa, T.; Obora, Y.; Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10474–10475.

¹⁷⁶ Para datos de la caracterización del isómero de configuración absoluta opuesta, ver: Cabanal-Duvillard, I.; Mangeney, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3877–3880.

CDCl_3) δ 7.20 (m, 12H), 7.00 (t, J = 8.09 Hz, 2H), 6.26 (dd, J = 2.01 y 8.01 Hz, 2H), 6.16 (d, J = 8.01 Hz, 2H), 6.09 (d, J = 2.06 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 4.03 Hz, 2H), 3.68 (s, 6H).

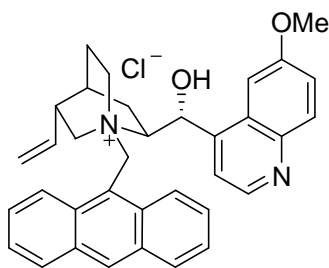
5.2.3.2 Catalizadores de Transferencia de Fase

Los catalizadores cloruro de *N*-bencilquininio (**A**), cloruro de *N*-bencilcinconidinio (**B**) y cloruro de *N*-bencilcinconinio (**C**) se adquirieron de la casa comercial Aldrich y se emplearon directamente en las reacciones. Los catalizadores **D**, **G** y **H** se sintetizaron siguiendo procedimientos previamente descritos en la bibliografía¹⁷⁷.



Los restantes catalizadores se sintetizaron por modificación de procedimientos descritos en la bibliografía, como se muestra a continuación.

Cloruro de *N*-(9-metilantracenil) quininio (Catalizador **E**)¹⁷⁸



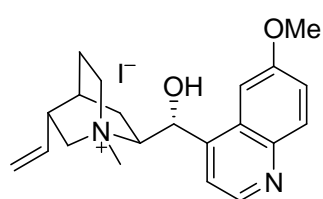
Sobre una suspensión de quinina (2.20 g, 6.8 mmol) en tolueno seco (100 mL) se añadió 9-clorometilantraceno (1.62 g, 7.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h a reflujo. Transcurrido ese tiempo se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con hexano y se cristalizó de MeOH. Rendimiento: 2.61 g (70%). Sólido ligeramente amarillo. P. Fus.= 190°C (descom.); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -423$ ($c=0.8$, CHCl_3) (Bibl. P. Fus.=190°C); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -415$ ($c=0.8$, CHCl_3); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 8.6

¹⁷⁷ (a) Para la síntesis del catalizador **D**, ver: Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906–9907. (b) Para la síntesis de los catalizadores **J** y **K**, ver: Arai, S.; Tsuge, H.; Oku, M.; Miura, M.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1623–1630.

¹⁷⁸ (a) Perrard, T.; Plaquevent, J. –C.; Desmurs, J. –R.; Hebrault, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2959–2962. (b) Matsushita, M.; Hya, K. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5984–5987.

Hz; 1H), 8.66 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.52 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.11–7.94 (m, 5H), 7.67 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.36 (d, $J=38.6$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.90 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.10 (m, 3H), 4.71 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.85 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 2.85 (m, 3H), 2.30 (m, 3H), 1.95 (s, 1H), 1.55 (m, 2H); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 157.9, 147.3, 144.3, 143.5, 136.6, 133.1, 132.8, 131.7, 130.9, 129.5, 128.8, 128.2, 127.8, 126.5, 125.5, 125.3, 125.0, 124.5, 120.9, 118.0, 117.5, 102.5, 70.1, 66.6, 61.0, 56.4, 52.1, 38.4, 25.9, 25.5, 22.5.

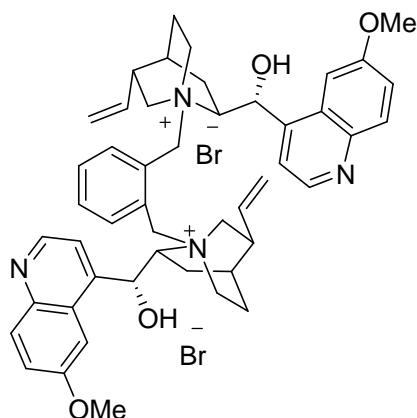
Yoduro de *N*-metil quininio (Catalizador F)



Sobre una disolución de quinina (0.324 g, 1 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 mL) se goteó yoduro de metilo (0.22 mL, 2 mmol) causando la inmediata formación de un precipitado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado obtenido se filtró y se lavó con hexano. Rendimiento: 0.466 g (99%). Sólido

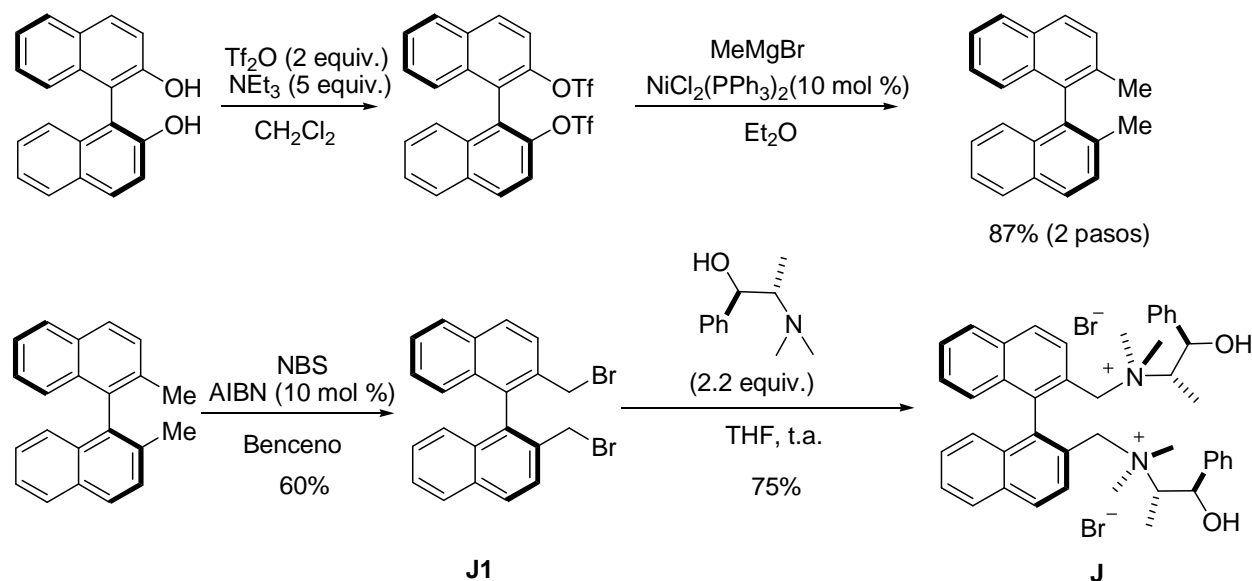
blanco. P. Fus.= 215°C (descom.); $[\alpha]_D^{25} = -153.8$ ($c=1.0$, MeOH); ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=9.2$ y 2.5 Hz, 1H), 7.28 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.18 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.41 (br t, $J=10.9$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.82 (dd, $J=12.9$ y 10.9 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.5 (s, 3H), 3.33 (br t, $J=1.5$ Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.16 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.47 (m, 1H); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 156.6, 146.9, 144.5, 143.3, 137.2, 130.5, 125.7, 121.9, 119.9, 116.1, 100.7, 67.6, 65.3, 64.7, 55.2, 38.1, 26.5, 24.8, 19.8.

Catalizador I¹⁷⁹

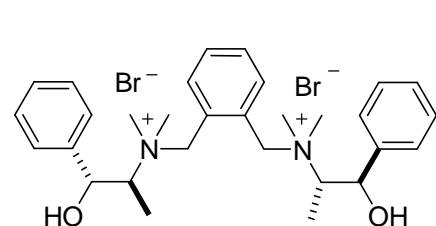


En un matraz de 200 mL se adicionaron α, α' -dibromo-*o*-xileno (0.3 g, 1.1 mmol), quinina (0.8 g, 2.4 mmol) y una mezcla de acetonitrilo y benceno (50 mL: 15 mL). La disolución resultante se agitó durante 4 días observándose la formación de un precipitado. El sólido fue filtrado y lavado con acetonitrilo frío. Rendimiento: 600 mg (64%). P. Fus.= 198°C (descom.) (Bibl. P. Fus.=190–200°C (decomp.). Los datos bibliográficos no ofrecen más dato de caracterización que el correspondiente al P. Fus. y se especifica que el espectro de ^1H -RMN es muy difícil de elucidar debido a la elevada ambigüedad conformacional de este compuesto.

¹⁷⁹ Pochapsky, T. C.; Hofstetter, C. *PCT Int. Appl.* **2002**, 65- (CODEN: PIXXD2 WO 2002005953 A2 20020124 CAN 136:120208 AN 2002:71945 CAPLUS).

Catalizador J

Sobre una disolución de **J1**¹⁸⁰ (0.44 g, 1.0 mmol) en THF (3 mL) se añadió (1*S*, 2*R*) (+)-*N*-metil efedrina (0.43 g, 2.4 mmol, 2.2 equiv.) y se dejó en agitación durante 16 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se apreció la formación de un precipitado que fue filtrado y triturado con Et₂O, para dar el catalizador **J** (0.5 g, 70%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*⁶) δ 8.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.29 (m, 8H), 5.81 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.81 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 4.30 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.17 (s, 6H), 2.11 (s, 6H), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

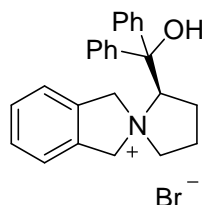
Catalizador K

Sobre una disolución de 1,2-bis(bromometil)benceno (0.52 g, 2.0 mmol) en THF (5 mL) se añadió (1*S*, 2*R*) (+)-*N*-metil efedrina (0.86 g, 4.8 mmol, 2.2 equiv.) y se dejó en agitación durante 16h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se apreció la formación de un precipitado que fue filtrado y triturado con Et₂O, para dar el catalizador **K** (0.8 g, 70%) como un sólido ligeramente amarillo. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*⁶). Confórmero mayoritario δ 7.95 (m, 2H), 7.74 (m, 5H), 7.41 (m, 5H), 7.31 (m, 2H), 5.71 (br s,

¹⁸⁰ Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139

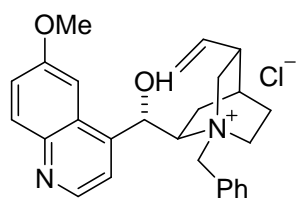
2H), 5.17 (d, $J=13.4$ Hz, 2H), 5.02 (d, $J=13.4$ Hz, 2H), 4.52 (m, 2H), 3.72 (br s, 2H), 3.19 (s, 6H), 3.00 (s, 6H), 1.29 (d, $J=5.8$ Hz, 6H).

Catalizador L



Sobre una disolución de α,α -(difenil) prolinol (0.50 g, 2 mmol) en CH_3CN (20 mL), se añadieron sucesivamente K_2CO_3 (0.41 g, 3 mmol, 1.5 equiv.) y 1,2-bis(bromometil)benceno (0.58 g, 2.2 mmol, 1.1 equiv.). La reacción se calentó a reflujo y se dejó en agitación 16 h. Transcurrido ese tiempo la mezcla se vertió sobre H_2O (15 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se trituró con Et_2O para eliminar el exceso de 1,2-bis(bromometil)benceno, obteniendo un sólido blanco que resultó puro por resonancia. ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (m, 2H), 7.33 (m, 8H), 7.19 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 3.48 (dd, $J=5.37$ y 6.81 Hz, 1H), 2.71 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.39 (m, 1H).

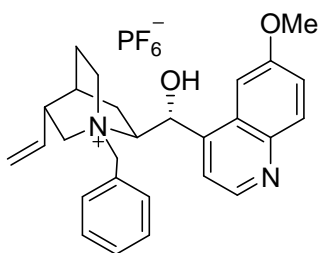
Cloruro de *N*-bencil quinidinio (Catalizador M)¹⁸¹



Una mezcla de quinidina (0.324 g, 1.0 mmol) y cloruro de bencilo (0.23 mL, 2 equiv.) en tolueno (1 mL) se calentó a reflujo apreciándose la completa disolución de los reactivos. La reacción se dejó a la misma temperatura durante 16 h, observándose la formación de un precipitado. Transcurrido ese tiempo se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se filtró el precipitado. El sólido resultante se lavó con hexano y se purificó por columna cromatográfica empleando alumina neutral (Al_2O_3 , 90 active) y mezclas de EtOAc/MeOH para dar 0.150 g (44%) del catalizador **M** como un sólido marrón. P. Fus.= 143°C (descom.); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +101$ ($c=0.7$, MeOH) (Bibl. P. Fus.=163–165°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +105$ ($c=1.0$, MeOH)); ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.52 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=9.1$ y 2.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.09 (m, 1H), 5.31 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.05 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.00 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.64 (br t, $J=11.9$, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.65 (br dd, $J=17.1$ y 8.4 Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.90 (m, 1H); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 156.6, 146.3, 143.6, 142.6, 136.2, 133.4, 130.5, 130.4, 129.0, 127.2, 126.1, 121.9, 119.7, 116.5, 103.7, 67.7, 65.5, 63.5, 56.9, 54.4, 37.5, 27.1, 23.4, 20.8.

¹⁸¹ Matsushita, M.; Handa, K. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5984–5987

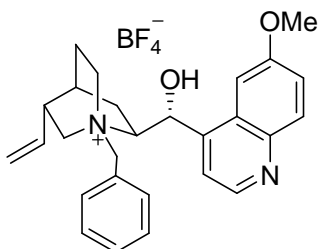
Hexafluorofosfato de *N*-bencil quininio (Catalizador N)



Una mezcla de cloruro de *N*-bencil quininio (0.451 g, 1 mmol) y hexafluorofosfato de potasio (0.460 g, 2.5 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agitó a temperatura ambiente, causando la completa disolución de los reactivos. Tras agitar durante 24 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró a vacío y el disolvente se evaporó a presión reducida.

Rendimiento 0.51g (91%). Una muestra analítica de este sólido se disolvió en MeOH y fue tratada con AgNO₃ (5 mol %) para detectar posibles trazas de cloruro de *N*-bencil quininio, no observándose la formación de AgCl. Sólido blanco. P. Fus.= 153–163°C (descom.); $[\alpha]_D^{25} = -152.7$ (c=0.9, MeOH); ¹H-RMN (200 MHz, CD₃OD) δ 8.81 (d, *J*= 4.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*= 4.4 Hz, 1H), 7.66–7.52 (m, 6H), 7.44 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.36 (d, *J*= 12.3 Hz, 1H), 5.06 (d, *J*= 11.3 Hz, 1H), 4.73 (d, *J*= 12.3 Hz, 1H), 4.41 (br t, *J*= 11.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.90 (br t, *J*= 8.6 Hz, 1H), 3.54 (d, *J*=8.2, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.57 (m, 1H); ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 148.2, 146.0, 144.7, 138.6, 134.7, 131.9, 131.8, 130.4, 128.5, 127.4, 123.3, 121.5, 117.5, 102.5, 70.2, 66.0, 65.8, 61.9, 56.4, 52.8, 39.1, 28.2, 25.8, 22.1.

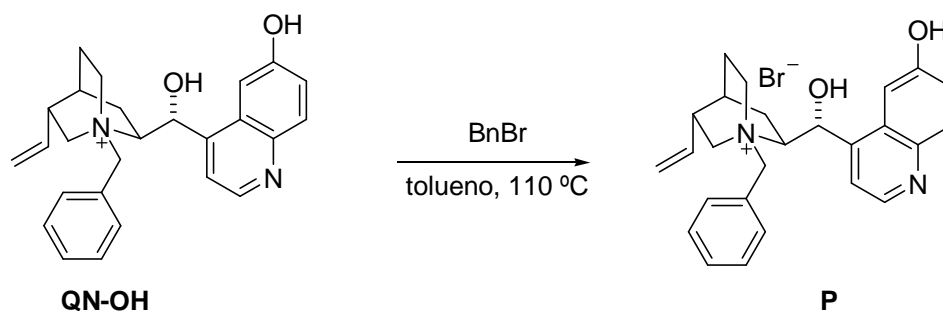
Tetrafluoroborato de *N*-bencil quininio (Catalizador O)



Una mezcla de cloruro de *N*-bencil quininio (0.451 g, 1 mmol) y tetrafluoroborato sódico (0.274 g, 2.5 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agitó a temperatura ambiente, causando la completa disolución de los reactivos. Tras agitar durante 24 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró a vacío y el disolvente se evaporó a presión reducida. Rendimiento 0.452 g (90%). Una muestra analítica de este sólido se disolvió en MeOH y fue tratada con AgNO₃ (5%)

para detectar posibles trazas de cloruro de *N*-bencil quininio, no observándose la formación de AgCl. Sólido blanco; P. Fus.= 175–180°C (descom.); $[\alpha]_D^{25} = -220.0$ (c=0.8, MeOH); ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8.79 (d, *J*= 4.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*= 4.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*= 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*= 3.6 Hz, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.54 (dd, *J*= 2.6 y 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.37 (d, *J*= 12.4 Hz, 1H), 5.16 (d, *J*= 17.2 Hz, 1H), 5.07 (d, *J*= 10.4 Hz, 1H), 4.75 (d, *J*= 12.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 3H), 4.42 (m, 1H), 3.92 (t, *J*= 8.8 Hz, 1H), 3.55 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.58 (m, 1H); ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 158.7, 146.7, 144.6, 143.4, 137.2, 133.3, 130.5, 130.4, 129.0, 127.1, 126.0, 121.9, 120.2, 116.2, 101.1, 68.9, 64.7, 64.5, 60.6, 55.0, 51.4, 37.8, 26.7, 24.5, 20.8.

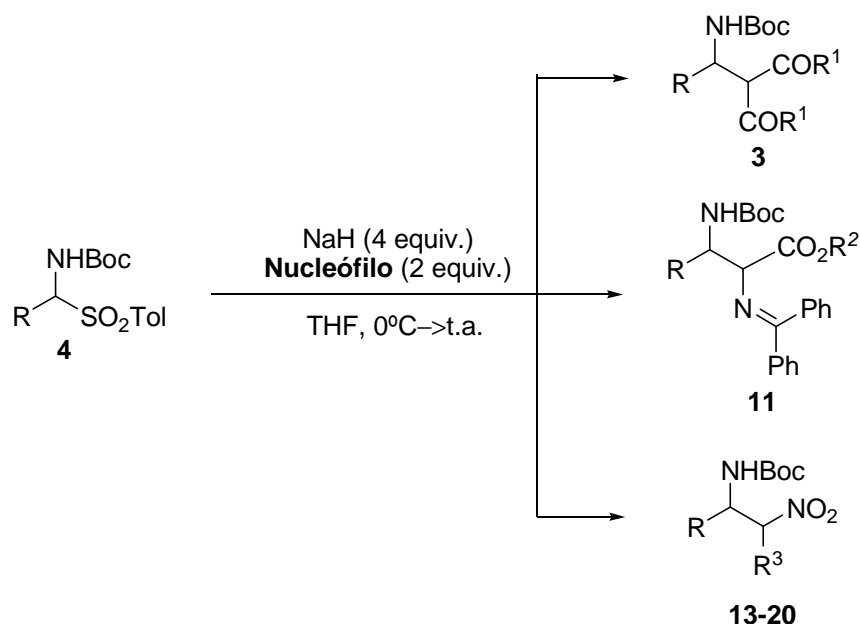
Catalizador P



Sobre una suspensión de **QN-OH**¹⁸² (0.062 g, 0.2 mmol) en tolueno seco (1 mL) se añadió bromuro de bencilo (0.02 mL, 0.23 mmol, 1.15 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h a reflujo. Transcurrido ese tiempo se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente y el precipitado obtenido se filtró, se lavó con hexano y se cristalizó de MeOH. Rendimiento: 0.071 g (74%). Sólido marrón. P. Fus.= 222–228°C (descom.); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -167.5$ (c=0.2, MeOH); ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8.75 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.09 (m, 1H), 5.31 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.05 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.00 (br t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.64 (br t, $J = 11.9$, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.65 (br dd, $J = 17.1$ y 8.4 Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.90 (m, 1H); ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 156.6, 146.3, 143.6, 142.6, 136.2, 133.4, 130.5, 130.4, 129.0, 127.2, 126.1, 121.9, 119.7, 116.5, 103.7, 67.7, 65.5, 63.5, 56.9, 54.4, 37.5, 27.1, 23.4, 20.8.

¹⁸² El derivado QN-OH se preparó a partir de la quinina comercial siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía: Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906–9907.

5.2.4 Procedimiento general para la síntesis de los aductos racémicos

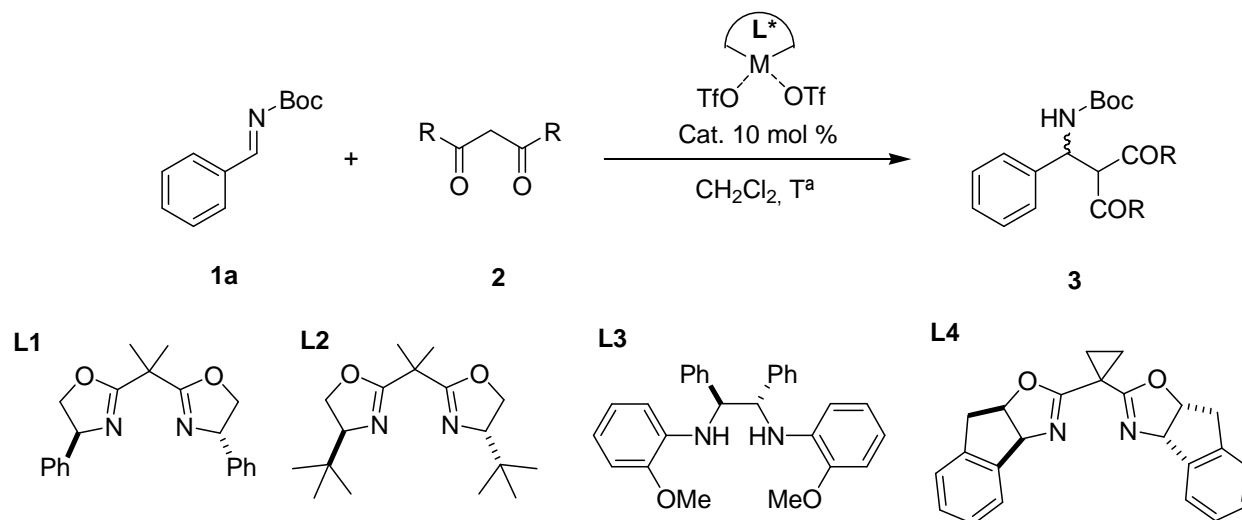


Nucleófilo: malonatos (**2a-f**), alquil glicinatos (**10**) o nitroalcano.

Sobre una suspensión de NaH (60%, aceite mineral) (2.0 mmol, 0.03 g, 4 equiv.) en THF (3 mL) a 0°C, se adicionó el nucleófilo correspondiente (1.0 mmol, 2 equiv.) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó en agitación durante 30 min y transcurrido ese tiempo se retiró la corriente de nitrógeno, se añadió la α -amino sulfona **4** (0.5 mmol, 1 equiv.), THF (2 mL) y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Las reacciones se monitorizaron por cromatografía de capa fina hasta el consumo total del producto inicial **4**, (típicamente 3–4 h). Una vez finalizada la reacción la mezcla se enfrió a 0°C, se adicionó lentamente una disolución saturada de NH₄Cl (4 mL) y se diluyó con CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 3 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Los crudos obtenidos se purificaron por columna cromatográfica en aquellos casos en los que el nucleófilo no resultó volátil y por trituración con hexano en los restantes.

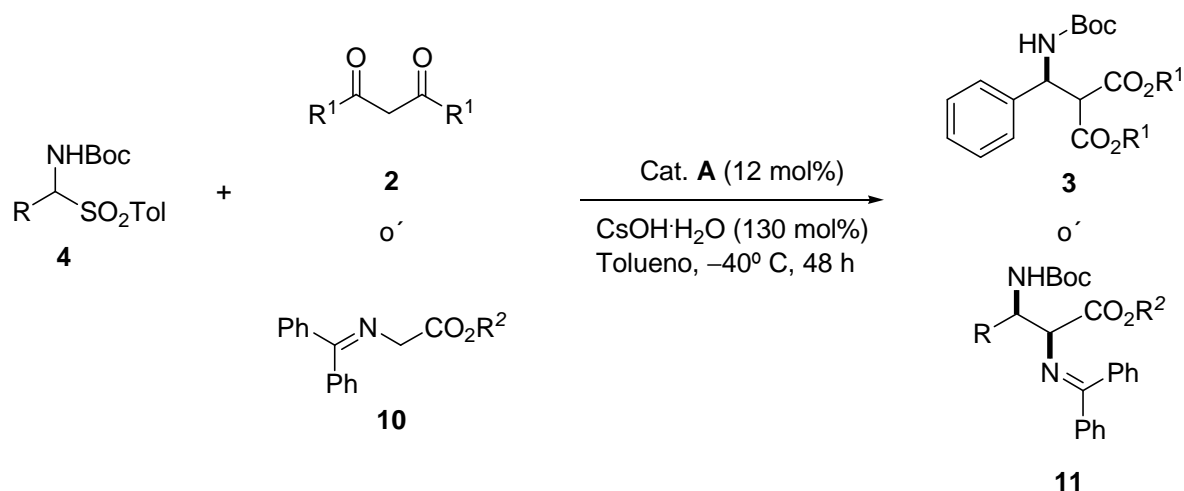
5.3 Reacción de Mannich asimétrica

5.3.1 Procedimiento general para la reacción de Mannich asimétrica catalizada por ácidos de Lewis



En un vial previamente flameado se pesaron el metal ($\text{M}(\text{OTf})_2$, 0.1 mmol), el ligando correspondiente (0.12 mmol) y se añadió CH_2Cl_2 (3 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente manteniendo la corriente de nitrógeno hasta observar la completa disolución de los reactivos, lo que indica la formación del complejo metálico (típicamente 3 h.). Transcurrido ese tiempo se añadió la fenil *N*-Boc-imina (0.20 g, 1.0 mmol), la mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura deseada, y se añadió el malonato correspondiente (1.5 mmol). Una vez alcanzada una conversión completa por ^1H -RMN (o transcurridas 72 h en aquellos casos que no se observaba evolución) la reacción se trató con HCl 1N (3 mL), la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 3mL), la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar lugar al producto crudo.

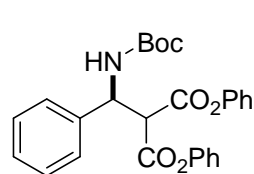
5.3.2 Reacción de Mannich de las α -amino sulfonas 4 en condiciones de transferencia de fase: empleo del catalizador A



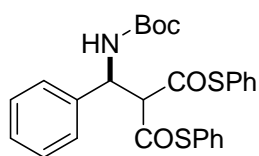
Sobre una mezcla de la α -amino sulfona correspondiente (0.5 mmol, 1 equiv.) y cloruro de *N*-bencilquininio **A** (0.027 g, 0.06 mmol, 0.12 equiv.) en tolueno seco (1.5 mL) a -40°C y bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron sucesivamente el malonato **2** (1.5 equiv.) o el glicinato **10** (3 equiv.) y CsOH·H₂O (0.109 g, 0.65 mmol, 1.3 equiv.). La reacción se agitó manteniendo la temperatura y transcurridas 44–48 h se trató con HCl 0.1N (2 mL), la fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (3 x 3 mL) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida.

Las conversiones y excesos enantioméricos de las reacciones de adición de dimetilmalonato (**2a**) en el estudio de la influencia del grupo protector empleando las α -amino sulfonas **5**, **6**, **7**, **8** y **9**, así como las reacciones de adición de los malonatos comerciales de metilo (**2a**), *tert*-butilo (**2b**), bencilo (**2e**), etilo (**2f**), para dar los productos **3aa**, **3ab**, **3ae** y **3af** se establecieron sobre los crudos de reacción por comparación con los datos espectroscópicos de ¹H-RMN y HPLC quiral existentes en la bibliografía¹⁸³. Para la reacción de los malonatos de fenilo (**2c**) y tiofenilo (**2d**) y de los glicinatos (**10a** y **10b**) se compararon con los datos espectroscopicos y de HPLC de los aductos **3ac**, **3ad**, **11a** y **11b** en su forma racémica.

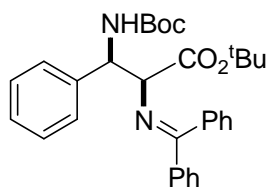
¹⁸³ (a) Francesco, F.; Bernardi, L.; Herrera, R. P.; Pettersen, D.; Ricci, A.; Sgarzani, V. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2043–2046. (b) Song, J.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048–6049. (c) Marianacci, O.; Micheletti, G.; Bernardi, L.; Fini, F.; Fochi, M.; Pettersen, D.; Sgarzani, V.; Ricci, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8338–8351

(±) Aducto 3ac

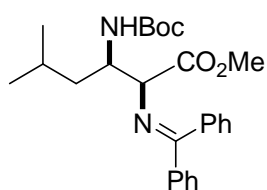
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (m, 10H), 7.17 (m, 3H), 6.94 (m, 2H), 6.21 (br d, J = 10.19 Hz, 1H), 5.87 (m, 1H), 4.47 (br d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 165.5, 155.1, 139.0, 129.5, 128.8, 127.9, 126.5, 126.4, 121.4, 121.3, 80.1, 57.2, 53.5, 28.3; HPLC quiral (Columna Chiralpak ODH; hexano:iPrOH 70:30; 0.6 mL/min, 210nm), $t_r(\text{mayor.})$ = 35.0 min, $t_r(\text{menor.})$ = 37.7 min; 60% *ee*.

(±) Aducto 3ad

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (m, 15H), 6.04 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.51 (br d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 189.4, 188.7, 154.9, 138.8, 134.6, 134.4, 134.3, 130.0, 129.9, 129.3, 128.7, 127.9, 126.7, 126.5, 85.8, 80.4, 57.2, 28.2, 21.0, 15.3; HPLC quiral (Columna DAICEL Chiralpak ADH; hexano:EtOH 99:1; 0.7 mL/min, 210nm), $t_r(\text{mayor.})$ = 30.0 min, $t_r(\text{menor.})$ = 35.0 min; 0% *ee*.

Aducto 11a¹⁸⁴

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47–7.20 (m, 11H), 6.55 (br d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.41 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.48 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.18 (br s, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.51 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 169.1, 155.2, 140.7, 138.9, 136.1, 130.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.2, 126.9, 70.0, 56.7, 28.4, 27.9; HPLC quiral (Columna DAICEL Chiralpak AD-H; hexano:iPrOH 98:2; 1.0 mL/min, 210nm), $t_r \sin(\text{mayor.})$ = 21.1 min, $t_r \sin(\text{menor.})$ = 11.8 min, $t_r \text{anti}$ = 13.0 y 16.3 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 95:5; 0% *ee* (*sin* y *anti*).

Aducto 11k

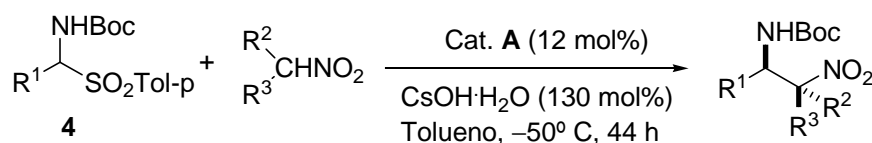
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.16–7.13 (m, 2H), 6.55 (br d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.48 (br d, J = 9.91 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.05 (d, J = 2.28 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.53 (m, 3H), 1.14 (m, 1H), 0.93 (d, J = 4.81 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 4.97 Hz, 3H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ

¹⁸⁴ (a) Okada, A.; Shibuguchi, T.; Oshima, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4564–4567. (b) Shibuguchi, T.; Mihara, H.; Kuramochi, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 794–801.

172.3, 171.3, 155.2, 139.1, 136.3, 130.6, 128.9, 128.8, 128.6, 128.1, 127.4, 78.9, 67.9, 52.0, 51.3, 42.6, 28.3, 24.6, 22.9, 22.4; HPLC quiral (Columna DAICEL Chiralpak AD-H; hexano:iPrOH 98:2; 1.0 mL/min, 210nm). Isómero *t_r sin* (mayor.) = 21.1 min, *t_r sin* (menor) = 11.8 min; Isómero *anti* *t_r* = 13.0 y 16.3 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 95:5; 0% *ee* (*sin* y *anti*).

5.4 La reacción de aza-Henry en condiciones de transferencia de fase

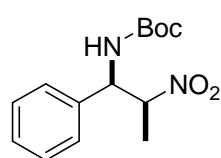
5.4.1 Procedimiento general para la adición de nitroalcanos



Sobre una mezcla de la α -amino sulfona (**4**) (0.5 mmol, 1 equiv.) y cloruro de *N*-bencilquininio **A** (0.27 g, 0.06 mmol, 0.12 equiv.) en tolueno seco (1.5 mL) a -50°C y bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron sucesivamente el nitroalcano correspondiente (2.5 mmol, 5 equiv.) y $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.109 g, 0.65 mmol, 1.3 equiv.). La reacción se agitó manteniendo la temperatura durante 44–48h. Transcurrido ese tiempo la reacción se trató con HCl 0.1N (2 mL) y la fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (3 x 3 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y fue concentrada bajo presión reducida para obtener el producto crudo que fue purificado por columna cromatográfica utilizando mezclas de EtOAc :Hexano como eluyente. Los productos de adición del 1,1'-dietoxi-2-nitroetano (aductos **18**) y 5,5'-dimetil-2-nitrometil-1,3-dioxano (aductos **19**) se purificaron empleando gel de sílice neutra. Los datos físicos y espectroscópicos de los aductos **13a–13h** coincidieron con los valores previamente descritos en la bibliografía¹⁸⁵.

Adición de nitroetano (Aductos 13)

(1*R*, 2*S*)-1-fenil-2-nitropropil carbamato de *terc*-butilo (**13a**)

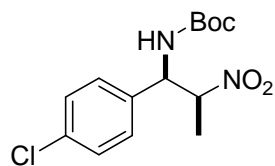


El compuesto **13a** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4a** (0.180 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.123 g (88%); Sólido blanco. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -30.6$ ($c=1.0$, acetona) (Bibl. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26.5$ ($c=1.0$, acetona, 91% *ee*); ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 5.33 (m, 1H), 5.22 (dd, $J=8.6$ y 5.8 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 1.55 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), (s, 9H), 1.46 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.7, 136.5, 129.4, 128.7, 127.3, 86.1, 80.5, 57.5, 28.6, 15.7; HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:*i*PrOH 98:2; 0.5 mL/min, 210nm). Isómero *sin* t_{r} (mayor.) = 47.5 min, t_{r} (menor.) = 44.5 min; Isómero *anti*

¹⁸⁵ (a) Para los aductos **13a**, **13b** y **13g**, ver: Nugent, B. M.; Poder, R. A.; Jeffrey, N.; Johnston J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418–3419. (b) Aductos **13c**, **13d**, **13e** y **13h** Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466–468.

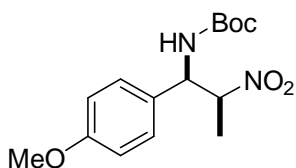
$t_r = 56.0$ y 75.5 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 93:7; 94% *ee* (*sin*).

(1*R*, 2*S*)-1-(4-clorofenil)-2-nitropropil carbamato de *terc*-butilo (13b)



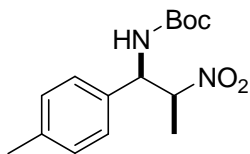
El compuesto **13b** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4b** (0.197 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.109 g (70%). Sólido blanco. $[\alpha]_D^{25} = -31.8$ ($c=1.0$, acetona) (Bibl. $[\alpha]_D^{25} = -28.3$ ($c=1.0$, acetona, 90% *ee*); ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 5.41 (m, 1H), 5.13 (dd, $J=8.8$ y 5.7 Hz, 1H); 4.91 (m, 1H), 1.52 (d, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 135.0, 134.6, 129.2, 128.3, 85.6, 81.2, 57.2, 28.3, 15.5; HPLC quiral (Columna Chiralpak AD; hexano:*i*PrOH 92:8; 1.0 mL/min, 210nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 22.7 min, t_r (menor) = 16.6 min; Isómero *anti* t_r = 18.0 y 20.0 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 82:18; 98% *ee* (*sin*).

(1*R*, 2*S*)-1-(4-metoxifenil)-2-nitropropil carbamato de *terc*-butilo (13c)

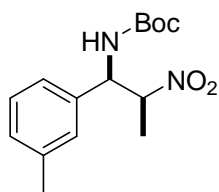


El compuesto **13c** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4c** (0.195 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.135 g (87%). Sólido blanco. $[\alpha]_D^{25} = -22.7$ ($c=1.0$, acetona) (Bibl. $[\alpha]_D^{25} = -31.2$ ($c=1.0$, acetona), 96% *ee*); ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.34 (m, 1H), 5.10 (dd, $J=9.1$ y 6.1 Hz, 1H); 4.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.54 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 154.7, 127.9, 127.5, 114.2, 86.0, 80.5, 56.9, 55.1, 28.0, 15.2; HPLC quiral (Columna Chiralpak AD; hexano:*i*PrOH 92:8; 1.0 mL/min, 210nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 19.1 min, t_r (menor) = 16.9 min; Isómero *anti* t_r = 21.2 y 26.4 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 95:5; 90% *ee* (*sin*).

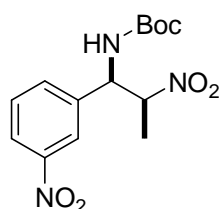
(1*R*, 2*S*)-1-(4-metilfenil)-2-nitropropil carbamato de *terc*-butilo (13d)



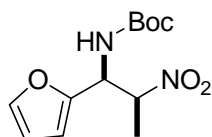
El compuesto **13d** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4d** (0.187 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.136 g (93%). Sólido blanco. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (m, 4H), 5.32 (brs, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.94 (brs, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.53 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 154.9, 138.4, 133.3, 129.6, 126.7, 85.8, 80.4, 57.2, 28.2, 21.0, 15.3; HPLC quiral (Columna Chiralpak AD; hexano:*i*PrOH 99:1; 1.0 mL/min, 210nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 68.9 min, t_r (menor) = 50.0 min; Isómero *anti* t_r = 63.5 y 86.5 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 92:8; 90% *ee* (*sin*).

(1*R*, 2*S*)-1-(3-metilfenil)-2-nitropropil carbamato de *terc*-butilo (13e)

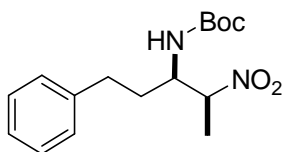
El compuesto **13e** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando de la α -amino sulfona **4e** (0.187 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.143 g (98%). Sólido blanco. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 5.30 (brs, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 154.9, 138.4, 133.3, 129.6, 126.7, 85.8, 80.4, 57.2, 28.2, 21.0, 15.3; HPLC quiral (Columna Chiralpak AD; hexano:iPrOH 97:3; 1.0 mL/min, 210nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 21.3 min, t_r (menor) = 20.2 min; Isómero *anti* t_r = 26.9 y 36.5 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 73:23; 87% *ee* (*sin*).

(1*R*, 2*S*)-1-(3-nitrofenil)-2-nitropropil carbamato de *terc*-butilo (13g)

El compuesto **13g** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4g** (0.203 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.107 g (66%). Sólido blanco. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 5.54 (brs, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.96 (brs, 1H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 154.9, 148.7, 148.6, 133.4, 130.6, 123.7, 122.1, 85.8, 81.4, 57.2, 28.2, 15.3; HPLC quiral (Columna Chiralpak AD; hexano:iPrOH 90:10; 1.0 mL/min, 210nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 18.5 min, t_r (menor) = 14.8 min; Isómero *anti* t_r = 20.9 y 30.7 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 75:25; 77% *ee* (*sin*).

(1*R*, 2*S*)-1-(2-Furil)-2-nitropropil carbamato de *terc*-butilo (13h)

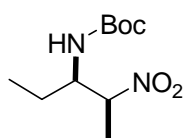
El compuesto **13h** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4h** (0.175 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.087 g (80%). Sólido blanco. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (s, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.30 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.34 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.47 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 149.0, 142.8, 110.5, 108.3, 84.3, 80.8, 51.7, 28.2, 15.3; HPLC quiral (Columna Chiralpak AD; hexano:iPrOH 97:3; 1.0 mL/min, 210nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 23.9 min, t_r (menor) = 29.9 min; Isómero *anti* t_r = 21.7 y 29.6 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 81:19; 95% *ee* (*sin*).

(3*R*, 2*S*)-2-nitro-5-fenilpent-3-il-carbamato de *terc*-butilo (13i)

El compuesto **13i** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4i** (0.194 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.120 g (90%); La purificación del producto por TLC preparativa (Hexano: EtOAc) condujo al aislamiento prácticamente

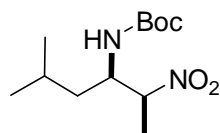
total del isómero *sin* (mezcla 99:1 de isómeros *sin:anti*). Sólido blanco. P. Fus.=99–101°C; $[\alpha]_D^{25} = +15.4$ ($c=0.35$, acetona); ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30–7.27 (m, 3H), 7.23–7.16 (m, 2H), 4.80 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.50–1.47 (m, 12H); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 155.7, 140.9, 128.9, 128.7, 126.7, 86.2, 80.6, 53.6, 32.7, 31.8, 28.7, 15.6; HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:*i*PrOH 99:1; 0.75 mL/min, 210 nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 33.0 min, t_r (menor) = 31.2 min; Isómero *anti* t_r = 24.4 y 26.9 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 90:10; 92% *ee* (*sin*); Anal. Elem. Calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (308.37): C, 62.32; H, 7.84; N, 9.08. Encontrada: C, 62.15; H, 7.51; N, 9.21.

(3*R*, 2*S*)-2-nitro-pent-3-il carbamato de *terc*-butilo (13j)



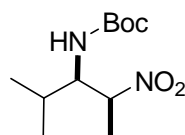
El compuesto **13j** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4j** (0.165 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.105 g (90%). Sólido blanco. P. Fus.=84°C; $[\alpha]_D^{25} = +6.1$ ($c=0.72$, acetona); ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 4.67 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.52 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.29 (m, 1H); 0.99 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 155.5, 85.5, 80.1, 55.1, 28.5, 23.0, 15.2, 10.6; HPLC quiral (Columna Chiralcel ODH; hexano:*i*PrOH 99:1; 0.5 mL/min, 220 nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 21.1 min, t_r (menor) = 22.6 min; Isómero *anti* t_r = 17.4 y 18.7 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 94:6; >90% *ee* (*sin*); HRMS (EI): Masa exacta calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232.1423. Encontrada: 232.1433.

(3*R*, 2*S*)-2-nitro-5-metilhex-3-il carbamato de *terc*-butilo (13k)



El compuesto **13k** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4k** (0.170 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.110 g (85%). Sólido blanco. P. Fus.=78–80°C; $[\alpha]_D^{25} = +10.1$ ($c=0.42$, acetona); ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 4.67 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.51 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (m, 2H), 0.93 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 85.8, 79.9, 51.8, 38.5, 28.2, 24.7, 23.3, 21.2, 15.1; HPLC quiral (Columna Chiralcel ODH; hexano:*i*PrOH 99:1; 0.5 mL/min, 220 nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 15.6 min, t_r (menor) = 17.5 min; Isómero *anti* t_r = 13.9 y 14.8 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 97:3; 96% *ee* (*sin*); Anal. Elem. Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (260.33): C, 55.36; H, 9.29; N, 10.76. Encontrado: C, 55.19; H, 9.66; N, 10.75.

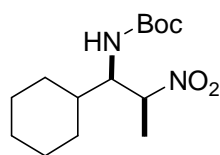
(3*R*, 2*S*)-2-nitro-4-metilpent-3-il carbamato de *terc*-butilo (13l)



El compuesto **13l** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4l** (0.163 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.110 g (90%). La purificación del producto por TLC preparativa (Hexano: EtOAc)

condujo al aislamiento prácticamente total del isómero *sin* (mezcla 99:1 de Isómeros *sin:anti*). Sólido blanco. P. Fus.= 84–85°C; $[\alpha]_D^{25} = +15.3$ ($c=0.23$); ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.01 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.59 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.03 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 83.7, 58.2, 30.8, 28.3, 19.9, 18.9, 17.3; HPLC quiral (Columna Quiralpack IA; hexano:*i*PrOH 98:2; 0.5 mL/min, 210 nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 13.6 min, t_r (menor) = 22.8 min; Isómero *anti* t_r = 26.7 y 30.5 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 67:33; 91% *ee* (*sin*) y 86% *ee* (*anti*); HRMS (EI): Masa exacta calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246.1580. Encontrada: 246.1618.

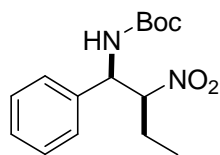
(1*R*, 2*S*) –2-nitro–1-ciclohexil-propilcarbamato de *terc*-butilo (13*m*)



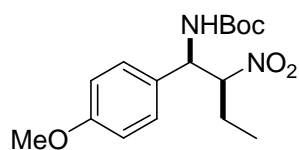
El compuesto **13m** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4m** (0.183 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.090 g (65%). Sólido blanco. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.04 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.67 (*anti*, m, 1H), 4.47 (*anti*, d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.14 (*anti*, m, 1H), 3.66 (1H, m), 1.79 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.60 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.54 (*anti*, d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.46 (*anti*, s, 9H), 1.36 (m, 1H), 1.17 (m, 4H); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 156.1 (*anti*), 155.5, 83.3 (*anti*), 83.0, 79.9 (*anti*), 79.7, 59.1 (*anti*), 57.5, 39.9, 39.1 (*anti*), 30.2, 29.2 (*anti*), 28.3, 27.6 (*anti*), 26.0, 25.9 (*anti*), 25.8 (*anti*), 25.7, 17.2, 14.6 (*anti*); HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:*i*PrOH 97:3; 0.5 mL/min, 220 nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 12.8 min, t_r (menor)= 20.1 min; Isómero *anti* t_r = 21.5 y 24.2 min; Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 60:40; 95% *ee* (*sin*) y 97% *ee* (*anti*); HRMS (EI): Masa exacta calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 286.1893. Encontrada: 286.1913.

Adición de nitropropano (Aductos 14)

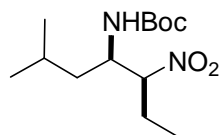
Aducto 14a



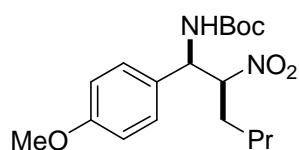
El compuesto **14a** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4a** (0.180 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.132 g (88%). Sólido blanco. P. Fus.=160–163°C; $[\alpha]_D^{25} = -32.4$ ($c=0.66$, acetona); ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 5.14 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.99 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 154.9, 136.8, 129.0, 128.7, 126.9, 93.0, 80.5, 56.9, 28.3, 23.4, 10.4; HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:*i*PrOH 93:7; 0.3 mL/min, 220 nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 31.1 min, t_r (menor)= 33.6 min; Isómero *anti* t_r = 44.7 y 47.7 min; Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 91:9; 94% *ee* (*sin*); HRMS (EI): Masa exacta calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 294.1580. Encontrada 294.1538.

Aducto 14c

El compuesto **14c** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4c** (0.195 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.125 g (77%). Sólido blanco. P. Fus.=149–151°C; $[\alpha]_D^{25} = -40.2$ ($c=1.0$, CHCl_3); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.34 (m, 1H), 5.07 (t, $J=7.3$ Hz, 1H); 4.71 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.98 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.7, 154.9, 128.0, 114.3, 93.2, 80.4, 56.4, 55.2, 29.6 (*anti*), 28.7, 24.8 (*anti*), 23.6, 10.4; HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:iPrOH:EtOH 96:3:1; 0.35 mL/min, 210nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 42.5 min, t_r (menor) = 49.2 min; Isómero *anti* t_r = 60.9 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 89:11; 80% *ee* (*sin*).

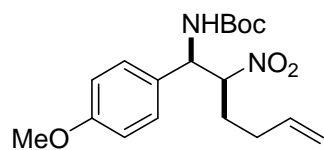
Aducto 14k

El compuesto **14k** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4k** (0.170 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.124 g (91%). Sólido blanco. P. Fus.=102°C; $[\alpha]_D^{25} = +6.1$ ($c=0.57$, acetona); ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 4.95 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.51 (1H, m), 4.01 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (m, 2H), 0.99 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.93 (m, 6H); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 80.0, 50.9, 38.6, 28.2, 24.7, 23.4, 23.2, 21.1, 10.4; HPLC quiral (Columna Chiralpak ASH; hexano:iPrOH 99:1; 0.5 mL/min, 210 nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 22.9 min, t_r (menor) = 29.0 min; Isómero *anti* t_r = 14.6 y 15.4 min.; Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 93:7; 97% *ee* (*sin*).

Adición de nitropentano (Aducto 15c)

El compuesto **15c** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4c** (0.195 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.145 g (82%). Sólido blanco. P. Fus.=149°C; $[\alpha]_D^{25} = -27.5$ ($c=1.0$, CHCl_3); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.11 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (m, 4H), 0.90 (t, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.7, 154.8, 128.0, 127.4, 114.3, 91.6, 80.4, 80.3 (*anti*), 56.6, 55.2, 31.0 (*anti*), 29.7, 28.2, 28.0, 22.1, 13.6; HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:iPrOH 93:7; 0.4 mL/min, 210nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 28.8 min, t_r (menor) = 24.0 min; Isómero *anti* t_r = 32.3 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 89:11; 83% *ee* (*sin*).

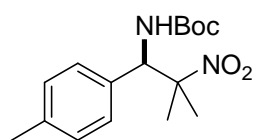
Adición de 4-nitropenteno (Aducto 16c)



El compuesto **16c** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4c** (0.195 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.140 g (80%). Sólido blanco. P. Fus.=111–114°C; $[\alpha]_D^{25} = -36.6$ ($c=0.5$, CHCl_3); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.73(m, 1H), 5.13–5.09 (m, 3H), 5.02 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.46 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.7, 154.8, 135.7, 128.0, 127.4, 116.7, 114.3, 90.6, 80.5, 56.6, 55.2, 29.9, 29.1, 28.2; HPLC quiral (Columna Chiralcel OJ; hexano:iPrOH 98:2; 1.0 mL/min, 210nm). Isómero *sin* t_r (mayor.)= 20.2 min, t_r (menor) = 33.2 min; Isómero *anti* t_r = 15.7 y 23.6 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 76:24; 95% *ee* (*sin*).

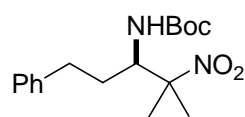
Adición de 2-nitropropano (Aductos 17)

Aducto 17d



El compuesto **17d** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4d** (0.187 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.08 g (52%). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 5.83 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 80.0, 50.9, 38.6, 28.2, 24.7, 23.4, 23.2, 21.1, 10.4; HPLC quiral (Columna Chiralpak ASH; hexano:iPrOH 95:5; 0.5 mL/min, $\lambda=210$ nm). t_r (mayor.) = 14.2 min, t_r (menor)= 15.9 min; Exceso enantiomérico determinado por HPLC: 20% *ee*.

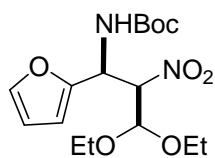
Aducto 17i



El compuesto **17i** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4i** (0.194 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.112 g (75%). Aceite incoloro. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.95 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.51 (1H, m), 4.01 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (m, 2H), 0.99 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.93 (m, 6H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 80.0, 50.9, 38.6, 28.2, 24.7, 23.4, 23.2, 21.1, 10.4; HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:iPrOH 98:2; 0.5 mL/min, 210 nm). t_r (mayor.) = 27.1 min, t_r (menor)= 18.4 min; Exceso enantiomérico determinado por HPLC: 30% *ee*.

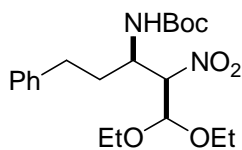
Adición de 1,1-dietoxi-2-nitroetano (Aductos 18)

Aducto 18h

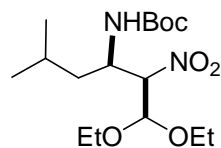


El compuesto **18h** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4h** (0.175 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.103 g (56%). Aceite amarillo. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.4 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.4 (*anti*, m, 1H), 6.36 (dd, $J=1.9$ y 3.1 Hz, 1H), 6.31 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.24 (*anti*, d, $J=3.3$ Hz, 1H), 5.76 (*anti*, d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.18 (*anti*, d, $J=5.8$ Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.92 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.51 (*anti*, d, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.27 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.23 (*anti*, t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.19 (*anti*, t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J=6.9$ Hz, 2H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 154.5, 150.2 (*anti*), 148.5, 142.8, 110.5, 108.3, 107.2 (*anti*), 99.6 (*anti*), 98.7, 89.3 (*anti*), 89.1, 80.7, 65.1 (*anti*), 64.6, 63.5 (*anti*), 62.4, 49.0, 48.2 (*anti*), 28.2, 15.1 (*anti*), 15.0; HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:iPrOH 95:5; 0.5mL/min, 220nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 29.7 min, t_r (menor) = 25.4 min; Isómero *anti* t_r = 20.5 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 75:25; 85% *ee* (*sin*).

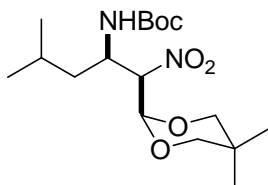
Aducto 18i



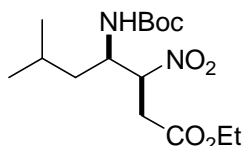
El compuesto **18i** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4i** (0.194 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.13 g (66%). Aceite amarillo. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 5.19 (*anti*, d, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.99 (*sin +anti*, m, 2H), 4.93 (m, 1H), 4.71 (*anti*, m, 1H), 6.36 (dd, $J=1.9$ y 3.1 Hz, 1H), 6.31 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.92 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.76 (*sin +anti*, m, 1H), 3.59 (*sin +anti*, m, 3H), 2.84–2.65 (*sin +anti*, m, 2H), 2.03 (*sin +anti*, m, 1H), 2.03 (*sin +anti*, m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.26 (*anti*, t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.18 (m, 6H), 1.14 (*anti*, t, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.0, 128.5, 128.4, 128.3, 126.2, 100.3 (*anti*), 99.2, 90.9 (*anti*), 90.2, 80.2, 79.9 (*anti*), 65.3 (*anti*), 64.2, 63.9 (*anti*), 61.7, 49.9, 49.0 (*anti*), 35.1 (*anti*), 32.3, 32.2, 28.2, 31.1 (*anti*), 28.3, 15.0, 14.9 (*anti*); HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:iPrOH 98:2; 0.4 mL/min, 210 nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 43.5 min, t_r (menor) = 38.0 min; Isómero *anti* t_r (mayor) = 24.3, t_r (menor) = 24.3 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 67:33; 96% *ee* (*sin*). Anal. Elem. Calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ (396.48): C, 60.59; H, 8.14; N, 7.07; O, 24.21; Encontrado: C, 61.03, H, 7.79, N, 6.80.

Aducto 18k

El compuesto **18k** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4k** (1.7 g, 5 mmol). Rendimiento: 1.21 g (70%). Aceite amarillo. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.07 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.02 (*anti*, d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 3.0 y 7.9 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.32 (*anti*, t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 2H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 154.8, 100.4, 99.1 (*anti*), 91.2, 90.3 (*anti*), 79.6, 65.4, 63.8, 61.4 (*anti*), 48.6 (*anti*), 47.3, 42.4 (*anti*), 41.9, 38.0 (*anti*), 29.6 (*anti*), 28.2, 24.7, 24.5 (*anti*), 23.6, 22.6, 22.1 (*anti*), 21.0, 15.1, 15.0; HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:iPrOH 99:1; 0.3 mL/min, 210 nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 17.3 min, t_r (menor) = 16.4 min; Isómero *anti* t_r = 25.0 y 27.9 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 90:10; 99% *ee* (*sin*).

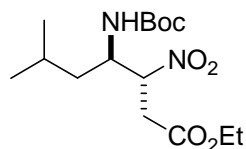
Adición de 5,5-dimetil-2-nitrometil-1,3-dioxano (Aducto 19k)

El compuesto **19k** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4k** (0.170 g, 0.5 mmol) a -40°C . Rendimiento: 0.11 g (63%). Sólido amarillo. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.07 (*anti*, d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.81 (*anti*, m, 1H), 4.66 (dd, J = 6.9 y 3.4 Hz, 1H), 4.53 (*anti*, m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 2.6 y 11.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 2.3 y 11.0 Hz, 1H), 3.46 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.47 (*anti*, s, 9H), 1.34 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (*anti*, s, 3H), 0.95 (m, 6H), 0.92 (*anti*, d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.75 (*anti*, s, 3H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 98.8, 98.7 (*anti*), 91.8, 91.2 (*anti*), 80.1, 48.9, 47.4, 41.7, 39.3, 31.4, 30.9, 30.8 (*anti*), 30.1, 28.7, 25.1 (*anti*), 24.9, 23.9 (*anti*), 23.4, 22.4 (*anti*), 22.1, 21.6 (*anti*); HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:iPrOH 90:10; 0.5 mL/min, 210 nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 11.2 min, t_r (menor) = 11.7 min; Isómero *anti* t_r (mayor.) = 22.1 y t_r (menor) = 16.5 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 55:45; $\geq 90\%$ *ee* (*sin*) y 93% (*anti*).

Adición de 2-nitropropionato de etilo (Aducto 20k)

El compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento general partiendo de la α -amino sulfona **4k** (0.170g, 0.5mmol). Rendimiento: 0.116 g (70%). La reacción fue llevada a cabo en una escala de 10 mmol sin que se viese afectada la relación *sin:anti*. El producto fue purificado posteriormente por columna cromatográfica (Hexano: EtOAc 90:10) obteniéndose el producto *sin* aislado (mezcla 99:1 de isómeros *sin:anti*). Sólido blanco. P. Fus. = 60°C ; $[\alpha]_D^{25} = +28.0$ ($c=0.5$, acetona); ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.03 (m, 1H), 4.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 10.5 y

9.9, 1H), 2.70 (d, $J=17.0$ Hz, 1H) 1.70 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.26 (m, 2H), 0.96 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 155.5, 86.7, 80.7, 61.9, 51.3, 39.4, 34.8, 28.6, 25.1, 23.7, 21.7, 14.4; HPLC quiral (Columna Chiralpak ASH; hexano:iPrOH 97:3; 0.5 mL/min, 210nm). Isómero *sin* t_r (mayor.) = 23.3 min, t_r (menor)= 29.2 min; Isómero *anti* t_r = 18.0 y 19.2 min. Relación de isómeros determinada por HPLC: *sin:anti* 75:25; 97% *ee* (*sin*).

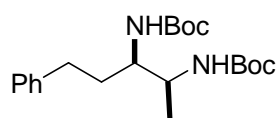


El isómero *anti* fue también aislado por columna cromatográfica (hexano: EtOAc). Sólido blanco. P. Fus.= 104°C; $[\alpha]_D^{25} = +22.2$ ($c=0.9$, MeOH); ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.04 (m, 1H), 4.71 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.19 (m, 3H), 3.15 (dd, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J=4.49$ Hz, 1H) 1.73 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.39 (m, 2H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.96 (m, 6H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 155.4, 86.2, 80.1, 61.4, 49.8, 41.0, 35.0, 28.2, 24.8, 22.8, 21.7, 14.0.

5.4.2 Elaboración química de los aductos

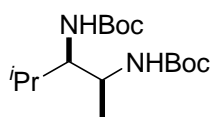
5.4.2.1 Síntesis y caracterización de 1,2-diaminas enantioenriquecidas

(2*S*, 3*R*)-2,3-Bis-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-fenilpentano (**21i**)

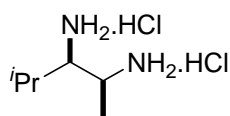


Sobre una disolución de *sin*-**13i** (0.23 mmol, 0.071 g; 90:10 *sin:anti*, 90% *ee*) en metanol (0.75 mL) se añadió Pd/C (20 mol %, 0.012 g). Tras evacuar el aire, la mezcla se agitó bajo una atmósfera saturada de hidrógeno a temperatura ambiente durante 40 h. Una vez finalizada la reacción la suspensión fue filtrada sobre un lecho de celita, se lavó abundantemente con MeOH y CH₂Cl₂, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (0.8 mL), se adicionó (Boc)₂O (0.34 mmol, 0.075 mL) y la disolución resultante se agitó a la misma temperatura durante 8 h. Después de evaporar el disolvente, el crudo se purificó por TLC preparativa (Hexano: EtOAc 70:30) para dar el producto **14i** (0.06 g, 70%, *sin:anti* 90:10) como un sólido blanco. P. Fus.=158–161°C; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.83 (1H, m), 1.64 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.11 (d, *J*= 6.7 Hz, 3H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 156.1, 155.4, 141.6, 128.4, 128.3, 125.9, 79.5, 79.2, 54.5, 50.1, 34.1, 32.6, 28.4, 16.3; HPLC Quiral (Chiralpak ADH columna; hexano:iPrOH 98:2; 0.45mL/min, 210 nm) Isómero *sin* *t_r* (mayor) = 42.6min, *t_r* (menor)= 39.2min; Isómero *anti* *t_r*= 23.5 min y 27.7. La mezcla de isómeros *sin:anti* se determinó sobre el crudo de reacción como 90/10; 90% *ee* (*sin*); Anal. Elem. Calcd. para C₂₁H₃₄N₂O₄ (378.51): C, 66.64; H, 9.05 ; N, 7.40. Encontrado: C, 66.80; H, 8.95; N, 7.66.

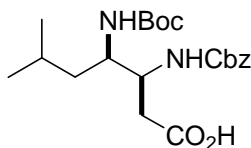
(2*S*, 3*R*)-2,3-Bis-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentano (**21l**)



Se siguió el procedimiento empleado para la síntesis de **21i** partiendo del aducto *sin*-**13l** (0.3 mmol, 0.075 g), aislado por columna cromatográfica, para dar el producto **21l** (0.057 g, 70%) como un sólido blanco. P. Fus.=135–140°C [α]_D²⁵ = +40.8 (c 0.5, CHCl₃). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4.7 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*= 9.7 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.45 (s, 18H), 1.15 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H), 0.99 (t, *J*= 6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.0, 156.1, 79.0, 60.7, 48.2, 29.6, 28.4, 28.3, 20.4, 19.3, 16.1.

(2*S*, 3*R*)-4-methylpentane-2,3- dihidroclorhidrato de diamina (22l)

Sobre una disolución de **13l** (0.5 mmol, 0.123 g; 99:1 *sin:anti*, 91% *ee*) en metanol (0.75 mL) se añadió Pd/C (20 mol%, 0.024 mg) y HCl 12N (0.2 mL). Tras evacuar el aire, la mezcla se agitó bajo una atmósfera saturada de hidrógeno a temperatura ambiente durante 48 h. Una vez finalizada la reacción la suspensión se filtró sobre un lecho de celita y se lavó abundantemente con MeOH y CH₂Cl₂. La eliminación del disolvente a presión reducida produjo el clorhidrato de la diamina **22l** puro, como un aceite amarillo (0.081 g, 90%). $[\alpha]_D^{25} = +10.6$ (*c* 0.375, MeOH) (Bibl. (2*R*, 3*S*) enantiómero $[\alpha]_D^{25} = -4.7$ (*c*=0.35, MeOH))¹⁸⁶; ¹H-RMN (500 MHz, D₂O) δ 0.94 (d, *J*= 5.3 Hz, 3H), 1.00 (d, *J*= 5.8 Hz, 3H), 1.36 (d, *J*= 5.4 Hz, 3H), 2.12 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.73 (m, 1H); ¹³C-RMN (75 MHz, D₂O) δ 58.9, 48.2, 26.7, 19.2, 15.8, 14.8.

(3*R*,4*S*)ácido -3-(benziloxycarbonilamino)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-metil-heptanoico (23k)

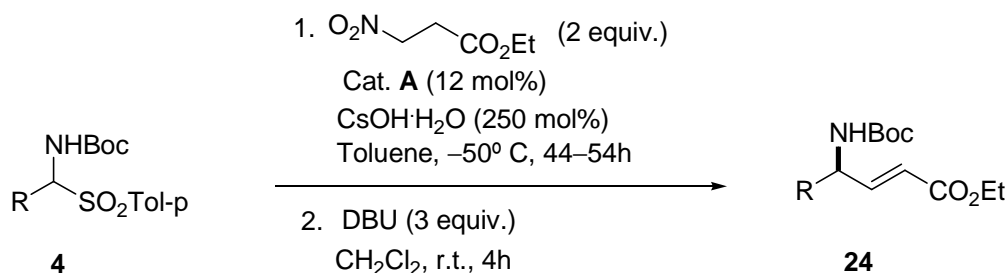
Sobre una disolución de **20k** (0.332 g, 1.0 mmol) en EtOH (1 mL) se adicionó Ni (2300Raney, slurry in water) (0.3 mL) y, tras evacuar el aire, la mezcla se agitó bajo una atmósfera saturada de hidrógeno a temperatura ambiente, durante 48 h. Una vez finalizada la reacción la suspensión se filtró sobre un lecho de celita, se lavó abundantemente con EtOH y CH₂Cl₂, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (1 mL) y se añadió una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (1 mL) y cloroformiato de bencilo (5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 3 mL). Las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre MgSO₄, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el producto crudo que fue purificado por columna cromatográfica, empleando mezclas de hexano/EtOAc como eluyente. El producto obteniendo como un sólido blanco se disolvió en una mezcla de MeOH:H₂O 3:1 (2 mL) y se añadió LiOH hasta alcanzar un pH=14. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Tras evaporar el MeOH, la fase acuosa se neutralizó con HCl 3M y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 3 mL). Las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre MgSO₄, y el disolvente se evaporó en el rotavapor para obtener 0.075 g (Rdto. 40%) del ácido puro como un sólido blanco. Las propiedades físicas y espectroscópicas resultaron consistentes con los datos descritos en la bibliografía. $[\alpha]_D^{25} = +10.0$ (*c*=0.3, MeOH); *p.f.*= 190°C (Bibl.¹⁸⁷ enantiómero (3*S*,4*R*); P.

¹⁸⁶ Merino, P.; Lanaspá, A.; Merchan F. L.; Tejero T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2381–2401.

¹⁸⁷ Arrowsmith, R.; Carter, K.; Dann, J. G.; Davies, D. E.; Harris, J.; Morton, J. A.; Lister, P.; Robinson, J. A.; Williams, D. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 755–757.

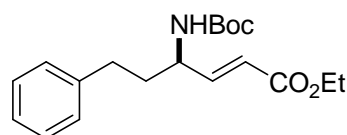
Fus.=198°C; $[\alpha]_D^{25} = -3.6$ ($c=0.8$, CHCl_3); ^1H -RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$, 1:1) δ 7.33 (m, 5H), 5.07 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.41 (m, 2H) 1.64 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.28 (m, 2H), 0.88 (m, 6H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 175.9, 156.9, 137.1, 128.0, 127.4, 127.2, 78.5, 65.8, 52.9, 51.8, 40.2, 36.9, 27.4, 24.7, 22.6, 20.9.

5.4.2.2 Procedimiento general para la síntesis de γ -amino esteres α , β -insaturados (**24**)



Sobre una mezcla de la α -amino sulfona **4** correspondiente (0.5 mmol, 1 equiv.) y cloruro de *N*-bencil quininio **A** (0.027 g, 0.06 mmol, 0.12 equiv.) en tolueno anhidro (1.5 mL) a -50°C , bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadieron sucesivamente 3-nitropropionato de etilo (1 mmol, 2 equiv.) y $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.202 g, 2.5 equiv.). Tras agitar la mezcla de reacción a esa misma temperatura durante 44–54 h, se trató con HCl 0.1 N (2 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 3 mL). Las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción resultante se disolvió en CH_2Cl_2 seco (1.5 mL) y se trató con DBU (1.5 mmol, 3 equiv., 0.22 mL) a temperatura ambiente. Transcurridas 4 h, la disolución amarilla resultante, se trató con HCl 2N (2 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 3 mL). Las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida, para obtener el producto crudo que fue purificado por columna cromatográfica, empleando mezclas de hexano/ EtOAc como eluyente.

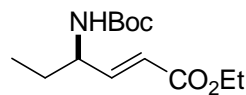
Aducto **24i**



El compuesto **24i** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4i** (0.194 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.104 g (63%). Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -3.5$ ($c=0.7$, CHCl_3); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 6.91 (dd, $J=5.4$ y 15.6 Hz, 1H), 5.96 (dd, $J=1.3$ y 15.6 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.32 (t, $J=7.1$

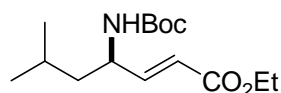
Hz, 3H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 155.1, 148.1, 140.9, 128.5, 128.3, 126.2, 121.0, 79.8, 60.5, 51.2, 36.3, 32.0, 28.3, 14.2; HPLC quiral (Columna Chiralpak ADH; hexano:iPrOH 95:5; 0.5 mL/min, 220nm). t_r (mayor) = 24.8 min, t_r (menor) = 26.7 min; 89% *ee*.

Aducto 24j



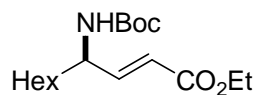
El compuesto **24j** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4j** (0.165 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.081 g (63%). Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = +12.5$ ($c=0.5$, CHCl_3); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.88 (dd, $J=5.4$ y 15.6 Hz, 1H), 5.93 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.23 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.71–1.53 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 155.2, 148.2, 120.8, 79.7, 60.4, 52.8, 28.3, 27.6, 14.2, 10.0; HPLC quiral (Columna Chiralpak ADH; hexano:iPrOH 98:2; 0.5 mL/min, 220 nm). t_r (mayor) = 38.5 min, t_r (menor) = 44.0 min; 94% *ee*.

Aducto 24k

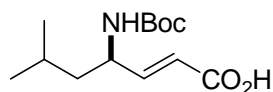


El producto **24k** se obtuvo por tratamiento directo del aducto **20k** aislado (0.08 g, 0.24 mmol), con DBU (2 equiv.). Rendimiento 0.55g (80%). Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = +24.0$ ($c=0.5$, CHCl_3); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.87 (dd, $J=5.5$ y 15.6 Hz, 1H), 5.93 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.41 (m, 2H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J=6.6$ Hz, 6H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 155.1, 148.8, 120.4, 79.6, 60.4, 49.8, 43.8, 28.3, 24.7, 22.7, 22.1, 14.2; HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:iPrOH 97:3; 0.5 mL/min, 220 nm). t_r (mayor) = 17.9 min, t_r (menor) = 20.1 min; 95% *ee*.

Aducto 24n



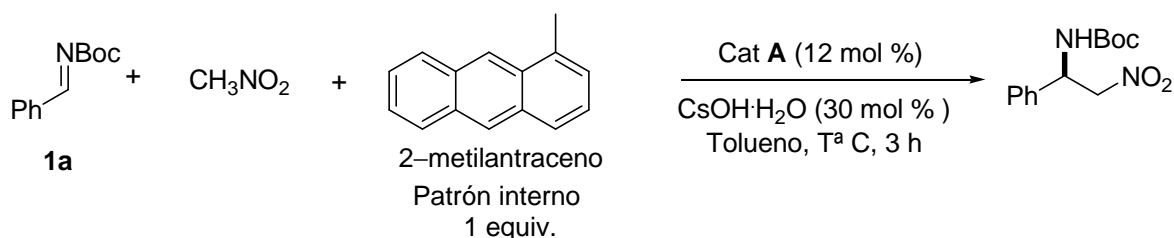
El compuesto **24n** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la α -amino sulfona **4n** (0.184 g, 0.5 mmol). Rendimiento: 0.109 g (70%). Aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25} = +10.0$ ($c=0.2$, CHCl_3); ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.86 (dd, $J=5.4$ y 15.6 Hz, 1H), 5.93 (dd, $J=1.5$ y 15.6 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.22 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.34 (m, 11H), 0.97 (m, 3H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 155.1, 148.6, 120.6, 79.7, 60.4, 51.5, 34.7, 31.6, 28.9, 28.4, 25.6, 22.5, 14.2, 14.0; HPLC quiral (Columna Chiralpak ASH; hexano:iPrOH 99:1; 0.75 mL/min, 210 nm). t_r (mayor) = 11.9 min, t_r (menor) = 23.4 min; 92% *ee*.

Síntesis del aducto **25k**

Sobre una disolución de **24k** (0.089 g, 0.3 mmol) en una mezcla de MeOH:H₂O (3:1, 2 mL) se añadió LiOH (0.029 g, 1.2 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente 16 h. Tras eliminar el MeOH a presión reducida la fase acuosa se neutralizó con HCl (3N) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x3 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener el ácido **25k** (0.075 g, 99%) puro como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25}=+26.6$ ($c=0.3$, CHCl₃) (Bibl.¹⁸⁸ Enantiómero (*R*) $[\alpha]_D^{25}=+28.5$ ($c=0.3$, CHCl₃)); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.91 (dd, $J=5.0$ y 15.6 Hz, 1H), 5.92 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.48 (br m, 1H), 4.36 (br m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.39 (m, 2H), 0.93 (d, $J=6.5$ Hz, 6H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 155.1, 151.3, 119.8, 79.8, 49.8, 43.6, 28.3, 24.7, 22.7, 22.1.

¹⁸⁸ Bang, J. K.; Naka, H.; Teruya, K.; Aimoto, S.; Konno, H.; Nosaka, K.; Tatsumi, T.; Akaji, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10596–10599.

5.4.3 Cinéticas de reacción



Orden respecto de la fenil *N*-Boc imina **1a**

Sobre una mezcla de **1a** (0.205 g, 1 mmol), cloruro de *N*-bencil quininio **A** (0.055 g, 0.12 mmol) 2-metilnaftaleno (0.142 g, 1 mmol), como patrón interno, en tolueno seco (20 mL) a -30°C bajo atmósfera inerte de nitrógeno, se añadieron sucesivamente nitrometano (0.8 mL, 15 mmol, 15 equiv.) y $\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.50 g, 0.3 mmol, 0.3 equiv.). La reacción se monitorizó por análisis de los espectros de ^1H -RMN (500 MHz). Se extrajeron alícuotas de 50 μL a diferentes tiempos que fueron directamente depositadas en tubos de RMN, previamente evacuados con nitrógeno. Se eliminó el tolueno y el exceso de nitrometano empleando una bomba de alto vacío y las muestras se redisolviaron en 0.6 mL de CDCl_3 y se mantuvieron a -60°C , registrándose los espectros de ^1H -RMN de forma inmediata (tiempo máximo de 10 min. desde la toma de la muestra). La relación de las integrales medidas para la señal del *terc*-butilo de la imina **1a** (s, 1.63 ppm) respecto del metilo del patrón interno (s, 2.53 ppm) nos permitieron calcular $-\ln([\mathbf{1a}]/[\mathbf{1a}]_0)$ y establecer la recta que demuestra el primer orden de dependencia respecto de la imina.

Orden respecto del cloruro de *N*-bencil quininio (**A**)

Se adaptó el procedimiento empleado para establecer el orden de dependencia respecto de la imina. Las reacciones se llevaron a cabo a una temperatura de -40°C , empleando 5 equivalentes de nitrometano y distintas concentraciones del catalizador **A** (7%, 12%, 18%, 25% molar). Para cada experimento se representó $-\ln([\mathbf{1a}]/[\mathbf{1a}]_0)$ respecto del tiempo, y se obtuvieron 4 rectas, siendo las pendientes de dichas rectas las K_{obs} asociadas a la reacción llevada a cabo empleando diferentes cantidades de catalizador **A**.

5.4.4 Métodos computacionales

Geometrías y coordenadas cartesianas de los puntos estacionarios

Las coordenadas de reacción de los puntos estacionarios correspondientes a los complejos ternarios **M1**:(**25a(N)**, **25a(O)**, **26a**, **26b**), a los estados de transición **TS_I**-**TS_{II}**-**TS_{III}** y a los productos finales **F_I**, **F_{II}** y **F_{III}** se calcularon a nivel B3LYP/6-31G*. Las energías de los estados de transición, en el estudio de la enantioselectividad, corresponden a tres niveles de cálculo computacional: B3LYP/D95V, B3LYP/6-311++G** e incluyen el modelo de solvatación IEFPCM, empleando tolueno como disolvente.

M1:26a

Coordenadas atómicas (Ångstroms)

Tipo	X	Y	Z
C	1.7727	1.3424	-0.2378
C	4.0872	0.5653	-0.5084
C	2.2510	-1.0169	-0.9529
C	2.7424	-0.2439	1.3772
C	0.7509	-1.2829	-0.9811
H	0.7886	1.0694	0.1408
H	2.1819	2.1775	0.3329
H	1.7140	1.6101	-1.2942
H	4.4525	1.3432	0.1640
H	4.0520	0.9431	-1.5314
H	4.7400	-0.3076	-0.4548
H	2.7923	-1.8856	-0.5707
H	2.5978	-0.8048	-1.9677
H	1.7567	-0.6124	1.6526
H	3.4879	-1.0324	1.4918
H	3.0288	0.6281	1.9677
H	-0.6990	-1.4442	0.3141
H	0.2234	-0.4595	-1.4817
H	0.6234	-2.1775	-1.6118
N	2.6993	0.1644	-0.0808
O	0.2799	-1.4808	0.3312
N	-2.7585	0.0855	-0.1244
O	-2.5499	-1.0979	0.1581
O	-1.8858	0.9025	-0.3966
C	-4.1848	0.5336	-0.1193
H	-4.7400	-0.1475	-0.7653
H	-4.2177	1.5618	-0.4710
H	-4.5437	0.4402	0.9075

HF=-573.515621

M1:26b

Coordenadas atómicas (Ångstroms)

Tipo	X	Y	Z
C	-1.3400	-1.4765	-0.9003
C	-3.4720	-0.8848	0.1597
C	-2.0716	0.9113	-0.7239
C	-1.3619	-0.4098	1.3121
C	-0.7265	1.6131	-0.9399
H	-0.2772	-1.1996	-0.9972
H	-1.4350	-2.4497	-0.4129
H	-1.8339	-1.5026	-1.8748
H	-3.4857	-1.8785	0.6111
H	-3.9772	-0.9102	-0.8078
H	-3.9682	-0.1716	0.8205
H	-2.7043	1.5420	-0.0924
H	-2.5779	0.7415	-1.6804
H	-0.2804	-0.2874	1.1685
H	-1.7656	0.4320	1.8748
H	-1.5809	-1.3526	1.8200
H	0.5887	1.5215	0.4779
H	-0.0140	0.9565	-1.4540
H	-0.9675	2.4497	-1.6167
N	-2.0475	-0.4601	-0.0372
O	-0.1942	2.1077	0.2571
C	3.4681	-0.6888	-0.0107
H	3.9772	-0.4496	0.9099
H	3.9350	-1.1831	-0.8487
N	2.2095	-0.3385	-0.1289
O	1.6055	0.2563	0.8781
O	1.5418	-0.5728	-1.2122

HF=-573.078316

M1:25a(N)

Coordenadas atómicas (Ångstroms)

Tipo	X	Y	Z
C	4.1113	-0.2487	-0.2223
C	5.5978	-2.2022	-0.2292
C	3.3007	-2.4656	-1.0713
C	3.7386	-2.0956	1.3660
C	1.8936	-1.9099	-1.2644
H	1.4538	-2.5253	-2.0669
H	0.4739	-1.2769	-0.0709
H	3.1010	0.1056	-0.0165
H	4.8241	0.2076	0.4668
H	4.3892	-0.0100	-1.2508
H	6.2174	-1.7630	0.5544
H	5.9512	-1.8768	-1.2089
H	5.6326	-3.2909	-0.1627
H	3.2598	-3.5080	-0.7445
H	3.8424	-2.4152	-2.0200
H	2.6797	-1.8629	1.4555
H	3.9008	-3.1639	1.5193
H	4.3466	-1.5211	2.0669
H	1.9316	-0.8789	-1.6357
N	4.1765	-1.7442	-0.0392
O	1.1562	-1.9999	-0.0680
C	-2.0110	0.1394	-0.1885
C	0.0264	1.2866	-0.1966
H	-2.5176	1.1066	-0.2397
N	-0.7147	0.0911	-0.1649
O	1.2414	1.2754	-0.3135
O	-0.6958	2.4082	-0.0817
C	0.0411	3.6484	-0.1172
H	0.5663	3.7479	-1.0697
H	0.7606	3.6817	0.7037
H	-0.7084	4.4308	-0.0055
C	-2.8723	-1.0261	-0.1537
C	-4.6435	-3.1884	-0.0823
C	-4.2647	-0.8108	-0.1796
C	-2.3759	-2.3458	-0.0934
C	-3.2608	-3.4149	-0.0579
C	-5.1459	-1.8866	-0.1435
H	-4.6479	0.2054	-0.2262
H	-1.3054	-2.5205	-0.0763
H	-2.8802	-4.4308	-0.0105
H	-6.2174	-1.7141	-0.1626
H	-5.3285	-4.0310	-0.0537
HF=-881.985176			

M1:25a(O)

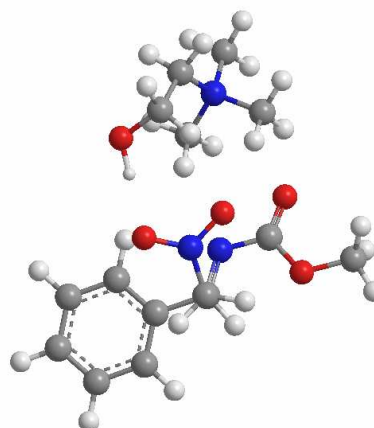
Coordenadas atómicas (Ångstroms)

Tipo	X	Y	Z
C	4.8548	-0.1916	-0.7067
C	5.2806	-2.6027	-0.5003
C	2.9442	-1.8246	-0.6652
C	4.3047	-1.3683	1.3829
C	1.9993	-0.6361	-0.8047
H	1.0199	-1.0529	-1.0849
H	1.2415	0.7633	0.3194
H	4.2102	0.6141	-0.3576
H	5.8785	-0.0414	-0.3600
H	4.8387	-0.2585	-1.7957
H	6.2524	-2.4191	-0.0390
H	5.3836	-2.6358	-1.5861
H	4.8694	-3.5454	-0.1353
H	2.5412	-2.5686	0.0259
H	3.0912	-2.2917	-1.6427
H	3.5533	-0.6247	1.6409
H	4.0373	-2.3424	1.7957
H	5.2980	-1.0776	1.7295
H	2.3205	-0.0009	-1.6457
N	4.3439	-1.4855	-0.1266
O	1.9497	0.0735	0.4047
C	-2.7352	0.1414	0.0215
C	-1.0745	1.7163	-0.2771
H	-3.3540	0.9149	0.4900
N	-1.5388	0.4077	-0.3860
O	0.1048	1.9875	-0.0664
O	-2.0047	2.6556	-0.4796
C	-1.5574	4.0271	-0.4081
H	-0.7856	4.2093	-1.1589
H	-1.1594	4.2442	0.5856
H	-2.4436	4.6271	-0.6110
C	-3.3483	-1.1732	-0.0956
C	-4.6089	-3.6604	-0.3013
C	-4.6333	-1.3662	0.4422
C	-2.7005	-2.2440	-0.7406
C	-3.3296	-3.4775	-0.8429
C	-5.2603	-2.6055	0.3410
H	-5.1368	-0.5395	0.9374
H	-1.7124	-2.0828	-1.1591
H	-2.8329	-4.3020	-1.3462
H	-6.2524	-2.7488	0.7578
H	-5.0973	-4.6271	-0.3841
HF=-881.981381			

TS_I

Coordenadas atómicas (Ångstroms)

Tipo	X	Y	Z
C	3.7198	-0.8178	0.0268
C	1.3915	0.0772	0.0239
C	-0.5673	1.2086	-0.5276
C	-0.9351	3.3635	0.3894
C	2.9268	-3.1239	-1.3162
C	4.6642	-1.7894	-0.2970
C	1.9833	-2.1501	-0.9959
C	4.2686	-2.9488	-0.9688
C	2.3693	-0.9850	-0.3173
H	1.8390	1.0026	0.3941
H	5.0024	-3.7098	-1.2218
H	2.6151	-4.0246	-1.8390
H	5.7074	-1.6421	-0.0293
H	4.0280	0.0857	0.5498
H	0.9427	-2.2689	-1.2733
N	0.2277	0.1074	-0.6243
O	-0.1122	2.2017	0.3076
O	-1.6292	1.3542	-1.1402
H	-0.4069	4.0560	1.0488
H	-1.0801	3.8147	-0.5967
H	-1.9163	3.1212	0.8103
C	-3.8536	-0.4298	0.2087
C	-4.6835	-1.5135	-1.8158
C	-4.1162	-2.9101	0.1175
C	-2.3255	-1.7398	-1.2152
C	-3.1867	-3.3282	1.2623
H	-2.1515	-0.8514	-1.8208
H	-2.2396	-2.6656	-1.7846
H	-1.6241	-1.7274	-0.3886
H	-3.7779	-4.0560	1.8450
H	-5.1284	-2.7249	0.4931
H	-4.1535	-3.7231	-0.6133
H	-5.7074	-1.4709	-1.4381
H	-4.4430	-0.5938	-2.3512
H	-4.8990	-0.3248	0.5092
H	-3.5036	0.4310	-0.3631
H	-3.2005	-0.5520	1.0692
H	-1.2373	-3.4417	1.1577
H	-2.9675	-2.4839	1.9248
H	-4.5668	-2.3715	-2.4804
N	-3.7347	-1.6560	-0.6637
O	-2.0161	-3.9240	0.7756
C	1.0171	-0.4702	2.0993
H	1.9304	-0.9535	2.4158
H	0.7467	0.5046	2.4804

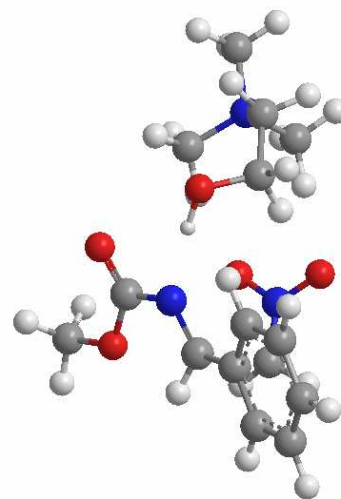


N -0.0447 -1.3099 1.9319
O 0.1536 -2.5550 1.7646
O.....-1.1989 -0.8080 1.7957
HF=-1126.507336
Freq:-231.6

TS_{II}

Coordenadas atómicas (Ångstroms)

Tipo	X	Y	Z
C	-3.4706	-2.0998	1.1671
C	-5.1114	-2.3182	-0.6397
C	-2.8572	-3.2044	-0.9806
C	-3.2621	-0.7192	-0.8651
C	-1.3451	-2.9974	-1.0854
H	-0.9182	-2.6366	-0.1412
H	-0.5190	-1.3756	-1.8520
H	-2.4100	-1.9700	1.4063
H	-4.0403	-1.2712	1.5919
H	-3.8502	-3.0514	1.5475
H	-5.7134	-1.5809	-0.1056
H	-5.3884	-3.3251	-0.3204
H	-5.2644	-2.2120	-1.7151
H	-3.2574	-3.3176	-1.9919
H	-3.0933	-4.1022	-0.4003
H	-3.1558	-0.7745	-1.9457
H	-4.0405	-0.0101	-0.5753
H	-2.3198	-0.4278	-0.4067
H	-0.9385	-4.0086	-1.2537
N	-3.6653	-2.0795	-0.3294
O	-1.0308	-2.1686	-2.1782
C	1.6305	-0.0056	-0.5297
C	-0.2076	1.1749	-1.3556
C	-0.3313	3.4916	-0.9377
H	2.1013	0.9455	-0.2899
H	-0.5258	3.7295	-1.9873
H	0.2961	4.2611	-0.4829
H	-1.2860	3.4193	-0.4084
N	0.4846	-0.0113	-1.1981
O	-1.2692	1.2654	-1.9558
O	0.4031	2.2728	-0.8164
C	1.1192	-0.0418	1.7102
H	1.1400	1.0295	1.8513
H	1.8542	-0.6810	2.1782
N	-0.1298	-0.5714	1.6169
O	-0.3065	-1.8225	1.7730
O	-1.0849	0.1765	1.2491
C	2.5615	-1.1545	-0.5952
C	4.4400	-3.2435	-0.7441
C	2.2689	-2.3263	-1.3105
C	3.8178	-1.0411	0.0253
C	4.7479	-2.0739	-0.0435
C	3.2020	-3.3608	-1.3784
H	1.3229	-2.4121	-1.8326
H	4.0596	-0.1310	0.5703



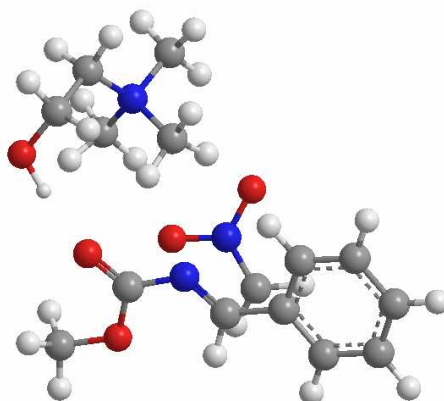
H	5.7134	-1.9669	0.4442
H	2.9626	-4.2611	-1.9388
H.....	5.1639	-4.0522	-0.8017

HF=-1126.504726
Freq:-180.0

TS_{III}

Coordenadas atómicas (Ångstroms)

Tipo	X	Y	Z
C	-2.2228	-2.1577	-0.1910
C	-3.6613	-3.3407	1.3732
C	-4.6769	-2.2889	-0.6195
C	-3.8040	-0.9112	1.2636
C	-4.5348	-1.3744	-1.8498
H	-3.6187	-1.6239	-2.3999
H	-3.7294	0.3813	-1.5035
H	-2.0897	-1.2393	-0.7569
H	-1.4815	-2.1768	0.6121
H	-2.1441	-3.0392	-0.8334
H	-2.9086	-3.1872	2.1489
H	-3.4437	-4.2535	0.8149
H	-4.6608	-3.3970	1.8096
H	-5.6266	-2.0937	-0.1130
H	-4.6675	-3.3311	-0.9576
H	-3.9477	-0.0788	0.5820
H	-4.7028	-1.0609	1.8669
H	-2.9130	-0.7402	1.8748
H	-5.3763	-1.6540	-2.4992
N	-3.5953	-2.1672	0.4400
O	-4.6311	0.0004	-1.5795
C	1.1717	0.3234	-0.1262
C	-0.9534	1.1450	-0.5899
C	-1.5041	3.3662	-0.0007
H	1.5156	1.3217	0.1449
H	-1.9941	3.5610	-0.9585
H	-0.9672	4.2535	0.3400
H	-2.2567	3.0750	0.7377
N	-0.0380	0.1300	-0.6173
O	-2.1109	1.0203	-1.0102
O	-0.5142	2.3434	-0.1290
C	1.0733	-0.0185	2.2306
H	1.1535	1.0250	2.4992
H	1.8658	-0.7194	2.4480
N	-0.1847	-0.5252	2.2779
O	-0.3700	-1.7842	2.2947
O	-1.1674	0.2750	2.1884
C	2.2328	-0.6702	-0.3817
C	4.2941	-2.5053	-0.9079
C	1.9424	-1.9322	-0.9230
C	3.5718	-0.3396	-0.1170
C	4.5949	-1.2479	-0.3777
C	2.9650	-2.8419	-1.1797
H	0.9088	-2.1737	-1.1443
H	3.8056	0.6384	0.2986



H	5.6266	-0.9760	-0.1699
H	2.7278	-3.8174	-1.5971
H.....	5.0906	-3.2165	-1.1111

HF=-1126.503397
Freq:-135.2

F_I

Coordenadas atómicas (Ångstroms)

Tipo	X	Y	Z
C	2.9454	0.1118	-1.3338
C	3.5170	1.6185	0.4816
C	4.8678	-0.4327	0.1601
C	2.5365	-0.5465	1.0380
C	5.0815	-1.7763	-0.5567
H	4.8978	-1.6660	-1.6330
H	2.7101	-0.9152	-1.6033
H	2.0440	0.7269	-1.3543
H	3.7171	0.5148	-1.9952
H	2.4835	1.9776	0.4634
H	4.1271	2.1653	-0.2410
H	3.9592	1.6933	1.4771
H	5.0997	-0.5327	1.2241
H	5.5501	0.3035	-0.2790
H	2.7198	-1.6138	0.9639
H	2.7768	-0.1986	2.0451
H	1.5035	-0.3151	0.7506
H	6.1532	-1.9864	-0.4440
H	3.5362	-2.9994	-0.4813
N	3.4763	0.1662	0.0794
O	4.3799	-2.8673	-0.0071
C	-1.2358	-1.2037	-1.0602
C	-0.3235	0.9647	-0.7721
C	-0.6909	-2.6445	-0.9044
H	-1.3684	-1.0245	-2.1380
H	-1.2713	-3.3689	-1.4820
H	-0.6303	-2.9417	0.1409
N	-0.2562	-0.3213	-0.4709
N	0.7167	-2.7349	-1.4263
O	0.5234	1.8367	-0.4514
O	1.5901	-3.1296	-0.6390
O	0.9379	-2.4179	-2.5867
C	-2.6285	-1.2032	-0.4185
C	-5.1701	-1.2869	0.7813
C	-3.7599	-1.5528	-1.1649
C	-2.7861	-0.8951	0.9375
C	-4.0468	-0.9356	1.5335
C	-5.0233	-1.5937	-0.5728
H	-3.6525	-1.7797	-2.2244
H	-1.9087	-0.6011	1.5060
H	-4.1544	-0.6870	2.5867
H	-5.8929	-1.8574	-1.1700
H	-6.1532	-1.3140	1.2447
O	-1.4154	1.3585	-1.5388
C	-1.4663	2.7387	-1.8771
H	-2.3807	2.8688	-2.4625
H	-0.5968	3.0402	-2.4720
H	-1.5027	3.3689	-0.9825
HF=-1126.521068			

F_{II}

Coordenadas atómicas (Ångstroms)

Tipo	X	Y	Z
C	-3.2295	-1.6804	1.0635
C	-4.9559	-0.1549	1.9096
C	-4.3784	-0.0646	-0.4606
C	-2.7515	0.7225	1.3041
C	-3.3880	-0.1018	-1.6292
H	-2.8227	-1.0393	-1.6427
H	-2.3716	-1.7778	0.3821
H	-2.9079	-1.8191	2.0983
H	-4.0095	-2.4061	0.8195
H	-4.5924	-0.3573	2.9186
H	-5.7402	-0.8680	1.6483
H	-5.3437	0.8638	1.8539
H	-4.8527	0.9203	-0.4277
H	-5.1507	-0.8309	-0.5905
H	-1.8214	0.4886	0.7737
H	-3.0951	1.7157	1.0188
H	-2.5994	0.6608	2.3849
H	-4.0339	-0.0882	-2.5220
H	-1.6521	0.7544	-1.3157
N	-3.8157	-0.2952	0.9455
O	-2.5502	1.0194	-1.6555
C	1.0823	1.0287	-0.6024
C	-0.0140	-1.0505	-1.0183
C	0.7620	2.3799	0.0673
H	1.3560	1.2398	-1.6468
H	1.6081	3.0661	-0.0215
H	0.4900	2.2512	1.1142
N	-0.0926	0.1774	-0.5017
N	-0.3957	3.0991	-0.5742
O	-0.9110	-1.9221	-0.9580
O	-1.3366	3.4239	0.1526
O	-0.3121	3.3463	-1.7713
O	1.1587	-1.3521	-1.6805
C	1.2509	-2.6711	-2.2104
H	0.4721	-2.8551	-2.9576
H	1.1577	-3.4239	-1.4212
H	2.2385	-2.7346	-2.6738
C	2.3382	0.5167	0.1157
C	4.6519	-0.3017	1.4934
C	3.6109	0.7869	-0.3996
C	2.2404	-0.1678	1.3330
C	3.3862	-0.5762	2.0161
C	4.7603	0.3810	0.2805
H	3.7014	1.3095	-1.3498
H	1.2536	-0.3954	1.7262
H	3.2915	-1.1124	2.9576
H	5.7402	0.5927	-0.1405
H	5.5453	-0.6219	2.0235
HF=-1126.523030			

F_{III}

Coordenadas atómicas (Ångstroms)

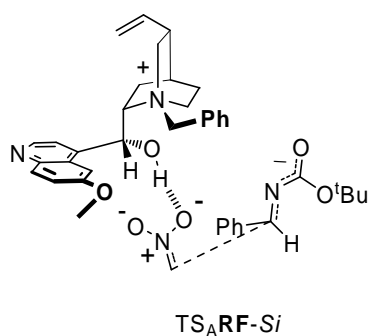
Tipo	X	Y	Z
C	3.0132	-0.9259	1.1333
C	4.8194	-2.3012	0.2102
C	5.0905	0.1380	0.2452
C	3.4586	-0.9621	-1.3061
C	4.5344	1.5699	0.2835
H	3.8206	1.6806	1.1083
H	2.4041	-0.0378	0.9535
H	2.3761	-1.8026	1.0308
H	3.5108	-0.9069	2.1067
H	4.1038	-3.1110	0.0603
H	5.2550	-2.3626	1.2094
H	5.6075	-2.3499	-0.5442
H	5.7983	0.0428	-0.5833
H	5.6169	-0.0715	1.1831
H	2.8212	-0.0876	-1.3668
H	4.2641	-0.9063	-2.0404
H	2.8765	-1.8720	-1.4392
H	5.4097	2.1896	0.5339
H	3.0100	1.9561	-0.8371
N	4.0878	-0.9977	0.0711
O	3.9976	2.0034	-0.9336
C	-0.9562	-1.0162	-0.9000
C	0.4807	0.8465	-0.6617
C	-0.8025	-2.5359	-0.6368
H	-0.9973	-0.8846	-1.9918
H	-1.5463	-3.1244	-1.1794
H	-0.8228	-2.7602	0.4283
N	0.1969	-0.3823	-0.3048
N	0.5385	-2.9980	-1.1294
O	1.4880	1.5035	-0.2494
O	1.3441	-3.4457	-0.3057
O	0.7769	-2.8869	-2.3279
O	-0.3793	1.4640	-1.5556
C	-0.0588	2.8000	-1.9265
H	0.8750	2.8481	-2.4995
H	0.0404	3.4457	-1.0488
H	-0.8879	3.1417	-2.5515
C	-2.3172	-0.6056	-0.3297
C	-4.8284	0.0702	0.7403
C	-3.4763	-0.7055	-1.1084
C	-2.4316	-0.1621	0.9929
C	-3.6771	0.1743	1.5242
C	-4.7241	-0.3697	-0.5806
H	-3.3989	-1.0351	-2.1431
H	-1.5274	-0.0662	1.5869
H	-3.7490	0.5236	2.5515
H	-5.6126	-0.4437	-1.2031
H	-5.7983	0.3367	1.1529
HF=-1126.530221			

TS₁DT-Si

Coordenadas atómicas (Ångstroms)

Tipo.....X.....Y.....Z.....C4.0023 2.2304 2.1898

C	-1.3029	-0.1120	-0.8061
C	1.5764	2.0867	1.9260
C	0.9526	2.0131	-1.1523
C	3.8448	3.1876	3.2112
C	2.8771	1.6728	1.5553
C	2.5514	3.5840	3.6045
C	0.3658	1.4432	1.2783
C	-0.4258	3.5911	0.2103
C	-1.4562	1.4415	-0.5247
C	1.4256	3.0337	2.9652
C	-1.7597	5.4150	-0.9143
C	-2.8229	5.6678	-1.7036
C	-0.6906	4.3548	-1.1237
C	-2.0021	2.2648	-1.7295
C	0.3713	2.5421	-2.4897
C	-0.9531	3.2918	-2.2162
H	-3.0408	5.0903	-2.5983
H	-3.5135	6.4747	-1.4698
H	4.9972	1.9054	1.8959
H	-0.3335	-0.4523	-0.4280
H	1.2849	0.9749	-1.2180
H	1.7954	2.6130	-0.7983
H	4.7174	3.6089	3.7049
H	3.0035	0.9040	0.7933
H	2.4218	4.3055	4.4076
H	0.5983	0.4014	1.0422
H	-0.5046	1.4831	1.9428
H	0.4246	4.0092	0.7510
H	-1.3033	3.6127	0.8660
H	-2.1112	1.5648	0.3448
H	0.4280	3.3273	3.2899
H	-0.5248	-0.8492	-2.5211
H	0.2358	4.8883	-1.3924
H	-2.9371	2.7590	-1.4473
H	-2.2034	1.5683	-2.5441
H	0.2125	1.7038	-3.1708
H	1.1034	3.2087	-2.9613
H	-1.3023	3.7656	-3.1397
H	-1.6078	6.0476	-0.0349
N	-0.1158	2.1099	-0.0477
O	-1.3658	-0.3825	-2.2205
C	2.2716	-1.8408	-0.0547
C	5.6342	2.0161	-2.5413
C	1.9360	-4.3479	0.3115
C	4.9772	-0.2923	-2.0743
C	6.2309	-0.7275	-2.5648
C	4.6890	1.0911	-2.0688
C	0.4956	-4.3652	-0.2322
C	1.9970	-4.3081	1.8505
C	2.7522	-5.5267	-0.2446
C	6.8823	1.5750	-3.0253
C	7.1788	0.1973	-3.0343
C	4.0047	-1.2995	-1.5711
H	7.6128	2.2933	-3.3906
H	8.1413	-0.1500	-3.4029



H	4.3890	-2.3192	-1.4922
H	5.4016	3.0788	-2.5380
H	6.4632	-1.7916	-2.5701
H	3.7266	1.4179	-1.6948
H	0.0269	-5.3296	0.0040
H	-0.1064	-3.5676	0.2071
H	0.4989	-4.2322	-1.3199
H	1.5261	-5.2116	2.2595
H	3.0394	-4.2783	2.1915
H	1.4742	-3.4300	2.2367
H	2.3423	-6.4747	0.1258
H	3.7997	-5.4517	0.0700
H	2.7171	-5.5371	-1.3402
N	3.0169	-0.8964	-0.7337
O	2.6720	-3.1580	-0.2540
O	1.3233	-1.5323	0.7256
C	3.0893	-1.8873	-3.4491
H	3.8168	-1.5525	-4.1773
H	2.9630	-2.9408	-3.2319
N	1.9275	-1.1514	-3.4038
O	0.9280	-1.6329	-2.6730
O	1.8641	0.0561	-3.8956
C	-2.3644	-0.8856	-0.0107
N	-4.2331	-2.2160	1.7154
C	-3.7615	-0.9424	-0.3719
C	-1.9674	-1.5269	1.1588
C	-2.9279	-2.1801	1.9882
C	-4.6591	-1.6101	0.5450
H	-0.9189	-1.5511	1.4419
H	-2.6072	-2.6793	2.9001
C	-4.2982	-0.3914	-1.5703
H	-3.6381	0.0282	-2.3170
C	-6.0495	-1.6639	0.2425
H	-6.6946	-2.1701	0.9543
C	-6.5563	-1.0979	-0.9193
H	-7.6200	-1.1546	-1.1273
C	-5.6632	-0.4616	-1.8347
O	-6.0818	0.1162	-3.0390
C	-7.4787	-0.0015	-3.4316
H	-7.7818	-1.0537	-3.5235
H	-7.5432	0.4842	-4.4076
H	-8.1413	0.5130	-2.7212

HF=-2222.266935, -2223.922009, -2223.942699
Freq:-265.2

TS₁DF-Si

Coordenadas atómicas (Ångstroms)

Tipo	X	Y	Z
C	2.2905	1.6337	2.7599
C	-2.1554	0.0220	-1.8086
C	0.0163	1.7142	1.8673
C	0.1787	2.0111	-1.2574
C	1.9325	2.5331	3.7828
C	1.3379	1.2154	1.8122
C	0.6088	3.0096	3.8628
C	-1.0170	1.2173	0.8750
C	-1.4606	3.5018	-0.0990
C	-2.3252	1.5015	-1.3074
C	-0.3419	2.5987	2.9113
C	-2.4345	5.5067	-1.2848
C	-3.2428	5.9211	-2.2810
C	-1.3713	4.4225	-1.3543
C	-2.5522	2.4924	-2.4894
C	-0.0355	2.7270	-2.6171
C	-1.3779	3.4982	-2.5948
H	-3.2276	5.4765	-3.2730
H	-3.9507	6.7320	-2.1265
H	3.3039	1.2440	2.7049
H	-1.6573	-0.5940	-1.0492
H	0.4758	0.9696	-1.3824
H	0.9245	2.5104	-0.6325
H	2.6698	2.8466	4.5184
H	1.6057	0.4805	1.0526
H	0.3187	3.6849	4.6644
H	-0.7798	0.1881	0.5861
H	-2.0213	1.2553	1.3112
H	-0.7599	3.8132	0.6769
H	-2.4713	3.4958	0.3241
H	-3.1676	1.5298	-0.6078
H	-1.3699	2.9495	2.9952
H	-0.6117	-0.6162	-3.0251
H	-0.3962	4.9354	-1.3253
H	-3.4997	3.0251	-2.3552
H	-2.6063	1.9166	-3.4144
H	-0.0382	1.9794	-3.4106
H	0.7965	3.4183	-2.7992
H	-1.4756	4.0847	-3.5147
H	-2.5074	6.0130	-0.3178
N	-1.1304	2.0421	-0.4458
O	-1.3889	0.0317	-3.0236
C	0.8038	-2.1566	-0.1357
C	5.2988	1.2844	-0.6784
C	0.0293	-4.5838	-0.2118
C	4.2486	-0.9216	-0.7598
C	5.5327	-1.5133	-0.7264
C	4.1436	0.4878	-0.7374
C	-1.1052	-4.3108	-1.2178
C	-0.4710	-4.6599	1.2436
C	0.8175	-5.8471	-0.5964
C	6.5756	0.6877	-0.6383
C	6.6890	-0.7166	-0.6615
C	3.0439	-1.7970	-0.8196
H	7.4684	1.3072	-0.5918
H	7.6704	-1.1842	-0.6281

H	3.2435	-2.8679	-0.7280
H	5.2086	2.3684	-0.6692
H	5.6223	-2.5986	-0.7422
H	3.1579	0.9358	-0.7796
H	-1.7424	-5.2013	-1.2996
H	-1.7218	-3.4671	-0.8991
H	-0.6884	-4.0833	-2.2055
H	-1.1759	-5.4958	1.3465
H	0.3691	-4.8312	1.9283
H	-0.9768	-3.7338	1.5274
H	0.1742	-6.7320	-0.5118
H	1.6809	-5.9769	0.0664
H	1.1783	-5.7753	-1.6291
N	1.8629	-1.3033	-0.3630
O	1.0808	-3.5085	-0.3253
O	-0.3303	-1.7550	0.2616
C	2.8977	-2.0375	-2.9349
H	3.8650	-1.7018	-3.2874
H	2.6322	-3.0871	-2.9737
N	1.8514	-1.1801	-3.2048
O	0.6250	-1.6395	-2.9893
O	2.0493	0.0838	-3.4540
C	-3.5604	-0.5436	-2.0746
N	-6.2103	-1.4547	-2.6813
C	-4.4418	-0.9537	-1.0082
C	-4.0214	-0.6499	-3.3797
C	-5.3468	-1.1110	-3.6396
C	-5.7709	-1.3878	-1.3704
H	-3.3558	-0.3922	-4.1955
H	-5.7038	-1.1876	-4.6644
C	-4.0690	-0.9763	0.3668
H	-3.0585	-0.7473	0.6825
C	-6.6781	-1.7796	-0.3445
H	-7.6704	-2.0955	-0.6520
C	-6.3060	-1.7638	0.9929
H	-7.0169	-2.0663	1.7550
C	-4.9810	-1.3633	1.3456
O	-4.5106	-1.3328	2.6619
C	-5.3608	-1.8396	3.7311
H	-6.2705	-1.2332	3.8421
H	-4.7565	-1.7611	4.6371
H	-5.6340	-2.8898	3.5599

HF=-2222.270217, -2223.926598, -2223.945837
Freq:-282.4

TS₁IT-Si

Coordenadas atómicas (Ångstroms)

Tipo	X	Y	Z
C	-0.4453	-2.9602	1.8753
C	-1.6895	-1.7088	0.1371
C	0.2050	-0.5931	1.5034
C	-1.7231	-0.7309	-1.0752
C	0.5283	-5.9568	-1.3717
C	0.6725	-4.8384	-0.5316
C	0.4441	-3.3638	-2.4490
C	0.3369	-5.7823	-2.7560
C	0.6052	-3.5238	-1.0524
C	0.8407	-2.2870	-0.2029
C	0.3087	-4.4816	-3.2931
C	-2.7114	-1.3504	1.2627
C	-1.9947	-1.1297	2.6154
C	-1.2929	-2.4308	3.0768
C	-2.1816	-3.5389	3.6181
C	-3.4830	-3.4511	3.9586
C	-0.9117	-0.0433	2.4164
H	0.9994	-1.4142	-0.8378
H	1.7365	-2.3773	0.4193
H	0.2328	-6.6469	-3.4071
H	0.1958	-4.3365	-4.3648
H	0.5836	-6.9586	-0.9525
H	0.8706	-4.9988	0.5251
H	0.4699	-2.3640	-2.8758
H	1.1075	-0.8888	2.0468
H	-0.9260	-1.0123	-1.7728
H	-0.9656	1.1264	-1.3285
H	0.5200	0.1133	0.7392
H	-1.9034	-2.7056	-0.2622
H	0.5634	-3.2431	2.1892
H	-0.9247	-3.8205	1.4030
H	-3.4607	-2.1446	1.3444
H	-3.2358	-0.4318	0.9943
H	-1.3622	0.8369	1.9495
H	-0.4824	0.2578	3.3798
H	-0.5944	-2.1596	3.8844
H	-4.0597	-2.5359	3.8490
H	-4.0135	-4.3090	4.3648
H	-1.6742	-4.4963	3.7682
H	-2.7194	-0.7968	3.3662
N	-0.2841	-1.8832	0.7945
O	-1.4860	0.6158	-0.6276
C	5.7540	-0.5805	-0.8907
C	1.7082	5.9782	-0.3943
C	2.4605	4.8273	-0.6828
C	0.7548	3.4375	0.3599
C	1.9938	3.5455	-0.3094
C	3.5141	0.1849	0.0785
C	-0.0010	4.5870	0.6448
C	6.4496	-0.7366	0.4760
C	0.4703	5.8606	0.2693
C	2.8276	2.3451	-0.6255
C	6.6804	0.1092	-1.9071
C	5.2309	-1.9218	-1.4410
H	3.4193	4.9219	-1.1919
H	0.4057	2.4548	0.6554

H	-0.1175	6.7489	0.4902
H	3.8564	2.5769	-0.9240
H	6.0776	-2.5793	-1.6792
H	4.6524	-1.7553	-2.3578
H	6.9869	1.0952	-1.5388
H	7.5794	-0.4981	-2.0725
H	6.1674	0.2416	-2.8670
H	7.3395	-1.3706	0.3666
H	6.7691	0.2425	0.8543
H	5.7746	-1.1931	1.2039
H	-0.9584	4.4916	1.1520
H	2.0819	6.9586	-0.6810
H	4.5908	-2.4183	-0.7079
N	2.5908	1.2007	0.0792
O	3.4120	-0.8652	0.7747
O	4.6187	0.3982	-0.7747
C	2.3550	2.0275	-2.5918
H	2.1890	3.0325	-2.9602
H	3.2403	1.4773	-2.8914
N	1.2153	1.2504	-2.5216
O	0.0264	1.8276	-2.4441
O	1.3352	-0.0418	-2.3333
C	-3.0569	-0.9419	-1.8301
N	-5.4313	-1.6171	-3.3012
C	-4.2346	-0.1116	-1.7108
C	-3.1248	-2.0418	-2.6825
C	-4.3191	-2.3467	-3.3955
C	-5.4016	-0.5081	-2.4747
H	-2.2589	-2.6839	-2.8219
H	-4.3548	-3.2100	-4.0564
C	-6.5927	0.2683	-2.3861
H	-7.4437	-0.0619	-2.9739
C	-6.6597	1.3982	-1.5847
H	-7.5794	1.9725	-1.5366
C	-4.3250	1.0611	-0.9027
H	-3.4532	1.4093	-0.3650
C	-5.5071	1.7923	-0.8384
O	-5.4812	2.9178	-0.0070
C	-6.6470	3.7890	0.0404
H	-6.3686	4.6022	0.7139
H	-7.5255	3.2647	0.4423
H	-6.8824	4.1978	-0.9520

HF=-2222.266412, -2223.922032, -2223.936987
Freq:-313.1

TS₁IF-Si

Coordenadas atómicas (Ångstroms)

Tipo	X	Y	Z
C	1.1404	-4.0887	-0.8369
C	2.0241	-1.7807	-1.1609
C	-0.4876	-2.2668	-1.3199
C	1.8570	-0.2460	-0.9524
C	2.7740	-4.4572	3.3227
C	1.7440	-4.0799	2.4424
C	2.7735	-1.8968	2.1629
C	3.8133	-3.5543	3.6196
C	1.7362	-2.8015	1.8380
C	0.5884	-2.3904	0.9372
C	3.8066	-2.2706	3.0410
C	2.2142	-2.1886	-2.6570
C	1.0565	-3.0954	-3.1380
C	1.0666	-4.4334	-2.3582
C	2.1493	-5.4368	-2.7212
C	2.9453	-5.4226	-3.8092
C	-0.2853	-2.3832	-2.8487
H	0.3258	-1.3392	1.0549
H	-0.3243	-2.9558	1.1496
H	4.6087	-3.8416	4.3030
H	4.5939	-1.5602	3.2797
H	2.7598	-5.4420	3.7832
H	0.9291	-4.7729	2.2414
H	2.7674	-0.8911	1.7507
H	-1.2370	-2.9538	-0.9198
H	1.3192	-0.0735	-0.0153
H	0.3160	0.8809	-1.7025
H	-0.7880	-1.2717	-1.0038
H	2.8758	-2.1151	-0.5610
H	0.4080	-4.6603	-0.2607
H	2.1348	-4.2834	-0.4273
H	3.1714	-2.7066	-2.7842
H	2.2240	-1.2794	-3.2620
H	-0.2655	-1.3843	-3.2918
H	-1.1200	-2.9454	-3.2852
H	0.0998	-4.9289	-2.5417
H	2.9039	-4.6355	-4.5584
H	3.6691	-6.2154	-3.9829
H	2.2497	-6.2716	-2.0216
H	1.1532	-3.2771	-4.2139
N	0.8329	-2.6073	-0.5880
O	1.0749	0.3141	-2.0419
C	-3.8562	-1.6617	3.4734
C	-5.6882	1.9089	-3.1511
C	-5.3387	1.4637	-1.8651
C	-3.6074	0.0408	-2.8169
C	-4.2957	0.5263	-1.6838
C	-3.1464	-1.7403	1.0168
C	-3.9530	0.4876	-4.1032
C	-4.5734	-3.0262	3.4558
C	-4.9922	1.4235	-4.2764
C	-3.9583	0.0595	-0.3034
C	-4.6870	-0.6102	4.2292
C	-2.4289	-1.7535	4.0478
H	-5.8826	1.8360	-0.9974
H	-2.8247	-0.6939	-2.6672

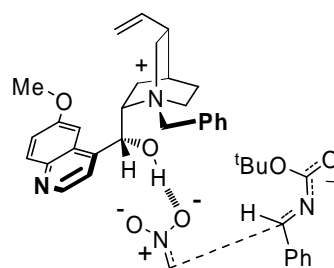
H	-5.2579	1.7681	-5.2734
H	-4.7232	0.2838	0.4490
H	-2.4764	-2.0007	5.1166
H	-1.9130	-0.7921	3.9363
H	-5.6726	-0.4944	3.7636
H	-4.8263	-0.9177	5.2734
H	-4.1807	0.3623	4.2164
H	-4.6863	-3.3980	4.4830
H	-5.5729	-2.9253	3.0148
H	-4.0032	-3.7548	2.8743
H	-3.4150	0.1110	-4.9704
H	-6.4970	2.6249	-3.2781
H	-1.8512	-2.5240	3.5317
N	-3.2332	-1.0894	-0.1863
O	-2.5320	-2.8340	1.1861
O	-3.8102	-1.0956	2.0818
C	-2.8377	1.6211	0.4022
H	-3.2539	2.4778	-0.1138
H	-3.0269	1.4781	1.4604
N	-1.5456	1.3074	0.0316
O	-1.0622	1.7120	-1.1300
O	-0.8674	0.4484	0.7587
C	3.2070	0.4797	-0.8676
N	5.7061	1.8997	-0.7735
C	3.2852	1.7692	-0.2145
C	4.3735	-0.0238	-1.4335
C	5.5944	0.7122	-1.3674
C	4.5680	2.4362	-0.1964
H	4.3889	-0.9778	-1.9477
H	6.4970	0.3056	-1.8189
C	4.6877	3.7047	0.4384
H	5.6661	4.1753	0.4296
C	3.5962	4.3118	1.0422
H	3.7116	5.2794	1.5197
C	2.1771	2.4107	0.4086
H	1.1881	1.9680	0.4140
C	2.3296	3.6513	1.0247
O	1.1806	4.1846	1.6111
C	1.2382	5.5103	2.2109
H	0.2239	5.7067	2.5637
H	1.5248	6.2716	1.4722
H	1.9343	5.5371	3.0610

HF=-2222.267822, -2223.923579, -2223.936027
Freq:-311.7

TS₁DT-Re

Coordenadas atómicas (Ångstroms)

Tipo	X	Y	Z
C	3.1795	5.0076	-0.5781
C	4.3512	4.4243	-1.1018
C	3.3675	2.2004	-0.8342
C	4.4409	3.0246	-1.2227
C	2.1025	4.1886	-0.1972
C	-0.1948	2.6278	-2.0226
C	1.0147	1.9186	0.1042
C	2.1804	2.7824	-0.3342
C	0.6657	0.2930	-1.8315
C	-1.2956	-0.0233	0.6514
C	-1.3505	1.0971	-0.4446
C	-3.2423	3.0309	-4.1166
C	-1.5524	0.7395	-2.9674
C	-2.3155	0.7653	-1.6215
C	-0.3675	-0.2489	-2.8490
C	-0.9782	2.1411	-3.2831
C	-1.9628	3.2091	-3.7313
H	-3.8479	3.8706	-4.4492
H	-2.2260	0.4103	-3.7657
H	3.1104	6.0866	-0.4623
H	5.1874	5.0538	-1.3973
H	3.4764	1.1164	-0.8854
H	5.3496	2.5651	-1.6023
H	1.2031	4.6433	0.2171
H	-0.7505	3.3938	-1.4707
H	0.7789	3.0362	-2.2924
H	0.3834	2.4668	0.8118
H	1.3633	0.9986	0.5810
H	0.9746	-0.4628	-1.1118
H	1.5700	0.6697	-2.3104
H	-0.4136	0.1255	1.2858
H	-1.6604	2.0243	0.0511
H	-0.3184	-1.7466	0.2305
H	-3.1259	1.5007	-1.6520
H	-2.7570	-0.2172	-1.4527
H	-0.7357	-1.2213	-2.5116
H	0.1226	-0.3851	-3.8197
H	-0.2476	2.0224	-4.0993
H	-1.5495	4.2211	-3.7686
H	-3.7261	2.0573	-4.1187
N	0.0504	1.4713	-1.0430
O	-1.2101	-1.3230	0.0377
C	4.4815	-1.7384	0.7690
C	3.6891	-1.6968	-1.4732
C	6.7740	-0.8603	3.6873
C	5.5202	1.1374	3.0798
C	6.1161	-1.5739	2.6702
C	3.7491	-3.9581	-2.6553
C	4.2129	-5.3326	-2.1434
C	2.2424	-3.9689	-2.9806
C	5.1578	-0.9407	1.8455
C	4.8668	0.4237	2.0606
C	6.4751	0.5005	3.8976
C	4.6062	-3.4930	-3.8492
H	4.4912	-4.1974	-4.6841
H	4.2999	-2.4971	-4.1782

TS_ARB-Re

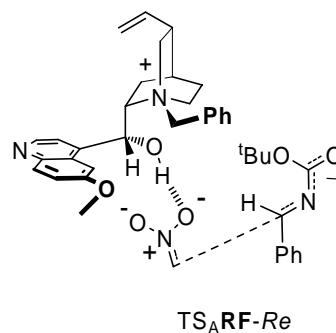
H	5.6662	-3.4629	-3.5674
H	4.9750	-2.6934	0.5572
H	7.5158	-1.3578	4.3081
H	5.2883	2.1886	3.2361
H	6.3551	-2.6241	2.5059
H	4.1064	-6.0866	-2.9337
H	5.2651	-5.2920	-1.8379
H	3.6125	-5.6436	-1.2804
H	2.0320	-4.7437	-3.7300
H	1.6627	-4.1893	-2.0763
H	1.9256	-2.9991	-3.3722
H	4.1421	0.9095	1.4193
H	6.9809	1.0562	4.6841
N	3.9464	-1.0481	-0.2889
O	3.2325	-1.1209	-2.5009
O	4.0043	-3.0706	-1.4706
C	3.0476	-2.6422	1.8066
H	3.3740	-2.5290	2.8341
H	3.0539	-3.6318	1.3614
N	1.8849	-1.9399	1.5152
O	1.2451	-2.2556	0.4021
O	1.5495	-0.8660	2.1785
C	-2.5184	0.1405	1.5744
N	-4.6876	0.7652	3.3500
C	-2.4038	1.0784	2.5978
C	-3.7741	-0.5625	1.4449
C	-4.8345	-0.1918	2.3618
C	-3.5005	1.3624	3.4613
H	-1.4627	1.5985	2.7641
H	-3.3942	2.0964	4.2572
C	-4.0328	-1.5926	0.4928
H	-3.2345	-1.9405	-0.1490
C	-6.1000	-0.8383	2.2638
H	-6.8693	-0.5312	2.9657
C	-5.2819	-2.2029	0.4280
C	-6.3349	-1.8233	1.3159
H	-7.3077	-2.3016	1.2648
O	-5.4227	-3.1971	-0.5463
C	-6.6743	-3.9369	-0.6278
H	-7.5158	-3.2772	-0.8822
H	-6.8895	-4.4653	0.3114
H	-6.5248	-4.6629	-1.4296

HF=-2222.263404, -2223.920259, -2223.940972
Freq:-309.7

TS₁DF-Re

Coordenadas atómicas (Ångstroms)

Tipo	X	Y	Z
C	-0.3996	1.4119	3.9395
C	-1.7985	1.2685	4.0385
C	-1.8418	0.1609	1.8572
C	-2.5122	0.6495	2.9949
C	0.2744	0.9192	2.8087
C	1.1407	-2.1861	1.9484
C	0.3171	-0.2271	0.5505
C	-0.4358	0.2768	1.7669
C	-0.6261	-2.5721	0.2303
C	1.5355	-1.6242	-1.9168
C	1.8111	-2.0624	-0.4381
C	3.4201	-5.0666	2.5625
C	1.1782	-4.3082	0.6068
C	2.1667	-3.5757	-0.3311
C	-0.2627	-4.0707	0.0940
C	1.2795	-3.7394	2.0416
C	2.5148	-4.1090	2.8469
H	4.2527	-5.2657	3.2332
H	1.3943	-5.3822	0.6035
H	0.1568	1.9088	4.7308
H	-2.3248	1.6489	4.9110
H	-2.4218	-0.2676	1.0383
H	-3.5937	0.5580	3.0499
H	1.3537	1.0451	2.7297
H	2.1005	-1.6827	2.1073
H	0.4267	-1.8061	2.6790
H	1.2884	0.2727	0.4836
H	-0.2456	-0.0457	-0.3697
H	-1.0565	-2.1636	-0.6816
H	-1.3380	-2.3859	1.0345
H	1.0712	-0.6302	-1.9489
H	2.6331	-1.4491	-0.0526
H	-0.2272	-2.1822	-2.7683
H	3.1955	-3.6881	0.0255
H	2.0994	-4.0234	-1.3250
H	-0.3296	-4.3656	-0.9563
H	-0.9817	-4.6682	0.6654
H	0.4106	-4.1138	2.6061
H	2.6384	-3.5427	3.7744
H	3.3652	-5.6809	1.6673
N	0.6428	-1.7561	0.5607
O	0.6703	-2.5829	-2.5540
C	-4.1958	0.3295	-1.8161
C	-4.0143	-1.8284	-0.8333
C	-5.1467	4.0188	-1.9792
C	-3.2447	3.7926	-0.4750
C	-5.1308	2.6294	-2.1964
C	-5.2926	-3.6564	-2.0705
C	-6.1655	-3.5757	-3.3347
C	-4.0423	-4.5243	-2.3168
C	-4.1778	1.8072	-1.5524
C	-3.2338	2.4039	-0.6886
C	-4.1993	4.6063	-1.1178
C	-6.1160	-4.1372	-0.8591
H	-6.4948	-5.1509	-1.0472
H	-5.5011	-4.1472	0.0440



H	-6.9744	-3.4734	-0.6965
H	-5.0962	-0.0075	-2.3414
H	-5.8920	4.6378	-2.4738
H	-2.5116	4.2411	0.1918
H	-5.8684	2.1777	-2.8588
H	-6.5570	-4.5692	-3.5886
H	-7.0113	-2.8970	-3.1728
H	-5.5789	-3.2037	-4.1829
H	-4.3476	-5.5299	-2.6358
H	-3.4237	-4.0775	-3.1041
H	-3.4432	-4.6058	-1.4065
H	-2.5085	1.7733	-0.1902
H	-4.2066	5.6809	-0.9485
N	-3.6777	-0.4951	-0.8484
O	-3.6103	-2.6430	0.0436
O	-4.8823	-2.2258	-1.8709
C	-3.1084	0.2264	-3.4717
H	-3.0772	1.2529	-3.8192
H	-3.6684	-0.5032	-4.0477
N	-1.8685	-0.2578	-3.0707
O	-1.7451	-1.5647	-2.9209
O	-0.9292	0.5400	-2.6391
C	2.8791	-1.5729	-2.6557
N	5.4067	-1.6319	-4.0051
C	3.2075	-2.5755	-3.5576
C	3.8350	-0.5147	-2.4386
C	5.0973	-0.6020	-3.1344
C	4.4772	-2.5680	-4.2097
H	2.4820	-3.3516	-3.7713
H	4.7321	-3.3594	-4.9110
C	3.5980	0.6149	-1.6039
H	2.6412	0.7695	-1.1191
C	6.0726	0.4177	-2.9372
H	7.0113	0.3179	-3.4737
C	4.5710	1.5961	-1.4325
C	5.8300	1.4980	-2.1001
H	6.5901	2.2613	-1.9688
O	4.2273	2.6512	-0.5831
C	5.1406	3.7793	-0.4462
H	5.3303	4.2579	-1.4163
H	6.0920	3.4712	0.0090
H	4.6292	4.4814	0.2151

HF=-2222.267550, -2223.922831, -2223.941272
Freq:-297.5

TS_{IT-Re}

Coordenadas atómicas (Ångstroms)

Tipo	X	Y	Z
C	1.2795	-4.3215	0.0634
C	1.4375	-4.8063	1.3752
C	1.5029	-2.5110	2.1969
C	1.5607	-3.8943	2.4417
C	1.2155	-2.9365	-0.1780
C	-0.2314	0.2023	2.4671
C	1.3033	-0.5241	0.5835
C	1.2992	-2.0111	0.8884
C	0.2546	1.7422	0.5899
C	-1.2102	-0.4335	-1.2770
C	-1.2898	-0.3102	0.2810
C	-1.0366	2.5632	0.8027
C	-1.3144	1.2389	2.9106
C	-2.1801	0.6510	4.0133
C	-3.5221	0.7162	4.1220
C	-2.0407	1.7321	1.6355
C	-2.5058	0.5324	0.7781
H	0.6069	1.7713	-0.4369
H	-0.5364	-0.8182	2.7076
H	1.4883	-5.8763	1.5623
H	1.7206	-4.2584	3.4537
H	1.2245	-5.0147	-0.7724
H	1.1581	-2.5732	-1.2015
H	1.6527	-1.8227	3.0251
H	-0.1900	0.9750	-2.2882
H	0.7346	0.4045	2.9380
H	1.4778	-0.3427	-0.4757
H	-0.3205	-1.0153	-1.5405
H	2.1047	0.0077	1.1057
H	1.0865	2.0563	1.2246
H	-1.3505	-1.3305	0.6739
H	-3.1886	-0.1075	1.3461
H	-3.0566	0.9162	-0.0828
H	-1.4797	2.8088	-0.1665
H	-0.7927	3.5007	1.3174
H	-0.7889	2.1037	3.3463
H	-1.6227	0.1525	4.8115
H	-4.1503	1.1994	3.3780
H	-4.0354	0.2802	4.9758
H	-2.9032	2.3532	1.8997
N	0.0021	0.2567	0.9511
O	-1.1093	0.8640	-1.8987
C	4.6396	0.1698	-2.1166
C	3.8845	1.7279	-0.4890
C	6.5439	-2.8149	-3.5398
C	5.1329	-3.6036	-1.7168
C	6.0656	-1.5094	-3.3369
C	4.3928	4.1717	-1.0412
C	5.0952	4.7854	-2.2648
C	2.9257	4.6385	-0.9573
C	5.1165	-1.2370	-2.3246
C	4.6582	-2.2966	-1.5129
C	6.0745	-3.8697	-2.7309
C	5.1795	4.4622	0.2523
H	2.8870	5.7356	-0.9281
H	2.3702	4.2926	-1.8375

H	6.4427	-4.8816	-2.8852
H	5.2188	5.5461	0.4261
H	4.7040	3.9802	1.1098
H	6.2078	4.0904	0.1631
H	7.2792	-3.0103	-4.3172
H	4.7737	-4.4121	-1.0838
H	5.3070	0.9324	-2.5343
H	6.4381	-0.6952	-3.9582
H	3.9546	-2.0696	-0.7205
H	5.1539	5.8763	-2.1599
H	6.1121	4.3876	-2.3609
H	4.5429	4.5519	-3.1826
H	2.4450	4.2424	-0.0592
N	3.9980	0.4396	-0.9387
O	3.3434	2.0451	0.6108
O	4.4385	2.7026	-1.3464
C	3.3717	0.4057	-3.6611
H	3.7221	-0.3377	-4.3675
H	3.5209	1.4576	-3.8807
N	2.1078	0.1386	-3.1562
O	1.4694	1.1272	-2.5431
O	1.6345	-1.0759	-3.0966
C	-2.4245	-1.2534	-1.7564
N	-4.5782	-3.0187	-2.4646
C	-3.6361	-0.7117	-2.3300
C	-2.3483	-2.6347	-1.5908
C	-3.4358	-3.4792	-1.9537
C	-4.6883	-1.6535	-2.6587
H	-1.4490	-3.0928	-1.1879
H	-3.3588	-4.5559	-1.8187
C	-5.9099	-1.1724	-3.2118
H	-6.6726	-1.9095	-3.4435
C	-3.8636	0.6722	-2.5929
H	-3.0720	1.3866	-2.4119
C	-6.1132	0.1794	-3.4459
H	-7.0532	0.5189	-3.8691
C	-5.0715	1.1051	-3.1315
O	-5.1843	2.4846	-3.3398
C	-6.3864	3.0082	-3.9730
H	-6.5294	2.5823	-4.9758
H	-6.2210	4.0846	-4.0534
H	-7.2792	2.8189	-3.3604

HF=-2222.263104, -2223.919974, -2223.941035
Freq:-315.0

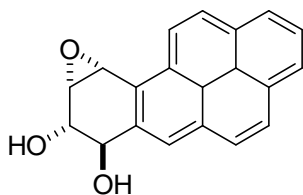
TS₁IF-Re

Coordenadas atómicas (Ångstroms)

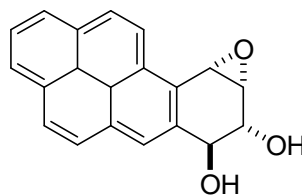
Tipo	X	Y	Z
C	-1.6324	0.0575	3.2032
C	-0.9188	0.8112	4.1549
C	0.6582	1.4814	2.4208
C	0.2342	1.5179	3.7612
C	-1.2035	0.0216	1.8640
C	-0.0769	3.1198	-0.3835
C	0.4441	0.6808	0.0229
C	-0.0633	0.7489	1.4501
C	0.6258	1.6775	-2.2648
C	-2.0597	0.0160	-1.7061
C	-1.7266	1.4521	-1.2040
C	-0.0365	2.5718	-3.3347
C	-0.4225	4.1969	-1.4633
C	-1.1965	5.3427	-0.8308
C	-2.2783	5.9736	-1.3304
C	-1.0939	3.4722	-2.6567
C	-2.2489	2.5738	-2.1594
H	0.7209	0.6389	-2.5733
H	-0.7450	3.1824	0.4788
H	-1.2467	0.8336	5.1914
H	0.8061	2.0799	4.4954
H	-2.5091	-0.5108	3.5036
H	-1.7429	-0.5974	1.1516
H	1.5694	2.0006	2.1305
H	-0.8503	-0.6876	-3.1718
H	0.9535	3.2185	-0.0323
H	0.2955	-0.3070	-0.4129
H	-1.5016	-0.7260	-1.1203
H	1.5182	0.8755	-0.0362
H	1.6230	2.0150	-1.9727
H	-2.1597	1.5662	-0.2050
H	-2.9985	3.1838	-1.6451
H	-2.7269	2.1033	-3.0223
H	-0.5221	1.9493	-4.0912
H	0.7322	3.1806	-3.8266
H	0.5276	4.6194	-1.8275
H	-0.7880	5.6970	0.1199
H	-2.7410	5.6915	-2.2729
H	-2.7334	6.8071	-0.8008
H	-1.4788	4.1998	-3.3797
N	-0.2078	1.7031	-0.9580
O	-1.6732	-0.1250	-3.1036
C	3.2850	-2.4172	-0.8259
C	3.6989	-0.1901	-1.5474
C	3.2246	-5.3666	1.5899
C	1.8400	-3.5879	2.5162
C	3.5040	-4.5596	0.4741
C	5.3738	0.0284	-3.4667
C	6.1199	-1.0600	-4.2574
C	4.4462	0.8425	-4.3905
C	2.9562	-3.2602	0.3673
C	2.1239	-2.7806	1.4018
C	2.3860	-4.8833	2.6147
C	6.3580	0.9220	-2.6864
H	5.0376	1.3058	-5.1914
H	3.6969	0.1855	-4.8486

H	2.1658	-5.5062	3.4790
H	7.0226	1.4423	-3.3890
H	5.8182	1.6626	-2.0911
H	6.9761	0.3118	-2.0161
H	3.6579	-6.3615	1.6641
H	1.1958	-3.2096	3.3066
H	4.1511	-2.7651	-1.4002
H	4.1583	-4.9331	-0.3133
H	1.7294	-1.7745	1.3221
H	6.7822	-0.5995	-5.0015
H	6.7255	-1.6763	-3.5828
H	5.4090	-1.7120	-4.7783
H	3.9330	1.6266	-3.8284
N	3.0665	-1.0737	-0.7155
O	3.5539	1.0666	-1.4726
O	4.5511	-0.7795	-2.5030
C	2.0336	-3.2225	-2.2216
H	1.9028	-4.2148	-1.8074
H	2.6038	-3.0972	-3.1359
N	0.8829	-2.4521	-2.1951
O	0.7883	-1.4198	-3.0216
O	-0.0208	-2.6164	-1.2647
C	-3.5538	-0.3198	-1.5564
N	-6.3520	-0.9646	-1.3259
C	-4.0255	-1.6481	-1.8955
C	-4.4994	0.5915	-1.0962
C	-5.8773	0.2334	-0.9928
C	-5.4436	-1.9085	-1.7738
H	-4.2312	1.6015	-0.8126
H	-6.5994	0.9640	-0.6340
C	-5.9524	-3.1935	-2.1139
H	-7.0226	-3.3466	-2.0147
C	-3.1788	-2.7078	-2.3234
H	-2.1066	-2.5833	-2.3908
C	-5.1111	-4.2066	-2.5497
H	-5.5221	-5.1779	-2.8055
C	-3.7087	-3.9551	-2.6470
O	-2.7871	-4.9165	-3.0677
C	-3.2589	-6.2520	-3.4029
H	-3.7339	-6.7387	-2.5395
H	-2.3630	-6.8071	-3.6879
H	-3.9614	-6.2291	-4.2480

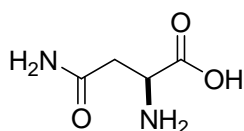
HF=-2222.261954, -2223.919474, -2223.940342
Freq:-317

Anexo I Ejemplos de enantiómeros con diferente actividad biológica

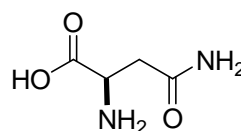
(-) Benzopiridiol
Potente carcinógeno



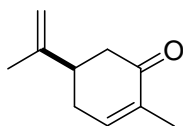
(+) Benzopiridiol
No carcinógeno



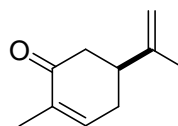
L- Asparagina
Sabor amargo



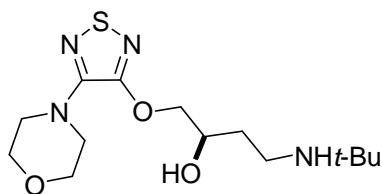
D-Asparagina
Sabor dulce



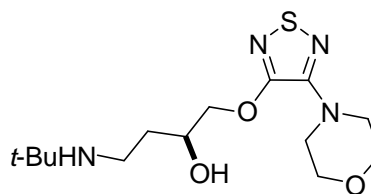
R-Carvona
Olor a menta



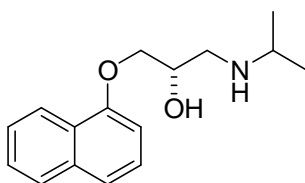
S-Carvona
Olor a alcaravea



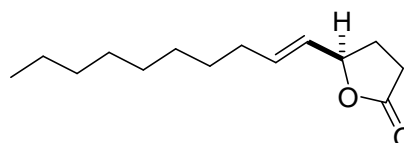
R-Timolol
Bloqueante adrenérgico



S-Timolol
Bloqueante adrenérgico



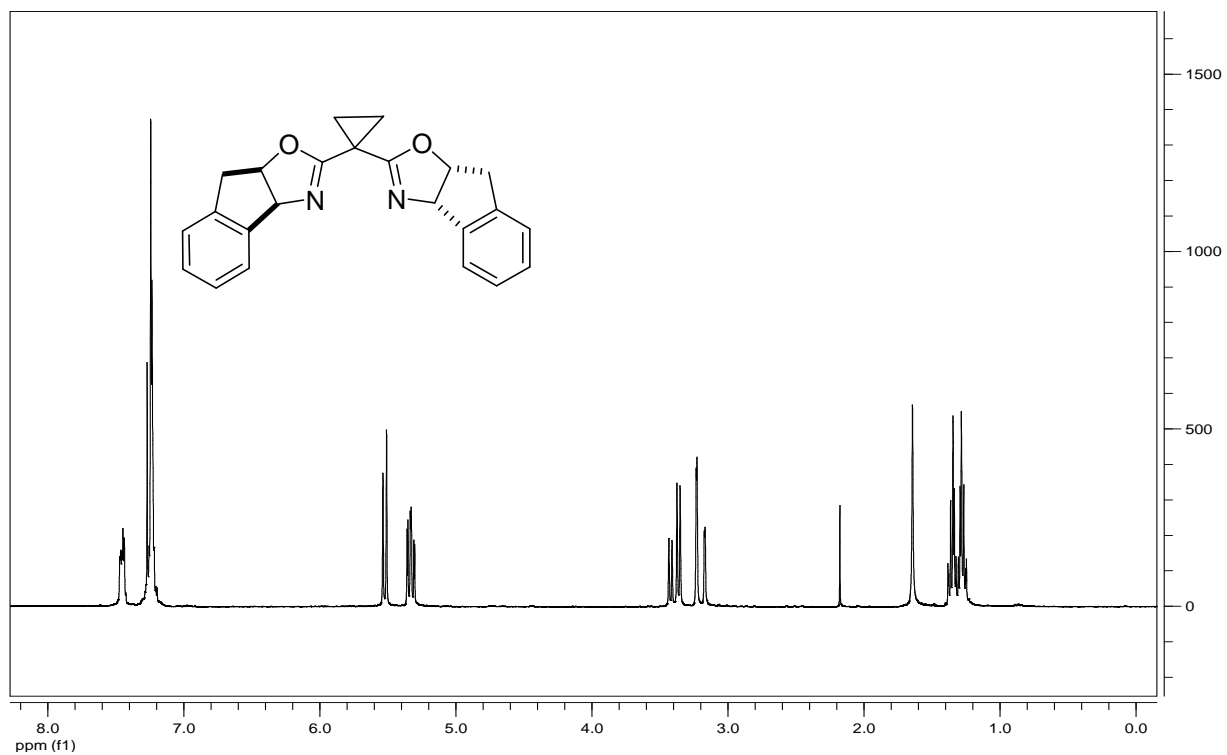
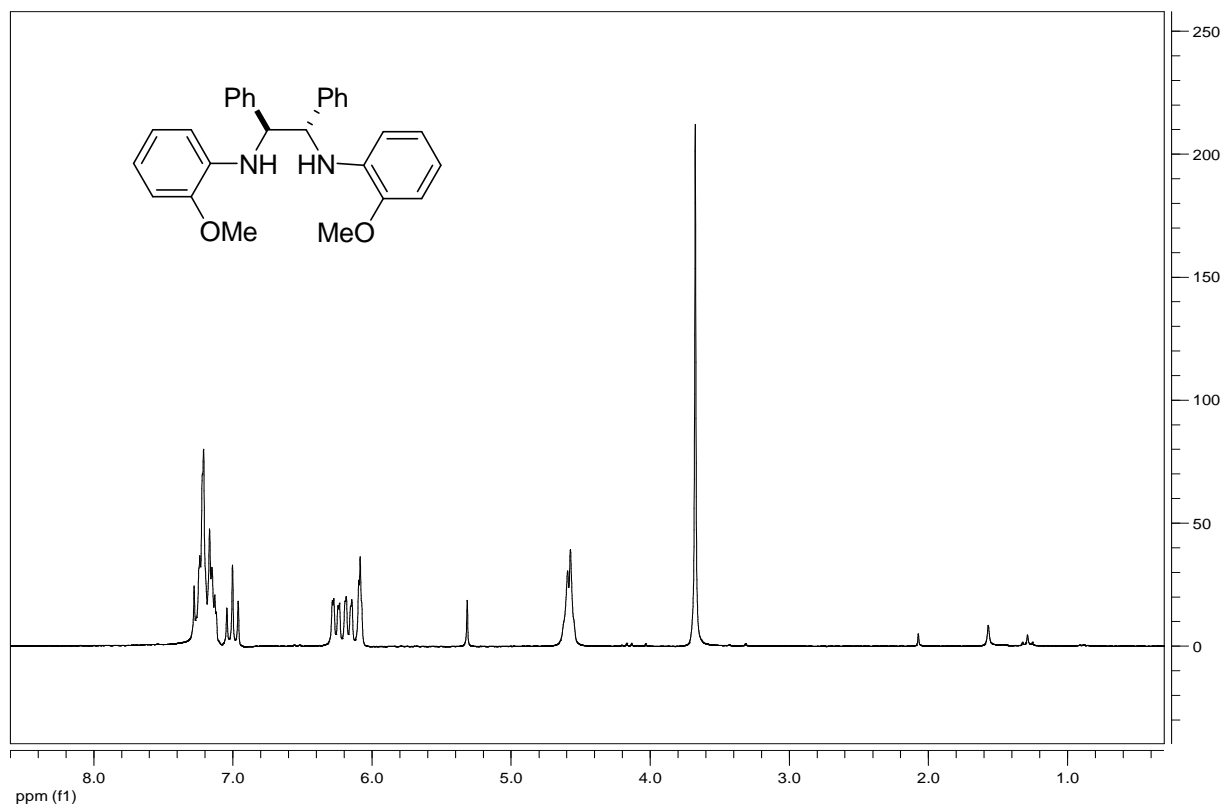
(S)-Propanolol
98 más activo que el enantiómero (R)

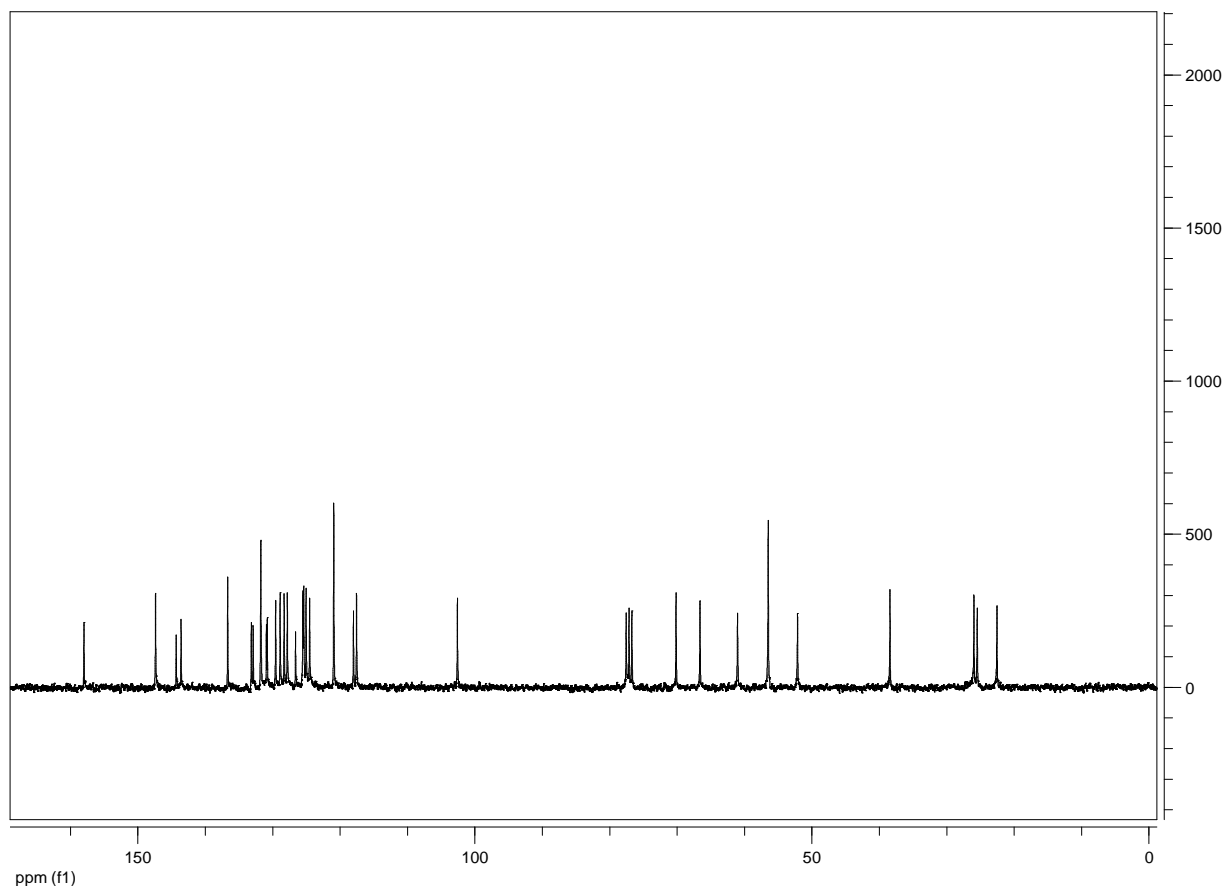
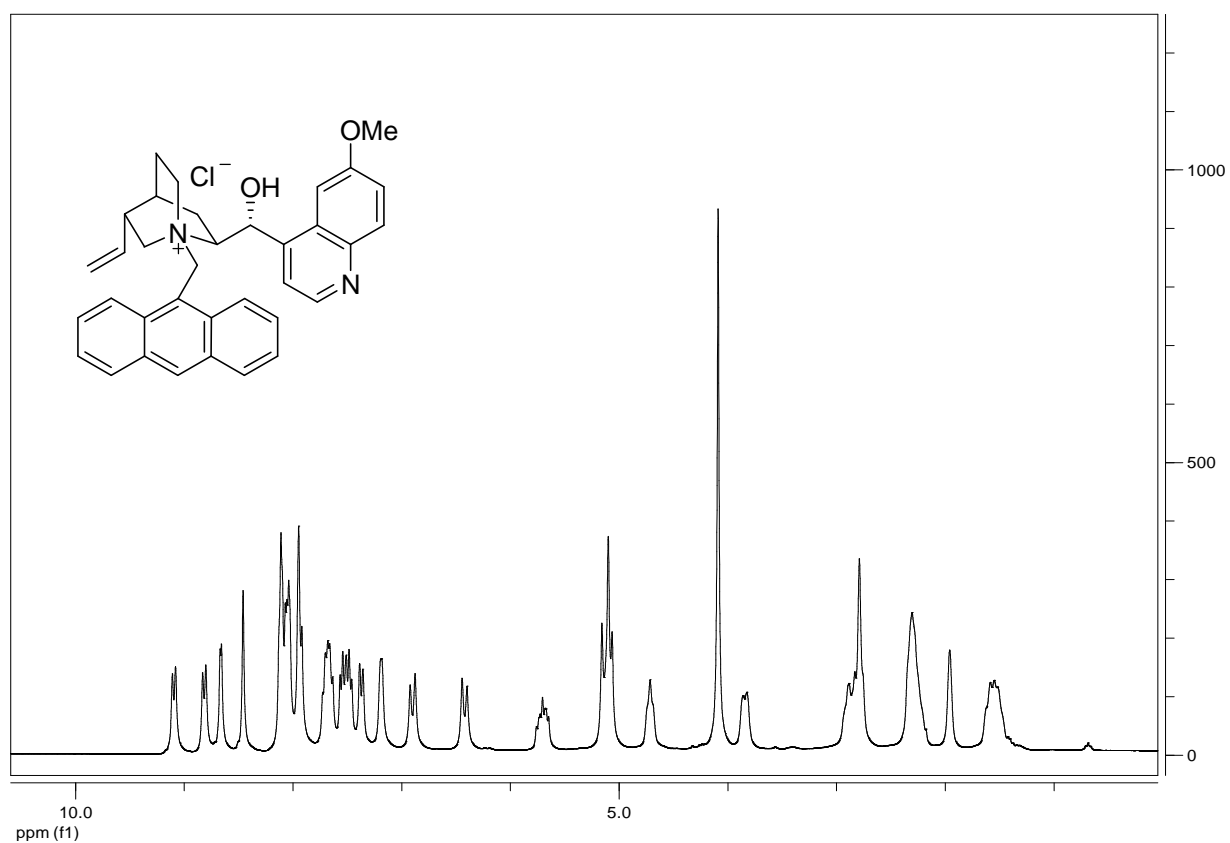


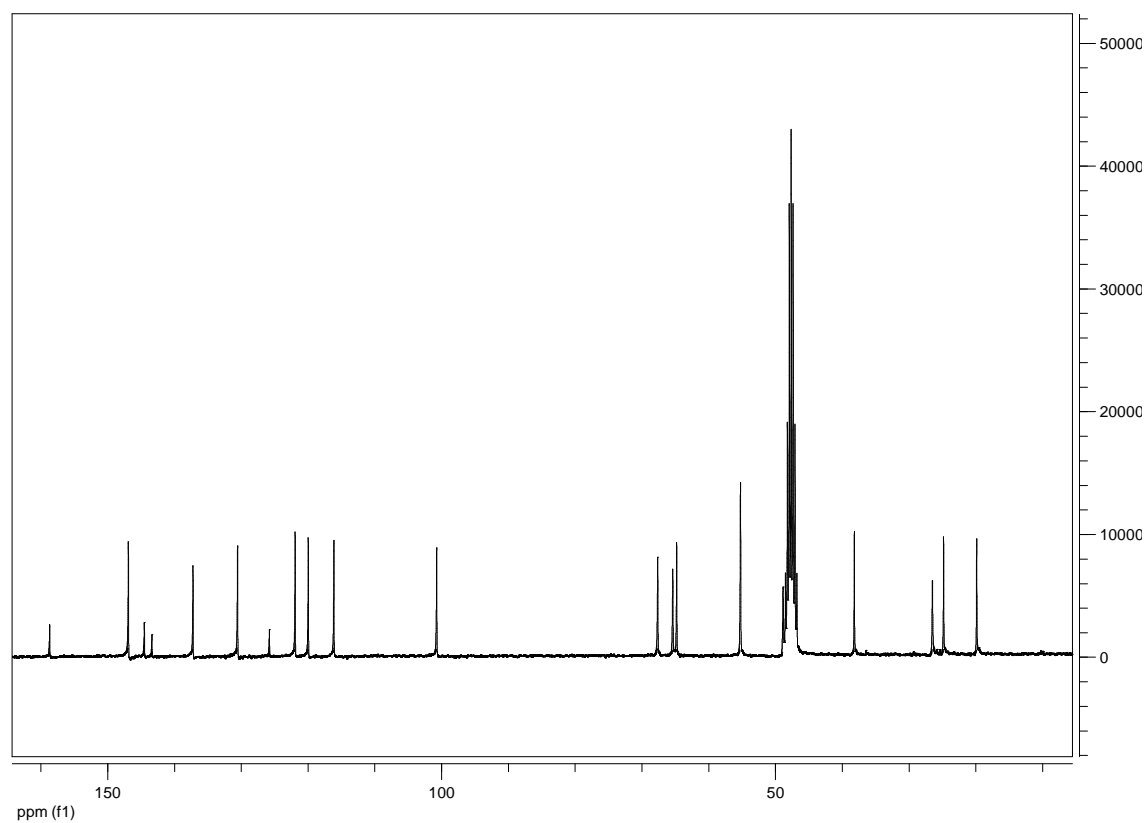
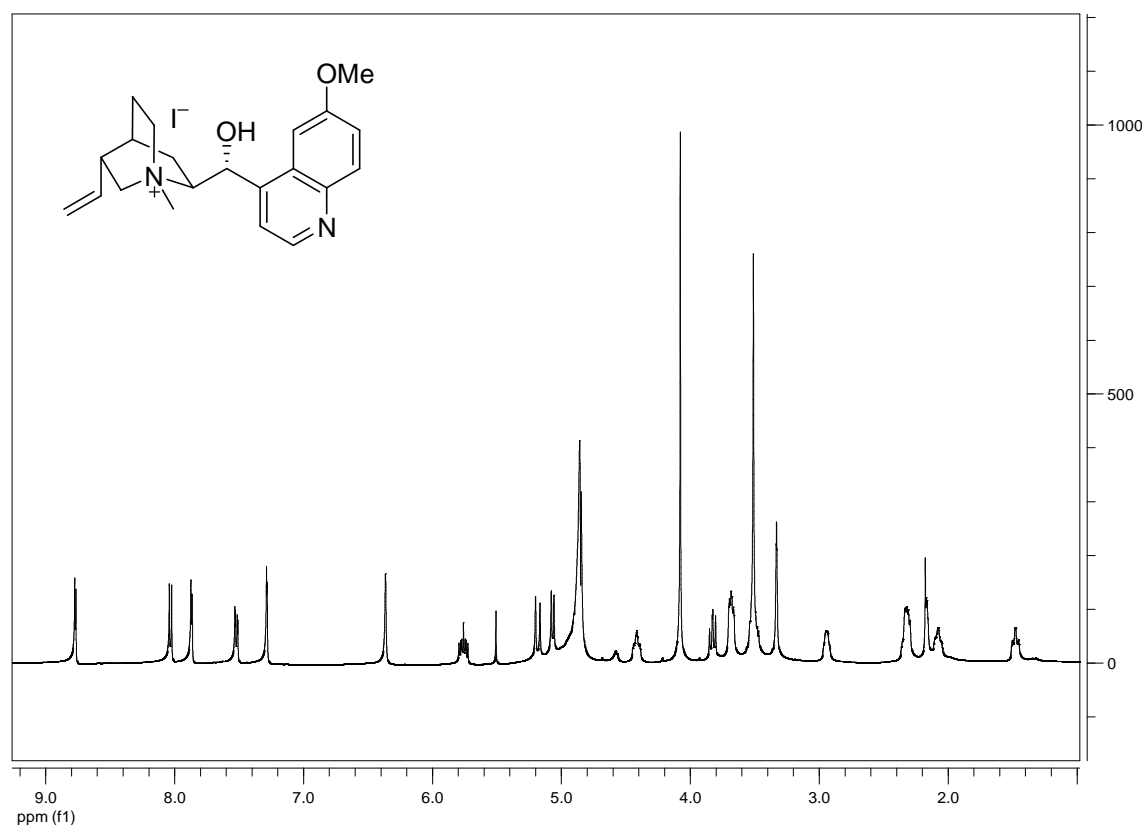
Forma enantiómera activa
de una feromona de ecarabajo japonés

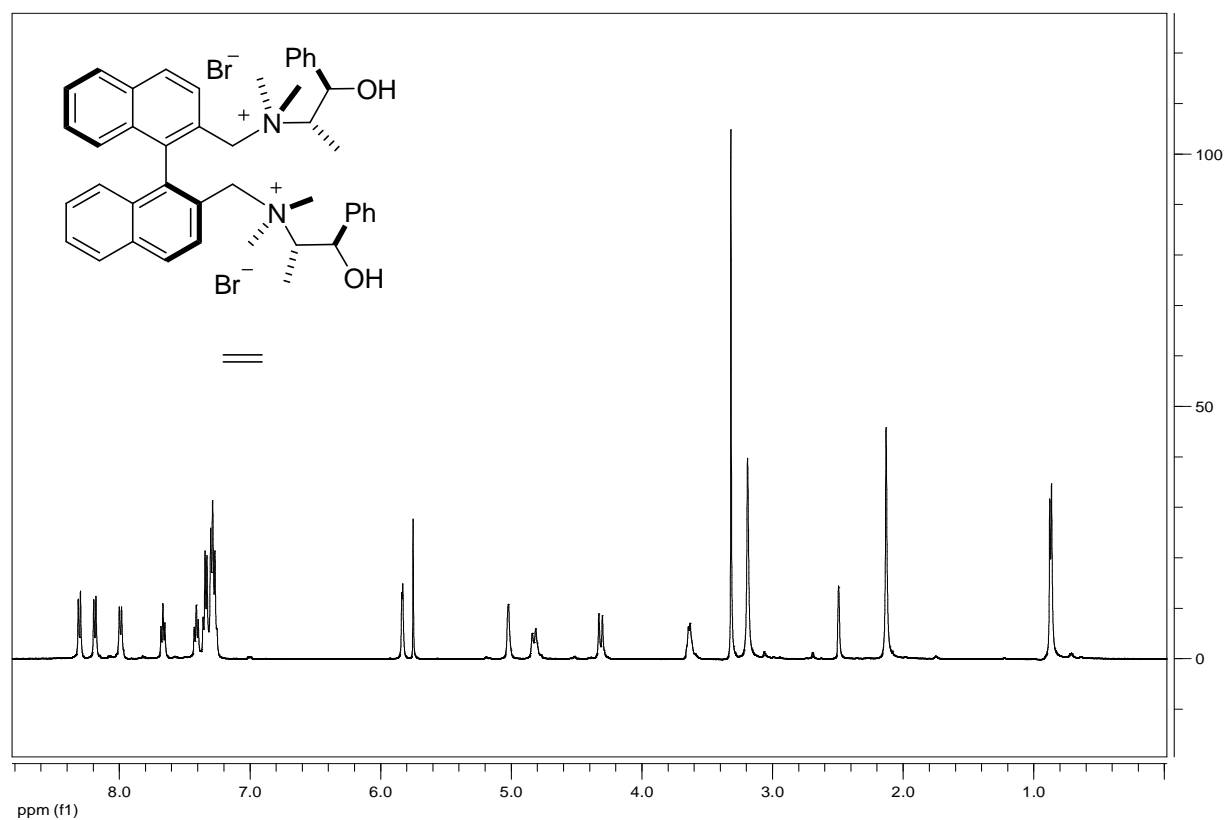
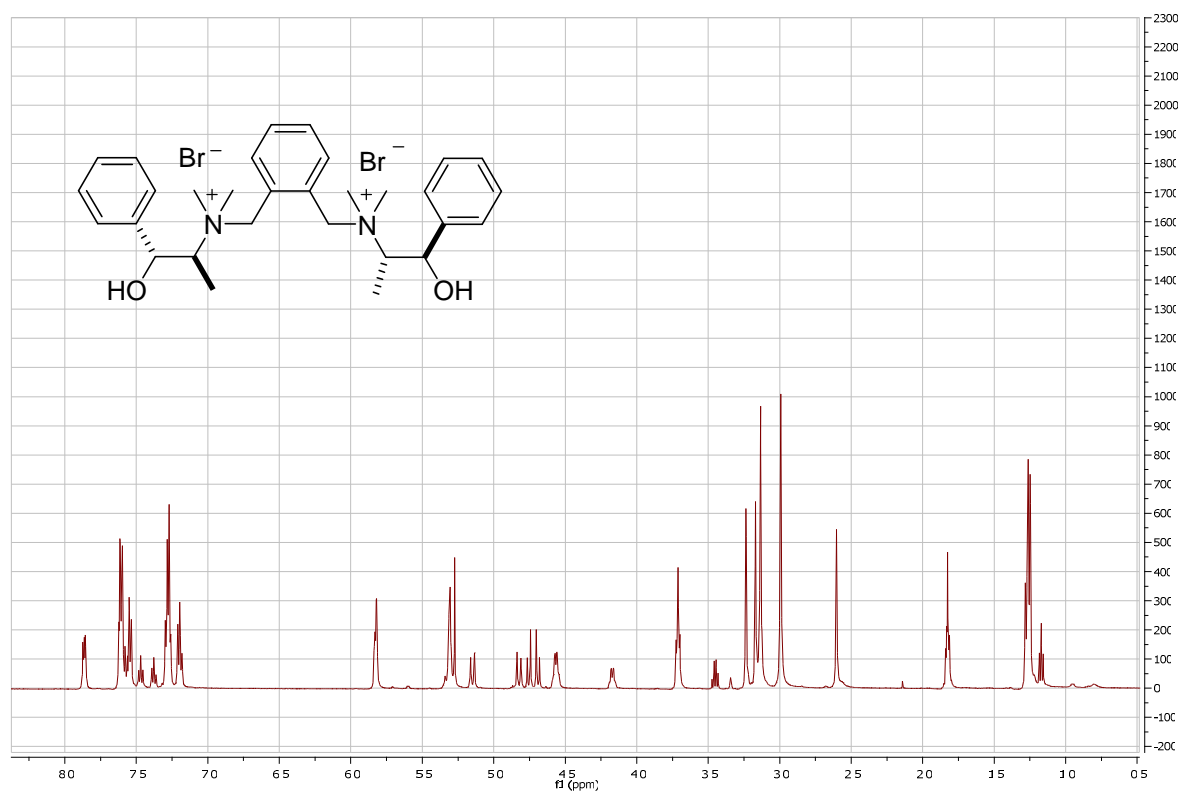
Anexo II Ejemplos de moléculas disponibles en el “Chiral-pool”

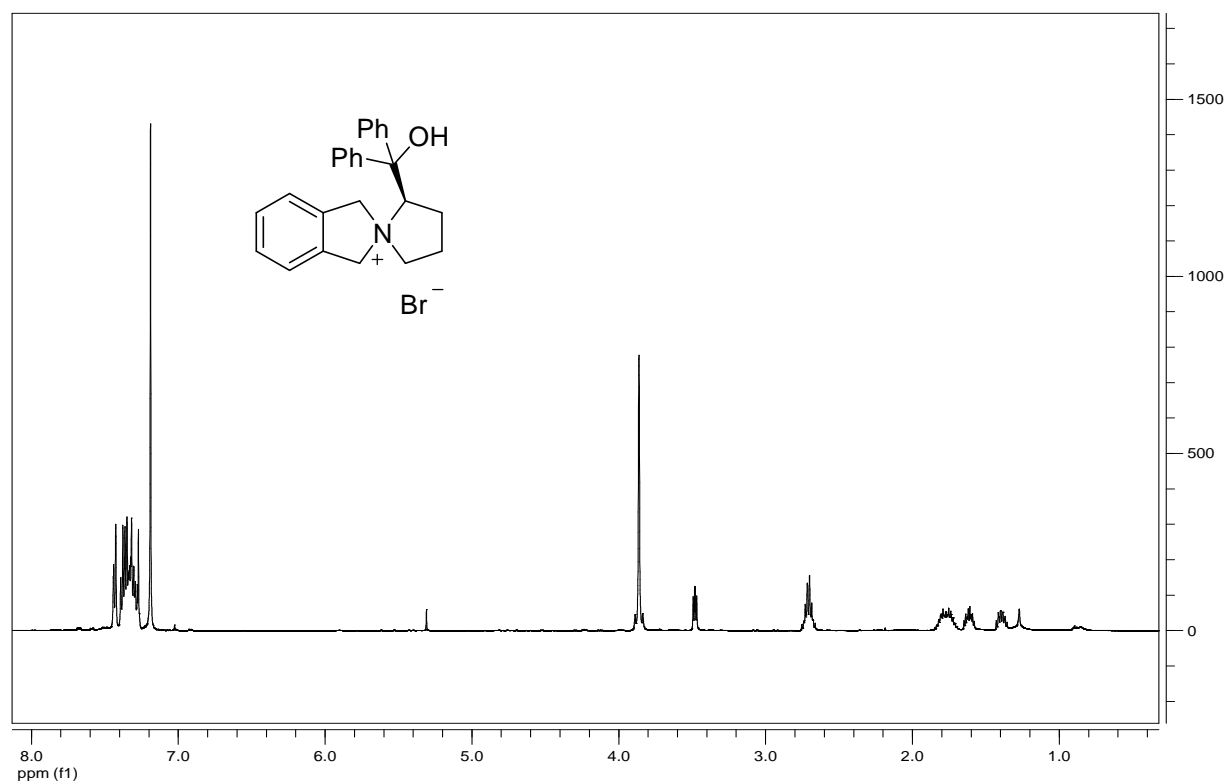
<i>Aminoácidos</i>	<i>Hidroxiácidos</i>	<i>Hidratos de carbono</i>	<i>Terpenos</i>	<i>Alcaloides</i>
L-alanina	L-ác. Láctico	L-arabinosa	D-endo -3-bromocanfor	Cinconidina
L-arginina	D-ác. Láctico	D-arabinosa	D-canfeno	Cinconina
D-asparagina	(S)-ác. Málico	α -cloralsa	D-canfor	Quinidina
L-asparagina	L-ác. Tratárico	Diacetona - α -glucosa	D-ác. canfórico	Quinina
L-ácido aspártico	D-ác. tratárico	D-fructosa	D-10-canfor ác. sulfónico	D-(+)-efedrina
L-cisteina	L-treonina	L-ác. Galactónico	D-3-careno	D-(+)-seudofedrina
L-ácido glutámico	D-treonina	D-ác. Galactónico	L-carvona	L-(+)-seudofedrina
L-isoleucina		γ -lactona	D-citronelal	L-nicotina
L-glutamina		δ -lactona	D-fenchona	
L-leucina		L-ác. glucónico	L-fenchona	
L-lisina		D-ác. Glucónico	D-isomentol	
L-metionina		D-glucosamina	D-limoneno	
L-omitina		D-glucosa	L-limoneno	
L-fenilalanina		D-glucurona	L-mentol	
D-fenilglicina		L-glutamina	(-)- α -felandreno	
L-prolina		D-manitol	(-)- α -pineno	
L-ác. piroglutámico		D-manosa	(-)- β -pineno	
L-serina		D-ác. Químico	(R)-(+)-pulegona	
L-triptófano		D-ribolactosa		
L-tirosina				
L-valina				

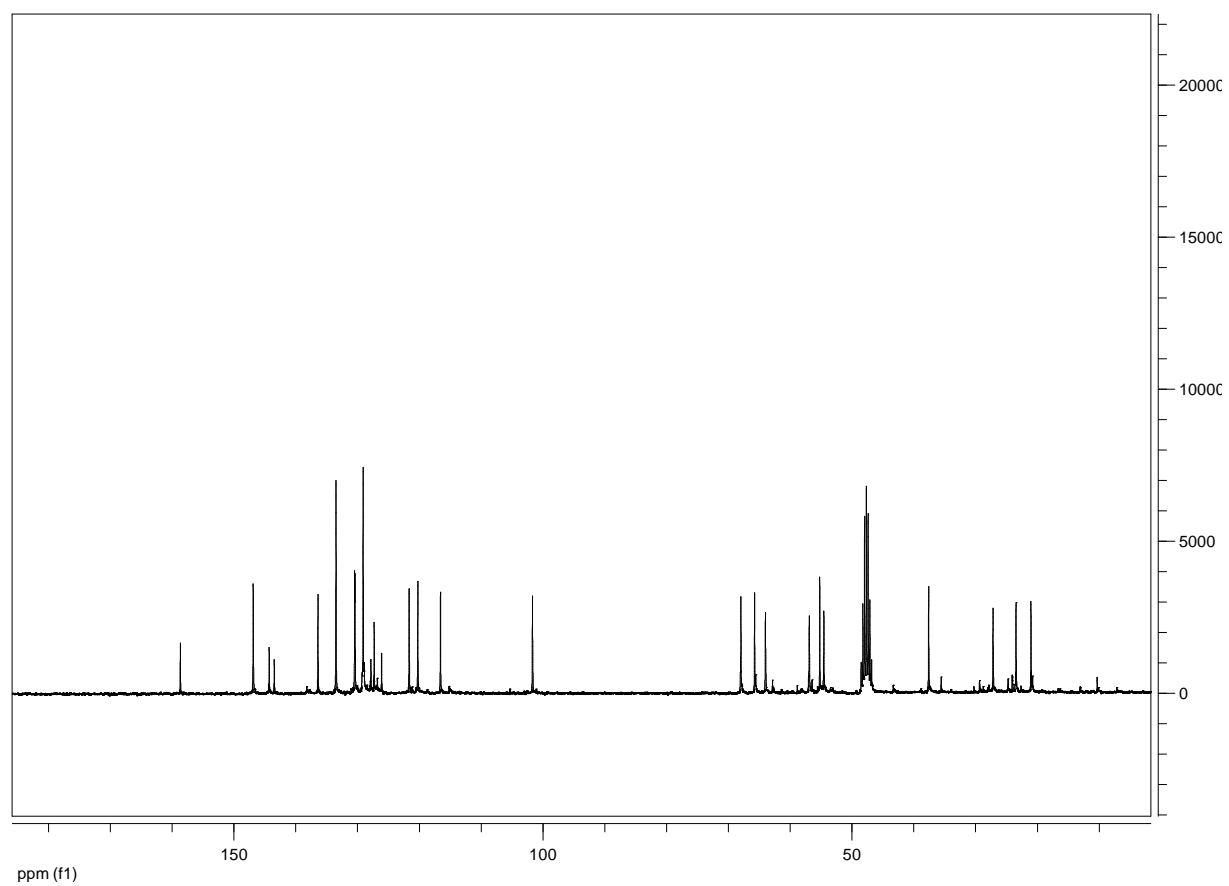
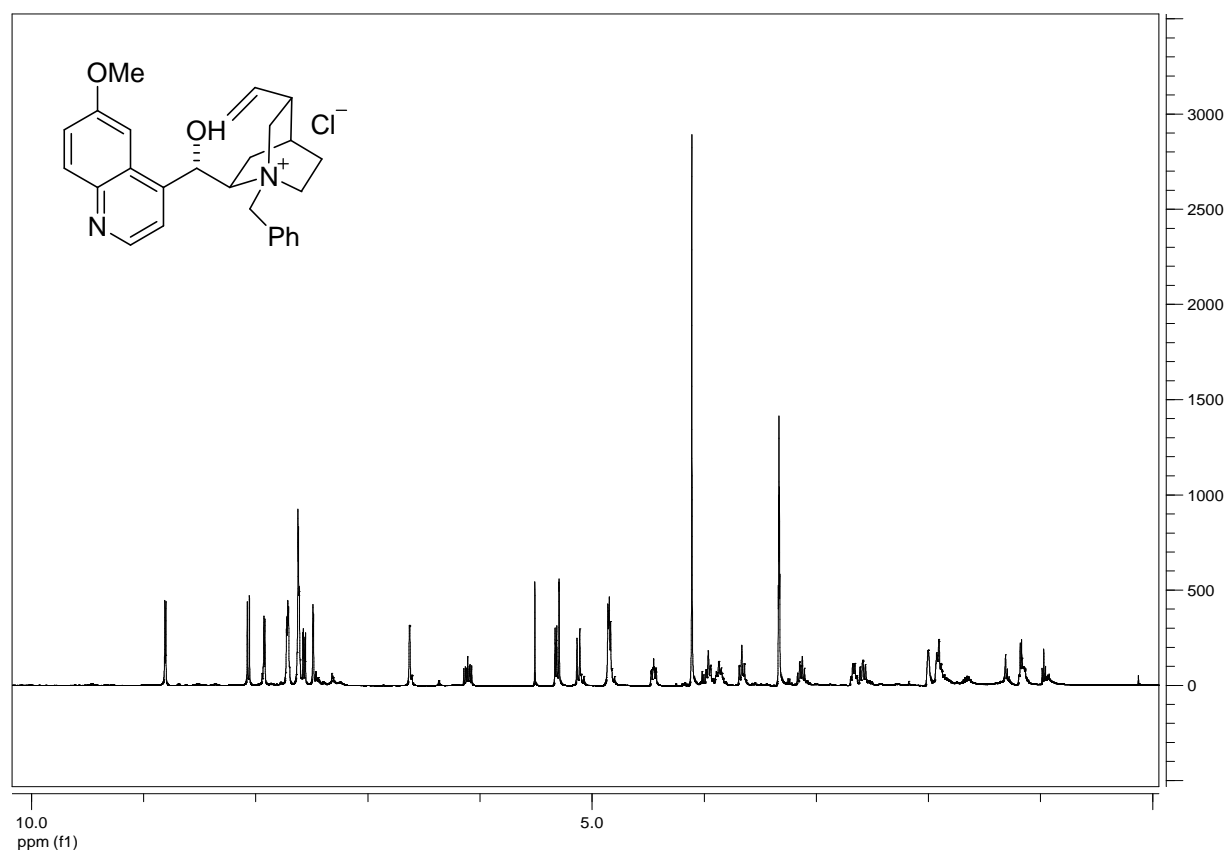
Anexo III**Selección de espectros de RMN****Ligando L3****Ligando L4**

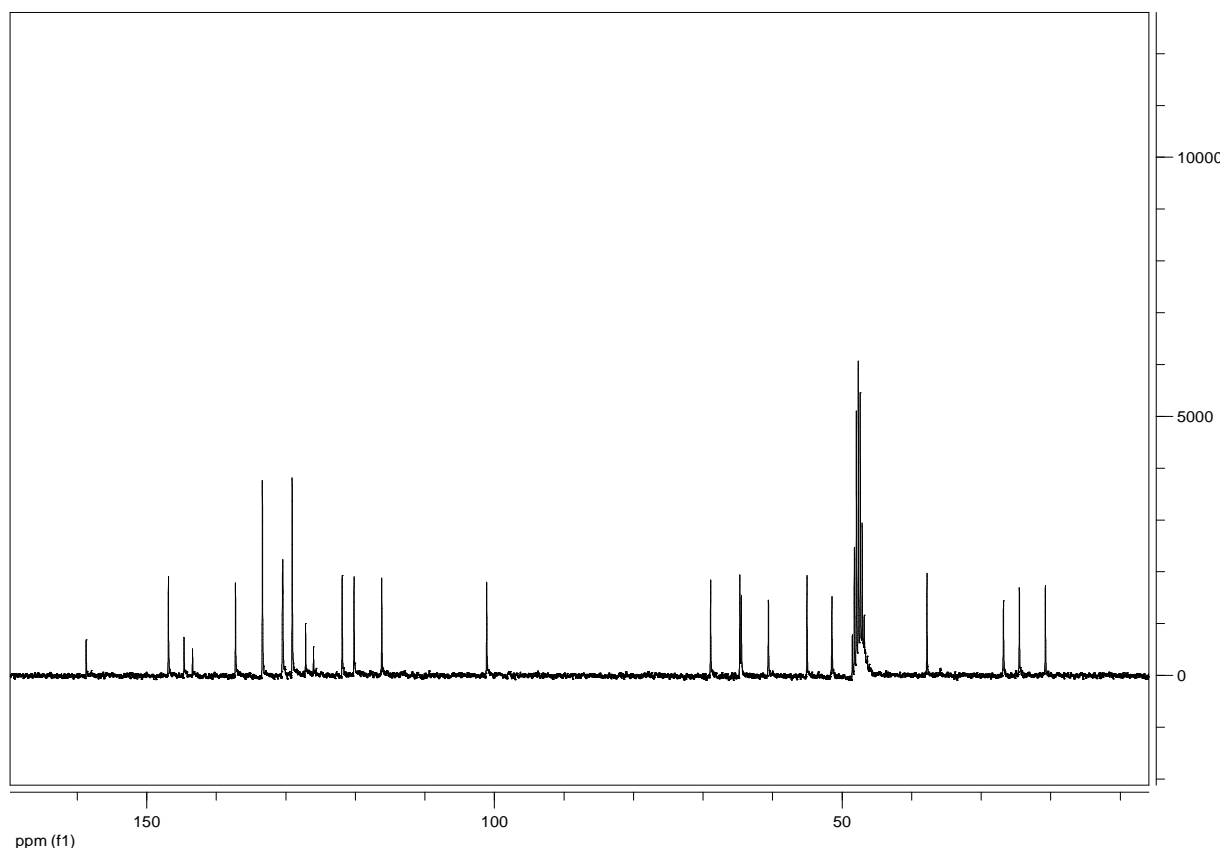
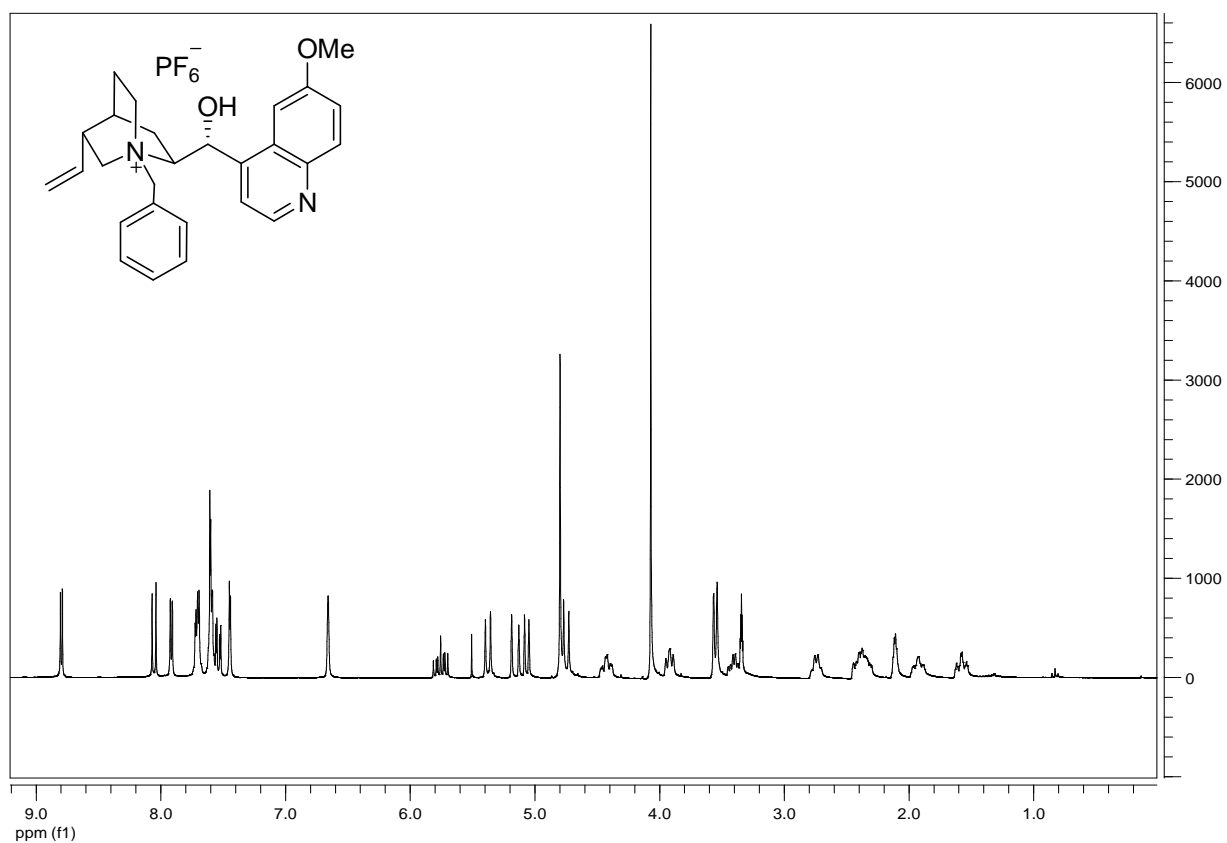
Catalizador E

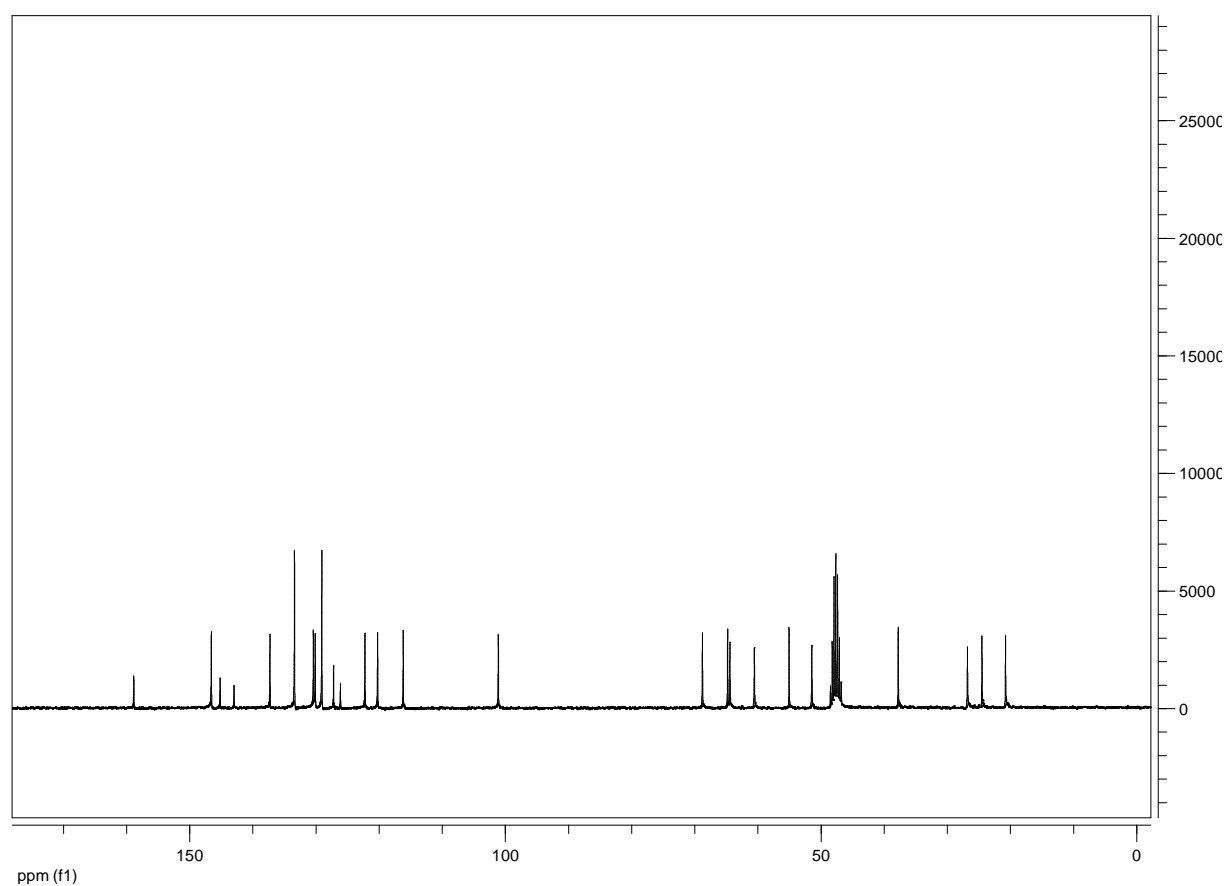
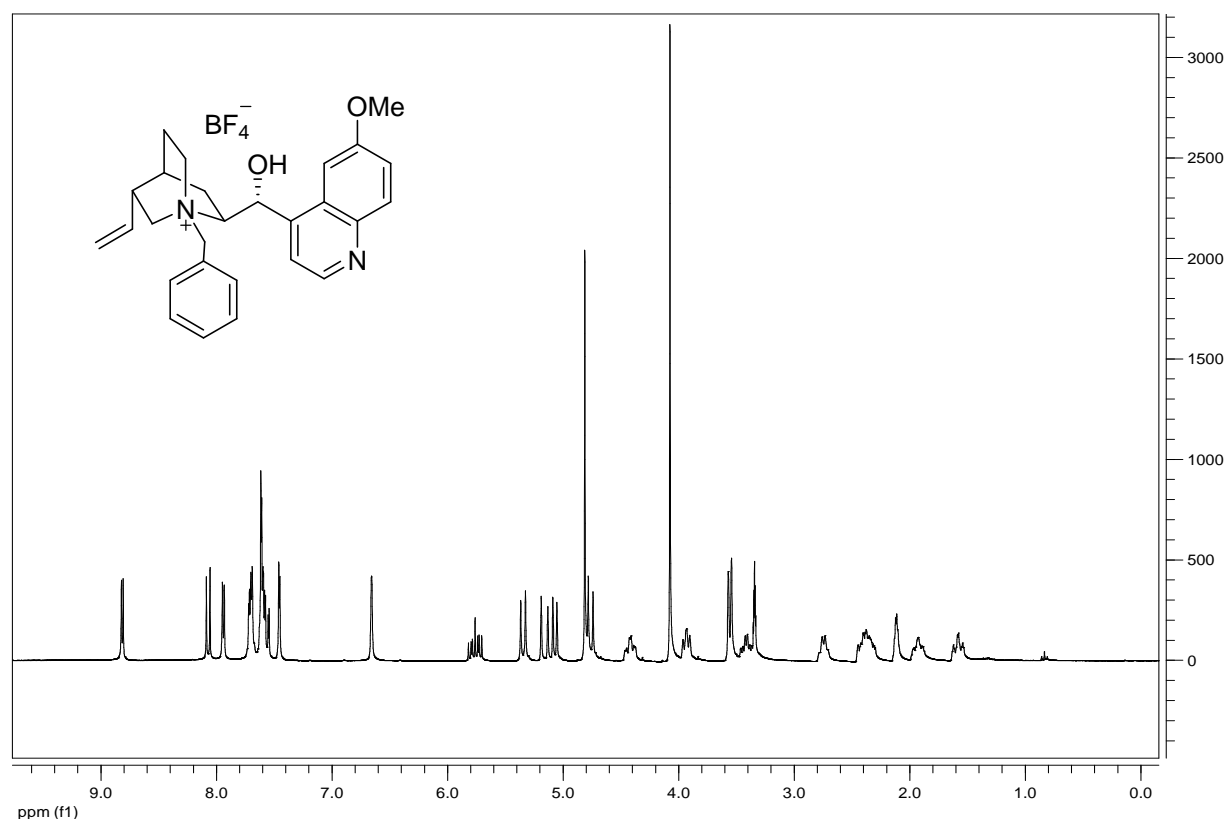
Catalizador F

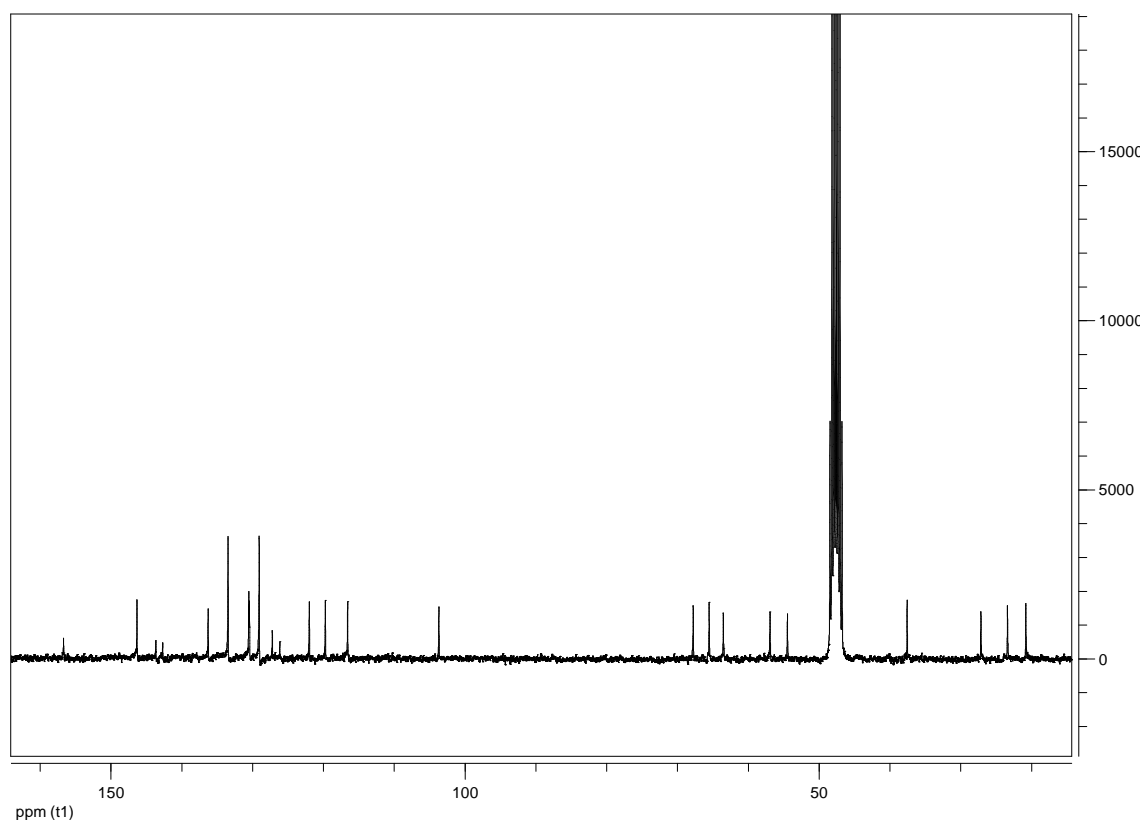
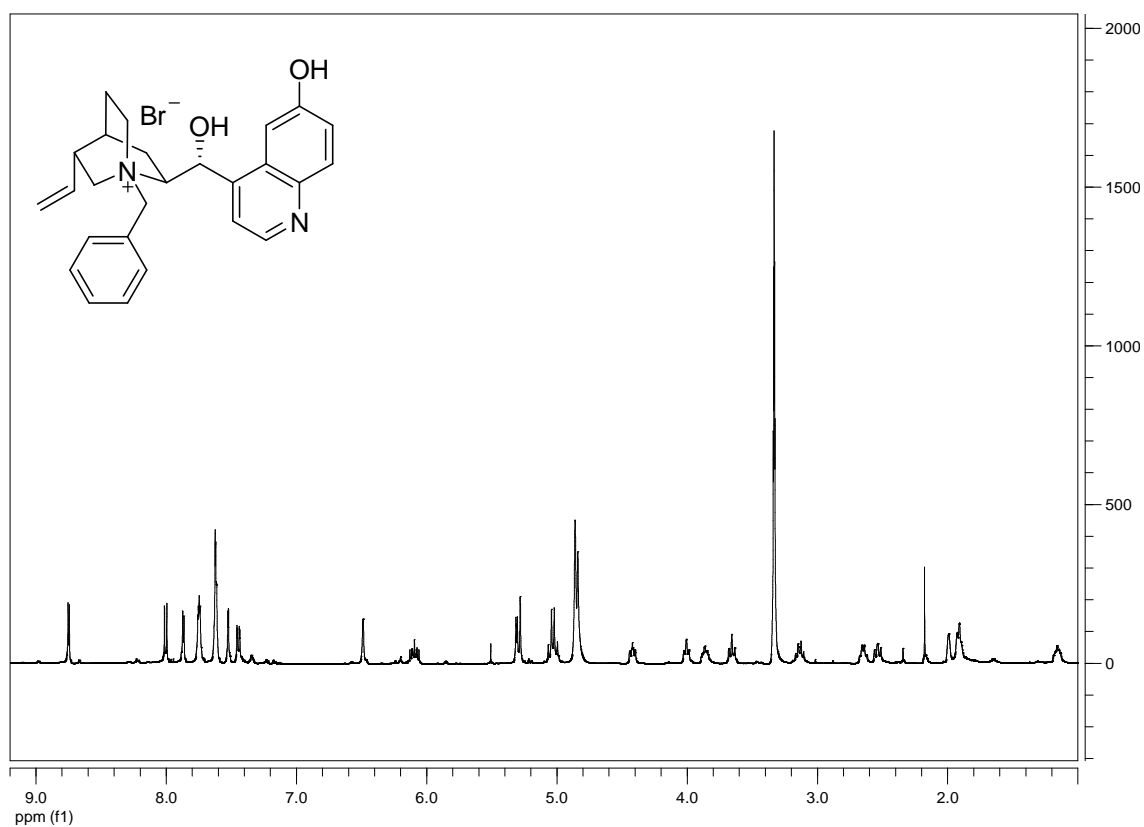
Catalizador J**Catalizador K**

Catalizador L

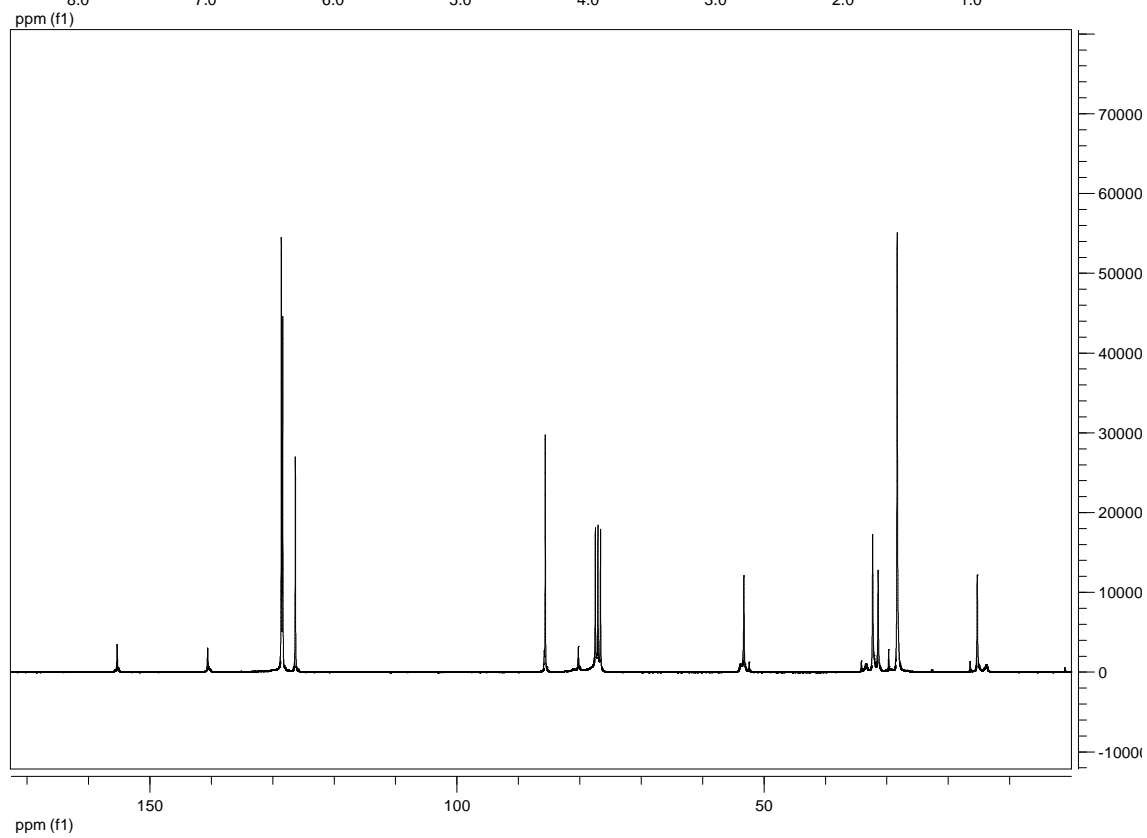
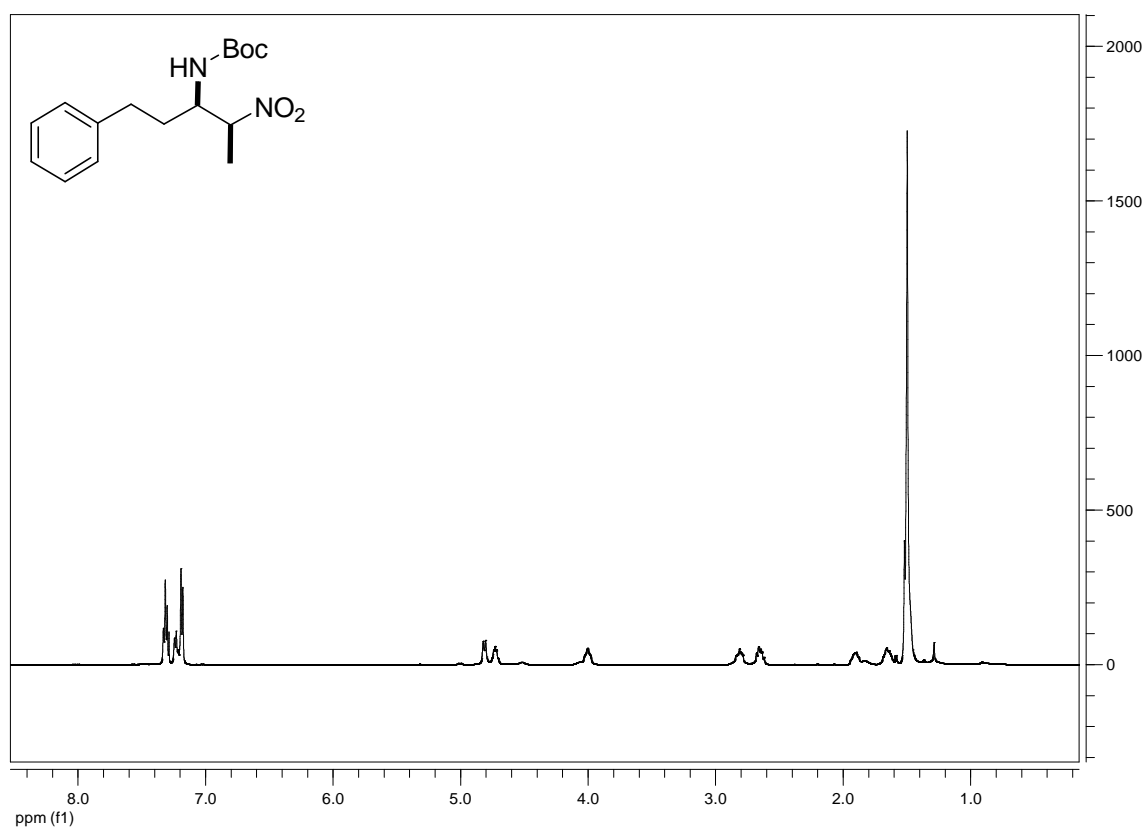
Catalizador M

Catalizador N

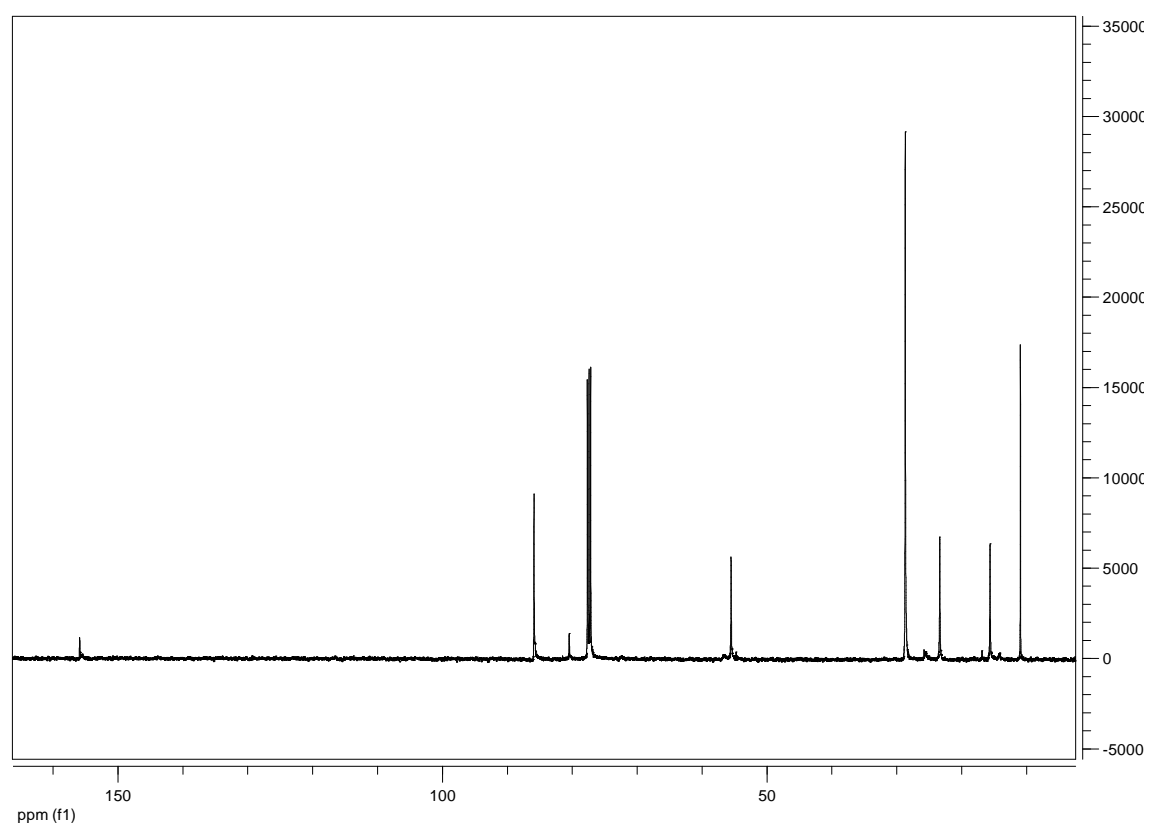
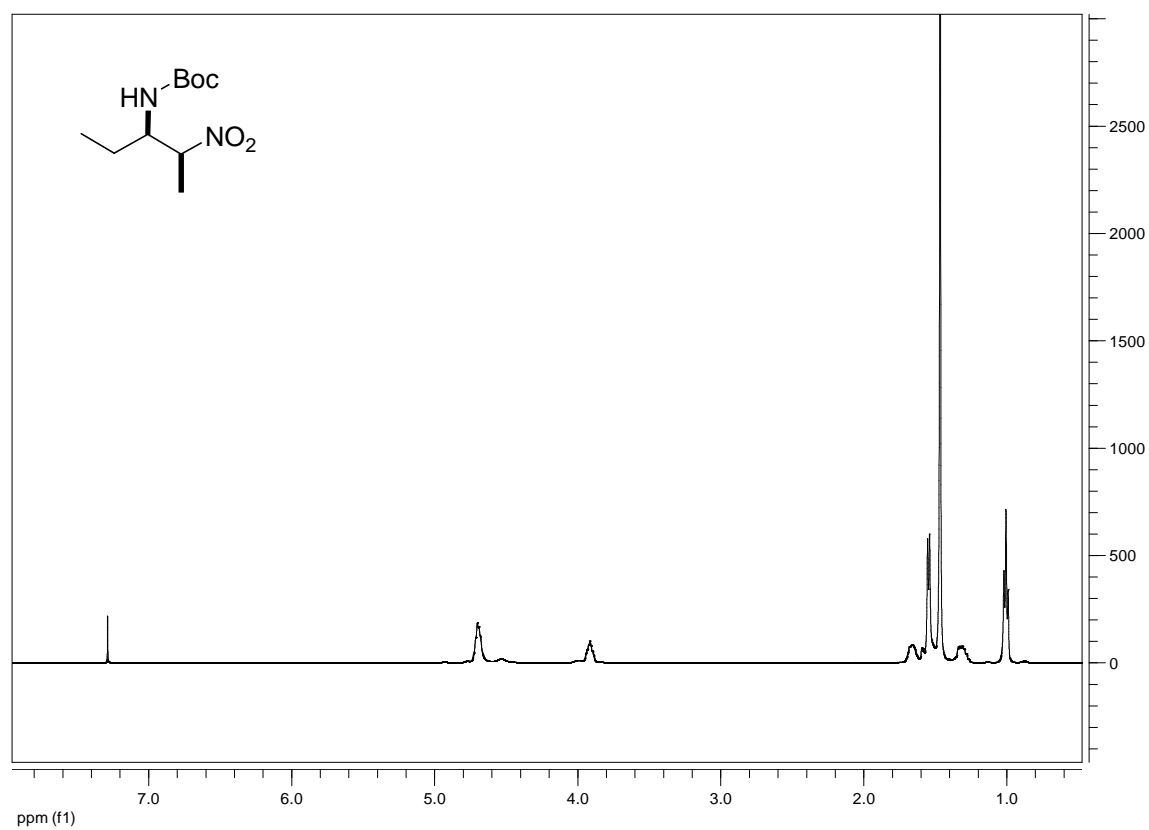
Catalizador O

Catalizador P

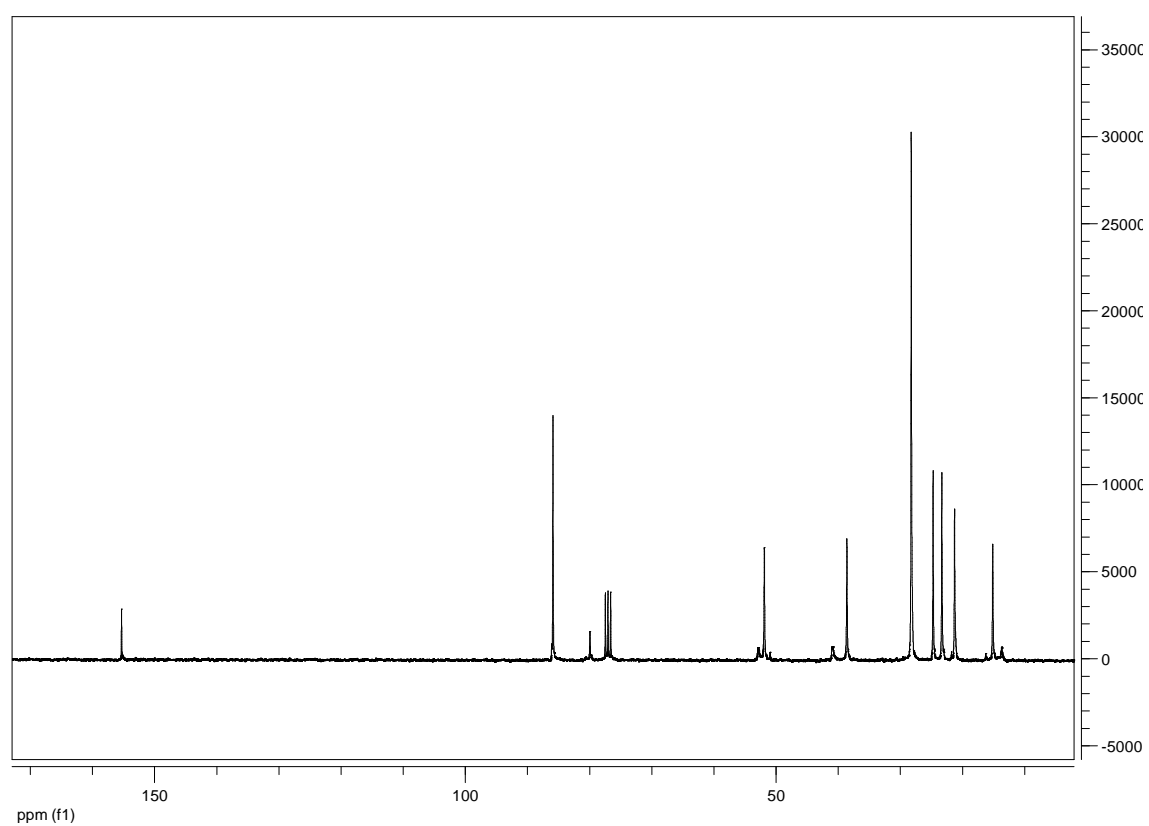
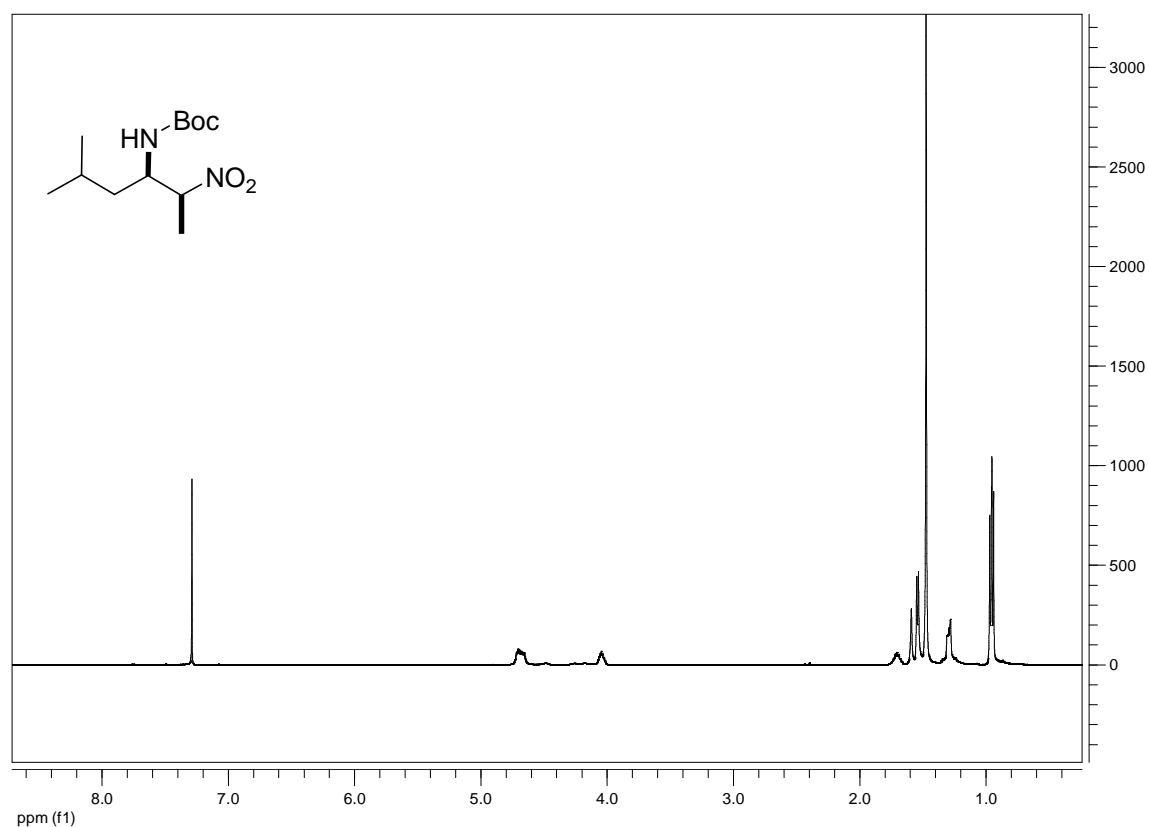
13i



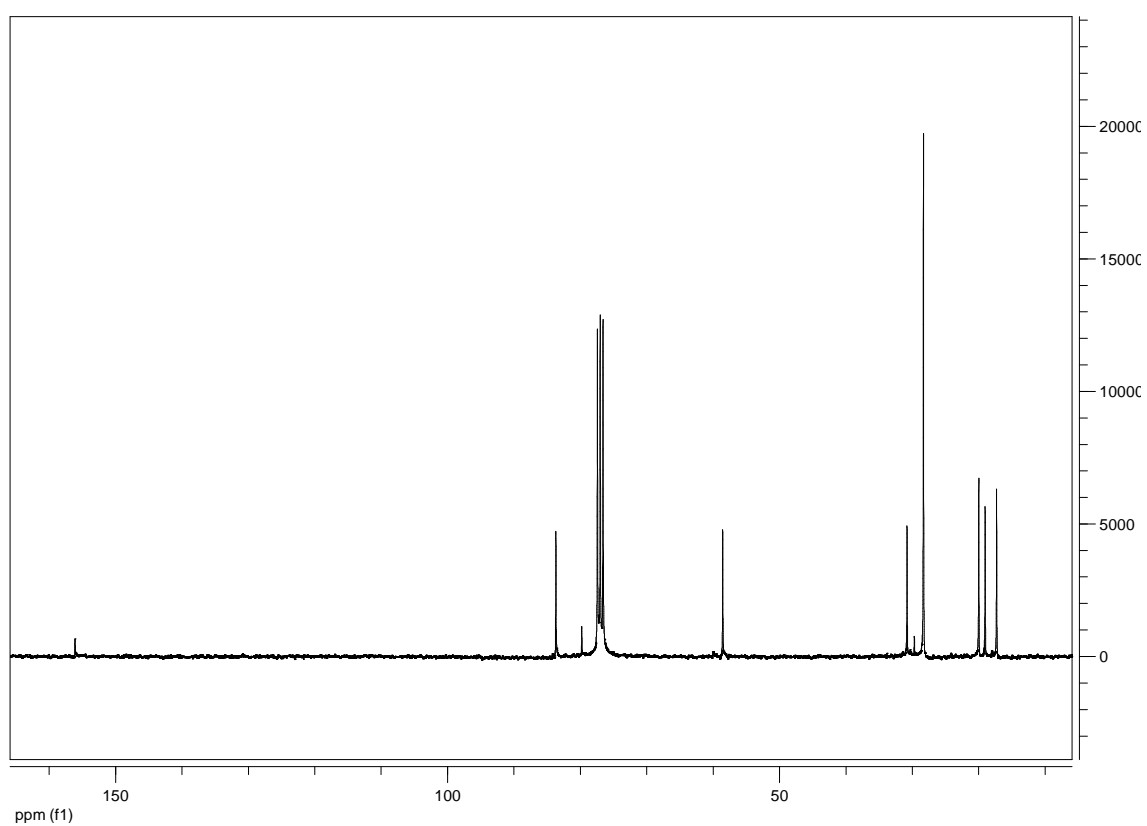
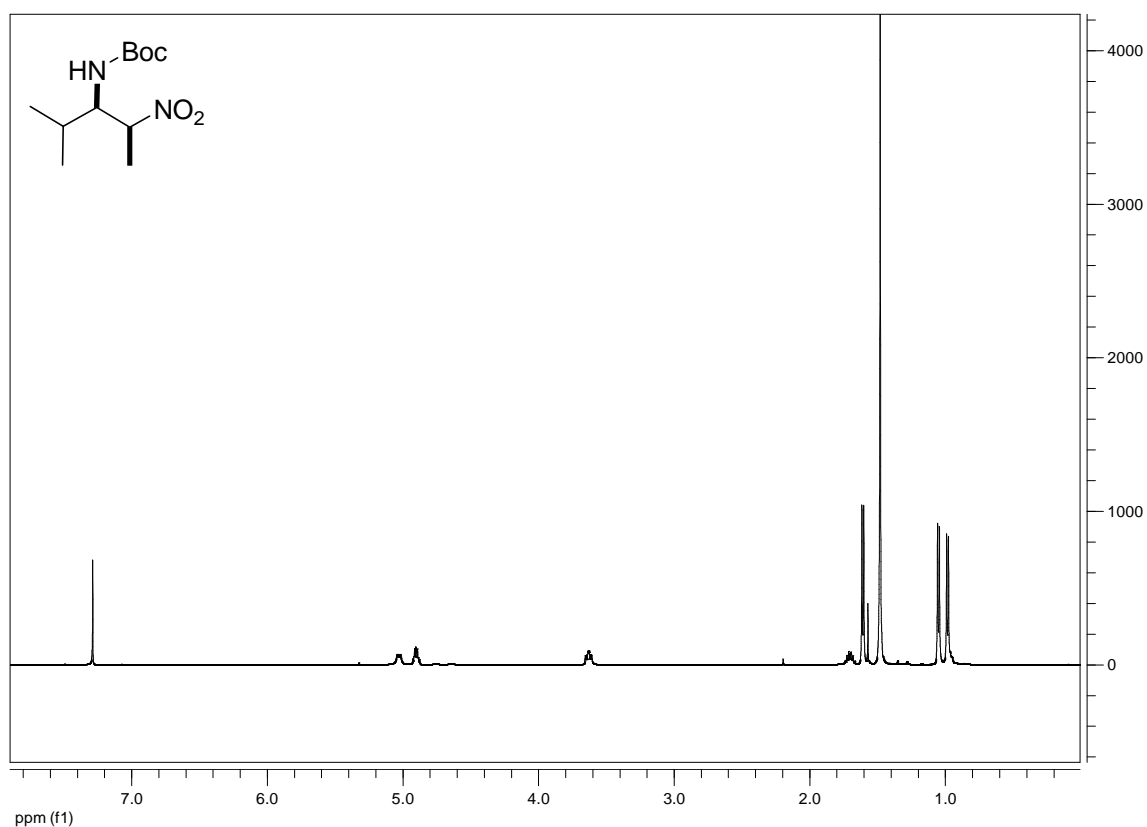
13j

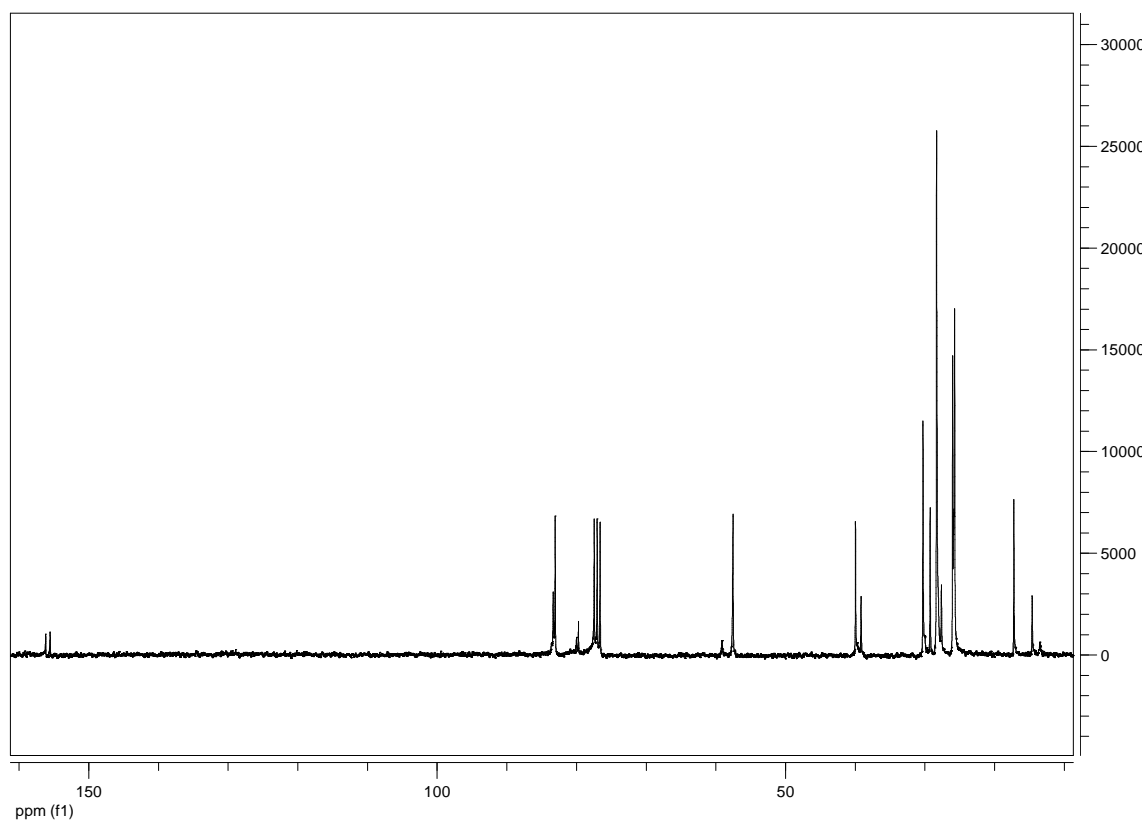
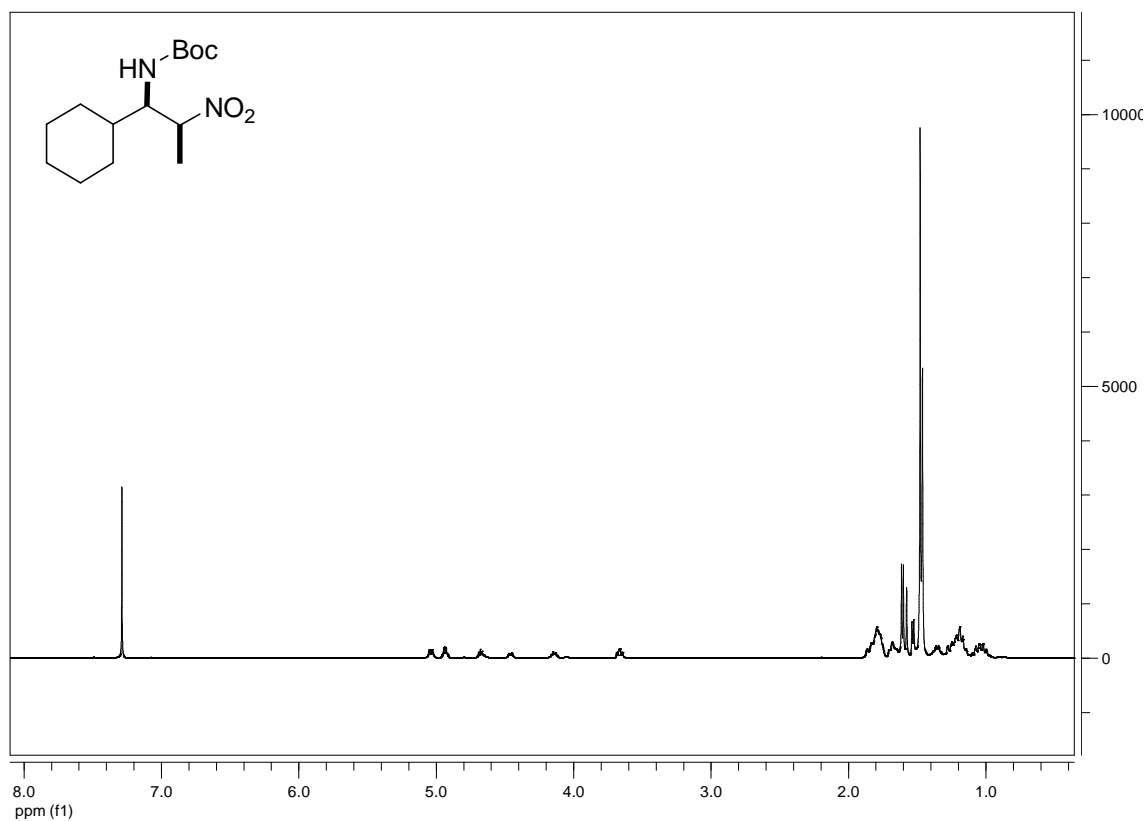


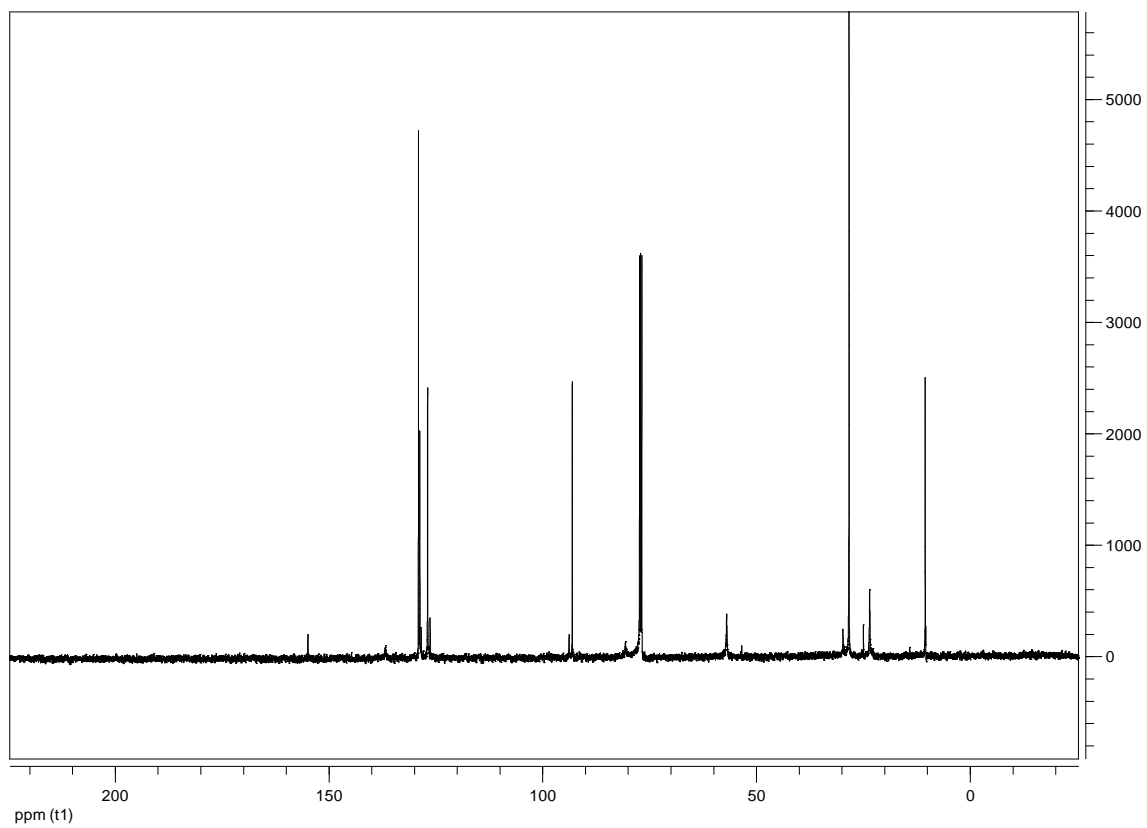
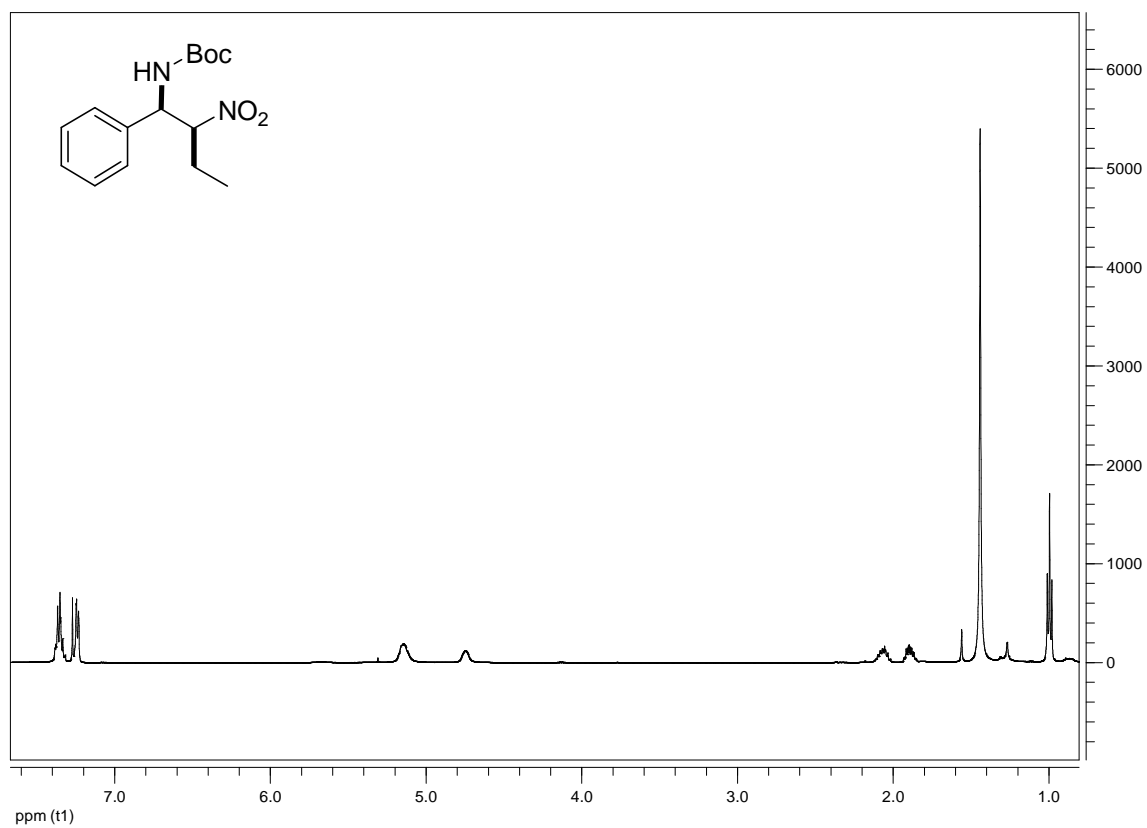
13k

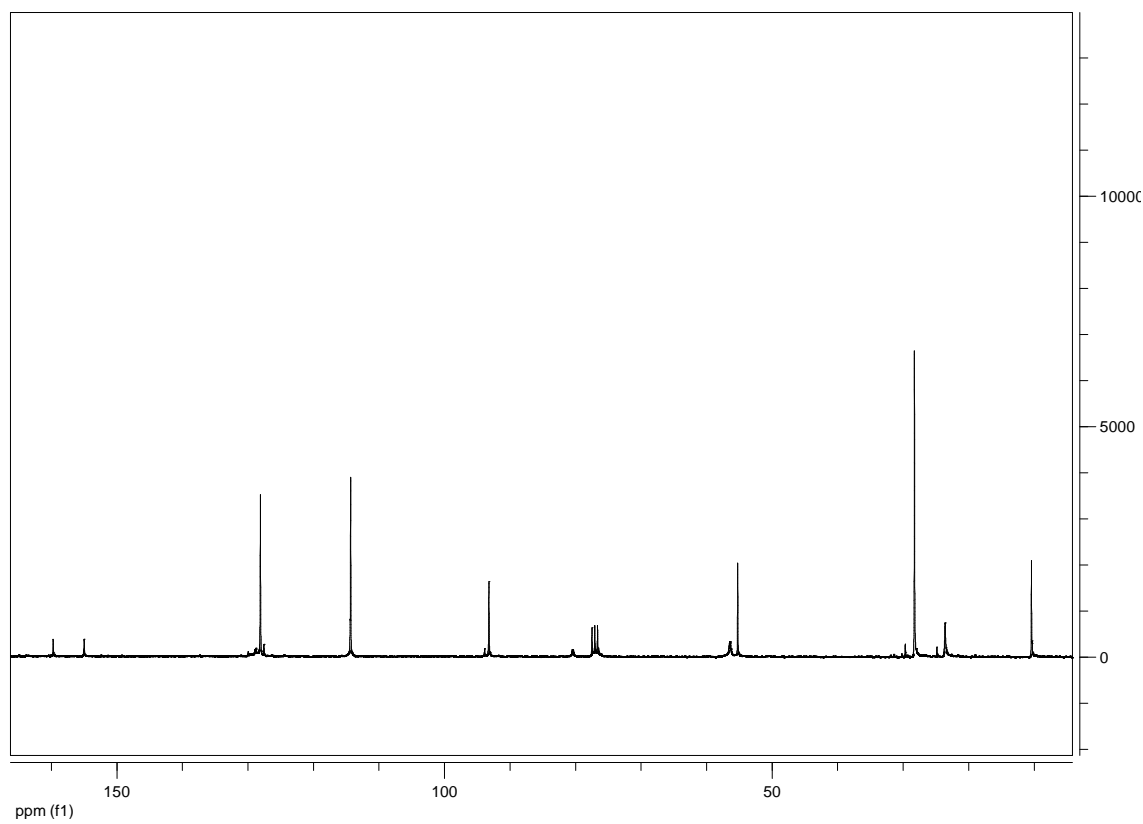
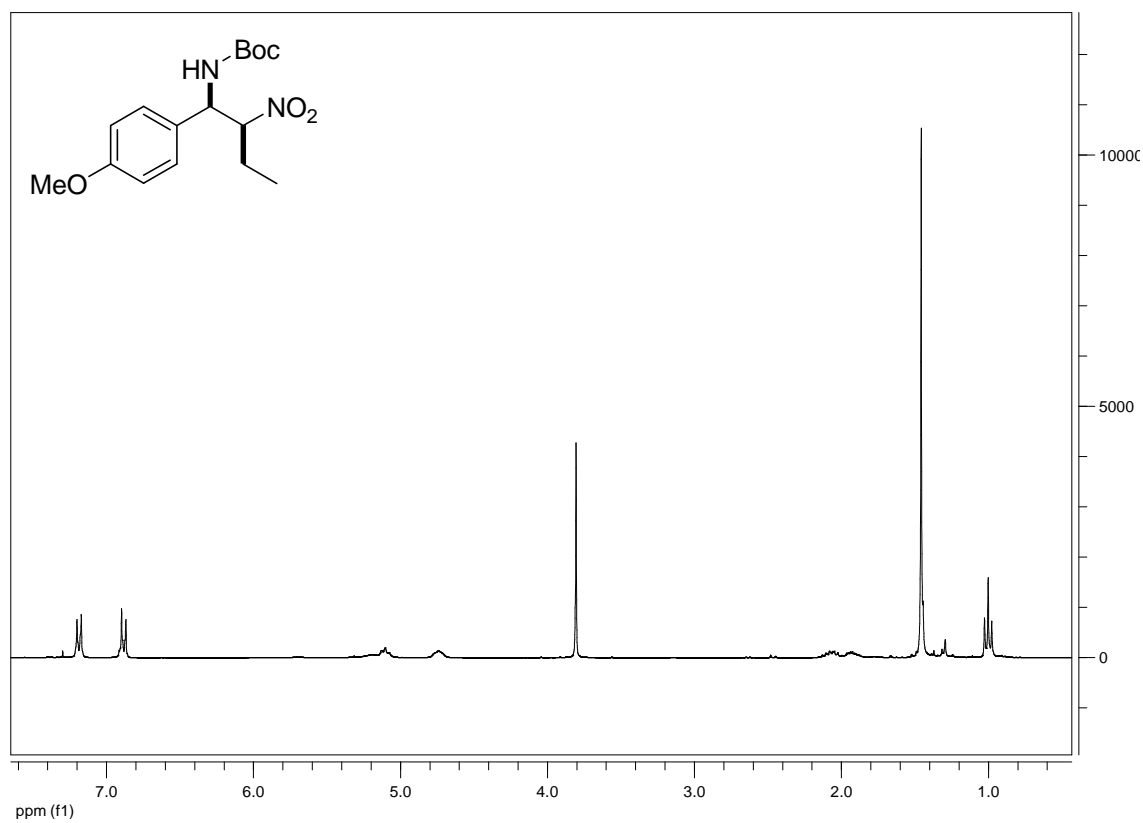


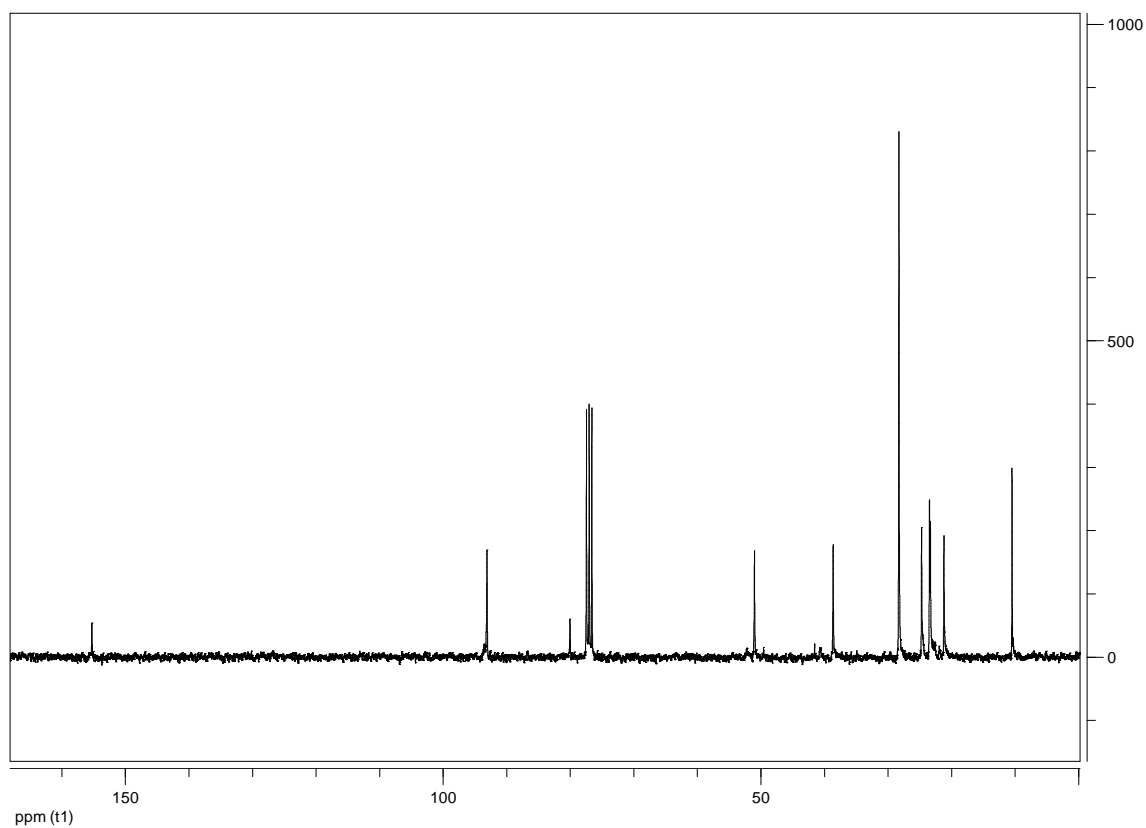
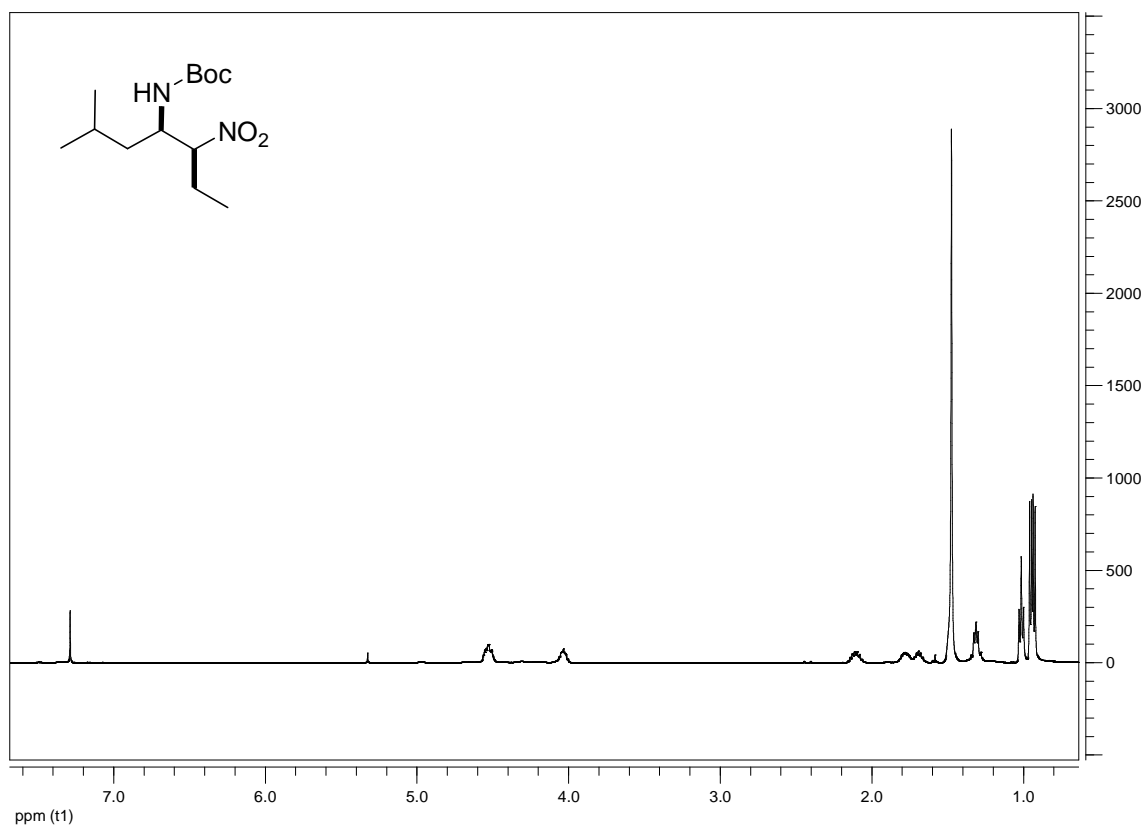
131

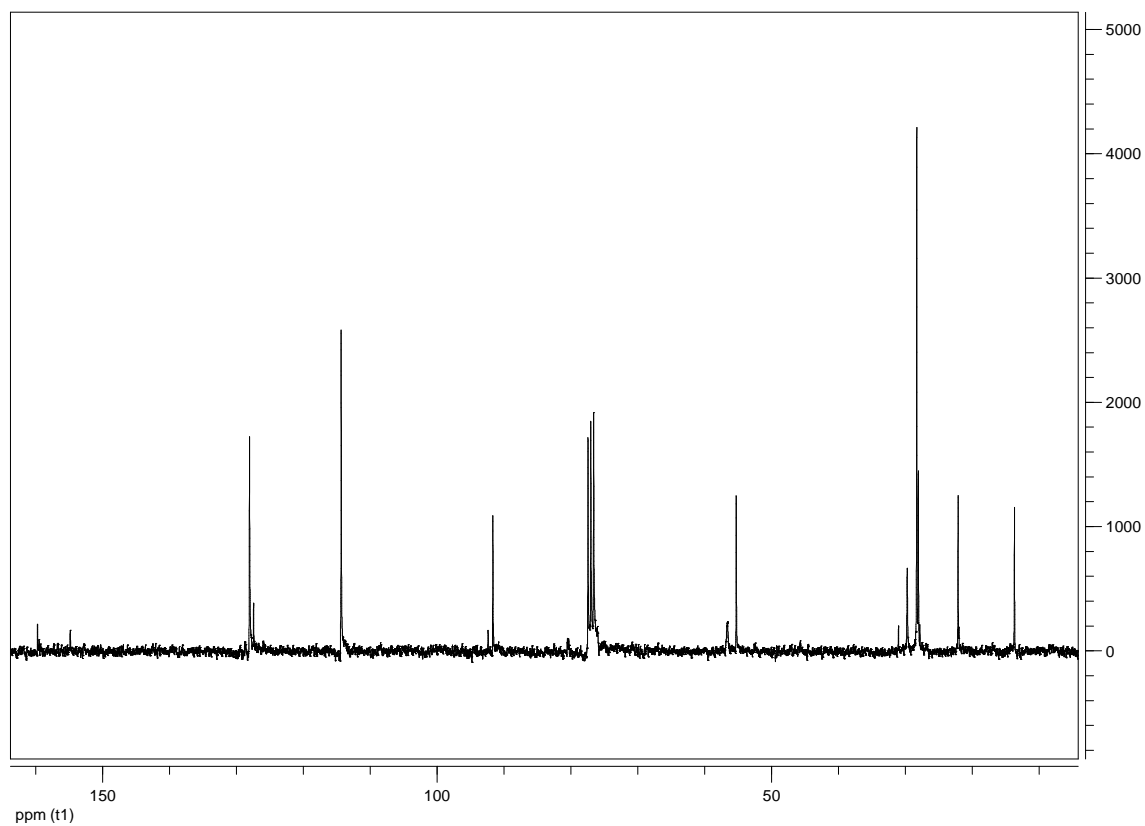
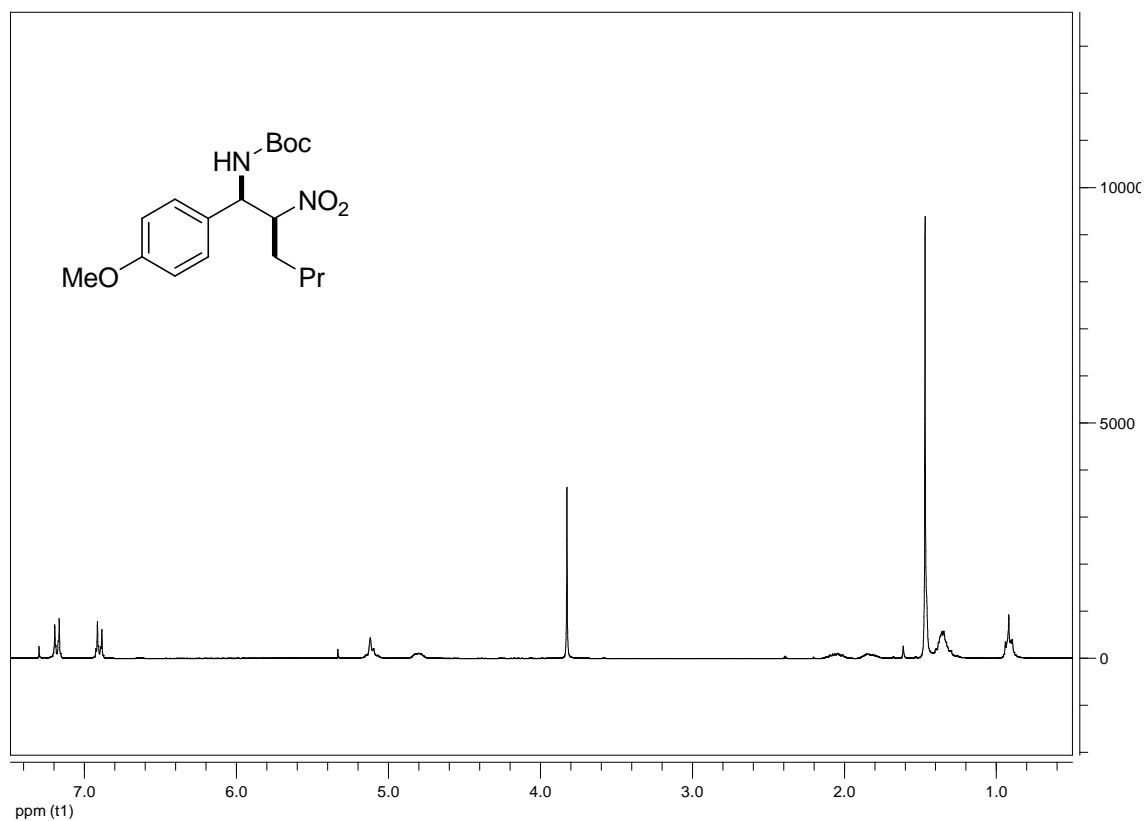


13m (60:40 *sin:anti*)

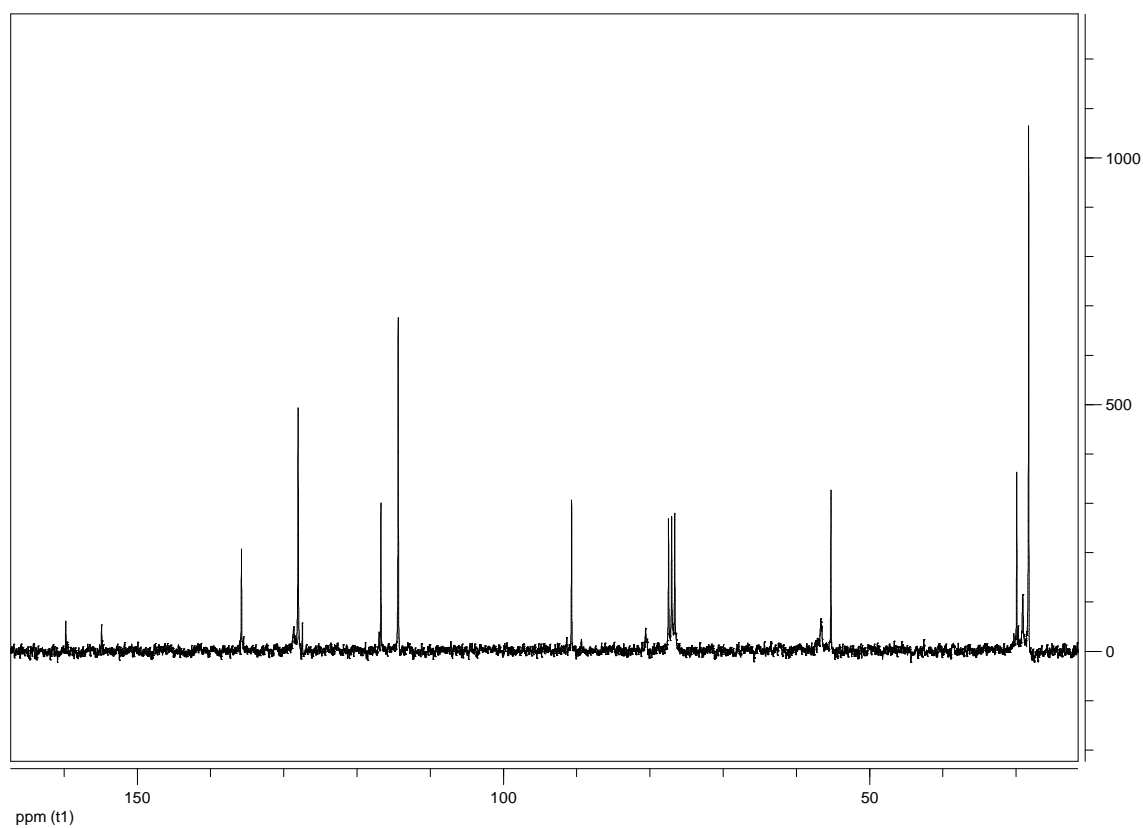
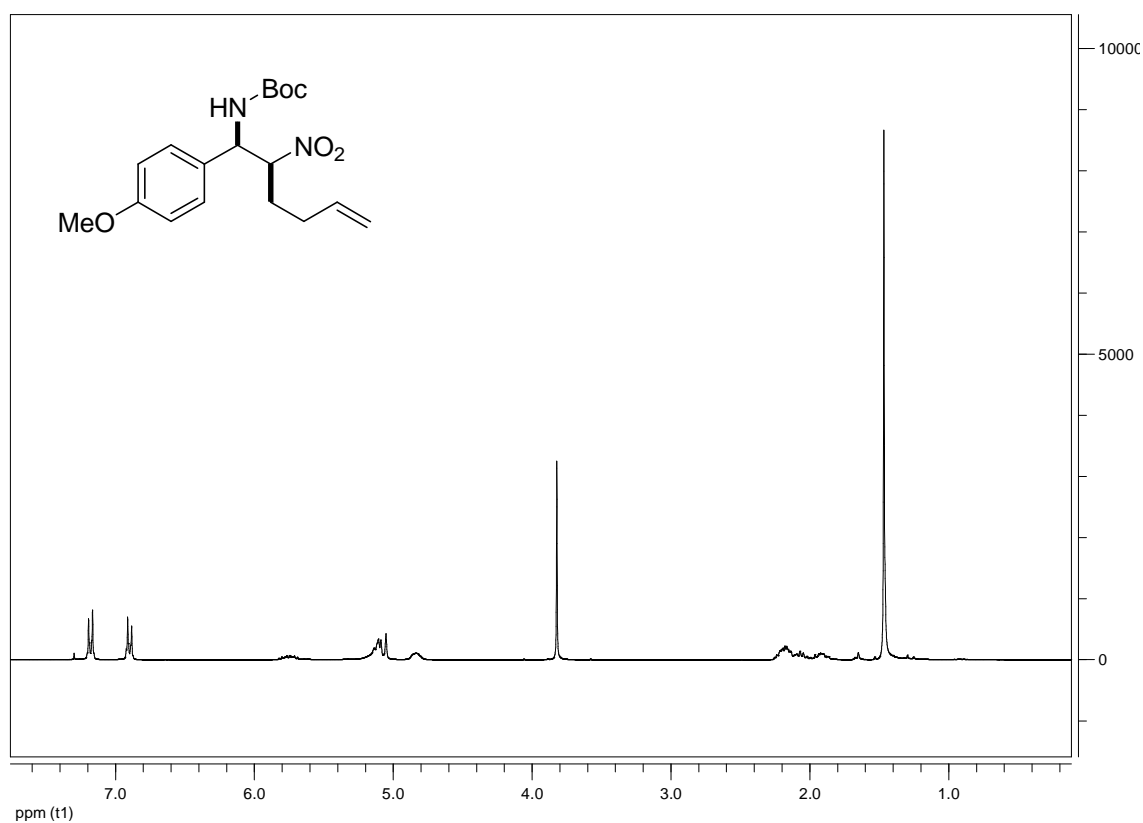
14a (*sin:anti* 91:9)

14c (*sin:anti* 89:11)

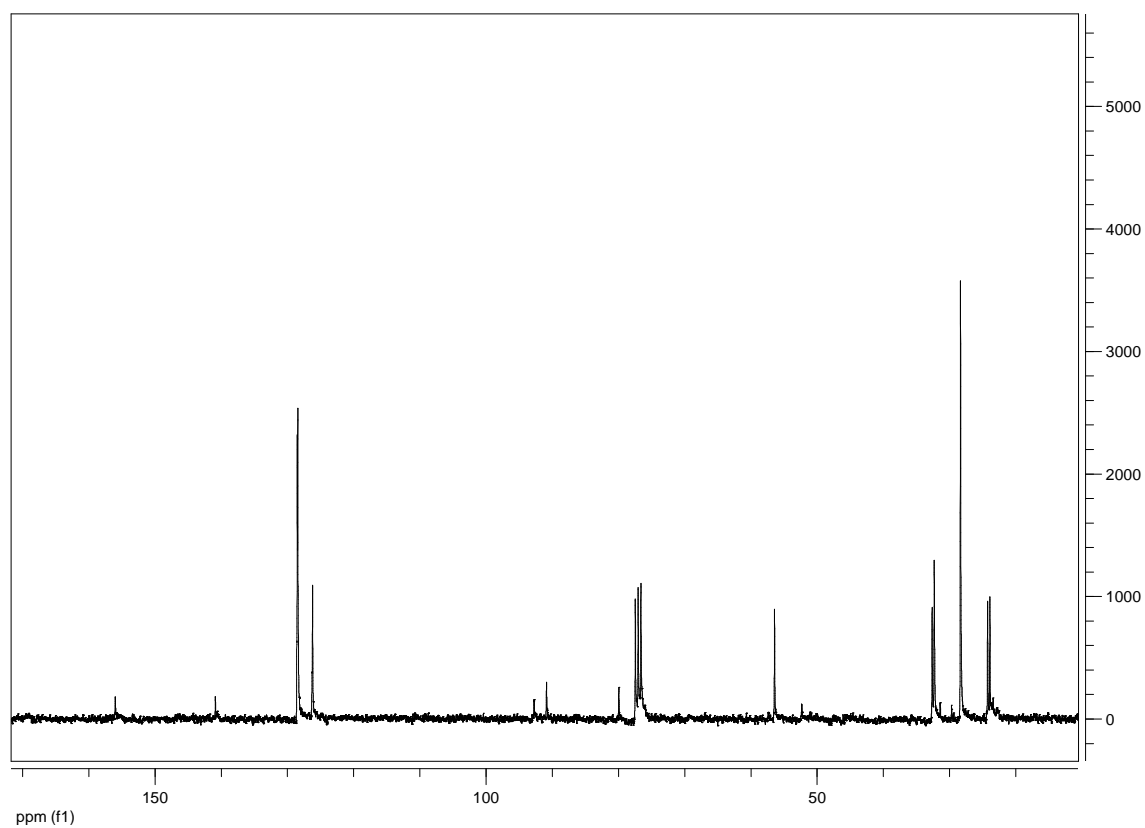
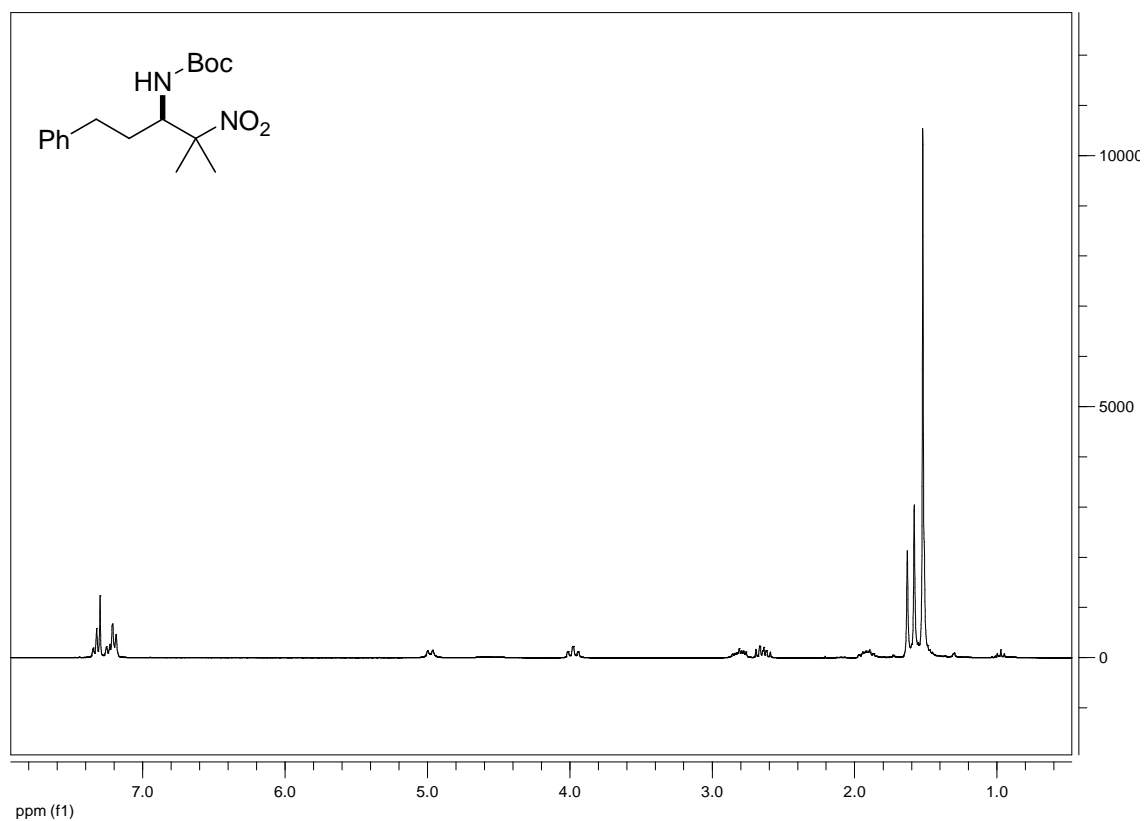
14k (*sin:anti* 93:7)

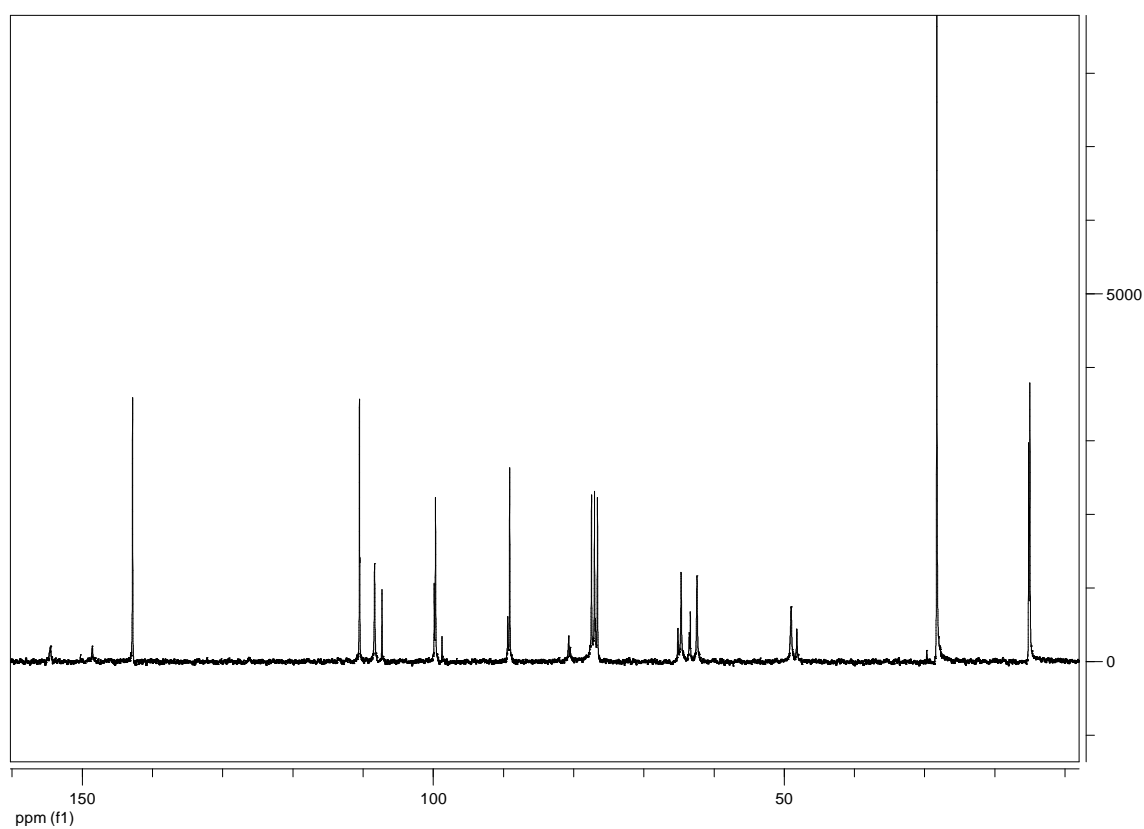
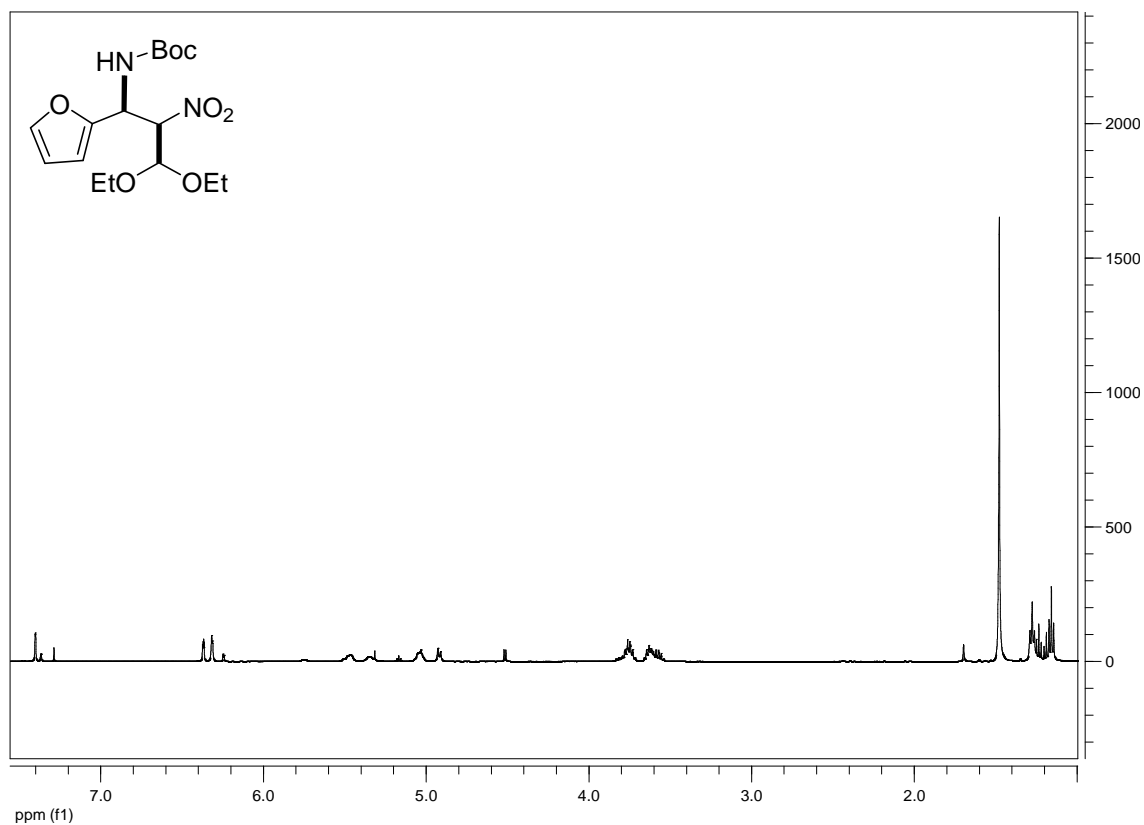
15c (*sin:anti* 89:11)

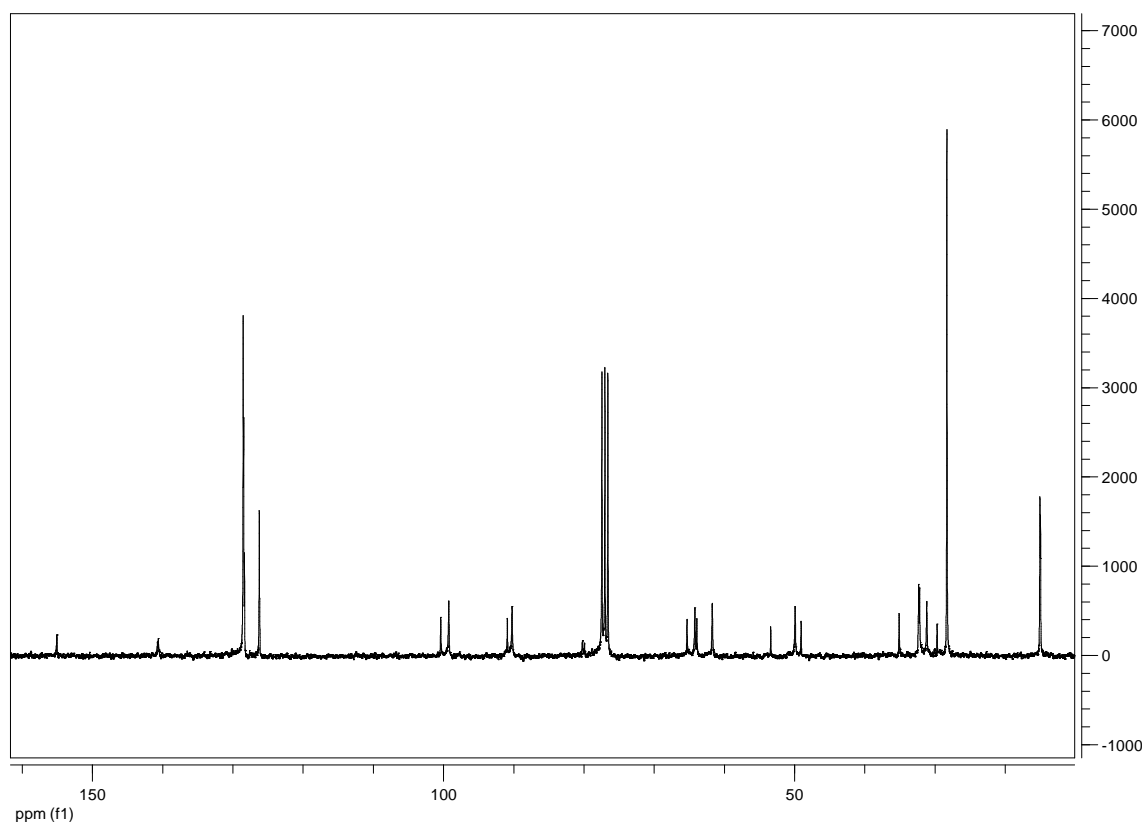
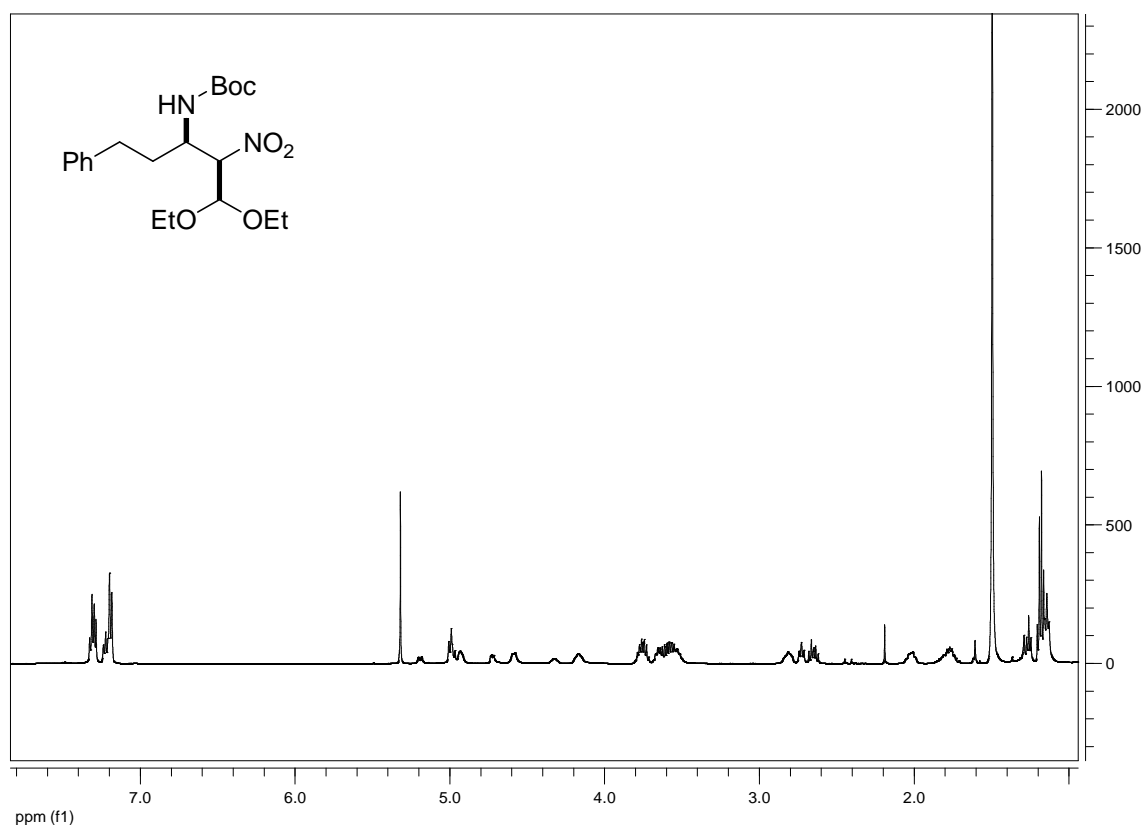
16c

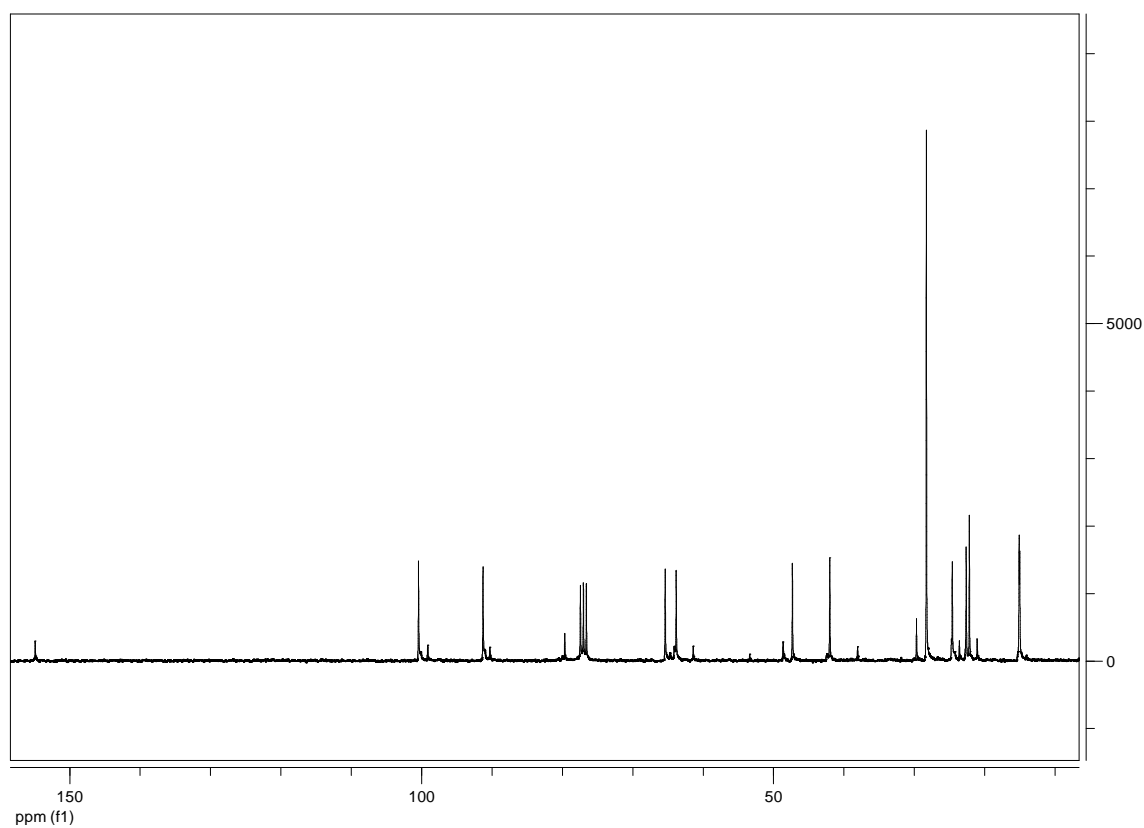
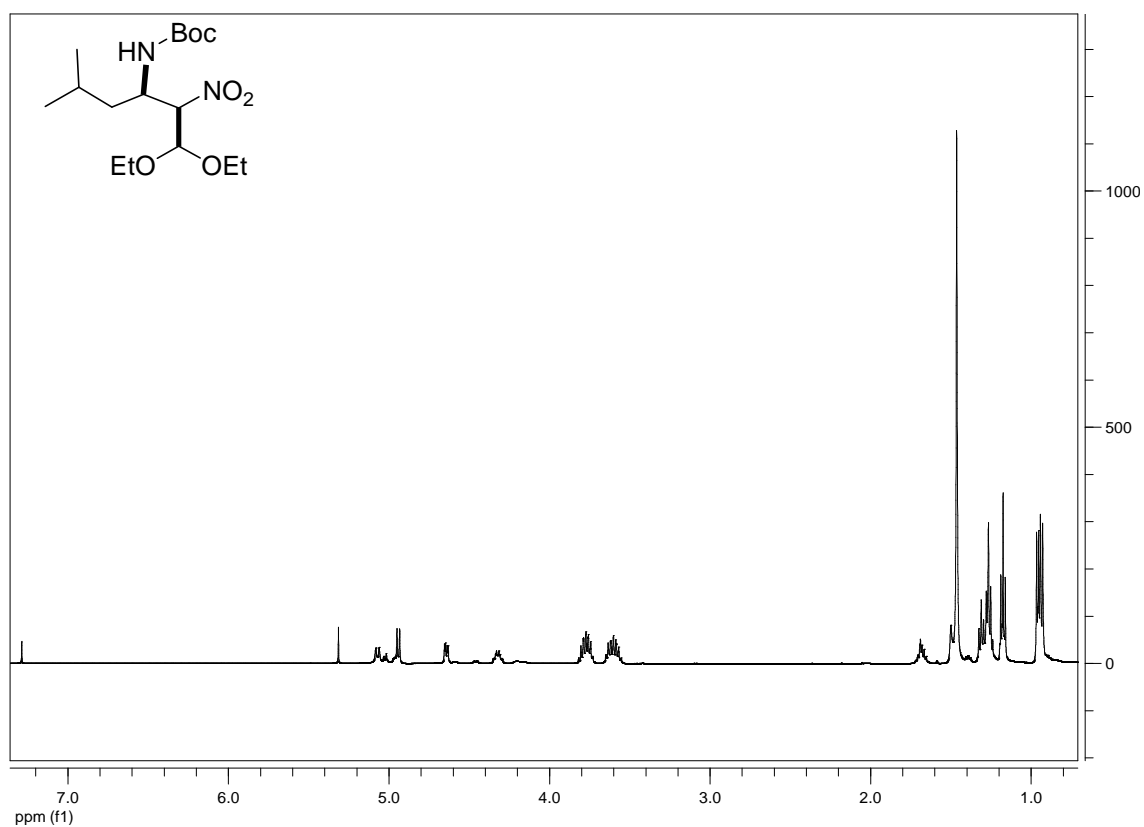


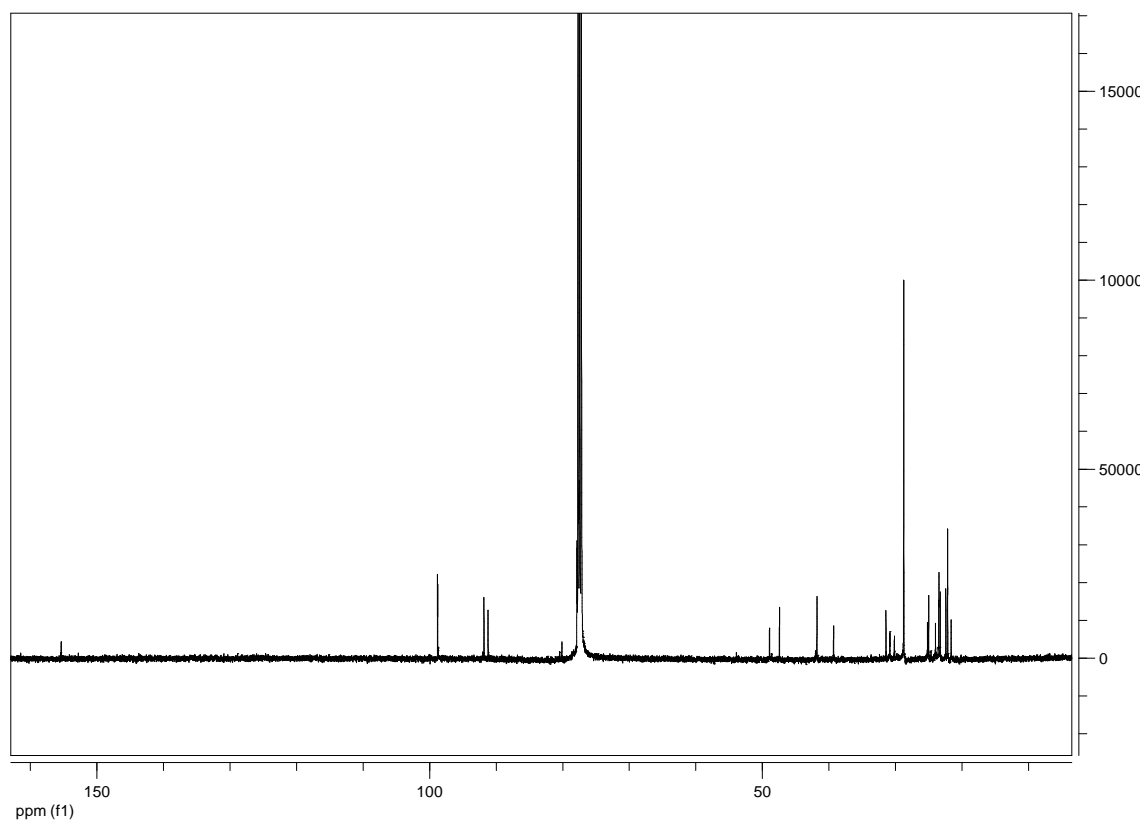
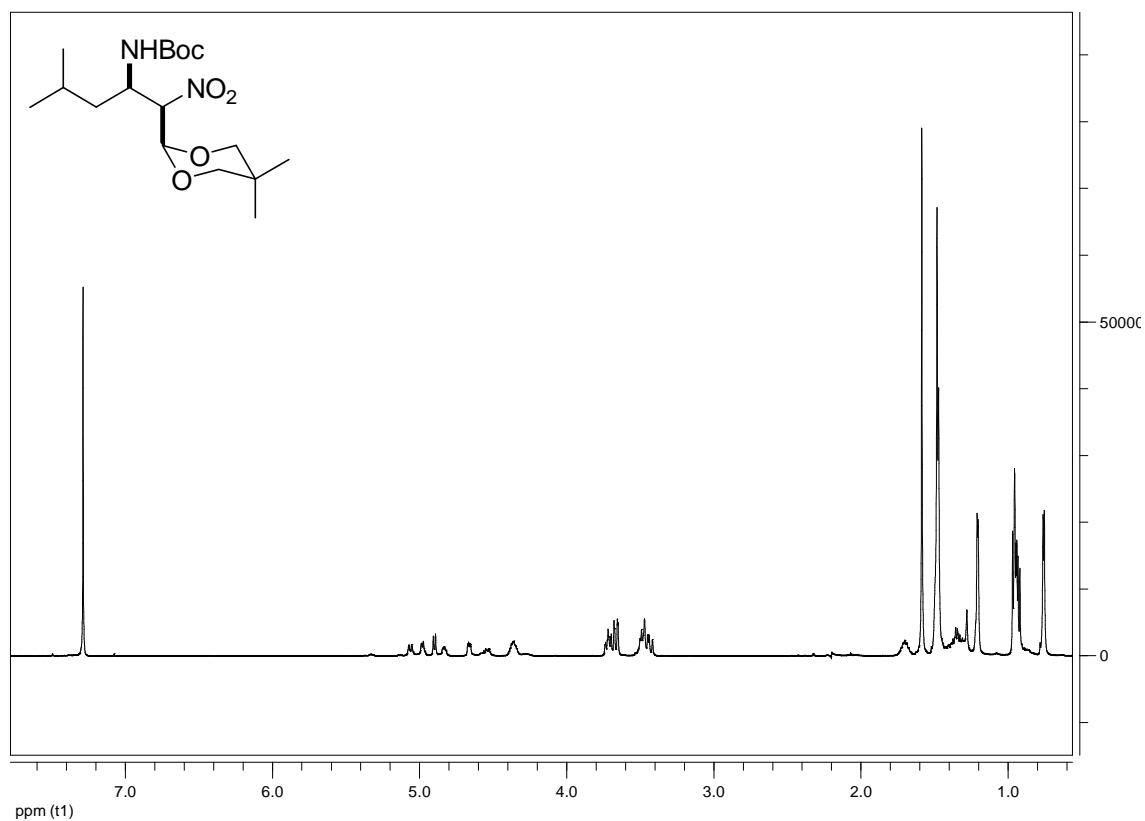
17i

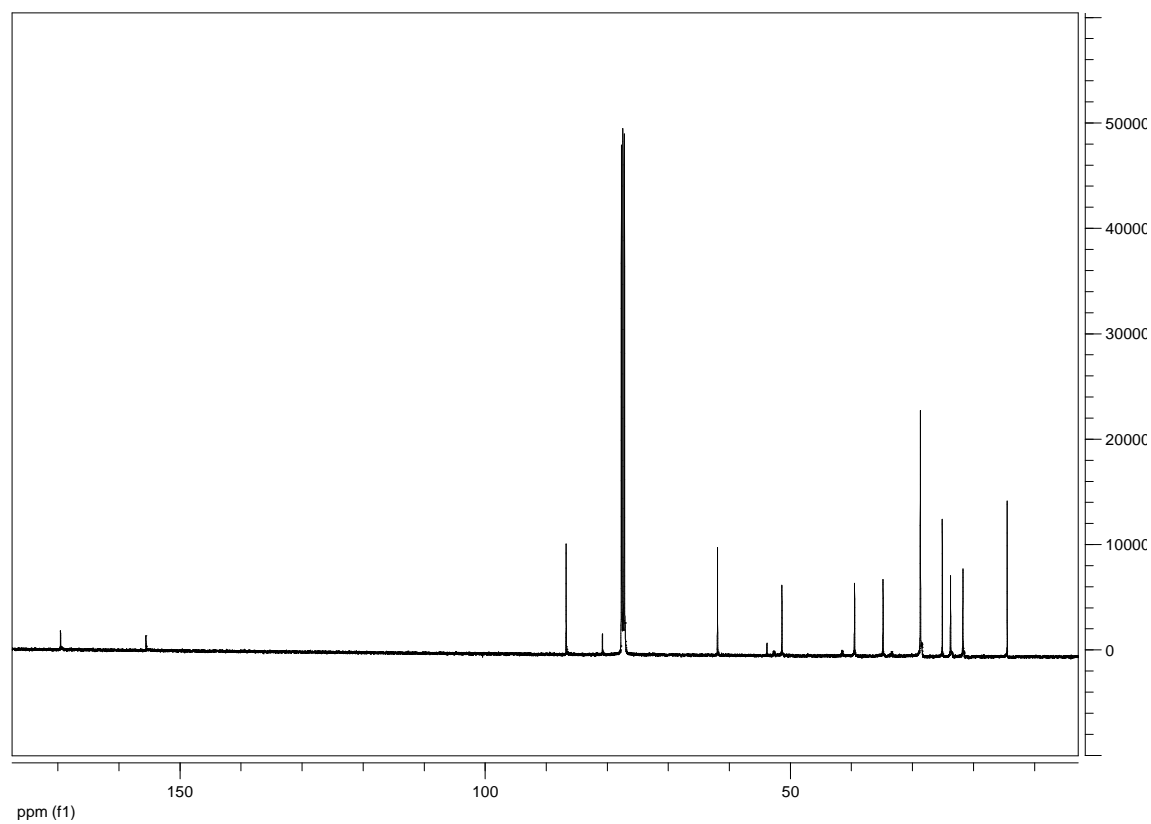
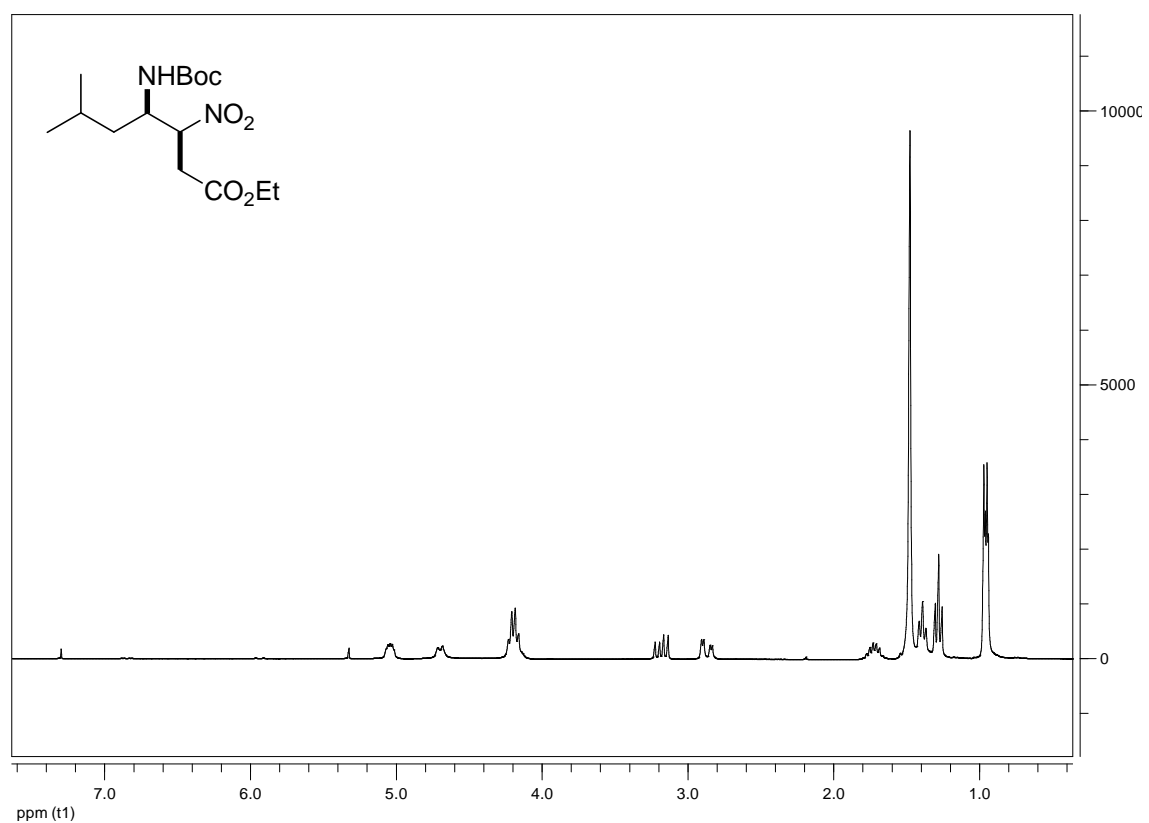


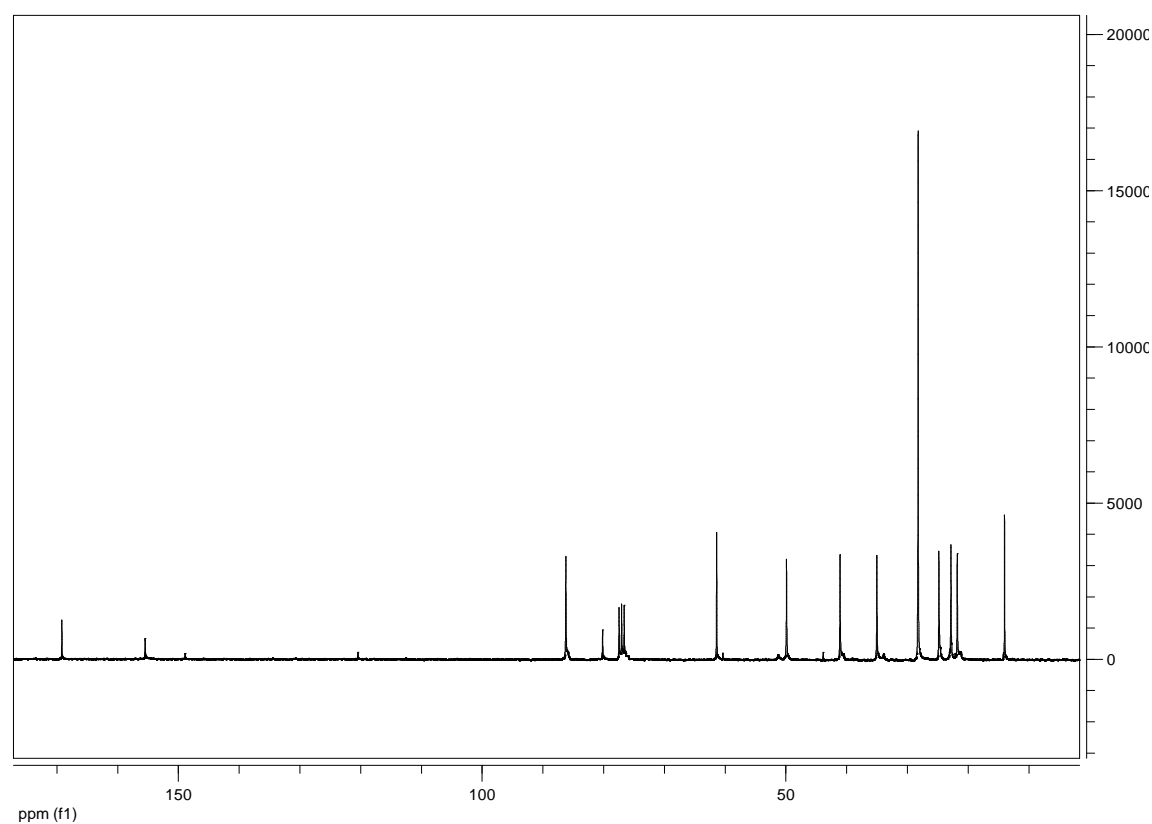
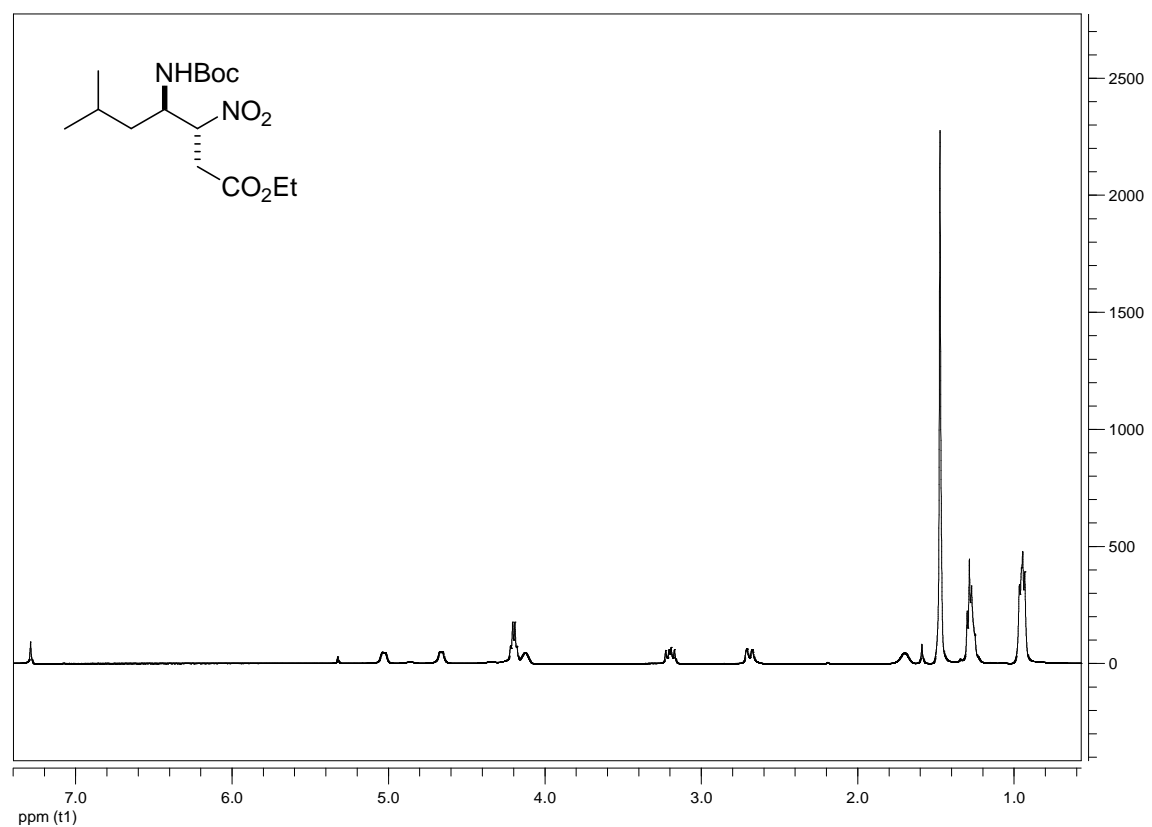
18h (*sin:anti* 75:25)

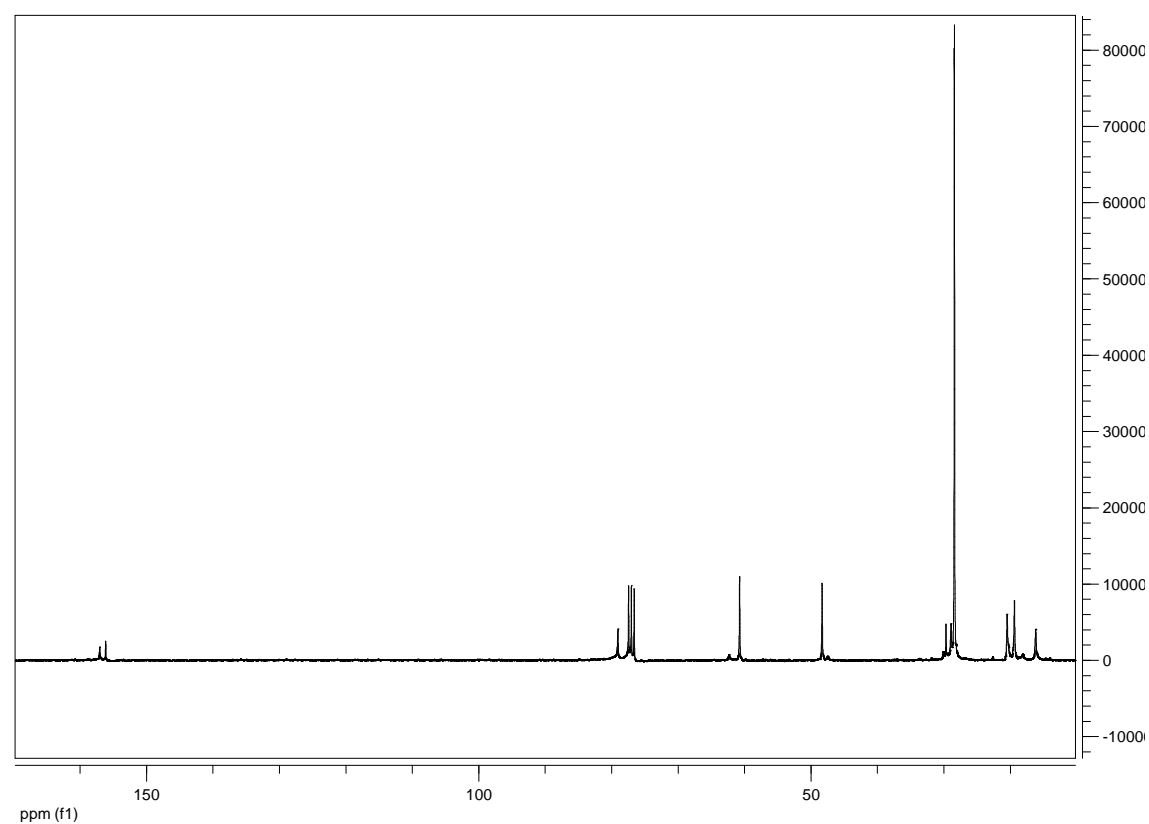
18i (*sin:anti* 67:33)

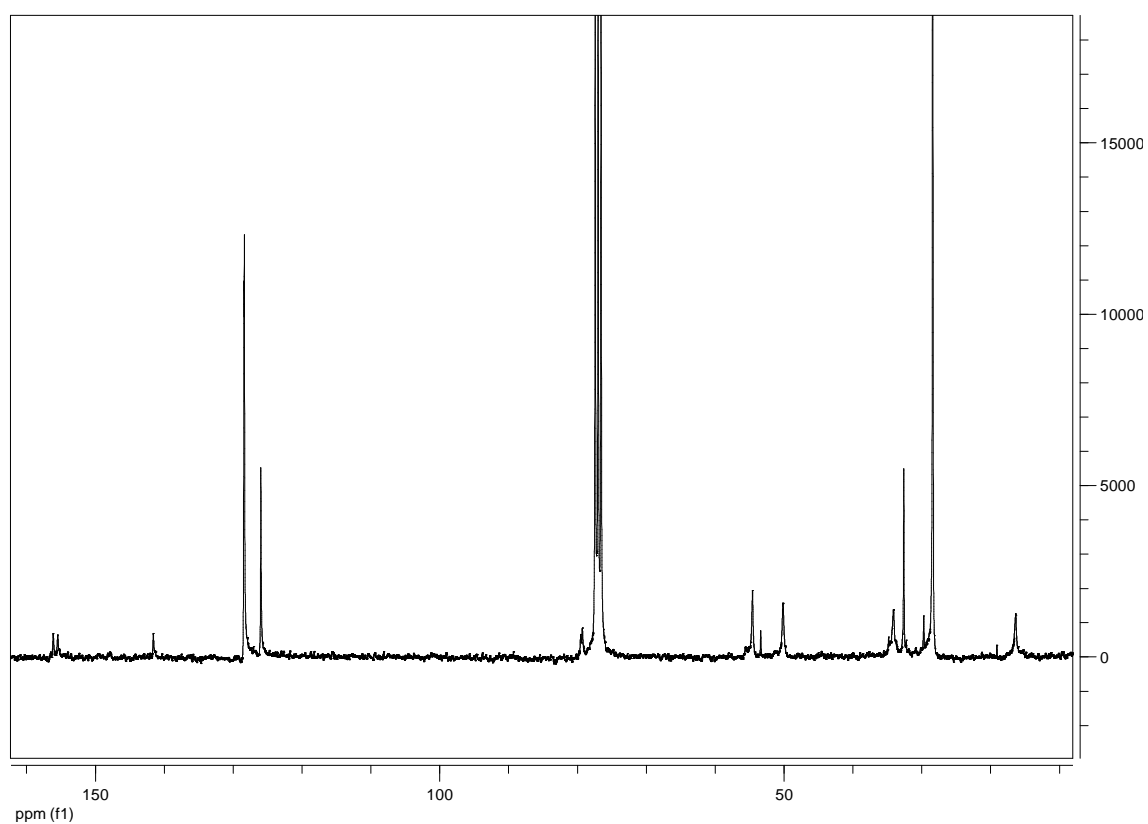
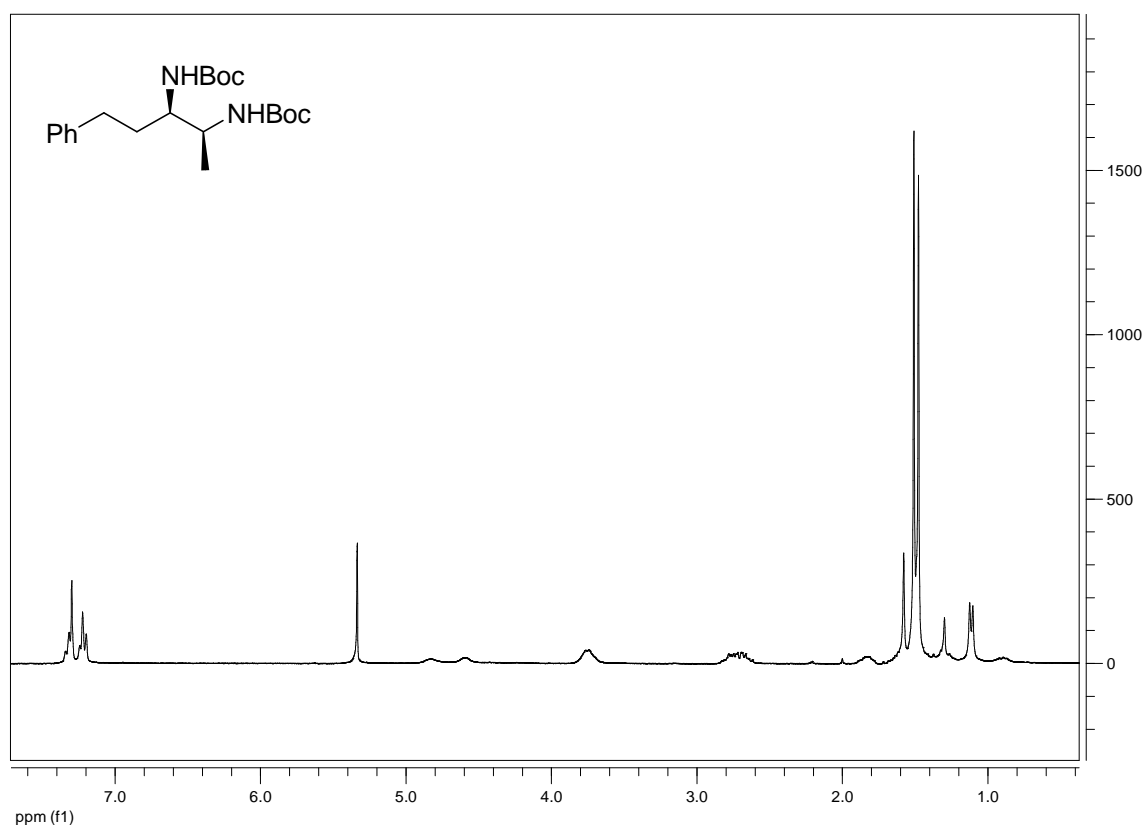
18k (*sin:anti* 90:10)

19k (*sin:anti* 55/45)

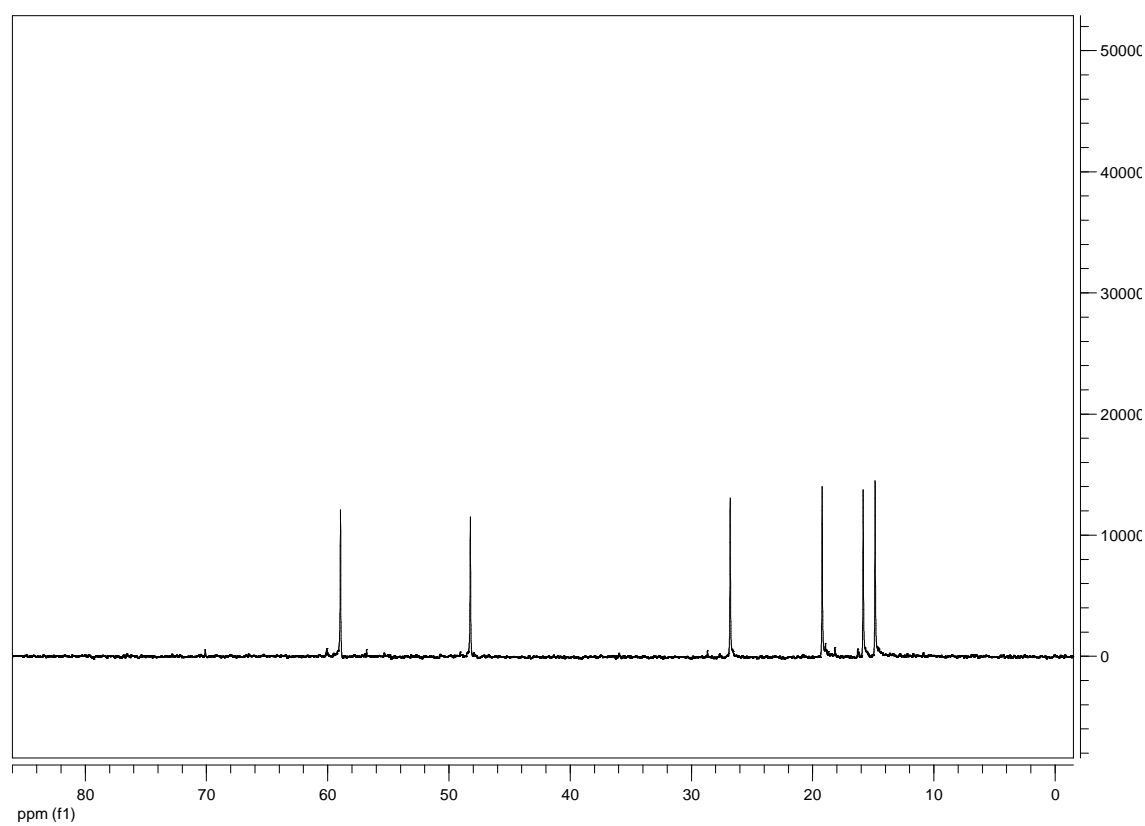
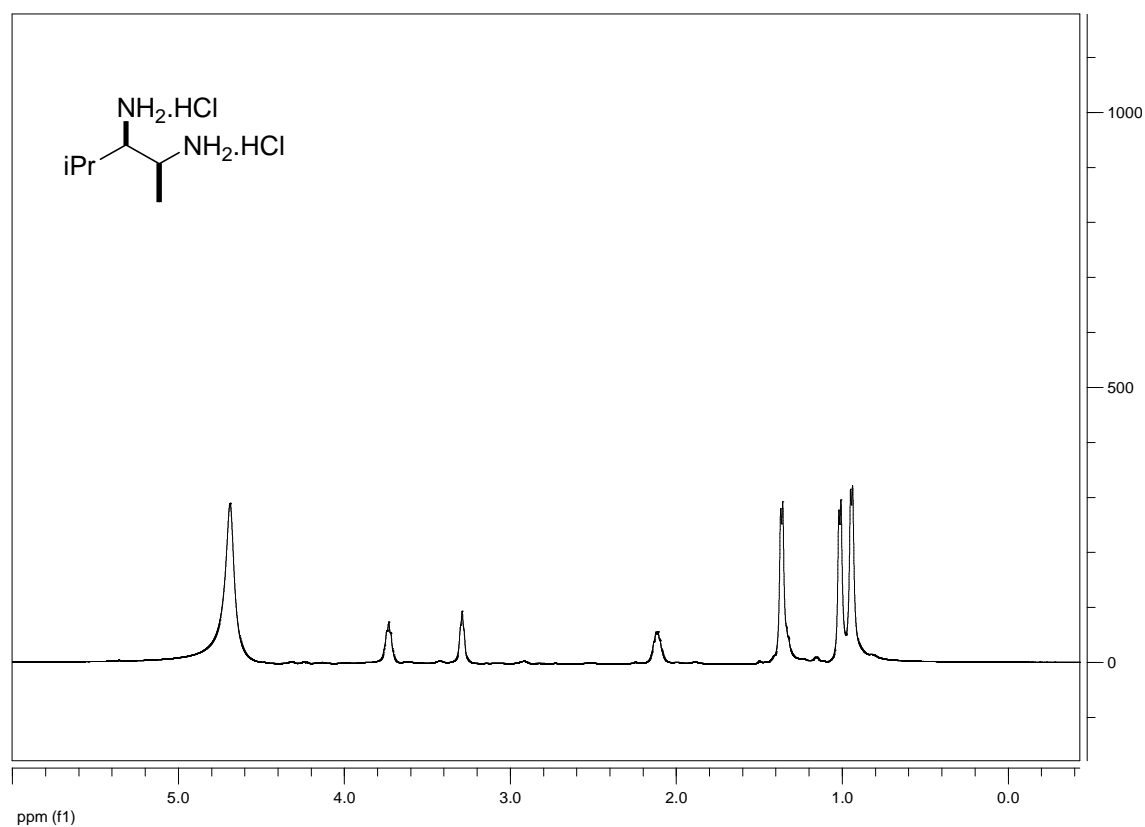
20k (sin)

20k (anti)

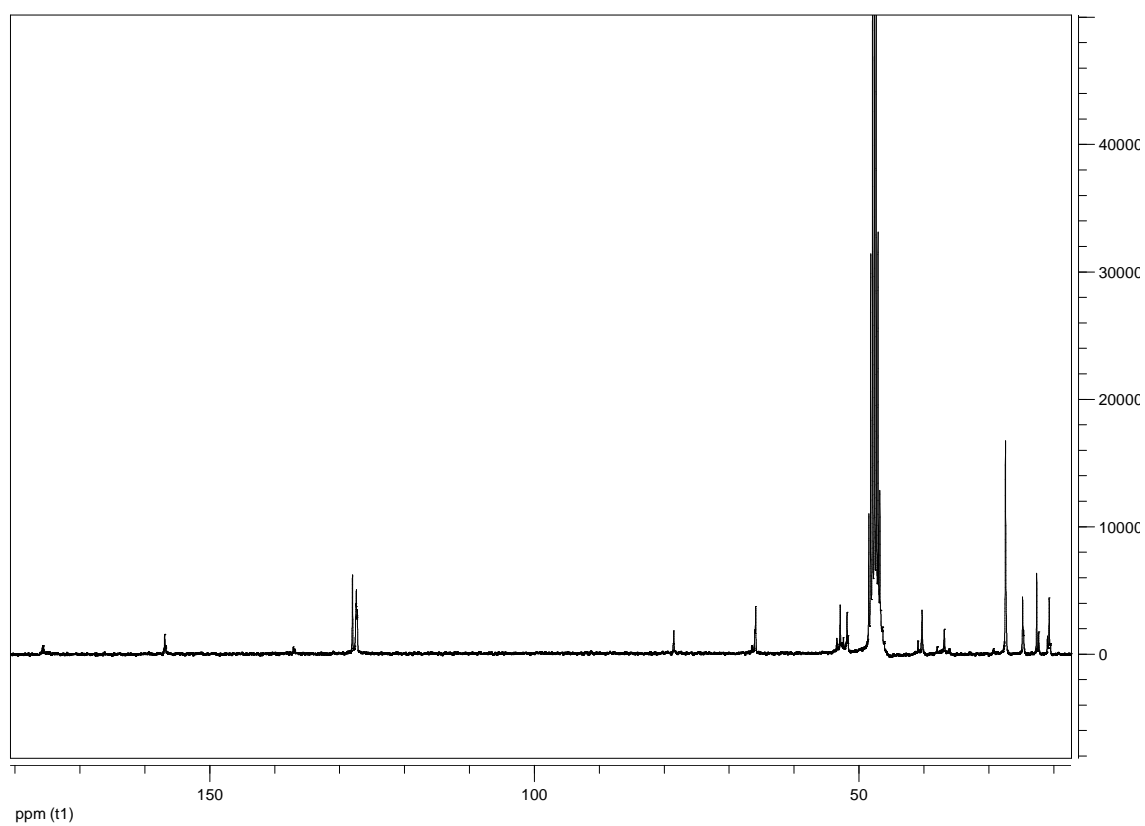
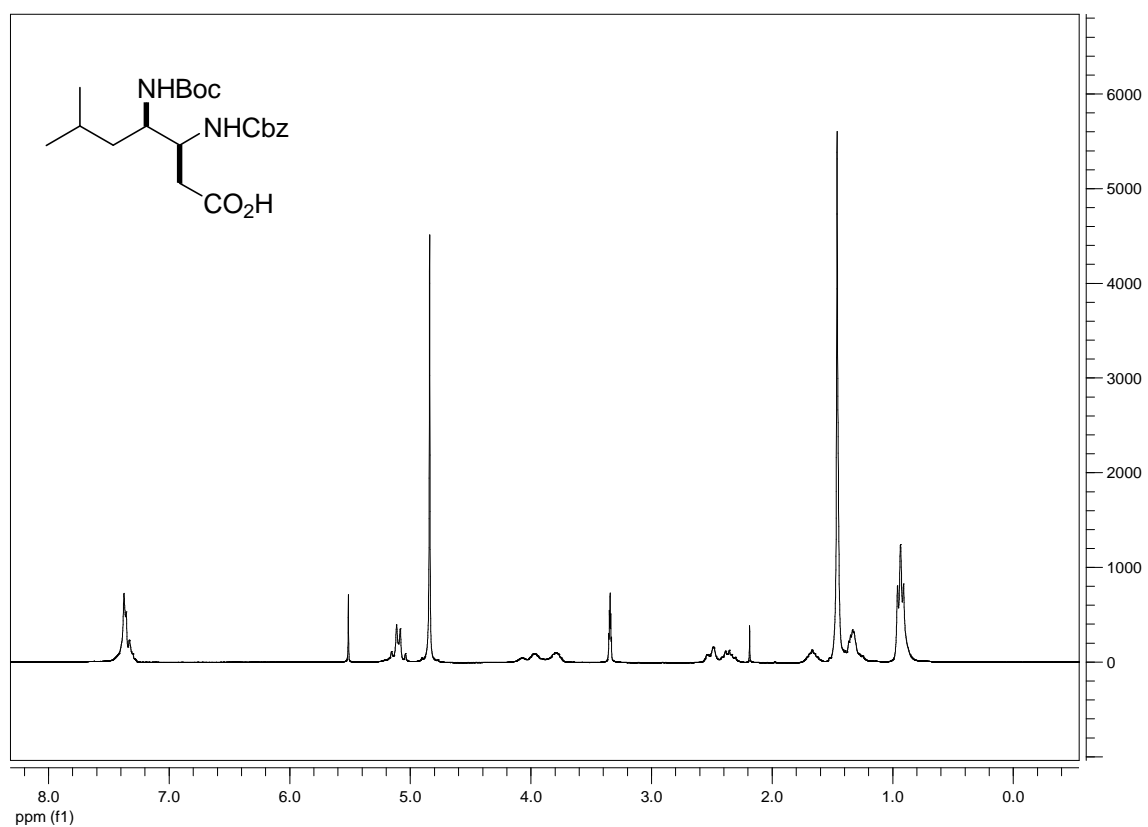


21i

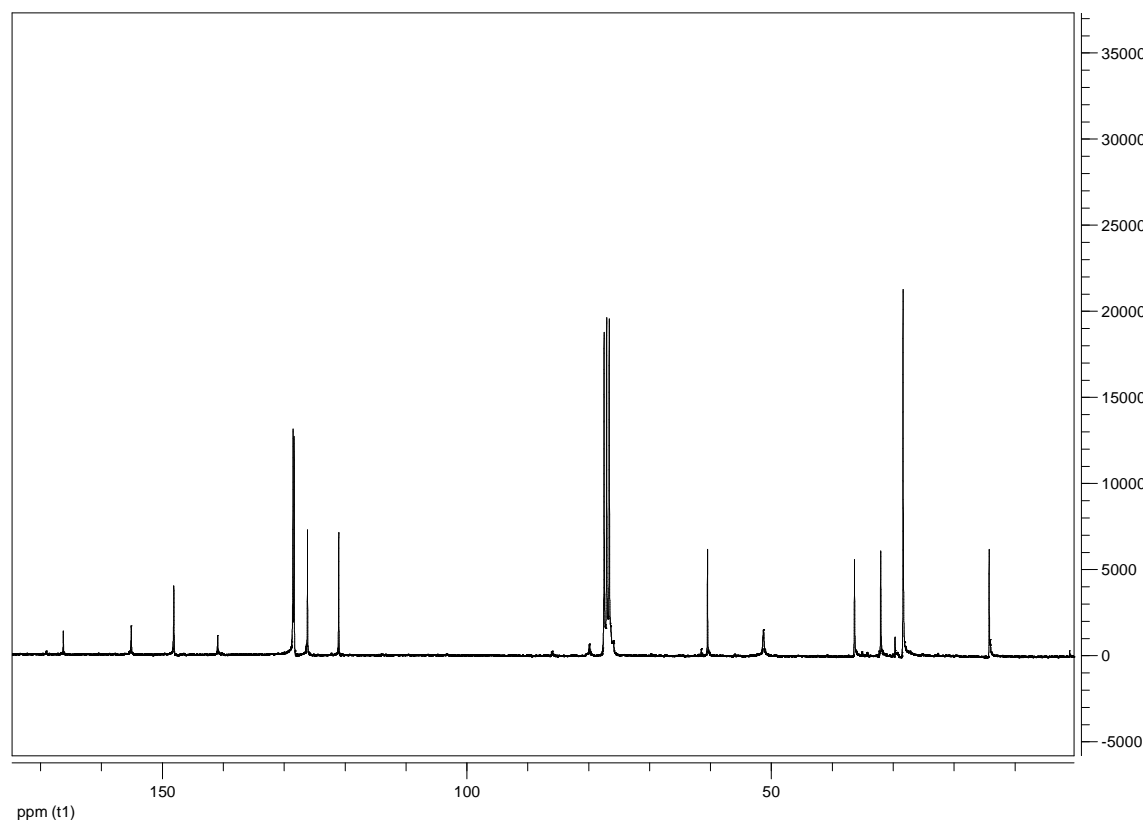
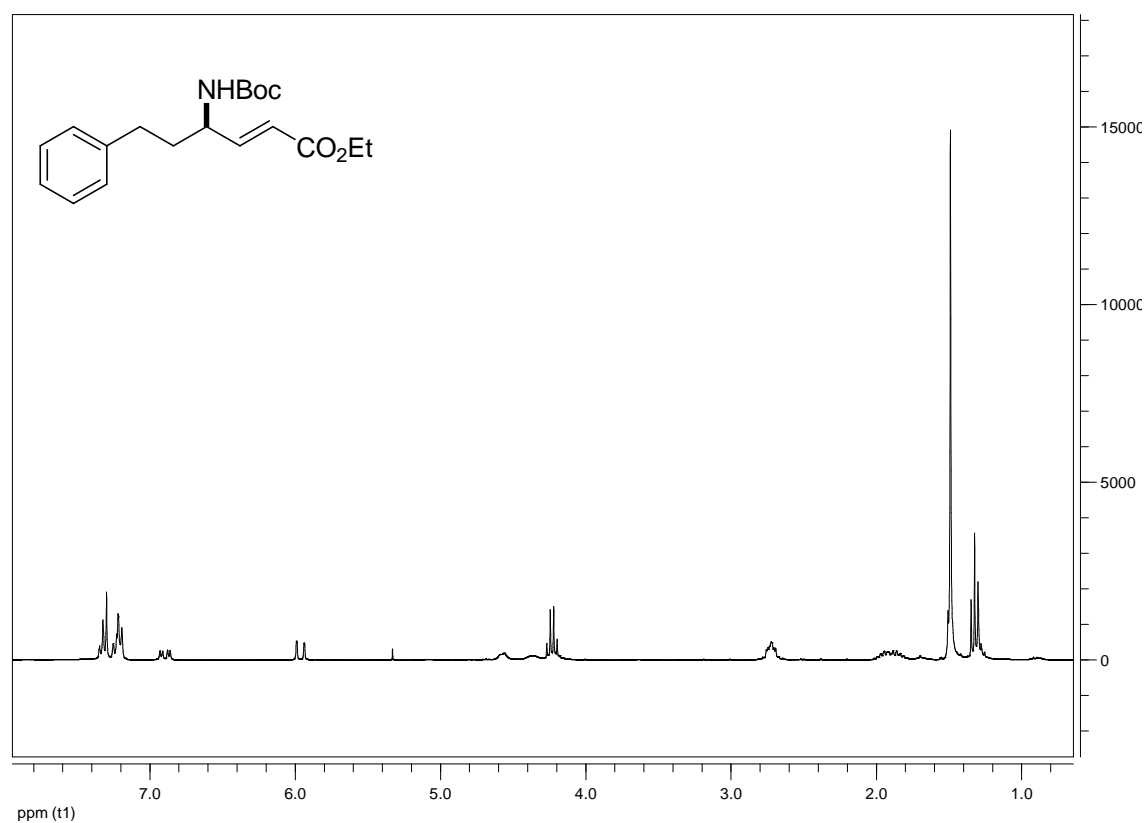
221



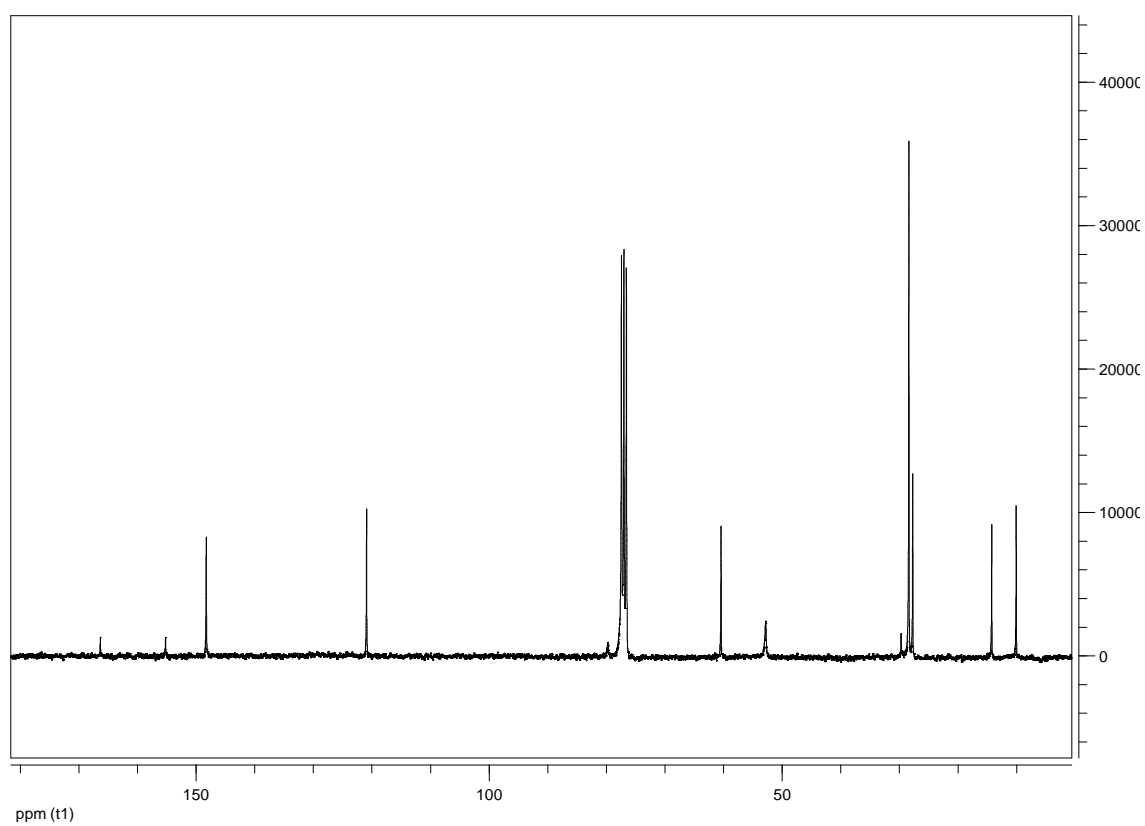
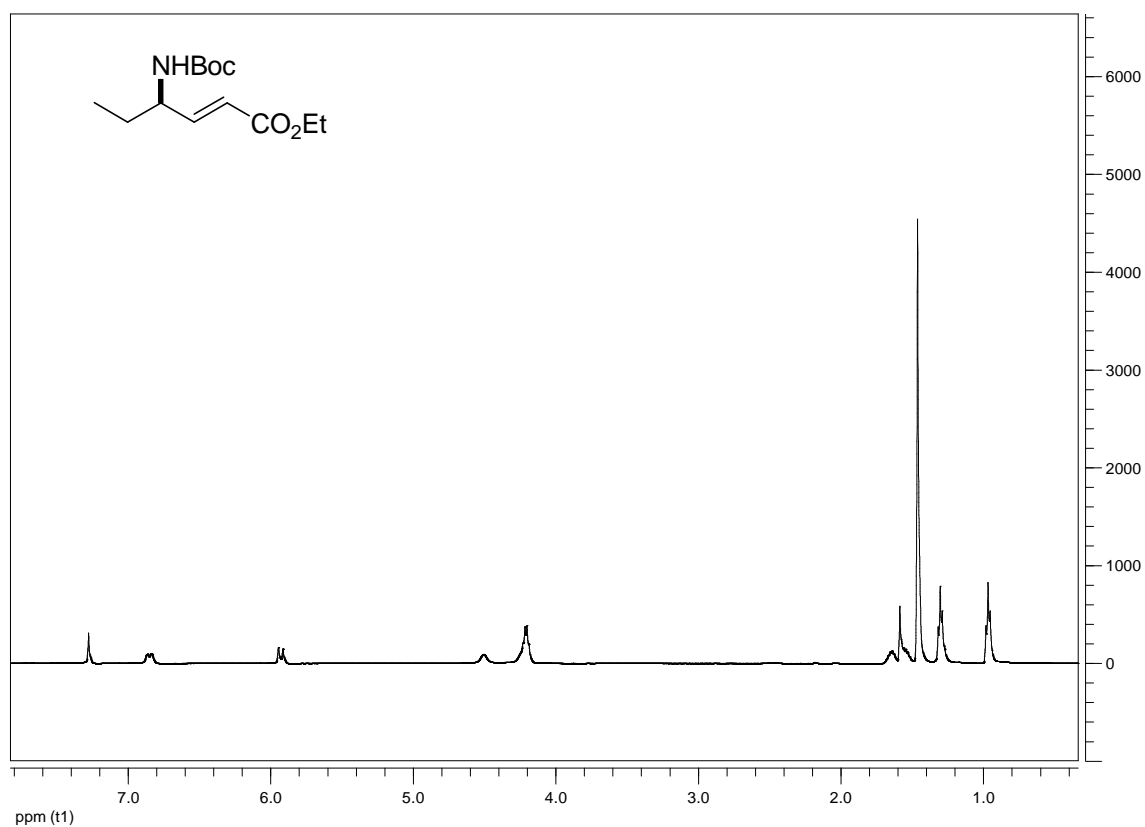
23k

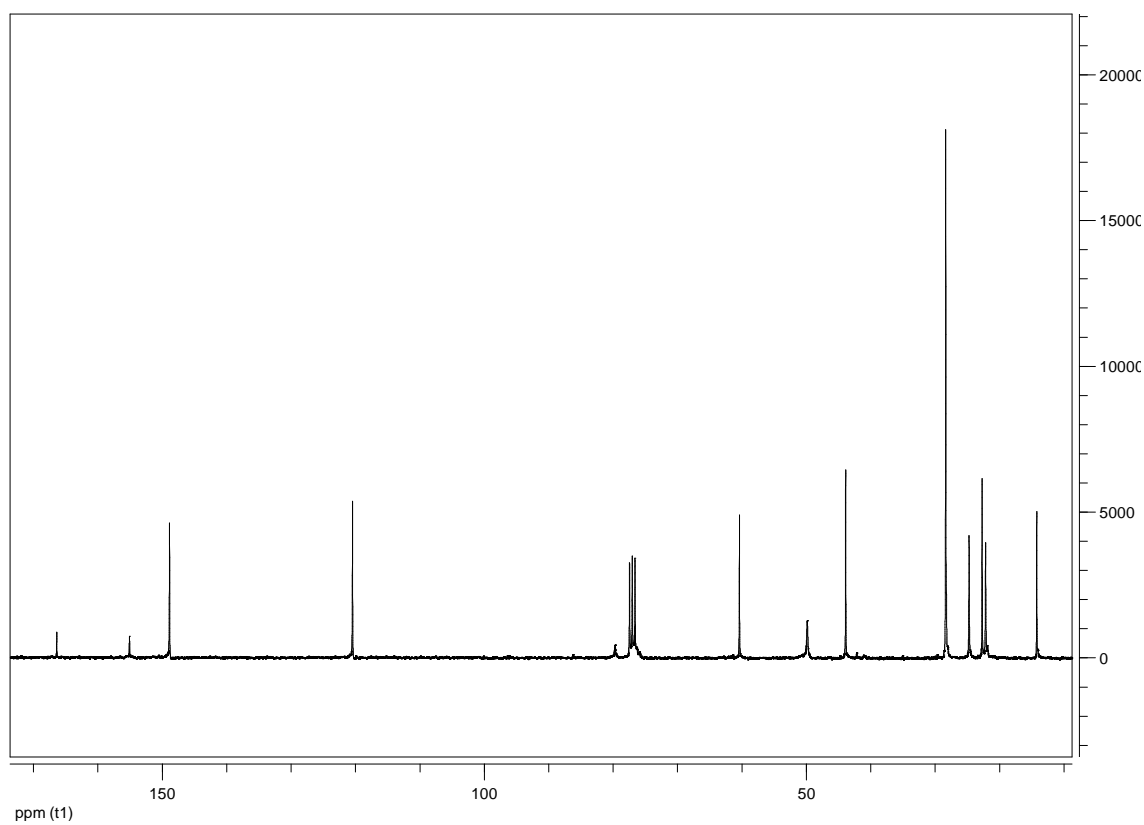
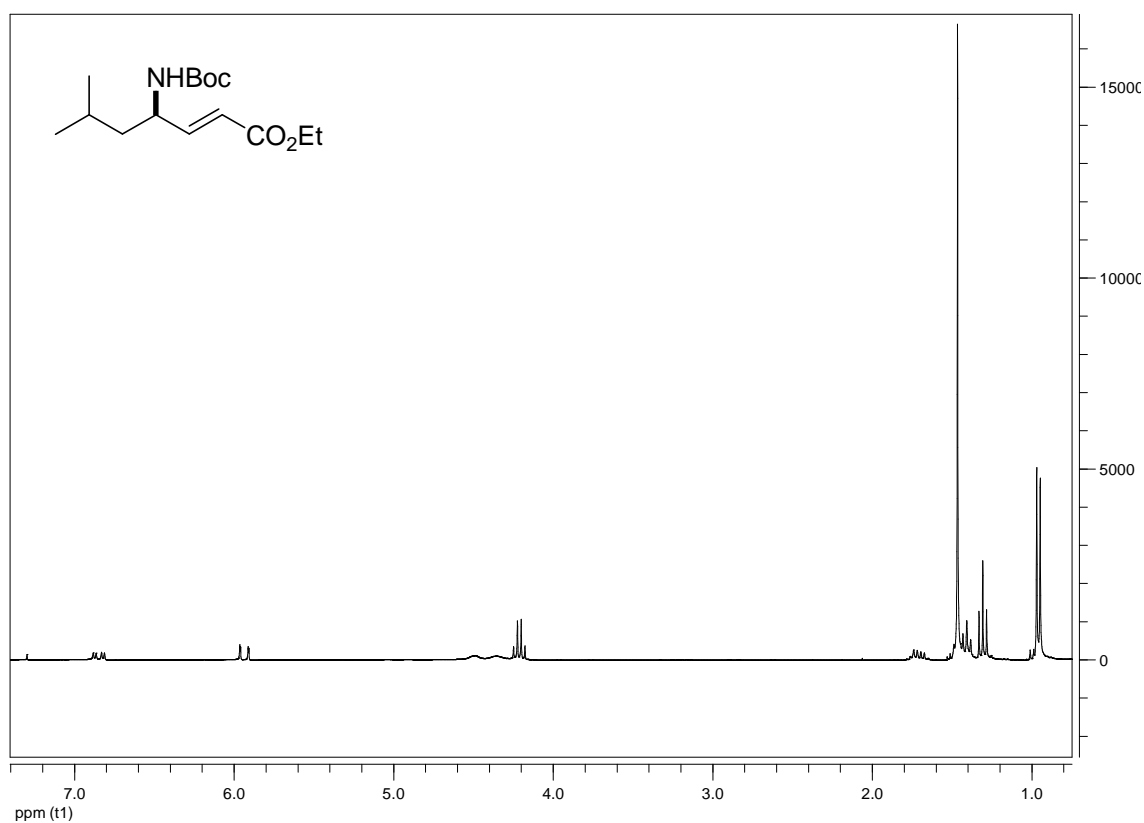


24i

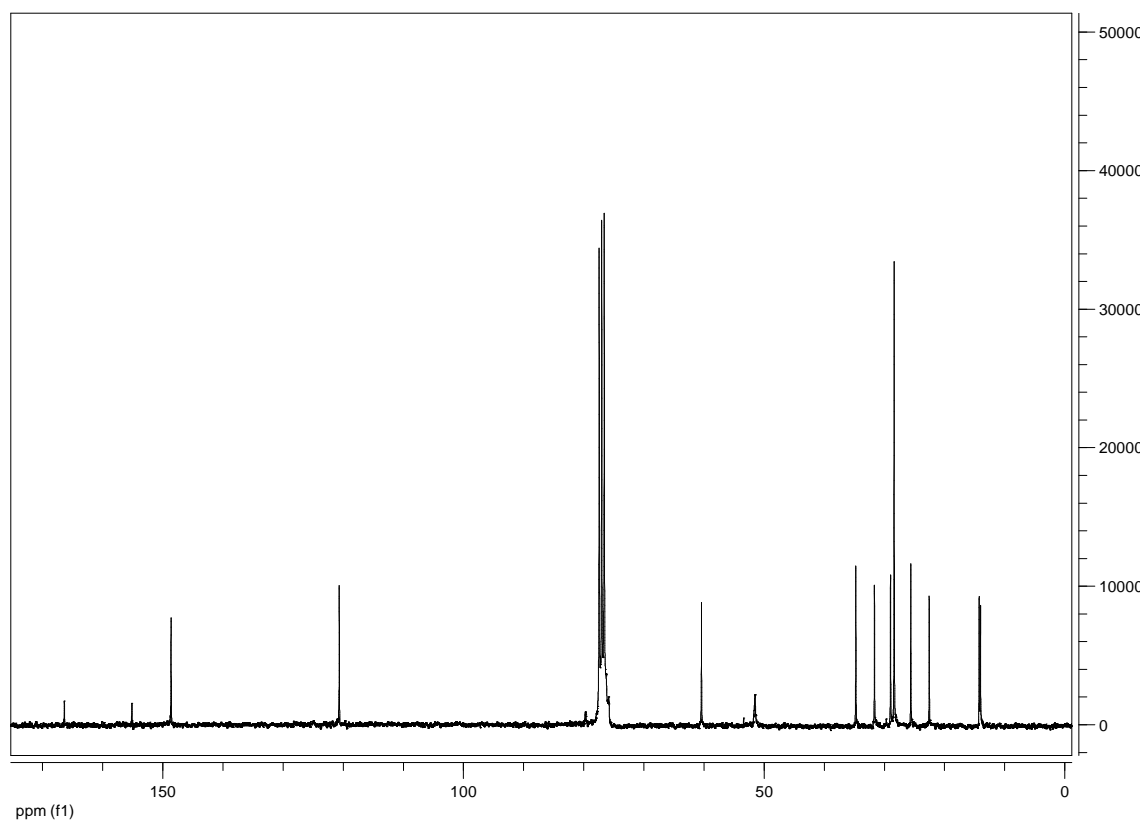
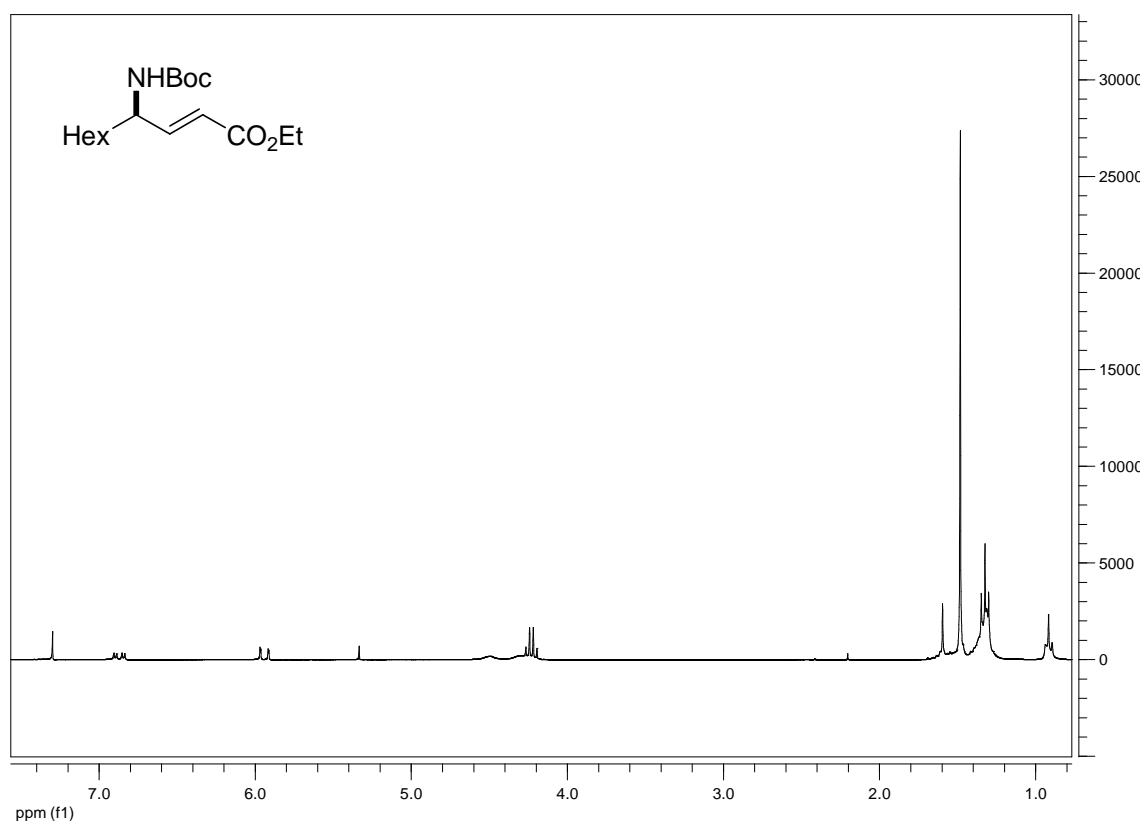


24j

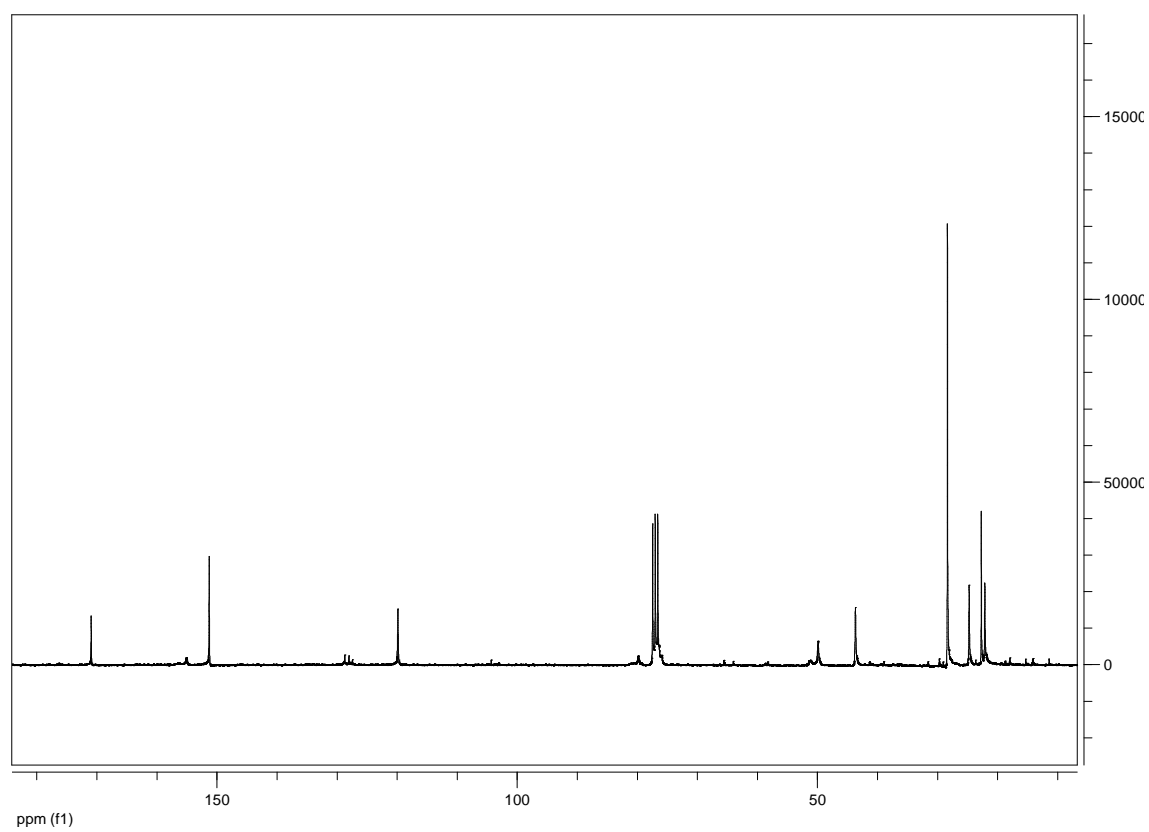
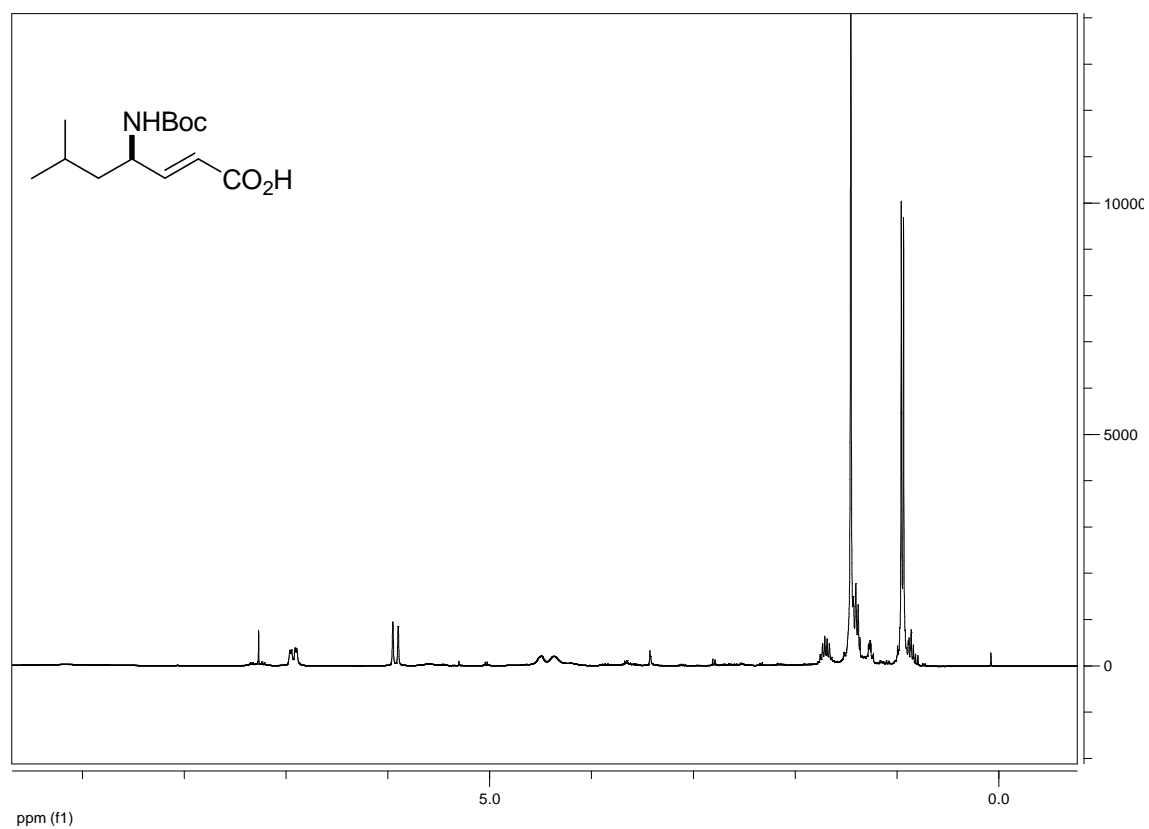


24k

24n



25k

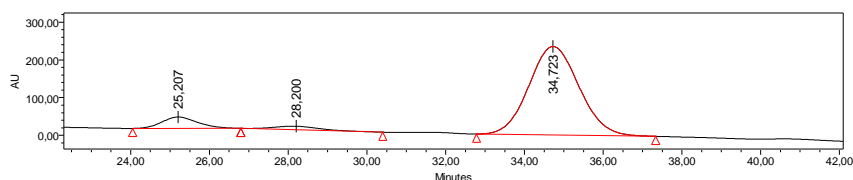
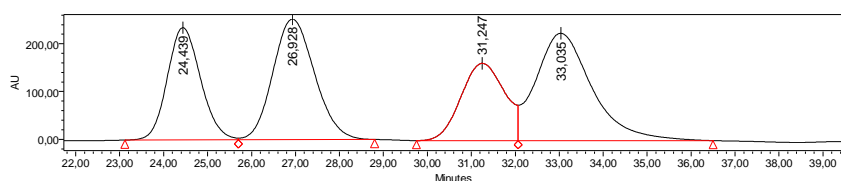
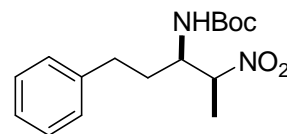


Anexo IV**Cromatogramas de HPLC****Aducto 13i**

Columna Chiralpak IA; 99:1 Hexano: iPrOH; 0.75mL/min; λ =210nm

Processed Channel Descr.: 210 nm

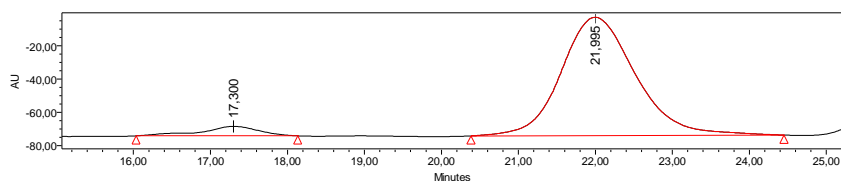
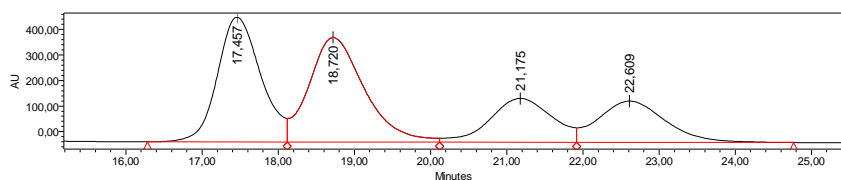
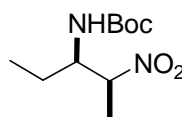
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	210 nm	25,207	1903718	8,13	30081
2	210 nm	28,200	767667	3,28	9700
3	210 nm	34,723	20751036	88,59	234497

**Aducto 13j**

Columna Chiralcel ODH; 99:1 Hexano: iPrOH; 0.5mL/min; λ =220nm

Processed Channel Descr.: 220nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	220nm	17,300	296887	5,86	5707
2	220nm	21,995	4773191	94,14	71143

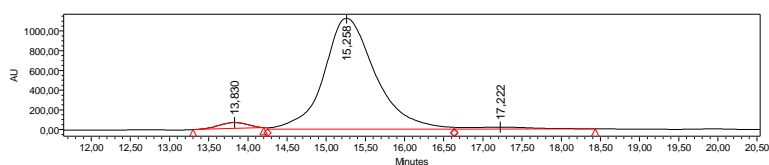
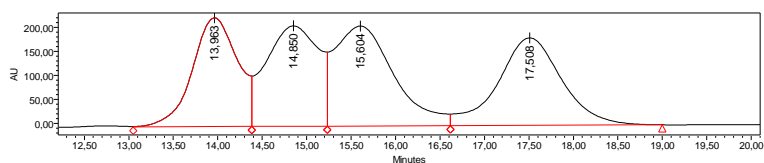
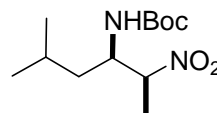


Aducto 13k

Columna Chiralcel ODH ; 99:1 Hexano: iPrOH; 0.5mL/min; $\lambda=220\text{nm}$

Processed Channel Descr.: 220nm

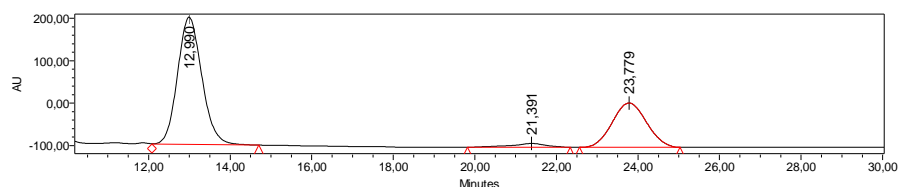
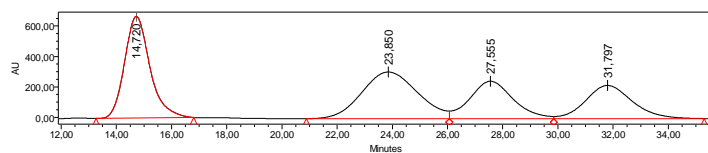
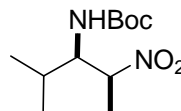
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	220nm	13,830	1562207	2,89	60687
2	220nm	15,258	51379862	95,04	1128469
3	220nm	17,222	1119762	2,07	19211

**Aducto 13l**

Columna IA; 98:2 Hexano: iPrOH; 0.5mL/min; $\lambda=210\text{nm}$

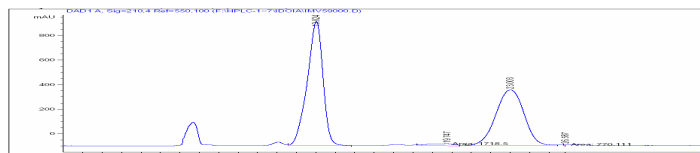
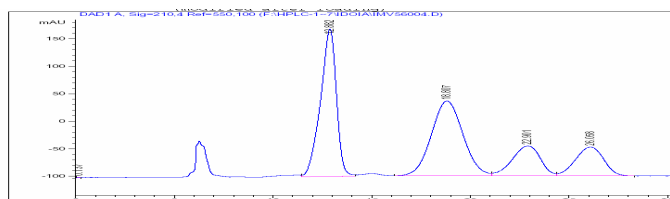
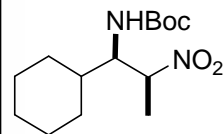
Processed Channel Descr.: 210 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	210 nm	12,990	12420498	65,15	300404
2	210 nm	21,391	542606	2,85	9132
3	210 nm	23,779	6101450	32,00	104560

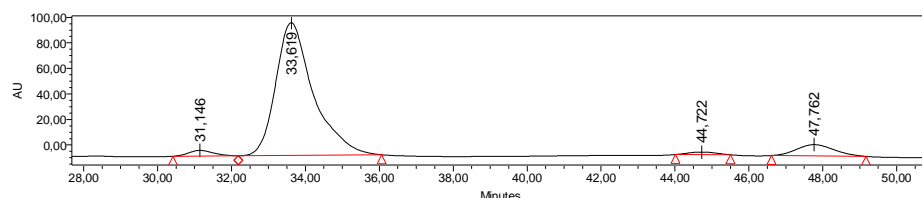
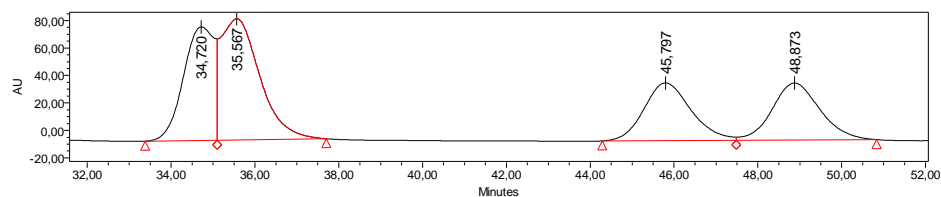
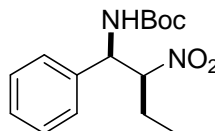


Aducto 13mColumn Chiralpak IA; 97:3 Hexano: iPrOH; 0.5mL/min; $\lambda=220\text{nm}$

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	13.024	VV	0.8366	5.72507e4	1012.44379	54.3038
2	19.747	MM	1.7067	1718.50134	16.78183	1.6300
3	23.003	VV	1.4384	4.56875e4	453.42831	43.3357
4	26.587	MM	1.4568	770.11121	8.81083	0.7305

**Aducto 14a**Column Chiralpak IA column; hexano:iPrOH 93:7; 0.3 mL/min, $\lambda=220\text{ nm}$ **Processed Channel Descr.: 220nm**

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	220nm	31,146	204671	2,48	4449
2	220nm	33,619	7336477	88,76	104053
3	220nm	44,722	103477	1,25	2013
4	220nm	47,762	620686	7,51	8828

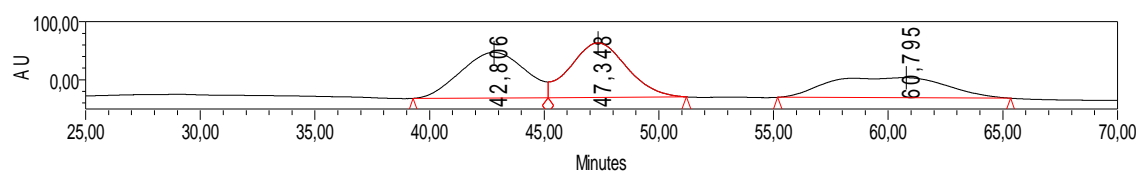
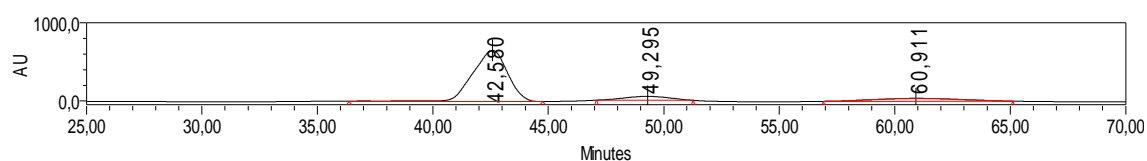
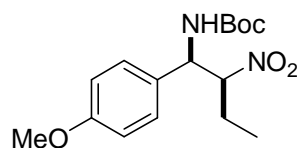


Aducto 14c

Columna Chiralpak IA Column; 96:3:1 Hexano: iPrOH:EtOH; 0.35mL/min, $\lambda=210\text{nm}$

Processed Channel Descr.: 210 nm

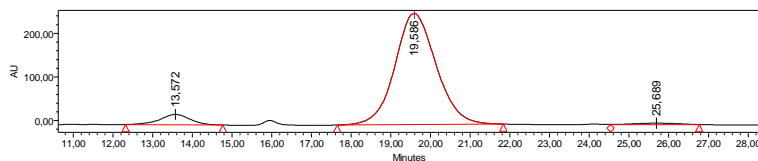
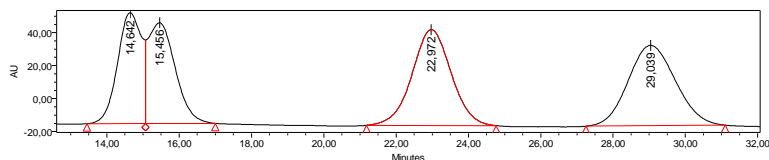
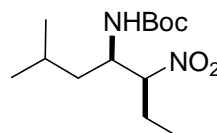
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	210 nm	42,580	69779695	80,77	655665
2	210 nm	49,295	6811195	7,88	50494
3	210 nm	60,911	9797615	11,34	36405

**Aducto 14k**

Columna Chiralpak ASH; 99:1 Hexano: iPrOH; 0.5mL/min; $\lambda=210\text{nm}$

Processed Channel Descr.: 210 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	210 nm	13,572	2374622	7,00	44362
2	210 nm	19,584	31037620	91,54	429182
3	210 nm	25,703	494344	1,46	5968

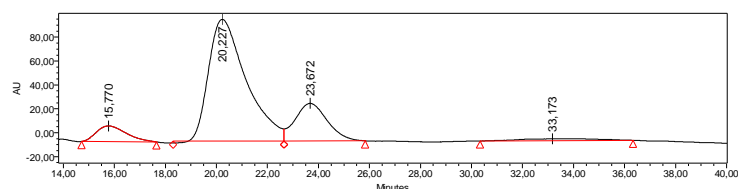
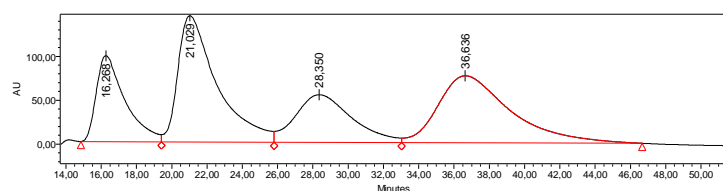
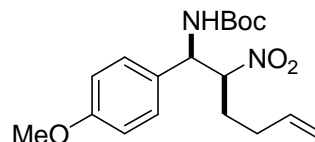


Aducto 15c

Columna Chiralcel OJ Column; Hexano:iPrOH 98:2; 1.0 mL/min, $\lambda=210\text{nm}$

Processed Channel Descr.: 210 nm

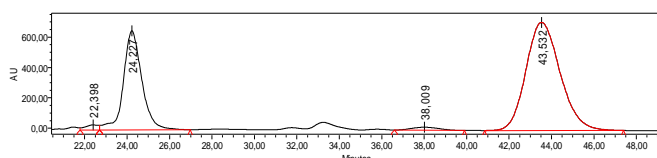
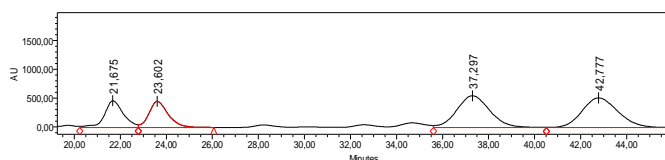
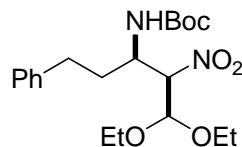
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	210 nm	15,770	1064969	7,29	13140
2	210 nm	20,227	10487052	71,74	101861
3	210 nm	23,672	2746476	18,79	31418
4	210 nm	33,173	319713	2,19	1513

**Aducto 18i**

Columna Chiralpak IA column; hexano:iPrOH 98:2; 0.4mL/min, $\lambda=210\text{nm}$

Processed Channel Descr.: 220nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	220nm	22,398	1436694	1,17	33110
2	220nm	24,227	39464287	32,22	651544
3	220nm	38,009	1877543	1,53	20384
4	220nm	43,532	79696752	65,07	710835

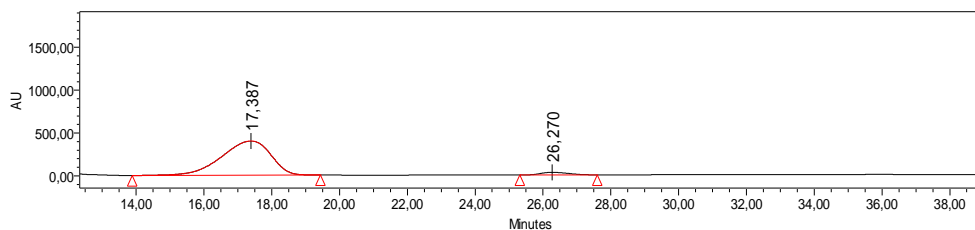
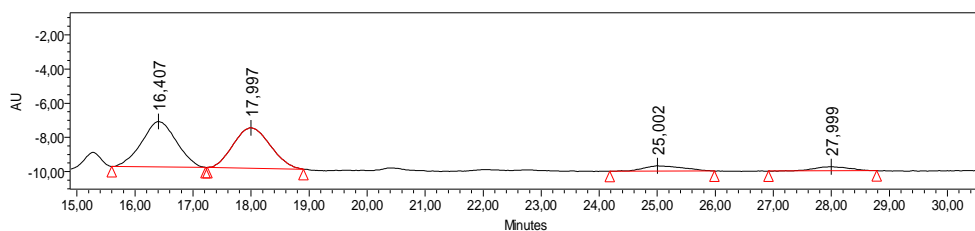
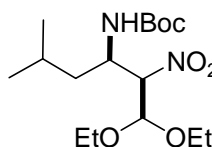


Aducto 18k

Column Chiralpak ASH column; 99:1 hexano:iPrOH; 0.5 mL/min, $\lambda=210$ nm

Processed Channel Descr.: 210 nm

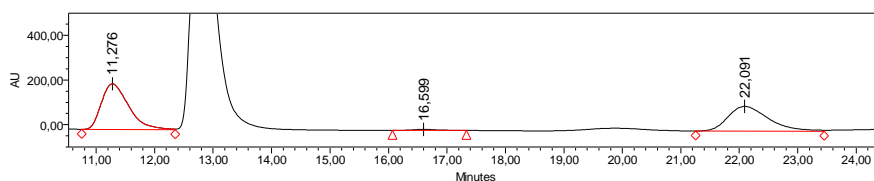
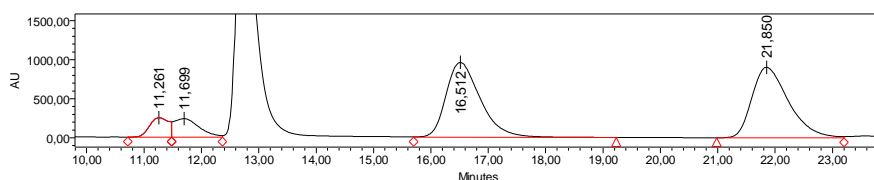
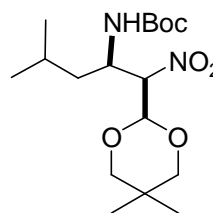
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	210 nm	17,387	40328805	95,88	398768
2	210 nm	26,270	1734531	4,12	30486

**Aducto 19k**

Column Chiralpak IA column; 90:10 hexano:iPrOH; 0.5mL/min, $\lambda=210$ nm

Processed Channel Descr.: 210 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	210 nm	11,276	6618940	54,38	204959
2	210 nm	16,599	148737	1,22	4989
3	210 nm	22,091	5404663	44,40	111249

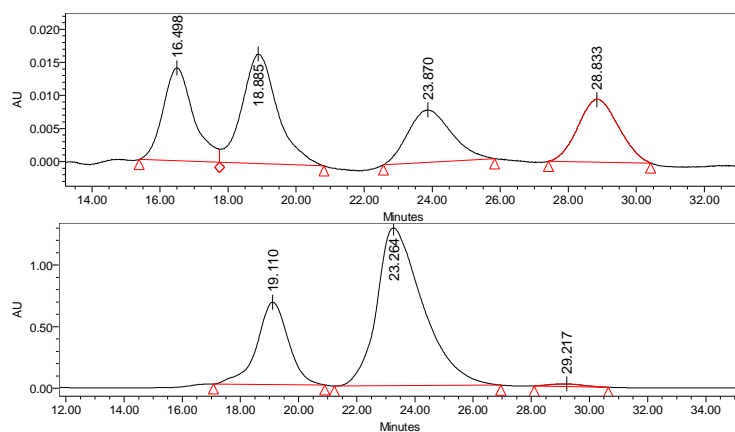
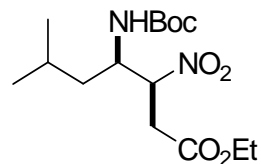


Aducto 20k

Columna Chiralpak ASH; 97:3 hexano:iPrOH; 0.5mL/min, $\lambda = 210\text{nm}$

Processed Channel Descr.: PDA 209.8 nm

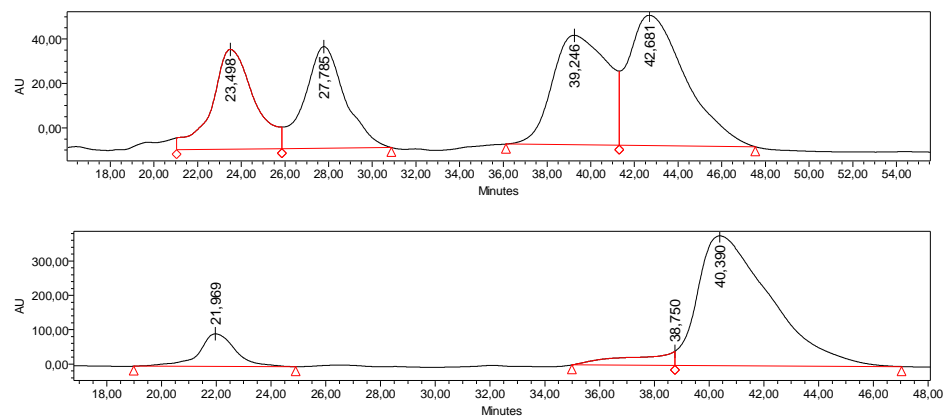
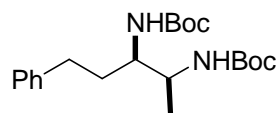
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 209.8 nm	19.110	50607496	25.06	668969
2	PDA 209.8 nm	23.264	147807914	73.20	1297137
3	PDA 209.8 nm	29.115	3504977	1.74	31296

**Aducto 21i**

Columna Chiralpak ADH; hexano:iPrOH 98:2; 0.45mL/min, 210 nm)

Processed Channel Descr.: 210 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	210 nm	21,969	8871124	10,71	94766
2	210 nm	38,750	4502878	5,43	41404
3	210 nm	40,390	69481540	83,86	377923

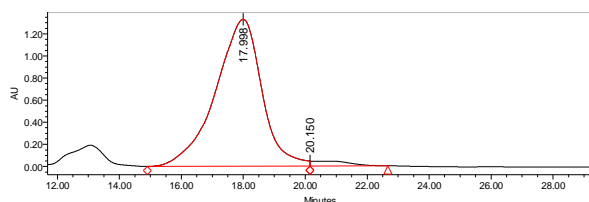
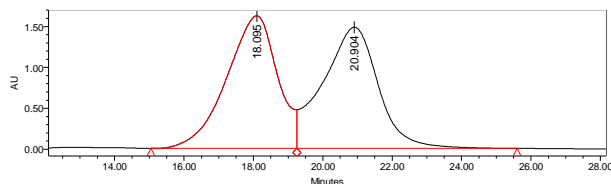
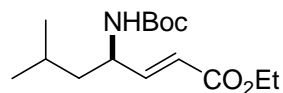


Aducto 24k

Columna Chiralpak IA; 97:3 Hexano: iPrOH; 0.5mL/min; $\lambda=210\text{nm}$

Processed Channel Descr.: PDA 209.8 nm

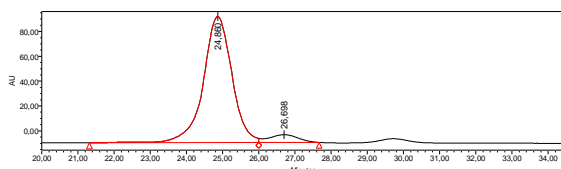
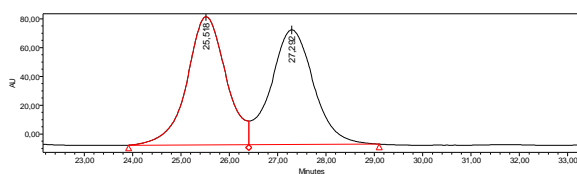
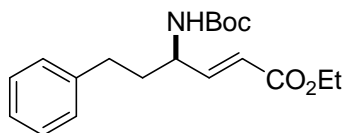
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 209.8 nm	17.998	137378243	96.84	1329819
2	PDA 209.8 nm	19.900	4478552	3.16	56189

**Aducto 24i**

Columna Chiralpak ADH; 95:5 Hexano: iPrOH; 0.5mL/min; $\lambda=220\text{nm}$

Processed Channel Descr.: 220nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	220nm	24,860	5608524	94,05	101568
2	220nm	26,698	354534	5,95	6290

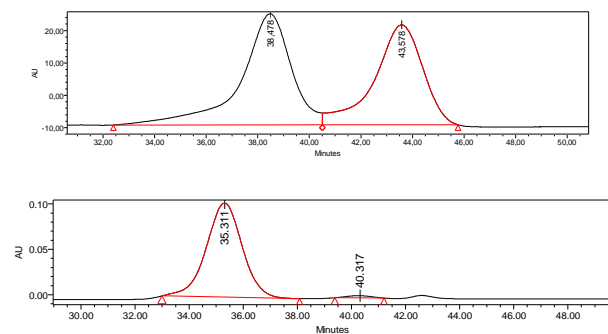
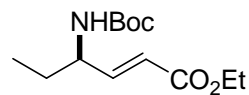


Aducto 24j

Columna Chiralpak ADH; 98:2 Hexano: iPrOH; 0.5mL/min; $\lambda=210\text{nm}$

Processed Channel Descr.: PDA 209.8 nm

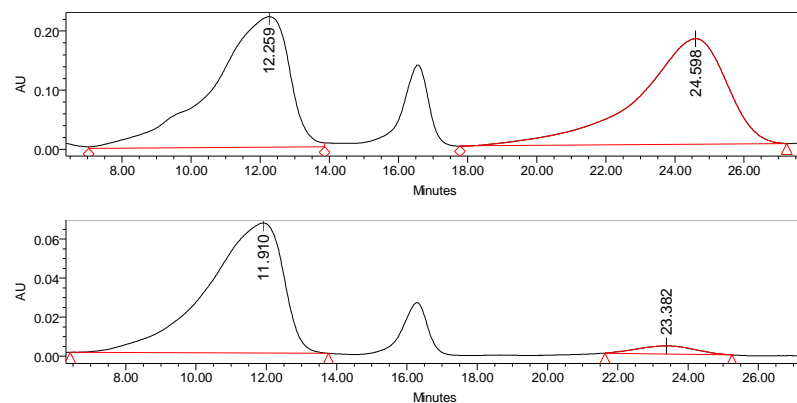
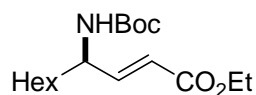
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 209.8 nm	35.312	18216285	97.94	201967
2	PDA 209.8 nm	40.283	384055	2.06	5665

**Aducto 24n**

Columna Chiralpak ASH; 99:1 Hexano: iPrOH; 0.75mL/min; $\lambda=210\text{nm}$

Processed Channel Descr.: PDA 209.8 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 209.8 nm	11.923	19435223	95.93	128626
2	PDA 209.8 nm	23.408	825410	4.07	7747



Anexo v**Publicación**

“Los miserables buscan a otros más miserables para sentirse felices”

La dama y el vagabundo

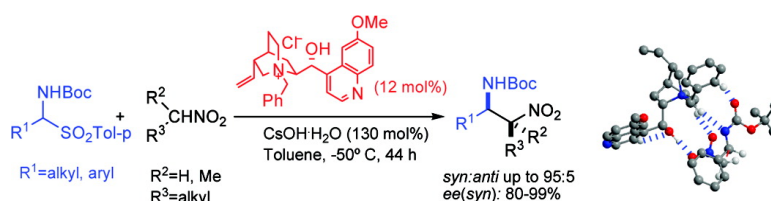
Article

Asymmetric Aza-Henry Reaction Under Phase Transfer Catalysis: An Experimental and Theoretical Study

Enrique Gomez-Bengoa, Anthony Linden, Rosa Lo#pez,
Idoia Mu#gica-Mendiola, Mikel Oiarbide, and Claudio Palomo

J. Am. Chem. Soc., **2008**, 130 (25), 7955-7966 • DOI: 10.1021/ja800253z • Publication Date (Web): 30 May 2008

Downloaded from <http://pubs.acs.org> on April 27, 2009



More About This Article

Additional resources and features associated with this article are available within the HTML version:

- Supporting Information
- Links to the 3 articles that cite this article, as of the time of this article download
- Access to high resolution figures
- Links to articles and content related to this article
- Copyright permission to reproduce figures and/or text from this article

[View the Full Text HTML](#)

Asymmetric Aza-Henry Reaction Under Phase Transfer
Catalysis: An Experimental and Theoretical StudyEnrique Gomez-Bengo, Anthony Linden,[†] Rosa López, Idoia Múgica-Mendiola,
Mikel Oiartide, and Claudio Palomo*Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química, Universidad del País Vasco, Apdo.
1072, San Sebastián, 20080, Spain

Received January 15, 2008; E-mail: claudio.palomo@ehu.es

Abstract: An efficient catalytic asymmetric aza-Henry reaction under phase transfer conditions is presented. The method is based on the reaction of the respective nitroalkane with α -amido sulfones effected by $\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ base in toluene as solvent and in the presence of cinchone-derived ammonium catalysts. This direct aza-Henry reaction presents as interesting features its validity for both nonenolizable and enolizable aldehyde-derived azomethines and the tolerance of nitroalkanes, other than nitromethane, for the production of β -nitroamines. The synthetic value of the methodology described is demonstrated by providing (a) a direct route for the asymmetric synthesis of differently substituted 1,2-diamines and (b) a new asymmetric synthesis of γ -amino α,β -unsaturated esters through a catalytic, highly enantioselective formal addition of functionalized alkenyl groups to azomethines. Finally, a preferred TS that nicely fits the observed enantioselectivity has been identified. Most remarkable, an unusual hydrogen bond pattern for the catalyst-nitrocompound-imine complex is predicted, where the catalyst OH group interacts with the NO_2 group of the nitrocompound.

Introduction

Among the existing methods for the synthesis of nitrogen-containing molecules, the aza-Henry (or nitro-Mannich) reaction is of prime importance.¹ The resulting β -nitroamines can be either oxidized, producing α -amino carbonyl compounds,² or reduced, affording 1,2-diamines.³ Most significant, by this reaction, both nitrogen functionalities, the amino and the nitro groups, are arranged with simultaneous formation of the new C–C bond while the relative and absolute configurations are all fixed in a single synthetic operation. To date, however, the full implementation of this strategy, with high degrees of stereocontrol and substrate tolerance, is far from being satisfactorily solved. Important progress has been made in the catalytic enantioselective aza-Henry reaction of aromatic azomethines based on chiral Lewis acid catalysts of ytterbium,⁴ aluminum,⁵ copper,⁶ zinc⁷ metals, and also organocatalysts.⁸ Regarding substrate variation in the methods described in

literature, some general restrictions remain. Nitroalkane partner is most often restricted to nitromethane or nitroethane, both relatively cheap and volatile, which allows their use in large excess or even as (co)solvent. Longer chain and functionalized nitroalkanes have been scarcely explored.⁹ In addition, although the reactions involving nitromethane do not display *syn/anti* isomerism, all other nitroalkanes can produce both diastereomers, an issue poorly solved in the general context of the aza-Henry and the related Henry reaction.¹⁰ On the other hand, the vast majority of the known methods deal with azomethine components derived from nonenolizable aldehydes,¹¹ typically aromatic *N*-acyl and *N*-phosphinoyl imines or iminoesters. The

[†] X-ray crystal structure analysis. Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Wintherturerstrasse 190, CH-8057 Zürich, Switzerland.

- (1) For recent racemic versions, see: (a) Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Capitò, E.; Dessole, G.; Comes-Francini, M.; Fochi, M.; Ricci, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8168–8171. (b) Anderson, J. C.; Blake, A. J.; Howell, G. P.; Wilson, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 549–555. For a highlight disclosing recent catalytic asymmetric approaches, see: (c) Westermann, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 151–153. (2) Reviews on the Nef reaction: (a) Pinnick, H. W. *Org. React.* **1990**, *38*, 655–792. (b) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017–1047. For the synthesis of fine chemicals from nitroalkanes, see: (c) Ballini, R.; Palmieri, A.; Righi, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12099–12121. (3) Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580–2627. (4) Yamada, K.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504–3506. (5) Yamada, K.; Moll, G.; Shibasaki, M. *Synlett* **2001**, 980–982.

- (6) (a) Knudsen, K. R.; Risgaard, T.; Nishiwaki, N.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843–5844. (b) Nishiwaki, N.; Knudsen, K. R.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2992–2995. (c) Knudsen, K. R.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1362–1364. (d) Handa, S.; Gnanadesikan, V.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4900–40091. (e) Zhou, H.; Peng, D.; Qin, B.; Hou, Z.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10302–10304. (7) (a) Palomo, C.; Oiartide, M.; Halder, R.; Laso, A.; López, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 117–120. (b) Trost, B. M.; Lupton, D. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2023–2026. (8) (a) Nugent, B. M.; Poder, R. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418–3419. Bifunctional thioureas: (b) Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625–627. (c) Xu, X.; Furukawa, T.; Okino, T.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Chem.–Eur. J.* **2006**, *12*, 466–476. (d) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 466–468. Alkaloids: (e) Bernardi, L.; Fini, F.; Herrera, R. P.; Ricci, A.; Sgarzani, V. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 375–380. *N*-Sulfinyl ureas: (f) Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110–15111. (9) For some examples of addition of long chain or functionalized nitroalkanes, see refs 5, 6b, d, 7b, 8c, d, and 8f. (10) Lecea, B.; Arrieta, A.; Morao, I.; Cossío, F. P. *Chem.–Eur. J.* **1997**, *3*, 20–28.

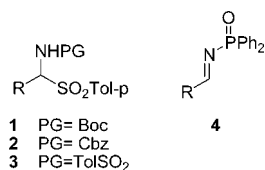
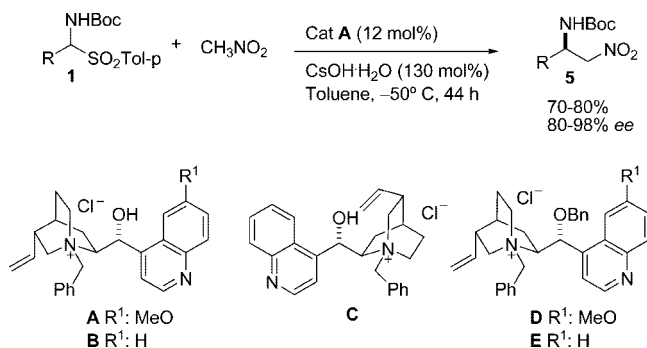


Figure 1. Imine precursors and *N*-phosphinoyl imine employed in this study.

Scheme 1. Aza-Henry Reaction of Nitromethane with Azomethines Generated from α -Amido Sulfones **1** under PTC



reason is that enolizable aldehyde-derived azomethines tend to suffer α -deprotonation rather than addition. Apart from these issues, there is the fact that metal nitronates are quite inert toward Schiff bases and the aid of a Lewis and/or Brønsted acid is often required.¹² Furthermore, the products of aza-Henry reaction, β -nitroamines, are prone to retroaddition.¹³ In this work, we present in detail a catalytic asymmetric aza-Henry reaction under phase transfer catalysis (PTC), valid for both nonenolizable and enolizable aldehyde-derived azomethines. Experimental results are complemented with a theoretical investigation of the reaction mechanism, which uncovered a rather unusual hydrogen bonding pattern of the TS of the catalytic reaction with potential implications in a more general context.

Results and Discussion

Background. A recent report¹⁴ from this laboratory has addressed the above issues and found that (Scheme 1) α -amido sulfones,¹⁵ generated from both enolizable and nonenolizable aldehydes, sodium *p*-toluenesulfonate, and tert-butyl carbamate, upon reaction with nitromethane in the presence of CsOH·H₂O under chiral PTC, provided a good solution to the above problems. Concurrent with our investigations, Herrera and Bernardi have also documented an aza-Henry reaction of similar

characteristics.¹⁶ In our study, the initial screen of several cinchone-based quaternary ammonium salts¹⁷ for the reaction of nitromethane with α -amido sulfones, Scheme 1, revealed that *N*-Boc derivatives **1** provide the best results in terms of enantioselectivity. Among the catalysts tested, *N*-benzylquininium chloride **A** was the optimum, a phase transfer catalyst commercially available at relatively low cost.

The exploration of different chiral ammonium salt catalysts of varying skeletal configuration and functionality led to the following conclusions: (a) for production of products of *R* configuration, catalyst **A**, derived from quinine, gives rise to slightly higher selectivities than the cinchonidine-derived counterpart **B**, whereas production of *S* products in high selectivity is conducted by the cinchonine derived salt **C**; (b) blocking the free secondary hydroxyl group of the catalysts in the form of benzyl ether function (catalysts **D** and **E**) drastically disrupts catalytic activity, reaction conversions being typically <10%. This latter observation was interpreted in terms of the key role played by hydrogen bonding interaction during substrate activation. Actually, an intriguing hydrogen-bond network activation pattern, which will be outlined later, has been computationally identified to be the responsible of the observed reactivity and selectivity. In general, for reactions involving nitromethane, Scheme 1, the corresponding adducts **5** were obtained in isolated yields in the 70–80% range and, most remarkably, with very high enantioselectivity, typically 95% *ee*.

Optimization and Scope. Given the observations noted above and owing to the lack of methods for the production of α,β -disubstituted β -nitroamines of high enantiomeric purity, we decided to explore the validity of the approach for various types of nitroalkanes other than nitromethane. Besides enantioselectivity, control of the relative *syn/anti* configuration of the newly generated stereocenters constitutes an additional difficulty. The initial screening of *N*-protected α -amido sulfones **1a**, **2a**, **3a** and phenyl *N*-phosphinoyl imine **4a**,¹⁸ employing chiral quaternary ammonium salt **A** in the presence of CsOH·H₂O, Table 1, revealed the α -amido sulfone **1a** to be the most suitable azomethine precursor for the aza-Henry reaction with nitroethane. Whereas the α -amido sulfones **2a**, **3a** and imine **4a** were poor imine surrogates in terms of reactivity, diastereoselectivity, and/or enantioselectivity (Table 1), α -amido sulfone **1a** provided the desired adduct **6a** in good chemical yield and, most notably, with very high diastereo- and enantioselectivity.

It was also found that solvent influences both reactivity and stereoselectivity (Table 2). For example, the addition of water to the reaction mixture to mimic a more traditional liquid–liquid biphasic system (entries 3 and 6) disrupted not only the reactivity (23 and 30% conversions after 44 h) but, more importantly, also the diastereo- and enantioselectivity (compare entries 3 and 6 with entries 2 and 5). Solvents of increased polarity such as CH₂Cl₂ and THF produced diminished enantiomeric excesses of the corresponding *syn* adducts **6a** and **6b** and had an

- (11) For recent examples of enantioselective aza-Henry reaction with aliphatic *N*-Boc imines, see refs 6d and 8f.
- (12) Adams, H.; Anderson, J. C.; Peace, S.; Pennell, A. M. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9932–9934.
- (13) (a) Sturges, M. A.; Yarberr, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4743–4746. (b) Anderson, J. C.; Peace, S.; Pih, S. *Synlett* **2000**, 850–852.
- (14) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A.; López, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622–17623.
- (15) For a review on the preparation and reactivity of α -amidosulfones, see: (a) Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949–3977. For recent examples involving α -amidosulfones in cinchone catalyzed Mannich reactions, see: (b) Marianacci, O.; Micheletti, G.; Bernardi, L.; Fini, F.; Fochi, M.; Pettersen, D.; Sgarzani, V.; Ricci, A. *Chem.–Eur. J.* **2007**, *13*, 8338–8351. (c) Lou, S.; Dai, P.; Schauss, S. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9998–10008. (d) Niess, B.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2007**, 1620–1622. (e) Song, J.; Shih, H.; W; Deng, L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 603–606.

- (16) Fini, F.; Sgarzani, V.; Pettersen, D.; Herrera, R. P.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7975–7978.
- (17) For cinchone-based quaternary ammonium salts catalyzed reactions, see: (a) Maruoka, K.; Oii, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013–3028. (b) Oii, T.; Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526–533. (c) O'Donnell, M. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 606–517. (d) Lygo, B.; Andrews, P. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518–525. For a recent review on the application of phase transfer catalysts, see: (e) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656–5682.
- (18) The corresponding *N*-phosphinoyl protected α -amido sulfone did not react under the PTC conditions employed. The enantiomeric purities were determined by HPLC.

Table 1. Effect of the Imine Protecting Group (PG) on the Yield and Selectivity of the Aza-Henry Reaction of Nitroethane under PTC^a

$\text{Ph}-\text{CH}(\text{NHPG})-\text{SO}_2\text{Tol-p}$ or $\text{Ph}-\text{CH}=\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{Ph}_2$ (**4a**)

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2$
 Cat **A** (12 mol%)
 $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (130 mol%)
 Toluene, -40°C , 44 h

$\text{Ph}-\text{CH}(\text{NHPG})-\text{CH}(\text{NO}_2)-\text{CH}_3$ (**6a**, **7a**, **8a**, **9a**)

1a PG= Boc
2a PG= Cbz
3a PG= TolSO₂
6a PG= Boc
7a PG= Cbz
8a PG= TolSO₂
9a PG= POPh₂

compound	product	conversion (%)	syn:anti ^b	ee (%) ^c
1a	6a	>95	92:8	90
2a	7a	20	60:40	67
3a	8a	83	50:50	0
4a^d	9a	84	80:20	78

^a Reactions conducted at 1 mmol scale in dry toluene (3 mL) under a nitrogen atmosphere employing 5 equiv of nitroethane. ^b Determined by ¹H NMR and HPLC. ^c Determined by HPLC (see Supporting Information for details). ^d CsOH·H₂O (30 mol %) was employed.

Table 2. Effect of the Solvent in the Aza-Henry Reaction of Nitroethane with *N*-Boc Protected α -Amido Sulfones **1a** and **1b** under PTC^a

 1a R:Ph 1b R:4-Cl-C ₆ H ₄		$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2$	$\xrightarrow[\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O} \text{ (130 mol\%)}]{\text{A (12 mol\%)}}$ Solvent, T(°C), 44 h	 6a R:Ph 6b R:4-Cl-C ₆ H ₄		
entry	R	solvent	T (°C)	conversion (%)	syn:anti ^d	ee (%) ^e
1	Ph	Toluene	-50	>95	93:7	94 ^f
2			-20	>95	89:11	63
3		Toluene + H ₂ O(50%)	-20 ^b	23	50:50	43
4		CH ₂ Cl ₂	-50	40	68:32	78
5	4-Cl-C ₆ H ₄	Toluene	-40 ^c	>95	88:12	98 ^f
6		Toluene + H ₂ O(10%)	-40	30	47:53	70 (55 <i>anti</i>)
7		CH ₂ Cl ₂	-40	66	55:45	90
8		THF	-40	40	64:34	83

^a Reactions conducted at 0.5 mmol scale under a nitrogen atmosphere in the indicated solvent (1.5 mL) employing 5 equiv of nitroethane. ^b Reaction carried out at -20 °C to avoid freezing. ^c Below -40 °C, α -amido sulfone **1b** shows limited solubility. ^d Determined by ¹H NMR and/or HPLC. ^e Determined by HPLC. ^f The assignment of the absolute and *syn/anti* configuration of adduct **6a** and **6b** was made by comparison with published values (see Supporting Information for details).

important impact in the reactivity and diastereochemical efficiency of the process (entries 4, 7, and 8).

With these insights into the reaction conditions, we next explored the aza-Henry reaction of nitroethane using a range of different *N*-Boc protected α -amido sulfones, Table 3. Both aromatic and aliphatic-substituted α -amido sulfones preferentially produced the *syn*- β -nitroamines **6** with variable degrees of diastereoselection¹⁹ and high yield of the *syn:anti* mixture. Electronically diverse aromatic α -amido sulfones (**1a–e**, **1g**) displayed excellent enantiomeric excesses (87–98%) for the *syn*-diastereomer. An exception is the 3-nitro substituted α -amido sulfone **1f**, which produced the corresponding *syn*-adduct **6f** with low enantiomeric excess and almost no *syn:anti* selectivity. *Syn* diastereo selection for the rest of aromatic α -amido sulfones ranged from 73:27 (entry 5) to 95:5 ratios

(entry 3). Configuration of adducts **6a–g** was established by comparison with published values (see Supporting Information).

In general, the enantiomeric excesses obtained in the aza-Henry reaction with nitroethane were slightly higher to those obtained in the reaction with nitromethane (data in parenthesis; entries 1, 2, and 7). The potential of this catalytic approach was further demonstrated by the reaction of nitroethane with enolizable aldehyde-derived α -amido sulfones (**1h–l**). As a general trend, the reaction employing alkyl α -amido sulfones produced adducts **6** in good yields and high enantiomeric excess of the corresponding *syn*-adducts (90–96% *ee*). Good *syn* diastereoselectivity was achieved with linear alkyl substituted α -amido sulfones **1h**, **1i**, and **1j** (entries 8, 9, and 10). Nevertheless, reactions involving substrates bearing branched alkyl groups (entries 11, 12) resulted in a considerably attenuated *syn:anti* selectivity albeit both the *syn* and the *anti* product were obtained in excellent enantioselectivity.

Due to the essential lack of methods for the production of α,β -disubstituted β -nitroamines, we decided to explore the validity of the approach for long chain and functionalized nitroalkanes and provide an entry to polifunctional amino compounds. As shown in Table 4, nitroalkanes such as nitropropane, nitropentane, 4-nitropent-1-ene, 2-nitropropane, 1,1-diethoxy-2-nitroethane, 5,5-dimethyl-2-nitromethyl-1,3-dioxane, and ethyl-3-nitropropanoate react with both aromatic and aliphatic-substituted α -amido sulfones to preferentially produce *syn* β -nitroamines. For example, linear nitroalkanes (entries 1–4, 9, and 12) produced adducts **6** in good yields and good *syn* diastereoselectivities; β -branched chain nitroalkanes afforded less regular diastereomeric ratios ranging from a good 90:10 ratio (entry 10) to a complete loss of diastereoselection (entry 11). In general, reactions employing alkyl α -amido sulfones produced *syn* adducts in higher enantiomeric excesses (90–99% *ee*) compared to those employing aryl α -amido sulfones (80–95% *ee*). In contrast, the aza-Henry reaction employing an α -branched nitroalkane such as 2-nitropropane displayed a poor enantiomeric excess for adducts **6q** and **6t** (entries 5 and 8).

Chemical Elaboration of Adducts. New Entry to Vinilous Amino Acids. As outlined in Scheme 2, the β -nitroamines obtained in the PTC aza-Henry reaction of α -amido sulfones with nitroalkanes constitute valuable intermediates for the synthesis of a variety of enantioenriched compounds such as α -aminoacids²⁰ and 1,2-diamines. Even though the elaboration of β -nitroamines into 1,2-diamines seems trivial, there is a shortage of methods for the access to enantioenriched dialkyl 1,2-diamines. Thus, the present aza-Henry reaction, that allows the reaction of enolizable aldehyde-derived azomethines with nitroalkanes other than nitromethane, provides a new access to a wide range of 1,2-diamine compounds.

For example, using known procedures, the reduction of the nitro group in **6k** led to the corresponding monoprotected diamine which was converted into the more stable *N*-Boc diprotected diamine **11** (Scheme 3). Also, the simultaneous reduction of the nitro group and deprotection of the *N*-Boc in the *syn*-**6k** (99:1 *syn:anti*, 91% *ee*) afforded in one step the hydrochloric salt **12** in high yield. An additional illustrative example is the transformation of adduct **6x** into compound **13**, which is an orthogonally protected form of 3-aminodeoxystatine, an isosterically modified statine analogue.²¹ Configuration of adducts **12** and **13**, and therefore of their immediate precursors

(19) In control experiments, the d.r. values of the reaction of **1a** and **1b** were measured at different degrees of reaction conversion, observing no dependence of the d.r. value with conversion.

(20) See refs 7a and 8c.

Table 3. Aza-Henry Reaction of Nitroethane with Azomethines Generated from α -Amido Sulfones **1** under PTC^a

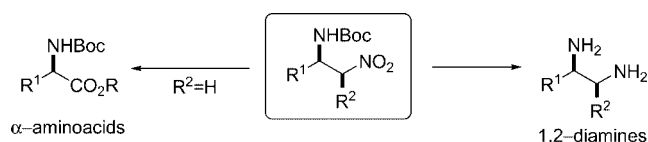
entry	α -amido sulfone	R	product	yield (%)	<i>syn:anti</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c <i>syn</i>
1	1a	Ph	6a	88 (79) ^d	93:7	94 (91) ^d
2	1b ^e	4-Cl-C ₆ H ₄	6b	70 (79) ^d	82:18	98 (80) ^d
3	1c	4-MeO-C ₆ H ₄	6c	87 (82) ^d	95:5	90 (91) ^d
4	1d	4-Me-C ₆ H ₄	6d	93	92:8	90
5	1e	3-Me-C ₆ H ₄	6e	98	73:27	87
6	1f	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	6f	68 (66) ^e	58:42 (75:25) ^e	40 (77) ^e
7	1g	2-furyl	6g	80 (72) ^d	81:19	95 (84) ^d
8	1h	PhCH ₂ CH ₂	6h	90	90:10	92
9	1i	CH ₃ CH ₂	6i	90	94:6	>90
10	1j	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	6j	85	97:35	96
11	1k	(CH ₃) ₂ CH	6k	90	67:33	92 (≥ 95 <i>anti</i>)
12	1l	cC ₆ H ₁₁	6l	65	60:40	95 (97 <i>anti</i>)

^a Reactions conducted at 0.5 mmol scale in dry toluene (1.5 mL) under a nitrogen atmosphere employing 5 equiv of nitroethane. ^b Determined by ¹H NMR and/or HPLC. ^c Determined by HPLC (see Supporting Information for details). ^d In parenthesis are data for the aza-Henry reaction with nitromethane. ^e Reaction conducted at -40 °C.

Table 4. Scope of the Aza-Henry Reaction with Azomethines Generated from α -Amido Sulfones **1** under PTC^a

entry	1	R ¹	R ²	R ³	prod.	yield (%)	<i>syn:anti</i> ^b	<i>ee</i> (%) ^c <i>syn</i>
1	1a	Ph	H	CH ₃ CH ₂	6m	88	91:9	94
2	1c	4-MeO-C ₆ H ₄	H	CH ₃ CH ₂	6n	77	89:11	80
3			H	CH ₃ (CH ₂) ₃	6o	82	89:11	83
4			H	CH ₂ =CH(CH ₃) ₂	6p	80	76:24	95
5	1d	4-Me-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	6q	52	--	20
6	1g	2-furyl	H	(EtO) ₂ CH	6r	56	75:25	85
7	1h	PhCH ₂ CH ₂	H	(EtO) ₂ CH	6s	66	67:33	96
8			CH ₃	CH ₃	6t	75	--	30
9	1j	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	CH ₃ CH ₂	6u	91	93:7	97
10			H	(EtO) ₂ CH	6v	70 ^d	90:10	99
11			H		6w	63 ^e	55:45	≥ 90
12			H	EtO ₂ CCH ₂	6x	70	75:25	97

^a Reactions conducted at 0.5 mmol scale in dry toluene (1.5 mL) under a nitrogen atmosphere employing 5 equiv of the corresponding nitroalkane. ^b Determined by ¹H-NMR and/or HPLC. ^c For *syn* adduct; determined by HPLC (see Supporting Information for details). ^d Reaction performed at 5 mmol scale. ^e Reaction conducted at -40 °C.

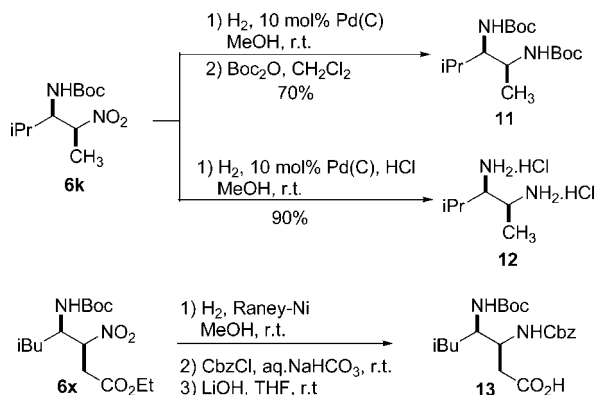
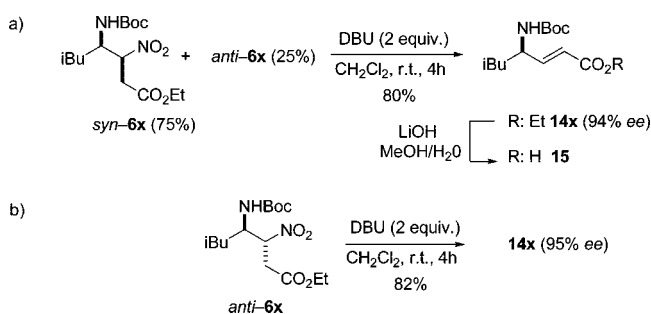
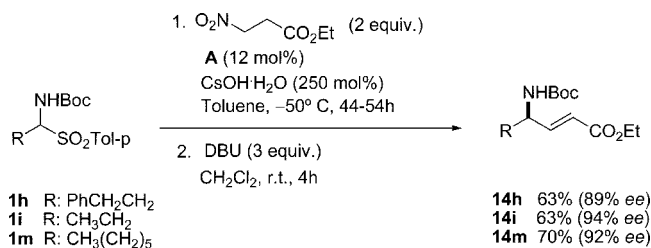
Scheme 2. Useful Synthetic Transformations of β -Nitroamines

6k and **6x**, was determined by comparison of chiroptic and chromatographic data with published values.^{22,23} For the remaining *syn* aza-Henry adducts **6m–w**, it was assumed on the basis of an uniform reaction mechanism.

To expand the synthetic utility of the present method, we decided to investigate other, little explored, applications of the

functionalized nitroamine adducts. In particular, it is known that nitro groups positioned β to an electron-withdrawing group can be eliminated and give alkenes on treatment with base.²⁴ Actually, when adduct **6x** (mixture *syn:anti* 75:25) was treated with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) at room temperature, the γ -amino α,β -unsaturated ester **14x** was, to our delight, cleanly produced in high yield and excellent enantioselectivity (Scheme 4a).²⁵ On the other hand, prior chromatographic separation of *anti*-**6x** from the *syn/anti* mixture and subsequent treatment with DBU afforded the same compound

- (21) For references on the topic, see: (a) Babine, R. E.; Bender, S. L. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1359–1472. (b) Richards, A. D.; Roberts, R.; Dunn, B. M.; Graves, M. Kay. *J. FEBS. Lett.* **1989**, 247, 113–117. (c) Maly, D. J.; Huang, L.; Ellman, J. A. *ChemBioChem* **2002**, 3, 16–37.

Scheme 3. Transformation of Aza-Henry Compounds into 1,2-Diamines**Scheme 4.** Base-Promoted Synthesis of γ -Amino α,β -Unsaturated Ester **14x****Scheme 5.** Formal Catalytic Enantioselective 2-Ethoxycarbonylvinylation of *N*-Acylimines

14x, from which the configuration of the *anti*-**6x** adduct could be inferred to be (*R,R*) (Scheme 4b). This assumption would indicate that the present catalytic aza-Henry reaction proceeds with almost perfect π -face selectivity over the azomethine compound.

Generalization of the base-promoted nitrous acid elimination process was successful for other nitroamine adducts **14h**, **i**, **m** (Scheme 5). Hence, this process represents an unprecedented entry

to highly enantiopure vinylogous amino acids,²⁶ which are effective modulators of secondary and tertiary structure in polypeptide chains,²⁷ constituents of important naturally occurring molecules²⁸ and versatile intermediates of structurally and biologically relevant compounds.²⁹ It is important to notice that the overall process, shown in Scheme 5, represents an olefin umpolung strategy³⁰ carried out in this case, under catalytic conditions³¹ and with good overall yield and selectivity.

Reaction Mechanism

The present aza-Henry reaction proceeds under non homogeneous reaction conditions and involves a concatenated sequence of steps which turn the full understanding of the reaction mechanism challenging. Despite this complexity, the combination of some experimental observations with performed

- (26) Access to these interesting compounds has traditionally relied on the olefination of α -amino aldehydes. See, for instance: (a) Gryko, D.; Chalko, J.; Jurczak, J. *Chirality* **2003**, *15*, 514–541. (b) Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121–1162. Also, see: (c) Kotkar, S. P.; Chavan, V. B.; Sudalai, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1001–1004.
- (27) For recent examples, see: (a) Bang, J. K.; Naka, H.; Teruya, K.; Aimoto, S.; Konno, H.; Nosaka, K.; Tatsumi, T.; Akaji, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10596–10599. (b) Grison, C.; Coutrot, P.; Geneve, S.; Didierjean, C.; Marraud, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10753–10764. (c) Baldauf, C.; Günther, R.; Hofmann, H.-J. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2573–2588.
- (28) (a) Fusetani, N.; Matsunaga, S.; Matsumoto, H.; Takebayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7053–7054. (b) Coleman, J. E.; Dilip de Silva, E.; Kong, F.; Andersen, R. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10653–10662. (c) Wolin, R. L.; Santillán, A., Jr.; Barclay, T.; Tang, L.; Venkatesan, H.; Wilson, S.; Lee, D. H.; Lovenberg, T. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4493–4509. (d) Swarna, V. M.; Undem, B. J.; Korlipara, V. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *17*, 890–894.
- (29) Peptide isosters: (a) Thoen, J. C.; Morales-Ramos, A. I.; Lipton, M. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4455–4458. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Landa, A.; Esnal, E.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4180–4186. (c) Broady, S. D.; Rexhausen, J. E.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, *1*, 1083–1094. Iminosugars: (d) Hulme, A. N.; Montgomery, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7649–7653. Glutamate receptors: (e) Oba, M.; Koguchi, S.; Nishiyama, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9359–9363. (f) Daunan, P.; Saint-Fuscien, C. D.; Acher, F.; Prèzeau, L.; Brabet, I.; Pin, J.; Dodd, R. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 129–133. (g) Dauban, P.; Saint-Fuscien, C. D.; Dodd, R. H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7589–7600. Amino acids: (h) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301–6311. (i) Jumnah, R.; Williams, J. M. J.; Williams, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6619–6622. (j) Bower, J. F.; Jumnah, R.; Williams, A. C.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1411–1420. (k) Burgess, K.; Liu, L. T.; Pal, B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4758–4763. Alkaloids: (l) Magnus, P.; Lacour, J.; Coldham, I.; Mugrager, B.; Bauta, W. B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11087–11110. (m) Trost, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1173–1094. Carbohydrate derivatives: (n) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 444–458.
- (30) For reviews on the topic, see: (a) Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 639–649. (b) *Unpoled Synthons*; Hase, T. A., Ed.; John Wiley: New York, 1987.
- (31) To the best of our knowledge, base-promoted elimination of nitrous acid to afford alkenes has only been employed in combination with racemic transformations: Michael addition to ethyl β -nitroacrylate: (a) Patterson, J. W.; McMurry, J. E. *Chem. Commun.* **1971**, 488–489. Henry and Michael reactions of nitroalkanes: (b) Seebach, D.; Hoekstra, M. S.; Protschuck, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1977**, *16*, 321–322. (c) Mori, K.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2935–2944. (d) Ballini, R.; Fiorini, D.; Palmieri, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7027–7029. (e) Bakuzis, P.; Bakuzis, M. L. F.; Weingartner, T. F. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2371–2374. (f) Ballini, R.; Bosica, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4213–4222. Alkylation of nitroesters: (g) Seebach, D.; Henning, R.; Mukhopadhyay, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 1705–1720. Diels-Alder reactions: (h) Danishefsky, S.; Prisybilla, M. P.; Hiner, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2918–2920.
- (32) For related proposals involving catalytic PTC reaction conditions, see: Mannich reaction: ref 15b; Strecker reaction: Herrera, R. P.; Sgarazi, V.; Bernadi, L.; Fini, F.; Pettersen, D.; Ricci, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9869–9872.

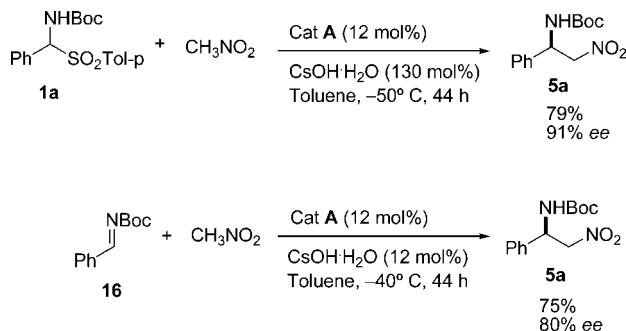
(22) Due to some discrepancy in the absolute value of the optical rotation, relative configuration was confirmed by X-ray crystal structural analysis of adduct **6x**.

(23) For adduct **12**, see: (a) Merino, P.; Lanaspá, A.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2381–2401. For adduct **13**, see: (b) Arrowsmith, R.; Carter, K.; Dann, J. G.; Davies, D. E.; Harris, J.; Morton, J. A.; Lister, P.; Robinson, J. A.; Williams, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 755–757.

(24) Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: New York, 2001; pp 218–230.

(25) Transformation of **14x** into the corresponding known γ -amino α,β -unsaturated acid **15** allowed the determination of the absolute configuration (see Supporting Information). The enantiomeric purity was determined by HPLC.

Scheme 6. Enantioselective Aza-Henry Reaction between Nitromethane and (a) α -Amido Sulfone, under PTC Conditions, and (b) Preformed *N*-Acyl Imine



quantum calculations allowed us to propose a general reaction scheme wherein the role played by the reactants, the added base, and the catalyst, as well as a plausible stereochemical model for the transfer of chirality, can be identified as described below.

Experimental Observations. A primary observation was that the reaction outcome is essentially identical, as shown in Scheme 6, whether we started from the α -amido sulfone **1a** or the corresponding preformed *N*-acyl imine **16**. Accordingly, imine formation from the respective α -amido sulfones apparently takes place in an independent event that precedes the aza-Henry reaction and the evolving sulfinate salts have not influence in the latter process. On the other hand, NMR monitoring of the reaction mixture of **1a** at different degrees of reaction conversion revealed no peaks corresponding to the *N*-acyl imine intermediate. The absence of appreciable amounts of *N*-acyl imine intermediate along the course of the reaction appears to indicate that base-promoted generation of imine proceeds slower than the subsequent imine consumption via carbon–carbon coupling (aza-Henry reaction).

A third experimentally supported important conclusion is that the OH^- anions present in the reaction mixture are not by their own the responsible of imines formation from α -amido sulfone precursors. Instead, the base-promoted conversion of starting α -amido sulfones into the *N*-acyl imines can be ascribed to an organic base generated in the environment, most likely nitronate anion, based on the following two observations: (1) treatment of α -amido sulfone **1a** with 1.3 equiv of CsOH in the presence of ammonium salt **A** (12 mol%) in toluene as solvent at -50°C for as long as 44 h did not produce any appreciable reaction, and starting **1a** was recovered unaltered; (2) neither reaction was observed when **1a** was treated with CsOH (1.3 equiv) and nitroethane in toluene at -50°C in the absence of catalyst **A**. So, both nitroalkane and catalyst **A** are required for imine generation. We postulate the general reaction scheme represented in Figure 2.³² Thus, the initially originated nitronate anion will be the actual base that promotes elimination of sulfinic acid from α -amido sulfones to render the intermediate *N*-acyl imines. Direct implication of nitronate anion in imine formation is further sustained by the fact that when more acidic nitroalkanes such as methyl 2-nitroacetate are involved, the aza-Henry reaction takes place sluggishly (15% conversion after 44 h). This slowness could be ascribed to the lower basicity of the corresponding nitronate anion in this particular case. Steric effects, which could be invoked as the source of the lower reactivity of methyl 2-nitroacetate, are ruled out since 2-nitropropane, which bears similar steric congestion, but displays lower acidity, gave the aza-Henry reaction satisfactorily (>95% conversion after 44 h). In addition, it was observed that the

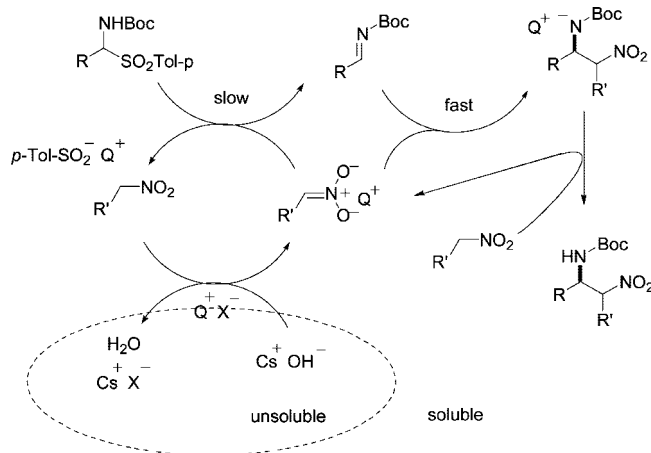


Figure 2. General scheme for the aza-Henry reaction involving α -amido sulfones under PTC conditions.

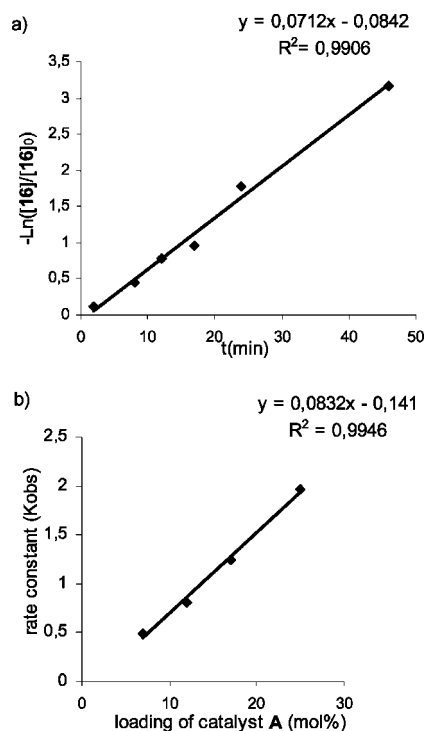


Figure 3. Kinetic studies on the aza-Henry reaction of **16** with nitromethane under (a) pseudoconstant concentration of nitromethane and (b) variable loading of catalyst **A**.

outcome of the aza-Henry reaction is independent of the excess amount of CsOH employed, which secures high reproducibility irrespective of the amount of inorganic salt added.

Kinetic Studies. To obtain further information about the reaction mechanism, we carried out kinetic studies on the aza-Henry reaction. The parameters of the reaction between imine **16** and nitromethane catalyzed by **A** were determined by monitoring the consumption of phenyl *N*-Boc imine **16** by ^1H NMR. In the first set of experiments (Figure 3a), the reaction order in phenyl *N*-Boc imine **16** was established by using a large excess of nitromethane (15 equiv) and 12 mol % of catalyst. Plotting in $-\ln([\mathbf{16}]/[\mathbf{16}]_0)$ versus time gave a straight line ($R^2 = 0.9906$), which indicates first-order dependence in the imine. The reaction order in catalyst **A** was established by

determining the kinetic rate constants (k_{obs}) at various catalyst concentrations (7, 12, 18, and 25 mol %). Plotting of k_{obs} versus the catalyst loading gave also a straight line for *N*-benzylquininium chloride **A** ($R^2 = 0.9946$, Figure 3b), indicating the first-order dependence in catalyst. Unfortunately, the reaction order in nitromethane could not be determined using this methodology due to experimental constraints such as the relatively high volatility of nitromethane and the low solubility of the reaction product in the reaction media which diffculted the measurement of the actual consumption of nitromethane (or actual formation of coupling product).³³ However, for the subsequent quantum calculations, we assumed that the C–C coupling step in the aza-Henry reaction is unimolecular with respect to each reactant (imine and nitrocompound) and catalysts.

Given the above results, the next questions that we addressed were to establish the role of the free hydroxyl group of catalyst **A** for reaction activity and the origin of the high π -facial selectivity with the present catalytic system. For example, we have experimentally shown that the free hydroxyl group in the catalyst **A** plays a key role in substrate activation because the corresponding *O*-benzylated derivatives **D** and **E** displayed a significant lower catalytic activity (typical conversions under 10%) in the reaction with nitromethane. These results suggest that the catalyst exhibits dual functions and that the free OH group participates in the activation of one or both substrates by hydrogen bonding (H–B). The fact that the addition of nitromethane to *N*-Boc imine under phase transfer conditions produced a similar result to that obtained starting from the corresponding α -amido sulfone, Scheme 6, aimed us to study computationally the reaction involving already formed imine. Our first goal was to understand the structure of the possible hydrogen-bonded reactant complexes and the participation of the OH during the transition state of the reaction.

Computational Methods. For the initial model studies, all structures were optimized using the functional B3LYP³⁴ and the 6-31G* basis sets as implemented in Gaussian 03.³⁵ All energy minima and transition structures were characterized by frequency analysis. The energies reported in this work include zero-point vibrational energy corrections (ZPVE) and are not scaled. The stationary points were characterized by frequency calculations to verify that they have the right number of negative eigenvalues. The intrinsic reaction coordinates (IRC)³⁶ were followed to verify the energy profiles connecting each TS to the correct associated local minima. Charge transfers and atomic charges were calculated within the natural bond orbital (NBO) analysis.³⁷ For the enantioselectivity studies, a preliminary search was conducted with the D95V basis set and the most favored structures were reoptimized at B3LYP/6-31G* level. Single point calculations were performed at a higher B3LYP/6-311++G**/B3LYP/6-31G* level to obtain more accurate energies of the most relevant structures. The single-point calculations with the self-consistent reaction field (SCRF) based

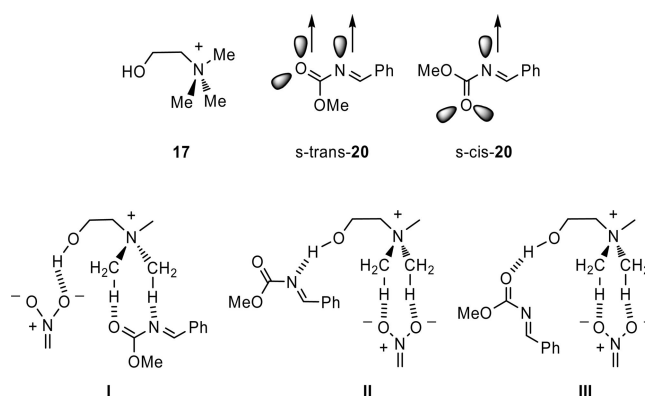


Figure 4. Representation of computational models **17** and **20**, and three possible ternary complexes, showing distinct hydrogen bond networks.

on the IEF-PCM³⁸ solvation model (toluene $\epsilon = 2.378$) were carried out at B3LYP/6-311++G** level on the previously optimized structures.

Coordination of the Reactants with the Catalyst. Model Studies. We set out to study computationally the mode by which the catalyst and the reacting nitro compound and *N*-acyl imine substrates interact (Figures 4 and 5). For optimizing computational time, the rather large catalyst molecule **A** was substituted with the hydroxyethyl trimethyl ammonium cation **17**, which bears the OH and the ^+NCH groups linked by an ethylene spacer. This minimal catalyst model comprises the most salient structural elements of the real catalyst **A**. On the other hand, among the reactant nitro compounds, both nitromethane **18** and its deprotonated form **19** were considered, whereas *N*-methoxycarbonyl imine **20** was selected as the iminic component instead of the larger tert-butoxycarbonyl analog. From a preliminary examination of the structures of these four molecular entities **17–20**, several features can be inferred: (1) catalyst **A** and its model **17** show two sites with high H-bonding donor ability, an O–H and a $^+\text{N–C–H}$ site;³⁹ (2) Both nitroalkanes and their conjugate bases (nitronates) bear strongly coordinating N–O $^-$ groups; (3) *N*-acyl imines can act as Lewis bases through either the N or the carbonyl O atom; (4) *N*-acyl imines can exist in either s-cis (cisoid) or s-trans (transoid) conformations. We first addressed the conformational issue. Although both s-trans and s-cis conformations bear similar energies in the isolated form, the complexation with a multiple hydrogen bond donor like **A** or model **17** appears to fit better in the s-trans form, which has two H-bond acceptor atoms (O, N) pointing toward the same site (Figure 4); conversely, the O and N atoms of the s-cis form point in opposite directions and their simultaneous coordination to a local multiple H-bond donor site seems less effective. In fact, the calculated energy for the **17:20** complex is about 3.6 kcal/mol lower for the s-trans conformer (see Supporting Information for full data). Accordingly, only s-trans conformations were considered in the subsequent studies. On the basis of the aforementioned structural features, several

(33) Substrate solubility constraints were found during kinetic studies of a thiourea-catalyzed Michael reaction to unsaturated imides. See: (a) Inokuma, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9413–9419.

(34) (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652. (c) Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974–12980.

(35) Frisch, M. J.; *Gaussian 03*, revision D.03; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004.

(36) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523–5527.

(37) (a) Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735–746. (b) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899–926.

(38) (a) Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032–3047. (b) Cossi, M.; Barone, V.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *286*, 253–260. (c) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cancès, E. *J. Mol. Struct. (Theorchem)* **1999**, *464*, 211–226.

(39) $\text{Me}_3\text{N}^+-\text{CH}\cdots\text{O}=\text{C}$ hydrogen bonds have been reported to be the strongest hydrogen bonds of the type $\text{C–H}\cdots\text{O}=\text{C}$ known to date: Cannizaro, C. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7163–7169.

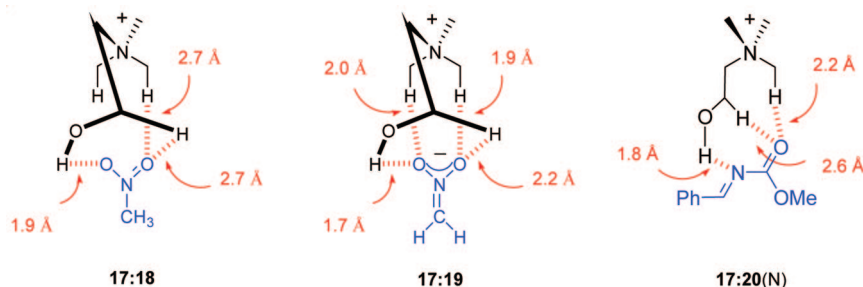
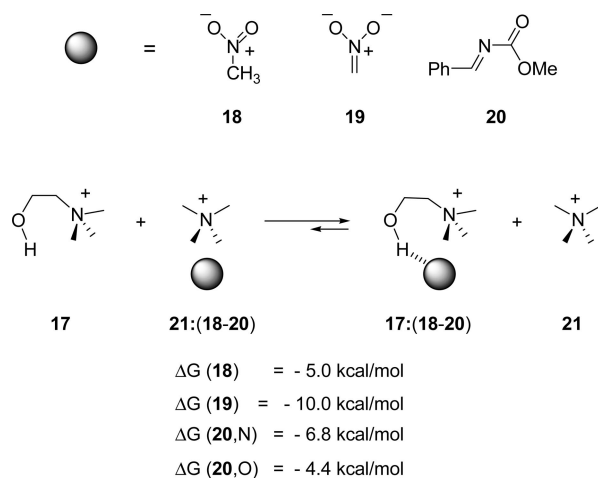


Figure 5. Geometries of the hydrogen bonding complexes **17:18**, **17:19**, and **17:20(N)**.

Scheme 7. Hydrogen Bonding Complexes between **17** or Tetramethylammonium Cation (**21**) and the Different Substrates



competitive H-bonding patterns⁴⁰ can be conceived as representations of the complexes formed among the catalyst and the two components of the reaction, three of which are shown in Figure 4 as simplified models **I**, **II**, and **III**. Although the straightforward comparison of the stability of ternary complexes **I–III** (Figure 4) would be a plausible starting point of the study, attempts to do so are met with failure. Several undesired interactions arising from the flexibility of model **17** and from the presence of polar substituents in both reactants and in **17** led to a high conformational ambiguity and many disperse minima were located, making very difficult the direct evaluation of their binding affinities (see Supporting Information for details and structures).

Accordingly, we carried out alternative calculations aimed at estimating the relative binding energy of the catalyst O–H to either of the reacting species. As shown in Scheme 7, the relative binding energies of complexes **17:18**, **17:19**, **17:20 (N)**, and **17:20 (O)** were computed by comparison of the preferential complexation of the different substrates (nitromethane (**18**), nitronate anion (**19**), and imine (**20**)) to the hydroxylated tetramethylammonium cation (**17**) or tetramethylammonium cation (**21**). For substrate **20**, two distinct complexes were considered: one with N as the coordinating atom **20 (N)** and a second one with the carbonyl O as the coordinating atom **20 (O)**. The computed Gibbs energy variations for the four equilibria were all negative, indicating that the four reactants

Table 5. Charge Distribution and H–B Distances of the Ternary Complexes, Transition States, and Final Adducts, Computed at B3LYP/6-31G*

stationary point	electrostatic charge (e [−]) ^a			total charge (e [−]) ^b		distance (Å)	
	O (NO ₂)	N (imine)	O (imine)	19	20	OH...X	N ⁺ CH...O
17:18	−0.38	—	—	+0.05	—	1.89 ^c	—
17:19	−0.64	—	—	−0.80	—	1.67 ^c	—
17:20(N)	—	−0.55	−0.70	—	+0.06	1.81 ^d	—
TS_I	−0.53	−0.64	−0.70	−0.48	−0.38	1.76 ^c	2.23 ^f
TS_{II}	−0.53	−0.66	−0.66	−0.54	−0.30	1.82 ^d	2.14 ^g
TS_{III}	−0.54	−0.63	−0.73	−0.57	−0.30	1.81 ^e	2.04 ^g
F_I	−0.40	−0.78	−0.78	−0.04	−0.83	1.96 ^c	2.09 ^f
F_{II}	−0.39	−0.81	−0.77	−0.04	−0.80	1.85 ^d	2.60 ^g
F_{III}	−0.40	−0.75	−0.81	−0.05	−0.81	1.69 ^e	2.36 ^g

^a Charge of the corresponding atom. ^b Total charge of the nitronate fragment (**19**) or the imine fragment (**20**) of the structure. ^c X = O (nitro). ^d X = N (imine). ^e X = O (imine). ^f Refers to the shortest N⁺CH...O=C bond. ^g Refers to the shortest N⁺CH...O₂N bond.

18–20 bind stronger to the hydroxylated cation **17** than to **21**. Thus, the relative magnitude of ΔG at equilibrium can be taken as a measure of the relative strength of the hydrogen bond in each complex. We found that the hydrogen bonding stabilization energy is maximal for the nitronate **19** (**17:19**, 10.0 kcal/mol) and the preferred binding site of imine **20** is the nitrogen atom (6.8 kcal/mol) vs the oxygen atom (4.4 kcal/mol). From these data, it can be inferred that type **I** ternary complex (Figure 4) is formed preferentially over types **II** or **III** prior to reaction. In addition, deprotonation of nitromethane by the pertinent base in the presence of the catalyst's OH is greatly favored as a much stronger hydrogen bond is formed with nitronate **19** than with neutral nitromethane (**18** (5.0 kcal/mol binding energy difference). This differential behavior of nitromethane and its nitronate anion is in agreement with the computed negative charge that develops on the two oxygens upon deprotonation, which markedly increases from −0.38e in nitromethane (**17:18**) to −0.64e in nitronate (**17:19**) (Table 5).

The significant differences of the computed H–B distances are consistent with the above statements (Figure 5). For instance, the O–H...O₂N bond length is larger in **17:18** (1.9 Å) than in **17:19** (1.7 Å), and the N⁺CH...O₂N interactions are also stronger in nitronate complex **17:19** (1.9 Å, 2.0 Å)⁴¹ than in **17:18** (2.7 Å, 2.7 Å). The bonding distances of the corresponding H–B detected in complex **17:20 (N)** (Figure 4) are shorter than those of complex **17:18** but longer than those of **17:19**. These data indicate that imine **17:20 (N)** is complexed to the catalyst stronger than nitromethane does but weaker than nitronate does.

Calculations were also carried out introducing the solvent effects, but the results for the four equilibria depicted in Scheme

(40) For previous theoretical studies dealing with organocatalytic reactions where the catalyst exhibits two competitive H-bond donor sites, see: (a) Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Papai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151–13160. (b) Hammar, P.; Marcelli, T.; Hiemstra, H.; Himo, F. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2537–2548.

(41) This findings are in agreement with the reported data about the strength of hydrogen bonds of the type Me₃N⁺–CH...O=C, see ref 39.

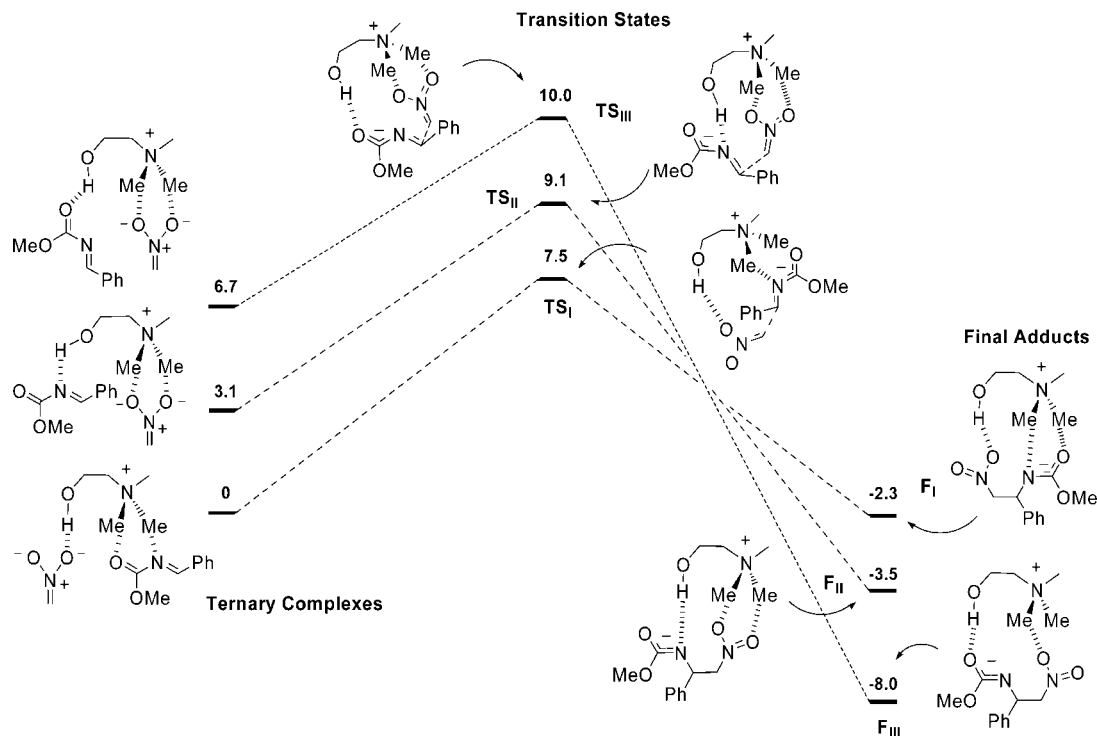


Figure 6. Energy diagram for the three computed pathways (TS_I, TS_{II}, and TS_{III}) in the aza-Henry reaction. Values correspond to free Gibbs energies and are given in kcal/mol.

7 were similar to those obtained in the gas phase. The fact that all computed species have similar electrostatic character may help to cancel the destabilizing effects of the charges at both sides of the equilibrium in the gas phase.

Reaction Transition States. Transition states were computed for the three different reaction models, **I**, **II**, and **III** as shown in Figure 6. TS_I is the lowest in energy, whereas TS_{II} and TS_{III} are 1.6 and 2.5 kcal/mol above in energy, respectively, which correspond to a reaction rate difference of ca. 15-fold slower for TS_{II} and ca. 100-fold slower for TS_{III}. Thus, as happens in the starting ternary complexes, the most stable TS is that with the catalyst's OH group linked to the nitro group, and the imine component linked through H-bond to the ⁺NCH site of the catalyst. The prevalence of this H-bond sequence over other possible sequences is also in agreement with the electronic charge distribution in the TS. Natural population analysis (Table 5) shows that the formation of the C–C bond is accompanied by a charge transfer from the nucleophile to the electrophile, although this transfer is not enough to remarkably weaken the interaction between the OH and NO₂ groups in TS. Monitoring of net electrostatic charge on the oxygen atoms of the NO₂ group when moving from the initial complex **I** to TS_I and final adduct **F_I** shows that most of the initial charge (−0.64e) is retained in TS (−0.53e). With respect to the charge evolution on the N atom of the imine compound, it goes from −0.55e in the complexed imine to −0.66e in TS_I. In addition, due to the early character of TS_{II} and TS_{III},⁴² the amount of net charge transfer is smaller in TS_{II} (0.26e) and TS_{III} (0.23e) than in TS_I (0.32e). The overall view is that the transition structures and their binding affinities resemble those of the initial ternary complexes rather than the final adducts (Figure 6).

Final Adducts. The most stable complex corresponds to **F_{III}** (Figure 6), which shows the catalyst's OH bonded to the

carbamate oxygen. On the other hand, charge transfer from the nitronate to the imine is essentially completed (ca. 0.80e), thus the carbamate oxygen in adducts bears most of the negative charge (−0.81e in **F_{III}**) and the charge in NO₂ oxygen atoms reduces back to the standards of neutral nitroalkane (−0.40e). In **F_I**, the OH⋯O₂N bond is much weaker (1.96 Å) than the OH⋯O_{imine} bond in **F_{III}** (1.69 Å), which is at its maximum strength. The energy difference between **F_I** and **F_{III}** is very large, 5.7 kcal/mol in favor of **F_I** (5.7 kcal/mol also in toluene). Nonetheless, this preference may represent a further advantage for the catalyst turnover and for the completion of the reaction, because upon protonation of the carbamate, the weak interaction between neutral NO₂ group and catalyst's OH group would facilitate the final decomplexation of the adduct or its displacement by a new molecule of incoming nitromethane. Later on, solvent effects were introduced and computation of the transition states carried out once again. However, no significant change was obtained with TS_I being the most favorable and TS_{III} the less favorable (ΔΔG[‡] = 2.5 kcal/mol).

Enantioselectivity. The next issue to be addressed was the origin of the enantioselectivity of the process. For this purpose, the results from the model study represented in Figure 6, which involves TS geometries TS_I, TS_{II}, and TS_{III}, were considered as starting point with two modifications: now the full chiral catalyst **A**, instead of the model **17**, and *N*-Boc imine⁴³ **16** were considered as the intervening components. For each sort of transition states, the search of the most favorable conformations of the catalyst **A** was taken, from which four main arrangements

(42) Forming bond C–C distances, TS_I: 2.18 Å; TS_{II}: 2.33 Å; TS_{III}: 2.39 Å.

(43) Because *N*-Boc imines show some preference for *s*-cis/cisoid conformation in the ground state, TS involving *N*-Boc imines with the O=C–N=C system in their *s*-cis conformation were also calculated. However, the latter lie around 5 kcal/mol higher in energy than the corresponding *s*-trans TS, very likely due to the steric interference between the *t*-butyl and the catalyst bicyclic skeleton in the TS. See Supporting Information for more details.

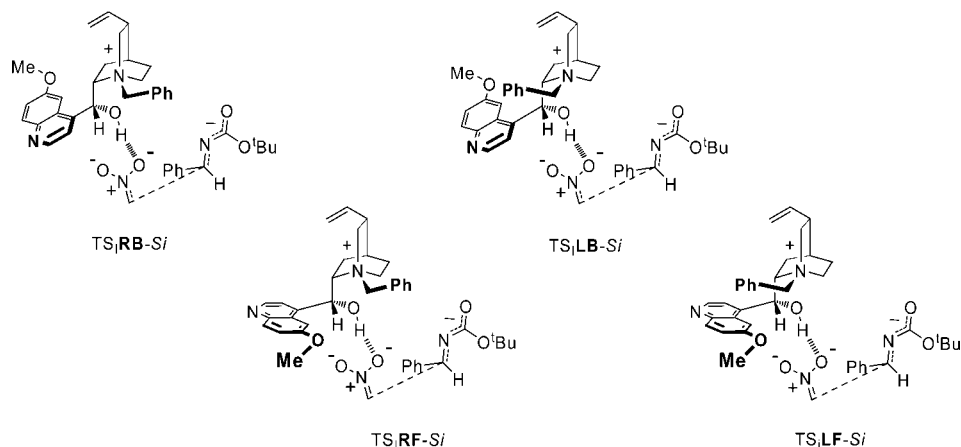


Figure 7. Representation of the transition state geometries corresponding to the attack of nitromethane to the *Si* face of the imine (according to a **TS_I** type process). Secondary hydrogen bonds between imine and N⁺CH hydrogens have been omitted for clarity.

Table 6. Transition State Energies and Relative Contribution Percentages of the **TS_I** Structures at Different Computational Levels

entry	TS	$\Delta\Delta E^{\ddagger a}$		$\Delta\Delta G^{\ddagger a}$		6-311++G** ($\Delta\Delta E^{\ddagger b}$)		PCM (toluene) ^c	
1	TS _I RF -Si	0 ^d (0) ^e	94.9% ^f	0 ^d	84.3% ^f	0 ^d	92.9% ^f	0 ^d	91.5% ^f
2	TS _I RB -Si	2.5 (2.6)	1.4	2.1	2.6	2.9	0.7	2.0	3.2
3	TS _I LF -Si	2.8 (2.6)	0.9	1.5	6.6	1.9	3.7	2.4	1.7
4	TS _I LB -Si	2.9	0.7	2.4	1.5	2.9	0.7	2.5	1.5
5	TS _I RF -Re	2.3 (2.2)	2.1	1.7	4.9	2.4	1.7	2.9	0.7
6	TS _I RB -Re	5.1	<0.1	4.3	0.1	4.0	0.1	3.1	0.5
7	TS _I LF -Re	6.2	<0.1	5.2	<0.1	4.5	<0.1	3.4	0.3
8	TS _I LB -Re	4.8	<0.1	4.5	<0.1	4.2	0.1	3.0	0.6
9	ee (%) ^g		95.8 (R)^g		89.9 (R)^g		96.1 (R)^g		95.8 (R)^g

^a Energies in kcal/mol computed at B3LYP/D95V level. ^b Single-point activation energy ($\Delta\Delta E^{\ddagger}$) at B3LYP/6-311++G**//B3LYP/D95V. ^c Single-point activation energy at B3LYP/6-311++G** level with the SCRF method based on PCM solvation model (toluene $\epsilon = 2.379$). ^d Energies in kcal/mol as the relative difference ($\Delta\Delta E^{\ddagger}$ or $\Delta\Delta G^{\ddagger}$) to the lowest one in each column (**TS_IRF-Si**). ^e In parenthesis, relative energies of the structures optimized at B3LYP/6-31G*. ^f Percentage of contribution of each transition state in the reaction according to the Eyring equation and Boltzmann distribution equation. Each column adds up to 100%. ^g Enantiomeric excess computed as $\Sigma\text{entries}(1-4) - \Sigma\text{entries}(5-8)$ in each column.

arose, depending on the back (**B**) or front (**F**) orientation of the quinoline ring and the left (**L**) or right (**R**) orientation of the benzyl group (Figure 7). Additional variation arises from considering either of the two oxygen atoms of the nitro group and a *Si* or *Re* approach of the imine component, which led to a total of 16 transition state geometries of the **TS_I** type that were computed. For the remaining **TS_{II}** and **TS_{III}** type geometries, two additional sets of 8 structures each were considered in this study. The large number of atoms implied (98) in each transition state make the extensive conformational search employing triple- ζ basis set prohibitive in terms of computational cost. The preliminary search was thus conducted with the shorter D95V basis set, and the most relevant structures were further optimized at the 6-31G* level.

Among the transition structures of the **TS_I**-type, **TS_IRF-Si** (entry 1, Table 6) is the lowest-lying in energy at both D95V and 6-31G* computational levels and is taken as reference (0) for the energies of the rest of structures in Table 6. Thus, the **RF** arrangement of substituents in the catalyst (benzyl group to the right and methoxy-quinoline group to the front) is preferred over the other orientations by at least 1.5 kcal/mol. According to the Eyring equation and the Boltzmann distribution equation, **TS_IRF-Si** accounts for 85–95% of the reactivity of the reaction depending on the computational variable considered ($\Delta\Delta E^{\ddagger}$ or $\Delta\Delta G^{\ddagger}$) or the introduction of larger basis sets and solvent effects (Table 6). The preferred *Si*-face attack is in accordance with the experimentally encountered formation of the *R*-configured product, and the comparison of the relative energies of all **TS_I**-type structures predicts an enantiomeric

Table 7. Transition State Energies and Relative Contribution Percentages for the Aza-Henry Reaction through Binding Types **II** and **III**, Computed at the B3LYP/D95V Level

entry	transition state	TS_{II} (OH...N=C)		TS_{III} (OH...O=C)	
1	TS_IRF-Si	0.1 ^a	43.1% ^b	1.7 ^a	4.8% ^b
2	TS_IRB-Si	2.7	0.6	2.3	1.8
3	TS_ILF-Si	3.4	0.2	3.2	0.3
4	TS_ILB-Si	3.4	0.2	4.6	<0.1
5	TS_IRF-Re	0	55.3	0	82.0
6	TS_IRB-Re	3.3	0.2	1.3	9.2
7	TS_ILF-Re	2.9	0.4	2.2	1.8
8	TS_ILB-Re	4.2	<0.1	4.2	0.1
9	ee (%) ^c	12.0 (S)^c		86.1 (S)^c	

^a Energies in kcal/mol as the relative difference ($\Delta\Delta E^{\ddagger}$) to the lowest one in each column. ^b Percentage of participation of each transition state in the reaction according to the Boltzmann equation. Each column adds up to 100%. ^c Enantiomeric excess computed as $\Sigma\text{entries}(1-4) - \Sigma\text{entries}(5-8)$ in each column.

excess of 90–96% (entry 9, Table 6), which is in good agreement with the experiments. Noteworthy, reoptimization of the most favored structures at B3LYP/6-31G* level of theory did not alter significantly their geometries and relative energies (Table 6, entries 1–3, 5, data in parentheses).

Meanwhile, a similar analysis of the transition structures wherein the catalyst-OH is H-bonded to the imine (**TS_{II}** and **TS_{III}**, Table 7) leads to completely different results. In both cases, the **TS_{RF}-Re** structure, which yields the wrong *S* enantiomer, is the lowest in energy and is taken as 0. When the OH group is H-bonded to the nitrogen atom (**TS_{II}**), the energy

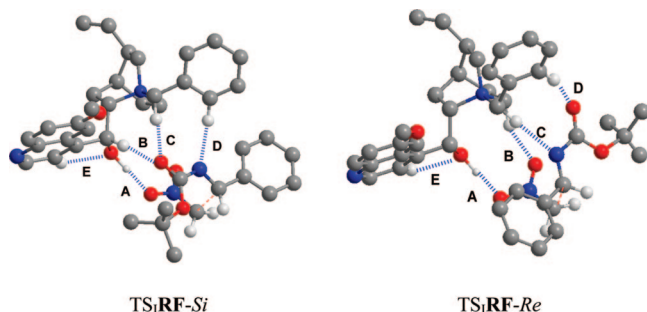


Figure 8. Structures of the two transition states lowest in energy for the aza-Henry reaction through pathway **I** calculated at the B3LYP/6-31G* level of theory.

difference between $TS_{II}RF-Re$ (entry 5) and $TS_{II}RF-Si$ (entry 1) is minimal, and a quasi-racemic product is predicted (*S* enantiomer, 12% ee), whereas the computed ee in favor of the nonexperimental *S* enantiomer increases to 86% when the H–B is formed between the OH group and the oxygen atom of the imine. Thus, only binding mode **I** can explain the experimental enantioselectivity, which can be taken as a further proof of the $OH \cdots O_2N$ bonding during transition state.

The origin of the enantioselectivity might result from the balance of two opposite factors: on the one hand the positive interaction due to the H–B network between the different basic sites in the reactants with the OH and N^+-CH groups of the catalyst,⁴⁴ and on the other hand, the negative effect of the steric repulsion that arises in such bulky systems (i.e., the *t*-butyl group in the carbamate and the catalyst's bicyclic skeleton). The lowest-lying transition state ($TS_I RF-Si$, Figure 8) presents five relatively strong H–B interactions, considering only those whose bonding distances are shorter than 2.5 Å. The shortest interaction (**A**) appears between the OH and one of the oxygens of the nitro group (1.6 Å). Another three important interactions appear between the imine-carbamate and diverse CH groups of the catalyst: **B** (2.2 Å), **C** (2.0 Å), and **D** (2.3 Å). Besides, there is an intramolecular H–B in the catalyst between the oxygen and a C–H of the pyridine ring (**E**, 2.3 Å). The fact that tight H–B interactions may be formed between the three reacting components without compromising the steric congestion seems to be the reason for the preference of that TS. As shown in $TS_I RF-Si$ (Figure 8), when the imine approaches the nitronate offering the *Si* face for nucleophilic attack, the tert-butyl group points away from the catalyst's bicycle (toward the front of our view in Figure 8), thus avoiding contact with the catalyst's methylenes.

On the other hand, the preferred transition state forming the *S* enantiomer ($TS_I RF-Re$) presents a higher energy barrier ($\Delta\Delta G^\ddagger \approx 2$ kcal/mol). The number of productive H–B between the carbamate and the N^+CH groups is reduced to two (**C** = 2.3 Å and **D** = 2.1 Å), and both are weaker than the corresponding H–B in $TS_I RF-Si$. The steric factors also play a negative role in the *Re* approach, diffculting optimal H-bonding contact between carbamate and catalyst.

If we consider the other two binding types (TS_{II} and TS_{III}), and following a similar reasoning, formation of the wrong *S* enantiomer would be predicted. To get the *R* enantiomer, the imine must flip over, directing the tert-butyl group toward the most congested area ($TS_{II} RF-Si$, Figure 9), whereas in the *Re* face attack, tert-butyl group points to the empty front side of

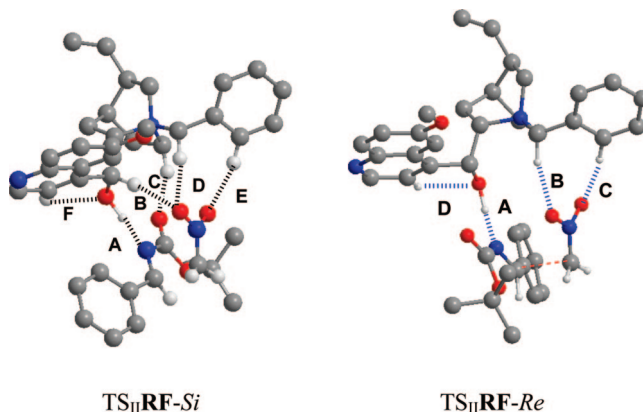


Figure 9. Structures of the two transition states lowest in energy for the aza-Henry reaction through pathway **II** calculated at the B3LYP/D95V level of theory

the model ($TS_{II} RF-Re$, Figure 9). This effect would lead to the wrong *S* enantiomer or to a *quasi*-racemic mixture of products (Table 7).

Conclusions

An efficient catalytic asymmetric aza-Henry reaction has been realized under phase transfer conditions. This direct aza-Henry reaction holds as interesting features the validity for both nonenolizable and enolizable aldehyde-derived azomethines and the tolerance of nitroalkanes, other than nitromethane, for the production of β -nitroamines. From a synthetic point of view, the methodology described implies a direct and efficient route for the asymmetric synthesis of precursors of differently substituted 1,2-diamines. More interestingly, a new asymmetric synthesis of γ -amino α,β -unsaturated esters has been realized through a catalytic, highly enantioselective formal addition of β -acryloyl anion equivalents to azomethines.

Kinetic studies reveal the present reaction to be first order with respect the *N*-acyl imine, generated *in situ* from the α -amido sulfone, and the catalyst. Computational calculations at the B3LYP/6-31G* level of theory indicate that the catalyst's OH group binds preferentially to the nitro group of the nucleophile and not the electrophilic *N*-acyl imine. This is in accordance with the larger amount of charge that the nitro group presents along the reaction as compared with the charge developed by the iminic oxygen and nitrogen atoms. Thus, an optimal TS can be depicted ($TS_I RF-Si$, Figure 8) that contains a hydrogen bond network that greatly contributes to the rigidity and stability of the complex and might be one of the reasons for the high enantioselectivity of the reaction. The computed enantiomeric excess of 90–95% favoring the *R* enantiomer is in good agreement with experimental observations.

Experimental Section

General Procedure for the Aza-Henry Reaction of Nitroalkanes with α -Amido Sulfones under PTC Conditions Employing Catalyst A. To a suspension of the corresponding α -amido sulfone **1** (0.5 mmol, 1 equiv) and *N*-benzylquininium chloride **A** (27 mg, 0.06 mmol, 0.12 equiv) in dry toluene (1.5 mL) at -50°C under a nitrogen atmosphere were successively added the corresponding nitroalkane (2.5 mmol, 5 equiv) and $\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (109 mg, 0.65 mmol, 1.3 equiv). The mixture was stirred at the same temperature for 44–54 h, then quenched with HCl (2 mL, 0.1 N), and extracted with CH_2Cl_2 (3×3 mL). The organic layer was washed with HCl (1×2 mL), dried over MgSO_4 ,

and concentrated under reduced pressure to give the crude product that was purified by flash column chromatography using mixtures of ethyl acetate/hexane as the eluent.

Acknowledgment. This work was financially supported by the University of the Basque Country (UPV/EHU) and Ministerio de Educación y Ciencia (MEC). Thanks are due to SGI/IZO-SGIker (UPV/EHU) for the generous allocation of computational resources. I.M.-M. thanks Gobierno Vasco for a predoctoral grant.

Supporting Information Available: Experimental details, analytical data and stereochemical proofs for all new com-

pounds, kinetic experiments, Cartesian coordinates of all computed stationary points, relative and absolute activation energies for all reactions, and complete ref 35. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JA800253Z

-
- (44) For X-Ray evidence of a H-bond network in a tetrabutyl ammonium cation, see: Reetz, M. T.; Hüette, S.; Goddard, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9339–9340.

