



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA.

INSTITUTO DE CIENCIAS

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

APLICACIÓN DE LIGANTES QUIRALES EN SÍNTESIS ORGÁNICA
ESTEREOSELECTIVA

TESIS

Presentada para obtener el grado de:

Doctor en Ciencias Químicas.

Presenta:

M.C. José Ulises Hernández Pareja

Director de Tesis:
Dr. Jorge R. Juárez Posadas
Profesor Investigador
Centro de Química
Instituto de Ciencias

Co-Director de Tesis:
Dr. Jaime Vázquez Bravo
Profesor Investigador
Universidad Politécnica
Metropolitana de Puebla

Diciembre de 2019.



BUAP

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este conducto la Comisión Revisora formada por el Dr. Joel Luis Terán Vázquez, Dr. David Miguel Aparicio Solano, Dra. Martha Virginia Sosa Rivadeneyra, Dra. Gabriela Huelgas Saavedra y la Dra. Nancy Romero Ceronio, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada **“Aplicación de ligantes quirales en síntesis orgánica estereoselectiva”**, que presenta el alumno **M.C. José Ulises Hernández Pareja** para obtener el grado de Doctorado en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los catorce días del mes de noviembre del año dos mil diecinueve.

ATENTAMENTE

Dr. Joel Luis Terán Vázquez

Dr. David Miguel Aparicio Solano

Dra. Martha Virginia Sosa Rivadeneyra

Dra. Gabriela Huelgas Saavedra

Dra. Nancy Romero Ceronio

Contenido

ABREVIATURAS.....	5
RESUMEN	7
I. INTRODUCCIÓN.....	8
II. ANTECEDENTES	13
II.1. Formación y apertura de ion aziridinium.....	15
III. OBJETIVO GENERAL.....	21
IV. OBJETIVOS PARTICULARES.....	22
V. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	23
V.1. Estudio de la apertura del ion aziridinium común <i>N,N</i> -dialquil con ácidos carboxílicos.....	24
V.1.I. CONCLUSIÓN.....	37
V.1.II. INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA DE APOYO SE ENCUENTRA DISPONIBLE EN ANEXO I:	38
V.1.III. PUBLICACIÓN: <i>Heterocycles</i> , 2018, 96, 219-232.....	38
V.2. Aplicación de 1,2-diaminas quirales en la reacción asimétrica de Henry.....	39
V.2.I CONCLUSIÓN.....	59
V.2.II. INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA DE APOYO SE ENCUENTRA DISPONIBLE EN ANEXO II:	
.....	60
ANEXO 1	61
1. Información general	61
2. Procedimientos experimentales y datos de caracterización de compuestos para los productos S-2 y 39a-s	61
3. Procedimientos experimentales y datos de caracterización de compuestos para los productos 40a y 40g	61
4. RMN de ¹ H y ¹³ C para S-2, 39a-s, 40a-g,42 y 45	61
5. RMN de ¹ H (crudo de reacción) para 49 y 50.....	61
ANEXO II	97
1. Información general	97
2. Procedimientos experimentales y datos de caracterización para los productos 51a-m	97
3. Procedimientos experimentales y datos de caracterización para los productos de la reacción asimétrica de Henry 52a-r 101.....	97
4. Procedimiento general para la reacción de Henry diastereoselectivo y datos de caracterización para el producto 53	97

5. Datos cristalográficos: Grafica de Thermal Ellipsoid para los compuestos 51a, 51b, 51c, 51d, 51f, 51g.....	97
6. RMN de ^1H y ^{13}C para las diaminas (51a-51l) y productos de tipo nitroaldol (52a-52r y 53)	97
7. Cromatogramas de HPLC de los productos de nitroaldol.....	97
8. HPLC cromatogramas de los productos de nitroaldol empleando los complejos quirales (S,S)-51i y (S,R)-51i para la reacción entre benzaldehído y nitrometano.	97
9. Efecto no lineal utilizando 51e/Cu(OAc) $_2$.H $_2$ O, (S,S)51e/Cu(OAc) $_2$.H $_2$ O y (S,R)51e/Cu(OAc) $_2$.H $_2$ O.....	97
10. Tabla S1: efecto no lineal usando el complejo 51e/Cu(OAc) $_2$.H $_2$ O.....	97
11. Copia del espectro de HRMS-FAB m/z: [M+2H] $^+$ para el complejo 51i/Cu(OAc) $_2$.H $_2$ O	97

ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo
AgClO ₄	Perclorato de plata
AgOAc	Acetato de plata
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CHCl ₃	Cloroformo
CbZ-NH ₂	Bencil carbamato
d	Doble
dd	Doble de dobles
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
eq.	Equivalentes
Et ₂ O	Éter etílico
EtOH	Etanol
h	Horas
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
MsCl	Cloruro de metansulfonilo
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
mL	Mililitro

mmol	Milimol
M.P	Materia prima
NaCl	Cloruro de sodio
NaN ₃	Azida de sodio
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NaCN	Cianuro de sodio
Et ₃ N	Trietilamina
ppm	Partes por millón
q	Cuadruple
r.d.	Relación diastereomérica
Rdto.	Rendimiento
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
sa	Señal ancha
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolécula
t	Triple
T.a.	Temperatura ambiente
Tf ₂ O	Anhídrido Triflico
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

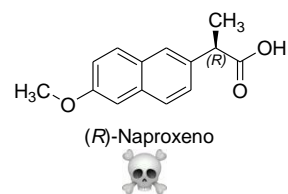
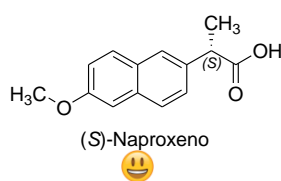
RESUMEN

El empleo de transformaciones enantioselectivas catalizadas por ligantes quirales ha atraído una considerable atención en síntesis asimétrica en los últimos años, esto debido a su versátil utilidad sintética, condiciones suaves y alta eficiencia en la generación de quiralidad. Se cree que los catalizadores quirales son cruciales para la reactividad y enantioselectividad requeridas. Por lo tanto, el diseño racional de ligantes quirales es el centro de prioridad del desarrollo de nuevas reacciones de catálisis asimétricas, lo que proporciona una vía para la síntesis asimétrica de productos naturales. Particularmente, los compuestos que contienen la funcionalidad de aminas β -sustituidas son el tema de estudio en varios campos científicos. Este tipo de compuestos químicos enantioméricamente puros son altamente utilizados en síntesis orgánica estereoselectiva, se caracterizan por ser eficientes inductores quirales; por lo que, han sido estudiados debido a su eficiencia en reacciones de adición enantioselectiva. En este proyecto de tesis se informa la preparación y caracterización de dos familias de aminas β -sustituidas ópticamente activas mediante reacción de apertura de anillo de un ion *N,N*-dialquil aziridinium común derivado de (2*R*)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol de una manera altamente regioselectiva y a través de una reacción en un solo paso (*one-pot reaction*), en rendimientos que varían del 87-98%. El método es simple, eficiente y es considerablemente más corto que otros enfoques sintéticos. Asimismo se reporta la aplicación de ligantes quirales (1,2-diaminas) en la síntesis asimétrica de Henry para la obtención de β -nitroalcoholes con rendimientos promedios del 99% y ee hasta del 99%. Esta clase de compuestos (β -nitroalcoholes) servirán como precursores para la síntesis de muchos compuestos de interés biológico.

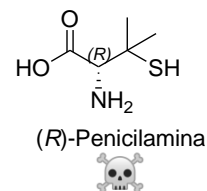
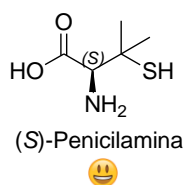
I. INTRODUCCIÓN.

Una de las áreas actuales más activas de la investigación química se centra en cómo sintetizar compuestos de forma selectiva, hoy por hoy, dentro de la química orgánica sintética, una de las líneas de investigación que genera mayor número de publicaciones es la preparación de compuestos enantioméricamente puros. Es por ello, que la síntesis asimétrica, también llamada síntesis quiral o enantioselectiva, ha sido ampliamente utilizada en las últimas décadas para introducir y/o favorecer una quiralidad deseada. Esta rama de la síntesis orgánica es de vital importancia en la síntesis de fármacos debido a que estos actúan en el organismo mediante diversos mecanismos metabólicos en donde receptores biológicos, reconocen preferentemente una única forma enantiomérica específica de las enzimas presentes en el proceso. En algunos casos, las dos formas enantioméricas pueden tener resultados drásticamente diferentes; por citar algunos ejemplos tenemos a los siguientes fármacos:

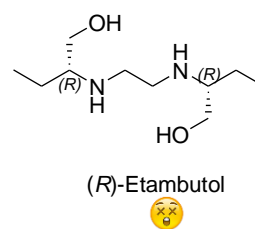
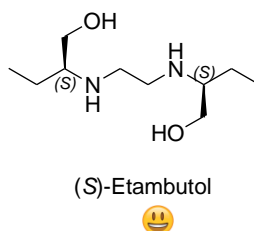
- (S)-Naproxeno es utilizado como fármaco para el tratamiento de la artritis mientras que el (R)-Naproxeno provoca envenenamiento del hígado.



- La actividad antiartrítica de la penicilamina reside en el enantiómero (S), mientras que la forma (R) es extremadamente tóxica.



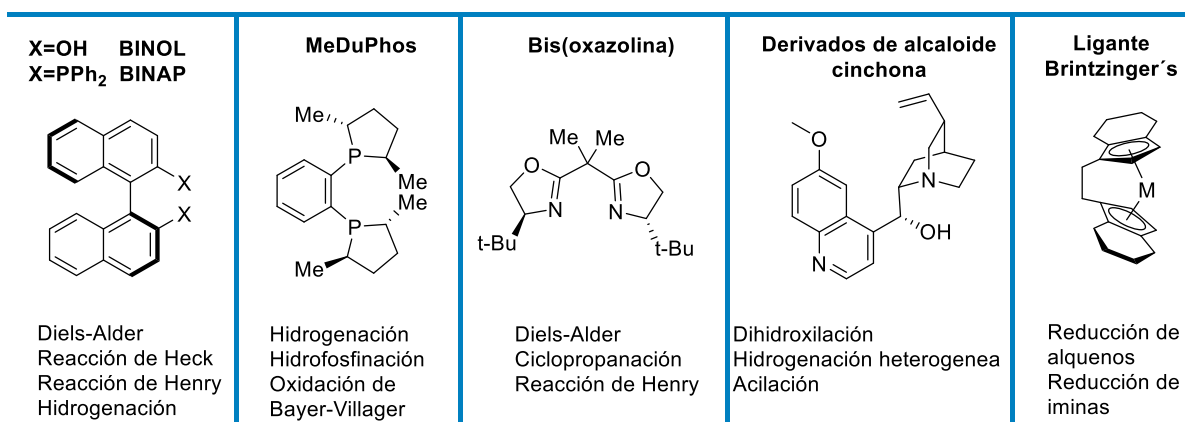
- La forma (S,S) del etambutol es un agente tuberculostático, pero la forma (R,R) causa neuritis óptica y puede conducir a la ceguera.



Con base en estos y otros ejemplos, es obvia la importancia de obtener compuestos enantioméricamente puros, debido a que la actividad biológica de las moléculas que contienen centros asimétricos depende de la quiralidad de dicha molécula.

Por esta razón, la síntesis orgánica moderna se ha enfocado en la síntesis asimétrica; esta se ha desarrollado en tres pilares: la biocatálisis, catálisis organometálica y organocatálisis. Estos pilares difieren entre sí según el tipo de catalizador utilizado para inducir la enantioselectividad de la reacción (enzimas, compuestos organometálicos y compuestos orgánicos respectivamente). Cada una de estas categorías se ha desarrollado con distinta intensidad a través de los años como una respuesta al requerimiento de catalizadores nuevos, más activos y selectivos para las transformaciones orgánicas de interés.

Por otro lado, la utilización de complejos de iones metálicos con ligandos orgánicos quirales es una de las estrategias más comunes para conseguir reacciones enantioselectivas. Así lo demuestra el espectacular incremento de publicaciones producidas en los últimos años.¹ El ligando quiral modifica la reactividad y selectividad del centro metálico de tal manera que uno de los dos posibles productos enantioméricos se forma preferentemente. Basado en este concepto, se han encontrado muchos ligantes quirales que catalizan diversas reacciones con una enantioselectividad impresionante, algunos ejemplos se muestran a continuación.¹ Esquema 1.



Esquema 1. Ejemplos de ligandos y catalizadores quirales privilegiados.

A pesar del progreso impresionante en este campo, el diseño de ligandos quirales adecuados para una aplicación particular sigue siendo una tarea formidable, por lo que la mejora y optimización de dichos ligantes siempre podría abrir una nueva era de variantes de catálisis asimétrica. En este sentido la elección de un ligando quiral apropiado es quizás

¹ T. P. Yoon; E. N. Jacobsen. *Science*. **2003**, 299, 1691.

lo más crucial, ya que su estructura es a menudo el resultado de la intuición o la casualidad basada en el conocimiento. El desarrollo de ligandos quirales novedosos y eficientes es el centro de atención de la catálisis asimétrica, esto desempeña un papel fundamental en la mejora de reacciones asimétricas catalizadas por metales eficientes. Específicamente los ligandos de tipo aminas β -sustituidas han generado gran interés en los últimos años debido a reportes en la literatura de ser eficientes inductores de quiralidad². A partir de esto, muchas aminas β -sustituidas han sido estudiadas debido a su eficiencia en reacciones de síntesis asimétrica. Algunos ejemplos de aminas β -sustituidas utilizadas en síntesis asimétrica se muestran a continuación. Figura 1.

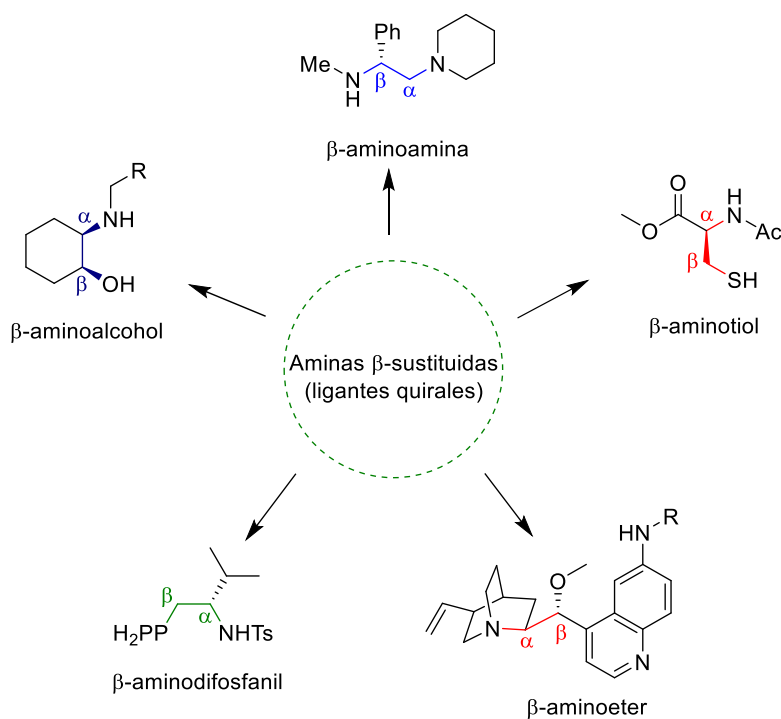


Figura 1: Ejemplos de aminas β -sustituidas utilizadas en síntesis enantioselectiva.

Particularmente, para poder acceder a este tipo de compuestos de tipo aminas β -sustituidas se ha reportado en la literatura su síntesis a partir de la formación y apertura de un ion aziridinium. Este tipo de iones se producen habitualmente *in situ* a partir de β -aminoalcoholes³.

² a) I. Schiffers; T. Rantanen; F. Schmidt; C. Bolm. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2320-2331. b) K. H. Yong; N. J. Taylor; J. M. Chong. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 21. c) C. E. Aroyan; A. Dermenci; S. J. Miller. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5784-5796. d) Y. Wu; L. Deng. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *35*, 14334-14337. e) H. Ni; W. Chan; Y. Lu. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 9344-9411.

³ T.-X. Metro; B. Duthion; D. G. Pardo; J. Cossy. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 89.

Los iones aziridinium son compuestos heterocíclicos de tres miembros que contienen un nitrógeno cargado positivamente y dos carbonos electrofílicos, los heterociclos de tres miembros como los tiiranos, aziridinas y epóxidos son sensibles al ataque nucleofílico debido a la tensión del anillo, sin embargo, los iones aziridinium al estar cargados positivamente en el átomo de nitrógeno, se proponen ser más reactivos que sus análogos heterociclos de tres miembros³. Figura 2.

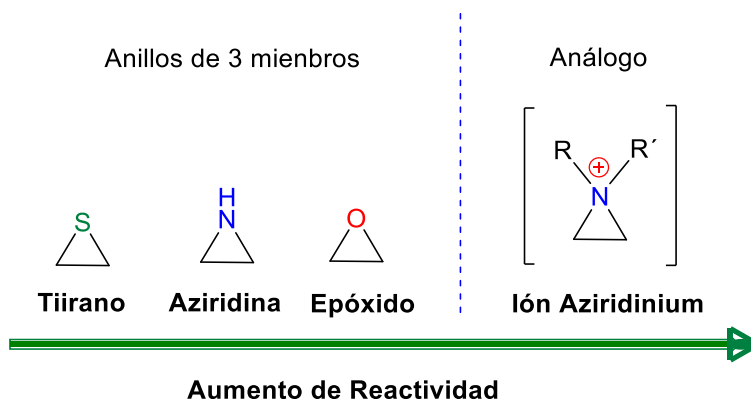


Figura 2. Reactividad de anillos heterociclos de 3 miembros.

Los iones aziridinium son reactivos intermediarios útiles para la síntesis de bloques de construcción enantioméricamente enriquecidos. Sin embargo, los iones *N,N*-dialquil aziridinium son relativamente poco utilizados en la síntesis de moléculas ópticamente activas en comparación con otros congéneres de anillos de tres miembros como aziridinas y epóxidos.

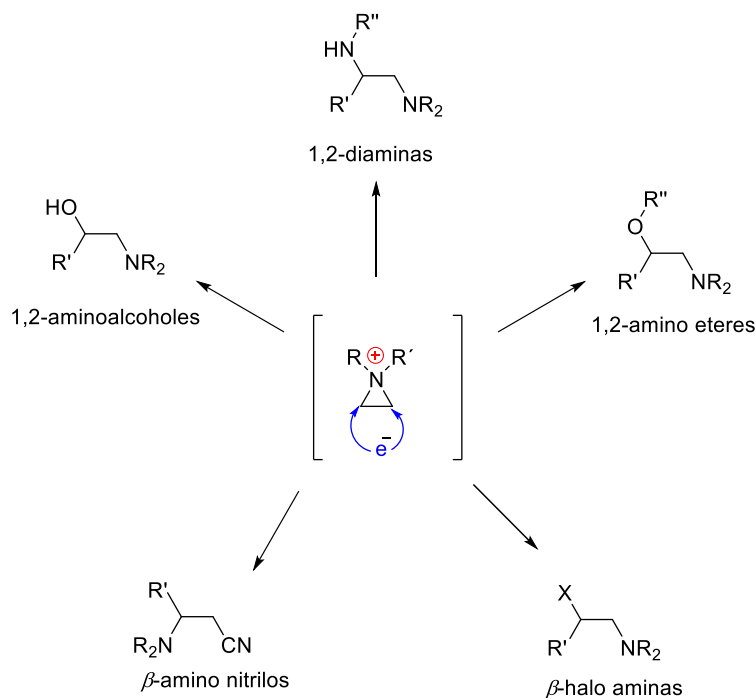
Este tipo de iones han recibido considerable atención como intermediarios reactivos en la síntesis asimétrica de productos naturales⁴, compuestos biológicamente activos⁵ y precursores en la síntesis orgánica⁶. Se ha reconocido la apertura anular nucleofílica de iones *N,N*-dialquilaziridinium como ruta sintética eficiente para generar una variedad de

⁴ a) I. Déschamps; D. G. Pardo; J. Cossy, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9082. b) P. S. Baran; N. Z. Burns. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3908. c) D. Tanner; P. Somfai. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 5657.

⁵ a) G. B. Jones; J. E. Mathews. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 93. b) D. M. Noll; T. M. Mason; P. S. Miller. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 277. c) E. B. Villhauer; W.-C. Shieh; Z. Du; K. Vargas; L. Ciszewski; M. Prasad, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9067.

⁶ a) T. Katagiri; M. Takahashi; Y. Fujiwara; H. Ihara, H. K. Uneyama. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7323. b) K. Weber; S. Kuklinski; P. Gmeiner. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 647. c) S. Y. Yun, S. Catak; W. G. Lee; Y. Kim; Y.-J. Ha. *Chem. Commun.*, **2009**, 2508. d) M. Catak; N. D'hooghe; V. V. Speybroeck, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 885.

aminas β -sustituidas que incluyen 1,2-diaminas⁷, β -aminoéteres⁸, β -haloaminas⁹ y β -aminonitrilos¹⁰. Esquema 2.



Esquema 2. Apertura de un ion aziridonio con varios nucleófilos.

Por lo tanto el diseño de nuevos ligantes de tipo aminas β -sustituidas abre una amplia gama de posibilidades para la síntesis de inductores de quiralidad versátiles para la síntesis asimétrica, ejemplo de esto son los compuestos de tipo 1,2-diamina que han demostrado presentar buena enantioselectividad en la síntesis asimétrica de Henry, la cual es catalizada eficientemente por complejos de cobre (II) con ligandos nitrogenados¹¹; de aquí la importancia y el interés del estudio de aminas β -sustituidas quirales y su aplicación en síntesis orgánica asimétrica en el presente trabajo de tesis.

⁷ a) S. E. Sousa; P. O'Brien. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4885. b) S. E. Sousa; P. O'Brien; P. Poumellec. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1998**, *1*, 1483. c) P. O'Brien; T. D. Towers. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 304.

⁸ F. County, G. Evano and D. Prim, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2253.

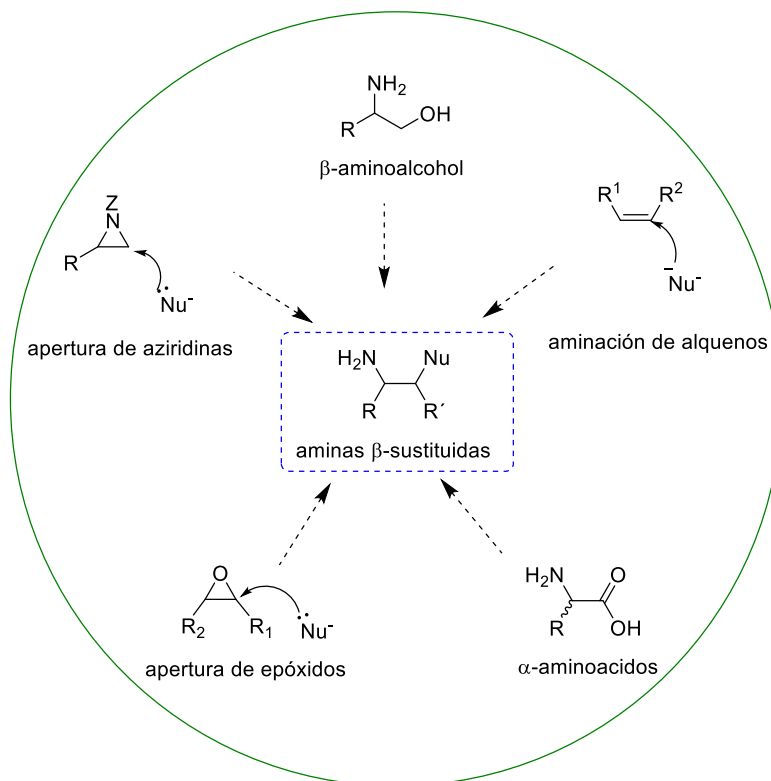
⁹ a) R. K. Dieter; N. Deo; B. Lagu; J. W. Dieter. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1663. b) C. Ye; J. N. M. Shreeve. *J. Fluorine Chem.*, **2004**, *125*, 1869. c) M. D'hooghe; V. Van Speybroeck; M. Waroquier; N. De Kimpe, *Chem. Commun.*, **2006**, 1554. d) S. Catak; M. D'hooghe; V. Van Speybroeck. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 885.

¹⁰ Yunwei Chen, Xiang Sun, Ningjie Wu, Jingbai Li, Shengnan Jin, Yongliang Zhong, Zirui Liu, Andrey Rogachev and Hyun-Soon Chong. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 920-939.

¹¹ a) A. Takayoshi; W. Masahiko; A. Yanagisawa. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3595. b) Z. Yirong; D. Junfang; Z. Fanglin; G. Yuefa. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2. c) J. Wei; L. X. Li, B. Wan. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2. d) F. Liua; S. Goua; L. Li. *Appl. Organometal. Chem.* **2014**, *28*, 186-193.

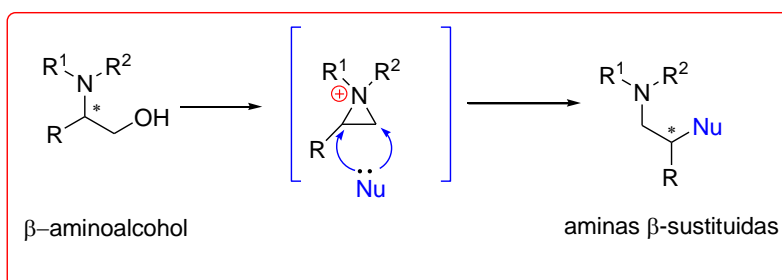
II. ANTECEDENTES

Existen varios métodos de obtención de aminas β -sustituidas entre los más importantes se encuentran reacciones tales como apertura de aziridinas, apertura de epóxidos, aminación de alquenos, a partir de α -aminoácidos y β -aminoalcoholes, entre otros. Esquema 3.



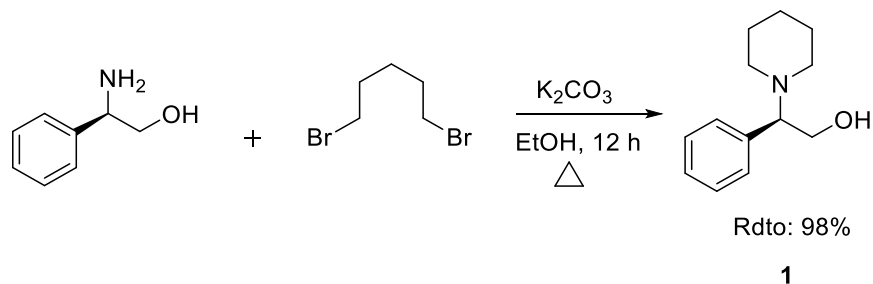
Esquema 3. Métodos de obtención de diaminas.

Particularmente nos enfocaremos en la preparación de aminas β -sustituidas, a partir de un β -aminoalcohol, esto debido a que es el precursor más común y eficiente para la formación y apertura de iones aziridinium los cuales se habían mencionado anteriormente como intermediarios claves para obtener los compuestos de nuestro interés (aminas β -sustituidas). Esquema 4.



Esquema 4. Importancia de β -aminoalcoholes como precursor en la formación del ion aziridinium.

Además, los β -aminoalcoholes han sido tema de interés de las líneas de investigación del grupo de Química Orgánica Básica-ICUAP¹², el cual está enfocado en la síntesis asimétrica de compuestos nitrogenados (heterociclos con fracción piperidinica), que a su vez han sido sintetizados a partir de un β -aminoalcohol quiral comercialmente disponible, particularmente, el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol¹³ como materia prima de partida. Esquema 5.



Esquema 5. Condensación de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con 1,5-dibromopentano para la obtención de la piperidina **1** (precursor de interés para la síntesis de alcaloides de tipo piperidínicos),

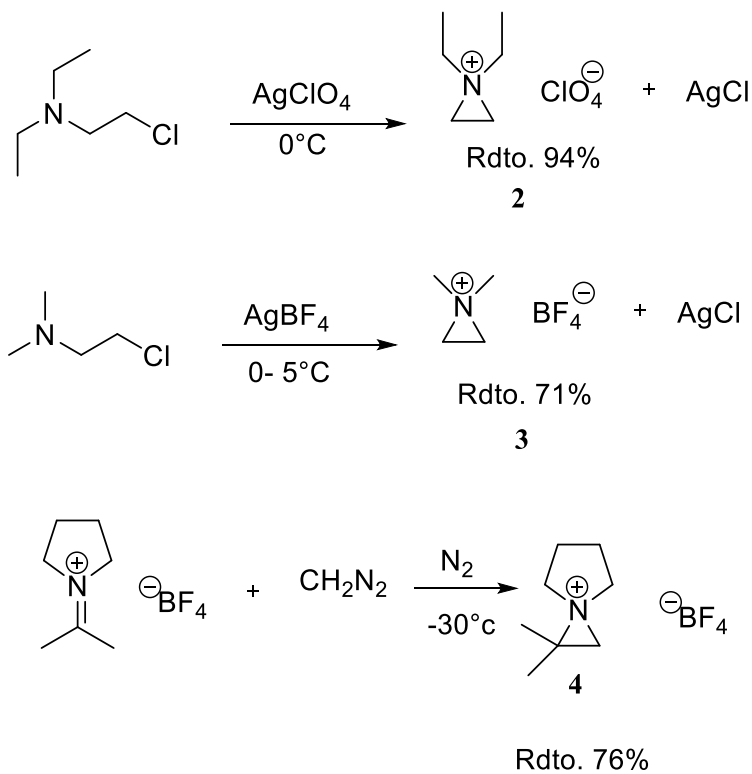
Una vez expuesta la gran importancia del ion aziridinium para la síntesis de los compuestos de interés en este trabajo, a continuación se citaran los antecedentes más relevantes de la formación del ion aziridinium y su apertura con diferentes nucleófilos.

¹² Recuperado de <http://www.organica.buap.mx/>

¹³ Juárez, J.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Enríquez, R. G.; Marazano C.; Reynolds W. F., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 203.

II.1. Formación y apertura de ion aziridinium.

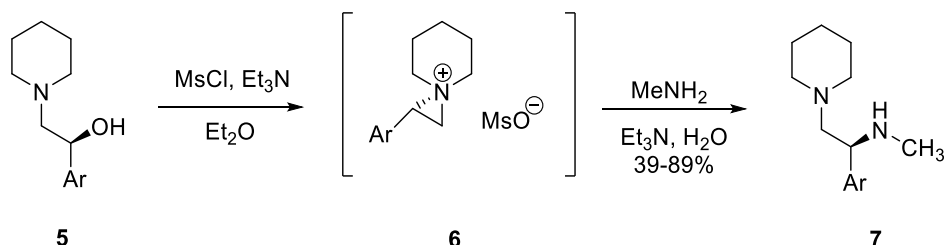
Los primeros reportes de la formación de iones aziridinium fueron citados por Leonard¹⁴ y colaboradores en la década de 1960, este autor informó la preparación de sales de ion aziridinium relativamente estables y con rendimientos promedio del 80%. Esquema 6.



Esquema 6. Sales de ion aziridinium.

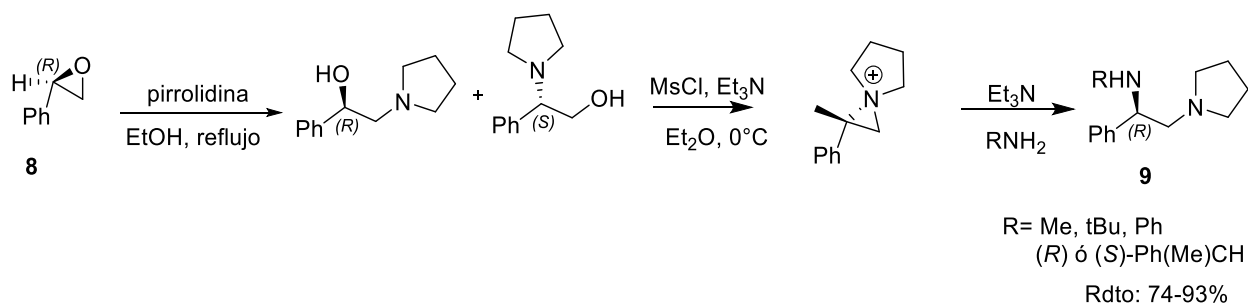
¹⁴ N. J. Leonard, K. Jann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 6418; (b) N. J. Leonard, K. Jann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 4806; (c) N. J. Leonard, L. E. Brady, *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 817.

En 1995 Rossiter¹⁵ y colaboradores describieron la apertura del ion aziridinium **6** generado a partir, del 1,2-aminoalcohol **5**. La reacción del aziridinium con metilamina proporcionó el regioisómero individual **7** (*ee* > 95%). Esquema 7.



Esquema 7. Síntesis de diamina a partir de un β -aminoalcohol.

En 1996 O'Brien¹⁶ y colaboradores reportaron un método en un solo paso para convertir (*R*)-óxido de estireno **8** en 1,2-diaminas **9**. Sin embargo, únicamente diaminas derivadas de aminas reactivas tales como piperidina o pirrolidina fueran ideales para esta reacción. Esquema 8.

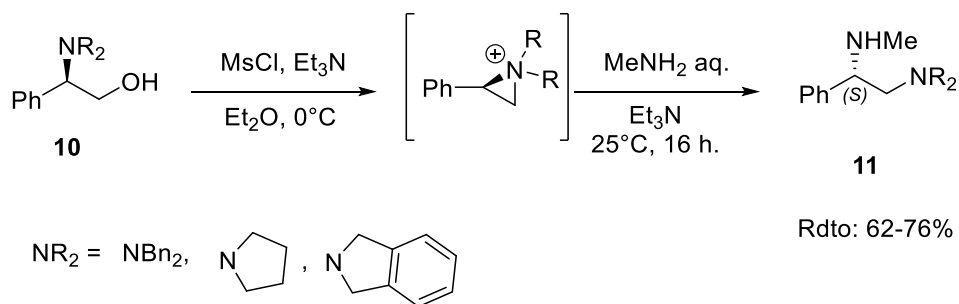


Esquema 8. Síntesis de diaminas vecinales a partir del (*R*)-óxido de estireno.

¹⁵ Miao, B. E. Rossiter, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8424-8427.

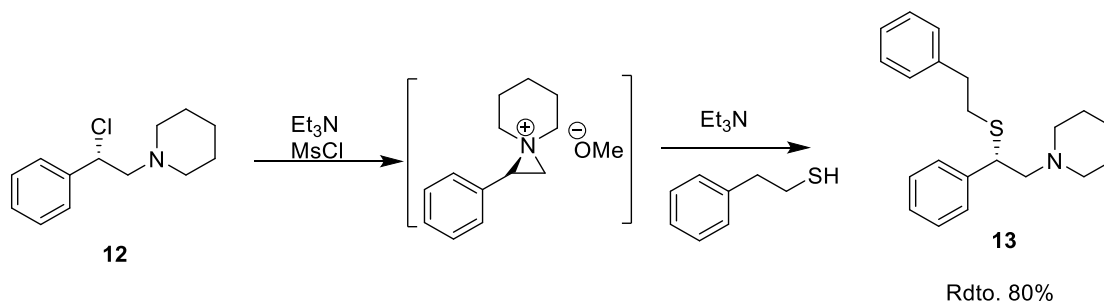
¹⁶ P. O'Brien, P. Poumellec, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5619

Una mejora adicional que describió O'Brien y colaboradores¹⁷, fue la utilización de aminas terciarias heterocíclicas derivadas del fenilglicinol **10**. Estas aminas fueron empleadas como precursor de las diaminas **11** que contienen otros sustituyentes. Esquema 9.



Esquema 9. Síntesis de diaminas vecinales a partir del (*R*)-fenilglicino.

En 1999 Anderson¹⁸ realizó la síntesis de un β -aminotiol **13**, a partir de la apertura de un ion aziridinium que a su vez es obtenido de una β -cloroamina **12**.

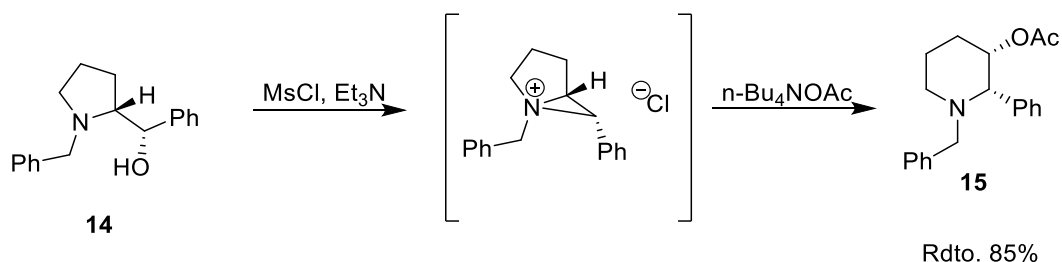


Esquema 10. Síntesis de β -aminotiol.

¹⁷ a) S. E. de Sousa, P. O'Brien and P. Poumellec, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 2613. b) S. E. de Sousa, P. O'Brien, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4885

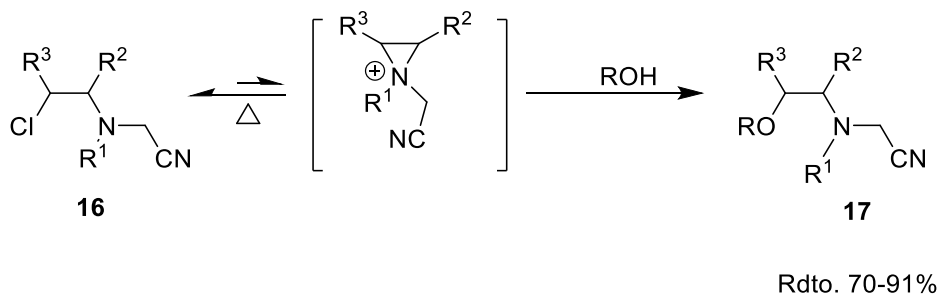
¹⁸ Shelby R. Anderson, Joshua T. Ayers, Keith M. DeVries, Fumitaka Ito. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 2655–2663.

Por otra parte Lee¹⁹ en 2001 llevó a cabo la síntesis de (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-2-fenilpiperidina vía expansión de anillo, a través de la apertura de un ion aziridinium utilizando como nucleófilo acetato de tratabutamonio.



Esquema 11. Apertura del ion aziridinium con sales de ácidos carboxílicos.

En 2005 Couty²⁰ y colaboradores reportaron la síntesis de 1,2-aminoéteres **17** a partir de la reacción de la *N*-cianometil-β-cloroamina **16** la cual reacciona con una gama amplia de alcoholes para dar regioselectivamente los 1,2-aminoéteres.

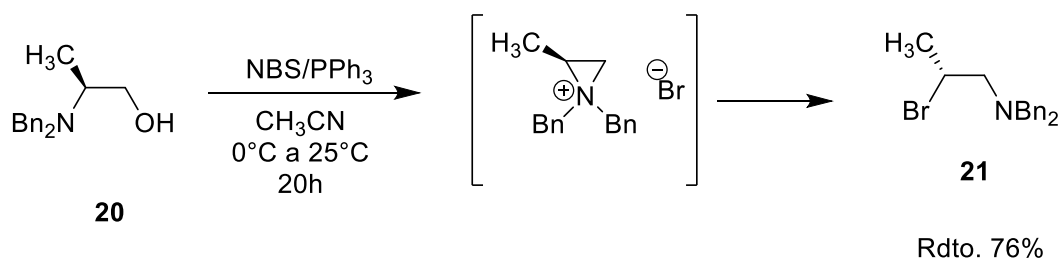


Esquema 12. Síntesis de 1,2-aminoéteres.

¹⁹ Jaemoon Lee, Thoa Hoang, Stephanie Lewis, Steven A. Weissman, David Askin, R. P. Volante, P. J. Reider. *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 6223–6225.

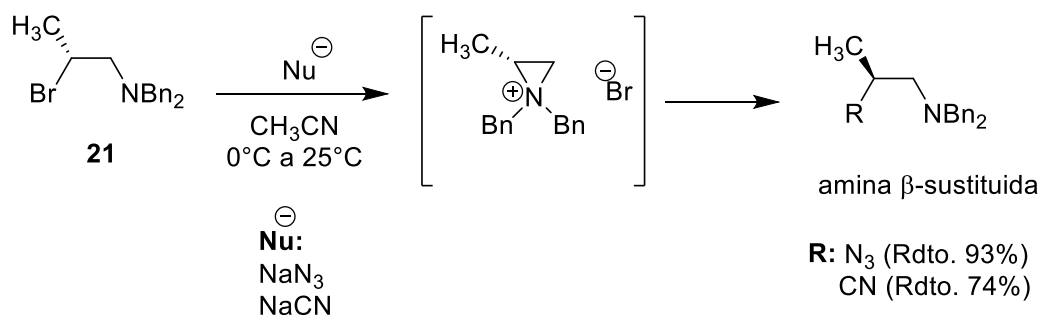
²⁰ F. County, G. Evano and D. Prim, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2253.

Por su parte, Chen¹⁰ en 2016 llevó a cabo la síntesis de la β -bromoamina ópticamente activa **21** a partir de alaninol *N,N*-sustituido **20**, vía formación y apertura del correspondiente ion aziridinium con NBS.



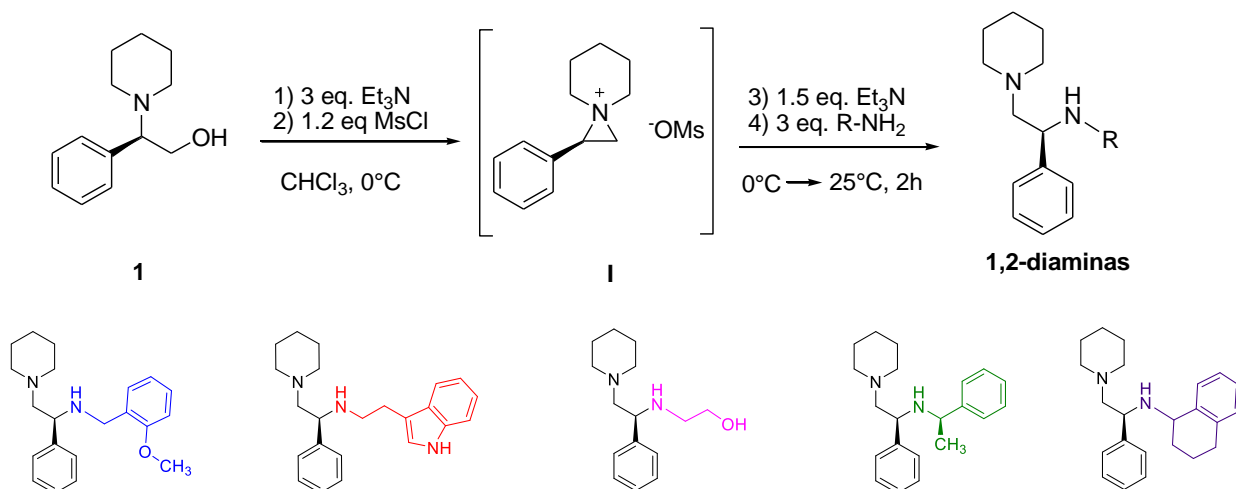
Esquema 13. Síntesis de la β -bromamina vía ion aziridinium

Este mismo autor¹⁰ reportó el producto **21** como intermediario clave para la formación y apertura del ion aziridinium con NaN_3 y NaCN para acceder a sus correspondientes aminas β -sustituidas. Esquema 14.

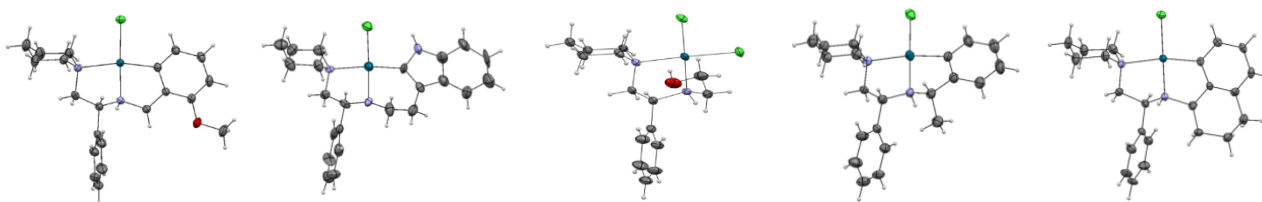


Esquema 14. Apertura de ion aziridinium con NaN_3 y NaCN

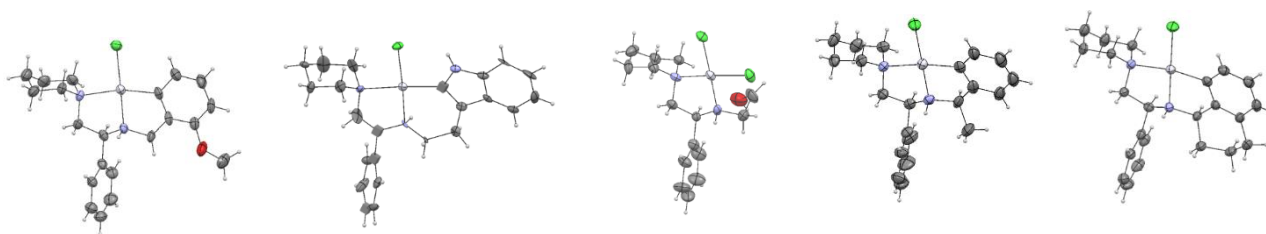
En 2015 Juárez²¹ y colaboradores efectuaron la síntesis de una serie de 1,2-diaminas quirales utilizando una modificación del método O'Brien¹⁶, en donde la formación del ion aziridinium I fue el intermediario clave para acceder a los compuestos de interés en rendimientos promedio del 97%. Las diaminas sintetizadas fueron empleadas para la preparación de complejos de coordinación con sales de Pd(II) y Pt (II).



Complejos con Pd(II):



Complejos con Pt(II):

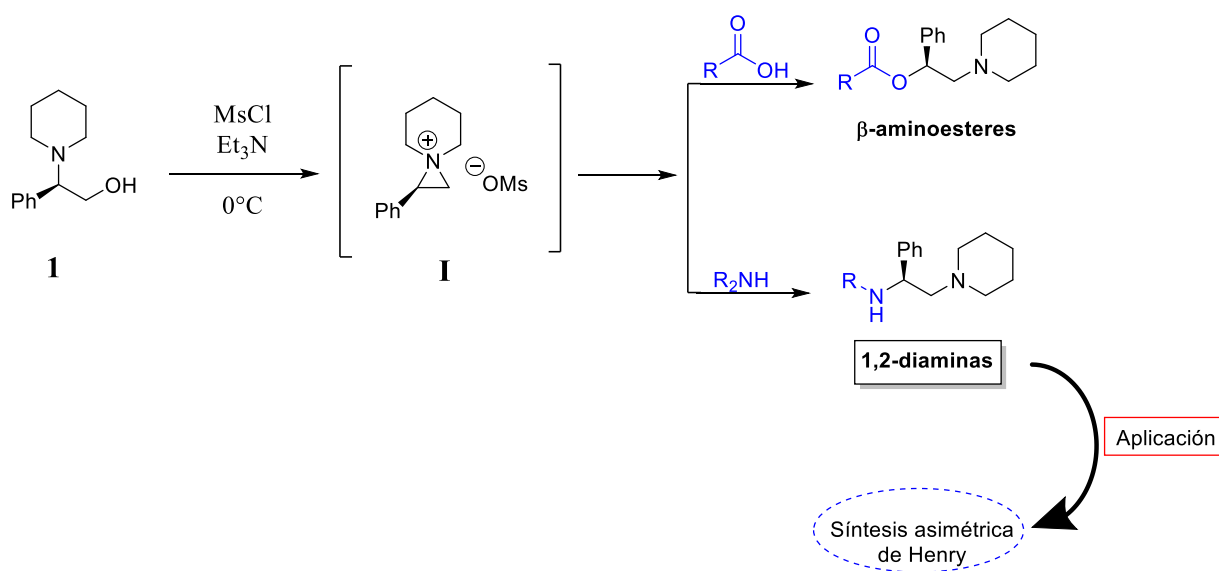


Esquema 15. Síntesis de la 1,2-diaminas quirales vía ion aziridinium y su aplicación como ligantes de coordinación.

²¹ Benemérita Universidad Autónoma de Puebla/ Tesis Maestría/ J. Ulises Hernández. 2015.

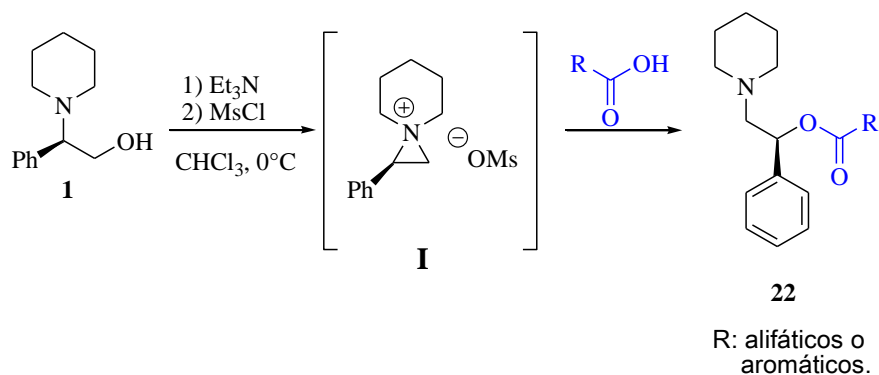
III. OBJETIVO GENERAL

Realizar la síntesis de ligantes quirales de tipo amina β-sustituidas a partir de la formación y apertura un ion *N,N*-dialquil aziridinium común con agentes nucleófilos y llevar a cabo aplicación en síntesis orgánica asimétrica.

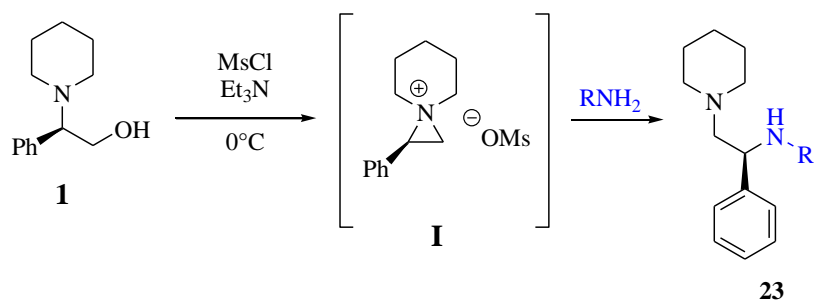


IV. OBJETIVOS PARTICULARES

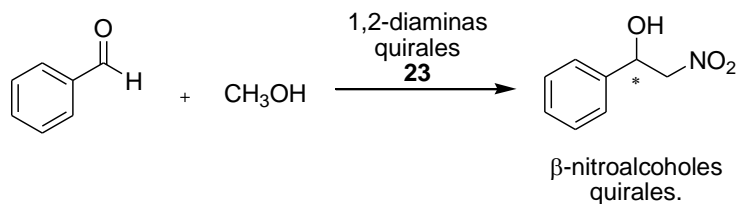
1. Realizar la apertura del ion *N,N*-dialquil aziridinium común con ácidos carboxílicos y estudiar su regioselectividad.



2. Realizar la apertura del ion *N,N*-dialquil aziridinium aminas secundarias y estudiar la regioselectividad.



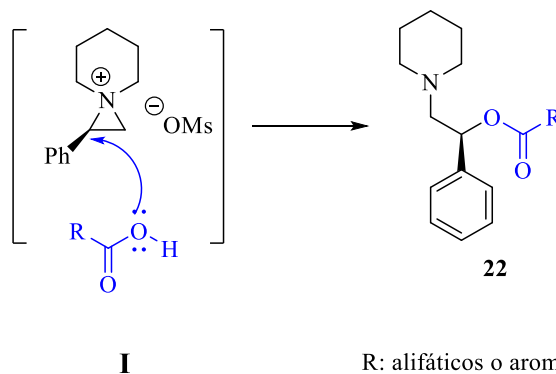
3. Investigar y establecer una metodología para la reacción asimétrica de Henry empleando como inductores de quiralidad las 1,2-diaminas en la síntesis de β-nitroalcoholes y evaluar el exceso enantiomérico.



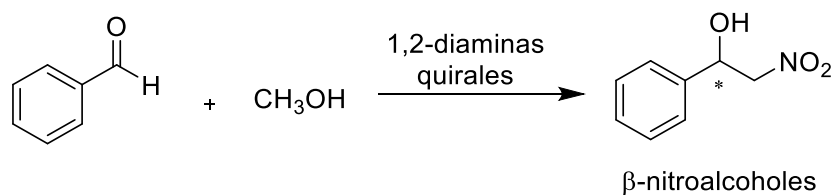
V. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Esta sección está dividida en dos apartados:

- En el primero apartado se aborda la apertura del ion *N,N*-dialquil aziridinium común con ácidos carboxílicos y su estudio de reactividad.



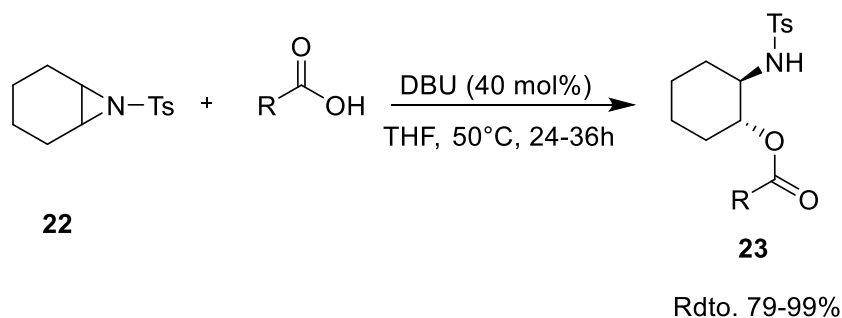
- En el segundo apartado, se discutirá la aplicación de ligantes quirales del tipo 1,2-diaminas en la reacción asimétrica de Henry para la obtención de β -nitroalcoholes y evaluar el exceso enantiomérico.



V.1. Estudio de la apertura del ion aziridinium común *N,N*-dialquil con ácidos carboxílicos.

Como se mencionó al inicio de este trabajo de investigación, los iones de *N,N*-dialquil aziridinium se producen generalmente *in situ* a partir de β -aminoalcoholes. En comparación con los congéneres de aziridina, los iones de *N,N*-dialquil aziridinium muestran un fuerte carácter electrofílico, mientras que las aziridinas no activadas requieren activación por un ácido de Lewis. Los iones aziridinium han recibido considerable atención como intermediarios reactivos en la síntesis asimétrica de productos naturales, compuestos biológicamente activos y precursores en síntesis orgánica³⁻⁶. Por lo tanto, los iones *N,N*-dialquil aziridinium pueden ser abiertos por un amplia gama de nucleófilos con o sin reordenamiento, dependiendo de la regioselectividad del ataque nucleófilo para generar una variedad de aminas β -sustituidas que incluyen 1,2-diaminas, β -aminoéteres y β -haloaminas⁷⁻¹⁰.

Con base a esto, cabe mencionar que al inicio de esta investigación se halló un reporte publicado en 2016 por Peng²² y colaboradores, el cual llamó nuestra atención, en donde establecen la apertura eficiente del anillo de aziridina **22** con diversos ácidos carboxílicos, utilizando DBU como organocatalizador, dando lugar a los productos correspondientes (β -aminoésteres **23**) con rendimientos de buenos a excelentes. Esquema 16.



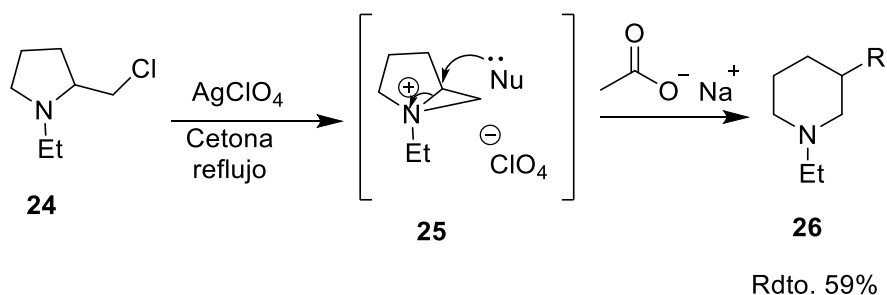
Esquema 16. Síntesis de β -aminoésteres a partir de aziridinas catalizadas por DBU.

²² Yanqin Guo, Yepeng Xie, Qin Yang, Songsong Xu, Zhihong Deng, Xuechun Mao, Yiyuan Peng. *HETEROCYCLES*, **2016**, *92*, 528-543.

De acuerdo a este trabajo y conociendo la amplia variedad de nucleófilos utilizados para la apertura del ion aziridinium y a que éste es más reactivo que una aziridina neutra, nos propusimos a emplear ácidos carboxílicos como nucleófilos para la apertura del ion aziridinium **1** utilizando nuestra metodología ya establecida para la síntesis de 1,2-diaminas quirales²¹.

Entusiasmados por el estudio de reactividad de los ácidos carboxílicos como nucleófilos para la apertura del ion aziridinium, nos dimos a la tarea de hacer un bosquejo en la literatura. Para nuestro asombro encontramos escasos reportes, sobre la apertura de iones aziridinium con **sales de ácidos carboxílicos** como nucleófilos. Dichos reportes se citan y discuten a continuación.

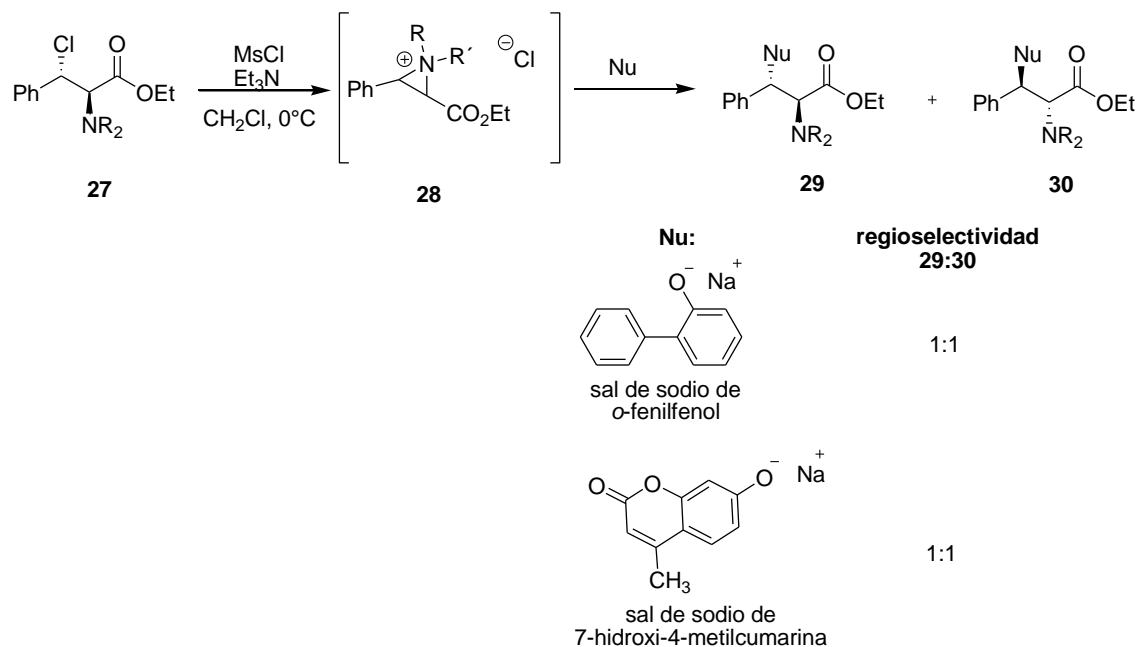
En 1972 Craig²³ y colaboradores efectuaron la síntesis de la piperidina **26**, a través de una expansión de anillo de **24**, en donde el intermediario clave de reacción fue el ion aziridinium **25**. Para la apertura de **25** se utilizó como nucleófilos derivados de sales sódicas de ácidos carboxílicos. Esquema 17.



Esquema 17. Expansión de anillo a través del ion aziridinium **25**.

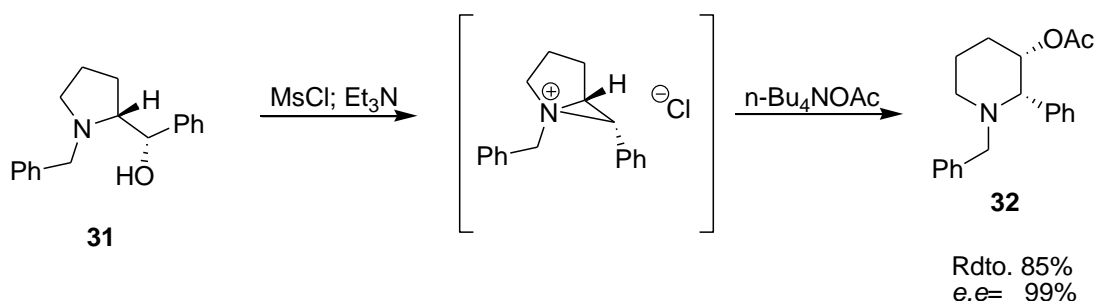
²³ C. F. Hammers, R. Heller, J. H. Craig. *Tetrahedron*. **1972**, *28*, 239-253.

Por otra parte Chuang²⁴ y colaboradores en 2000 emplearon sales derivadas de ácidos carboxílicos para llevar a cabo la apertura del ion aziridinium **28**. En este trabajo reportaron que con este tipo de nucleófilos observaron regioselectividades deficientes de **29:30** (1:1). Esquema 18.



Esquema 18. Apertura de ion aziridinium con sales de ácidos carboxílicos.

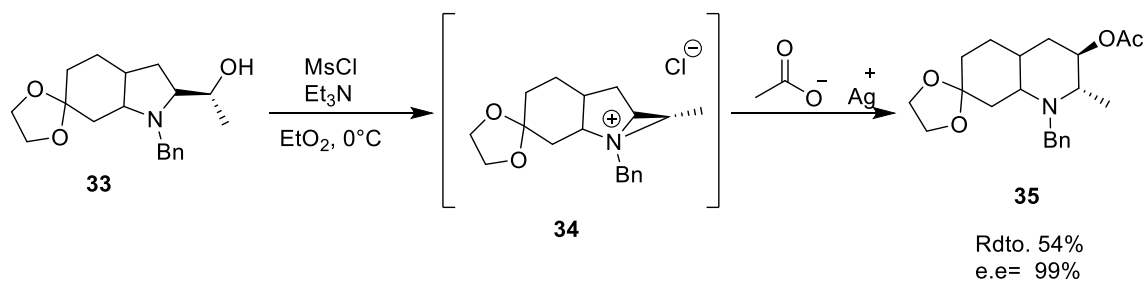
Por su parte Lee¹⁹ y colaboradores en 2001 realizaron la síntesis de (2*S*,3*S*)-3-hidroxi-2-fenilpiperidina **32**, vía expansión de anillo **31**, a través de la apertura de un ion aziridinium utilizando como nucleófilo acetato de tetrabutilamonio, con buen rendimiento y alto exceso enantiomérico..



Esquema 19. Apertura de un ion aziridinium utilizando como nucleófilo acetato de tetrabutilamonio.

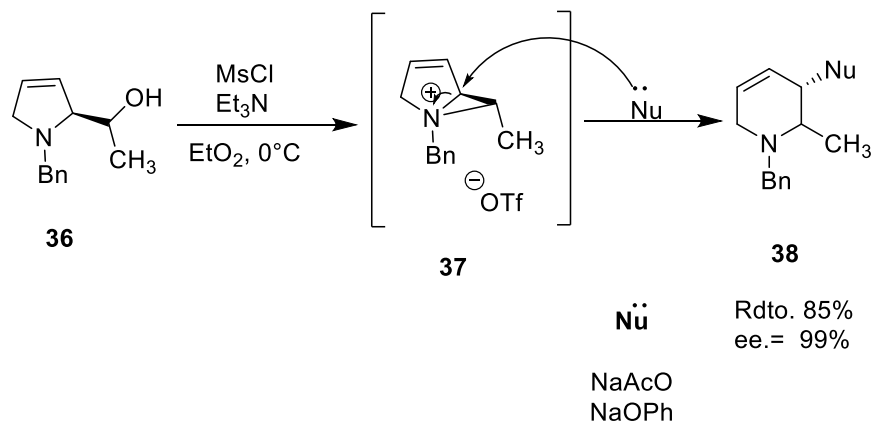
²⁴ Tsung-Hsun Chuang, K. Barry Sharpless. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3555-3557.

En 2006 Cossy²⁵ y colaboradores reportaron una nueva ruta sintética para obtener la *cis*-decahidroquinolina **35** enantiopura, en donde sus condiciones de reacción (MsCl, THF, -20°C, luego AgOAc a temperatura ambiente) dan el producto expandido con un rendimiento del 54%.



Esquema 20. Síntesis de *cis*-decahidroquinolina **35** a través de la apertura del ion aziridinium **34**.

En 2011 Charette²⁶ y colaboradores reportaron una metodología para la síntesis asimétrica de piperidinas 3 sustituidas. Este método, que presenta una novedosa expansión irreversible del anillo del ion aziridinium, permite la introducción de una gran variedad de sustituyentes en la posición 3, entre ellos sales de ácidos carboxílicos con alto diastereocontrol. Esquema 21.



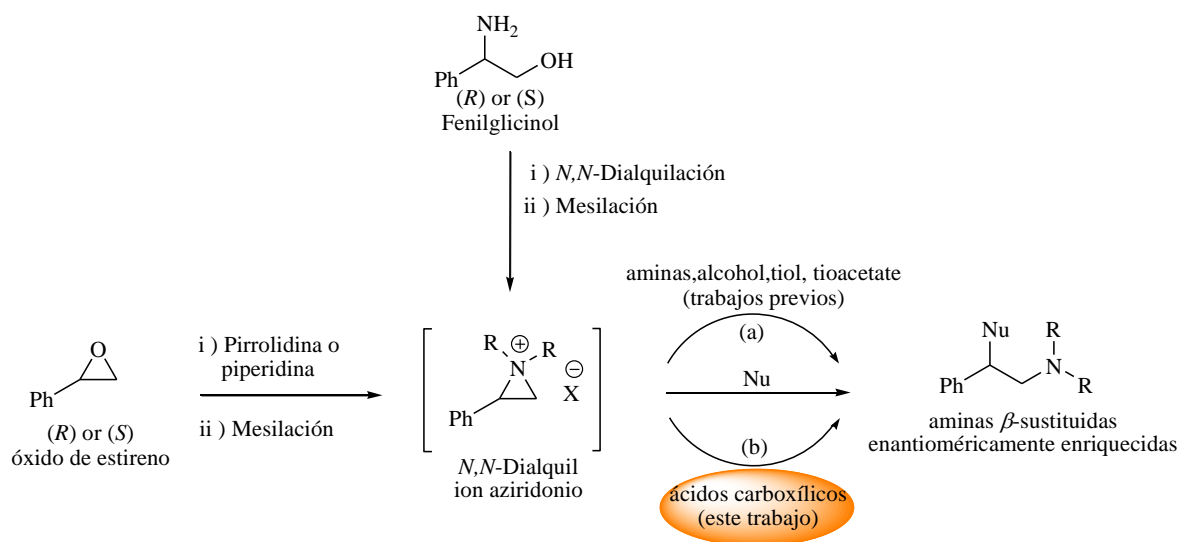
Esquema 21. Síntesis asimétrica de piperidinas 3 sustituidas a partir de la apertura de **37**.

²⁵ Marisa Mena, Josep Bonjoch, Janine Cossy. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5930-5935.

²⁶ Scott B. D. Jarvis, Andre B. Charette. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3830-3833.

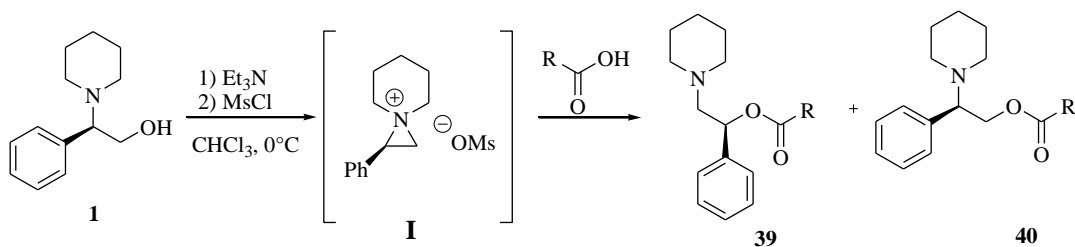
Los trabajos antes mencionados son ejemplos en donde se lleva a cabo la apertura de un ion aziridinium con sales de ácidos carboxílicos. Sin embargo, ninguno de estos reportes hace uso de ácidos carboxílicos netos como nucleófilos para la apertura de iones aziridinium. También estos reportes presentan ciertas restricciones como la presencia limitada de este tipo de nucleófilos (sales sódicas derivadas de ácidos carboxílicos) comercialmente disponibles y prepararlos implica más etapas de síntesis y a su vez más costosas.

Con base a evidencias de los reportes previos en la literatura, se decidió emplear ácidos carboxílicos como nucleófilos para la apertura del ion aziridinium I ajustando esta propuesta de síntesis a nuestra metodología ya reportada para la síntesis de 1,2-diaminas quirales²¹. Esquema 22.



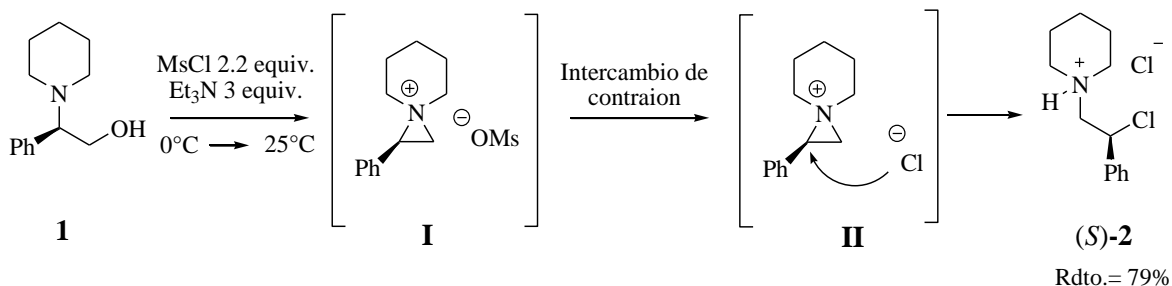
Esquema 22. Apertura de un ion *N,N*-dialquil aziridinium común con varios nucleófilos.

En este apartado se informa la síntesis novedosa y el estudio de la apertura de un ión *N,N*-dialquil aziridinium común derivado de (2*R*)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-ol **1** con una variedad de ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos. Esquema 23.



Esquema 23. Síntesis asimétrica de β-aminoésteres a partir de la apertura de I.

Inicialmente para comprobar la reactividad del ion aziridinium I se llevó a cabo una prueba de reacción para conocer la reactividad de I, que consistió en no adicionar algún nucleófilo externo. Por tanto, se hizo reaccionar la piperidina **1** con Et₃N como base y un exceso de cloruro de mesilo, utilizando como disolvente CHCl₃ de 0°C a 25°C en un tiempo de 4 horas se accedió al compuesto (*S*)-**2** (esquema 24), el cual resultó ser una sal cristalina de color blanco y fue analizada por difracción de rayos X. Figura 3.



Esquema 24. Síntesis de cloruro de β-cloropiperidinio (*S*)-**2**

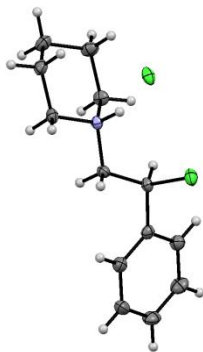
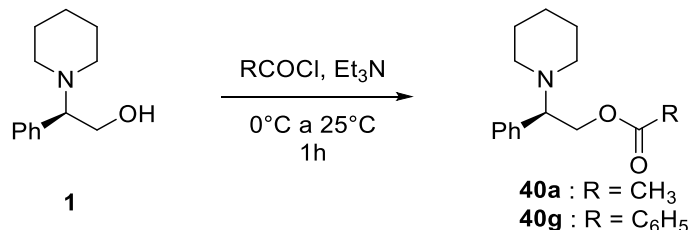


Figura 3. ORTEP de compuesto (*S*)-**2**

Este resultado muestra claramente la reactividad del ion aziridinium y el carácter más nucleofílico del anión cloruro que el correspondiente mesilato. De acuerdo con la literatura, la apertura de iones aziridinium generalmente ocurre con una especie más nucleofílica y no hay presencia competitiva de dicho anión cloruro como nucleófilo. Derivado de este hallazgo nos surgió la pregunta: ¿Existirá un efecto competitivo cuando una especie nucleofílica más suave, como un carboxilato, está presente en el medio de reacción?

Para responder esta pregunta se realizó la síntesis de aminoésteres derivados de diversos ácidos carboxílicos utilizando una versión modificada del método O'Brien.^{7, 15,16} La investigación inicio con el tratamiento de **1** con ácido acético, después de 4h, se obtuvo la mezcla regioisomérica de ésteres correspondientes (**39 + 40**), que para nuestro asombro se obtuvo en una proporción de 99:1, los cuales son consistentes con informes anteriores, en donde los ataques nucleofílicos sobre el ion aziridinium intermedio se realizaron en el carbono bencílico más electrofílico.^{16, 17}

Es importante mencionar que la presencia de los regioisómeros minoritarios **40a-g** se confirmaron por la síntesis independiente del compuesto **1**. Esquema 25.

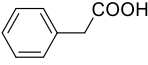
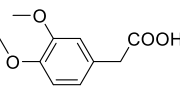
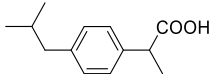
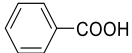
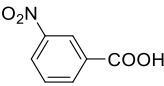
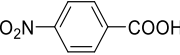


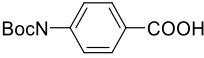
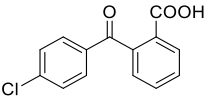
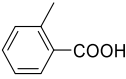
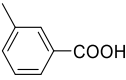
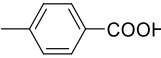
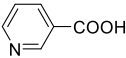
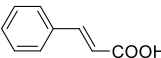
Esquema 25. Síntesis de los regioisómeros minoritarios **40a-g**.

Motivados por estos resultados, se probaron una serie de ácidos carboxílicos para conocer el alcance y la limitación de esta reacción de apertura. El uso de ácidos carboxílicos alifáticos proporcionó el aminoéster **39** deseado como un regioisómero principal con excelentes rendimientos químicos (Tabla 1, experimentos 2-6). De igual forma, el uso de los ácidos carboxílicos aromáticos con grupos donadores de electrones o electroattractores en el anillo de fenilo, dando buenos resultados, donde se obtuvo el compuesto **39** como un regioisómero principal con buenos rendimientos (Tabla 1, experimentos 7-14).

Este resultado también se observó cuando se utilizó ácido carboxílico con fragmento de piridina, dando el producto deseado con buen rendimiento (Tabla 1, experimento 15). Además, el ácido olefínico aromático también dio un buen rendimiento (experimento 16). En todos los casos, las reacciones muestran una alta regioselectividad y buenos rendimientos de reacción.

Tabla 1. Resumen de la síntesis regioselectiva de β-aminoésteres.

Exp.	RCOOH	Producto	Regioselectividad ^a 39:40	Rdto. (%) ^b
1	H ₃ C-COOH	39a	99:1	93
2	Br-(CH ₂) ₄ -COOH	39b	98:2	94
3	H ₃ C-(CH ₂) ₂₄ -COOH	39c	98:2	95
4		39d	98:2	93
5		39e	97:3	90
6		39f	97:3	92
7		39g	97:3	91
8		39h	97:3	89
9		39i	97:3	87

10		39j	97:3	91
11		39k	97:3	90
12		39l	97:3	85
13		39m	97:3	94
14		39n	97:3	93
15		39o	97:3	91
16		39p	98:2	92

^aRelación regioisomérica de los aminoésteres **39** y **40** fue determinado en el crudo de reacción por espectroscopia de RMN ¹H. ^bRendimiento aislado después de la cromatografía en columna con sílica gel.

Adicionalmente, el aminoéster **39p** cristalizó adecuadamente y el análisis de cristalografía de rayos-X de monocristal mostro y confirmó una configuración (*S*) para el nuevo estereocentro, por lo que se propone que la apertura del anillo del ion aziridinio es del tipo bimolecular. Figura 4.

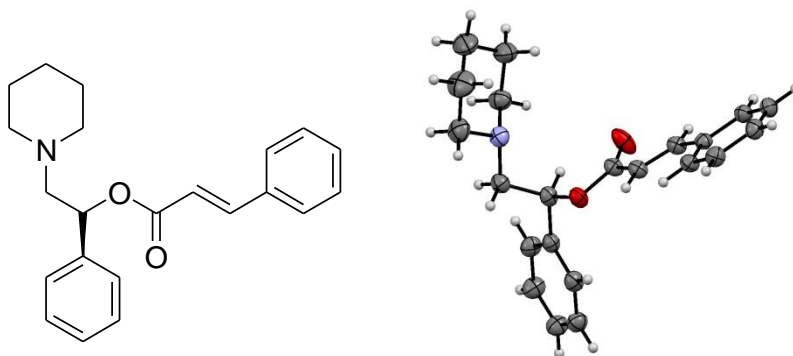
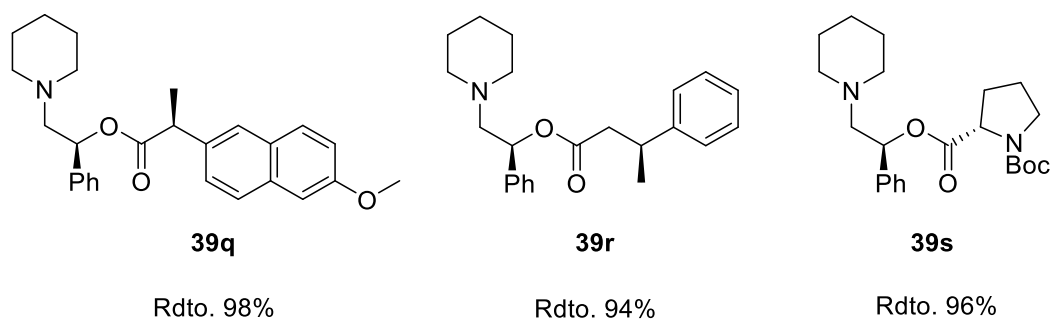


Figura 4. ORTEP del compuesto **39p**.

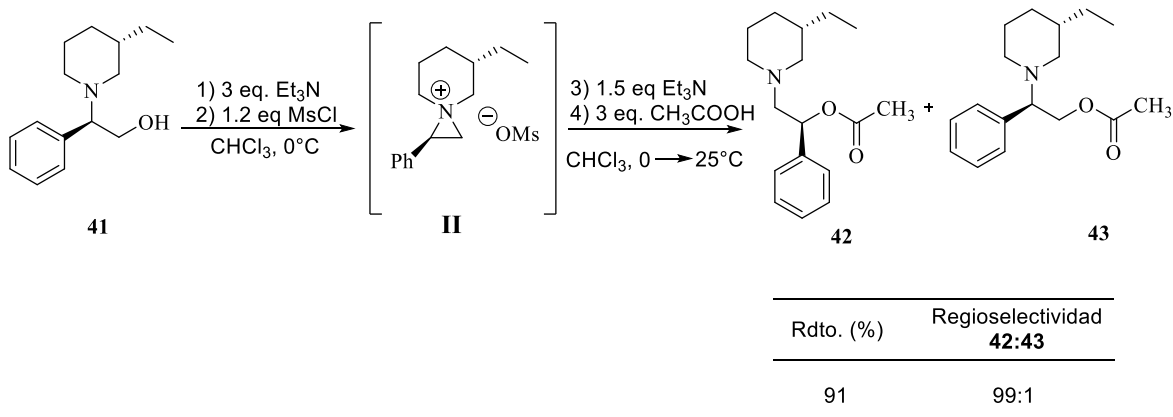
Para descartar la posibilidad de competencia entre la sustitución bimolecular y monomolecular sobre el ion aziridinio común, se realizó la síntesis de dos aminoésteres derivados de los ácidos quirales (*S*)-Naproxen® (**39q**) y (*S*)-3-ácido fenilbutírico (**39r**), a partir del compuesto **1**. Los productos se obtuvieron en rendimientos cuantitativos, y en ambos casos los espectros de RMN de ¹H y ¹³C mostraron la presencia de solo un isómero, lo cual es indicativo que las reacciones proceden con total estereoselectividad, en consecuencia, de manera inequívoca no se confirmó la participación del carbocatión intermedio. Finalmente, se sintetizó el aminoéster **39s**, a partir de la *L*-prolina *N*-Boc protegida con **1**, en donde el producto se obtuvo con rendimiento del 96% como un único diastereoisómero y que existe en forma rotámerica (Esquema 26).



Esquema 26. Síntesis de β-aminoésteres procedentes de ácidos quirales.

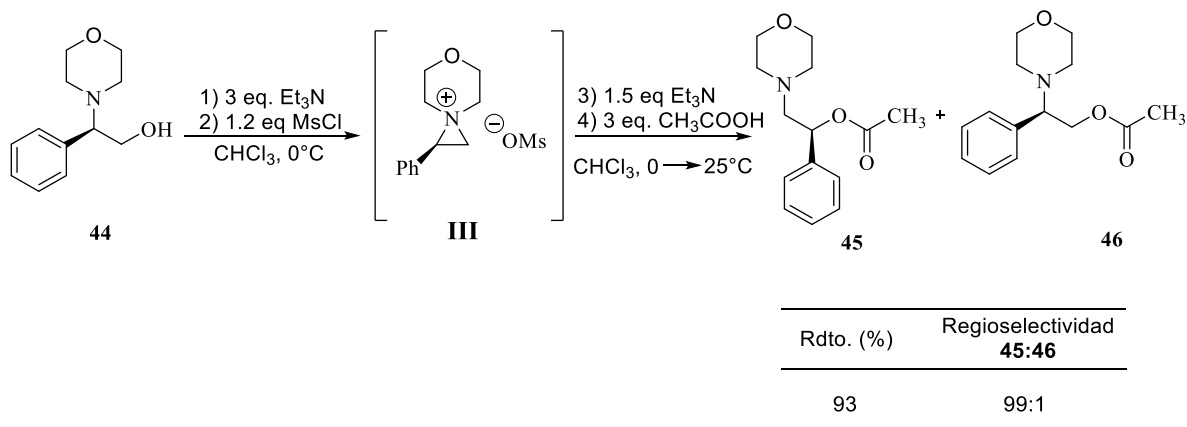
Por otra parte, se hizo el estudio de formación y apertura del ion aziridinio con otros sustratos diferentes a **1**, esto con el objetivo de ampliar nuestra metodología sintética, corroborar su uso general, así como su regioselectividad. En primer lugar, se utilizó el sustrato (*R*)-2-((*S*)-3-etilpiperidin-1-il)-2-feniletanol **41**, bajo nuestras condiciones de reacción y se realizó la apertura del correspondiente ion aziridinio con ácido acético como nucleófilo.

Para nuestra fortuna el resultado fue bueno con un rendimiento excelente y una regioselectividad consistente con los resultados obtenidos al utilizar el sustrato **1**. Este resultado demostró que aún con piperidinas sustituidas en posición 3 la apertura del ion aziridinio con el ácido acético es bien tolerada y el método sigue siendo efectivo. Esquema 27.



Esquema 27. Síntesis del β -aminoésteres **42** a partir de la piperidina **41**.

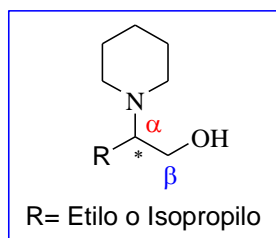
Nuestro siguiente estudio consistió en usar el (*R*)-2-morfolino-2-feniletanol **44**, un compuesto del tipo de las morfolinas, el cual se hizo reaccionar con Et_3N como base y cloruro de mesilo. Posteriormente se llevó a cabo la apertura del ion azidinio correspondiente **III** con ácido acético. El β -aminoéster obtenido **45** resultó novedoso y consistente con los resultados obtenidos con los sustratos piperidínicos **1** y **41** (excelente rendimiento y regioselectividad). Esquema 28.



Esquema 28. Síntesis del β -aminoésteres a partir de la morfolina **44**.

Con estos resultados se puede confirmar que nuestra metodología es adecuada para compuestos que poseen en su estructura la fracción de 2-morfolino-2-feniletanol.

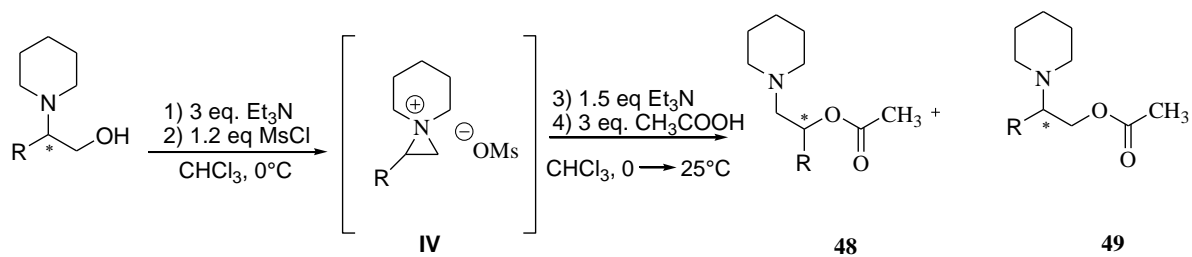
Debido al éxito de los resultados obtenidos se decidió probar nuevos β -aminoalcoles quirales con diferente sustituyente en la posición alfa (α), con el objetivo de llevar a cabo el estudio de nuevos sustratos para la formación, y apertura del ion azidinio correspondiente, así como determinar la influencia del grupo R en la posición en α del sustrato β -aminoalcohol. Esquema 29.



Esquema 29. Estructura del β -aminoalcohol con sustituyentes en posición α .

En esta ocasión, se probaron dos piperidinas derivadas de (*R*)-2-aminobutan-1-ol y (*S*)-2-amino-3-metilbutan-1-ol. En el primer experimento se hizo reaccionar la (*R*)-2-(piperidin-1-il)butan-1-ol **47** en nuestras condiciones de reacción reportadas anteriormente para la formación del ion aziridinium **IV** como intermediario clave de la reacción. El rendimiento de la reacción utilizando la piperidina **47** fue bastante bueno (94%), sin embargo, la regioselectividad de los compuestos **48:49** fue en una relación de 37:62, lo que indicó que la apertura del carbono más sustituido en el ion aziridinium inició a decaer dando lugar al ataque nucleófilo en el carbono menos impedido y por lo tanto a la formación del regiosomero **49**. En el segundo experimento cuando se utilizó la piperidina **50**, la cual posee un grupo R más voluminoso, se obtuvo un rendimiento del 91% y una regioselectividad 1:1, por lo que de acuerdo a estos resultados se puede decir que la regioselectividad es afectada cuando el grupo R es voluminoso, como es el caso del grupo isopropilo. Tabla 2.

Tabla 2. Síntesis de β-aminoésteres derivados de las piperidinas **49** y **50** respectivamente.



R= (*R*)-Etilo o (*S*)-Isopropilo

Exp.	R	Producto	Rdto. %	Regioselectividad 47:48
1			94	37:62
		47		
2			91	1:1
		50		

V.1.I. CONCLUSIÓN.

En conclusión, los ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos reaccionaron con **1** para proporcionar, a través de un intermediario aziridinium, el aminoéster correspondiente con un rendimiento de bueno a excelente y una regioselectividad alta. También, se demostró que la reacción de apertura ocurre preferentemente en posición bencílica siguiendo un mecanismo de tipo S_N2 a pesar del carácter nucleofílico blando del carboxilato. Además, el método desarrollado es limpio y eficiente. El trabajo se amplió a la utilización de nuevos sustratos; empleando una piperidina 3 sustituidas y una del tipo morfolina, pudiendo acceder a los compuestos deseados en rendimientos elevados y una regioselectividad alta, consistente con la apertura en posición bencílica del ion *N,N*-dialquil aziridinio. Por el contrario cuando se utilizaron piperidinas con sustituyentes voluminosos (Etilo o isopropilo) en la posición α de la fracción 2-(piperidin-1-il) etanol, la regioselectividad comienza a decaer esto debido a un efecto estérico de los sustituyentes en la mencionada posición.

V.1.II. INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA DE APOYO SE ENCUENTRA DISPONIBLE EN ANEXO I:

Para lo compuestos **S-2, 39a-s, 40a-g, 42, 45, 49 y 50:**

- Datos de caracterización RMN ^1H y ^{13}C
- Datos de espectro de masas para todos los compuestos.
- Rendimientos.
- Rotación óptica.
- Puntos de fusión.



V.1.III. PUBLICACIÓN: *Heterocycles*, 2018, 96, 219-232

Este trabajo fue publicado en la Revista *Heterocycles*, **2018**, 96, 219-232.

DOI: 10.3987/COM-17-13770.

Recuperado de: <https://www.heterocycles.jp/newlibrary/payments/form/25414/PDF>.

HETEROCYCLES, Vol. 96, No. 2, 2018, pp. 219 - 232. © 2018 The Japan Institute of Heterocyclic Chemistry
Received, 24th June, 2017, Accepted, 29th December, 2017, Published online, 22nd January, 2018
DOI: 10.3987/COM-17-13770

HIGHLY REGIOSELECTIVE RING OPENING OF A COMMON *N,N*-DIALKYLAZIRIDINIUM ION BY CARBOXYLIC ACIDS

Ulises Hernández,¹ Manuel Velasco,¹ Jaime Vázquez,² Joel L. Terán,¹ Dino Gnecco,¹ María L. Orea,¹ David M. Aparicio,¹ and Jorge R. Juárez^{1*}

¹Centro de Química, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Edif. IC8 Complejo de Ciencias, C.U., 72570 Puebla, México.

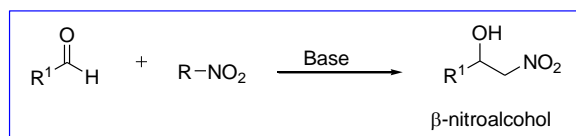
²Universidad Politécnica Metropolitana de Puebla, Popocatepetl s/n, Tres Cerritos, 72480 Puebla, México. E-mail: jorge.juarez@correo.buap.mx

Abstract – A variety of optically active amino esters were synthesized *via* ring-opening reaction of (*R*)-1-phenyl-3-azaspiro[2.5]octan-3-ium ion derived from (*R*)-2-phenyl-2-(piperidin-1-yl)ethan-1-ol in a highly regioselective manner. Ring-opening reaction with carboxylates series generated *in situ* proceeded smoothly and with excellent yields (85-98%).

V.2. Aplicación de 1,2-diaminas quirales en la reacción asimétrica de Henry.

Siguiendo con nuestros objetivos planteados, la siguiente etapa del trabajo consistió en realizar la búsqueda de aplicaciones para los compuestos diamínicos quirales²⁰ (sintetizados en un trabajo previo), basados en la literatura disponible. Como resultado de este análisis se encontró que dichos compuestos han sido empleados como ligantes en química de coordinación²⁷, también existen reportes en donde muestran actividad biológica,²⁸ en síntesis química son de gran importancia como bloques de construcción para la obtención de compuestos más complejos, además, en síntesis asimétrica se han empleado como inductores de quiralidad.

En particular, en los últimos años las 1,2-diaminas han demostrado tener una gran aplicación como inductores de quiralidad, ejemplos de esta son la reducción enantioselectiva de cetonas a alcoholes secundarios,²⁹ desprotonación asimétrica de *N*-Boc-piperidina,³⁰ adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos,³¹ adición de Michael,³² en la adición *Diels-Alder*,³³ en la reacción asimétrica de Henry,³⁴ entre otras. Esta última es de gran interés en la síntesis orgánica debido a que es una reacción de formación de enlaces carbono-carbono, es una transformación ampliamente utilizada, desde su descubrimiento. Esencialmente dicha reacción consiste en el acoplamiento del nucleófilo generado a partir de un nitroalcano con un carbonilo (electrófilo) Esquema 30.



Esquema 30. Reacción general de Henry

El producto resultante de esta reacción es un β-nitroalcohol, que es un intermediario versátil para la síntesis en química orgánica. La primera versión asimétrica de la reacción

²⁷ B. Hammer, *Angew. Chem. Int. Engl.* **1984**, *23*, 312.

²⁸ a) R. Lee, K. Mikusova, P. Brennan, S. Besra. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11829. b) J. Zhang, K. Khoo, W. Wu, D. Chatterjee. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9650. c) J. Alderwick, M Seidel, H. Sahm, L. Eggeling. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 15653.

²⁹ H. Kelvin, J. Michael. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 23.

³⁰ I. Coldham, S. Raimbault, T. David, E. Whittaker, T. Chovatia, J. Patel, S. Sheikh. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4082.

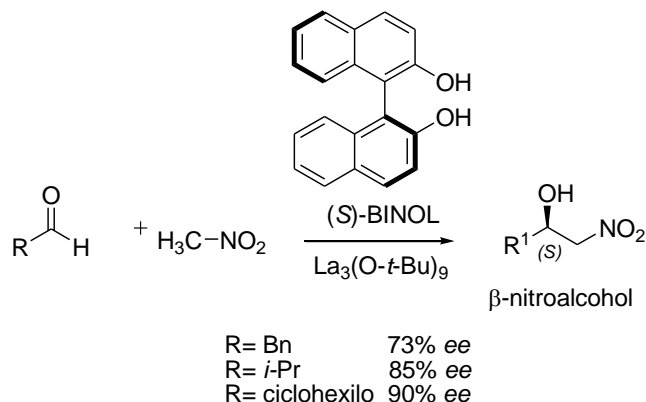
³¹ D. Pini, P. Salvadori, A. Mastantuono. *Tetrahedron* **1993**, *42*, 9613.

³² D. Evans, D. Seidel. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 28, 9958.

³³ a) J. Corey, S. Sarshar, J. Bordner. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7938. b) S. Pikul, J. Corey. *Org. Synth.* **1992**, *71*, 30. c) D. Evans, T. Lectka, J. Miller. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7027.

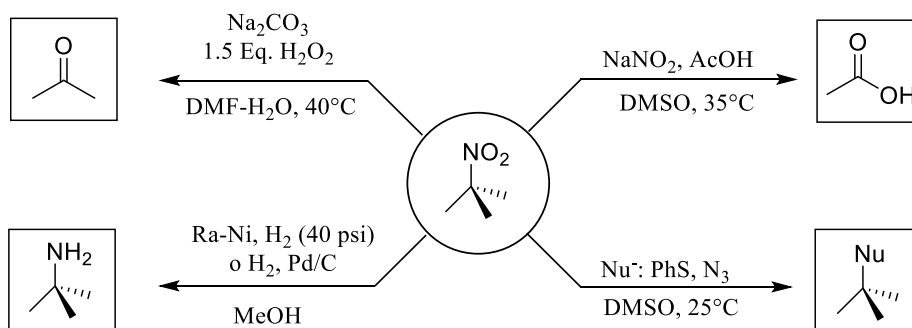
³⁴ a) T. Arai, M. Watanabe, A. Yanagisawa. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 18. b) A. Noole, K. Lippur, T. Kanger. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1313. c) W. Jin, X. Li, B. Wan. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2, 484.

de Henry fue informado por Shibasaki³⁵ en 1992 (Esquema 31). Desde entonces, el interés en esta área se ha ampliado de manera considerable y variada. De manera continua han aparecido nuevos informes en la literatura sobre el desarrollo de catalizadores con diversos metales y no metales para esta importante reacción.



Esquema 31. Primera versión asimétrica de la reacción de Henry.

Los β -nitroalcoholes son intermedios orgánicos ampliamente utilizados debido a las muchas posibles transformaciones del grupo nitro a otros grupos funcionales.³⁶



Esquema 32. Transformaciones del grupo nitro a otros grupos funcionales

Son por estas razones que el desarrollo de protocolos catalíticos asimétricos para esta reacción ha ganado una particular atención. En los últimos años, la mayoría de los esfuerzos han sido dirigidos a nuevas versiones asimétricas del proceso, utilizando compuestos quirales, metales (Cu,³⁷ Zn,³⁸ Co,³⁹ Cr,⁴⁰ Mg) y catalizadores orgánicos,⁴¹ así

³⁵ H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418.

³⁶ a) C. Narayana, N. K. Reddy, G. W. Kabalka. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2587–2592. b) C. Matt, A. Wagner, C. Mioskowski. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 234–235. c) S. C. Bergmeier, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561–2576. e) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Mielgo. *Angew. Chem., Int.* **2004**, *43*, 5442–5444.

³⁷ (a) C. Christensen, K. Juhl, K.A Jørgensen. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4875–4881. (b) D. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. Lam, C.W. Downey. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692–12693. (c) H. Maheswaran, K.L Prasanth, M.L Kantam. *Chem. Commun.* **2006**, 4066–4068. (d) K. Y. Ma, J.S You. *Chem.;Eur. J.* **2007**, *13*, 1863–1871. (e) B. Qin, X. Xiao, X. Liu, X.M Feng. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9323–9328. (f) M. Bandini, M. Benaglia, R. Sinisi, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi. *Org. Lett.* **2007**,

como el uso de biocatalizadores⁴². Los resultados más destacados han sido obtenidos con un sistema catalítico a base de metal cobre.³⁴ El diseño, descubrimiento y desarrollo de ligandos desempeña un papel fundamental en la mejora de reacciones asimétricas catalizadas por metales.

En este sentido y basándonos en nuestra experiencia en investigación acerca de la “**síntesis asimétrica de compuestos nitrogenados**”¹² particularmente en la relativa a heterociclos del tipo piperidínicos. La piperidina es un heterociclo muy valioso que se encuentra con frecuencia en una variedad de productos naturales y compuestos bioactivos.⁴³ Además, en los últimos años, algunos compuestos que contienen piperidina han sido probados en síntesis asimétrica como catalizadores.⁴⁴ De hecho, algunos ligandos basados en piperidina han sido probados en la reacción de Henry catalizada por metal en inducción asimétrica a un buen nivel. Figura 5-A.⁴⁵ Sin embargo, estos sistemas catalíticos requieren el uso de bases orgánicas, bajas temperaturas, y algunas veces los ligandos empleados no son fáciles de preparar.

9, 2151–2153. (g) Y. Xiong, F. Wang, X. Huang, Y.H Wen, X.M Feng. *Chem.;Eur. J.* **2007**, *13*, 829–833. (h) T. Arai, M. Watanabe, A. Yanagisaka. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3595–3597.

³⁸ a) B.M Trost, V.S Yeh. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 861–863. (b) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3881–3884. (c) S.L Liu, C. Wolf. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1831–1834. (d) A. Bulut, A. Aslan, O. Dogan. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7373–7375.

³⁹ a) Y. Kogami, T. Nakajima, T. Ashizawa, S. Kezuka, T. Ikeno, T. Yamada. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 614–615. (b) Y. Kogami, T. Nakajima, T. Ikeno, T. Yamada. *Synthesis.* **2004**, 1947–1950.

⁴⁰ a) R. Kowalczyk, P. Kwiatkowski, J. Jurczak. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 753–756. (b) A. Zulauf, M. Mellah, E. Schulz. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2242–2245.

⁴¹ a) E.J. Corey, F.Y. Zhang. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1931–1934. b) T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2054–2055. c) H.M Li, B.M Wang, L. Deng. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 732–733. d) T. Marcelli, R.N.S. nan der Haas, J.H van Maarseveen, H. Hiemstra. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 929–931. e) Y. Sohtome, Y. Hashimoto, K. Nagasawa. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2894–2897. f) T. Mandal, S. Samanta, C.G Zhao. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 943–945.

⁴² For the first biocatalytic asymmetric nitroaldol reaction: a) T. Purkarthofer, K. Gruber, M. Gruber-Khadjawi, K. Waich, W. Skrane, D. Mink, H. Griengl. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3454–3456. b) M. Gruber-Khadjawi, T. Purkarthofer, W. Skrane, H. Griengl. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1445–1450.

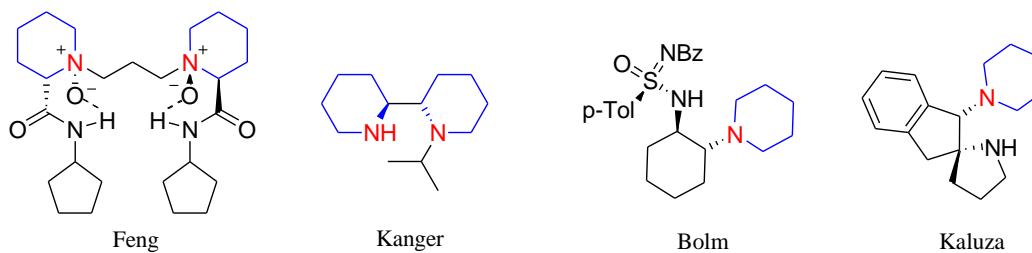
⁴³ a) D. O’Hagan. *Natural product reports*, **2000**, *17*, 435–446. b) S. Källström, S. Leino. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **2008**, *16*, 601–635. c) R.D Taylor, M. MacCoss, A.D Lawson. *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 5845–5859. d) E. Vitaku, D.T. Smith, J.T. Njardarson. *Journal of medicinal chemistry*, **2014**, *57*, 10257–10274.

⁴⁴ a) Y. Kawanami, T. Mitsui, M. Miki, T. Sakamoto, K. Nishitani. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 175–178. b) C.S. Da, Z.J. Han, M. Ni, F. Yang, D.X. Liu, R. Wang. *Tetrahedron: Asym.*, **2003**, *14*, 659–665. (c) M. Fontes, X. Verdaguer, L. Sola, M. Pericas, A. Riera. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2532–2543. d) M. Laars, K. Ausmees, M. Uudsemaa, T. Tamm, T. Kanger, M. Lopp. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 3772–3775. e) P. Salehi, M. Dabiri, G. Kozehgary, S. Heydari. *Synth. Comm.*, **2009**, *39*, 2575–2584. f) J.T. Zacharia, T. Tanaka, Y. Uesaka, M. Hayashi. *Synth.*, **2012**, *44*, 1625–1627. g) J.H Li, H. Wen, L. Liu, D.M Du. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2492–2499. h) J.V. Alegre-Requena, E. Marqués-López, R.P Herrera. *Adv. Synth. & Cat.*, **2018**, *360*, 124–129.

⁴⁵ a) B. Qin, X. Xiao, X. Liu, J. Huang, Y. Wen, X. Feng. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9323–9328. b) A. Noole, K. Lippur, A. Metsala, M. Lopp, T. Kanger. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1313–1316. c) M. Steurer, C. Bolm. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3301–3310. d) R. Ćwiek., P. Niedziejko, Z. Kałuza. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1222–1234.

Las diaminas enantiopuras que tienen la estructura general **5-A**, se han usado como aminas quelatadas quirales de litio y magnesio para reacciones enantioselectivas, tales como alquilación de aldehídos, reducción de cetonas, reordenamiento de epóxidos a alcoholes alílicos y desprotonación de cetonas cíclicas.⁴⁶ Sin embargo, las diaminas de tipo **5-A** no han sido explorados para promover la reacción asimétrica de Henry a excepción del ligante empleado por Kanger.^{45b}

A. Trabajos previos



B. En este trabajo

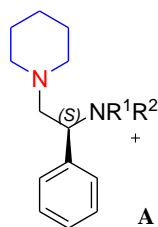


Figura 5. Ligantes quirales basados en piperidina.

Un hecho que impulso aún más nuestro interés de utilizar las diaminas para la síntesis asimétrica fue que durante la revisión bibliográfica, en 2010, Kanger y colaboradores,^{45b} realizaron la síntesis asimétrica de Henry empleando una diamina como ligante catalizada por una sal de metálica de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. El sustrato diamínico presentó en su estructura una amina terciaria y una secundaria del tipo piperidínico, con dos sitios de coordinación, muy similar a la estructura de los inductores de quiralidad sintetizados por nosotros en este proyecto de tesis. Esquema 33.

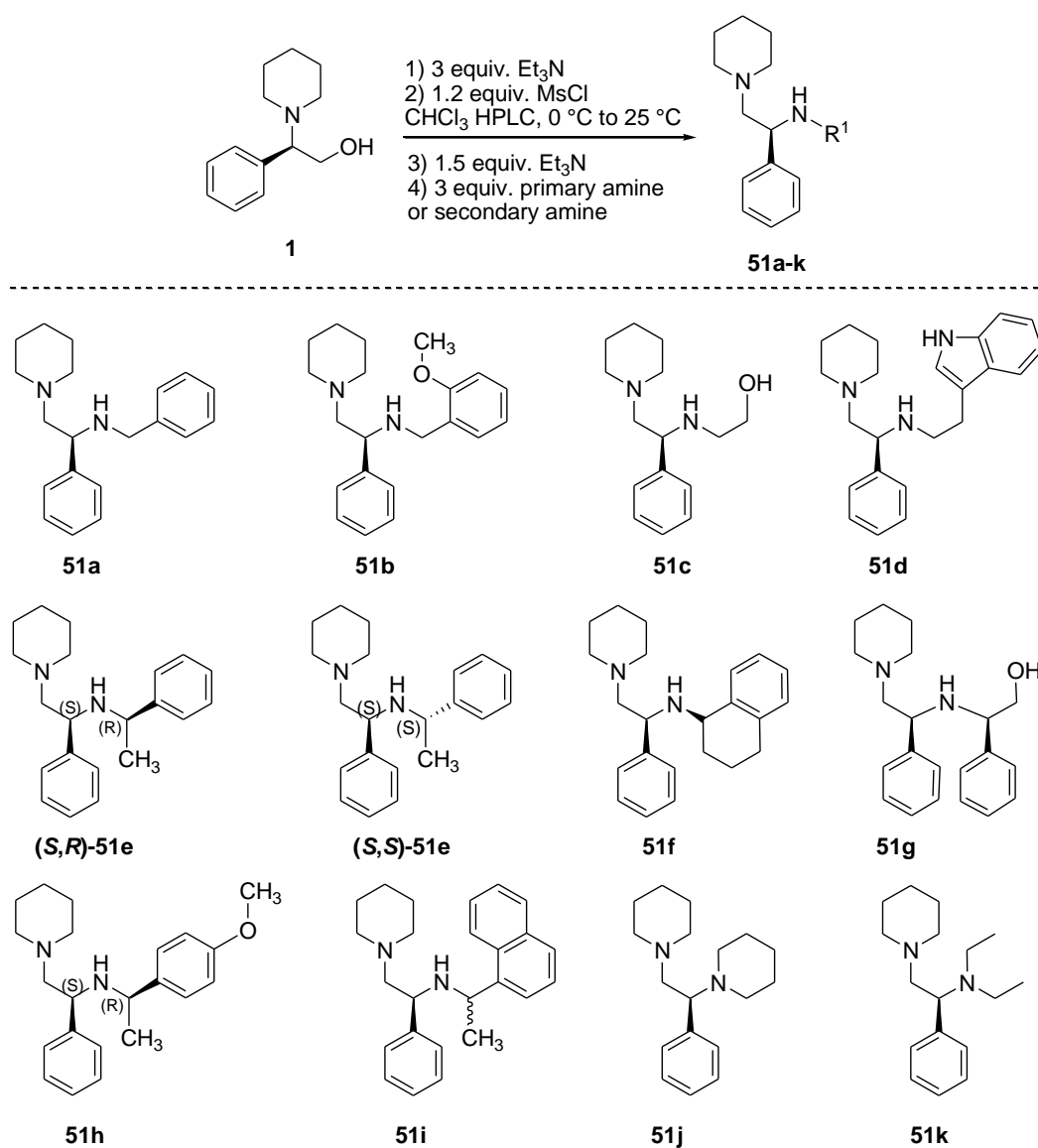


Esquema 33: Reacción asimétrica de Henry (metodología de Kanger y colaboradores).

⁴⁶ a) P. O'Brien. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1998**, *8*, 1439-1458. b) K.H Yong, N.J Taylor, J.M Chong. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3553-3556. c) K.H Yong, J.M Chong. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4139-4142. d) P. Saravanan, A. Bisai, S. Baktharaman, M. Chandrasekhar, V.K Singh. *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 4693-4706. e) S.H Shin, S.K Kang, B.T Cho. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2003**, *24*, 1695-1698. f) M.J Bassindale, J.J Crawford, W.J Kerr. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4175-4179.

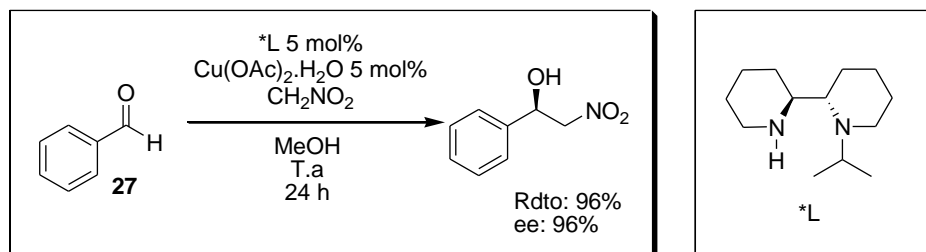
En el presente trabajo se informan los resultados obtenidos sobre la efectividad catalítica de los ligandos del tipo 1,2-diamina, que presentan una fracción común de (*S*)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-amina (estructura general **5-A**) catalizada por una sal de Cu(II) para la reacción enantioselectiva de Henry. Esquema **34**.

En el diseño experimental se propusieron un total de doce ligandos de diaminas **51a-k**²¹ (Esquema 34), que fueron preparadas en una sola etapa de síntesis a partir de la piperidina **1** derivada de fenilglicinol enantiopuro usando una versión modificada del método de O'Brien.^{7, 15,16} Todas estas diaminas quirales son ligandos que difieren entre sí en las propiedades estéricas y electrónicas de la estructura y el número de sitios de coordinación en la molécula.



Esquema **34**. Síntesis estereoselectiva de diaminas que contienen piperidina.

Una vez sintetizados los ligandos se decidió realizar pruebas para la síntesis asimétrica de Henry, empleando las condiciones establecidas por Kanger y colaboradores.^{45b} Esta decisión se tomó considerando la similitud de sus inductores de quiralidad y también considerando que hacen uso de un sal de cobre(II). De hecho, un análisis más profundo del trabajo del grupo de Kanger, muestra que los resultados más destacados en la reacción de Henry se obtuvo con un sistema catalítico a base de cobre(II) y ligando diamínico, tal y como se muestra en el Esquema 35.



Esquema 35: Reacción asimétrica de Henry (metodología de Kanger y colaboradores).

En el presente trabajo de tesis, los ligandos quirales **51a-k** se evaluaron en la reacción modelo entre benzaldehído y nitrometano. La reacción se llevó a cabo de 0°C a 25°C, en presencia de ligando (1:1, 5% en moles) y Cu (OAc)₂ (5% en moles) en metanol. Los resultados se resumen en la Tabla 3. Los ligandos **51a-i** con una amina terciaria más una amina secundaria condujeron a la formación predominante del alcohol (**R**)-**52** con altos rendimientos pero con diferentes niveles de enantiocontrol (experimentos 1-10). Los ligandos con dos aminas terciarias **51j** y **51k** (experimentos 11 y 12), dieron el producto nitroaldol en forma racémica. Estos resultados indican que el grupo NH de la amina secundaria tuvo una fuerte influencia en la enantioselectividad de la reacción posiblemente a través de la formación de un enlace de hidrógeno entre el nitronato y el grupo N-H.^{47,48,49,50}

Los ligandos de aminoalcohol **51c** y **51g**, preparados a partir de 2-aminoetanol y (*R*)-(-)-fenilglicinol, respectivamente, dieron excesos enantioméricos bajos (entradas 3 y 8). Un efecto similar, se observó para el caso de los ligandos (*S,R*)-**51e** y (*S,S*)-**51e**, estos dan enantioselectividades moderadas con un ligero exceso de (*S,S*)-**51e** sobre su diastereoisómero (*S,R*) (entrada 5 vs entrada 6). Notablemente, la mezcla diastereomérica

⁴⁷ J. D. White, S. Shaw. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 6270-6273

⁴⁸ P. Milbeo, L. Moulat, C. Didierjea, E. Aubert, J. Martinez, M. Calmes. *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, *2018*, 178-187.

⁴⁹ a) B. Qin, X. Xiao, X. Liu, J. Huang, Y. Wen, X. Feng. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 9323-9328. b) A. Noole, K. Lippur, A. Metsala, M. Lopp, T. Kanger. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 1313-1316.

⁵⁰ a) Y. Zhou, J. Dong, Y. Gong. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 588-600. b) D. Scharnagel, F. Prause, R. G. Haase, M. Breuning. *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 6623-6625.

50:50 **51i**, derivada de (\pm)-1-(1-naftil)etilamina, fue la más efectiva, dio una buena enantioselectividad y fue elegida para reacciones posteriores (experimento 10).

Tabla 3. Evaluación de los ligandos quirales **5a-k** para las reacciones asimétricas de Henry.^a

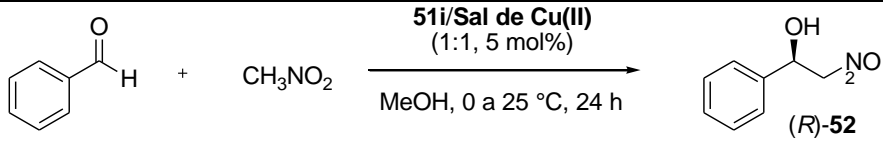
Reaction scheme: Benzaldehyde + CH₃NO₂ $\xrightarrow[\text{MeOH, 0 a 25 °C, 24 h}]{\text{ligante/Cu(OAc)}_2 \text{ (1:1, 5 mol\%)}}$ (R)-52

Exp.	ligante	Rdto. ^b (%)	ee ^c (%)
1	51a	93	64
2	51b	96	68
3	51c	95	27
4	51d	90	56
5	(S,R)- 51e	93	55
6	(S,S)- 51e	95	63
7	51f	99	71
8	51g	88	6
9	51h	94	74
10	51i	96	81
11	51j	69	0
12	51k	62	0

^aLas reacciones se llevaron a cabo con benzaldehído (0.5 mmol), nitrometano (5.0 mmol), en metanol de 0 ° C a 25 ° C durante 24 h. ^bRendimientos aislados. ^cLos valores de ee se determinaron por HPLC usando una columna Chiralcel OD, tomando como referencia los datos reportados en la literatura.

A continuación, se seleccionó una serie de sales de cobre en combinación con ligando **51i** y metanol como disolvente de 0°C a 25°C, esto para mejorar la enantioselectividad de la reacción. Los resultados se enumeran en la Tabla 4. Las sales de CuCl₂, CuCl₂·H₂O, CuBr₂, CuCl₂·2H₂O producen enantioselectividad moderada, con valores de *ee* que van del 54% al 80%, sin embargo, el rendimiento se redujo drásticamente (entradas 2 a 5). Sin el metal, la reacción no es enantioselectiva (entrada 6, tabla 4). Además, cuando se usó Cu(OTf)₂, la reacción no tuvo lugar (experimento 7, tabla 4). El Cu(OAc)₂·H₂O es estable al aire y mostró *ee* y rendimiento comparables al Cu(OAc)₂, por lo que se seleccionó como la fuente de cobre para otros experimentos (experimento 8, tabla 4). También, se investigó una serie de bases orgánicas como aditivos, no obstante este tuvo poca influencia en la reactividad y enantioselectividad (experimentos 9 y 10, tabla 4).

Tabla 4. Selección de la sal de Cobre(II) para la reacción asimétrica de Henry.^a

			
Exp.	Sal de Cu(II)	Rdto. ^b (%)	<i>ee</i> ^c (%)
1	Cu(OAc) ₂	96	81
2	CuCl ₂	4	77
3	CuCl ₂ ·H ₂ O	6	72
4	CuBr ₂	3	54
5	CuCl ₂ ·2H ₂ O	9	80
6	No Cu	23	2
7	Cu(OTf) ₂	trazas	n.d. ^d
8	Cu(OAc)₂·H₂O	95	81
9 ^e	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	80	64
10 ^f	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	78	56

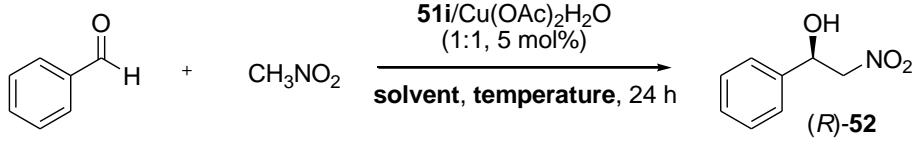
^aLas reacciones se llevaron a cabo con benzaldehído (0.5 mmol), nitrometano (5.0 mmol), en metanol de 0 °C a 25 °C durante 24 h. ^bRendimientos aislados. ^cLos valores de *ee* se determinaron por HPLC usando una columna Chiralcel OD. ^dn.d. = no determinado. ^eLa reacción se llevó a cabo en presencia de Et₃N. ^fLa reacción se llevó a cabo en presencia de DIPEA

Posteriormente, se evaluó el efecto del disolvente y la temperatura de reacción sobre la enantioselectividad y los resultados se muestran en la Tabla 5. En general, los disolventes próticos dieron resultados superiores que los disolventes apróticos en términos de reactividad y enantioselectividad (experimentos 1-4 frente a 5-13, tabla 5). Entre los solventes próticos, el *t*-BuOH fue el disolvente más efectivo (experimento 4, tabla 5).

Por otra parte, al utilizar *i*-PrOH pudimos observar que al disminuir la temperatura de reacción a 0°C y -10°C, el *ee* se mejoró notablemente, pero no el rendimiento, el cual disminuyó drásticamente (experimentos 14 y 15, tabla 5). Cuando la reacción se llevó a cabo a -20°C, resultó en una reducción tanto del rendimiento como de la enantioselectividad (experimento 16, tabla 5).

En particular, cuando la reacción fue a 25°C, se obtuvo un rendimiento del 99% del nitroaldol con un 99% de *ee* (experimento 17, tabla 5). De manera similar, cuando se usó *t*-BuOH como disolvente, dio el aducto cuantitativamente con > 99% de *ee* (experimento 18, tabla 5). Los resultados anteriores indicaron que el *i*-PrOH y *t*-BuOH fueron los disolventes preferidos para la reacción de Henry a 25°C.

Tabla 5. Selección de disolvente y temperatura para la reacción asimétrica de Henry.^a

				
Exp.	Solvente	Temperatura	Rdto. ^b (%)	ee ^c (%)
1	MeOH	0°C a 25°C	95	81
2	EtOH	0°C a 25°C	99	76
3	<i>i</i> -PrOH	0°C a 25°C	99	81
4	<i>t</i> -BuOH	0°C a 25°C	99	88
5	toluene	0°C a 25°C	4	7
6	CH ₂ Cl ₂	0°C a 25°C	18	82
7	CHCl ₃	0°C a 25°C	10	78
8	Et ₂ O	0°C a 25°C	68	83
9	THF	0°C a 25°C	92	78
10	Dioxano	0°C a 25°C	9	65
11	EtOAc	0°C a 25°C	41	83
12	CH ₃ CN	0°C a 25°C	11	82
13	CH ₃ NO ₂	0°C a 25°C	5	32
14	<i>i</i> -PrOH	0 °C	28	99
15	<i>i</i> -PrOH	-10°C	6	99
16	<i>i</i> -PrOH	-20°C	Trazas	83
17	<i>i</i>-PrOH	25°C	99	>99
18	<i>t</i>-BuOH	25°C	>99	>99

^aLas reacciones se llevaron a cabo con benzaldehído (0.5 mmol), nitrometano (5.0 mmol), en varios solventes y temperaturas durante 24 h. ^bRendimientos aislados. ^cLos valores de ee se determinaron por HPLC usando una columna Chiralcel OD.

Finalmente, se investigó la proporción de ligando **51i** y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, sin embargo, ninguno de los experimentos pudo ofrecer mejores resultados que la proporción (**51i**/Metal) 1:1. Tabla 6.

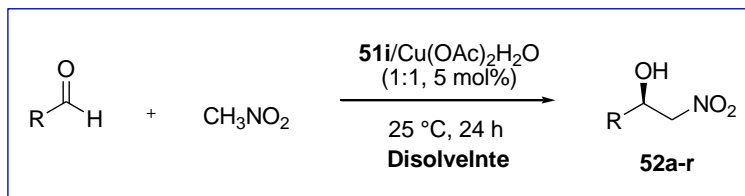
Tabla 6. Selección de la relación de ligando/sal metálica en la reacción asimétrica de Henry^a.

Exp.	Relación (L/M)	Rdto. ^b (%)	ee ^c (%)
1	1:1	>99	>99
2	1 : 0.5	95	83
3	0.5 : 1	87	72
4	0.5 : 0.5	92	84

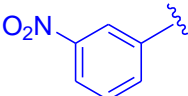
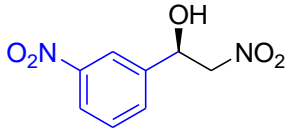
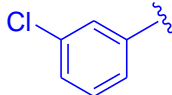
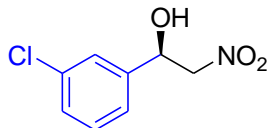
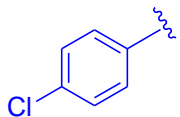
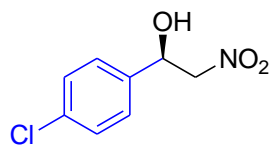
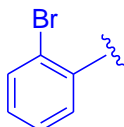
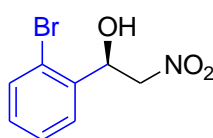
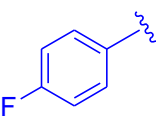
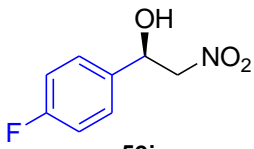
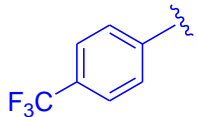
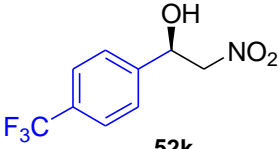
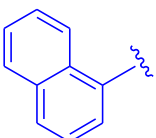
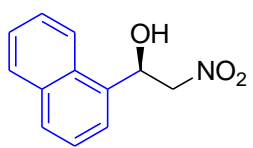
^aLas reacciones se llevaron a cabo con benzaldehído (0.5 mmol), nitrometano (5.0 mmol), en terc-butanol a 25 ° C durante 24 h. ^bRendimientos aislados. ^cLos valores de ee se determinaron por HPLC usando una columna Chiralcel OD.

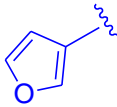
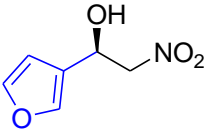

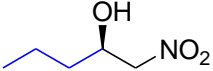
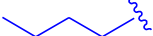
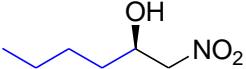

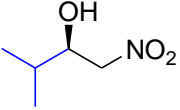
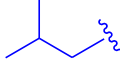
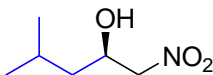
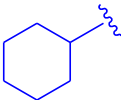
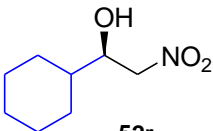
Para explorar el alcance del ligando óptimo **51i**, se probaron diferentes aldehídos alifáticos y aromáticos en las condiciones optimizadas: 5% en moles de **51i**/ $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1:1) en disolventes próticos (*i*-PrOH o *t*-BuOH) a 25°C (Esquema 35). En todos los casos, las reacciones procedieron con rendimientos buenos a excelentes. Estos resultados se atribuyeron a las propiedades electrónicas de los sustituyentes en el anillo aromático, las cuales tuvieron un gran efecto sobre la enantioselectividad. El aldehído heteroaromático proporciona al aducto de nitroaldol ópticamente activo **52m** con buen rendimiento (90%) y una enantioselectividad moderada (79%). La reacción funciona bien para los aldehídos alifáticos que dio como resultado la formación de los productos **52n-r**. Los mejores resultados para los aldehídos alifáticos se obtuvieron para isovaleraldehído y ciclohexanocarbaldehído, proporcionando los compuestos **52q** y **52r**, respectivamente, con excelentes rendimientos (96-99%) y excelentes *ee*'s (99%).

Esquema 35. Alcance del sustrato **51i** para diferentes aldehídos aromáticos y alifáticos.^{a-c}

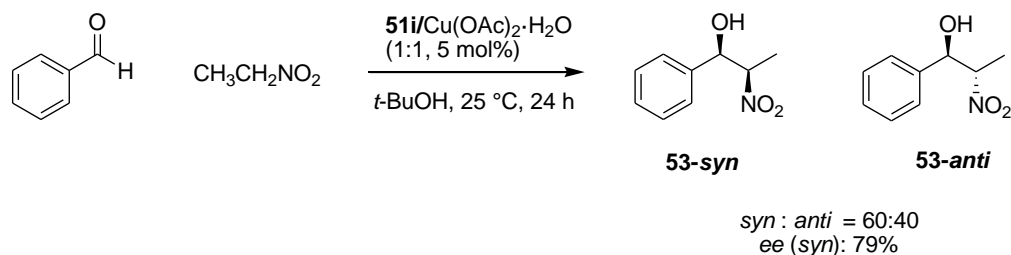


Exp.	R	Producto	<i>tert</i> -BuOH Rdto. (%) / e.e (%)	<i>i</i> -PrOH Rdto. (%) / e.e (%)
1			99/>99	99/>99
2			91/98	93/86
3			91/78	89/74
4			80/46	90/82
5			83/60	88/63

Exp.	R	Producto	<i>tert</i> -BuOH Rdto. (%) / e.e (%)	<i>i</i> -PrOH Rdto. (%) / e.e (%)
6		 52f	80/ 65	83/ 48
7		 52g	83/40	98/74
8		 52h	88/44	90/74
9		 52i	85/70	90/76
10		 52j	98/66	92/67
11		 52k	87/83	83/78
12		 52l	97/40	95/67

Exp.	R	Producto	<i>tert</i> -BuOH Rdto. (%) / e.e (%)	<i>i</i> -PrOH Rdto. (%) / e.e (%)
13		 52m	85/ 78	91/ 79
14		 52n	97/89	90/80
15		 52o	99/89	90/78
16		 52p	89/65	90/90
17		 52q	90/88	99/99
18		 52r	96/99	90/93

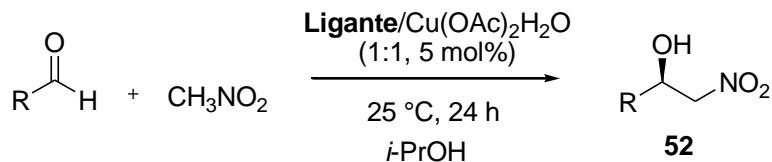
A continuación, la adición enantio y diastereoselectiva de nitroetano a benzaldehído también se examinó en condiciones de reacción estándar y proporcionó el producto **4** con un rendimiento del 80% en una relación *syn/anti* de 60:40. El exceso enantiomérico del aducto *syn* fue del 79% *ee* (Esquema 36).



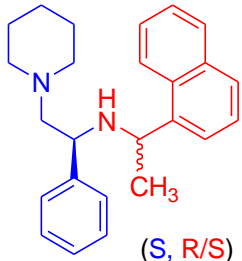
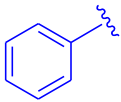
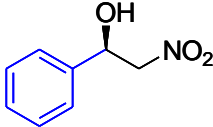
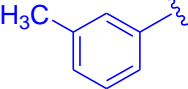
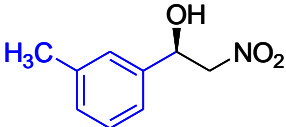
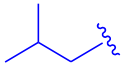
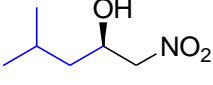
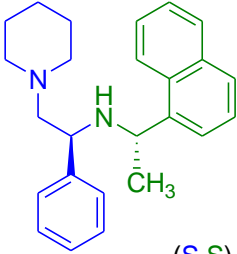
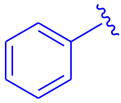
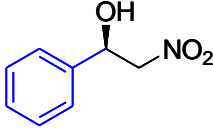
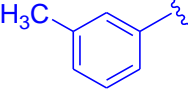
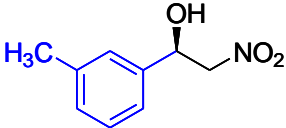
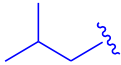
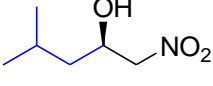
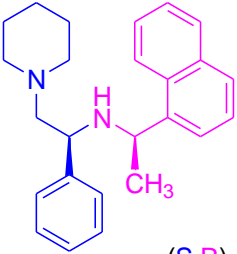
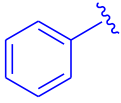
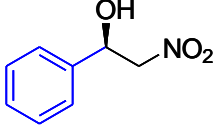
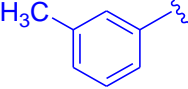
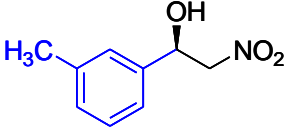
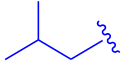
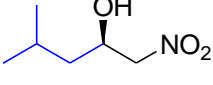
Esquema 36. Adición enantio y diastereoselectiva de nitroetano a benzaldehído.

Dado que el catalizador **51i** se usó como una mezcla diastereomérica, sintetizamos los ligandos diastereoméricos únicos (**S,S**)-**51i** y (**S,R**)-**51i** para investigar su eficacia en la reacción de Henry en condiciones de reacción estándar. Como se muestra en la Tabla 7, se observó un efecto no lineal positivo sin precedentes de los productos **52a**, **52c**, **52o** durante estos experimentos⁵¹. Por ejemplo, la reacción mediada por el ligando (**S,R/S**)-**51i** produjo (*R*)-**52a** con 99% *ee*. Mientras que los ligandos enantiopuros (**S,S**)-**51i** y (**S,R**)-**51i** produjeron (*R*)-**52a** en 75% y 87% *ee*, respectivamente (Exp. 4 y 7).

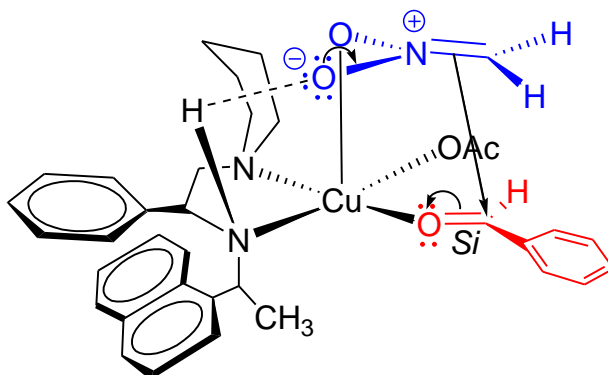
Tabla 7. Enantioselectividad de (**S,S**)-**51i** y (**S,R**)-**51i** para la síntesis asimétrica de Henry.



⁵¹ a) C. Girard, H. B. Kagan. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2922-2959. b) T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 456-494. c) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3881-3884. d) K. Tanaka, T. Iwashita, E. Yoshida, H. Takahashi. *Chem. Comm.*, **2015**, *51*, 7907-7910.

Ligante	Exp.	R	Producto	Rdto. %	e.e %
 <p>51i (S, R/S)</p>	1		 <p>52a</p>	99	99
	2		 <p>52c</p>	91	98
	3		 <p>52q</p>	99	89
 <p>(S,S)- 51i</p>	4		 <p>52a</p>	76	75
	5		 <p>52c</p>	80	75
	6		 <p>52q</p>	84	86
 <p>(S, R)- 51i</p>	7		 <p>52a</p>	98	87
	8		 <p>52c</p>	89	95
	9		 <p>52q</p>	95	88

A partir de las observaciones mencionadas anteriormente y con base en el modelo propuesto por Evans⁵² y Jørgensen⁵³, se propuso un estado de transición para esta reacción. Según lo establecido por Jahn-Teller⁵³, el complejo Cu(II) proporciona cuatro sitios de coordinación fuertes en las posiciones ecuatoriales y dos sitios de coordinación débiles en las posiciones apicales. Los dos átomos de nitrógeno altamente coordinativos de **51i** ocupan dos sitios vecinos de coordinación fuerte y los reactivos aldehído y nitroalcano se activan de manera eficiente mediante la coordinación en las posiciones ecuatorial y apical del complejo de Cu, respectivamente. En el sitio ecuatorial, la molécula de aldehído se coordina con el ión de cobre, donde su grupo R voluminoso es orientado hacia el espacio menos concurrido, mientras que el sitio adyacente a la fracción ((±)- α -Metil-1-naftalenometilo) es el más apropiado para reducir la repulsión estérica. Posteriormente, de acuerdo con el informe Evans⁵², el anión acetato actuaría como una base débil para generar la desprotonación del nitrometano y formar el nitronato *in situ*, que a su vez se acerca desde el lado superior desocupado del complejo para permitir el ataque nucleofílico desde la cara Si del aldehído activado, y como resultado da el aducto de nitroaldol correspondiente con una configuración (*R*). Además, este estado de transición se puede estabilizar mediante la formación de un enlace de hidrógeno entre el nitronato y el grupo N-H del ligando quiral (Esquema 37).



Esquema 37. Estado de transición para la reacción asimétrica de Henry.

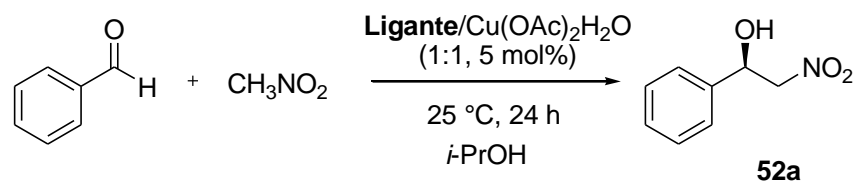
⁵² D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw, C. W. Downey. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12692 – 12693

⁵³ Christensen, K. Juhl, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4875 – 4881.

Finalmente para comprobar el efecto no lineal inesperado de este tipo de complejos quirales se sintetizó como una mezcla diastereomérica el ligante **51e** y se comparó su eficacia frente a **(S,S)-51e** y **(S,R)-51e** para la reacción de Henry en condiciones de reacción estándar. Como se muestra en la Tabla 8, para nuestro asombro se corroboró que se observa un efecto no lineal positivo sin precedentes de los productos **52a**, **52c**, **52o** durante estos experimentos⁵⁴. Tal fue el caso de la reacción mediada por el ligando **(S,R/S)-51e**, que produjo (*R*)-**52a** con 74% de ee. Mientras que los ligandos enantiopuros **(S,S)-51e** y **(S,R)-51e** produjeron (*R*)-**52a** en 63% y 55% de ee, respectivamente (Exp. 1).

⁵⁴ a) C. Girard, H. B. Kagan. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2922-2959. b) T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 456-494. c) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3881-3884. d) K. Tanaka, T. Iwashita, E. Yoshida, H. Takahashi. *Chem. Comm.*, **2015**, *51*, 7907-7910.

Tabla 8. Efecto no lineal para la reacción asimétrica de Henry con el complejo **51e**/Cu(OAc)₂·H₂O.



Experimento	Ligante	Rdto. %	<i>e.e</i> %
1	<p>51e</p>	94	74
2	<p>(S, S)- 51e</p>	95	63
3	<p>(S, R)- 51e</p>	93	55

V.2.I CONCLUSIÓN.

En conclusión, se diseñó y se desarrolló una serie de diaminas que contienen una fracción común de (*S*)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etan-1-amin; fueron preparadas a partir del compuesto enantiopuro (*R*)-2-fenil-2-(piperidin-1-ilo)etan-1-ol. Se evaluaron como catalizador para la reacción asimétrica de Henry. En esa serie, un complejo quiral derivado de la mezcla diastereomérica 50:50 de **51i** y Cu(OAc)₂•H₂O *in situ* resultante fue el catalizador eficiente para esta reacción, dando los aductos de nitroaldol con hasta 99% de rendimiento con excesos enantioméricos de hasta > 99%. El catalizador optimizado promovió la reacción de Henry diastereoselectiva con benzaldehído y nitroetano dando el aducto anti-syn correspondiente con un rendimiento de 99% y selectividad anti/sin 83:17. Además, la reacción presentó varias ventajas a considerar: a) el ligando **51i** de diamina se puede preparar fácilmente en un solo paso con altos rendimientos; b) se puede emplear una amplia gama de aldehídos, incluidos aldehídos aromáticos y alifáticos; c) la reacción puede llevarse a cabo en condiciones suaves en isopropanol o terc-butanol; d) procede con tan solo 5% en moles de ligando y Cu(OAc)₂•H₂O.; e) no necesita aditivos, como bases o tamiz molecular; f) se realiza a temperatura ambiente; g) reacción tolerantes al aire y la humedad. Estas notables ventajas contribuyen a la practicidad y utilidad de este sistema catalítico para la síntesis de muchos compuestos valiosos. Por lo tanto, esta metodología que hemos desarrollado fácilmente manipulable con bajo costo la hace potencialmente útil. Además, se observó un efecto no lineal entre **51i** y benzaldehído.

V.2.II. INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA DE APOYO SE ENCUENTRA DISPONIBLE EN ANEXO II:

Para lo compuestos **51a-l**, **52a-r** y **53**:

- Datos de caracterización RMN ^1H y ^{13}C
- Datos de espectro de masas para todos los compuestos.
- Rendimientos.
- Rotación óptica.
- Puntos de fusión.
- ORTEP
- Datos cristalográficos.
- Cromatogramas de HPLC.

ANEXO 1

Tabla de contenidos:

1. Información general	62
2. Procedimientos experimentales y datos de caracterización de compuestos para los productos S-2 y 39a-s	62
3. Procedimientos experimentales y datos de caracterización de compuestos para los productos 40a y 40g	70
4. RMN de ^1H y ^{13}C para S-2, 39a-s, 40a-g, 42 y 45	72
5. RMN de ^1H (crudo de reacción) para 49 y 50	96

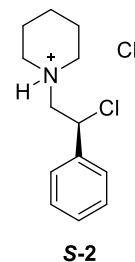
INFORMACIÓN GENERAL.

Todos los reactivos y solventes fueron adquiridos de fuentes comerciales. Los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C NMR se registraron a 500 MHz y 125 MHz, respectivamente, en CDCl_3 usando un espectrómetro Bruker Avance III. Los desplazamientos químicos se dan en ppm y se informan el pico de solvente residual (CHCl_3 en 7.26 ppm y 77.16 ppm). Los datos se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico (δ), multiplicidad (s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete), constante (s) de acoplamiento (J , Hz) e integración. La TLC analítica se realizó en placas de gel de sílice 60 F254. La cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice 60 (63-200 μm). Los espectros IR se obtuvieron usando un espectrómetro FT-IR, Spectrum One, Perkin Elmer. Los espectros de masas se registraron en JEOL MStation JMS-700 a un voltaje de 70 eV. El análisis de difracción de rayos X se realizó en un difractor Agilent Gemini Atlas equipado con un detector CCD Atlas, utilizando radiación $\text{Cu-}H\alpha$ ($\lambda = 1.54184$), y equipado con un aparato de enfriamiento de cristal Cryojet de Oxford Technologies y un difractor STOE Stadivari usando $\text{Ag-}H\alpha$ ($\lambda = 0.56083$) y equipado con un detector Pilatus-100 K. Las rotaciones ópticas se midieron en el polarímetro Perkin-Elmer 341 a temperatura ambiente. Las mediciones de pureza enantiomérica se realizaron mediante análisis de UHPLC quiral en fase normal con un Agilent 1260. Sistema Infinity Analytical SFC equipado con un LC / MS de cuadrupolo Agilent 6120, usando una columna quiral ULTRON ES-Pepsin (Shinwa Chemical Industries LTD, 4.6 x 150 mm, tamaño de partícula de 5 μm).

Procedimiento experimental para el intermedio 2.

A una solución agitada de β -amino alcohol **1** (0.5 g, 2.43 mmol) en cloroformo de grado HPLC (10 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (1.01 ml, 7.30 mmol). Luego, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.41 ml, 5.35 mmol) a una velocidad constante para mantener la temperatura de reacción por debajo de 5°C . Después de 30 minutos, la reacción se controló por TLC (diclorometano / metanol, 95: 5), lo que indica que se consumieron los reactivos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con agua y salmuera antes de secar sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (diclorometano / metanol, 97: 3) resultando el deseado cloruro de β -cloropiperidinio (**S**)-**2**.

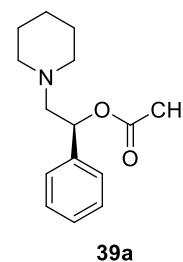
(S)-1-(2-cloro-2-feniletíl)piperidin-1-ium cloridre (S-2) El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 79% (500 mg) como un sólido blanco; mp 180 °C; $[\alpha]_D^{20} = +23.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 12.69 (br s, 1H), 7.49-7.26 (m, 5H), 5.85-5.83 (dd, *J* = 7.2, 4.5 Hz, 1H), 3.88-3.41 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.18-3.16 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.29-2.13 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.71-1.69 (m, 1H), 1.53 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.3, 129.4, 129.2, 127.0, 77.2, 77.0, 76.7, 64.6, 55.5, 54.7, 53.8, 22.5, 21.8; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₂₀Cl₂N: 261.0973, encontrado: 261.0970.



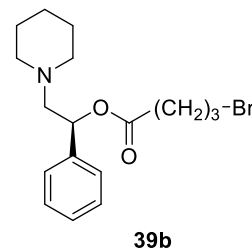
Procedimiento general y datos de caracterización compuesta para productos 39a-s

A una solución agitada de β-amino alcohol **1** (0.5 g, 2.43 mmol) en cloroformo de grado HPLC (10 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (1.01 ml, 7.30 mmol). Luego, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.22 ml, 2.92 mmol) a una velocidad constante para mantener la temperatura de reacción por debajo de 5°C. Después de 30 minutos, la reacción se evaluó por TLC (diclorometano / metanol, 95: 5). Se añadió después trietilamina (0.50 ml, 3.65 mmol) y finalmente el ácido carboxílico correspondiente (1.2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción el disolvente fue evaporado, para proceder a la purificación del correspondiente producto.

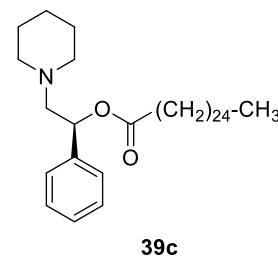
(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil acetato (39a) El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 93% (560 mg) como un aceite naranja; $[\alpha]_D^{20} = +52.9$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2932, 2858, 1736, 1230; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.25 (m, 5H), 5.97-5.94 (dd, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 2.85-2.80 (dd, *J* = 13.6, 9.0 Hz, 1H), 2.54-2.49 (m, 3H), 2.42-2.41 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.56-1.51 (m, 4H), 1.42-1.37 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 139.8, 128.3, 127.8, 126.4, 72.9, 64.4, 54.6, 26.0, 24.2, 21.3; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₁₅H₂₂NO₂: 248.1651, encontrado: 248.1650.



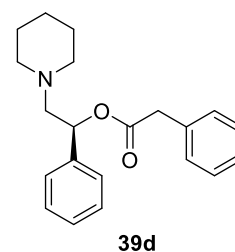
(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil 5-bromopentanoato (39b) El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 94% (843 mg) como un aceite naranja; $[\alpha]_D^{20} = +41.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2933, 2853, 1732, 1257, 698; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.26 (m, 5H), 6.00-5.97 (dd, *J* = 9.3, 3.7 Hz, 1H), 3.41-3.38 (m, 2H), 2.84-2.79 (dd, *J* = 13.6, 9.3 Hz, 1H), 2.55-2.49 (m, 3H), 2.43-2.37 (m, 4H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 4H), 1.42-1.39 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 172.2, 139.5, 128.3, 127.8, 126.4, 72.7, 64.4, 54.6, 33.5, 33.1, 31.7, 25.9, 24.1, 23.5; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₁₈H₂₇BrNO₂: 368.1225, encontrado: 368.1222.



(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil hexacosanoato (39c) El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 95% (1351 mg) como un sólido naranja; mp 52 °C; $[\alpha]_D^{20} = +10.4$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2920, 2851, 1736, 1466, 1263, 1162; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.23 (m, 5H), 5.99-5.96 (dd, *J* = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 2.83-2.78 (dd, *J* = 13.5, 9.1 Hz, 1H), 2.53-2.50 (dd, *J* = 13.5, 3.9 Hz, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 4H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.29-1.25 (br, 44H), 0.89-0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 172.8, 139.8, 128.2, 127.6, 126.3, 72.5, 64.4, 54.6, 34.5, 31.8, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 26.0, 24.9, 24.2, 22.6, 14.0; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₃₉H₇₀NO₂: 584.5407, encontrado: 584.5401.



(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil 2-fenilacetato (39d) El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 93% (732 mg) como un aceite naranja; $[\alpha]_D^{20} = +48.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2953, 2853, 1733, 1663, 1496, 1454; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.23 (m, 10H), 5.98-5.96 (dd, *J* = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 3.70-3.67 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.65-3.62 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.80-2.75 (dd, *J* = 13.6, 9.2 Hz, 1H), 2.51-2.48 (dd, *J* = 13.6, 3.7 Hz, 1H), 2.46-2.45 (m, 2H), 2.34-2.33 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 4H), 1.38-1.35 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 139.5, 134.1, 129.3, 128.4, 128.3, 127.7, 126.9, 126.3, 73.4, 64.4, 54.6, 41.7, 26.0, 24.1; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₂₁H₂₆NO₂: 324.1964, encontrado: 324.1951.

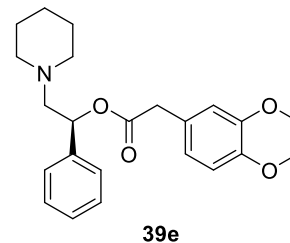


(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil 2-(3,4-dimetoxifenil)acetato

(39e) El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 90% (840 mg) como un aceite naranja; $[\alpha]_D^{20} = +39.4$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂);

FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2933, 2834, 1732, 1141, 1026; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31- 7.25 (m, 5H), 6.83- 6.77 (m, 3H), 5.98- 5.95 (dd, *J* = 9.0, 3.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.63- 3.60 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.60-3.67 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.81-2.77 (dd, *J* =

13.6, 9.0 Hz, 1H), 2.53-2.50 (dd, *J* = 13.6, 3.8 Hz, 1H), 2.47-2.45 (m, 2H), 2.36-2.34 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 4H), 1.38-1.34 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 148.7, 147.9, 139.5, 128.2, 127.7, 126.5, 126.3, 121.4, 112.2, 111.0, 73.4, 64.3, 55.8, 55.7, 54.5, 41.2, 25.9, 24.1; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₂₃H₃₀NO₄: 384.2175, encontrado: 384.2188.

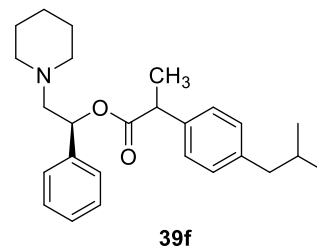


(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil 2-(4-isobutilfenil)propanoato

(39f) El producto puro deseado se obtuvo como una mezcla en rendimiento de 92% (881 mg, **3f** = 1:1) como un aceite naranja;

FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2932, 2868, 1734, 1091, 1019; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29- 7.04 (m, 18 H), 5.95-5.92 (m, 2H), 3.77- 3.71 (m, 2H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 4H), 2.45-2.43 (m, 4H), 2.39-2.35 (m, 4H), 2.24-2.22 (m, 2H), 1.86-1.81 (m,

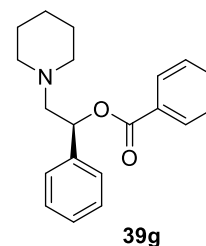
2H), 1.52-1.45 (m, 8H), 1.40-1.37 (m, 6H), 1.30-1.26 (m, 2H), 0.90-0.89 (m, 12H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 173.6, 173.5, 140.3, 139.8, 139.6, 137.6, 137.6, 129.1, 128.3, 128.1, 127.7, 127.5, 127.3, 127.3, 126.2, 126.0, 73.3, 73.0, 64.5, 64.2, 54.5, 54.2, 45.3, 45.2, 44.9, 44.9, 30.1, 30.1, 25.9, 25.8, 24.1, 24.0, 22.3, 22.3, 18.2, 18.2; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₂₆H₃₆NO₂: 394.2746, encontrado: 394.2736.



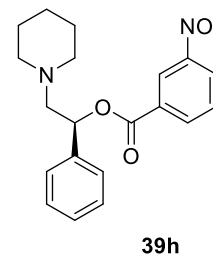
(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil benzoato (39g) El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 91% (685 mg) como un aceite naranja;

$[\alpha]_D^{20} = -8.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2933, 2853, 1717, 1266, 1069; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10-7.25 (m, 10H), 6.20- 6.18 (dd, *J* = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.03- 2.98 (dd, *J* = 13.8, 8.5 Hz, 1H), 2.74-2.70 (dd, *J* = 13.8, 3.9 Hz, 1H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.52-2.49 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 4H), 1.40-1.37 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz,

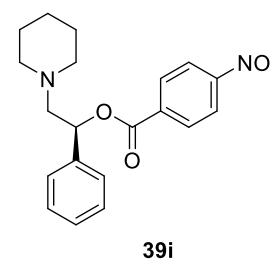
CDCl₃) δ 165.7, 139.9, 132.8, 130.5, 129.6, 128.4, 128.3, 127.8, 126.3, 74.0, 64.5, 54.6, 26.0, 24.1; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₂₀H₂₄NO₂: 310.1807, encontrado: 310.1789.



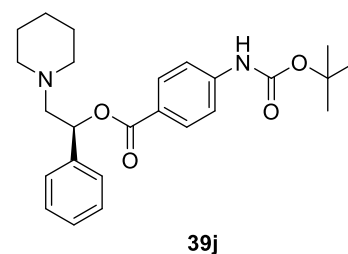
(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil 3-nitrobenzoato (39h). El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 89% (768 mg) como un aceite amarillo; $[\alpha]_D^{20} = -2.3$ (c 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2933, 2852, 1727, 1533, 1349; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.90- 8.86 (m, 1H), 8.42-8.36 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.44-7.31 (m, 5H), 6.24-6.22 (dd, *J* = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 3.03-2.98 (dd, *J* = 13.8, 8.9 Hz, 1H), 2.72-2.68 (dd, *J* = 13.8, 3.8 Hz, 1H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 4H), 1.40-1.36 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 148.2, 139.0, 135.3, 129.5, 128.5, 128.1, 127.2, 126.4, 125.7, 124.5, 74.9, 64.3, 54.7, 26.0, 24.0; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₂₀H₂₃N₂O₄: 355.1658, encontrado: 355.1656.



(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil 4-nitrobenzoato (39i). El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 87% (751 mg) como un aceite amarillo; $[\alpha]_D^{20} = -11.0$ (c 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2934, 2853, 1723, 1525, 1346; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.30- 8.22 (m, 4H), 7.43- 7.31 (m, 5H), 6.23-6.20 (dd, *J* = 9.0, 3.8 Hz, 1H), 3.00-2.96 (dd, *J* = 13.8, 9.0 Hz, 1H), 2.71- 2.68 (dd, *J* = 13.8, 3.8 Hz, 1H), 2.60- 2.56 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 4H), 1.40-1.37 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 163.9, 150.4, 139.0, 136.0, 130.7, 128.5, 128.2, 126.4, 123.5, 74.9, 64.4, 54.7, 26.0, 24.1; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₂₀H₂₃N₂O₄: 355.1658, encontrado: 355.1653.

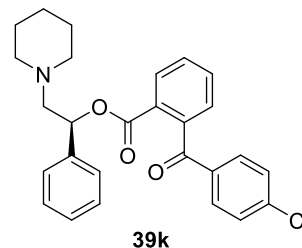


tert-butil 4-(((S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etoxi)carbonil)fenilcarbamato (39j) El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 91% (940 mg) como un aceite naranja; $[\alpha]_D^{20} = -36.6$ (c 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2935, 2852, 1709, 1152, 1050; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01- 7.25 (m, 9H), 6.76 (br, 1H), 6.17-6.15 (dd, *J* = 8.4, 3.9 Hz, 1H), 3.01-2.96 (dd, *J* = 13.8, 8.5 Hz, 1H), 2.73-2.69 (dd, *J* = 13.8, 4.0 Hz, 1H), 2.56-2.48 (m, 4H), 1.52 (s, 9H), 1.50-1.48 (m, 4H), 1.38-1.35 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 165.3, 152.1, 142.6, 140.0, 130.9, 128.3, 127.7, 126.3, 124.7, 117.3, 81.1, 73.8, 64.5, 54.6, 28.2, 26.0, 24.1; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₂₅H₃₃N₂O₄: 425.2440, encontrado: 425.2428.



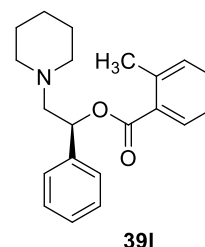
(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)ethyl 2-(4-clorobenzoil)benzoate

(39k) El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 90% (981 mg) como un aceite naranja; $[\alpha]_D^{20} = +20.0$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2934, 2853, 1717, 1674, 1454, 1267; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.15-7.12 (m, 13H), 5.98-5.96 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 2.68-2.64 (dd, *J* = 13.6, 8.5 Hz, 1H), 2.46-2.43 (dd, *J* = 13.6, 4.2 Hz, 1H), 2.38-2.37 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 4H), 1.36-1.25 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 195.5, 164.6, 141.2, 139.4, 138.8, 135.5, 132.4, 130.7, 130.4, 129.5, 129.0, 128.7, 128.2, 127.9, 127.3, 126.5, 74.6, 63.8, 54.5, 25.9, 24.0; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₂₇H₂₇ClNO₃: 448.1679, encontrado: 448.1681.



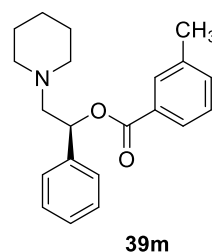
(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil 2-metilbenzoato

(39l) El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 85% (669 mg) como un aceite amarillo; $[\alpha]_D^{20} = +11.0$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2932, 2853, 1719, 1455, 1251, 1075; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.15 (m, 9H), 6.26-6.24 (dd, *J* = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 3.13-3.08 (dd, *J* = 13.8, 9.2 Hz, 1H), 2.77-2.74 (dd, *J* = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.62-1.58 (m, 4H), 1.45-1.40 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 140.3, 139.6, 131.8, 131.5, 131.2, 130.5, 128.5, 128.0, 126.4, 125.6, 125.3, 73.0, 63.9, 54.3, 25.4, 23.9, 21.7; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₂₁H₂₆NO₂: 324.1964, encontrado: 324.1961.

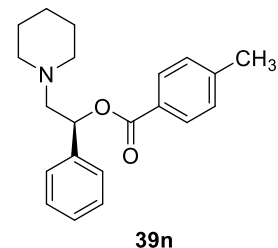


(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil 3-metilbenzoato

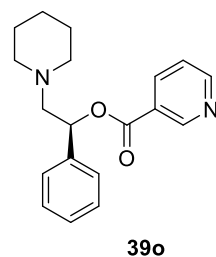
(39m) El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 94% (740 mg) como un aceite amarillo; $[\alpha]_D^{20} = -13.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2933, 2853, 1718, 1454, 1274, 1081; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90-7.24 (m, 9H), 6.20-6.17 (dd, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.01-2.98 (dd, *J* = 13.7, 8.4 Hz, 1H), 2.74-2.70 (dd, *J* = 13.7, 4.0 Hz, 1H), 2.57-2.48 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.53-1.49 (m, 4H), 1.40-1.35 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 140.0, 138.0, 133.5, 130.1, 128.3, 128.1, 127.7, 126.7, 126.3, 73.9, 64.5, 54.6, 26.0, 24.1, 21.2; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₂₁H₂₆NO₂: 324.1964, encontrado: 324.1962.



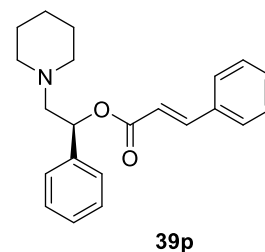
(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil 4-metilbenzoato (39n) El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 93% (732 mg) como un aceite naranja; $[\alpha]_D^{20} = -14.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2933, 2853, 1715, 1543, 1266, 1019; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99-7.22 (m, 9H), 6.19-6.16 (dd, *J* = 8.4, 3.9 Hz, 1H), 3.01-2.96 (dd, *J* = 13.8, 8.5 Hz, 1H), 2.73-2.70 (dd, *J* = 13.8, 4.0 Hz, 1H), 2.57-2.49 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.53-1.48 (m, 4H), 1.39-1.34 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 143.4, 140.0, 129.6, 129.0, 128.3, 127.8, 127.7, 126.3, 73.8, 64.5, 54.6, 26.0, 24.1, 21.6; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₂₁H₂₆NO₂: 324.1964, encontrado: 324.1960.



(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil nicotinato (39o). El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 91% (687 mg) como un aceite naranja; $[\alpha]_D^{20} = +3.4$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2931, 2853, 1721, 1590, 1419; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9.29-9.23 (m, 1H), 8.78-8.77 (m, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 7.43, -7.28 (m, 6H), 6.22-6.20 (dd, *J* = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 3.00-2.96 (dd, *J* = 13.8, 8.9 Hz, 1H), 2.71-2.68 (dd, *J* = 13.8, 3.8 Hz, 1H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 4H), 1.40-1.35 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 164.4, 153.3, 150.9, 139.3, 137.1, 128.5, 128.1, 126.5, 126.4, 123.2, 74.5, 64.4, 54.7, 26.0, 24.1; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₁₉H₂₃N₂O₂: 311.1760, encontrado: 311.1754.

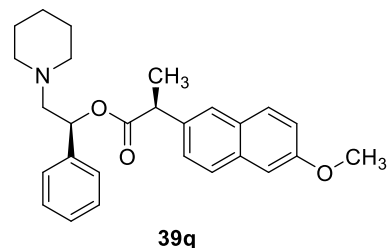


(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil cinnamato (39p) El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 92% (783 mg) como un sólido blanco (recristalizado de *n*-hexano/CH₂Cl₂); mp 82 °C; $[\alpha]_D^{20} = -35.1$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2933, 2853, 1709, 1636, 978; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.53-7.24 (m, 10H), 6.54-6.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.11-6.08 (dd, *J* = 8.8, 3.9 Hz, 1H), 2.96-2.92 (dd, *J* = 13.7, 8.8 Hz, 1H), 2.64-2.60 (dd, *J* = 13.7, 4.0 Hz, 1H), 2.55-2.53 (m, 2H), 2.48-2.47 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 4H), 1.42-1.37 (m, 2H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 144.8, 139.9, 134.3, 130.2, 128.8, 128.3, 128.0, 127.8, 126.4, 118.3, 73.2, 64.3, 54.6, 25.9, 24.1; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₂₂H₂₆NO₂: 336.1964, encontrado: 336.1951.



(2S)-(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil 2-(2-metoxinaftalen-6-il)propanoato (39q)

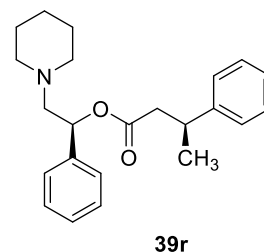
El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 98% (996 mg) como un sólido blanco; mp 71 °C; $[\alpha]_D^{20} = +17.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2934, 2852, 1730, 1605, 1154, 1031; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69- 7.10 (m, 11H), 5.96-5.94 (dd, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.71- 2.66 (dd, *J* =



13.8, 9.0 Hz, 1H), 2.48-2.45 (dd, *J* = 13.8, 3.5 Hz, 1H), 2.30-2.28 (m, 2H), 2.16-2.14 (m, 2H), 1.55-1.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.28-1.23 (m, 4H), 1.20-1.17 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 157.4, 139.7, 135.6, 133.5, 129.1, 128.8, 128.3, 127.7, 126.8, 126.4, 126.3, 126.0, 118.7, 105.4, 73.5, 64.2, 55.2, 54.3, 45.5, 25.8, 23.9, 18.3; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₂₇H₃₂NO₃: 418.2382, encontrado: 418.2374.

(3S)-(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil 3-fenilbutanoato (39r)

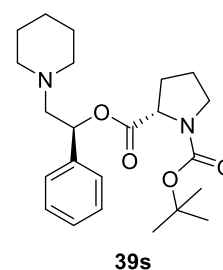
El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 94% (804 mg) como un aceite rojo; $[\alpha]_D^{20} = +62.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2933, 2852, 1733, 1494, 1452; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.11 (m, 10H), 5.87(dd, *J* = 9.2, 3.5 Hz, 1H) 3.23-3.16 (m, 1H), 2.81-2.76 (dd, *J* = 13.7, 9.3 Hz, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 3H), 2.40-2.35 (m, 2H), 1.44-1.41 (m, 4H),



1.32-1.29 (m, 2H), 1.19-1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 145.7, 139.4, 128.4, 128.3, 128.3, 127.9, 126.8, 126.7, 126.4, 126.3, 126.0, 72.4, 63.4, 54.0, 42.9, 36.3, 25.3, 23.8, 21.9; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₂₃H₃₀NO₂: 352.2277, encontrado: 352.2274.

(2S)-tert-butil (S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil pirrolidina-1,2-dicarboxilato (39s)

El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 96% (941 mg) como un aceite amarillo; $[\alpha]_D^{20} = +32.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2933, 2802, 1747, 1698, 1157, 1087; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (67:33 la mezcla de rotámeros, se indica con un (*)el rotámero minoritario,) 7.36-7.24 (m, 5H + 5H*), 6.07-6.03 (m, 1H + 1H*), 4.44- 4.22 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H*), 4.29-4.26 (dd, *J* = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 3.63- 3.54 (m, 1H + 1H*), 3.44-3.34 (m, 1H + 1H*), 2.80- 2.76 (dd, *J* = 13.4, 9.7 Hz, 1H), 2.73-2.69 (dd, *J* = 13.4, 9.6 Hz, 1H*) 2.56- 2.46 (m, 3H + 3H*), 2.35-2.29 (m, 2H + 2H*), 2.24- 2.14 (m, 2H + 2H*), 2.02-1.93 (m, 1H + 1H*), 1.90-1.82 (m, 1H + 1H*), 1.53-1.50 (m, 4H + 4H*), 1.44 (s, 9H*), 1.41-1.38 (m, 2H + 2H*), 1.22 (s, 9H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 171.7*, 154.1*, 153.7, 138.9, 128.1, 128.0*, 127.7, 127.5*, 126.4, 126.2*, 79.4, 79.3*, 72.3, 72.1*, 65.1*, 64.4, 58.9, 58.7*, 54.6, 53.3*,



46.4*, 46.1, 30.6, 29.6*, 28.2, 27.9, 25.98*, 24.0, 23.9*, 23.2; HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calcd para $C_{23}H_{35}N_2O_4$: 403.2597, encontrado: 403.2587.

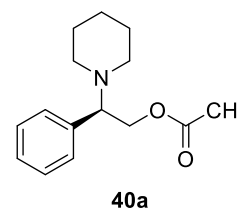
4. Experimental Procedures for Products 40a-40g

To a stirred solution of β -amino alcohol **1** (0.5 g, 2.43 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) at $0^\circ C$ was added triethylamine (0.37 mL, 2.67 mmol). Then, acetyl chloride (0.19 mL, 2.67 mmol) was added dropwise at a rate to keep the reaction temperature below $5^\circ C$, the reaction mixture was brought to room temperature. After 30 min, the reaction was monitored by TLC (dichloromethane/methanol, 95:5), indicating that the reactants were consumed. Solvent was removed under vacuum, and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 and washed with water and brine before drying over anhydrous sodium sulfate. Solvent was removed under vacuum and the crude product was purified by column chromatography (dichloromethane/methanol, 97:3) gave the desired β -amino ester **4a-4b** in 99% yields.

Regioisómero: (R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etil acetato (40a). El

producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 91% (548 mg) como un aceite amarillo; $[\alpha]_D^{20} = -10.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2); FT-IR ν_{max}/cm^{-1} 2929, 2853, 1740, 1226; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.25 (m, 5H), 4.51-4.48 (dd, $J = 11.4, 6.3$ Hz, 1H), 4.36-4.32 (dd, $J = 11.4, 6.5$ Hz, 1H), 3.63-3.60 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.40-2.36

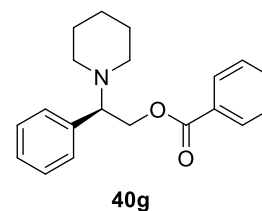
(m, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.55-1.51 (m, 4H), 1.39-1.34 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170.9, 138.5, 128.4, 128.0, 127.3, 68.3, 64.9, 51.7, 26.2, 24.4, 20.9; HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calcd para $C_{15}H_{22}NO_2$: 248.1651, encontrado: 248.1648.



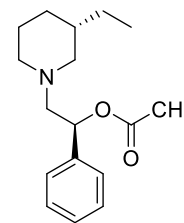
Regioisómero: (R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)etil benzoato (40g).

El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 89% (670 mg) como un aceite naranja; $[\alpha]_D^{20} = -8.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2); FT-IR ν_{max}/cm^{-1} 2933, 2853, 1733, 1262; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97-7.25 (m, 10H), 4.79-4.76 (dd, $J = 11.4, 6.2$ Hz, 1H), 4.62-4.59 (dd, $J = 11.4, 6.3$ Hz, 1H), 3.83-3.81 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.62-

2.47 (m, 4H), 1.59-1.57 (m, 4H), 1.42-1.35 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 166.3, 132.8, 130.1, 129.5, 128.5, 128.2, 128.2, 128.0, 127.5, 68.5, 65.5, 51.8, 25.9, 24.3, HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calcd para $C_{20}H_{24}NO_2$: 310.1807, encontrado: 310.1803.

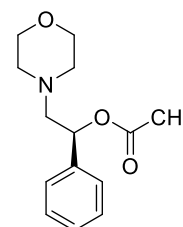


(S)-2-((S)-3-etilpiperidin-1-il)-1-feniletíl acetato (42). El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 91% (537 mg) como un aceite naranja; $[\alpha]_D^{20} = +53.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR ν_{\max} /cm⁻¹ 2930, 2851, 1737, 1231, 1026; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.27 (m, 5H), 5.98-5.96 (dd, *J* = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.88-2.84 (dd, *J* = 13.6, 9.0 Hz, 1H), 2.57-2.54 (dd, *J* = 13.6, 4.0 Hz, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 1H), 1.25-1.17 (m, 2H), 0.88-0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.84-0.78 (m, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 170.23, 139.67, 128.37, 127.86, 126.46, 73.00, 64.08, 59.90, 54.88, 37.62, 30.32, 27.10, 25.32, 21.37, 11.35. HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₁₇H₂₅NO₂: 276.1978, encontrado: 276.1964.

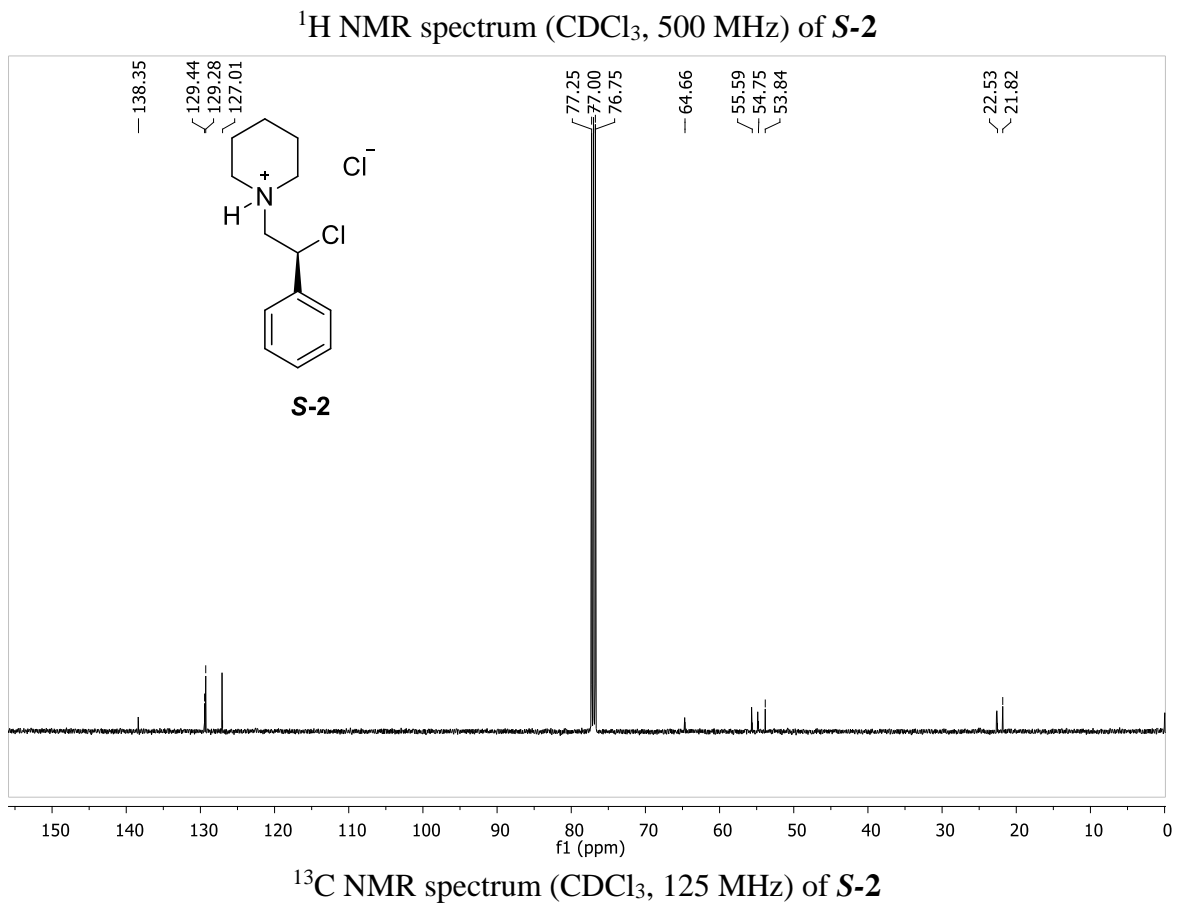
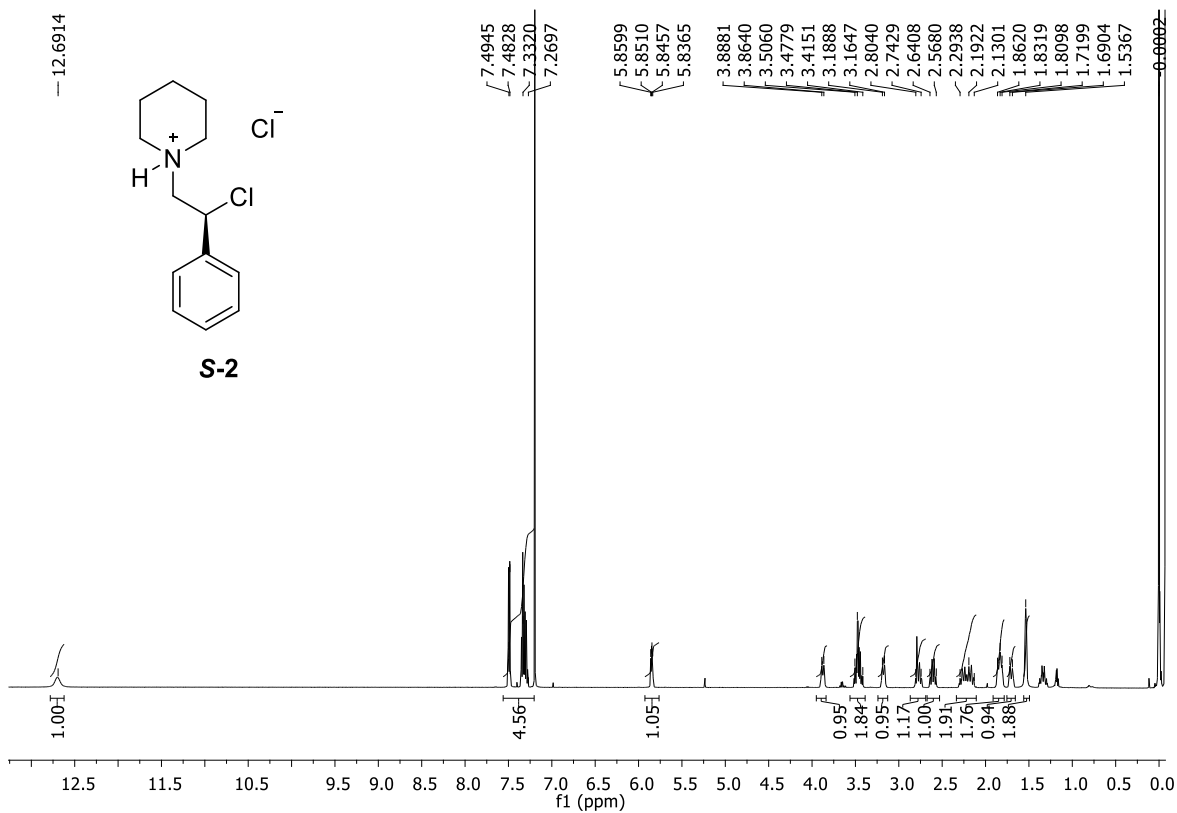


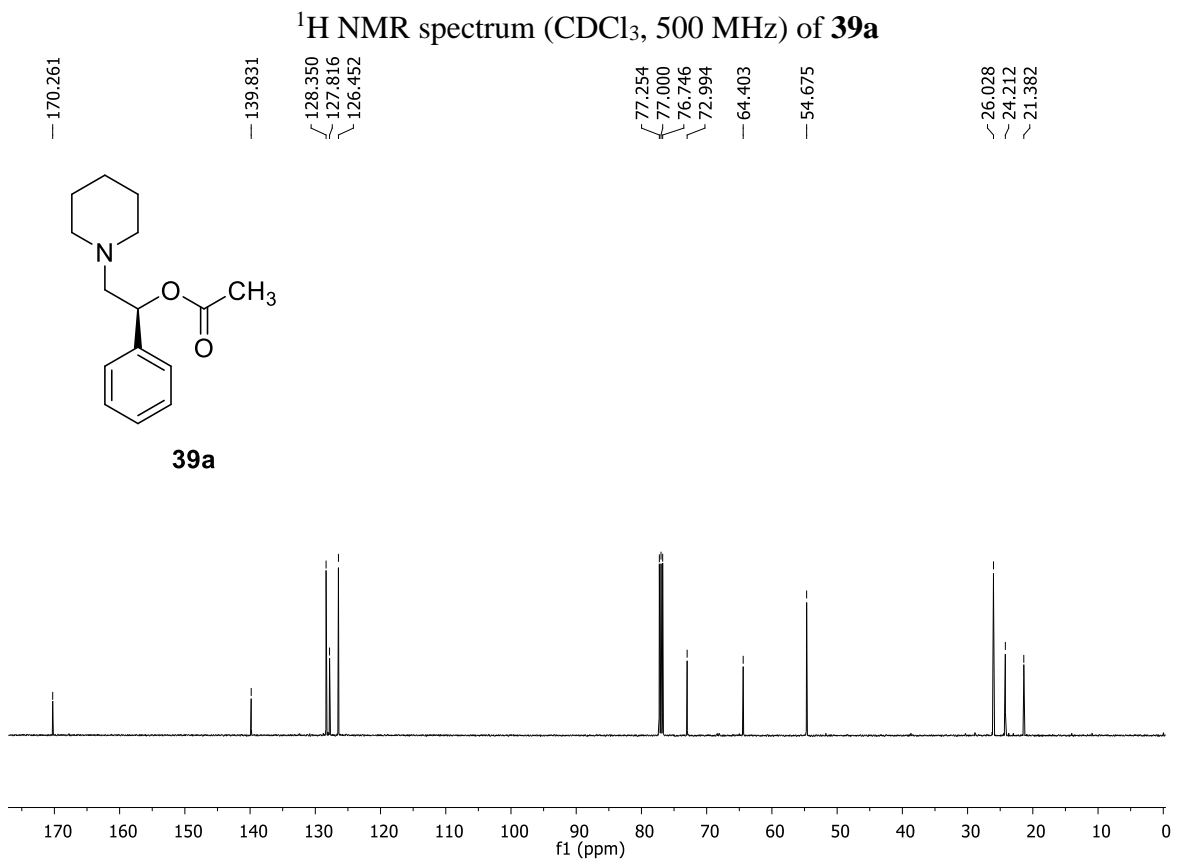
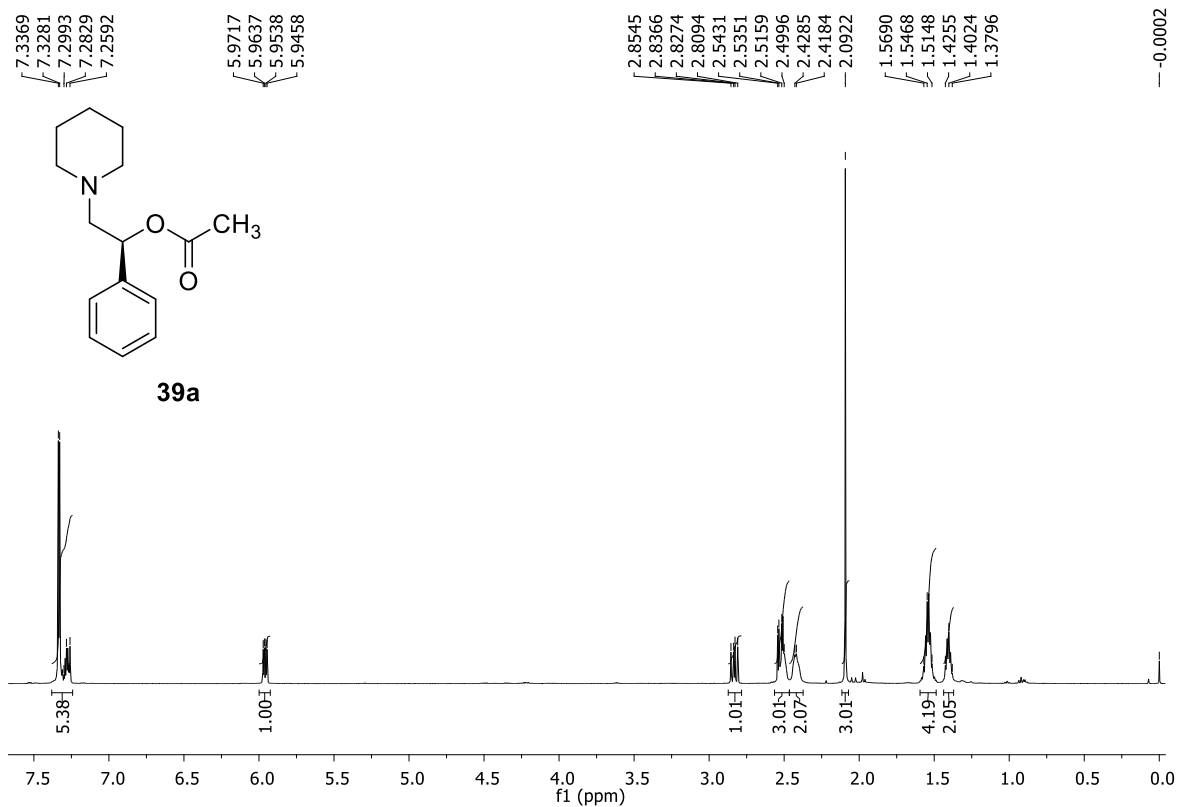
42

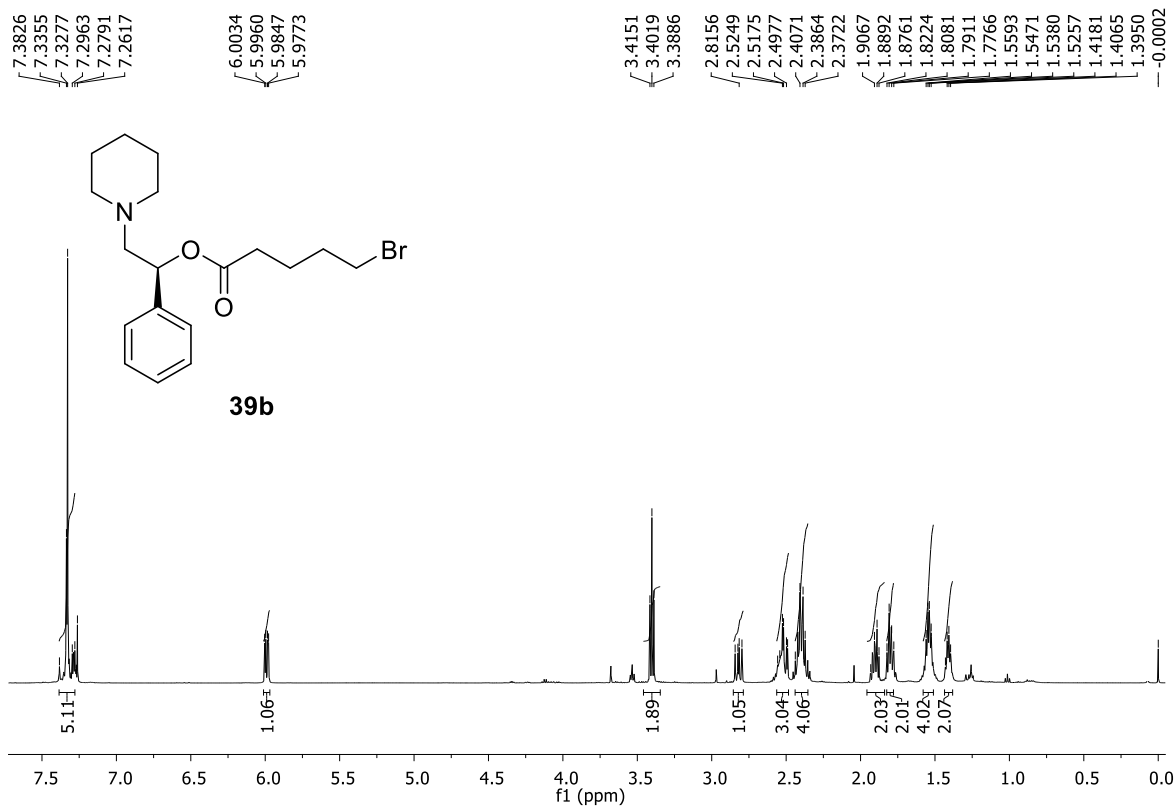
(S)-2-Morpholino-1-phenylethyl acetate (45). El producto puro deseado se obtuvo en rendimiento de 93% (559 mg) como un aceite amarillo; $[\alpha]_D^{20} = +70.1$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); FT-IR ν_{\max} /cm⁻¹ 2958, 2854, 1733, 1229, 1115, 1026; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.28 (m, 5H), 5.98-5.96 (dd, *J* = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 3.71-3.64 (m, 4H), 2.86-2.82 (dd, *J* = 13.4, 9.3 Hz, 1H), 2.58-2.57 (m, 2H), 2.56-2.52 (dd, *J* = 13.4, 4.0 Hz, 1H), 2.48-2.47 (m, 2H), 2.10 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 170.23, 139.11, 128.41, 128.02, 126.44, 72.33, 66.94, 64.00, 53.71, 21.32; HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd para C₁₄H₁₉NO₃: 250.1443, encontrado: 250.1437.



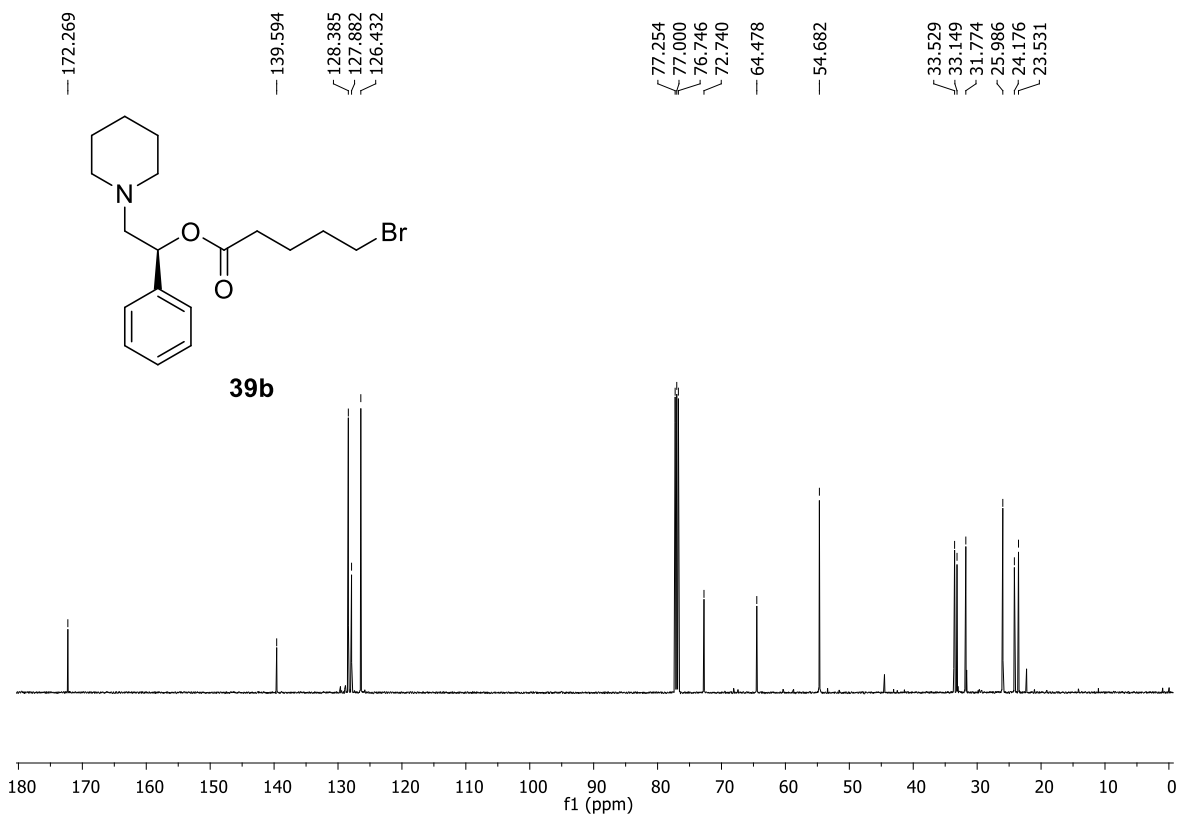
45



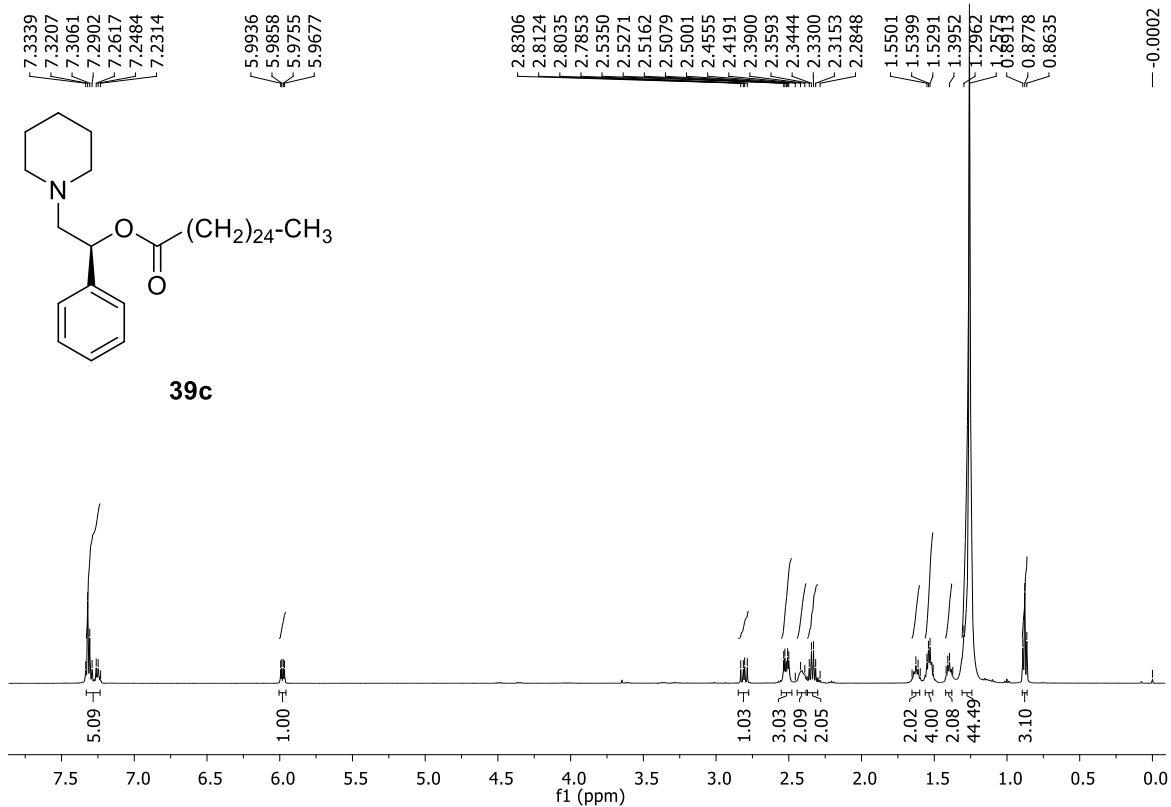




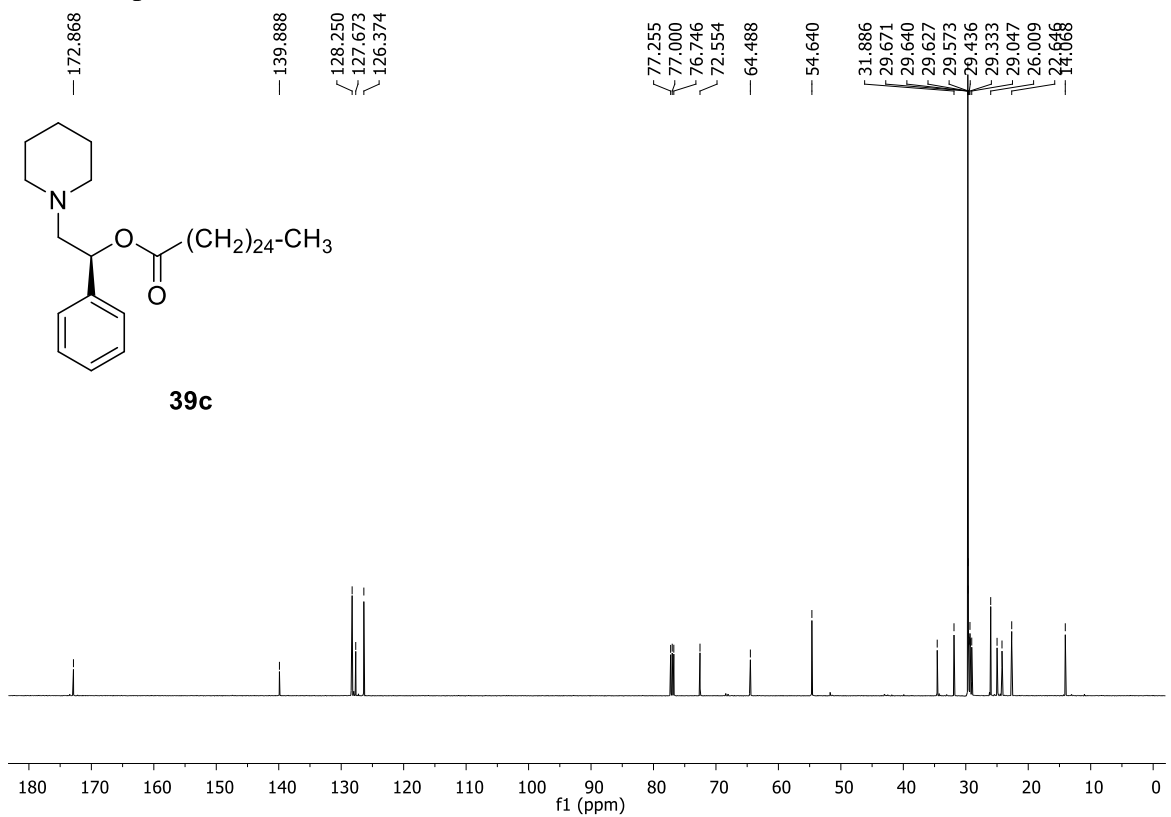
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of **39b**



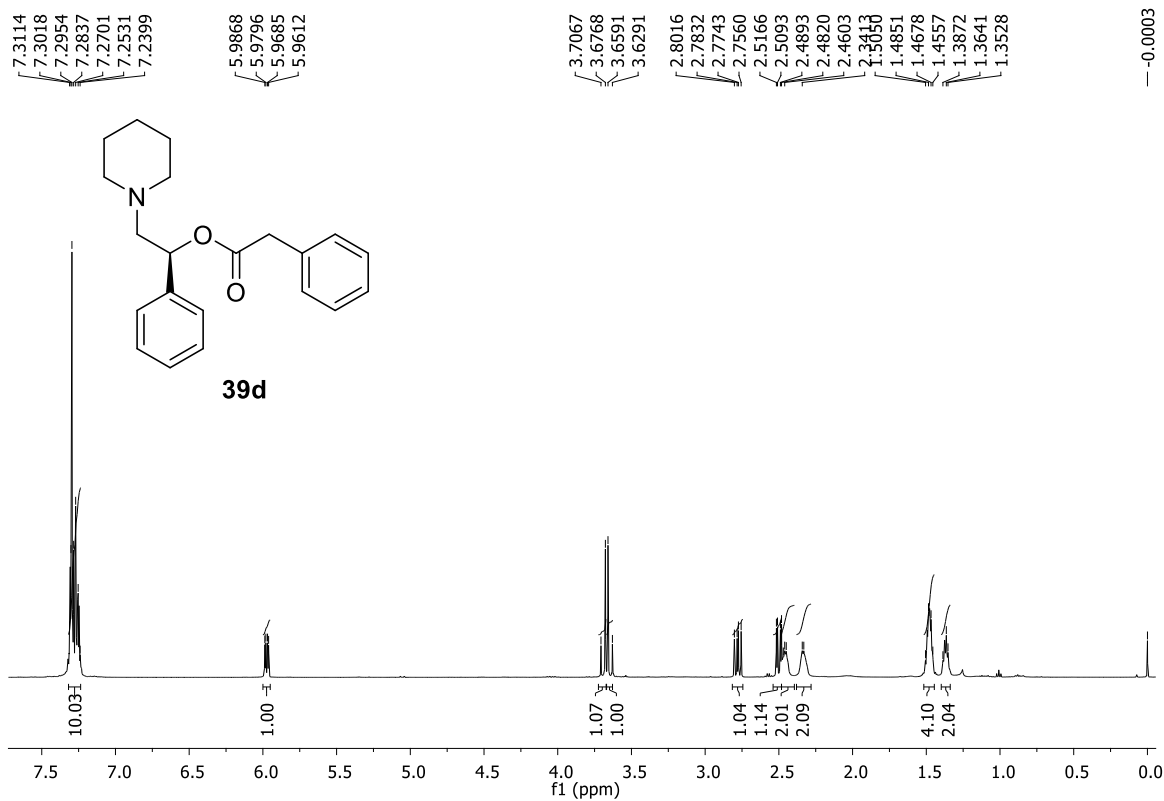
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of **39b**



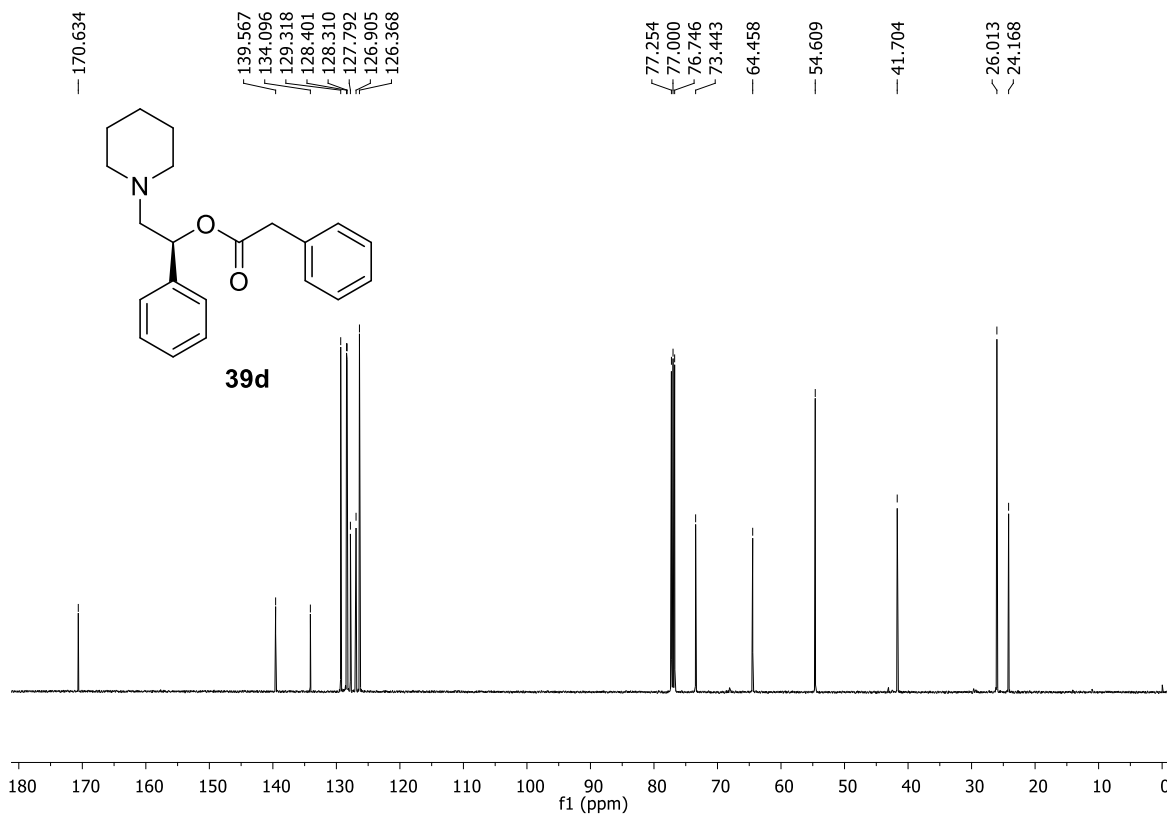
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of **39c**



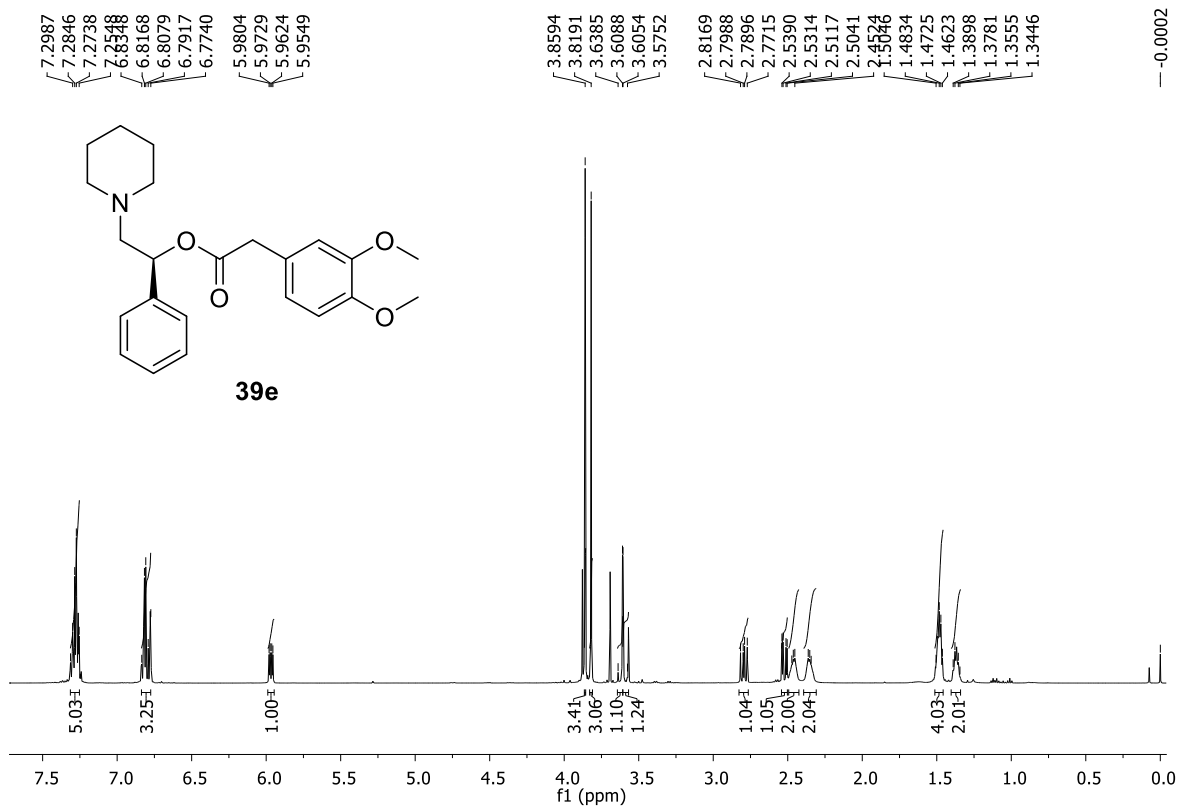
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of **39c**



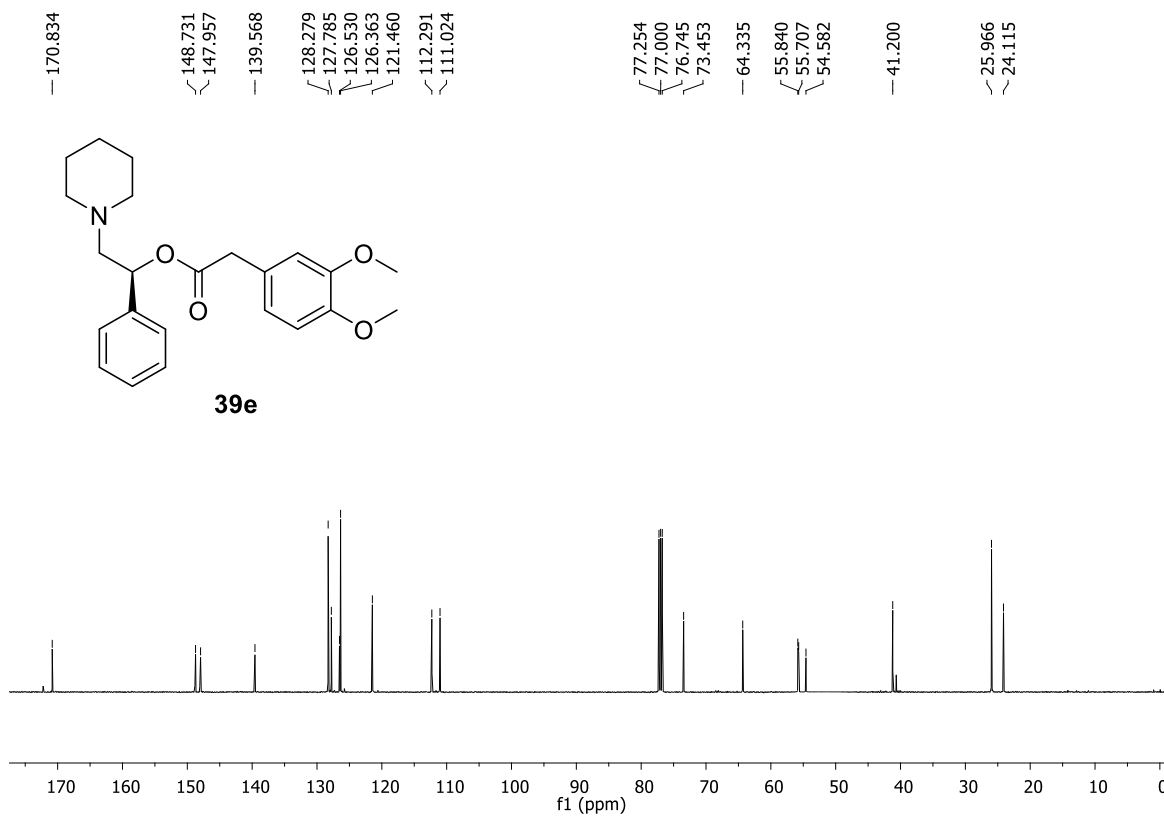
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of **39d**



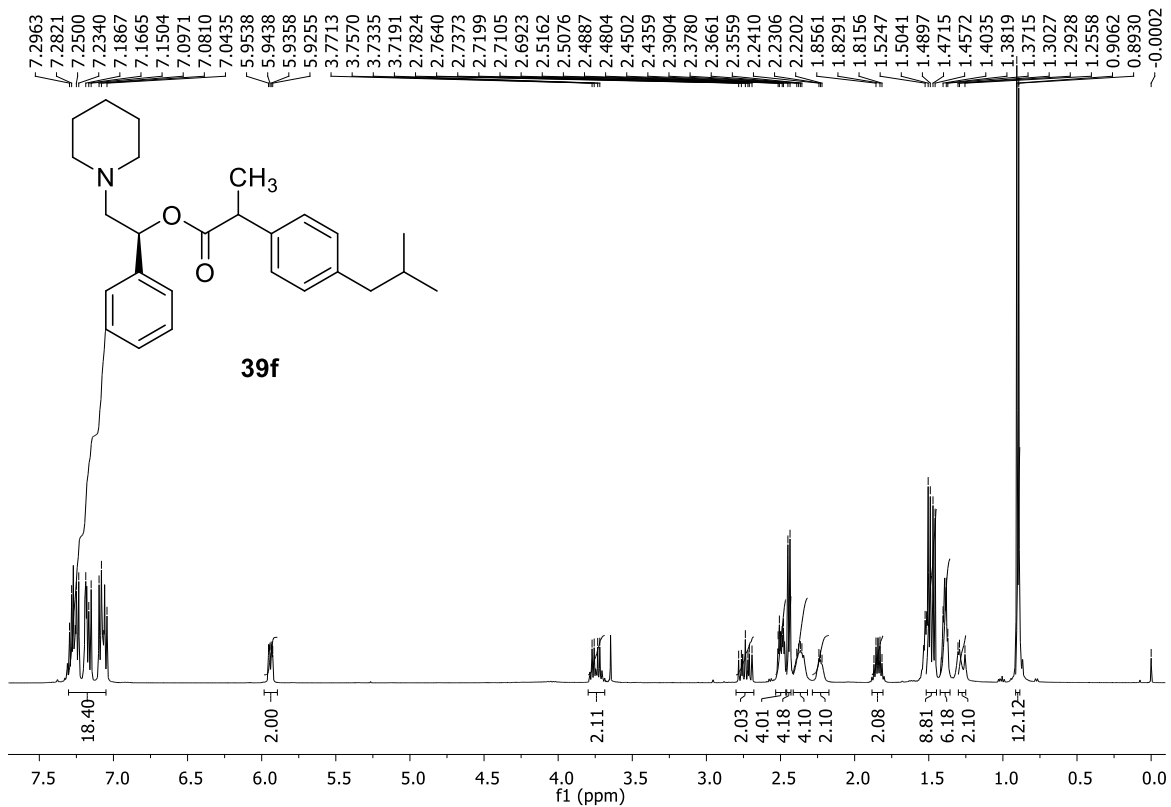
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of **39d**



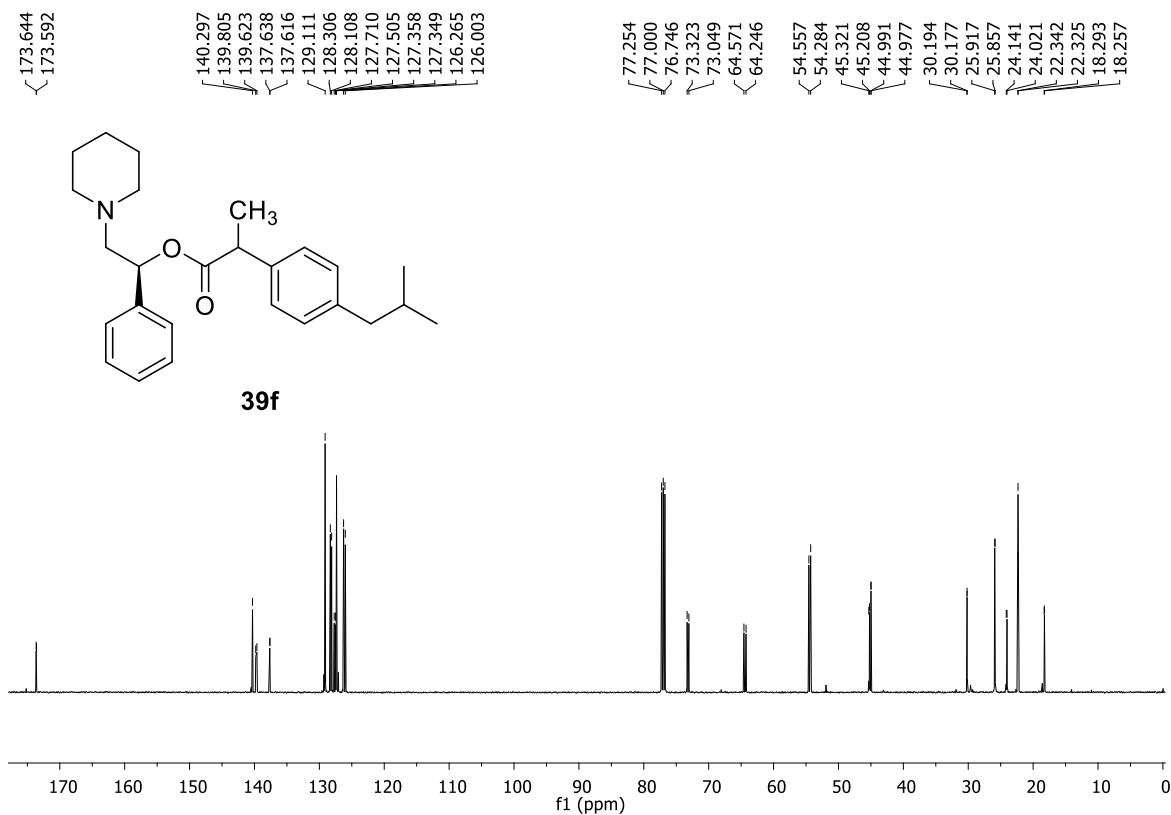
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of **39e**



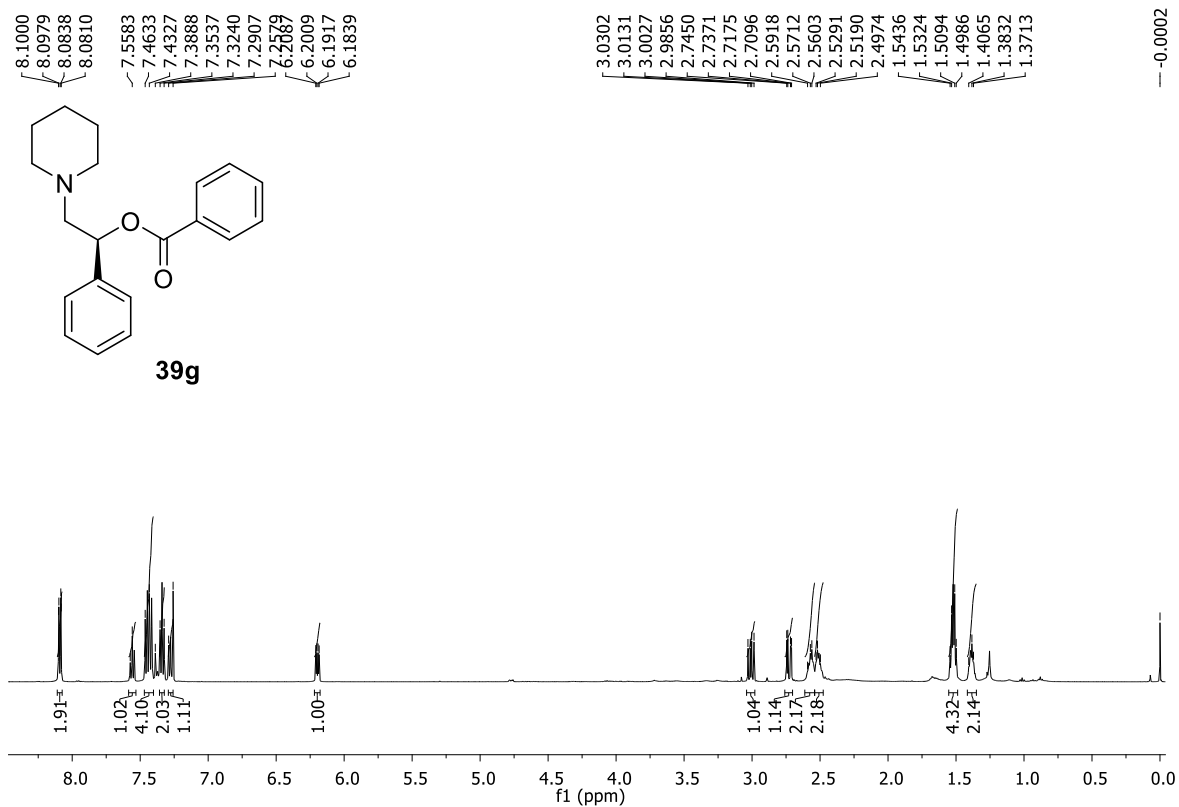
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of **39e**



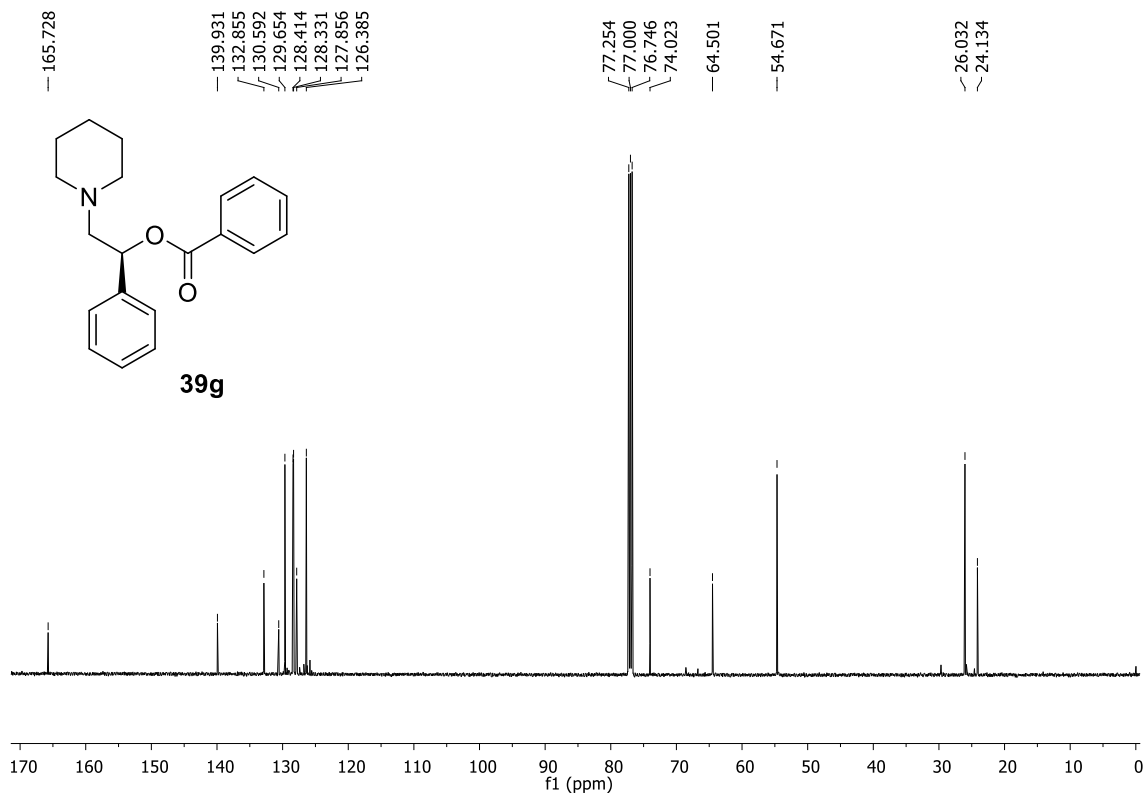
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of **39f**



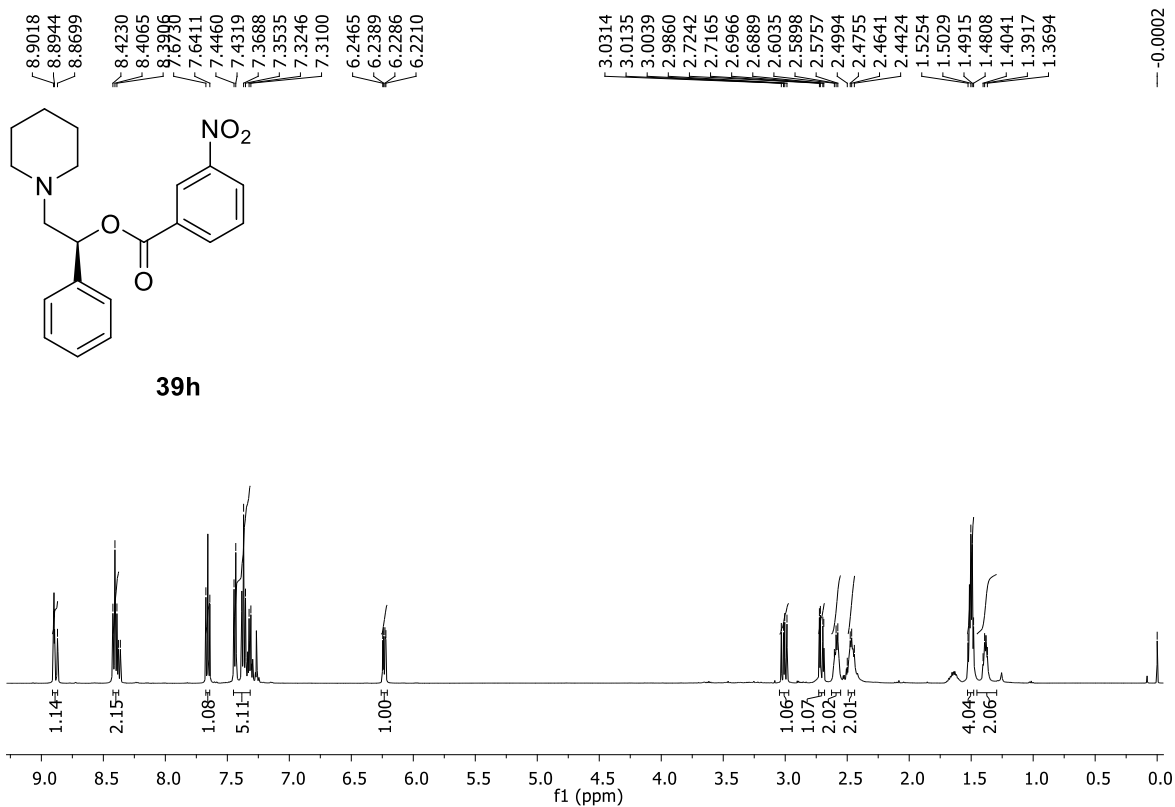
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of **39f**



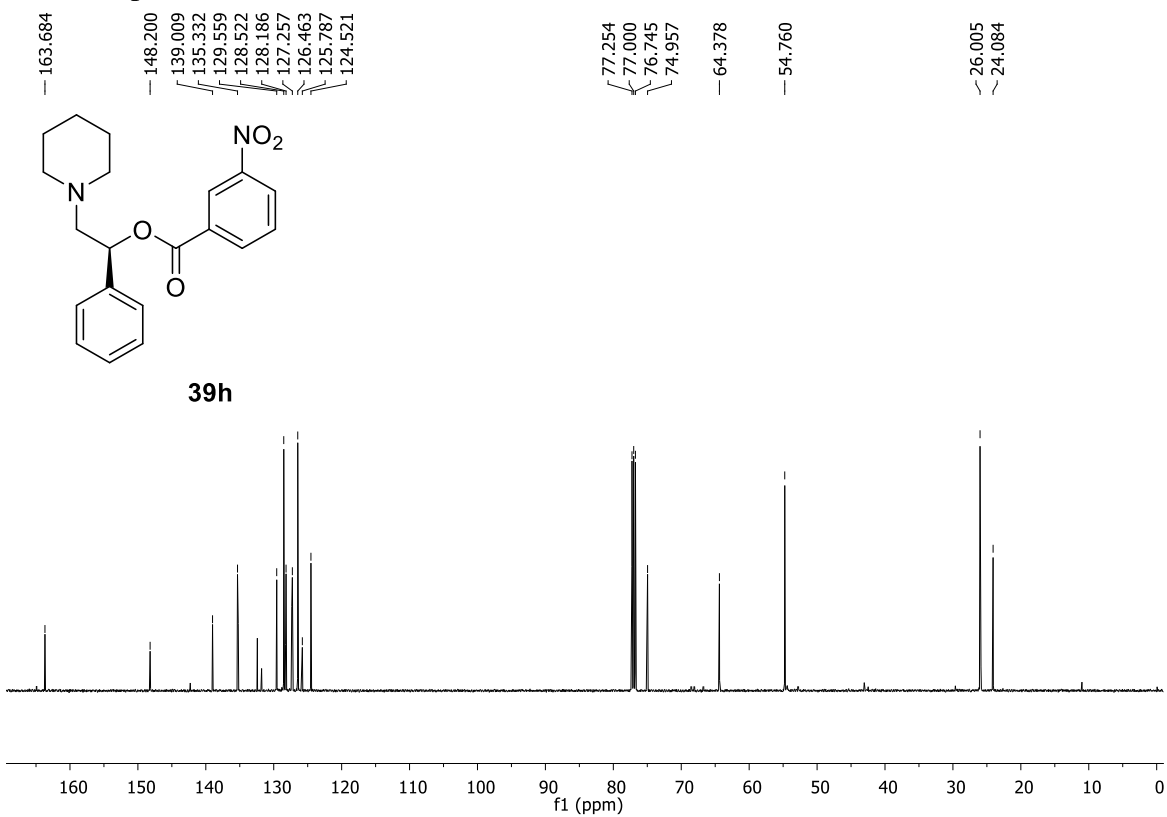
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of 39g



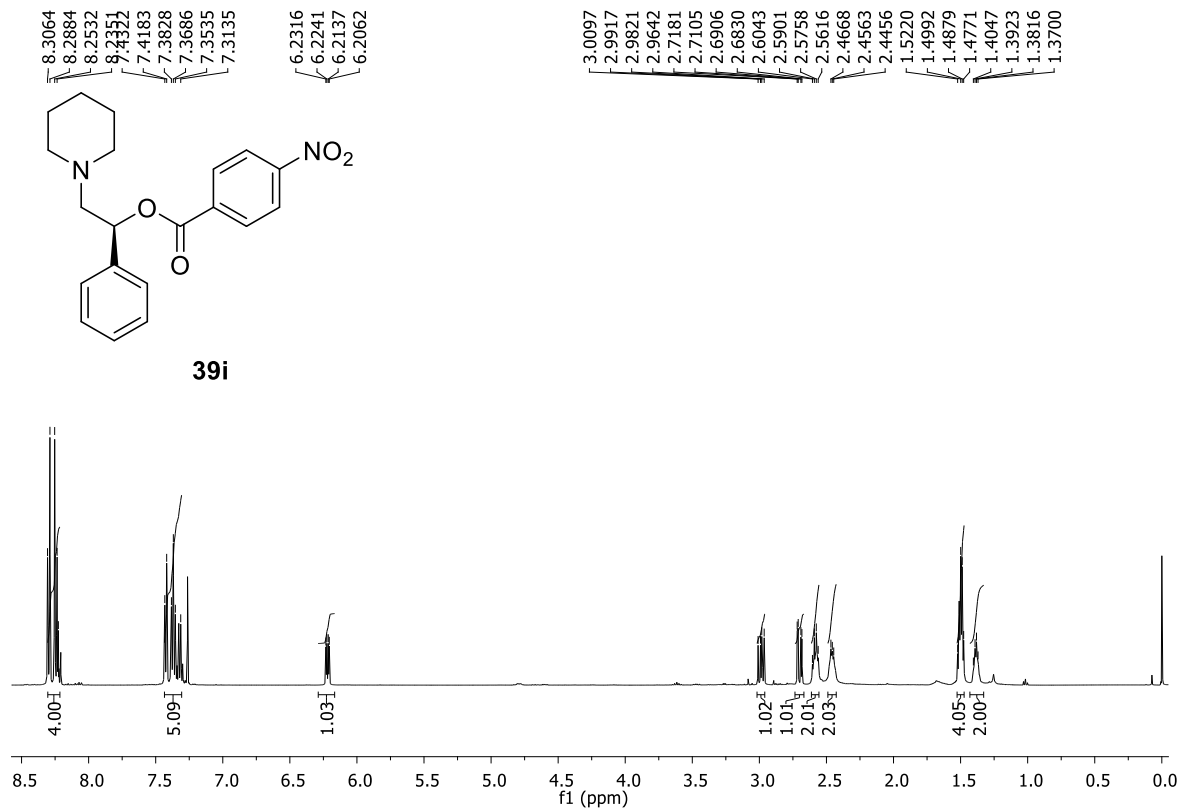
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of 39g



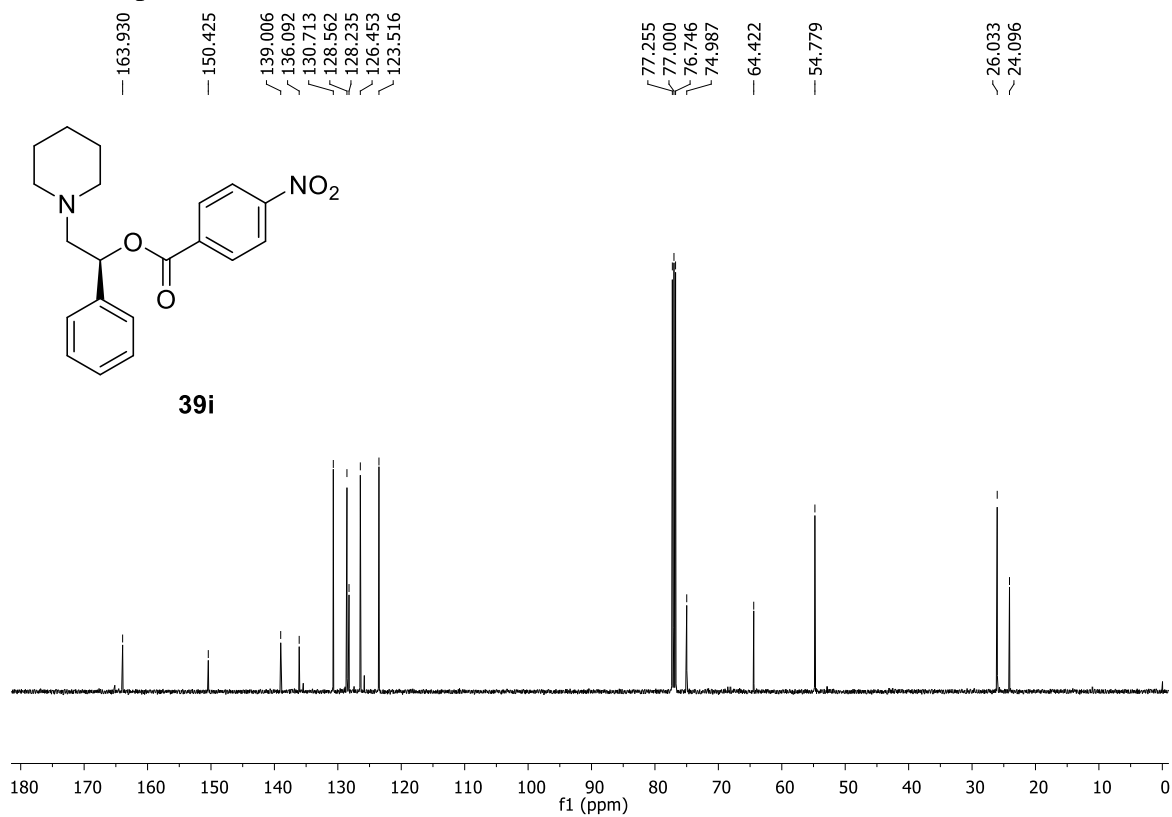
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of 39h



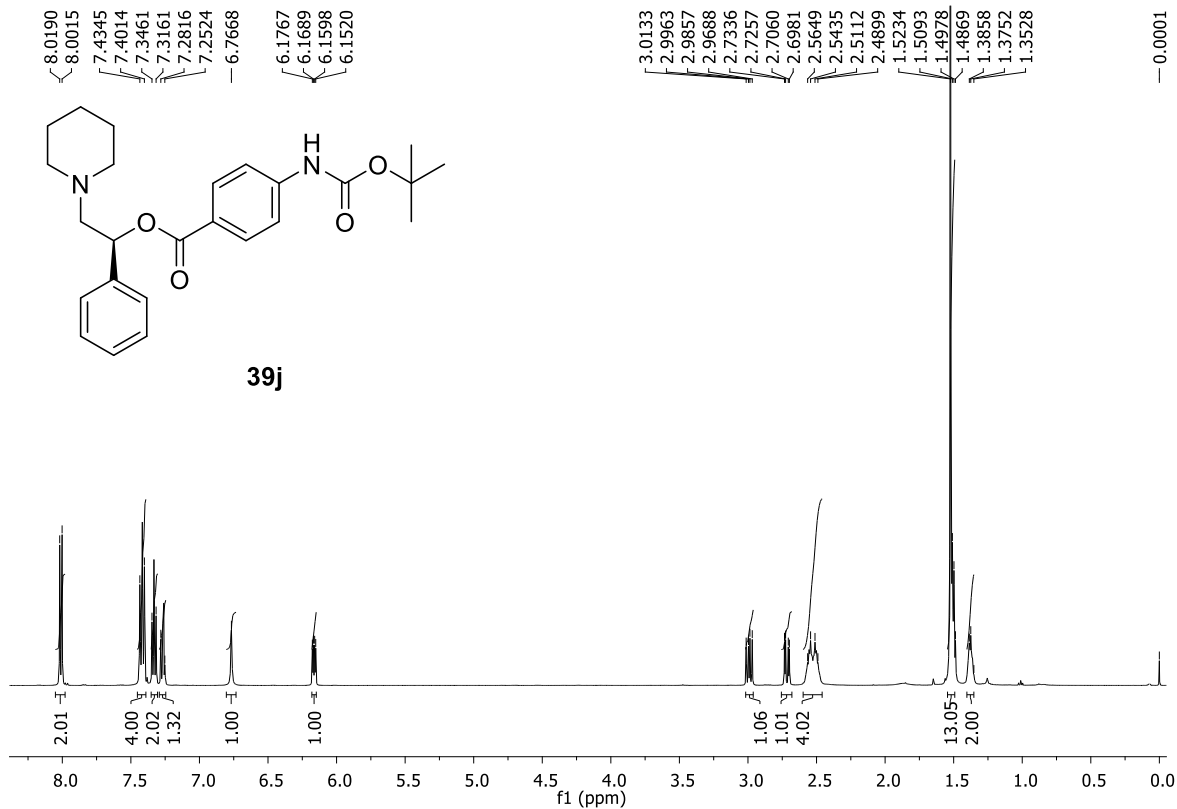
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of 39h



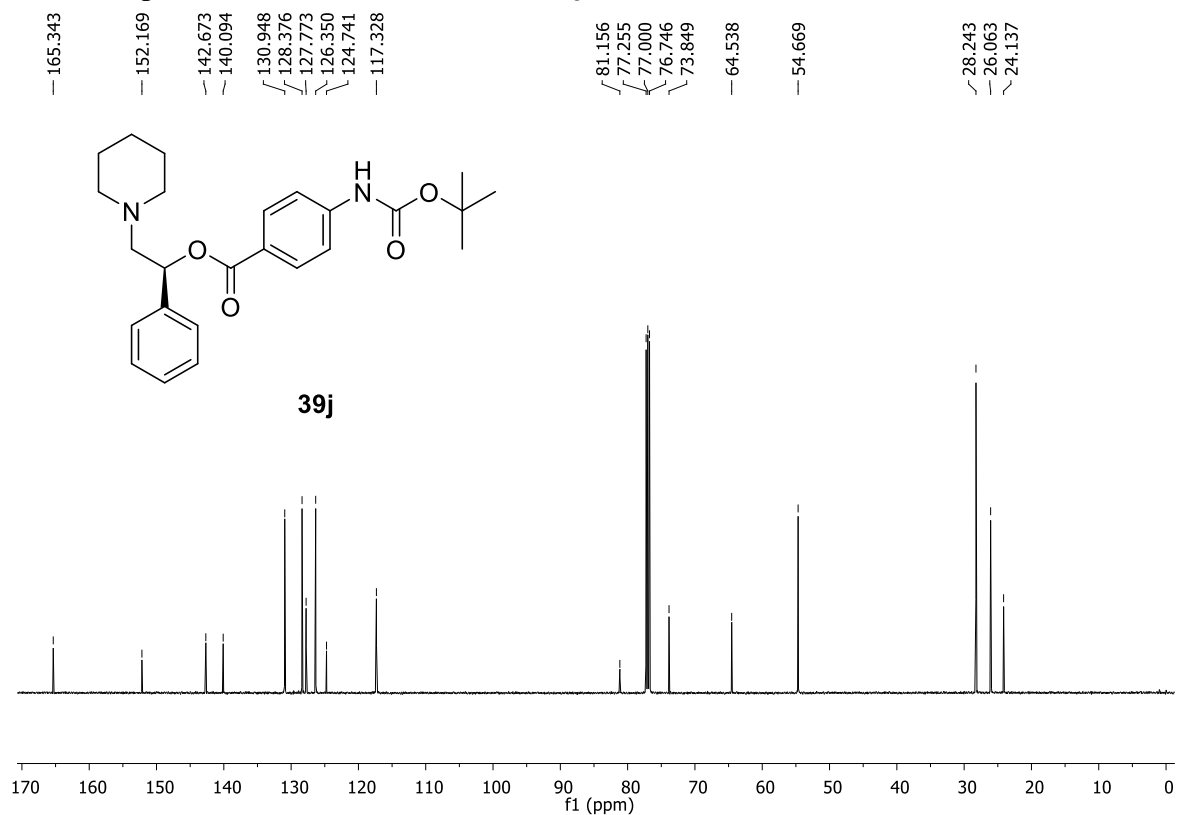
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of **39i**



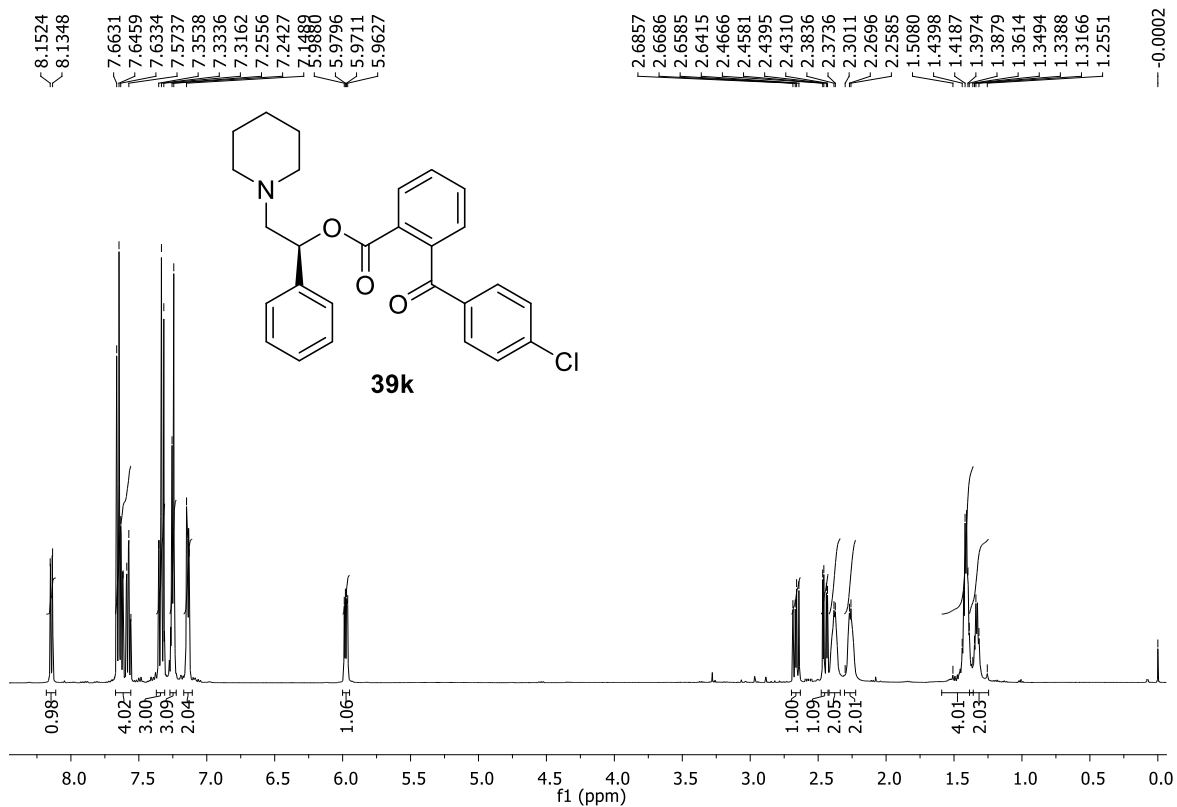
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of **39i**



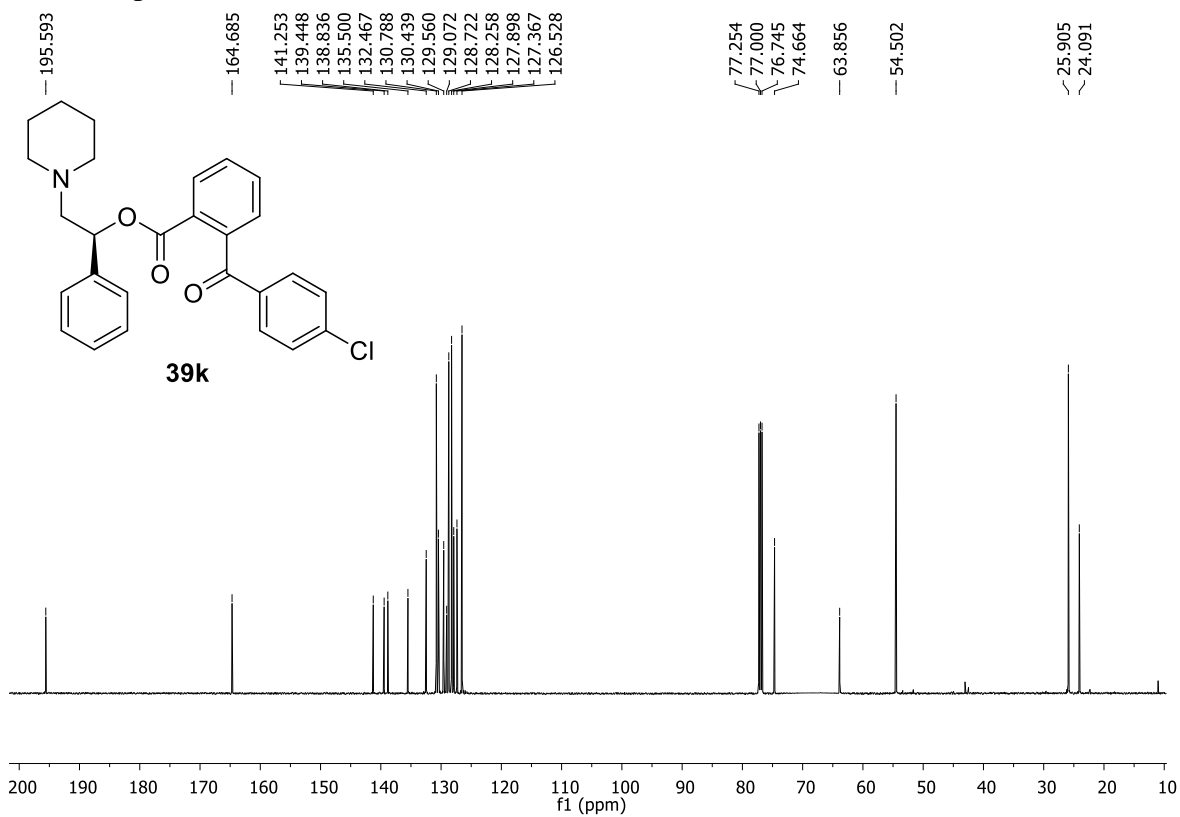
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of **39j**



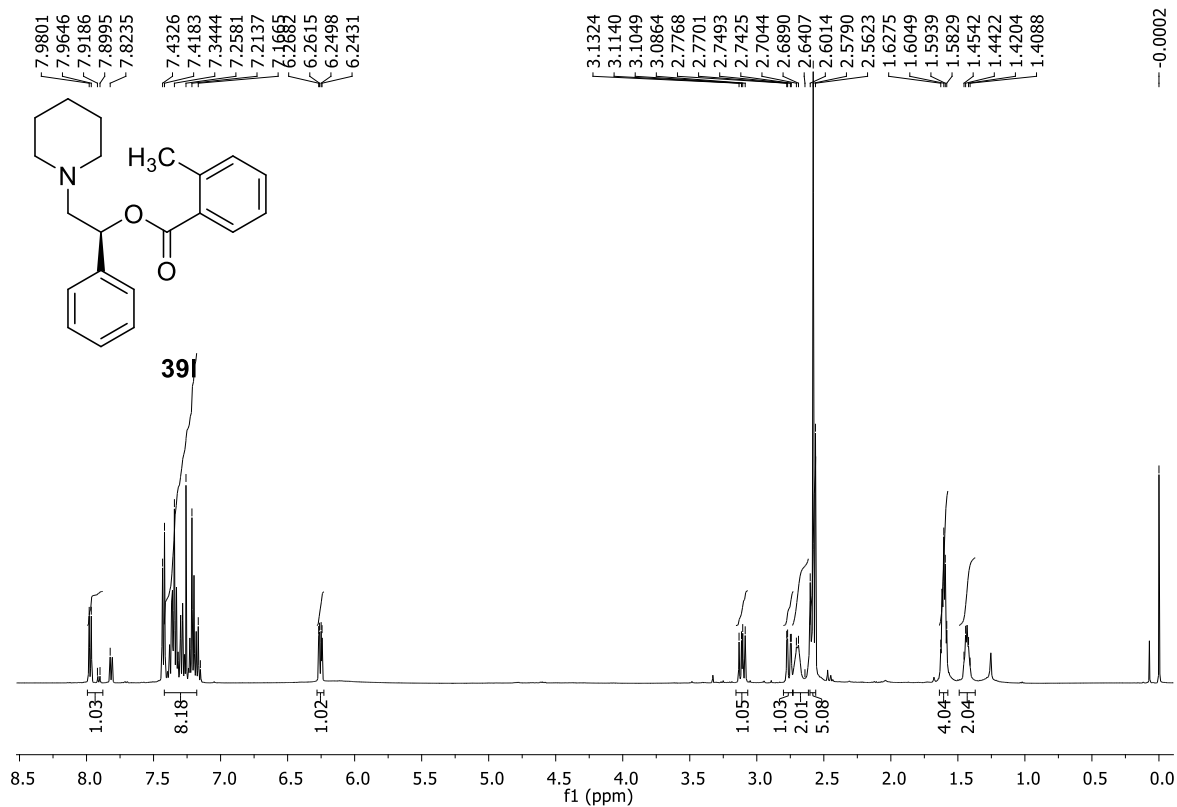
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of **39j**



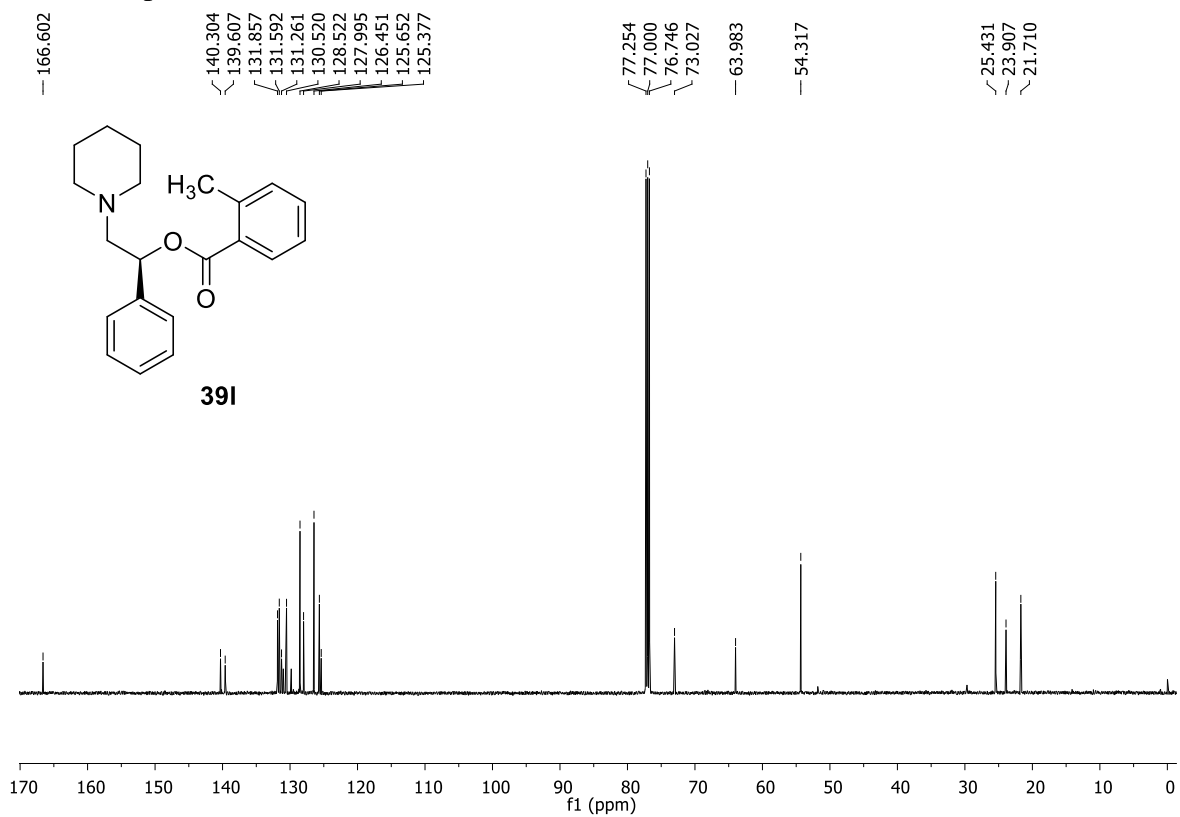
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of **39k**



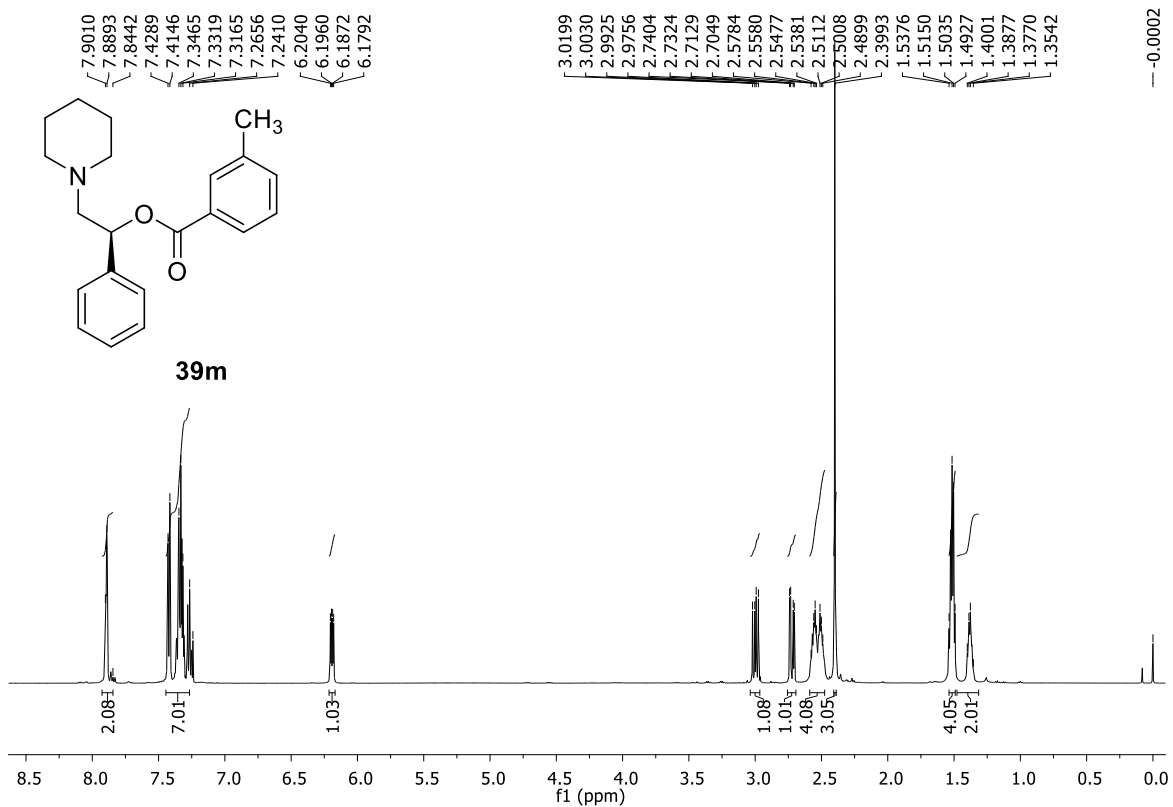
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of **39k**



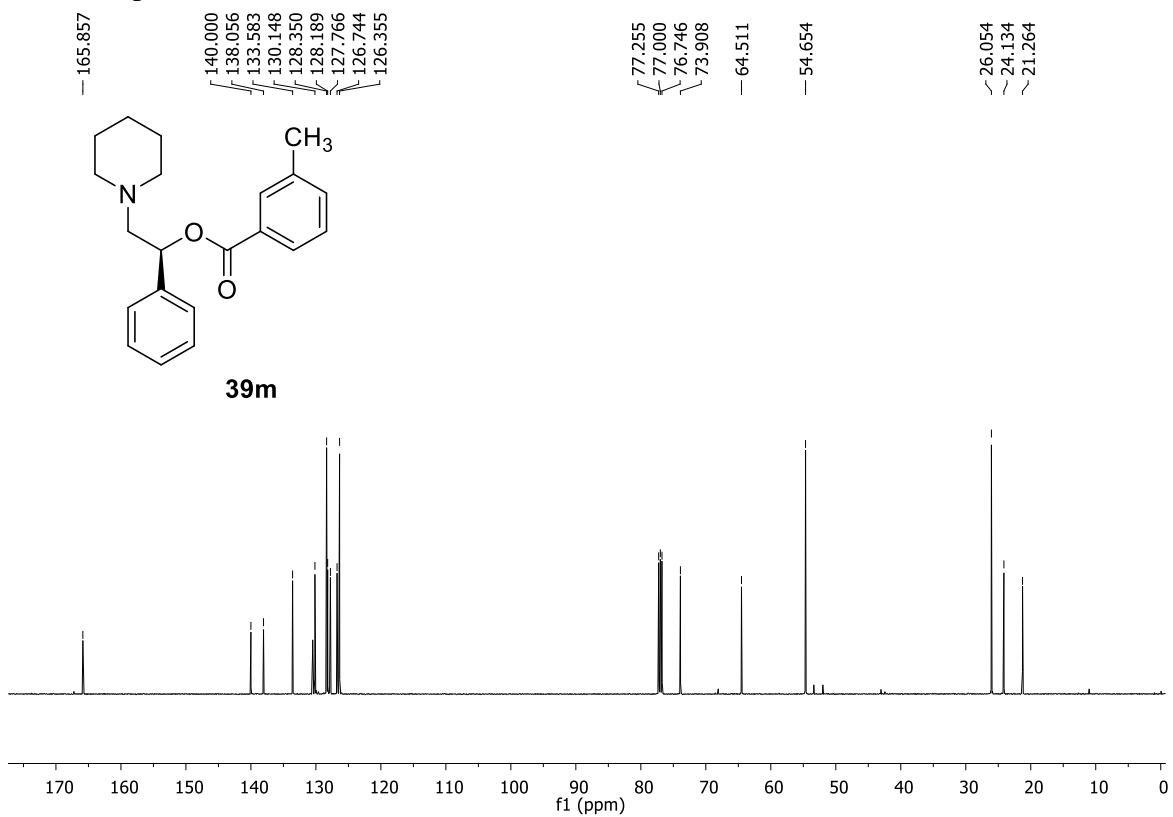
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of 39I



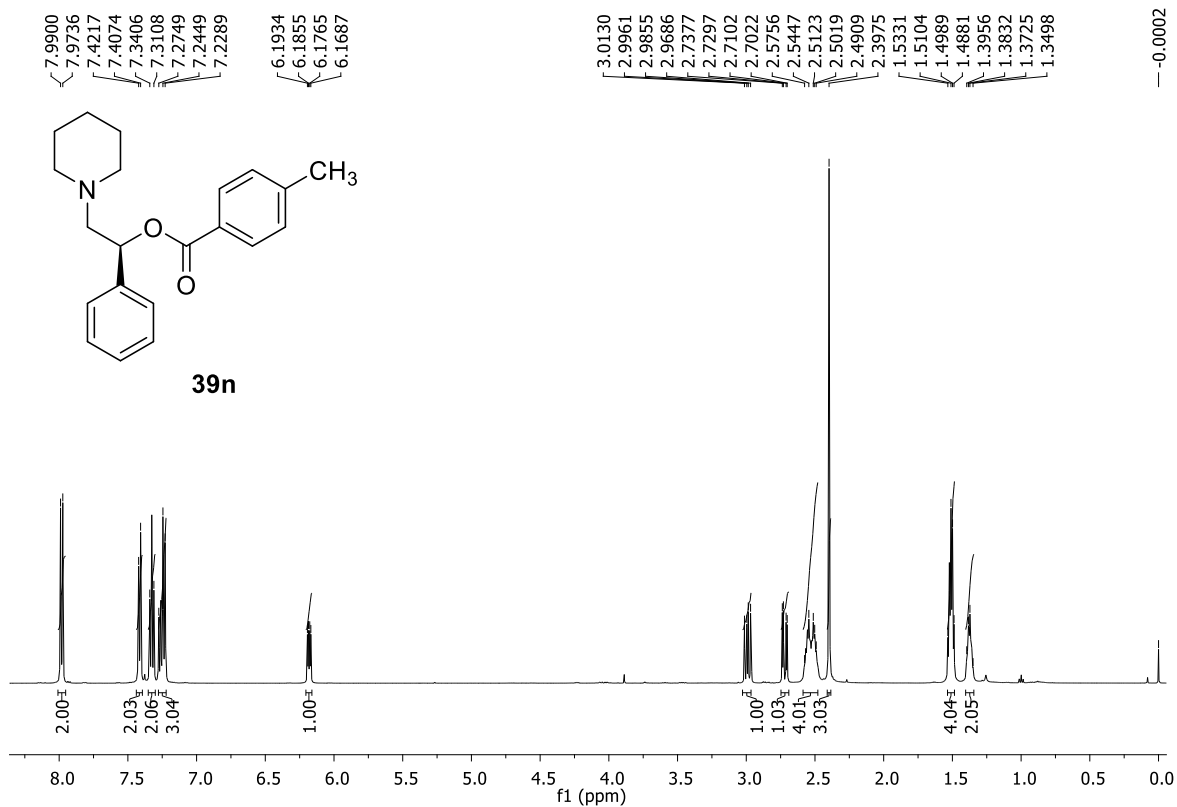
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of 39I



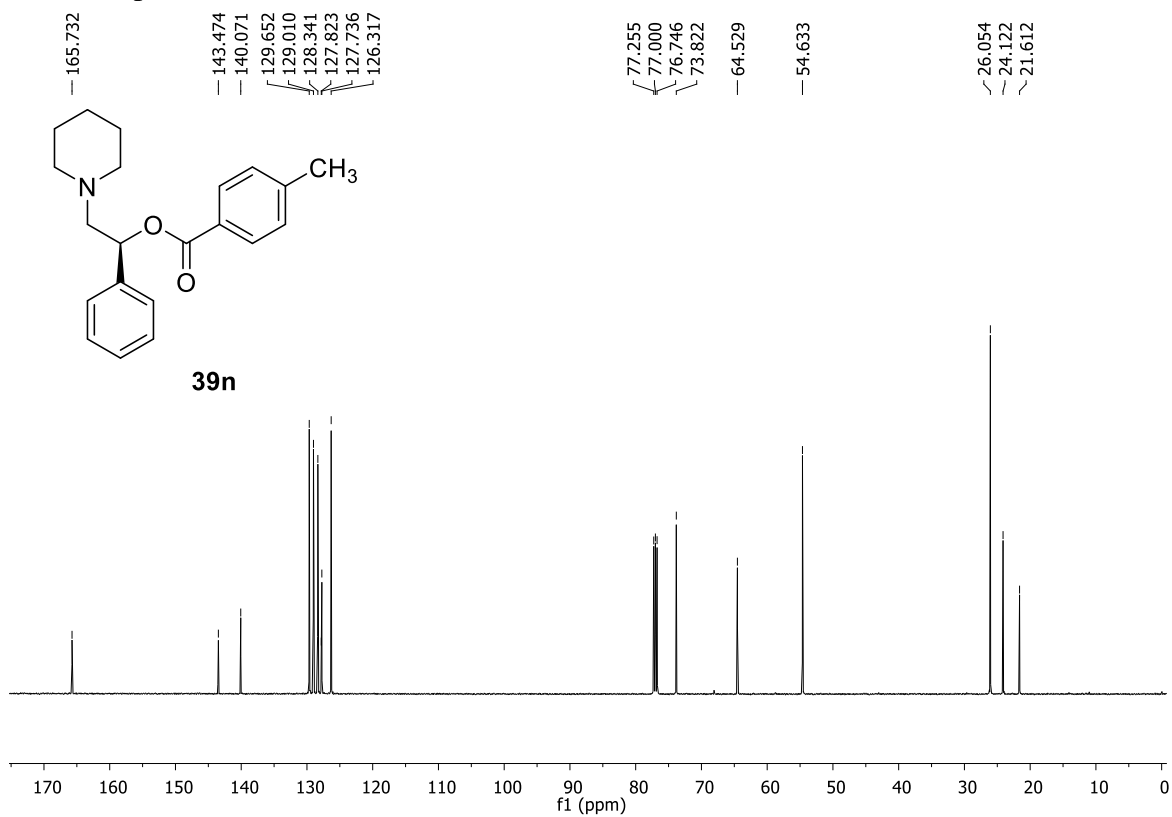
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of **39m**



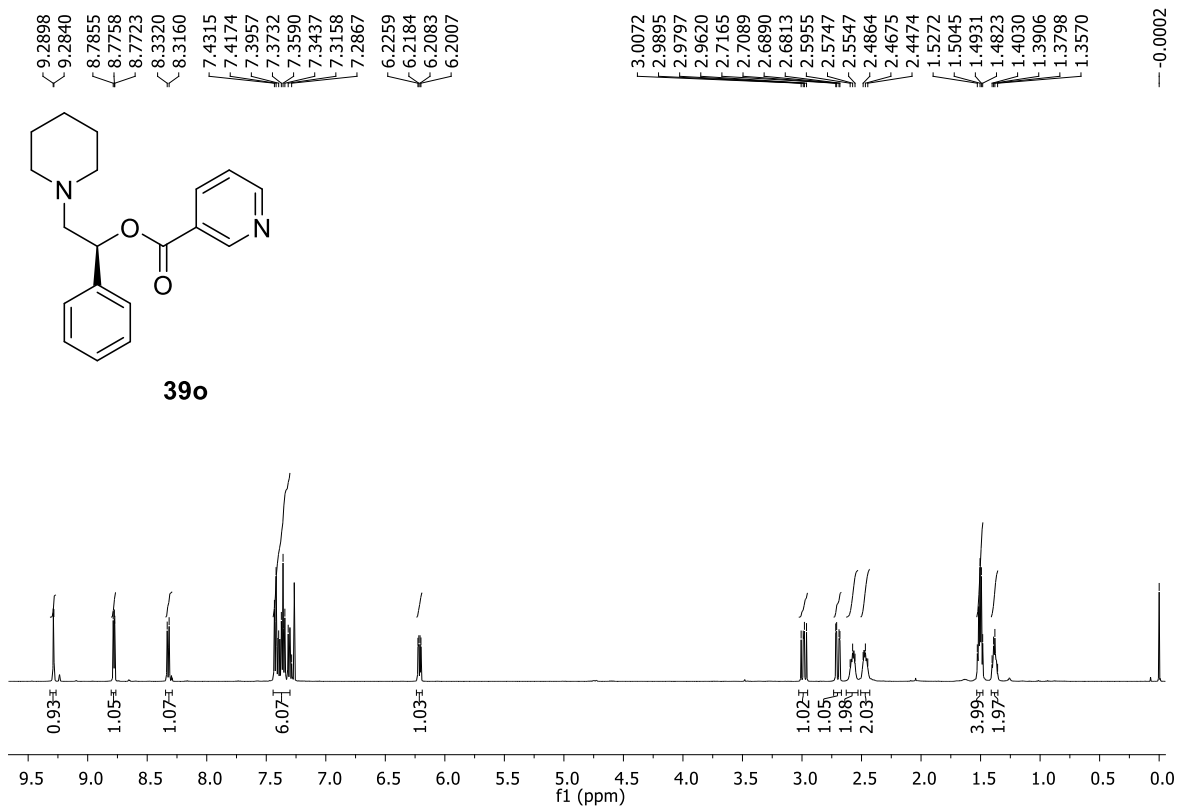
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of **39m**



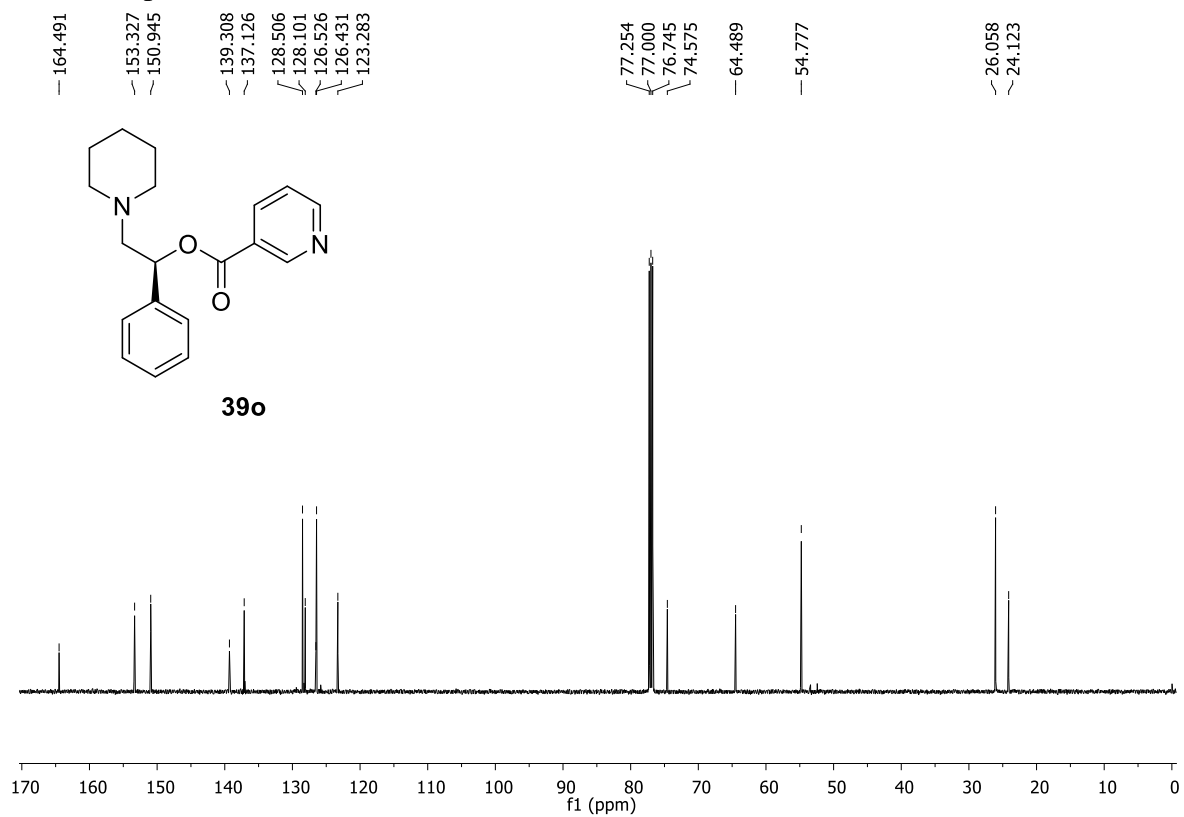
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of **39n**



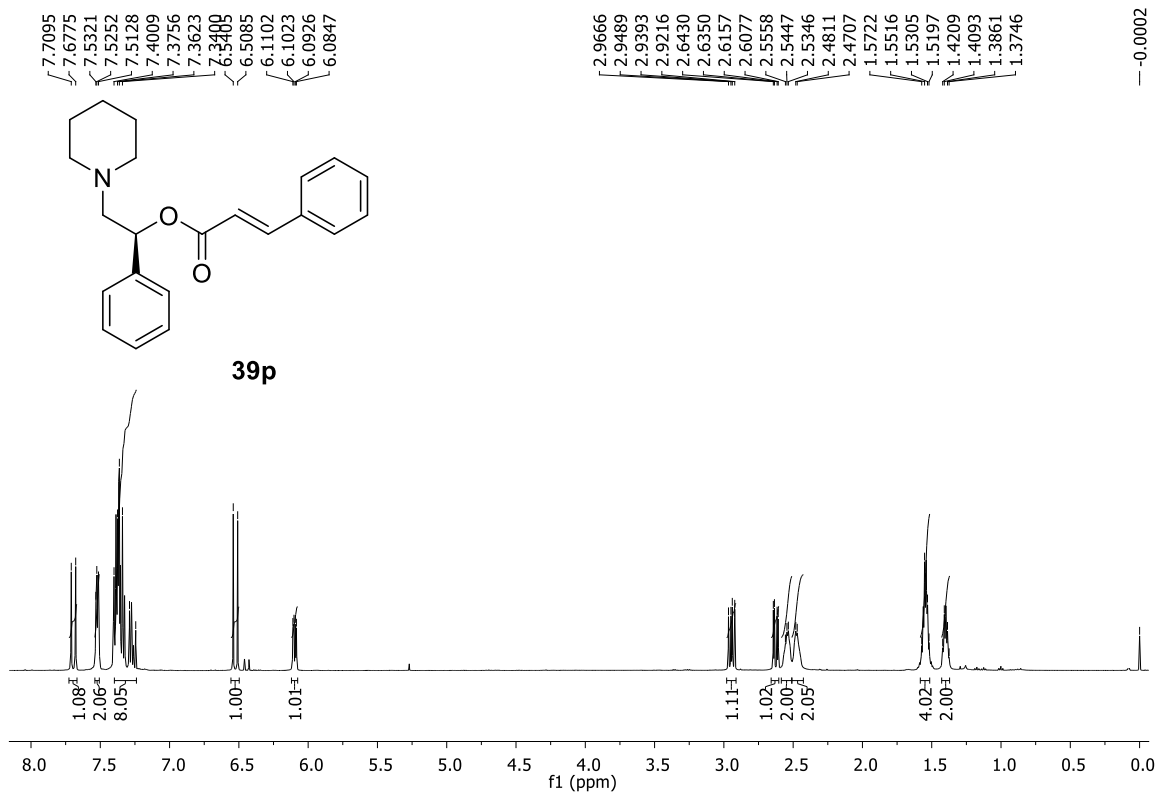
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of **39n**



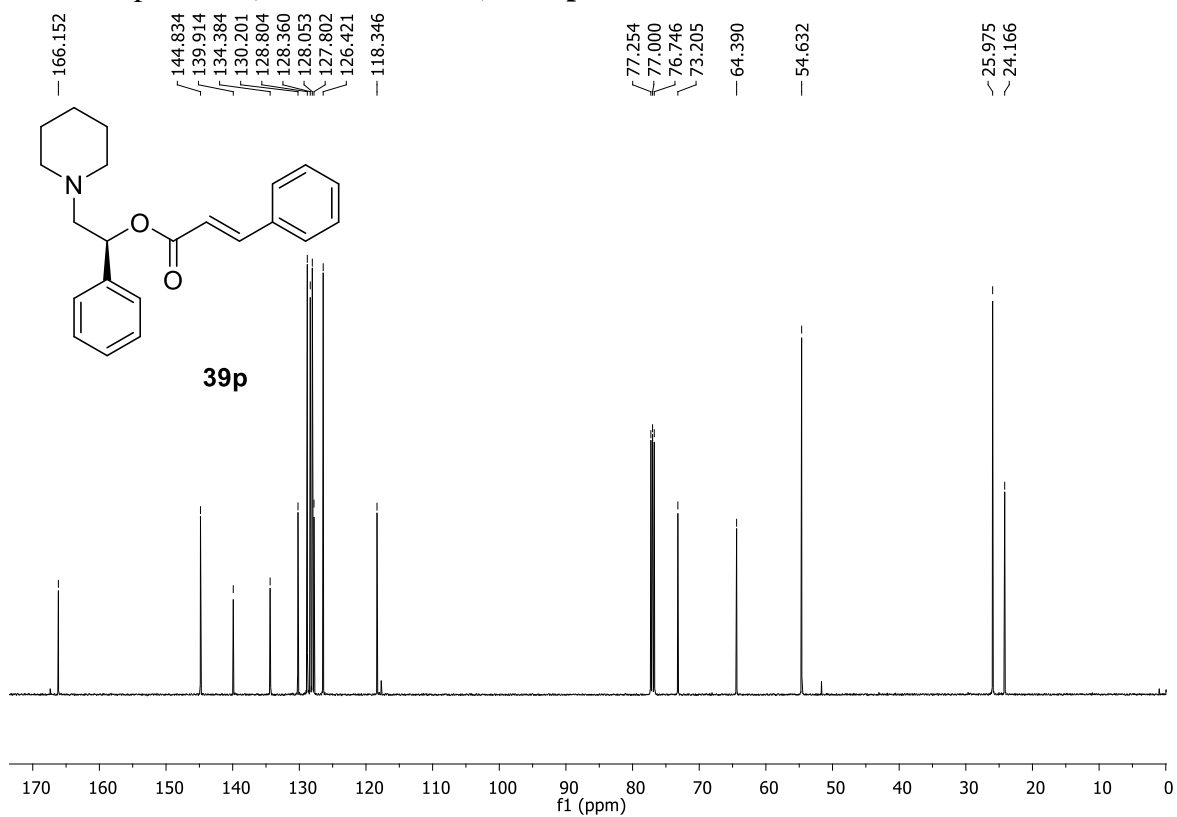
^1H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of **39o**



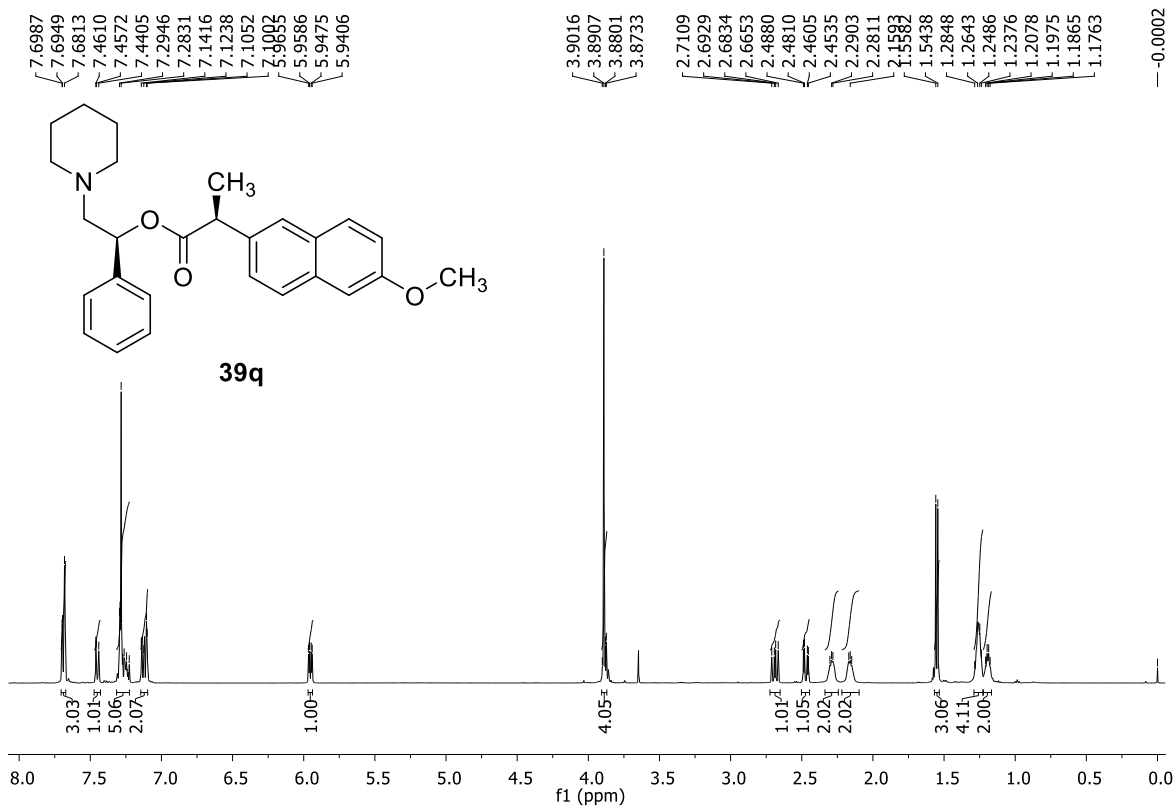
^{13}C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of **39o**



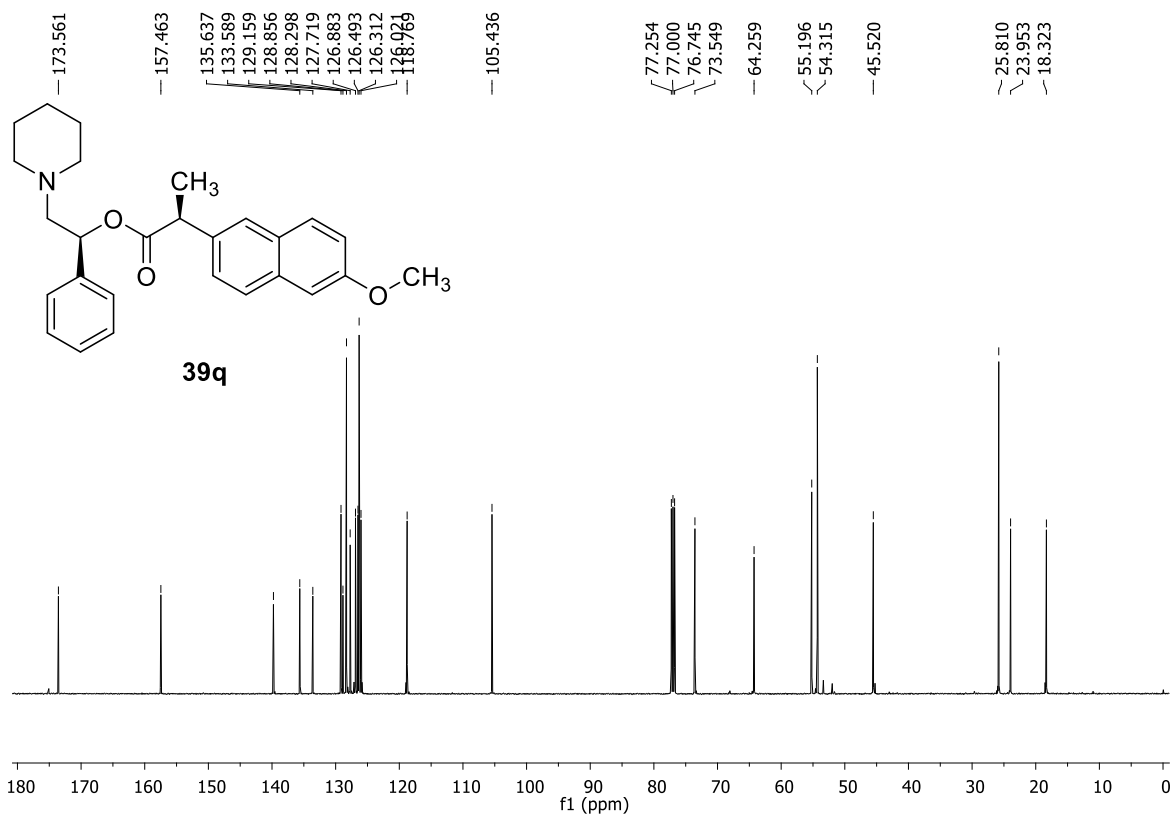
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of 39p



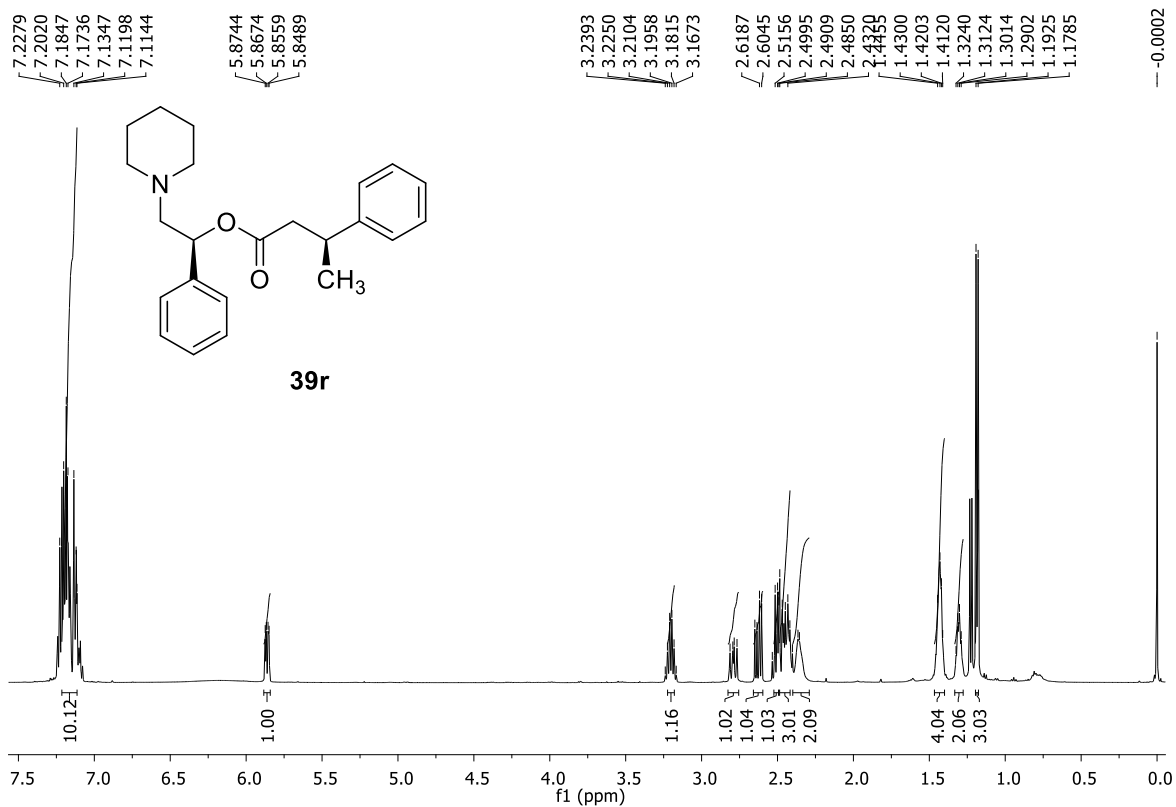
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of 39p



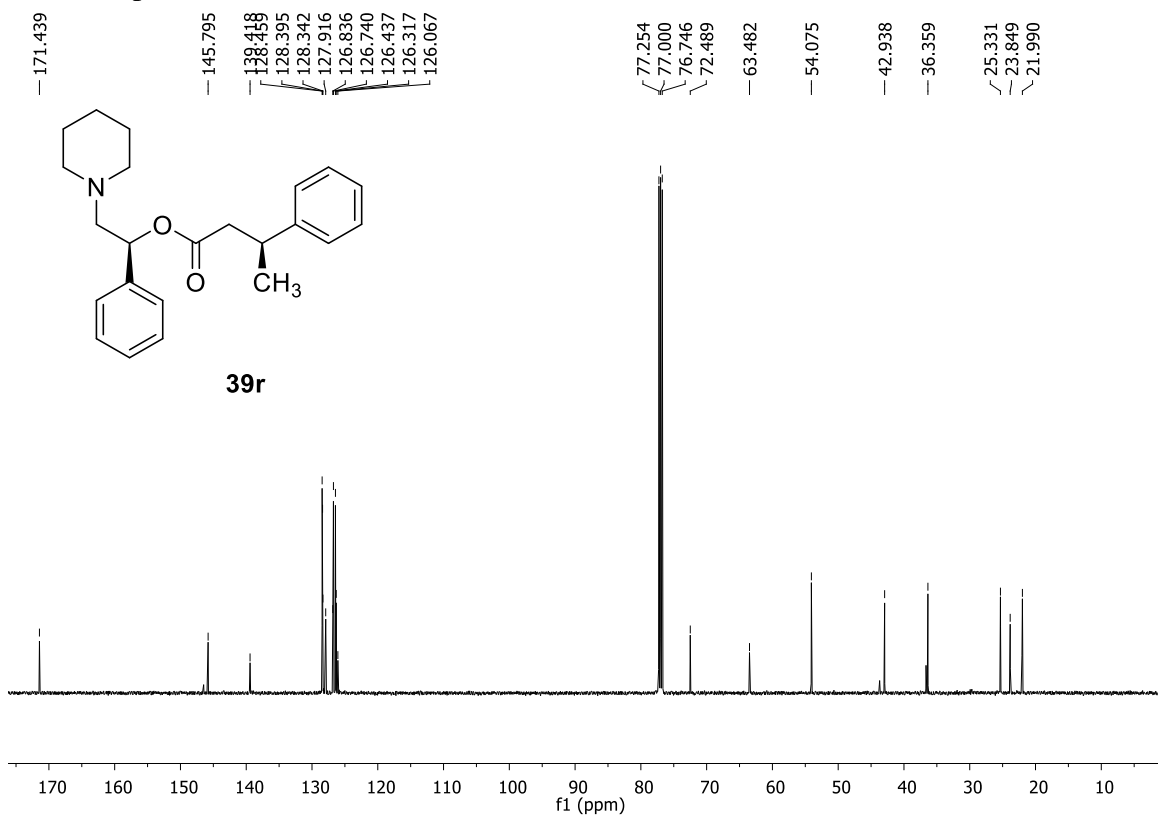
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of **39q**



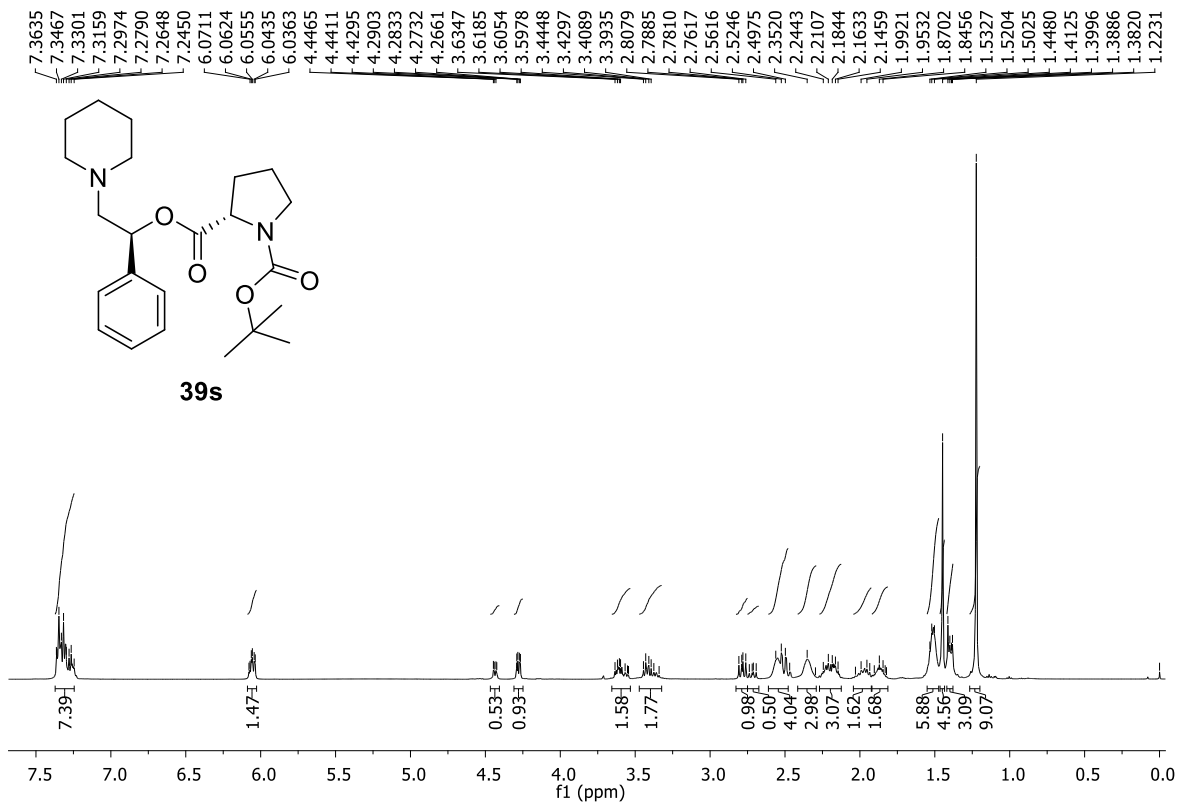
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of **39q**



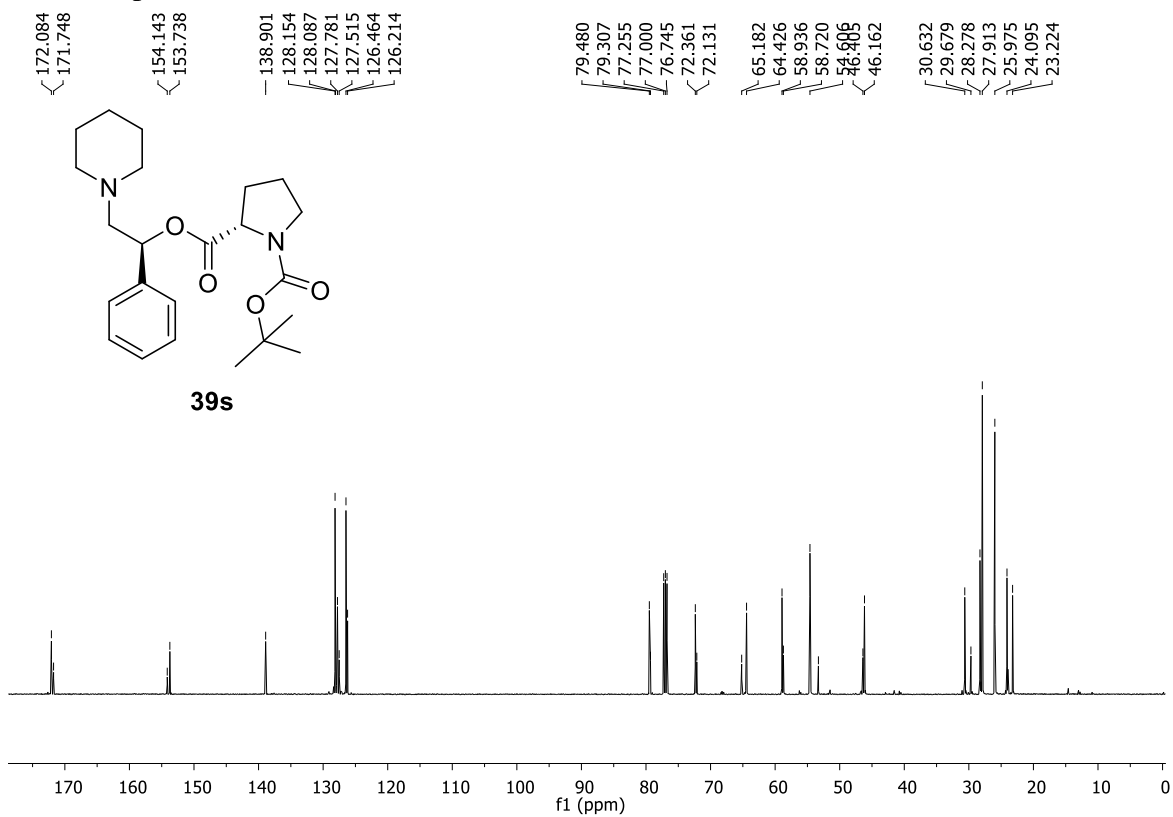
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of **39r**



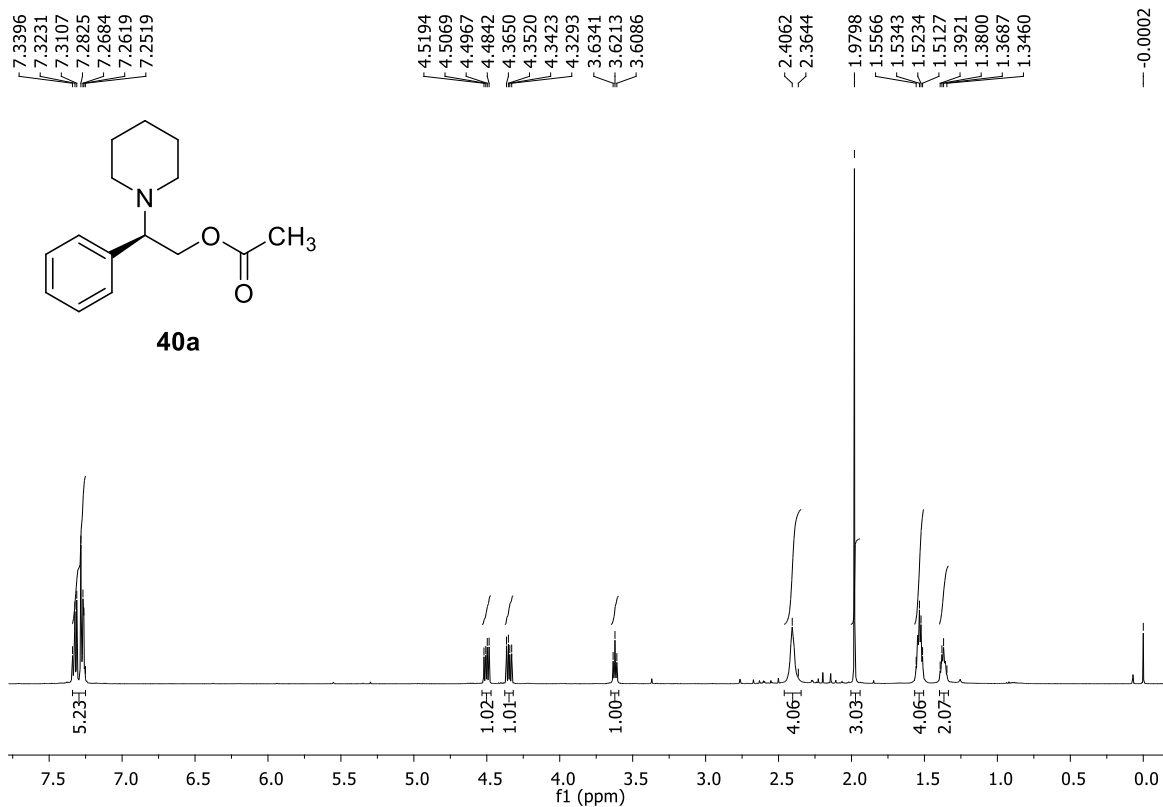
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of **39r**



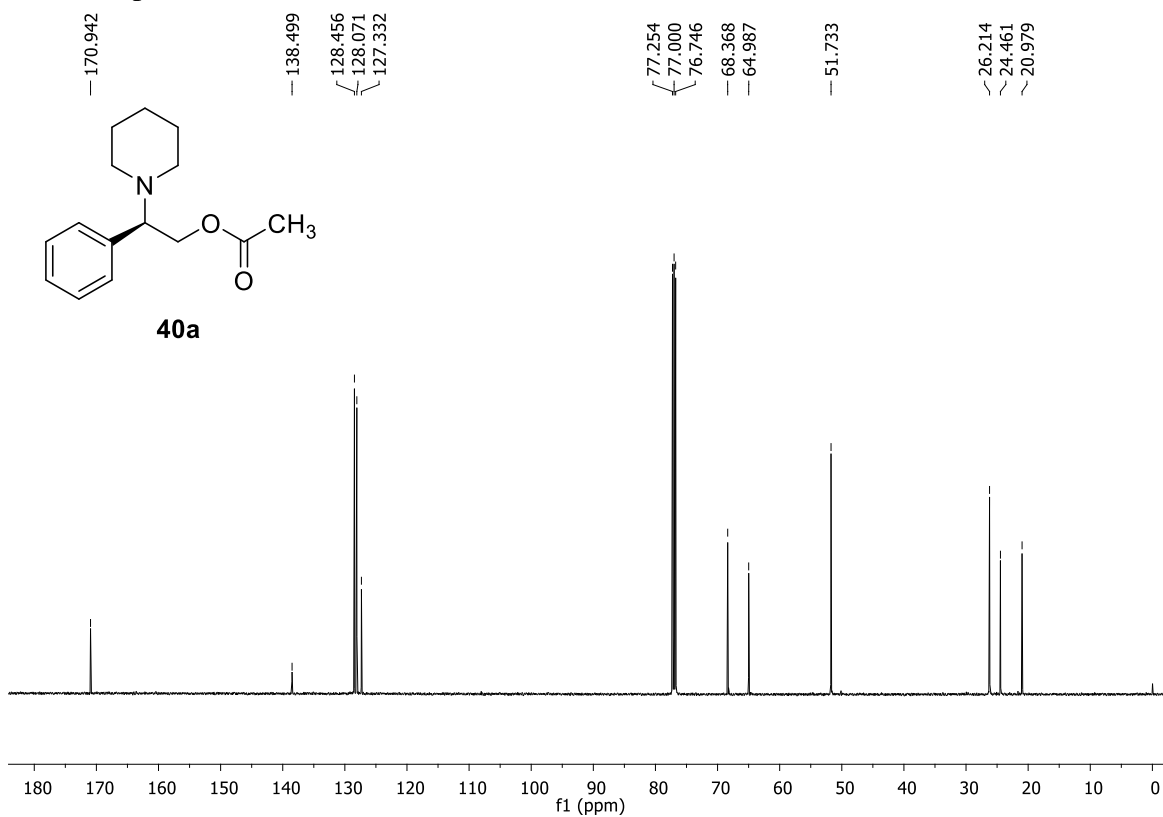
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of **39s**



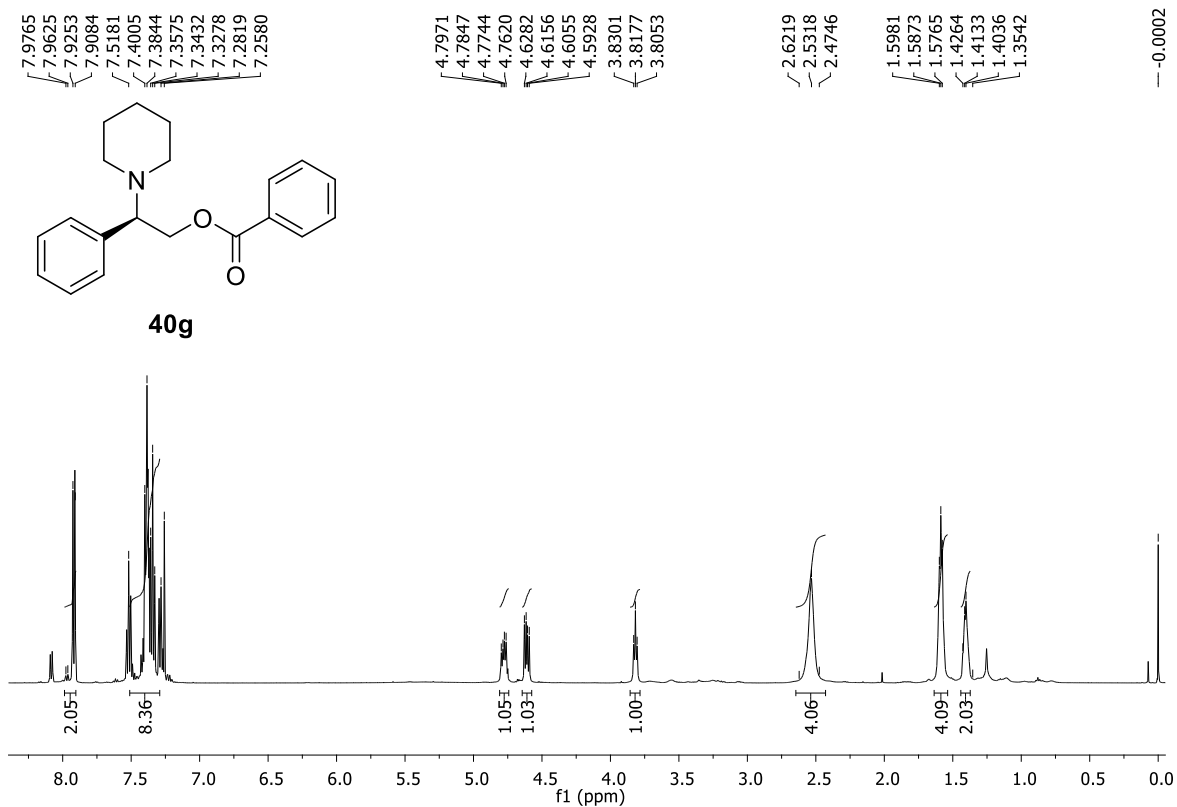
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of **39s**



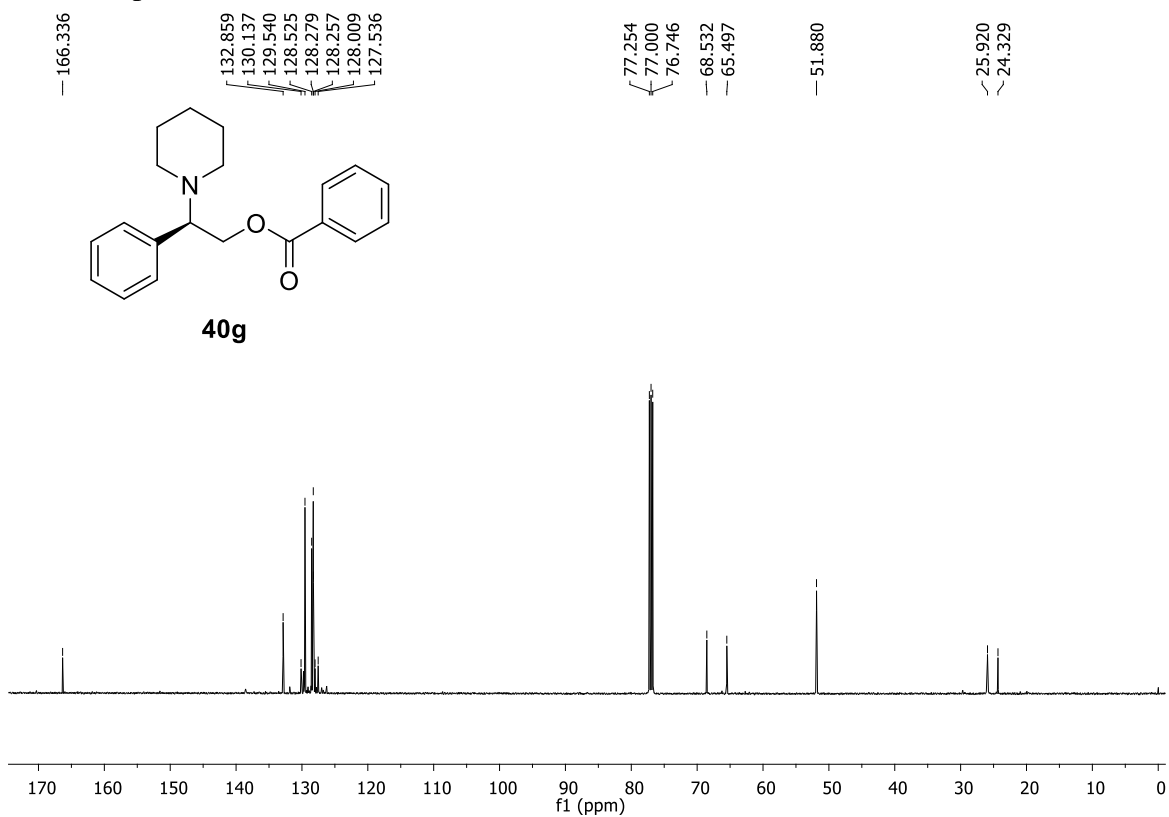
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of **40a**



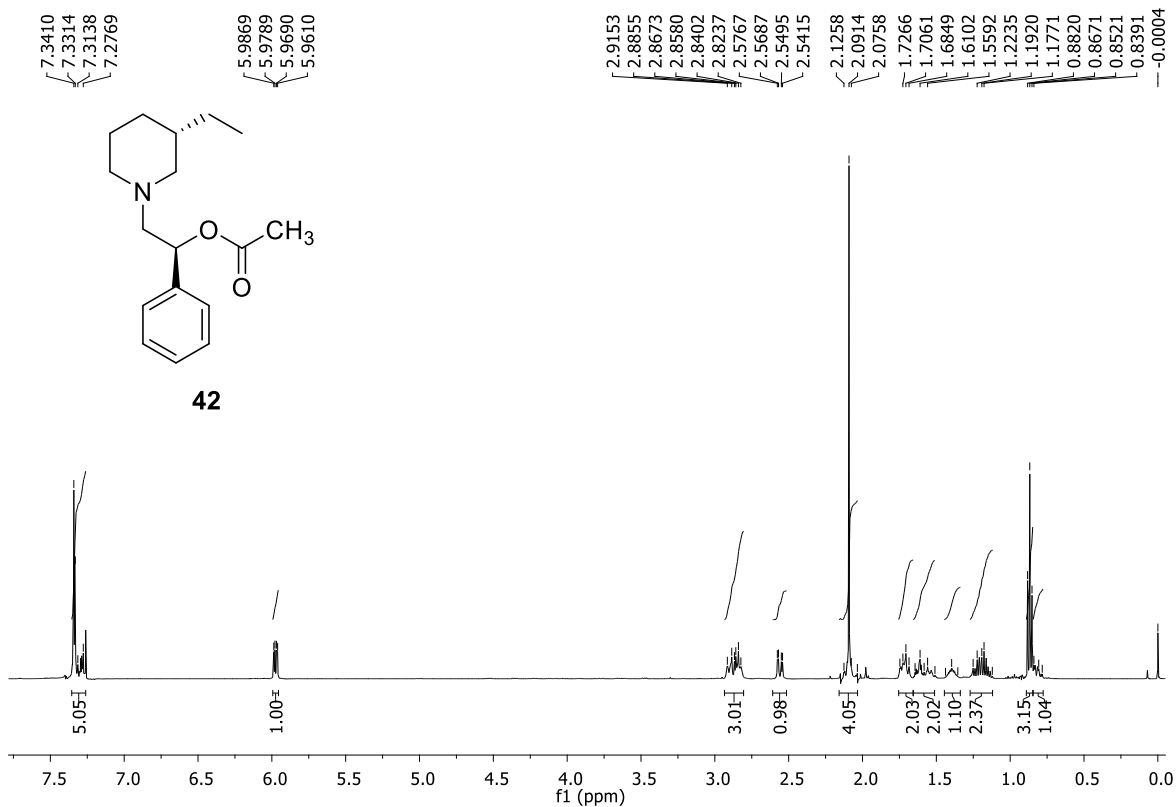
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of **40a**



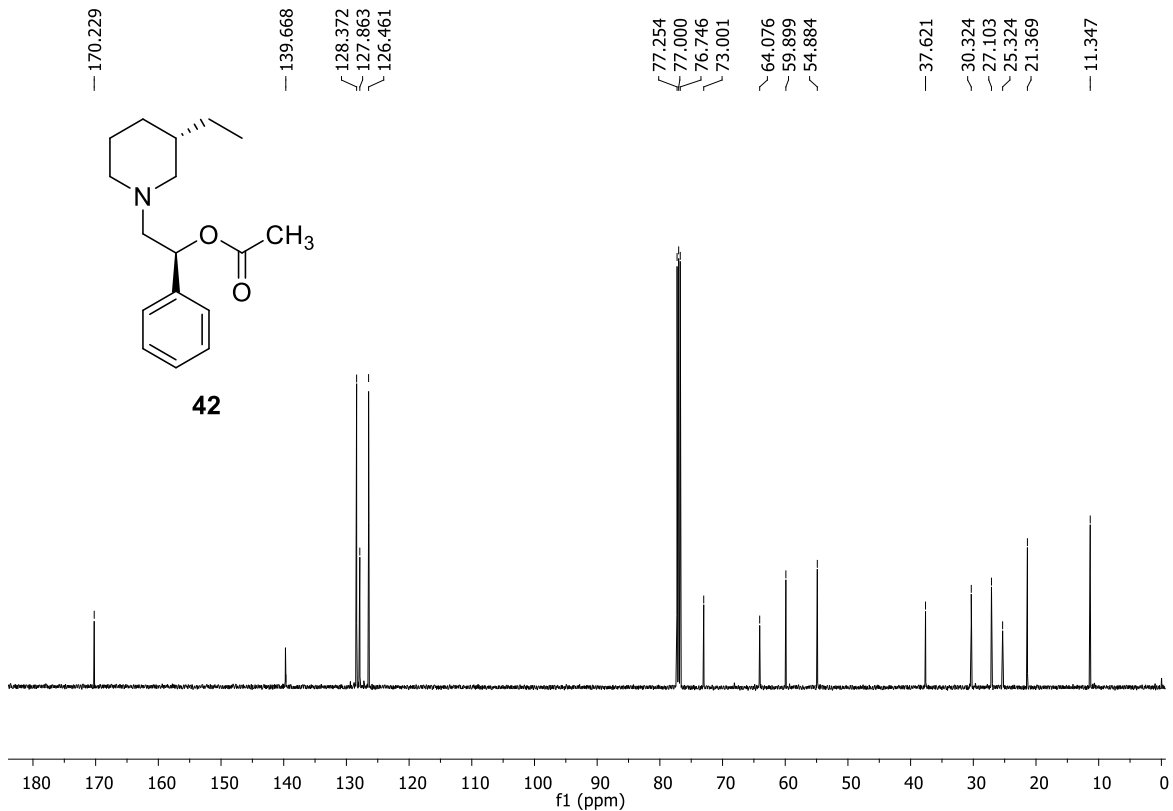
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of **40b**



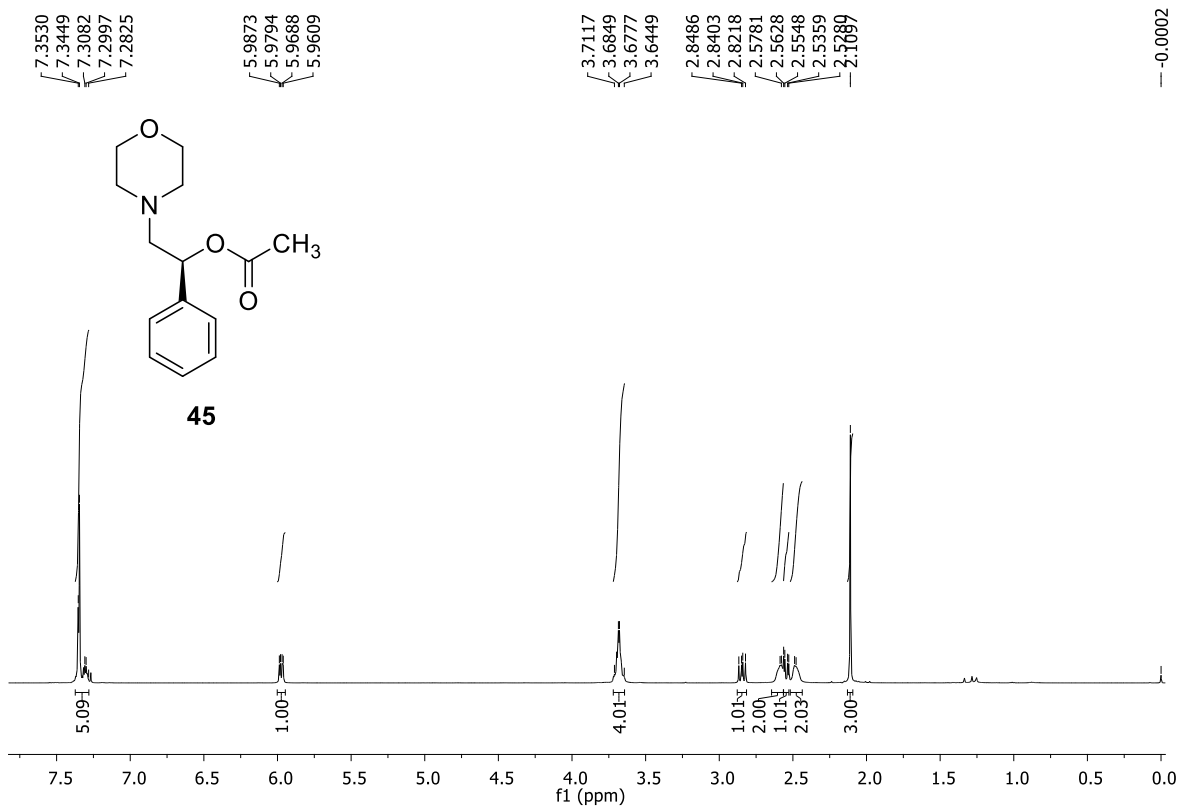
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of **40b**



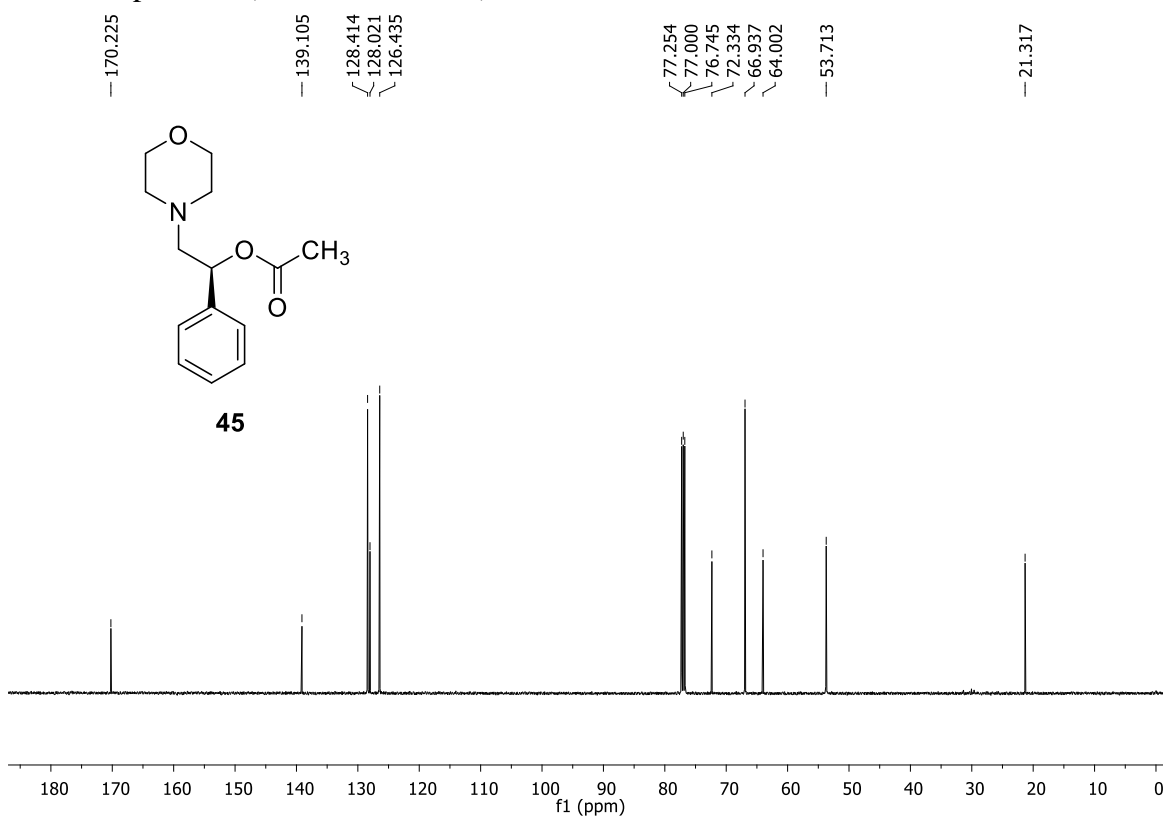
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of 42



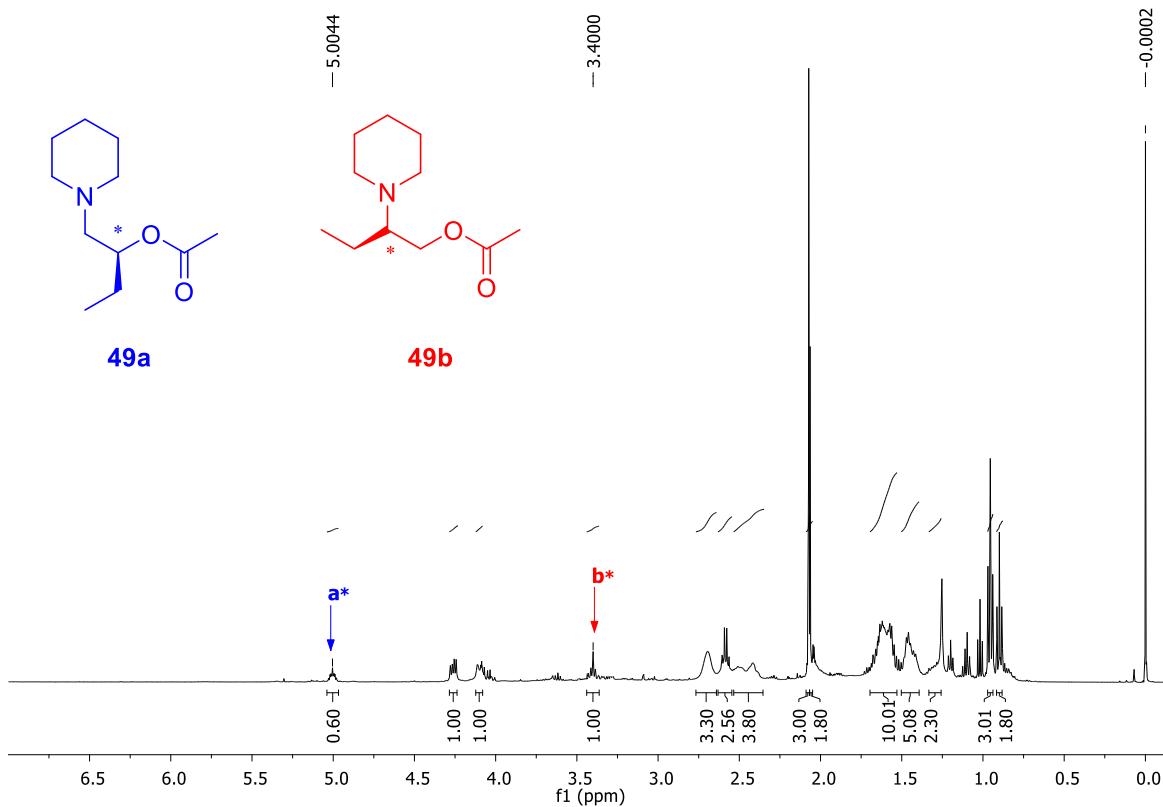
¹³C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of 42



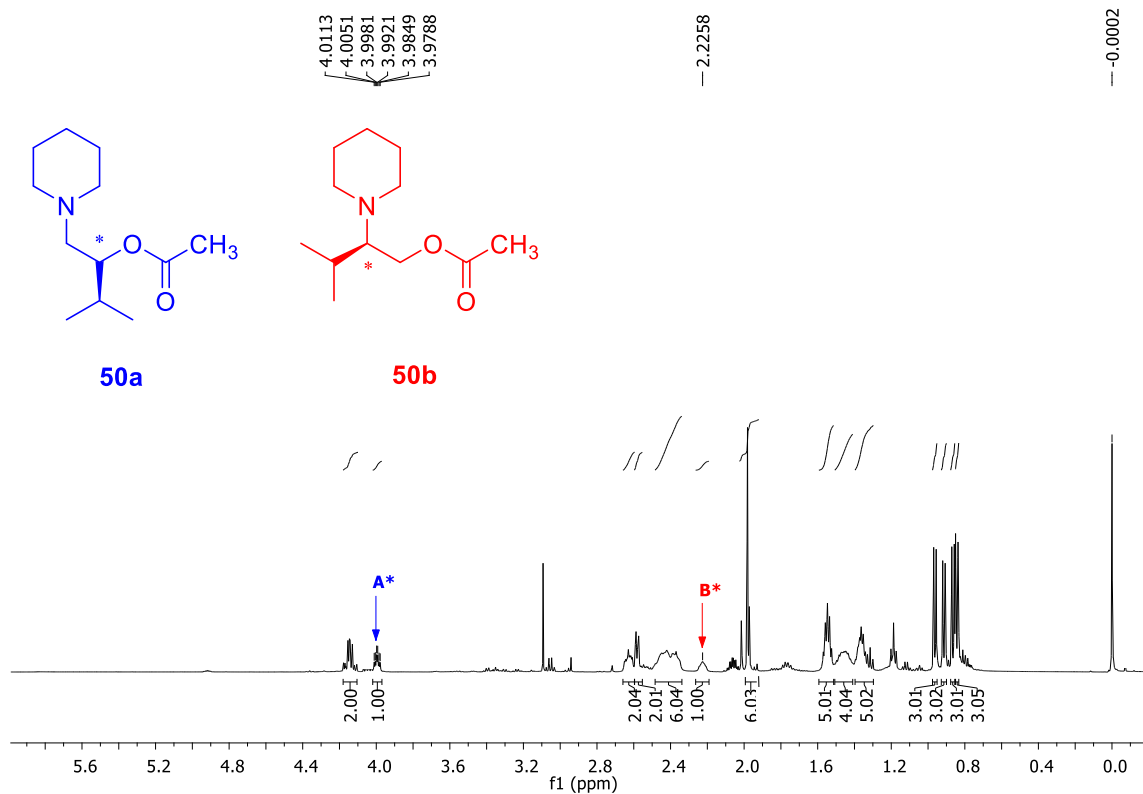
1H NMR spectrum (CDCl₃, 500 MHz) of **45**



13C NMR spectrum (CDCl₃, 125 MHz) of **45**



^1H NMR spectrum (CDCl_3 , 500 MHz) of **49a-49b**



^1H NMR spectrum (CDCl_3 , 500 MHz) of **50a-50b**

ANEXO II

Tabla de contenidos:

1. Información general	98
2. Procedimientos experimentales y datos de caracterización para los productos 51a-m	98
3. Procedimientos experimentales y datos de caracterización para los productos de la reacción asimétrica de Henry 52a-r	104
4. Procedimiento general para la reacción de Henry diastereoselectivo y datos de caracterización para el producto 53 .	109
5. Datos cristalográficos: Grafica de Thermal Ellipsoid para los compuestos 51a, 51b, 51c, 51d, 51f, 51g	111
6. RMN de ^1H y ^{13}C para las diaminas (51a-51l) y productos de tipo nitroaldol (52a-52r y 53)	117
7. Cromatogramas de HPLC de los productos de nitroaldol	152
8. HPLC cromatogramas de los productos de nitroaldol empleando los complejos quirales (S,S)-51i y (S,R)-51i para la reacción entre benzaldehído y nitrometano.	162
9. Efecto no lineal utilizando 51e / $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, (S,S)51e / $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y (S,R)51e / $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.	163
10. Tabla S1: efecto no lineal usando el complejo 51e / $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	164
11. Copia del espectro de HRMS-FAB m/z: $[\text{M}+2\text{H}]^+$ para el complejo 51i / $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	166

INFORMACIÓN GENERAL.

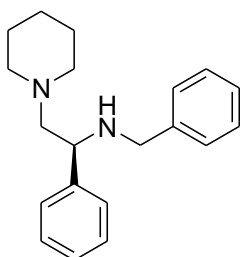
Todos los reactivos y solventes fueron adquiridos de fuentes comerciales. Los espectros de ^1H NMR y ^{13}C NMR se registraron a 500 MHz y 125 MHz, respectivamente, en CDCl_3 usando un espectrómetro Bruker Avance III. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm y se reporta el pico del disolvente residual (CHCl_3 7.26 ppm and 77.16 ppm). Los datos se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico (δ), multiplicidad (ap = aparente, s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuadrupletet, m = multiplete, br s = singulete amplio), constante(s) de acoplamiento (J , Hz), e integración.

La TLC analítica se realizó en placas de gel de sílice 60 F254. La cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice 60 (63-200 μm). Los espectros IR se obtuvieron usando un espectrómetro FT-IR, Spectrum One, Perkin Elmer. Los espectros de masas se registraron en JEOL MStation JMS-700 a un voltaje de 70 eV. El análisis de difracción de rayos X se realizó en un difractor Agilent Gemini Atlas equipado con un detector Atlas CCD, utilizando radiación Cu- $\text{H}\alpha$ ($\lambda = 1.54184$) y Mo- $\text{H}\alpha$ ($\lambda = 0.71073$) radiation. Las rotaciones ópticas se midieron en el polarímetro Perkin Elmer 341 a temperatura ambiente. Los análisis de HPLC se realizaron en Agilent 1200 Infinity Series y con columnas quirales: Chiralcel OD, Chiralpak AD y Chiralpak AD-H.

Procedimientos experimentales y datos de caracterización para los productos 51a-m

A una solución agitada de (*R*)-2-fenil-2- (piperidin-1-il) etanol **1** (0.5 g, 2.43 mmol) en CHCl_3 (10 ml) a 0°C en presencia de trietilamina (1.01 ml, 7.30 mmol). Luego, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.22 ml, 2.92 mmol) a una velocidad para mantener la temperatura de reacción por debajo de 5°C . Después de 30 minutos, la reacción se controló por TLC (CH_2Cl_2 / MeOH, 95: 5), lo que indica que los reactivos se consumieron. Se añadió trietilamina (0.50 ml, 3.65 mmol). Finalmente, se añadió la correspondiente amina primaria o secundaria (3 equiv.) Y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción como se indica por TLC, el disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con agua y salmuera antes de secar sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 / MeOH, 97: 3) dio las 1,2-diaminas **51a-m** deseadas con un rendimiento promedio del 90%.

(S)-1-fenil-N-bencil-2-(piperidin-1-il) etan-1-amina (51a). Como sólido blanco;

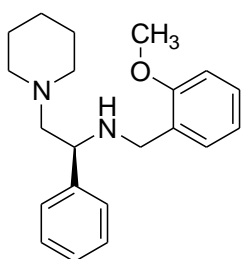


51a

rendimiento (674mg, 94%); Mp 67 °C; FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3298, 2796, 1600, 1451; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +119.30$ (*c* 1.95, CHCl_3), [Lit1: $[\alpha]_{\text{D}} = +120.0$ (*c* 1.98, CHCl_3)]; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.15 (m, 10H), 3.74-3.71 (d, 1H, $J=13.7$ Hz), 3.67-3.64 (dd, 1H, $J= 11.3, 3.4$ Hz), 3.40-3.38 (d, 1H, $J= 13.7$ Hz), 2.90 (br s, 1H-NH), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.34 (m, 4H), 2.18-2.15 (dd, 1H, $J= 12.4, 3.4$ Hz), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.35-1.32 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 142.62, 140.83, 128.25, 127.59, 126.71, 66.07, 57.93, 54.41, 51.00, 25.95,

24.34; HRMS-FAB *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2$, 295.2174; encontrado, 295.2189.

(S)-1-fenil-N-(2-metoxibencil)-2-(piperidin-1-il)ethan-1-amina (51b). sólido amarillo

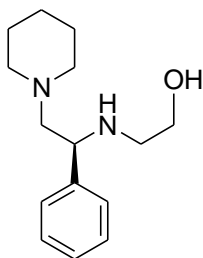


51b

pálido; rendimiento (727mg, 92%); Mp 56 °C; FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3290, 2934, 1600, 1450, 1248; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +103.92$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32-6.73 (m, 9H), 3.73-3.70 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 3.71 (s, 3H), 3.62-3.59 (dd, 1H, $J = 11.3, 3.2$ Hz), 3.37-3.34 (d, 1H, $J= 13.5$ Hz), 3.17 (br s, 1H, NH), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 2.10-2.07 (dd, 1H, $J = 12.3, 3.4$ Hz), 1.43-1.38 (m, 4H), 1.28 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 157.67, 142.84, 129.93, 128.36, 128.14, 127.93, 127.55, 126.85,

119.89, 109.83, 66.24, 57.80, 54.92, 54.17, 46.64, 26.04, 24.38; HRMS-FAB *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$, 325.2280; encontrado, 325.2296.

(S)-2-[[1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil]amino]etan-1-ol (51c). Sólido blanco; rendimiento

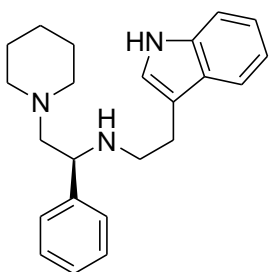


51c

(598mg, 99%); Mp 102°C; FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3125, 2933, 1602, 1448; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +106.39$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.16 (m, 5H), 3.73-3.70 (dd, 1H, $J= 11.1, 3.3$ Hz), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 5H), 2.52 (br s, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.23-2.20 (dd, 1H, $J = 12.3, 3.3$ Hz), 1.59-1.48 (m, 4H), 1.37 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 142.99, 128.42, 127.21, 127.19, 66.71, 61.24, 59.54, 54.85, 49.10, 25.86, 24.36; $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$, HRMS-FAB *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$, 249.1967;

encontrado, 249.1965.

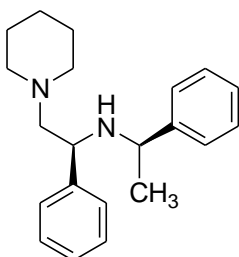
(S)-1-fenil-N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2-(piperidin-1-il)etan-1-amina (51d). Sólido



51d

blanco; rendimiento (753mg 89%); Mp 158 °C. FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3728, 3290, 2930, 1657, 1448; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +62.20$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (br s, 1H), 7.48-7.47 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.31-6.91 (m, 9H), 3.69-3.66 (dd, 1H, *J* = 11.1, 3.5 Hz), 2.79 (m, 4H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.17-2.14 (dd, 1H, *J* = 12.5, 3.6 Hz), 2.11 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 4H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 142.70, 136.29, 128.31, 127.39, 127.06, 121.75, 119.00, 113.87, 111.05, 66.06, 60.04, 54.42, 47.52, 25.84, 25.56, 24.33; $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3$, HRMS-FAB *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3$, 348.2440; encontrado, 348.2454.

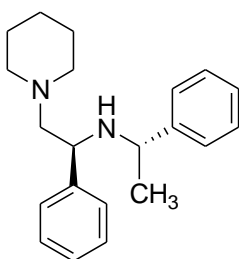
(S)-1-fenil-N-[(*R*)-1-feniletil]-2-(piperidin-1-il)etan-1-amina [(*S,R*)- 51e]. Aceite



(*S,R*)-51e

amarillo; rendimiento (691mg, 92%); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3316, 2931, 1602, 1450; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +133.55$ (*c* 7.5, CHCl_3), [Lit²: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +134.9$ (*c* 7.5, CHCl_3)]; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.08 (m, 10H), 3.43-3.39 (q, 1H, *J* = 6.8 Hz), 3.36-3.33 (dd, 1H, *J* = 11.5, 3.3 Hz), 2.86 (br s, 1H, NH), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 4H), 2.02-1.99 (dd, 1H, *J* = 12.3, 3.3 Hz), 1.53-1.39 (m, 4H), 1.33 (m, 2H), 1.28-1.27 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 146.13, 143.11, 128.25, 128.15, 127.52, 126.94, 126.62, 126.40, 66.17, 56.09, 54.68, 54.33, 26.02, 24.59, 24.39; HRMS-FAB *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2$, 309.2331; encontrado, 309.2320.

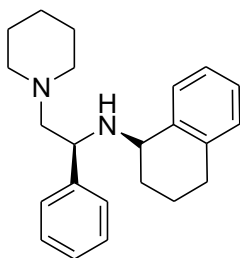
(S)-1-fenil-N-[(*S*)-1-feniletil]-2-(piperidin-1-il)etan-1-amina [(*S,S*)- 51e]. Aceite



(*S,S*)-51e

amarillo; rendimiento (676mg, 90%); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3318, 2933, 1602, 1452; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +63.34$ (*c* 1.0, CHCl_3), [Lit³: $[\alpha]_{\text{D}} = -141.0$ (*c* 1.0, CHCl_3) for *RS* isomer]; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.08 (m, 10H), 3.91-3.88 (dd, 1H, *J* = 10.6, 3.7 Hz), 3.64-3.60 (q, 1H, *J* = 6.6 Hz), 2.47-2.39 (m, 4H), 2.23-2.20 (m, 2H), 2.23-2.20 (dd, 1H, *J* = 12.1, 3.3 Hz), 1.55-1.48 (m, 4H), 1.36 (m, 2H), 1.29-1.28 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 146.35, 143.55, 128.10, 127.51, 126.81, 126.60, 126.37, 66.26, 57.43, 54.83, 54.46, 26.11, 24.46, 21.50; HRMS-FAB *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2$, 309.2331; encontrado, 309.2320.

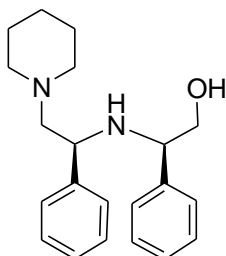
(R)-N-[(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina 51f. Sólido



51f

café; rendimiento (773mg, 95%); Mp 56 °C; FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3290, 2933, 1726, 1448; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +119.77$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.01 (m, 9H), 3.81-3.78 (dd, 1H, *J*= 11.4, 3.8 Hz), 3.53-3.52 (t, 1H, *J*= 4.0 Hz), 2.92 (br s, 1H, NH), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.32-2.14 (m, 6H), 2.13-2.02 (dd, 1H, *J*= 12.4, 3.8 Hz), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.43-1.17 (m, 7H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 144.37, 139.23, 137.02, 129.26, 128.71, 128.18, 127.42, 126.83, 126.58, 125.13, 66.35, 59.06, 55.12, 53.95, 29.50, 28.61, 26.07, 24.38, 17.81; HRMS-FAB *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2$, 335.2487; encontrado, 335.2487.

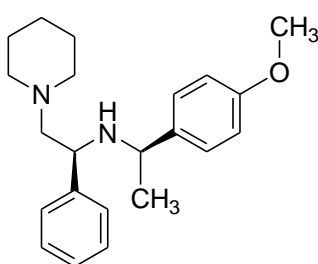
(R)-2-fenil-2-[[S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etil]amino]etan-1-ol 51g. Sólido blanco;



51g

rendimiento (687mg, 87%); Mp 130 °C; FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3290, 2933, 1602, 1449; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.80$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.10 (m, 10 H), 3.86-3.83 (dd, 1H, *J*= 10.6, 3.3 Hz), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 1H), 2.70-2.47 (m, 3H), 2.42-2.21 (m, 5H), 1.60-1.52 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 143.77, 142.07, 128.31, 126.97, 67.39, 65.66, 62.80, 58.61, 55.34, 25.73, 24.03; HRMS-FAB *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$, 325.2280; encontrado, 325.2284.

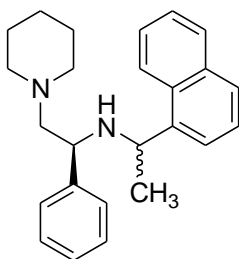
(S)-N-((R)-1-(4-metoxifenil)etil)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etanamina 51h. Aceite



51h

amarillo; rendimiento (766 mg, 93%); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3293, 2935, 2831, 1611, 1509, 1455, 1240, 735, 700; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +148.0$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32- 6.84(m, 5H), 3.80 (s, 3H), 3.47-3.41 (m, 2H), 2.82(br s, 1H, NH), 2.43-2.07 (m, 6H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.45-1.41(m, 2H), 1.34-1.33 (d, 3H, *J*= 6.8 Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 158.21, 143.21, 138.20, 128.22, 127.52, 127.35, 126.90, 113.45, 66.18, 56.02, 55.16, 54.29, 53.99, 26.06, 24.69, 24.41; HRMS-FAB *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$, 339.2436; encontrado, 339.2430.

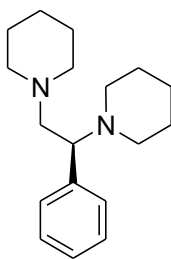
(S)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)ethanamina 51i. Aceite amarillo;



51i

rendimiento (856mg, 98%); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3319, 2931, 2850, 1596, 1452, 1264, 734 ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +74.2$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.10 (m, 24H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.35 (m, 0.99H), 3.96-3.94 (m, 0.99H), 3.42-3.40 (m, 1H), 2.98 (br s, 2H, 2NH), 2.42-2.38 (m, 4H), 2.22-2.19 (m, 6H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.62-1.17 (m, 20H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 143.46, 143.28, 142.58, 141.83, 133.84, 133.70, 131.70, 130.90, 128.73, 128.65, 128.22, 128.12, 127.65, 127.61, 126.97, 126.91, 125.56, 125.43, 125.33, 125.29, 125.10, 123.54, 122.98, 122.89, 66.39, 66.10, 57.15, 56.60, 54.62, 54.42, 53.39, 50.06, 25.99, 24.83, 24.39, 23.55, 23.51, 21.19; HRMS-FAB *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2$, 359.2487; encontrado, 359.2491.

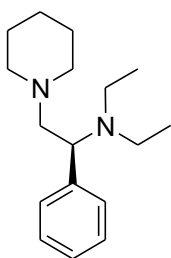
(S)-1,1'-(1-feniletano-1,2-diil)dipiperidina 51j. Aceite rojo; rendimiento (597mg, 90%);



51j

FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2931, 1622, 1451, 733, 700; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.82$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.16 (m, 5H), 3.75 (m, 1H), 3.07-3.03 (dd, 1H, *J* = 13.1, 6.7 Hz), 2.71-2.68 (dd, 1H, *J* = 13.3, 6.0 Hz), 2.56 (m, 2H), 2.45-2.39 (m, 6H), 1.56-1.46 (m, 8H), 1.36-1.33 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 137.95, 128.68, 127.88, 127.18, 67.19, 60.82, 54.81, 51.18, 25.74, 25.29, 24.16, 23.79; HRMS-FAB *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2$, 273.2331; encontrado, 273.2348.

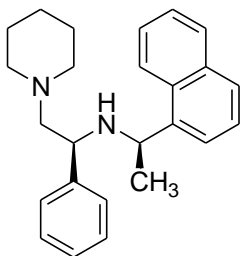
***N,N*-dietil-[(S)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)ethan-1-amina 51k.** Aceite café; rendimiento



51k

(355mg, 56%); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3421, 2933, 1637, 1455, 703; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.10$ (*c* 2.0, CHCl_3), $[\text{Lit}^2: [\alpha]_{\text{D}}^{25} = +4.2$ (*c* 2.4, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.29 (m, 5H), 4.15 (m, 1H), 3.37 (br s, 1H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.79-2.76 (dd, 1H, *J* = 13.8, 4.7 Hz), 2.61-2.59 (m, 6H), 1.66-1.61 (m, 4H), 1.45-1.44 (m, 2H), 1.16-1.14 (m, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 137.49, 128.56, 127.89, 62.21, 61.00, 54.69, 43.75, 25.16, 23.61, 11.29; HRMS-FAB *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2$, 261.2331; encontrado, 261.2337.

(S)-N-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etanamina [(S,R)- 51i]. Aceite

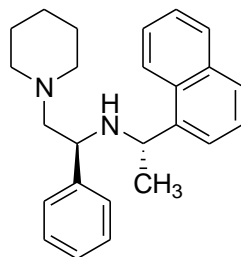


(S,R)-51i

amarillo; rendimiento (794mg, 91%); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3319, 2931, 2850, 1596, 1452, 1264, 734; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +76.0$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.23 (m, 12H), 4.44-4.43 (m, 1H), 3.51-3.48 (dd, 1H, *J* = 11.4, 3.2 Hz), 3.10 (br s, 1H, NH), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 4H), 2.11-2.08 (dd, 1H, *J* = 12.4, 3.1 Hz), 1.58 (m, 4H), 1.46-1.45 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.43-1.30 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 143.40, 142.68, 133.72, 131.73, 128.74, 128.21, 127.63, 126.96, 126.91, 125.56, 125.34, 125.29, 122.99, 66.50, 56.66,

54.69, 49.59, 26.07, 24.86, 24.43; HRMS-FAB *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2$, 359.2487; encontrado, 359.2491.

(S)-N-((S)-1-(naftalen-1-il)etil)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etanamina [(S,S)- 51i]. Aceite

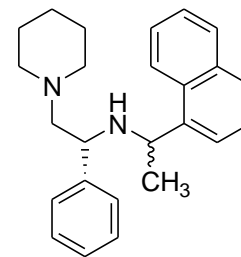


(S,S)-51i

amarillo; rendimiento (777mg, 89%); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3319, 2931, 2850, 1596, 1452, 1264, 734; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +79.0$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.19 (m, 12H), 4.54-4.50 (q, 1H, *J* = 6.6 Hz), 4.05-4.02 (dd, 1H, *J* = 10.7, 3.7 Hz), 2.58-2.38 (m, 4H), , 2.30-2.27 (m, 3H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.51-1.49 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.47-1.39 (m, 4H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 143.58, 141.92, 133.88, 130.94, 128.67, 128.12, 127.68, 126.98, 126.95, 125.44, 125.36, 125.12, 123.59, 122.91, 66.20, 57.25, 54.47, 50.15, 26.07,

24.46, 21.24; HRMS-FAB *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2$, 359.2487; encontrado, 359.2491.

(R)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-1-fenil-2-(piperidin-1-il)etanamina 51l. Aceite amarillo;

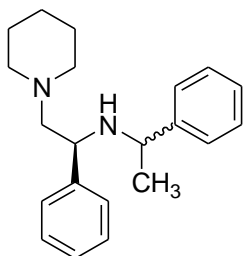


51l

rendimiento (847mg, 97%); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3319, 2931, 2850, 1596, 1452, 1264, 734; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -67.6$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.18 (m, 24H), 4.54-4.51 (q, 0.81H, *J* = 6.6 Hz), 4.44-4.43 (m, 1H), 4.05-4.02 (dd, 0.80H, *J* = 10.7, 3.7 Hz), 3.51-3.48 (dd, 1H, *J* = 11.4, 3.1 Hz), 2.96 (br s, 1.80H, NH), 2.52-2.45 (m, 3.57H), 2.31-2.00 (m, 7.85H), 1.70-1.24 (m, 19H) ; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 143.50, 143.32, 142.62, 141.84, 133.84, 133.69, 131.69, 130.90, 128.72, 128.65, 128.20, 128.10, 127.65, 127.60,

126.96, 126.93, 126.90, 125.55, 125.42, 125.33, 125.32, 125.28, 125.09, 123.54, 122.95, 122.86, 66.45, 66.15, 57.17, 56.61, 54.66, 54.42, 50.23, 50.06, 26.02, 24.85, 24.41, 24.40, 23.50, 21.19; HRMS-FAB *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2$, 359.2487; encontrado, 359.2491.

(S)-1-fenil-N-(1-feniletíl)-2-(piperidin-1-il)ethan-1-amina 51e. Aceite amarillo;



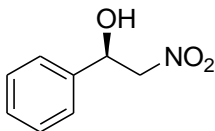
51e

rendimiento (706mg, 94%); FT-IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3301, 2931, 1603, 1451, 753, 696; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +70.25$ (c 1.0, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.13 (m, 14.40H), 3.97-3.94 (dd, 1H, $J = 10.7, 3.7$ Hz), 3.71-3.67 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz), 3.51-3.47 (q, 0.44H, $J = 6.8$ Hz), 3.44-3.41 (dd, 0.43H, $J = 11.4, 3.3$ Hz), 2.62-2.39 (m, 5H), 2.29-2.07 (m, 5H), 1.63-1.42 (m, 8.72H), 1.36-1.35 (d, 4.55H, $J = 6.7$ Hz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 146.38, 146.20, 143.61, 143.21, 128.26, 128.17, 128.06, 127.54, 127.50, 126.95, 126.75, 126.62, 126.58, 126.43, 126.33, 66.34, 66.25, 57.46, 56.15, 54.81, 54.72, 54.46, 54.36, 26.16, 26.07, 24.62, 24.48, 24.44, 21.49; HRMS-FAB m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2$, 309.2331; encontrado, 309.2320.

Procedimiento general para la reacción asimétrica de Henry.

El catalizador se preparó mediante la formación de un complejo entre ligando **51i** (8.9 mg, 0.025 mmol) con $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5.0 mg, 0.025 mmol) en alcohol *tert*-butílico o alcohol isopropílico (1.0 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para dar una solución azul. El aldehído (0.5 mmol), nitrometano (5.0 mmol, 10 equiv.) se añadieron sucesivamente a la solución resultante. Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano / acetato de etilo (8: 2); para proporcionar el producto de nitroaldol esperado. La configuración absoluta de los productos se asignó como (*R*) por comparación del cromatograma de HPLC con la literatura y por comparación con los datos de rotación óptica de compuestos conocidos.¹⁻⁹

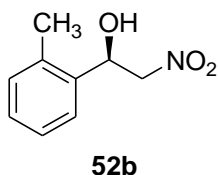
(R)-(-)-2-Nitro-1-feniletanol (52a).¹ Aceite incoloro; rendimiento (82.7mg, 99%); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} =$



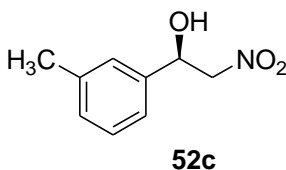
52a

-43.8 (c 1.0, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.35 (m, 5H), 5.47-5.44 (dd, 1H, $J = 9.6, 2.4$ Hz), 4.63- 4.58 (dd, 1H, $J = 13.3, 9.7$ Hz), 4.52- 4.49 (dd, 1H, $J = 13.3, 3.0$ Hz), 2.94 (br s, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.02, 129.00, 128.95, 125.90, 81.16, 70.95; el exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH, 90:10, velocidad de flujo 1.0mL/min, $\lambda = 220\text{nm}$): t_{R} (mayor) =18.986 min para el isómero-(*R*) y t_{R} (menor) =20.503 min para el isómero-(*S*); ee = >99%.

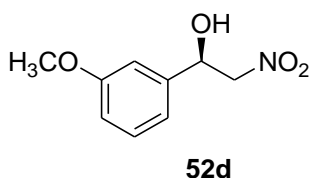
(R)-1-(2-Metilfenil)-2-nitroetanol (52b).¹ Aceite amarillo pálido; rendimiento (82.4mg, 91%); $[\alpha]_D^{20} = -48.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.17 (m, 4H), 5.66-5.64 (dd, 1H, *J* = 9.8, 2.6 Hz), 4.54- 4.49 (dd, 1H, *J* = 13.3, 9.8 Hz), 4.43- 4.39 (dd, 1H, *J* = 13.3, 2.6 Hz), 3.03 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H). ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 136.16, 134.42, 130.86, 128.72, 126.80, 125.61, 80.20, 67.92, 18.90 ; el exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH, 90:10, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): t_R (mayor) =7.439 min para el isómero-*(R)* y t_R (menor) =9.270 min para el isómero-*(S)*; ee = 78%.



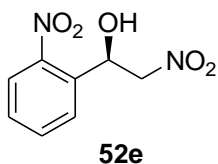
(R)-1-(3-Metilfenil)-2-nitroetanol (52c).^{2,3} Aceite incoloro; rendimiento (82.4mg, 91%); $[\alpha]_D^{20} = -87.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.16 (m, 4H), 5.42-5.40 (dd, 1H, *J* = 9.6, 2.1 Hz), 4.61- 4.57 (dd, 1H, *J* = 13.3, 9.7 Hz), 4.51- 4.47 (dd, 1H, *J* = 13.3, 3.0 Hz), 2.89 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H). ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.85, 138.01, 129.68, 128.89, 126.55, 122.94, 81.21, 70.99, 21.37; el exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH, 90:10, flow rate 1.0mL/min, λ = 220nm): t_R (menor) =4.990 min para el isómero-*(S)* y t_R (mayor) =5.513 min para el isómero-*(R)*; ee = 98%.



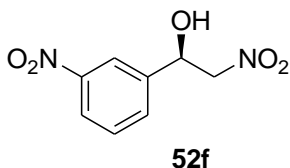
(R)-1-(3-metoxilfenil)-2-nitroetanol (52d).⁴ Aceite incoloro; rendimiento (88.7mg, 90%); $[\alpha]_D^{20} = -31.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.26 (m, 1H), 6.23-6.85 (m, 3H) 5.38-5.35 (dd, 1H, *J* = 9.6, 2.6 Hz), 4.57- 4.52 (dd, 1H, *J* = 13.1, 11.2 Hz), 4.51- 4.47 (dd, 1H, *J* = 13.2, 4.4 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.32 (br s, 1H). ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 159.78, 139.76, 129.97, 118.00, 114.19, 111.36, 81.07, 70.75, 55.20; el exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH, 90:10, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): t_R (mayor) =20.620 min para el isómero-*(R)* y t_R (menor) =23.593 min para el isómero-*(S)*; ee = 82%.



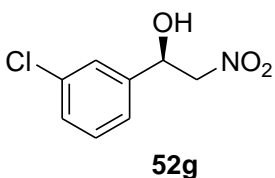
(R)-1-(2-Nitrofenil)-2-nitroetanol (52e).¹ Sólido café pálido; rendimiento (93.3mg, 88%); $[\alpha]_D^{20} = +169.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.03 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H) 6.02-6.00 (m, 1H), 4.85- 4.82 (dd, 1H, *J* = 13.6, 2.4 Hz), 4.57- 4.53 (dd, 1H, *J* = 13.6, 9.2 Hz), 3.70 (br s, 1H); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 146.90, 134.37, 134.12, 129.56, 128.58, 124.84, 80.00, 66.67; el exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH, 95:5, flow rate 1.0mL/min, λ = 220nm): t_R (mayor) =10.320 min para el isómero-*(R)* y t_R (minor) =11.993 min para el isómero-*(S)*; ee = 63%.



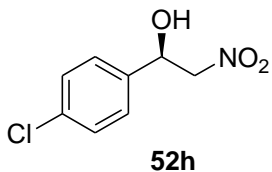
(R)-1-(3-Nitrophenyl)-2-nitroethanol (52f).³ Aceite Amarillo pálido; ; rendimiento (84.8mg, 80%); $[\alpha]_D^{20} = -22.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (m, 1H), 8.23-8.22 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H) 5.63-5.61 (m, 1H), 4.66- 4.62 (dd, 1H, *J* = 13.6, 8.7 Hz), 4.62- 4.58 (dd, 1H, *J* = 13.6, 3.7 Hz), 3.46 (br s, 1H); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 148.50, 140.25, 131.99, 130.09, 123.78, 121.11, 80.67, 69.78; el exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralpak AD, hexano/*i*-PrOH, 70:30, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): *t*_R(menor) = 6.081 min para el isómero-(*S*) y *t*_R(mayor) = 6.697 min para el isómero-(*R*); ee = 65%



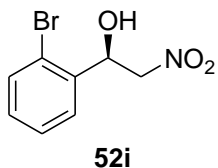
(R)-1-(3-chlorophenyl)-2-nitroethanol (52g).^{3,5} Aceite incoloro; rendimiento (98.7mg, 98%); $[\alpha]_D^{20} = -13.0$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.25 (m, 4H), 5.43-5.41 (dd, 1H, *J* = 9.4, 2.9 Hz), 4.58- 4.53 (dd, 1H, *J* = 13.4, 9.4 Hz), 4.51- 4.48 (dd, 1H, *J* = 13.4, 3.2 Hz), 3.23 (br s, 1H). ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 140.00, 134.85, 130.26, 129.00, 126.12, 124.02, 80.84, 70.19; el exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH, 90:10, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): *t*_R(mayor) = 13.492 min para el isómero (*R*) y *t*_R(menor) = 16.701 min para el isómero-(*S*); ee = 74%.



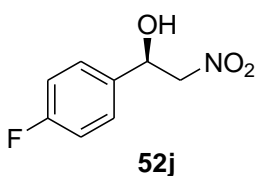
(R)-1-(4-chlorophenyl)-2-nitroethanol (52h).³ Aceite incoloro; rendimiento (90.7mg, 90%); $[\alpha]_D^{20} = -19.4$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.32 (m, 4H), 5.43-5.41 (dd, 1H, *J* = 6.4, 3.0 Hz), 4.58- 4.53 (dd, 1H, *J* = 13.3, 9.5 Hz), 4.49- 4.46 (dd, 1H, *J* = 13.4, 3.1 Hz), 3.20 (br s, 1H). ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 136.49, 134.71, 129.13, 127.29, 80.92, 70.22; el exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH, 95:5, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): *t*_R(mayor) = 12.399 min para el isómero (*R*) y *t*_R(menor) = 15.373 min para el isómero-(*S*); ee = 74%.



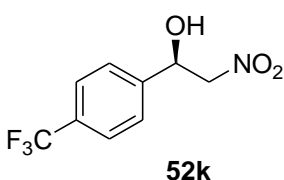
(R)-1-(2-bromophenyl)-2-nitroethanol (52i).^{3,6} Aceite incoloro; rendimiento (110.7mg, 90%); $[\alpha]_D^{20} = -27.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.21 (m, 4H), 5.81-5.79 (dd, 1H, *J* = 6.8, 2.9 Hz), 4.70- 4.67 (dd, 1H, *J* = 13.6, 2.3 Hz), 4.45- 4.40 (dd, 1H, *J* = 13.6, 2.3 Hz), 3.18 (br s, 1H). ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.04, 132.92, 130.20, 128.15, 127.75, 121.38, 79.32, 69.95; el exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH, 90:10, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): *t*_R(mayor) = 8.808 min para el isómero-(*R*) y *t*_R(menor) = 9.602 min para el isómero-(*S*); ee = 76%.



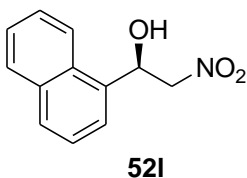
(R)-1-(4-fluorophenyl)-2-nitroethanol (52j).¹ Aceite incoloro; rendimiento (90.7mg, 98%); $[\alpha]_D^{20} = -31.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.34 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H) 5.42-5.40 (dd, 1H, *J* = 6.4, 3.1 Hz), 4.58- 4.53 (dd, 1H, *J* = 13.0, 9.8 Hz), 4.49- 4.45 (dd, 1H, *J* = 13.3, 3.1 Hz), 3.37 (br s, 1H). ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.72-161.75 (d, *J*_{CF} = 247.6 Hz), 133.92-133.89 (d, *J*_{CF} = 3.1 Hz), 127.76-127.69 (d, *J*_{CF} = 8.3 Hz), 115.92-115.75 (d, *J*_{CF} = 21.7 Hz), 81.02, 70.22; el exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH, 90:10, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): *t*_R(mayor) = 10.530 min para el isómero-(*R*) y *t*_R(menor) = 11.929 min para el isómero-(*S*); ee = 66%.



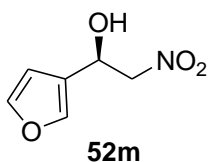
(R)-1-(4-Trifluoromethylphenyl)-2-nitroethanol (52k).^{2,3} Aceite incoloro; rendimiento (102.3mg, 87%); $[\alpha]_D^{20} = -19.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.7 (m, 2H), 7.56-7.55 (m, 2H), 5.56-5.53 (dd, 1H, *J* = 12.2, 2.9 Hz), 4.62- 4.57 (dd, 1H, *J* = 13.6, 9.3 Hz), 4.56- 4.52 (dd, 1H, *J* = 13.6, 3.2 Hz), 3.11 (br s, 1H). ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 141.85-141.84 (d, *J*_{C,F} = 0.9 Hz), 131.52, 130.74 (q, *J*_{C,F} = 32.7 Hz), 126.33, 126.03-125.94 q, *J*_{C,F} = 3.8 Hz), 124.84, 122.68, 80.83, 70.27; el exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH, 90:10, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): *t*_R(mayor) = 11.159 min para el isómero-(*R*) y *t*_R(menor) = 14.548 min para el isómero-(*S*); ee = 83%.



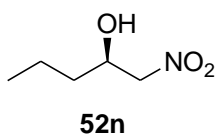
(R)-1-(1-Naphthyl)-2-nitroethanol (52l).¹ Sólido cristalino amarillo pálido, rendimiento (103.1mg, 95%); $[\alpha]_D^{20} = -17.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06-8.04 (m, 1H), 7.93-7.92 (m, 1H), 7.88-7.87 (m, 1H), 7.79-7.78 (m, 1H) 7.62-7.51 (m, 3H), 6.31- 6.28 (dd, 1H, *J* = 12.2, 3.2 Hz), 4.73- 4.70 (dd, 1H, *J* = 13.5, 3.2 Hz), 4.70- 4.65 (dd, 1H, *J* = 13.5, 9.0 Hz), 2.89 (br s, 1H); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 133.73, 133.49, 129.53, 129.44, 129.33, 127.11, 126.12, 125.52, 123.87, 121.79, 80.78, 68.32; exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH, 85:15, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): *t*_R(mayor) = 11.642 min para el isómero-(*R*) y *t*_R(menor) = 13.870 min para el isómero-(*S*); ee = 67%.



(R)-1-(furan-3-yl)-2-nitroethanol (52m).⁷ Aceite amarillento; rendimiento (71.4mg, 91%); $[\alpha]_D^{20} = -21.7$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 6.41 (m, 1H) 5.44-5.42 (dd, 1H, *J* = 9.2, 3.2 Hz), 4.66- 4.61 (dd, 1H, *J* = 13.3, 9.2 Hz), 4.56- 4.52 (dd, 1H, *J* = 13.3, 3.3 Hz), 2.88 (br s, 1H); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144.07, 139.89, 123.37, 107.92, 80.21, 64.14; exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH, 90:10, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): *t*_R(mayor) = 13.069 min para el isómero-(*R*) y *t*_R(menor) = 13.870 min para el isómero-(*S*); ee = 79%.



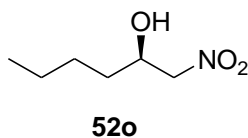
(R)-1-nitropentan-2-ol (52n).⁸ Aceite incoloro; rendimiento (64.5mg, 97%); $[\alpha]_D^{20} = -7.4$



(*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.38- 4.35 (dd, 1H, *J* = 12.6, 2.0 Hz), 4.33- 4.29 (dd, 1H, *J* = 12.7, 8.5 Hz), 4.27-4.25 (m, 1H), 2.47 (br s, 1H), 1.49-1.34 (m, 4H), 0.91-0.89 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 80.61, 68.35, 35.68, 18.42, 13.75.;

exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralpak AD-H, hexano/*i*-PrOH, 95:5, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): t_R(mayor) = 16.522 min para el isómero-(*R*) y t_R(menor) = 30.387 min para el isómero-(*S*); ee = 89%.

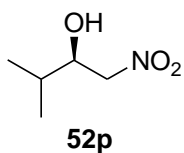
(R)-1-nitrohexan-2-ol (52o).^{1,8} Aceite incoloro; rendimiento (72.8mg, 99%); $[\alpha]_D^{20} = -9.0$



(*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.46-4.43 (dd, 1H, *J* = 12.8, 3.0 Hz), 4.41- 4.36 (dd, 1H, *J* = 12.8, 8.6 Hz), 4.32- 4.29 (m, 1H), 3.20 (br s, 1H), 1.56-1.32 (m, 6H), 3.02 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 80.65, 68.64, 33.33, 27.15, 22.25, 13.74; exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralpak AD, hexano/*i*-PrOH, 98:2, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): t_R(mayor) = 9.501 min para el isómero-(*R*)-isomer y t_R(menor) = 11.687 min para el isómero-(*S*); ee = 89%.

22.25, 13.74; exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralpak AD, hexano/*i*-PrOH, 98:2, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): t_R(mayor) = 9.501 min para el isómero-(*R*)-isomer y t_R(menor) = 11.687 min para el isómero-(*S*); ee = 89%.

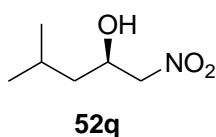
(R)-3-methyl-1-nitrobutan-2-ol (52p).¹ Aceite incoloro; rendimiento



(60.0mg, 90%); $[\alpha]_D^{20} = -15.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.50-4.47 (dd, 1H, *J* = 13.1, 2.7 Hz), 4.44- 4.40 (dd, 1H, *J* = 13.1, 9.2 Hz), 4.11- 4.10 (m, 1H), 2.59 (br s, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.01-0.98 (app t, 6H, *J* = 7.1 Hz); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 79.24, 73.31, 31.70, 18.41, 17.43; exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH, 95:5, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): t_R(mayor) = 14.375 min para el isómero-(*R*) y t_R(menor) = 16.008 min para el isómero-(*S*); ee = 90%.

31.70, 18.41, 17.43; exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH, 95:5, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): t_R(mayor) = 14.375 min para el isómero-(*R*) y t_R(menor) = 16.008 min para el isómero-(*S*); ee = 90%.

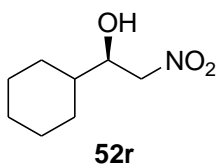
(R)-4-methyl-1-nitropentan-2-ol (52q).^{1,8} Aceite incoloro; rendimiento (72.8mg, 99%);



$[\alpha]_D^{20} = +1.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.43-4.34 (m, 3H), 2.88 (br s, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 1H), 0.98-0.95 (app t, 6H, *J* = 7.1 Hz); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 80.98, 66.92, 42.34, 24.19, 23.06, 21.63; exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralcel AD-H, hexano/*i*-PrOH, 95:5, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): t_R(mayor) = 10.723 min para el isómero-(*R*) y t_R(menor) = 12.740 min para el isómero-(*S*); ee = 99%.

por análisis de HPLC quiral (Chiralcel AD-H, hexano/*i*-PrOH, 95:5, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): t_R(mayor) = 10.723 min para el isómero-(*R*) y t_R(menor) = 12.740 min para el isómero-(*S*); ee = 99%.

(R)-1-cyclohexyl-2-nitroethanol (52r).⁹ Aceite incoloro; rendimiento (83.1mg, 96%);



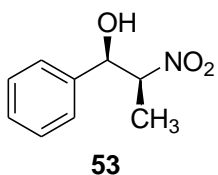
52r

$[\alpha]_D^{20} = -11.4$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.44-4.40 (dd, 1H, *J* = 13.1, 2.8 Hz), 4.38-4.34 (dd, 1H, *J* = 13.1, 9.1 Hz), 4.03 (m, 1H), 2.48 (br s, 1H), 1.78-1.70 (m, 3H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.20-0.98 (m, 5H); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 79.28, 72.81, 41.37, 28.76, 27.91, 26.04, 25.84, 25.71; exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralcel OD, hexano/*i*-PrOH, 85:15, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): t_R(mayor) = 4.924 min para el isómero- (*R*) y t_R(menor) = 5.937 min para el isómero- (*S*); ee = 99%.

Procedimiento general para la reacción de Henry diastereoselectivo.

Una solución de **51i** (8.9 mg, 0.025 mmol) y Cu(OAc)₂·H₂O (5.0 mg, 0.025 mmol) en alcohol *tert*-butílico o alcohol isopropílico (1.0 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente para generar el catalizador. El aldehído (0.5 mmol), nitroetano (5.0 mmol, 10 equiv.) Se añadieron sucesivamente a la solución azul resultante. Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (8:2); para proporcionar el producto de nitroaldol esperado. La diastereoselectividad se determinó por análisis de RMN del producto bruto. El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC.

(1R,2R)-2-Nitro-1-phenyl-1-propanol (53).⁴ Aceite incoloro; rendimiento (85.1mg, 94%);



53

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.31 (m, 8.32H), 5.38-5.37 (d, *J* = 3.7 Hz, 0.71H) (*anti*), 5.02-4.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H) (*syn*), 4.79-4.73 (m, 1H) (*syn*), 4.71-4.66 (m, 0.71H) (*anti*), 3.16 (br s, 1.70H), 1.49-1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 2.30H) (*anti*), 1.29-1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) (*syn*); ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.55, 138.33, 136.17, 134.48, 129.71,

128.91, 126.87, 125.89, 88.37, 87.37, 76.16, 73.86, 16.32, 11.99; exceso enantiomérico se determinó por análisis de HPLC quiral (Chiralpak AD, hexano/*i*-PrOH, 95:5, velocidad de flujo 1.0mL/min, λ = 220nm): t_R (*syn*, mayor) = 11.539 min, t_R (*syn*, menor) = 10.355 min, t_R (*anti*, mayor) = 8.924 min, t_R (*anti*, menor) = 8.403 min; *syn* (79% ee); *anti* (51% ee).

REFERENCIAS.

1. Evans, D. A., Seidel, D., Rueping, M., Lam, H. W., Shaw, J. T., & Downey, C. W. *Journal of the American Chemical Society*. **2003**, *125*, 12692-12693.
2. Rexiti, R., Lu, J., Wang, G., Sha, F., & Wu, X. Y. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2016**, *27*, 923-929.
3. Qin, D. D., Lai, W. H., Hu, D., Chen, Z., Wu, A. A., Ruan, Y. P., & Chen, H. B.. *Chemistry—A European Journal*. **2012**, *18*, 10515-10518.
4. Jin, W., Li, X., & Wan, B. *The Journal of organic chemistry*. **2010**, *76*, 484-491.
5. Liu, F., Gou, S., & Li, L. *Applied Organometallic Chemistry*, **2014**, *28*, 186-193.
6. Fan, Y., Ren, Y., Li, J., Yue, C., & Jiang, H. *Inorganic chemistry*, **2018**, *57*, 11986-11994.
7. White, J. D., & Shaw, S. *Organic letters*, **2012**, *14*, 6270-6273.
8. Maheswaran, H., Prasanth, K. L., Krishna, G. G., Ravikumar, K., Sridhar, B., & Kantam, M. L. *Chemical communications*, **2006**, *39*, 4066-4068.
9. Halder, M., Bhanja, P., Islam, M. M., Bhaumik, A., & Islam, S. M. *New Journal of Chemistry*, **2018**, *42*, 11896-11904.

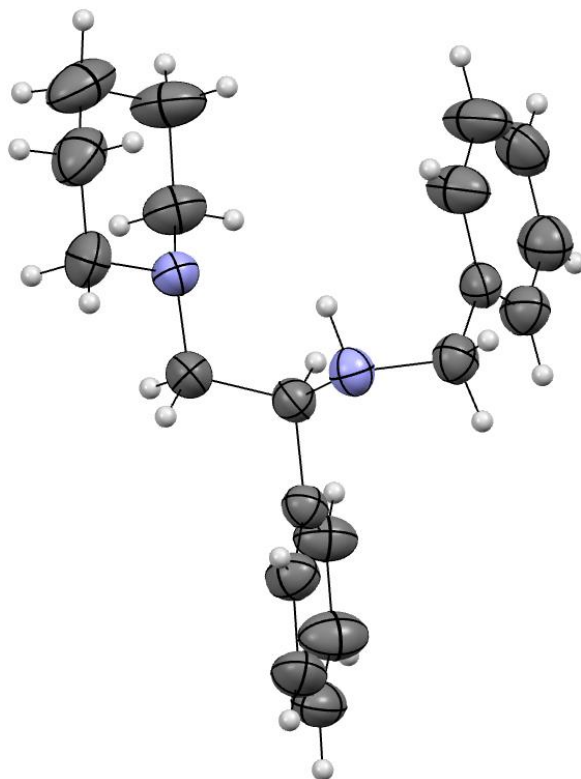


Figura S1: Una vista ORTEP de **51a** que muestra la estructura y la estereoquímica absoluta. Los parámetros anisotrópicos se dibujan con un nivel de probabilidad del 30%. El cristal único de **51a** se estudió por evaporación lenta durante dos días a partir de una solución saturada de **51a** en CH_2Cl_2 en un pequeño vial de muestra.

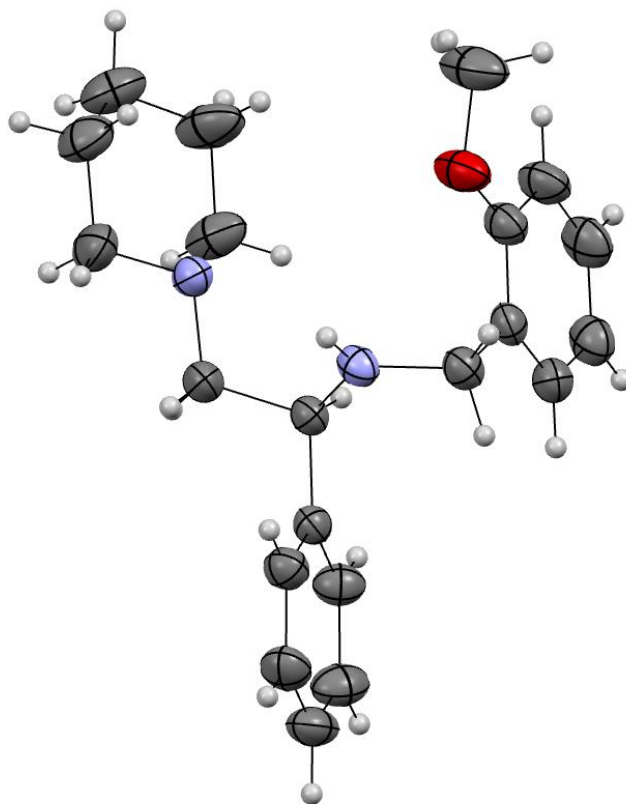


Figura S2: Una vista ORTEP de **51b** que muestra la estructura y la estereoquímica absoluta. Los parámetros anisotrópicos se dibujan con un nivel de probabilidad del 30%. El cristal único de **51b** se estudió por evaporación lenta durante una semana a partir de una solución saturada de **51b** en hexano/ CH_2Cl_2 99:1 en un pequeño vial de muestra.

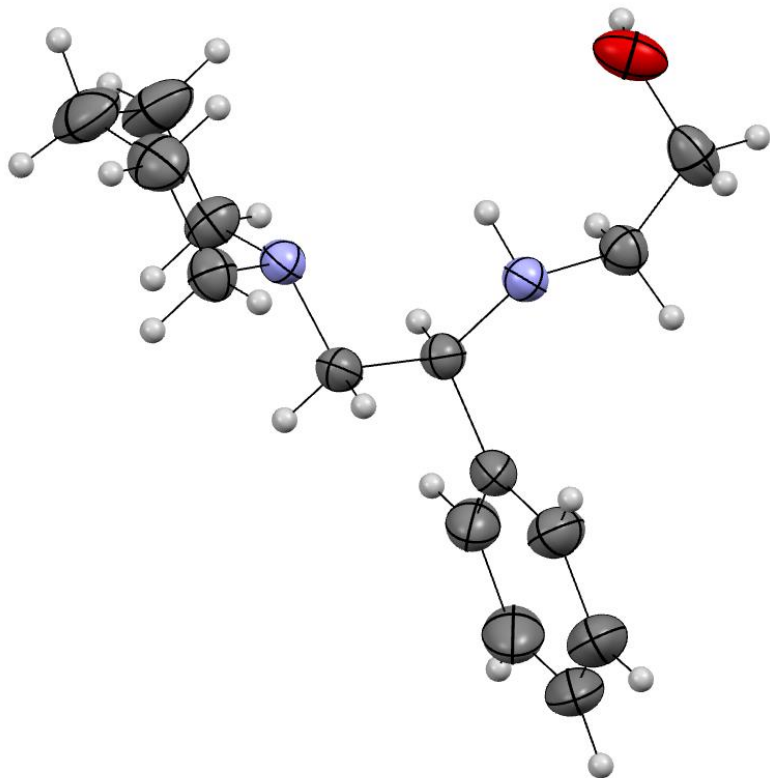


Figura S3: Una vista ORTEP de **51c** que muestra la estructura y la estereoquímica absoluta. Los parámetros anisotrópicos se dibujan con un nivel de probabilidad del 30%. El cristal único de **51c** se estudió por evaporación lenta durante dos días a partir de una solución saturada de **51c** en CH_2Cl_2 en un pequeño vial de muestra.

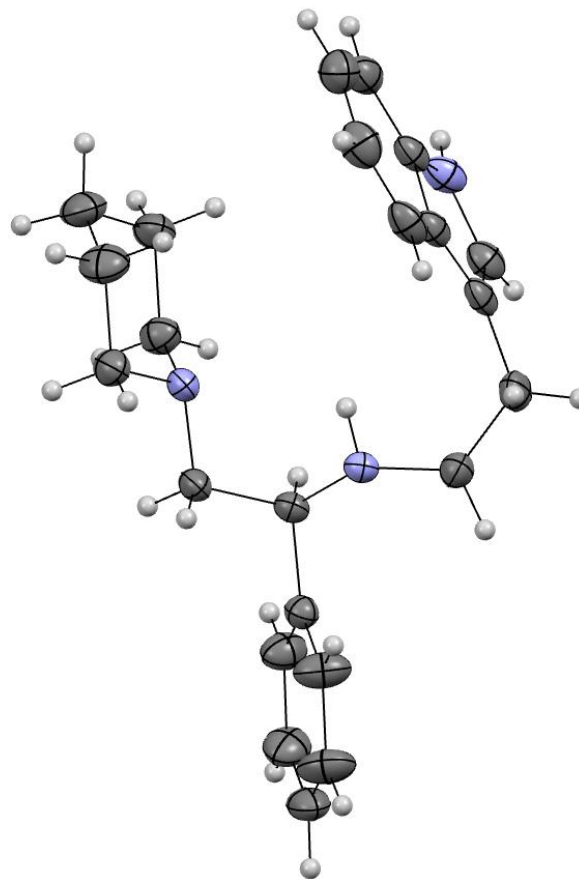


Figura S4: Una vista ORTEP de **51d** que muestra la estructura y la estereoquímica absoluta. Los parámetros anisotrópicos se dibujan con un nivel de probabilidad del 30%. El cristal único de **51d** analizado se hizo crecer por evaporación lenta durante varias semanas a partir de una solución saturada de **51d** en metanol en un pequeño vial de muestra.

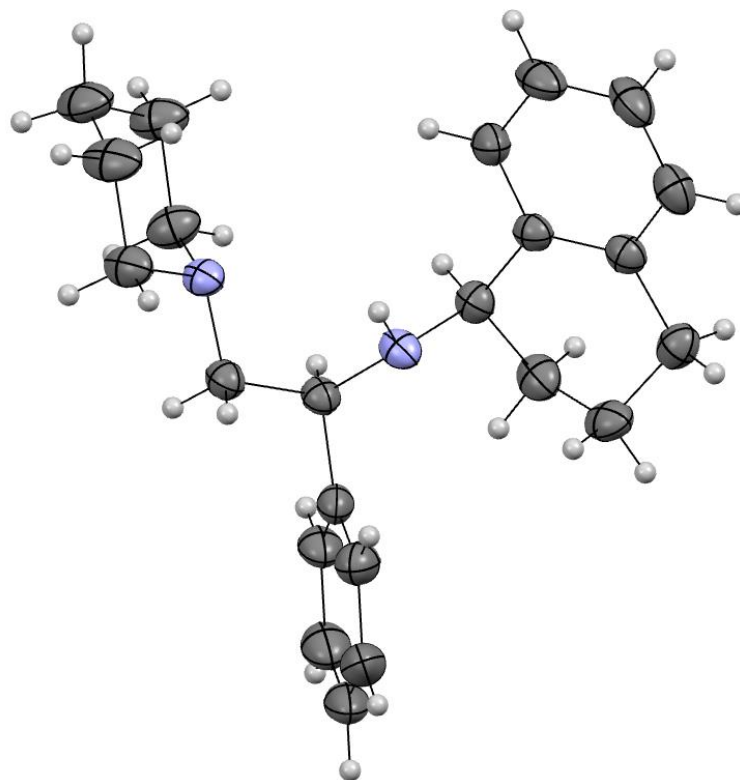


Figura S5: Una vista ORTEP de **51f** que muestra la estructura y la estereoquímica absoluta. Los parámetros anisotrópicos se dibujan con un nivel de probabilidad del 30%. El cristal único de **51f** se estudió por evaporación lenta durante una semana a partir de una solución saturada de **51f** en hexano/ CH_2Cl_2 99:1 en un pequeño vial de muestra.

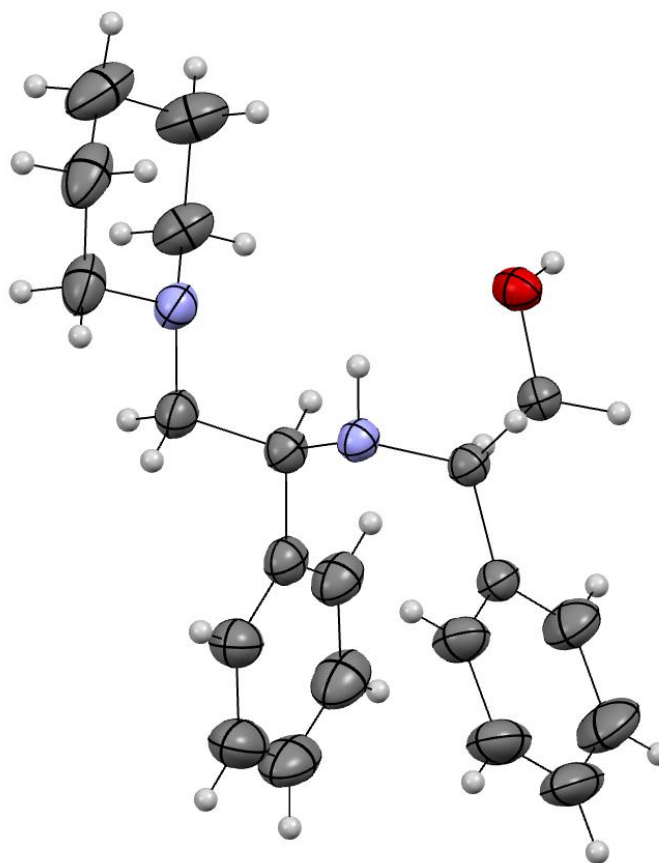


Figura S6: Una vista ORTEP de **51g** que muestra la estructura y la estereoquímica absoluta. Los parámetros anisotrópicos se dibujan con un nivel de probabilidad del 30%. El cristal único de **51g** analizado se hizo crecer por evaporación lenta durante varias semanas a partir de una solución saturada de **51g** en metanol en un pequeño vial de muestra.

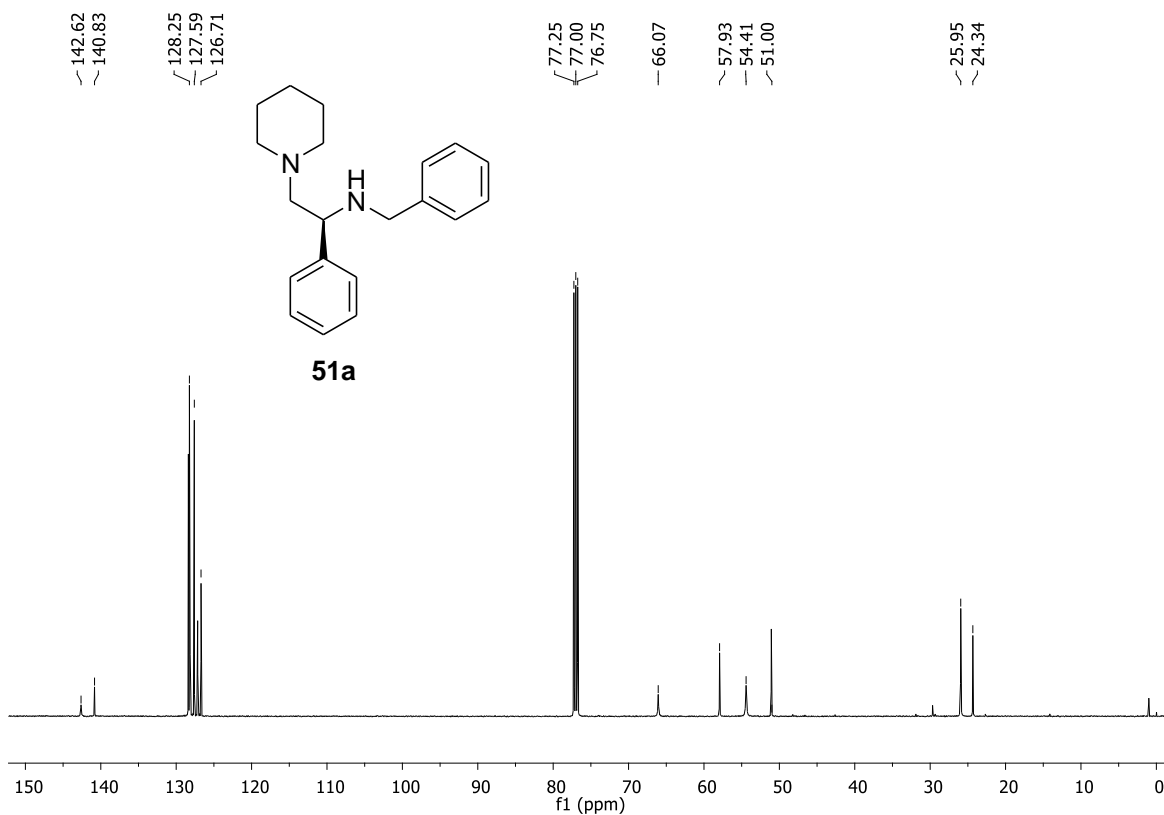
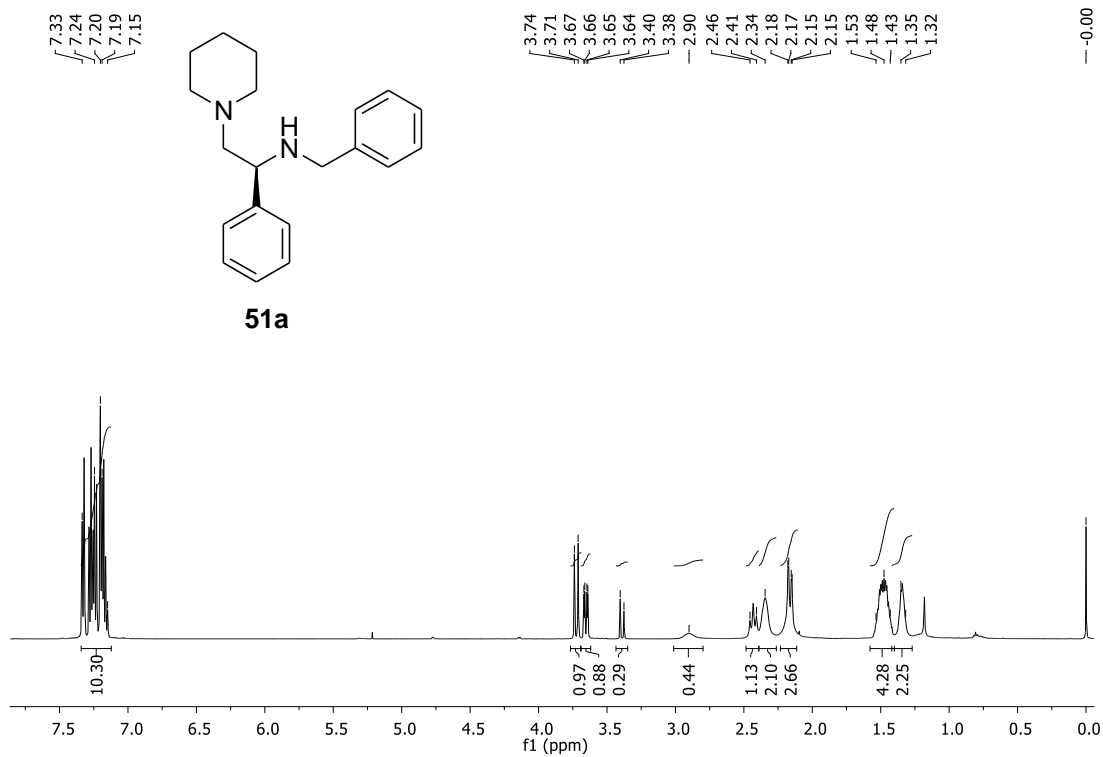


Figure S7. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **51a** in CDCl_3 .

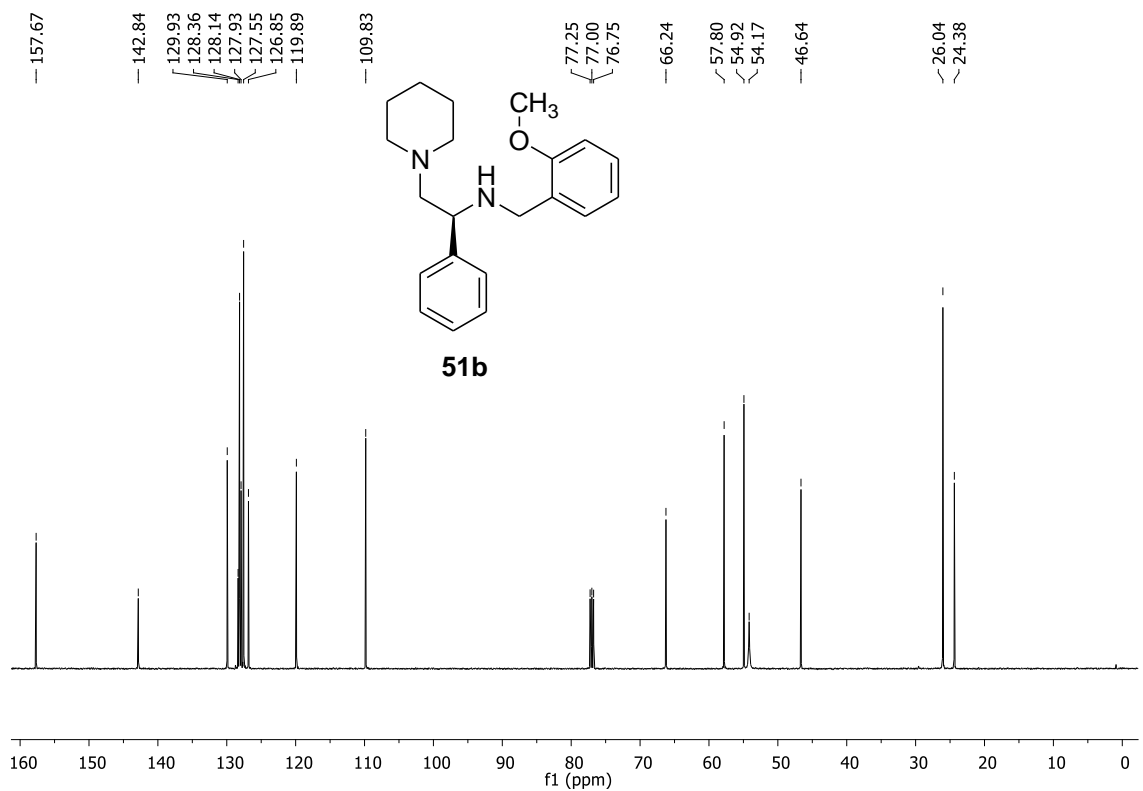
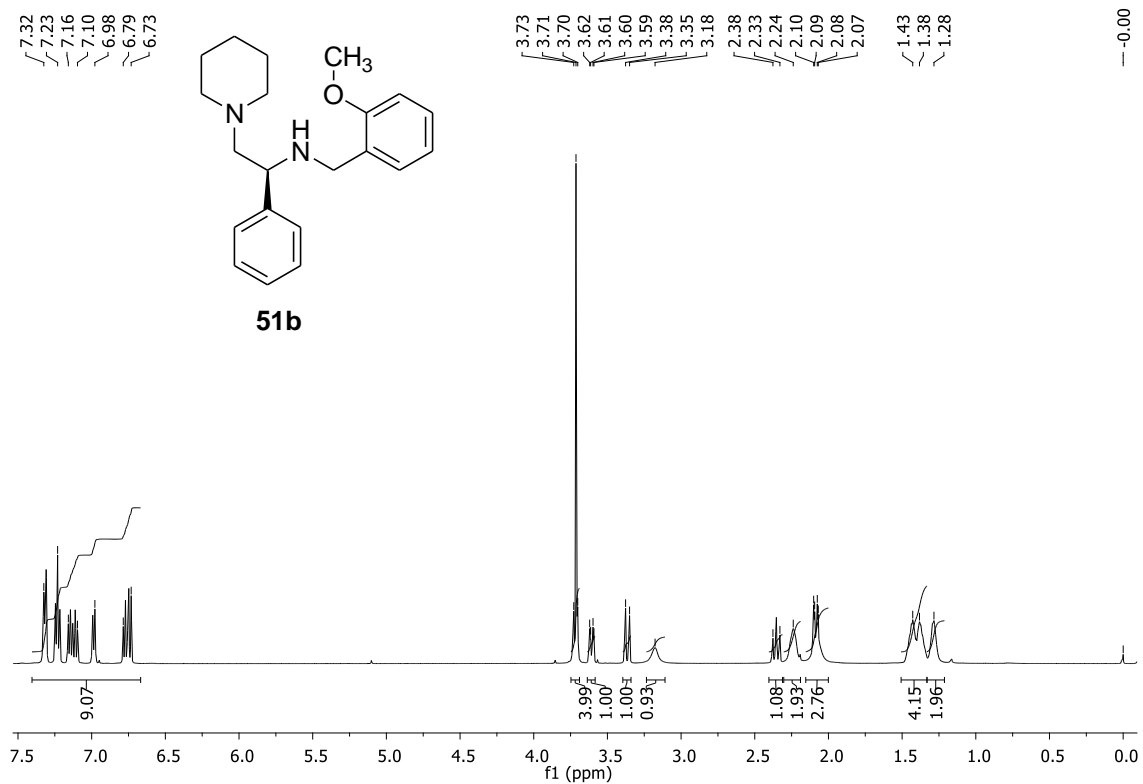


Figure S8. ¹H (500 MHz), ¹³C{¹H} (125 MHz) NMR spectra of **51b** in CDCl₃.

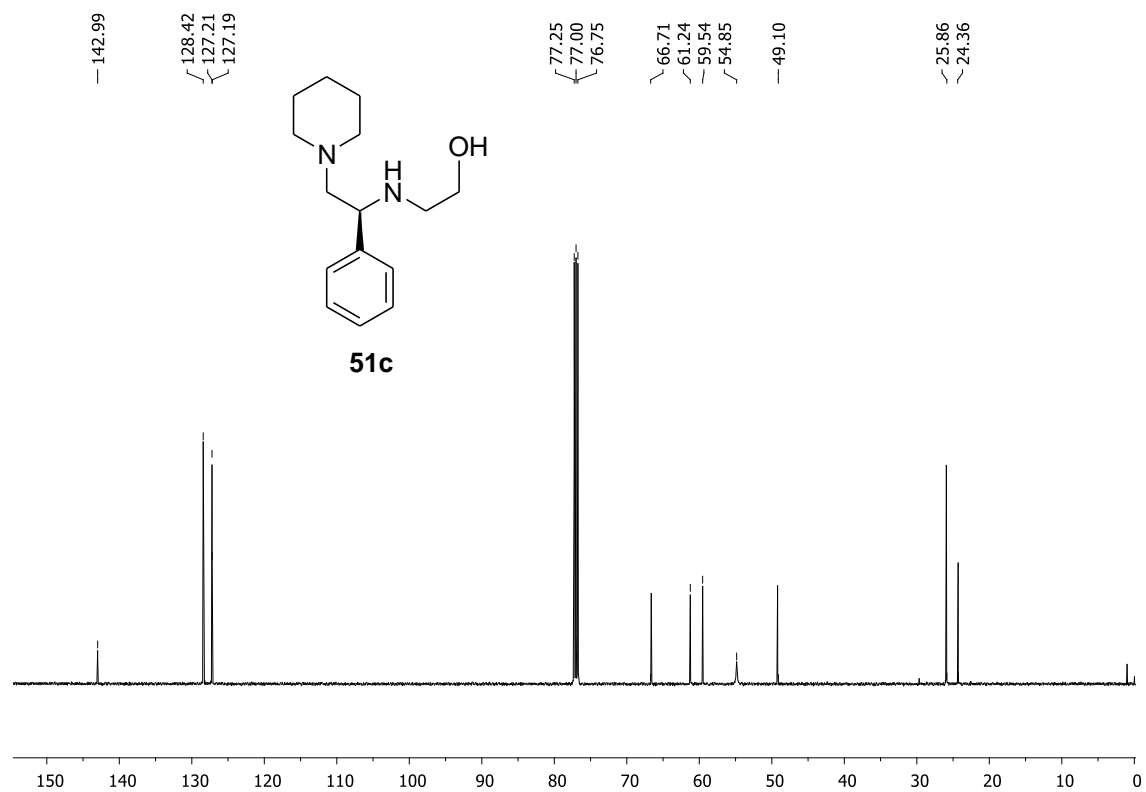
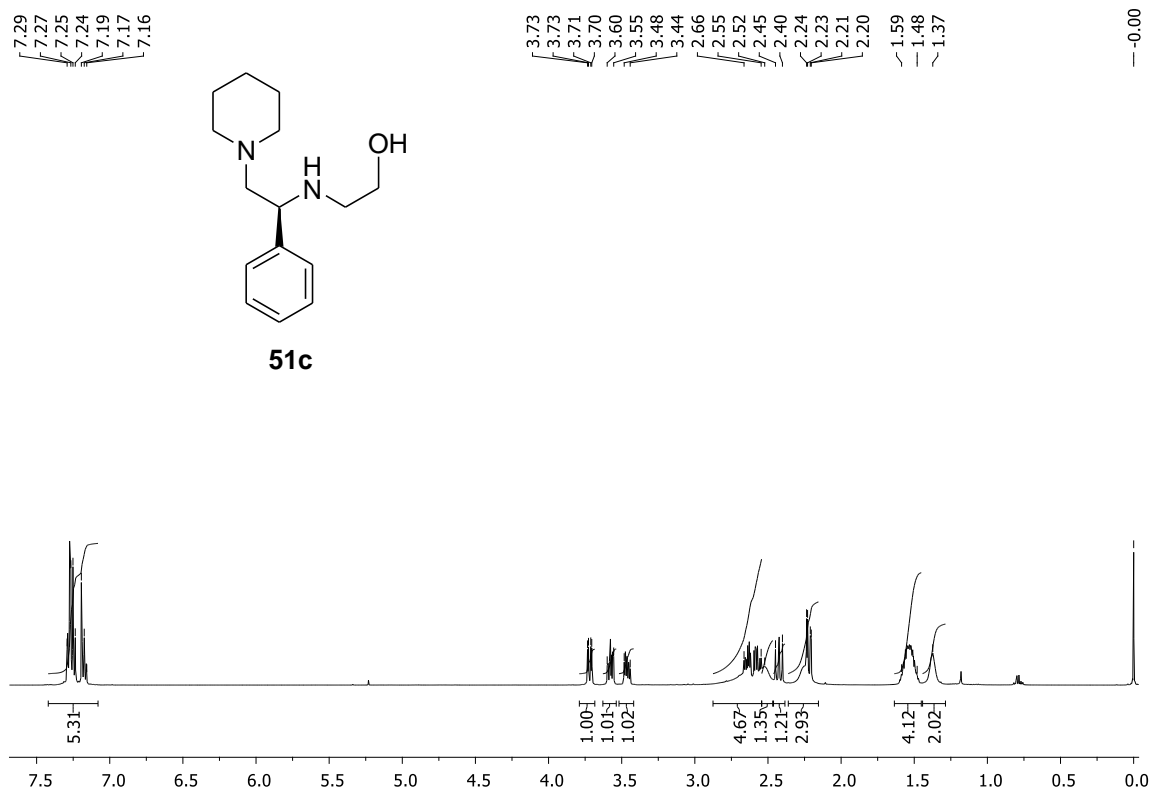


Figure S9. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **51c** in CDCl_3 .

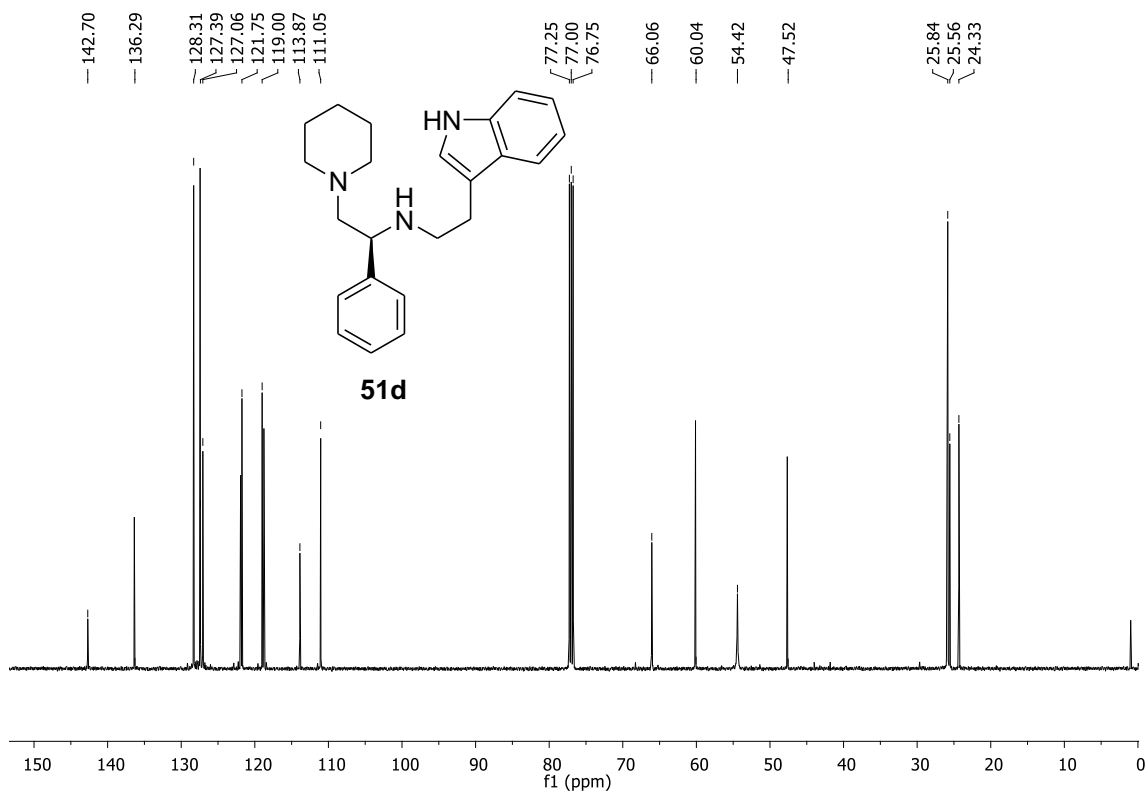
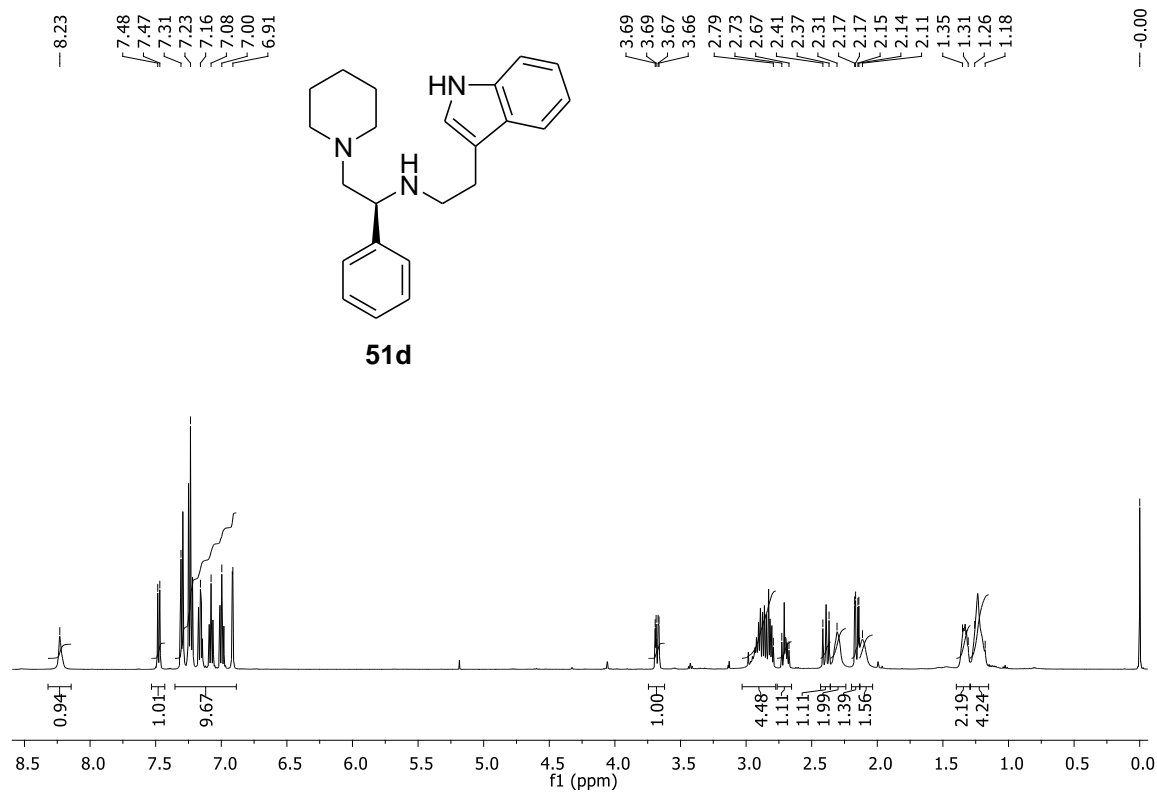


Figure S10. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **51d** in CDCl_3 .

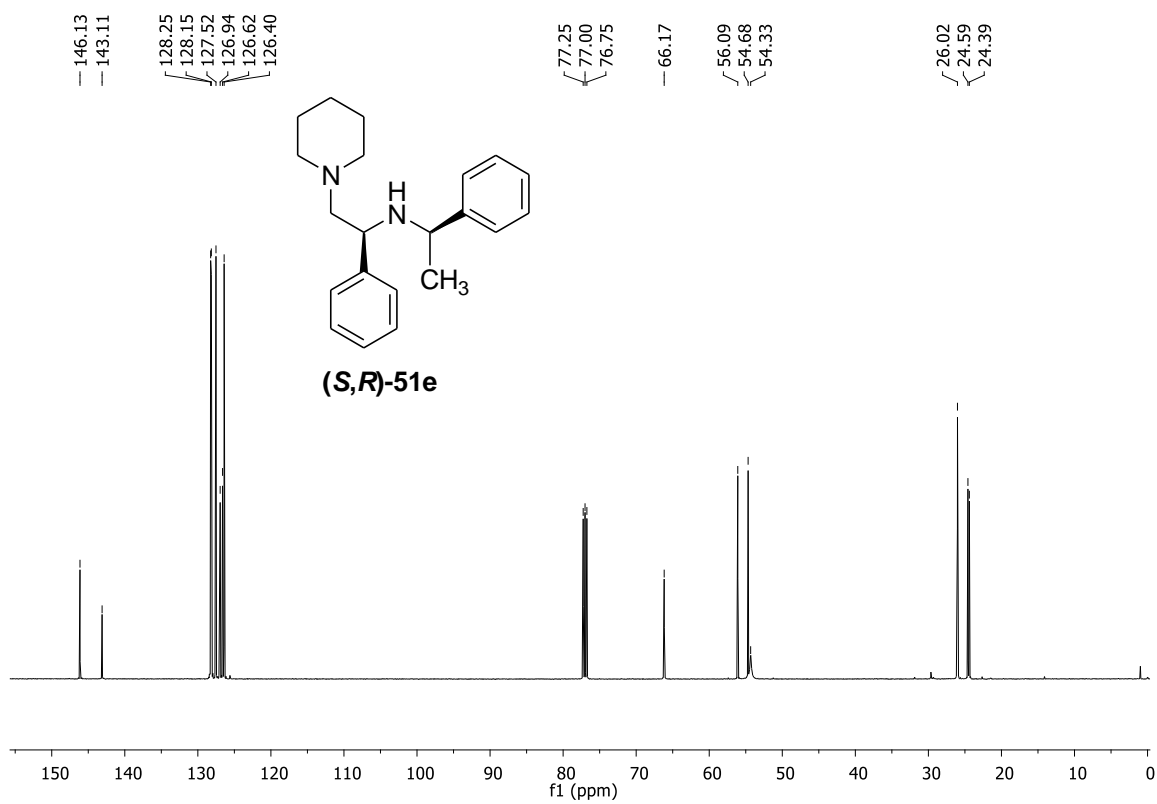
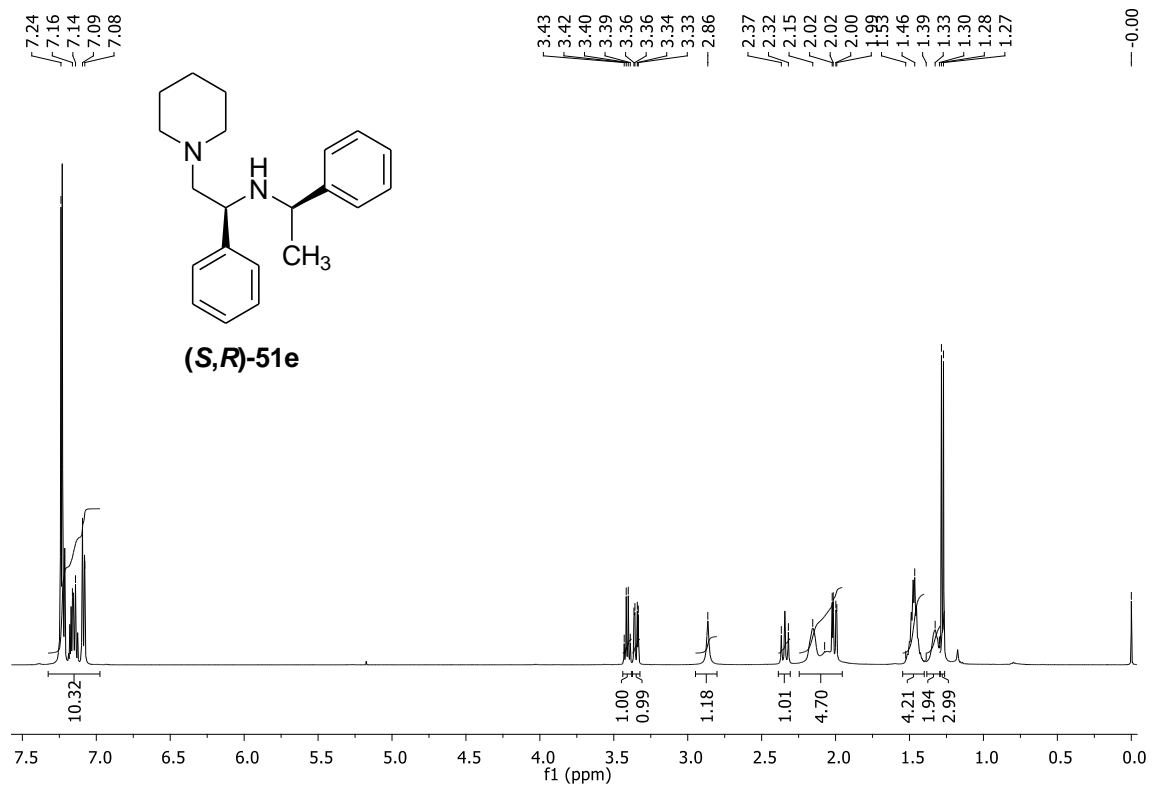


Figure S11. ¹H (500 MHz), ¹³C{¹H} (125 MHz) NMR spectra of (S,R)-51e in CDCl₃.

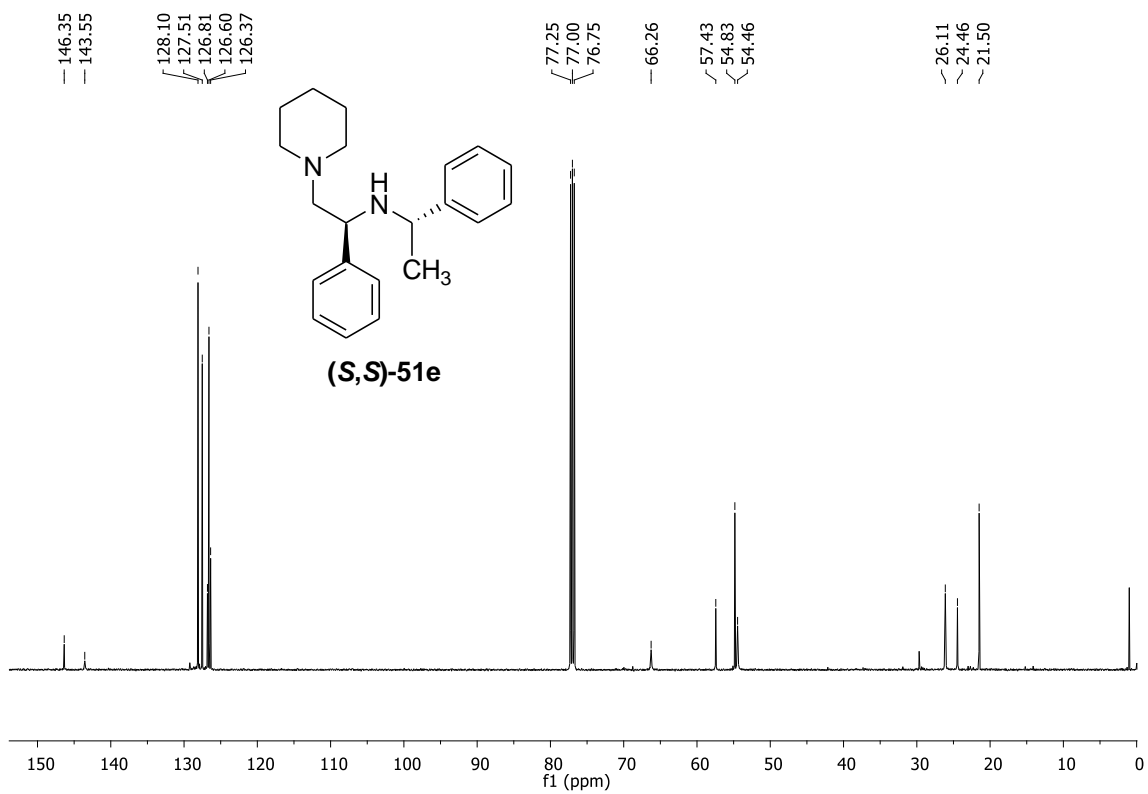
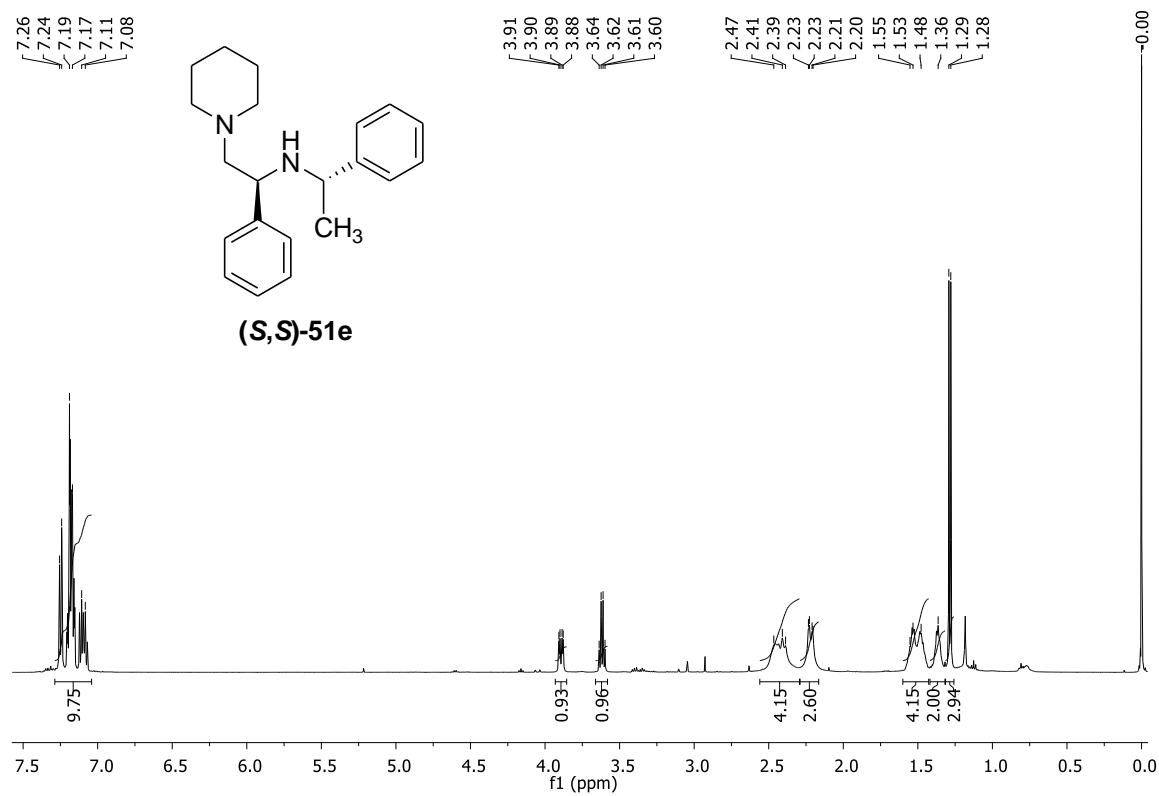


Figure S12. ¹H (500 MHz), ¹³C{¹H} (125 MHz) NMR spectra of **(S,S)-51e** in CDCl₃.

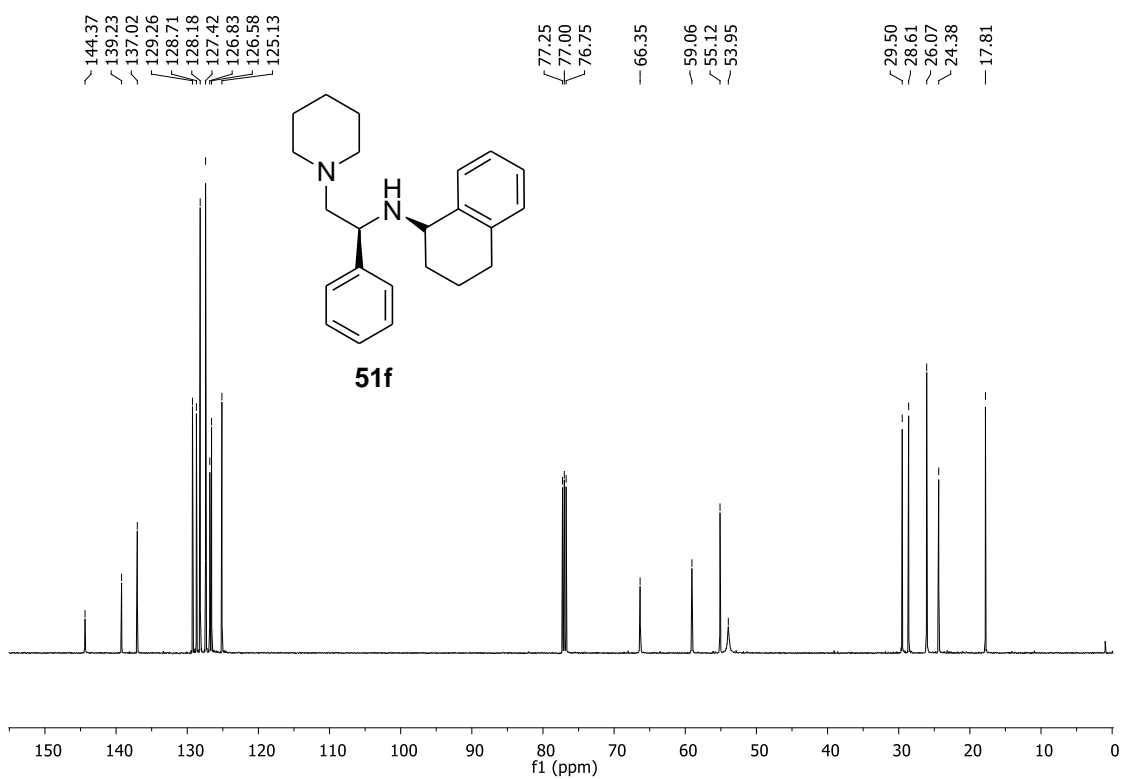
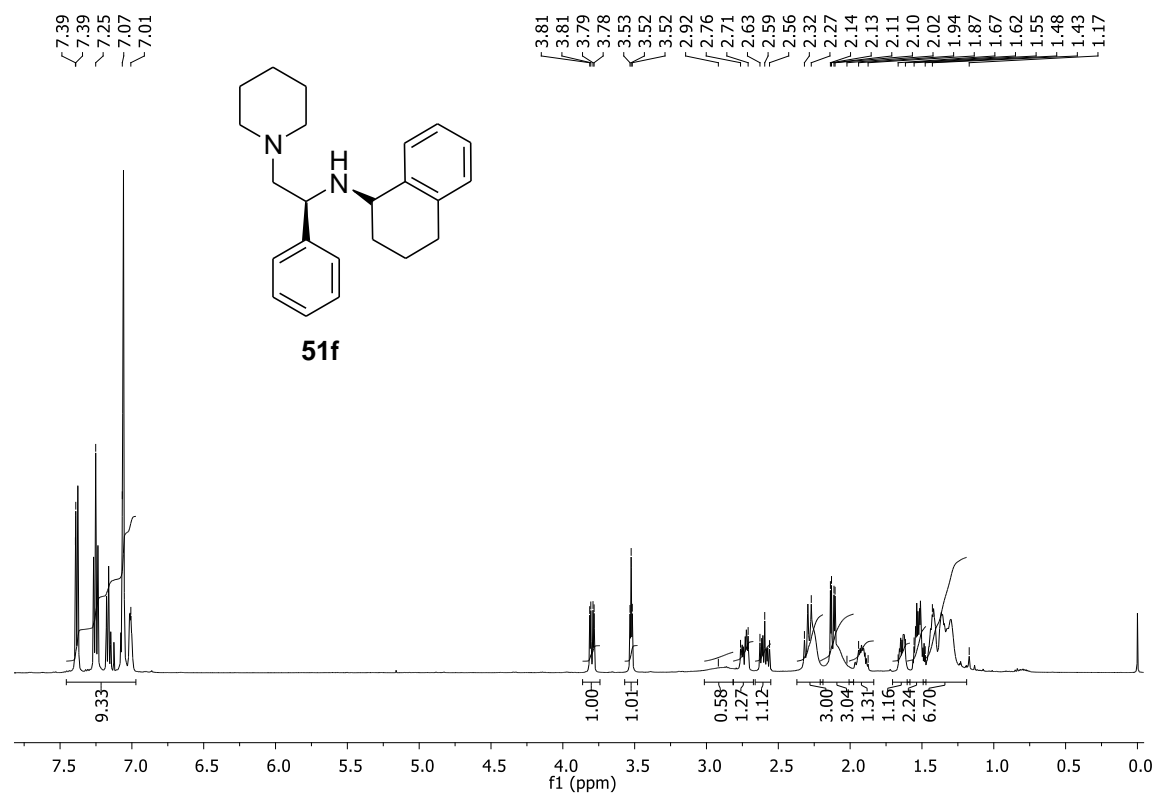


Figure S13. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **51f** in CDCl_3

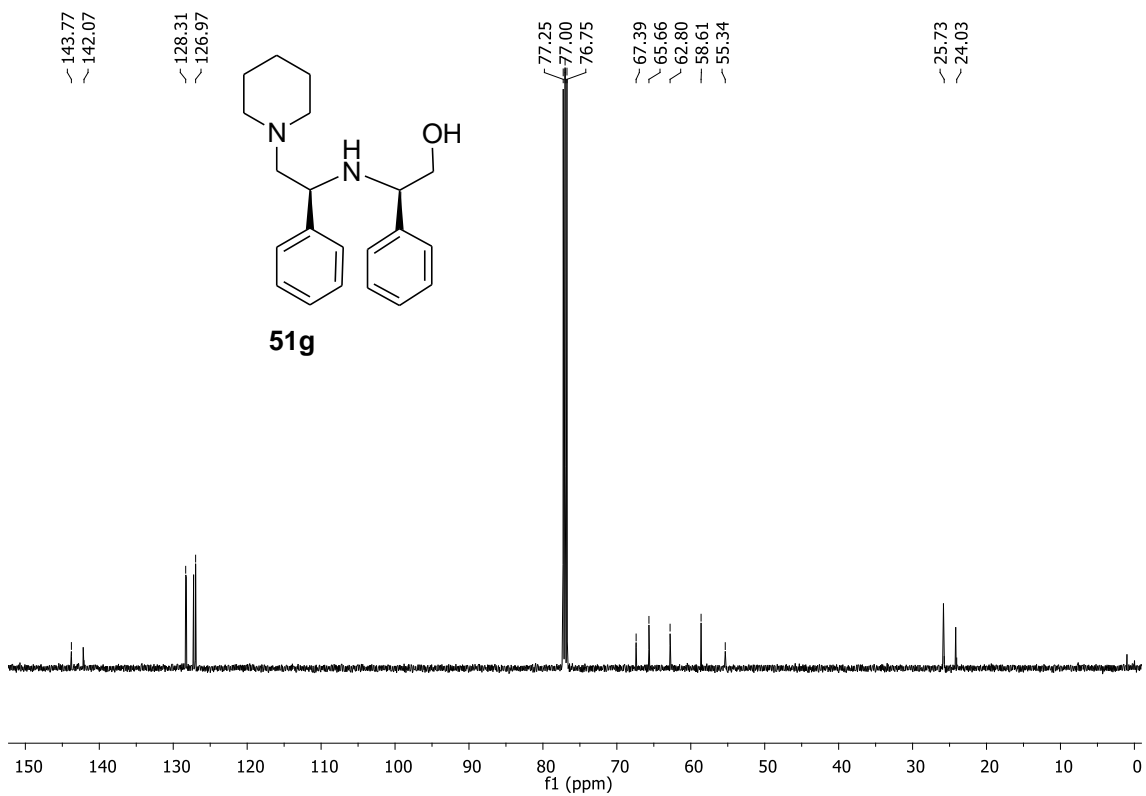
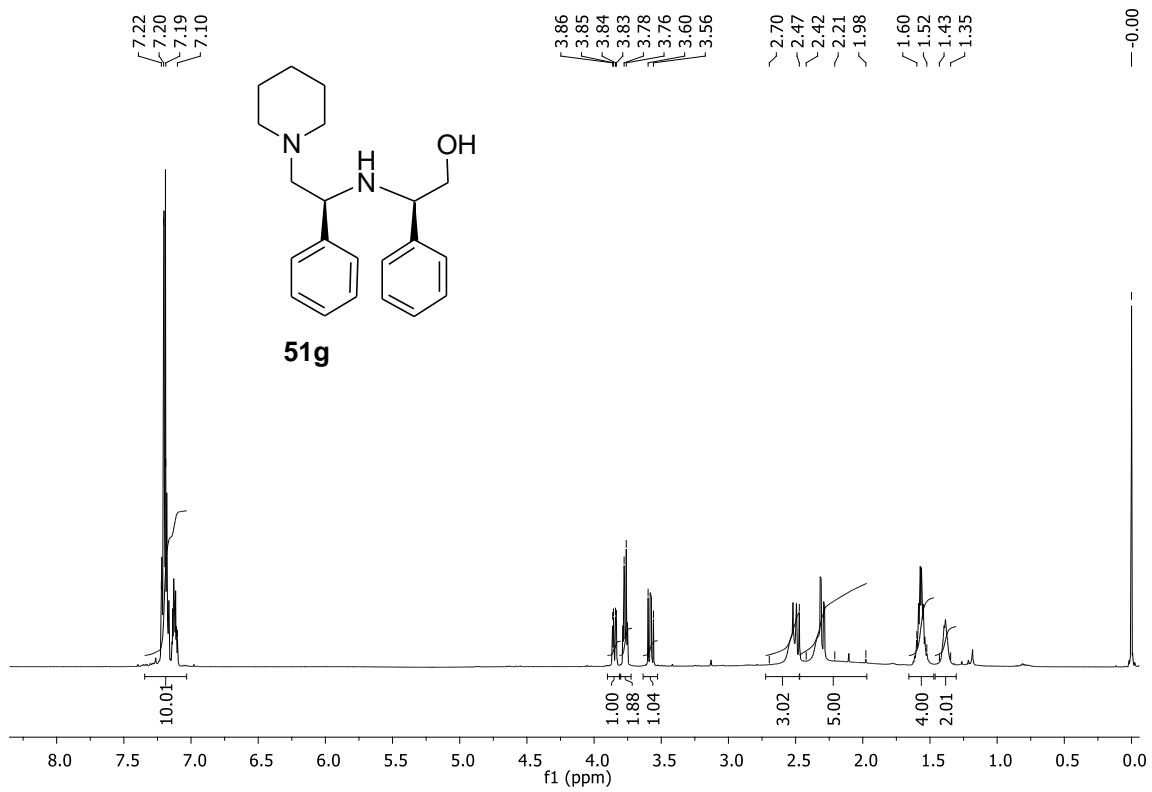


Figure S14. ¹H (500 MHz), ¹³C{¹H} (125 MHz) NMR spectra of **51g** in CDCl₃.

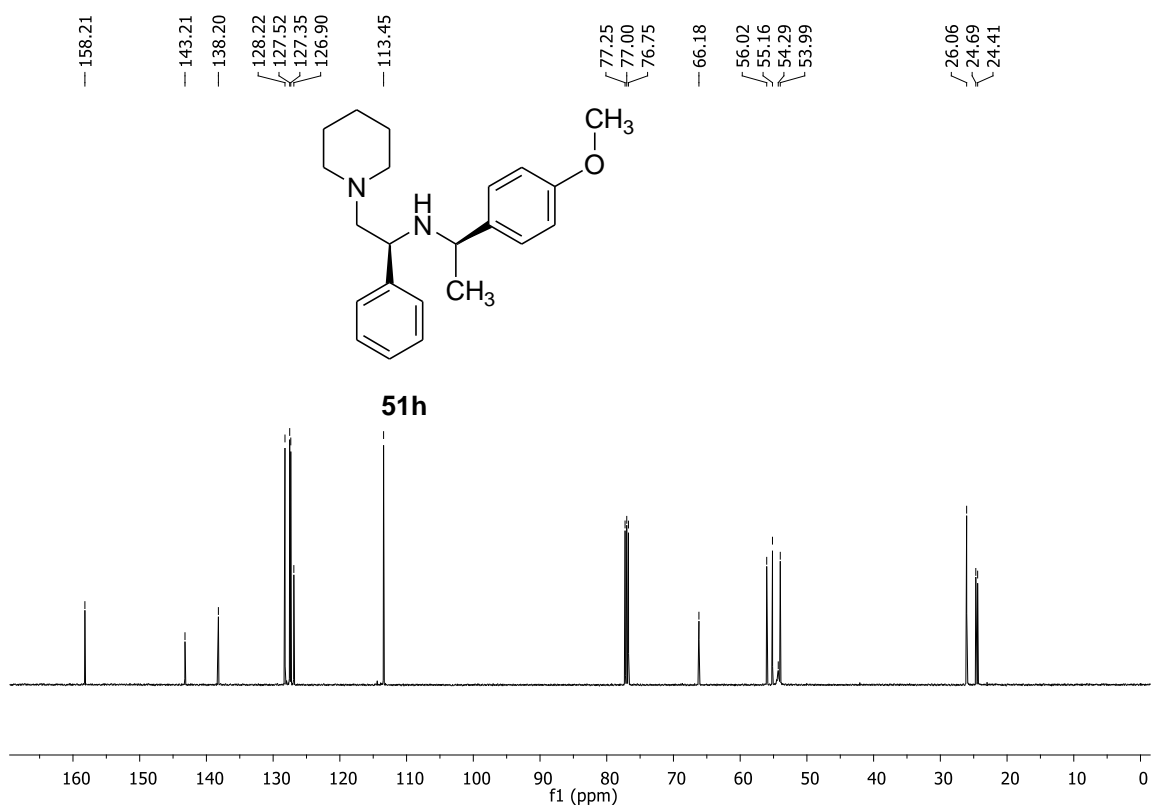
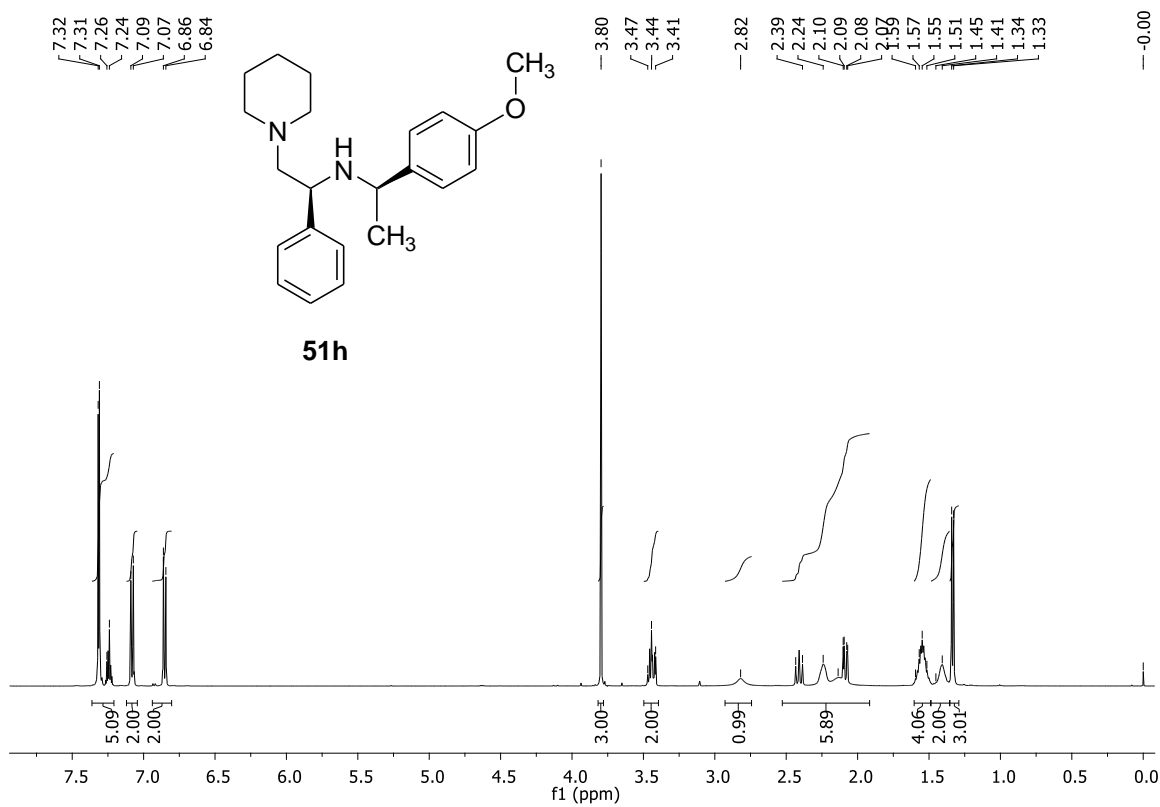


Figure S15. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **51h** in CDCl_3

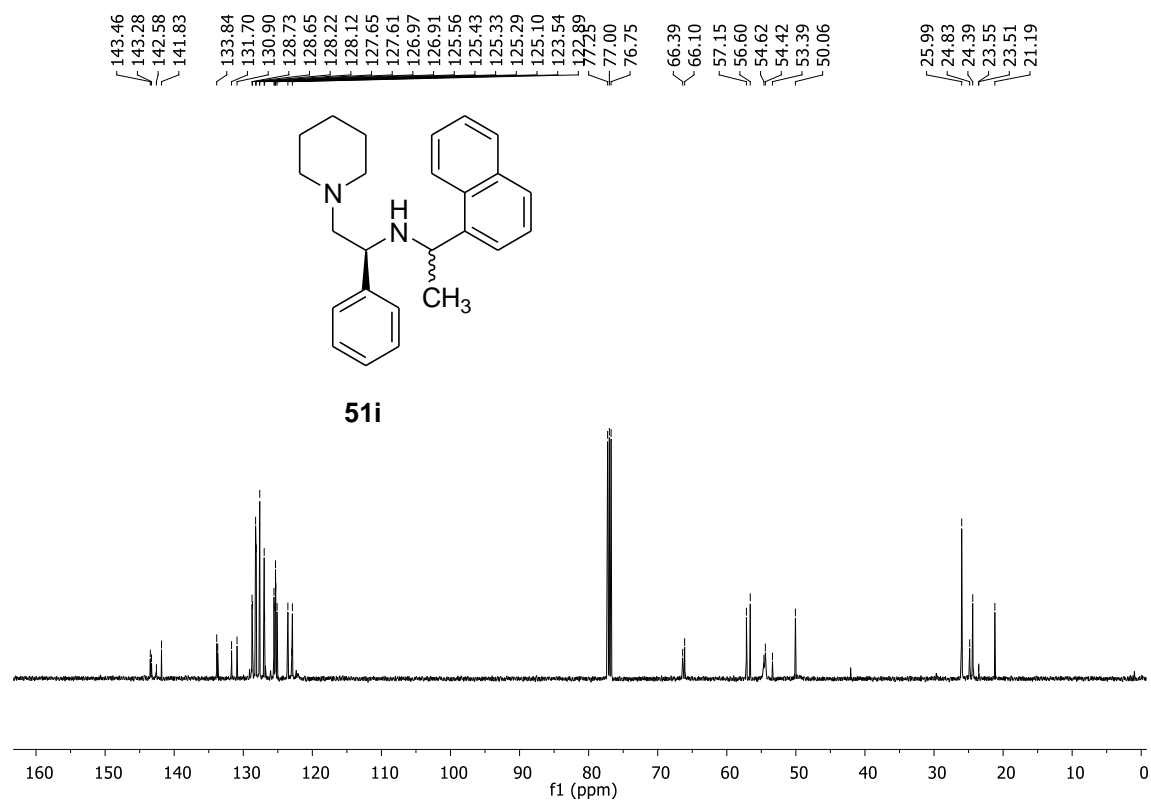
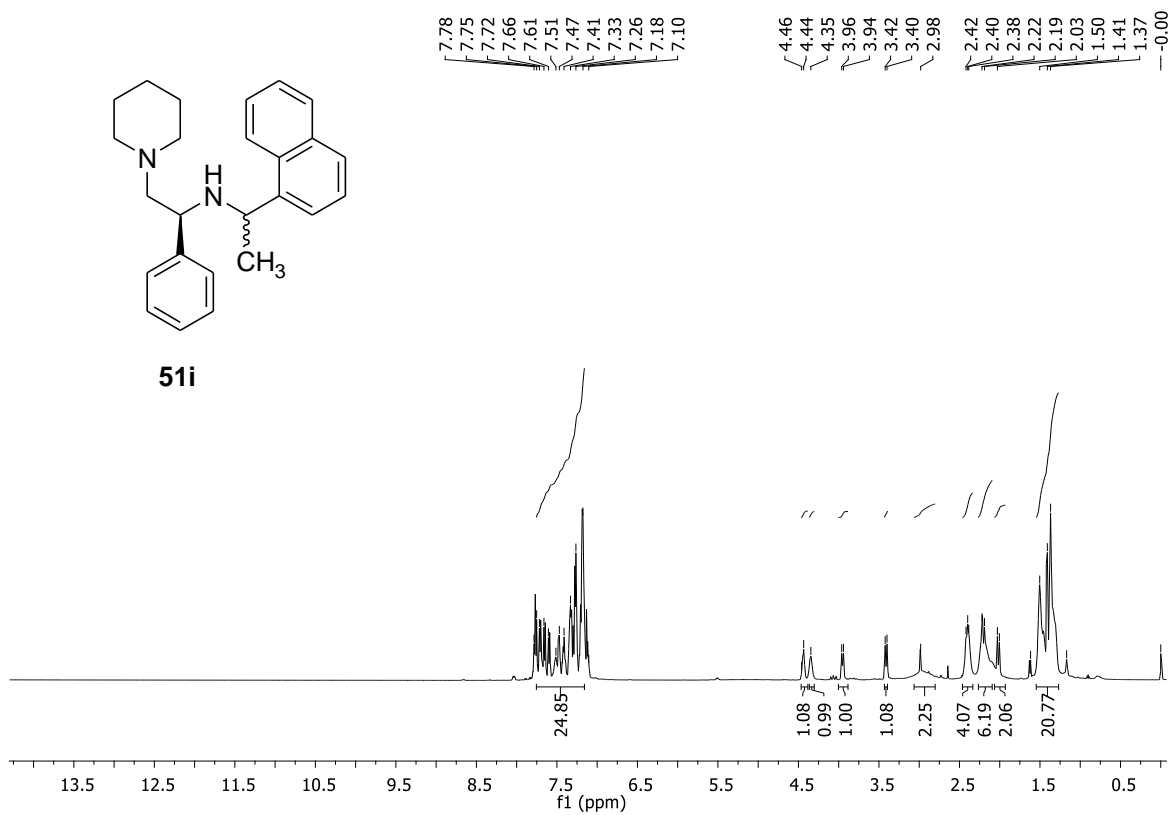


Figure S16. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **51i** in CDCl_3

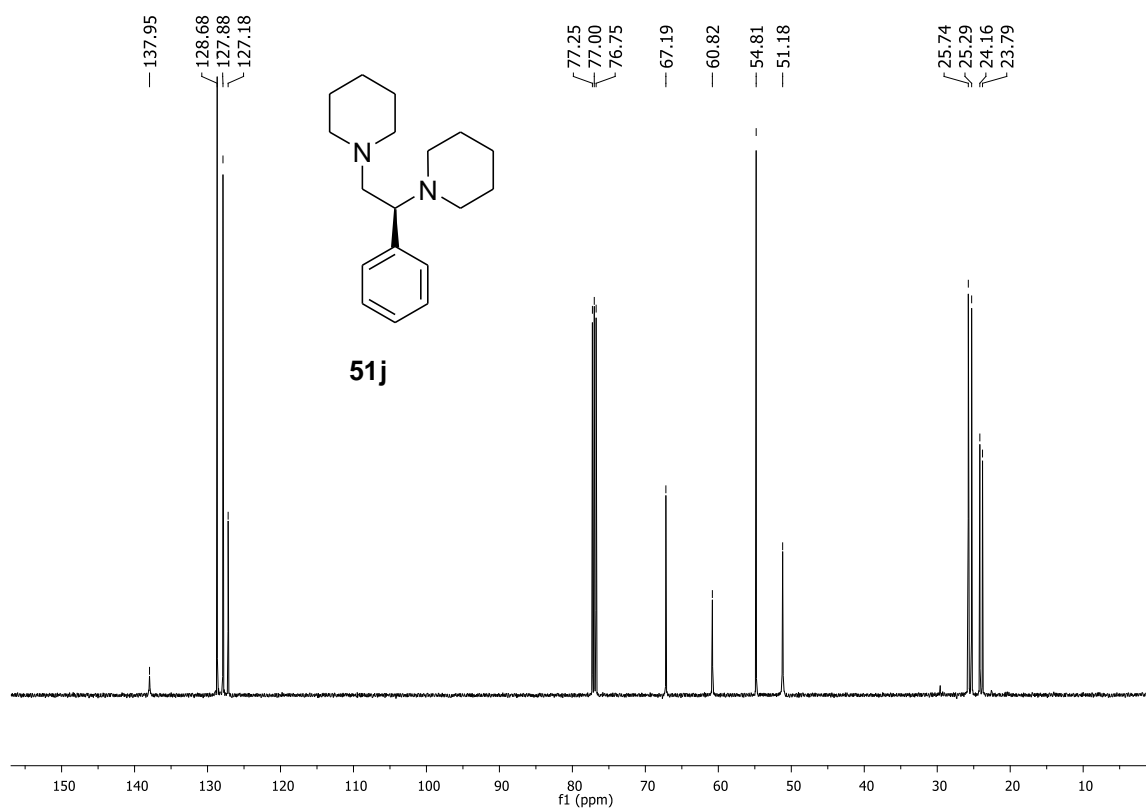
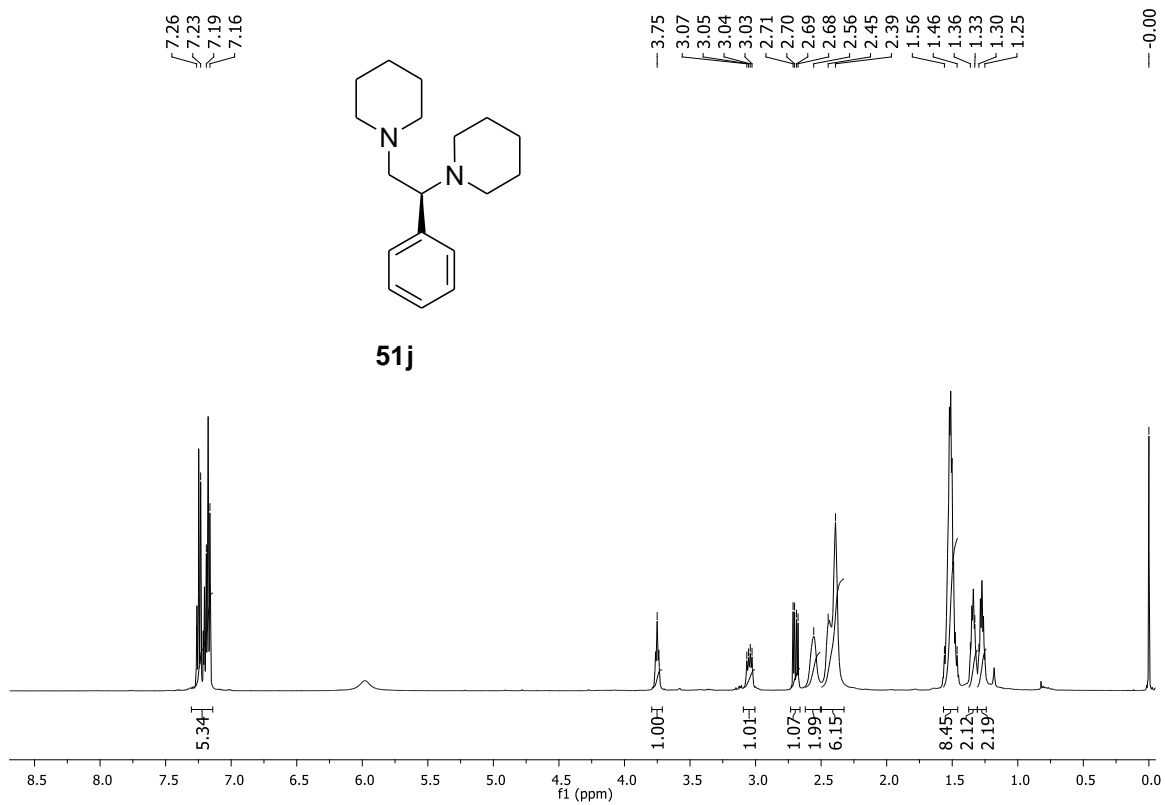


Figure S17. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **51j** in CDCl_3 .

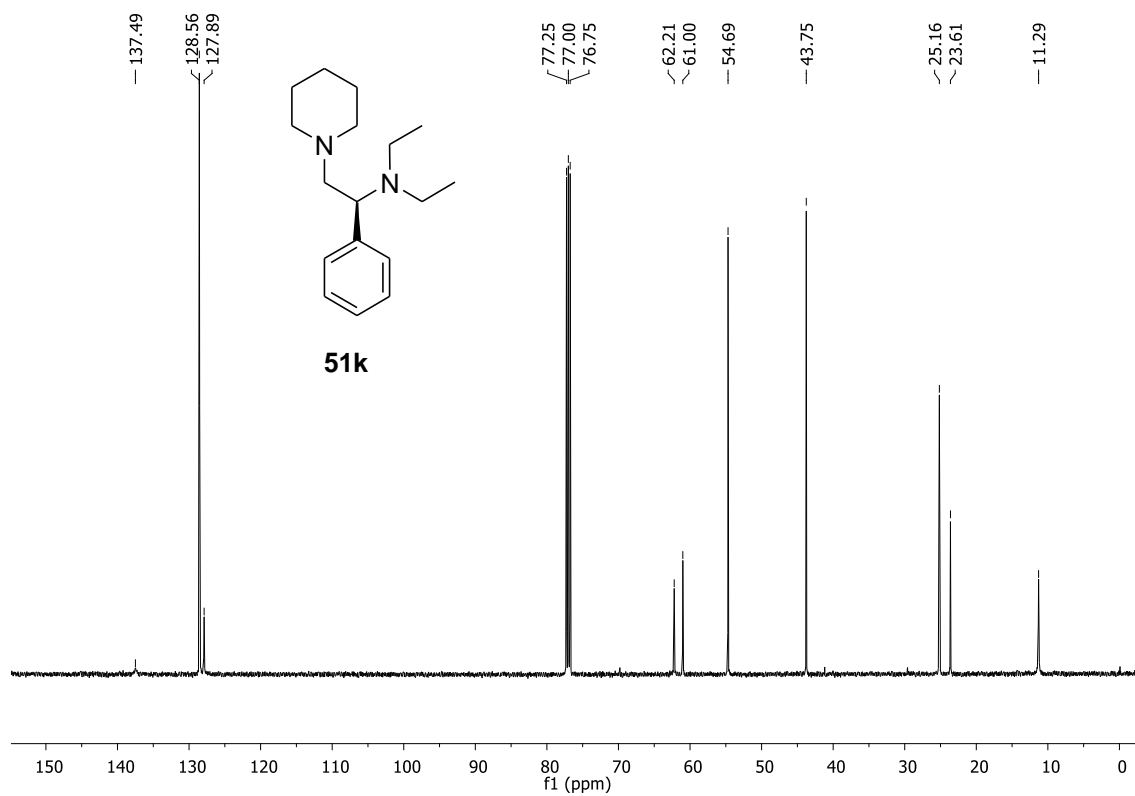
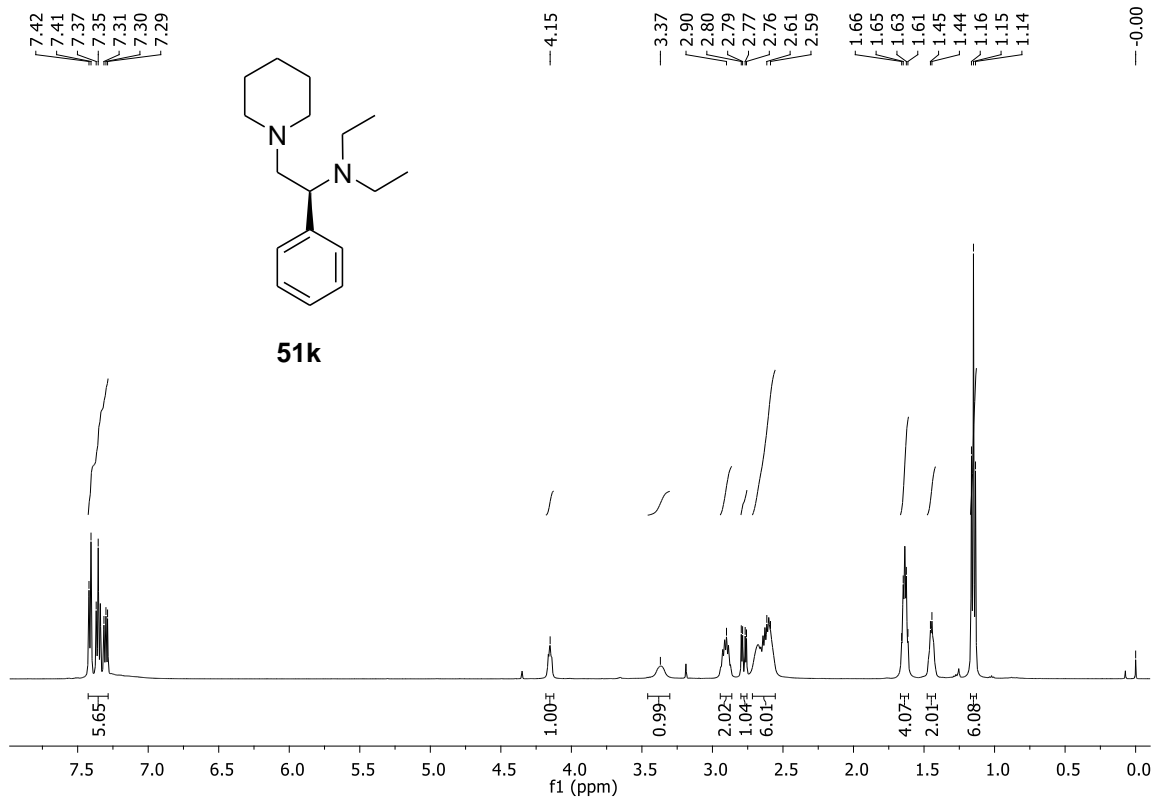


Figure S18. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **51k** in CDCl_3 .

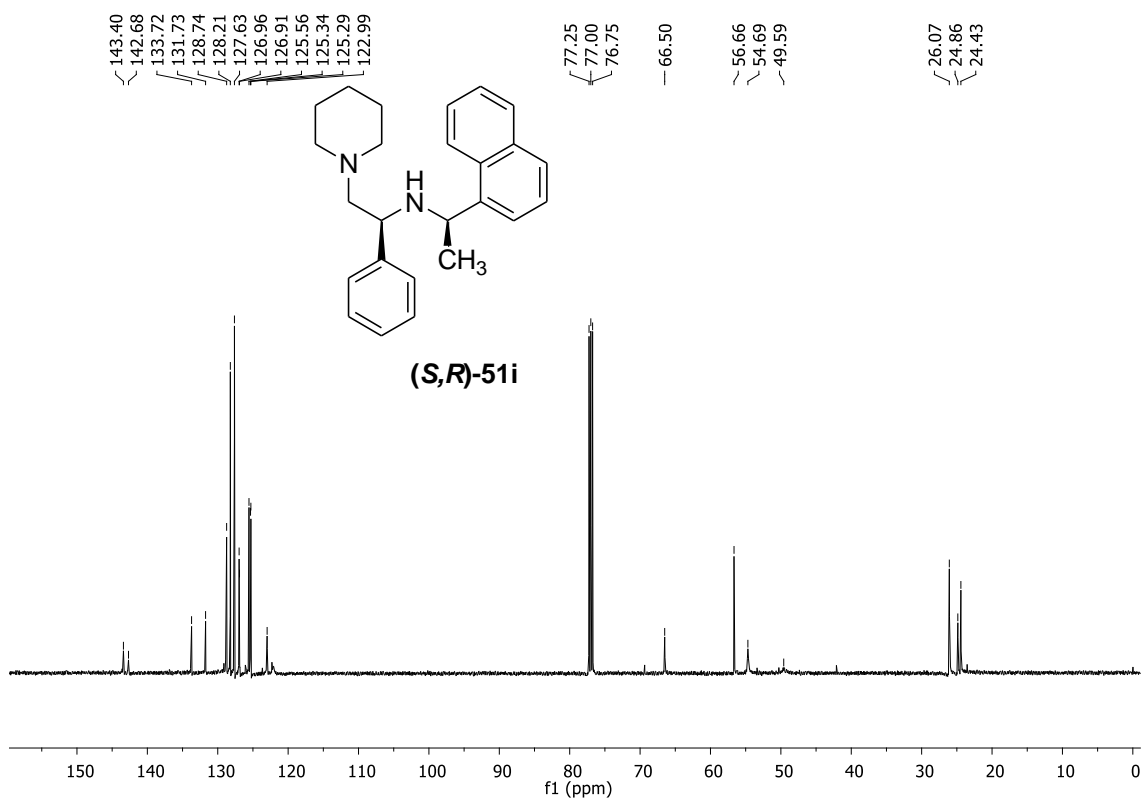
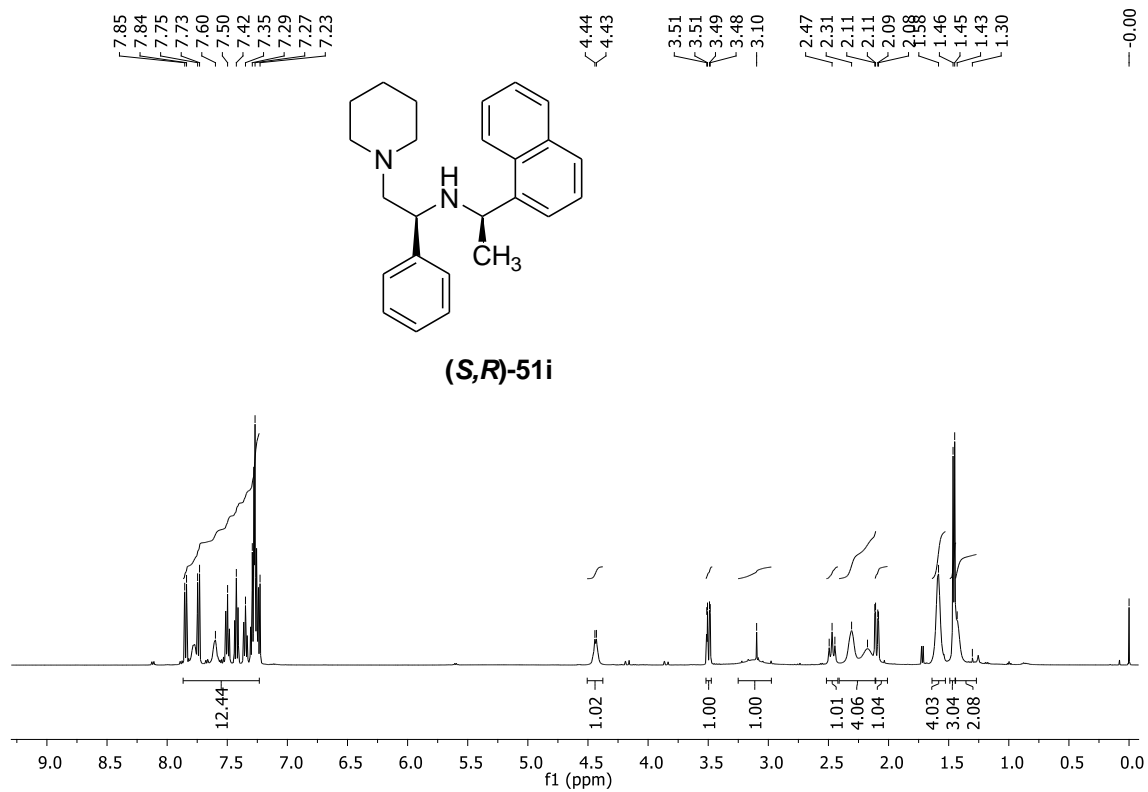


Figure S19. ¹H (500 MHz), ¹³C{¹H} (125 MHz) NMR spectra of **(S,R)-51i** in CDCl₃.

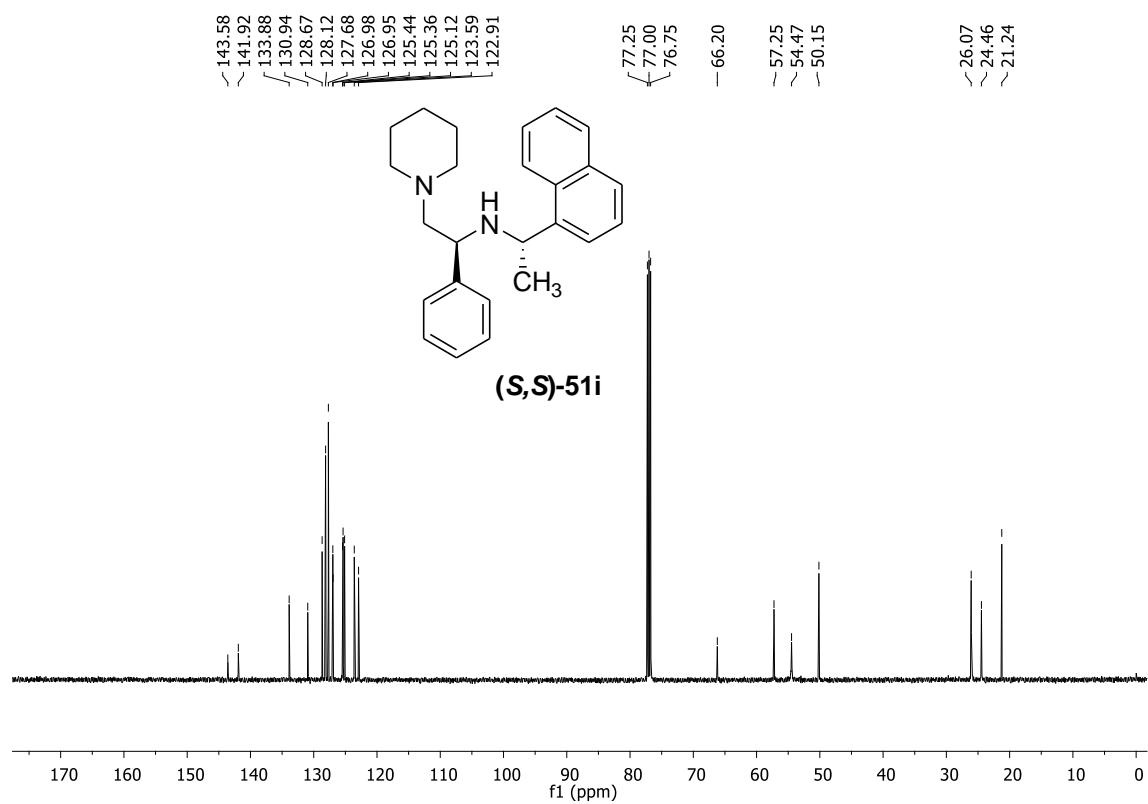
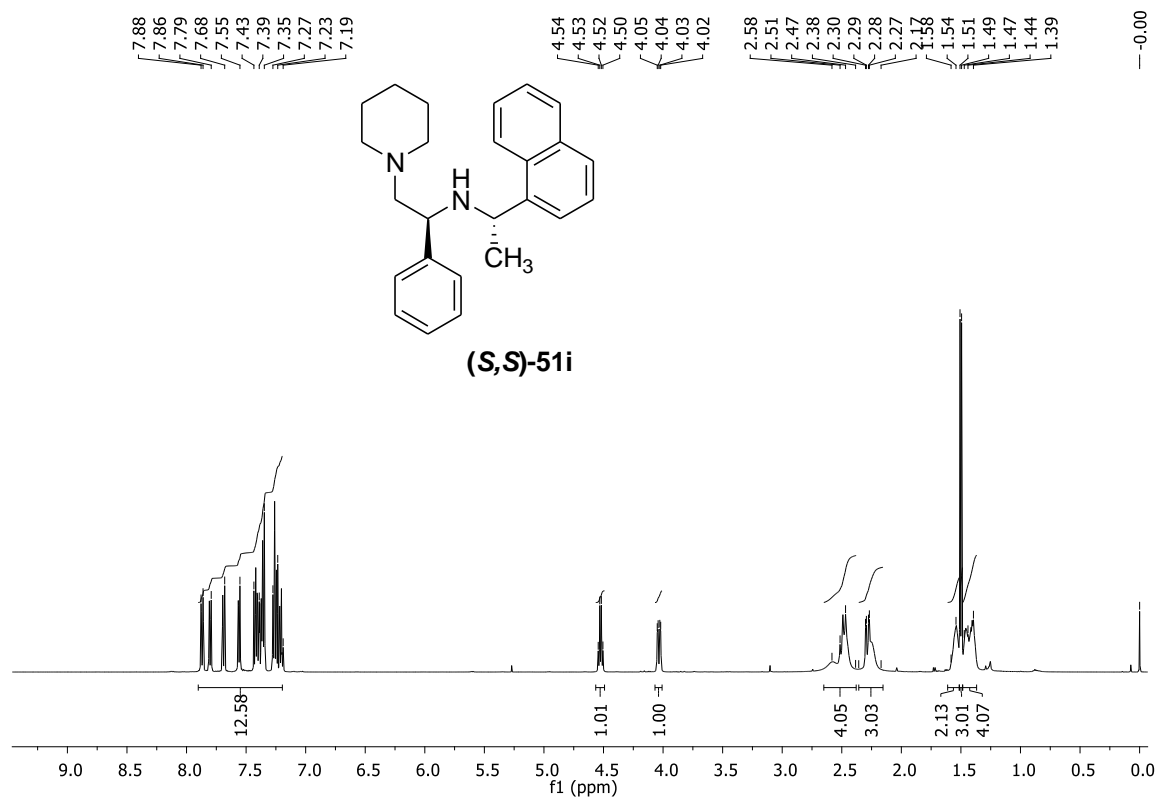


Figure S20. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **(S,S)-51i** in CDCl_3 .

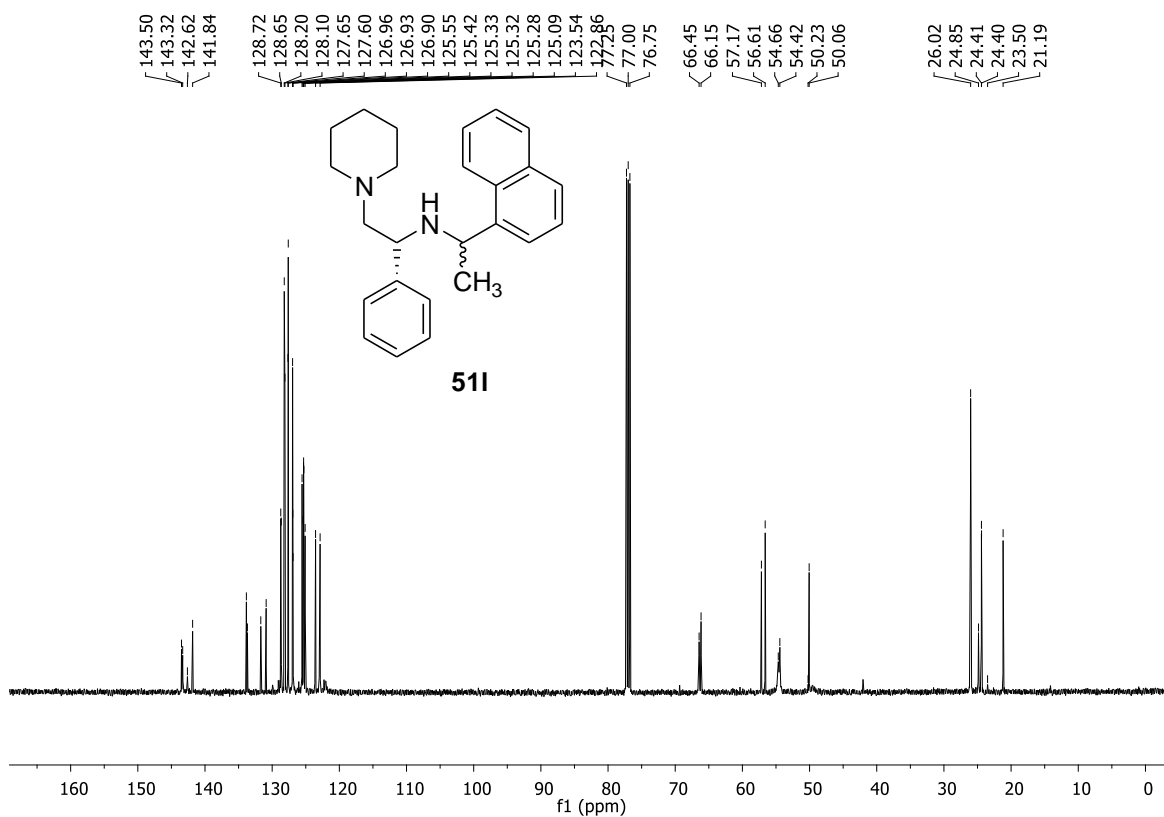
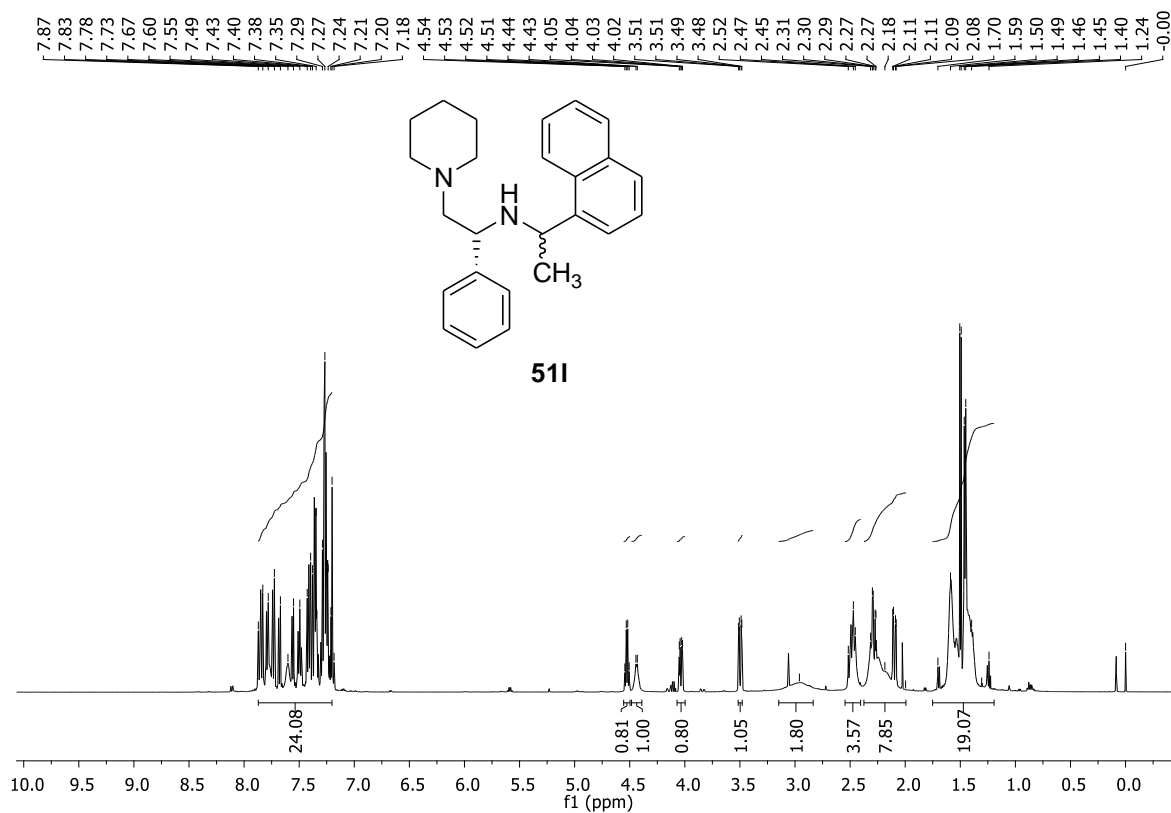


Figure S21. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **511** in CDCl_3

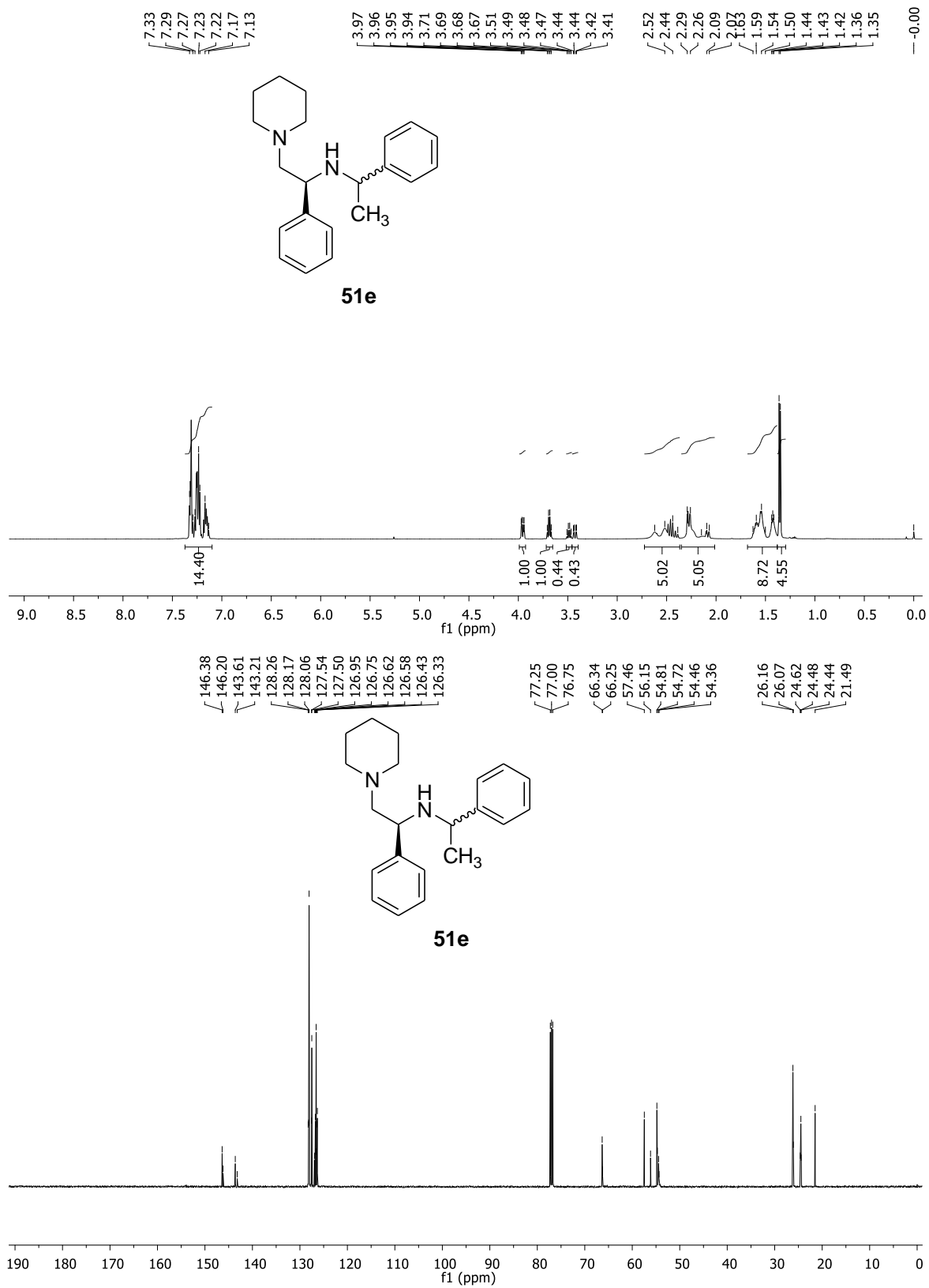


Figure S22. ¹H (500 MHz), ¹³C{¹H} (125 MHz) NMR spectra of **51e** in CDCl₃

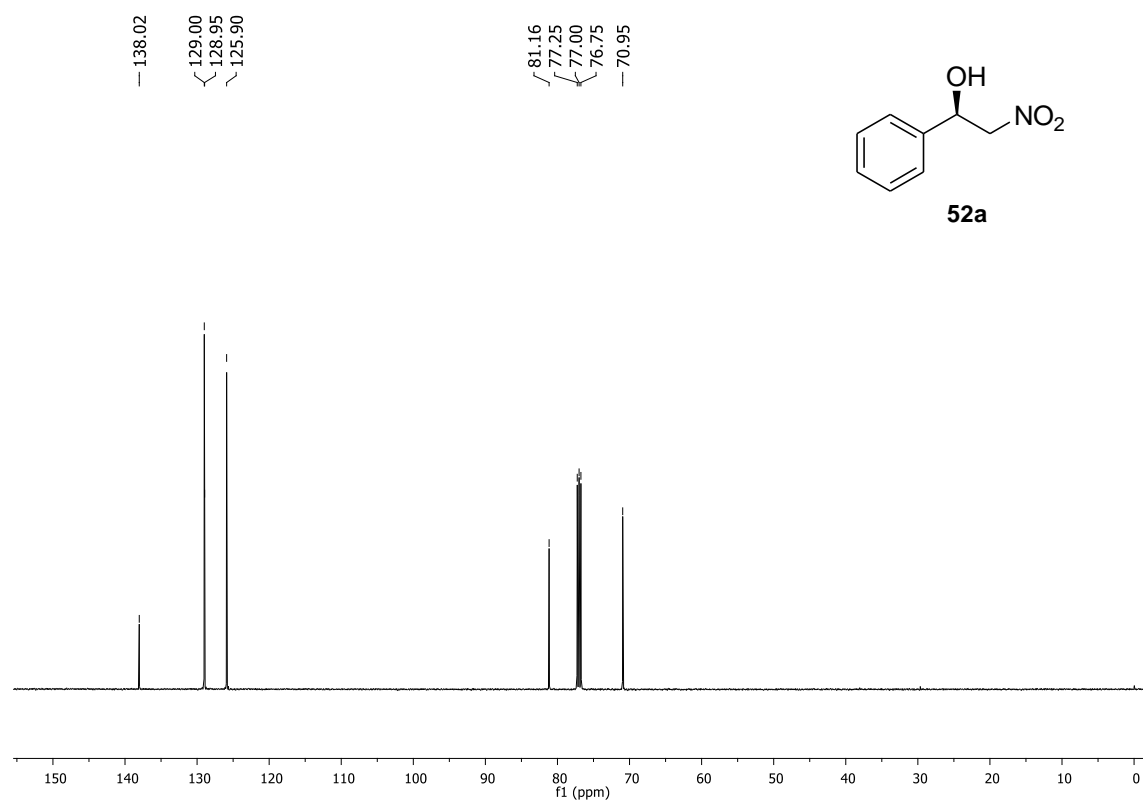
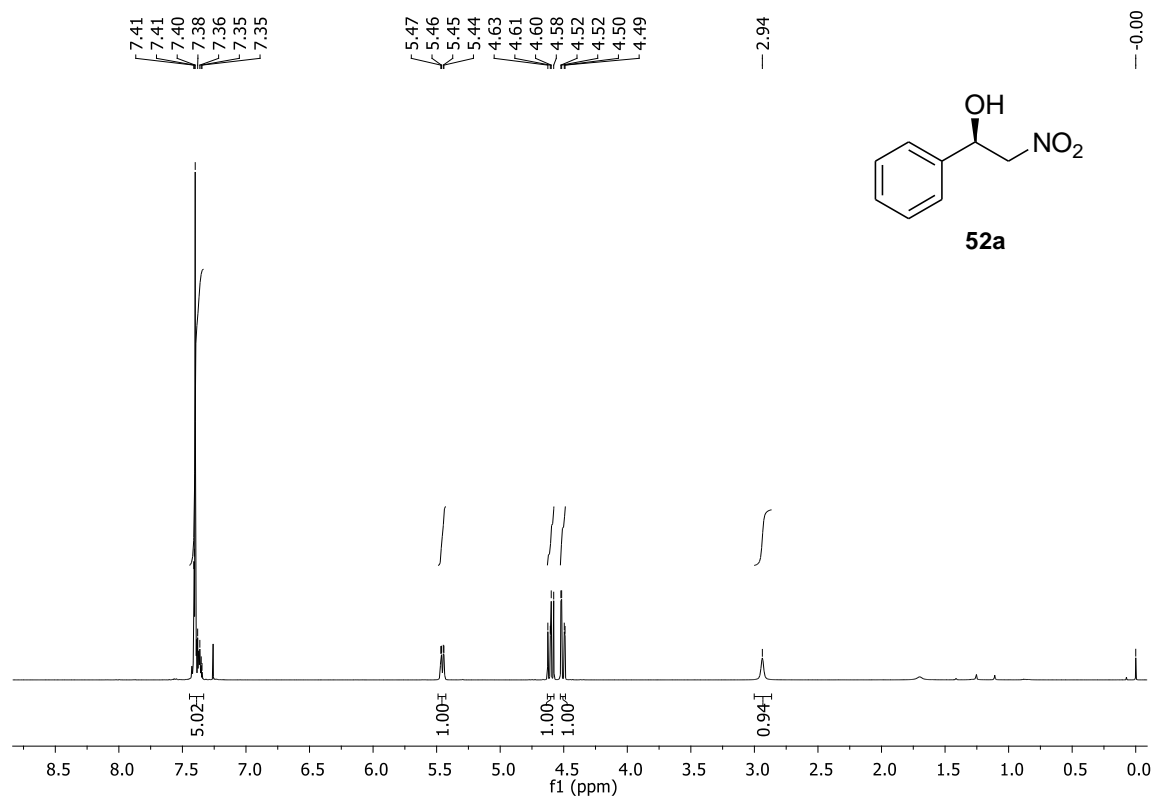


Figure S23. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **52a** in CDCl_3

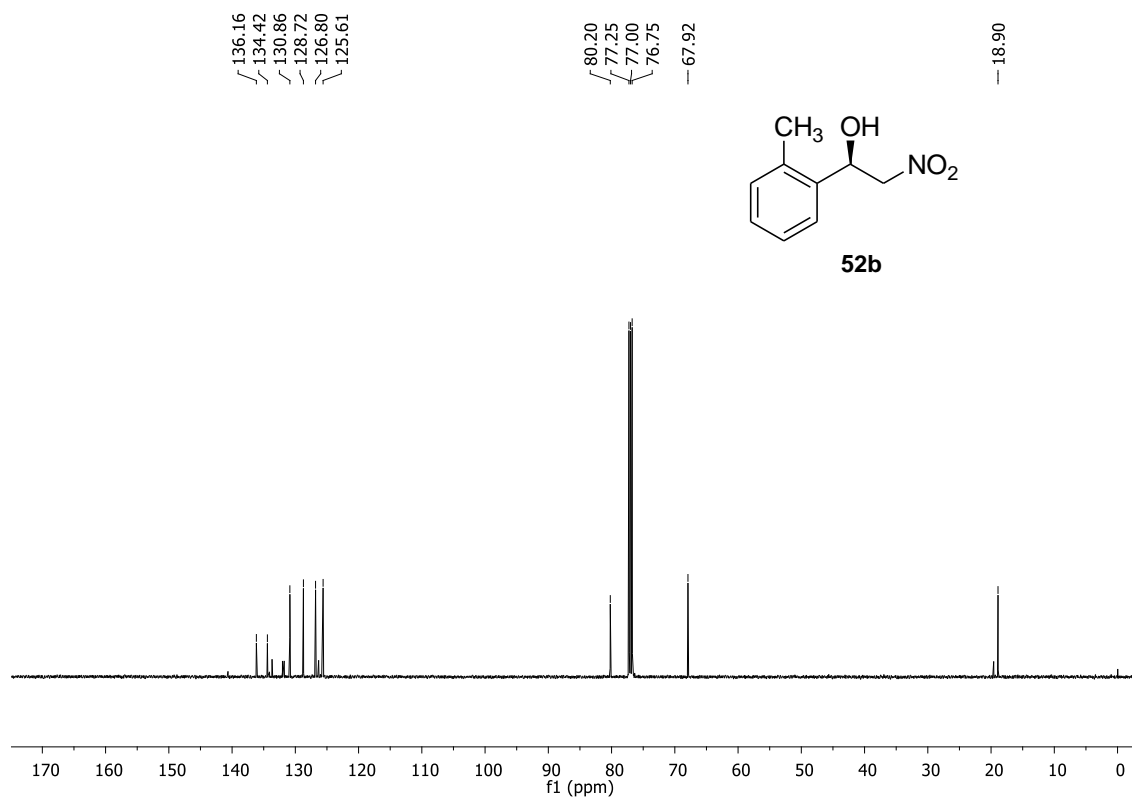
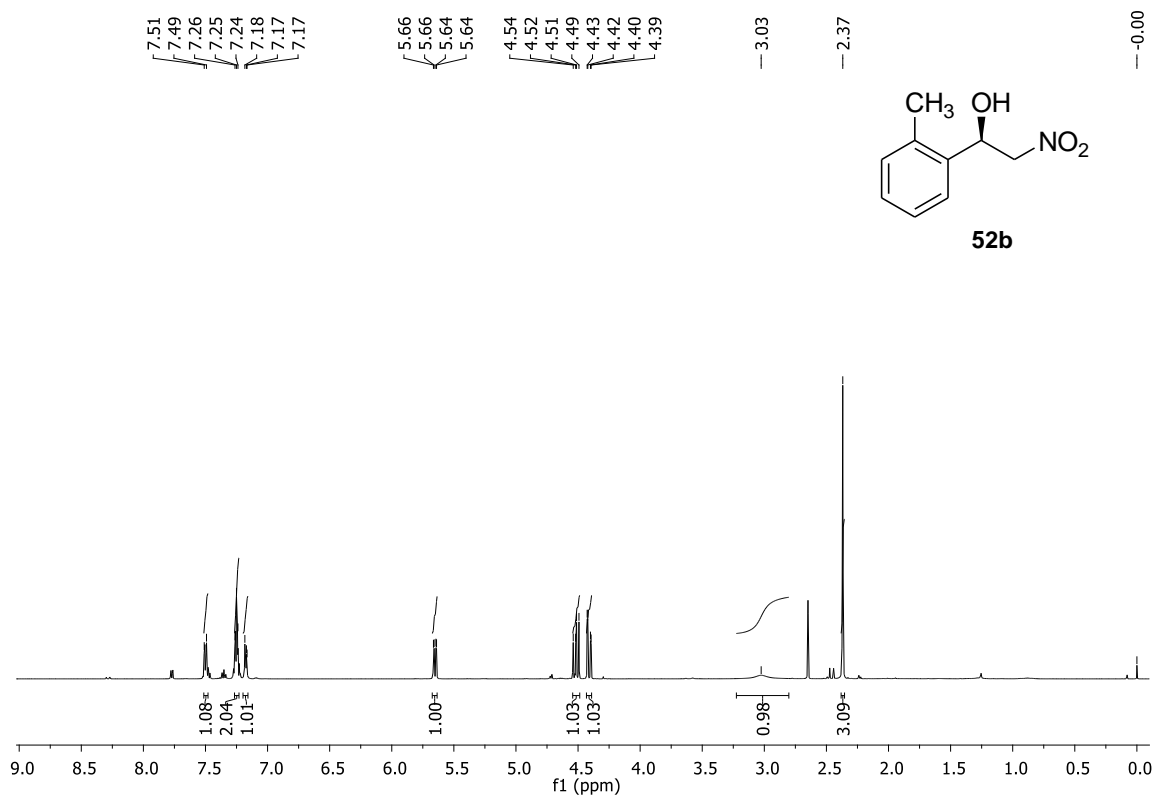


Figure S24. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **52b** in CDCl_3

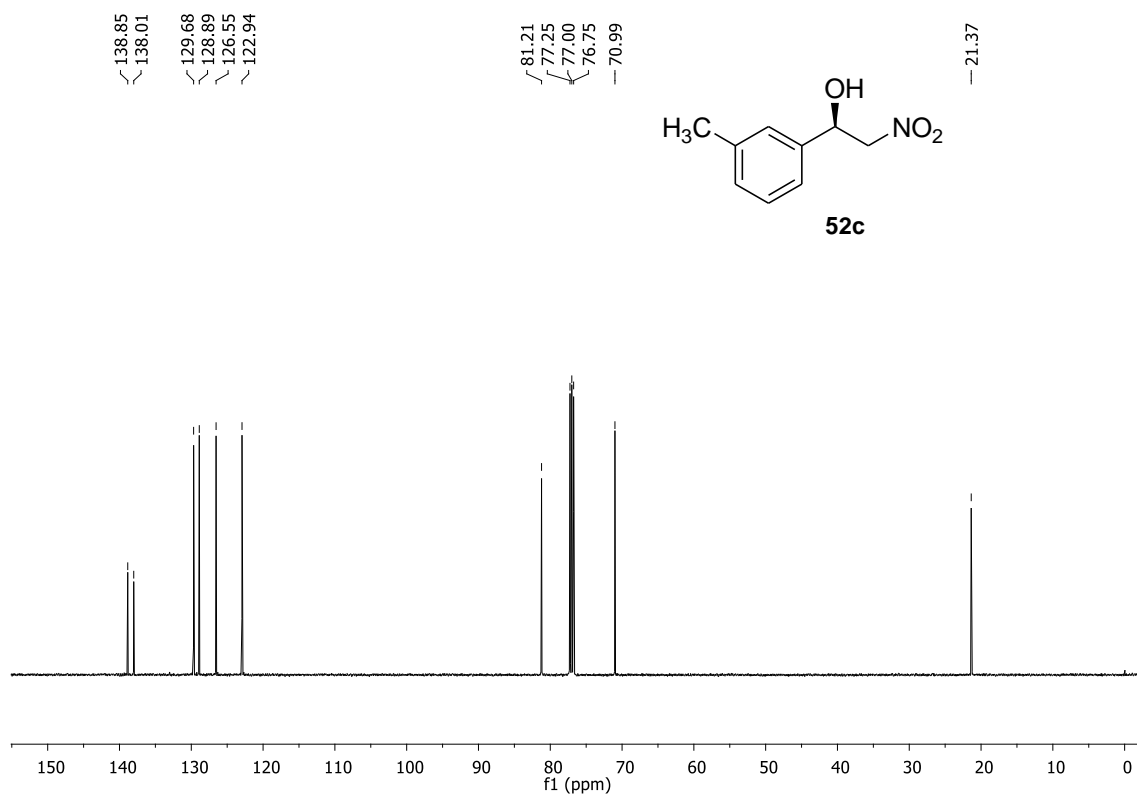
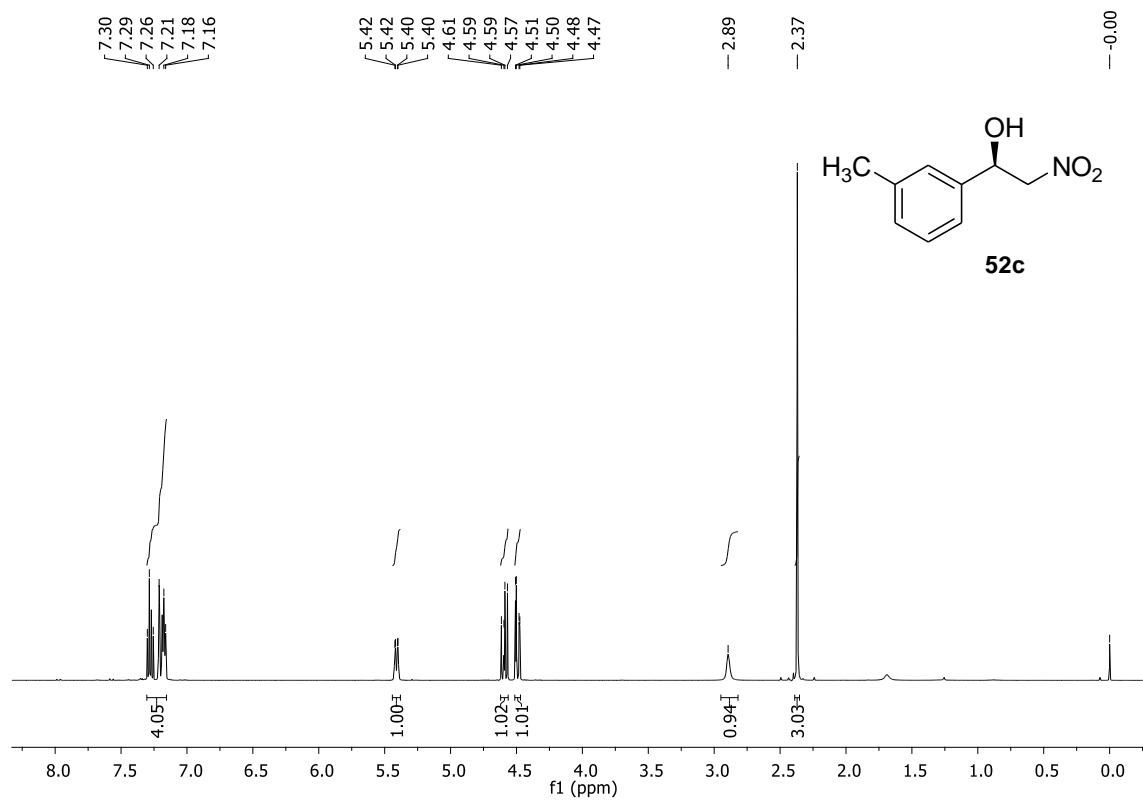


Figure S25. ¹H (500 MHz), ¹³C{¹H} (125 MHz) NMR spectra of **52c** in CDCl₃

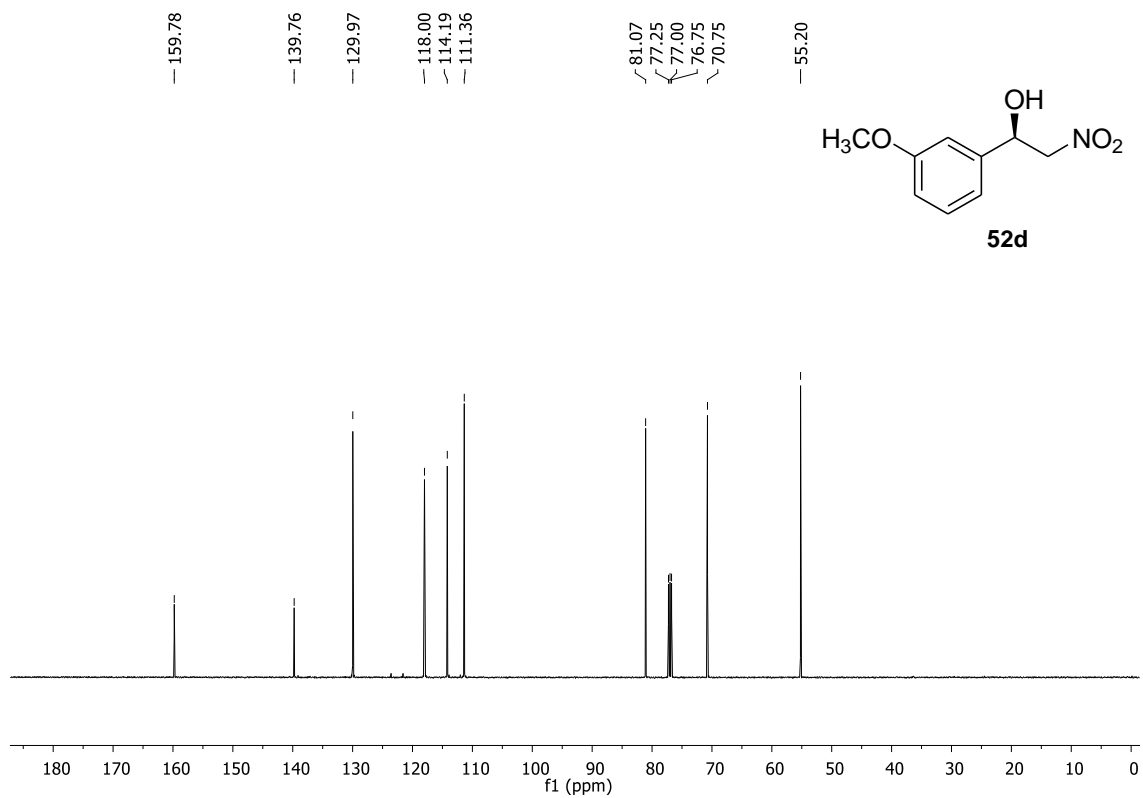
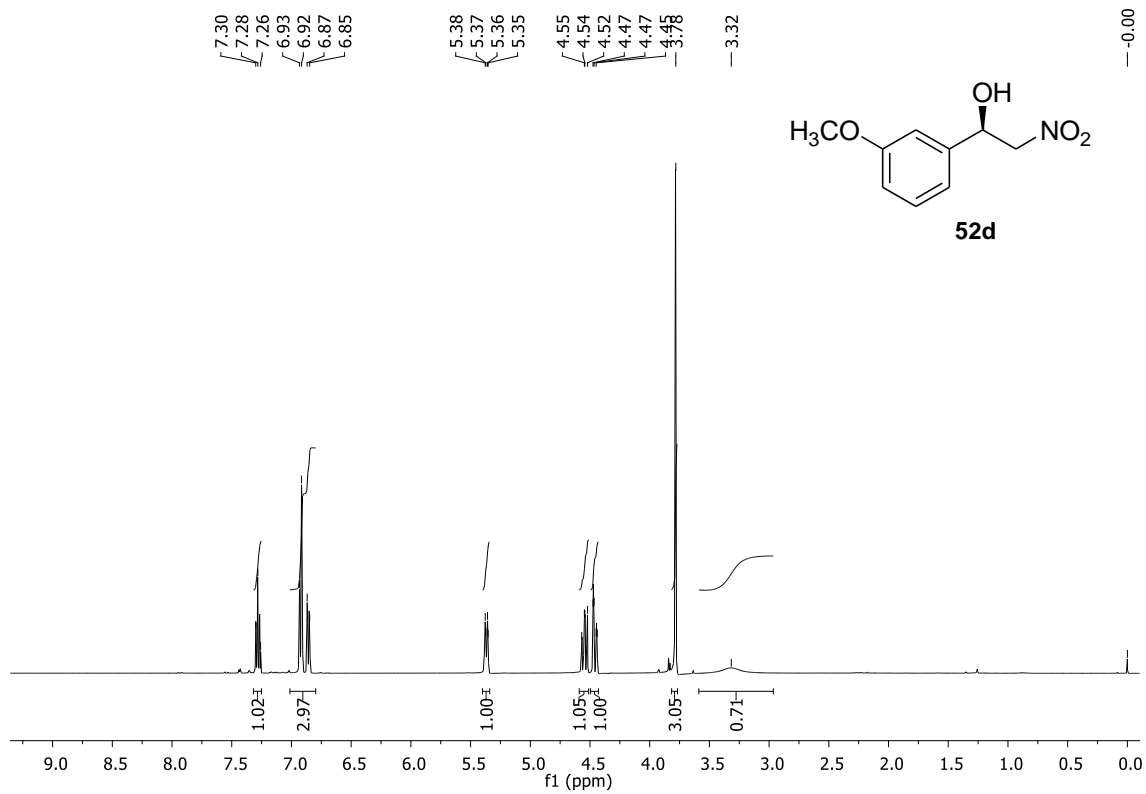


Figure S26. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **52d** in CDCl_3

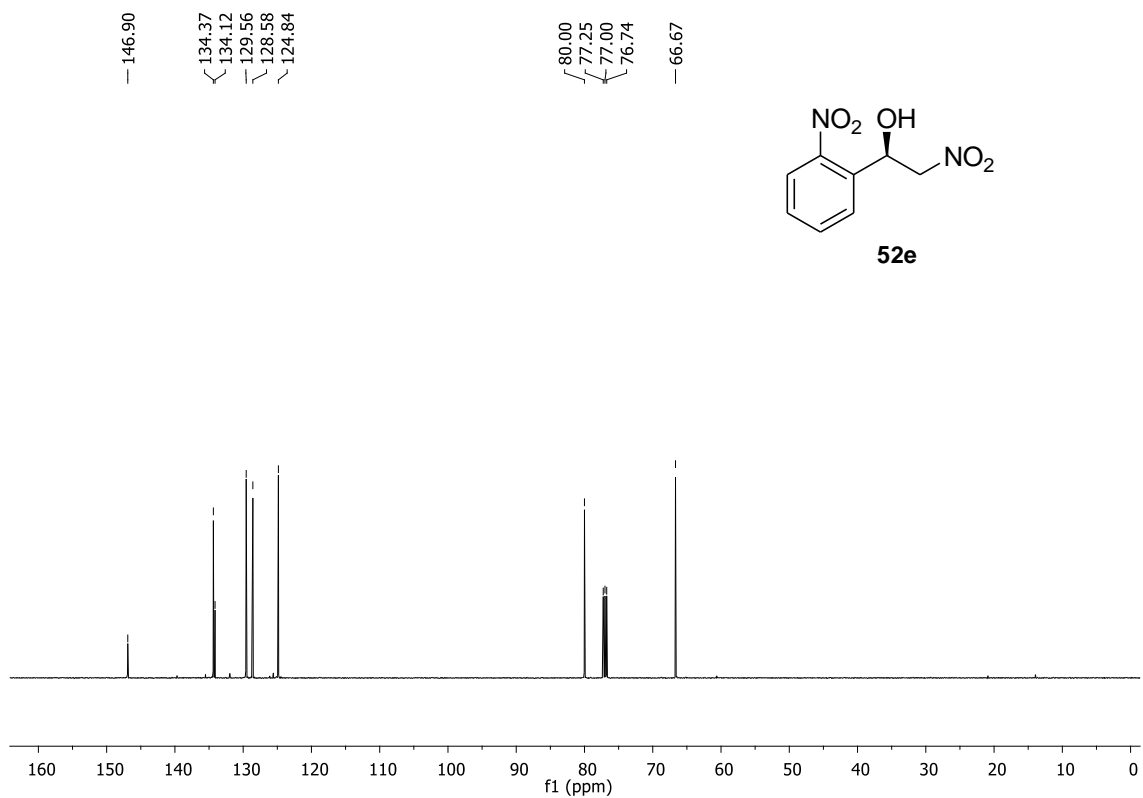
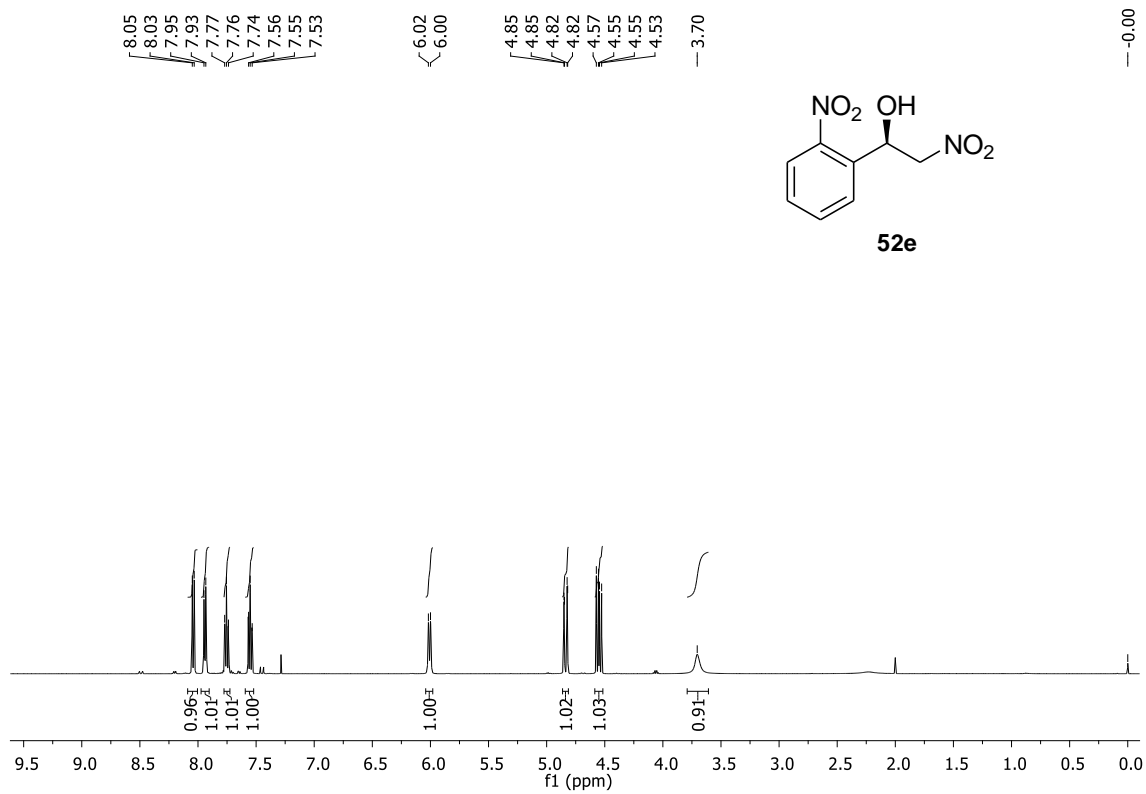


Figure S27. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **52e** in CDCl_3

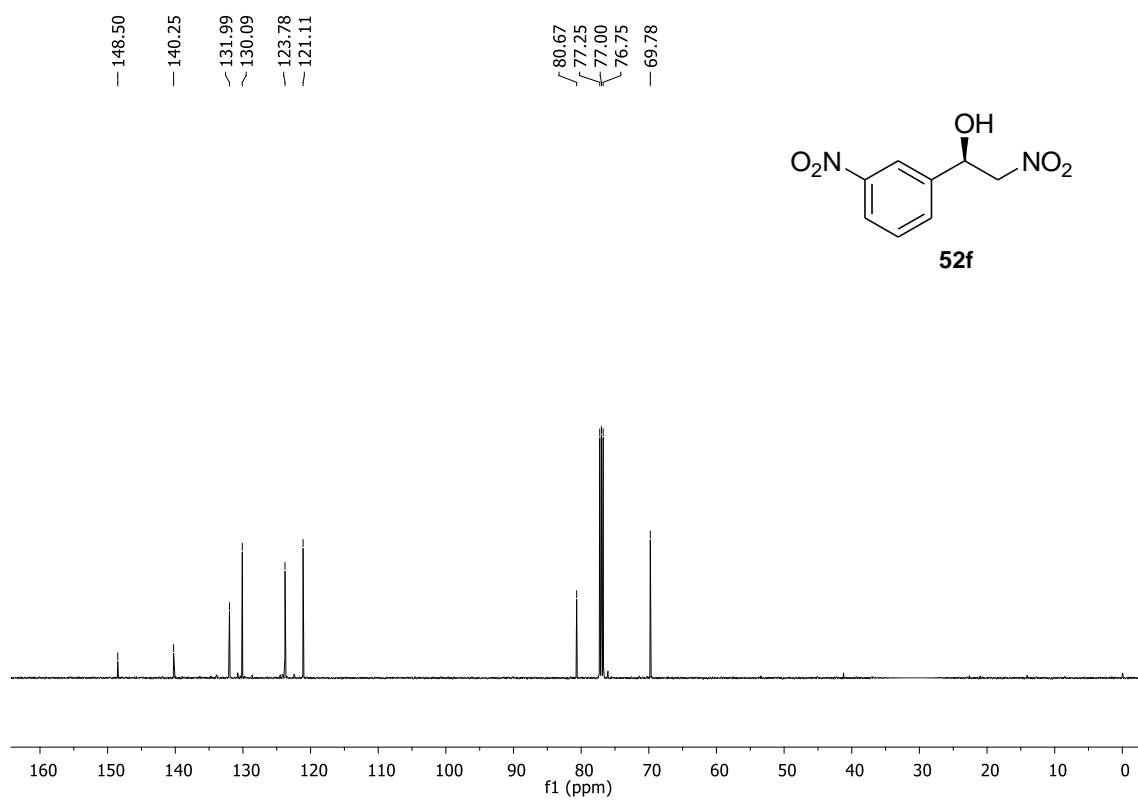
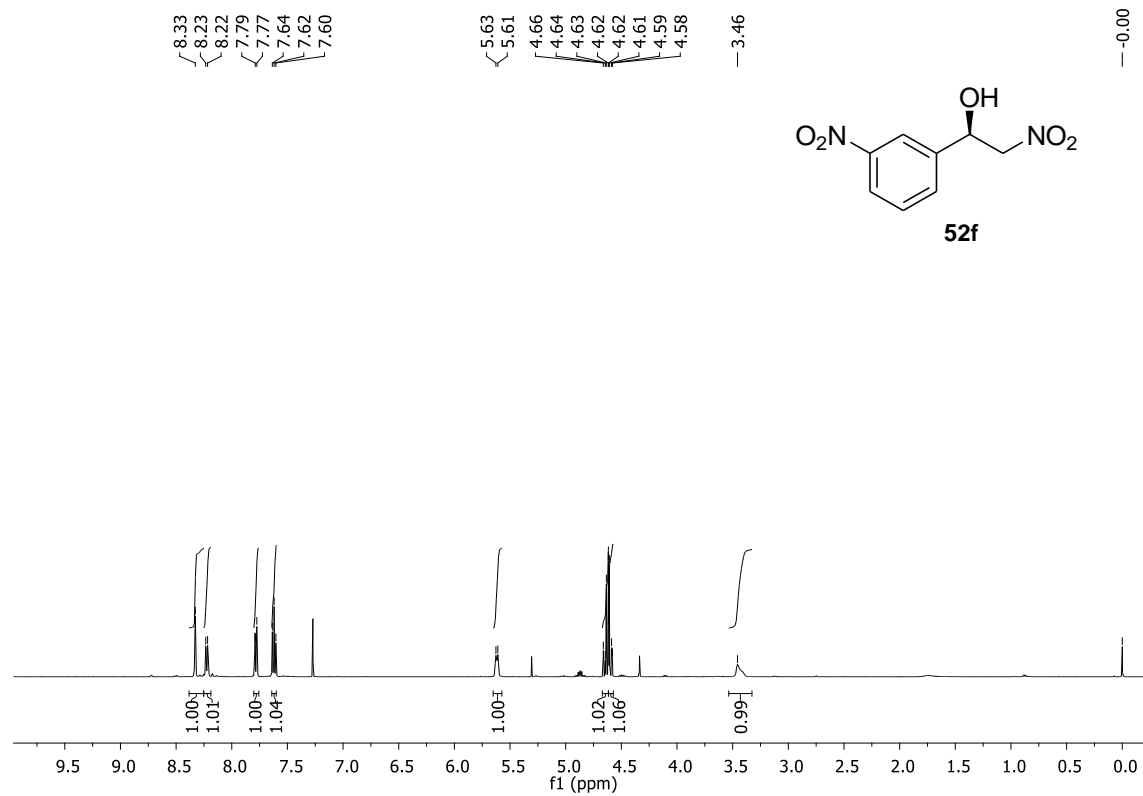


Figure S28. ¹H (500 MHz), ¹³C{¹H} (125 MHz) NMR spectra of **52f** in CDCl₃

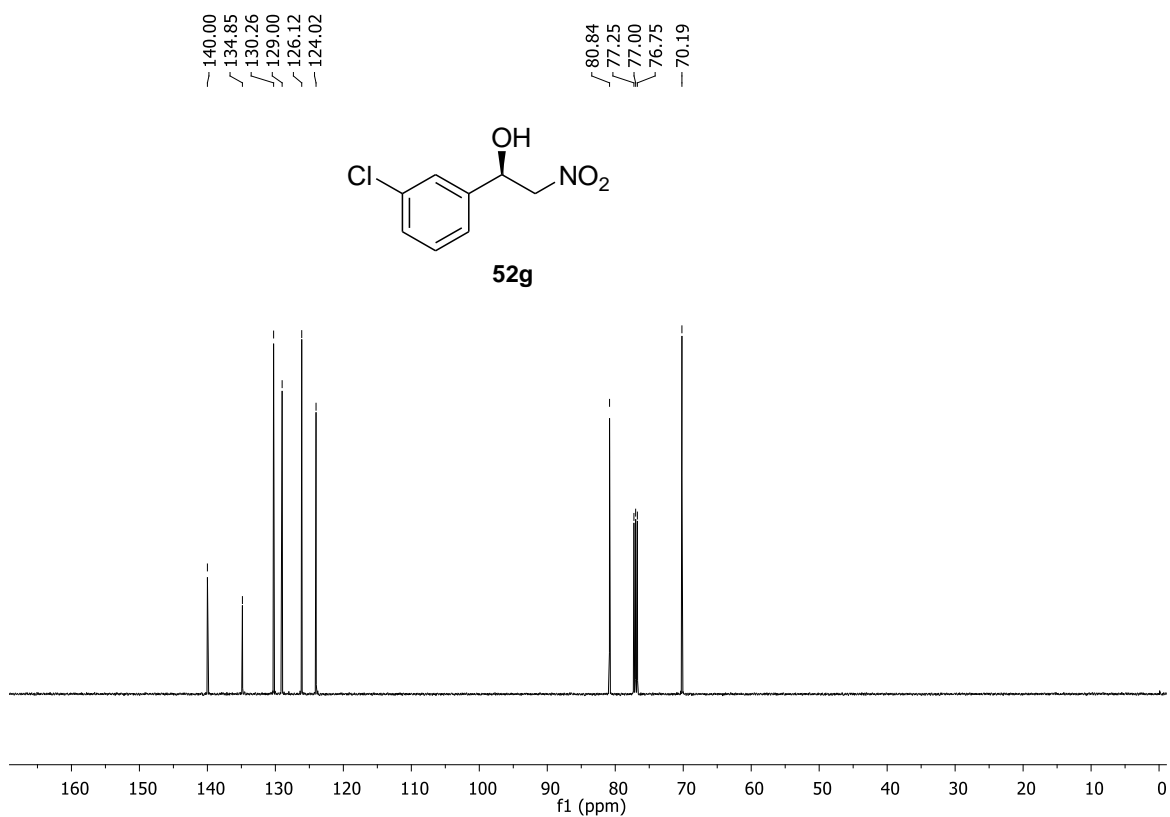
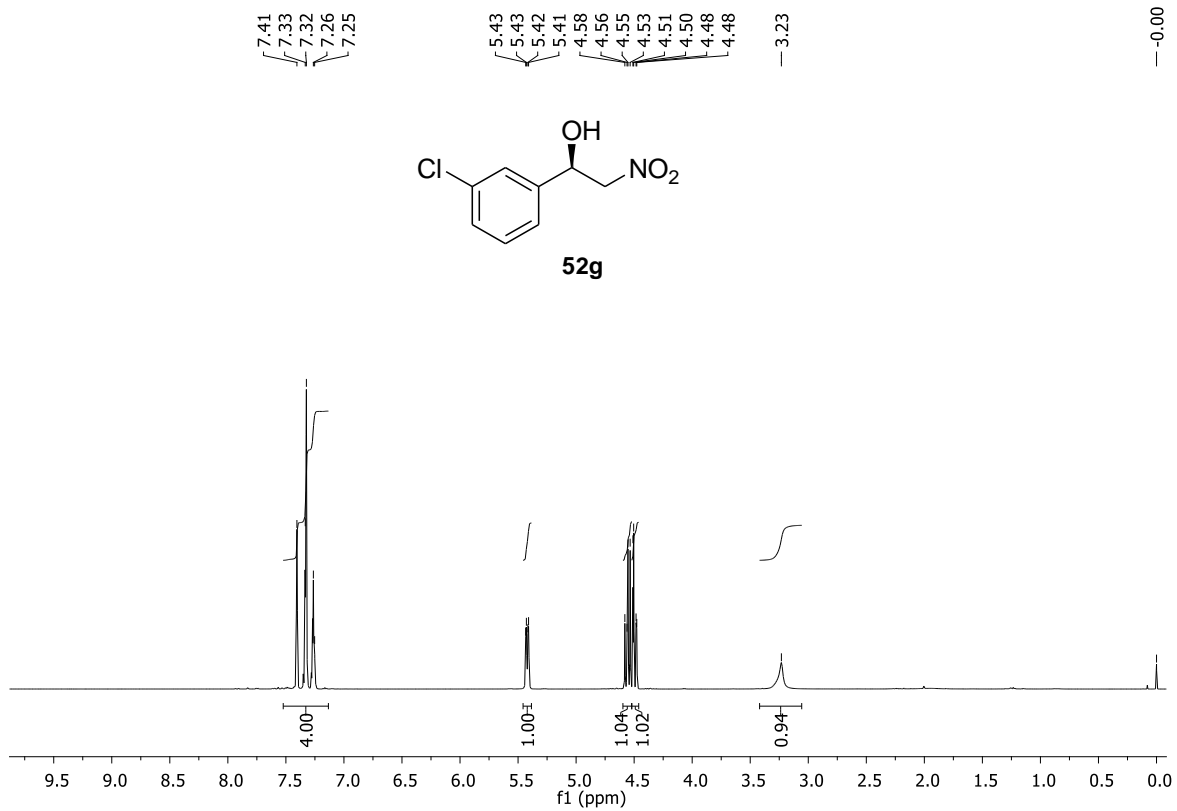


Figure S29. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **52g** in CDCl_3

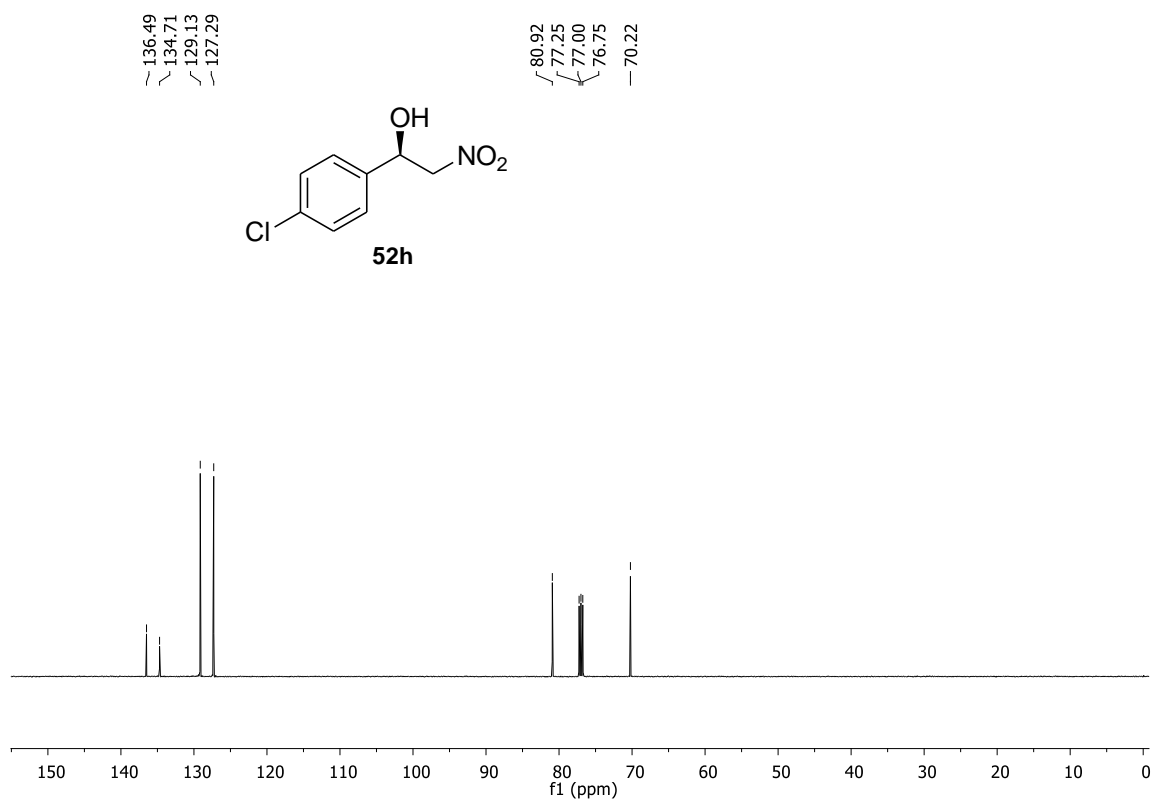
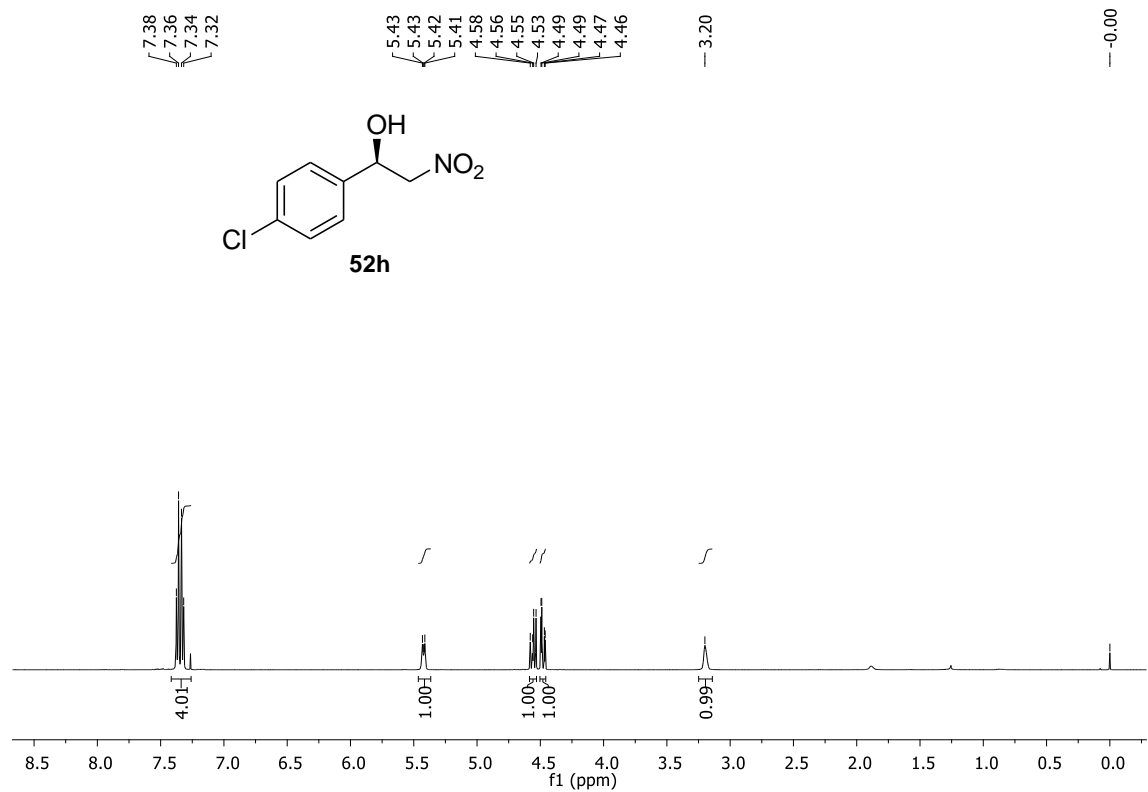


Figure S30. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **52h** in CDCl_3

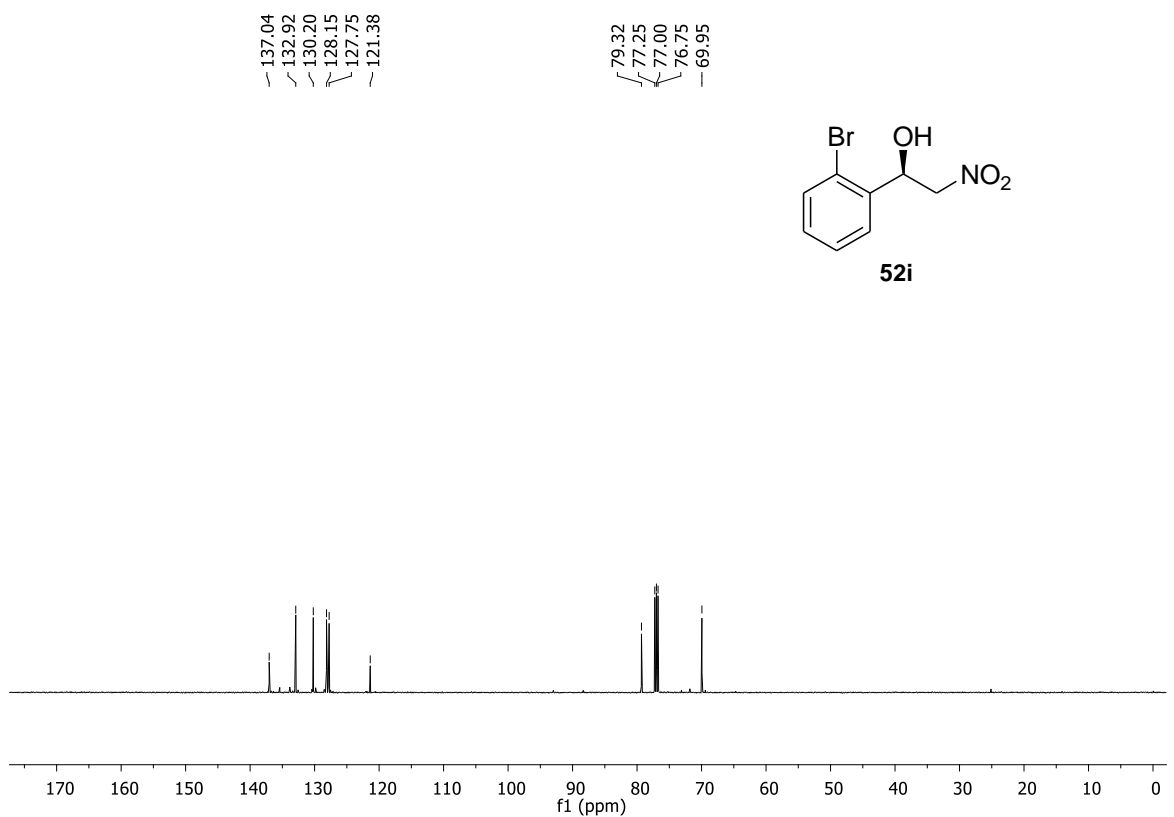
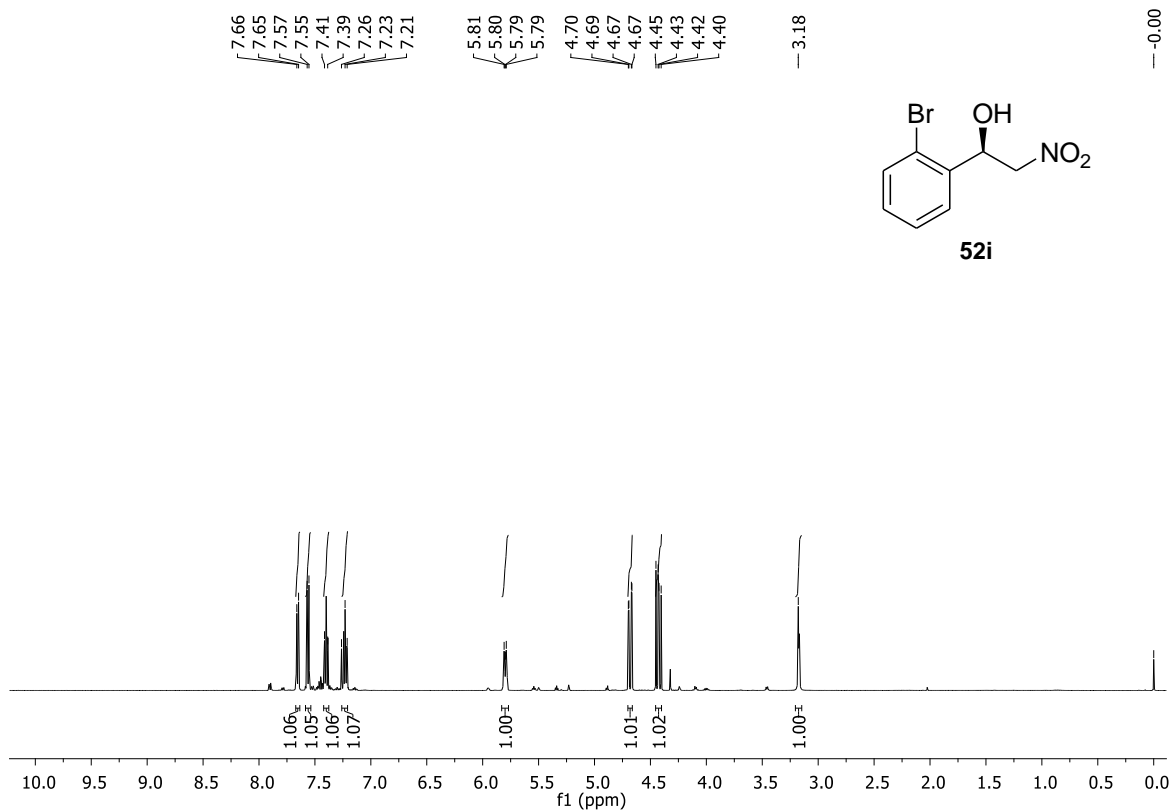


Figure S31. ¹H (500 MHz), ¹³C{¹H} (125 MHz) NMR spectra of **52i** in CDCl₃

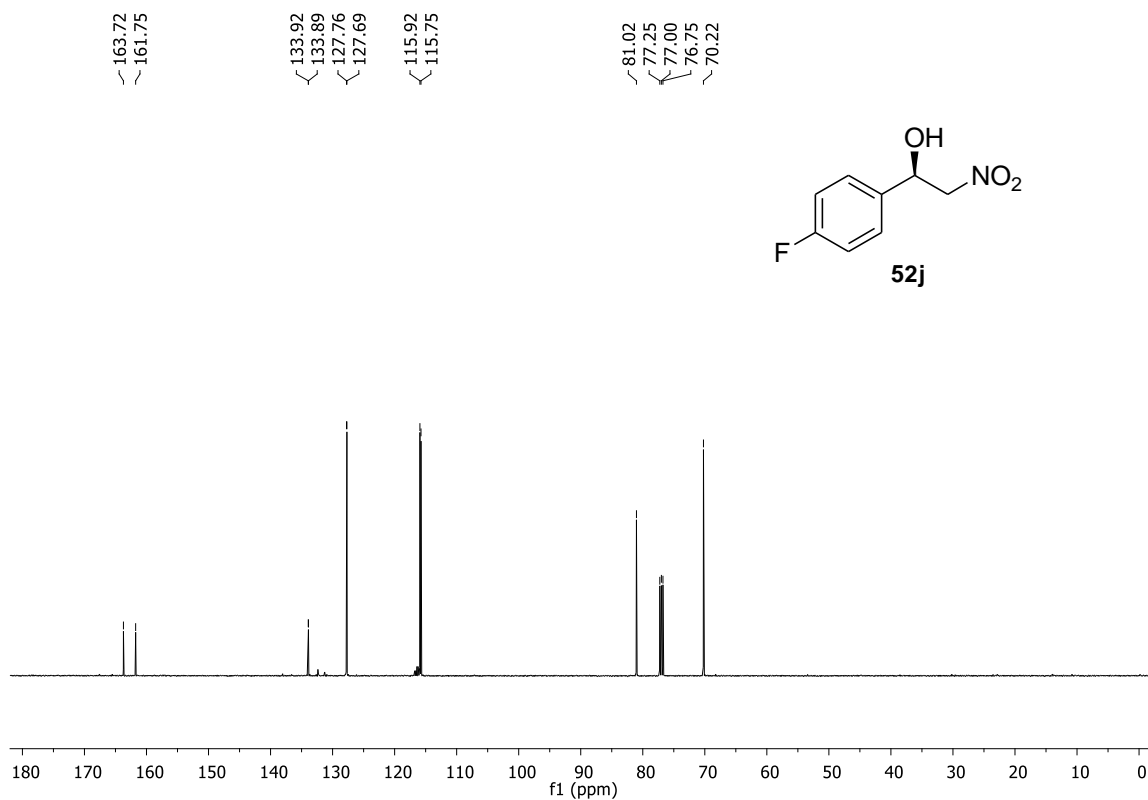
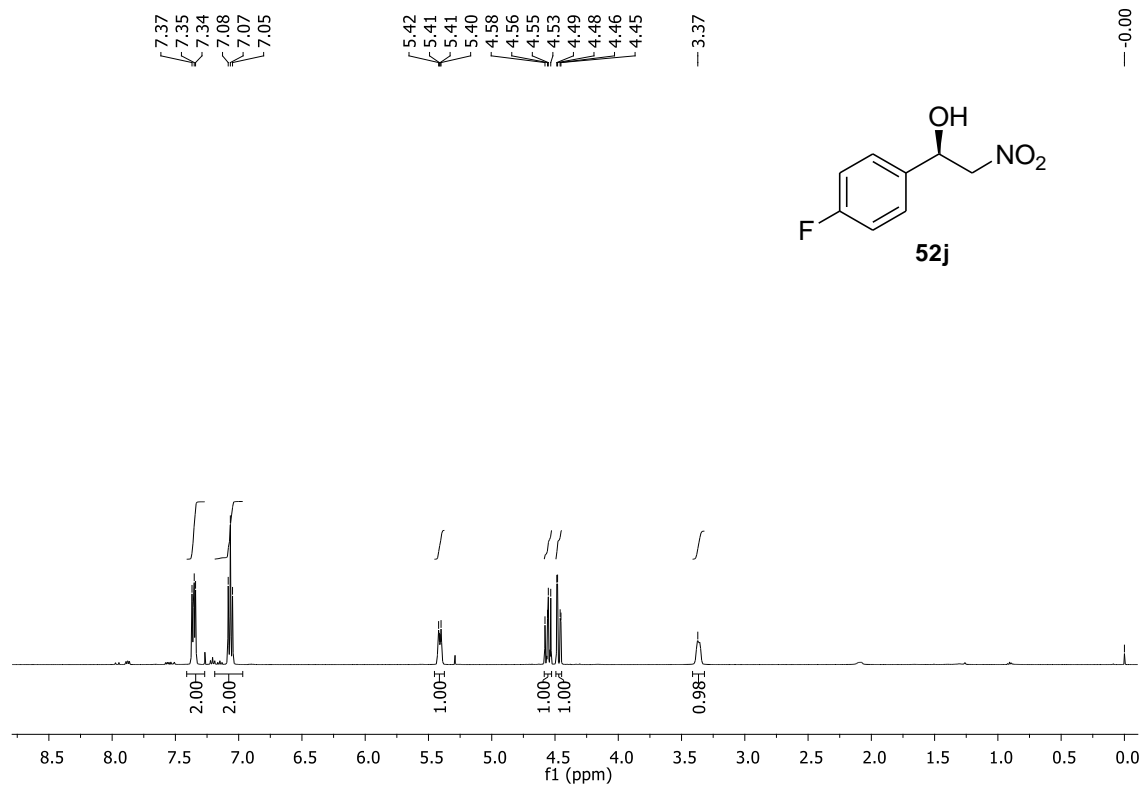


Figure S32. ¹H (500 MHz), ¹³C{¹H} (125 MHz) NMR spectra of **52j** in CDCl₃

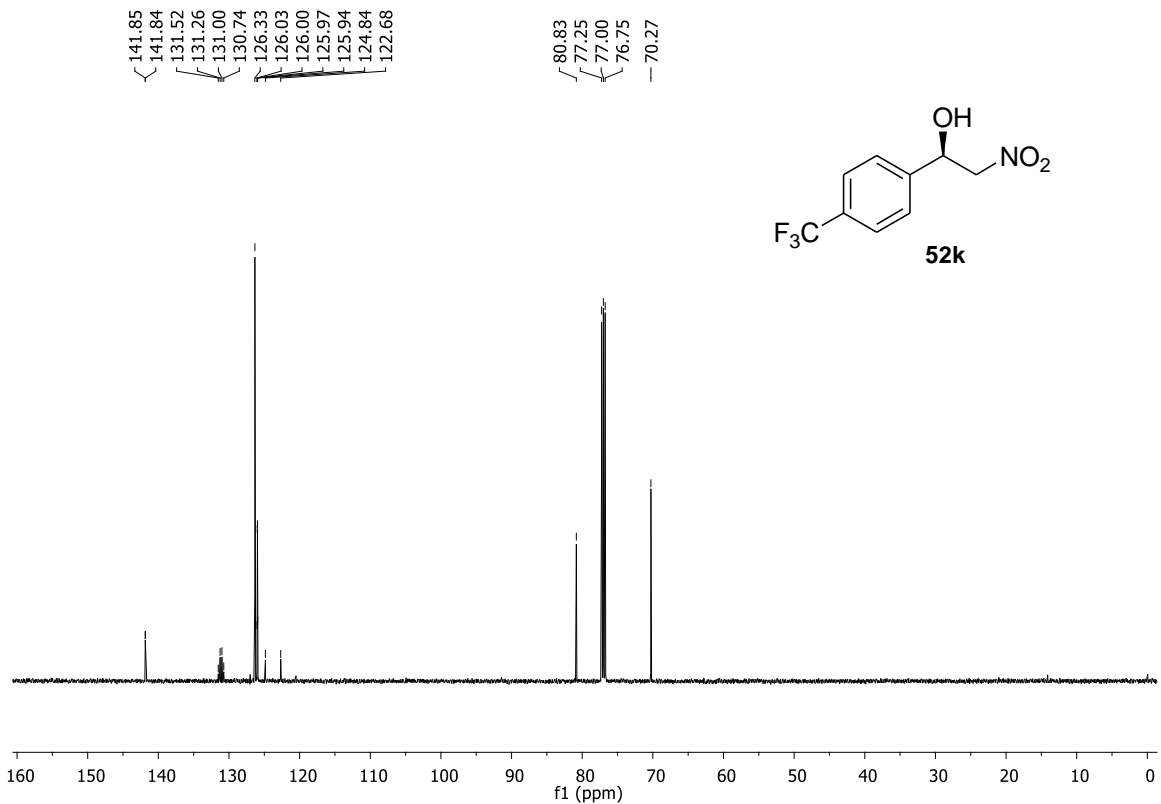
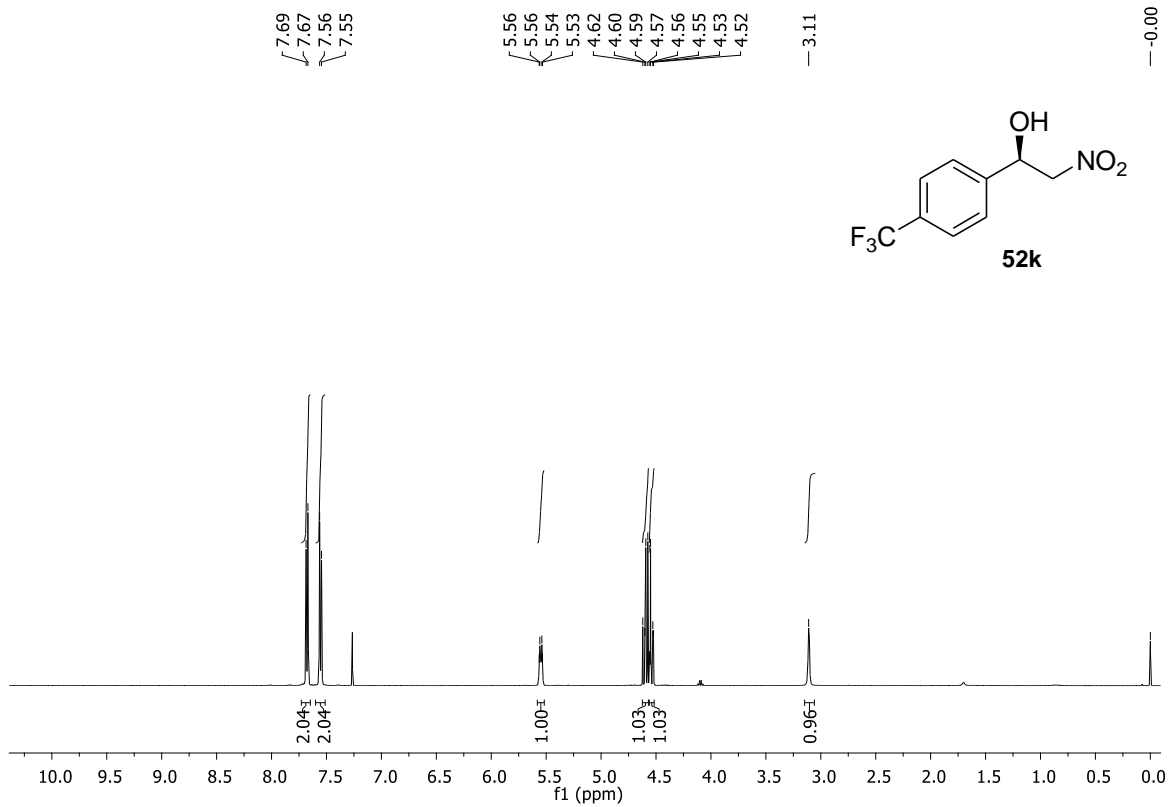


Figure S33. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **52k** in CDCl_3

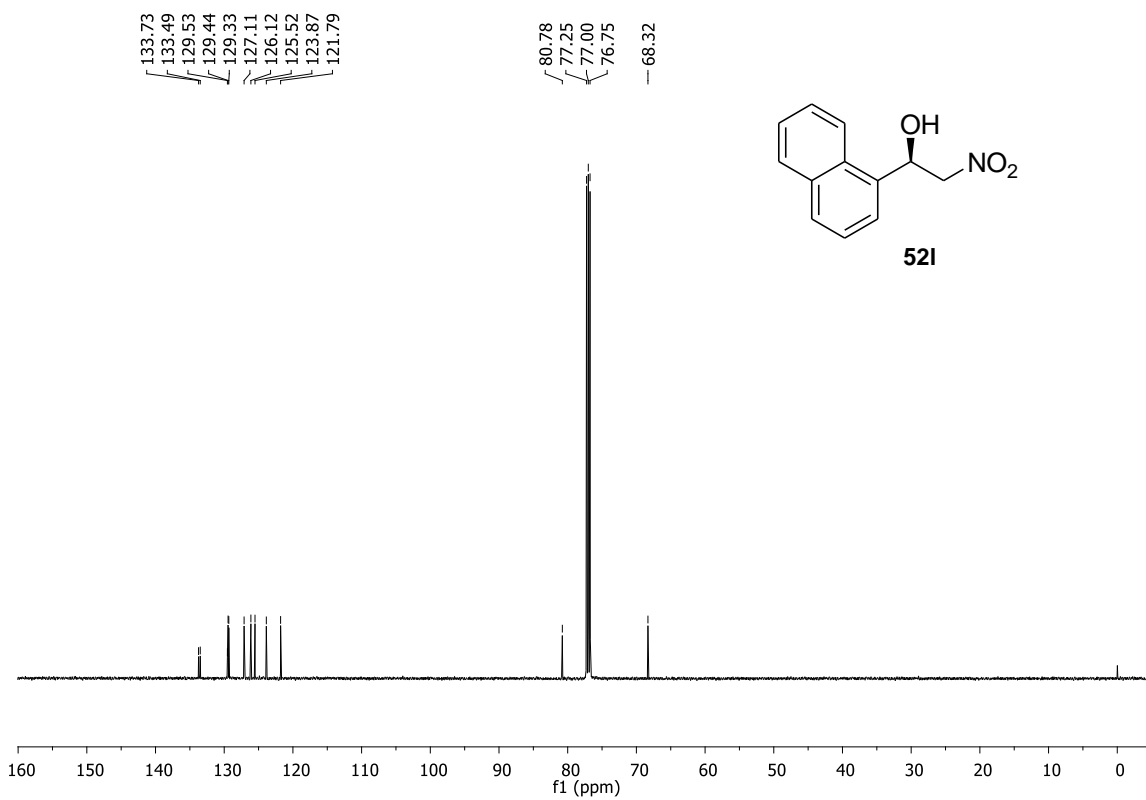
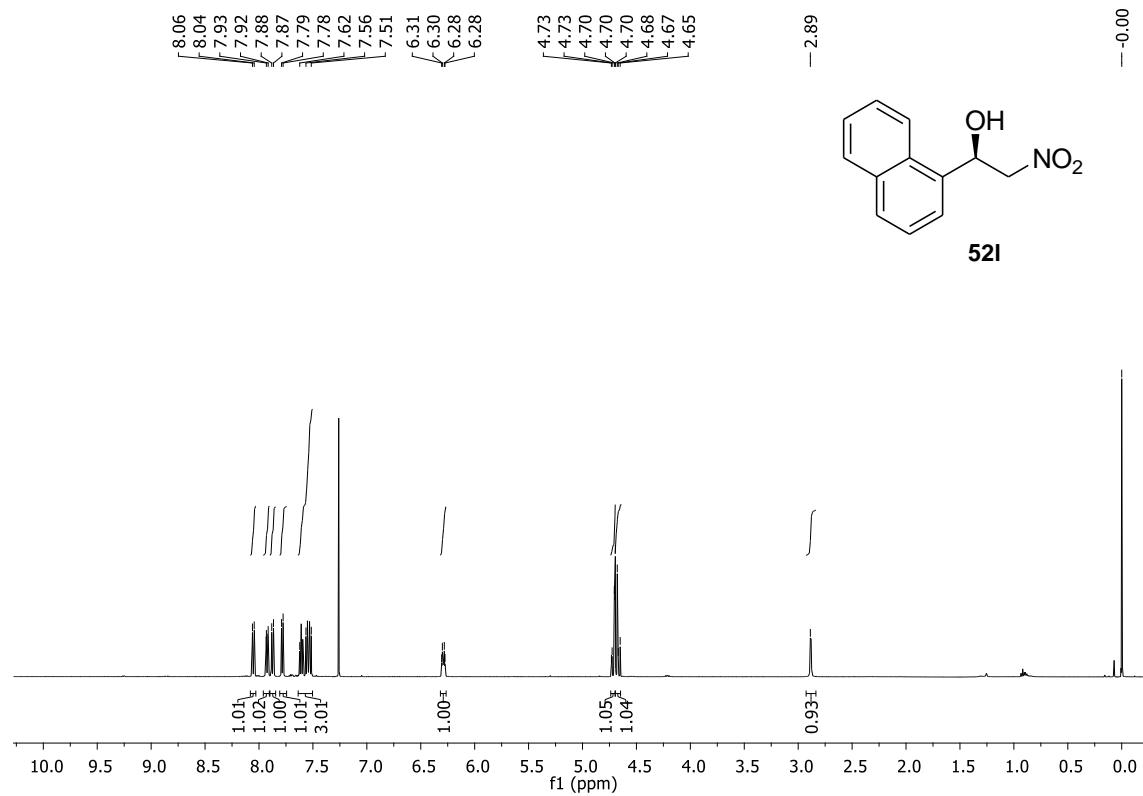


Figure S34. ¹H (500 MHz), ¹³C{¹H} (125 MHz) NMR spectra of **52I** in CDCl₃

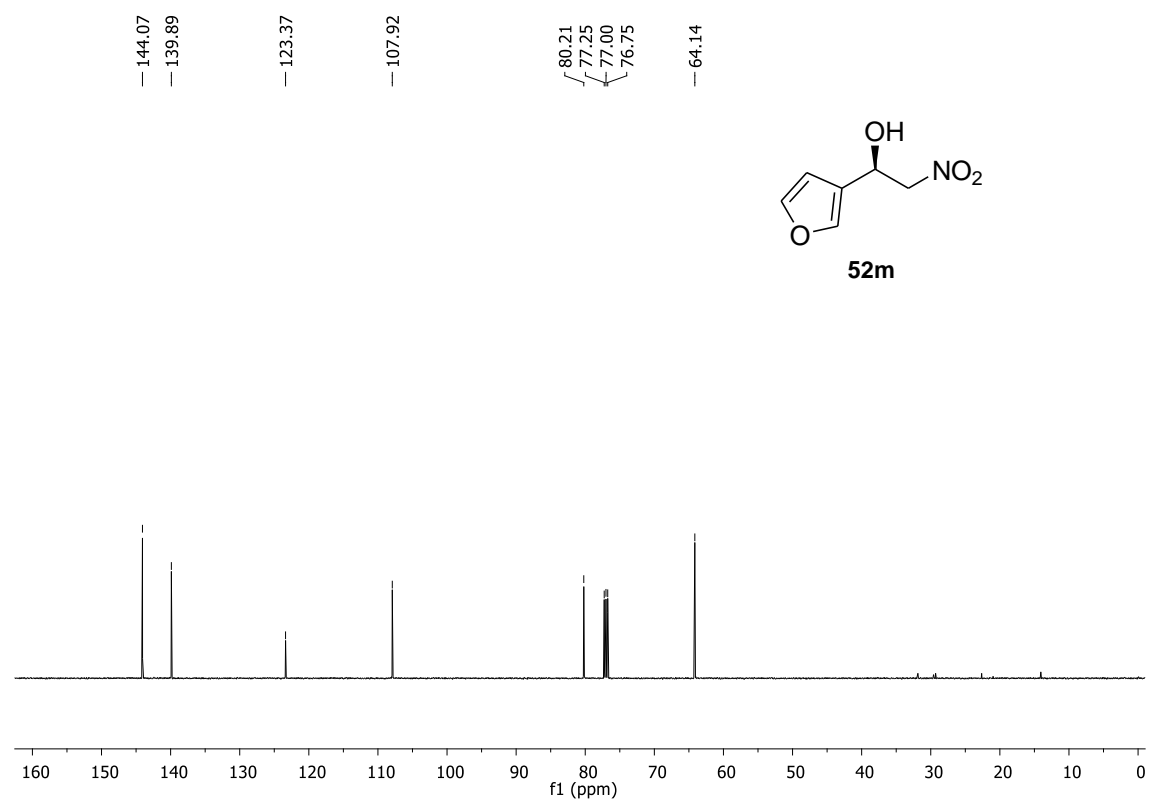
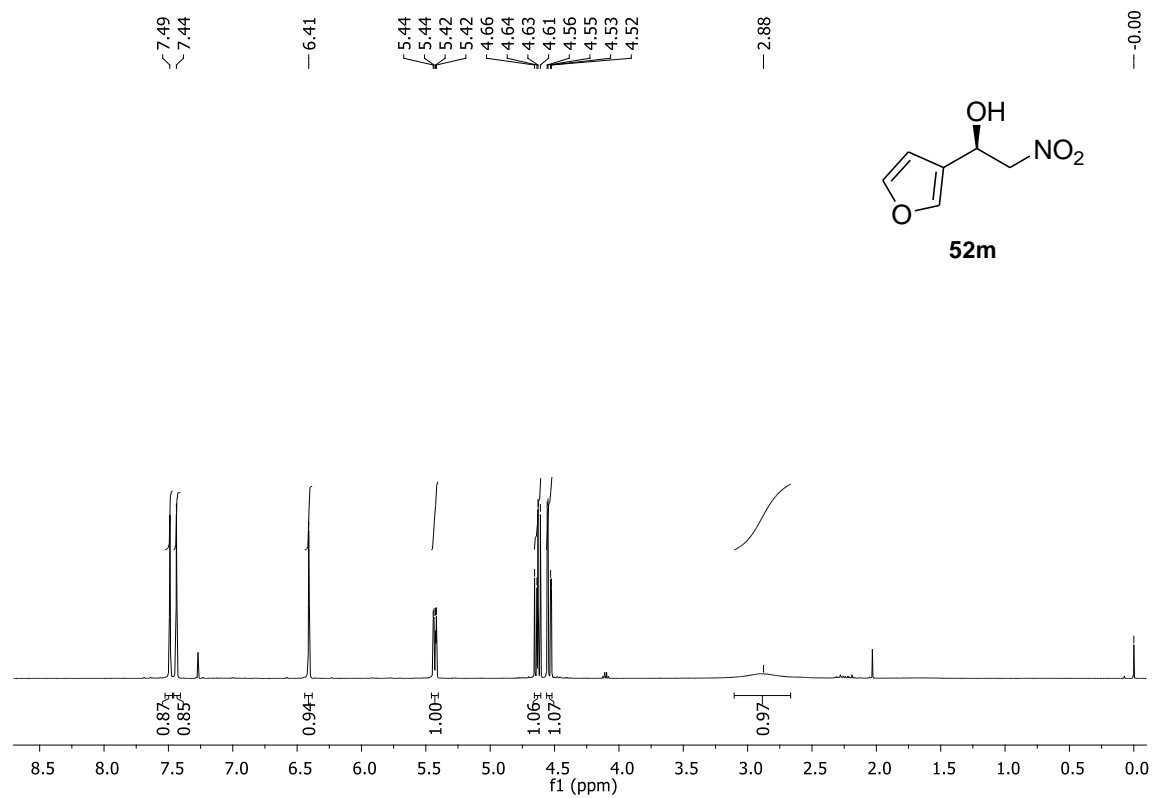


Figure S35. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **52m** in CDCl_3

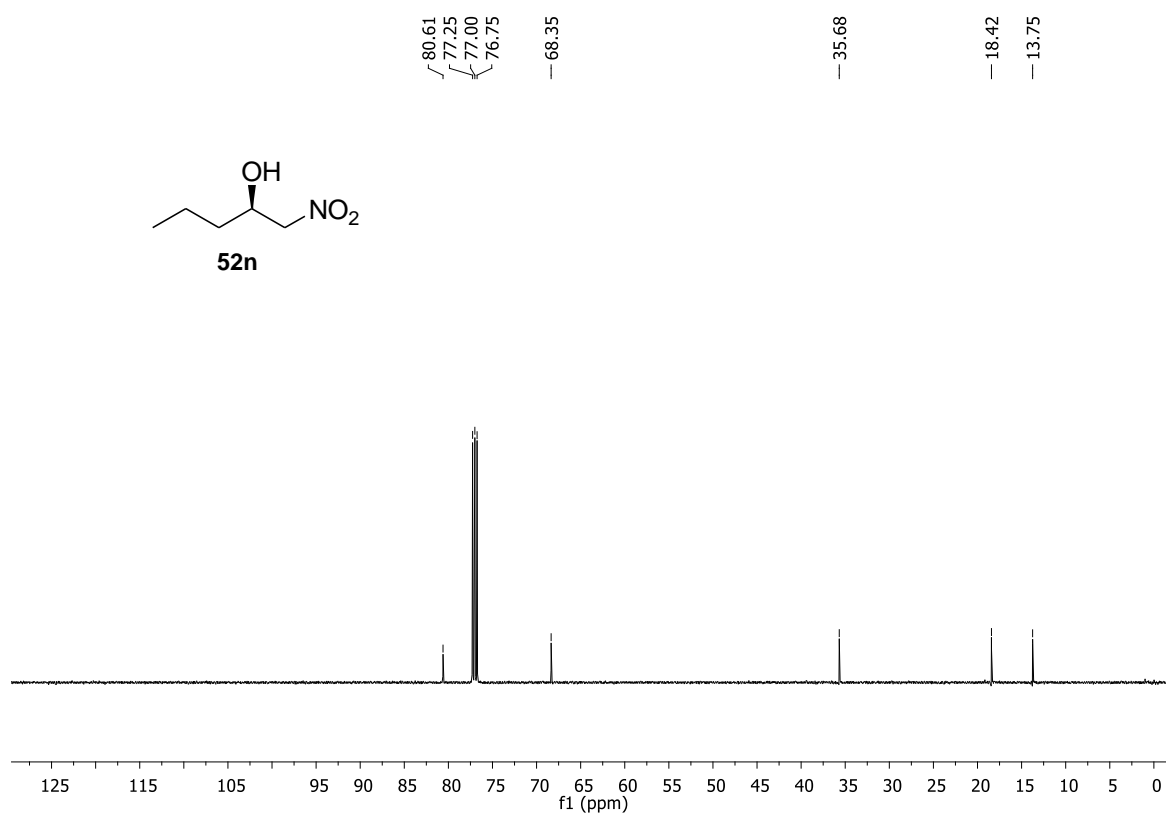
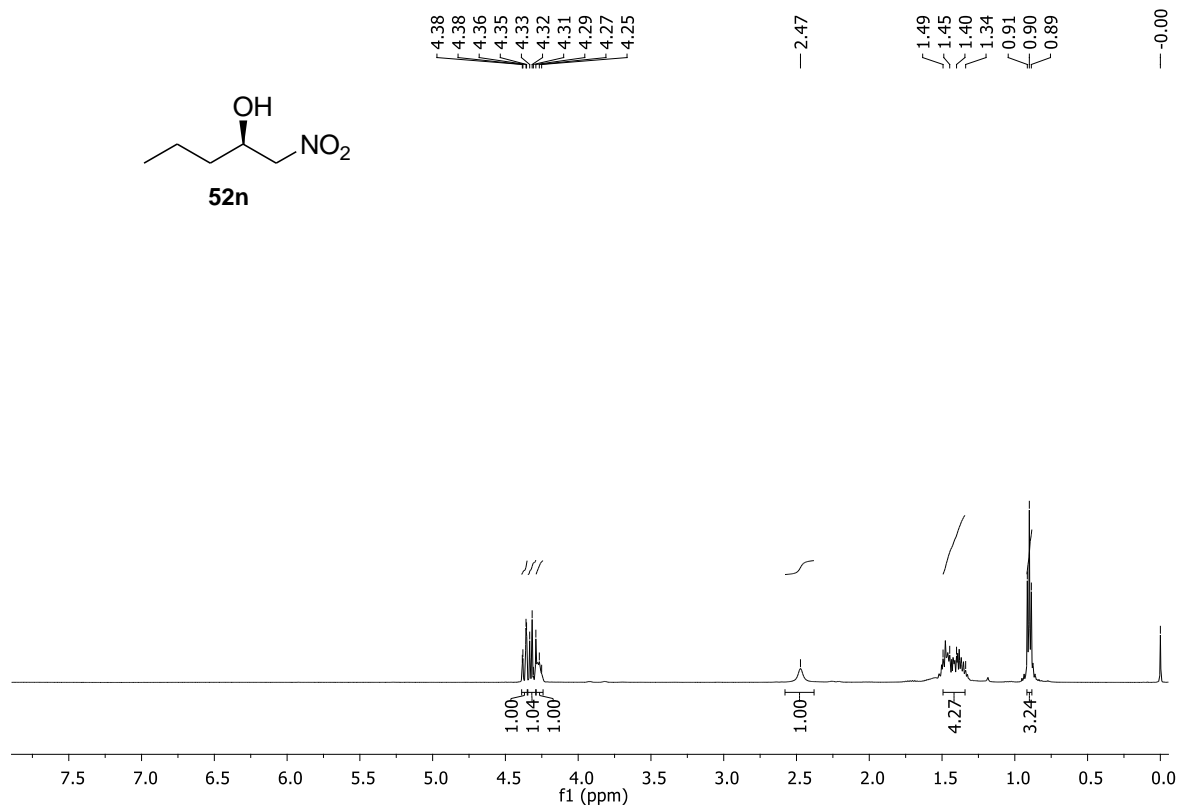


Figure S36. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **52n** in CDCl_3

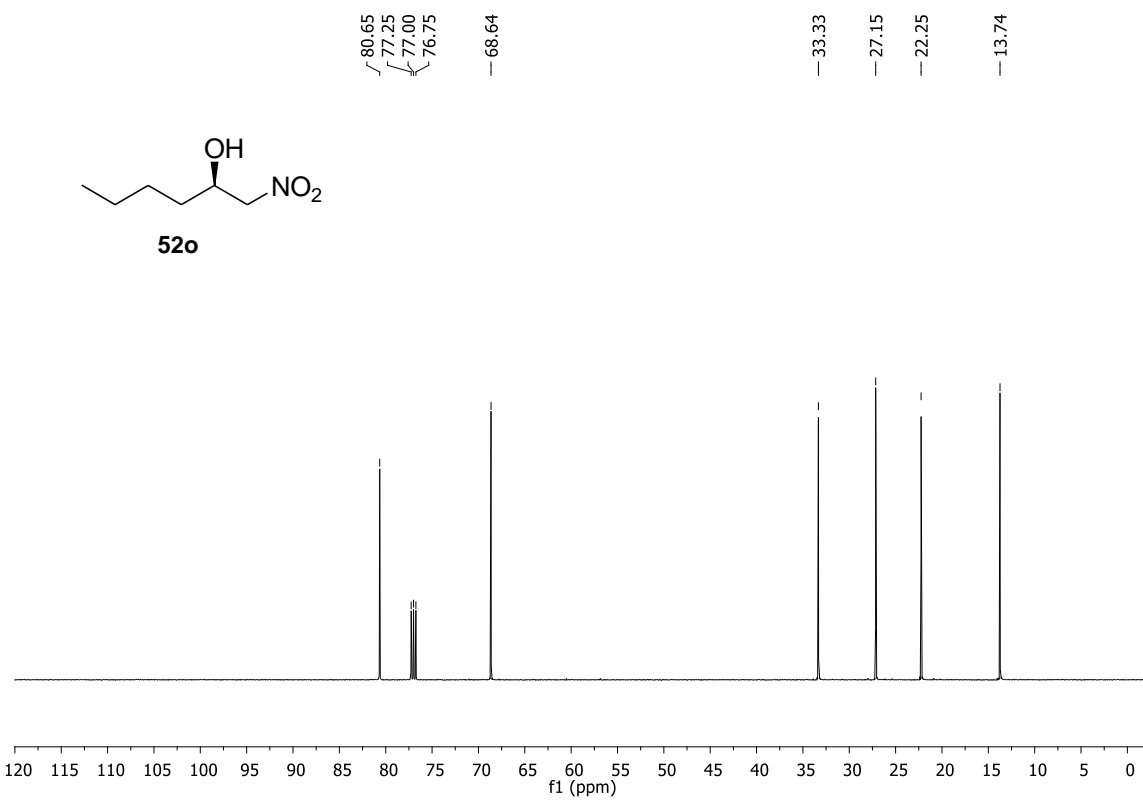
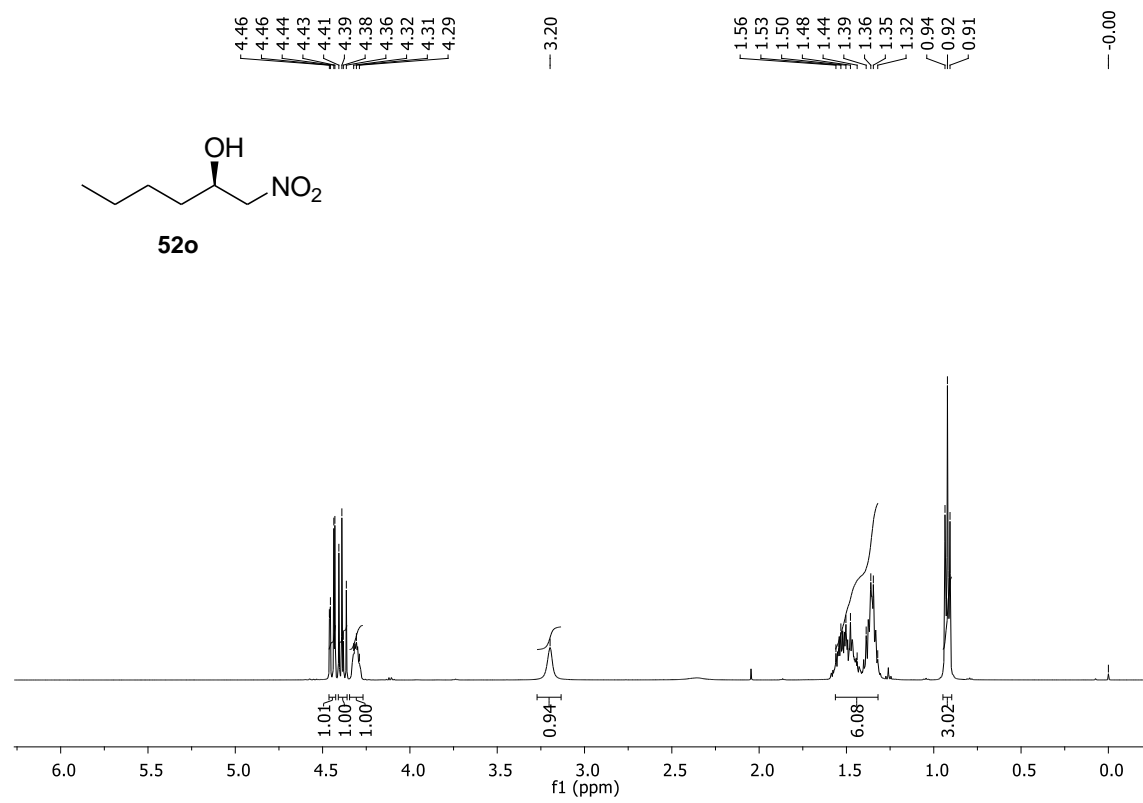


Figure S37. ¹H (500 MHz), ¹³C{¹H} (125 MHz) NMR spectra of **52o** in CDCl₃

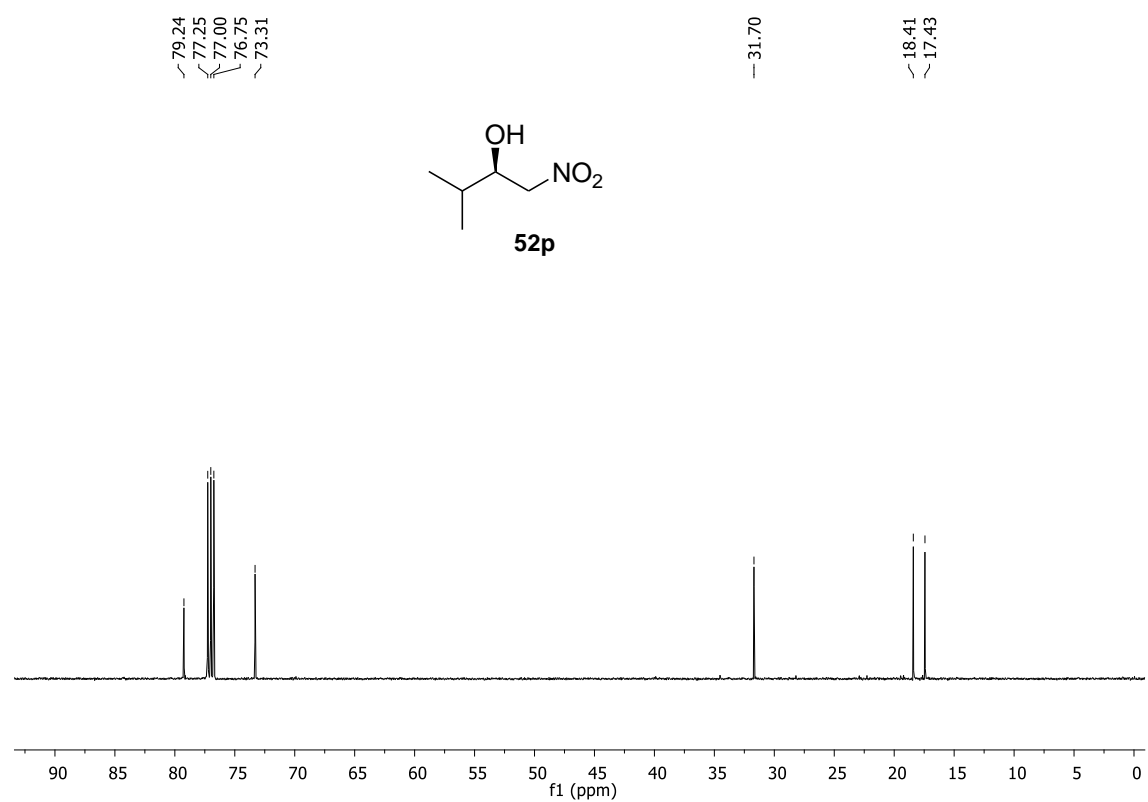
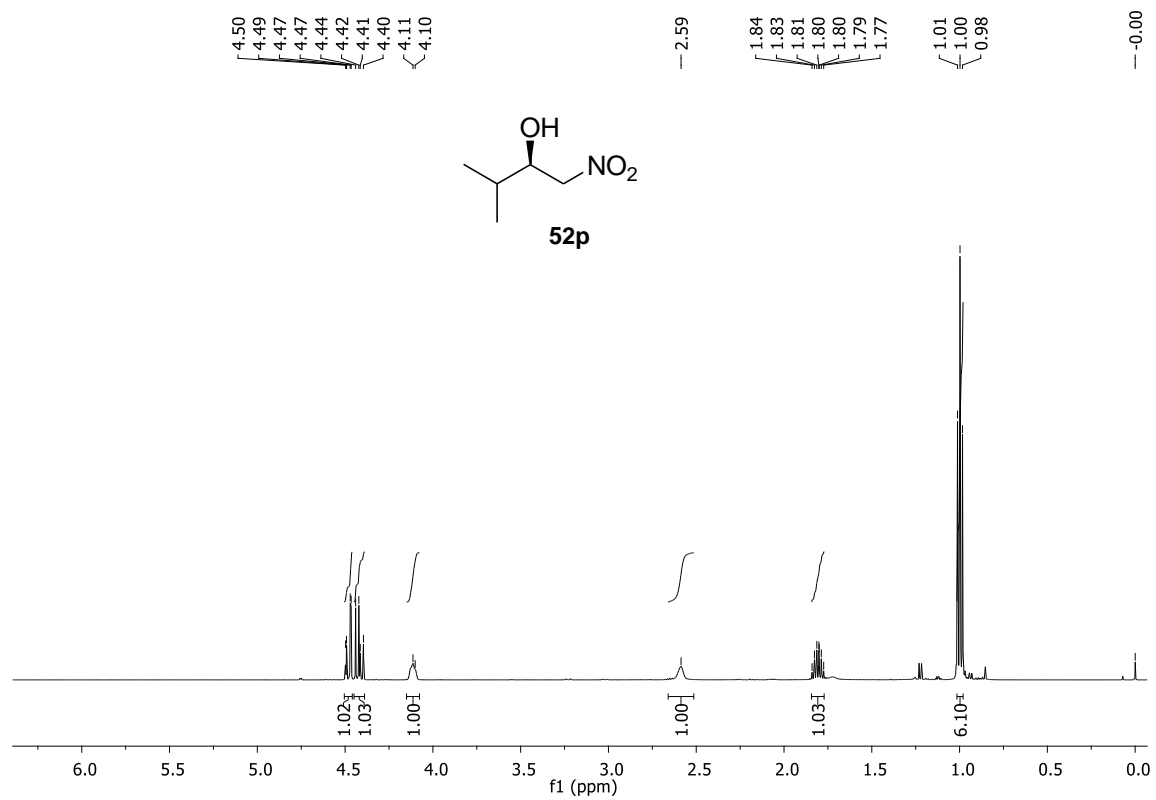


Figure S38. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **52p** in CDCl_3

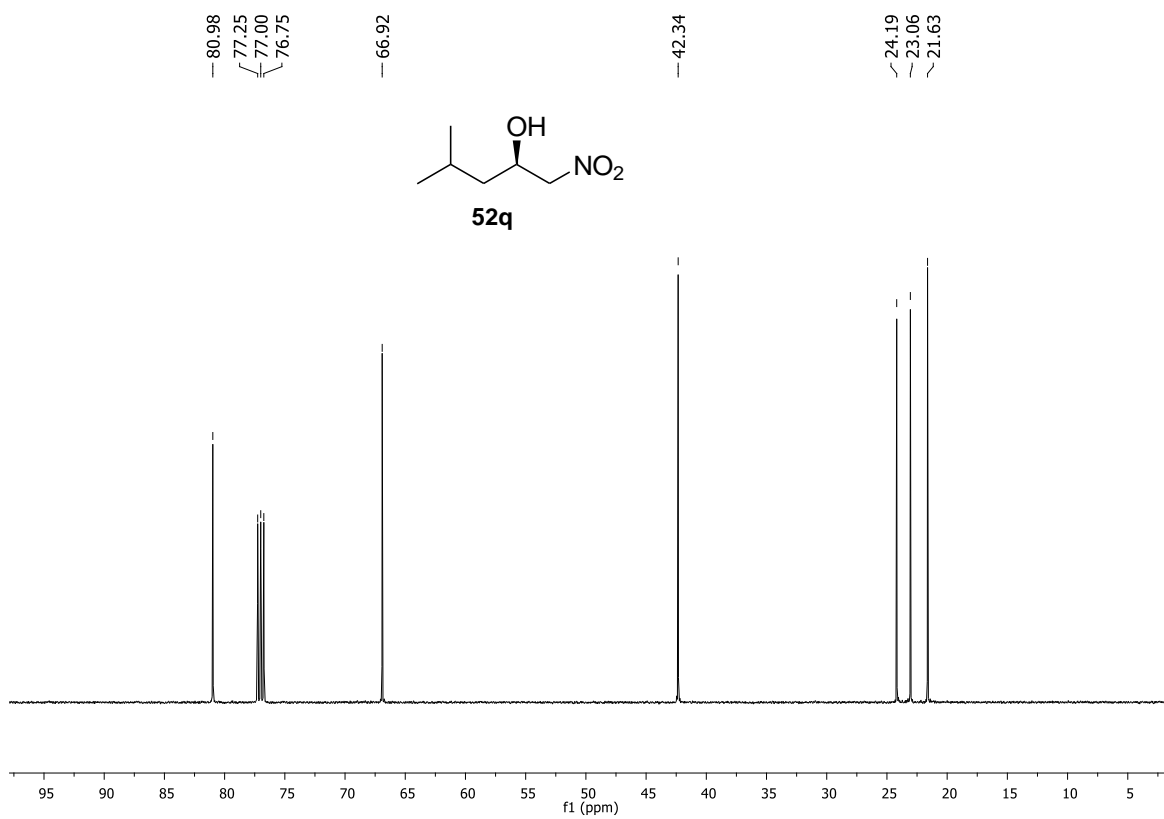
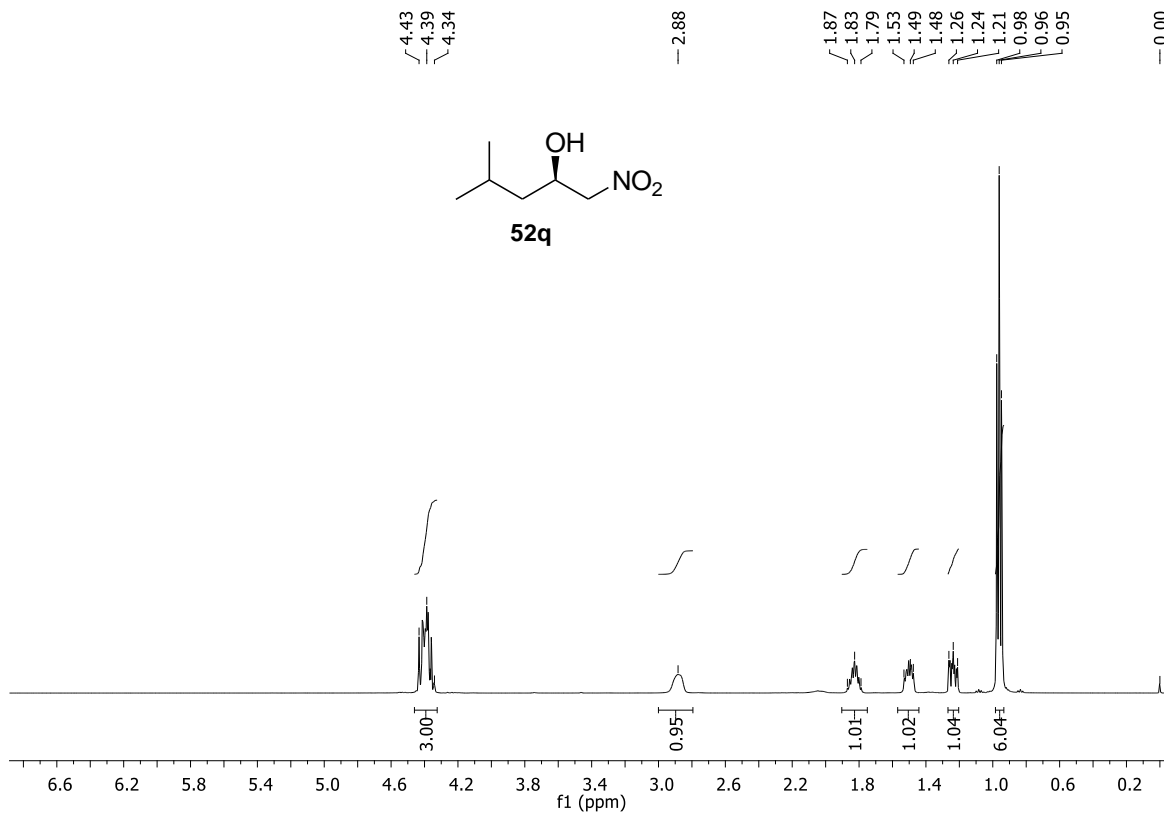


Figure S39. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **52q** in CDCl_3

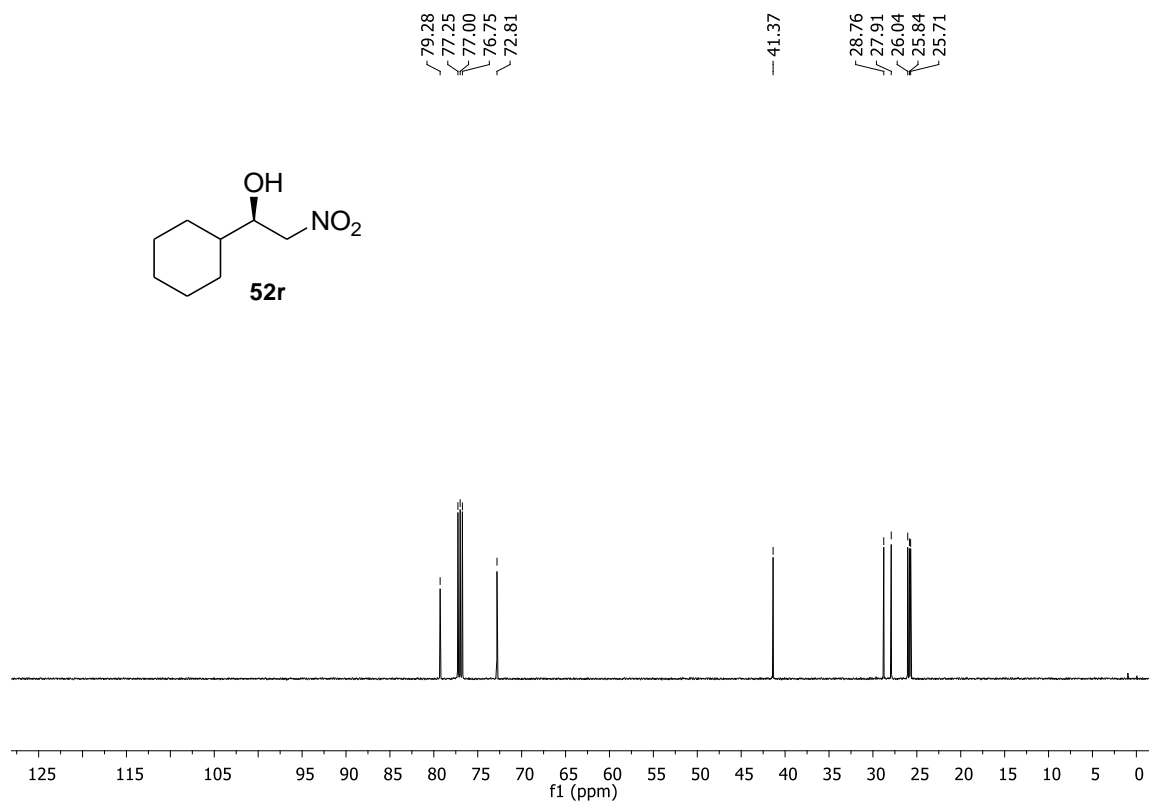
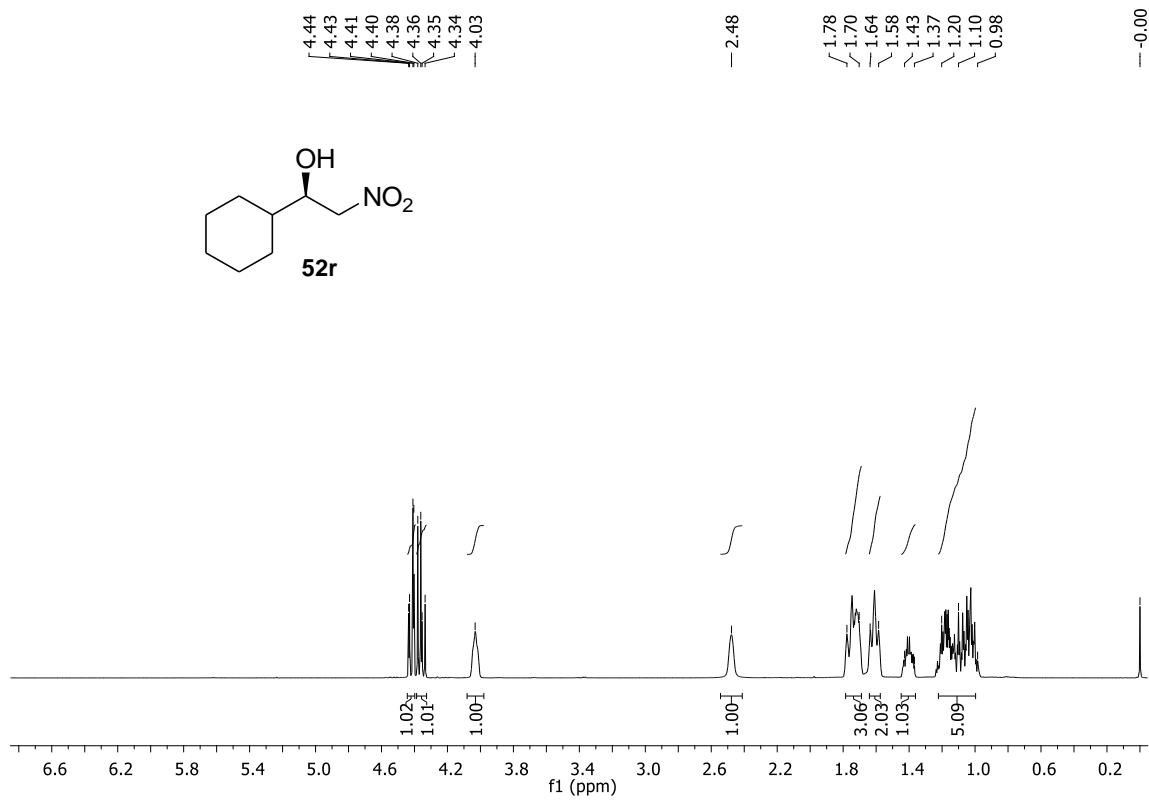


Figure S40. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **52r** in CDCl_3

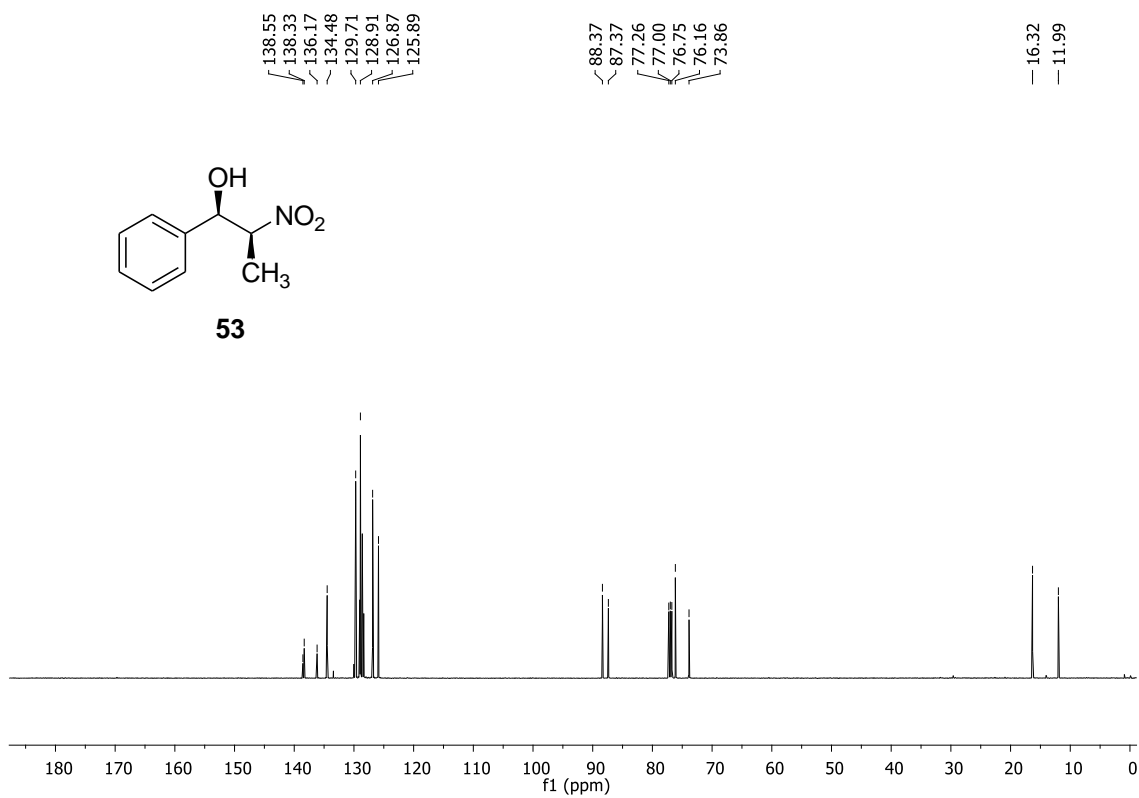
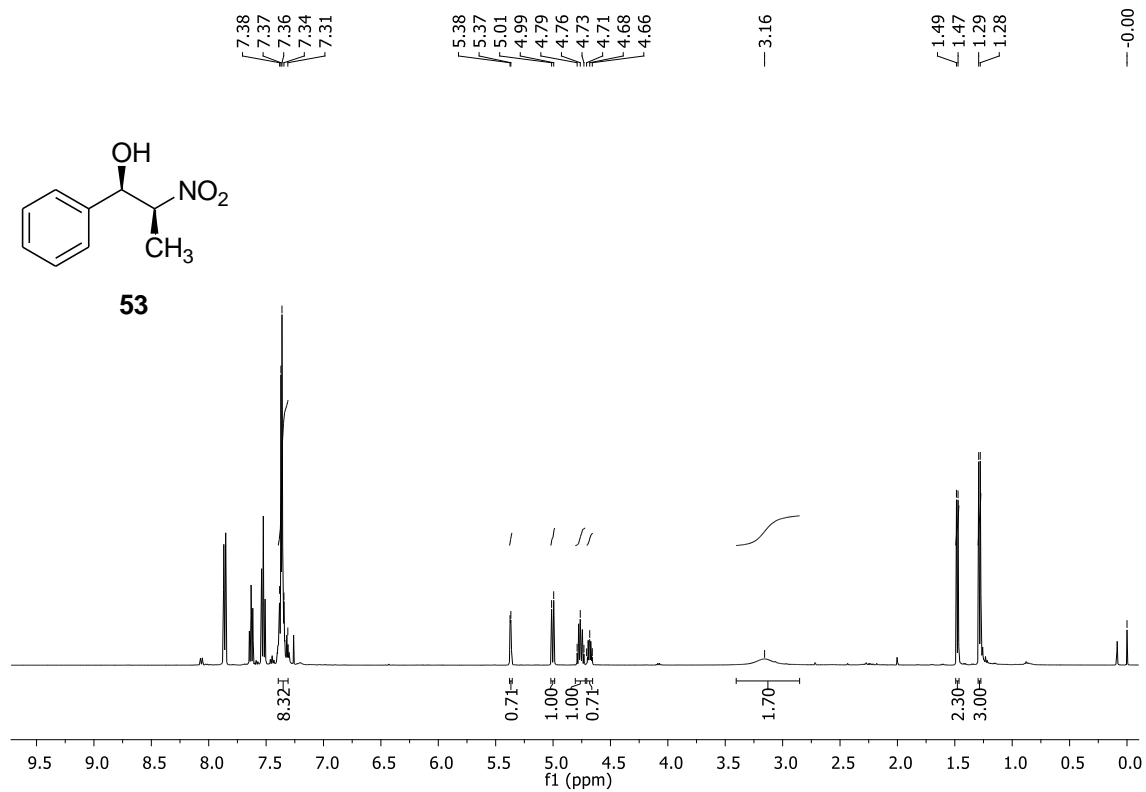
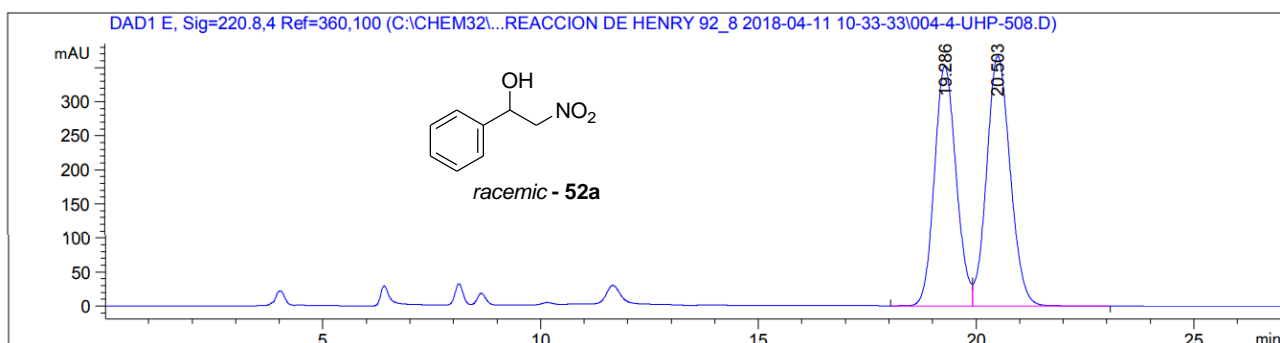


Figure S41. ^1H (500 MHz), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125 MHz) NMR spectra of **53** in CDCl_3

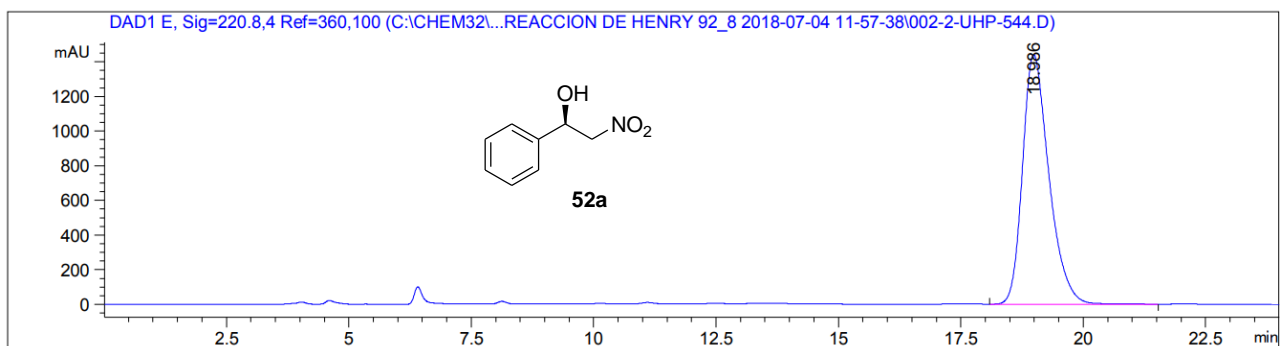
HPLC cromatogramas de los productos de nitroaldol.



Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	19.286	BV	0.5394	1.22182e4	351.58432	46.9499
2	20.503	VB	0.5827	1.38057e4	367.14886	53.0501

Totals : 2.60239e4 718.73318

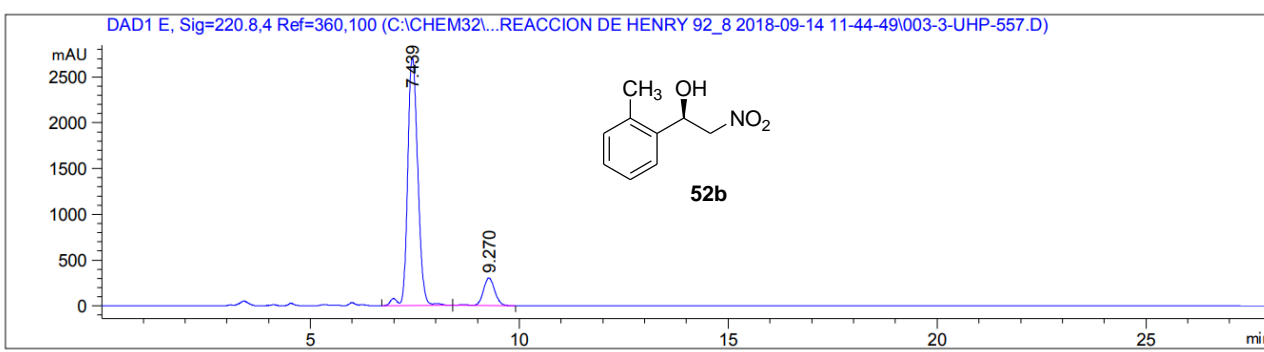


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	18.986	BB	0.5712	5.39950e4	1440.69641	100.0000

Totals : 5.39950e4 1440.69641

Figura S42. HPLC trazas de **52a**

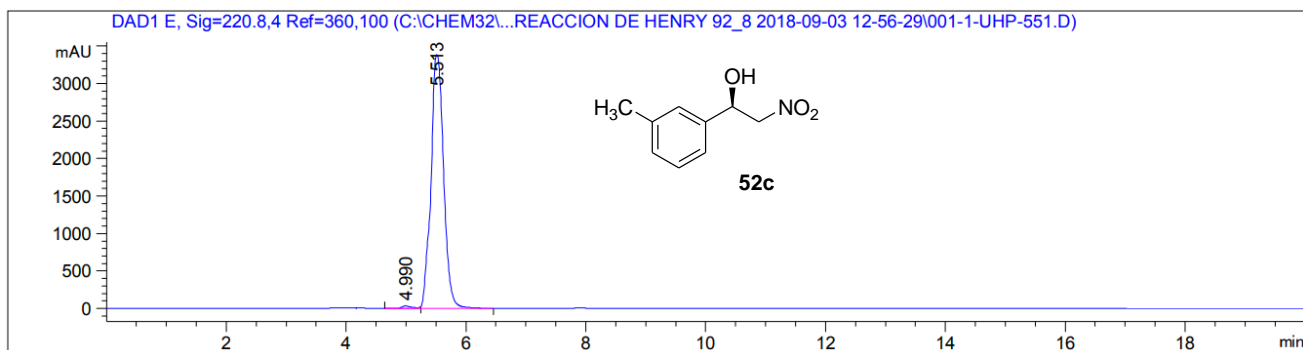


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.439	VV R	0.2587	4.59956e4	2713.48926	88.8083
2	9.270	VB R	0.2911	5796.42725	303.28452	11.1917

Totals : 5.17920e4 3016.77377

Figura S43. HPLC trazas de **52b**

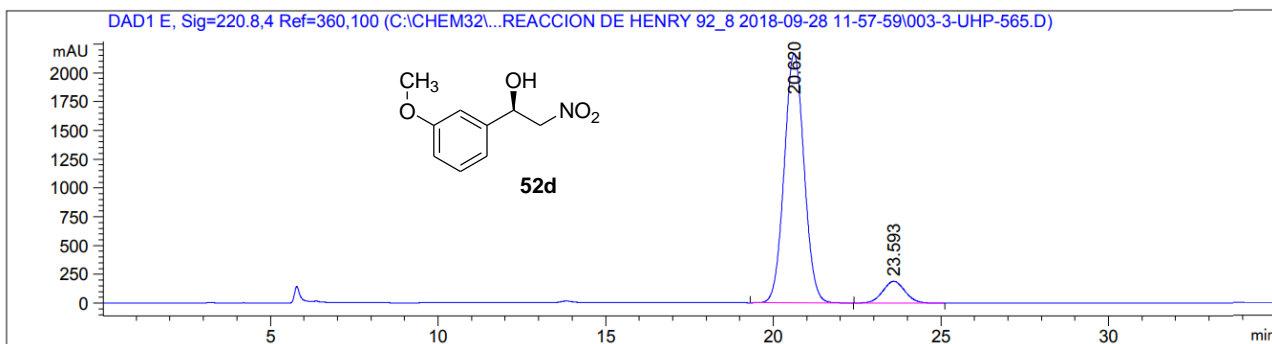


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.990	BV E	0.1676	391.15979	33.64843	0.7822
2	5.513	VB R	0.2229	4.96194e4	3386.65674	99.2178

Totals : 5.00106e4 3420.30516

Figura S44. HPLC trazas de **52c**

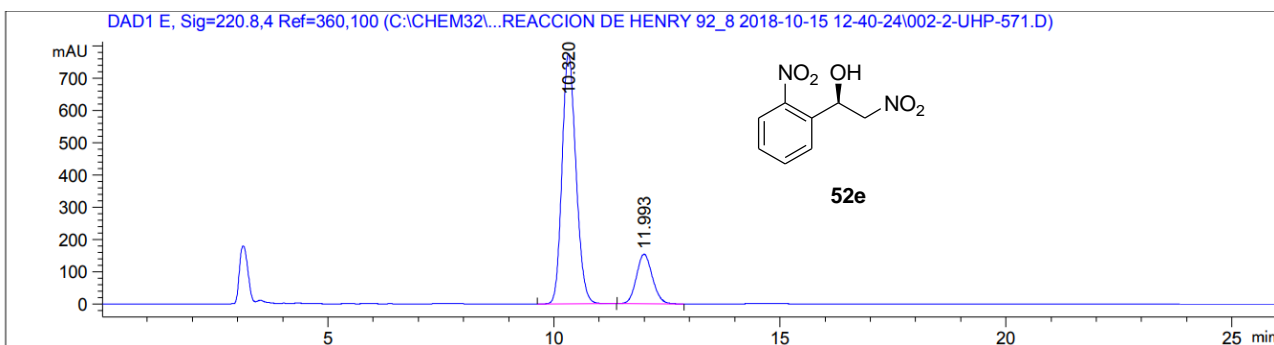


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	20.620	BB	0.6420	8.90669e4	2164.78735	91.1509
2	23.593	BB	0.7121	8646.82715	188.17792	8.8491

Totals : 9.77137e4 2352.96527

Figura S45. HPLC trazas de **52d**

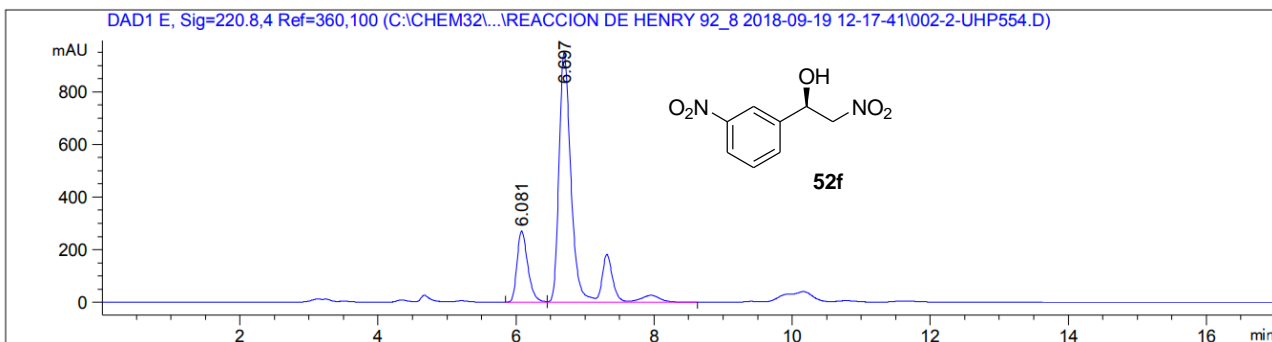


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	10.320	BB	0.3339	1.65691e4	773.63409	81.5634
2	11.993	BB	0.3787	3745.29370	153.49014	18.4366

Totals : 2.03144e4 927.12424

Figura S46. HPLC trazas de **52e**

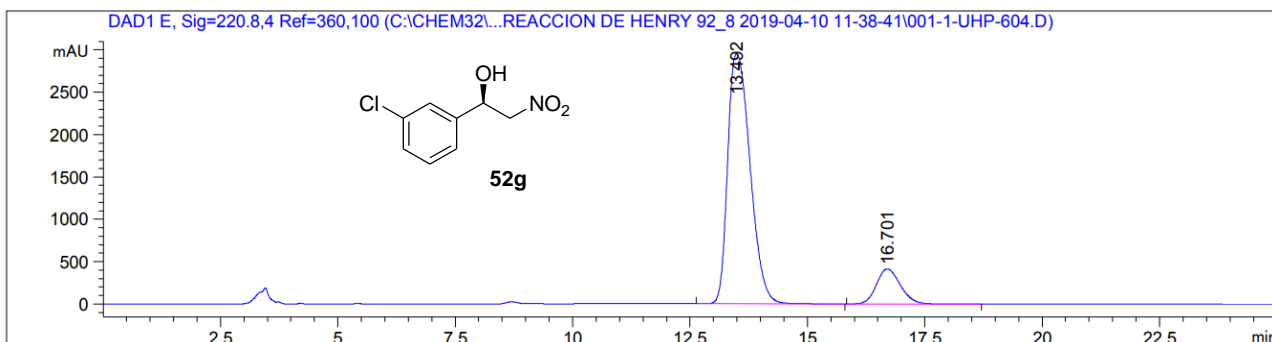


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.081	BV	0.1657	2914.47412	270.55490	17.6221
2	6.697	VV R	0.1829	1.36243e4	948.00897	82.3779

Totals : 1.65388e4 1218.56387

Figura S47. HPLC trazas de **52f**

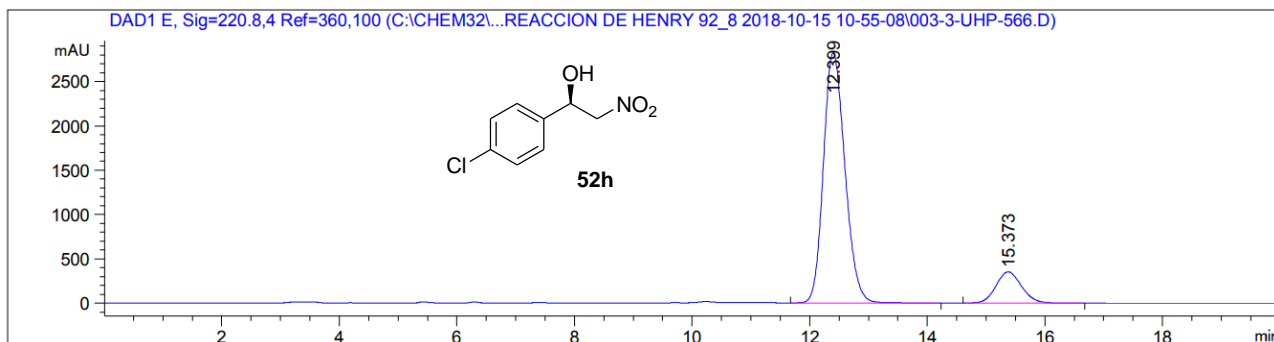


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	13.492	BB	0.5221	9.76286e4	2949.87915	86.9673
2	16.701	BB	0.5459	1.46303e4	414.43411	13.0327

Totals : 1.12259e5 3364.31326

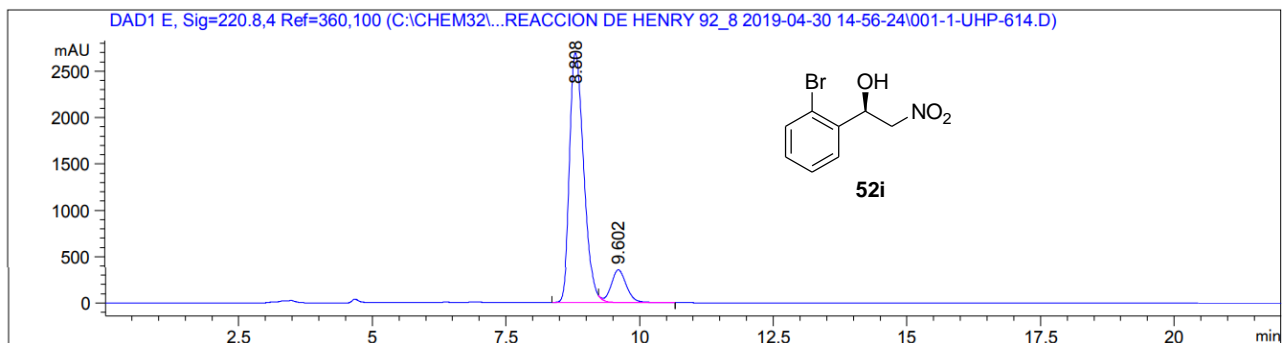
Figura S48. HPLC trazas de **52g**



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	12.399	BB	0.3939	7.15368e4	2820.42773	87.0850
2	15.373	BB	0.4682	1.06092e4	351.42184	12.9150

Totals : 8.21460e4 3171.84958

Figura S49. HPLC trazas de **52h**

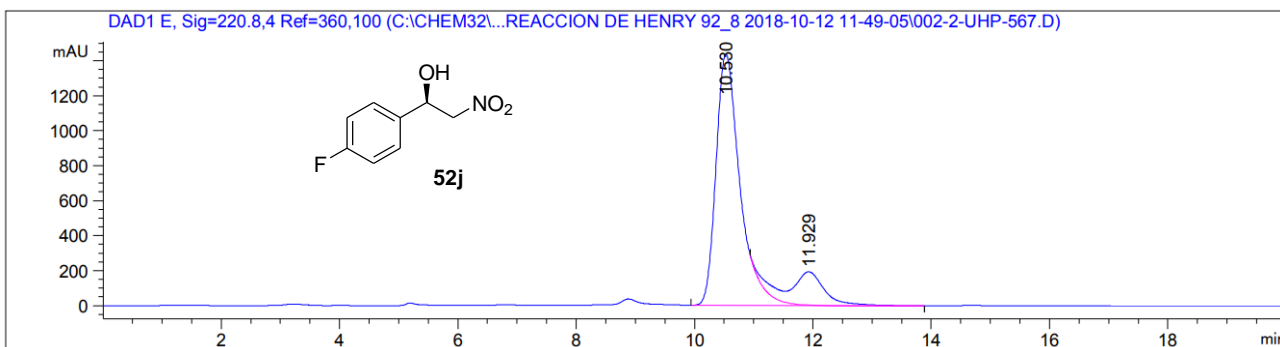


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.808	BV R	0.2897	4.97696e4	2691.94312	87.7634
2	9.602	VB E	0.3038	6939.19971	352.24078	12.2366

Totals : 5.67088e4 3044.18390

Figura S50. HPLC trazas de **52i**

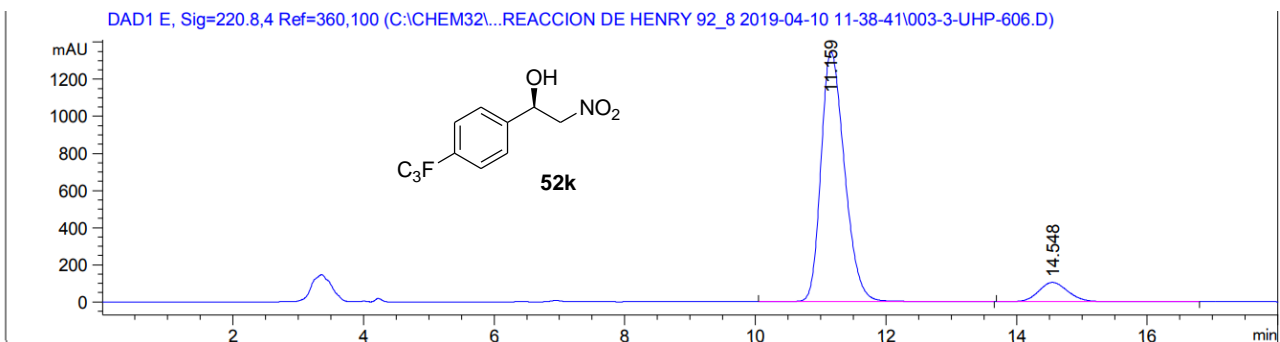


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	10.530	VV R	0.4270	4.07909e4	1437.58167	83.3203
2	11.929	VB E	0.6044	8165.81738	190.39250	16.6797

Totals : 4.89567e4 1627.97417

Figura S51. HPLC trazas de **52j**

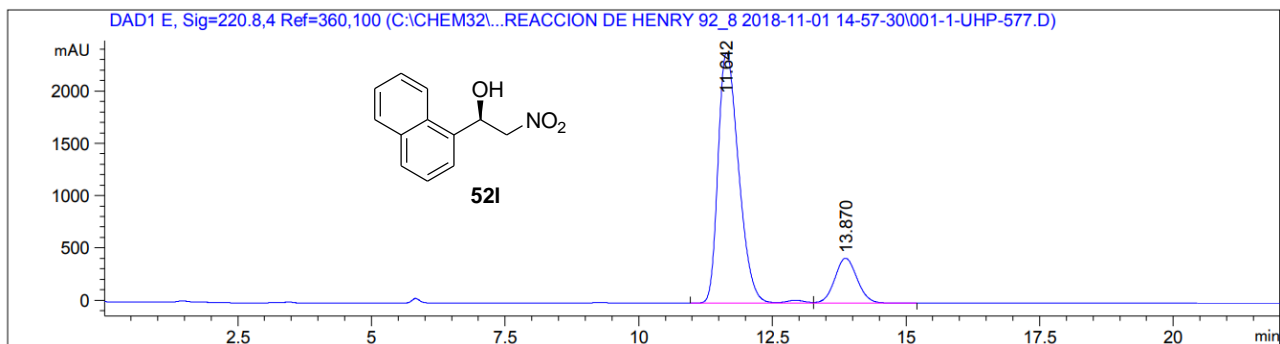


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	11.159	BB	0.3881	3.36678e4	1344.91528	91.2596
2	14.548	BB	0.4805	3224.54565	103.78957	8.7404

Totals : 3.68923e4 1448.70485

Figura S52. HPLC trazas de **3k**

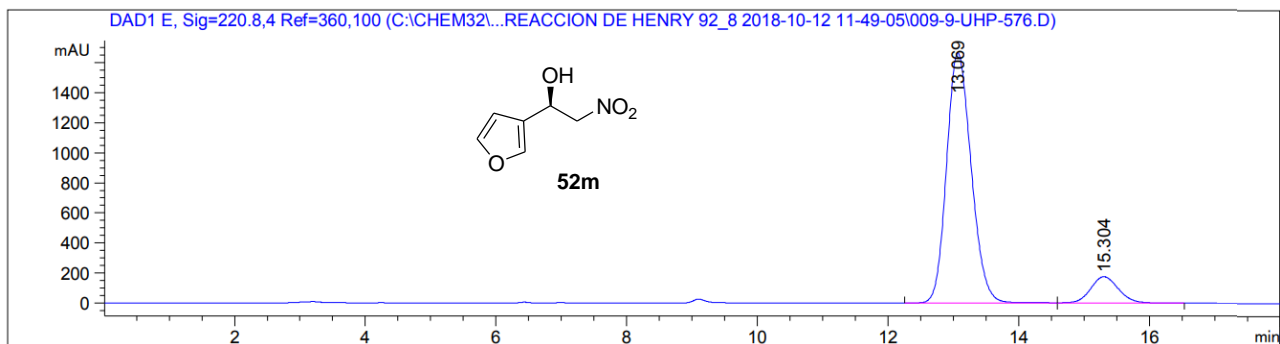


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	11.642	BV R	0.4146	6.44144e4	2394.27026	83.6875
2	13.870	VB	0.4545	1.25558e4	430.20874	16.3125

Totals : 7.69701e4 2824.47900

Figura S53. HPLC trazas de **3l**

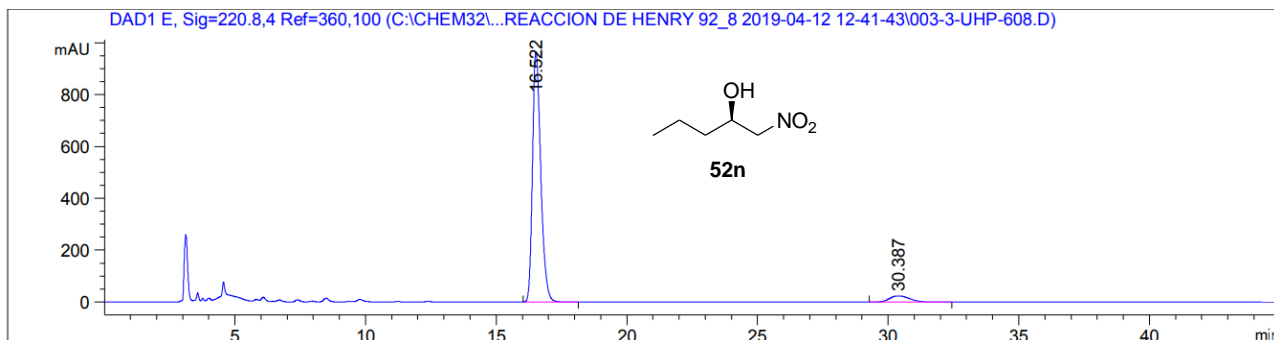


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	13.069	BB	0.4067	4.34551e4	1663.65234	89.5130
2	15.304	BB	0.4544	5091.04834	174.47714	10.4870

Totals : 4.85461e4 1838.12949

Figura S54. HPLC trazas de **52m**

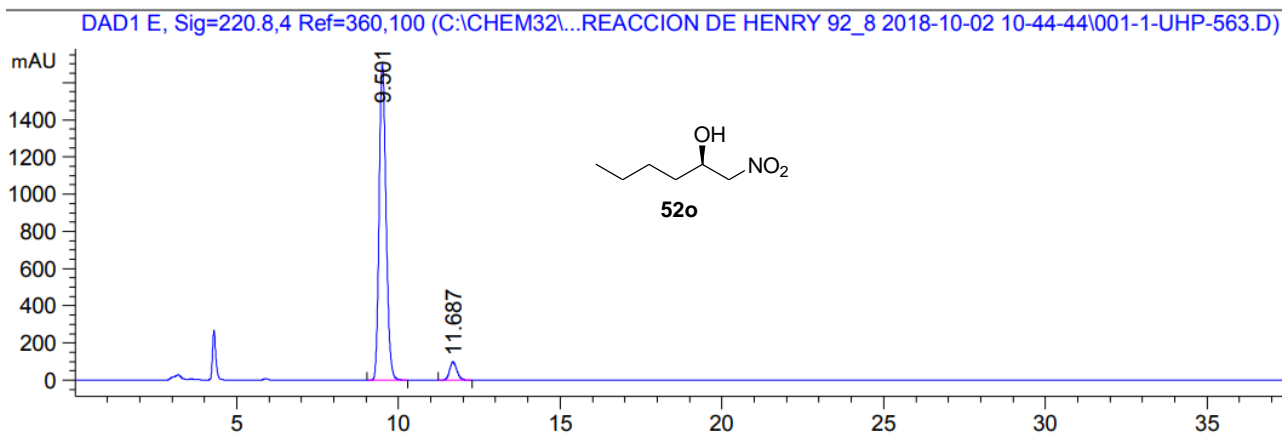


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.522	BB	0.3386	2.12091e4	964.38116	94.5398
2	30.387	BB	0.8347	1224.95264	23.63378	5.4602

Totals : 2.24340e4 988.01495

Figura S55. HPLC trazas de **52n**

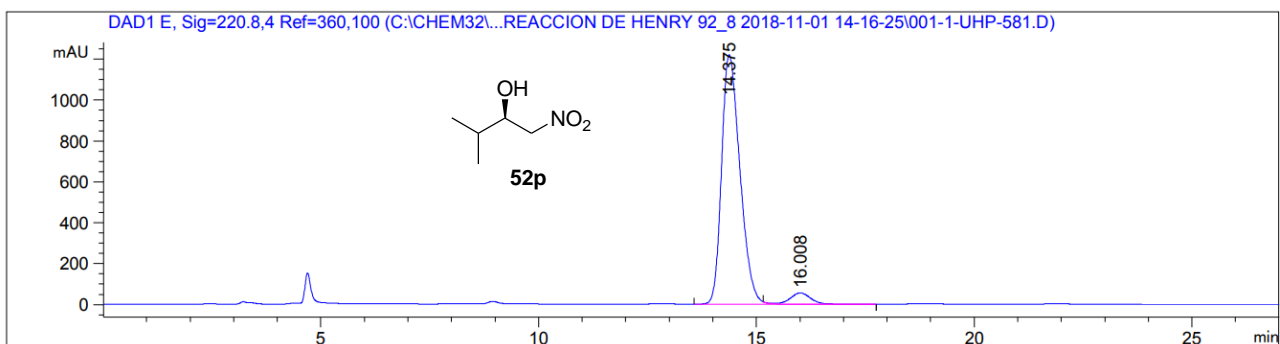


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.501	BB	0.2317	2.52848e4	1697.98767	94.2587
2	11.687	BB	0.2407	1540.08167	98.35521	5.7413

Totals : 2.68248e4 1796.34288

Figura S56. HPLC trazas de **52o**

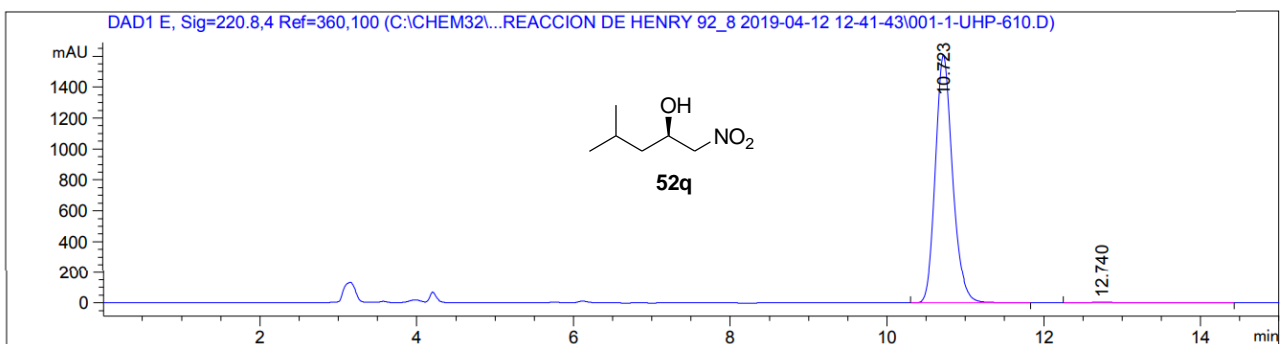


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	14.375	BV R	0.4486	3.56175e4	1219.88220	95.2539
2	16.008	VB E	0.4953	1774.68945	54.87624	4.7461

Totals : 3.73922e4 1274.75844

Figura S57. HPLC trazas de **52p**

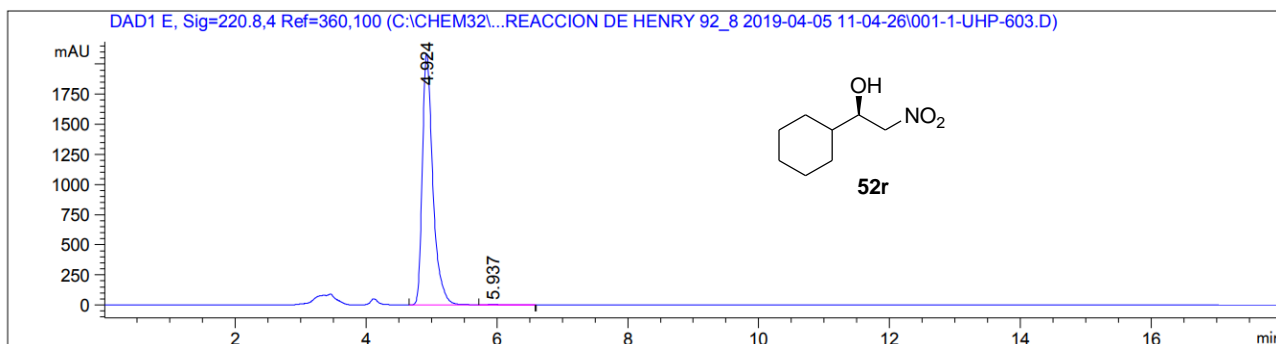


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	10.723	BB	0.2346	2.46417e4	1609.61365	99.5867
2	12.740	BB	0.4422	102.26823	3.24065	0.4133

Totals : 2.47440e4 1612.85430

Figura S58. HPLC trazas de **52q**

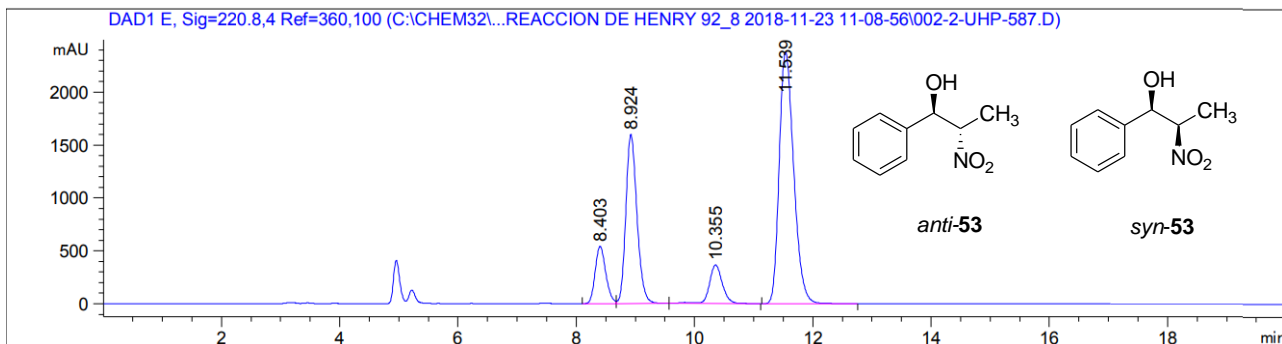


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.924	BV R	0.1708	2.33644e4	2084.04346	99.8077
2	5.937	VB E	0.1500	45.00867	4.52501	0.1923

Totals : 2.34094e4 2088.56847

Figura S59. HPLC trazas de **52r**



Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

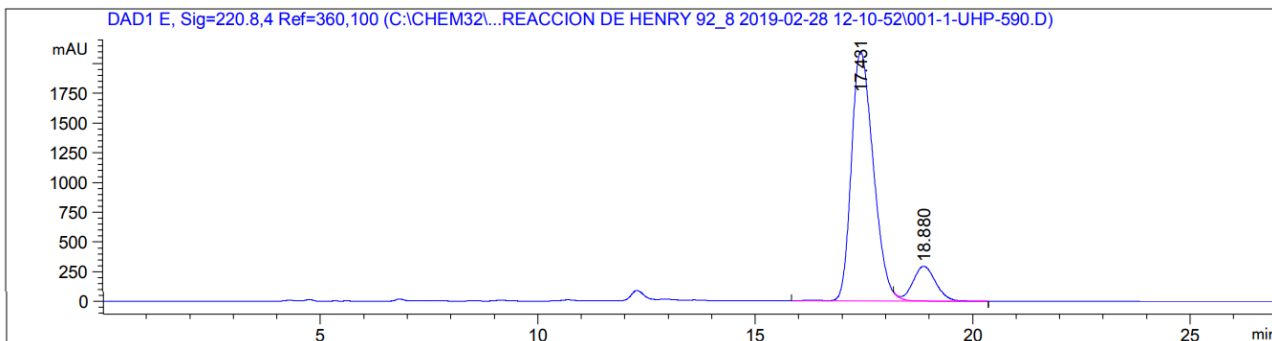
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.403	BV	0.1919	6797.00635	543.64453	9.2094
2	8.924	VB	0.2026	2.09309e4	1600.09888	28.3597
3	10.355	VB R	0.2314	5612.46631	367.16782	7.6044
4	11.539	BB	0.2644	4.04647e4	2379.53833	54.8264

Totals : 7.38051e4 4890.44955

Figure S60. HPLC trazas de **53**

HPLC cromatogramas de los productos de nitroaldol empleando los complejos quirales (*S,S*)-51i y (*S,R*)-51i para la reacción entre benzaldehído y nitrometano.

➤ Empleando el complejo quiral: (***S,S***)-51i/Cu(OAc)₂.H₂O



Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	17.431	VV R	0.5480	7.38216e4	2096.57690	87.5628
2	18.880	VB E	0.5566	1.04854e4	292.26096	12.4372

Totals : 8.43070e4 2388.83786

➤ Empleando el complejo quiral: (***S,R***)-51i/Cu(OAc)₂.H₂O



Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

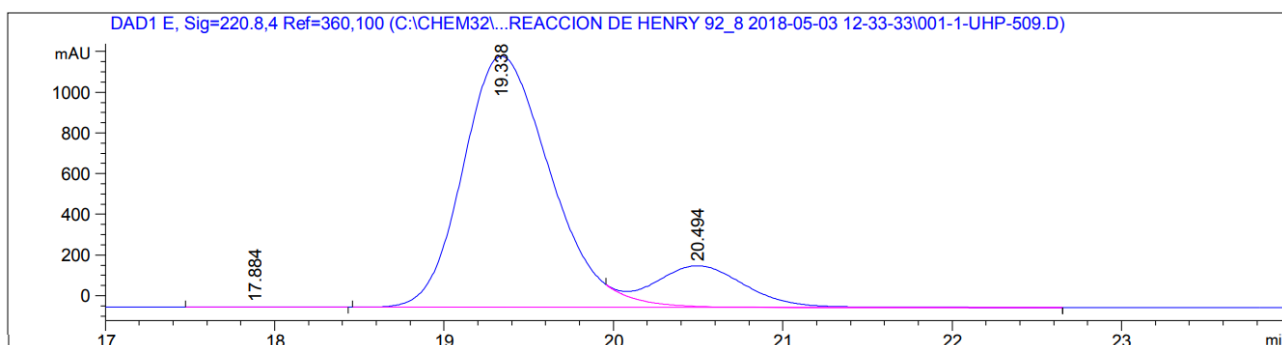
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	23.758	BV R	0.6500	5.21021e4	1230.43542	93.6790
2	25.703	VBAE	0.6736	3515.62134	80.79727	6.3210

Totals : 5.56177e4 1311.23270

EFFECTO NO LINEAL UTILIZANDO 51e/Cu(OAc)₂.H₂O, (S,S)51e/Cu(OAc)₂.H₂O Y (S,R)51e/Cu(OAc)₂.H₂O.

Cromatogramas de HPLC para los productos de nitroaldol empleando los complejos quirales 51e/Cu(OAc)₂.H₂O, (S,S)51e/Cu(OAc)₂.H₂O y (S,R)51e/Cu(OAc)₂.H₂O para la reacción entre benzaldehído y nitrometano.

➤ Empleando el complejo quiral: 51e/Cu(OAc)₂.H₂O

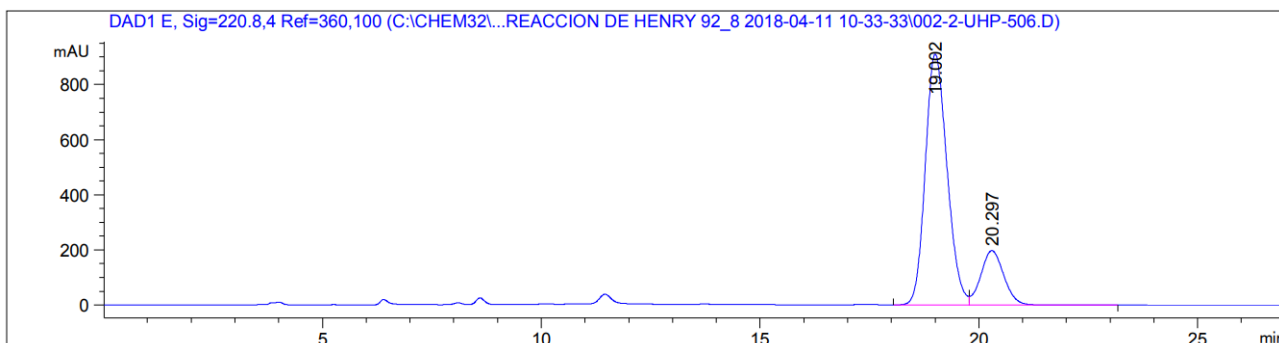


Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	19.338	BV R	0.5416	2992.82935	85.65854	86.8946
2	20.494	VB E	0.5436	451.37570	12.85811	13.1054

Totals : 3444.20505 98.51665

➤ Empleando el complejo quiral: **(S,S)51e/Cu(OAc)₂.H₂O**

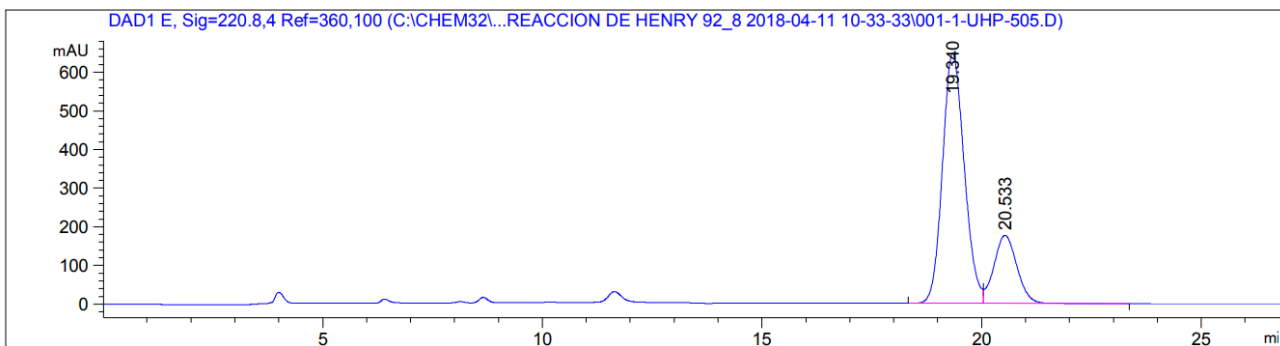


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	19.002	BV	0.5369	3.14428e4	910.49634	81.3965
2	20.297	VB	0.5632	7186.38916	197.16132	18.6035

Totals : 3.86292e4 1107.65765

➤ Empleando el complejo quiral: **(S,R)51e/Cu(OAc)₂.H₂O**

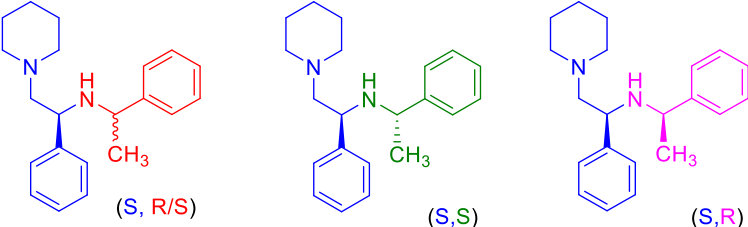


Signal 5: DAD1 E, Sig=220.8,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	19.340	BV	0.5359	2.22992e4	647.30316	77.6958
2	20.533	VB	0.5605	6401.46094	175.93613	22.3042

Totals : 2.87007e4 823.23929

Table S1. Efecto no lineal para la reacción asimétrica de Henry con el complejo **51e**/Cu(OAc)₂·H₂O.

							
Exp.	aldehido	Rdto. %	ee%	Rdto. %	ee%	Rdto. %	ee%
1	Benzaldehido	94	74	95	63	93	55
^a Las reacciones se llevaron a cabo con benzaldehído (0,5 mmol), nitrometano (5,0 mmol), en terc-butanol a 25 ° C durante 24 h. ^b Rendimientos aislados. ^c Los valores de ee se determinaron por HPLC usando una columna Chiralcel OD.							

Copia del espectro de HRMS-FAB M/Z: $[M+2H]^+$ para el complejo 51i/Cu(OAc)₂.

Análisis por HRMS del complejo 51j/Cu(OAc)₂.H₂O. El ligante **51i** (0.5 mg, 1.3945 mmol) y Cu(OAc)₂ H₂O (0.2784 mg, 1.3945 mmol) se añadieron a un tubo de ensayo que contenía i-PrOH (1 ml) y se agitó durante 24 ha temperatura ambiente para generar el catalizador. La mezcla se diluyó y analizó directamente por HRMS-FAB.

```
[ Elemental Composition ]
Data : Dr-Jorge-Juarez-P-005           Date : 26-Mar-2019 14:05
Sample: UHP-701_540_466
Note : Ana Line García Torres
Inlet : Direct                         Ion Mode : FAB+
RT : 1.16 min                          Scan#: 80
Elements : C 40/1, H 40/0, N 2/2, O 4/1, Cu 1/1
Mass Tolerance      : 1000ppm, 3mmu if m/z < 3, 50mmu if m/z > 50
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 12.0
```

Observed m/z	Int%	Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	N	O	Cu
542.2208	100.0	542.2206	+0.4 / +0.2	11.5	29	38	2	4	1

