



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

ESTUDIO DE ORGANOCATALIZADORES BIFUNCIONALES CON GRUPOS  
BENCÍCLICOS Y SU APLICACIÓN EN LA SÍNTESIS DE CARBOCICLOS DE 5 MIEMBROS  
POR REACCIONES SECUENCIALES

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. HOWARD YOAV DÍAZ SALAZAR

TUTOR: DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ  
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2021.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**ESTUDIO DE ORGANOCATALIZADORES BIFUNCIONALES CON  
GRUPOS BENCÍLICOS Y SU APLICACIÓN EN LA SÍNTESIS DE  
CARBOCICLOS DE 5 MIEMBROS POR REACCIONES SECUENCIALES**

**TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**DOCTOR EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A**

**M. en C. HOWARD YOAV DÍAZ SALAZAR**

**TUTOR: DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ  
INSTITUTO DE QUÍMICA**



Ciudad de México, agosto de 2021.

# CONTENIDO

---

Honorable Jurado	I
Publicación y presentaciones	II
Agradecimientos	III
Abreviaturas y acrónimos	IV
Resumen	1
Abstract	3
Introducción	5
<b>CAPÍTULO I: ESCUARAMIDAS BIFUNCIONALES CON GRUPOS BENCÍLICOS</b>	<b>7</b>
<b>1 Antecedentes</b>	<b>8</b>
1.1 Desarrollo de la organocatálisis	8
1.2 Modos de activación en organocatálisis	9
1.2.1 Organocatálisis por enlaces de hidrógeno	11
1.2.2 Organocatálisis bifuncional	13
1.3 Interacciones secundarias en organocatálisis asimétrica	17
1.3.1 Efectos estéricos	18
1.3.2 Interacciones $\pi$	20
1.4 Relaciones cuantitativas estructura-selectividad	23
1.4.1 Modelos de regresión lineal univariable	23
1.4.2 Modelos de regresión lineal multivariable	25
1.5 Interacciones $\text{CH}\cdots\pi$ en organocatálisis bifuncional: Hacia la formulación de la hipótesis	27
<b>2 Hipótesis y objetivos</b>	<b>29</b>
2.1 Hipótesis	29
2.2 Objetivo general	29
2.2.1 Objetivos particulares	29
<b>3 Resultados y Discusión</b>	<b>30</b>
3.1 Síntesis de organocatalizadores bifuncionales	30
3.2 Síntesis de sustratos para reacciones organocatalíticas	31
3.2.1 Síntesis de nitroalquenos	31
3.2.2 Síntesis de $\beta$ -cetoamidas	32
3.3 Adición de Michael catalizada por escuaramidas bifuncionales	32
3.3.1 Evaluación catalítica de las escuaramidas bifuncionales	32
3.3.2 Alcance de la adición de Michael catalizada por la escuaramida <b>80a</b>	34
3.3.3 Estudios cinéticos	38
3.4 Estudio teórico de la adición de Michael promovida por escuaramidas	39
3.4.1 Desarrollo de un modelo de regresión lineal multivariable	40
3.4.2 Análisis de los estados de transición diastereoisoméricos	47
3.4.3 Análisis topológico de la densidad electrónica de los estados de transición diastereoméricos asociados al organocatalizador <b>80a</b>	51
<b>4 Conclusiones</b>	<b>54</b>
<b>5 Parte experimental</b>	<b>55</b>

5.1	Consideraciones generales	55
5.2	Síntesis de organocatalizadores bifuncionales	55
5.3	Síntesis de sustratos para reacciones organocatalíticas	60
5.3.1	Síntesis de nitroalquenos	60
5.3.2	Síntesis de $\beta$ -cetoamidas	63
5.4	Adición organocatalítica de Michael	63
<b>6</b>	<b>Parte computacional</b>	<b>70</b>
<b>CAPÍTULO II: HACIA LA SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE CARBOCICLOS DE CINCO MIEMBROS POR REACCIONES SECUENCIALES ORGANOCATÁLISIS-ACTIVACIÓN CON METALES</b>		<b>71</b>
<b>1</b>	<b>Antecedentes</b>	<b>72</b>
1.1	Arilación diastereoselectiva de enlaces C–H	72
1.1.1	El concepto de grupos directores en activación C–H	72
1.1.2	Activación y funcionalización de enlaces C(sp <sup>3</sup> )–H	73
1.1.3	Arilación estereoselectiva de enlaces $\beta$ -C(sp <sup>3</sup> )–H de quinolinamidas	75
1.2	Reacciones radicalarias sobre compuestos 1,3-dicarbonílicos	76
<b>2</b>	<b>Hipótesis y objetivos</b>	<b>79</b>
2.1	Hipótesis	79
2.2	Objetivo general	79
2.2.1	Objetivos particulares	79
<b>3</b>	<b>Resultados y discusión</b>	<b>80</b>
3.1	Funcionalización C–H de aductos de Michael que contienen quinolinamida como grupo director	80
3.1.1	Propuesta sintética	80
3.1.2	Funcionalización asimétrica de carbociclos de 5 miembros	80
3.2	Ciclación radicalaria de aductos de Michael	82
3.2.1	Propuesta sintética	82
3.2.2	Síntesis de 2-alqueni- $\beta$ -nitroestirenos	83
3.2.3	Hacia la síntesis de carbociclos de cinco miembros mediante reacciones radicalarias	84
<b>4</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>87</b>
<b>5</b>	<b>Parte experimental</b>	<b>88</b>
5.1	Consideraciones generales	88
5.2	Funcionalización CH de aductos de Michael derivados de quinolinamida	88
5.3	Ciclación radicalaria de aductos de Michael	89
<b>CAPÍTULO III: SÍNTESIS DE MOLÉCULAS POLICÍCLICAS MEDIANTE UNA CASCADA IÓNICA</b>		<b>94</b>
<b>1</b>	<b>Antecedentes</b>	<b>95</b>
1.1	Adición de nucleófilos centrados en carbono sobre alquinos inactivados	95
1.1.1	Activación de enoles con bases de Brønsted	96
1.1.2	Activación de alquinos con metales de transición	98
1.2	Reactividad de nitrocompuestos alifáticos	100
1.2.1	Adición nucleofílica de nitronatos	100
1.2.2	El nitro como grupo saliente	101
1.3	Reacciones en cascada	103

1.4	Importancia de los nucleos de indano/indeno y dihidrofurano	105
<b>2</b>	<b>Hipótesis y objetivos</b>	107
2.1	Hipótesis	107
2.2	Objetivo general	107
2.2.1	Objetivos particulares	107
<b>3</b>	<b>Resultados y discusión</b>	108
3.1	Propuesta sintética	108
3.2	Síntesis de 2-alquini- $\beta$ -nitroestirenos	109
3.3	Desarrollo de la reacción en cascada	110
3.4	Estudio teórico de la reactividad y propuesta mecanística de la reacción en cascada	118
3.4.1	Reactividad de los sustratos	118
3.4.2	Estudio teórico del mecanismo de reacción	119
<b>4</b>	<b>Conclusiones</b>	122
<b>5</b>	<b>Parte experimental</b>	123
5.1	Consideraciones generales	123
5.2	Síntesis de 2-alquini- $\beta$ -nitroestirenos	123
5.3	Reacción en cascada para la síntesis de compuestos policíclicos	127
5.4	síntesis asimétrica de compuestos policíclicos	131
5.5	Activación de alquinos con metales de transición	132
<b>6</b>	<b>Parte computacional</b>	133
<b>ANEXOS</b>		134
<b>1</b>	<b>Publicación</b>	135
<b>2</b>	<b>Espectros RMN</b>	148
<b>3</b>	<b>Cromatogramas HPLC</b>	249

## HONORABLE JURADO

---

Presidente	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Gustavo Ávila Zárraga	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Alejandro Cordero Vargas	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. David Cruz Cruz	Universidad de Guanajuato
Secretario	Dr. Arturo Jiménez Sánchez	Instituto de Química, UNAM

El presente proyecto de investigación se desarrolló en el laboratorio 1–2 perteneciente al departamento de Química Orgánica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la asesoría del Dr. Marcos Hernández Rodríguez, con el apoyo económico de los proyectos CONACyT Ciencia Básica (254014) y DGAPA–UNAM (IN207318 y IN206621), así como con el tiempo de supercómputo asignado por parte de la Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación DGTIC–UNAM (LANCAD–UNAM–DGTIC–252). El sustentante agradece por la beca doctoral (número de becario: 576662) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).



---

Dr. Marcos Hernández Rodríguez  
**Tutor**



---

M. en C. Howard Yoav Díaz Salazar  
**Sustentante**

## PUBLICACIÓN Y PRESENTACIONES

---

Parte de los resultados obtenidos durante la elaboración de este proyecto han sido documentados en el siguiente manuscrito:

- **Díaz-Salazar, H.**; Jiménez, E. I.; Vallejo Narváez, W. E.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. Bifunctional squaramides with benzyl-like fragments: analysis of  $CH\cdots\pi$  interactions by a multivariate linear regression model and quantum chemical topology. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 3217–3227. DOI: 10.1039/d0qo01610a (Este artículo fue seleccionado para la portada de la revista).

Así mismo, los resultados más relevantes de este trabajo han sido divulgados en los siguientes eventos:

- **Howard Díaz-Salazar**, Marcos Hernández-Rodríguez. “*Transition-metal-free cascade reactions of 2-alkynyl- $\beta$ -nitrostyrenes to afford polycyclic compounds*”, Simposio virtual del Instituto de Química 2020, Ciudad Universitaria, CDMX., 4 de diciembre de **2020**. Segundo lugar por mejor cartel en la categoría de química orgánica.
- **Howard Díaz-Salazar**, Marcos Hernández-Rodríguez. “*Bifunctional squaramides with benzyl-like fragments: relevance of  $CH\cdots\pi$  interactions in asymmetric catalysis (poster)*”, #LatinXChemTwitter Conference 2020, 7 de septiembre de **2020**.
- **Howard Díaz-Salazar**, Marcos Hernández-Rodríguez. “*Evaluation of benzyl squaramides in bifunctional organocatalysts: the role of the  $CH\cdots\pi$  interactions in the enantioselectivity (poster)*”, Fourth Iberoamerican Symposium on Organic Chemistry (SIBEAQO-IV), Cayo Santa Maria, Cuba, del 4 al 8 de diciembre de **2019**. Segundo lugar por mejor cartel.
- **Howard Díaz-Salazar**, Marcos Hernández-Rodríguez. “*Evaluación de interacciones  $CH\cdots\pi$  en el diseño de organocatalizadores bifuncionales (modalidad plática)*”, XVIII Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica, del 24 al 26 de octubre de **2019**.
- **Howard Díaz-Salazar**, Marcos Hernández-Rodríguez. “*Evaluación catalítica de bencil escuaramidas en la adición de Michael: interacciones  $CH\cdots\pi$  como factor clave en la enantioselectividad (modalidad cartel)*”, 54° Congreso Mexicano de Química, del 30 de septiembre al 3 de octubre de **2019**.
- **Howard Díaz-Salazar**, Marcos Hernández-Rodríguez. “*Multivariate linear regression model to evaluate  $CH\cdots\pi$  interactions in bifunctional catalysts design (poster)*”, Simposio Internacional de “Química y Materiales en el Siglo XXI” Future of Science 2019, Ciudad Universitaria, CDMX., 7 y 8 de octubre de **2019**.
- **Howard Díaz-Salazar**, Marcos Hernández-Rodríguez. “*Multivariate linear regression model to evaluate  $CH\cdots\pi$  interactions in bifunctional catalysts design (poster)*”, Simposio Interno del Instituto de Química 2019, Ciudad Universitaria, CDMX., del 19 al 21 de junio de **2019**. Primer lugar por mejor cartel a nivel doctorado.



## AGRADECIMIENTOS

---

A la máxima casa de estudios Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por permitirme realizar mis estudios de posgrado.

Al programa y personal del Posgrado en Ciencias Química UNAM, por el apoyo administrativo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para mis estudios de doctorado (CVU/No. de becario: 661515/576662).

A la Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación (DGTIC-UNAM) por el tiempo de supercómputo asignado (LANCAD-UNAM-DGTIC-252).

A mi asesor, el Dr. Marcos Hernández Rodríguez, por la acertada orientación y el apoyo otorgado durante el transcurso de este proyecto.

A los Dres. Tomás Rocha Rinza y Wilmer Esteban Vallejo por el asesoramiento y colaboración durante el desarrollo de los cálculos computacionales.

A los integrantes de mi comité tutor, los Dres. José Guadalupe López Cortés y José Gustavo Ávila Zárraga por sus valiosos aportes durante la realización de este proyecto.

A los miembros del jurado asignado, los Dres. José Alfredo Vázquez Martínez, José Gustavo Ávila Zárraga, Alejandro Cordero Vargas, David Cruz Cruz y Arturo Jiménez Sánchez que enriquecieron este trabajo con sus acertadas observaciones.

Al Instituto de Química por todas las facilidades y atenciones durante mi estancia, así como a los servicios analíticos, de cómputo, comunicación, biblioteca, secretaría de vinculación, seguridad y tratamiento de residuos. Especialmente al grupo de técnicos académicos por la capacitación, asesorías y servicios analíticos en: RMN: Q. Ma. De los Ángeles Peña González, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, M. en C. Héctor Ríos Olivares, Dr. Rubén Gaviño Ramírez, Dra. Isabel Chávez Uribe y a la Dra. Beatriz Quiroz García. Espectroscopía y Polarimetría: Q.F.B. Ma. Del Rocío Patiño Maya, Q. Ma. De la Paz Orta Pérez. Cromatografía: M. en C. Lucero M. Ríos Ruiz, Q. Eréndira García Ríos, M. en C. Lucía del Carmen Márquez Alonso. Espectrometría de masas: Dra. Ma. Del Carmen García González, I.Q. Luis Velasco Ibarra, Dr. Francisco Javier Pérez Flores. Rayos X: M. en C. Simón Hernández Ortega, Dr. Rubén Alfredo Toscano.

A todos mis compañeros del laboratorio 1-2 Abigail Balderas, Andrés Aguilar, Claudia Díaz, David Contreras, Diego Cruz, Gerardo Muñoz, Ivanhoe Jiménez, Jaime Martínez, John Díaz, Josue Vázquez, Karen Ruiz, Margarita Cantú, Pedro López, Roberto Arrona, Socorro Luna, Ulises Molina, Wilmer Vallejo y Yoarhy Amador, por los momentos agradables durante mi estancia.

A mis padres Enrique Díaz Reyes y Ma. Concepción Salazar García por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes. A mis hermanos Enrique Díaz Salazar y Kened Díaz Salazar, así como a toda mi familia y amigos que siempre me han impulsado a seguir adelante.

A Jéssica Ortiz García por todo tu apoyo y amor incondicional que me has brindado, te amo.

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

---

°	Grados
°C	Grados centígrados
Å	Ångström
[M <sup>+</sup> ]	Ión molecular
<sup>13</sup> C	Carbono 13
<sup>1</sup> H	Hidrógeno
δ	Desplazamiento químico
Ac	Acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AgOTf	Triflato de plata
AIBN	Azobisisobutironitrilo
Ar	Aromático
ArX	Haluro de arilo
ATF	Ácido trifluoroacético
Boc	<i>ter</i> -Butiloxicarbonilo
Bu	Butil
c	Señal cuadruple
cat.	catalizador
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
COSY	Espectroscopía de correlación (en inglés CORrelation SpectroscopY)
CS	Complejo π···π tipo sandwich
CT	Complejo π···π tipo T
d	Señal doble
DACH	Diaminociclohexano
DART	Análisis directo en tiempo real (en inglés Direct Analysis in Real Time)
DCM	Diclorometano
DCE	1,2-Dicloroetano
dd	Señal doble de dobles
ddd	Señal doble de doble de dobles
dba	Dibenzilideneacetona
DFT	Teoría de los funcionales de la densidad (en inglés Density Functional Theory)
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
DN	Parámetro de donicidad (en inglés Donor Number)
Dppf	1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno
DTBMP	2,6-di- <i>ter</i> -butil-4-metilpiridina
E	Electrófilo
ee	Exceso enantiomérico
EH	Enlace de hidrógeno
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
E <sub>ox</sub>	Potencial de oxidación

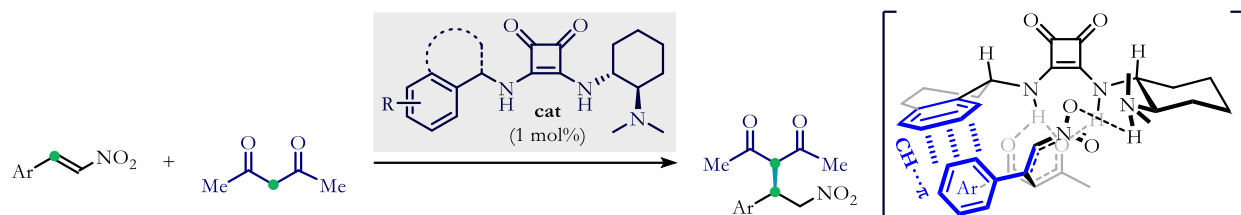
Et	Etilo
ET	Estado de transición
EtOH	Etanol
EtONa	Etóxido de sodio
equiv	Equivalente
EWG	Grupo electrotractor (en inglés electron withdrawing group)
g	Gramo
GD	Grupos directores
h	hora
HMBC	Correlación heteronuclear a múltiples enlaces (en inglés Heteronuclear Multiple Bond Correlation)
HMPA	Hexametilfosforamida
HOMO	Orbital molecular ocupado más alto en energía (en inglés Highest Occupied Molecular Orbital)
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución (en inglés High Performance Liquid Chromatography)
HSQC	Correlación heteronuclear a un enlace (en inglés Heteronuclear Simple Quantum Coherence)
Hz	Hertz
ID	Índice de deslocalización
INC	Interacciones no covalentes
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propil
IQA	Átomos cuánticos interactuantes (en inglés Interacting Quantum Atoms)
IRC	Coordenada intrínseca de reacción (en inglés Intrinsic Reaction Coordinate)
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (en inglés International Union of Pure Applied Chemistry)
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de potasio
LFER	Relaciones lineales de energía libre (en inglés Linear Free-Energy Relationships)
Lit.	Literatura
LUMO	Orbital molecular desocupado más bajo en energía (en inglés Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
L1O	Validación cruzada dejando uno fuera (en inglés Leave-one-out cross validation)
L2O	Validación cruzada dejando dos fuera (en inglés Leave-two-out cross validation)
m	Señal múltiple
M	Molar
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MeONa	Metóxido de sodio
mg	Miligramos
MHz	Megahertz
min	Minutos
ml	Mililitros
MLR	Regresión lineal multivariable (en inglés Multivariate Linear Regression)
mmol	Milimol
mol	mol
MT	Metal de transición
MTBE	Metil <i>ter</i> -butil éter

NBO	Orbital natural de enlace (en inglés Natural Bond Orbital)
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
NOESY	Espectroscopía de efecto nuclear Overhauser (en inglés Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)
Nu	Nucleófilo
PCC	Clorocromato de piridinio
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
PhCF <sub>3</sub>	Trifluorotolueno
PhH	Benceno
PhMe	Tolueno
ppm	Partes por millón
Q	Grupo 8-quinolina
QSSR	Relaciones cuantitativas estructura-selectividad (en inglés Quantitative Structure-Selectivity Relationships)
QTAIM	Teoría cuántica de átomos en moléculas (en inglés Quantum Theory of Atoms in Molecules)
R	Sustituyente orgánico
rd	Relación de diastereoisómeros
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Señal simple
SOMO	Orbital molecular individualmente desocupado (en inglés Singly Occupied Molecular Orbital)
t	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
TBABF <sub>4</sub>	Tetrafluoroborato de tetrabutilamonio
<i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -Butilo
<i>t</i> -BuOH	<i>ter</i> -Butanol
<i>t</i> -BuOK	<i>ter</i> -Butóxido de potasio
td	Señal triple de dobles
TEA	Trietilamina
TCE	Tetracianoetileno
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidina-1-il)oxilo
THF	Tetrahidrofurano
THN	Tetrahidronaftilo
TMS	Tetrametilsilano
TMS-	Grupo trimetilsilano
TMSOTf	Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo
TsOH	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
UV	Ultravioleta

## RESUMEN

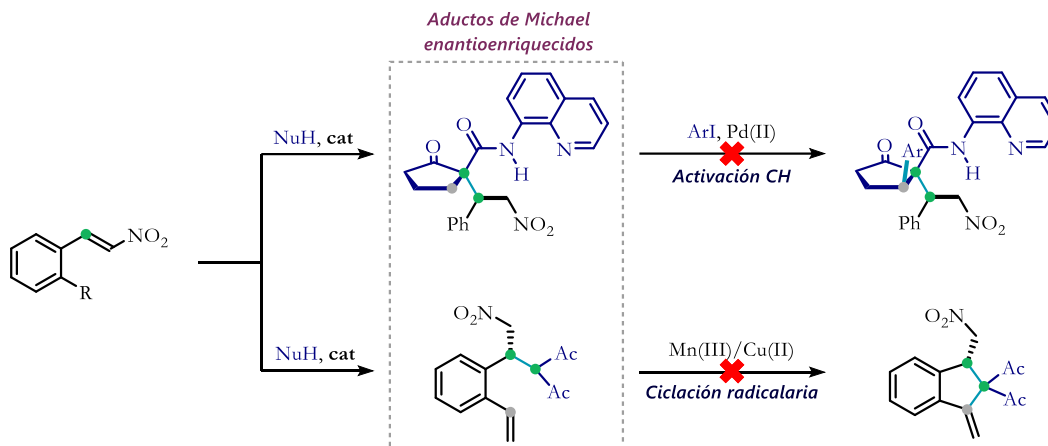
Un objetivo de la química orgánica moderna es desarrollar procedimientos sintéticos que permitan un incremento considerable de la complejidad estructural con una estereoquímica bien definida. Por lo tanto, el estudio y desarrollo de reacciones que otorguen un control total de la estereoselectividad es de gran importancia. En esta tesis doctoral se presentan tres proyectos, cada uno en un capítulo independiente que conllevan al estudio y aplicación de organocatalizadores bifuncionales en la síntesis asimétrica de carbociclos de cinco miembros.

En el Capítulo I se presenta la evaluación catalítica de 15 escuaramidas bifuncionales derivadas del *trans*-1,2-diaminociclohexano, las cuales incorporan sustituyentes tipo bencilo (Esquema I). Estos sustituyentes son susceptibles a formar interacciones  $\text{CH}\cdots\pi$  y tienen distintas características electrónicas, estéricas, estructurales y conformacionales. El estudio de estos sistemas catalíticos en la adición conjugada de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroalquenos, permitió desarrollar un modelo de regresión lineal multivariable que describe cuantitativamente los factores responsables de la estereoselectividad. De acuerdo con este modelo y con el cálculo de los estados de transición diastereoméricos, el mejor desempeño catalítico obtenido con la escuaramida sustituida con el grupo quiral (*S*)-1-tetrahidronaftilo, se debe a la conformación de semisilla del ciclohexeno que coloca al anillo aromático en una conformación activa para formar interacciones  $\text{CH}\cdots\pi$ . Al examinar el alcance de reacción se encontró que la escuaramida mencionada mantiene una alta selectividad con diferentes nitroalquenos y pronucleófilos. Asimismo, se demostró que era posible realizar la reacción en una escala preparativa empleando una carga catalítica de 0.1 mol%, llegando a obtener hasta 1.2 g del producto enantioméricamente enriquecido.



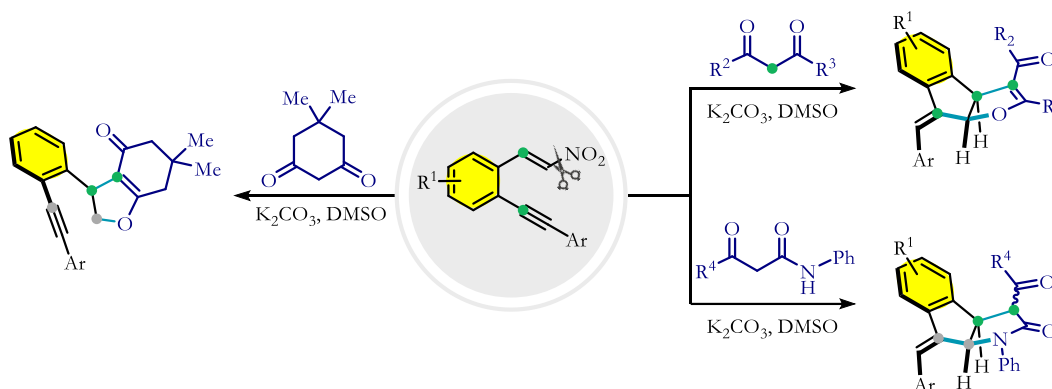
**Esquema I.** Estudio de escuaramidas bifuncionales con fragmentos tipo bencilo en la adición de Michael.

En el capítulo II se exponen las propuestas para la síntesis asimétrica de carbociclos de cinco miembros empleando aductos de Michael como precursores quirales (Esquema II). Para ello se planearon dos estrategias sintéticas: a) la funcionalización CH de aductos que contienen el grupo director 8-aminoquinolina, y b) la ciclación mediante reacciones radicalarias. El organocatalizador bifuncional desarrollado en el primer capítulo fue empleado para llevar a cabo la síntesis estereoselectiva de aductos de Michael que incorporan en su estructura al grupo director 8-aminoquinolina y grupos aceptores de radicales libres. Sin embargo, las reacciones posteriores planeadas para incrementar la complejidad estructural de los aductos antes mencionados no fueron exitosas. En la funcionalización CH, el carbonilo de la ciclopentanona se encuentra en una posición adecuada para coordinarse al catalizador de paladio que impide la activación del enlace C–H; por otra parte, en la estrategia que involucra reacciones radicalarias promovidas por manganeso (III) y cobre (II), el grupo nitro también genera radicales que conllevan a una reactividad no controlada, de tal modo que se observó la formación de varios productos.



**Esquema II.** Estrategias propuestas para la síntesis de carbocíclidos de cinco miembros empleando aductos de Michael como precursores quirales.

En el capítulo III se describe una reacción en cascada Michael/Conia-eno/S<sub>N</sub>2 entre compuestos 1,3-dicarbonílicos y 2-arylethenyl-β-nitrostirenos (Esquema III). Esta estrategia sintética permitió construir diastereoselectivamente indenos fusionados. Dependiendo del compuesto 1,3-dicarbonílico, el núcleo de indeno puede fusionarse con un dihidrofurano o una lactama de cinco miembros. También se observó que al utilizar compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos, como la dimedona, se forman dihidrofuranos no fusionados mediante una secuencia Michael/S<sub>N</sub>2. Se evaluó la aplicabilidad del catalizador desarrollado en el capítulo I para llevar a cabo una versión enantioselectiva de la reacción en cascada. Sin embargo, eso no fue posible debido a que las condiciones básicas empleadas también favorecen una reacción retro-Michael que disminuye la pureza óptica del precursor quiral.

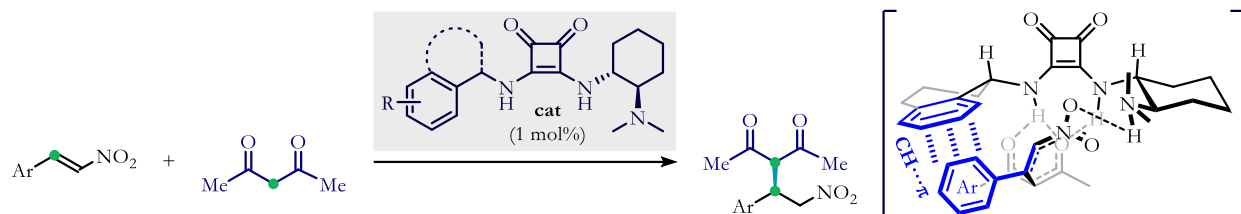


**Esquema III.** Síntesis de indenos y dihidrofuranos mediante reacciones en cascada.

## ABSTRACT

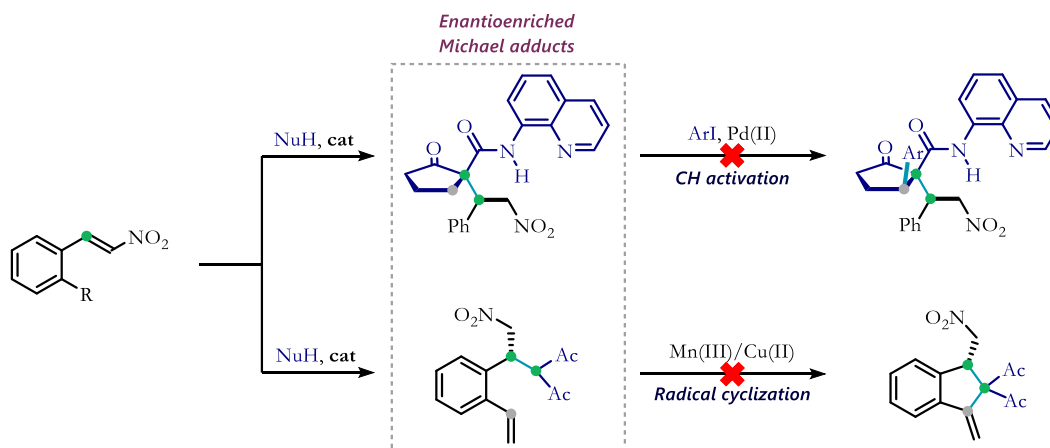
One goal of modern organic chemistry is to develop synthetic procedures that allow the maximization of structural complexity together with well-defined stereochemistry. The study and development of reactions that lend full control of stereoselectivity are, therefore, of great importance. Three projects are presented in this doctoral thesis, each one in a different chapter that leads to the study and application of bifunctional organocatalysts in the asymmetric synthesis of five-membered carbocycles.

Chapter I presents the catalytic evaluation of 15 bifunctional squaramides derived from *trans*-1,2-diaminocyclohexane, which incorporate benzyl-like substituents (Scheme I). These substituents are susceptible to forming CH $\cdots\pi$  interactions and have different electronic, steric, structural, and conformational characteristics. The study of these catalytic systems in the conjugate addition of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes allowed the development of a multivariate linear regression model that quantitatively describes the factors responsible for the stereoselectivity. According to this model along with the calculation of diastereomeric transition states, the best catalytic performance obtained with the squaramide substituted with the chiral group (*S*)-1-tetrahydronaphthyl, is due to the half-chair conformation of cyclohexene that places the aromatic ring in an active conformation to form CH $\cdots\pi$  interactions. The reaction scope showed that the above squaramide promoted high selectivity with different nitroalkenes and pronucleophiles. Besides, it was demonstrated that it was possible to carry out the reaction on a preparative scale by using a catalytic load of 0.1 mol%, obtaining up to 1.2 g of the enantiomerically enriched product.



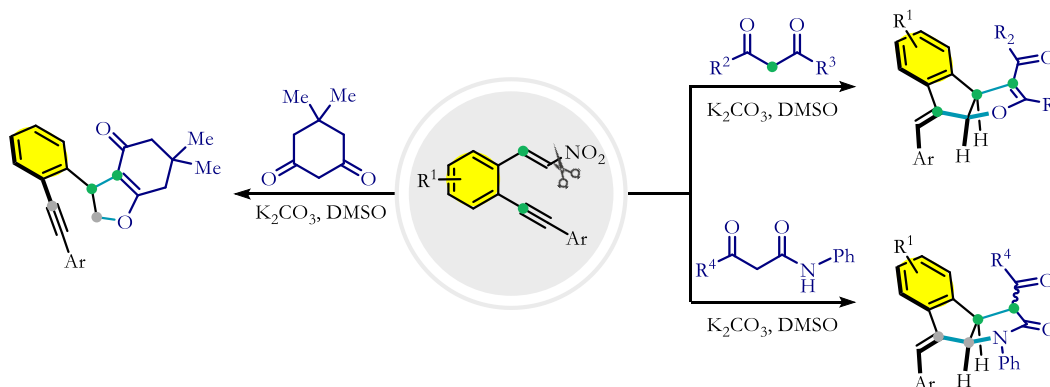
**Scheme I.** Study of bifunctional squaramides with benzyl-like fragments in the Michael addition.

In chapter II the ideas proposed for the asymmetric synthesis of the five-membered carbocycles using Michael adducts as chiral precursors are discussed (Scheme II). For this, two synthetic strategies were planned: a) the CH functionalization of adducts containing the directing group 8-aminoquinoline, and b) radical cyclization reactions. The bifunctional organocatalyst developed in the first chapter was used to carry out the stereoselective synthesis of Michael adducts that incorporate in their structure the directing group 8-aminoquinoline and free radical acceptor groups. However, subsequent reactions planned to increase the structural complexity of the aforementioned adducts were not successful. The CH functionalization was not possible because the carbonyl of cyclopentanone is in a suitable position to coordinate with the palladium catalyst that prevents the activation of the C–H bond. On the other hand, in the strategy that involves radical reactions promoted by manganese (III) and copper (II), the nitro group also generates radicals that lead to multiple reactivities, thus several products were observed.



**Scheme II.** Proposed strategies for the synthesis of five-membered carbocycles using Michael adducts as chiral precursors.

Chapter III describes a Michael/Conia-ene/ $S_N2$  cascade reaction between 1,3-dicarbonyl compounds and 2-arylethynyl- $\beta$ -nitrostyrenes (Scheme III). This synthetic strategy allowed the diastereoselective construction of fused indenes. Depending on the 1,3-dicarbonyl compound, the indene nucleus could be fused with a dihydrofuran or five-membered lactam moiety. It was also observed that using cyclic 1,3-dicarbonyl compounds such as dimedone, unfused dihydrofurans were formed via a Michael/ $S_N2$  sequence. The applicability of the catalyst developed in the first chapter to carry out an enantioselective version of the cascade reaction was evaluated. However, this was not possible because the basic conditions used also favored a retro-Michael reaction that decreased the optical purity of the chiral precursor.



**Scheme III.** Synthesis of indenes and dihydrofurans through cascade reactions.



## INTRODUCCIÓN

---

La simetría, una apreciación de proporción y equilibrio, es un concepto que utilizamos cotidianamente de manera inconsciente. Lo notamos cada vez que nos lavamos los dientes frente al espejo del baño. Por ejemplo, el reflejo de nuestra mano derecha se ve como una mano izquierda, nuestra oreja derecha reflejada en el espejo se ve como una oreja izquierda, pero la imagen especular de nuestra cara en su conjunto o de nuestro cepillo de dientes no se ve diferente de la original. Un objeto quiral, como la mano, es aquel que se distingue de su imagen especular. Mientras que uno aquiral, como el cepillo de dientes, es idéntico a su imagen especular. Este último al ser un objeto aquiral puede adaptarse cómodamente a la mano derecha o a la mano izquierda. Sin embargo, los objetos quirales no, ya que interactúan de manera diferente con otros objetos quirales. Por ejemplo, cuando sostenemos la mano derecha de alguien con nuestra mano derecha, se consigue dar un fuerte apretón y sirve como un saludo formal. Sin embargo, cuando con nuestra mano derecha tomamos la mano izquierda de otra persona, el apretón es flojo y sin fuerza, de tal modo que esta acción se emplea para demostrar afecto. A nivel molecular también existen propiedades e interacciones similares.

En las moléculas orgánicas, el fenómeno de quiralidad más común se presenta cuando un átomo de carbono se encuentra enlazado con cuatro sustituyentes diferentes. Al par de moléculas quirales se les conoce como enantiómeros. En la naturaleza, las biomoléculas quirales existen en su forma enantioméricamente pura. Esto implica que los receptores moleculares sean quirales y, por lo tanto, la mayoría de las veces los enantiómeros poseen actividad biológica muy diferente entre ellos. De modo que surge la necesidad de desarrollar procedimientos generales para la síntesis estereocontrolada. La búsqueda de nuevos métodos sintéticos estereoselectivos ha producido una sorprendente variedad de herramientas que los químicos orgánicos tienen a su disposición para cubrir la demanda de compuestos enantioenriquecidos.

Entre las estrategias disponibles para controlar el resultado estereoquímico de una reacción, la catálisis asimétrica se ha convertido en la opción favorita de los últimos años. La utilidad sintética de esta herramienta representa un enfoque de mayor economía atómica que el uso de auxiliares quirales, porque evita la necesidad de emplear cantidades estequiométricas de la fuente de quiralidad, así como los pasos sintéticos adicionales de unión y eliminación del auxiliar. La biocatálisis (uso de enzimas como catalizadores), la catálisis con complejos metálicos y la organocatálisis (catálisis con moléculas puramente orgánicas) representan los tres pilares de la catálisis estereoselectiva.

Durante muchos años los biocatalizadores se han considerado como catalizadores ideales por su eficiencia y condiciones verdes de reacción; sin embargo, se encuentran limitados en su alcance debido a la alta especificidad mostrada de las enzimas hacia su sustrato. Esta situación ha mejorado recientemente con los avances en biotecnología que permiten la preparación de enzimas personalizadas a partir de organismos genéticamente modificados.<sup>1</sup>

Las reacciones catalizadas por metales han alcanzado, en los últimos años, un nivel excepcional de sofisticación.<sup>2</sup> La concesión del Premio Nobel de Química en 2001 a William S. Knowles, Ryoji Noyori y Barry Sharpless por el desarrollo de oxidaciones y reducciones catalizadas por metales de transición indican la importancia de la catálisis asimétrica en la síntesis química. Debido a su extraordinaria reactividad y selectividad,

---

<sup>1</sup> Reetz, M. T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 138–174.

<sup>2</sup> Fanourakis, A.; Docherty, P. J.; Chuentragool, P.; Phipps, R. J. *ACS Catal.* **2020**, 10, 10672–10714.

los metales de transición se usan ampliamente como catalizadores en la industria y en la academia debido a la reactividad que no proporcionan otros métodos.<sup>3</sup>

A inicios del siglo XXI emergió la organocatálisis como un concepto alternativo y atractivo para la construcción de moléculas quirales. El interés en este campo ha aumentado espectacularmente en los últimos años como resultado de la novedad del concepto y, lo más importante, el hecho de que la eficiencia y la selectividad de muchas reacciones organocatalíticas cumplen con los estándares de las reacciones orgánicas establecidas.<sup>4</sup> Hasta hace un par de años, uno de los puntos débiles de la organocatálisis era el uso de cantidades elevadas de carga catalítica, no obstante estudios más recientes documentan la eficiencia de nuevos organocatalizadores llegando a emplear menos del 3 mol%<sup>5</sup> y en casos particulares hasta 0.005 mol%.<sup>6</sup>

Mientras cada campo ha florecido individualmente, se ha explorado la complementariedad de estos modos de activación mediante el desarrollo de reacciones mediadas por múltiples catalizadores. Una reacción promovida por dos o más catalizadores diferentes al mismo tiempo permite la construcción de moléculas altamente funcionalizadas que de lo contrario no sería posible con un solo catalizador. La importancia de este tipo de catálisis múltiple radica en el hecho de que hay varias formas de hacer que una reacción sea enantioselectiva, ya sea mediante el uso de un único catalizador quiral o mediante el uso sinérgico de múltiples catalizadores quirales.<sup>7</sup>

---

<sup>3</sup> Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008–2022

<sup>4</sup> Xiang, S.-H.; Tan, B. *Nat. Commun.* **2020**, 11, 3786.

<sup>5</sup> a) Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Agrigento, P.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2406–2447. b) Park, S. Y.; Lee, J.-W. Song, C. E. *Nat. Commun.* **2015**, 6, 7512. c) Bae, H.Y.; Höfler, D.; Kaib, P.S.J.; List, B. *et. al. Nature Chem.* **2018**, 10, 888–894.

<sup>6</sup> Bae, H. Y.; Höfler, D.; Kaib, P. S. J.; Kasaplar, P.; De, C. K.; Döhring, A.; Lee, S.; Kaupmees, K.; Leito, I.; List, B. *Nature Chemistry* **2018**, 10, 888–894.

<sup>7</sup> Patil, N. T.; Shindea, V. S.; Gajula, B. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 211–224.

# CAPÍTULO I

---

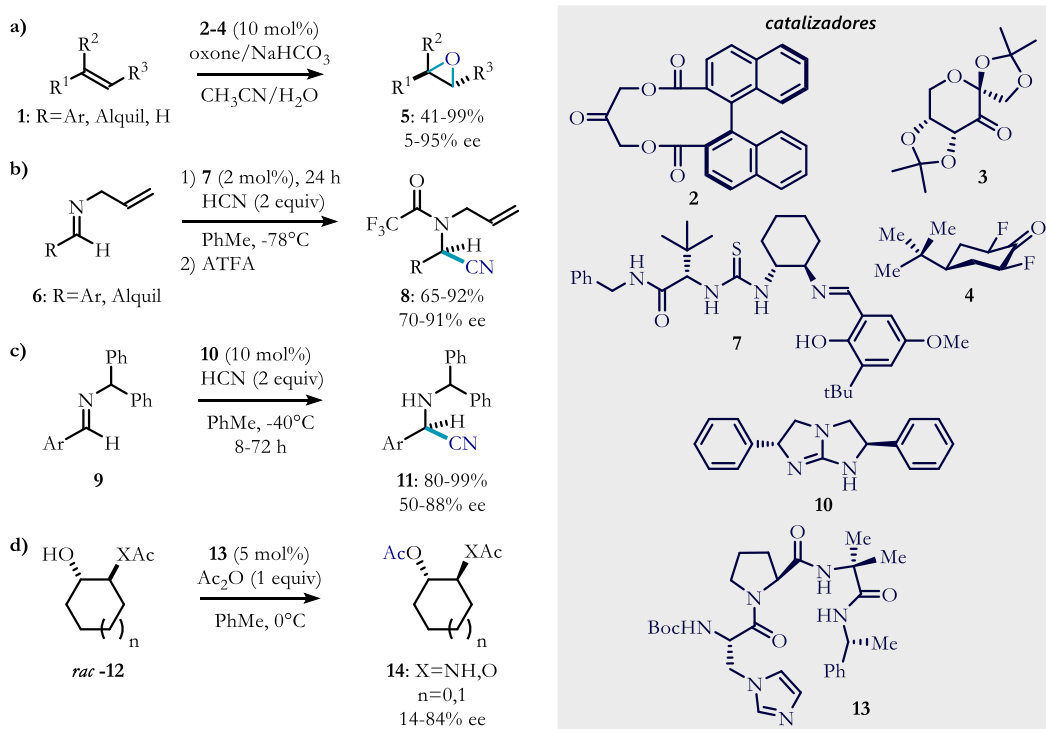
Escuaramidas bifuncionales con grupos bencílicos

## 1 ANTECEDENTES

### 1.1 DESARROLLO DE LA ORGANOCATÁLISIS

Desde hace más de 100 años se ha descrito el uso de moléculas orgánicas como catalizadores para reacciones tanto asimétricas como no asimétricas. Las versiones asimétricas fueron tratadas como casos individuales y los conceptos catalíticos subyacentes no se aplicaron a otros tipos de reacciones. Como resultado, no se reconoció que el uso de catalizadores orgánicos podría ser un concepto general. Las cosas tomaron un rumbo diferente a finales de la década de los 90 cuando una serie de publicaciones demostraron por primera vez que las moléculas orgánicas podrían usarse como catalizadores para resolver problemas importantes en la síntesis química.

Primero Yang<sup>8a</sup>, Shi<sup>8b</sup> y Denmark<sup>8c</sup> demostraron que las cetonas enantioméricamente puras podían usarse para promover la epoxidación enantioselectiva de alquenos simples (Esquema 1a). Por otra parte, Jacobsen<sup>8d</sup> y Corey<sup>8e</sup> (Esquemas 1b y 1c, respectivamente) describieron los primeros ejemplos de catálisis por enlace de hidrógeno en una reacción asimétrica de Strecker. Aunque ya se conocía que las proteínas y los péptidos grandes catalizaban reacciones, Miller<sup>8f</sup> y colaboradores introdujeron el concepto de péptidos mínimos para la resolución cinética de alcoholes (Esquema 1d).

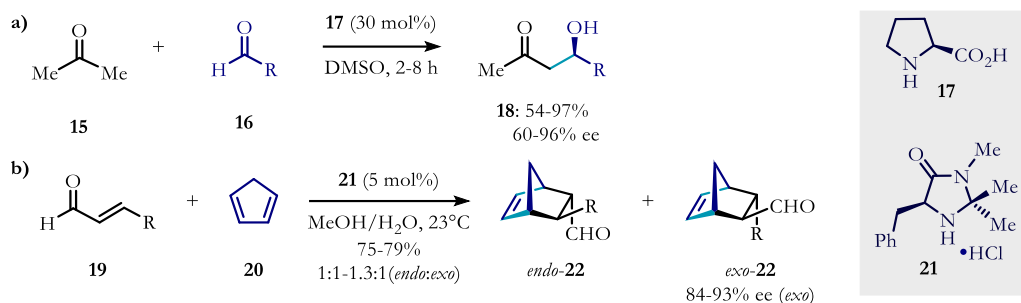


Esquema 1. Reacciones promovidas por moléculas orgánicas quirales.

Sin embargo, fue hasta el año 2000 que dos trabajos revolucionarios publicados casi de manera simultánea formalizaron el inicio de la organocatálisis asimétrica. Por un lado, List y colaboradores demostraron que la

<sup>8</sup> a) Yang, D.; Yip, Y.-C.; Tang, M.-W.; Wong, M.-K.; Zheng, J.-H.; Cheung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 491–492. b) Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9806–9807. c) Denmark, S. E.; Wu, Z.; Crudden, C.; Matsuhashi, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8288–8289. d) Sigman, M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901–4902. e) Corey, E. J.; Grogan, M. *J. Org. Lett.* **1999**, 1, 157–160. f) Miller, S. J.; Copeland, G. T.; *et. al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1629–1630.

prolina actúa como un catalizador efectivo en la reacción aldólica entre acetona y una variedad de aldehídos (Esquema 2a). Por otra parte, el término *organocatálisis* fue empleado por primera vez por el grupo de MacMillan en una publicación en la que se reportó una reacción altamente enantioselectiva de Diels–Alder catalizada por una imidazolidinona quiral (Esquema 2b).<sup>9</sup> La combinación de las palabras *organo* y *catálisis* fue una jugada astuta ya que el término se explica por sí solo: describe la aceleración de una reacción química con una cantidad subestequiométrica de un compuesto orgánico.<sup>10</sup>



**Esquema 2.** Reacciones promovidas por organocatalizadores: a) Reacción aldólica enantioselectiva e intermolecular, b) Reacción asimétrica de Diels–Alder.

En los últimos 20 años, el número de publicaciones relacionadas con la organocatálisis ha aumentado considerablemente, además la importancia de esta área se ha hecho notable por sus aplicaciones en la síntesis total asimétrica de productos naturales, así como en la obtención de compuestos biológicamente activos.<sup>11</sup> Como consecuencia, la organocatálisis asimétrica se considera una herramienta complementaria de gran utilidad sintética, razón por la cual ha sido denominada el tercer pilar de la catálisis asimétrica.<sup>5a,12</sup>

## 1.2 MODOS DE ACTIVACIÓN EN ORGANOCATÁLISIS

Las reacciones mostradas en la sección anterior inspiraron el estudio de una gran variedad de reacciones promovidas por moléculas orgánicas; sin embargo, lo que ha permitido el avance y la consolidación de la organocatálisis asimétrica como un área de la química es el entendimiento de sus modos de activación y de estereoinducción.<sup>13</sup> Un organocatalizador permite la formación y organización de especies reactivas siguiendo dos patrones de activación del sustrato: covalentes y no covalentes.<sup>13</sup> Sin embargo, es preciso destacar que algunos tipos de catalizadores consiguen la activación a través de interacciones tanto covalentes como no covalentes.

Los modos de activación covalentes aprovechan la capacidad de un catalizador para unirse covalentemente a un sustrato de manera reversible y formar un intermediario reactivo que pueda participar en diversos tipos de reacciones de manera estereocontrolada. Dentro de esta clase se encuentran las aminas primarias y secundarias, las cuales logran la activación de sustratos carbonílicos a través de la formación de enaminas nucleofílicas, iones

<sup>9</sup> Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.

<sup>10</sup> Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175.

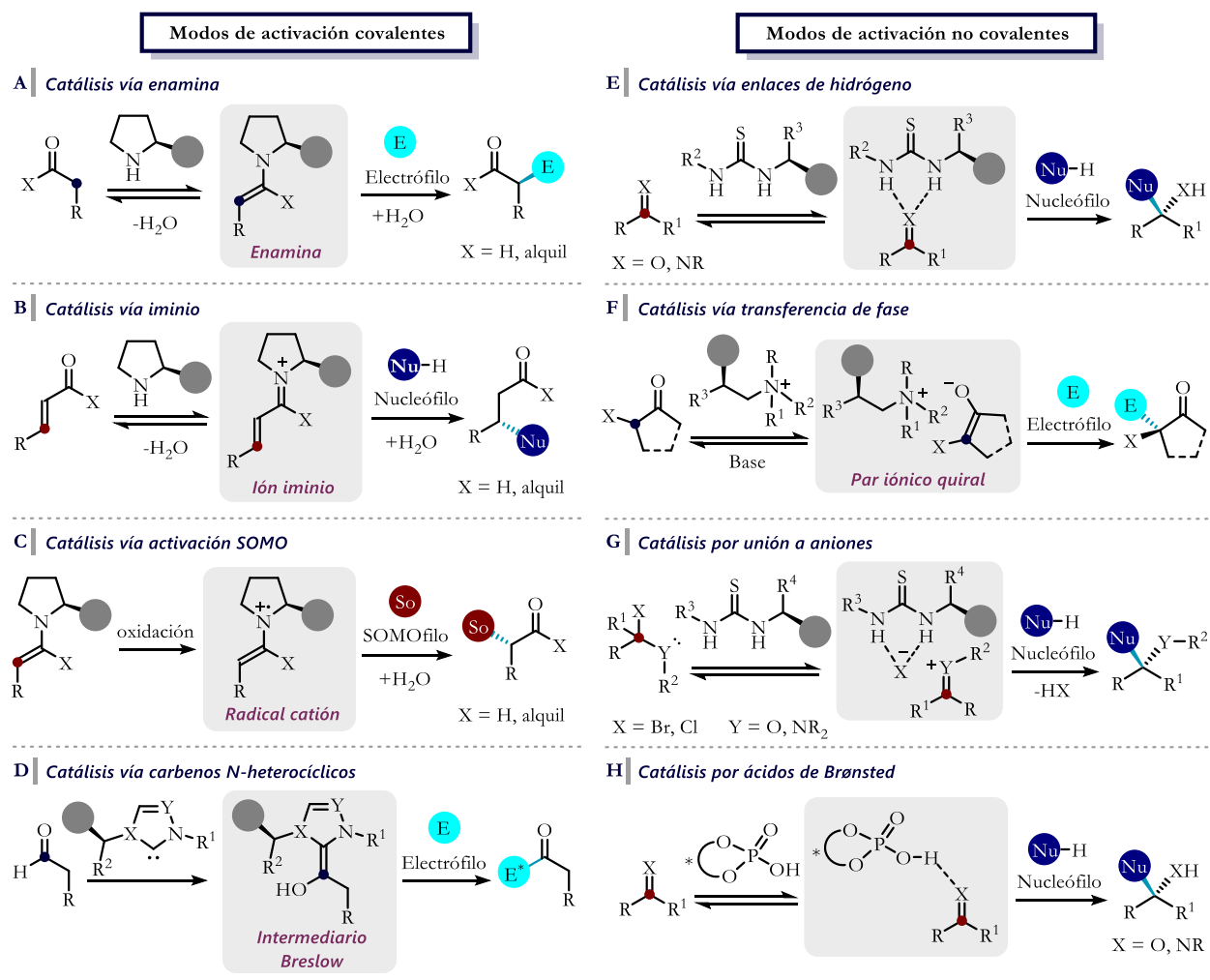
<sup>11</sup> a) Tan, D.-X.; Zhou, J.; Liu, C.-Y.; Han, F.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 3834–3839. b) Yuan, Y.; Han, X.; Zhu, F. *et al. Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3394. c) Odagi, M.; Nagasawa, K. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1766–1774. d) Han, X.; Zhou, H.-B.; Dong, C. *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 897–906. e) Abbasov, M. E.; Romo, D. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1318–1327. f) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167–178.

<sup>12</sup> a) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724. b) Finelli, F. G.; Miranda, L. S. M.; de Souza, R. O. M. A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3708–3722.

<sup>13</sup> a) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304–308. b) Silvi, M.; Melchiorre, P. *Nature* **2018**, *554*, 41–49.

iminio electrofílicos o mediante el radical catión  $\alpha$ -iminilo (Esquema 3a-c, respectivamente). También se encuentran los catalizadores derivados de carbenos *N*-heterocíclicos, los cuales llevan a cabo la activación de aldehídos por medio de un mecanismo de reactividad invertida (umpolung, Esquema 3d). Estos modos de activación, que se basan en interacciones fuertes y direccionales, permiten la ipso-,  $\alpha$ - y  $\beta$ -funcionalización estereoselectiva de compuestos carbonílicos.

Los modos de activación no covalentes se basan en la cooperación de varias interacciones débiles y atractivas entre el catalizador y los sustratos formando estados de transición altamente ordenados, lo que resulta en un alto grado de estereoselectividad.<sup>14</sup> Las catálisis por enlaces de hidrógeno, de transferencia de fase, por unión a aniones, y la catálisis con ácidos de Brønsted, son estrategias típicas que pertenecen a este modo de activación (Esquema 3e-h).



Esquema 3. Modos de activación en organocatálisis.

<sup>14</sup> Knowles, R. R.; Jacobsen, E. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, 107, 20678–20685.

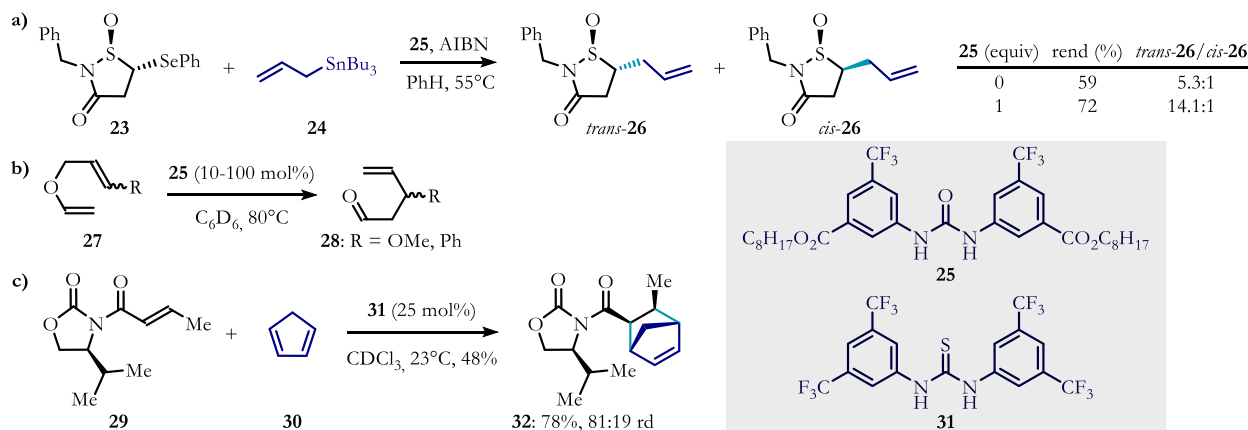
### 1.2.1 Organocatálisis por enlaces de hidrógeno

La IUPAC define el enlace de hidrógeno (EH) como una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o un fragmento molecular  $X-H$  en la que  $X$  es más electronegativo que  $H$ , y un átomo  $Y$  o un grupo de átomos en la misma molécula o una diferente, en el que hay evidencia de formación de enlace.<sup>15</sup>

Además de su primacía como determinante estructural, el enlace de hidrógeno juega un papel funcional dentro de la catálisis.<sup>16</sup> En general, las moléculas orgánicas con hidrógenos ácidos son capaces de catalizar una gran variedad de procesos. Dependiendo del grado de transferencia de hidrógenos en el estado de transición, se puede distinguir entre la catálisis por ácidos de Brønsted (transferencia completa de protones desde el catalizador hacia el sustrato) y la catálisis por enlaces de hidrógeno (el hidrógeno se encuentra enlazado covalentemente al catalizador). La capacidad de los donadores de enlace de hidrógeno para acelerar reacciones orgánicas fue reconocida en 1942, cuando Wassermann reportó el uso de ácidos carboxílicos y fenoles como aditivos en la cicloadición Diels-Alder de ciclopentadieno con benzoquinona.<sup>17</sup>

Cuando un electrófilo es activado por EH, se presenta una disminución energética del orbital LUMO que facilita la adición nucleofílica. En este tipo de catálisis, el enlace polarizado  $X-H$  en conjunto con el grupo aceptor  $Y$  forman el aducto  $X-H \cdots Y$ .<sup>18</sup> Los enlaces de hidrógeno son flexibles con respecto a los parámetros geométricos del enlace formado, presentando valores típicos de 1.5–2.2 Å y de 130–180° para la longitud y ángulo de enlace, respectivamente.<sup>16</sup>

La noción de que los donadores de EH se podrían emplear como catalizadores quirales tiene sus precedentes en el reconocimiento molecular y la química supramolecular. Sin embargo, el antecedente más directo lo constituyen la aplicación de ureas y tioureas aquirales como catalizadores de algunas transformaciones orgánicas sintéticamente importantes. Curran y colaboradores<sup>19</sup> estudiaron la alilación radicalaria de sulfóxidos, así como el reordenamiento tipo Claisen de alil vinil éteres, ambos promovidos por la diaril urea **25** (Esquema 4a y 4b). Por otra parte, Schreiner y colaboradores<sup>20</sup> mostraron que la capacidad catalítica de (tio)ureas se puede afinar



Esquema 4. Reacciones promovidas por enlaces de hidrógeno.

<sup>15</sup> Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; *et. al. Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 1637–1641.

<sup>16</sup> Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520–1543.

<sup>17</sup> Wassermann, A. *J. Chem. Soc.* **1942**, 618–621.

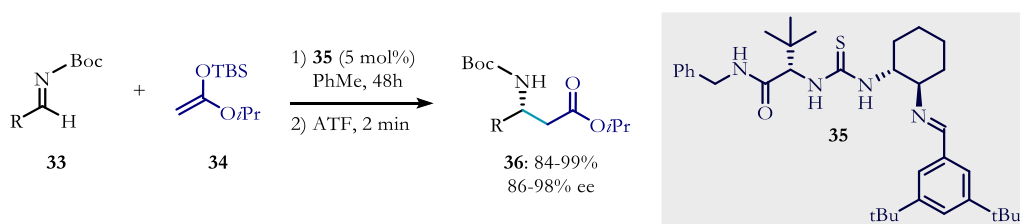
<sup>18</sup> Steiner, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 48–76.

<sup>19</sup> a) Curran, D. P.; Kuo, L. H. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3259–3261. b) Curran, D. P.; Kuo, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6647–6650.

<sup>20</sup> a) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 217–220. b) Wittkopp, A.; Schreiner, P. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 407–414.

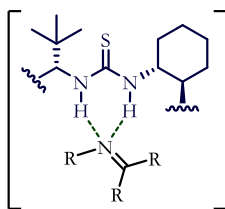
variando las propiedades electrónicas del grupo *N*-arilo e incorporaron el sustituyente *N*-trifluorometilfenilo. Este grupo, sin ser un aceptor de EH, incrementa la acidez de los N-H, y, por lo tanto, su capacidad para donar enlaces de hidrógeno también es mayor. Esto condujo a la introducción y aplicación de la tiourea **31** en la cicloadición de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados con ciclopentadieno (Esquema 4c). La eficiencia de este catalizador se atribuye principalmente, a la acidez y la baja o nula flexibilidad de la tiourea. Esto último se debe a que el enlace polarizado C-H<sub>orto</sub> en el sistema aromático forma un enlace de hidrógeno intramolecular con el átomo de azufre en la tiourea.

Aunque a principios de la década de 1980 se sugería que la activación catalítica de algunos procesos asimétricos procedía a través de enlaces de hidrógeno,<sup>21</sup> no fue hasta finales de la década de 1990 que se reveló el potencial de los EH en catálisis asimétrica. De manera independiente Jacobsen<sup>8d</sup> y Corey<sup>8e</sup> reportaron una variante asimétrica de la reacción de Strecker mediante la activación de iminas por organocatalizadores donadores de enlaces de hidrógeno (Esquema 1d y 1c). Cuatro años después, Jacobsen demostró que sus derivados de tiourea podrían catalizar otras transformaciones sintéticas<sup>22</sup> (Esquema 5), lanzando el uso genérico de la catálisis enantioselectiva por enlaces de hidrógeno.



**Esquema 5.** Reacción de asimétrica de Mannich catalizada por tiourea.

Un análisis mecanístico detallado reveló que la funcionalidad de la tiourea era responsable de la actividad catalítica y que la imina se activa a través de la interacción por doble enlace de hidrógeno con los protones de la tiourea (Figura 1).<sup>23</sup>



**Figura 1.** Activación de iminas mediante enlaces de hidrógeno.

Sin duda alguna, la activación de moléculas orgánicas por medio de enlaces de hidrógeno se ha convertido en la base de un área de investigación grande y dinámica. Sobre la base de este principio se han establecido otros modos de activación (*p. ej.* catálisis por unión a aniones, organocatálisis bifuncional) y un sin fin de nuevas reacciones asimétricas.

<sup>21</sup> a) Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 417–430. b) Oku, J. I.; Inoue, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 229–230. c) Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 446–447.

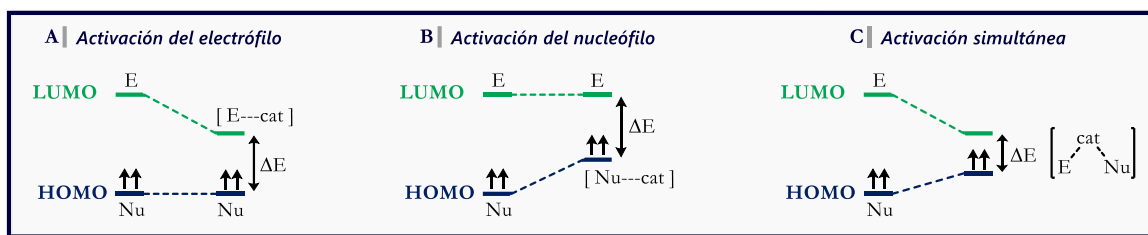
<sup>22</sup> Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12964–12965.

<sup>23</sup> Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10012–10014.



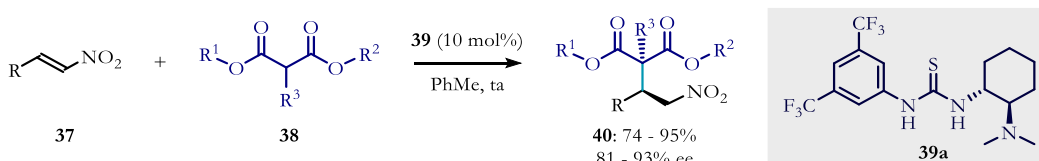
### 1.2.2 Organocatálisis bifuncional

En organocatálisis asimétrica, la activación de un electrófilo (E) permite disminuir la energía del orbital LUMO, de tal manera que la barrera energética entre el HOMO del nucleófilo y el LUMO del electrófilo disminuye (Figura 2a). De manera similar, la activación catalítica de un nucleófilo (Nu) aumenta la energía del orbital HOMO, de modo que disminuye la barrera energética entre los orbitales frontera de los reactantes (Figura 2b). Por otra parte, los organocatalizadores bifuncionales activan simultáneamente al nucleófilo y al electrófilo a través de una configuración espacial adecuada, por lo que la diferencia de energía entre los orbitales interactuantes decrece sincrónicamente (Figura 2c).<sup>24</sup> La activación sinérgica de ambos reactantes a través de este tipo de catálisis transmite una mayor reactividad y selectividad a la reacción promovida.



**Figura 2.** Análisis de los orbitales frontera del nucleófilo y electrófilo involucrados en una reacción promovida por un organocatalizador. a) Activación LUMO del electrófilo. b) Activación HOMO del nucleófilo. c) Activación simultánea de los orbitales HOMO y LUMO mediante organocatálisis bifuncional.

En 2003, Takemoto reportó el primer organocatalizador bifuncional diseñado para la adición asimétrica de Michael de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroalquenos (Esquema 6).<sup>25</sup> La concepción del catalizador de Takemoto **39a**, que incorpora una tiourea sustituida con el grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenilo y una amina terciaria colocados en una posición conveniente sobre un esqueleto quiral, fue una extensión de las ideas de Curran, Jacobsen y Schreiner, añadiendo perspicazmente el concepto de bifuncionalidad.

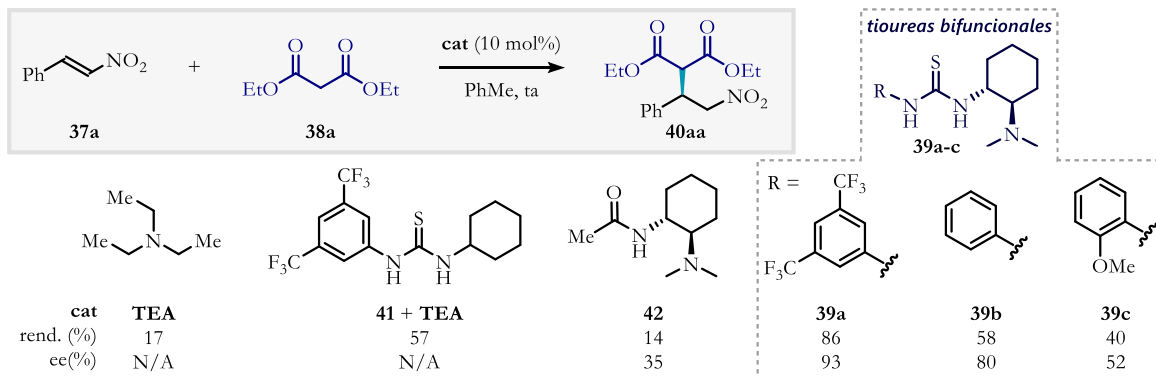


**Esquema 6.** Adición asimétrica de Michael catalizada por la tiourea bifuncional de Takemoto.

Para explicar el efecto sinérgico de tener una tiourea y una amina terciaria en un mismo sistema catalítico, se estudió de manera aislada cada grupo funcional (Esquema 7). La reacción entre **37a** y **38a** procede lentamente en presencia de trietilamina (**TEA**), cuando además de la **TEA** se adiciona la tiourea monofuncional **41**, se logran rendimientos moderados, lo cual demuestra el efecto sinérgico de ambos grupos. Al emplear un sistema bifuncional con *N*-acetilo **42** se obtuvo bajo rendimiento y selectividad. Por el contrario, con las tioureas bifuncionales **39a-c** se obtuvieron rendimientos y selectividades que van de moderadas a buenas, dependiendo de la acidez de la tiourea. Una mayor acidez aumenta la actividad catalítica debido a una mayor capacidad de formar enlaces de hidrógeno.

<sup>24</sup> Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6766–6769.

<sup>25</sup> a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672–12673. b) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119–125



Esquema 7. Adición de Michael promovida por diversos organocatalizadores.

Inicialmente Takemoto propuso que el electrófilo es activado mediante enlaces de hidrógeno y la amina actúa como base de Brønsted para activar al nucleófilo. De esta forma la aproximación de los reactantes sucede a través del estado de transición  $ET_A$  (Figura 3a). Posteriormente, investigaciones teóricas posteriores por Pápai y colaboradores<sup>26</sup>, así como experimentales<sup>27</sup> sugirieron un estado de transición alternativo más estable por 2.7 kcal mol<sup>-1</sup> ( $ET_B$ , Figura 3b). En este estado de transición, la tiourea interacciona mediante enlaces de hidrógeno con los dos átomos de oxígeno del compuesto dicarbonílico y el ion amonio, formado tras la desprotonación del pronucleófilo, interacciona con uno de los átomos de oxígeno del grupo nitro.

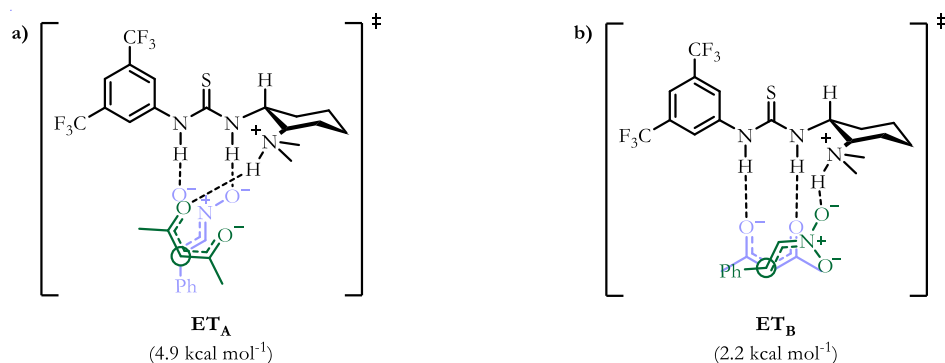
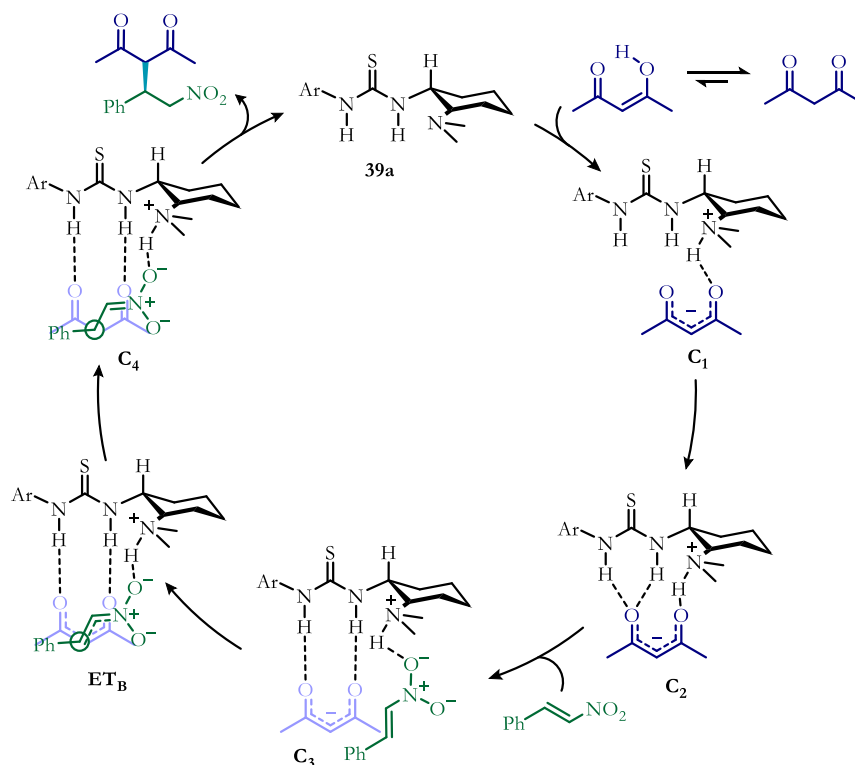


Figura 3. a) Estado de transición planteado por Takemoto. b) Estado de transición propuesto por Pápai. Los valores de energía son relativos a los materiales de partida, se muestran entre paréntesis y fueron calculados al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d). [Ref. 26]

Un estudio completo basado en un análisis conformacional de todos los posibles intermediarios, así como de los estados de transición involucrados les permitió proponer el ciclo catalítico que se muestra en el Esquema 8. Primero, una reacción ácido-base entre la forma enólica del compuesto dicarbonílico y la amina terciaria del catalizador conduce a la formación del complejo  $C_1$ . Después, la migración del enolato a la cavidad de la tiourea permite la formación del par iónico  $C_2$  estabilizado por múltiples enlaces de hidrógeno. Posteriormente, el ion amonio aproxima al nitroalqueno para formar el complejo termolecular  $C_3$ , el cual aproxima a los reactantes y forma el enlace C-C a través del estado de transición  $ET_B$ . Finalmente, la protonación del ion nitronato formado en  $C_4$  libera el producto, y la tiourea  $39a$  entra a un nuevo ciclo catalítico.

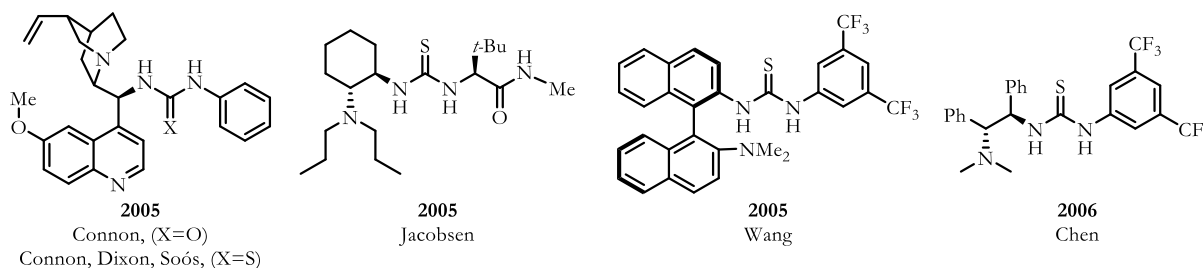
<sup>26</sup> Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13151–13160.

<sup>27</sup> Azuma, T.; Kobayashi, Y.; Sakata, K.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1805–1817.



**Esquema 8.** Ciclo catalítico para la adición de Michael catalizada por la tiourea bifuncional de Takemoto.

Desde el trabajo seminal de Takemoto, una variedad de catalizadores bifuncionales estructuralmente diversos han sido explorados (Figura 4).<sup>28</sup> Este tipo de organocatalizadores han demostrado ser eficientes para promover la adición asimétrica de una variedad de nucleófilos a aceptores de Michael,<sup>29</sup> se han utilizado en la obtención de intermediarios clave en la síntesis total de productos naturales,<sup>11c</sup> en la resolución cinética dinámica<sup>30</sup> y recientemente se han empleado en la construcción de moléculas con quiralidad axial.<sup>24, 31</sup>



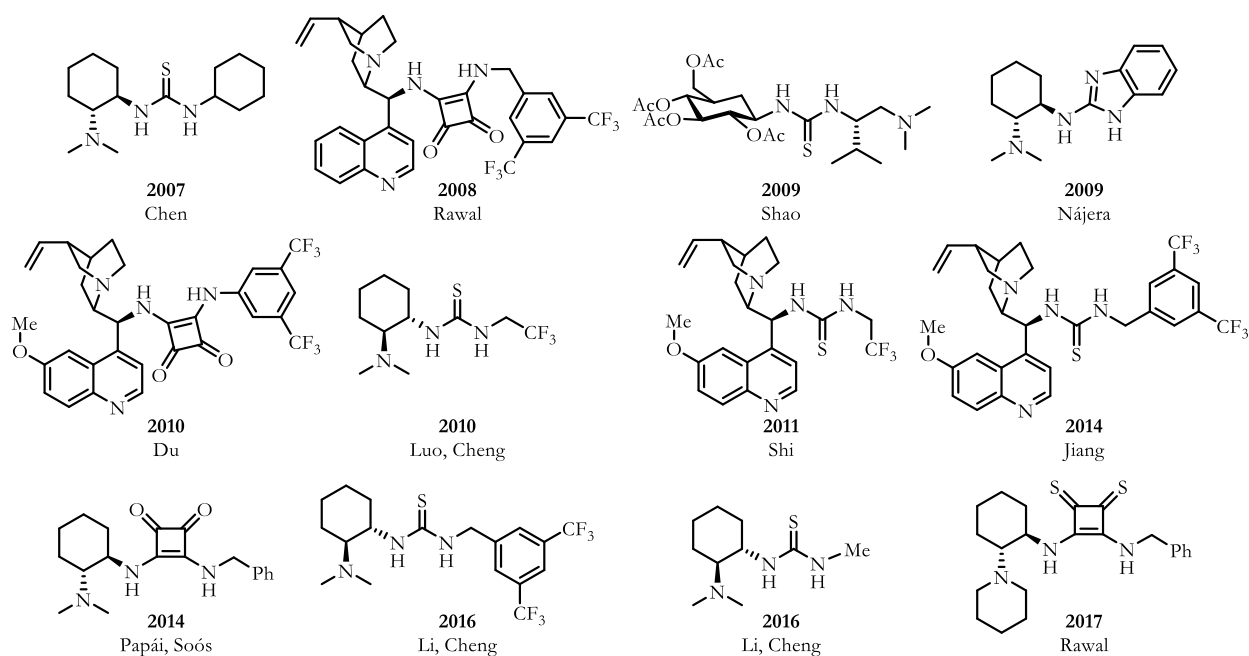
**Figura 4.** Organocatalizadores bifuncionales representativos.

<sup>28</sup> a) Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1967–1969. b) McCooley, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6367–6370. c) Ye, J.; Dixon, D. J.; Hynes, P. S. *Chem. Commun.* **2005**, 4481–4483. d) Fuerst, D. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8964–8965. e) Wang, J.; Li, H.; Duan, W.; Zu, L.; Wang, W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4713–4716. f) Liu, T.-Y.; Cui, H.-L.; Long, J.; Li, B.-J.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1878–1879. g) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14416–14417. h) Almaši, D.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengo, E.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 16, 6163–6168. i) Pu, X.; Li, P.; Peng, F.; Li, X.; Zhang, H.; Shao, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4622–4626. j) Yang, C.; Zhang, E.; Li, X.; Cheng, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 6506–6510. k) Rombola, M.; Sumaria, C. S.; Montgomery, T. D.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5297–5300. l) Yuan, J.-N.; Liu, H.-X.; Tian, Q.-Q.; Ji, N.; Shen, K.; He, W. *Synthesis* **2018**, 50, 2577–2586.

<sup>29</sup> Grayson, M. N.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 9041–9044.

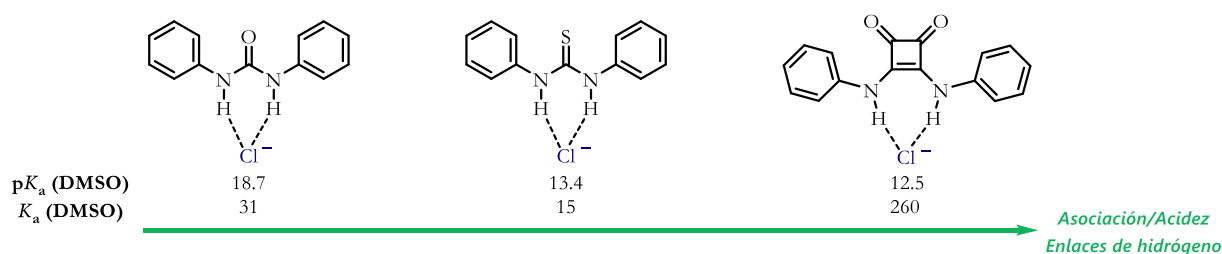
<sup>30</sup> a) Yu, C.; Huang, H.; Li, X.; Zhang, Y.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 6956–6959. b) Li, P.; Hu, X.; Dong, X.-Q.; Zhang, X. *Molecules* **2016**, 21, 1327.

<sup>31</sup> a) Raut, V. S.; Jean, M.; Vanthuyne, N.; Roussel, C.; Constantieux, T.; Bressy, C.; Bugaut, X.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 2140–2143. b) Wada, Y.; Matsumoto, A.; Asano, K.; Matsubara, S. *RSC Adv.* **2019**, 9, 31654–31658.



**Figura 4 (continuación).** Organocatalizadores bifuncionales representativos.

En particular, las escuaramidas bifuncionales han destacado en el área con respecto a sus análogos más cercanos (ureas y tioureas).<sup>32</sup> A continuación se describen las principales diferencias entre dichos sistemas. Los valores de  $pK_a$  de los NH difieren significativamente entre ureas, tioureas y escuaramidas; siendo las escuaramidas las que presentan una mayor acidez. El incremento en la acidez aumenta la capacidad para donar enlaces de hidrógeno.<sup>33</sup> Esto se puede demostrar por la fuerte asociación que presentan con iones cloruro (Figura 5). Al ser derivados nitrogenados del ácido escuárico, las escuaramidas se consideran como amidas vinílogas, mientras que las (tio)ureas son (tio)amidas típicas. Ambas funcionalidades tienen la capacidad de deslocalizar el par libre de electrones del nitrógeno, restringiendo de este modo la rotación del enlace C–N. Sin embargo, en las escuaramidas hay más deslocalización electrónica a través del sistema ciclobutendiona. Otras diferencias significativas entre escuaramidas y (tio)ureas, son la distancia y la disposición de los N–H, en las (tio)ureas la distancia es menor y se alinean de forma paralela, mientras que en las escuaramidas hay una mayor separación y la disposición es convergente (Figura 6).



**Figura 5.** Comparación entre la acidez ( $pK_a$ ) y la asociación ( $K_a$ ) de urea-tiourea-escuaramida con iones cloruro.

<sup>32</sup> Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6890–6899.

<sup>33</sup> a) Gilli, P.; Pretto, L.; Bertolasi, V.; Gilli, G. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 33–44. b) Vallejo Narváez, W. E.; Jiménez, E. I.; Romero-Montalvo, E.; Sauza-de la Vega, A.; Quiroz-García, B.; Hernández-Rodríguez, M.; Rocha-Rinza, T. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 4402–4413.

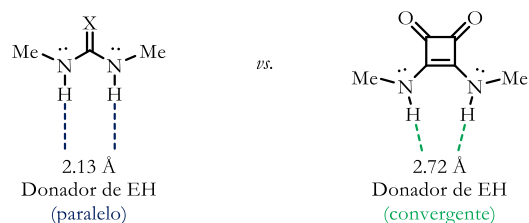
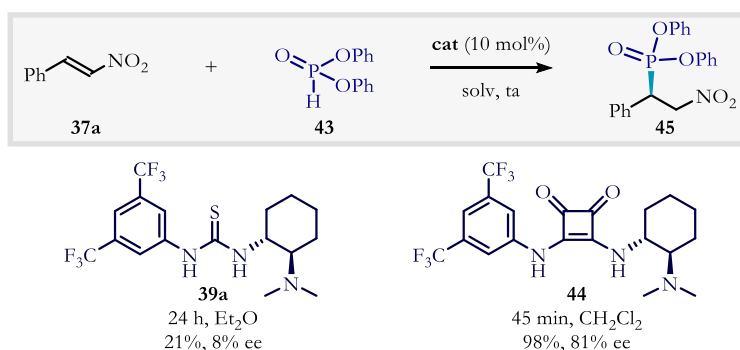


Figura 6. Diferencias estructurales entre (tio)ureas y escuaramidas.

Estas propiedades pueden proporcionar diferentes modos de unión y diversos modos de activación en organocatálisis. Por ejemplo, la adición de difenilfosfito a  $\beta$ -nitroestireno promovida por la tiourea **39a** conduce al nitrofosfonato **45** con bajo rendimiento y baja selectividad (Esquema 9).<sup>34</sup> En contraste, la misma reacción catalizada por la escuaramida **44** proporciona el producto en alto rendimiento y buena enantioselectividad.<sup>35</sup>



Esquema 9. Adición asimétrica de difenilfosfito a  $\beta$ -nitroestireno.

### 1.3 INTERACCIONES SECUNDARIAS EN ORGANOCATÁLISIS ASIMÉTRICA

Las interacciones no covalentes (INC) son ubicuas en los sistemas orgánicos y son responsables de la estereoselectividad de varios procesos catalíticos.<sup>36</sup> Si se comparan las interacciones covalentes con las INC, las primeras son muy direccionales mientras que las segundas pueden poseer direccionalidad (*p. ej.* los enlaces de hidrógeno) o carecer de ella (*p. ej.* la interacción ión-ión). Adicionalmente, las interacciones no covalentes son más débiles, menos dependientes de la distancia entre los átomos interactuantes y más afectadas por la entropía con respecto a las interacciones covalentes (Tabla 1).<sup>36a</sup> De acuerdo con el potencial de Lennard–Jones, la interacción entre dos partículas neutras depende en gran medida de la distancia (Figura 7).<sup>37</sup> A una distancia muy cercana estas dos partículas experimentan una fuerza repulsiva. Conforme se aproximan llegan a una distancia de equilibrio, donde experimentan una fuerza neta cero, es decir, no se atraen ni se repelen. A medida que aumenta la distancia, las dos partículas experimentan una fuerza de atracción que disminuye, por lo que a una distancia infinita no interactúan.

<sup>34</sup> Zhu, Y.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 153–156.

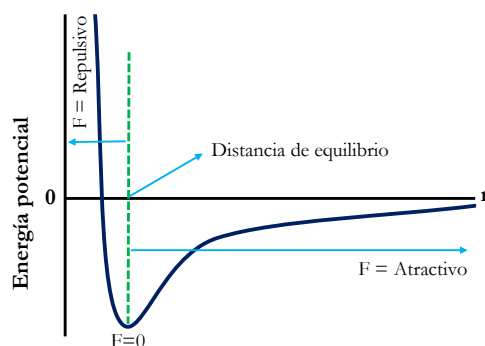
<sup>35</sup> Wang, J.; Heikkinen, L. D.; Li, H.; Zu, L.; Jiang, W.; Xie, H.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1052–1056.

<sup>36</sup> a) Knowles R. R.; Jacobsen, E. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, 107, 20678–20685. b) Wheeler, S. E.; Seguin, T. J.; Guan, Y.; Doney, A. C. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 1061–1069.

<sup>37</sup> Israelachvili, J. *Intermolecular and Surfaces Forces*, 2 ed.; Academic Press, London, **1991**; p 109–121.

**Tabla 1.** Dependencia energética de las interacciones no covalentes en función de la distancia ( $r$ ).

INC	Dependencia	INC	Dependencia
	$1/r$		$1/r^5$
Ion-ion		Dipolo inducido por dipolo	
	$1/r^2$		$1/r^6$
Ion-dipolo		Dispersión	
	$1/r^3$		$\sim 1/r^2$
Dipolo-dipolo		Enlace de hidrógeno	
	$1/r^4$		$1/r^{12}$
Dipolo inducido por carga		Repulsión estérica	

**Figura 7.** Potencial de Lennard-Jones.  $F$  = fuerza.

En principio, la restricción conformacional requerida para una alta estereoinducción puede lograrse, si múltiples interacciones no covalentes atractivas operan en conjunto.<sup>38</sup> Sin embargo, la delgada línea que separa las interacciones de dispersión favorables de las interacciones estéricas desfavorables a menudo complica la identificación de las interacciones no covalentes particulares responsables de la estereoselectividad. En última instancia, la estereoselectividad de la mayoría de las reacciones organocatalíticas depende del equilibrio de las interacciones no covalentes favorables y desfavorables en el estado de transición.<sup>36b</sup>

### 1.3.1 Efectos estéricos

Todos los átomos que constituyen una molécula ocupan cierta cantidad de espacio. Por lo tanto, la introducción de sustituyentes que tienen diferentes requerimientos estéricos produce un efecto sobre una propiedad química o física. En una reacción, el efecto estérico se atribuye a la diferencia en energía estérica entre las especies reactivas, e impacta principalmente en la constante de velocidad.<sup>39</sup> Los efectos estéricos surgen

<sup>38</sup> a) Copeland, G. T.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6496–6502. b) Sculimbrene, B. R.; Morgan, A. J.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 39, 11653–11656.

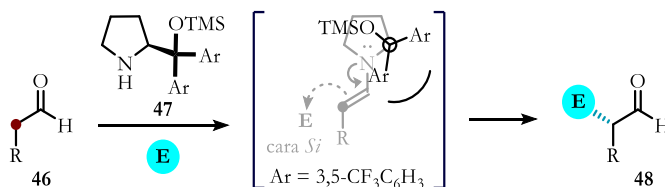
<sup>39</sup> *Pure & Appl. Chem.*, **1994**, 66, 1077. (*Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC Recommendations 1994)*) p 1168. Versión en línea: <https://goldbook.iupac.org/terms/view/S05997>

de las interacciones interatómicas repulsivas atribuidas a la superposición de nubes de electrones vecinas, lo que conduce a un aumento en la energía de intercambio mecano-cuántico (repulsión de Pauli).<sup>40</sup>

Por muchos años, la mayoría de los modelos estereoquímicos empleados en catálisis asimétrica consideraban que los efectos estéricos eran responsables de la estereoinducción.<sup>41</sup> Bajo esta lógica, se entiende que los estados de transición que conducen al producto de configuración no deseada se desestabilizan por la presencia de interacciones estéricas repulsivas, por lo tanto, solo los ET que evitan estas interacciones son cinéticamente viables.<sup>36a</sup>

Los sistemas complejos, para evitar interacciones estéricas, pueden atenuar esa desestabilización mediante una reorganización muy pequeña.<sup>36a</sup> De esta manera, la desestabilización estérica como un elemento de estereocontrol es más efectivo en complejos fuertemente ligados y conformacionalmente restringidos, donde cualquier reordenamiento estructural fuera del equilibrio incurre en una penalización energética sustancial. Este es generalmente el caso de reacciones mediadas por complejos organometálicos, ácidos de Lewis y de algunos organocatalizadores en los que las estructuras de los estados de transición están asociadas a través de interacciones covalentes bien definidas.

Por ejemplo, el organocatalizador de Jørgensen **47** permite la  $\alpha$ -funcionalización asimétrica de aldehídos controlada por grupos estéricamente demandantes. La activación del aldehído ocurre vía una enamina, en la que los sustituyentes grandes del catalizador (arilo y sililo) protegen eficazmente la cara *Re* de la enamina y como consecuencia, el ataque nucleofílico solo ocurre desde la cara *Si* (Esquema 10).<sup>42</sup>



**Esquema 10.** Estereoinducción por organocatálisis con grupos estéricamente demandantes.

Los esfuerzos para cuantificar la magnitud relativa de los efectos estéricos en diferentes grupos funcionales se han descrito tradicionalmente utilizando relaciones empíricas, lo que llevó al establecimiento de parámetros fisicoquímicos.<sup>43</sup> Por ejemplo, los parámetros de Taft delimitan los efectos estéricos y electrónicos que tiene un sustituyente R en la velocidad de hidrólisis de ésteres alifáticos (Figura 8a).<sup>44</sup> Los parámetros de Winstein-Holness, o mejor conocidos como los valores A, indican la preferencia ecuatorial de un grupo R en anillos de ciclohexano monosustituidos (Figura 8b).<sup>45</sup> Los valores de interferencia se basan en la energía de activación asociada a la rotación de un bifenilo *orto*-sustituido (Figura 8c).<sup>46</sup> Sin embargo, las demandas estéricas de un grupo funcional anisotrópico no están completamente capturadas por un solo parámetro.<sup>47</sup> Es por ello que Verloop desarrolló los parámetros multidimensionales de Sterimol para capturar las demandas estéricas de un

<sup>40</sup> Alabugin, I. V. *Stereoelectronic Effects: A Bridge Between Structure and Reactivity*, Wiley, Chichester, U.K., **2016**.

<sup>41</sup> a) Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Aponick A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 747–760. b) Austin, J. F.; MacMillan D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1172–1173. c) Corey, E. J.; Ishihara, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 45, 6807–6810. d) Noyori, R.; Tokunaga M.; Kitamura, M. *Bull Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 36–56.

<sup>42</sup> Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18296–18304.

<sup>43</sup> Harper, K. C.; Bess, E. N.; Sigman, M. S. *Nature Chemistry.* **2012**, 4, 366–374.

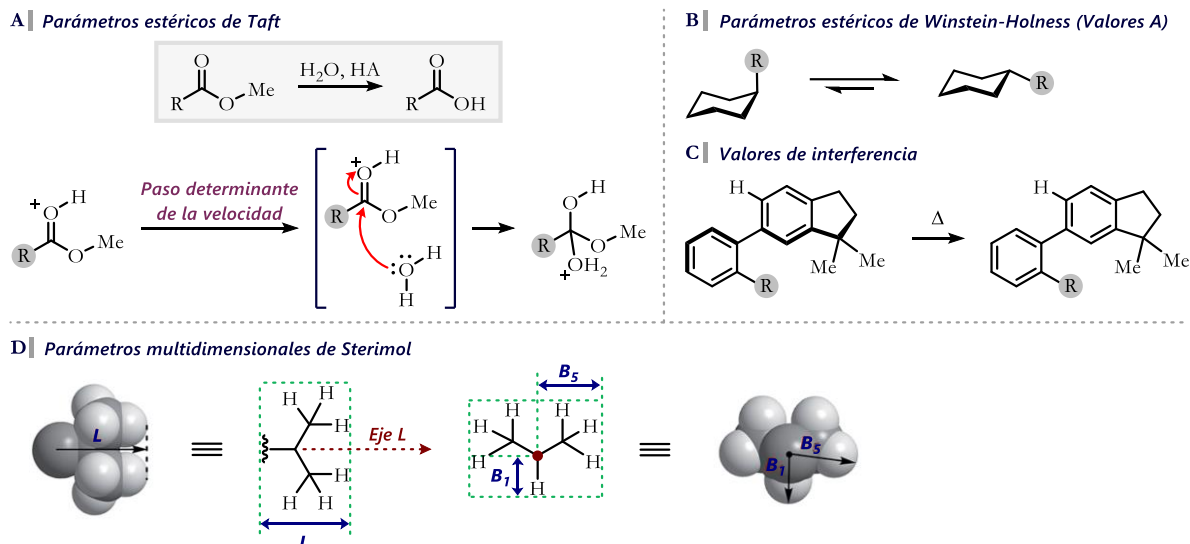
<sup>44</sup> Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2729–2732.

<sup>45</sup> Winstein, S.; Holness, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5562–5578.

<sup>46</sup> Bott, G.; Field, L. D.; Sternhell, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5618–5626.

<sup>47</sup> Brethomé, A. V.; Fletcher, S. P.; Paton, R. S. *ACS Catal.* **2019**, 9, 2313–2323.

sustituyente en diferentes direcciones, lo que los hace más adecuados para describir los efectos de sustituyentes asimétricos (Figura 8d).<sup>48</sup>



**Figura 8.** a) Parámetros estéricos de Taft; b) parámetros estéricos de Winstein-Holness (valores A); c) valores de interferencia; d) determinación de los parámetros de Sterimol  $L$ ,  $B_1$  y  $B_5$  para un grupo isopropilo.

Usando los modelos moleculares Corey–Pauling–Koltun (CPK),<sup>49</sup> se pueden definir los parámetros de Sterimol  $B_1$ ,  $B_5$  y  $L$  sobre el punto de unión de un sustituyente dado. El parámetro  $L$  es la distancia total que sigue al eje primario de unión, y por lo tanto relaciona la longitud. Mientras que el parámetro  $B_1$  representa la distancia más corta perpendicular desde el eje primario de unión;  $B_5$  representa la distancia más larga. Estos dos parámetros pueden verse como los anchos mínimo y máximo de un sustituyente y están influenciados por la extensión de la ramificación.

Los valores tabulados originales de estos parámetros se generaron en los 1970's a partir de estructuras tridimensionales construidas según las definiciones CPK de longitudes de enlace y radios atómicos, junto con ángulos diedros idealizados. Desde entonces, la optimización mecano-cuántica de las estructuras moleculares se ha convertido en un medio rutinario para obtener coordenadas tridimensionales, a partir de las cuales se pueden calcular los parámetros de Sterimol.<sup>47</sup>

### 1.3.2 Interacciones $\pi$

Las interacciones no covalentes que involucran anillos aromáticos influyen a menudo en la estructura molecular, en el reconocimiento y la complementariedad. Estas interacciones son fundamentales en la biología molecular y en muchas áreas de la química moderna, especialmente en organocatálisis.<sup>50</sup> En la Figura 9 se muestran diversos arreglos para la interacción entre dos grupos arilo o de grupos arilo con otras especies. Las

<sup>48</sup> Verloop, A. *Drug Design* (Ariens, E. J. Ed.), Vol. III, Academic Press, New York, 1976.

<sup>49</sup> Pauling, L.; Corey, R. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1951**, 37, 235–240.

<sup>50</sup> a) Ma, J. C.; Dougherty, D. A. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1303–1324. b) Meyer, E. A.; Castellano, R. K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1210–1250. c) Schneider, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3924–3977. d) Salonen, L. M.; Ellermann, M.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4808–4842. e) Kennedy C. R.; Lin, S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 12596–12624. f) Neel, A. J.; Hilton, M. J.; Sigman, M. S.; Toste, F. D. *Nature* **2017**, 543, 637–646.



propiedades atractivas de este tipo de interacciones dependen de la deslocalización  $\pi$  en los monómeros que interaccionan.<sup>51</sup>

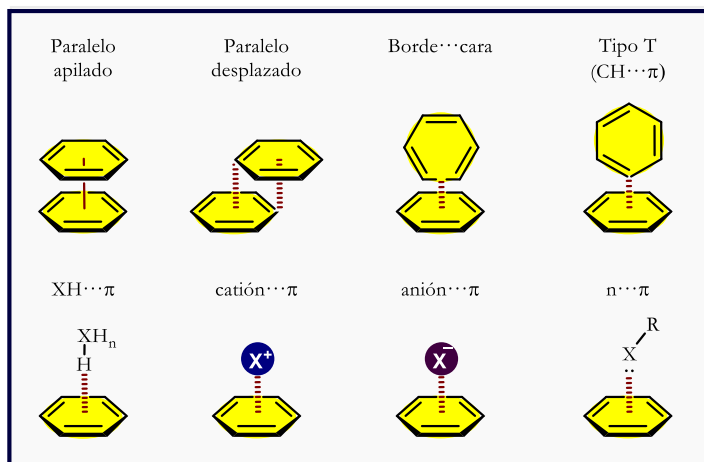
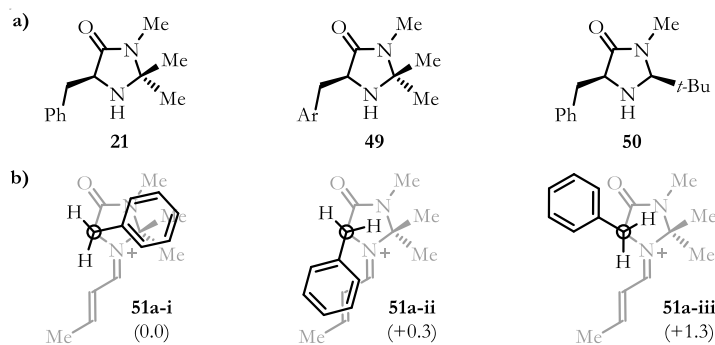


Figura 9. Interacciones no covalentes que involucran anillos aromáticos.

Después de la introducción del catalizador de MacMillan, los derivados quirales de imidazolidinona (Esquema 11a) comenzaron a emplearse para promover transformaciones catalíticas estereoselectivas sobre compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>52</sup> En un esfuerzo por dilucidar los orígenes de la enantioselectividad, Houk y colaboradores realizaron cálculos computacionales de estos sistemas catalíticos.<sup>53</sup> El análisis de los intermediarios reactivos permitió identificar tres conforméromos de baja energía que sólo difieren en sus ángulos diedros Ph-C-C-N (Esquema 11b). Los conforméromos **51a-i** y **51a-ii** colocan el anillo aromático sobre la región del ion iminio para formar una interacción catión... $\pi$ , mientras que el conforméromo **51a-iii** en la que el anillo aromático se aleja del ion iminio es energéticamente menos estable. Como consecuencia, la interacción catión... $\pi$  permite al anillo aromático proteger eficazmente la cara *Si* del ion iminio, favoreciendo de este modo la adición nucleofílica a la cara *Re*.



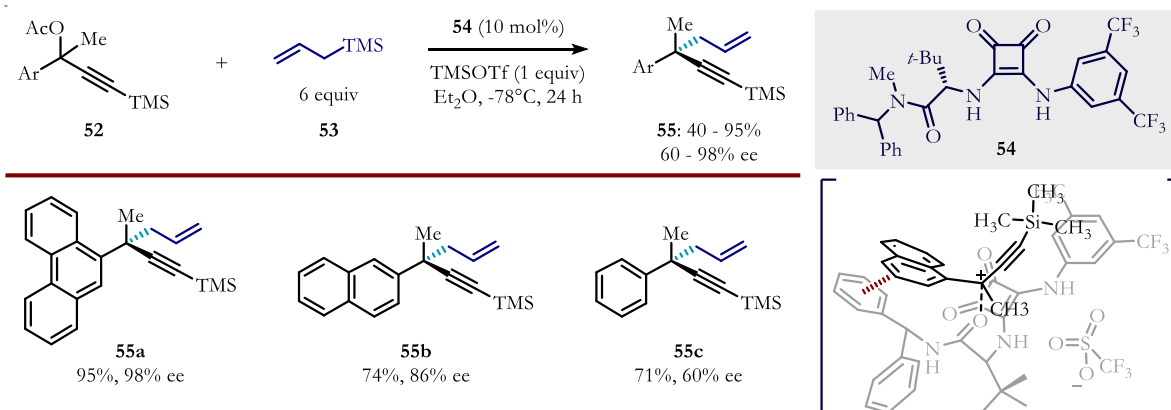
Esquema 11. a) Organocatalizadores derivados de imidazolidinona b) Conforméromos del intermediario reactivo formados entre el catalizador **21** y crotonaldehído. Las energías relativas (kcal mol<sup>-1</sup>) se muestran entre paréntesis y fueron calculadas al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d). [Ref. 53]

<sup>51</sup> Bloom, J. W. G.; Wheeler, S. E. *Angew. Chem.* **2011**, 123, 7993–7995.

<sup>52</sup> a) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 79–87. b) List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413–5415. c) Erkkilä A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416–5470.

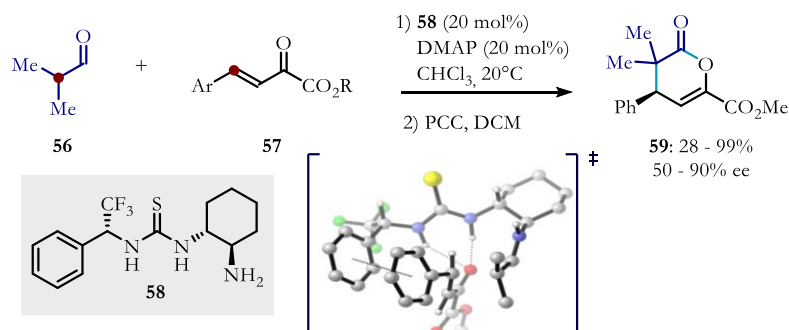
<sup>53</sup> Gordillo, R.; Carter, J.; Houk, K. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1175–1185.

En 2018, Jacobsen y colaboradores reportaron la alilación asimétrica de acetatos de propargilo vía un mecanismo  $S_N1$  (Esquema 12).<sup>54</sup> La transformación se basa en la acción sinérgica de un organocatalizador donador de enlaces de hidrógeno y un ácido de Lewis que promueve la formación de carbocationes terciarios. Una tendencia entre la polarización y la enantioselectividad (**55a-c**) sugiere que el control estereoquímico se rige por interacciones  $\pi \cdots \pi$ , lo cual se confirmó por medio de un análisis computacional del complejo reactivo.



Esquema 12. Alilación asimétrica de acetatos de propargilo.

Por otra parte, en nuestro grupo de investigación se evaluó el alcance catalítico de organocatalizadores bifuncionales del tipo tiourea-amina primaria en la adición de isobutiraldehído a  $\alpha$ -cetoésteres- $\beta,\gamma$ -insaturados (Esquema 13).<sup>55</sup> La activación sincronizada de los reactivos procede vía una enamina para el nucleófilo y vía enlaces de hidrógeno para el electrófilo. Después de una evaluación exhaustiva se encontró que la tiourea **58** fue uno de los catalizadores más eficientes. El análisis estructural del estado de transición calculado reveló una interacción  $\pi \cdots \pi$  entre los anillos aromáticos del catalizador y del cetoéster.



Esquema 13. Adición de isobutiraldehído a  $\alpha$ -cetoésteres- $\beta,\gamma$ -insaturados.

Con estos antecedentes, es notable que una descripción cuantitativa de las interacciones  $\pi$  permite conocer a fondo el origen de la estereoselectividad de varios procesos catalíticos. Sin embargo, debido a la ventana de energía relativamente pequeña ( $0 - 2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) y a la naturaleza dinámica de este tipo de interacciones, su estudio ha sido limitado.<sup>50b</sup> En consecuencia, los parámetros que retratan estas interacciones obtenidas por datos computacionales proporcionan una alternativa atractiva. Wheeler y Houk encontraron que las energías de interacción relativas entre dos residuos aromáticos correlacionaban con el parámetro de Hammett.<sup>56</sup> Esto

<sup>54</sup> Wendlandt, A. E.; Vangal, P.; Jacobsen, E. N. *Nature* **2018**, 556, 447–451.

<sup>55</sup> Vazquez-Chavez, J.; Luna-Morales, S. Cruz-Aguilar, D. A.; Díaz-Salazar, H. *et. al. Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 10045–10051.

<sup>56</sup> Wheeler, S. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 33, 10854–10855.

inspiró a que Sigman y colaboradores desarrollaran unos parámetros para describir la fortaleza de las interacciones  $\pi$ : la energía de interacción  $E\pi$ , a la distancia óptima de interacción  $D\pi$  (Figura 10).<sup>57</sup>

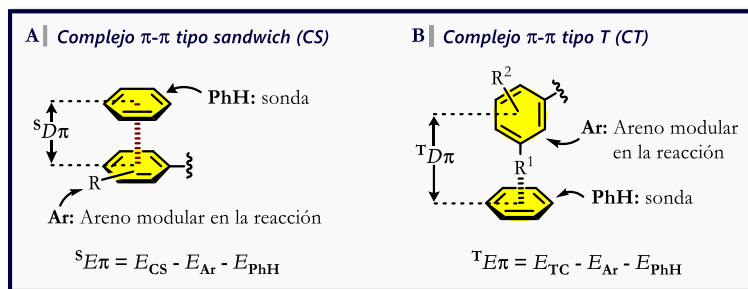


Figura 10. Parámetros  $\pi$  para complejos tipo sandwich y complejos tipo T.

## 1.4 RELACIONES CUANTITATIVAS ESTRUCTURA-SELECTIVIDAD

El diseño y optimización de catalizadores quirales puede llevarse a cabo de forma empírica guiado por la intuición química. Otra opción consiste en calcular las energías relativas de los estados de transición diastereoméricos mediante modelado molecular.<sup>58</sup> Alternativamente, se pueden llevar a cabo relaciones cuantitativas estructura-selectividad (QSSR, por sus siglas en inglés), en donde ciertas características estructurales del sistema catalítico se correlacionan con la estereoselectividad experimental.<sup>59</sup>

En catálisis asimétrica, las relaciones lineales de energía libre (LFER, por sus siglas en inglés), representan el subcampo más utilizado de QSSR.<sup>60</sup> La enantioselectividad de una reacción depende de la diferencia en energía libre de los dos estados de transición diastereoméricos ( $\Delta\Delta G^\ddagger$ ), de tal manera que una variable estructural del catalizador se parametriza en términos electrónicos o estéricos y se correlaciona directa o indirectamente con  $\Delta\Delta G^\ddagger$ . Los parámetros utilizados en este tipo de análisis pueden determinarse experimental o computacionalmente. Los LFER pueden construirse utilizando un parámetro único o bien una combinación algebraica de múltiples parámetros, estos dos casos dan como resultado una relación lineal univariable o multivariable.

### 1.4.1 Modelos de regresión lineal univariable

Jacobsen y colaboradores desarrollaron una ciclación de polienos catalizada por tioureas quirales en la que observaron que la enantioselectividad se beneficia con el aumento en tamaño del areno próximo al residuo de la amida en el organocatalizador (Figura 11a).<sup>61</sup> El aumento en la selectividad se debe a que las superficies de areno más grandes permiten una mayor estabilización del estado de transición mayoritario mediante una interacción  $\text{catión}\cdots\pi$ . Esta interacción se puede evaluar de manera cuantitativa al correlacionar la estereoselectividad con parámetros como la polarización (Figura 11b) y el momento cuadrupolar (Figura 11c).

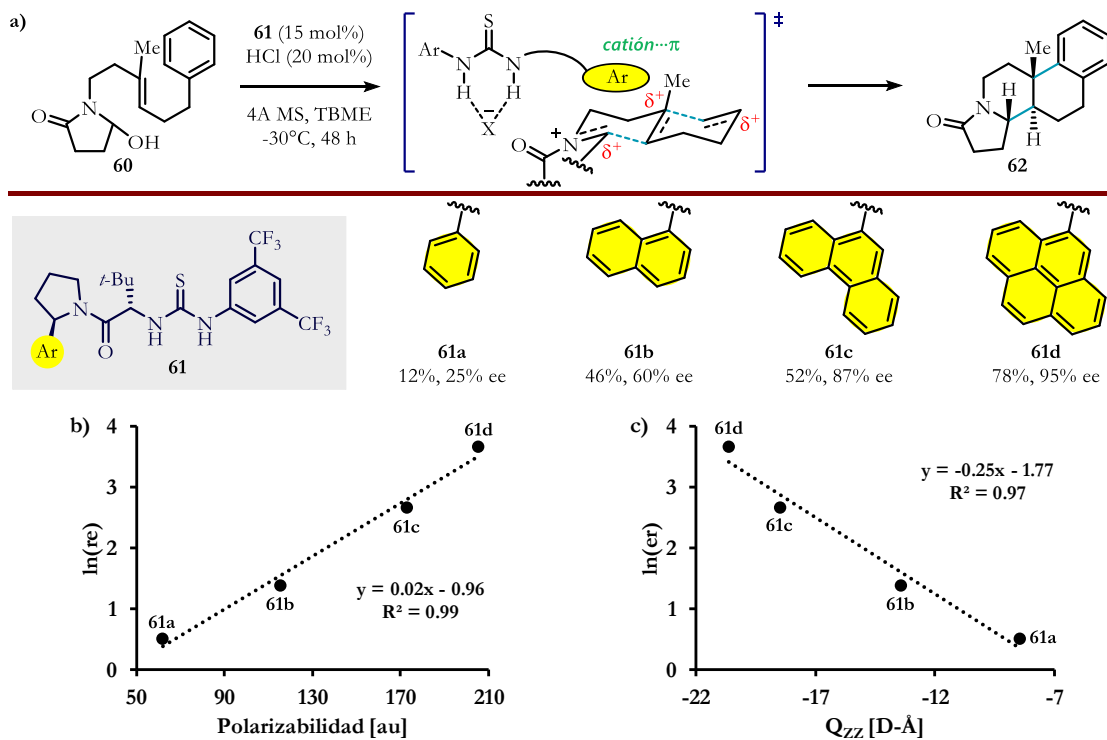
<sup>57</sup> Orlandi, M.; Coelho, J. A. S.; Hilton, M. J.; Toste, F. D.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 20, 6803–6806.

<sup>58</sup> Doney, A. C.; Rooks, B. J.; Lu, T.; Wheeler, S. E. *ACS Catal.* **2016**, 6, 7948–7955.

<sup>59</sup> Zahrt, A. F.; Athavale, S. V.; Denmark, S. E. *Chem. Rev.* **2020**, 120, 1620–1689.

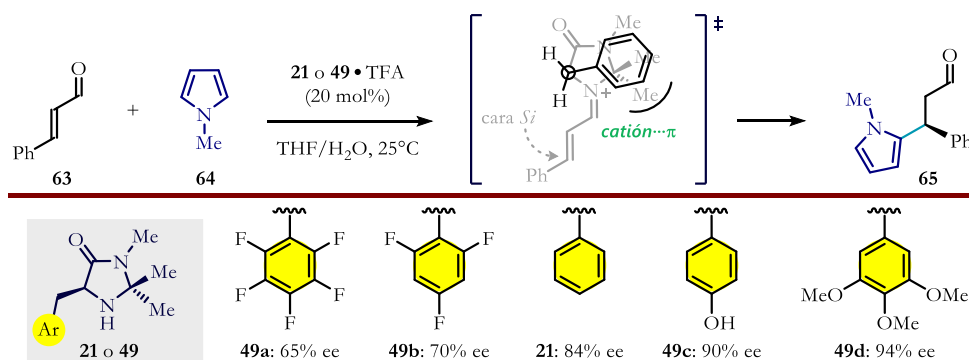
<sup>60</sup> a) Bess, E. N.; Sigman, M. S. *Linear free energy relationships (LFERs) in asymmetric catalysis: Asymmetric Synthesis II: More Methods and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**. b) Sigman, M. S.; Harper, K. C.; Bess, E. N. Milo, A. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1292–1301. c) Santiago, C. B.; Guo, J.-Y.; Sigman, M. S. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 2398–2412. d) Reid, J. P.; Sigman, M. S. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, 2, 290–305.

<sup>61</sup> Knowles, R. R.; Lin, S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5030–5032.



**Figura 11.** a) Ciclación asimétrica de polienos catalizada por tioureas. b) Relaciones lineales de energía libre entre la enantioselectividad y la polarización. c) LFER entre la enantioselectividad y el momento cuadrupolar.

Houk y colaboradores habían demostrado que las sales de iminio derivadas del catalizador de MacMillan son estabilizadas por una interacción  $\text{catión}\cdots\pi$ , lo que permite que la adición de nucleófilos proceda con buen control de la estereoselectividad (ver Esquema 11). Para evaluar rigurosamente este modelo esteroquímico, Gilmour y su equipo de investigación examinaron la actividad catalítica de una serie de imidazolidinonas que solo difieren en los sustituyentes del grupo arilo (Esquema 14).<sup>62</sup> La reacción modelo elegida fue la adición conjugada de *N*-metilpirrol a cinamaldehído en la que observaron que la enantioselectividad muestra una fuerte dependencia inversa del momento cuadrupolar del areno correspondiente para cada catalizador, consistente con el modelo previamente establecido (Figura 12).



**Esquema 14.** Adición conjugada asimétrica catalizada por imidazolidinonas quirales.

<sup>62</sup> Holland, M. C.; Paul, S.; Schweizer, W. B.; Bergander, K.; Mück-Lichtenfeld, C.; Lakhdar, S.; Mayr, H.; Gilmour, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7967–7971.

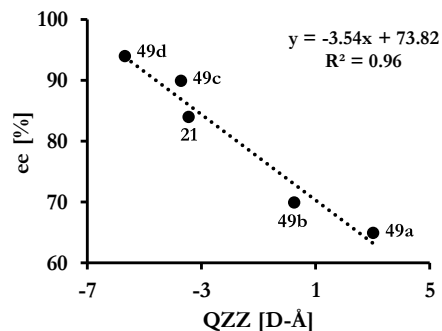


Figura 12. Relación lineal entre la enantioselectividad y el momento cuadrupolar del sustituyente arilo del catalizador.

### 1.4.2 Modelos de regresión lineal multivariable

El análisis multidimensional fue utilizado por Li, Cheng y colaboradores<sup>63</sup> para obtener modelos predictivos que describen los efectos electrónicos y estéricos de los catalizadores **68** sobre la estereoselectividad en la adición asimétrica de la benzofuranona **66** al 2-ftalimidoacrilato **67** (Figura 13a). Los modelos óptimos resultantes para la enantioselectividad (Figura 13b) y la diastereoselectividad (Figura 13c) indicaron la necesidad de utilizar tioureas con sustituyentes pequeños en el nitrógeno (*p. ej.* R = Me) o sustituyentes con grupos electroattractores [*p. ej.* R = (3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>] para lograr una alta selectividad. Además, las cargas NBO para el átomo de nitrógeno y las frecuencias IR correspondientes al estiramiento del enlace N-H, demuestran la importancia de la activación del sustrato por enlaces de hidrógeno.

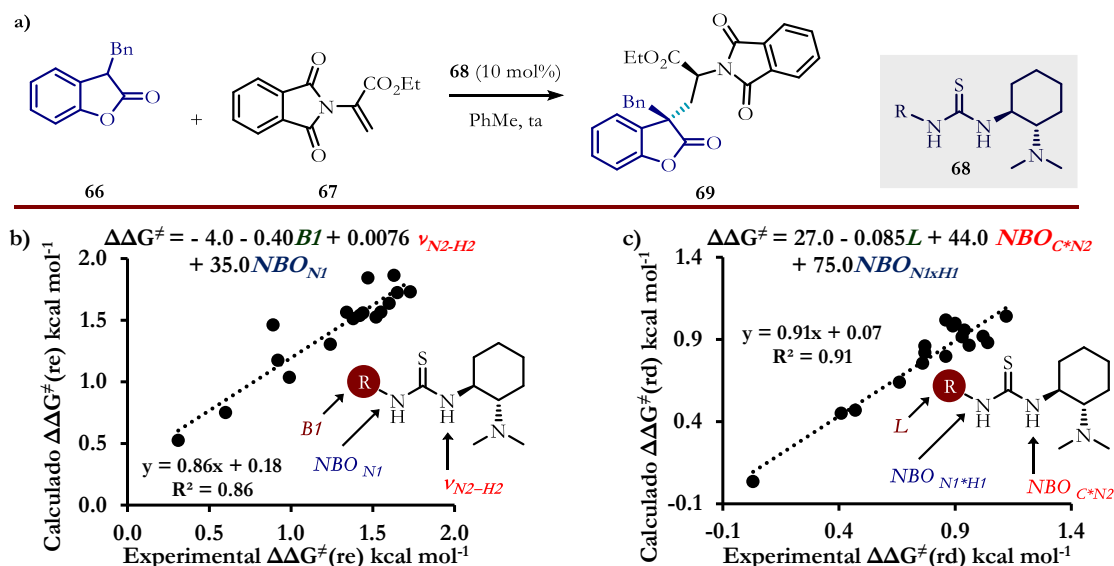
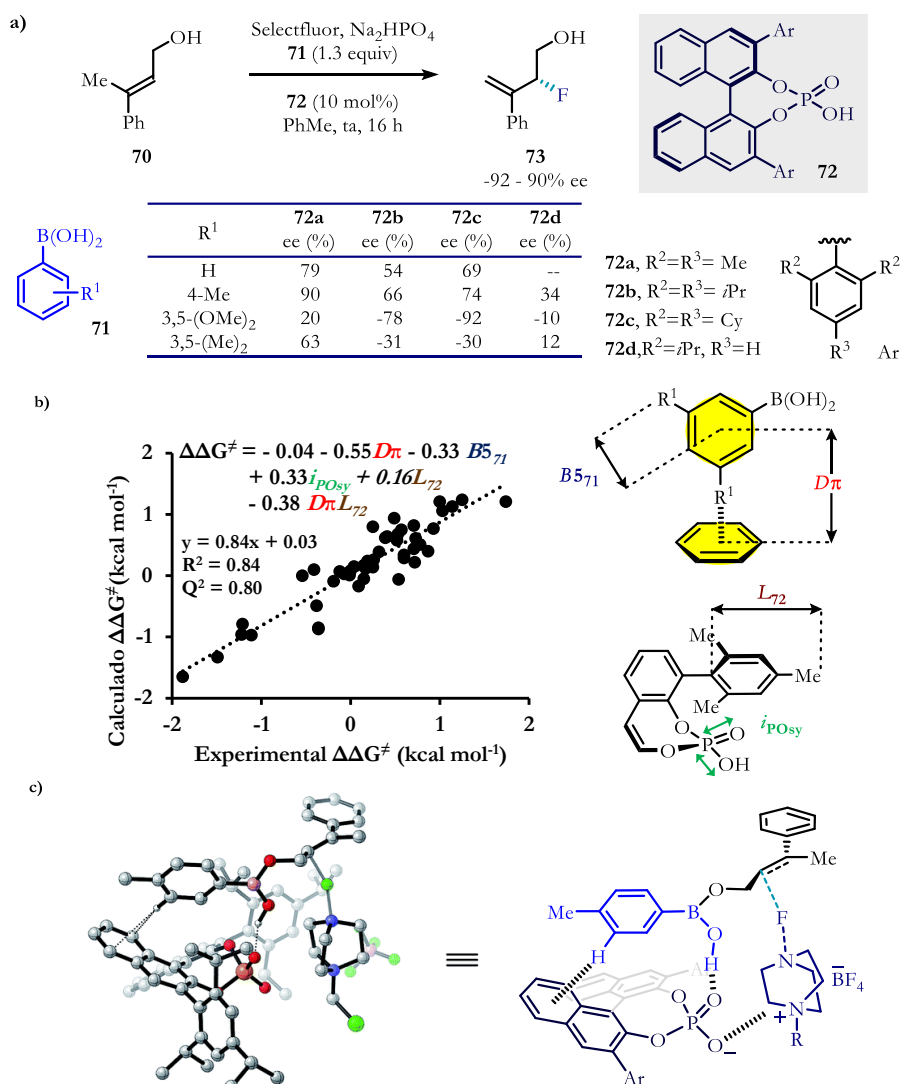


Figura 13. a) Adición asimétrica de benzofuranona a 2-ftalimidoacrilato b) modelo de regresión lineal multivariable para la enantioselectividad y para c) la diastereoselectividad.

Por otra parte, Sigman y colaboradores<sup>57</sup> estudiaron las interacciones no covalentes responsables del estereocontrol en la fluoración de alcoholes alílicos (Figura 14a). En este proceso, el alcohol alílico **70** y el ácido borónico **71** se condensan para formar un éster borónico mixto. Se propuso que en la etapa enantiodeterminante, el éster borónico mixto se coordina mediante enlaces de hidrógeno con el fosfato quiral

<sup>63</sup> Yang, C.; Zhang, E.-G.; Li, X.; Cheng, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6506–6510.

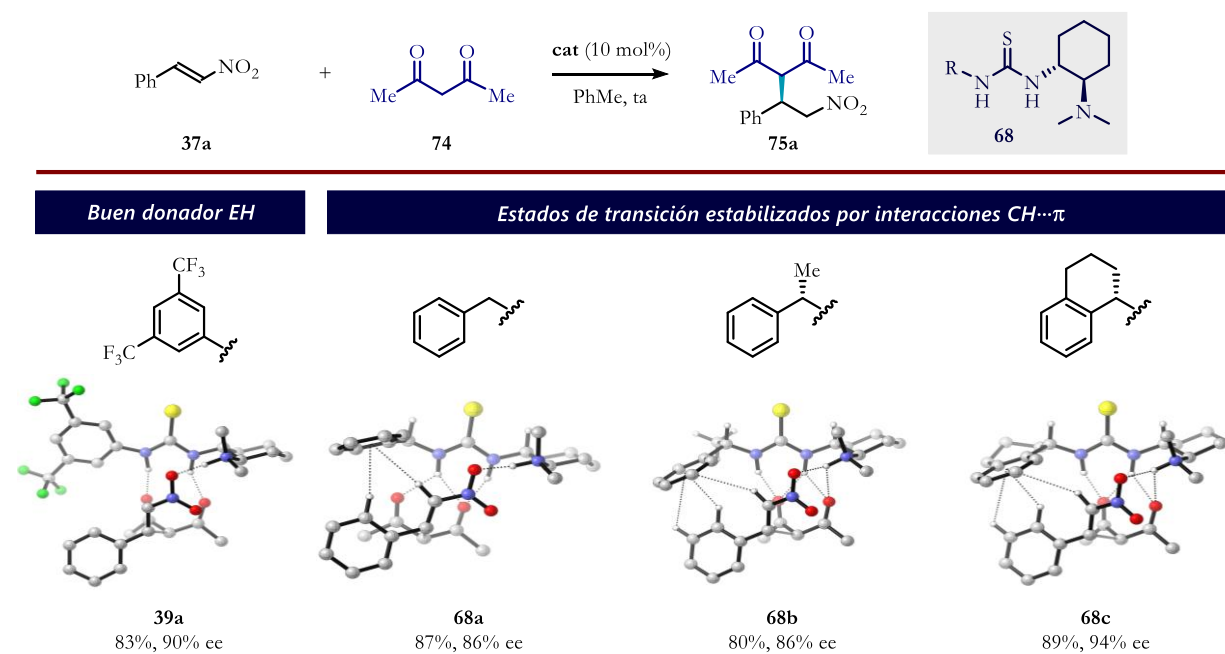
**72.** Notablemente, la enantioselectividad varía de  $-92$  a  $+90\%$  ee cuando se aplican varias combinaciones de **71** y **72**, lo que refleja un intervalo de  $\Delta\Delta G^\ddagger$  de  $3.5$  kcal mol $^{-1}$ . Por lo tanto, esta reacción es altamente sensible a las interacciones no covalentes involucradas. Dos observaciones clave les proporcionaron un marco para iniciar el estudio de este sistema: (1) los ácidos borónicos *meta*-sustituídos conducen a una enantioselectividad invertida y (2) la selectividad es más sensible hacia las sustituciones de **71** cuando se emplean fosfatos 2,6-disustituídos. Sobre esta base, plantearon la hipótesis de que puede ocurrir una interacción  $\text{CH}\cdots\pi$  entre **71** y **72**. Mediante un modelo de regresión lineal multivariable determinaron que dichas interacciones son relevantes para el estado de transición, y además lograron cuantificar los elementos responsables de la enantioinducción. Los parámetros que conforman el modelo MLR incluyen  $D\pi$ , que describe las condiciones geométricas para establecer una interacción  $\text{CH}\cdots\pi$ ; los valores de Sterimol  $B5_{71}$  y  $L_{72}$ , que definen la influencia estérica de **71** y del catalizador **72**, respectivamente; e  $i\text{PO}_{\text{Sy}}$ , la frecuencia IR asociada al estiramiento simétrico del grupo fosfato, que demuestra la capacidad de cada catalizador para formar enlaces de hidrógeno (Figura 14b). Finalmente, el modelado molecular del estado de transición reveló las interacciones no covalentes predichas (Figura 14c).



**Figura 14.** a) Fluoración enantiodivergente de alcoholes alílicos. b) Modelo de regresión lineal multivariable para la enantioselectividad. c) Análisis del estado de transición.

## 1.5 INTERACCIONES CH $\cdots\pi$ EN ORGANOCATÁLISIS BIFUNCIONAL: HACIA LA FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

La evaluación de diferentes tioureas bifuncionales con grupos arilo en la adición de Michael ha revelado que, la acidez del enlace N-H tiene un efecto positivo en su desempeño catalítico (*p. ej.* la tiourea de Takemoto **39a**).<sup>64</sup> Sin embargo, las tioureas con sustituyentes alquilo que no presentan ese efecto pueden compensar o incluso mejorar la selectividad con otros tipos de interacciones débiles<sup>65</sup> o efectos estéricos.<sup>66</sup> En particular, estudios recientes indican que la incorporación de un fragmento tipo bencilo (tioureas **68a-c** en el Esquema 15) tiene un efecto favorable sobre la estereoselectividad porque pueden promover interacciones CH $\cdots\pi$  entre el catalizador y el electrófilo, reforzando la rigidez del estado de transición.



Esquema 15. Efecto de las interacciones no covalentes en tioureas bifuncionales.

En los últimos años se ha demostrado que tioureas, escuaramidas y tioescuaramidas con sustituyentes bencilo o tipo bencilo, como fenil etilo o tetrahidronaftilo, pueden promover interacciones CH $\cdots\pi$  con el sustrato electrofílico (Figura 15).<sup>65,67</sup> Esto implica que la eficiencia catalítica de estos sistemas presenta una mejoría con respecto al catalizador de Takemoto.

<sup>64</sup> Li, X.; Deng, H.; Zhang, B.; Li, J.; Zhang, L.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 450–455.

<sup>65</sup> a) Fuerst, D. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8964–8965. b) Jiménez, E. I.; Vallejo Narváez, W. E.; Carlos A. Román-Chavarría, C.; Vazquez-Chavez, J.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7419–7431. c) Jiménez, E. I.; Vallejo Narváez, W. E.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 4470–4477.

<sup>66</sup> Yang, C.; Wang, J.; Liu, Y.; Ni, X.; Li, X.; Cheng, J.-P. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5488–5497.

<sup>67</sup> a) Kótai, B.; Kardos, G.; Hamza, A.; Farkas, V.; Pápai, I.; Soós, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5631–5639. b) Rombola, M.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 514–5517. c) Chen, C.; Wei, R.; Yi, X.; Gao, L.; Zhang, M.; Liu, H.; Li, Q.; Song, H.; Ban, S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15655–15661. d) Ormandyová, K.; Bilka, S.; Mečiarová, M.; Šebesta, R. *Chemistry Select* **2019**, *4*, 8870–58875. e) Yang, M.; Chen, C.; Yi, X.; Li, Y.; Wu, X.; Li, Q.; Ban, S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2883–52886.





## 2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

### 2.1 HIPÓTESIS

Los fragmentos tipo bencílicos en escuaramidas bifuncionales forman interacciones  $\text{CH}\cdots\pi$  con el electrófilo, lo que conduce a un incremento de la estereoselectividad en reacciones de adición conjugada. El estudio teórico-experimental de organocatalizadores con estos fragmentos puede generar un modelo explicativo y predictivo.

### 2.2 OBJETIVO GENERAL

Elucidar la relevancia de las interacciones  $\text{CH}\cdots\pi$  en la estereoselectividad de la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroalquenos catalizada por escuaramidas bifuncionales con fragmentos bencílicos.

#### 2.2.1 Objetivos particulares

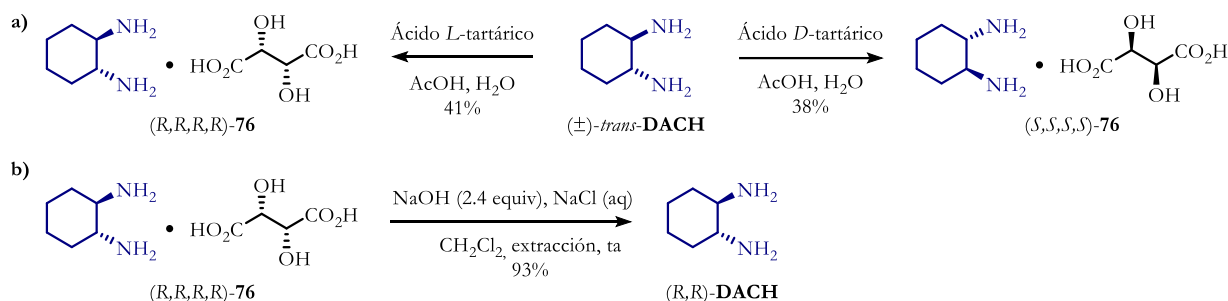
- Sintetizar escuaramidas bifuncionales a partir de dimetil escuarato y las correspondientes aminas bencílicas y tipo bencílicas.
- Evaluar la actividad catalítica de las escuaramidas en la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroalquenos.
- Evaluar el alcance de reacción con la escuaramida que presente el mejor desempeño catalítico.
- Desarrollar un modelo de regresión lineal multivariable para obtener una comprensión cuantitativa de los factores electrónicos, conformacionales y estéricos de los catalizadores que afectan la estereoselectividad de la reacción.
- Para el catalizador con el mejor desempeño catalítico, analizar detalladamente las interacciones no covalentes involucradas en los estados de transición diastereoméricos del paso enantiodeterminante de la reacción.
- Comparar la predicción de la enantioselectividad derivada del modelo de regresión lineal multivariable, con la predicción obtenida mediante el cálculo de las energías relativas de los estados de transición diastereoméricos modelados por métodos DFT.

### 3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1 SÍNTESIS DE ORGANOCATALIZADORES BIFUNCIONALES

Las aminas quirales derivadas del *trans*-1,2-diamino ciclohexano (**DACH**) y los alcaloides procedentes de la cinchona ocupan lugares prominentes como bloques quirales “privilegiados”<sup>69</sup> para el desarrollo de organocatalizadores bifuncionales. La mezcla racémica del **DACH** es económicamente más accesible, y además, al tener dos sustituyentes en posición ecuatorial no tiene movilidad conformacional, por lo que se decidió incorporarlo como espaciador quiral en los catalizadores aquí estudiados.

La separación de los enantiómeros del **DACH** se llevó por medio de una resolución cinética mediante la formación de sus sales diastereoméricas. El ácido *L*-tartárico permitió aislar el tartrato de la diamina (**R,R,R,R**)-**76**, mientras que el estereoisómero opuesto se obtuvo usando el ácido *D*-tartárico (Esquema 16a).<sup>70</sup> Para asegurar una mayor pureza diastereomérica, las sales fueron recristalizadas en etanol caliente para dar los tartratos en un rendimiento cercano al 40%, de un máximo de 50%. Posteriormente, bajo condiciones básicas se liberó la diamina enantioméricamente enriquecida (Esquema 16b).<sup>71</sup>



**Esquema 16.** a) Resolución cinética del ( $\pm$ )-*trans*-1,2-diamino ciclohexano. b) Liberación del **DACH** enantioméricamente enriquecido.

La síntesis de las escuaramidas bifuncionales se realizó en tres pasos, en los cuales solo hay un proceso de purificación para el producto final mediante recristalización (Esquema 17). Primero se introdujo el fragmento benéfico al mezclar en la misma proporción dimetil escuarato (**77**) con la amina benéfica correspondiente (**78**).<sup>72</sup> Posteriormente, se incorporó el grupo diaminociclohexano al escuarato mixto **79**. Finalmente, el crudo de reacción se sometió a una metilación de Eschweiler-Clarke para obtener los organocatalizadores **80** en rendimientos que van de bajos a moderados.<sup>73</sup> De manera análoga, también se sintetizó la escuaramida **80p** para determinar el efecto de un grupo arilo grande en estos sistemas; así como el compuesto **81**, el cual es el diastereoisómero de **80a**.

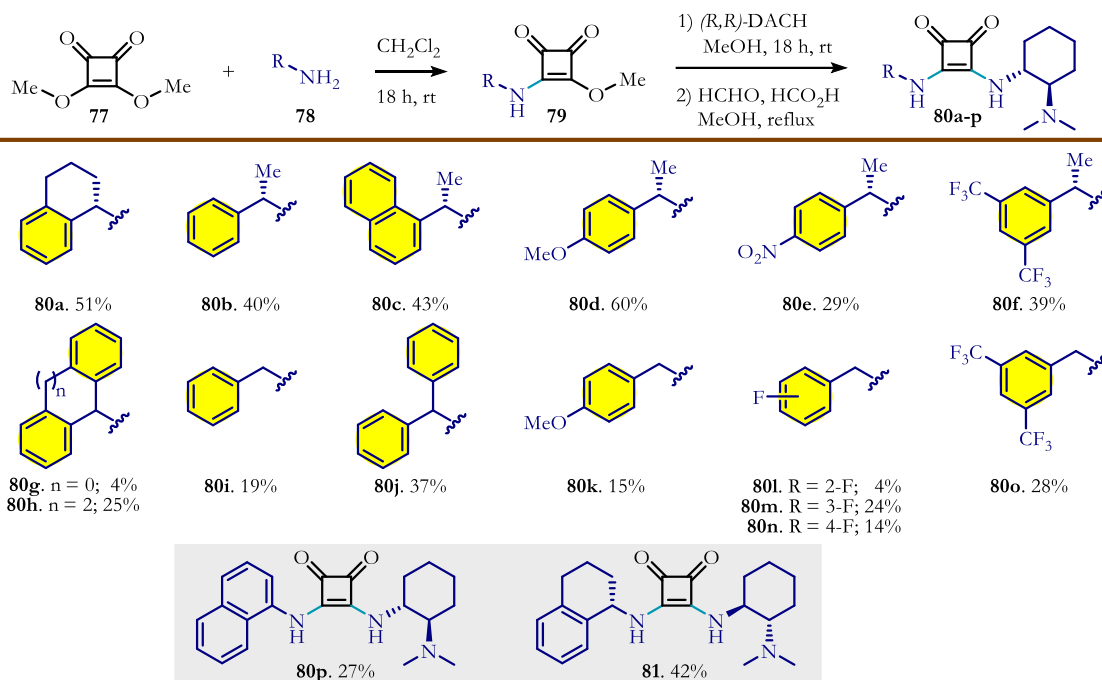
<sup>69</sup> Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, 299, 1691–1693.

<sup>70</sup> a) Stead, D.; O'Brien, P. Sanderson, A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1409–1412. b) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Org. Synth.* **1998**, 75, 1–5.

<sup>71</sup> a) Rafii, E.; Giorgi, M.; Vanthuyne, N.; Roussel, C. *ARKIVOC* (Gainesville, FL, U.S.) **2005**, 86–94. b) Zhu, Y.; Malerich J. P.; Rawal, V. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 153–156.

<sup>72</sup> a) Qian, Y.; Ma, G.; Lv, A.; Zhu, H.-L.; Zhao, J. Rawal, V. H. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3004–3006. b) Isik, M.; Unver, M. Y.; Tanyeli, C. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 828–835.

<sup>73</sup> a) Yang, W.; Du, D.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1241–1246. b) Kotai, B.; Kardos, G.; Hamza, A.; Farkas, V.; Papai, I.; Soos, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 5631–5639.

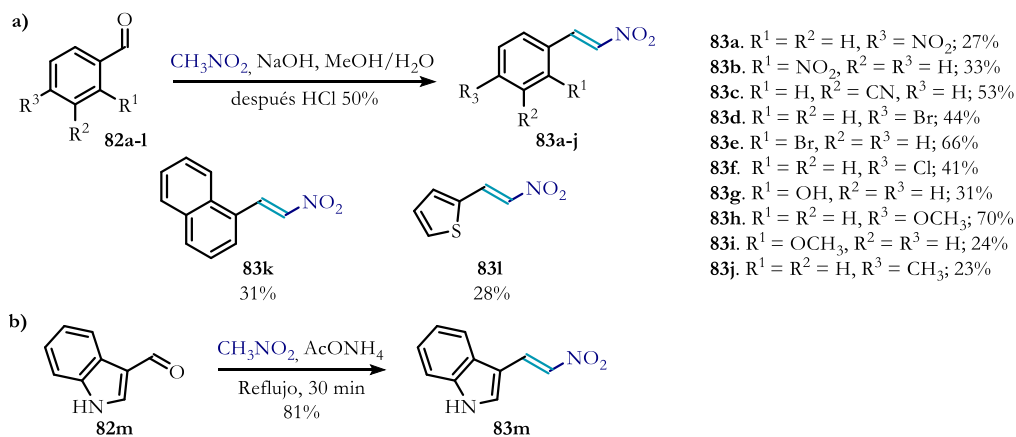


**Esquema 17.** Síntesis de escuaramidas bifuncionales. Los rendimientos reportados corresponden al producto final aislado después de tres pasos. Para obtener **81** se utilizó (*S,S*)-DACH.

## 3.2 SÍNTESIS DE SUSTRATOS PARA REACCIONES ORGANOCATALÍTICAS

### 3.2.1 Síntesis de nitroalquenos

La síntesis de nitroestirenos se realizó por medio de una reacción de Henry seguida por una deshidratación. Para la obtención de los derivados **83a-l** se hizo reaccionar nitrometano con el aldehído apropiado en medio básico, seguido de un tratamiento ácido (Esquema 18a). Los productos fueron purificados por recrystalización de etanol, obteniendo rendimientos moderados.<sup>74</sup> Por otra parte, el nitrovinil indol **83m** se sintetizó mediante una condensación de Henry entre 2-formilindol y nitrometano mediada por acetato de amonio (Esquema 18b).

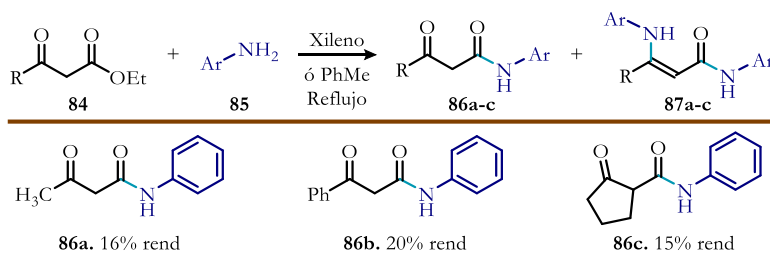


**Esquema 18.** Síntesis de nitroalquenos.

<sup>74</sup> a) Worrall, D. E. *Org. Synth.* **1929**, 9, 66-68. b) Kiyokawa, K.; Nagata, T.; Hayakawa, J.; Minakata, S. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 1280-1285.

### 3.2.2 Síntesis de $\beta$ -cetoamidas

Una amplia variedad de compuestos 1,3-dicarbonílicos o equivalentes sintéticos tales como  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -cetoésteres,  $\alpha$ -cianoésteres y -cetonas, se han utilizado ampliamente y con éxito como nucleófilos en reacciones organocatalíticas. Por otra parte, la adición asimétrica de  $\beta$ -cetoamidas ha sido menos estudiada<sup>75</sup> aun cuando los productos obtenidos son de amplio valor sintético por post-transformaciones que involucran la funcionalidad amida.<sup>76</sup> En ese sentido se contempló el uso de  $\beta$ -cetoamidas para evaluar la versatilidad de los orgacatalizadores estudiados. Las  $\beta$ -cetoamidas **86** se sintetizaron acorde a los protocolos establecidos en la literatura.<sup>77</sup> La condensación de anilina y los  $\beta$ -cetoésteres **84** a reflujo de tolueno o xileno conduce a la formación de los productos correspondientes en bajo rendimiento porque el producto mayoritario es la doble adición de la amina para formar la amida-enamina **87** (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis de  $\beta$ -cetoamidas.

## 3.3 ADICIÓN DE MICHAEL CATALIZADA POR ESCUARAMIDAS BIFUNCIONALES

### 3.3.1 Evaluación catalítica de las escuaramidas bifuncionales

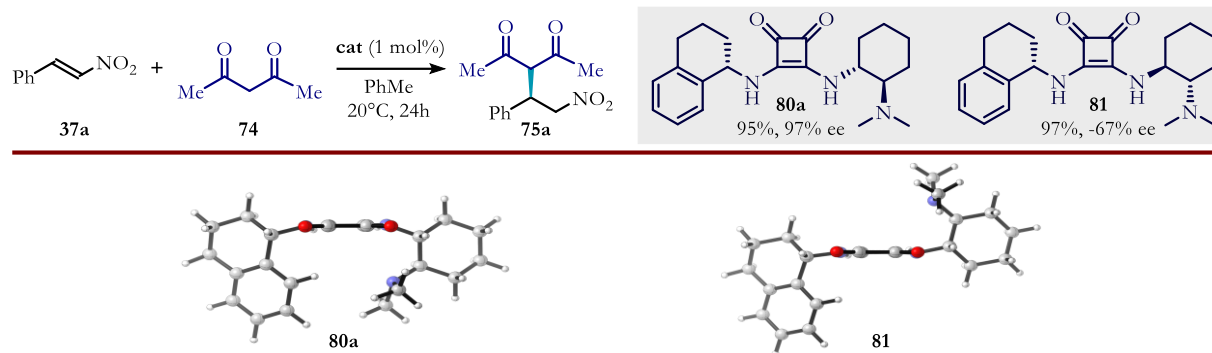
La adición conjugada de nucleófilos a alquenos deficientes de electrones es una reacción de gran utilidad sintética debido a su capacidad para formar enlaces C–C y C–heteroátomo. La versión asimétrica de la adición de Michael promovida por organocatalizadores ha sido utilizada para generar diversas estructuras y como paso clave en la síntesis total asimétrica de productos naturales.<sup>11c</sup> En ese sentido, establecimos la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos a  $\beta$ -nitroalquenos como un modelo para evaluar el desempeño catalítico de las escuaramidas bifuncionales aquí estudiadas.

Un estudio entre las escuaramidas diastereoisoméricas **80a** y **81** mostró que **80a** tenía la combinación correcta de estereoquímica entre el diaminociclohexano y el tetrahidronaftilo. Las geometrías modeladas de estos catalizadores mostraron una diferencia estructural: el anillo aromático en **80a** se encuentra del mismo lado que el grupo dimetilamino, mientras que en el catalizador **81** se localiza del lado opuesto (Esquema 20). Esta diferencia establece una preferencia por **80a** debido a que el ET es estabilizado por INCs secundarias.

<sup>75</sup> a) Sanchez Duque, M. M.; Baslé, O.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. *et. al. Org. Lett.* **2011**, 13, 3296–3299. b) Mailhol, D.; Sanchez Duque, M. M.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3523–3532. c) Sanchez Duque, M. M.; Bugaut, X.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *et. al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 14143–14146. d) Quintard, A.; Cheshmedzhieva, D.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. *et. al. Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 1–14. e) Zhou, Y.; Wei, Y.-L.; Rodriguez, J.; Coquerel, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 456–460. f) Yang, W.-L.; Li, W.; Yang, Z.-T.; Deng, W.-P. *Org. Lett.* **2020**, 22, 10, 4026–4032.

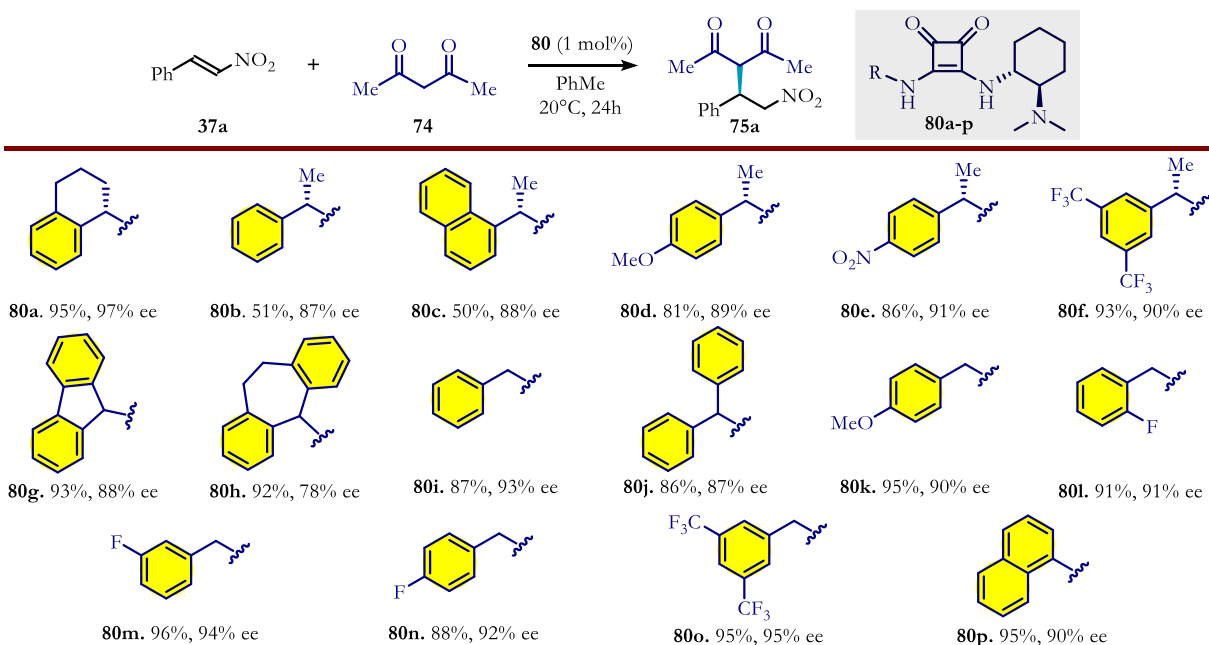
<sup>76</sup> a) Pilling, A. W.; Boehmer, J.; Dixon, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5428–5430. b) Yang, T.; Campbell, L.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 40, 12070–12071. d) Pilling, A. W.; Boehmer, J.; Dixon, D. J. *Chem. Commun.* 2008, 832–834. e) Jin, Z.; Wang, X.; Ye, J. *et. al. Org. Lett.* **2011**, 13, 564–567. f) Wei, Y.-L.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. *et. al. Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 2992–3001.

<sup>77</sup> a) Zheng, L.-S.; Wei, Y.-L.; Xu, L.-W. *et. al. Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3769–3776. b) Zhang, Z.; Wang, Z.; Yan, J.; Wang, Z.; *et. al. Eur. Polym. J.* **2018**, 98, 492–498. c) Thombal, R. S.; Kim, S.-T.; Baik, M.-H.; Lee, Y. R.; *Chem. Commun.* **2019**, 55, 2940–2943.



**Esquema 20.** Evaluación catalítica de las escuaramidas diastereoméricas **80a** y **81**.

En la Tabla 2 se muestran los resultados correspondientes a la evaluación catalítica de las 16 escuaramidas bifuncionales con diversos sustituyentes (**80**). Los catalizadores con el grupo quiral feniletilo presentaron selectividades más bajas que aquellos con grupos bencílicos aquirales (**80b** vs **80i**, **80d** vs **80k**, **80f** vs **80o**). La presencia de dos grupos fenilo tuvo un impacto negativo en la selectividad de la reacción, tanto en estructuras cíclicas (**80g**, **80h**) como acíclicas (**80i**). La presencia de grupos fuertemente electroattractores parece tener un efecto positivo en la estereoselectividad. Para los catalizadores con el grupo 3,5-bistrifluorobencilo posiblemente esto se debe a la presencia de interacciones CH $\cdots$ FC.<sup>78</sup> La escuaramida **80a**, la cual es quiral y bicíclica, fue la que mostró el mejor desempeño catalítico entre los compuestos probados. Como experimento control, la presencia de un grupo aromático no bencílico (**80p**) presentó una selectividad comparable a la obtenida con el catalizador de Takemoto (ver Esquema 15). Esto último está en concordancia con la idea de incrementar la fortaleza o cantidad de enlaces de hidrógeno involucrados en los ETs de la reacción.



**Tabla 2.** Evaluación catalítica de escuaramidas bifuncionales en la adición de Michael. Condiciones de reacción: *trans*-β-nitrostireno (0.25 mmol), 2,4-pentanonodiona (2 equiv), catalizador (1 mol%), tolueno (0.75 mL).

<sup>78</sup> a) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308–319. b) Schneider, H.-J. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 1381–1394. c) Champagne, P. A.; Desroches, J.; Paquin, J.-F. *Synthesis*. **2015**, 47, 306–322.

### 3.3.2 Alcance de la adición de Michael catalizada por la escuaramida 80a

Una vez identificada la escuaramida con la mejor actividad catalítica se llevó a cabo una optimización adicional con el organocatalizador **80a**. Tiempos prolongados de reacción produjeron una mejor enantioselectividad (Figura 16a). Después de 8 horas se logró una selectividad constante, máxima del 97% ee. Un estudio adicional mostró que el catalizador promueve la reacción en todo el intervalo de temperatura probado en tolueno (Figura 16b). La mejor enantioselectividad que se obtuvo fue en el intervalo de -17 a 40 °C, pero cabe mencionar que incluso a 100° C la reacción aún fue selectiva (82% ee).

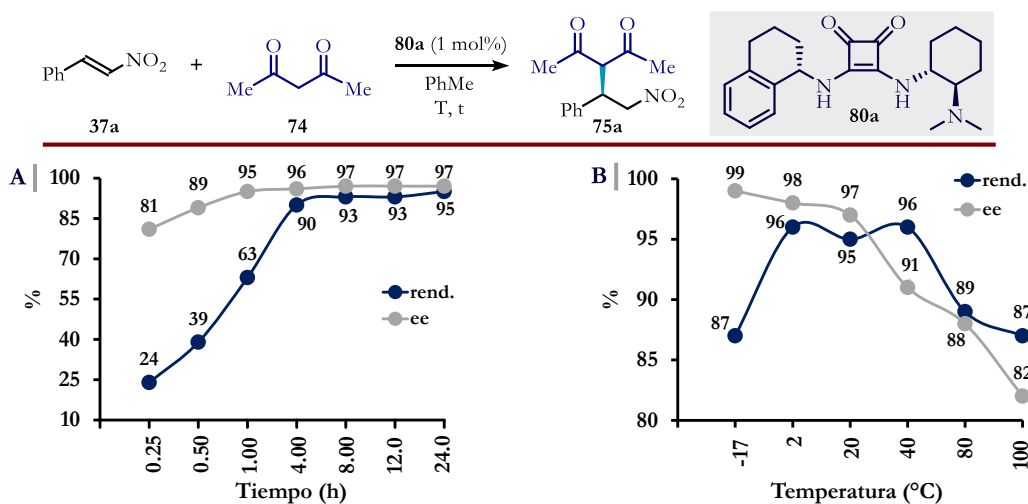


Figura 16. a) Evolución de la adición de Michael a través del tiempo (T = 20°C). b) Efecto de la temperatura.

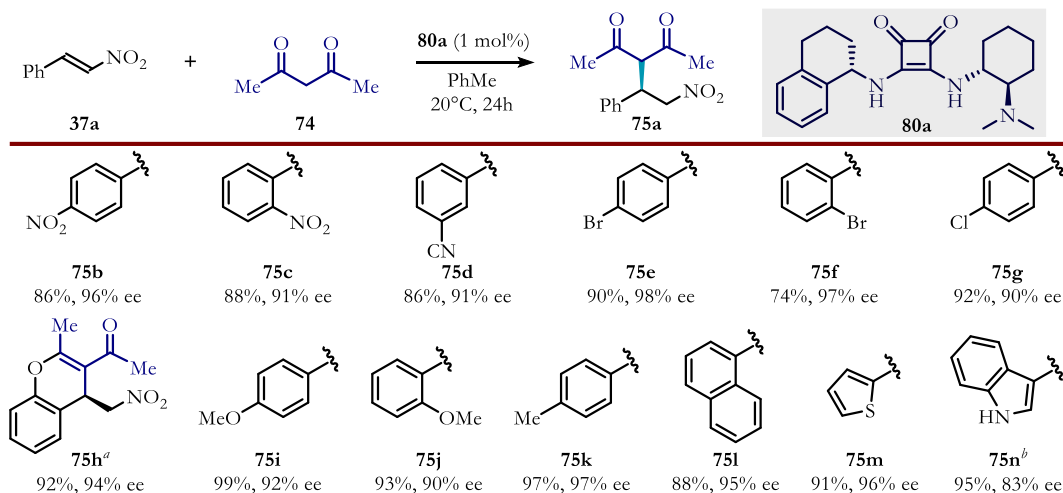
Sorprendentemente, la actividad catalítica de **80a** no se vio afectada por los cambios en la polaridad del disolvente (Tabla 3), en contraste con la tiourea análoga (*p. ej.* la enantioselectividad reportada para la tiourea **100a** es de 94% ee en tolueno, pero de 72% ee en acetona<sup>65c</sup>). En general, los rendimientos de la reacción fueron superiores al 82% (entradas 1–11), con altas estereoselectividades en disolventes no polares como hexano (95% ee, entrada 3) y en disolventes más polares como acetona o acetonitrilo (93 y 90% ee, entradas 10 y 11 respectivamente). Aunque la selectividad se redujo drásticamente en disolventes con capacidades aceptoras de enlaces de hidrógeno muy altas (40% ee para MeOH y 80% ee para EtOH), los rendimientos aún fueron moderados (60–74%). Solo en DMF la reacción mostró una selectividad muy baja (3% ee, entrada 14).

Tabla 3. Efecto del disolvente en la adición de Michael catalizada por **80a**.<sup>a</sup>

entrada	solvente	rend. (%)	ee (%)	entrada	solvente	rend. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	PhMe	95	97	8	Et <sub>2</sub> O	87	90
2	PhCF <sub>3</sub>	82	97	9	THF	87	89
3	Hexano	95	95	10	Acetona	95	93
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	89	96	11	Acetonitrilo	95	90
5	CHCl <sub>3</sub>	96	97	12	EtOH	60	80
6	DCE	89	97	13	MeOH	74	40
7	AcOEt	92	96	14	DMF	85	3

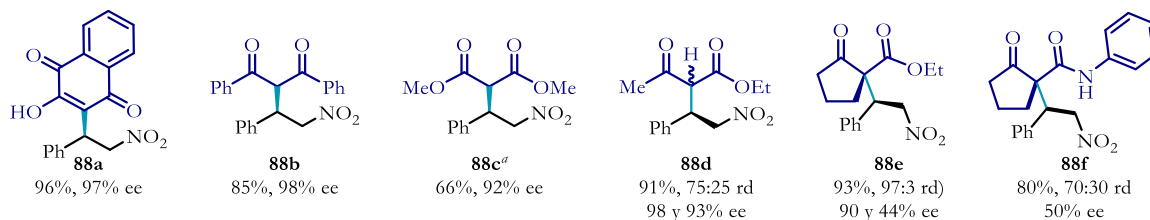
<sup>a</sup>Condiciones de reacción: *trans*-β-nitrostireno (0.25 mmol), 2,4-pentanonodiona (2 equiv), catalizador (1 mol%), tolueno (0.75 mL). <sup>b</sup>Rendimientos aislados. <sup>c</sup>Analizado por HPLC.

Subsecuentemente, se examinó el alcance de la adición conjugada catalizada por la escuaramida **80a**. Se estudiaron varios nitroestirenos con arilos de diferente naturaleza electrónica. La reacción procedió sin problemas con altos rendimientos y enantioselectividades (Tabla 4). De manera particular, cuando se hizo reaccionar *trans*-2-hidroxi- $\beta$ -nitroestireno con 2,4-pentanodiona bajo las mismas condiciones, se obtuvo el hemiacetal correspondiente como una mezcla de diastereoisómeros. Por lo tanto, para simplificar el análisis por CSP-HPLC, el aducto de Michael se deshidrató<sup>79</sup> directamente al 4*H*-cromeno **75h**.



**Tabla 4.** Alcance de la adición de Michael con respecto al nitroalqueno. Condiciones de reacción:  $\beta$ -nitroestireno (0.25 mmol), 2,4-pentanodiona (2 equiv), catalizador (1 mol%), tolueno (0.75 mL) <sup>a</sup>Rendimiento después de dos pasos (adición de Michael/deshidratación). Condiciones para la deshidratación: 20 mol% de ácido *p*-toluensulfónico en tolueno por 2 horas a 100°C. <sup>b</sup>Carga catalítica de 5 mol%, 72 h de reacción y DCE como disolvente.

A continuación, se estudió la adición de diferentes nucleófilos a *trans*- $\beta$ -nitroestireno (Figura 17). Los derivados de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona **88a** y de dibenzoilmetano **88b** se formaron con altos rendimientos y selectividades. Por otro lado, el derivado de dimetilmalonato requirió tiempos prolongados de reacción (7 días) y una mayor carga catalítica (5 mol%) para dar el producto **88c** con un rendimiento del 66% y un 92% ee (Se ha observado un comportamiento similar con otras escuaramidas bifuncionales<sup>80</sup>). Cuando se estudiaron  $\beta$ -cetoésteres y  $\beta$ -cetoamidas, los productos se formaron con buen control estereoquímico, alcanzando diastereoselectividades y enantioselectividades que van de buenas a altas (**88d-f**), siendo el producto no enolizable **88e** el que presentó mejor control de la estereoselectividad.

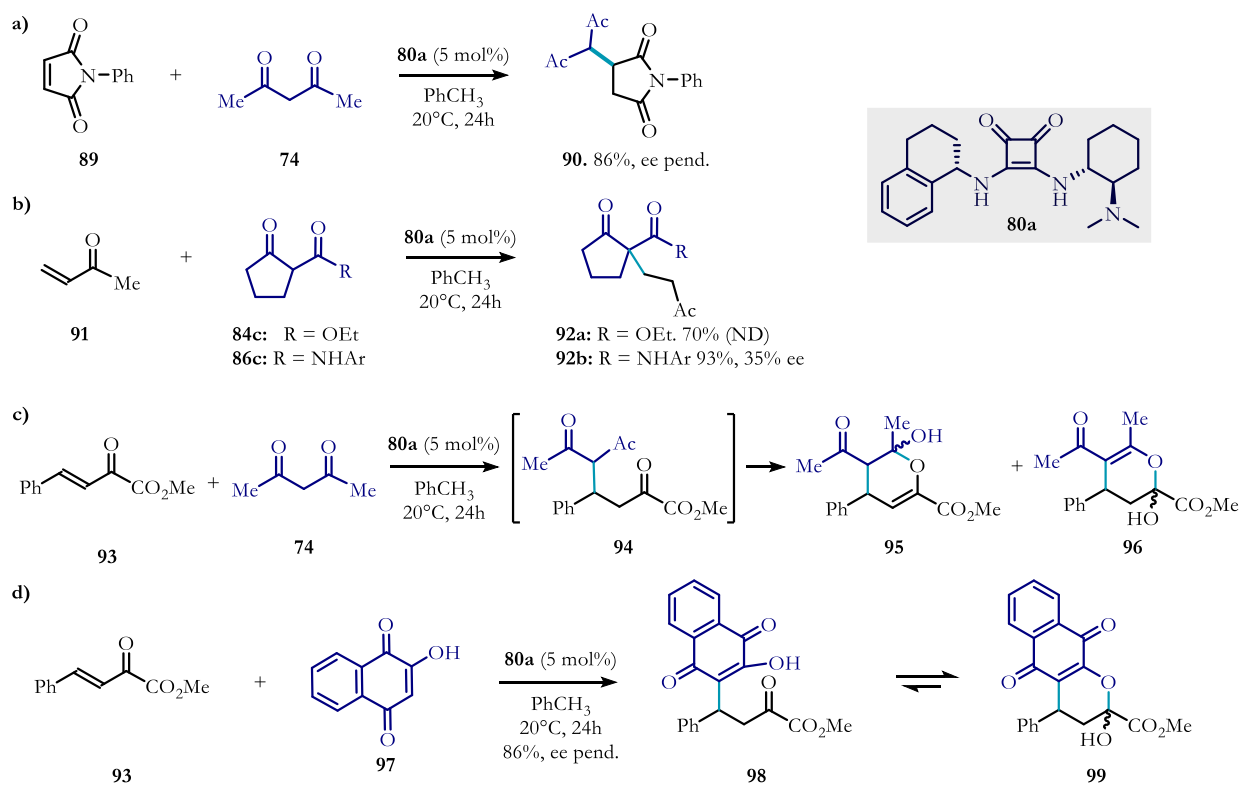


**Figura 17.** Alcance de la adición de Michael con respecto al nucleófilo. Condiciones de reacción: *trans*- $\beta$ -nitroestireno (0.25 mmol), 2,4-pentanodiona (2 equiv), catalizador **80a** (1 mol%), tolueno (0.75 mL). <sup>a</sup>Carga catalítica de 5 mol% y 7 días de reacción.

<sup>79</sup> Andrés, J. M.; Losada, J.; Maestro, A.; Rodríguez-Ferrer, P.; Pedrosa, R. J. *Org. Chem.* **2017**, *82*, 8444–8454.

<sup>80</sup> Veverková, E.; Bilka, S.; Baran, R.; Šbesta, R. *Synthesis*. **2016**, *48*, 1474–1482.

Posteriormente, se analizó la capacidad de la escuaramida **80a** para promover reacciones de adición sobre otros aceptores de Michael. De manera específica, decidimos estudiar la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos a *N*-fenilmaleimida **89**, metilvinilcetona **91** y 2-oxo-4-fenilbut-3-enoato de metilo **93**. La adición de 2,4-pentanodiona a *N*-fenilmaleimida procedió con alto rendimiento y el análisis de la enantioselectividad está pendiente (Esquema 21a). Para la reacción con metilvinilcetona se emplearon como nucleófilos tanto el  $\beta$ -cetoéster **84c** como la  $\beta$ -cetoamida **86c**, esto para poder llevar a cabo la formación de un centro estereogénico cuaternario  $\alpha,\alpha$ -dicarbonílico (Esquema 21b). El producto **92a** se obtuvo con un rendimiento moderado, desafortunadamente el análisis de la selectividad no pudo concretarse debido a que no se encontraron las condiciones para separar los enantiómeros, en cambio el compuesto **92b** se aisló en alto rendimiento, pero con baja enantioselectividad. Por otra parte, se realizó una reacción entre el cetoéster **93** y 2,4-pentanodiona esperando obtener el aducto **94**, sin embargo, el espectro de RMN del que aparentemente era el único producto era complejo. El análisis espectroscópico sugiere una mezcla de 4 compuestos semejantes, por ello se proponen los isómeros **95** y **96**, los cuales se obtendrían como mezcla de diastereoisómeros (Esquema 21c). Para solucionar este problema se usó la hidroxinaftoquinona, ya que permite la formación en equilibrio del aducto de Michael lineal y del tetrahidropirano correspondiente.<sup>81</sup> El equilibrio tautomérico entre **98** y **99** es un proceso rápido que permitirá la cuantificación de los estereoisómeros (Esquema 21d).



**Esquema 21.** Alcance de reacción con otros aceptores de Michael. Condiciones de reacción: electrófilo (0.25 mmol), nucleófilo (2 equiv), catalizador **80a** (5 mol%), tolueno (0.75 mL).

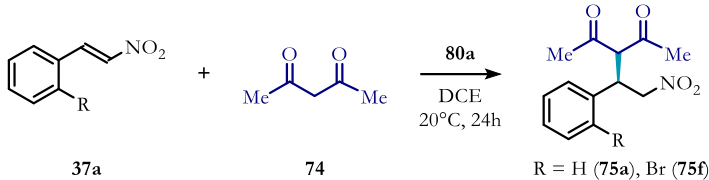
Más adelante se estudió el alcance de la adición de Michael a mayor escala, para ello se emplearon 5 mmol de nitroalqueno usando DCE para facilitar la solubilidad en una reacción 10 veces más concentrada, de esta manera

<sup>81</sup> a) Tukhvatshin, R. S.; Kucherenko, A. S.; Nelyubina, Y. V.; Zlotin, S. G. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 13824–13831. b) Modrocká, V.; Veverková, E.; Mečiarová, M.; Šebesta, R. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 13111–13120.



se lograron obtener hasta 1.2 g del producto enantioenriquecido (Tabla 5). El rendimiento y la selectividad de los aductos **75a** y **75f** se mantuvieron con una carga catalítica sorprendentemente baja (0.05 y 0.1 mol%). Incluso con una menor carga catalítica de 0.01 mol% (100 ppm) y después de 14 días de reacción se mantuvo un buen estereocontrol y un rendimiento moderado. Una carga catalítica tan baja con este tipo de sistemas es difícil de conseguir, únicamente Bae y Song lograron algo similar, pero apoyándose del efecto hidrofóbico de un catalizador basado en cinchona al realizar la reacción en salmuera.<sup>82</sup>

**Tabla 5.** Desempeño catalítico de **80a** en una reacción a mayor escala con baja carga catalítica.<sup>a</sup>

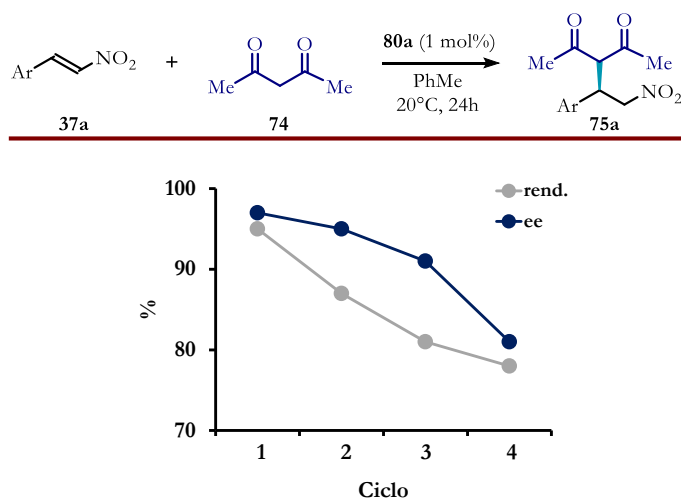


entrada	aducto	<b>80a</b> (mol%)	rend <sup>c</sup> (%)	ee <sup>d</sup> (%)
1	<b>75a</b>	0.1	96 (1.24g)	96
2	<b>75a</b>	0.05	92	88
3	<b>75a</b> <sup>b</sup>	0.01	45	85
4	<b>75f</b>	0.1	77 (1.26g)	95

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: nitroalqueno (5 mmol), 2,4-pentanonodiona (2 equiv), DCE (1.5 mL). <sup>b</sup>14 días de reacción.

<sup>c</sup>Rendimientos aislados. <sup>d</sup>Analizado por HPLC.

Además, se examinó la posibilidad de reciclar el organocatalizador filtrando el crudo de reacción sobre una capa corta de sílice y lavando con acetato de etilo, para luego eluir el catalizador con una mezcla DCM-MeOH (9:1). Después de cada ciclo con el catalizador recuperado se observó una reducción gradual tanto en el rendimiento como en la selectividad de la reacción (Figura 18). Estos resultados sugieren que el organocatalizador podría estar descomponiéndose durante el proceso de recuperación, por lo que se propone buscar una alternativa para realizar el reciclaje.



**Figura 18.** Reciclabilidad del catalizador **80a** en la reacción modelo.

<sup>82</sup> Bae, H. Y.; Song, C. E. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3613–3619.

### 3.3.3 Estudios cinéticos

Cinéticamente la adición de Michael es una reacción de tercer orden, debido a que depende de la concentración del nucleófilo, electrófilo y del catalizador (Ecuación 1). Donde  $k$  es la constante de rapidez;  $A$ ,  $B$  y  $C$  son las concentraciones del *trans*- $\beta$ -nitroestireno, de la 2,4-pentanodiona y del catalizador, respectivamente; mientras que  $a$ ,  $b$ ,  $c$  es el orden con respecto a cada uno de los reactivos de partida. El orden total de la reacción es  $n = a + b + c$ . Para la reacción bajo estudio, se conoce que el valor para cada uno de estos coeficientes es 1.

$$v = k[A]^a[B]^b[C]^c \quad \text{Ec. 1}$$

La cantidad de catalizador en el transcurso de la reacción es constante, por consiguiente, agregar un exceso considerable del nucleófilo (*p. ej.* 10 equivalentes) convertiría a la reacción en una de *pseudo*-primer orden ya que la rapidez solo dependería de la concentración del electrófilo.<sup>83</sup>

$$v = k[A] \quad \text{Ec. 2}$$

$$v = \frac{\Delta[A]}{\Delta t} = -\frac{d[A]}{dt} \quad \text{Ec. 3}$$

Igualando las ecuaciones 2 y 3, se obtiene que:

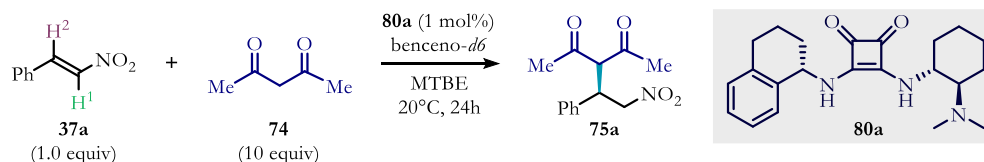
$$-\frac{d[A]}{dt} = k[A] \quad \text{Ec. 4}$$

La ecuación diferencial 4 se integra y se reordena a la forma  $y = mx + b$ , y se obtiene la ecuación 5:

$$\ln[A]_t = -kt + \ln[A]_0 \quad \text{Ec. 5}$$

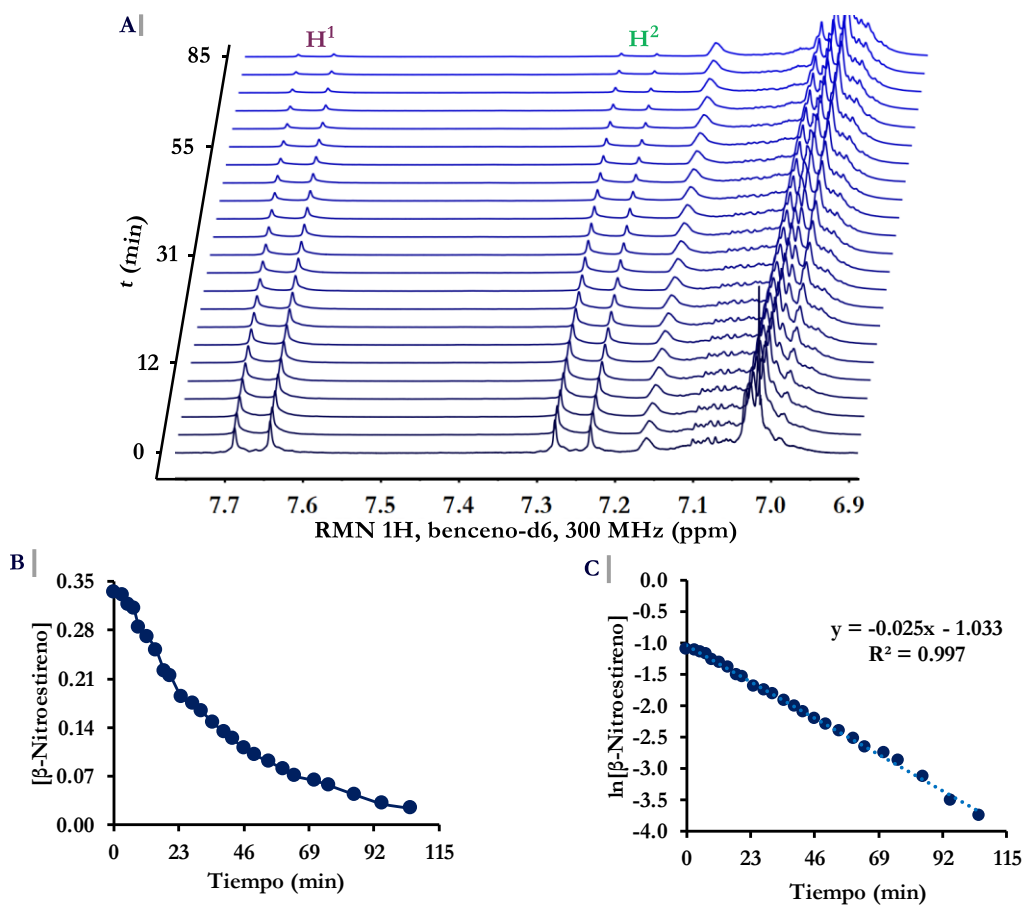
De modo que, en una recta que represente a  $\ln[A]$  en función del tiempo, la constante de rapidez observada será igual al valor positivo de la pendiente.

Tomando esto en consideración, para la reacción modelo catalizada por **80a** se realizaron estudios cinéticos mediante RMN <sup>1</sup>H siguiendo la desaparición de la señal del hidrógeno vinílico <sup>1</sup>H del *trans*- $\beta$ -nitroestireno con respecto al tiempo (Esquema 22). Mediante el uso de un patrón interno (metil ter-butil éter) se determinó la concentración del nitroalqueno conforme avanzaba la reacción, y al graficar los datos correspondientes se encontró que la constante de rapidez para este sistema catalítico es de 0.025 min<sup>-1</sup> (Figura 19). A pesar de la menor carga catalítica, la reacción catalizada por **80a** es 2.8 veces más rápida que con la tiourea análoga y casi tan rápida como con el catalizador de Takemoto (Tabla 6).



**Esquema 22.** Estudios cinéticos de la adición de Michael en condiciones de *pseudo*-primer orden. MTBE = metil ter-butil éter (empleado como patrón interno).

<sup>83</sup> Corbett, J. F. J. *Chem. Educ.* **1972**, 49, 663



**Figura 19.** a) Evolución del espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la adición conjugada catalizada por **80a** bajo condiciones de *pseudo*-primer orden. b) Concentración de  $\beta$ -nitroestireno en función del tiempo. b) Recta que muestra la concentración de  $\beta$ -nitroestireno en escala logarítmica a medida que avanza la reacción.

**Tabla 6.** Comparación de las constantes de velocidad de la adición de Michael promovida por diferentes catalizadores.

Catalizador	mol%	$k_{obs}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$k_{rel}$
<b>39a</b>	5	0.0279 <sup>a</sup>	3.100
<b>100a</b>	5	0.009 <sup>b</sup>	1.000
<b>80a</b>	1	0.0253	2.811

<sup>a</sup>Ref. 65b, <sup>b</sup>Ref. 65c.

### 3.4 ESTUDIO TEÓRICO DE LA ADICIÓN DE MICHAEL PROMOVIDA POR ESCUARAMIDAS

Como se discutió en la introducción, existen reportes que indican que los estados de transición de reacciones catalizadas por tioureas bifuncionales con grupos bencílicos son estabilizados por interacciones  $\text{CH}\cdots\pi$  entre el fragmento arilo del catalizador y el  $\beta$ -nitroestireno<sup>65b-c</sup>. En particular, nuestro grupo de investigación sugirió que la selectividad de la tiourea **100a** era atribuible a la rigidez conformacional y a la predisposición del arilo hacia la conformación activa en el estado de transición.<sup>65c</sup> Esta observación está en línea con el enfoque habitual

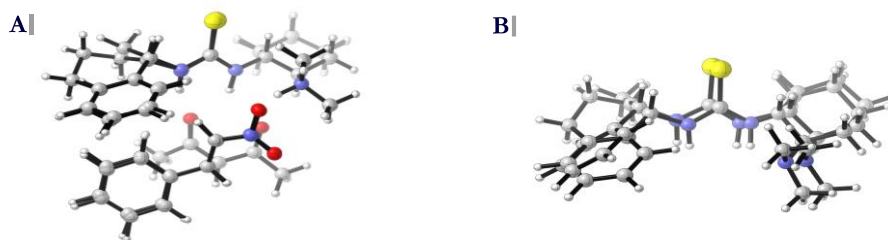
en el que un catalizador está diseñado para ser lo más rígido posible ya que es probable que coexistan distintas conformaciones que conducen a diferentes enantiómeros y el resultado sería una reacción no selectiva.<sup>84</sup> Sin embargo, Sigman propuso recientemente que la flexibilidad conformacional de un catalizador es una característica beneficiosa que puede conducir a un mejor ajuste inducido, de manera similar a las enzimas.<sup>85</sup> En nuestro sistema de interés, debido a las múltiples interacciones no covalentes, la flexibilidad ya está presente en los ETs, sin embargo, la rigidez y/o predisposición del catalizador podrían ser relevantes. Por lo tanto, utilizamos un modelo de Regresión Lineal Multivariable (MLR, por sus siglas en inglés) para obtener una comprensión cuantitativa de la relación entre la variación estructural y electrónica de los fragmentos bencílicos en los catalizadores y la estereoselectividad de la reacción modelo.

En una reacción, la enantioselectividad es una consecuencia de la diferencia en energía libre de los dos estados de transición diastereoméricos involucrados. Por lo tanto, para establecer una relación lineal de energía libre se midió indirectamente  $\Delta\Delta G^\ddagger$  a partir de la relación enantiomérica experimental (ver evaluación catalítica en el Tabla 2). El valor de  $\Delta\Delta G^\ddagger$  depende de la proporción de cada uno de los enantiómeros como se describe en la ecuación 6, donde **R** es la constante de los gases y **T** la temperatura (293.15 K). Esta diferencia en energía de los ETs se utilizó como variable dependiente de una serie de parámetros obtenidos computacionalmente al nivel de teoría B97-D/def2-TZVP.

$$\Delta\Delta G^\ddagger = -RT \ln(\% \text{ enantiómero mayoritario}) - [-RT \ln(\% \text{ enantiómero minoritario})] \quad \text{Ec. 6}$$

### 3.4.1 Desarrollo de un modelo de regresión lineal multivariable

Para considerar la conformación activa del catalizador, notamos que el ET modelado correspondiente a las tioureas reportadas **100a** y **100b** son casi superponibles (Figura 20a). Esto implica que el grupo arilo en ambos catalizadores adopta la misma orientación para quedar de forma perpendicular al fenilo del nitroestireno. También observamos que la geometría optimizada de la tiourea **100a** es estructuralmente más parecida al correspondiente estado de transición, esto debido a la conformación de semisilla que adopta el ciclohexeno del grupo tetrahidronaftilo (Figura 20b).<sup>65c</sup>



**Figura 20.** a) Estructuras superpuestas de los ETs mayoritarios para la adición de Michael catalizada por las tioureas **101a** y **101b**. b) Estructuras superpuestas de las tioureas **100a** y **100b** en el estado basal. Ref 65c

En consecuencia, se consideró que las escuaramidas con fragmentos tipo bencilo (**80a-o**) podrían presentar un estado de transición con una conformación activa similar que permite la formación de interacciones  $\text{CH}\cdots\pi$ . Dado que **80a** dio la mejor selectividad entre los sistemas estudiados, se modeló su geometría y se propuso que la disposición del grupo arilo sería muy cercana a la que adopta en el ET. Para definir esta orientación del grupo

<sup>84</sup> p. ej. Pichon, D.; Soleilhavoup, M.; Morvan, J.; Junor, G. P.; Vives, T.; Crévisy, C.; Lavallo, V.; Campagne, J.-M.; Mauduit, M.; Jazzar, R.; Bertrand, G. *Chem. Sci.* **2019**, 10, 7807–7811.

<sup>85</sup> Crawford, J. M.; Sigman, M. S. *Synthesis*. **2019**, 51, 1021–1036.

arilo con respecto a la escuaramida se empleó el ángulo diedro  $\alpha$  ( $N_{(1)}-C^*-C_{(ipso)}-C_{(orto)}$ ), el cual para el catalizador **80a** tiene un valor de  $39.3^\circ$  (Figura 21).

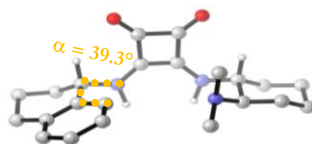


Figura 21. Definición del ángulo diedro  $\alpha$  en la escuaramida **80a**.

Para las demás escuaramidas, a la diferencia en energía para llegar a la conformación activa desde los mínimos locales más estables se denominó  $E_C$  (Figura 22). Esto implica que el parámetro  $E_C$  para la escuaramida **80a** tiene un valor igual a cero. En términos prácticos, el parámetro  $E_C$  se calculó siguiendo el siguiente protocolo:

- 1) La geometría de cada catalizador se optimizó al mínimo local más estable (conformero **A**).
- 2) Para obtener la conformación activa de los catalizadores (conformero **B**), se optimizó la geometría de cada escuaramida manteniendo fijo el valor del ángulo  $\alpha$  en  $39.30^\circ$  (excepto para **80a**).
- 3) La diferencia en energía entre ambos conformeros define el parámetro  $E_C$ ,  $E_C = E_{(B)} - E_{(A)}$ .

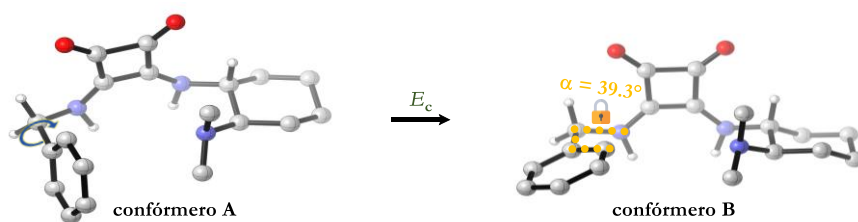


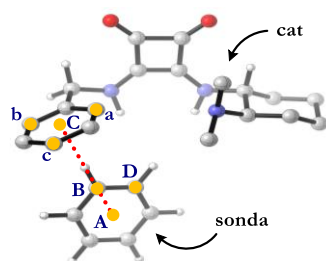
Figura 22. Descripción gráfica del cálculo del parámetro  $E_C$  para la escuaramida **80i**.

Debido a la presencia de sustituyentes *orto* o *meta* en el anillo aromático de los catalizadores es posible obtener dos conformeros activos y por lo tanto se calcularon dos valores de  $E_C$ . Ambos valores se ponderaron acorde a la distribución de Boltzmann (para más detalles ver página 40) y solo se consideraron los conformeros dentro de un intervalo de energía de  $2.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

Esta diferencia energética mostró que los catalizadores con el grupo feniletilo (**80b-f**) tienen en promedio una  $E_C$  superior a  $2 \text{ kcal mol}^{-1}$ , mientras que los catalizadores sustituidos con el grupo bencilo (**80i-o**) presentaron valores de  $E_C$  ligeramente superiores a  $1.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Esta discrepancia se debe a que en los primeros el efecto estérico que ejerce el grupo metilo vecino dificulta adoptar la conformación activa del catalizador.

Posteriormente, se determinaron los parámetros relacionados con la capacidad de formar interacciones  $CH \cdots \pi$ . Estos parámetros evalúan la energía y distancia de interacción ( $E_\pi$  y  $D_\pi$ ) entre la conformación activa del catalizador (conformero **B**) y una sonda (benceno). El cálculo de estos valores está basado en el protocolo de Sigman previamente reportado<sup>57</sup> y se explica a continuación:

- 1) Los componentes individuales **S** (sonda) y **cat** (escuaramida bifuncional) se optimizaron al nivel de teoría B97-D/def2-TZVP. La energía de estos componentes se etiquetó como  $E_S$  y  $E_{cat}$ .
- 2) Los componentes **S** y **cat** se colocaron juntos para formar el complejo  $\pi$  de acuerdo con los requisitos de geometría mostrados en la Figura 23. La geometría es fija y se escaneó la distancia entre los centroides de los anillos ( $x$ , pasos de  $0.05 \text{ \AA}$ ) para obtener la energía en cada punto.



- Punto **A** centroide de la sonda.
- Punto **B** átomo de carbono de la sonda
- Punto **C** centroide del anillo del catalizador.
- El ángulo **ABC** =  $180^\circ$
- El plano **abc** es perpendicular a la recta **AC**.
- El ángulo diedro **aCBD** =  $0^\circ$
- La variable  $x$  es definida como la distancia **AC**.

Figura 23. Requerimientos geométricos para el cálculo de parámetros  $\pi$ .

- 3) Se obtuvo una curva definida por un polinomio de cuarto grado ( $ax^4 + bx^3 + cx^2 + dx + e$ ), tal como se observa en la Figura 24.

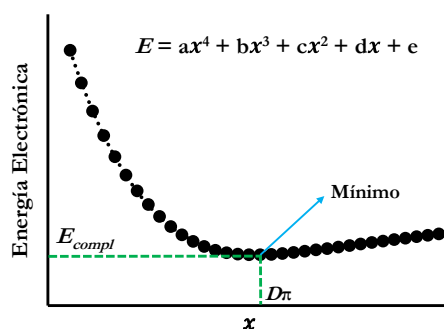
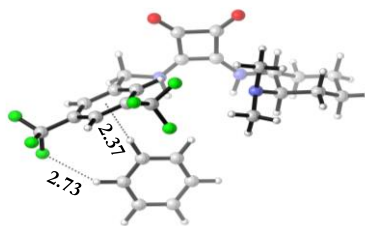


Figura 24. Curva obtenida al graficar la energía electrónica vs la distancia  $x$  del complejo  $\pi$ .

- 4) Las raíces del polinomio se calcularon utilizando la función raíces en Matlab® y la matriz correspondiente a la derivada del polinomio. El punto estacionario correspondiente al mínimo de energía buscado se define como la distancia de interacción  $D\pi$ .
- 5) Al reinsertar el valor  $D\pi$  en la función polinomial original se obtuvo la energía mínima del complejo ( $E_{compl} = aD\pi^4 + bD\pi^3 + cD\pi^2 + dD\pi + e$ ).
- 6) Finalmente, la energía de interacción  $E\pi$  se calculó utilizando la fórmula  $E\pi = E_{compl} - E_S - E_{cat}$ .

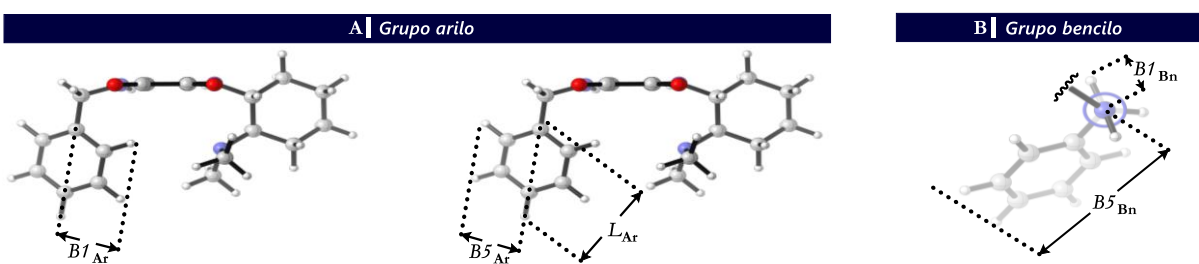
Los parámetros  $\pi$  pueden evaluar no solo los efectos electrónicos del grupo arilo, sino también las particularidades relacionadas con cada catalizador. Por ejemplo, para los catalizadores con el grupo feniletilo, **80d** (*p*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) con  $E\pi = -6.25$  kcal mol<sup>-1</sup> y **80e** (*p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) con  $E\pi = -5.94$  kcal mol<sup>-1</sup>, estos valores  $E\pi$  están en línea con la naturaleza electrónica del fragmento arilo; sin embargo, el sistema con 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**80f**) presentó un valor  $E\pi$  de  $-6.57$  kcal mol<sup>-1</sup>, lo que sugiere erróneamente un anillo rico en electrones. Adicionalmente, los catalizadores con grupos bencilo, **80k** (*p*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) y **80o** (3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), presentaron el mismo valor de  $E\pi$  ( $-6.11$  kcal mol<sup>-1</sup>). La alta energía de interacción que presentaron los sistemas que contienen al grupo trifluorometilo (**80o** y **80f**) se debe a un efecto colaborativo de las interacciones CH $\cdots\pi$  y CH $\cdots$ FC. Por ejemplo, la interacción entre el catalizador **80o** y la sonda muestra una distancia  $d_{H,F}$  de 2.73 Å (Figura 25), y de acuerdo con reportes en la literatura<sup>86</sup> esto sugiere una posible interacción CH $\cdots$ FC. Esto podría explicar la alta enantioselectividad proporcionada por el catalizador **80o** (evaluación catalítica previamente reportada<sup>28g</sup> y re-evaluada en este proyecto).

<sup>86</sup> a) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308–319. b) Schneider, H.-J. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 1381–1394. c) Champagne, P. A.; Desroches, J.; Paquin, J.-F. *Synthesis.* **2015**, 47, 306–322.



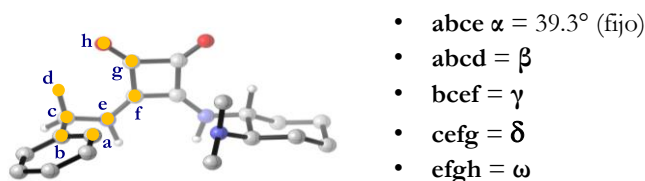
**Figura 25.** Interacciones no covalentes entre el catalizador **80o** y benceno (sonda). Las longitudes de enlace se muestran en angstroms (Å).

Posteriormente se determinó la magnitud del efecto estérico en la conformación activa del catalizador. En particular, se calcularon los parámetros Sterimol de los grupos arilo y bencilo para cada escuaramida (Figura 26). Los parámetros  $L_{Ar}$ ,  $B1_{Ar}$  y  $B5_{Ar}$  describen la longitud, el ancho mínimo y el ancho máximo del grupo arilo, mientras que  $B1_{Bn}$  y  $B5_{Bn}$  representan el ancho mínimo y el ancho máximo del grupo bencilo.



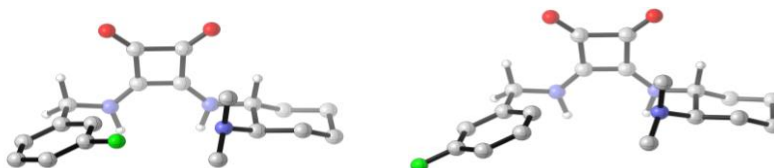
**Figura 26.** Definición de los parámetros Sterimol para el grupo arilo (a) y bencilo (b) en el catalizador **80i**.

Finalmente, también se midieron algunos ángulos diedros de las estructuras optimizadas para identificar los requerimientos geométricos de la conformación activa del catalizador (Figura 27).



**Figura 27.** Ángulos diedros empleados como parámetros geométricos en el catalizador **80i**.

La presencia de sustituyentes *orto* o *meta* en el anillo aromático conduce a dos conformaciones activas del catalizador (Figura 28), esto implica que deben calcularse dos valores para cada parámetro. Por lo tanto,  $D\pi_d$  y  $D\pi_D$  se definen como las distancias relativas con el valor más bajo y el más alto de  $D\pi$ , respectivamente. Del mismo modo,  $P_d$  y  $P_D$  son los valores del parámetro  $P$  ( $E\pi$ ,  $D\pi$ ,  $E_C$ ,  $\beta$ ,  $\omega$ , etc) correspondientes a los complejos con distancias  $D\pi_d$  y  $D\pi_D$ . Por lo tanto,  $P_w$  es el valor del parámetro  $P$  ponderado por la energía de interacción (Ecuación 7). La contribución de cada conformero se cuantificó mediante los coeficientes  $c_x$ , los cuáles se determinaron mediante la distribución de Boltzmann (Ecuación 8).



**Figura 28.** Conformeros activos para el catalizador **80m**.

$$P_W = c_d P_d + c_D P_D \quad \text{Ecuación 7}$$

donde  $P$  es el parámetro en consideración ( $E\pi$ ,  $D\pi$ ,  $E_C$ ,  $\beta$ ,  $\omega$ , etc.)

$$c_x = \frac{\exp[-E\pi_x/RT]}{\exp[-E\pi_d/RT] + \exp[-E\pi_D/RT]} \quad \text{Ecuación 8}$$

donde  $x$  es la contribución de los conformeros con distancias  $D\pi_d$  ó  $D\pi_D$ .

En la Tabla 7 se recopilan todos los datos empleados para el desarrollo de los modelos de regresión lineal multivariable (relación de enantiómeros,  $\Delta\Delta G^\ddagger$  y los parámetros calculados).

**Tabla 7.** Parámetros recolectados para el desarrollo de los modelos de regresión lineal multivariable.<sup>a</sup>

cat	re <sup>b</sup>	$\Delta\Delta G^\ddagger$ <sup>c</sup>	$E\pi$	$D\pi$	$E_C$	$\beta$	$\gamma$	
80a	98.365	1.635	2.385	-6.074	4.812	0.000	-76.406	-95.036
80b	93.660	6.340	1.568	-5.827	4.838	1.962	-75.318	-96.172
80c	94.006	5.994	1.603	-5.011	4.841	4.658	-75.210	-143.488
80d	94.714	5.286	1.680	-6.247	4.818	2.360	-75.376	-94.960
80e	95.237	4.763	1.744	-5.944	4.846	2.169	-75.257	-92.829
80f	95.165	4.835	1.735	-6.574	4.843	2.233	-75.252	-94.057
80g	93.928	6.072	1.595	-6.029	4.854	1.113	-78.263	-84.031
80h	88.827	11.173	1.207	-5.697	4.838	4.494	-73.949	-107.696
80i	96.654	3.346	1.958	-5.669	4.853	1.146	-80.185	-91.678
80j	93.673	6.327	1.569	-6.345	4.837	1.046	-75.509	-97.012
80k	95.223	4.777	1.742	-6.109	4.833	1.593	-80.125	-91.038
80l	95.701	4.299	1.806	-5.591	4.860	0.587	-80.357	-94.121
80m	97.218	2.782	2.069	-5.469	4.845	0.315	-80.204	-90.572
80n	96.135	3.865	1.871	-5.543	4.854	1.278	-80.176	-91.068
80o	97.342	2.658	2.096	-6.110	4.853	1.303	-80.209	-90.448

<sup>a</sup>Los parámetros fueron calculados al nivel de teoría B97-D/def2-TZVP. <sup>b</sup>Analizado por HPLC. <sup>c</sup> $\Delta\Delta G^\ddagger = [-RT \ln(\text{enantiómero mayoritario}) - [-RT \ln(\text{enantiómero minoritario})]]$

**Tabla 7 (continuación).** Parámetros recolectados para el desarrollo de los modelos de regresión lineal multivariable.<sup>a</sup>

cat	$\delta$	$\omega$	$B1_{Ar}$	$B5_{Ar}$	$L_{Ar}$	$B1_{Bn}$	$B5_{Bn}$
80a	-17.751	0.337	2.153	3.466	3.902	1.477	5.480
80b	-17.275	0.573	2.156	2.156	3.912	1.476	5.530
80c	-8.635	0.642	2.131	4.655	3.936	1.479	6.502
80d	-17.941	0.440	2.151	2.151	6.004	1.479	7.587
80e	-17.653	0.463	2.159	2.159	4.859	1.479	6.839
80f	-10.955	1.147	3.595	3.595	4.232	1.477	6.563
80g	-23.443	0.948	2.156	4.240	3.866	1.479	5.155
80h	-10.886	0.707	2.139	4.204	3.890	1.478	5.735
80i	-19.534	0.329	2.155	2.155	3.900	1.470	5.350
80j	-15.608	-0.053	2.145	2.145	3.896	1.474	5.560
80k	-19.797	0.180	2.153	2.153	5.994	1.470	7.372
80l	-16.201	0.225	2.143	2.379	3.917	1.467	5.385
80m	-19.227	0.355	2.153	2.346	3.906	1.468	5.389
80n	-19.519	0.482	2.149	2.149	4.141	1.470	5.681
80o	-13.906	1.376	3.592	3.592	4.173	1.469	6.516

<sup>a</sup>Los parámetros fueron calculados al nivel de teoría B97-D/def2-TZVP.



Primero se estudió la dependencia lineal de cada variable hacia la enantioselectividad y se encontró que algunas de ellas tienen una pendiente más pronunciada, pero nunca se obtuvo un valor igual a cero. Por ejemplo, se encontró una relación lineal univariable con una tendencia cualitativa entre el parámetro  $E_C$  y  $\Delta\Delta G^\ddagger$  ( $R^2 = 0.518$ , Figura 29a). Por otra parte, al utilizar el término cruzado  $E_C E_\pi$ , el valor de  $R^2$  incrementó a 0.561 (Figura 29b).

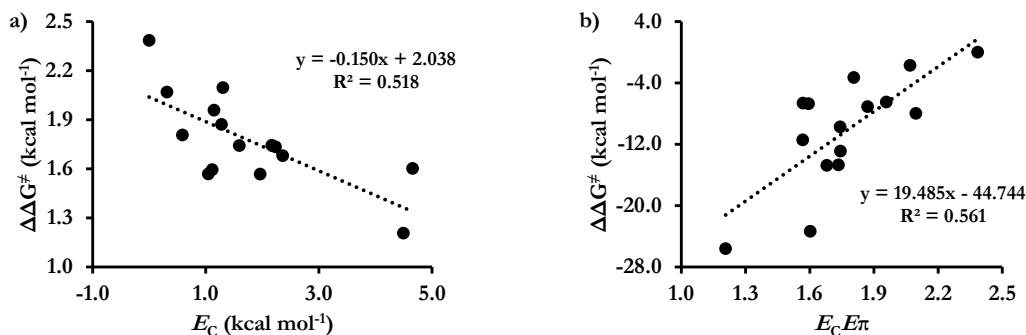


Figura 29. Relación lineal univariable entre parámetros y la selectividad.

Para la evaluación multivariable de los parámetros se desarrollaron varios modelos de MLR con la herramienta Análisis de Datos en Excel®. Después de varios intentos, se encontraron tres posibles modelos que podrían explicar el comportamiento de los catalizadores (Figura 30). Una buena correlación lineal entre la selectividad predicha y la selectividad experimental indica que un modelo describe adecuadamente el sistema en estudio. Además, los métodos de validación cruzada dejando uno y dos fuera (en inglés leave-one-out L1O and leave-two-out L2O cross-validation) fueron un factor decisivo para elegir entre un modelo u otro.

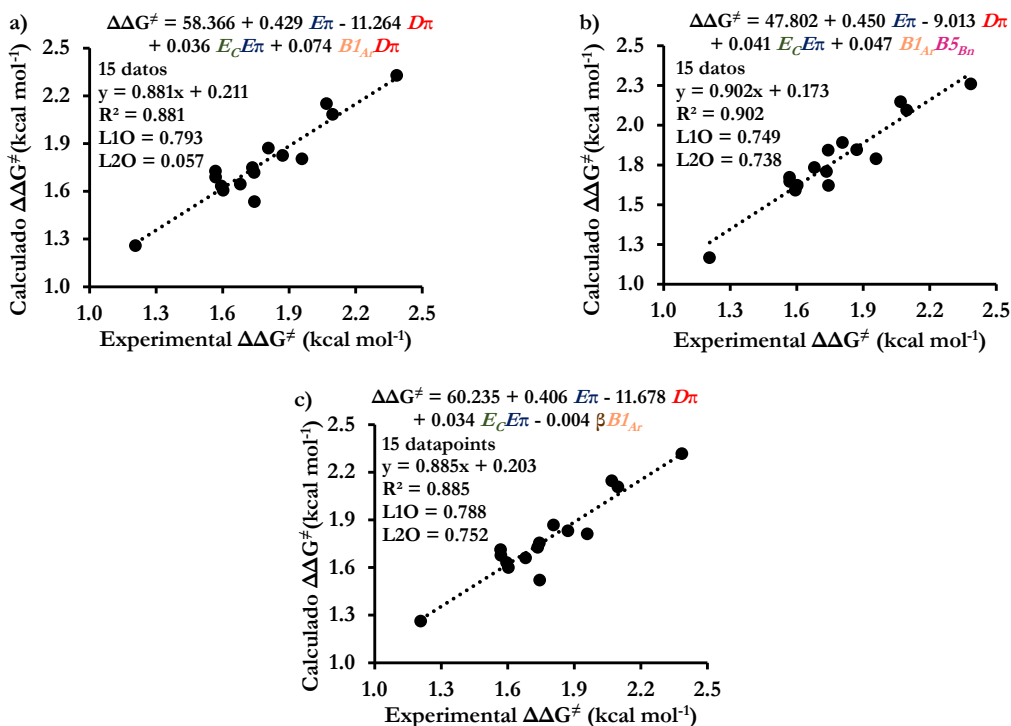


Figura 30. Modelos de regresión lineal que explican la estereoinducción de las escuaramidas.

Un modelo es estadísticamente robusto cuando los valores de L1O y L2O son cercanos al valor de  $R^2$ ; por lo tanto, el modelo mostrado en la Figura 30c fue empleado para continuar con el estudio (L1O = 0.7888 y L2O

= 0.752 vs  $R^2 = 0.885$ ; la validación cruzada del modelo se muestra en la Figura 31). El modelo de la Figura 30c (ver datos en la Tabla 8) describe cuantitativamente el comportamiento catalítico de las 15 escuaramidas bifuncionales con grupos benéficos. La ecuación que predice la enantioselectividad se compone de cuatro términos:  $E\pi$  y  $D\pi$  describen la fortaleza de la interacción  $CH\cdots\pi$ , el término cruzado  $E_C E\pi$  representa los requisitos conformacionales y  $\beta BI_{Ar}$  describe los efectos estéricos y geométricos de los catalizadores.

Tabla 8. Datos empleados para la construcción del modelo MLR.

cat	Parámetros				Experimental $\Delta\Delta G^\ddagger$	Calculado $\Delta\Delta G^\ddagger$
	$E\pi$	$D\pi$	$E_C E\pi$	$\beta BI_{Ar}$	kcal mol <sup>-1</sup>	kcal mol <sup>-1</sup>
80a	-6.074	4.812	0.000	-164.484	2.385	2.317
80b	-5.827	4.838	-11.430	-162.411	1.568	1.712
80c	-5.011	4.841	-23.343	-160.263	1.603	1.600
80d	-6.247	4.818	-14.743	-162.156	1.680	1.660
80e	-5.944	4.846	-12.895	-162.481	1.744	1.521
80f	-6.574	4.843	-14.681	-270.509	1.735	1.727
80g	-6.029	4.854	-6.711	-168.700	1.595	1.631
80h	-5.697	4.838	-25.599	-158.146	1.207	1.263
80i	-5.669	4.853	-6.496	-172.824	1.958	1.812
80j	-6.345	4.837	-6.637	-161.961	1.569	1.677
80k	-6.109	4.833	-9.734	-172.513	1.742	1.755
80l	-5.591	4.860	-3.285	-172.169	1.806	1.867
80m	-5.469	4.845	-1.720	-172.680	2.069	2.147
80n	-5.543	4.854	-7.085	-172.314	1.871	1.831
80o	-6.110	4.853	-7.964	-288.102	2.096	2.108
80p <sup>a</sup>	-5.491	4.825	-23.236	-178.072	-	1.671
80q <sup>a</sup>	-6.556	4.802	-16.802	-289.399	-	2.221
80r <sup>a</sup>	-5.293	4.818	-12.947	-194.615	-	2.261
80s <sup>a</sup>	-5.058	4.858	-0.692	-194.966	-	2.299
80t <sup>a</sup>	-5.046	4.883	-1.558	-195.422	-	1.992
80u <sup>a</sup>	-7.295	4.782	-0.078	-186.279	-	2.259

<sup>a</sup>Catalizadores hipotéticos.

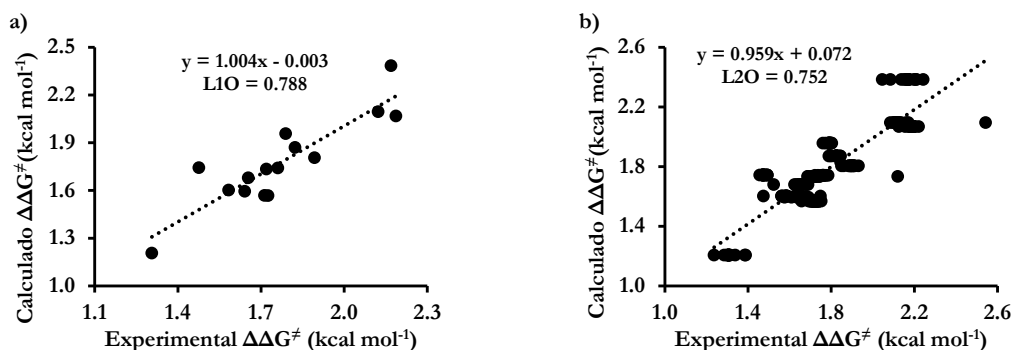
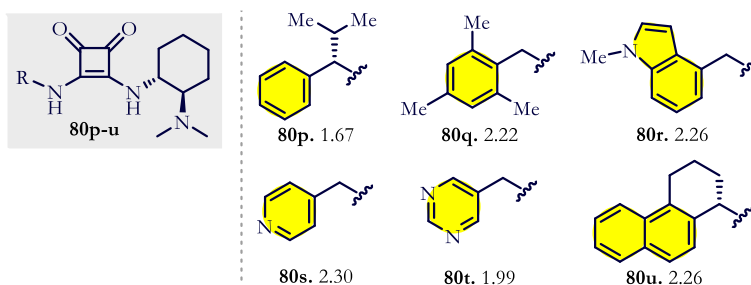


Figura 31. Métodos de validación para el modelo de RLM de la figura 30c. a) Validación cruzada dejando uno fuera (L1O). b) Validación cruzada dejando dos fuera (L2O).

En general, el modelo MLR establece que el estado de transición diastereoisomérico que conduce al producto principal se estabiliza preferentemente mediante interacciones  $CH\cdots\pi$ . Sin embargo, la naturaleza electrónica del anillo de fenilo en los catalizadores por sí sola no explica los efectos sobre la enantioselectividad en la

reacción. Los efectos conformacionales, estéricos y geométricos también son importantes. Los resultados sugieren que la escuaramida **80a** es un excelente catalizador debido a los siguientes factores: (a) el anillo aromático es rico en electrones debido al efecto inductivo del metileno situado en la posición *orto* ( $E\pi = -6.07$  kcal mol<sup>-1</sup>,  $D\pi = 4.81\text{Å}$  para **80a** vs  $E\pi = -5.67$  kcal mol<sup>-1</sup>,  $D\pi = 4.85\text{Å}$  para el catalizador con bencilo **80i**); (b) la rigidez conformacional del fragmento tetrahidronaftilo ( $E_C = 0$  kcal mol<sup>-1</sup>); (c) la conformación de semisilla del ciclohexeno que coloca al anillo aromático en una posición semejante a la del estado de transición ( $\alpha = 39.30^\circ$ ); y (d) los requisitos estéricos y geométricos del anillo aromático son óptimos para formar interacciones  $\text{CH}\cdots\pi$  ( $BI_{Ar} = 2.15\text{Å}$  y  $\beta = -76.41^\circ$ ).

Para poner a prueba la capacidad predictiva del modelo MLR, se determinaron los parámetros asociados a los catalizadores hipotéticos **80p-r** y mediante el uso de la ecuación que se muestra en la Figura 30c, se predijo la selectividad que lograrían sobre la reacción bajo estudio (Figura 32). Para validar estas predicciones, se determinaron las enantioselectividades de la reacción promovida por algunos catalizadores mediante el modelado de los estados de transición diastereoméricos (en la siguiente sección se abordará a detalle).



**Figura 32.** Predicción de la enantioselectividad de la reacción modelo promovida por los catalizadores hipotéticos **80p-u**. El número mostrado corresponde al valor de  $\Delta\Delta G^\ddagger$ , en kcal mol<sup>-1</sup>, y se determinó empleando la ecuación del modelo que se muestra en la Figura 30c.

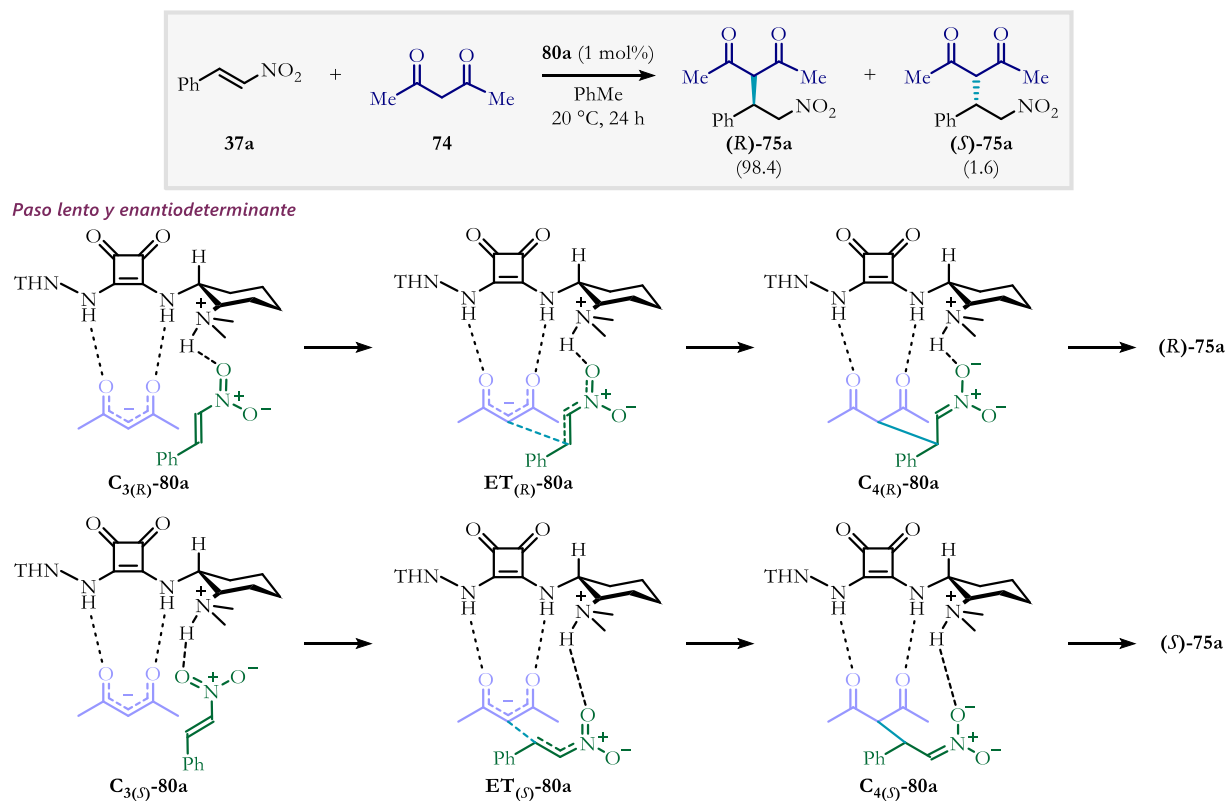
### 3.4.2 Análisis de los estados de transición diastereoisoméricos

La velocidad de la adición de 2,4-pentanediona a *trans*- $\beta$ -nitroestireno promovida por un organocatalizador bifuncional está determinada por el paso en el cual se lleva a cabo la formación del enlace C–C. Adicionalmente, en este paso se establece la estereoquímica del producto, pudiendo generar (*R*) o (*S*)-**75a** (Esquema 23). En consecuencia, para comprender con mayor detalle los orígenes de la enantioselectividad inducida por **80a**, se examinaron los estados de transición diastereoméricos mediante cálculos computacionales al nivel de teoría PCM-(tolueno)-B97-D/def2-TZVP//PCM-(tolueno)-B97-D/TZVP. Esta metodología suele proporcionar una predicción confiable en reacciones enantioselectivas que presentan interacciones de dispersión entre anillos aromáticos.<sup>65b-c,87</sup> La Figura 33 muestra que los perfiles de energía de la etapa enantiodeterminante están en buen acuerdo con los resultados experimentales. El perfil de energía libre muestra que una energía de activación de 9.8 kcal mol<sup>-1</sup> para la formación del estereoisómero (*R*)-**75a** y de 12.5 kcal mol<sup>-1</sup> para el enantiómero en menor proporción. Además, mediante la distribución estadística de Maxwell-Boltzmann<sup>88</sup> se calculó una relación de enantiómeros de 98.9:1.1, mientras que el valor experimental fue de 98.4:1.6. También se observa que las energías de activación para la retro-Michael son más pequeñas que para la adición de Michael.

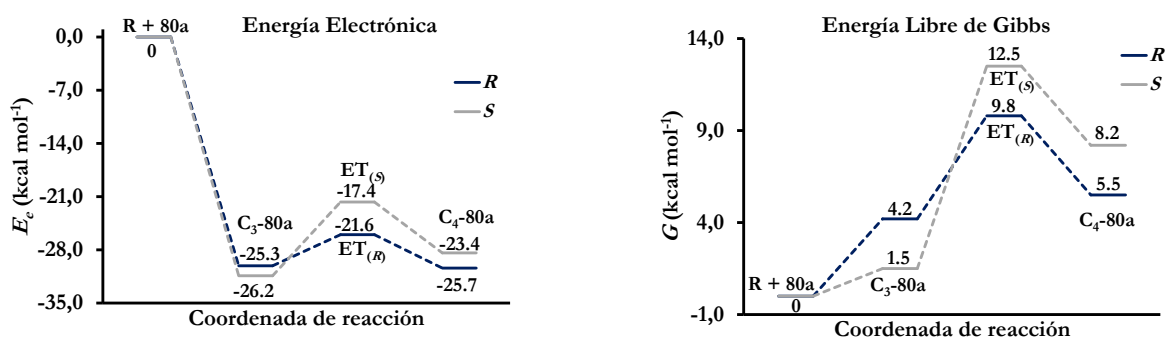
<sup>87</sup> a) Rooks, B. J.; Haas, M. R.; Sepúlveda, D.; Lu, T.; Wheeler, S. E. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 272–280. b) Wheeler, S. E.; Seguin, T. J.; Guan, Y.; Doney, A. C. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1061–1069.

<sup>88</sup>  $q_i = 100\exp(-\Delta G_i^\ddagger/RT)/\sum[\exp(-\Delta G_i^\ddagger/-RT)]$ , donde  $\Delta G_i^\ddagger$  representa la energía libre de activación del correspondiente ET.

Adicionalmente, el complejo  $C_{4(R)}$ -**80a** es energéticamente más estable que el complejo diastereomérico  $C_{4(S)}$ -**80a**. Estas dos observaciones apoyan la idea de que el sistema catalítico sufre una reacción retro-Michael estereoselectiva,<sup>89</sup> siendo más favorable para la trayectoria que conduce a la formación del producto de configuración (*S*). Esto podría explicar por qué se observó una menor enantioselectividad a tiempos cortos de reacción (ver Figura 16a).



**Esquema 23.** Paso determinante de la velocidad y de la selectividad en la adición de Michael. La relación de enantiómeros obtenida experimentalmente con el catalizador **80a** se muestra entre paréntesis. THN = tetrahidronaftilo

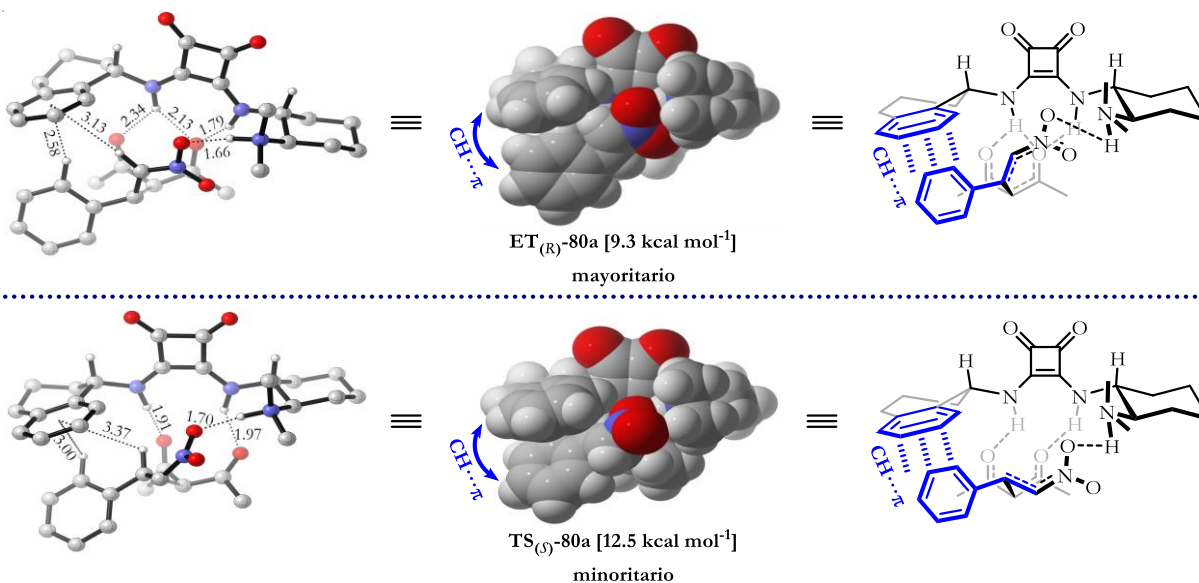


**Figura 33.** Perfiles de energías relativas a los reactivos para la adición conjugada catalizada por **80a**. Calculados al nivel de teoría PCM-(tolueno)-B97-D/def2-TZVP//PCM-(tolueno)-B97-D/TZVP. R = reactivos

En la Figura 34 se comparan los complejos de los estados de transición que conducen a la formación del producto con configuración *R* (enantiómero mayoritario) y el que conduce al enantiómero *S* (denotados como

<sup>89</sup> Varga, E.; Mika, L. T.; Csámpai, A.; Holczbauer, T.; Kardos, G.; Soós, T. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 95079–95086.

**ET<sub>(R)</sub>-80a** y **ET<sub>(S)</sub>-80a**, respectivamente). El análisis estructural reveló una distancia más corta entre el centroide del anillo aromático del catalizador y el hidrógeno *orto* del *trans*- $\beta$ -nitroestireno para **ET<sub>(R)</sub>-80a** (2.58 Å *vs* 3.00 Å). Los valores de tales distancias son consistentes para interacciones CH $\cdots\pi$  previamente reportadas.<sup>90</sup> Asimismo, el complejo **ET<sub>(R)</sub>-80a** evidenció una distancia más corta entre el hidrógeno del ión amonio y el nitroalqueno (1.66 Å *vs* 1.70 Å). Otra característica interesante de este estado de transición es la cercanía del grupo dicarbonílico hacia el esqueleto del tetrahidronaftilo del catalizador, lo que permite una interacción bifurcada entre uno de los átomos de oxígeno y los hidrógenos de la escuaramida.



**Figura 34.** Geometrias calculadas de los estados de transición diastereoisméricos para la reacción entre 2,4-pentanodiona y *trans*- $\beta$ -nitroestireno catalizada por la escuaramida **80a**. Calculados al nivel de teoría PCM-(tolueno)-B97-D/def2-TZVP//PCM-(tolueno)-B97-D/TZVP. Las longitudes de enlace se muestran en angstroms (Å).

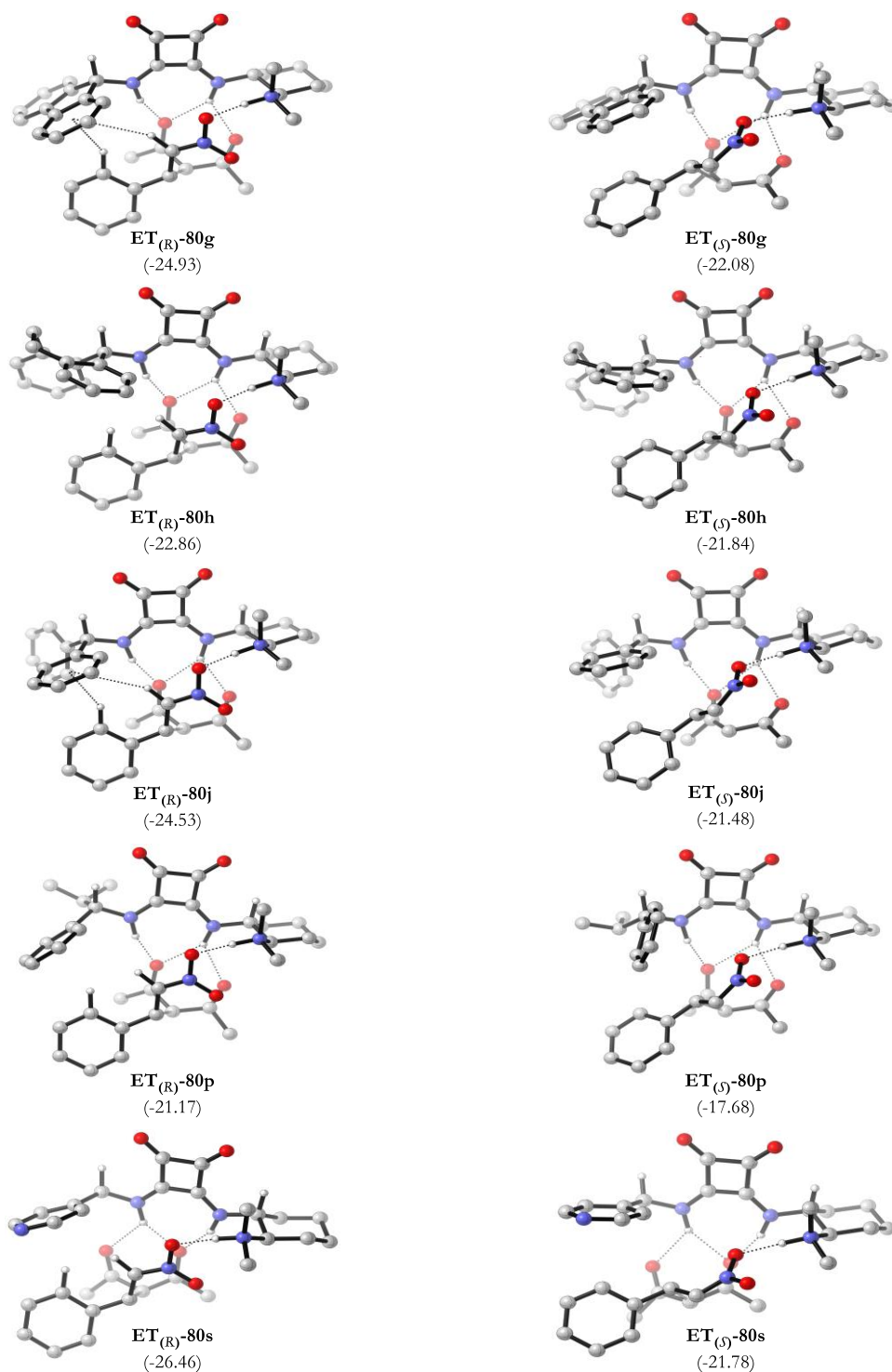
Posteriormente, se determinaron las selectividades de la adición de Michael promovida por los catalizadores **80a**, **80g**, **80h** y **80j** mediante el modelado de los estados de transición diastereoméricos. Se encontró una buena correlación entre las enantioselectividades experimentales y las calculadas ( $\Delta\Delta G^\ddagger$  *vs*  $\Delta\Delta E_c^\ddagger$ , Tabla 9, Figura 35).

**Tabla 9.** Barreras de activación experimentales y teóricas (kcal mol<sup>-1</sup>) de la adición de 2,4-pentanodiona a  $\beta$ -nitroestireno catalizada por las escuaramidas **80a**, **80g**, **80h** y **80j**.

cat	Experimental <sup>a</sup>		Calculado <sup>b</sup>	
	$\Delta\Delta G^\ddagger$	$\Delta E_c^\ddagger$ <sub>(R)</sub>	$\Delta E_c^\ddagger$ <sub>(S)</sub>	$\Delta\Delta E_c^\ddagger$
<b>80a</b>	2.39	-26.07	-21.74	4.33
<b>80g</b>	1.60	-24.93	-22.08	2.85
<b>80h</b>	1.21	-22.86	-21.84	1.02
<b>80j</b>	1.57	-24.53	-21.48	3.05

<sup>a</sup> $\Delta\Delta G^\ddagger = [-RT \ln(\text{enantiómero mayoritario}) - [-RT \ln(\text{enantiómero minoritario})]$ . <sup>b</sup>Las barreras de activación fueron calculadas usando energías electrónicas ( $E_c^\ddagger$ ) al nivel de teoría PCM-(tolueno)-B97-D/def2-TZVP//PCM-(tolueno)-B97-D/TZVP.

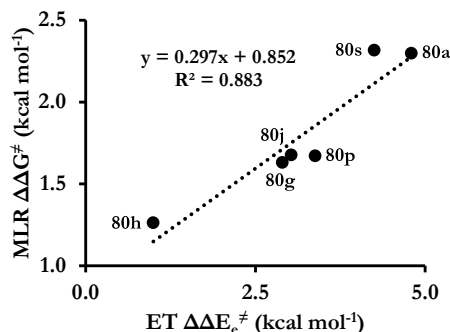
<sup>90</sup> a) Umezawaa, Y.; Tsuboyama, S.; Takahashi, H.; Uzawa, J.; Nishio, M. *Tetrahedron*. **1999**, 55 10047–10056. b) Takahashi, O; Kohno, Y. Nishio, M. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 6049–6076. c) Nishio, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 13873–13900. d) Krenske, E. H.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46, 979–989. e) Nishio, M.; Umezawa, Y.; Fantini, J.; Weiss, M. S.; Chakrabartie, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, 16, 12648–12683. f) Mishra, B.K.; Venkatnarayan, R. *Theor Chem Acc.* **2018**, 137, 72.



**Figura 35.** Estados de transición diastereoisoméricos para la reacción entre 2,4-pentanodiona y *trans*- $\beta$ -nitroestireno catalizada con las escuaramidas **80g**, **80h**, **80j**, **80p**, y **80j**. Entre paréntesis se muestran las energías electrónicas relativas a los reactivos ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ). Algunos átomos de hidrógeno se omiten para mayor claridad.

Las estructuras de los estados de transición enantiodeterminantes asociadas a los sistemas catalíticos de la Figura 35 muestran una vez más que los fragmentos bencílicos de los catalizadores influyen fuertemente en la selectividad de la reacción. Como se muestra en la Tabla 9, la enantioselectividad estimada por la diferencia en

energía de esos ETs es comparable a la selectividad experimental encontrada. Por lo tanto, para validar las predicciones de la estereoselectividad realizadas por el modelo MLR desarrollado en la sección anterior (ver Figura 32), se correlacionaron las estereoselectividades predichas por ambas metodologías teóricas y se encontró una buena concordancia entre ellas ( $R^2 = 0.883$ , Figura 36).



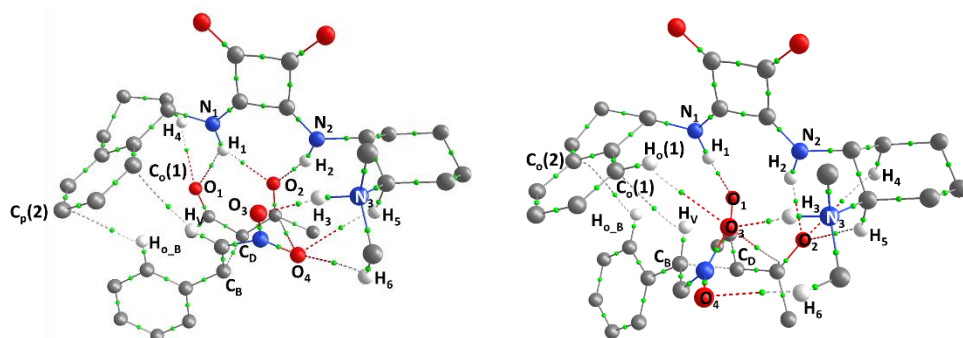
**Figura 36.** Comparación de la enantioselectividad predicha por el modelo RLM y por la diferencia en energía de los ETs diastereoméricos asociados a los sistemas catalíticos **80a**, **80g**, **80h**, **80j**, **80p**, y **80s**.

### 3.4.3 Análisis topológico de la densidad electrónica de los estados de transición diastereoméricos asociados al organocatalizador **80a**<sup>91</sup>

Para el mejor sistema catalítico, **80a**, se analizaron cuantitativamente las interacciones no covalentes involucradas en los estados de transición diastereoméricos de la reacción. Para tal fin se empleó la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM, por sus siglas en inglés). En años recientes, esta teoría ha sido utilizada para explicar las interacciones débiles presentes en los estados de transición de reacciones asimétricas promovidas por catalizadores.<sup>65b-c,92</sup> Este estudio mostró que los estados de transición diastereoméricos presentan diferencias significativas  $ET_{(R)}\text{-80a}$  y  $ET_{(S)}\text{-80a}$  (Tabla 10). En general,  $ET_{(R)}\text{-80a}$  tiene interacciones enlazantes más fuertes que su contraparte  $ET_{(S)}\text{-80a}$  como lo indican la densidad de electrones  $\rho(\mathbf{r})$ , el índice de deslocalización DI y la energía de enlace de hidrógeno ( $E_{EH}$ ), que son descriptores relacionados con la fuerza de la asociación. El análisis mostró que el enolato de la pentanodiona es estabilizado por dos enlaces de hidrógeno  $NH\cdots O$  en  $ET_{(S)}\text{-80a}$ , mientras que en  $ET_{(R)}\text{-80a}$  hay tres interacciones por EH. Este análisis también evidenció las interacciones  $CH\cdots\pi$  entre el *trans*- $\beta$ -nitroestireno y el grupo arilo del organocatalizador. Se identificó una interacción más fuerte entre el hidrógeno vinílico del nitroalqueno con el anillo aromático del grupo tetrahidronaftilo en  $ET_{(R)}\text{-80a}$ . La fuerza relativa de esta interacción también se refleja por una distancia  $H_v\cdots C_o(1)$  más corta en  $ET_{(R)}\text{-80a}$  que en  $ET_{(S)}\text{-80a}$  (2.52Å vs. 2.77Å). La comparación de ambos estados de transición revela que el átomo  $H_{o,B}$  interactúa con diferentes carbonos del anillo aromático del catalizador, mientras que en  $ET_{(R)}\text{-80a}$  interactúa con  $C_p(2)$ , en  $ET_{(S)}\text{-80a}$  lo hace con  $C_o(2)$ .

<sup>91</sup> Cálculos realizados en colaboración con el Dr. Tomás Rocha Rinza y el Dr. Wilmer Esteban Vallejo Narváez

<sup>92</sup> a) Li, Y.-G.; Li, L.; Yang, M.-Y.; Qin, H.-L.; Kantchev, E. A. B. *RSC Adv.* **2014**, 5, 5250–5255. b) Lee, K.; Silverio, D. L.; Torker, S.; Robbins, D. W.; Haefner, F.; van der Mei, F. W.; Hoveyda, A. H. *Nat. Chem.* **2016**, 8, 768–777. c) Trujillo, C.; Rozas, I.; Botte, A.; Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 8874–8877. d) Aiello, M. L.; Farid, U.; Trujillo, C.; Twamley, B.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 15499–15511. El análisis QTAIM también se ha utilizado para estudiar las reacciones no estereoselectivas catalizadas con metales de transición: e) de Courcy, B.; E. Derat, E.; Piquemal, J.-P. *J. Comput. Chem.* **2015**, 36, 1167–1175. f) Jenkins, S.; Xiao, C.-X.; Xu, T.; Yin, D.; Kirk, S. R.; Chass, G. A. *Int. J. Quantum Chem.* **2015**, 115, 875–883. g) Ekkert, O.; White, A. J. P.; Toms, H.; Crimmin, M. R. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 5617–5622. h) Butler, M. J.; White, A. J. P.; Crimmin, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 6951–6953.

**Tabla 10.** Análisis QTAIM de los estados de transición involucrados en la adición de Michael catalizada por **80a**.<sup>a</sup>


interacción	$\rho(\mathbf{r})$	DI	$E_{EH}$	$\rho(\mathbf{r})$	DI	$E_{EH}$
	a.u.	a.u.	kcal/mol	a.u.	a.u.	kcal/mol
H <sub>1</sub> ⋯O <sub>1</sub>	1.06	2.9	-1.85	2.58	7.9	-6.43
H <sub>1</sub> ⋯O <sub>2</sub>	1.63	4.8	-3.29	-	-	-
H <sub>2</sub> ⋯O <sub>2</sub>	3.66	10.3	-10.57	2.35	6.7	-5.68
H <sub>3</sub> ⋯O <sub>3</sub>	5.59	14.6	-17.35	4.88	12.9	-14.84
H <sub>V</sub> ⋯C <sub>0</sub> (1)	0.95	3.0	-1.41	0.69	1.6	-1.10
H <sub>o,B</sub> ⋯C <sub>p</sub> (2)	0.74	1.7	-1.22	-	-	-
H <sub>o,B</sub> ⋯C <sub>0</sub> (2)	-	-	-	0.96	2.0	-1.57
H <sub>o</sub> (1)⋯O <sub>3</sub>	-	-	-	0.67	2.5	-1.13
H <sub>4</sub> ⋯O <sub>2</sub>	-	-	-	0.38	1.5	-0.66
H <sub>5</sub> ⋯O <sub>2</sub>	-	-	-	1.27	5.1	-2.32
H <sub>5</sub> ⋯O <sub>4</sub>	0.86	3.0	-1.47	-	-	-
H <sub>6</sub> ⋯O <sub>4</sub>	1.02	3.6	-1.85	1.21	4.8	-2.16
C <sub>B</sub> ⋯C <sub>D</sub>	6.76	44.0	-12.02	6.65	44.1	-11.73

<sup>a</sup>Los valores para la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$  y el índice de deslocalización DI en centésimas de unidades atómicas ( $10^{-2}$  a.u.) y  $E_{EH}$  en kcal mol<sup>-1</sup>.

Adicionalmente, se encontraron interacciones CH⋯O por parte de los enlaces C–H unidos al ion amonio, el cual por efecto inductivo<sup>93</sup> polariza estos enlaces y se convierten en donadores de enlaces de hidrógeno. El complejo **ET<sub>(R)</sub>-80a** presenta dos interacciones CH⋯O con el oxígeno del nitroalqueno (CH<sub>5</sub>⋯O<sub>4</sub> y CH<sub>6</sub>⋯O<sub>4</sub>) mejorando su electrofilicidad, mientras que solo una de tales interacciones tiene lugar en **ET<sub>(S)</sub>-80a** (CH<sub>6</sub>⋯O<sub>4</sub>) y las demás son con el nucleófilo (CH<sub>5</sub>⋯O<sub>2</sub>). Estas interacciones sugieren que el catalizador protonado formado tras la activación de la 2,4-pentanediona actúa como una cavidad oxoaniónica quiral que estabiliza el estado de transición aniónico.<sup>94</sup> Curiosamente, también se observó que la proximidad del compuesto dicarbonílico al esqueleto tetrahidronaftilo en **ET<sub>(R)</sub>-80a** favorece la interacción CH<sub>4</sub>⋯O<sub>1</sub>, mientras que la cercanía del nucleófilo al grupo diaminociclohexano en **ET<sub>(S)</sub>-80a** asiste la formación de la interacción CH<sub>4</sub>⋯O<sub>2</sub>.

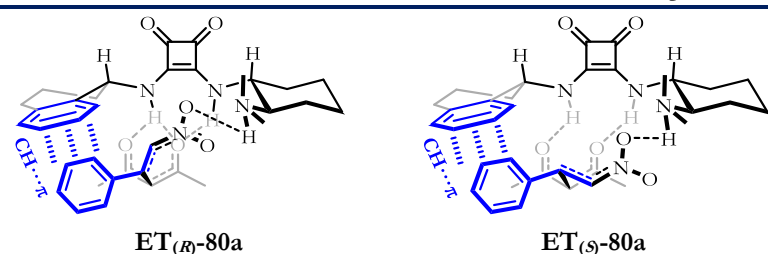
<sup>93</sup> Este tipo de interacciones han sido descritas en la literatura y la siguiente mini-revisión aborda varios ejemplos: Nakamura, T.; Okuno, K.; Nishiyori, R.; Shirakawa, S. *Chem. Asian J.* **2020**, 15, 463–472.

<sup>94</sup> Kótai, B.; Kardos, G.; Hamza, A.; Farkas, V.; Pápai, I.; Soós, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 5631–5639.



Finalmente se utilizó la partición de energía de los Átomos Cuánticos Interactuantes (por sus siglas en inglés, IQA)<sup>95</sup> para calcular la asociación por grupos dentro de los estados de transición (Tabla 11). El análisis expuso que la energía de formación de **ET<sub>(R)</sub>-80a** es superior a la de **ET<sub>(S)</sub>-80a**. Además, la asociación entre el catalizador **80a** y el electrófilo, así como la interacción electrófilo···nucleófilo son más fuertes en **ET<sub>(R)</sub>-80a**. Curiosamente, la energía de interacción entre el catalizador y el nucleófilo en **ET<sub>(R)</sub>-80a** tiene un mejor equilibrio iónico-covalente que en **ET<sub>(S)</sub>-80a** y la covalencia en la interacción electrófilo···nucleófilo es mayor en R que en S, lo que puede indicar que la formación del enlace C–C está más favorecida en el primer caso. En términos generales, los enlaces de hidrógeno presentes en **ET<sub>(R)</sub>-80a** son mayores en número y fortaleza, lo que está en buen acuerdo con los datos topológicos de la Tabla 10 para estas interacciones. Por otro lado, las interacciones  $\pi$  tienen una mayor contribución en **ET<sub>(R)</sub>**. Algo a destacar es que el componente coulombico tiene un mayor impacto en **ET<sub>(R)</sub>-80a** que en **ET<sub>(S)</sub>-80a**, lo que puede atribuirse a la proximidad entre los grupos arilo del catalizador y del nitroalqueno.

**Tabla 11.** Análisis IQA de los estados de transición involucrados en la adición de Michael catalizada por **80a**.<sup>a</sup>



Interacción	energías IQA (kcal mol <sup>-1</sup> )			energías IQA (kcal mol <sup>-1</sup> )		
	Clásico	XC	$E_{\text{int}}$ total	Clásico	XC	$E_{\text{int}}$ total
Energía de formación <sup>b</sup>	-	-	-29.5	-	-	-20.8
catalizador···electrófilo	-34.5	-37.5	-72.0	-29.4	-36.8	-66.2
catalizador···nucleófilo	-17.8	-15.4	-33.2	-19.1	-13.9	-33.0
electrófilo···nucleófilo	3.7	-37.1	-33.3	4.0	-34.7	-30.7
H <sub>1</sub> ···O <sub>1</sub>	-74.5	-3.2	-77.7	-85.3	-9.9	-95.2
H <sub>1</sub> ···O <sub>2</sub>	-82.6	-5.6	-88.2	-	-	-
H <sub>2</sub> ···O <sub>2</sub>	-97.5	-13.3	-110.8	-87.8	-8.2	-96.0
H <sub>3</sub> ···O <sub>3</sub>	-72.8	-20.5	-93.3	-70.9	-17.9	-88.8
Ar···ArCH=CH	-6.8	-22.2	-29.0	-2.4	-22.4	-24.8

<sup>a</sup>Las energías IQA se muestran en tres secciones: clásica, XC y  $E_{\text{int}}$ . El componente clásico indica el grado de interacción coulombica, mientras que XC designa su grado de covalencia, y  $E_{\text{int}}$  corresponde a la energía total de interacción. <sup>b</sup>Para obtener este valor se consideraron las energías de deformación.

En resumen, el análisis topológico de la densidad electrónica nos ayudó a visualizar de forma cuantitativa las interacciones involucradas en los estados de transición diastereoméricos. Los resultados demuestran que **ET<sub>(R)</sub>-80a** es una especie reactiva estabilizada por interacciones no covalentes más fuertes, específicamente NH···O, CH···O y CH··· $\pi$ , que reducen la energía de activación del proceso y están de acuerdo con el perfil energético y la enantioselectividad observada experimentalmente.

<sup>95</sup> El análisis IQA se ha empleado para estudiar reacciones S<sub>N</sub>2: Alkorta, I.; Thacker, J. C. R. Popelier, P. L. A. J. *Comput. Chem.* **2018**, 39, 546–556.

## 4 CONCLUSIONES

---

Las escuaramidas bifuncionales con fragmentos bencilo presentan mayor selectividad que aquellas sustituidas con los grupos feniletilo o difenilmetano. Los organocatalizadores con sustituyentes cíclicos que tienen dos fenilos también fueron menos selectivos. Por otra parte, se encontró que la escuaramida derivada de la amina comercial (*S*)-1-aminotetralina (**80a**) presentó el mejor desempeño catalítico.

El catalizador **80a** produjo altas enantioselectividades en una amplia gama de disolventes de polaridad diferente. Así mismo, el buen estereocontrol del organocatalizador pudo extenderse a diferentes electrófilos y nucleófilos de diversa naturaleza electrónica. Además, se demostró que se puede utilizar en una escala preparativa con una carga catalítica de 0.1 mol%, logrando obtener más de un gramo de producto sin pérdida de la estereoselectividad.

Se desarrolló un modelo de regresión lineal multivariable para explicar el desempeño catalítico de las escuaramidas bifuncionales en la adición de Michael. El modelo está basado en las interacciones  $\text{CH}\cdots\pi$  presentes en los estados de transición de la reacción, y considera los efectos electrónicos, estéricos y conformacionales de los organocatalizadores. De acuerdo con los resultados, el buen desempeño catalítico de **80a** se debe a la conformación de semisilla del ciclohexeno que coloca al anillo aromático en una posición similar al estado de transición y al efecto inductivo sobre grupo arilo.

Los estados de transición diastereoméricos asociados a ese catalizador fueron modelados mediante cálculos DFT y las interacciones no covalentes involucradas fueron analizadas en el marco de la topología químico-cuántica (QTAIM e IQA). El estado de transición del enantiómero mayoritario  $\text{TS}_{(R)}$  presentó enlaces de hidrógeno adicionales del catalizador hacia la 2,4-pentanodiona, además de una asociación más fuerte con el nitroalqueno. Las diferentes interacciones entre las especies involucradas mostraron que la principal diferencia es cómo el catalizador interactúa con el nitroestireno en el estado de transición más estable.

Cabe mencionar que el modelo MLR tiene carácter predictivo, para ello se predijo la enantioselectividad de 6 organocatalizadores hipotéticos y esta correlacionó con las estabilidades relativas de los estados de transición diastereoméricos modelados. Por lo tanto, se espera que los conocimientos a nivel molecular proporcionados por este estudio faciliten el rediseño de futuros organocatalizadores para permitir reacciones altamente enantioselectivas.

## 5 PARTE EXPERIMENTAL

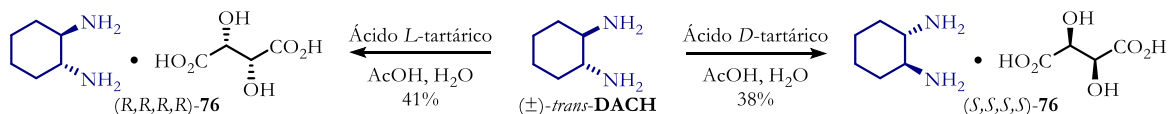
### 5.1 CONSIDERACIONES GENERALES

Todos los reactivos iniciales se adquirieron de Sigma-Aldrich Co y se utilizaron sin purificación adicional. Los disolventes empleados en todas las reacciones son grado reactivo. El THF fue secado y destilado sobre sodio y benzofenona como indicador bajo atmósfera de nitrógeno. Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF), empleando placas de aluminio recubiertas de sílice E. Merck 60 F254 (0.25 mm) visualizándose con luz UV y utilizando reveladores químicos como Seebach, permanganato de potasio y vainillina. La cromatografía flash en columna se realizó con gel de sílice 60 (40–60  $\mu\text{m}$ , malla 230 - 400).

Los espectros de RMN se adquirieron con un equipo JEOL Eclipse 300 MHz, Bruker Avance III 400 MHz y un Bruker 500 Ascend con automuestreador, usando  $\text{CDCl}_3$  o  $\text{DMSO}-d_6$  como disolvente. Los desplazamientos químicos están reportados en ppm ( $\delta$ ), en relación con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Las constantes de acoplamiento son reportadas en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se indica con las abreviaturas s (señal simple), d (señal doble), t (señal triple), c (señal cuádruple), q (señal quintuple), m (señal múltiple) y sa (señal ancha). Los espectros MS-DART de baja y alta resolución se obtuvieron en un equipo JEOL AccuTOF JMS-T100LC y los valores de las señales se expresan en unidades de masa/carga ( $m/z$ ). Las rotaciones ópticas se midieron a temperatura ambiente en un polarímetro Perkin Elmer 343. Para la determinación de puntos de fusión se empleó un equipo de Fisher-Johns y no están corregidos. La cromatografía líquida de alta eficiencia se realizó con un cromatógrafo Waters 1525 o Jacso AS-4050 con una columna quiral descrita para cada compuesto y un detector UV.

### 5.2 SÍNTESIS DE ORGANOCATALIZADORES BIFUNCIONALES

**Resolución del ( $\pm$ )-*trans*-1,2-diaminociclohexano:**<sup>96</sup> Se añadieron lentamente 12.0 mL de ( $\pm$ )-*trans*-1,2-diaminociclohexano (100 mmol, 1.0 equiv) a una solución de *L*-(+)-ácido tartárico (50 mmol, 0.5 equiv) en 45 mL de agua, de tal manera que la temperatura no excediera los 70 °C. Enseguida, se adicionaron 5.0 mL de ácido acético de tal manera que la temperatura no excediera los 90°C. La solución resultante se enfrió a 5 °C y posteriormente se refrigeró toda la noche. Tras este periodo se formó un precipitado blanco que se filtró y lavó con metanol frío. El sólido blanco se recrystalizó en agua caliente, para dar (*R,R,R,R*)-**76** (10.8 g, 41% de rendimiento). **p.f.**: 282–283 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +12.0$  (c 1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ ) (Ref.<sup>97</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +12.0$  (c 1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ )). El filtrado acuoso fue enfriado a 0 °C y posteriormente se adicionaron lentamente 50 mmol (0.5 equiv) de *D*-(-)-ácido tartárico. La solución resultante fue agitada por 4 horas a 0 °C y después se refrigeró toda la noche. El precipitado blanco fue removido por filtración y lavado con metanol frío. El sólido blanco se recrystalizó en agua para dar (*S,S,S,S*)-**76** (10.0 g, 38% de rendimiento). **p.f.**: 270–271 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -11.6$  (c 1.0,  $\text{H}_2\text{O}$ ) (Ref.<sup>98</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -12.4$  (c 4.0,  $\text{H}_2\text{O}$ )).



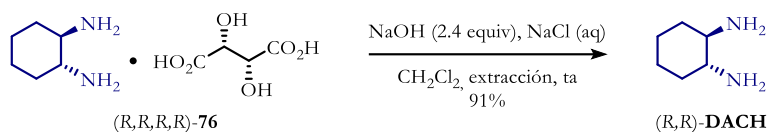
**Esquema 24.** Resolución del ( $\pm$ )-*trans*-1,2-diaminociclohexano.

<sup>96</sup> a) Stead, D.; O'Brien, P.; Sanderson, A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1409–1412.

<sup>97</sup> Mucha, P.; Mlostón, G.; Jasiński, M.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2008**, 19, 1600–1607.

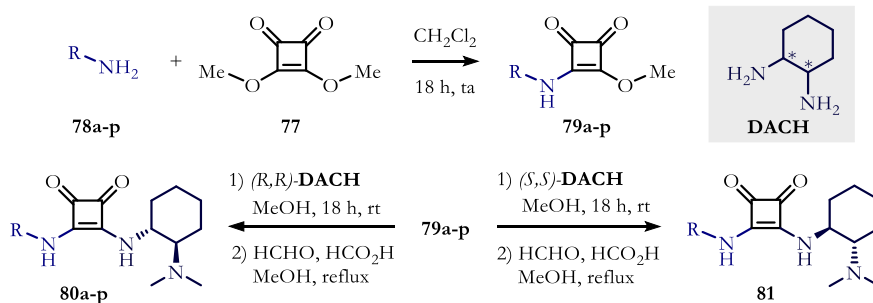
<sup>98</sup> Page, P. C. B.; Farah, M. M.; Buckley, B. R.; Chan, Y.; Blacker, A. J. *Synlett.* **2016**, 27, 126–130.

**Preparación de (1*R*,2*R*)-1,2-Diaminociclohexano [(*R,R*)-DACH]:**<sup>99</sup> Una solución de NaOH (728.0 mg, 18.2 mmol) en una mezcla de agua (5.0 mL) y salmuera (5.0 mL) se añadió gota a gota a una suspensión de (*R,R,R,R*)-**76** (2.0 g, 7.58 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el producto en forma de un sólido blanco (787.7 mg, 91% de rendimiento). La misma metodología se empleó para preparar (*S,S*)-**DACH**, solo que en este caso se utilizó (*S,S,S,S*)-**76**.



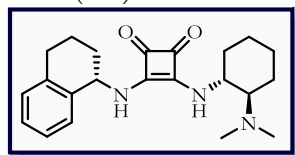
Esquema 25. Preparación de (1*R*,2*R*)-1,2-Diaminociclohexano.

**Procedimiento general para la síntesis de escuaramidas bifuncionales (80a-p y 81):**<sup>100</sup> En un matraz de bola se disolvieron escuarato de dimetilo (**77**, 142.1 mg, 1.0 mmol) y la correspondiente amina (**78**, 1.0 mmol) en 5.0 mL de diclorometano (0.2 M), y se agitaron a temperatura ambiente por 18 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con HCl 1M (ac). La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el escuaramato mixto **79**. El sólido obtenido se disolvió en MeOH (5.0 mL). A esta solución, se añadió (*R,R*)-**DACH** o (*S,S*)-**DACH** (148.5 mg, 1.3 mmol, recién preparado) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas en agitación, se añadió formaldehído acuoso al 37% (0.9 mL, 12.0 mmol) y ácido fórmico (0.9 mL, 24.0 mmol) a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo y se mantuvo en agitación por 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se basificó con NaOH acuoso 6 M a pH 12 y se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante recristalización en MeOH para dar la escuaramida correspondiente.



Esquema 26. Síntesis de escuaramidas bifuncionales.

3-(((1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(((*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80a**). Sólido blanco (187.4 mg, 51% de rendimiento después de tres pasos). **p. f.:** > 300 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  -147.9



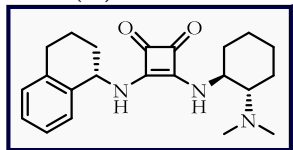
(*c* 0.53, DMF). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.11 (m, 5H), 5.21 (bs, 1H), 3.73 (sa, 1H), 2.88 – 2.68 (m, 2H), 2.37 – 2.23 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.12 – 1.56 (m, 8H), 1.31 – 1.10 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 182.1, 181.9, 167.5, 166.5, 136.9, 136.4, 129.3, 129.2, 127.6,

<sup>99</sup> a) Rafii, E.; Giorgi, M.; Vanthuyne, N.; Roussel, C. *ARKIVOC* (Gainesville, FL, U.S.) **2005**, 86–94. b) Zhu, Y.; Malerich J. P.; Rawal, V. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 153–156.

<sup>100</sup> Kotai, B.; Kardos, G.; Hamza, A.; Farkas, V.; Papai, I.; Soos, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 5631–5639.

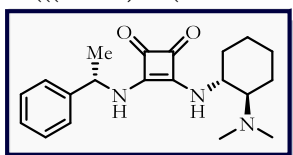
126.3, 66.1, 54.1, 50.9, 39.9, 34.9, 30.9, 28.5, 24.9, 24.4, 21.2, 18.3. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 368 (100)  $[M+H]^+$ . **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{22}H_{30}N_3O_2$  368.2338; encontrado 368.2336.

3-(((1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(((*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**81**). Sólido blanco (154.3 mg, 42% de rendimiento después de tres pasos). **p. f.:** > 300 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  -26.0 (*c*



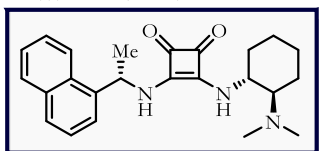
0.55, DMF). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 7.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.10 (m, 5H), 5.19 (sa, 1H), 3.75 (sa, 1H), 2.88 – 2.66 (m, 2H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.12 – 1.57 (m, 8H), 1.31 – 1.09 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 182.0, 181.8, 167.4, 166.6, 136.8, 136.5, 129.0, 128.9, 127.4, 126.2, 66.2, 54.1, 51.0, 40.0, 34.8, 30.9, 28.5, 24.4, 24.4, 21.4, 18.8. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 368 (100)  $[M+H]^+$ . **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{22}H_{30}N_3O_2$  368.2338; encontrado 368.2337.

3-(((1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(((*S*)-1-feniletíl)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80b**). Sólido blanco (136.6 mg, 40% de rendimiento después de tres pasos). **p. f.:** > 300 °C.



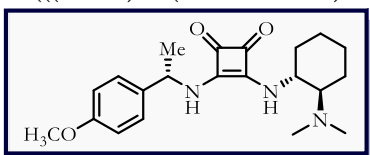
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 7.84 (sa, 1H), 7.43 – 7.25 (m, 6H), 5.22 (sa, 1H), 3.75 (sa, 1H), 2.42 – 2.27 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 1H), 1.85 – 1.60 (m, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.32 – 1.06 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 182.2, 181.7, 167.5, 166.7, 143.4, 128.7, 127.4, 126.2, 125.9, 66.2, 54.1, 52.6, 39.9, 34.8, 24.5, 24.4, 22.9, 21.3. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 342 (100)  $[M+H]^+$ . **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{19}H_{26}N_3O_2$  342.21815; encontrado 342.21668.

3-(((1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(((*S*)-1-naftalen-1-il)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80c**).



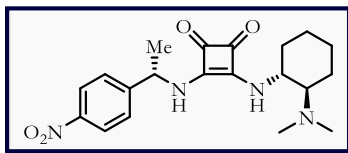
Sólido blanco (168.3 mg, 43% de rendimiento después de tres pasos). **p. f.:** > 300 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.03 – 7.85 (m, 3H), 7.67 – 7.50 (m, 4H), 7.31 (sa, 1H), 6.21 – 5.95 (m, 1H), 3.73 (sa, 1H), 2.36 – 2.20 (m, 1H), 2.12 (s, 7H), 1.85 – 1.56 (m, 6H), 1.31 – 1.05 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 182.2, 181.9, 167.6, 166.6, 138.6, 133.6, 130.2, 128.9, 128.2, 126.7, 125.9, 125.5, 122.9, 122.7, 66.2, 54.1, 48.6, 39.9, 34.8, 24.4, 24.3, 22.9, 21.4. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 371 (15), 392 (100)  $[M+H]^+$ . **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{24}H_{30}N_3O_2$  392.23380; encontrado 392.23330.

3-(((1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona



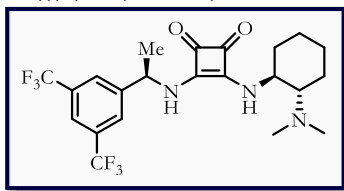
(**80d**). Sólido blanco (222.9 mg, 60% de rendimiento después de tres pasos). **p. f.:** > 300 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 7.99 (sa, 1H), 7.49 (sa, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.18 (sa, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.33 (s, 1H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.82 – 1.59 (m, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.32 – 1.08 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 182.1, 181.7, 167.4, 166.6, 158.5, 135.6, 127.4, 114.0, 66.1, 55.1, 54.0, 52.0, 39.9, 34.8, 24.5, 24.4, 22.9, 21.4. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 372 (100)  $[M+H]^+$ . **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{24}H_{30}N_3O_2$  372.22872; encontrado 372.22883.

3-(((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(((S)-1-(4-nitrofenil)etil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80e**).



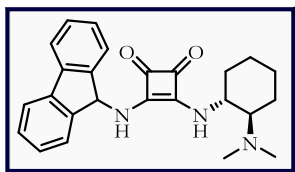
Sólido amarillo (112.1 mg, 29% de rendimiento después de tres pasos). **p. f.:** > 300 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 8.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (sa, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (sa, 1H), 5.35 (sa, 1H), 3.76 (sa, 1H), 2.40 – 2.25 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.08 – 1.99 (sa, 1H), 1.82 – 1.59 (m, 3H), 1.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33 – 1.08 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 182.3, 181.6, 167.7, 166.6, 151.4, 146.7, 127.5, 123.9, 66.2, 54.2, 52.2, 52.0, 40.0, 34.7, 24.5, 24.4, 22.6, 21.4. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 206 (45), 238 (20), 355 (100), 387 (50) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 387.20323; encontrado 387.20324.

3-(((R)-1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etil)amino)-4-(((1S,2S)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80f**) [Se sintetizó el enantiómero]. Sólido blanco (186.2 mg, 39% de rendimiento después de tres pasos). **p. f.:** > 300 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 8.14 – 7.98 (m, 4H), 7.42 (sa, 1H), 5.41 (sa, 1H), 3.78 (sa, 1H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.07 – 1.91 (m, 1H), 1.85 – 1.62 (m, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.33 – 1.08 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 182.8, 181.7, 167.9, 166.6, 147.5, 130.5 (q, *J* = 32.8 Hz), 127.1, 123.3 (q, *J* = 272.8 Hz), 121.2, 66.2, 54.3, 52.1, 39.9, 34.6, 24.5, 24.4, 22.6, 21.7. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 478 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 478.19292; encontrado 478.19356.



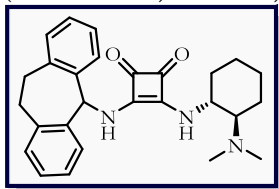
**DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 182.8, 181.7, 167.9, 166.6, 147.5, 130.5 (q, *J* = 32.8 Hz), 127.1, 123.3 (q, *J* = 272.8 Hz), 121.2, 66.2, 54.3, 52.1, 39.9, 34.6, 24.5, 24.4, 22.6, 21.7. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 478 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 478.19292; encontrado 478.19356.

3-((9*H*-Fluoren-9-il)amino)-4-(((1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80g**).

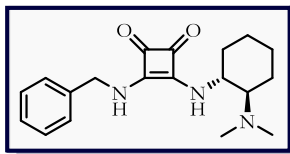


Sólido amarillo pálido (16.1 mg, 4% de rendimiento después de tres pasos). **p. f.:** > 300 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 8.00 (sa, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (td, *J* = 7.4, 3.5 Hz, 2H), 7.24 (sa, 1H), 6.13 (sa, 1H), 3.72 (sa, 1H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.12 – 1.97 (m, 1H), 1.81 – 1.57 (m, 3H), 1.33 – 1.07 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 182.4, 182.1, 168.3, 167.3, 143.8, 139.8, 129.1, 128.1, 125.4, 120.4, 66.1, 58.3, 54.1, 40.0, 34.7, 24.5, 24.3, 21.3. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 188 (53), 402 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 402.21815; encontrado 402.21748.

3-(((10,11-Dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*]7]anulen-5-il)amino)-4-(((1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80h**). Sólido blanco (107.4 mg, 25% de rendimiento después de tres pasos). **p. f.:** > 300 °C. **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** -62.5 (*c* 0.57, DMF). **RMN <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 8.40 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.27 – 7.19 (m, 6H), 6.54 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 1H), 3.37 – 3.30 (m, 2H), 3.12 – 3.03 (m, 2H), 2.31 (td, *J* = 10.3, 9.9, 3.1 Hz, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.07 – 2.02 (m, 1H), 1.82 – 1.59 (m, 3H), 1.27 – 1.11 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (176 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 182.3, 181.6, 167.5, 165.8, 138.8, 138.8, 138.7, 138.3, 130.6, 130.2, 128.9, 128.6, 128.1, 128.1, 126.6, 126.5, 66.2, 61.0, 54.2, 40.0, 34.9, 32.2, 31.8, 24.4, 24.4, 21.2. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 193 (100), 430 (16) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 430.24945; encontrado 430.24798.

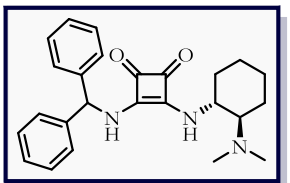


3-(Benzilamino)-4-(((1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80i**).<sup>100</sup> Sólido blanco



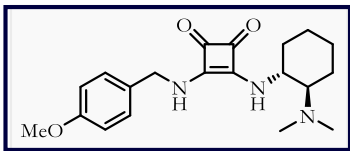
(62.2 mg, 19% de rendimiento después de tres pasos). **p. f.:** > 300 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  -30.9 (*c* 1.14, DMF),  $[\alpha]_D^{25}$  -10.8 (*c* 2.85, DMSO-*d*<sub>6</sub>), lit.<sup>100</sup>  $[\alpha]_D^{25}$  +14 (*c* 1, DMSO-*d*<sub>6</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 7.85 (sa, 1H), 7.42 – 7.26 (m, 6H), 4.72 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.75 (sa, 1H), 2.39 – 2.24 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 2.06 (sa, 1H), 1.85 – 1.58 (m, 3H), 1.32 – 1.08 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 182.2, 182.0, 167.5, 167.2, 138.9, 128.7, 127.7, 127.5, 66.2, 54.1, 46.8, 40.0, 34.8, 24.5, 24.4, 21.4. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 328 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 328.20250; encontrado 328.20260.

3-(Benzidrilamino)-4-(((1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80j**). Sólido blanco



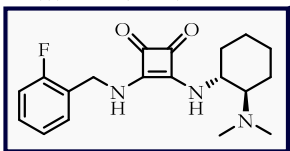
(149.3 mg, 37% de rendimiento después de tres pasos). **p. f.:** > 300 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  -22.7 (*c* 0.11, DMF). **RMN <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.37 (sa, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 5H), 7.32 – 7.27 (m, 6H), 6.42 (sa, 1H), 3.76 (sa, 1H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 1.85 – 1.58 (m, 3H), 1.32 – 1.12 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (176 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 182.6, 181.7, 167.7, 166.6, 142.0, 128.8, 128.7, 127.5, 127.4, 127.1, 126.9, 126.9, 66.2, 60.3, 54.2, 40.0, 34.8, 24.5, 24.4, 21.4. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 89 (100), 167 (31), 404 (82) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 404.23380; encontrado 404.23306.

3-(((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-((4-metoxibenzil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80k**).



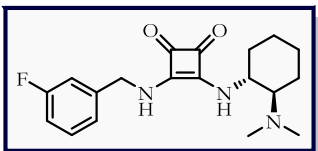
Sólido blanco (53.6 mg, 15% de rendimiento después de tres pasos). **p. f.:** > 300 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 7.43 (sa, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (sa, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.63 (sa, 2H), 3.79 (sa, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.36 – 2.00 (m, 8H), 1.82 – 1.59 (m, 3H), 1.31 – 1.15 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 182.0, 181.6, 167.5, 167.2, 158.7, 130.9, 129.2, 114.1, 66.2, 55.1, 54.0, 46.3, 35.0, 34.8, 24.5, 24.4, 21.4. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 358 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 358.21307; encontrado 358.21261.

3-(((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-((2-fluorobenzil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80l**). Sólido



blanco (13.8 mg, 4% de rendimiento después de tres pasos). Mezcla de rotámeros. **p. f.:** > 300 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 7.88 (sa, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 3H), 7.32 – 7.13 (m, 2), 4.78 (sa, 2H), 3.76 (sa, 1H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 7H), 1.83 – 1.61 (m, 3H), 1.30 – 1.12 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 182.2, 182.1, 168.0, 167.7, 130.5, 130.3, 125.2, 116.0, 115.8, 66.6, 54.6, 54.5, 35.5, 35.2, 25.0, 24.9, 21.9. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 346 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 346.19308; encontrado 346.19283.

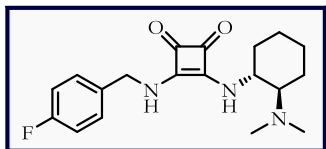
3-(((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-((3-fluorobenzil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80m**).



Sólido blanco (82.9 mg, 24% de rendimiento después de tres pasos). **p. f.:** > 300 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 7.88 (sa, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 2H), 7.23 – 7.06 (m, 3H), 4.73 (sa, 2H), 3.76 (sa, 1H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 1.82 – 1.59 (m, 3H), 1.31 – 1.11 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 182.2, 181.9, 167.7, 167.2, 162.3 (d, *J* = 244.1 Hz), 141.4, 130.7, 123.7, 114.4 (d, *J* = 21.4 Hz), 114.2 (d, *J* = 20.8 Hz), 66.2, 54.1, 46.2, 39.9, 34.7, 24.5, 24.4, 21.4. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) =

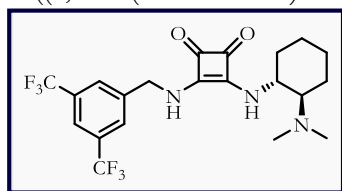
346 (100)  $[M+H]^+$ . **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{19}H_{25}FN_3O_2$  346.19308; encontrado 346.19283.

3-(((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-((4-fluorobenzil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80n**).



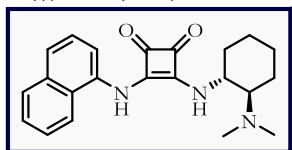
Sólido blanco (48.3 mg, 14% de rendimiento después de tres pasos). Mezcla de rotámeros. **p. f.:** > 300 °C. **RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 7.88 (sa, 1H), 7.48 – 7.28 (m, 3H), 7.26 – 7.09 (m, 2H), 4.69 (sa, 2H), 3.77 (sa 1H), 2.37 – 1.91 (m, 8H), 1.83 – 1.58 (m, 3H), 1.34 – 1.11 (m, 4H). **RMN  $^{13}C$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 182.3, 181.6, 167.3, 167.2, 161.5 (d,  $J$  = 242.9 Hz), 135.2, 135.1, 129.9 (d,  $J$  = 8.2 Hz), 129.4, 115.4 (d,  $J$  = 21.3), 66.2, 57.5, 54.0, 46.0, 35.0, 32.7, 24.5, 21.4. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 346 (100)  $[M+H]^+$ . **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{19}H_{25}FN_3O_2$  346.19308; encontrado 346.19289.

3-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)amino)-4-(((1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80o**).<sup>101</sup>



Sólido blanco (129.7 mg, 28% de rendimiento después de tres pasos). **p. f.:** > 300 °C. **RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 8.12 – 8.02 (m, 3H) 7.97 (sa, 1H), 7.51 (sa, 1H), 5.02 – 4.83 (m, 2H), 2.37 – 7.25 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.89 – 1.35 (m, 4H), 1.32 – 1.12 (m, 4H). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 182.6, 181.7, 167.7, 166.6, 142.0, 128.8, 128.7, 127.5, 127.4, 127.1, 126.9, 126.9, 66.2, 60.3, 54.2, 40.0, 34.8, 24.5, 24.4, 21.4. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 464 (100)  $[M+H]^+$ . **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{21}H_{23}F_6N_3O_2$  464.17727; encontrado 464.17683.

3-(((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(naftalen-1-ilamino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80p**). Sólido



blanco (98.1 mg, 27% de rendimiento después de tres pasos). **p. f.:** > 300 °C. **RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 10.16 (sa, 1H), 8.41 – 7.37 (m, 8H), 4.00 (sa, 1H), 2.34 (sa, 6H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.91 (sa, 1H), 1.81 – 1.65 (m, 2H), 1.55 – 1.15 (m, 5H). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 184.7, 180.0, 169.4, 164.7, 133.7, 133.4, 128.3, 126.3, 126.0, 125.8, 125.4, 123.8, 122.3, 117.4, 66.6, 54.1, 39.8, 34.4, 29.0, 24.2, 21.8. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 364 (100)  $[M+H]^+$ . **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{22}H_{26}N_3O_2$  364.20250; encontrado 364.20268.

## 5.3 SÍNTESIS DE SUSTRATOS PARA REACCIONES ORGANOCATALÍTICAS

### 5.3.1 Síntesis de nitroalquenos

**Procedimiento general para la síntesis de nitroalquenos (83a-l):**<sup>102</sup> En un matraz de bola de dos bocas equipado con un termómetro, un embudo de separación y en un baño de hielo se colocó nitrometano (180 mmol, 1.0 equiv), el benzaldehído correspondiente (**82a-l**, 180 mmol, 1.0 equiv) y metanol (36 mL, 5 M). Una solución de NaOH se preparó disolviendo (189 mmol, 1.05 equiv) en 18 mL de agua y se enfrió. Luego se diluyó con 18 mL de hielo. La solución se adicionó lentamente a través del embudo, de tal manera que se mantuvo la temperatura entre 10–15 °C. Un sólido blanco comienza a precipitar, lo que dificulta la agitación,

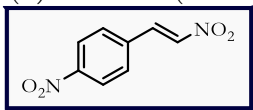
<sup>101</sup> Maillhol, D.; Sanchez Duque, M. D. M.; Raimondi, W.; Bonne, D.; Constantieux, T.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3523–3532.

<sup>102</sup> Worrall, D. E. *Org. Synth.* **1929**, 9, 66–68.

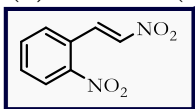


por lo que se adicionaron 5 mL extra de metanol. Tras 15 minutos de agitación se adicionó a la mezcla 125 mL de agua con hielo. Una solución de HCl 1:1.5 con hielo se coloca en un vaso de precipitados de 500 mL y la mezcla se vierte lentamente sobre esta solución (hacerlo a la inversa conlleva a la formación de un aceite del hidroalcohol). Un sólido cristalino comienza a precipitar. El sólido se filtra y se lava con agua hasta remover los residuos ácidos. El producto crudo se recrystalizó en etanol caliente para dar el nitroalqueno correspondiente.

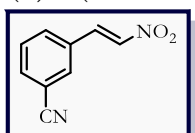
(*E*)-1-Nitro-4-(2-nitrovinil)benzeno (**83a**).<sup>103</sup> Sólido cristalino amarillo (12.6 g, 36% de rendimiento). **p. f.:** 193 – 195 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.32 – 8.24 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 8.05 – 7.97 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 147.8, 139.4, 135.4, 135.0, 129.2, 122.7. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 195 (100) [M+H]<sup>+</sup>.



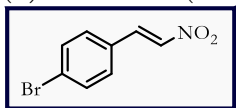
(*E*)-1-Nitro-2-(2-nitrovinil)benzeno (**83b**).<sup>103</sup> Sólido cristalino amarillo (11.53 g, 33% de rendimiento). **p. f.:** 105 – 107 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.51 (dd, *J* = 15.1 Hz, 0.7 Hz, 1H), 8.25 – 8.12 (m, 2H), 7.97 – 7.85 (m, 1H), 7.73 – 7.58 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 146.8, 138.1, 135.1, 131.6, 129.3, 128.4, 128.8, 125.6. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 195 (100) [M+H]<sup>+</sup>.



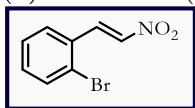
(*E*)-3-(2-Nitrovinil)benzonitrilo (**83c**).<sup>104</sup> Sólido cristalino beige (16.6 g, 53% de rendimiento). **p.f.:** 122 – 123 °C **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.04 – 7.83 (m, 3H), 7.75 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.68 (dt, *J* = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 140.4, 138.5, 133.7, 132.7, 131.6, 130.3, 128.9, 118.2, 113.5. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 175 (100) [M+H]<sup>+</sup>.



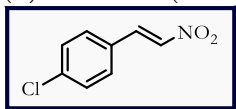
(*E*)-1-Bromo-4-(2-nitrovinil)benzeno (**83d**).<sup>103</sup> Sólido cristalino amarillo (18.1 g, 44% de rendimiento). **p. f.:** 151 – 153 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.95 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 137.8, 137.5, 132.7, 130.4, 128.9, 126.8. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 229 (95) [M+H]<sup>+</sup>, 227 (100).



(*E*)-1-Bromo-2-(2-nitrovinil)benzeno (**83e**).<sup>103</sup> Sólido cristalino amarillo (27.1 g, 66% de rendimiento). **p. f.:** 74 – 76 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.38, (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.45 – 7.28 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 139.0, 137.7, 134.1, 133.0, 130.5, 128.6, 128.2, 126.4. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 229 (98) [M+H]<sup>+</sup>, 227 (100).



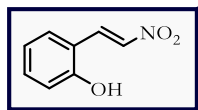
(*E*)-1-Cloro-4-(2-nitrovinil)benzeno (**83f**).<sup>103</sup> Sólido cristalino amarillo (13.5 g, 41% de rendimiento). **p. f.:** 112 – 113 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.96 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 138.4, 137.8, 137.6, 130.4, 129.9, 128.7. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 184 (100) [M+H]<sup>+</sup>.



<sup>103</sup> Gonzalez-Olvera, R.; Vergara-Arenas, B. I.; Negrón-Silva, G. E.; Angeles-Beltrán, D.; Lomas-Romero, L.; Gutiérrez-Carrillo, A.; Lara, V. H.; Morales-Serna, J. A. *RSC Adv.* **2015**, 5, 99188–99192.

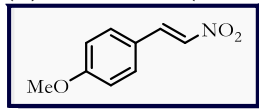
<sup>104</sup> Mohr, L.-M.; Bauer, A.; Jandl, C.; Bach, T. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 7192–7203.

(*E*)-2-(2-Nitrovinil)fenol (**83g**).<sup>105</sup> Sólido cristalino amarillo (9.2 g, 31% de rendimiento). **p. f.**: 128 – 130 °C.



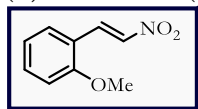
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.14 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (td, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 156.3, 138.7, 135.8, 133.4, 132.8, 121.6, 117.8, 116.6. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 166 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

(*E*)-1-Metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno (**83h**).<sup>103</sup> Sólido cristalino naranja (22.6, 70% de rendimiento). **p. f.**: 85 –



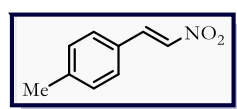
87 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.97 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.45 (m, 3H), 7.00 – 6.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 163.1, 139.1, 135.2, 131.3, 122.7, 115.1, 55.7. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 180 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

(*E*)-1-Metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno (**83i**).<sup>106</sup> Sólido cristalino amarillo (7.7 g, 24% de rendimiento). **p. f.**: 48 –



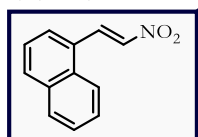
49 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.10 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.02 – 6.95 (m, 2H), 3.92 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 159.3, 138.0, 135.4, 133.4, 132.3, 120.9, 118.9, 111.2, 55.5. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 166 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

(*E*)-1-Metil-4-(2-nitrovinil)benceno (**83j**).<sup>103</sup> Sólido cristalino amarillo (6.8 g, 23% de rendimiento). **p. f.**: 91 –



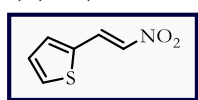
92 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.98 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 143.2, 139.3, 136.5, 130.3, 129.3, 127.5, 21.8. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 164 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

(*E*)-1-(2-Nitrovinil)naftaleno (**83k**).<sup>107</sup> Sólido amarillo (11.1 g, 31% de rendimiento). **p. f.**: 75 – 77 °C. **RMN**



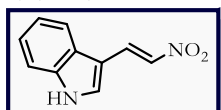
**<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.82 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 3H), 7.56 – 7.45 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 138.6, 136.2, 133.9, 132.7, 131.7, 129.2, 127.9, 127.1, 126.9, 125.5, 123.1. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 200 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

(*E*)-2-(2-Nitrovinil)tiofeno (**83l**).<sup>106</sup> Sólido café (7.8 g, 28% de rendimiento). **p. f.**: 72 – 73 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300**



**MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.16 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 2H), 7.22 – 7.09 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 135.4, 134.8, 133.9, 132.2, 131.8, 129.0. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 156 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 113 (92).

(*E*)-3-(2-Nitrovinil)-1*H*-indol (**83m**).<sup>108</sup> En un matraz de bola se colocaron indol-2-carboxaldehído (**82m**, 3.0



mmol, 1.0 equiv), acetato de amonio (3.3 mmol, 1.1 equiv) y nitrometano (7.5 ml, 0.4 M). La mezcla de reacción de llevó a reflujo y se agitó por una hora. Posteriormente la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se eliminó el nitrometano y se adicionó agua. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna con un sistema de eluyentes hexano/acetato de etilo en una proporción 85:15. Sólido cristalino amarillo (457.3 mg, 81% de rendimiento). **p. f.**: 150 – 153 °C. **RMN**

<sup>105</sup> Hoveyda, H. R.; Marsault, E.; Gagnon, R.; Mathieu, A. P.; Vézina, M.; Landry, A.; Wang, Z.; *et. al.* *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 8305–8320.

<sup>106</sup> Trost, B. M.; Müller, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2438–2439.

<sup>107</sup> Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Eshghi, A. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8295–8298.

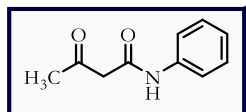
<sup>108</sup> Lopchuk, J. M.; Gribble, G. W. *Heterocycles.* **2010**, 82, 1617–1631.

**$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.74 (sa, 1H), 8.30 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.68 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H). **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 189 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 5.3.2 Síntesis de $\beta$ -cetoamidas

**Procedimiento general para la síntesis de  $\beta$ -cetoamidas (86a-c):**<sup>109</sup> En un matraz de bola se colocaron la anilina (**85**, 23.72 mmol, 1.0 equiv), el respectivo  $\beta$ -cetoéster (**84**, 23.72 mmol, 1.0 equiv) y tolueno o xileno (23.7 mL, 1 M). La mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas. Luego se eliminó el disolvente por destilación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  9:1.

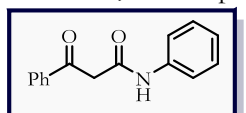
3-Oxo-*N*-fenilbutanamida (**86a**).<sup>109b</sup> Sólido blanco (672.5 mg, 16% de rendimiento). **p.f.:** 70 – 72 °C. **RMN  $^1\text{H}$**



**(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 9.16 (sa, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 205.2, 163.8, 137.6, 129.1, 124.7, 120.3, 50.0, 31.3. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 178 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

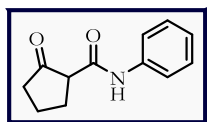
3-Oxo-*N*,3-difenilpropanamida (**86b**).<sup>110</sup> Sólido blanco (1135.1 mg, 20% de rendimiento). **p.f.:** 96 – 98 °C.



**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 9.16 (sa, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 205.2, 163.8, 137.6, 129.1, 124.7, 120.3, 50.0, 31.3. **DART (positivo):**  $m/z$

(%) = 178 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

2-Oxo-*N*-fenilciclopentano-1-carboxamida (**86c**).<sup>111</sup> Sólido blanco (723.1 mg, 15% de rendimiento). **p.f.:** 108 –



110 °C. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.76 (sa, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.39 – 7.25 (m, 2H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 2.50 – 2.23 (m, 4H), 2.18 – 2.02 (m, 1H), 1.93 – 1.77 (m, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 217.1, 164.6, 137.8, 129.1,

124.4, 120.0, 54.8, 39.2, 25.8, 20.3. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 204 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$  204.10245; encontrado 204.10198.

## 5.4 ADICIÓN ORGANOCATALÍTICA DE MICHAEL

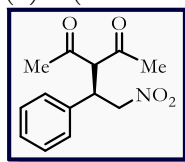
**Procedimiento general para las reacciones de adición conjugada (75a-n, 88a-f, 90 y 92a-b):** En un vial de 2 mL se colocaron el electrófilo correspondiente (0.25 mmol, 1.0 equiv), la escuaramida bifuncional (1.0 mol%) y tolueno grado reactivo (0.76 mL). Posteriormente se adicionó el respectivo compuesto 1,3-dicarbonílico (0.50 mmol, 2.0 equiv). Después de agitar durante 24 horas a 20 °C, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/ $\text{AcOEt}$  7:3 para dar el producto de adición conjugada.

<sup>109</sup> a) Thombal, R. S.; Kim, S.-T.; Baik, M.-H.; Lee, Y. R. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 2940–2943. b) Zhang, Z.; Wang, Z.; Mu, H.; Wang, X.; Li, Y.; Yan, J.; Wang, Z. *European Polymer Journal* **2018**, 98, 492–498.

<sup>110</sup> Hu, Y.; Yin, X.; Chen, Z.; Dong, X.-Q.; Zhang, X. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 2000–2003.

<sup>111</sup> Zheng, L.-S.; Wei, Y.-L.; Jiang, K.-Z.; Deng, Y.; Zheng, Z.-J.; Xu, L.-W. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3769–3776.

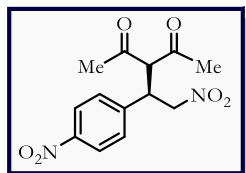
(R)-3-(2-Nitro-1-feniletíl)-pentano-2,4-diona (**75a**). Sólido blanco (59.2 mg, 95% de rendimiento). **p.f.:** 110 –



111 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  -190.3 ( $c$  1.19, CHCl<sub>3</sub>), 97% ee (lit.<sup>112</sup> p.f.: 112 – 114 °C,  $[\alpha]_D^{25}$  -175.4 ( $c$  1.08, CHCl<sub>3</sub>), 89% ee). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.36 – 7.12 (m, 5H), 4.68 – 4.59 (m, 2H), 4.37 (d,  $J$  = 10.7, Hz, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 201.8, 201.1, 136.1, 129.4, 128.6, 128.1, 78.3, 70.8, 42.9, 30.5, 29.7.

**DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 250 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC** (Chiralpak IA, hexano/isopropanol 90:10, 1.0 mL/min, 208 nm):  $t_{\text{mayor}}$  = 13.183 min,  $t_{\text{menor}}$  = 10.357 min.

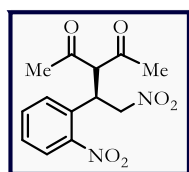
(R)-3-(2-Nitro-1-(4-nitrofenil)etil)pentano-2,4-diona (**75b**). Sólido beige (63.3 mg, 86% de rendimiento). **p.f.:**



115 – 118 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  -101.2 ( $c$  1.2, CHCl<sub>3</sub>), 96% ee (lit.<sup>65</sup> enantiómero *S*  $[\alpha]_D^{25}$  +99.9 ( $c$  1.03, CHCl<sub>3</sub>), 84% ee). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.20 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.76 – 4.65 (m, 2H), 4.45 – 4.35 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 200.9, 200.1, 147.9, 143.8, 129.3, 124.5, 77.4, 70.1, 42.4, 30.7, 30.1. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 295 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC**

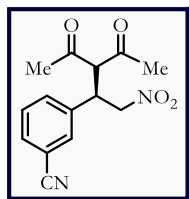
(Chiralpak IC-3, hexano/etanol 85:15, 0.6 mL/min, 220 nm):  $t_{\text{mayor}}$  = 15.356 min,  $t_{\text{menor}}$  = 11.679 min.

(R)-3-(2-Nitro-1-(2-nitrofenil)etil)pentano-2,4-diona (**75c**). Sólido beige (64.7 mg, 88% de rendimiento). **p.f.:**



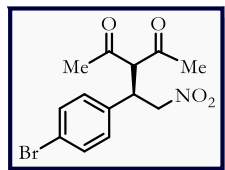
110 – 112 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  -107.8 ( $c$  1.2, CHCl<sub>3</sub>), 91% ee (lit.<sup>113</sup> p.f.: 110 – 112 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  -123.1 ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>), 97% ee). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.93 (dd,  $J$  = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (td,  $J$  = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (td,  $J$  = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J$  = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 4.97 (dd,  $J$  = 13.3, 7.2 Hz, 1H), 4.84 (dd,  $J$  = 13.3, 3.7 Hz, 1H), 4.75 (td,  $J$  = 7.9, 7.2, 3.7 Hz, 1H), 4.68 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 201.7, 200.7, 149.9, 133.6, 131.4, 129.5, 129.3, 125.7, 76.7, 69.2, 37.3, 31.4, 29.5. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 295 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC** (Chiralpak IC-3, hexano/etanol 85:15, 0.6 mL/min, 220 nm):  $t_{\text{mayor}}$  = 18.655 min,  $t_{\text{menor}}$  = 15.051 min.

(R)-3-(2-Nitro-1-(3-cianofenil)etil)pentano-2,4-dione (**75d**). Sólido blanco (58.9 mg, 86% de rendimiento).



$[\alpha]_D^{25}$  -122.3 ( $c$  1.3, CHCl<sub>3</sub>), 91% ee. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 4.73 – 4.64 (m, 2H), 4.40 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 201.0, 200.3, 138.2, 132.8, 132.2, 131.7, 130.2, 118.2, 113.5, 77.5, 70.1, 42.3, 30.7, 30.1. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 275 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 172 (22), 101 (37). **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 275.10318; encontrado 275.10325. **HPLC** (Chiralpak IC-3, hexano/etanol 85:15, 0.6 mL/min, 220 nm):  $t_{\text{mayor}}$  = 19.320 min,  $t_{\text{menor}}$  = 14.392 min.

(R)-3-(1-(4-Bromofenil)-2-nitroetil)pentano-2,4-dione (**75e**). Sólido blanco (73.8 mg, 90% de rendimiento).



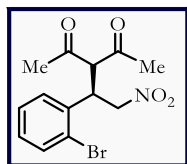
$[\alpha]_D^{25}$  -136.5 ( $c$  1.28, CHCl<sub>3</sub>), 98% ee (lit.<sup>113</sup>  $[\alpha]_D^{25}$  -143.1 ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>), 98% ee). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.46 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 4.66 – 4.58 (m, 2H), 4.33 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H), 4.22 (dt,  $J$  = 10.7, 6.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 201.5, 200.7, 135.2, 132.6, 129.8, 122.7, 77.9,

<sup>112</sup> Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119–125.

<sup>113</sup> Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14416–14417.

70.5, 42.3, 30.6, 29.9. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 328 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC** (Chiralpak IC-3, hexano/etanol 85:15, 0.6 mL/min, 220 nm):  $t_{\text{mayor}} = 9.720$  min,  $t_{\text{menor}} = 6.937$  min.

(R)-3-(1-(2-Bromofenil)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (**75f**). Sólido blanco (60.7 mg, 74% de rendimiento). **p.f.:**

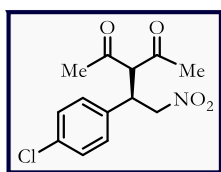


82 – 83 °C.  $[\alpha]_D^{25} -190.9$  (c 1.95, CHCl<sub>3</sub>), 97% ee (lit.<sup>113</sup> p.f.: 87 – 88 °C.  $[\alpha]_D^{25} -218.5$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), 98% ee). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.63$  (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.29 (td,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 4.84 (dd,  $J = 12.2, 6.4$  Hz, 1H), 4.78 – 4.71 (m, 1H), 4.67 (dd,  $J = 12.2, 4.0$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 202.1, 201.0, 135.2, 134.1, 130.1, 128.9, 128.4, 124.7,$

76.4, 69.2, 41.2, 31.1, 28.6. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 328 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC** (Chiralpak IA, hexano/etanol 95:5, 0.8 mL/min, 220 nm):  $t_{\text{mayor}} = 17.510$  min,  $t_{\text{menor}} = 13.779$  min.

(R)-3-(1-(4-Clorofenil)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (**75g**). Sólido blanco (65.2 mg, 92% de rendimiento). **p.f.:**

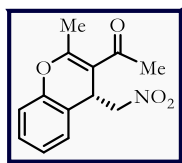


117 – 118 °C.  $[\alpha]_D^{25} -143.2$  (c 1.42, CHCl<sub>3</sub>), 90% ee (lit.<sup>114</sup> p.f.: 119 – 121 °C,  $[\alpha]_D^{25} -132.5$  (c 1.04, CHCl<sub>3</sub>), 88% ee). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.31$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.62 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.33 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 4.23 (dt,  $J = 10.7, 6.3$  Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 201.5,$

200.7, 134.7, 134.6, 129.6, 129.5, 78.0, 70.5, 42.2, 30.5, 29.9. **DART (positivo):**  $m/z$  (%)

= 284 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC** (Chiralpak IC-3, hexano/etanol 85:15, 0.6 mL/min, 220 nm):  $t_{\text{mayor}} = 9.402$  min,  $t_{\text{menor}} = 6.923$  min.

(R)-1-(2-Metil-4-(nitrometil)-4H-cromen-3-il)etan-1-ona (**75h**).<sup>115</sup> En un vial se colocaron el electrófilo



correspondiente (0.25 mmol, 1.0 equiv), la escuaramida bifuncional (1.0 mol%) y tolueno grado reactivo (0.76 mL). Posteriormente se adicionó el respectivo compuesto 1,3-dicarbonílico (0.50 mmol, 2.0 equiv). Después de agitar durante 24 horas a 20 °C, se adicionó TsOH monohidratado (20 mol%), la mezcla se calentó y se agitó a 100 °C durante 2 horas.

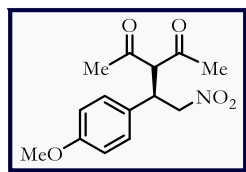
La solución se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash para dar el producto **75h** como un aceite amarillo (56.8 mg, 92% de rendimiento).  $[\alpha]_D^{25} +19.7$  (c 0.96, CHCl<sub>3</sub>), 94% ee (lit.<sup>115</sup> enantiómero *S*  $[\alpha]_D^{25} -23.7$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>), 98% ee).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.30 - 7.25$  (m, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.2, 1.0$  Hz, 1H), 4.68 – 4.62 (m, 1H), 4.52 – 4.45 (m, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 196.9, 163.9, 150.6, 129.1, 128.2, 125.3, 120.7, 116.4, 111.5, 80.3, 35.3, 31.0,$

21.1. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 248 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC** (Chiralcel OD, hexano/isopropanol 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm):  $t_{\text{mayor}} = 12.717$  min,  $t_{\text{menor}} = 10.371$  min.

(R)-3-(1-(4-Metoxifenil)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (**75i**). Sólido blanco (69.1 mg, 99% de rendimiento). **p.f.:**



117 – 118 °C.  $[\alpha]_D^{25} -156.1$  (c 1.22, CHCl<sub>3</sub>), 92% ee (lit.<sup>113</sup>  $[\alpha]_D^{25} -191.6$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), 98% ee). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.11$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.59 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 4.33 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.19 (dt,  $J = 10.9, 6.4$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.94 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 201.9,$

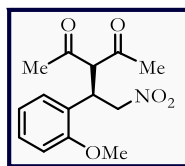
201.3, 159.6, 129.2, 127.8, 114.7, 78.5, 70.9, 55.3, 42.2, 30.5, 29.6. **DART (positivo):**

<sup>114</sup> Gao, P.; Wang, C.; Wu, Y.; Zhou, Z.; Tang, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 4563–4566.

<sup>115</sup> Andrés, J. M.; Losada, J.; Maestro, A.; Rodríguez-Ferrer, P.; Pedrosa, R. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 8444–8454.

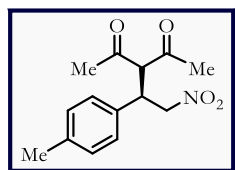
$m/z$  (%) = 280 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC** (Chiralpak IC-3, hexano/etanol 85:15, 0.6 mL/min, 220 nm):  $t_{\text{mayor}}$  = 14.312 min,  $t_{\text{menor}}$  = 10.417 min.

(R)-3-(1-(2-Metoxifenil)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (**75j**). Aceite viscoso amarillo pálido (64.9 mg, 93% de



rendimiento).  $[\alpha]_D^{25}$  -199.5 ( $c$  1.48, CHCl<sub>3</sub>) 90% ee, (lit.<sup>114</sup>  $[\alpha]_D^{25}$  -200.0 ( $c$  0.94, CHCl<sub>3</sub>) 92% ee). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 7.26 (td,  $J$  = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.92 – 6.85 (m, 2H), 4.79 (dd,  $J$  = 12.2, 8.0 Hz, 1H), 4.62 – 4.56 (m, 2H), 4.48 (ddd,  $J$  = 10.8, 8.0, 4.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.93 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 202.4, 201.7, 157.1, 130.3, 129.8, 123.6, 121.2, 111.4, 76.6, 69.0, 55.5, 39.1, 30.5, 28.9. **DART (positivo)**:  $m/z$  (%) = 280 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC** (Chiralpak IC-3, hexano/etanol 85:15, 0.6 mL/min, 220 nm):  $t_{\text{mayor}}$  = 11.262 min,  $t_{\text{menor}}$  = 9.062 min.

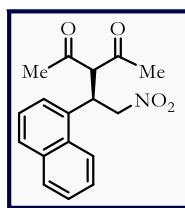
(R)-3-(2-Nitro-1-(*p*-tolil)etil)pentano-2,4-diona (**75k**). Sólido blanco (63.8 mg, 97% de rendimiento). **p.f.**: 98 –



99 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  -183.4 ( $c$  1.07, CHCl<sub>3</sub>), 97% ee (lit.<sup>114</sup> **p.f.**: 101 – 103 °C,  $[\alpha]_D^{25}$  -167.7 ( $c$  1.5, CHCl<sub>3</sub>), 89% ee). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 7.12 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 4.65 – 4.56 (m, 2H), 4.35 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 4.20 (ddd,  $J$  = 10.8, 7.3, 5.5 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 202.0, 201.2, 138.4, 133.0, 130.1, 127.9, 78.5, 70.9, 42.6, 30.5, 29.6, 21.1. **DART**

**(positivo)**:  $m/z$  (%) = 264 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC** (Chiralpak IC-3, hexano/etanol 85:15, 0.6 mL/min, 220 nm):  $t_{\text{mayor}}$  = 10.933 min,  $t_{\text{menor}}$  = 8.043 min.

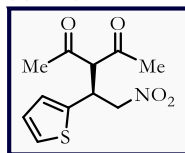
(R)-3-(1-(Naftalen-1-il)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (**75l**). Líquido viscoso amarillo (65.8 mg, 88% de



rendimiento).  $[\alpha]_D^{25}$  -189.3 ( $c$  1.08, CHCl<sub>3</sub>), 95% ee (lit.<sup>114</sup>  $[\alpha]_D^{25}$  -182.0 ( $c$  1.10, CHCl<sub>3</sub>), 95% ee). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 8.17 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 5.26 – 5.16 (m, 1H), 4.85 – 4.78 (m, 1H), 4.76 – 4.68 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.87 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 202.5, 200.9, 134.4, 132.1, 130.9, 129.6, 129.3, 127.5, 126.5, 125.4, 124.9, 122.0, 77.9, 70.6, 36.5, 31.2, 28.8. **DART (positivo)**:

$m/z$  (%) = 300 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC** (Chiralpak IA, hexano/etanol 85:15, 0.8 mL/min, 220 nm):  $t_{\text{mayor}}$  = 14.423 min,  $t_{\text{menor}}$  = 11.760 min.

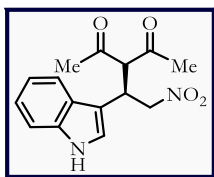
(S)-3-(2-Nitro-1-(tiofen-2-il)etil)pentano-2,4-diona (**75m**). Semisólido beige (58.1 mg, 91% de rendimiento).



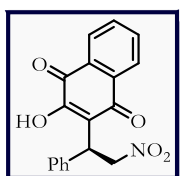
$[\alpha]_D^{25}$  -138.2 ( $c$  1.04, CHCl<sub>3</sub>), 96% ee (lit.<sup>65</sup> enantiómero R  $[\alpha]_D^{25}$  +126.5 ( $c$  1.10, CHCl<sub>3</sub>), 89% ee). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 7.24 (dd,  $J$  = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 6.96 – 6.91 (m, 1H), 6.91 – 6.87 (m, 1H), 4.67 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 4.59 – 4.51 (m, 1H), 4.41 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 201.6, 200.8, 138.6, 127.5,

127.1, 125.8, 78.6, 71.1, 38.3, 30.7, 29.8. **DART (positivo)**:  $m/z$  (%) = 256 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC** (Chiralcel OJ), hexano/etanol 70:30, 1.0 mL/min, 220 nm):  $t_{\text{mayor}}$  = 37.775 min,  $t_{\text{menor}}$  = 30.539 min.

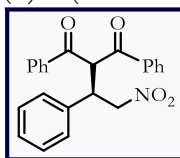
(R)-3-(1-(1*H*-Indol-3-il)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (**75n**).<sup>116</sup> El compuesto se obtuvo empleando 5 mol% del catalizador **80a** en lugar de 1 mol%, empleando DCE como solvente y después de 72 horas de reacción. Sólido amarillo (68.5 mg, 95% de rendimiento). **p.f.**: 158 – 160 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 8.26 (bs, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.14 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.81 – 4.64 (m, 2H), 4.63 – 4.52 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.94 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 202.8, 202.0, 136.3, 125.7, 123.5, 123.1, 120.5, 118.1, 111.9, 110.4, 78.0, 70.4, 34.6, 30.7, 28.5. **DART (positivo)**: *m/z* (%) = 289 (17) [M+H]<sup>+</sup>, 288 (30), 282 (73), 242 (70), 228 (36), 198 (40), 189 (100), 143 (48), 125 (65). **EMAR (DART/TOF)**: = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 289.11883; encontrado 289.11797. **HPLC** (Chiralpak IC, hexano/ isopropanol 90:10, 1.0 mL/min, 220 nm): *t*<sub>mayor</sub> = 13.113 min, *t*<sub>menor</sub> = 11.270 min, 83% ee.



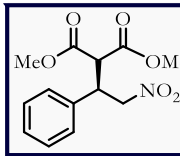
(S)-2-Hidroxi-3-(2-nitro-1-feniletil)naftaleno-1,4-diona (**88a**). Producto purificado por cromatografía flash con una mezcla de eluyentes DCM/AcOEt (9:1). Sólido amarillo (77.6 mg, 96% de rendimiento). **p.f.**: 148 – 149 °C.  $[\alpha]_D^{25} +32.4$  (*c* 0.72, CHCl<sub>3</sub>), 97% ee (lit.<sup>117</sup> **p.f.**: 147 – 149 °C,  $[\alpha]_D^{25} +37.0$  (*c* 1.0, acetona), 99% ee). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 8.14 – 8.01 (m, 2H), 7.87 – 7.78 (b, 1H), 7.75 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.36 – 7.21 (m, 3H), 5.48 (dd, *J* = 13.3, 9.0 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 6.8 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 183.8, 181.3, 153.4, 137.7, 135.6, 133.4, 132.7, 129.1, 128.4, 128.0, 127.3, 126.5, 120.9, 76.5, 39.8. **DART (positivo)**: *m/z* (%) = 324 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC** (Chiralpak IA, hexano/etanol 90:10, 0.8 mL/min, 254 nm): *t*<sub>mayor</sub> = 30.107 min, *t*<sub>menor</sub> = 43.223 min.



(R)-2-(2-Nitro-1-feniletil)-1,3-difenilpropano-1,3-diona (**88b**). Producto purificado por cromatografía flash con una mezcla de eluyentes hexano/AcOEt (85:15). Sólido blanco (79.3 mg, 85% de rendimiento). **p.f.**: 119 – 121 °C.  $[\alpha]_D^{25} -21.7$  (*c* 0.92, CHCl<sub>3</sub>), 98% ee, (lit.<sup>118</sup>  $[\alpha]_D^{25} -6.5$  (*c* 0.25, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 90% ee). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 7.93 – 7.72 (m, 4H), 7.52 (dt, *J* = 15.1, 7.4 Hz, 2H), 7.45 – 7.32 (m, 4H), 7.28 – 7.12 (m, 5H), 5.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.62 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 194.4, 193.7, 136.9, 136.3, 136.0, 134.2, 133.9, 129.1, 129.1, 129.0, 128.9, 128.7, 128.4, 128.3, 77.4, 60.0, 44.2. **DART (positivo)**: *m/z* (%) = 374 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC** (Chiralpak IA, hexano/etanol 85:15, 0.8 mL/min, 250 nm): *t*<sub>mayor</sub> = 15.370 min, *t*<sub>menor</sub> = 18.270 min.



(R)-2-(2-Nitro-1-feniletil)malonato de dimetilo (**88c**). El compuesto se obtuvo empleando 5 mol% del catalizador **80a** en lugar de 1 mol% y después de 7 días de reacción el crudo se purificó por cromatografía flash con una mezcla de eluyentes hexano/AcOEt (85:15). Sólido blanco (46.4 mg, 66% de rendimiento). **p.f.**: 64 – 65 °C.  $[\alpha]_D^{25} -6.5$  (*c* 2.83, CHCl<sub>3</sub>), 92% ee (lit.<sup>112</sup> **p.f.**: 63 – 64 °C,  $[\alpha]_D^{25} -6.15$  (*c* 1.10, CHCl<sub>3</sub>), 89% ee). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 7.35 – 7.20 (m, 5H), 4.96 – 4.84 (m, 2H), 4.24 (td, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 168.0, 167.4, 136.3, 129.1, 128.5, 128.0, 77.5, 54.9, 53.1, 53.0, 43.1.



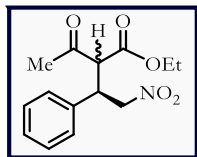
<sup>116</sup> Reportado el producto racémico: a) Aksenov, A. V.; Aksenov, N. A.; Skomorokhov, A. A. Aksenova, I. V.; Gryaznov, G. D.; Voskressensky, L. G.; Rubin, M. A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2016**, 52, 923–927. b) Aksenov, N. A.; Skomorokhov, A. A.; Aksenov, A. V.; Voskressensky, L. G. Rubin, M. A. *Chem Heterocycl Comp.* **2019**, 55, 541–546.

<sup>117</sup> Wu, R.; Chang, X.; Lu, A.; Wang, Y.; Wu, G.; Song, H.; Zhou, Z.; Tang, C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5034–5036.

<sup>118</sup> Işik, M.; Unver, M. Y.; Tanyeli, C. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 828–835.

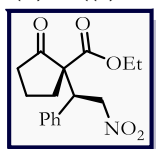
**DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 282 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC** (Chiralpak IC, hexano/etanol 85:15, 0.6 mL/min, 220 nm):  $t_{\text{mayor}} = 7.877$  min,  $t_{\text{menor}} = 7.020$  min.

(3*R*)-2-Acetil-4-nitro-3-fenilbutanoato de etilo (**88d**). Producto purificado por cromatografía flash con una



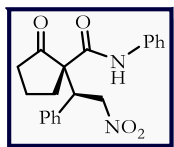
mezcla de eluyentes hexano/AcOEt (85:15). Semisólido blanco (Mezcla de diastereoisómeros, 63.5 mg, 91% de rendimiento, rd = 75:25).  $[\alpha]_D^{25} -81.3$  ( $c$  1.14, CHCl<sub>3</sub>), 93% ee (lit.<sup>112</sup>  $[\alpha]_D^{25} -50.3$  ( $c$  1.04, CHCl<sub>3</sub>), 89% ee). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.36 - 7.14$  (m, 5H), 4.88 – 4.69 (m, 2H), 4.28 – 3.91 (m, 4H), 2.29 (s, 2.25H), 2.05 (s, 0.75H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 0.75H), 1.00 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2.75H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 201.2, 200.4, 167.6, 167.0, 136.6, 136.5, 129.2, 129.0, 128.4, 128.4, 128.1, 128.0, 78.0, 77.9, 62.3, 62.1, 62.0, 61.8, 42.7, 42.4, 30.4, 30.2, 14.1, 13.8$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 280 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC** (Chiralpak IA, hexano/etanol 85:15, 1.0 mL/min, 220 nm): diastereoisómero mayoritario:  $t_{\text{mayor}} = 12.053$  min,  $t_{\text{menor}} = 7.910$  min, 98% ee, diastereoisómero minoritario:  $t_{\text{mayor}} = 9.513$  min,  $t_{\text{menor}} = 10.743$  min, 93% ee.

(*R*)-1-((*S*)-2-Nitro-1-feniletíl)-2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (**88e**).<sup>119</sup> Producto purificado por



cromatografía flash con una mezcla de eluyentes hexano/AcOEt (85:15). Líquido incoloro (Mezcla de diastereoisómeros, 70.9 mg, 93% de rendimiento, rd = 97:3).  $[\alpha]_D^{25} -23.1$  ( $c$  1.24, CHCl<sub>3</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.34 - 7.23$  (m, 5H), 5.18 (dd,  $J = 13.6, 3.9$  Hz, 1H), 5.01 (dd,  $J = 13.6, 10.9$  Hz, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 2H), 4.08 (dd,  $J = 10.9, 3.9$  Hz, 1H), 2.41 – 2.26 (m, 2H), 2.05 – 1.77 (m, 4H), 1.30 – 1.24 (m, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 212.4, 169.4, 135.5, 129.5, 128.9, 128.4, 76.6, 62.3, 46.4, 38.0, 31.4, 29.8, 19.5, 14.1$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 306 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC** (Chiralpak IA, hexano/etanol 97:3, 0.4 mL/min, 220 nm): diastereoisómero mayoritario:  $t_{\text{mayor}} = 43.720$  min,  $t_{\text{menor}} = 46.080$  min, 90% ee; diastereoisómero minoritario:  $t_{\text{mayor}} = 37.240$  min,  $t_{\text{menor}} = 40.520$  min, 44% ee.

(*R*)-1-((*S*)-2-Nitro-1-feniletíl)-2-oxo-*N*-fenilciclopentano-1-carboxamida (**88f**).<sup>120</sup> Producto purificado por



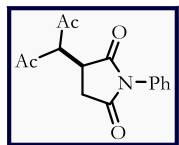
cromatografía flash con una mezcla de eluyentes hexano/AcOEt 85:15. Sólido blanco (Mezcla de diastereoisómeros, 70.5 mg, 80% de rendimiento, rd = 70:30). **p.f.:** 132 – 133 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 8.78$  (sa, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 5H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.92 (dd,  $J = 13.7, 11.9$  Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J = 13.8, 4.5$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 11.8, 4.5$  Hz, 1H), 2.88 – 2.74 (m, 1H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.77 – 1.58 (m, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 219.6, 164.8, 137.2, 133.8, 129.3, 129.2, 129.1, 128.8, 125.2, 120.1, 75.3, 64.5, 48.9, 39.7, 27.1, 19.5$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 353 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 306 (20), 204 (70). **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 353.15013; encontrado 353.15051. **HPLC** (Chiralpak IA, hexano/isopropanol 70:30, 1.0 mL/min, 220 nm): diastereoisómero mayoritario:  $t_{\text{mayor}} = 6.617$  min,  $t_{\text{menor}} = 8.667$  min, 50% ee; diastereoisómero minoritario: No determinado.

<sup>119</sup> Kótai, B.; Kardos, G.; Hamza, A.; Farkas, V.; Pápai, I.; Soós, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 5631–5639.

<sup>120</sup> Reportado el compuesto racémico: Deutsch, J.; Niclas, H.-J. *J. prakt. Chem.* **1995**, 337, 23–28.

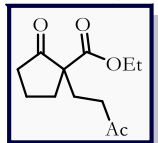


(*S*)-3-(2,4-Dioxopentan-3-il)-1-fenilpirrolidina-2,5-diona (**90**).<sup>121</sup> El compuesto se obtuvo empleando 5 mol%



del catalizador **80a** en lugar de 1 mol%. Sólido blanco (58.8 mg, 86% de rendimiento). **p.f.**: 121 – 123 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 7.50 – 7.36 (m, 3H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 4.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.42 (dt, *J* = 9.5, 5.8 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 18.3, 9.5 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 18.3, 6.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 202.9, 202.3, 177.1, 174.9, 132.0, 129.3, 128.9, 126.7, 65.8, 39.1, 32.3, 30.5, 30.0. **DART (positivo)**: *m/z* (%) = 274 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 232 (25). **EMAR (DART/TOF)**: = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub> 274.10793; encontrado 274.10770.

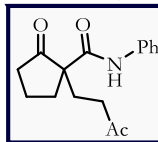
2-Oxo-1-(3-oxobutil)ciclopentano-1-carboxilato de etilo (**92a**).<sup>122</sup> El compuesto se obtuvo empleando 5 mol%



del catalizador **80a** en lugar de 1 mol%. Líquido aceitoso incoloro (39.6 mg, 70% de rendimiento). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 4.09 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.45 – 2.18 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.05 – 1.77 (m, 5H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 214.9, 207.8, 171.4, 61.4, 58.9, 38.8, 38.0, 34.3, 29.9, 26.9, 19.6, 14.1.

**DART (positivo)**: *m/z* (%) = 227 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 209 (17), 181 (14), 137 (15). **EMAR (DART/TOF)**: = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> 227.12833; encontrado 227.12842. **HPLC**: No se encontraron las condiciones de separación adecuadas.

2-Oxo-1-(3-oxobutil)-*N*-fenilciclopentano-1-carboxamida (**92b**).<sup>123</sup> El compuesto se obtuvo empleando 5



mol% del catalizador **80a** en lugar de 1 mol%. Sólido blanco (65.6 mg, 96% de rendimiento). **p.f.**: 67 – 69 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: 8.72 (sa, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.48 – 2.31 (m, 2H), 2.19 – 2.06 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.02 – 1.86 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:

δ = 220.7, 207.0, 167.1, 137.6, 129.0, 124.5, 119.8, 59.9, 38.8, 38.6, 31.6, 30.4, 30.1, 18.7. **DART (positivo)**: *m/z* (%) = 274 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC** (Chiralpak IC, hexano/isopropanol 90:10, 0.8 mL/min, 220 nm): *t*<sub>mayor</sub> = 17.377 min, *t*<sub>menor</sub> = 16.147 min, 35% ee.

**Procedimiento general para las reacciones de adición conjugada a mayor escala.** En un matraz se colocaron el nitroalqueno correspondiente (0.25 mmol, 1.0 equiv), la escuaramida bifuncional **80a** (0.1 – 0.01 mol%) y dicloroetano grado reactivo (1.5 mL). Posteriormente se adicionó 2,4-pentanodiona (0.50 mmol, 2.0 equiv). Después de agitar durante 24 horas a 20 °C, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt 7:3 para dar el producto de adición conjugada.

**Procedimiento general para el reciclaje del organocatalizador.** En un vial se colocaron el nitroalqueno **37a** (0.25 mmol, 1.0 equiv), la escuaramida bifuncional **80a** (1.0 mol%) y tolueno grado reactivo (0.76 mL). Posteriormente se adicionó 2,4-pentanodiona (0.50 mmol, 2.0 equiv). Después de agitar durante 24 horas a 20 °C, la mezcla de reacción se filtró sobre una capa corta de sílica gel. El producto principal se recuperó lavando con acetato de etilo y posteriormente se obtuvo el organocatalizador eluyendo con una mezcla de DCM-MeOH (9:1). La escuaramida recuperada se secó al vacío para usarlo en un ciclo catalítico posterior.

<sup>121</sup> Gómez-Torres, E.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengo, E.; Nájera, C. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6106–6109.

<sup>122</sup> Kumaraswamy, G.; Jena, N.; Sastry, M. N. V.; Padmaja, M.; Markondaiah, B. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 867–871.

<sup>123</sup> Sanchez Duque, M. M.; Baslé, O.; Isambert, N.; Gaudel-Siri, A.; Génißon, Y.; Plaquevent, J.-C.; Rodriguez, J.; Constantieux, T. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3296–3299.

## 6 PARTE COMPUTACIONAL

Las optimizaciones de geometría, los cálculos de frecuencia y el cálculo de todos los parámetros necesarios para el modelo de regresión lineal multivariable se llevaron a cabo utilizando el software Gaussian 16, Revisión C.01<sup>124</sup> al nivel de teoría B97D/def2-TZVP<sup>125</sup>. Todas las geometrías optimizadas se confirmaron mediante cálculos de frecuencia como mínimos locales (cero frecuencias imaginarias), excepto para las geometrías optimizadas con un ángulo diedro congelado ( $\alpha = 39.30^\circ$ ). Las representaciones estructurales se generaron con CYLview.<sup>126</sup> Los análisis de regresión multidimensional se realizaron con el paquete de herramientas análisis de datos de Excel®.

La geometría de todos los intermediarios y de los estados de transición se optimizó con la aproximación PCM-(tolueno)-B97-D/def2-TZVP//PCM-(tolueno)-B97-D/TZVP en Gaussian 16, Revisión C.01.<sup>124</sup> Las representaciones estructurales se generaron con el paquete CYLview.<sup>126</sup> Cada estructura estacionaria se caracterizó como un mínimo local o un punto de silla de primer orden mediante el cálculo de las frecuencias armónicas correspondientes (cero y una frecuencia imaginaria, respectivamente). Se realizaron cálculos de coordenadas de reacción intrínsecas en todos los casos para verificar que las estructuras de los estados de transición localizados conectan los dos mínimos en la superficie de energía potencial asociada con reactivos y productos.

El análisis topológico de la densidad electrónica determinada con el método (PCM-(tolueno)-B97D/TZVP) se realizó de acuerdo con la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM) implementada en el programa AIMAll<sup>127</sup>. La caracterización QTAIM se realizó en términos de las propiedades de la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$ , los índices de deslocalización (DIs) y la energía del enlace de hidrógeno  $E_H$  según la estimación de Espinosa.<sup>128</sup> Todos los descriptores topológicos locales se calcularon en los puntos críticos de enlace intermoleculares. La partición de energía IQA se realizó con la densidad electrónica M06-2x/TZVP//PCM (tolueno)-B97-D/TZVP para obtener más información sobre el enlace químico de los estados de transición examinados. Los cálculos de IQA se realizaron con el programa AIMAll.<sup>127</sup>

<sup>124</sup> Gaussian 16, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

<sup>125</sup> a) Grimme S. *J. Comp. Chem.* **2006**, *27*, 1787–1799. b) Wheeler, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10262–10274.

<sup>126</sup> CYLview, 1.0b; Legault, C. Y., Université de Sherbrooke, 2009 (<http://www.cylview.org>).

<sup>127</sup> AIMALL (Version 16.10.31), Keith, T. A.; TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2016 ([aim.tkgristmill.com](http://aim.tkgristmill.com)).

<sup>128</sup> Espinosa, E.; Molins, E. Lecomte, C. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *285*, 170–173.

# CAPÍTULO II

---

Hacia la síntesis asimétrica de carbociclos de cinco miembros por reacciones secuenciales organocatálisis-activación con metales

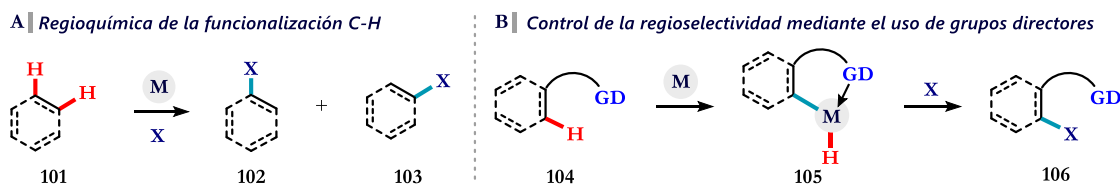
## 1 ANTECEDENTES

### 1.1 ARILACIÓN DIASTEREOSELECTIVA DE ENLACES C–H

Las reacciones catalizadas por metales de transición han demostrado ser una de las rutas más importantes y prometedoras para la formación sencilla y eficiente de moléculas orgánicas complejas. Los métodos típicamente utilizados se basan en el uso de grupos funcionales reactivos, como haluros o enlaces insaturados, que pueden interactuar con el metal para formar un enlace C–M que participa en reacciones posteriores (*p. ej.* las reacciones de acoplamiento cruzado). Durante las últimas décadas, las reacciones que involucran la activación de enlaces carbono-hidrógeno catalizadas por metales de transición han abierto una dimensión completamente nueva en la química orgánica sintética.<sup>129</sup> La funcionalización remota de enlaces C–H de manera directa y catalítica permite obtener el producto deseado en menos pasos, ya que evita la manipulación de grupos funcionales, y además ofrece nuevas perspectivas en retrosíntesis. El desarrollo de nuevos métodos y estrategias sintéticas en las que los enlaces C–H puedan activarse y funcionalizarse representan una de las áreas de investigación más estimulantes y prometedoras en el campo de la síntesis orgánica.

#### 1.1.1 El concepto de grupos directores en activación C–H

Debido al gran número y diversidad de enlaces C–H presentes en una molécula, la funcionalización de éstos presenta un desafío para controlar la regioselectividad (Esquema 27a). Para afrontarlo se han desarrollado grupos directores (GD) que pueden coordinarse con un centro metálico y acercan el metal a un enlace C–H específico, generalmente a través de la formación de un intermediario metalacíclico de cinco o seis miembros termodinámicamente estable (Esquema 27b). Las reacciones de funcionalización que implican la activación de enlaces CH generalmente emplean grupos directores monodentados o bidentados.<sup>130</sup> Sin embargo, debido a la facilidad con la que un centro metálico se coordina con un grupo director bidentado y a las propiedades de coordinación sintonizables han dado como resultado un aumento en su uso.



**Esquema 27.** a) Regioselectividad en funcionalizaciones C–H. b) Activación C–H controlada por grupos directores.

Un grupo director debe cumplir tres criterios para llevar a cabo la funcionalización selectiva de enlaces C–H: (a) ser estable durante la funcionalización, (b) coordinarse reversiblemente a un centro metálico y (c) no participar en la reacción. En este sentido, se considera que los *N*-heterociclos de cinco o seis miembros son los grupos directores más prometedores. Algunos de los *N*-heterociclos conocidos que se usan como grupos directores incluyen quinolinas, piridinas, pirimidinas, oxazoles, pirazoles y triazoles, los cuales contienen en su estructura un átomo de nitrógeno con hibridación  $sp^2$ . En los grupos directores bidentados, el otro sitio de coordinación contiene un grupo NH, que funciona como un sitio de coordinación aniónico después de la

<sup>129</sup> a) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147–1169. b) Rouquet, G.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11726–11743. c) He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 8754–8786.

<sup>130</sup> a) Zhang, M.; Zhang, Y.; Jie, X.; Zhao, H.; Li, G.; Su, W. *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 843–895. b) Rej, S.; Ano, Y.; Chatani, N. *Chem. Rev.* **2020**, 120, 1788–1887.

desprotonación. En 2005, la introducción de un derivado de quinolinamida y picolinamida como grupos directores *N,N*-bidentados expuso la utilidad de este tipo de compuestos como sistemas quelantes.<sup>131</sup> Desde entonces, muchos grupos de investigación se han enfocado en desarrollar nuevos sistemas quelantes que incluyen grupos directores *N,O*-bidentados y *N,S*-bidentados (Figura 37).

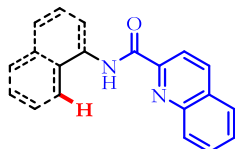
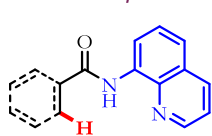
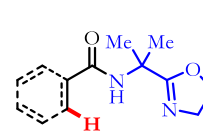
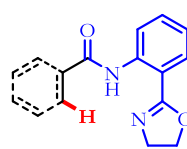
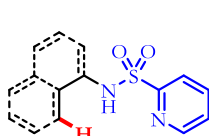
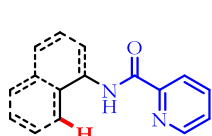
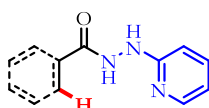
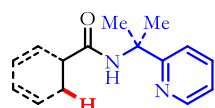
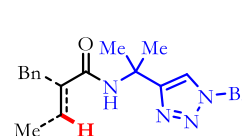
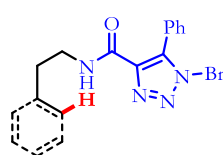
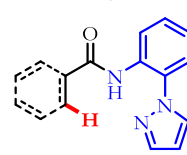
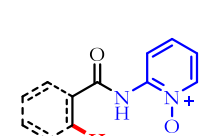
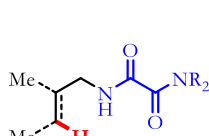
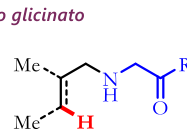
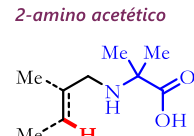
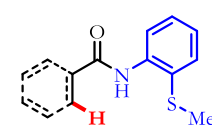
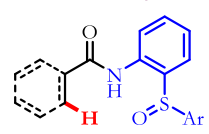
**A | Grupos directores *N,N*-bidentados**
*Derivados de quinolina*

*Derivados de oxazol*

*Derivados de piridina*

*Derivados de triazol*

*Derivados de pirazol*

**B | Grupos directores *N,O*-bidentados**
*Derivados de N-óxido de piridina*

*Derivados de amida de oxalilo*

*Derivados de acetamida o glicinato*

*Derivados del ácido 2-amino acético*

**C | Grupos directores *N,S*-bidentados**
*Derivados de tiometil anilina*

*Derivados de sulfinil anilina*


Figura 37. Grupos directores basados en heteroátomos bidentados.

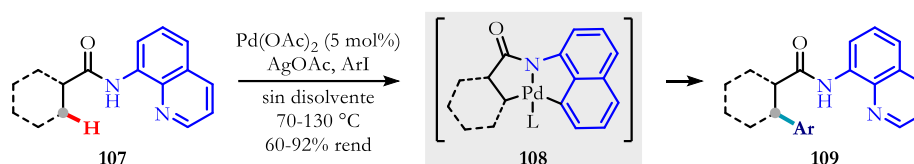
### 1.1.2 Activación y funcionalización de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H

Los enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H se encuentran entre los enlaces químicos más ubicuos de la naturaleza. La baja reactividad de estos enlaces se atribuye a menudo a sus altas energías de enlace (típicamente de 90–100 kcal mol<sup>-1</sup>), a la baja acidez (p*K*<sub>a</sub> 45–60) y al perfil no reactivo de sus orbitales moleculares. Aun cuando los enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H son difíciles de escindir, la activación C-H catalizada por metales ha logrado demostrar que no son completamente inertes. Si bien este tipo de reacciones han mostrado ser eficaces para la funcionalización

<sup>131</sup> a) Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13154–13155. b) Shabashov, G.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3965–3972.

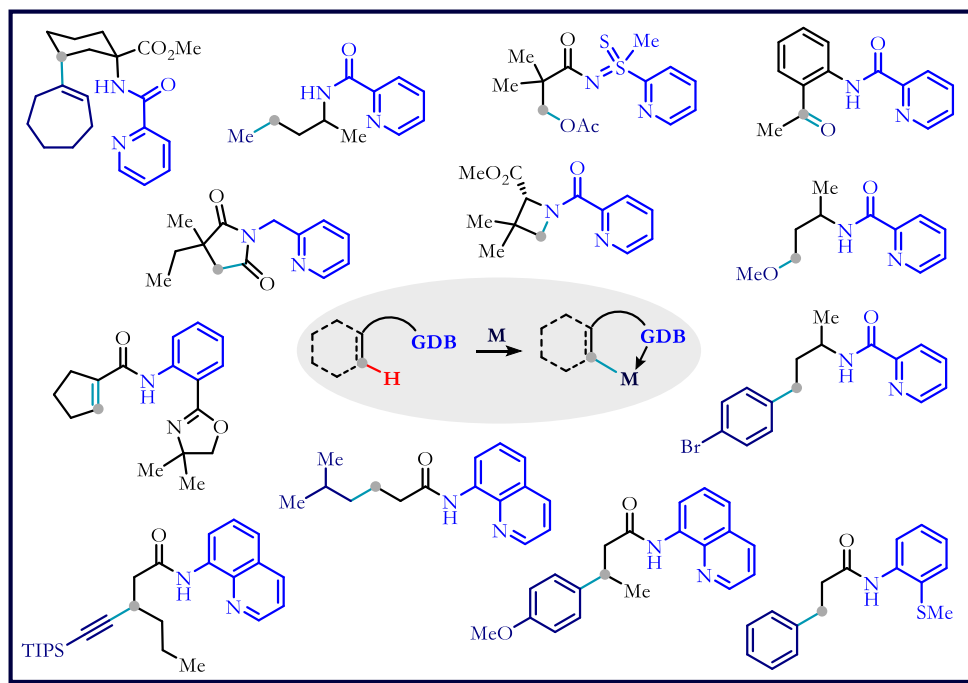
selectiva de enlaces  $C(sp^2)-H$ , la funcionalización dirigida de enlaces  $C(sp^3)-H$  aún permanece subdesarrollada y continúa siendo un desafío debido que el sistema posee grados de libertad adicionales y a la ausencia de interacciones estabilizadores entre el orbital  $\pi$  y el centro metálico, tal como sucede en la activación de enlaces  $C(sp^2)-H$ .

En 2005, Daugulis y colaboradores destacaron el uso de 8-aminoquinolina y picolinamida como grupos directores bidentados para la funcionalización dirigida de enlaces  $C(sp^3)-H$ .<sup>131</sup> En el Esquema 28 se presenta la  $\beta$ -arilación de quinolinamidas llevada a cabo mediante activación  $C-H$  catalizada por paladio. Esta reacción requiere  $Pd(OAc)_2$  en presencia de una base y un exceso de yoduro de arilo a altas temperaturas. Además, demostraron que durante la formación del metalacilo que dirige la activación  $C-H$ , el grupo director se coordina con el centro metálico de una manera bidentada. La coordinación bidentada confiere nuevas propiedades al complejo metalado, lo que permite una transformación que se sabe es problemática con los sistemas convencionales.



**Esquema 28.** Arilación catalizada por paladio de enlaces  $C(sp^3)-H$ .

Alentados por esos resultados prometedores, una gran cantidad de estudios basados en el uso de grupos directores bidentados apareció en la literatura.<sup>129,130b</sup> De modo que este tipo de transformaciones catalizadas por diferentes metales de transición se expandió rápidamente a otras reacciones, tales como arilaciones, vinilaciones, alquilaciones, alquilaciones, ciclaciones, deshidrogenaciones y oxidaciones (Figura 38).

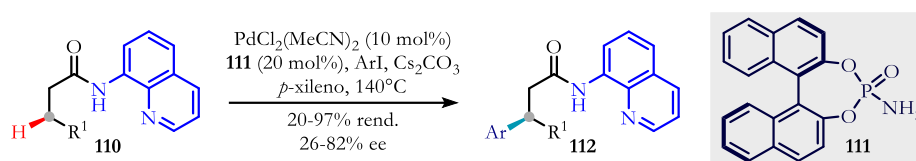


**Figura 38.** Funcionalización dirigida de enlaces  $C(sp^3)-H$  usando sistemas bidentados.

### 1.1.3 Arilación estereoselectiva de enlaces $\beta$ -C(sp<sup>3</sup>)-H de quinolinamidas

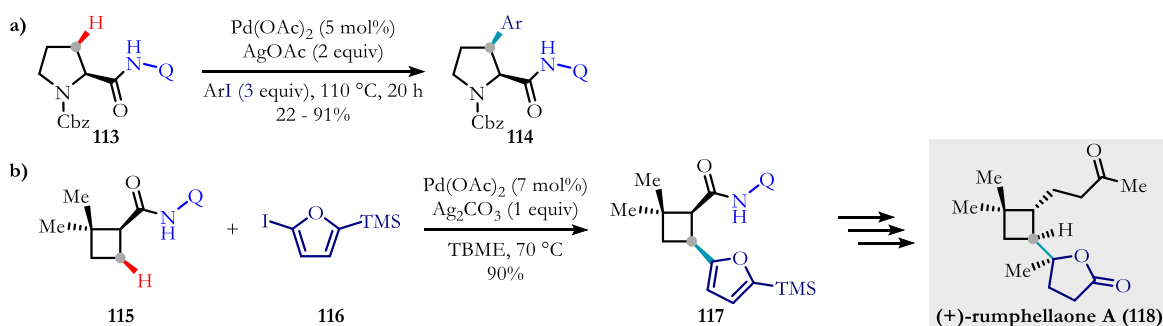
La arilación de alcanos es una reacción que permite construir andamios valiosos de manera directa.<sup>132</sup> El progreso en este campo se ha logrado mediante la activación dirigida de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H, típicamente catalizada por paladio. Sin embargo, una estrategia tan útil sigue planteando desafíos importantes. Aunque la arilación regioselectiva en la posición  $\beta$  de derivados de la quinolinamida se ha descrito en la literatura,<sup>133</sup> los ejemplos que ocurren de manera estereoselectiva son menos comunes.

En 2015, Duan y su grupo de investigación desarrollaron una versión enantioselectiva para la arilación de enlaces  $\beta$ -C(sp<sup>3</sup>)-H de derivados de quinolinamida (Esquema 29).<sup>134</sup> Para controlar el curso estereoquímico de esta transformación se empleó la fosforamida quirál monodentada **111**. La enantioselectividad de la reacción está favorecida para amidas derivadas del ácido hidrocinámico (R<sup>1</sup> = Ar, 47-82% ee), ya que el uso de amidas derivadas de ácidos alifáticos (R<sup>1</sup> = Alquilo) condujo a estereoselectividades muy bajas (26-28% ee).



Esquema 29. Arilación asimétrica de quinolinamidas asistida por fosforamidas quirales.

Otra estrategia utilizada en las reacciones de arilación asimétrica es controlar la diastereoselectividad. En los pocos casos reportados, la arilación  $\beta$ -C(sp<sup>3</sup>)-H de sustratos cíclicos derivados de la quinolinamida procede casi siempre de manera *cis* al grupo director.<sup>135</sup> Por ejemplo, la arilación de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H en la posición 3 de derivados de prolina proporciona directamente pirrolidinas *cis*-2,3-disustituidas como estereoisómeros individuales (Esquema 30a). El grupo de Reisman utilizó este enfoque de arilación CH como paso clave en la síntesis total enantioselectiva del monoterpénoide antiproliferativo (+)-rumphellaone A (Esquema 30b).



Esquema 30. Arilación *cis* de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H de sustratos cíclicos derivados de quinolinamida. Q=8-quinolina

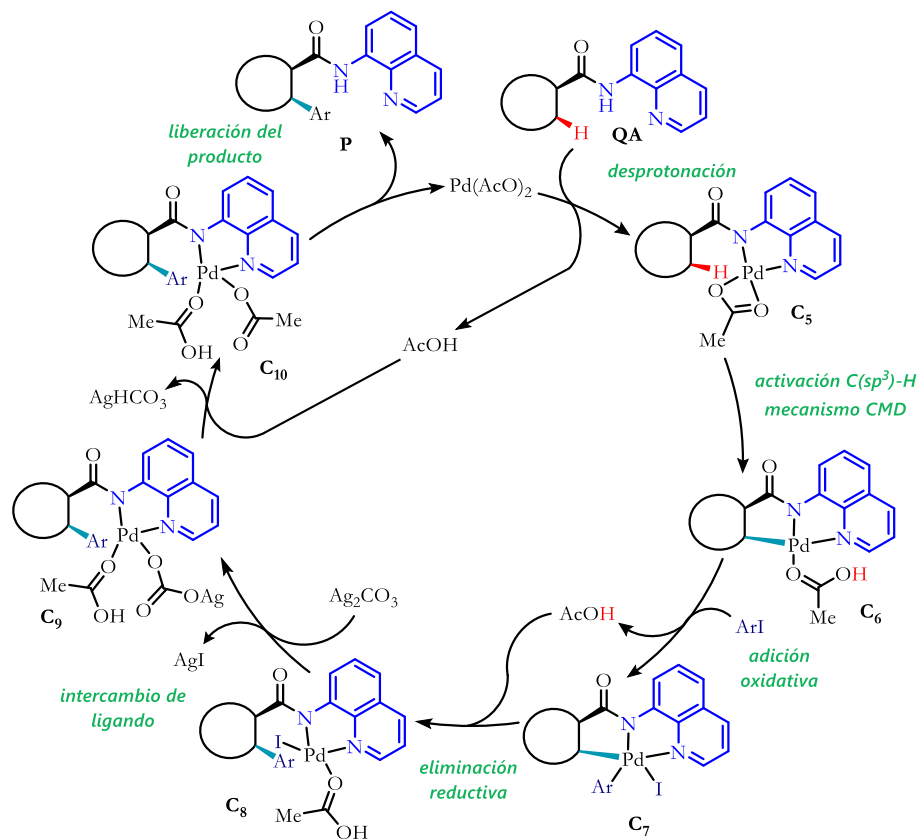
<sup>132</sup> a) Ackermann, L. *Modern Arylation Methods*; Wiley-VCH: Weinheim, 2009. b) Yu, J.-Q.; Shi, Z.-J. *Topics in Current Chemistry*; Springer: Heidelberg, 2010; Vol. 292.

<sup>133</sup> a) Hoshiya, N.; Kobayashi, T.; Arisawa, M.; Shuto, S. *Org. Lett.* **2013**, 15, 6202–6205. b) Wei, Y.; Tang, H.; Cong, X.; Rao, B.; Wu, C.; Zeng, X. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2248–2251. c) Gou, Q.; Zhang, Z.-F.; Liu, Z.-C.; Qin, J. J. *Org. Chem.* **2015**, 80, 3176–3186. d) Larrosa, M.; Heiles, S.; Becker, J.; Spengler, B.; Hrdina, R. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2163–2171.

<sup>134</sup> Yan, S.-B.; Zhang, S.; Duan, W.-L. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2458–2461.

<sup>135</sup> a) Affron, D. P.; Davis, O. A.; Bull, J. A. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4956–4959. b) Parella, R.; Babu, S. A. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 2339–2355. c) Mondal, B.; Roy, B.; Kazmaier, U. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 11646–11655. d) Yu, Q.-Y.; Zhong, H.-M.; et al. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, 5, 608–612. e) Antermite, D.; Affron, D. P.; Bull, J. A. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3948–3952. f) Beck, J. C.; Lacker, C. R.; Chapman, L. M.; Reisman, S. E. *Chem. Sci.* **2019**, 10, 2315–2319. g) Schmitz, A. J.; Ricke, A.; Oschmann, M.; Verho, O. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 5154–5157.

Mecanicamente, la reacción de arilación en derivados de quinolinamida procede de acuerdo con el ciclo catalítico mostrado en el Esquema 31.<sup>133b,136</sup> La desprotonación inicial de la quinolinamida (QA) conduce a la formación del complejo **C**<sub>5</sub>, seguido de una escisión del enlace  $\beta$ -C(sp<sup>3</sup>)-H a través de un mecanismo concertado de metalación-desprotonación (CMD), para dar el paladaciclo **C**<sub>6</sub>. La adición oxidativa del yoduro de arilo genera el complejo de paladio (IV) **C**<sub>7</sub>, seguido de la formación del enlace C-C mediante eliminación reductiva para dar **C**<sub>8</sub>. Después del intercambio de ligandos se libera el producto arilado **P** y se regenera la especie activa de paladio.



Esquema 31. Mecanismo propuesto para la reacción de arilación dirigida por 8-aminoquinolina.

## 1.2 REACCIONES RADICALARIAS SOBRE COMPUESTOS 1,3-DICARBONÍLICOS

Los radicales centrados en carbono derivados de compuestos 1,3-dicarbonílicos son intermediarios valiosos que han sido aplicados tanto en la síntesis de productos naturales como en la obtención de compuestos con actividad biológica.<sup>137</sup> Estos radicales electrofílicos pueden ser generados por oxidación estequiométrica empleando diversos agentes oxidantes,<sup>138</sup> mediante la oxidación aeróbica catalizada por metales de transición,<sup>139</sup>

<sup>136</sup> Probst, N.; Grelier, G.; Dahaoui, S.; Alami, M.; Gandon, V.; Messaoudi, S. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7781–7786.

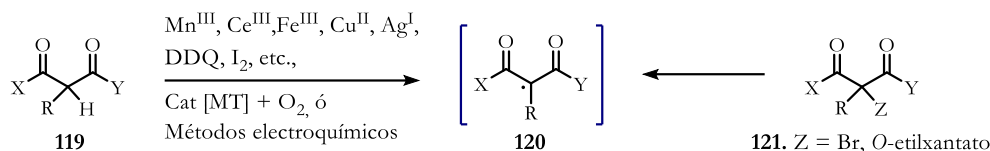
<sup>137</sup> a) Zhu, C.; Liu, Z.; Ding, H.; *et. al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 879–882. b) Yokoe, H.; Mitsuhashi, C.; Matsuoka, Y.; Yoshimura, T.; Yoshida, M.; Shishido, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8854–8857. c) Chen, P.; Cao, L.; Li, C. *et. al. Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8436–8438. d) Magolan, J.; Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1437–1440. e) Magolan, J.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4561–4564.

<sup>138</sup> a) Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339–363. b) Nair, V.; Deepthi, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1862–1891. c) Mondal, M.; Bora, U. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18716–18754. d) Nair, V.; Deepthi, A. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 10745–10755. e) Irwin, L. C.; Kerr, M. A. *Synlett.* **2017**, *28*, 2859–2864. f) Borja-Miranda, A.; Sánchez-Chávez, A. C.; Polindara-García, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2453–2471.

<sup>139</sup> a) Klein, J. E. M. N.; Perry, A.; Pugh, D. S.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3446–3449. b) Hurst, T. E.; Gorman, R. M.; Drouhin, P.; Perry, A.; Taylor, R. J. K. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14063–14073.

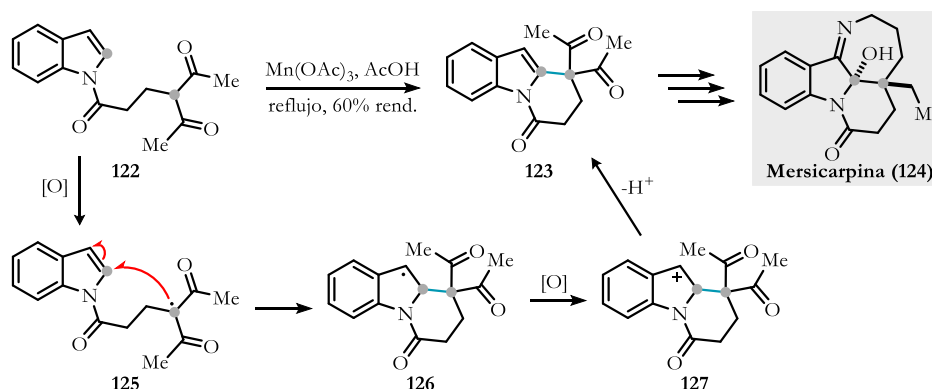


o través de métodos electroquímicos.<sup>140</sup> Alternativamente, se puede acceder a ellos desde precursores  $\alpha$ -bromados mediante la escisión del enlace C–Br,<sup>141</sup> o bien a partir de *O*-etilxantatos derivados de compuestos 1,3-dicarbonílicos bajo catálisis fotoredox.<sup>142</sup>



**Esquema 32.** Generación de radicales libres en compuestos 1,3-dicarbonílicos.

Las reacciones de ciclación intramolecular de estos radicales con alquenos o arenos se han convertido en un método valioso para la síntesis de diversas estructuras cíclicas de mayor complejidad molecular. Por ejemplo, la oxidación de la dicetona **122** con Mn(OAc)<sub>3</sub> en ácido acético efectúa la ciclación radicalaria para dar **123** con un rendimiento del 60% (Esquema 33).<sup>137d</sup> El indol **123** contiene tres de los cuatro anillos de la mersicarpina, así como una funcionalidad adecuada para la conversión en el producto natural.



**Esquema 33.** Ciclación radicalaria mediada por Mn(OAc)<sub>3</sub> como paso clave en la síntesis total de la Mersicarpina.

La reacción anterior procede a través de la oxidación del enolato de **122** para producir el radical  $\beta$ -dicarbonílico **125**. La ciclación en la posición 2 del indol conduce a la formación del radical **126** (estabilizado por resonancia), el cual se oxida para formar el carbocatión **127**. Finalmente, la aromatización por medio de la pérdida de un protón conduce a la formación del producto **123**. El Mn(OAc)<sub>3</sub> es un oxidante de un electrón y particularmente es capaz de oxidar radicales terciarios y bencílicos como **126**, sin embargo es mucho menos efectivo para oxidar radicales primarios y secundarios. Se ha demostrado que el Cu(OAc)<sub>2</sub> oxida los radicales secundarios 350 veces más rápido que el Mn(OAc)<sub>3</sub> y que ambos reactivos pueden emplearse juntos.<sup>143</sup> Por ejemplo, la oxidación del  $\beta$ -cetoéster **128** con acetato de manganeso (III) produce el biciclo **129**, mientras que la oxidación con Mn(OAc)<sub>3</sub> y Cu(OAc)<sub>2</sub> conduce a la formación del producto **130** (Esquema 34).<sup>144</sup> En ausencia de acetato de cobre (II), el

<sup>140</sup> a) Shundo, R.; Nishiguchi, I.; Matsubara, Y.; Hirashima, T. *Tetrahedron*. **1991**, 47, 831–840. b) Wu, Z.-J.; Li, S.-R.; Long, H.; Xu, H.-C. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 4601–4604.

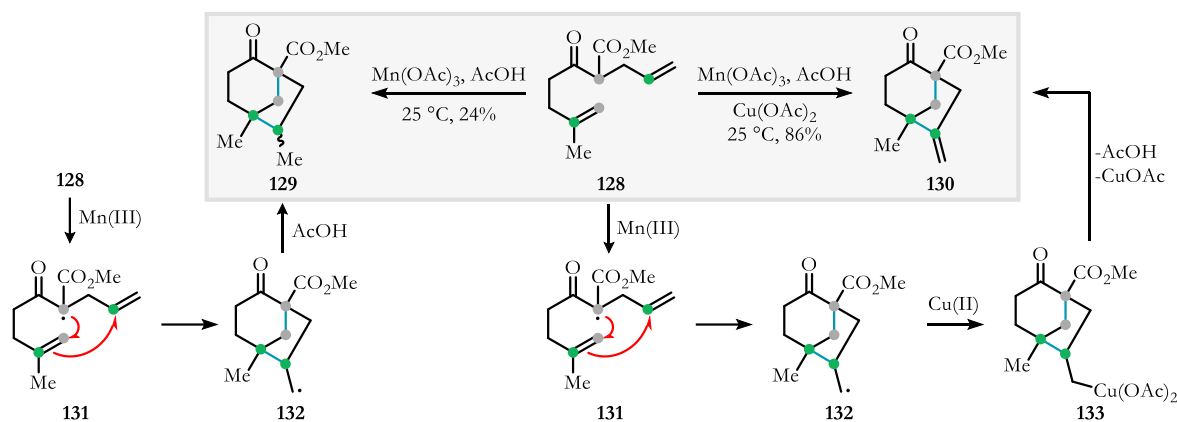
<sup>141</sup> a) Fernandez Reina D.; Ruffoni, A.; Al-Faiyz, Y. S. S.; Douglas, J. J.; Sheikh, N. S. Leonori, D. *ACS Catal.* **2017**, 7, 4126–4130. b) Wang, L.; Huang, W.; Li, R.; Gehrig, D.; Blom, P. W. M.; Landfester, K.; Zhang, K. A. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 9783–9787. c) Ouyang, X. H.; Song, R. J.; Hu, M.; Yang, Y.; Li, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 3187–3191. d) Tucker, J. W.; Narayanam, J. M. R.; Krabbe, S. W.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 368–371.

<sup>142</sup> López-Mendoza, P.; Díaz, J. E.; Loáiza, A. E.; Miranda, L. D. *Tetrahedron*. **2018**, 74, 5494–5502.

<sup>143</sup> a) Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 524–527. b) Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2888–2889.

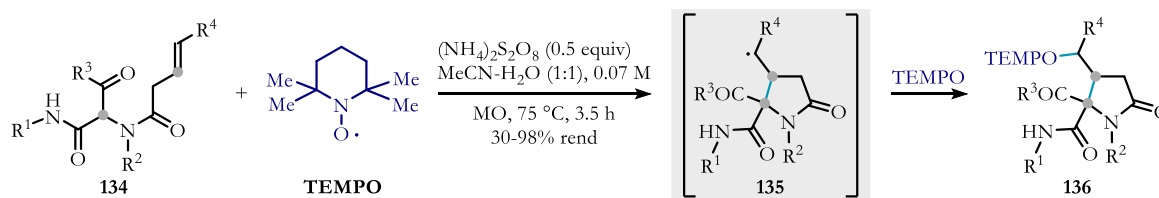
<sup>144</sup> Snider, B. B.; McCarthy, B. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6217–6223.

radical primario **132** no se oxida, por lo que toma un protón del medio para dar el compuesto carbonílico saturado **129**. Por otra parte, en presencia de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  se forma el intermediario de  $\text{Cu}(\text{III})$  **133**, el cual sufre una eliminación oxidativa para dar el producto **130**.



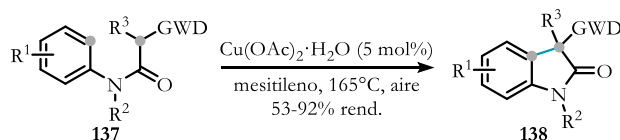
Esquema 34. Ciclación radicalaria en cascada mediada por  $\text{Mn}(\text{III})$  y  $\text{Cu}(\text{II})$ .

Alternativamente, en lugar de oxidar a los aductos radicalarios primarios o secundarios generados tras la ciclación radicalaria, estos pueden atraparse con radicales persistentes. Bajo esa idea, se puede acceder a las  $\gamma$ -lactamas polisustituidas **136** a partir de los aductos de Ugi derivados de compuestos 1,3-dicarbonílicos **134** (Esquema 35).<sup>138f</sup> En esta reacción se emplea persulfato de amonio como agente oxidante. Tras la ciclación radicalaria 5-*exo-trig* se forma el aducto radicalario **135**, el cual es atrapado por el radical persistente TEMPO para formar el producto **136**.



Esquema 35. Ciclación radicalaria mediada por persulfato de amonio y TEMPO.

Con la finalidad de reducir el uso de agentes oxidantes se han desarrollado métodos catalíticos alternativos que permiten la formación de radicales libres  $\alpha$ -dicarbonílicos. Por ejemplo, el acoplamiento formal  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}/\text{ArH}$  de anilidas **137** catalizado por  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  y oxígeno atmosférico como re-oxidante conduce a la formación de oxoindoles 3,3-disustituidos **138** (Esquema 36).<sup>139b</sup> Esta reacción también puede lograrse mediante oxidación electroquímica catalizada por  $\text{Cp}_2\text{Fe}$ .<sup>140b</sup>



Esquema 36. Ciclación radicalaria de anilidas catalizada por Cobre (II).  $\text{GWD}$  = Grupo electroattractor.

## 2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

### 2.1 HIPÓTESIS

La combinación de organocatálisis bifuncional y la reactividad de metales de transición podría conducir a la formación de ciclopentanonas e indenos quirales.

### 2.2 OBJETIVO GENERAL

Realizar la síntesis asimétrica de ciclopentanonas e indenos quirales empleando mediante el uso de organocatálisis bifuncional y metales de transición.

#### 2.2.1 Objetivos particulares

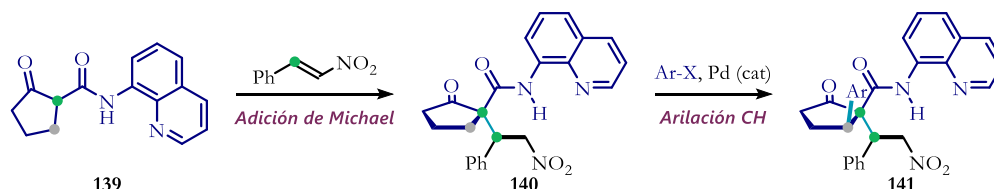
- Sintetizar un pronucleófilo que contenga en su estructura el grupo director 8-aminoquinolina.
- Sintetizar *o*-alquenil- $\beta$ -nitroestirenos para emplearlos como aceptores de Michael con grupos receptores de radicales libres.
- Sintetizar ciclopentanonas quirales por medio de reacciones secuenciales que involucren una adición de Michael organocatalítica y una arilación diastereoselectiva de enlaces C–H.
- Sintetizar indanos quirales mediante la secuencia de reacciones adición asimétrica de Michael/ciclación radicalaria.

### 3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1 FUNCIONALIZACIÓN C–H DE ADUCTOS DE MICHAEL QUE CONTIENEN QUINOLINAMIDA COMO GRUPO DIRECTOR

##### 3.1.1 Propuesta sintética

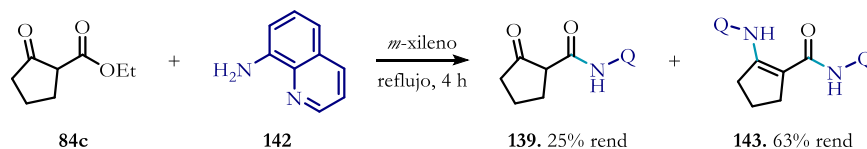
Este proyecto se enfocó en la síntesis de carbociclos de cinco miembros empleando aductos de Michael como precursores quirales. Para conseguir este objetivo se propuso partir del carbociclo y por medio de funcionalizaciones estereoselectivas subsecuentes aumentar la complejidad estructural. En ese sentido, se sugirió que la  $\beta$ -cetoamida **139** puede emplearse como nucleófilo en adiciones de Michael promovidas por catalizadores bifuncionales. El compuesto 1,3-dicarbonílico **139** también contiene en su estructura al grupo director 8-aminoquinolina y, por lo tanto, podría ser aprovechado para llevar a cabo la funcionalización remota de enlaces C–H. Teniendo esto en consideración, se propuso que a partir del compuesto **139** se podría acceder a carbociclos de cinco miembros altamente funcionalizados con tres estereocentros contiguos aprovechando la secuencia de reacciones adición Michael/Arilación C–H (Esquema 37).



Esquema 37. Propuesta sintética para la funcionalización estereoselectiva de carbociclos de 5 miembros.

##### 3.1.2 Funcionalización asimétrica de carbociclos de 5 miembros

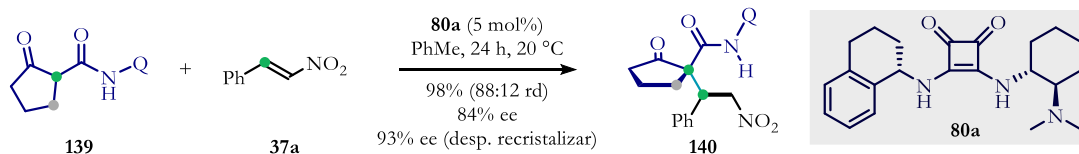
Dado que el  $\beta$ -cetoéster **84c** es económico y está disponible en nuestro laboratorio, este se utilizó como material de partida; y mediante una aminólisis con 8-aminoquinolina **142** se obtuvo la  $\beta$ -cetoamida **139** (Esquema 38).<sup>145</sup> Desafortunadamente la amida-enamina **143** fue el producto mayoritario, por lo que el producto de interés **139** se obtuvo en menor proporción.



Esquema 38. Síntesis de la  $\beta$ -cetoamida **139**. Q = 8-quinolino

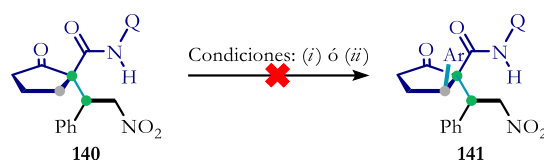
Posteriormente, se evaluó la adición asimétrica de la  $\beta$ -cetoamida **139** al *trans*- $\beta$ -nitroestireno catalizada por la escuaramida **80a** (Esquema 39). Como se esperaba, la reacción organocatalítica se desarrolló sin problemas y proporcionó los dos diastereoisómeros en buena proporción (88:12 rd) con un buen control de la enantioselectividad (84% ee). Cabe mencionar que las condiciones de purificación permitieron separar el par de diastereoisómeros; además, la recrystalización del diastereoisómero mayoritario permitió aumentar su pureza enantiomérica.

<sup>145</sup> a) Bew, D. G.; Clemo, G. R. *J. Chem. Soc.* **1955**, 1775–1778. b) Tao, I. Y. C.; Blickenstaff, R. T. *Steroids*. **1976**, 27, 205–210.



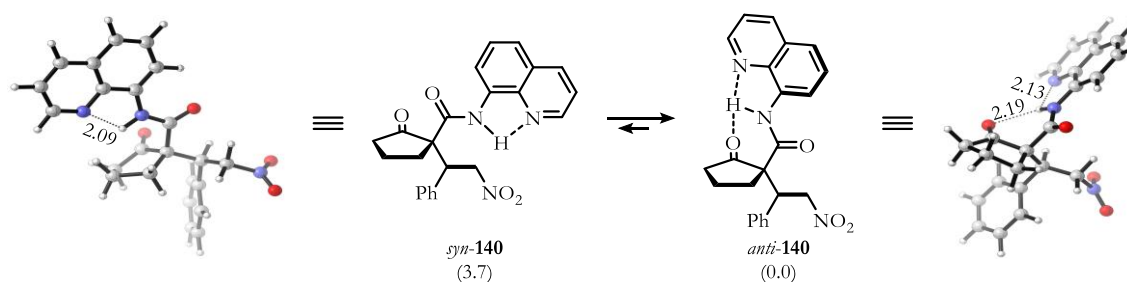
**Esquema 39.** Síntesis asimétrica de carbociclos de cinco miembros derivados de quinolinamida.

A continuación, se exploró la arilación del aducto **140** catalizada por paladio, sin embargo, las condiciones evaluadas no proporcionaron el producto deseado (Esquema 40). Por ejemplo, bajo el protocolo comúnmente empleado en esta transformación (condiciones de reacción *i*) no hubo avance de reacción, por lo que se recuperó el material de partida. Por el contrario, a mayor temperatura y en ausencia de disolvente para una mayor concentración (condiciones de reacción *ii*) se observó la descomposición del material de partida. Otras condiciones exploradas condujeron a resultados semejantes.



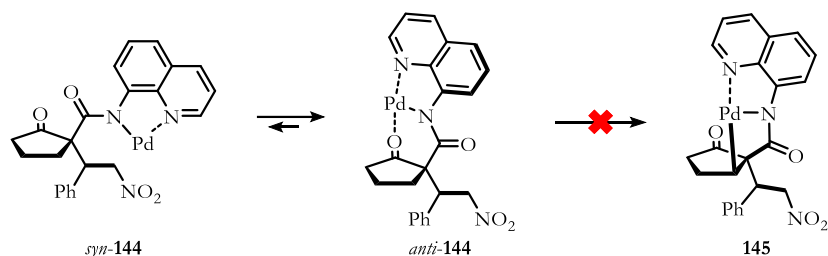
**Esquema 40.** Arilación estereoselectiva de aductos de Michael derivados de quinolinamida. Condiciones de reacción: (*i*) Pd(OAc)<sub>2</sub> (15 mol%), Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 equiv), PhI (2 equiv), TBME, 90°C. (*ii*) Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%), AgOAc (2.2 equiv), PhI (4 equiv), 120 °C.

Para entender por qué las condiciones de reacción exploradas anteriormente impidieron la activación C–H, se realizó un estudio conformacional teórico de la β-cetoamida **140**. Este análisis dio como resultado una preferencia hacia la conformación *anti*, la cual es estabilizada por dos enlaces de hidrógeno intramoleculares entre el protón ácido de la amida y el grupo carbonilo, así como con el nitrógeno de la quinolina (Esquema 41).<sup>146</sup> Extrapolando estos resultados a la reacción de arilación, se propone que el grupo 8-aminoquinolina en conjunto con el carbonilo de la ciclopentanona quelatan al catalizador de paladio evitando la formación del paladaciclo **145**, el cual es un intermediario clave en la activación del enlace C–H (Esquema 42).



**Esquema 41.** a) Análisis conformacional de la cetoamida **140**. Los valores de energía libre (kcal mol<sup>-1</sup>) son relativos al conformero de menor energía, se muestran entre paréntesis y fueron calculados al nivel de teoría ωB97X-D/def2-TZVPP. Las distancias se muestran en Ångströms.

<sup>146</sup> Estudio realizado al nivel de teoría ωB97X-D/def2-TZVPP. Este análisis conformacional concuerda con lo previamente reportado para cetoamidas: a) Sanchez Duque, M. del M.; Baslé, O.; Rodríguez, J.; Constantieux, T. *et. al. Org. Lett.* **2011**, 13, 3296–3299. b) Mailhol, D.; Sanchez Duque, M. del M.; Constantieux, T.; Coquerel, Y.; Rodríguez, J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3523–3532.



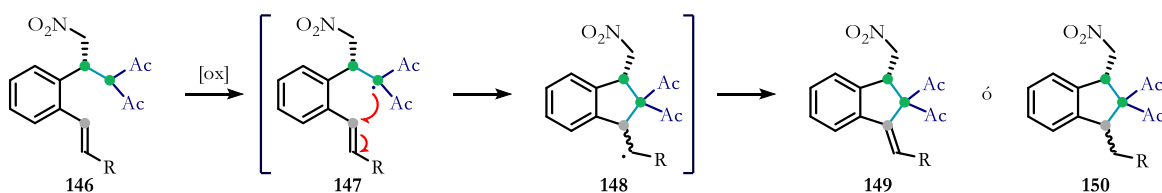
**Esquema 42.** Posible equilibrio conformacional *syn/anti* para el complejo **144** que impide la funcionalización remota de enlaces C–H.

Otra causa probable de que no se llevara a cabo la reacción es que el nitroalcano puede ser desprotonado por la acción de la base y causar interferencia. De modo que, el nitronato formado podría ser responsable de la reactividad no controlada observada en el Esquema 40. Adicionalmente, otro problema no contemplado anteriormente es que la formación del nitronato podría desencadenar una reacción retro-Michael, de modo que al emplear un compuesto enantioméricamente enriquecido disminuiría su pureza óptica.

### 3.2 CICLACIÓN RADICALARIA DE ADUCTOS DE MICHAEL

#### 3.2.1 Propuesta sintética

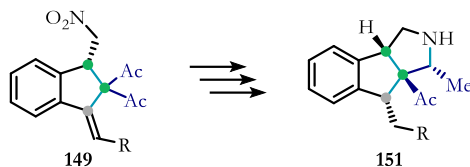
Como se mencionó en la introducción, los compuestos 1,3-dicarbonílicos son precursores de radicales libres. Por otra parte, el desarrollo de una reacción radicalaria depende en gran medida de los aceptores de radicales libres, como alquenos, alquinos, entre otros.<sup>147</sup> En ese sentido, los aductos de Michael que contienen en su estructura esta funcionalidad son excelentes candidatos para la construcción de carbociclos quirales. Para evaluar este concepto se propuso estudiar la reactividad del aducto **146** (Esquema 43). Esta molécula contiene en su estructura el grupo 1,3-dicarbonílico, además de un alqueno en la posición *ortho*. Por lo tanto, se plantea que la oxidación monoelectrónica de **146** formaría la especie **147**. Posteriormente, la adición radicalaria sobre el alqueno llevaría a cabo una ciclación tipo 5-*exo-trig* y dependiendo de las condiciones de oxidación podría conducir a la formación del alqueno exocíclico **149** o bien del cicloalcano **150**.



**Esquema 43.** Propuesta sintética para la formación de carbociclos de 5 miembros mediante reacciones radicalarias.

Los carbociclos anteriores podrían ser intermediarios de gran utilidad en la síntesis de moléculas con mayor complejidad estructural. En ese sentido, la reducción por pasos del compuesto **149** daría acceso al triciclo **151**, el cual contiene cuatro estereocentros contiguos (Esquema 44). La selectividad para formar los otros estereocentros será establecida por control de sustrato, esto debido a que la fusión de los 2 anillos de 5 miembros debe ser *cis* creando una parte cóncava y una convexa.

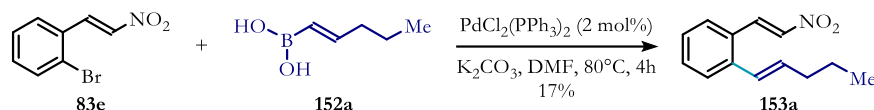
<sup>147</sup> a) Yan, M.; Lo, J. C.; Edwards, J. T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12692–12714. b) Shang, T.-Y.; Lu, L.-H.; Cao, Z.; Liu, Y.; He, W.-M.; Yu, B. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 5408–5419. c) Sun, K.; Lv, Q.-Y.; Lin, Y.-W.; Yu, B.; He, W.-M. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 445–465.



Esquema 44. Hacia la síntesis de triciclos fusionados.

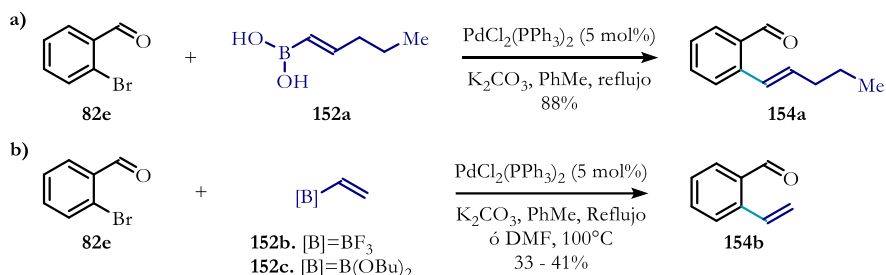
### 3.2.2 Síntesis de 2-alquenil- $\beta$ -nitroestirenos

Inicialmente enfocamos nuestros esfuerzos sintéticos en la preparación de aceptores de Michael con grupos aceptores de radicales libres, en particular 2-alquenil- $\beta$ -nitroestirenos. Para ello se llevó a cabo un acoplamiento tipo Suzuki entre el nitroalqueno **83e** y el ácido borónico **152a**, sin embargo, el producto deseado se obtuvo en bajo rendimiento (Esquema 45). El material de partida no logró recuperarse, probablemente debido a la polimerización del nitroalqueno **83e** mediante un acoplamiento tipo Heck.



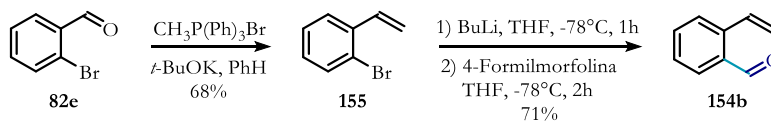
Esquema 45. Acoplamiento de Suzuki para la obtención del nitroalqueno **153a**.

A causa del bajo rendimiento obtenido en la reacción anterior, se planteó una nueva ruta sintética. Inicialmente se realizó un acoplamiento de Suzuki entre 2-bromo benzaldehído y el ácido borónico **152a** para obtener 2-alquenilbenzaldehído **154a** con un rendimiento del 75% (Esquema 46a). Condiciones similares se emplearon para la síntesis de 2-vinilbenzaldehído **154b**, sustituyendo el ácido borónico por el trifluoroborato **152b** o el ester borónico **152c**; sin embargo, en ambos casos se obtuvo un bajo rendimiento (Esquema 46b).



Esquema 46. Acoplamiento de Suzuki para la obtención de 2-alquenilbenzaldehídos.

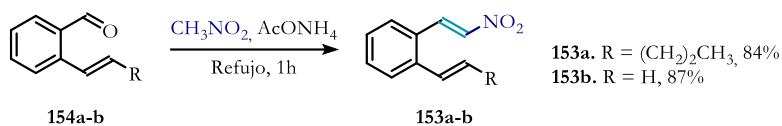
Una ruta alterna para la síntesis de 2-vinilbenzaldehído se describe en el Esquema 47. El 2-bromobenzaldehído se sometió a una reacción de Wittig, para dar 2-bromoestireno con un rendimiento del 68%.<sup>148</sup> Posteriormente, la litiación/formilación de **155** permitió la obtención del aldehído **154b** con un rendimiento del 71%.



Esquema 47. Síntesis de 2-vinilbenzaldehído.

<sup>148</sup> Hu, Y.; Xie, Y.; Shen, Z.; Huang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2473–2477.

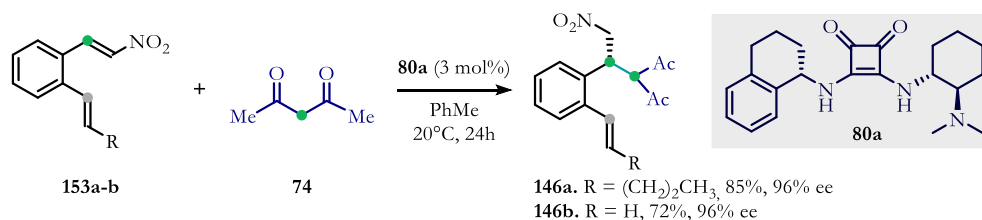
Finalmente, la condensación de nitrometano con los aldehídos obtenidos anteriormente promovida por acetato de amonio condujo a la formación de los nitroalquenos correspondientes en buenos rendimientos (Esquema 48).<sup>149</sup>



**Esquema 48.** Síntesis de 2-alqueniil-β-nitroestirenos.

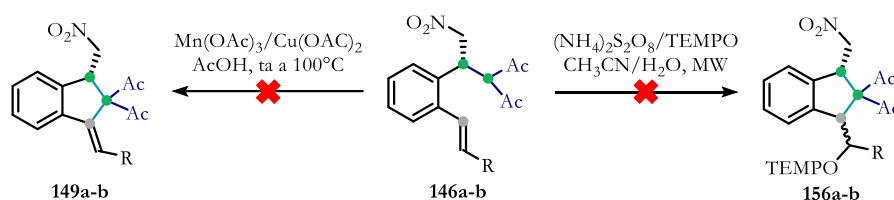
### 3.2.3 Hacia la síntesis de carbociclos de cinco miembros mediante reacciones radicalarias

Para continuar con este estudio, se sintetizaron los aductos **146a-b** mediante una adición de Michael catalizada por la escuaramida bifuncional **80a** (Esquema 49). Como estaba previsto, las reacciones procedieron sin ningún inconveniente, con buenos rendimientos y con un excelente control de la enantioselectividad.



**Esquema 49.** Síntesis asimétrica de aductos de Michael con aceptores de radicales libres.

Posteriormente los aductos de Michael **146a-b** fueron sometidos a condiciones típicas de ciclación radicalaria (Esquema 50). Para obtener el carbociclo **149** se propuso emplear el sistema Mn(III)/Cu(II), sin embargo, solo se observó la descomposición de la materia prima en todo el intervalo de temperatura y condiciones estudiadas. Por esta razón se optó por modificar las condiciones de reacción, de tal modo que la ciclación con persulfato de amonio y TEMPO proporcionaría el carbociclo **156**. Sin embargo, bajo estas condiciones de oxidación suaves también se observó la descomposición del material de partida.



**Esquema 50.** Ciclación radicalaria de aductos de Michael ópticamente activos.

La reactividad no controlada en la reacción anterior puede ser debido a la oxidación del nitronato. Así que, para tratar de resolver este problema, se propuso la generación de radicales libres a través de un proceso electroquímico.<sup>150</sup> De esta manera, se planteó oxidar a potencial controlado el enolato de **146b** y que el radical generado pudiera llevar a cabo la ciclación radicalaria. Para determinar qué tan factible es la idea anterior, primero se determinó el potencial de oxidación de los grupos funcionales aislados que conforman **146b**. Por medio de voltametría cíclica y bajo las condiciones reportadas en la Tabla 12, se determinó el potencial de

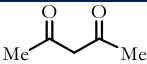

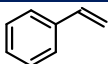
<sup>149</sup> He, F.; Bo, Y.; Altom, J. D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6771–6772.

<sup>150</sup> El estudio electroquímico se realizó en colaboración con el Dr. Bernardo Frontana Uribe.



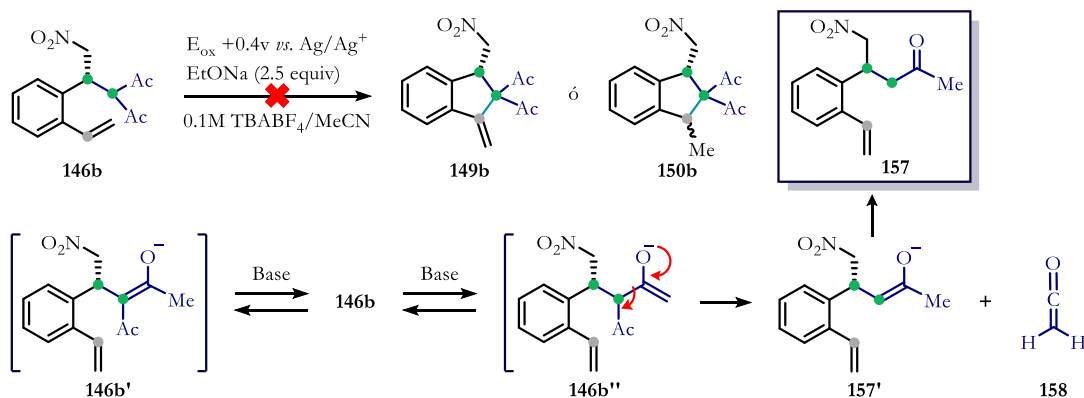
oxidación de 2,4-pentanediona, nitroetano y estireno. Los experimentos se realizaron en ausencia y presencia de base para determinar el potencial de oxidación de la especie neutra, así como de la especie aniónica. Se encontró que tanto el estireno como la pentanodiona se oxidan a un potencial alto (+1.5 y +1.7 v, respectivamente), y en presencia de base el enolato baja su potencial de oxidación a +0.3 v. Por el contrario, el nitroetano no se oxidó en ninguna de las condiciones estudiadas. Cabe mencionar que para este análisis se utilizó etóxido de sodio como base ya que era electroquímicamente estable, ya que bases derivadas de aminas se oxidaban a potenciales inferiores al potencial de oxidación de la pentanodiona.

**Tabla 12.** Potenciales de oxidación de 2,4-pentanediona, nitroetano y estireno.

			
<b>Sin EtONa</b>	$E_{ox} = +1.7$ v	---	$E_{ox} = +1.5$ v
<b>Con EtONa</b>	$E_{ox} = +0.3$ v	---	$E_{ox} = N/D$

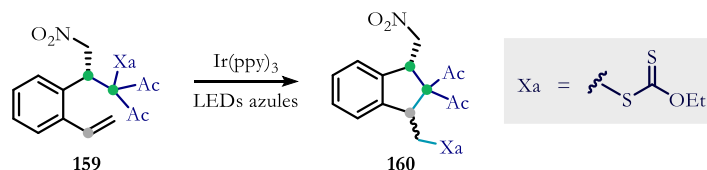
Condiciones: 0.1 M TBABF<sub>4</sub>/MeCN,  $E_{ox}$  vs. Ag<sup>0</sup>/Ag<sup>+</sup>

Después de un estudio electroquímico para establecer condiciones, se realizó una reacción electroquímica de **146b** a potencial controlado (+0.4 v), de la cual solo se aisló el producto de desacetilación **157** (Esquema 51). El mecanismo propuesto, que implica un proceso iónico, sugiere una competencia entre la formación de los enolatos más y menos sustituidos. El enolato más sustituido es estabilizado por resonancia, mientras que **146b''** es más reactivo. Este último expulsa al enolato **157'** como grupo saliente para formar cetena. Finalmente, el enolato se protona para generar la cetona **157**.



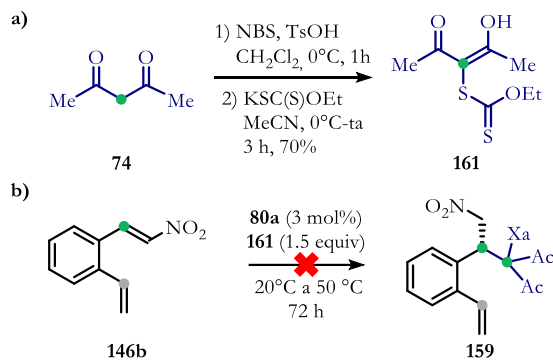
**Esquema 51.** Reacción electroquímica a potencial controlado del aducto **146b**.

Como se mencionó anteriormente, los derivados de *O*-etilxantatos pueden generar radicales libres bajo catálisis fotoredox empleando Ir(ppy)<sub>3</sub> y LEDs azules.<sup>142</sup> Bajo esta idea, se propuso que la introducción de *O*-etilxantatos en aductos tipo Michael podría ser útil para llevar a cabo ciclaciones radicalarias con transferencia de grupo (Esquema 52).



**Esquema 52.** Propuesta sintética para la ciclación radicalaria de aducto de Michael derivados de xantano.

Para la construcción del aducto **159** se propuso la secuencia de reacciones mostradas en el Esquema 53. Inicialmente, la 2,4-pentanodiona se trató con NBS en medio ácido<sup>151</sup> y posteriormente mediante un protocolo *one-pot* se adicionó xantogenato de etilo para obtener el xantato **161** en su forma enólica. El compuesto **161** y el nitroalqueno **146b** se sometieron a una adición de Michael catalizada por la escuaramida **80a**; sin embargo, después de 72 horas no se observó avance de reacción. Esto puede ser debido a una mayor acidez del enol, el cual tiene como consecuencia una menor basicidad y por lo tanto nucleofilicidad del enolato.



**Esquema 53.** a) Incorporación del grupo xantato en la 2,4-pentanodiona. b) Adición del nucleófilo **161** al nitroalqueno **146b** catalizada por la escuaramida **80a**.

<sup>151</sup> Fang, L.-Z.; Shen, J.-M.; Lv, Q.-H.; Yan, F.-L. *Asian Journal of Chemistry*. **2011**, 23, 3425–3427.

## 4 CONCLUSIONES

---

La capacidad catalítica de la escuaramida bifuncional **80a**, desarrollada en el capítulo anterior, pudo extenderse a la síntesis asimétrica de aductos de Michael que incorporan en su estructura al grupo director 8-aminoquinolina y aceptores de radicales libres.

Las reacciones planeadas para construir carbociclos de cinco miembros empleando un aducto de Michael no fueron exitosas (activación CH o ciclación radicalaria) y se requiere una modificación estructural para que en un futuro puedan ejecutarse las estrategias aquí propuestas.

En la funcionalización CH catalizada por paladio, el carbonilo de la ciclopentanona queda a una distancia óptima para coordinarse al catalizador de paladio, por lo cual sería mejor modificar el carbonilo a un grupo funcional no coordinante y así poder llevar a cabo la funcionalización remota de enlaces CH.

Por otra parte, las condiciones de ciclación vía radicales libres condujeron a una reactividad no controlada, proporcionando una mezcla compleja de productos. Posiblemente, esto se debe a la sensibilidad del grupo nitro, la cual se ve comprometida bajo estas condiciones de reacción. Por lo tanto, trabajos posteriores que modifiquen el grupo nitro pudieran ser exitosos.

## 5 PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 CONSIDERACIONES GENERALES

Todos los reactivos iniciales se adquirieron de Sigma-Aldrich Co y se utilizaron sin purificación adicional. Los disolventes empleados en todas las reacciones son grado reactivo. El tolueno, benceno y THF, fueron secados y destilados sobre sodio y benzofenona como indicador bajo atmósfera de nitrógeno. Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF), empleando placas de aluminio recubiertas de sílice E. Merck 60 F254 (0.25 mm) visualizándose con luz UV y utilizando reveladores químicos como Seebach, permanganato de potasio y vainillina. La cromatografía flash en columna se realizó con gel de sílice 60 (40–60  $\mu\text{m}$ , malla 230 - 400).

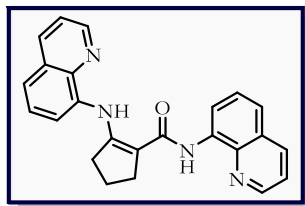
Los espectros de RMN se adquirieron con un equipo JEOL Eclipse 300 MHz, Bruker Avance III 400 MHz y un Bruker 500 Ascend con automuestreador, usando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente. Los desplazamientos químicos están reportados en ppm ( $\delta$ ), en relación con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Las constantes de acoplamiento son reportadas en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se indica con las abreviaturas s (señal simple), d (señal doble), t (señal triple), c (señal cuádruple), q (señal quintuple), sx (señal séxtuple), m (señal múltiple) y sa (señal ancha). Los espectros MS-DART de baja y alta resolución se obtuvieron en un equipo JEOL AccuTOF JMS-T100LC y los valores de las señales se expresan en unidades de masa/carga ( $m/z$ ). Las rotaciones ópticas se midieron a temperatura ambiente en un polarímetro Perkin Elmer 343. Para la determinación de puntos de fusión se empleó un equipo de Fisher-Johns y no están corregidos. La cromatografía líquida de alta eficiencia se realizó con un cromatógrafo Waters 1525 o Jacso AS-4050 con una columna quiral descrita para cada compuesto y un detector UV.

### 5.2 FUNCIONALIZACIÓN CH DE ADUCTOS DE MICHAEL DERIVADOS DE QUINOLINAMIDA

2-Oxo-*N*-(quinolin-8-il)ciclopentano-1-carboxamida (**139**).<sup>152</sup> En un matraz de bola se colocaron la 8-aminoquinolina (**141**, 23.72 mmol, 1.0 equiv),  $\beta$ -cetoester (**84c**, 23.72 mmol, 1.0 equiv) y *o*-xileno (23.7 mL, 1 M). La mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas. Luego se eliminó el disolvente por destilación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  9:1. Sólido amarillo pálido (1507.9 mg, 25% de rendimiento). **p.f.**: 101 – 102 °C. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  = 10.78 (sa, 1H), 8.94 – 8.86 (m, 1H), 8.79 – 8.69 (m, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.45 (dd,  $J$  = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 3.39 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 2.69 – 2.30 (m, 4H), 2.25 – 2.07 (m, 1H), 2.05 – 1.82 (m, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  = 215.5, 165.4, 148.6, 138.8, 136.2, 134.6, 128.0, 127.3, 121.9, 121.7, 116.8, 56.0, 38.9, 26.1, 20.7. **DART (positivo)**:  $m/z$  (%) = 256 (18), 255 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 145 (75). **EMAR (DART/TOF)**: =  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$  255.11335; encontrado 255.11359.

<sup>152</sup> a) Bew, D. G.; Clemo, G. R. *J. Chem. Soc.* **1955**, 1775–1778. b) Tao, I. Y. C.; Blickenstaff, R. T. *Steroids*. **1976**, 27, 205–210.

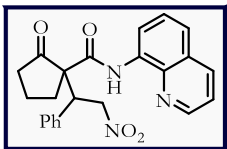
*N*-(Quinolin-8-il)-2-(quinolin-8-ilamino)ciclopent-1-eno-1-carboxamida (**143**).<sup>152</sup> Subproducto aislado de la



reacción anterior. Sólido amarillo (2239.4 mg, 63% de rendimiento). **p.f.:** 219 – 220 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 12.24 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.10 – 8.99 (m, 2H), 8.79 (dd,  $J$  = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (td,  $J$  = 8.8, 1.6 Hz, 2H), 7.56 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 5H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 3.20 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.94 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.11 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 166.8, 156.4, 149.1, 148.0, 139.9, 138.8, 138.6, 136.3, 136.0, 135.5, 128.9,

128.1, 127.7, 126.8, 121.7, 121.4, 120.4, 119.5, 116.3, 113.0, 103.4, 34.7, 29.2, 21.9. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 381 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

1-(2-Nitro-1-fenilet)-2-oxo-*N*-(quinolin-8-il)ciclopentan-1-carboxamida (**140**). En un vial de 2 mL se

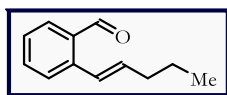


colocaron la  $\beta$ -cetoamida (**139**, 0.19 mmol, 1.0 equiv), *trans*- $\beta$ -nitroestireno (**37a**, 0.25 mmol, 1.3 equiv), el organocatalizador bifuncional (**80a**, 5 mol%) y tolueno (0.98 mL, 0.2 M). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 24 horas. Al finalizar la reacción, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía flash con un sistema

de eluyentes Hexano/AcOEt 8:2  $\rightarrow$  7:3. Se aislaron por separado el par de diastereoisómeros (77.8 mg, 98% de rendimiento global, 88:12 rd). Diastereoisómero mayoritario (Sólido amarillo claro), **p.f.:** 150 – 153°C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 11.22 (sa, 1H), 9.00 (dd,  $J$  = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (dd,  $J$  = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 8.18 (dd,  $J$  = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 3H), 7.38 – 7.25 (m, 5H), 5.05 – 4.80 (m, 2H), 4.53 (dd,  $J$  = 11.8, 4.6 Hz, 1H), 2.94 – 2.76 (m, 1H), 2.42 – 2.24 (m, 1H), 2.14 – 2.00 (m, 1H), 1.84 – 1.59 (m, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 217.5, 165.1, 149.2, 139.2, 136.3, 134.3, 134.1, 129.4, 128.9, 128.6, 128.1, 127.1, 122.8, 122.0, 117.0, 75.7, 65.1, 48.6, 39.3, 27.9, 19.6. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 404 (42) [M+H]<sup>+</sup>, 255 (38), 146 (10), 145 (100). **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 404.16103; encontrado 404.15993. **HPLC:** (Chiralpak IA, hexano/isopropanol 70:30, 1.0 mL/min, 220 nm): diastereoisómero mayoritario:  $t_{\text{mayor}}$  = 7.963 min,  $t_{\text{menor}}$  = 11.720 min, 84% ee; diastereoisómero minoritario: No determinado.

### 5.3 CICLACIÓN RADICALARIA DE ADUCTOS DE MICHAEL

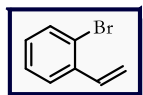
(*E*)-2-(Pent-1-en-1-il)benzaldehído (**154a**). En un matraz de bola seco y bajo atmósfera de nitrógeno



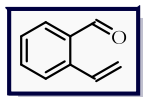
se colocaron ácido 1-pentenilborónico (**152a**, 22.27 mmol, 1.3 equiv), carbonato de potasio (34.27 mmol, 2.0 equiv), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol%) y 51.9 mL de tolueno anhidro (0.33 M). Posteriormente se adicionó 2-bromobenzaldehído (**82e**, 17.13

mmol, 1.0 equiv), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 24 horas. Después de ese tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre una capa delgada de sílica y se lavó con acetato de etilo. Posteriormente se agregó agua destilada, se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con salmuera. La fase orgánica recuperada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto se purificó por cromatografía flash con sistema de eluyentes hexano/AcOEt 100:1  $\rightarrow$  95:5. Líquido amarillo (2.63 g, 88% de rendimiento). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 10.30 (s, 1H), 7.81 (dt,  $J$  = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.35 (dp,  $J$  = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.17 (dt,  $J$  = 15.7, 1.5 Hz, 1H), 6.16 (dt,  $J$  = 15.7, 6.9 Hz, 1H), 2.27 (qd,  $J$  = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 1.54 (h,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 192.6, 141.2, 137.5, 133.8, 132.7, 130.8, 127.7, 127.1, 126.0, 35.5, 22.5, 13.9. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 175 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

1-Bromo-2-vinilbenceno (**155**).<sup>153</sup> En un matraz de bola seco y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron bromuro de metiltrifenilfosfonio (41.12 mmol, 1.2 equiv), *t*-BuOK (38.72 mmol, 1.13 equiv) y 53.4 mL de benceno anhidro. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante una hora. El sistema se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó gota a gota una solución de 2-bromobenzaldehído (**82e**, 34.27 mmol, 1.0 equiv) en 10.7 mL de benceno seco y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 24 horas. Al finalizar la reacción se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y el producto crudo se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt 99:1. Líquido transparente (4.22 g, 68% de rendimiento). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.54 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.14 – 7.00 (m, 2H), 5.69 (dd, *J* = 17.4, 1.1 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 11.0, 1.1 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 137.6, 136.0, 133.0, 129.2, 127.6, 126.9, 123.7, 116.8.

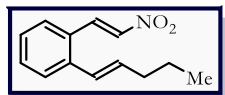


2-Vinilbenzaldehído (**154b**). En un matraz de bola seco y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 2-bromovinilbenceno (**155**, 20.47 mmol, 1.0 equiv) y 20.5 mL de THF anhidro (1.0 M). La mezcla se enfrió a -78 °C en una bañera de hielo seco/acetona y posteriormente se adicionó gota a gota *n*-BuLi (24.56 mmol, 1.2 equiv). Después de la adición se mantuvo la agitación durante una hora a la misma temperatura. Pasado ese tiempo, se agregó lentamente 4-formilmorfolina (26.61 mmol, 1.3 equiv) y se continuó la agitación por dos horas más a -78°C. La reacción se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se agregó éter, se separaron las fases y la capa orgánica se lavó con una solución de HCl 1 M. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto se purificó por cromatografía flash con sistema de eluyentes hexano/AcOEt 100:1 → 95:5. Líquido amarillo (1.92 g, 71% de rendimiento). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 10.29 (s, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 5.70 (dd, *J* = 17.4, 1.2 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 11.0, 1.2 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 192.5, 140.6, 133.9, 133.5, 133.0, 131.3, 128.0, 127.6, 119.5. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 133 (100) [M+H]<sup>+</sup>.



**Procedimiento general para la síntesis de 2-alqueni-β-nitroestirenos (153a-b):**<sup>154</sup> En un matraz de bola se colocó el aldehído correspondiente (16.10 mmol, 1.0 equiv), acetato de amonio (17.68 mmol, 1.1 equiv) y 40.2 mL de nitrometano. La mezcla de reacción se llevó a reflujo y se agitó por una hora. Posteriormente la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se eliminó el nitrometano y se adicionó agua. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna con un sistema de eluyentes hexano/acetato de etilo 100:1 → 95:5.

1-((*E*)-2-Nitrovinil)-2-((*E*)-pent-1-en-1-il)benceno (**153a**). Líquido amarillo (2.94 g, 84% de rendimiento). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.36 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 3H), 7.42 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.65 (dt, *J* = 16.3, 1.6 Hz, 1H), 6.09 (dt, *J* = 15.6, 7.0 Hz, 1H), 2.27 (qd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 1.60 – 1.49 (m, 2H), 0.99

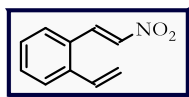


<sup>153</sup> Hu, Y.; Xie, Y.; Shen, Z.; Huang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 2473–2477.

<sup>154</sup> He, F.; Bo, Y.; Altom, J. D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6771–6772.

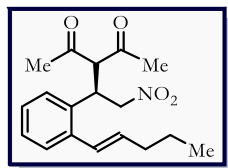
(t,  $J = 7.4$  Hz, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 140.1, 137.9, 137.8, 137.5, 131.9, 128.0, 127.8, 127.5, 127.5, 126.6, 35.6, 22.5, 13.9$ . **DART (positivo):**  $m/z(\%) = 218 (100) [\text{M}+\text{H}]^+$ .

(*E*)-1-(2-Nitrovinil)-2-vinilbenceno (**153b**).<sup>155</sup> Líquido amarillo (2.45 g, 87% de rendimiento). **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.34$  (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 4H), 7.33 (td,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 17.3, 11.0$  Hz, 1H), 5.66 (dd,  $J = 17.3, 1.0$  Hz, 1H), 5.52 (dd,  $J = 11.0, 1.0$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 139.6, 138.2, 137.0, 133.7, 131.9, 128.3, 127.9, 119.9$ . **DART (positivo):**  $m/z(\%) = 176 (100) [\text{M}+\text{H}]^+$ .

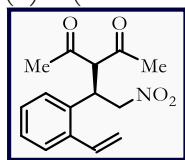


**Procedimiento general para la síntesis asimétrica de aductos de Michael con aceptores de radicales libres (146a-b):** En un vial de 2 mL se colocaron el electrófilo correspondiente (0.25 mmol, 1.0 equiv), el organocatalizador bifuncional (3.0 mol%) y tolueno grado reactivo (0.76 mL, 0.33 M). Posteriormente se adicionó el respectivo compuesto 1,3-dicarbonílico (0.50 mmol, 2.0 equiv). Después de agitar durante 24 horas a 20 °C, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt 8:2 para dar el producto de adición conjugada.

(*R,E*)-3-(2-Nitro-1-(2-(pent-1-en-1-il)fenil)etil)pentano-2,4-diona (**146a**). Sólido blanco (67.5 mg, 85% de rendimiento). **p.f.:** 76 – 78 °C. **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.40$  (dd,  $J = 7.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.05 (dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.08 (dt,  $J = 15.4, 7.0$  Hz, 1H), 4.69 – 4.53 (m, 3H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.28 – 2.22 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.54 (sx,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.4, 3\text{H}$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 202.3, 201.0, 138.1, 136.4, 132.8, 128.6, 128.4, 127.8, 126.5, 126.4, 77.8, 70.5, 37.6, 35.5, 30.9, 29.0, 22.7, 13.9$ . **DART (positivo):**  $m/z(\%) = 318 (100) [\text{M}+\text{H}]^+$ . **HPLC:** (Chiralpak IC, hexano/isopropanol 85:15, 1.0 mL/min, 220 nm):  $t_{\text{mayor}} = 6.657$  min,  $t_{\text{menor}} = 4.397$  min, 96% ee.



(*R*)-3-(2-Nitro-1-(2-vinilfenil)etil)pentano-2,4-diona (**146b**). Sólido amarillo (49.6 mg, 72% de rendimiento). **p.f.:** 45 – 46 °C. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.50$  – 7.42 (m, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.04 (m, 2H), 5.65 (dd,  $J = 17.2, 1.3$  Hz, 1H), 5.47 (dd,  $J = 10.9, 1.3$  Hz, 1H), 4.74 – 4.52 (m, 3H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 202.1, 201.0, 137.9, 133.9, 133.2, 128.7, 128.6, 128.1, 126.4, 119.0, 77.7, 70.3, 37.5, 30.8, 29.3$ . **DART (positivo):**  $m/z(\%) = 276 (100) [\text{M}+\text{H}]^+$ . **HPLC:** (Chiralpak IC, hexano/isopropanol 85:15, 1.0 mL/min, 220 nm):  $t_{\text{mayor}} = 8.760$  min,  $t_{\text{menor}} = 6.030$  min, 96% ee.



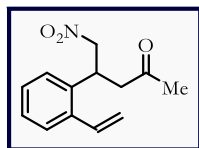
**Procedimiento general para la formación de radicales libres empleando el sistema Mn(III) y Cu(II) (149a-b):** Una solución del correspondiente aducto de Michael **146** (0.2 mmol, 1.0 equiv),  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  (0.4 mmol, 2 equiv) y  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.2 mmol, 1 equiv) en 2 – 20 mL de AcOH desgasificado (0.1 – 0.01 M) fue agitada a diferentes temperaturas (la reacción se llevó a cabo a diferentes temperaturas, comenzando a 25 °C y llegando hasta 110 °C, en todos los casos se observó la descomposición del material de partida). Después se agregaron 10 mL de una solución saturada de  $\text{NaHSO}_3$  y la solución resultante se extrajo con DCM (3 x 15mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con soluciones saturadas de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y  $\text{NaCl}$  y se secaron con  $\text{Na}_2\text{CO}_4$ . La eliminación del disolvente proporcionó el crudo de reacción.

<sup>155</sup> a) Maity, S.; Manna, S.; Rana, S.; Maiti, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 3355–3358. b) Aliev, A.; Anderson, J. C.; Corpinot, M. K.; Gascoigne, E. S. *J. Tetrahedron* **2018**, 74, 5458–5474.

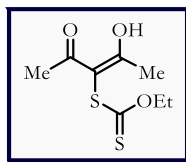
**Procedimiento general para la formación de radicales libres empleando persulfato de amonio y TEMPO (156a-b):** Una solución del correspondiente aducto de Michael **146** (0.2 mmol, 1.0 equiv), TEMPO (0.4 mmol, 2.0 equiv), y persulfato de amonio (0.1 mmol, 0.5 equiv) en 2.85 mL de MeCN/H<sub>2</sub>O (1:1) se calentó en un vial a 50 °C en condiciones de irradiación de microondas (100 W) durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El análisis del residuo mostró una mezcla compleja de productos.

**Experimentos electroquímicos.** *a) Voltametría cíclica:* Los compuestos de la Tabla 12 y el aducto **146b** fueron analizados por voltametría cíclica en una celda electroquímica de 3 electrodos utilizando una placa de platino como electrodo de trabajo, un alambre de platino como contraelectrodo y Ag/AgCl como electrodo de referencia. El medio empleado para la electrólisis consistió en una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en acetonitrilo (0.1 M). El potencial de barrido fue de 100 mV/s comenzando en 0 V Ag/AgCl en dirección anódica y luego volviendo a potenciales catódicos para terminar nuevamente en 0 V. El primer pico de oxidación observado fue seleccionado para realizar la electrólisis de **146b** a escala preparativa. *b) Electrólisis a potencial controlado:* El mismo medio electrolítico utilizado en el experimento anterior se utilizó para llevar a cabo la electrólisis en una celda dividida tipo H (poro de vidrio sinterizado 4, 20 mL por cámara) a temperatura ambiente. El electrodo de referencia Ag/AgCl y el electrodo de trabajo (placa de platino) se colocaron en la misma celda (celda anódica); en la otra celda (celda catódica) se colocó otra placa de platino como contraelectrodo. En la celda anódica se disolvió el aducto **146b** mediante agitación magnética y la solución se desoxigenó con nitrógeno durante 10 minutos. El potencióstato se ajustó a 0.4 V y se encendió bajo un flujo suave de nitrógeno. La reacción fue seguida por cromatografía de capa fina. La solución de la cámara anódica se separó y la celda se enjuagó con acetato de etilo. El disolvente orgánico de estas soluciones se lavó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se evaporó en el rotavapor. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt 8:2 para dar el producto **157**.

5-Nitro-4-(2-vinilfenil)pentano-2-ona (**157**). Aceite café. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.06 (m, 2H), 5.63 (dd, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 10.9, 1.2 Hz, 1H), 4.70 – 4.54 (m, 2H), 4.39 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 6.9, 2H), 2.11 (s, 3H). **DART (positivo):** *m/z* (%) = 484 (25), 302 (13), 252 (13), 251 (100), 234 (57) [M+H]<sup>+</sup>, 216 (26), 203 (13), 143 (12). **EMAR (DART/TOF):** = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub> 234.11302; encontrado 234.11236.



O-Etil-*S*-(2-hidroxi-4-oxopent-2-en-3-il) carbonoditioato (**161**).<sup>156</sup> A una solución de 2,4-pentanodiona (5 mmol, 1.0 equiv) en 10 mL de DCM, se adicionaron *N*-bromosuccinimida (6.5 mmol, 1.3 equiv) y ácido *p*-toluensulfónico (1.0 mmol, 0.2 equiv). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. Una vez que la reacción terminó, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua (3 x 50 mL), y se extrajo con éter etílico (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se juntaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se enfrió a 0 °C. Posteriormente se adicionó etilxantogenato de potasio (5.5 mmol, 1.1 equiv) y la mezcla de reacción se agitó desde 0 °C hasta llegar a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la solución



<sup>156</sup> a) Kim, M. K.; Jeong, W.; Kang, J.; Chong, Y. *Bioorg & Med. Chem.* **2011**, *19*, 3793–3800. b) Tan, J.; Liang, F.; Wang, Y.; Cheng, X.; Liu, Q.; Yuan, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2485–2488.



resultante fue concentrada al vacío bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt 8:2. Líquido amarillo claro (771.1 mg, 70% de rendimiento en su forma enólica). **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 4.66 (c,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.44 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 213.9, 197.8 (2C), 103.4, 71.2, 24.3 (2C), 13.9. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 221 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

# CAPÍTULO III

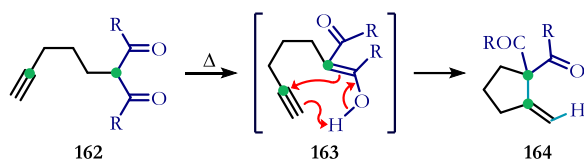
---

Síntesis de moléculas policíclicas mediante una cascada iónica

## 1 ANTECEDENTES

### 1.1 ADICIÓN DE NUCLEÓFILOS CENTRADOS EN CARBONO SOBRE ALQUINOS INACTIVADOS

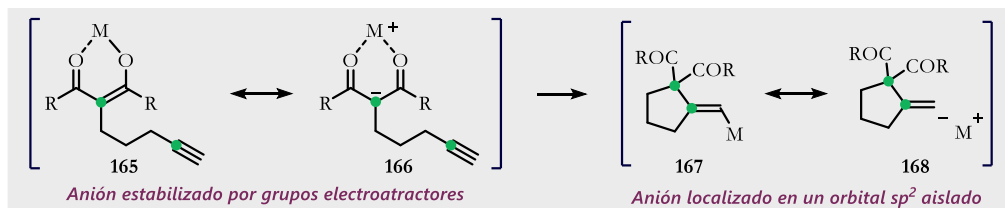
Los alquinos son propensos a reaccionar nucleofílicamente con varios electrófilos (*p. ej.* hidrácidos, halógenos). Sin embargo, bajo condiciones específicas esta reactividad puede revertirse y entonces los nucleófilos pueden adicionarse al sistema insaturado. Como resultado, la adición de nucleófilos centrados en carbono a sistemas insaturados se ha convertido en una herramienta útil y competitiva para la formación de enlaces C–C. El ejemplo más representativo en este tipo de transformaciones es la reacción de Conia-eno, la cual consiste en la ciclación intramolecular de enoles o enolatos con sistemas insaturados (principalmente alquinos) para formar carbociclos de 5 o 6 miembros (Esquema 54).<sup>157</sup>



Esquema 54. Ciclación intramolecular de enoles mediante la reacción de Conia-eno.

Los sustratos empleados en dichas reacciones pueden activarse en dos sitios diferentes: el enol, que se origina a partir de los compuestos carbonílicos para la activación nucleofílica y el sistema insaturado para la activación electrofílica. Los enoles se pueden convertir a enolatos mediante la acción de ácidos de Lewis duros o bases de Brønsted (inorgánicas u orgánicas), mientras que la electrofilia de los alquinos se puede amplificar tras la coordinación con ácidos de Lewis carbofílicos.

Son escasos los ejemplos de reacciones tipo Conia-eno en las que se añaden enolatos metálicos a alquinos inactivados debido a que la carbociclación es un proceso endotérmico desfavorable. Esto se puede racionalizar por el hecho de que el enolato inicialmente estabilizado se convertirá en un carbanión inestable centrado en un átomo de carbono  $sp^2$  o  $sp^3$  (Esquema 55).



Esquema 55. Estabilización de aniones antes y después de la adición de enolatos metálicos a alquinos.

La activación electrofílica de alquinos con catalizadores derivados de metales de transición implica la formación del complejo metal...alquino. La coordinación puede explicarse mediante el modelo Dewar-Chatt-Duncanson (Figura 39).<sup>158</sup> El modelo supone que se forma un enlace  $\sigma$  por superposición del sistema  $\pi$  del ligante (L) con un orbital vacío del metal (M). Entonces, se produce una interacción  $\pi$  mediante la retrodonación de un orbital  $d$  lleno del metal a un orbital antienlazante  $\pi^*$  del alquino.

<sup>157</sup> a) Dénès, F.; Pérez-Luna, A.; Chemla, F. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2366–2447. b) Hack, D.; Blümel, M.; Chauhan, P.; Philipps, A. R.; Enders, D. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 6059–6093.

<sup>158</sup> Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410–3449.

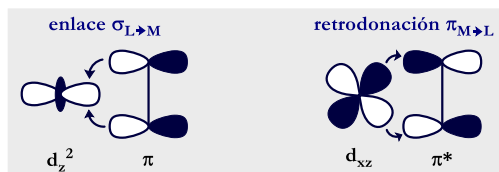


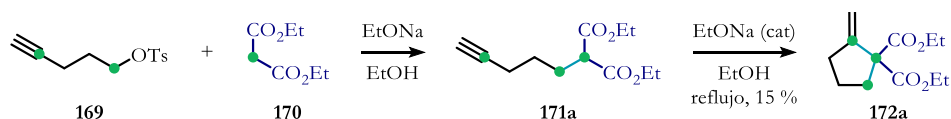
Figura 39. Interacción de orbitales entre un metal (M) y un alquino (L).

Tras la coordinación con el metal, se produce una disminución de la densidad electrónica en el alquino debido a que predomina la interacción  $\sigma_{L \rightarrow M}$ . Las reacciones de Conia-eno que ocurren a través de este modo de activación generalmente proceden a través de una adición *trans* generando un intermediario vinilmetálico. Este intermediario es propenso a la protodemetalación, lo que conduce a la formación del producto de ciclación y regenera la especie catalíticamente activa.

Debido a que la activación de los sistemas 1,3-dicarbonílicos y de los alquinos es ortogonal,<sup>157,159</sup> hay varios reportes en la literatura en las que solo una activación es suficiente para desencadenar la reacción, pero también hay algunos en los que ambas activaciones ocurren de forma cooperativa y a continuación se abordarán unos ejemplos representativos.

### 1.1.1 Activación de enoles con bases de Brønsted

En 1953, durante la preparación de derivados de ácidos carboxílicos Eglinton and Whiting reportaron una reacción inesperada entre malonato de dietilo y *p*-toluenosulfonato de 4-pentínulo. Una vez que se logró el desplazamiento nucleofílico del grupo sulfonato, se observó una ciclación sobre el triple enlace carbono-carbono.<sup>160</sup> La optimización de las condiciones de reacción permitió la preparación de metilenciclopentanos en buenos rendimientos a partir del alquino **169** y un ligero exceso de dietil malonato de sodio, o alternativamente, del malonato **171** y una cantidad catalítica de etóxido de sodio (Esquema 56). Esta reacción de ciclación se limitó a derivados de malonato y sólo fue aplicable a la formación de anillos de cinco miembros.



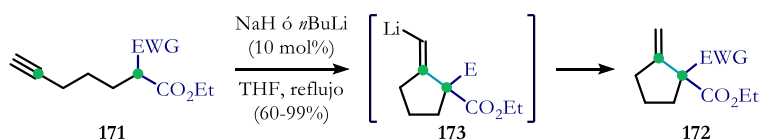
Esquema 56. Adición intramolecular de malonatos a alquinos.

Posteriormente, Taguchi y colaboradores<sup>161</sup> volvieron a investigar esta reacción y ampliaron esta metodología para incluir una variedad de  $\beta$ -cetoésteres, cianoacetatos, malonatos, sulfonilacetatos y fosfoacetatos sustituidos con el grupo 4-pentínulo (Esquema 57). En este caso, se encontró que la reacción procede con buenos rendimientos en presencia de una cantidad subestequiométrica de hidruro de sodio o de *n*-butil-litio. El mecanismo propuesto implica la adición *trans* del anión al alquino terminal. La ciclación es un proceso termodinámicamente desfavorecido, pero la protonación irreversible del intermediario vinilmetálico **173** puede desplazar el equilibrio. Por lo tanto, usar una cantidad catalítica de la base fue clave para que la reacción procediera de manera eficiente a través de un mecanismo de transferencia de protones.

<sup>159</sup> Itoh, Y.; Tsuji, H.; Yamagata, K.-i.; Endo, K.; Tanaka, I.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17161–17167.

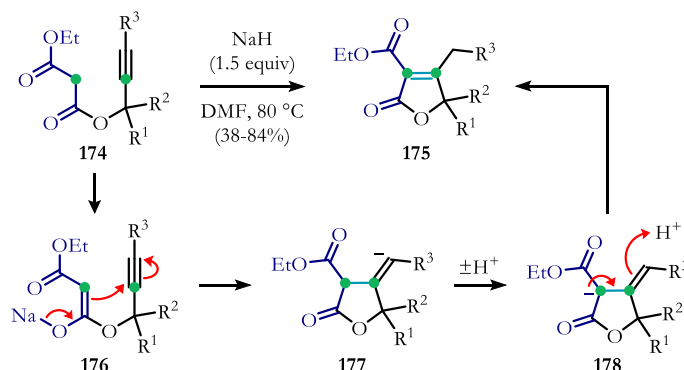
<sup>160</sup> Eglinton, G.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3052–3059.

<sup>161</sup> Kitagawa, O.; Suzuki, T.; Fujiwara, H.; Fujita, M.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4585–4588.



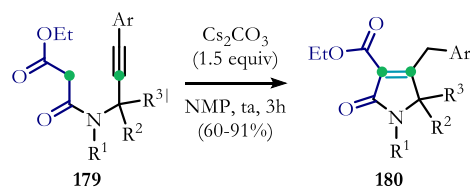
**Esquema 57.** Síntesis de metilenciclopentanos. EWG = COR, CO<sub>2</sub>R, CN, SO<sub>2</sub>R.

En condiciones básicas, los malonatos de propargileto **174** también llevan a cabo una ciclación regioselectiva 5-*exo-dig* para dar los butenolidos **175** (Esquema 58).<sup>162</sup> Un sustituyente arilo en el esqueleto del alquino facilitó el proceso de ciclación, pero su presencia no era esencial. Sin embargo, para el caso de alquinos no sustituidos, se requirió que el malonato de propargil etilo tuviera dos sustituyentes (R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>). El proceso de ciclación conduce a la formación del anión vinílico **177**. Después de una transferencia de protones se forma el enolato conjugado **178**, el cual se protona para dar el compuesto **175**.



**Esquema 58.** Síntesis de butenolidos.

De forma similar, por acción de una base las *N*-propargilmalonamidas **179** pueden llevar a cabo una ciclación para obtener 3-pirrolin-2-onas altamente sustituidas (Esquema 59).<sup>163</sup> El NaH podía mediar dicha transformación, pero a temperaturas superiores a 80 °C. Lo más convenientemente, desde el punto de vista experimental, fue emplear bases como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-BuOK, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o NaHCO<sub>3</sub>, lo cual permitió obtener las lactamas a temperatura ambiente. Los mejores rendimientos se obtuvieron utilizando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en NMP o DMSO. La reacción toleró una variedad de sustituyentes en el grupo arilo, siempre y cuando fueran aceptores de electrones; en cambio, la sustitución en el carbono propargílico y en el átomo de nitrógeno juega un papel crucial. Por ejemplo, se encontró que la ciclación de amidas secundarias (R<sup>1</sup>=H) procede únicamente a altas temperaturas (80 °C) con sustratos en los cuales el átomo de carbono propargílico es espirocíclico.



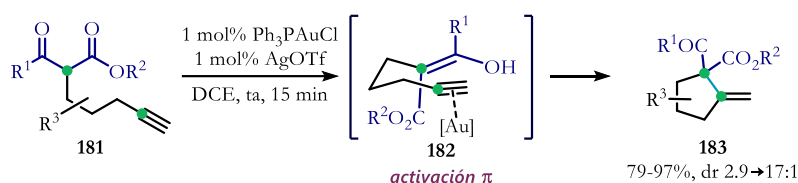
**Esquema 59.** Síntesis de 3-pirrolin-2-onas.

<sup>162</sup> Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Synlett*. **1993**, 65–68.

<sup>163</sup> Arcadi, A.; Marinelli, F.; Rossi, L.; Verdecchia, M. *Synthesis*. **2006**, 2019–2030.

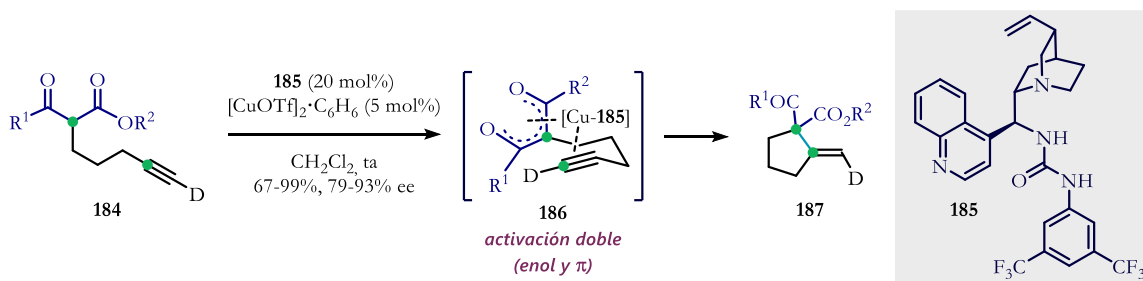
### 1.1.2 Activación de alquinos con metales de transición

En 2004 Toste y colaboradores<sup>164</sup> describieron la primera ciclación de Conia-eno catalizada por oro. La presencia de 1 mol% de [Ph<sub>3</sub>PAu]OTf permitió la conversión completa de los β-cetoésteres **181** a exo-metilenciclopentanos **183** en solo 15 minutos y a temperatura ambiente (Esquema 60). La especie de oro activa se generó *in situ* mediante metátesis de aniones utilizando Ph<sub>3</sub>PAuCl y AgOTf. Los estudios mecanísticos realizados, sugieren que la reacción procede a través de una adición *anti* del enol al alquino activado (**182**).



Esquema 60. Ciclación 5-*exo-dig* de β-cetoésteres catalizada por oro.

Posteriormente, Dixon y colaboradores informaron una variante asimétrica de la reacción anterior.<sup>165</sup> En este caso la ciclación de los β-cetoésteres **184** es catalizada por triflato de cobre (I) y la urea derivada de la cinchona **185** (Esquema 61). La reacción es eficiente, de amplio alcance y permite el acceso a metilenciclopentanos quirales con buen control de la enantioselectividad. El mecanismo propuesto fue respaldado por experimentos de marcaje isotópico e implica la formación de un enolato de cobre que se somete a una *syn*-carbocupración sobre el alquino (**186**). Además de participar en la desprotonación del β-cetoéster, la tiourea quiral actúa como un ligando para el enolato de cobre.



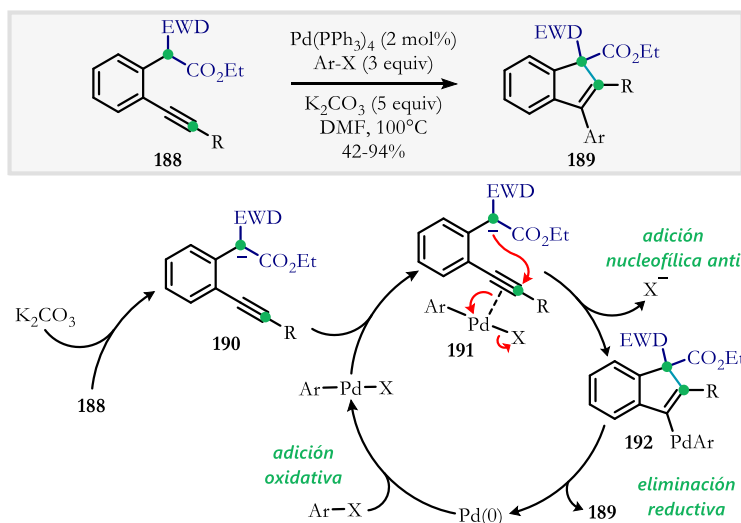
Esquema 61. Ciclación enantioselectiva de Conia-eno catalizada por cobre (I) y urea.

También se ha observado la ciclación intramolecular 5-*endo-dig* de β-cetoésteres con alquinos. Los grupos de Liang y Larock reportaron de manera independiente una ciclación catalizada por paladio, útil para la síntesis de indenos arilados altamente sustituidos **189** (Esquema 62).<sup>166</sup> El mecanismo propuesto por Larock consiste en los siguientes pasos clave: (a) generación de un carbanión por medio de una reacción ácido/base entre **188** y carbonato de potasio, (b) adición oxidativa del haluro de arilo al catalizador de Pd(0), (c) coordinación del intermediario de organopaladio (II) resultante con el alquino para formar el complejo ( $\eta^2$ -alquino)Pd(II) **191**, que permite la activación del triple enlace hacia el ataque nucleofílico, (d) adición nucleofílica intramolecular *anti* del carbanión sobre el alquino activado para formar el intermediario de paladio vinílico **192** y (e) la eliminación reductora para formar el producto de arilación y regenerar el catalizador de Pd (0).

<sup>164</sup> Kennedy-Smith, J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526–4527.

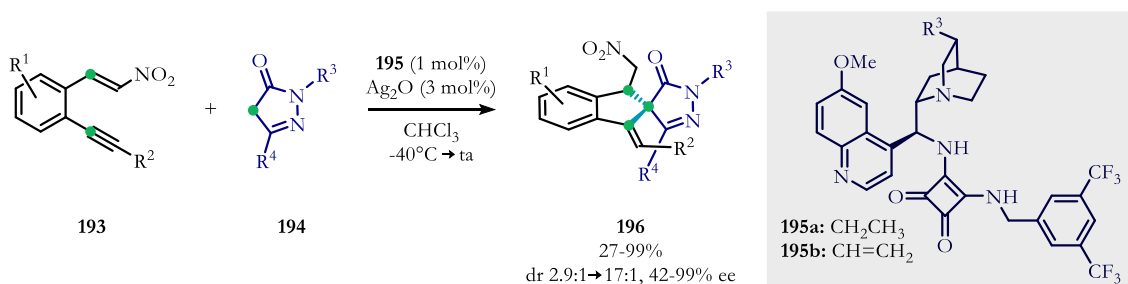
<sup>165</sup> Yang, T.; Ferrali, A.; Sladojevich, F.; Campbell, L.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9140–9141.

<sup>166</sup> a) Guo, L.-N.; Duan, X.-H.; Bi, H.-P.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3325–3327. b) Zhang, D.; Liu, Z.; Yum., E. K.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 251–262.



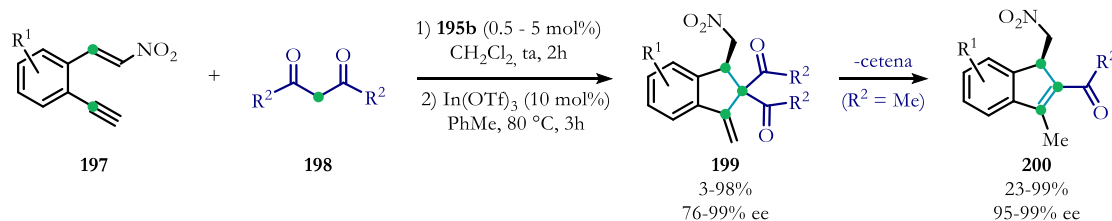
**Esquema 62.** Síntesis de indenos a través de carboanillación de alquinos catalizada por paladio.

Enders y su grupo de investigación publicaron la síntesis estereoselectiva de espiropirazonas mediante una reacción one-pot que involucra una adición asimétrica de Michael y una reacción formal de Conia-eno.<sup>167</sup> La adición de Michael entre el nitroalqueno **193** y la pirazolona **194** fue catalizada por la escuaramida bifuncional **195a** y la ciclación 5-*exo-dig* se logró mediante la activación del alquino con óxido de plata (Esquema 63).



**Esquema 63.** Síntesis asimétrica de espiropirazonas.

Bajo un esquema de reacción semejante, el mismo grupo reportó para la síntesis enantioselectiva de metilenindanos **199** y metilenindenos **200** a partir de 2-etinil- $\beta$ -nitroestirenos y compuestos 1,3-dicarbonílicos (Esquema 64).<sup>168</sup> La secuencia one-pot involucra una adición asimétrica de Michael y una reacción Conia-eno catalizada por triflato de indio (III). Dependiendo del compuesto dicarbonílico, la reacción puede detenerse en la formación del indano **199** (malonatos) o proseguir para generar el indeno **200** (dicetonas).



**Esquema 64.** Síntesis asimétrica de metilenindanos y metilenindenos.

<sup>167</sup> Hack, D.; Dürr, A. B.; Deckers, K.; Chauhan, P.; Schoenebeck, F.; Enders, D. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1797–1800.

<sup>168</sup> Philipps, A. R.; Blümel, M.; Dochain, S.; Hack, D.; Enders, D. *Synthesis.* **2017**, 49, 1538–1546.

## 1.2 REACTIVIDAD DE NITROCOMPUESTOS ALIFÁTICOS

En la década de los años cincuenta y principios de los sesenta, la investigación relacionada a la química del grupo nitro fue dirigida hacia la síntesis de compuestos que serían útiles como ingredientes en explosivos y propulsores. Posteriormente, el énfasis de la investigación se dirigió al uso de los nitrocompuestos como intermediarios reactivos en síntesis orgánica.<sup>169</sup>

El grupo nitro, que a menudo se describe como un "camaleón sintético",<sup>170</sup> sirve como precursor de diversas funcionalidades, tales como aminas, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, óxidos de nitrilo, entre otros. El grupo nitro también puede funcionar como un grupo saliente, y a menudo participa en reacciones de adición-eliminación. Además, el efecto activante del grupo nitro se ha empleado para llevar a cabo reacciones nitroaldólicas, adiciones de Michael y cicloadiciones (Figura 40).<sup>169</sup> Debido a los intereses de este capítulo, en esta sección solo se analizarán algunas reacciones que involucran adiciones nucleofílicas de nitronatos así como aquellas en las que el grupo nitro se comporte como un grupo saliente.

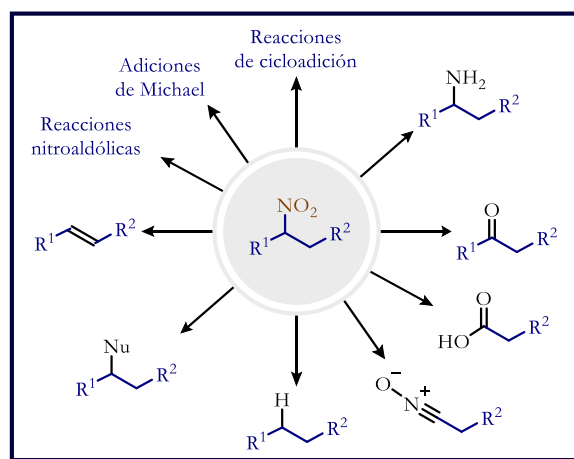


Figura 40. Reacciones típicas de nitrocompuestos alifáticos.

### 1.2.1 Adición nucleofílica de nitronatos

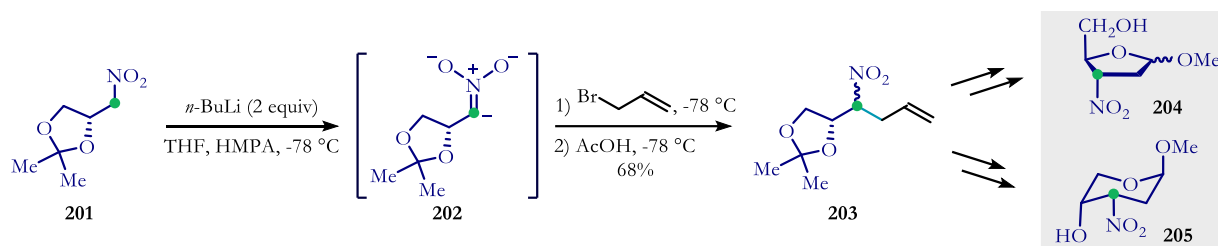
Debido al efecto mesomérico e inductivo, los hidrógenos situados en el carbono  $\alpha$  a un grupo nitro son mucho más ácidos que los hidrógenos ubicados en el carbono  $\alpha$  a un grupo carbonilo (los valores de  $pK_a$  en DMSO para el nitrometano y acetona son 17.2 y 26.5, respectivamente). Esto implica que bajo condiciones básicas los nitrocompuestos alifáticos pueden ser desprotonados para formar nitronatos, los cuales son sintéticamente útiles debido a su reactividad como nucleófilos. Por ejemplo, Mosher y colaboradores desarrollaron una estrategia para la síntesis enantioselectiva de metil-furanósidos **204** y metil-piranósidos **205** (Esquema 65).<sup>171</sup> El paso clave de este trabajo consistió en la formación del dianión **202** y su posterior alquilación con bromuro de alilo para dar el nitrocompuesto **203**. La formación del intermediario doblemente desprotonado es una técnica para dar predominantemente la C-alquilación sobre la O-alquilación.

<sup>169</sup> a) Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VHC, Weinheim, Germany, 2001. b) Halimehjani, A. Z.; Nambhothiri, I. N. N.; Hooshmand, S. E. *RSC Adv.* 2014, 4, 31261–31299. c) Hao, F.; Nishiwaki, N. *Molecules.* 2020, 25, 673–697.

<sup>170</sup> Calderari, G.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta.* 1985, 68, 1592–1604.

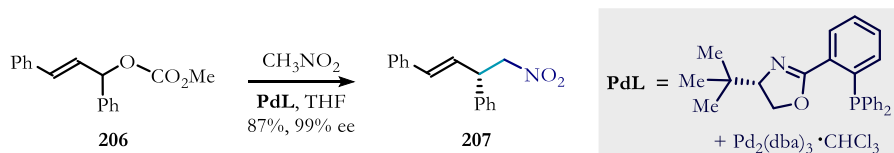
<sup>171</sup> Williams, T. M.; Mosher, H. S. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 6269–6272.





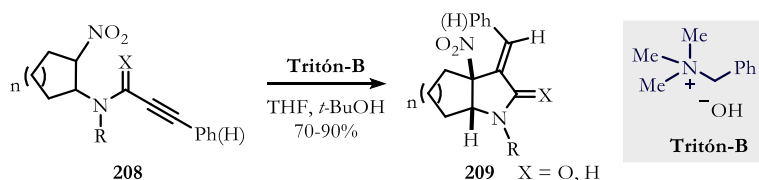
Esquema 65. Alquilación de nitronatos.

La reacción de Tsuji-Trost, también conocida como alquilación alílica catalizada por paladio, es una transformación de gran utilidad sintética debido a su capacidad para formar enlaces C-C. En esta reacción se emplea un sustrato con un grupo saliente en posición alílica y un nucleófilo. El grupo nitro puede formar parte en cualquiera de los dos reactivos, tanto como grupo saliente alílico (se ilustra en la siguiente sección) o como agente nucleofílico. Por ejemplo, el nitrometano actúa como nucleófilo en la sustitución alílica asimétrica del carbonato alílico **206**, la cual es catalizada por un complejo quiral de paladio (Esquema 66).<sup>172</sup>



Esquema 66. Adición nucleofílica asimétrica de nitrometano catalizada por paladio.

También se ha descrito la adición intramolecular de nitronatos sobre alquinos. Por ejemplo, la ciclación promovida por Tritón-B de **208** condujo a la formación de lactamas y pirrolidinas fusionadas **209** con buenos rendimientos (Esquema 67).<sup>173</sup> La reacción procedió tanto con alquinos internos como con alquinos terminales.



Esquema 67. Adición intramolecular de nitronatos a alquinos promovida por Tritón-B.

## 1.2.2 El nitro como grupo saliente

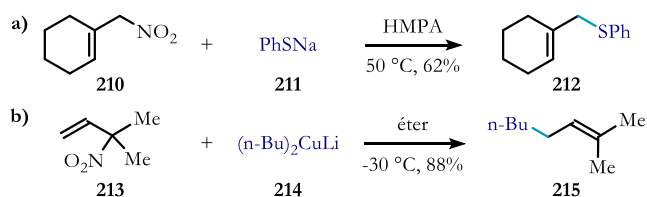
Los grupos nitro alifáticos pueden ser desplazados por varios nucleófilos mediante reacciones de sustitución o a través de reacciones catalizadas por paladio de compuestos nitroalílicos. Sin embargo, los nitroalcanos simples como nitroetano, 1-nitropropano o 2-nitropropano generalmente no son buenos electrófilos para las reacciones de sustitución nucleofílica.<sup>174</sup> En contraste, los grupos nitro situados en posiciones alílicas son fácilmente desplazados por iones tiolato (Esquema 68a) o dialquilocupratos de litio (Esquema 68b).<sup>175</sup>

<sup>172</sup> Rieck, H.; Helmchen. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2687–2689.

<sup>173</sup> Patra, R.; Maiti, S. B.; Chatterjee, A. Chakravarty, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1363–1366.

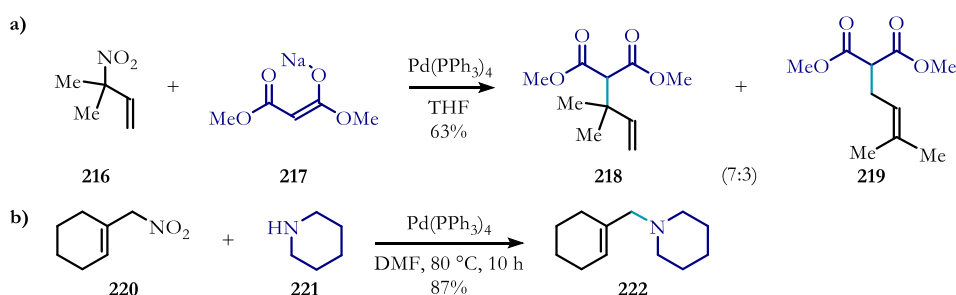
<sup>174</sup> Benn, M.; Meesters, A. C. M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 597–598.

<sup>175</sup> a) Ono, N.; Hamamoto, I.; Yanai, T.; Kaji, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 523–524. b) Ono, N.; Hamamoto, I.; Kaji, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 274–275.



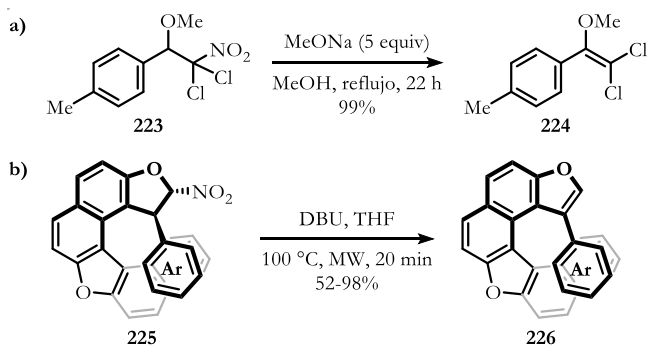
**Esquema 68.** Sustitución nucleofílica sobre compuestos nitroalílicos.

Tamura y Ono reportaron una reacción en la cual los compuestos nitroalílicos experimentaron la sustitución del grupo nitro por varios nucleófilos en presencia de un catalizador de paladio.<sup>176</sup> En esta transformación, la cual es una variante de la reacción de Tsuji-Trost, pueden emplearse varios nucleófilos centrados en carbono, azufre, nitrógeno y fósforo. En el Esquema 69 se muestran un par de ejemplos de esta reacción, en los cuales se emplean enolatos de malonato y piperidina como nucleófilos en la sustitución nitroalílica.



**Esquema 69.** Sustitución del grupo nitro catalizada por paladio.

Así mismo, la eliminación del grupo nitro proporciona una estrategia útil para la formación de enlaces dobles.<sup>169,177</sup> Por ejemplo, el nitrocompuesto **223** experimentó la eliminación de ácido nitroso tras el tratamiento con metóxido de sodio para proporcionar 1,2-dicloro-2-metoxieteno **224** (Esquema 70a).<sup>178</sup> Un protocolo similar fue empleado en la síntesis de dioxa[6]helicenos **226** configuracionalmente estables, en este caso la aromatización del sistema es la fuerza motriz de la reacción (Esquema 70b).<sup>179</sup>



**Esquema 70.** Eliminación del grupo nitro promovida por base.

<sup>176</sup> a) Tamura, R.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3727–3729. b) Tamura, R.; Kai, Y.; Kakihana, M.; Hayashi, K.; Tsuji, M.; Nakamura, T.; Oda, D. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4375–4385. c) Ono, N.; Hamamoto, I.; Kaji, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 821–822. d) Ono, N.; Hamamoto, I.; Kaji, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1439–1443.

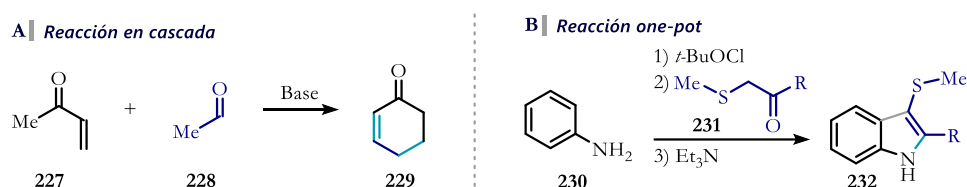
<sup>177</sup> a) Tamura, R.; Kamimura, A.; Ono, N. *Synthesis*, **1991**, 423–434. b) Asahara, H.; Sofue, A.; Kuroda, Y.; Nishiwaki, N. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 13691–13699. c) Chiurchiù, E.; Xhafa, S.; Ballini, R.; Maestri, G.; Palmieri, A. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 4680–4686.

<sup>178</sup> Hao, F.; Yokoyama, S.; Nishiwaki, N. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 2768–2775.

<sup>179</sup> Liu, P.; Bao, X.; Naubron, J.-V.; Chentouf, S.; Humbel, S.; Rodríguez, J.; Bonne, D., *et. al. J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 16199–16204.

### 1.3 REACCIONES EN CASCADA

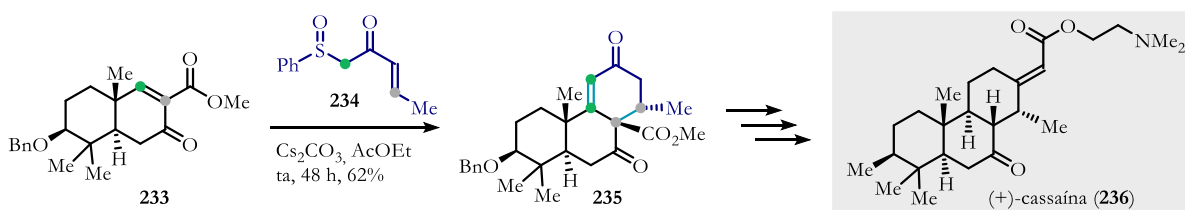
La síntesis orgánica moderna exige una alta eficiencia que minimice los pasos sintéticos y maximice la complejidad estructural.<sup>180</sup> Una **reacción en cascada** puede conducir a un aumento de la complejidad molecular al combinar una serie de reacciones en una operación sintética. Este proceso comprende al menos dos reacciones consecutivas de tal manera que cada reacción posterior se produce solo en virtud de la funcionalidad establecida por la formación o fragmentación de enlaces en el paso anterior (Esquema 71a).<sup>181a</sup> En las reacciones en cascada no se requiere el aislamiento de intermediarios, ya que cada reacción que compone la secuencia ocurre de manera espontánea.<sup>181</sup> Los protocolos **one-pot**, también llevan a cabo al menos dos reacciones consecutivas sin aislamiento de intermediarios, pero no excluye la adición de nuevos reactivos o el cambio de condiciones después de la primera reacción (Esquema 71b).<sup>182</sup> Por lo tanto, cualquier reacción en cascada también es un procedimiento one-pot, mientras que lo opuesto no lo es.



**Esquema 71.** Ejemplos de reacciones en cascada y one-pot.

La propia naturaleza de las reacciones en cascada, que a menudo implican muchos pasos distintos, puede dificultar su clasificación. Nicolaou agrupa las cascadas como nucleofílicas/electrofílicas, radicalarias, pericíclicas o catalizadas por metales de transición.<sup>183</sup> Una subcategoría está constituida por las cascadas organocatalíticas, en las que la reacción es impulsada por un catalizador orgánico. Sin embargo, esta clasificación es bastante arbitraria, sobre todo en cascadas que presentan más de un tipo de reacción.

Un ejemplo de una cascada nucleofílica fue empleado en la síntesis del anillo C de la (+)-cassaína (Esquema 72).<sup>184</sup> Dicha estrategia consistió en la ciclación mediada por carbonato de cesio del compuesto dicarbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **233** y 1-fenil-sulfinil-3-pent-2-ona (**234**) para dar el triciclo **235** diastereoméricamente puro.



**Esquema 72.** Aplicación de una cascada nucleofílica en la síntesis total de la (+)-cassaína.

Gao y Wu encontraron que bajo condiciones básicas el compuesto **237** y el indol se someten a una reacción de adición/ciclación en cascada para dar los derivados cíclicos **239** (Esquema 73).<sup>185</sup> La reacción inicia con la

<sup>180</sup> a) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 195–206. b) Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 137–166.

<sup>181</sup> a) Tietze, I.F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 131–163. b) Padwa, A.; Bur, S.K. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 5341–5378.

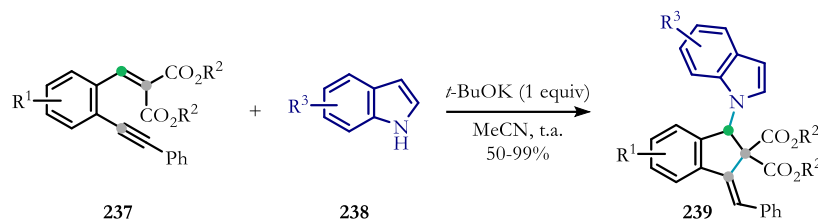
<sup>182</sup> Hayashi, Y. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 866–880.

<sup>183</sup> Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7134–7186.

<sup>184</sup> Ravindar, K.; Caron, Y.-P.; Deslongchamps, P. *Org. Lett.* **2013**, 15, 6270–6273.

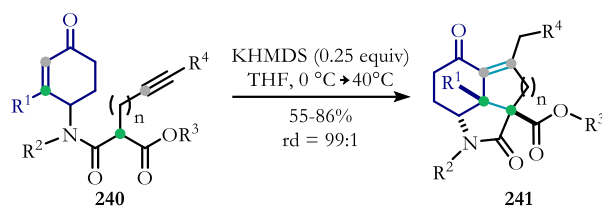
<sup>185</sup> Gao, K.; Wu, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2251–2254.

desprotonación del indol con terbutóxido de potasio, el anión resultante se incorpora al alquinilbencilideno **237** por medio de una adición de Michael. Finalmente, el anión malonato que se formó en el paso anterior cicla sobre el alquino para dar el indeno **239**.



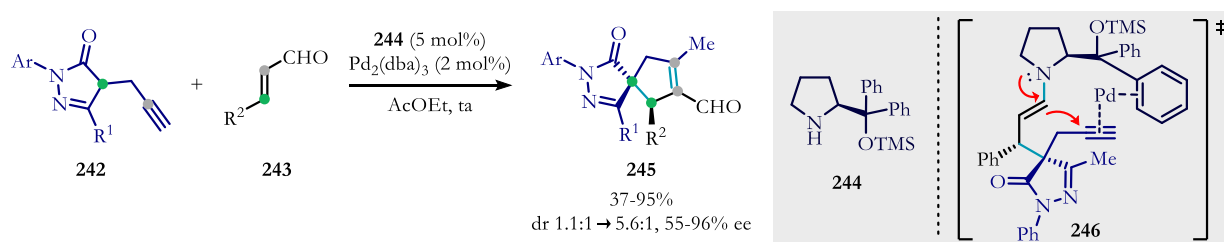
**Esquema 73.** Síntesis de indenos por medio de una cascada iónica.

De manera similar, Dixon y colaboradores reportaron una cascada que implica una adición de Michael intramolecular seguida de una carbociclación sobre un alquino terminal.<sup>186</sup> En este caso particular, la ciclación intramolecular del compuesto **240** es promovida por una cantidad subestequiométrica de KHMDS y permite la obtención de estructuras tricíclicas funcionalmente densas y estereoquímicamente definidas (Esquema 74).



**Esquema 74.** Reacción de adición/ciclación en cascada mediada por base. KHMDS = bis(trimetilsilil)amida de potasio.

Recientemente, Veseleý y colaboradores presentaron la síntesis estereoselectiva de espiropirazonas **245** empleando pirazonas sustituidas con propargilo **242** y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados **243** (Esquema 75).<sup>187</sup> Esta estrategia sintética utiliza el catalizador de Jørgensen-Hayashi **244** y un complejo de paladio para promover una reacción en cascada Michael/Conia-eno bajo catálisis sinérgica. Un estudio detallado del mecanismo de reacción demostró que los grupos fenilo del organocatalizador cambian de función durante la reacción. En la adición de Michael, este grupo desempeña su papel comúnmente asumido de grupo voluminoso que bloquea una cara proquiral de la olefina. Más adelante, en la reacción de Conia-eno, el mismo grupo actúa como grupo director mediante interacciones  $\pi$ -Pd y (**246**).

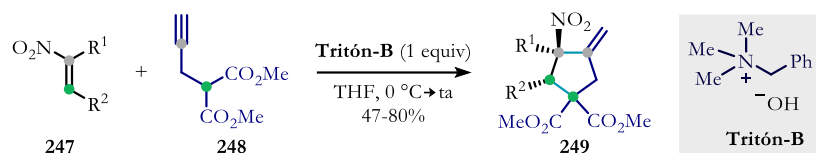


**Esquema 75.** Síntesis asimétrica de espiropirazonas mediante una cascada bajo catálisis sinérgica.

<sup>186</sup> Kourra, C.; Klotter, F.; Sladojevichy, F.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1016–1019.

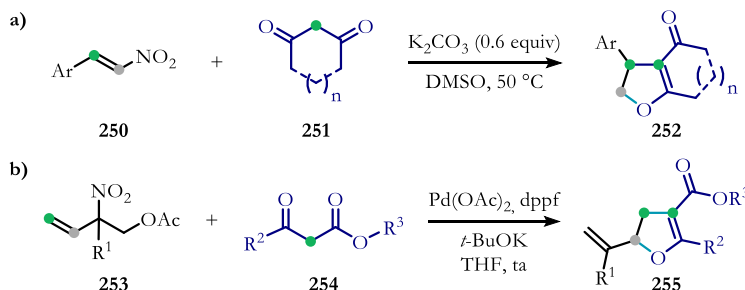
<sup>187</sup> Putatunda, S.; Alegre-Requena, J. V.; Meazza, M.; Franc, M.; Rohal'ová, D.; Vemuri, P.; Cisařová, I.; Herrera, R. P.; Rios, R.; Veselý, J. *Chem. Sci.* **2019**, 10, 4107–4115.

Una síntesis diastereoselectiva de 1-nitro 2-metilenciclopentanos **249** se consiguió mediante la anillación [3+2] de diversos nitroalquenos **247** y dimetilpropargilmalonato **248** (Esquema 76).<sup>188</sup> El proceso inicia con la formación del anión malonato, el cual se adiciona nucleofílicamente sobre el nitroalqueno. El nitronato resultante lleva a cabo una ciclación 5-*exo-dig* para dar el producto final. El uso de nitroalquenos acíclicos o cíclicos permitió la obtención de los productos mono- y bicíclicos, respectivamente, con rendimientos que van de moderados a buenos con una selectividad a favor de los diastéromeros *cis*.



Esquema 76. Síntesis diastereoselectiva de nitrometilenciclopentanos.

Las propiedades del grupo nitro como grupo saliente también han sido aprovechadas en las reacciones en cascada. Por ejemplo, de manera independiente Yu y Kamimura desarrollaron un protocolo para la síntesis de dihidrofuranos sustituidos mediante una reacción en cascada.<sup>189</sup> La primera ruta consistió en hacer reaccionar  $\beta$ -nitroestirenos con compuestos dicarbónicos **251** en presencia de carbonato de potasio, para dar dihidrofuranos 2,3,4-trisustituidos **252** (Esquema 77a). Esta cascada se basa en la adición de Michael de compuestos 1,3-dicarbónicos, seguida de la ciclación intramolecular y el desplazamiento del grupo nitro. El segundo caso consistió en una reacción de compuestos nitroalílicos **253** con  $\beta$ -cetoesteres **254**, la cual es promovida por un catalizador de paladio y *ter*-butóxido de potasio (Esquema 77b). En esta reacción los compuestos nitroalílicos experimentaron una doble sustitución alílica, primero desplazando al grupo nitro y después al acetato, para formar los dihidrofuranos 2,3,5-trisustituidos **255**.



Esquema 77. Síntesis de dihidrofuranos mediante reacciones en cascada. dppf = 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno

#### 1.4 IMPORTANCIA DE LOS NUCLEOS DE INDANO/INDENO Y DIHIDROFURANO

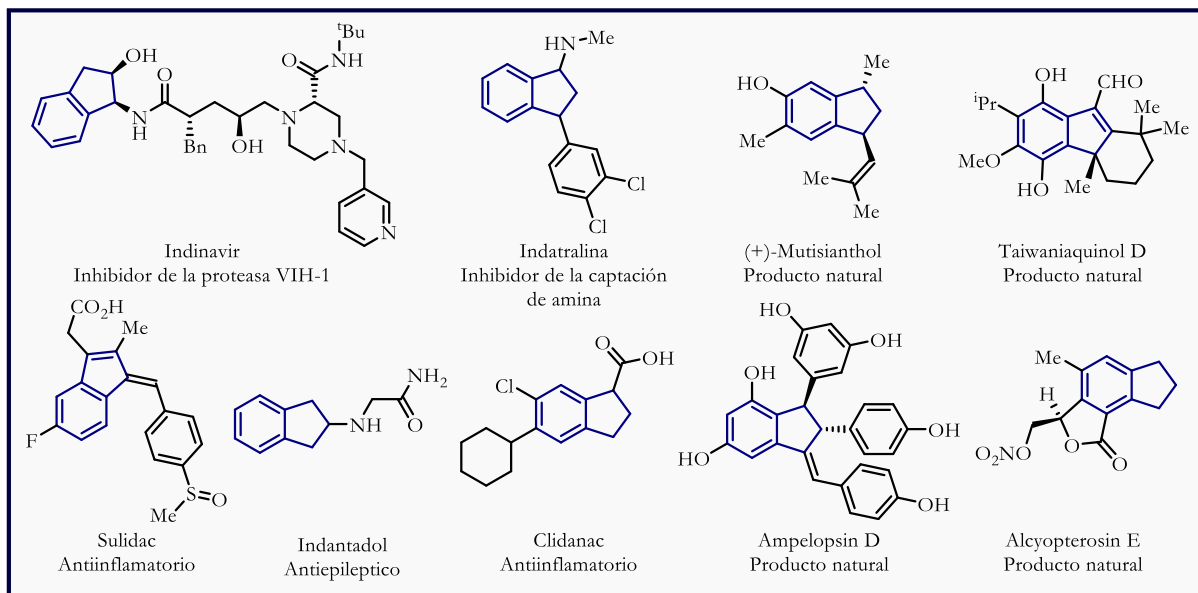
Los indanos e indenos (ciclopentanos o ciclopentenos fusionados a benceno) se encuentran entre los carbocíclidos más importantes. Su presencia destaca principalmente en la química farmacéutica, así como en diversos productos naturales de relevancia biológica.<sup>190</sup> Hay numerosos ejemplos de moléculas que tienen un

<sup>188</sup> Guillaume, M.; Dumez, E.; Rodríguez, J.; Dulcère, J.-P. *Synlett*. **2002**, 1883–1885.

<sup>189</sup> a) Wu, M.-Y.; Wang, M.-Q.; Li, K.; Feng, X.-W.; He, T.; Wang, N.; Yu, X.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 679–683. b) Nakano, T.; Miyazaki, K.; Kamimura, A. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8103–8109.

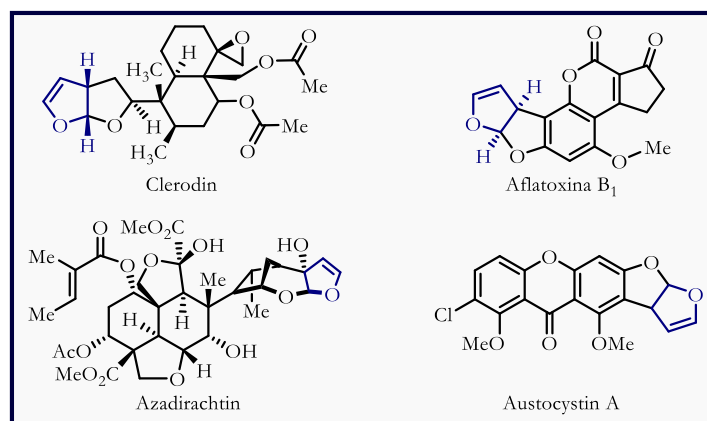
<sup>190</sup> a) Daum, S.; Erdmann, F.; Fischer, G.; Frank, W.; Braun, M. *et. al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7454–74. b) Sharma, M.; Ray, S.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 2092–2102. c) Norrgård, M. A.; Mannervik, B. *J. Mol. Biol.* **2011**, 412, 111–120. d) Dutt, R.; Madan, A. K. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 3213–32. e) Snyder, S. A.; Brill, Z. G. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5524–5527. f) Banothu, J.; Basavoju, S.; Bavantula, R. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, 52, 853–860. g) Vilums, M.; Heuberger, J.; Heitman, L. H.; Ijzerman, A. P. *Med. Res. Rev.* **2015**, 35, 1097–1126.

amplio abanico de bioactividades (Figura 41). Los derivados de indeno e indano también encuentran aplicación en la ciencia de los materiales.<sup>191</sup>



**Figura 41.** Presencia del indano e indeno en productos farmacéuticos y naturales.

Otra estructura presente en varios productos naturales biológicamente activos es el 2,3-dihidrofurano (Figura 42). Debido a la naturaleza nucleofílica del doble enlace, estos intermediarios son sintéticamente útiles en la preparación de moléculas de mayor complejidad estructural.<sup>192</sup>



**Figura 42.** Presencia del esqueleto 2,3-dihidrofurano en productos naturales.

h) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Veltri, L. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5056–5094. i) Ahmed, N. *Studies in Natural Products Chemistry*. **2016**, *51*, 383–434. j) Borie, C.; Ackermann, L.; Nechab, M. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1368–1386.

<sup>191</sup> a) He, Y.; Chen, H.-Y.; Hou, J. Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1377–1382. b) Seyler, H.; Wong, W. W. H.; Jones, D. J.; Holmes, A. B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3551–3556. c) Diesendruck, C.E.; Steinberg, B.D.; Sugai, N.; Moore, J. S. *et. al. J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12446–12449. d) Morales, A. R.; Frazer, A.; Woodward, A. W.; Belfield, K. D. *et. al. J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1014–1025.

<sup>192</sup> a) Dean, F. M.; Katri, A. R.; *Adv. Heterocycl. Chem.* **1982**, *30*, 167–238. b) Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795–819. c) Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 217–241. d) Merritt, A. T.; Ley, S. B. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 243–287. e) Faul, M. M.; Huff, B. E. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407–2474. f) Elliott, M. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2002**, 2301–2323. g) Garzino, F.; Méou, A.; Brun, P. *Synthesis*. **2003**, 598–602. h) Hou, X.-L.; Yang, Z.; Yeung, K.-S. Wong, H. N. C. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2005**, *17*, 142–171. i) Kilroy, T. G.; O’Sullivan, T. P.; Guiry, P. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4929–4949. j) Pettigrew, J. D.; Wilson, P. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1427–1429.

## 2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

### 2.1 HIPÓTESIS

La adición intramolecular de nucleófilos centrados en carbono a alquinos activados por complejos de paladio permite la construcción de carbociclos. Por lo tanto, un aducto de Michael sustituido con un grupo alquino podría llevar a cabo una reacción en cascada para formar compuestos policíclicos que contienen en su estructura carbociclos de cinco miembros.

### 2.2 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la reactividad de aductos de Michael con sustituyentes alquino y su posible utilidad sintética en reacciones en cascada para la obtención de moléculas policíclicas altamente funcionalizadas.

#### 2.2.1 Objetivos particulares

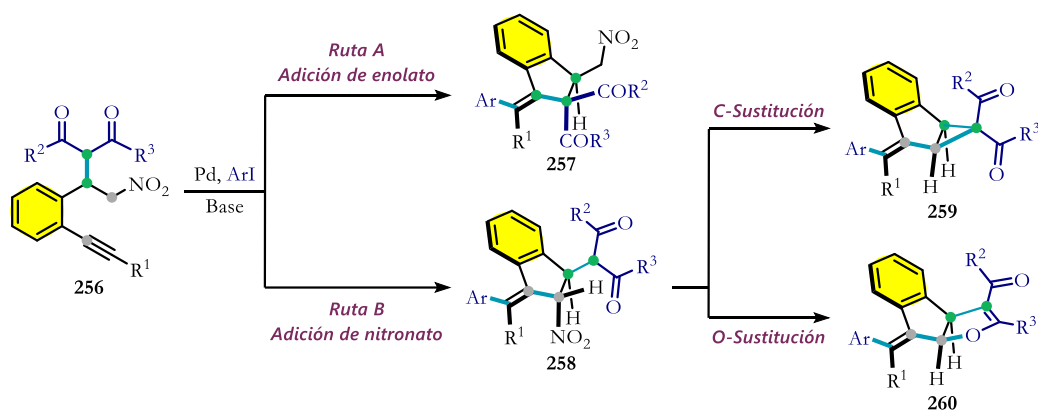
- Sintetizar *o*-alquínil- $\beta$ -nitroestirenos.
- Sintetizar aductos de Michael con sustituyentes alquino y evaluar su posible aplicación en una reacción en cascada para la obtención de indenos fusionados.
- Explorar el alcance de la reacción en cascada.
- Mediante la aplicación del organocatalizador bifuncional **80a**, evaluar la posibilidad de desarrollar una versión asimétrica de la reacción en cascada.

### 3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1 PROPUESTA SINTÉTICA

En los antecedentes de este capítulo se mostró la importancia de las reacciones en cascada como un medio para acceder a moléculas de considerable complejidad estructural. Adicionalmente, se analizó la reactividad de ciertas especies que podrían ser empleadas en el diseño de una cascada iónica, las cuales se pueden resumir en: (a) los nitroalquenos al ser especies deficientes de electrones experimentan reacciones de adición conjugada, además, el curso estereoquímico de esta reacción se puede controlar por medio de organocatálisis bifuncional. (b) los compuestos 1,3-dicarbonílicos y los nitrocompuestos alifáticos pueden ser desprotonados por la acción de una base para formar enolatos y nitronatos, respectivamente, estos intermediarios son sintéticamente útiles por su reactividad nucleofílica; (c) debido a la densidad electrónica que poseen los alquinos, estos se comportan como nucleófilos, sin embargo, bajo las condiciones adecuadas esta reactividad puede revertirse y entonces los nucleófilos pueden adicionarse sobre este tipo de sistemas; (d) el comportamiento del nitro como grupo saliente (especialmente en posiciones alílicas), permite llevar a cabo reacciones de sustitución sobre el carbono en la posición  $\alpha$  al grupo nitro.

Las observaciones anteriores nos motivaron a desarrollar una reacción en cascada que permita la construcción de moléculas policíclicas empleando aductos de Michael como precursores. Inspirados en los trabajos previos de Liang y Larock (ver Esquema 62),<sup>166</sup> propusimos evaluar la reactividad del aducto **256** bajo las condiciones mostradas en el Esquema 78.



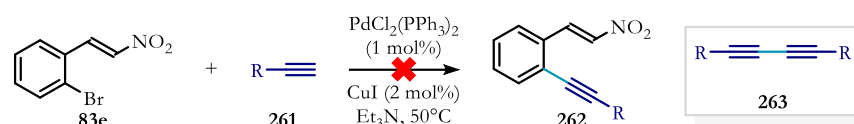
**Esquema 78.** Propuesta sintética para la obtención de indenos mediante una reacción en cascada.

Primero, una adición oxidativa por parte del haluro de arilo al catalizador de paladio formaría la especie encargada de activar el alquino. Posteriormente se llevaría a cabo una desprotonación, la cual podría ocurrir en dos sitios de la molécula y formaría un enolato o un nitronato. En la ruta A, el enolato se adicionaría nucleofílicamente al complejo activado y tras una eliminación reductiva se llevaría a cabo una arilación para formar el indeno **257** (para más detalles mecanísticos ver Esquema 62). Por otra parte, en la ruta B, el nitronato se adicionaría de manera semejante al alquino activado para formar el compuesto nitroalílico **258**. En este compuesto, el comportamiento del nitro como grupo saliente podría ser aprovechado para llevar a cabo una C-sustitución o una O-sustitución nucleofílica intramolecular (vía  $S_N2$  o Tsuji-Trost) y formar los triciclos **259** o **260**, respectivamente.



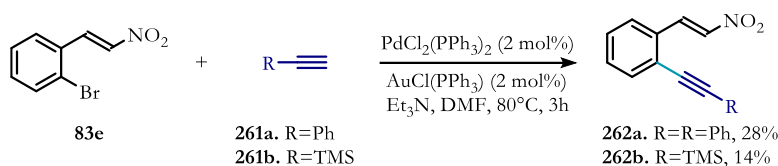
### 3.2 SÍNTESIS DE 2-ALQUINIL- $\beta$ -NITROESTIRENOS

Primero se llevó a cabo la síntesis de los aceptores de Michael que serán empleados en el desarrollo de la reacción en cascada. Como primera opción se planeó hacer un acoplamiento de Sonogashira entre el 2-bromonitroestireno **83e** y el acetileno **261**; sin embargo, únicamente se obtuvo el producto de homoacoplamiento **263** (Acoplamiento de Glaser, Esquema 79). El mismo producto se obtuvo al emplear diisopropilamina como base y tolueno como disolvente a 80°C.



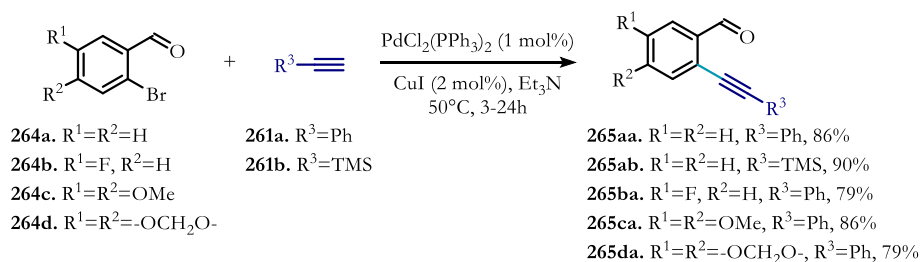
**Esquema 79.** Propuesta sintética para la obtención de 2-alquinil- $\beta$ -nitroestirenos. R = Ph, TMS

En 2013 Sarkar y Panda<sup>193</sup> demostraron que la sustitución del cocatalizador de cobre (I) por oro catiónico (I) promueve eficazmente el acoplamiento de Sonogashira y además disminuye considerablemente el homoacoplamiento. Bajo estas condiciones se consiguió acceder al producto de acoplamiento entre **83e** y los alquinos **261**, sin embargo, los rendimientos en ambos casos fueron inferiores al 30% (Esquema 80).



**Esquema 80.** Acoplamiento de Sonogashira catalizado por Pd(II) y Au(I).

Debido a que el acoplamiento directo sobre el nitroalqueno **83e** no fue eficiente se planeó una nueva ruta sintética. Esta consistió en realizar primero el acoplamiento cruzado y posteriormente formar los nitroalquenos correspondientes. Para tal efecto, el 2-bromobenzaldehído y sus derivados se emplearon como materia de partida (Esquema 81). Primero, se llevó a cabo un acoplamiento de Sonogashira entre **264** y el alquino respectivo, proporcionando los 2-alquinil benzaldehídos en buenos rendimientos.<sup>194</sup>



**Esquema 81.** Síntesis de 2-alquinilbenzaldehídos.

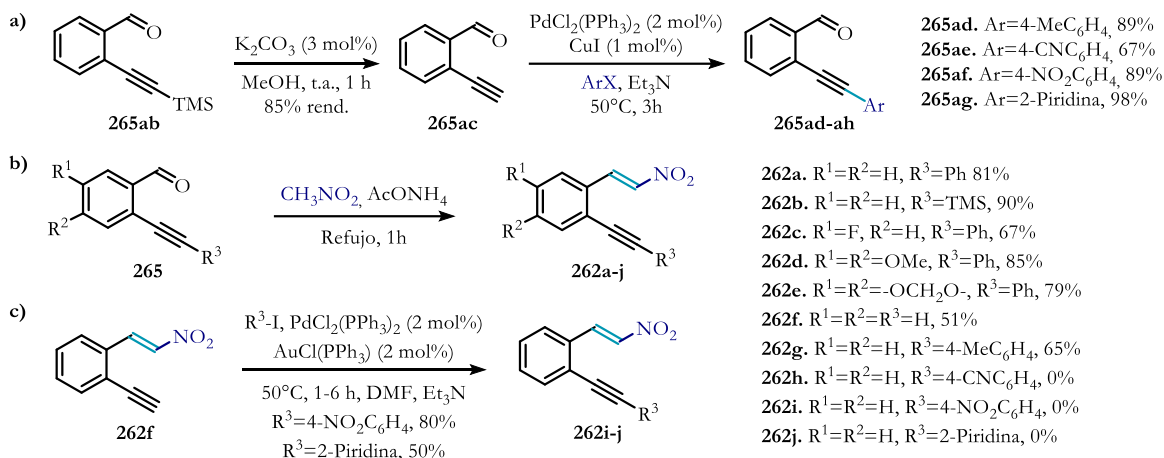
Para obtener alquinos de diferente naturaleza electrónica, se removió el grupo TMS<sup>195</sup> del compuesto **265ab** y posteriormente se realizó otra reacción de Sonogashira para producir los derivados **265ad-ag** (Esquema 82a). La reacción de condensación con nitrometano de los aldehídos obtenidos proporcionó los nitroalquenos

<sup>193</sup> Panda, B.; Sarkar, T. K. *Synthesis*. **2013**, 45, 817–829.

<sup>194</sup> Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 86–94.

<sup>195</sup> Pagire, S. K.; Kreitmeyer, P.; Reiser, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 10928–10932.

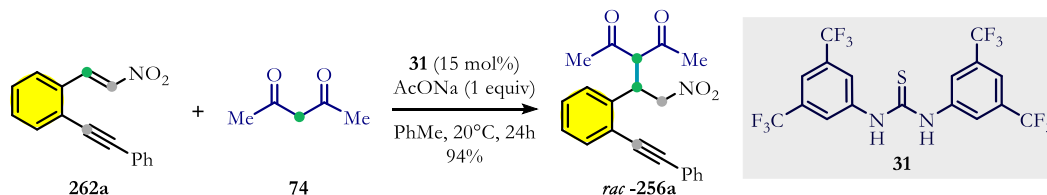
correspondientes en buenos rendimientos para **262a-g** (Esquema 82b).<sup>196</sup> Sin embargo, la presencia de grupos electroattractores condujo a la descomposición de la materia prima (**262h-j**). La síntesis de estos compuestos se realizó por medio del acoplamiento Sonogashira entre el alquino terminal **262f** y los correspondientes yoduros de arilo (Esquema 82c). En este caso, la reacción procedió con buenos rendimientos debido a que los yoduros de arilo deficientes de electrones facilitan la adición oxidativa sobre el complejo de paladio.<sup>197</sup>



**Esquema 82.** Síntesis de 2-ariletinil- $\beta$ -nitroestirenos a) Síntesis de 2-ariletinilbenzaldehydos; X = Br, I. b) Condensación de Henry. c) Acoplamiento Sonogashira del alquino **262f**.

### 3.3 DESARROLLO DE LA REACCIÓN EN CASCADA

Para poder evaluar la propuesta sintética mostrada en el Esquema 78, primero se efectuó la síntesis del compuesto racémico **rac-256a**. Para ello se realizó una adición de Michael entre el nitroalqueno **262a** y 2,4-pentanodiona, esta reacción fue promovida por acetato de sodio y por la tiourea de Schreiner **31** (Esquema 83).



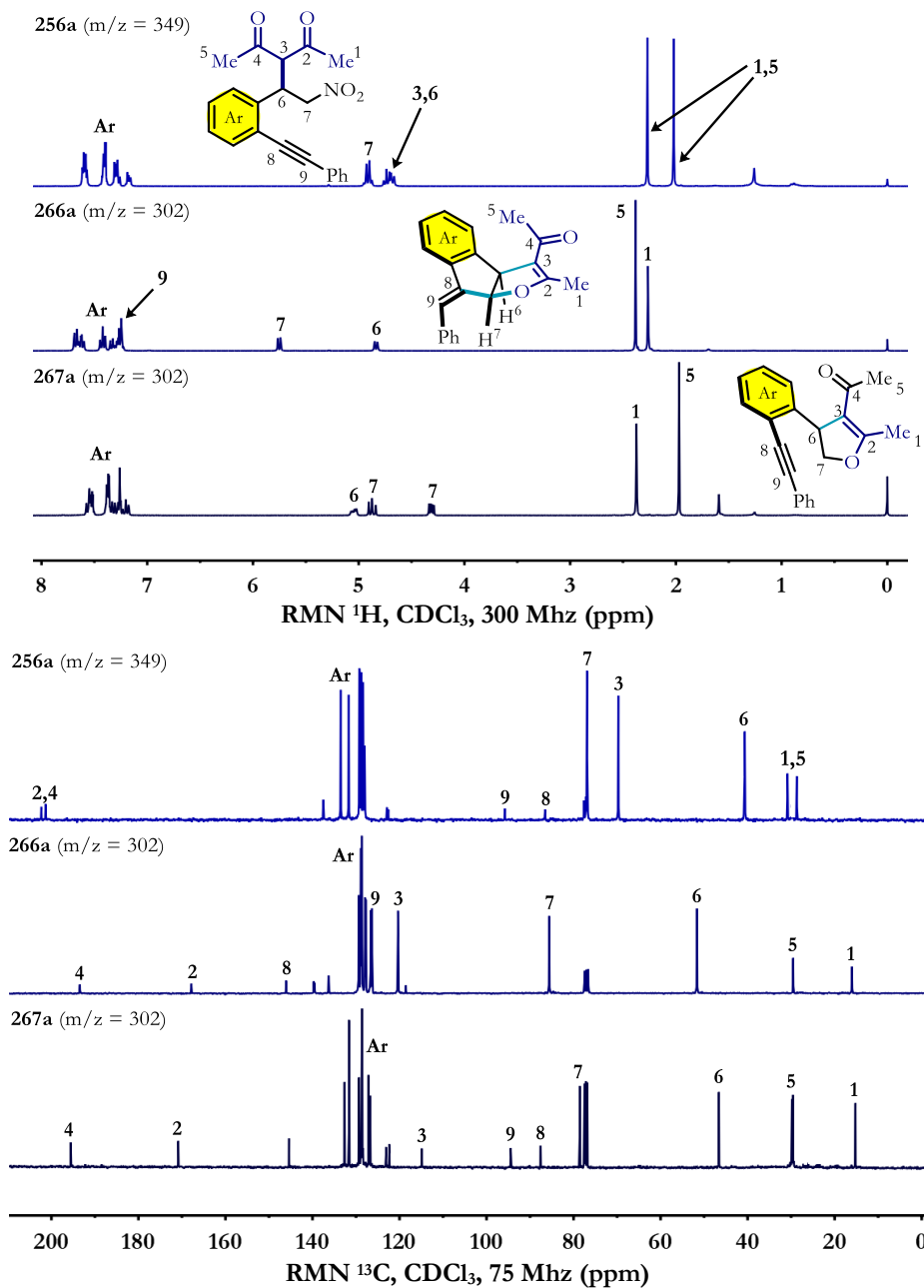
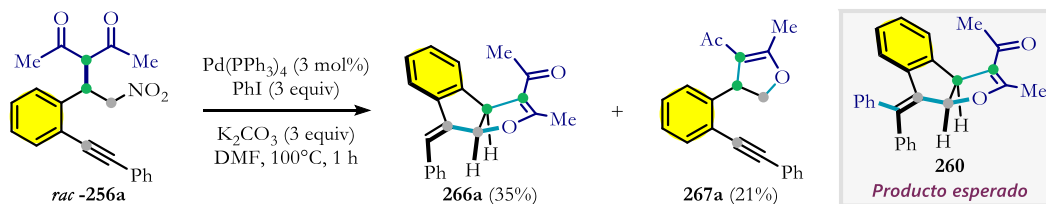
**Esquema 83.** Síntesis de aductos Michael con sustituyentes tipo arilalquinos.

La activación del aducto **256a** con un catalizador de paladio y una base condujo a la formación de los dihidrofuranos **266a** y **267a** (Esquema 84). Los datos espectroscópicos evidenciaron la ausencia de un grupo fenilo adicional en ambos productos, lo cual sugiere que no se llevó a cabo el proceso de adición oxidativa sobre el catalizador de paladio. Además, la espectrometría de masas mostró el mismo ion molecular (M<sup>+</sup>) m/z 302 para ambos compuestos, lo que indica de hecho la pérdida de 47 unidades de masa (HNO<sub>2</sub>) con respecto al material de partida. Por otra parte, la desimetrización de las señales correspondientes a los metilos en RMN <sup>1</sup>H de ambos productos, así como la ausencia de una señal en la región de carbonilos en RMN <sup>13</sup>C revelaron la transformación de uno de los grupos acetilo al núcleo de dihidrofurano (Figura 43). Al mismo tiempo se

<sup>196</sup> He, F.; Bo, Y.; Altom, J. D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6771–6772.

<sup>197</sup> a) Amatore, C.; Pfluger, F. *Organometallics*. **1990**, 9, 2276–2282. b) Blakemore, D.; Doyle, P.; Fobian, Y. *Synthetic Methods in Drug Discovery: Volume 1*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, U.K., **2016**; p. 3.

determinó que el alquino aún formaba parte de la estructura de **267a** debido a las señales características para este grupo en RMN  $^{13}\text{C}$ .



El espectro de RMN  $^1\text{H}$  del indeno fusionado **266a** muestra que el metilo en la posición 1 corresponde a una señal doble en  $\delta = 2.27$  ppm con una constante  $^3J = 0.9$  Hz debido al acoplamiento homoalílico con el hidrógeno en 6. El metilo 5 aparece como un sigulete en  $\delta = 2.39$  ppm. Los protones 6 y 7 corresponden a las señales cuyo desplazamiento químico fue de 4.84 (d) y 5.76 (dd) ppm, respectivamente, con una constante de acoplamiento para ambos de  $^3J = 8.1$  Hz. Adicionalmente, el hidrógeno en la posición 7 reveló una constante  $^4J = 1.3$  Hz a causa del acoplamiento alílico con el protón 9, este último aparece como una señal ancha en 7.25 ppm. Los nueve protones aromáticos se encuentran como multipletes entre 7.26 y 7.70 ppm. Es necesario mencionar que además de los acoplamientos homonucleares H-H a tres enlaces de distancia (7-6), por medio de un experimento COSY también se pudieron identificar los acoplamientos alílicos (7-9) y homoalílicos (1-6) a cuatro y cinco enlaces de distancia, respectivamente (Figura 44).

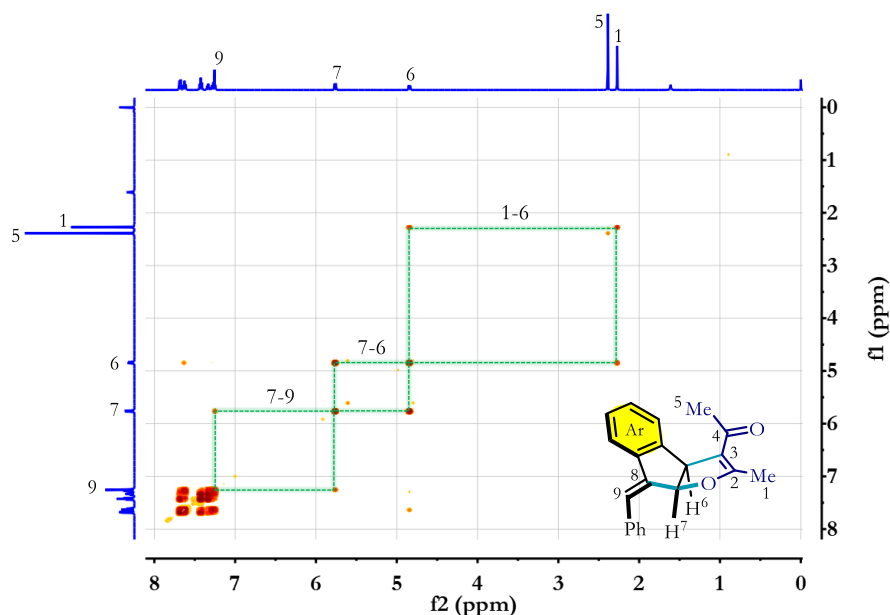


Figura 44. Espectro bidimensional COSY del compuesto **2666a**.

Adicionalmente, se logró obtener un monocristal del compuesto **266a**, por lo que su estructura fue verificada por difracción de Rayos X (Figura 45). El análisis cristalográfico confirmó la presencia del alqueno exocíclico ( $d_{\text{C}(8),\text{C}(9)} = 1.35$  Å), pero además mostró que el sustituyente aromático se encuentra en la misma dirección que el núcleo dihidrofurano (ángulo diedro  $\text{C}_{(\text{fpso})}-\text{C}_{(9)}-\text{C}_{(8)}-\text{C}_{(7)} = 3.60^\circ$ ), por lo que la olefina presenta una geometría *Z*. Asimismo, se observó que los hidrógeno  $\text{H}^6$  y  $\text{H}^7$  se encuentran en posición *syn*-periplanar (ángulo diedro  $\text{H}_{(6)}-\text{C}_{(6)}-\text{C}_{(7)}-\text{H}_{(7)} = 9.79^\circ$ ) debido a la fusión *cis* entre los anillos de indeno y de dihidrofurano.

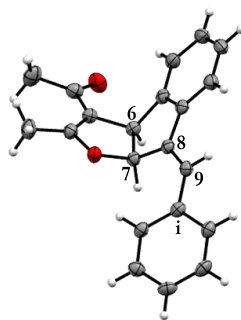
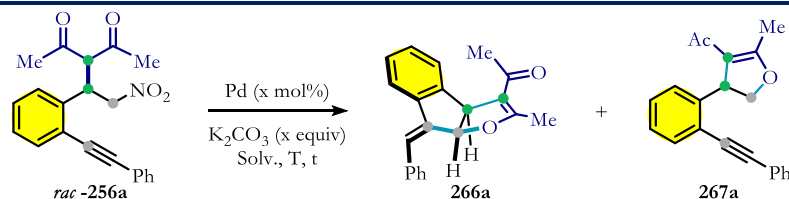


Figura 45. Estructura cristalográfica del compuesto **266a** obtenida por difracción de Rayos X.

Por otro lado, en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del alquino **267a** se observa que el metilo en la posición 5 aparece como un singulete a 1.97 ppm, mientras que el metilo 1 lo hace como una señal doble a 2.37 ppm con una constante  $^5J = 1.1$  Hz debido al acoplamiento homoaalíico con el metino 6. Los dos hidrógenos diastereotópicos del metileno 7 se presentan como dos dobles de dobles a 4.31 y 4.87 ppm con una constante de acoplamiento geminal de  $^2J = 9.2$  Hz. Debido al acoplamiento vecinal entre los hidrógenos anteriores con el protón en la posición 6, este último aparece como una señal doble de dobles a 5.05 ppm ( $^3J = 5.0$  y 10.5 Hz). Entre 7.16 y 7.60 ppm se hacen presentes los multipletes correspondientes a los nueve hidrógenos aromáticos. Las señales en 87.46 y 94.36 ppm en RMN  $^{13}\text{C}$  son características de los alquinos, por lo que fueron asignadas a los carbonos 8 y 9, respectivamente.

Una vez identificados y caracterizados los productos, se procedió a encontrar las condiciones óptimas de la reacción en cascada para dar el indeno fusionado **266a** (Tabla 13). Dado que después de la reacción no se llevó a cabo la arilación del alqueno exocíclico, lo primero que se evaluó fue la ausencia de yodobenceno (Exp. 1), dando los derivados de dihidrofurano con un rendimiento comparable al obtenido anteriormente. Sorprendentemente, al bajar la temperatura de reacción a 20 °C aumentó significativamente el rendimiento (Exp. 2); sin embargo, al bajarla a 0 °C lo disminuyó (Exp. 3). El uso de disolventes menos polares como THF o tolueno abate por completo la reacción (Exp. 4 y 5) y el uso de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  disminuye ligeramente el rendimiento (Exp. 6). Reducir o aumentar la carga catalítica de paladio(0) no tienen repercusión alguna en el rendimiento (Exp. 7 y 8). Finalmente, la ausencia de una fuente de paladio no afectó la reacción, por lo que concluimos que el complejo metálico no cumplía función catalítica alguna, sino que la reacción de ciclación era promovida por la base (Exp. 9).

**Tabla 13.** Optimización de condiciones de la reacción en cascada Conia-eno/sustitución.

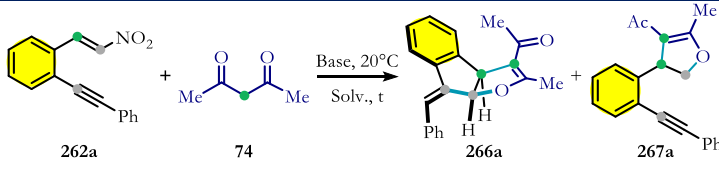


Exp.	Pd[mol%]	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (equiv)	Solv.	t (h)	T (°C)	Rendimiento (%)	
						266a	267a
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ [3]	3	DMF	3	100	32	27
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ [3]	3	DMF	1	20	52	16
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ [3]	3	DMF	20	0	33	9
4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ [3]	3	THF	18	20	trazas	trazas
5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ [3]	3	$\text{PhCH}_3$	18	20	trazas	trazas
6	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ [3]	3	DMF	18	20	43	18
7	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ [10]	3	DMF	1	20	49	19
8	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ [1]	3	DMF	1	20	48	20
9	Sin catalizador	3	DMF	1	20	52	15

El triciclo **266a** tiene una complejidad estructural apreciable y nos cuestionamos si era posible obtenerlo directamente a partir de los precursores de **256a**. Para ello se realizó una reacción entre el nitroalqueno **262a** y la 2,4-pentanodiona **74** promovida por base y demostramos que lo anterior era posible a través de una reacción en cascada Michael/Conia-eno/ $\text{S}_{\text{N}}2$  (Tabla 14). Luego de evaluar una serie de disolventes y bases, se determinó

que la reacción procede con carbonato de potasio únicamente en disolventes muy polares, como DMF o DMSO (constantes dieléctricas de 38.2 y 47, respectivamente), mientras que en THF y tolueno (constantes dieléctricas de 7.5 y 2.4, respectivamente) solo se observó la formación del aducto de Michael. Sin embargo, en solventes de polaridad apreciable como acetonitrilo y metanol (constantes dieléctricas de 36.6 y 32.6, respectivamente) la reacción también proporcionó el aducto de Michael. Por lo tanto, se concluye que no influye la polaridad, sino la donicidad (DN) del disolvente. Este parámetro indica la capacidad de un disolvente para actuar como base de Lewis,<sup>198</sup> en este caso, para solvatar el catión potasio. Las respectivas donicidades de DMSO, DMF, MeOH, MeCN, PhMe y THF son de 29.8, 26.6, 19.0, 14.1, 0.1 y 20.0, las cuales concuerdan más con los resultados obtenidos. Otras bases provocaron la descomposición de la materia prima (Exp. 6-8). Los carbonatos derivados del grupo I de la tabla periódica proporcionaron el producto con resultados similares al obtenido con carbonato de potasio (Exp. 9-10). Al disminuir la cantidad empleada de carbonato de potasio se observó un menor rendimiento, y una mayor cantidad no mejoró los resultados (Exp. 11-13).

**Tabla 14.** Optimización de condiciones de la reacción en cascada Michael/Conia-eno/S<sub>N</sub>2.



Exp.	Base [equiv]	Solv.	t (h)	Rendimiento (%)	
				266a	267a
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [3]	DMF	1	50	14
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [3]	DMSO	1	58	9
3 <sup>a</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [3]	THF	18	trazas	trazas
4 <sup>a</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [3]	PhMe	18	trazas	trazas
5 <sup>a,b</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [3]	MeCN	2	trazas	trazas
6 <sup>a,b</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [3]	MeOH	2	trazas	trazas
5 <sup>a</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [3]	PhMe-H <sub>2</sub> O	18	trazas	trazas
6	<i>t</i> -BuOK [1]	THF	1	Descomposición	
7	DBU [1]	DCM	1	Descomposición	
8	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [3]	DMSO	1	Descomposición	
9	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [3]	DMSO	1	56	7
10	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [3]	DMSO	1	20	5
11	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [0.5]	DMSO	2	34	8
12	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [1]	DMSO	1	45	10
13	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [5]	DMSO	1	56	10

<sup>a</sup>Se observó la formación del aducto de Michael. <sup>b</sup>Tiempos prolongados de reacción conducen a una mezcla compleja de productos.

Cabe mencionar que al finalizar la reacción se agota toda la materia prima, sin embargo, no toda se convierte en los productos **266a** y **267a**, lo demás se transforma a una mezcla compleja de compuestos, de la cual se muestra el espectro de masas (DART) en la Figura 46.

<sup>198</sup> a) Gutmann, V. *Coord. Chem. Rev.* **1976**, 18, 225–255. b) Marcus, Y. *J. Solution Chem.* **1984**, 13, 599–624.

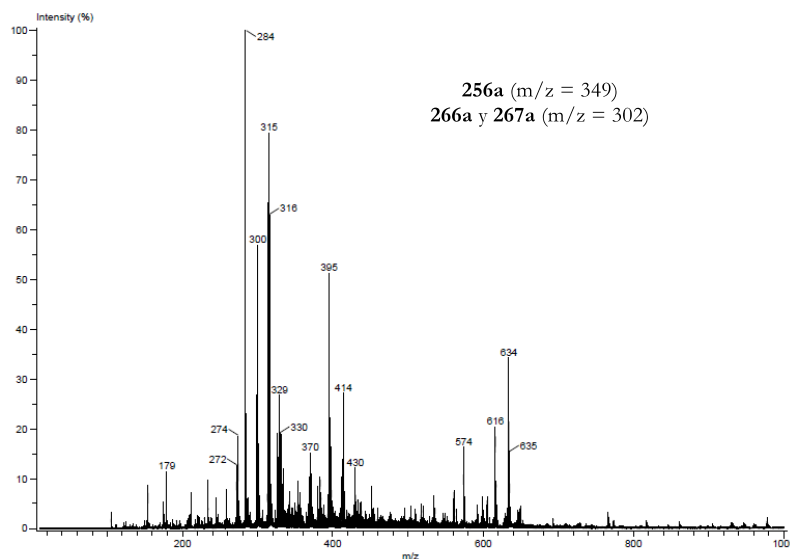
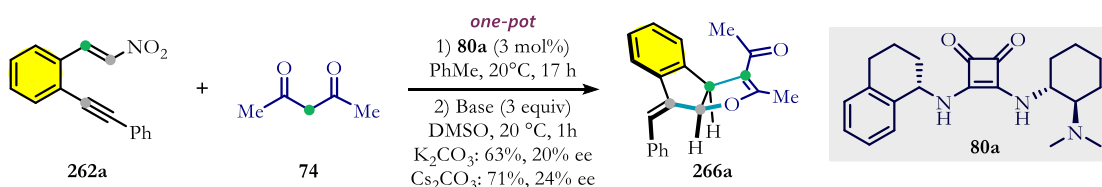


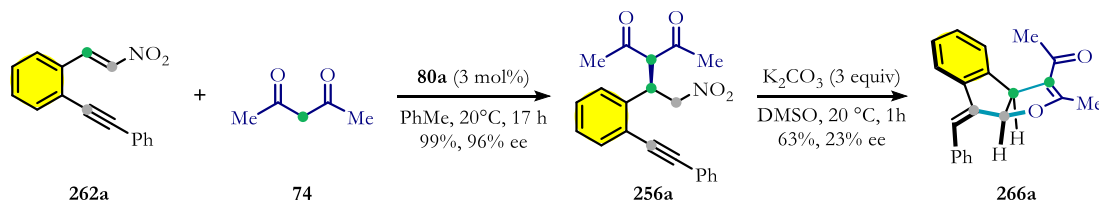
Figura 46. Espectro de masas de la mezcla compleja aislada de la reacción.

Posteriormente se evaluó una versión one-pot asimétrica para la formación del triciclo **266a** (Esquema 85). La escaramida bifuncional **80a** promueve la adición de Michael enantioselectiva y posteriormente el sistema base-DMSO desencadena la secuencia en cascada Conia-eno/ $S_N2$ . La reacción procedió con rendimientos moderados (63–71%); sin embargo, la selectividad fue notoriamente baja (20–24% ee).



Esquema 85. Ciclación one-pot asimétrica.

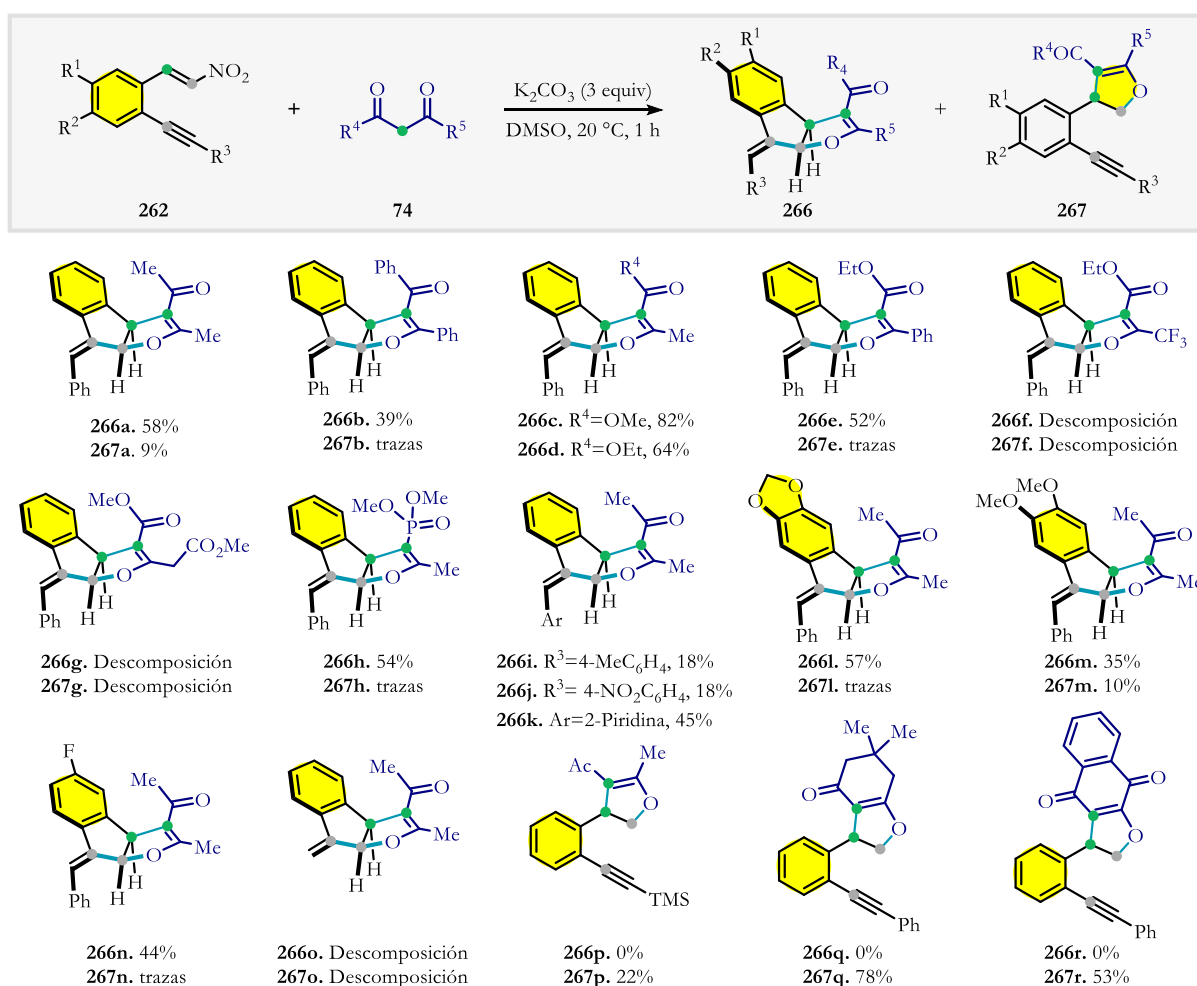
Para explicar la baja selectividad se estudió la reacción por pasos (Esquema 86). Primero, se realizó la adición asimétrica de Michael catalizada por **80a** y se aisló cuantitativamente el aducto **256a** con un exceso enantiomérico del 96%. Subsecuentemente, el aducto de Michael se sometió a las condiciones de ciclación en cascada y se logró obtener el triciclo **266a** con un rendimiento del 63% y nuevamente, un control pobre de la enantioselectividad (23% ee). Estos resultados sugieren que la base también promueve una retro-Michael,<sup>89</sup> lo que disminuye la pureza enantiomérica del aducto **256a** antes de su conversión al producto **266a**.



Esquema 86. Síntesis lineal del triciclo **266a**.

La reacción en cascada desarrollada produce el indeno fusionado **266a** como único diastereoisómero, y aunque por el momento no pueda llevarse a cabo de manera enantioselectiva, se decidió explorar el alcance de la reacción en su forma racémica, esto debido al interés estructural que presenta el producto, así como, la riqueza

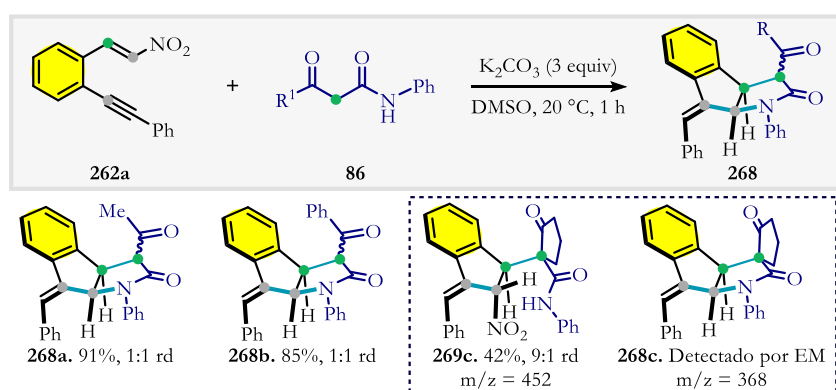
conceptual de la reacción en cascada promovida por base (Esquema 87). Se realizó la reacción en cascada empleando dicetonas y cetoésteres para proporcionar el producto tricíclico con rendimientos moderados (**266a–e**). Al emplear 4,4,4-trifluoroacetato de etilo no se obtuvo el producto **266f**, sino una mezcla compleja de compuestos probablemente debido a la mayor acidez del pronucleófilo. La reacción entre el nitroalqueno **262a** y dimetil-3-oxoglutarato dio una mezcla compleja de productos (**266g**); posiblemente esto se debe a la presencia de dos grupos 1,3-dicarbonílicos, los cuales también podrían promover una doble adición de Michael y desencadenar una serie de reacciones no controladas. Por otra parte, la adición de dimetil acetonilfosfonato proporcionó el indeno **266h** con rendimiento moderado. También se estudiaron nitroalquenos de diferente naturaleza electrónica, donde se encontró que la reacción es sensible a la sustitución del arilo enlazado al alquino (**266i–k**). Por el contrario, la reacción toleró la sustitución del arilo unido al nitroalqueno (**266l–n**). Al cambiar el sustituyente aromático  $R^3$  del nitroalqueno por hidrógeno o trimetilsililo, la reacción en cascada no proporcionó el triciclo deseado (**266o–p**). Para el nitroalqueno con  $R^3=H$  solo se observó la descomposición del material de partida y con  $R^3=TMS$  se llevó a cabo la formación del dihidrofurano no fusionado **267p**. Esto se debe a que el anión vinílico, formado por la adición del nitronato, no puede ser estabilizado por resonancia. Por lo tanto, la conjugación del alquino es un requisito indispensable para que la ciclación en cascada proceda. Finalmente, los nucleófilos cíclicos de 6 miembros como la dimedona o hidroxinaftoquinona solo formaron los dihidrofuranos **267q** y **267r**, respectivamente, con rendimientos que van de medios a altos.



Esquema 87. Alcance de la reacción en cascada para la síntesis de dihidrofuranos fusionados.

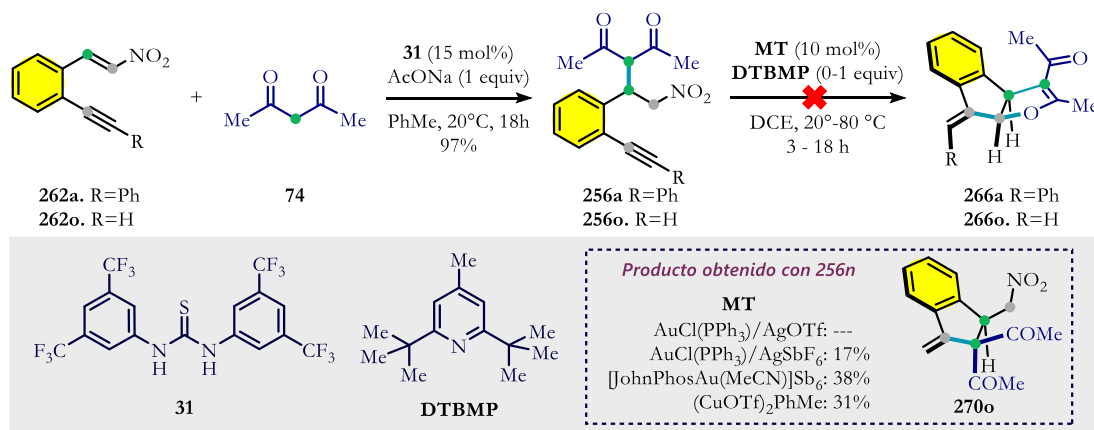


A continuación, se estudiaron  $\beta$ -cetoamidas secundarias. Las cetoamidas acíclicas **86a** y **86b** proporcionaron inesperadamente las lactamas **268a** y **268b**, respectivamente, en lugar de los dihidrofuranos fusionados **266**. Estas lactamas se obtuvieron en buen rendimiento y como una mezcla de diastereoisómeros 1 a 1. Por el contrario, la cetoamida cíclica **86c** solo condujo a la formación diastereoselectiva del indeno **269c** (Esquema 88). Sin embargo, el análisis por espectrometría de masas muestra el ion molecular ( $M^+$ )  $m/z$  368 del compuesto ciclado **268c**, lo que indica la pérdida de  $HNO_2$ . Por lo tanto, es muy probable que, si se hace la reacción a mayor temperatura, al final se logrará obtener el compuesto **268c**.



Esquema 88. Alcance de la reacción en cascada para la síntesis de lactamas fusionadas.

Con la finalidad de incrementar el rendimiento de la ciclación en cascada y extender el alcance de reacción hacia otros alquinos, se intentó realizar la activación de estos con metales de transición (MT). Para ello se estudiaron los aductos **256a** y **256o** (Esquema 89). Primero se evaluó la activación del alquino **256a** empleando el sistema catalítico  $AuCl(PPh_3)/AgOTf$ ; sin embargo, después de varios intentos no se observó avance de reacción y se recuperó la materia prima. Posteriormente, se decidió explorar la reacción con el alquino terminal **256o**, el cual es más reactivo cuando se activa con metales de transición carbofílicos. Además, en este caso, se estudió la adición de una base voluminosa no coordinante para favorecer la formación del nitronato. Sin embargo, bajo estas condiciones no se observó la adición nucleofílica del nitronato, sino que el grupo 1,3-dicarbonílico se adicionó quimiosselectivamente al alquino para formar el indeno **270o**. Esta reactividad ha sido estudiada previamente por Enders y su grupo, donde reportó la síntesis de **270o** (y análogos) mediante la activación del alquino con triflato de indio (III).<sup>168</sup>



Esquema 89. Ciclación de aductos de Michael mediante la activación de alquinos con metales de transición.

DTBMP = 2,6-di-ter-butil-4-metilpiridina.

La quimiodivergencia observada anteriormente indica que la reacción promovida por  $K_2CO_3$  en DMSO no procede vía la activación del alquino, sino que se lleva a cabo por medio de la activación del nitronato. En particular, el que la reacción se lleve a cabo en un disolvente con una donicidad alta, implica que el potasio está fuertemente solvatado e incluso puede formar pares iónicos separados por disolvente. Esto supondría que el carbonato es una base más fuerte y que al momento de formar el nitronato este anión no es estabilizado por el ion potasio, de modo que es más blando y reactivo.<sup>199</sup> Por el contrario, cuando el alquino es activado por un metal de transición blando únicamente el fragmento 1,3-dicarbonílico se adiciona. Esto se debe a que el enol es un nucleófilo más blando que el nitro, porque la densidad electrónica se encuentra totalmente deslocalizada sobre el sistema 1,3-dicarbonílico.

### 3.4 ESTUDIO TEÓRICO DE LA REACTIVIDAD Y PROPUESTA MECANÍSTICA DE LA REACCIÓN EN CASCADA

Con los argumentos anteriores se decidió analizar teóricamente la reactividad de los sustratos y de los intermediarios aniónicos sin la presencia del potasio. Las geometrías de estas especies fueron optimizadas con el funcional M06-2X<sup>200</sup> y el conjunto de bases 6-31+G(d,p),<sup>201</sup> el cual incorpora funciones difusas útiles para describir aniones.<sup>202</sup>

#### 3.4.1 Reactividad de los sustratos

Para evaluar la tendencia reactiva de los sustratos, se emplearon los índices de reactividad global en el marco de la DFT conceptual.<sup>203</sup> Basados en las estructuras optimizadas de los reactantes, el potencial químico electrónico ( $\mu$ ) y la dureza química ( $\eta$ ) de una molécula se pueden calcular empleando la energía de los orbitales HOMO y LUMO, donde  $\mu = (E_{HOMO} + E_{LUMO})/2$  y  $\eta = E_{LUMO} - E_{HOMO}$ . El índice de electrofilicidad global ( $\omega$ ) se puede obtener mediante la expresión  $\omega = (\mu^2/2\eta)$ . De acuerdo con la definición de Domingo y colaboradores,<sup>204</sup> el índice de nucleofilicidad global ( $N$ ) se puede calcular como  $N = E_{HOMO(R)} - E_{HOMO(TCE)}$ . En este caso, el valor de  $E_{HOMO}$  del tetracianoetileno (TCE) se toma como referencia porque tiene el  $E_{HOMO}$  más bajo en comparación con una serie de moléculas, y  $E_{HOMO(R)}$  es la energía HOMO del reactivo en cuestión.

Los índices de reactividad global del compuesto dicarbonílico **74** (sus dos tautómeros y el enolato) y del nitroalqueno **262a** se enlistan en la Tabla 15. El índice de electrofilicidad ( $\omega$ ) de **262a** es mayor que el de **74** (ceto y enol), por lo tanto, esto explica por qué ocurre la reacción de Michael sobre una condensación aldólica. Por otro lado, siguiendo el parámetro de nucleofilicidad global ( $N$ ), **262a** tiene un valor alto debido a que el alquino puede comportarse como nucleófilo, pero claramente el mejor nucleófilo es el **enolato-74**. Los resultados anteriores sugieren que el inicio de la reacción en cascada está determinado por la activación del pronucleófilo **74**, esto implica la formación del enolato correspondiente y su posterior adición conjugada al nitroalqueno **262a**.

<sup>199</sup> Sikorski, W. H.; Reich, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6527–6535.

<sup>200</sup> a) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120, 215–241. b) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 157–167.

<sup>201</sup> Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, 54, 724–728.

<sup>202</sup> a) Bachrach, S. M.; Streitwieser, A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2283–2287. b) Lynch, B. J.; Zhao, Y.; Truhlar, D. G.; *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 1384–1388. c) Migda, W.; Rys, B. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, 42, 459–466. d) Ciechańska, M.; Józwiak, A.; Nazarski, R. B.; Skorupska, E. A. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 11425–11440.

<sup>203</sup> a) Geerlings, P.; Proft, F. D.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1793–1874. b) Geerlings, P.; Proft, F. D. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 3028–3042. c) Gázquez, J. L. *J. Mex. Chem. Soc.* **2008**, 52, 3–10. d) Liu, S. B.; *Acta Phys.-Chim. Sin.* **2009**, 25, 590–600.

<sup>204</sup> Domingo, L. R.; Saez, J. A.; Zaragoza, R. J.; Arno, M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8791–8799.

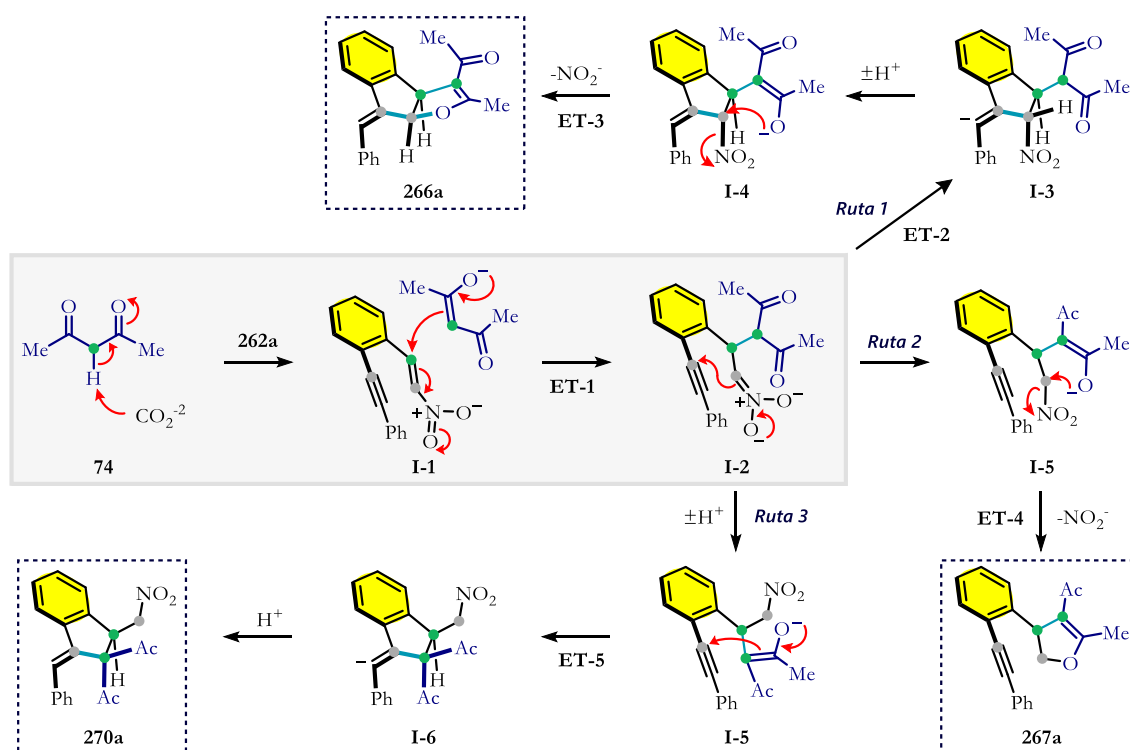
Tabla 15. Índices de reactividad global de los reactantes.

	$E_{\text{HOMO}}$	$E_{\text{LUMO}}$	$\mu$	$\eta$	$\omega$	$N$
<b>262a</b>	-7.49	-1.95	-4.72	5.53	2.01	2.75
<b>enol-74</b>	-8.08	-0.23	-4.16	7.85	1.10	2.15
<b>ceto-74</b>	-8.67	0.64	-4.01	9.30	0.87	1.57
<b>enolato-74</b>	-6.26	1.31	-2.47	7.58	0.40	3.97

Los valores mostrados en esta tabla se encuentran en electron-volts (eV). Calculados al nivel de teoría SMD(DMSO)-M06-2X/def2-TZVPP// SMD(DMSO)-M06-2X/6-31+G(d,p).

### 3.4.2 Estudio teórico del mecanismo de reacción

Se desarrolló una propuesta mecanística para la reacción en cascada (Esquema 90) y por medio de cálculos DFT se encontraron los estados de transición involucrados en cada paso, así como los intermediarios unidos por IRC al correspondiente ET. Además de la ruta que conduce a la formación del producto mayoritario **266a** (ruta 1) y del producto minoritario **267a** (ruta 2), los cálculos teóricos pueden indicar los orígenes de la quimioselectividad en la adición al alquino. Para ello se examinó la hipotética ruta 3, en donde el enolato lleva a cabo una C-adición sobre el alquino para dar el compuesto **270a**.

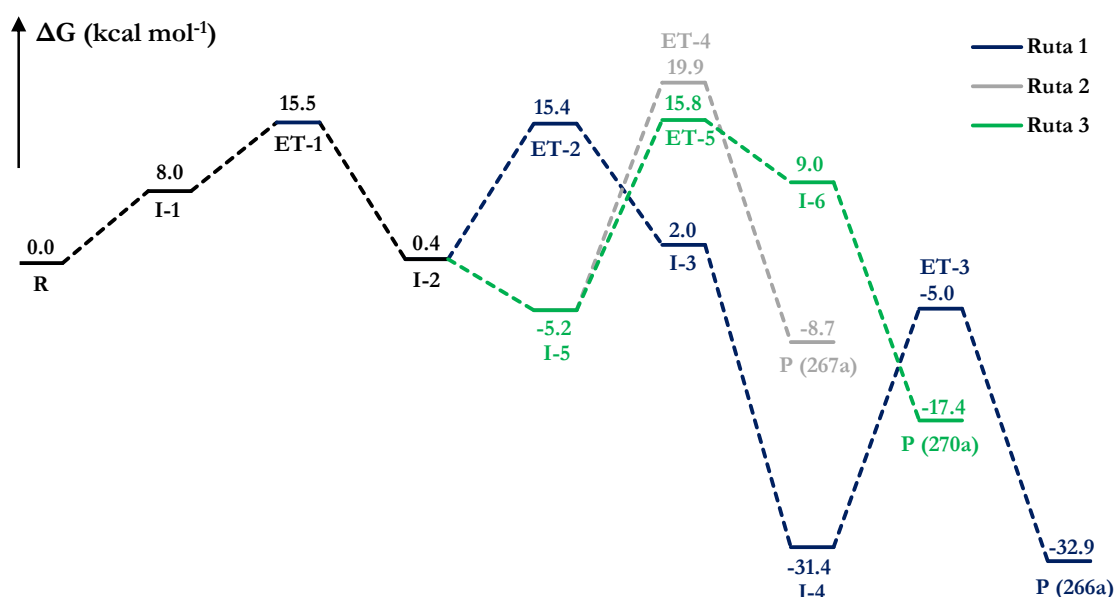


Esquema 90. Propuesta mecanística para la reacción en cascada.

La reacción inicia con la desprotonación de la 2,4-pentanediona y el enolato resultante se adiciona nucleofílicamente al nitroalqueno **262a** para formar el nitronato **I-2**. Este intermediario reactivo puede tomar dos rutas diferentes; en la ruta 1, una ciclación 5-*exo-dig* entre el nitronato y el alquino permite la formación del anión vinílico **I-3**. Después de una transferencia de protones se produce el enolato **I-4**, el cual mediante una reacción  $\text{S}_{\text{N}}2$  desplaza al grupo nitro para formar el indeno fusionado **266a**. Por otra parte, en la ruta 2 una transferencia de protones en el intermediario **I-2** lleva a cabo la formación del enolato **I-5**, el cual conduce a la

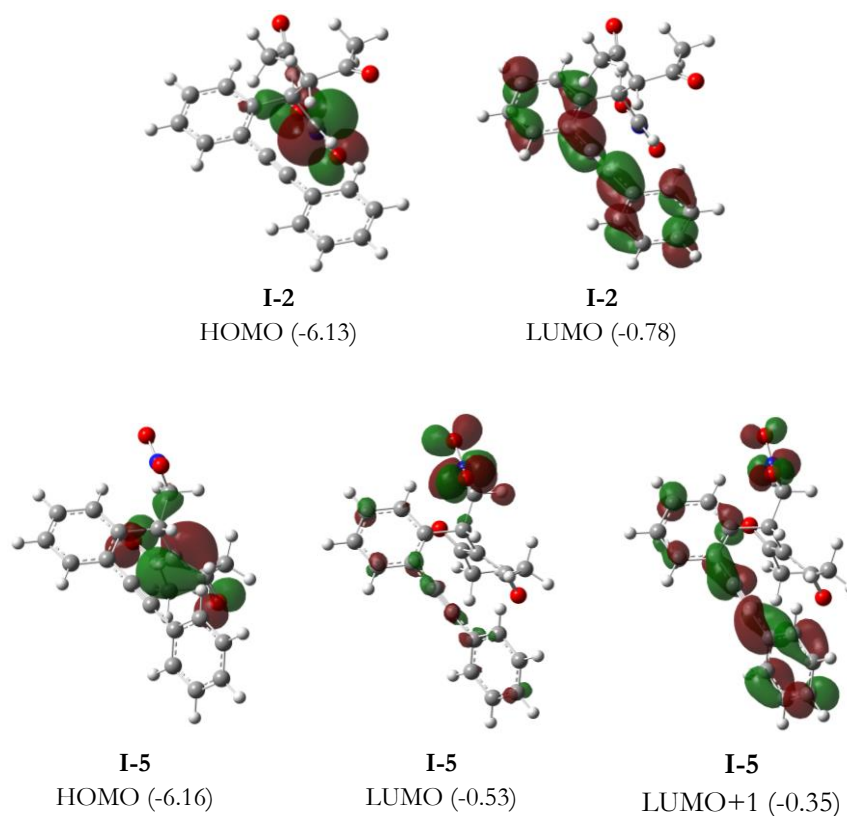
formación del dihidrofurano **267a** a través de una reacción  $S_N2$ . Alternativamente, en la ruta 3 se sugiere que el enolato **I-5** lleve a cabo una C-adición nucleofílica sobre el alquino para formar el anión vinílico **I-6**. La protonación de este intermediario conduciría a la formación del indeno **270a**.

En la Figura 47 se muestran los perfiles de energía asociados a las tres rutas mostradas en el Esquema 90. La ruta 1, que forma el indeno fusionado **266a**, es termodinámicamente la más favorable. Así mismo, la ruta 1 contiene los estados de transición energéticamente más estables, siendo el último paso (la reacción  $S_N2$  que desplaza al grupo nitro) el de mayor energía de activación. Por otra parte, la quimioselectividad de la ciclación 5-*exo-dig* entre el alquino y el nitronato (ruta 1) *vs* enolato (ruta 3) se debe principalmente a la diferencia de estabildades relativas entre el anión de procedencia y el anión vinílico formado; ya que como se mencionó en la introducción en ambos casos es un proceso endergónico, pero en la ruta 3 la energía de activación para regresar al enolato es muy pequeña. Finalmente, el estado de transición **ET-4** es energéticamente menos estable y por ello la ruta 2 procede para dar el dihidrofurano no fusionado **267a** en menor proporción.



**Figura 47.** Perfil de energía libre de Gibbs para el mecanismo de la reacción en cascada. Calculado al nivel de teoría SMD(DMSO)-M06-2X/def2-TZVPP// SMD(DMSO)-M06-2X/6-31+G(d,p).

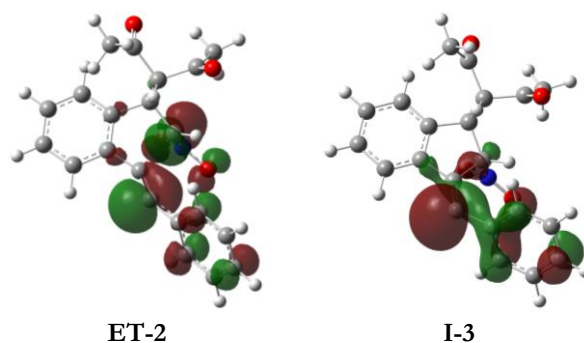
Por otra parte, se analizaron los orbitales frontera de los intermediarios reactivos **I-2** e **I-5** (Figura 48). Se encontró que en ambos intermediarios el orbital HOMO se sitúa sobre los átomos que conforman el nitronato y el enolato, respectivamente. Mientras que en el intermediario **I-2** el orbital LUMO se localiza sobre el alquino y los arilos, en el intermediario **I-5** se encuentra principalmente en el grupo nitro. Este análisis demuestra que en el intermediario **I-2** es favorable la ciclación 5-*exo-dig* entre el alquino y el nitronato, mientras que en el intermediario **I-5** se favorece la sustitución nucleofílica del grupo nitro. Cabe mencionar que el orbital LUMO+1 del intermediario **I-5** se expresa principalmente sobre el alquino, esto implica que para llevar a cabo la ciclación 5-*exo-dig* entre el alquino y el enolato (ruta 3), la interacción entre orbitales tiene un coste energético mayor. Por lo tanto, para favorecer esta ruta es necesario realizar la activación del alquino con un metal carbofílico. Esta coordinación al alquino permitirá que el orbital LUMO+1 baje su energía y se convierta en el LUMO (como se observó experimentalmente con alquinos terminales, Esquema 89).



**Figura 48.** Orbitales frontera de los intermediarios reactivos **I-2** e **I-5**. Las energías de los orbitales (en electrón volts), se muestran entre paréntesis y se utilizaron para determinar las energías de interacción orbital,  $E_{\text{int}}$ .

Para **I-2**:  $E_{\text{int}}(\text{HOMO-LUMO}) = 5.35$  eV, para **I-5**:  $E_{\text{int}}(\text{HOMO-LUMO}) = 5.64$  eV y  $E_{\text{int}}(\text{HOMO-LUMO}+1) = 5.81$  eV.

Finalmente se encontró que durante el proceso de ciclación 5-*exo-dig* entre el nitronato y el alquino, el orbital HOMO del estado de transición **ET-2** y del intermediario **I-3** se sitúa principalmente sobre el anión vinílico, pero también se hace presente sobre el arilo vecino (Figura 49). Esto demuestra que el sustituyente aromático contribuye a la deslocalización y estabilización de la densidad electrónica del anión vinílico.



**Figura 49.** Orbitales HOMO del estado de transición **ET-2** y del intermediario **I-3**.

## 4 CONCLUSIONES

---

Se desarrolló un protocolo para la síntesis de compuestos policíclicos a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos y nitroalquenos sustituidos con alquinos internos conjugados a arilos. La reacción consiste en una cascada iónica promovida por carbonato de potasio en dimetilsulfóxido.

Dependiendo del pronucleófilo, la reacción puede conducir a la formación de diferentes policiclos. La adición de dicetonas o  $\beta$ -cetoésteres acíclicos proporcionó indenos fusionados a dihidrofuranos, mientras que las  $\beta$ -cetoamidas primarias formaron lactamas fusionadas a indenos. En ambos casos la reacción procede por medio de una secuencia Michael/Conia-eno/ $S_N2$ . Por otra parte, la adición de dicetonas de 6 miembros formó dihidrofuranos no fusionados mediante una secuencia Michael/ $S_N2$ .

Se estudió la posibilidad de desarrollar una versión asimétrica de la reacción en cascada mediante organocatálisis bifuncional. Sin embargo, debido a las condiciones básicas de reacción requeridas se promueve una reacción retro-Michael y, por lo tanto, una disminución de la pureza óptica del aducto de Michael empleado como precursor quiral.

Solo los disolventes con alta donicidad son capaces de solvatar al ion potasio y promover la adición nucleofílica al alquino. En contraste, los disolventes polares con baja donicidad únicamente conllevan a la formación del aducto de Michael.

El estudio teórico del mecanismo de reacción mostró que la formación del producto mayoritario se debe a que dicha ruta forma los intermediarios reactivos más estables, así como los estados de transición de menor energía relativa.

El análisis de los orbitales frontera demostró que la interacción HOMO-LUMO de los intermediarios reactivos permite la ciclación 5-*exo-dig* entre el alquino y el nitronato, así como la sustitución nucleofílica del grupo nitro, siendo la primera energéticamente más favorable.

La quimioselectividad de la reacción se puede revertir empleando un ácido de Lewis carbofílico, el cual activa el alquino para que el enolato se adicione nucleofílicamente al triple enlace.

## 5 PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 CONSIDERACIONES GENERALES

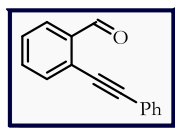
Todos los reactivos iniciales se adquirieron de Merck/Sigma-Aldrich Co y se utilizaron sin purificación adicional. Los disolventes empleados en todas las reacciones son grado reactivo. Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF), empleando placas de aluminio recubiertas de sílice E. Merck 60 F254 (0.25 mm) visualizándose con luz UV y utilizando reveladores químicos como Seebach, permanganato de potasio y vainillina. La cromatografía flash en columna se realizó con gel de sílice 60 (40–60  $\mu\text{m}$ , malla 230 - 400).

Los espectros de RMN se adquirieron con un equipo JEOL Eclipse 300 MHz, Bruker Avance III 400 MHz y un Bruker 500 MHz Ascend con automuestreador, usando  $\text{CDCl}_3$  o  $\text{DMSO-}d_6$  como disolvente. Los desplazamientos químicos están reportados en ppm ( $\delta$ ), en relación con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Las constantes de acoplamiento son reportadas en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se indica con las abreviaturas s (señal simple), d (señal doble), t (señal triple), c (señal cuádruple), q (señal quintuple), sx (señal séxtuple), m (señal múltiple) y sa (señal ancha). En algunos casos, la asignación de señales se complementó con experimentos en dos dimensiones (COSY, HSQC, HMBC, y NOESY). Los espectros MS-DART de baja y alta resolución se obtuvieron en un equipo JEOL AccuTOF JMS-T100LC y los valores de las señales se expresan en unidades de masa/carga ( $m/z$ ). Para la determinación de puntos de fusión se empleó un equipo de Fisher-Johns y no están corregidos. La cromatografía líquida de alta eficiencia se realizó con un cromatógrafo Waters 1525 o Jasco AS-4050 con una columna quiral descrita para cada compuesto y un detector UV.

### 5.2 SÍNTESIS DE 2-ALQUINIL- $\beta$ -NITROESTIRENOS

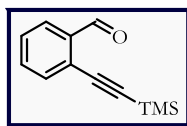
**Procedimiento general para la síntesis de 2-alquinilbenzaldehídos 265aa-ab y 265ba-da (Esquema 81):** En un matraz seco y bajo atmósfera de nitrógeno se suspendieron  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.17 mmol, 1 mol%) y CuI (0.34 mmol, 2 mol%) en 57 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  desoxigenada (0.3 M), la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Posteriormente, el haluro de arilo **264** (17.00 mmol, 1.0 equiv) y el alquino terminal **261** (18.70 mmol, 1.1 equiv) se adicionaron secuencialmente. La reacción se calentó a 50  $^\circ\text{C}$  y se monitoreo por cromatografía en capa fina. Al consumirse la materia prima, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró sobre celita. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyente hexano/AcOEt, en la proporción que se indica para cada producto.

2-(Feniletinil)benzaldehído (**265aa**).<sup>205</sup> Purificación: hexano/AcOEt 99:1. Aceite naranja (3.02 g, 86% de rendimiento). **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 10.65 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 7.94 (ddd,  $J$  = 7.8, 1.4, 0.5 Hz, 1H), 7.64 (ddd,  $J$  = 7.7, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 3H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 191.8, 136.0, 133.9, 133.3, 131.8, 129.2, 128.7, 128.7, 127.4, 127.0, 122.5, 96.5, 85.0. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 223 (12), 208 (16), 207 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}$  207.08099; encontrado 207.08087.

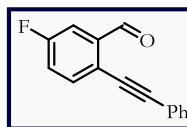


<sup>205</sup>Pagire, S. K.; Kreit, P.; Reiser, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 10928–10932.

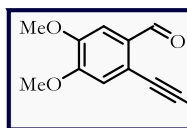
2-((Trimetilsilil)etinil)benzaldehído (**265ab**).<sup>205</sup> Purificación: hexano/AcOEt 99:1. Sólido blanco (3.10 g, 90% de rendimiento). **p.f.:** 44 – 45 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 10.56 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 7.91 (ddd,  $J$  = 7.8, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.43 (dddd,  $J$  = 7.8, 7.0, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 0.28 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 192.0, 136.4, 133.9, 133.7, 129.0, 127.1, 127.0, 102.6, 100.3, 0.0. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 204 (24), 203 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 131 (14). **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>OSi 203.08922; encontrado 203.08898.



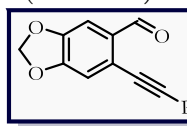
5-Fluor-2-(feniletinil)benzaldehído (**265ba**).<sup>205</sup> Purificación: hexano/AcOEt 98:2. Sólido amarillo pálido (3.01 g, 79% de rendimiento). **p.f.:** 48 – 49 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 10.59 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.29 (td,  $J$  = 8.2, 2.8 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 190.5, 162.4 (d,  $J$  = 252.7 Hz), 137.8 (d,  $J$  = 6.6 Hz), 135.3 (d,  $J$  = 7.6 Hz), 131.7, 129.2, 128.6, 123.0 (d,  $J$  = 3.1 Hz), 122.1, 121.4 (d,  $J$  = 22.8 Hz), 113.7 (d,  $J$  = 23.0 Hz), 96.1, 83.8. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 226 (16) 225 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FO 225.07157; encontrado 225.07174.



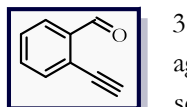
4,5-Dimetoxi-2-(feniletinil)benzaldehído (**265ca**).<sup>205</sup> Purificación: hexano/AcOEt 70:30. Sólido beige (3.89 g, 86% de rendimiento). **p.f.:** 115 – 117 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 10.50 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 190.4, 153.7, 149.8, 131.6, 130.2, 128.9, 128.5, 122.5, 121.6, 114.3, 108.2, 95.0, 84.9, 56.3, 56.1. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 268 (20), 267 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub> 267.10212; encontrado 267.10096.



6-(Feniletinil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carbaldehído (**265da**).<sup>205</sup> Purificación: hexano/AcOEt 95:5. Sólido blanco (3.36 g, 79% de rendimiento). **p.f.:** 116 – 117 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 10.48 (s, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 6.08 (s, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 190.1, 152.5, 148.8, 132.3, 131.7, 129.1, 128.6, 123.7, 122.5, 112.1, 106.2, 102.5, 95.3, 84.9. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 252 (19) 251 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub> 251.07082; encontrado 251.07111.



2-Etinilbenzaldehído (**265ac**).<sup>205</sup> En un matraz de bola se disolvió el alquino **265ab** (13.17 mmol, 1.0 equiv) en 38.7 mL de MeOH y después se adicionó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.40 mmol, 3 mol%). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Al finalizar, se evaporó el disolvente y el crudo se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt 95:5. Sólido blanco (1.45 g, 85% de rendimiento). **p.f.:** 54 – 56 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 10.54 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 1H), 7.62 (dd,  $J$  = 7.7 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (td,  $J$  = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 191.5, 136.7, 134.0, 133.8, 129.3, 127.4, 125.6, 84.4, 79.3. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 131 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

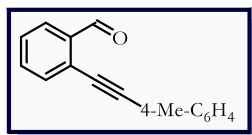


**Procedimiento general para la síntesis de 2-alquinilbenzaldehídos 265ad-ag (Esquema 82a).**<sup>205</sup> En un matraz seco y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron el alquino terminal **265ac** (1.15 mmol, 1.0 equiv), el correspondiente haluro de arilo (1.15 mmol, 1.0 equiv), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.02 mmol, 2 mol%) y CuI (0.01 mmol, 1 mol%) en 11.5 mL de Et<sub>3</sub>N desoxigenada (0.1M). La reacción se calentó a 50 °C y fue monitoreada por cromatografía en capa fina. Al consumirse la materia prima, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se

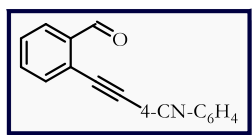


diluyó con DCM y se filtró sobre celita. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt, en la proporción que se indica para cada producto.

2-(*p*-Toliletinil)benzaldehído (**265ad**).<sup>205</sup> Purificación: hexano/AcOEt 95:5. Sólido beige (225.4 mg, 89% de

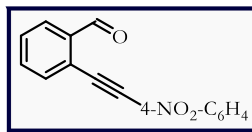


rendimiento). **p.f.:** 39 – 40 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 10.65 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 3H), 7.18 (m, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 191.8, 139.4, 135.8, 133.8, 133.2, 131.6, 129.3, 128.4, 127.2, 119.3, 96.7, 84.4, 21.6. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 222 (16), 221 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>O 221.09664; encontrado 221.09700.



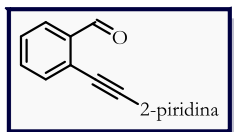
4-((2-Formilfenil)etnil)benzonitrilo (**265ae**).<sup>205</sup> Purificación: hexano/AcOEt 90:10. Sólido amarillo (178.2 mg, 67% de rendimiento). **p.f.:** 64 – 66 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 10.58 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.59 (m, 6H), 7.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H).

2-((4-Nitrofenil)etnil)benzaldehído (**265af**).<sup>205</sup> Purificación: hexano/AcOEt 85:15 → 80:20. Sólido amarillo (257.14 mg, 89% de rendimiento). **p.f.:** 127 – 130 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**



δ = 10.60 (s, 1H), 8.32 – 8.18 (m, 2H), 8.02 – 7.94 (m, 1H), 7.76 – 7.61 (m, 4H), 7.58 – 7.51 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 190.9, 147.5, 136.1, 133.9, 133.6, 132.5, 129.7, 129.2, 128.0, 125.2, 123.8, 93.8, 90.0. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 280

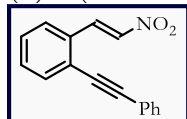
(17), 279 (95), 252 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub> 252.06607; encontrado 252.06602.



2-(Piridin-2-iletinil)benzaldehído (**265ag**).<sup>206</sup> Purificación: hexano/AcOEt 70:30. Semisólido amarillo (233.5 mg, 98% de rendimiento). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 10.67 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.66 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.50 (tt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 7.7, 4.9, 1.2 Hz, 1H).

**Procedimiento general para la síntesis de 2-alquínil-β-nitroestirenos 262a-f (Esquema 82b):** En un vial de 4 mL se adicionaron el aldehído **265** (1.80 mmol, 1.0 equiv), AcONH<sub>4</sub> (1.80 mmol, 1.0 equiv) y nitrometano (1.8 mL, 1.0 M). El vial se selló y se calentó a 110 °C durante 1–3 horas (la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina). Al consumirse la materia prima, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionaron 4 mL de agua destilada y el producto se extrajo con AcOEt (3 x 8 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y el crudo se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt, en la proporción que se indica para cada producto.

(*E*)-1-(2-Nitrovinil)-2-(feniletinil)benzeno (**262a**).<sup>207</sup> Purificación: hexano/AcOEt 99:1. Sólido amarillo (257.1



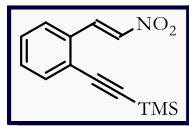
mg, 89% de rendimiento). **p.f.:** 59 – 60 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.53 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 4H), 7.45 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 138.4, 137.3, 133.4, 131.8, 131.6, 131.3, 129.3, 128.9, 128.7, 127.9, 125.4, 122.4, 97.1, 86.5. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 251 (19) 250 (52)

<sup>206</sup> Tomás-Mendivil, E.; Heinrich, C. F.; Ortuno, J.-C.; Starck, J.; Michelet, V. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 380–387.

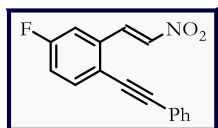
<sup>207</sup> Xu, S.; Zhou, Y.; Xu, J.; Jiang, H.; Liu, H. *Green Chem.* **2013**, *15*, 718–726.

$[M+H]^+$ . **EMAR (DART/TOF)**: =  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{16}H_{12}NO_2$  250.08680; encontrado 250.08776.

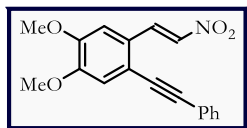
(*E*)-Trimetil((2-(2-nitrovinil)fenil)etnil)silano (**262b**).<sup>208</sup> Purificación: hexano/AcOEt 95:5. Sólido amarillo pálido (397.5 mg, 90% de rendimiento). **p.f.**: 70 – 71 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 8.44 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 7.56 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (dtd,  $J$  = 13.7, 7.4, 3.7, 2H), 0.32 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 138.5, 137.2, 133.7, 131.8, 131.4, 129.2, 128.1, 125.0, 103.3, 102.0, -0.1. **DART (positivo)**:  $m/z$  (%) = 508 (19), 447 (12), 319 (15), 318 (62), 263 (100), 246 (52)  $[M+H]^+$ , 216 (14), 203 (36).



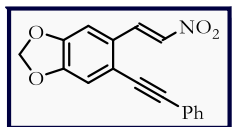
(*E*)-4-Fluor-2-(2-nitrovinil)-1-(feniletinil)benzeno (**262c**).<sup>207</sup> Purificación: hexano/AcOEt 98:2. Sólido amarillo (320.9 mg, 67% de rendimiento). **p.f.**: 79 – 80 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 8.48 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 3H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.27 (dd,  $J$  = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.18 (td,  $J$  = 8.3, 2.6 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 162.1 (d,  $J$  = 251.7 Hz), 139.1, 136.0 (d,  $J$  = 2.1 Hz), 135.2 (d,  $J$  = 8.3 Hz), 133.3 (d,  $J$  = 8.1 Hz), 131.6, 129.2, 128.7, 122.1, 121.5 (d,  $J$  = 3.1 Hz), 119.1 (d,  $J$  = 22.3 Hz), 114.3 (d,  $J$  = 23.3 Hz), 96.7, 85.4. **DART (positivo)**:  $m/z$  (%) = 270 (5), 269 (20), 268 (100)  $[M+H]^+$ . **EMAR (DART/TOF)**: =  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{16}H_{11}FNO_2$  268.07738; encontrado 268.07814.



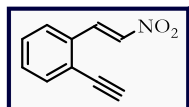
(*E*)-1,2-Dimetoxi-4-(2-nitrovinil)-5-(feniletinil)benceno (**262d**).<sup>208</sup> Purificación: hexano/AcOEt 85:25. Sólido amarillo (473.3 mg, 85% de rendimiento). **p.f.**: 156 – 158 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 8.54 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 152.2, 149.8, 137.4, 136.5, 131.7, 129.1, 128.7, 124.6, 122.5, 119.8, 114.9, 109.2, 96.1, 86.5, 56.3, 56.2. **DART (positivo)**:  $m/z$  (%) = 310 (43)  $[M+H]^+$ . **EMAR (DART/TOF)**: =  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{18}H_{16}NO_4$  310.10793; encontrado 310.10874.



(*E*)-5-(2-Nitrovinil)-6-(feniletinil)benzo[*d*][1,3]dioxol (**262e**). Purificación: hexano/AcOEt 85:25. Sólido amarillo (417.0 mg, 79% de rendimiento). **p.f.**: 170 – 171 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 8.57 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 3H), 7.39 (s, 3H), 7.02 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 2H), 6.07 (s, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 151.0, 148.8, 137.3, 136.6, 131.7, 129.1, 128.7, 126.3, 122.4, 121.5, 112.3, 106.1, 102.6, 96.3, 86.3. **DART (positivo)**:  $m/z$  (%) = 295 (16), 294 (80)  $[M+H]^+$ . **EMAR (DART/TOF)**: =  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{17}H_{12}NO_4$  294.07663; encontrado 294.07751.

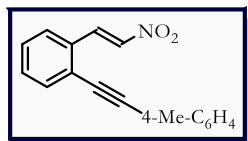


(*E*)-1-Etnil-2-(2-nitrovinil)benceno (**262f**).<sup>167</sup> Purificación: hexano/AcOEt 99:1. Sólido amarillo claro (159.0 mg, 51% de rendimiento). **p.f.**: 87 – 89 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 8.45 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 3.53 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 138.6, 136.8, 134.2, 132.1, 131.6, 129.5, 127.6, 124.2, 84.9, 80.7. **DART (positivo)**:  $m/z$  (%) = 463 (21), 407 (21), 347 (17), 191 (31), 174 (92)  $[M+H]^+$ , 147 (13), 133 (25), 131 (100), 130 (17). **EMAR (DART/TOF)**: =  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{10}H_8NO_2$  174.05550; encontrado 174.05494.



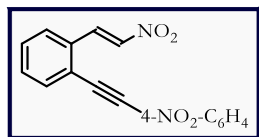
<sup>208</sup> Arigela, R. K.; Samala, S.; Mahar, R.; Shukla, S. K.; Kundu, B. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10476–10484.

(*E*)-1-(2-Nitrovinil)-2-(*p*-toliletinil)benceno (**262g**).<sup>207</sup> Purificación: hexano/AcOEt 99:1. Sólido amarillo (308.1 mg, 65% de rendimiento). **p.f.:** 87 – 89 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.54 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.45 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 2.39 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 139.6, 138.3, 137.4, 133.4, 131.7, 131.6, 131.2, 129.5, 128.7, 128.0, 125.6, 119.3, 97.5, 86.1, 21.7. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 264 (49) [M+H]<sup>+</sup>, 222 (17), 221 (100), 218 (18), 119 (39). **EMAR (DART/TOF):** = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> 264.10245; encontrado 264.10352.

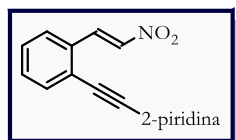


**Procedimiento general para la síntesis de 2-alquini-β-nitroestirenos 262i-j (Esquema 82c):** En un matraz seco y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron el alquino terminal **262f** (0.89 mmol, 1.0 equiv), el correspondiente haluro de arilo (0.89 mmol, 1.0 equiv), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.02 mmol, 2 mol%), AuCl(PPh<sub>3</sub>) (0.02 mmol, 2 mol%) y trietilamina (2.67 mmol, 3.0 equiv) en 2.7 mL de DMF (0.33 M). La reacción se calentó a 50 °C y se monitoreó por cromatografía en capa fina. Al consumirse la materia prima, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó agua destilada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyente hexano/AcOEt, en la proporción que se indica para cada producto.

(*E*)-1-((4-Nitrofenil)etinil)-2-(2-nitrovinil)benceno (**262i**). Purificación: hexano/AcOEt 85:25. Sólido café oscuro (209.5 mg, 80% de rendimiento). **p.f.:** 119 – 122 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.52 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.79 – 7.71 (m, 3H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.55 – 7.45 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 147.5, 138.6, 136.5, 133.6, 132.4, 131.7, 131.7, 129.9, 129.0, 127.7, 124.0, 123.9, 94.5, 91.1. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 721 (22), 295 (19) [M+H]<sup>+</sup>, 279 (75), 263 (100), 252 (13), 150 (16). **EMAR (DART/TOF):** = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 295.07188; encontrado 295.07314.



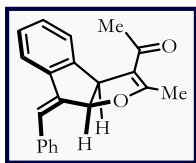
(*E*)-2-((2-(2-Nitrovinil)fenil)etinil)piridina (**262j**). Purificación: hexano/AcOEt 70:30. Sólido café oscuro (112.2 mg, 50% de rendimiento). **p.f.:** 100 – 102 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.67 (d, *J* = 5.2 Hz, 0H), 8.55 (d, *J* = 13.7 Hz, 4H), 7.80 (d, *J* = 13.7 Hz, 0H), 7.74 (cd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (td, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 150.4, 142.6, 138.6, 136.8, 136.5, 133.9, 131.8, 131.6, 129.6, 127.8, 127.6, 124.2, 123.6, 95.7, 85.8. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 252 (16), 251 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 251.08205; encontrado 251.08092.



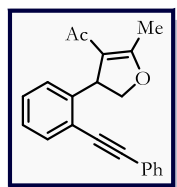
### 5.3 REACCIÓN EN CASCADA PARA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS POLICÍCLICOS

**Procedimiento general para la síntesis de policiclos mediante la reacción en cascada (266 y 267):** En un vial de 2 mL se colocaron el 2-alquini-β-nitroestireno **262** (0.20 mmol, 1.0 equiv), el compuesto 1,3-dicarbonílico (0.20 – 0.40 mmol, 1.0 – 2.0 equiv), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.60 mmol, 3 equiv) y DMSO (2.0 mL, 0.1 M). Después de agitar durante una hora a 20 °C, la reacción se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt, en la proporción que se indica para cada producto.

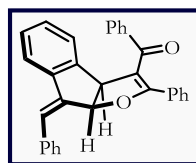
(*Z*)-1-(8-Benciliden-2-metil-3a,8a-dihidro-8*H*-indeno[2,1-*b*]furan-3-il)etan-1-ona (**266a**). Purificación: hexano/AcOEt 90:10. Sólido amarillo claro (35.1 mg, 58% de rendimiento). **p.f.**: 173 – 174 °C. **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.76 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 4.84 (d, 8.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 193.6, 168.0, 146.2, 139.8, 139.6, 136.4, 129.5, 129.0, 128.8, 128.1, 127.9, 126.7, 126.4, 120.5, 118.7, 85.7, 51.8, 29.7, 16.2. **DART (positivo)**: *m/z* (%) = 606 (23), 605, (54), 304 (22), 303 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF)**: = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> 303.13850; encontrado 303.13703.



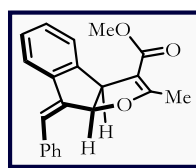
1-(2-Metil-4-(2-(feniletinil)fenil)-4,5-dihidrofuran-3-il)etan-1-ona (**267a**). Purificación: hexano/AcOEt 90:10. Aceite amarillo (5.4 mg, 9% de rendimiento). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 7.60 – 7.49 (m, 3H), 7.40 – 7.35 (m, 3H), 7.34 – 7.17 (m, 3H), 5.05 (dd, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J* = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.97 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 195.6, 170.9, 145.4, 132.6, 131.6, 129.3, 128.7, 128.6, 127.1, 126.8, 123.1, 122.4, 114.9, 94.5, 87.6, 78.6, 46.6, 29.6, 15.2. **DART (positivo)**: *m/z* (%) = 304 (21), 303 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF)**: = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> 303.13850; encontrado 303.13795.



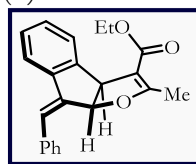
(*Z*)-8-Benciliden-2-fenil-3a,8a-dihidro-8*H*-indeno[2,1-*b*]furan-3-il)(fenil)metanona (**266b**). Purificación: hexano/AcOEt 98:2. Sólido blanco (Mezcla de isómeros, 33.3 mg, 39% de rendimiento, E/*Z* = 93:7). **p.f.**: 145 – 146 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 8.04 – 7.61 (m, 4H), 7.54 – 7.26 (m, 8H), 7.22 – 7.09 (m, 4H), 7.08 – 6.92 (m, 4H), 6.06 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 193.9, 166.6, 145.6, 140.1, 139.8, 139.6, 136.5, 131.2, 130.2, 129.7, 129.6, 129.1, 129.1, 128.9, 128.1, 128.0, 127.7, 127.7, 126.7, 126.6, 124.3, 120.6, 115.7, 85.9, 54.1. **DART (positivo)**: *m/z* (%) = 130 (13), 427 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 428 (30).



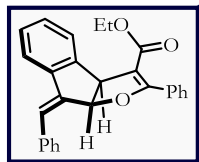
(*Z*)-8-Benciliden-2-metil-3a,8a-dihidro-8*H*-indeno[2,1-*b*]furan-3-carboxilato de metilo (**266c**). Purificación: hexano/AcOEt 95:5. Sólido blanco (52.2 mg, 82% de rendimiento). **p.f.**: 100 – 101 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 7.70 – 7.65 (m, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 5.80 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.22 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 169.4, 166.5, 145.9, 139.8, 136.4, 129.3, 129.0, 128.8, 128.0, 127.9, 126.4, 126.0, 120.6, 105.8, 86.0, 51.1, 51.0, 14.8. **DART (positivo)**: *m/z* (%) = 203 (18), 217 (22), 277 (68), 319 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 320 (19).



(*Z*)-8-Benciliden-2-metil-3a,8a-dihidro-8*H*-indeno[2,1-*b*]furan-3-carboxilato de etilo (**266d**). Purificación: hexano/AcOEt 90:10. Sólido cristalino blanco (42.5 mg, 64% de rendimiento). **p.f.**: 90 – 91 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 7.73 – 7.64 (m, 3H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 5.79 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.29 (cc, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 2H), 2.22 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ = 169.1, 166.1, 146.0, 139.8, 139.8, 136.4, 129.3, 129.0, 128.8, 128.0, 127.9, 126.3, 126.1, 120.6, 106.0, 85.9, 59.8, 51.1, 14.9, 14.7. **DART (positivo)**: *m/z* (%) = 335 (5), 334 (23), 333 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 291 (38), 287 (49), 245 (19). **EMAR (DART/TOF)**: = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub> 333.14907; encontrado 333.14898.

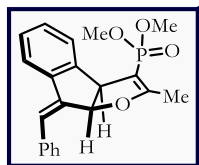


(*Z*)-8-Benciliden-2-fenil-3a,8a-dihidro-8*H*-indeno[2,1-*b*]furan-3-carboxilato de etilo (**266e**). Purificación: hexano/AcOEt 95:5. Sólido blanco (41.0 mg, 52% de rendimiento). **p.f.**: 111 – 112 °C.



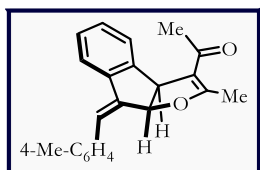
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.79 – 7.68 (m, 5H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.45 – 7.28 (m, 8H), 7.27 (s, 1H), 5.93 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.25 (cd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 166.2, 165.4, 145.7, 140.0, 139.9, 136.5, 130.6, 130.1, 129.8, 129.4, 129.1, 128.8, 128.1, 128.0, 127.6, 126.6, 126.1, 120.7, 106.2, 85.5, 60.1, 52.7, 14.4. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 105 (29), 203 (16), 245 (100), 246 (21), 349 (35), 395 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 396 (28).

(*Z*)-(8-Benciliden-2-metil-3a,8a-dihidro-8*H*-indeno[2,1-*b*]furan-3-il)fosfonato de dimetilo (**266h**). Purificación: hexano/AcOEt 40:60. Semisólido amarillo claro (39.8 mg, 54% de rendimiento). **RMN**



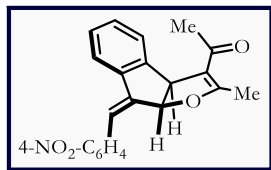
**<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.71 – 7.60 (m, 4H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 5.85 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 11.3, 3H), 3.65 (d, *J* = 11.4 Hz, 3H), 2.13 (dd, *J* = 2.1, 1.1 Hz, 3H). **DART (positivo):** *m/z* (%) = 370 (30), 369 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>P 369.12557; encontrado 369.12479.

(*Z*)-1-(2-Metil-8-(4-metilbencilideno)-3a,8a-dihidro-8*H*-indeno[2,1-*b*]furan-3-il)etan-1-ona (**266i**). Purificación: hexano/AcOEt 95:5 → 90:10. Sólido blanco (11.4 mg, 18% de rendimiento). **p.f.**:



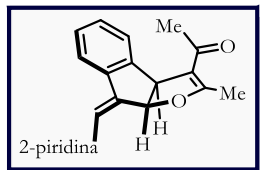
172 – 173 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.65 – 7.55 (m, 4H), 7.30 – 7.20 (m, 5H), 5.76 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 193.6, 168.0, 146.0, 139.8, 138.9, 138.1, 133.6, 129.6, 129.3, 129.0, 127.8, 126.7, 126.4, 120.3, 118.6, 85.8, 51.8, 29.7, 21.5, 16.2. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 317 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 318 (24).

(*Z*)-1-(2-Metil-8-(4-nitrobencilideno)-3a,8a-dihidro-8*H*-indeno[2,1-*b*]furan-3-il)etan-1-ona (**266j**). Purificación: hexano/AcOEt 90:10 → 85:15. Sólido amarillo (23.0 mg, 33% de rendimiento). Mezcla de compuestos **266i/267i** = 54:46. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.33



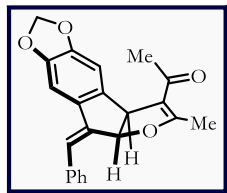
– 6.91 (m, 9H), 5.73 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 0.54H), 4.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.54H), 4.62 (dd, *J* = 5.8, 4.2 Hz, 0.46H), 3.72 – 3.65 (m, 0.92H), 2.40 (s, 1.62H), 2.28 (d, *J* = 1.1 Hz, 1.62H), 1.81 (s, 1.38H), 1.21 (s, 1.38).

(*Z*)-1-(2-Metil-8-(piridin-2-ilmetilen)-3a,8a-dihidro-8*H*-indeno[2,1-*b*]furan-3-il)etan-1-ona (**266k**). Purificación: hexano/AcOEt 70:30. Sólido color hueso (27.3 mg, 45% de rendimiento). **p.f.**: 165



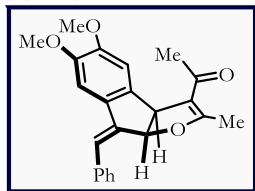
– 166 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.68 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.71 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 3H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 7.4, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 8.2, 1.2, 1H), 4.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 193.5, 168.1, 155.3, 149.9, 147.1, 143.5, 139.1, 136.6, 130.2, 127.9, 126.8, 125.0, 124.1, 122.1, 120.9, 118.5, 85.4, 51.6, 29.6, 16.2. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 304 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 305 (24).

(Z)-1-(5-Benciliden-7-metil-5a,8a-dihidro-5H-furo[3',2':1,2]indeno[5,6-d][1,3]dioxol-8-il)etan-1-ona (266l).



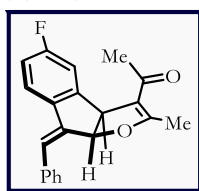
Purificación: hexano/AcOEt 85:15. Sólido amarillo (39.3 mg, 57% de rendimiento). **p.f.:** 215 – 216 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.95 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 5.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 193.5, 168.0, 149.4, 148.4, 140.7, 136.6, 133.5, 128.8, 128.7, 127.7, 124.1, 118.8, 106.7, 101.6, 100.1, 86.0, 51.4, 29.8, 29.6, 16.2. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 347 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> 347.12833; encontrado 347.12775.

(Z)-1-(8-Benciliden-5,6-dimetoxi-2-metil-3a,8a-dihidro-8H-indeno[2,1-b]furan-3-il)etan-1-ona (266m).



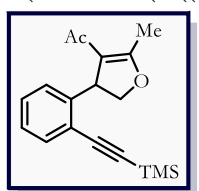
Purificación: hexano/AcOEt 80:20. Sólido amarillo claro (25.5 mg, 35% de rendimiento). **p.f.:** 172 – 174 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.69 – 7.64 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 – 7.02 (m, 2H), 5.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 193.8, 168.1, 151.0, 149.7, 140.1, 139.4, 136.7, 131.8, 128.8, 128.7, 127.6, 123.8, 118.9, 108.8, 102.4, 86.0, 56.2, 56.2, 51.6, 29.6, 16.3. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 266 (100), 267 (23), 283 (12), 361 (16), 363 (58) [M+H]<sup>+</sup>, 369 (19), 377 (31), 379 (18).

(Z)-1-(8-Benciliden-5-fluor-2-metil-3a,8a-dihidro-8H-indeno[2,1-b]furan-3-il)etan-1-ona (266n). Purificación:

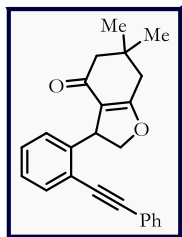


hexano/AcOEt 95:5. Sólido blanco (28.0 mg, 44% de rendimiento). **p.f.:** 176 – 177 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J* = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.98 (td, *J* = 8.6, 2.4, 1H), 5.75 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 193.5, 168.0, 163.8 (d, *J* = 248.0 Hz), 148.2 (d, *J* = 8.6 Hz), 138.7, 136.3, 135.6 (d, *J* = 2.1 Hz), 128.9, 128.8, 128.1, 126.0 (d, *J* = 2.0 Hz), 121.7 (d, *J* = 8.9 Hz), 118.3, 115.5 (d, *J* = 23.6 Hz), 113.7 (d, *J* = 23.3 Hz), 85.9, 51.7, 29.6, 16.1. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 321 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 322 (21).

1-(2-Metil-4-(2-((trimetilsilil)etil)fenil)-4,5-dihidrofuran-3-il)etan-1-ona (267p). Purificación: hexano/AcOEt



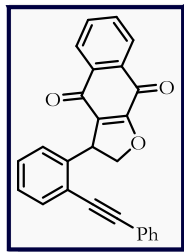
95:5. Aceite café claro (13.2 mg, 22% de rendimiento). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.48 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (td, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 10.9, 4.4 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 10.5, 9.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.94 (s, 3H), 0.27 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 195.6, 170.8, 146.0, 132.8, 129.5, 127.0, 126.5, 122.3, 114.8, 103.4, 99.8, 78.6, 46.3, 29.6, 15.2, 0.1. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 299 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>Si 299.14673; encontrado 299.14717.



6,6-Dimetil-3-(2-(feniletinil)fenil)-3,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-4(2H)-ona (267q).

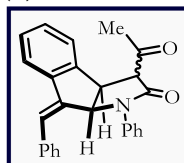
Purificación: hexano/AcOEt 70:30. Aceite café oscuro (59.6 mg, 87% de rendimiento).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.68 – 7.40 (m, 4H), 7.39 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 5.66 (dd, *J* = 10.3, 5.5 Hz, 1H), 5.36 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.90 (12.2, 5.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 4H), 0.91 (s, 6H).

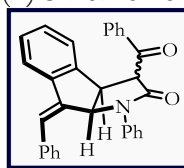


3-(2-(Feniletinil)fenil)-2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-4,9-diona (**267r**). Purificación: DCM/AcOEt 96:4. Semisólido café rojizo (38.4 mg, 51% de rendimiento). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.06 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.73 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 3H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 3H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 5.97 (dd,  $J$  = 10.4, 5.6 Hz, 1H), 5.51 (dd,  $J$  = 13.4, 10.5 Hz, 1H), 5.05 ( $J$  = 13.5, 5.7 Hz, 1H).

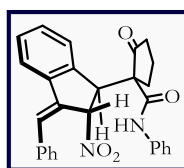
(*Z*)-3-Acetil-8-benciliden-1-fenil-3,3a,8,8a-tetrahidroindeno[2,1-b]pirrol-2(1*H*)-ona (**268a**). Purificación: hexano/AcOEt 70:30. Sólido blanco (Mezcla de diastereoisómeros, 71.1 mg, 93% de rendimiento, 1:1 rd). **p.f.:** 172 – 175 °C. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.79 – 7.60 (m, 2H), 7.41 – 7.20 (m, 12H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 6.10 (s, 0.5H), 5.80 (s, 0.5 H), 4.52 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 0.5H), 4.46 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 0.5), 3.63 (d,  $J$  = 8.4, Hz, 0.5H), 3.54 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 0.5H), 2.30 (s, 1.5H), 2.20 (s, 1.5H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 205.3, 204.6, 164.1, 164.1, 140.8, 140.7, 140.1, 136.8, 136.7, 135.1, 135.0, 134.0, 133.9, 130.0, 129.6, 129.6, 129.6, 129.5, 129.2, 129.2, 129.1, 128.8, 128.8, 125.8, 125.4, 124.8, 121.4, 121.1, 120.6, 120.5, 115.1, 89.8, 88.9, 65.9, 65.0, 51.3, 50.9, 31.8, 29.7. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 381 (31), 380 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> 380.16505; encontrado 380.16356.



(*Z*)-3-Benzoil-8-benciliden-1-fenil-3,3a,8,8a-tetrahidroindeno[2,1-b]pirrol-2(1*H*)-ona (**268b**). Purificación: hexano/AcOEt 75:25. Sólido café (Mezcla de diastereoisómeros, 75.3 mg, 85% de rendimiento, 1:1 rd). **p.f.:** 122 – 127 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 10.66 (m, 1H), 8.22 – 6.95 (m, 19H), 6.91 – 6.41 (m, 1H), 5.29 – 4.88 (m, 1H), 4.73 – 4.44 (m, 1H).

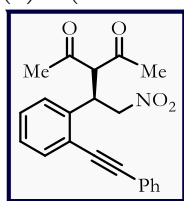


(*Z*)-1-(3-Benciliden-2-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-oxo-*N*-fenilciclopentano-1-carboxamida (**269c**). Purificación: hexano/AcOEt 70:30. Semisólido amarillo (Mezcla de diastereoisómeros, 38.0 mg, 42% de rendimiento, 9:1 rd). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.63 (s, 1H), 7.77 – 7.64 (m, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.48 – 7.32 (m, 9H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 2.70 – 2.54 (m, 1H), 2.53 – 2.33 (m, 1H), 2.11 – 1.94 (m, 1H), 1.75 – 1.53 (m, 2H), 1.41 – 1.29 (m, 1H). **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 453 (4) [M+H]<sup>+</sup>, 408 (6), 407 (33), 406 (100), 288 (6), 287 (21), 204 (4).



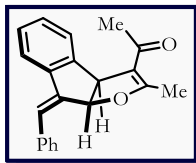
#### 5.4 SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE COMPUESTOS POLICÍCLICOS

(*R*)-3-(2-Nitro-1-(2-(feniletinil)fenil)etil)pentano-2,4-diona (**256a**). En un vial de 2 mL se colocaron el 2-alquilil- $\beta$ -nitroestireno **262a** (0.20 mmol, 1.0 equiv), el compuesto 1,3-dicarbonílico (0.4 mmol, 2.0 equiv), el organocatalizador **80a** (3 mol%) y tolueno grado reactivo (2.0 mL, 0.1 M). Después de agitar durante una hora a 20 °C, la reacción se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt 75:25. Sólido crema (69.7 mg, 99% de rendimiento, 96% ee). **p.f.:** 69 – 70 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.63 – 7.55 (m, 3H), 7.45 – 7.37 (m, 3H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 4.91 (c,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 4.77 – 4.64 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 202.3, 201.3, 137.5, 133.5, 131.7, 129.3, 129.1, 128.8, 128.4, 128.0, 122.9, 122.6, 95.8, 86.5, 76.9, 69.7, 40.7, 30.9, 28.7. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 368 (18),



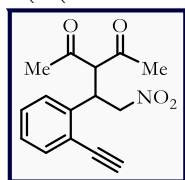
367 (65), 350 (100)  $[M+H]^+$ , 319 (19), 308 (12), 247 (21), 105 (29). **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{21}H_{20}NO_4$  350.13923; encontrado 350.13810. **HPLC:** (Chiralpak IA, hexano/etanol 95:5, 1.0 mL/min, 220 nm):  $t_{mayor}$  = 17.233 min,  $t_{menor}$  = 13.273 min, 96% ee.

1-((3*aS*,8*aR*)-8-((*Z*)-Benciliden)-2-metil-3*a*,8*a*-dihidro-8*H*-indeno[2,1-*b*]furan-3-il)etan-1-ona (**266a**). En un vial de 2 mL se colocó el aducto de Michael **256a** (0.15 mmol, 1.0 equiv),  $K_2CO_3$  (0.45 mmol, 3 equiv) y DMSO (1.5 mL, 0.1 M). Después de agitar durante una hora a 20 °C, la reacción se inactivó con una solución saturada de  $NH_4Cl$ , y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt 90:10. Sólido cristalino blanco (28.8 mg, 63% de rendimiento, 23% ee). **p.f.:** 173 – 174 °C. **RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 7.68 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.63 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.76 (dd,  $J$  = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 4.84 (d, 8.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 3H). **RMN  $^{13}C$  (126 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 193.6, 168.0, 146.2, 139.8, 139.6, 136.4, 129.5, 129.0, 128.8, 128.1, 127.9, 126.7, 126.4, 120.5, 118.7, 85.7, 51.8, 29.7, 16.2. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 606 (23), 605, (54), 304 (22), 303 (100)  $[M+H]^+$ . **EMAR (DART/TOF):** =  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{21}H_{19}O_2$  303.13850; encontrado 303.13703. **HPLC:** (Chiralpak IA, hexano/etanol 95:5, 0.8 mL/min, 275 nm):  $t_{mayor}$  = 14.497 min,  $t_{menor}$  = 16.050 min, 23% ee.

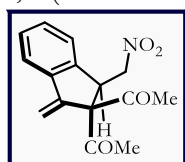


## 5.5 ACTIVACIÓN DE ALQUINOS CON METALES DE TRANSICIÓN

3-(1-(2-Etínilfenil)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (**256o**). En un matraz de bola de 50 mL se colocaron el 2-alquínil- $\beta$ -nitroestireno **262o** (2.31 mmol, 1.0 equiv), el compuesto 1,3-dicarbonílico (4.62 mmol, 2.0 equiv), la tiourea **31** (15 mol%), acetato de sodio (2.31 mmol, 1.0 equiv) y tolueno grado reactivo (23.1 mL, 0.1 M). Después de agitar durante una hora a 20 °C, la reacción se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt 80:20. Sólido blanco (610.8 mg, 97% de rendimiento). **p.f.:** 109 – 110 °C. **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 7.56 (dd,  $J$  = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 4.90 (dd,  $J$  = 12.3, 7.0 Hz, 1H), 4.81 – 4.73 (m, 1H), 4.72 – 4.63 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). **RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 202.2, 201.3, 138.1, 134.3, 129.8, 128.3, 128.0, 121.7, 83.8, 81.1, 76.7, 69.4, 40.4, 30.9, 28.7.



1,1'-(1-Metilen-3-(nitrometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2,2-diil)bis(etan-1-ona) (**270o**). En un matraz de bola de 5 mL y bajo atmósfera de nitrógeno se colocó el aducto de Michael **256o** (0.19 mmol, 1.0 equiv), 2,6-di-*ter*-butil-4-metilpiridina (0.19 mmol, 1.0 equiv), el complejo metálico (catalizador **MT**, 10 mol%) y 1,2-dicloroetano anhidro (1.9 mL, 0.1 M). La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura de 3 a 18 horas. Al finalizar la reacción se purificó por cromatografía flash con un sistema de eluyentes hexano/AcOEt 80:20. Aceite café (16.5 mg, 31% de rendimiento). **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 5.96 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 5.45 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 1H), 4.91 (dd,  $J$  = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 4.69 – 4.57 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 332 (31), 304 (12), 287 (27), 234 (16), 232 (100)  $[M-COMe+H]^+$ , 199 (54), 185 (60), 183 (25), 159 (15), 144 (30), 111 (47). Los datos espectroscópicos coinciden con lo reportado en la literatura.<sup>168</sup>





## 6 PARTE COMPUTACIONAL

---

Todos los cálculos teóricos se realizaron en el marco de la teoría funcional de la densidad (DFT) utilizando el programa Gaussian 16, Revisión C.01.<sup>124</sup> Las geometrías de las estructuras fueron optimizadas en DMSO dentro del modelo SMD<sup>209</sup> con el funcional M06-2X<sup>200</sup> y el conjunto de bases 6-31+G(d,p),<sup>201</sup> el cual incorpora funciones difusas útiles para describir aniones.<sup>202</sup> Al mismo nivel de teoría se realizó el cálculo de las frecuencias armónicas para verificar que el mínimo local no tuviera frecuencias imaginarias y que los estados de transición tuvieran una frecuencia imaginaria. Se realizaron cálculos de coordenadas de reacción intrínsecas (IRC)<sup>210</sup> en todos los casos para verificar que las estructuras de los estados de transición localizados conectan con los dos mínimos en la superficie de energía potencial asociada a los reactivos y productos. Además, la energía de las geometrías optimizadas se refinó mediante cálculos de energía en un solo punto al nivel de teoría SMD(DMSO)-M06-2X/def2-TZVPP. Las energías libres presentadas en este capítulo se obtuvieron mediante la adición de una corrección térmica en el nivel SMD(DMSO)-M06-2X/6-31+G(d,p) a la energía de un solo punto obtenida al nivel SMD(DMSO)-M06-2X/def2-TZVPP. Las representaciones estructurales y de los orbitales frontera se generaron con los paquetes CYLview<sup>126</sup> y GaussView<sup>211</sup>.

---

<sup>209</sup> Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 6378–6396.

<sup>210</sup> a) González, C.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 2154 – 2161. b) González, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 5523 – 5527.

<sup>211</sup> GaussView, Version 6, Dennington, Roy; Keith, Todd A.; Millam, John M. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2016.

# ANEXOS

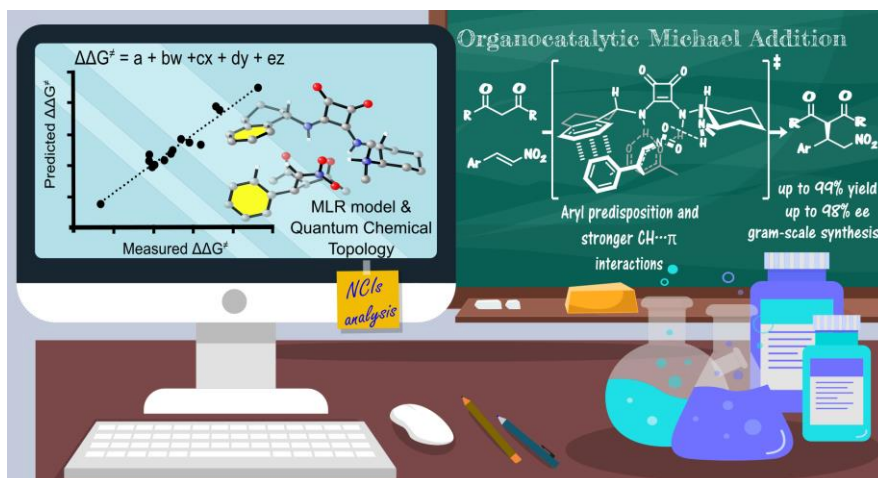
---

## 1 PUBLICACIÓN

## Bifunctional squaramides with benzyl-like fragments: analysis of CH $\cdots$ $\pi$ interactions by a multivariate linear regression model and quantum chemical topology

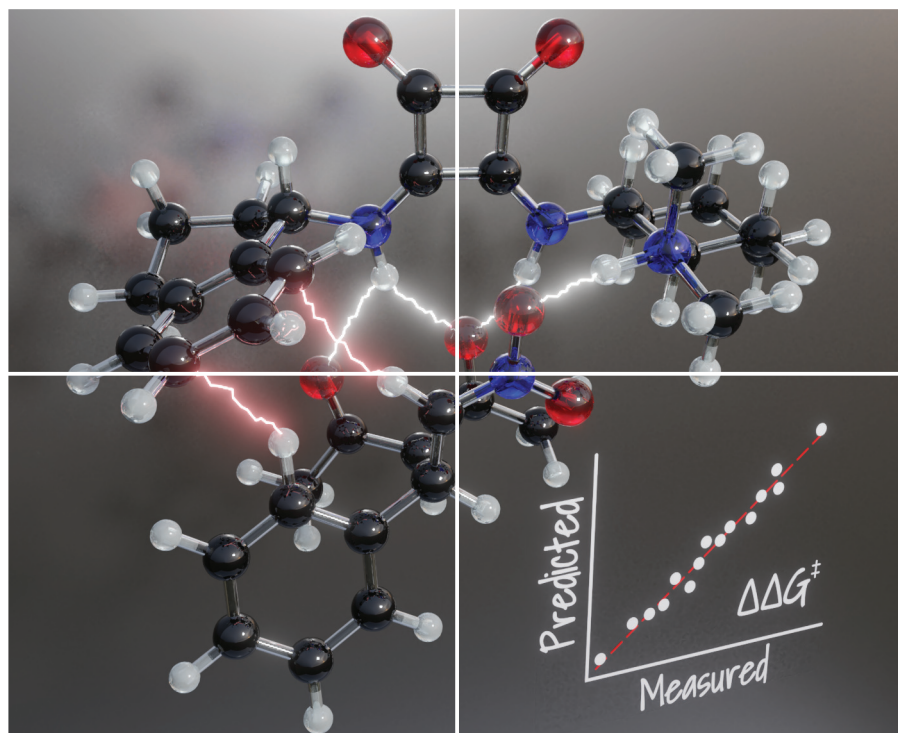
Howard Díaz-Salazar, Eddy I. Jiménez, Wilmer E. Vallejo Narváez, Tomás Rocha-Rinza and Marcos Hernández-Rodríguez

A multivariate linear regression model and quantum chemical topology are used for the quantitative description of non-covalent interactions in the transition state of the Michael addition catalyzed by bifunctional squaramides.



*Org. Chem. Front.*, 2021, 8, 3217-3227  
<https://doi.org/10.1039/D0QO01610A>

(Este artículo fue seleccionado para la portada de la revista)



# ORGANIC CHEMISTRY

## FRONTIERS



CHINESE  
CHEMICAL  
SOCIETY



ROYAL SOCIETY  
OF CHEMISTRY

[rsc.li/frontiers-organic](https://rsc.li/frontiers-organic)

## RESEARCH ARTICLE

View Article Online  
View Journal | View IssueCite this: *Org. Chem. Front.*, 2021, 8, 3217

# Bifunctional squaramides with benzyl-like fragments: analysis of CH $\cdots\pi$ interactions by a multivariate linear regression model and quantum chemical topology†

Howard Díaz-Salazar, Eddy I. Jiménez, Wilmer E. Vallejo Narváez, Tomás Rocha-Rinza and Marcos Hernández-Rodríguez \*

We analyzed 15 bifunctional squaramides with benzyl-like fragments in a Michael addition. These substituents are susceptible to form CH $\cdots\pi$  interactions and have distinct properties: electronic features, a stereogenic center, as well as additional cyclic groups which offer a more rigid moiety with a fixed orientation of the aryl group. We found that non-cyclic substituents, the benzyl group, had better selectivity than the chiral phenylethyl analog, and the electronic properties of the phenyl ring were not a decisive factor. The cyclic substituents also have different results. The non-chiral tricyclic groups were less selective because the orientation of the phenyl group has an undesirable arrangement to form the considered weak interactions. In contrast, the chiral 1-tetrahydronaphthyl group seemed to have the aryl ring in an optimal disposition. These trends were correlated using a multivariate linear regression model that considers the strength of CH $\cdots\pi$  contacts and the energy to adopt the "active" conformation to form these contacts. This model suggests that the most selective catalyst that incorporates commercially available 1-aminotetraline amine could be explained by the phenyl group already being in the optimal position which is its lowest energy conformation, and the phenyl ring has a double inductive effect from the vicinal alkyl groups. This catalyst was further explored and offered high selectivities across different nucleophiles and electrophiles. Finally, a quantum chemical topology analysis of the weak interactions revealed that the transition state that leads to the major enantiomer has an additional hydrogen bond with the nucleophile and a stronger association with the electrophile.

Received 22nd December 2020,  
Accepted 9th March 2021

DOI: 10.1039/d0qo01610a

rsc.li/frontiers-organic

## Introduction

The synthesis of chiral compounds requires robust methodologies. The development of such procedures by asymmetric catalysis is guided by choosing a catalyst with appropriate reactivity, optimizing the catalyst structure *via* empirical and theoretical frameworks, and further tuning the experimental conditions to achieve optimum results. A special type of asymmetric catalyst are bifunctional organocatalysts that simultaneously activate nucleophiles and electrophiles with a suitable spatial configuration, which results in higher reactivity and selectivity to promote the reaction.<sup>1</sup> Takemoto's bifunc-

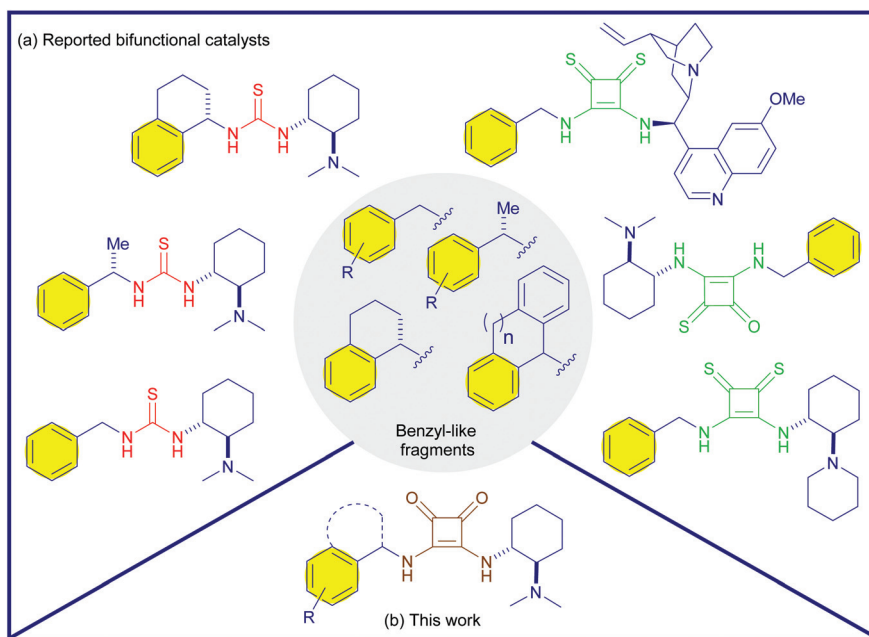
tional catalyst activates through hydrogen bonds (HBs), and a tertiary amine deprotonates a pronucleophile.<sup>2</sup> The evaluation of bifunctional thioureas with different aryl substituents attached to thiourea, showed that the acidity of the N-H bond correlates with the activity of the catalyst.<sup>3</sup> However, for bifunctional thioureas with an alkyl substituent, the NH donor properties may not be as relevant as other weak interactions.<sup>4</sup> Particularly, recent studies have indicated that the incorporation of a benzyl group has a beneficial effect on the stereoselectivity of a given reaction, because this group can promote CH $\cdots\pi$  interactions between the catalyst and the electrophile, reinforcing the rigidity of the Transition State (TS) complex.<sup>4a,5</sup> Benzyl substituted thioureas, squaramides, thiosquaramides and chiral benzyl-like substituents such as phenylethyl or derived from 1-aminotetraline are among the previously studied catalysts (Fig. 1a).<sup>5,6</sup>

Catalyst stereoselectivity depends on the cooperative action of many Non-Covalent Interactions (NCIs) between the catalyst and substrates; NCIs operate together to achieve high-level organization in the TS.<sup>7</sup> Theoretical calculations of the transition states can be used to explain the catalytic process and

*Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, C. P. 04510, Cd. Mx., Mexico.*

*E-mail: marcosh@unam.mx*

† Electronic supplementary information (ESI) available: Catalytic evaluation of thioureas, calculations of parameters for the multivariate linear regression model, kinetics studies, experimental procedures, characterization data, copies of NMR spectra, HPLC traces and XYZ coordinates of the calculated structures. See DOI: 10.1039/d0qo01610a



**Fig. 1** (a) Reported bifunctional catalysts that incorporate benzyl-like fragments. (b) Bifunctional squaramides considered in this work to find out the relevant features of the CH $\cdots\pi$  interactions by MLR and quantum chemical topology studies.

also provide guidelines for redesigning the catalyst. However, the inherent difficulty in working with complex TSs might be a handicap to obtain results in a fast and efficient way.<sup>8</sup> A different approach is the exploitation of Multivariate Linear Regression (MLR) methods which intrinsically use fewer computational resources and provide significant insights from a set of raw data.<sup>9</sup>

As mentioned before, the benzyl group is capable of forming CH $\cdots\pi$  interactions that impact the stereoselectivity of organocatalytic Michael additions. Therefore, we examined the catalytic performance of bifunctional benzyl- (and benzyl-like) squaramides (Fig. 1b) with different electronic characteristics in the phenyl ring, as well as examined the conformational and steric effects of the benzyl moiety that affect these NCIs by making use of the MLR model and Density Functional Theory (DFT) calculations.

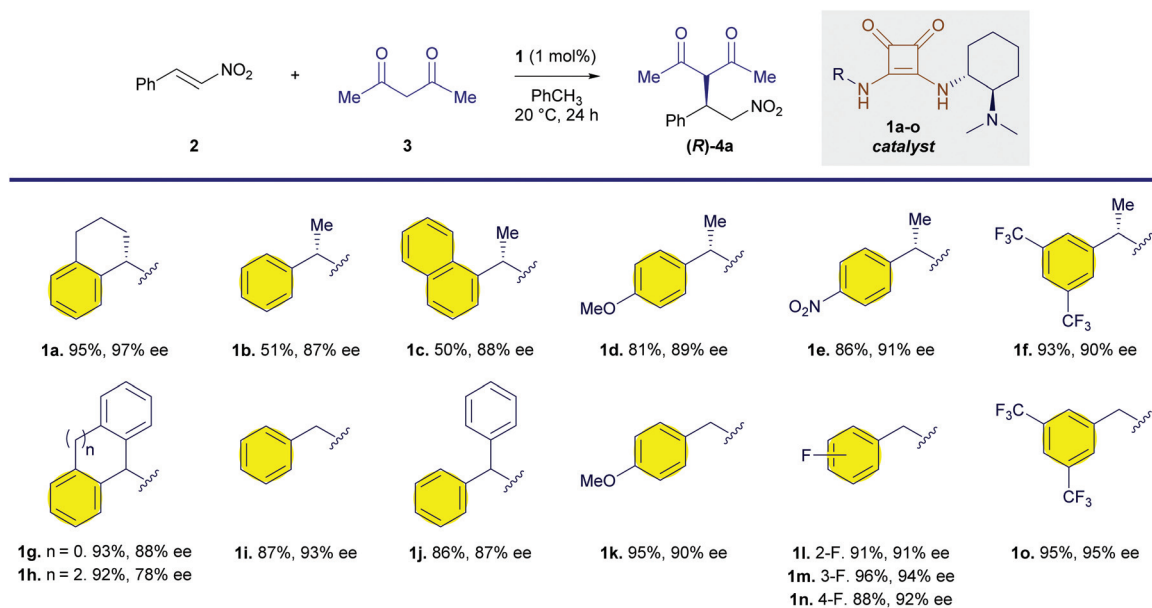
## Results and discussion

The Michael addition of 1,3-dicarbonyl compounds to  $\beta$ -nitroalkenes is a well-established reaction that forms a carbon-carbon bond and a paradigm to evaluate the performance of bifunctional organocatalysts.<sup>10</sup> We studied squaramides with different benzyl-like substituents (Scheme 1) and some thiourea analogs<sup>11</sup> (see Scheme S2 in the ESI $\dagger$ ). We now discuss the general performance of the squaramide catalysts: compounds with a chiral phenylethyl moiety exhibited lower selectivities than the benzyl group (e.g. **1b** vs. **1i**). The presence of two phenyl groups had a negative impact on the selectivity of the reaction, both in cyclic (**1g** and **1h**) and acyclic (**1j**) struc-

tures. The electron donor nature of the aryl has an impact on the enantioselectivity, but it is not the only factor to consider, as the aryl with two trifluoromethyl groups (**1f** and **1o**) has higher selectivity than the unsubstituted phenyl ring. This effect could be attributable to the presence of CH $\cdots$ FC interactions<sup>4a,12</sup> besides the CH $\cdots\pi$  contacts which will be addressed in detail later on by the Multivariate Linear Regression (MLR) model. It is also noticeable that **1a**, which is chiral and bicyclic, was the best catalyst among the compounds tested.

As discussed in the introduction, the modeled TSs of thiourea catalysts with benzyl groups showed CH $\cdots\pi$  interactions between the aryl fragment of the catalyst and  $\beta$ -nitrostyrene.<sup>4a,5</sup> Particularly, our research group suggested that the selectivity of the thiourea analog of **1a** (S2a in the ESI $\dagger$ ) was attributable to the conformational rigidity and predisposition of the aryl towards the active conformation in the TS.<sup>5b</sup>

This observation is in line with the usual approach in which a catalyst is designed to be as rigid as possible because if there is the possibility of different conformations coexisting, they can lead to different enantiomers, and the outcome might be a non-selective reaction.<sup>13</sup> Nevertheless, Sigman recently proposed that conformational flexibility of a catalyst may be a beneficial feature that can lead to a better-induced fit of the substrates, in a similar fashion to enzymes.<sup>14</sup> In our system of interest, because of the multiple non-covalent interactions, flexibility is already present in the TS and the rigidity and/or predisposition of the catalyst could be relevant. Therefore, we used an MLR model to quantitatively understand the relationship between the structural variation of the



**Scheme 1** Catalyst screening for the Michael addition of 2,4-pentanedione to *trans*- $\beta$ -nitrostyrene. Reaction conditions: *trans*- $\beta$ -nitrostyrene (0.25 mmol, 1 eq.), 2,4-pentanedione (2 eq.), catalyst (1 mol%), toluene (0.75 mL).

aromatic ring of the catalysts (electronic and active conformation) and the stereoselectivity of the model reaction.

To consider the active conformation of the benzyl fragment, we observed that the modeled TSs of thiourea analogs of **1a** and **1b** (S2a and S2a, respectively) are almost superimposable with the same orientation of the aryl group (Fig. S2 in the ESI†).<sup>5b</sup> Besides, we observed that the optimized geometry of thiourea (S2a) is closer to the conformation of the TS, due to the conformational rigidity of the tetrahydronaphthyl group. Therefore, we hypothesize that it could be possible that all benzyl-like moieties in thioureas or squaramides could adopt very similar conformations in the TS. Given that **1a** afforded the best selectivity among the studied systems, we optimized its geometry and conjectured that the orientation of its aryl group would be similar in the TS for all compounds tested. In particular, we focused on the dihedral angle  $\alpha$  ( $N_{(1)}-C-C_{(ipso)}-C_{(ortho)}$ , Fig. 2), as it determines the orientation of the aryl group relative to the squaramide. This active conformation has an angle  $\alpha$  equal to 39.30°. The energy difference to get to this arrangement from the most stable local minima for all the bifunctional squaramides was denoted as  $E_C$  (a more detailed description of this parameter and its values is given in section 2.2 of the ESI†). This energy showed that the catalysts with phenylethyl groups **1b–f** have an average  $E_C$  above 2 kcal mol<sup>-1</sup>, whereas the benzyl substituents in systems **1i–o** presented  $E_C$  values slightly above 1 kcal mol<sup>-1</sup>. This difference is due to the neighboring methyl group that makes it more difficult to adopt the active conformation and could be one of the factors leading to the better performance of the benzyl group as compared to the chiral analogs.

Then, we determined the parameters related to the capacity to form CH $\cdots$  $\pi$  contacts. These features were evaluated by the calculated energies and distances ( $E\pi$  and  $D\pi$ ) using benzene

as a probe as reported by Sigman and co-workers<sup>15</sup> (details of how we obtained these parameters are provided in section 2.3 of the ESI†). Interestingly, this parameter can evaluate not only the electronic effects of the aryl group but also particularities related to each catalyst. For example, the catalyst with the phenylethyl moiety, **1d** (*p*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), has an  $E\pi$  = -6.25 kcal mol<sup>-1</sup> and the one with *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> has an  $E\pi$  = -5.94 kcal mol<sup>-1</sup>, which are in line with the electronic nature of the aryl moiety; however, the system with 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> **1f** which has electron withdrawing properties presented an  $E\pi$  = -6.57 kcal mol<sup>-1</sup>. Moreover, comparing the catalysts with benzyl groups, **1k** (*p*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) and **1o** (3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), both presented the same value of  $E\pi$  (-6.11 kcal mol<sup>-1</sup>). This binding energy of the trifluoromethyl group containing aryls **1o** and **1f** is due to the collaborative effect of CH $\cdots$  $\pi$  and CH $\cdots$ FC interactions (the distances  $d_{H-F}$  are around 2.73 Å, see Fig. S12 in the ESI†).

Lastly, we considered some steric variables using Sterimol<sup>16</sup> parameters and dihedral angles (section 2.4 in the ESI†). In particular, the minimum width of the aryl group  $B1_{Ar}$  and the dihedral angle  $\beta$  represent the steric and geometric effects in the active conformation of the catalysts. All these parameters were calculated at the B97-D/def2-TZVP level of theory, and squaramide **1i** is shown as a graphical example in Fig. 2 (see Table S1 in the ESI†).

We first studied the linear dependence of each variable towards enantioselectivity and found that some of them have a more pronounced slope than others, but a zero value was never obtained. For MLR evaluation, we used the Data Analysis ToolPack in Excel and found different linear models until we obtained a good correlation of the experimental and predicted enantioselectivity (Fig. 3) up to  $R^2$  = 0.89, effectively describing 15 data points. The leave-one-out and leave-two-out

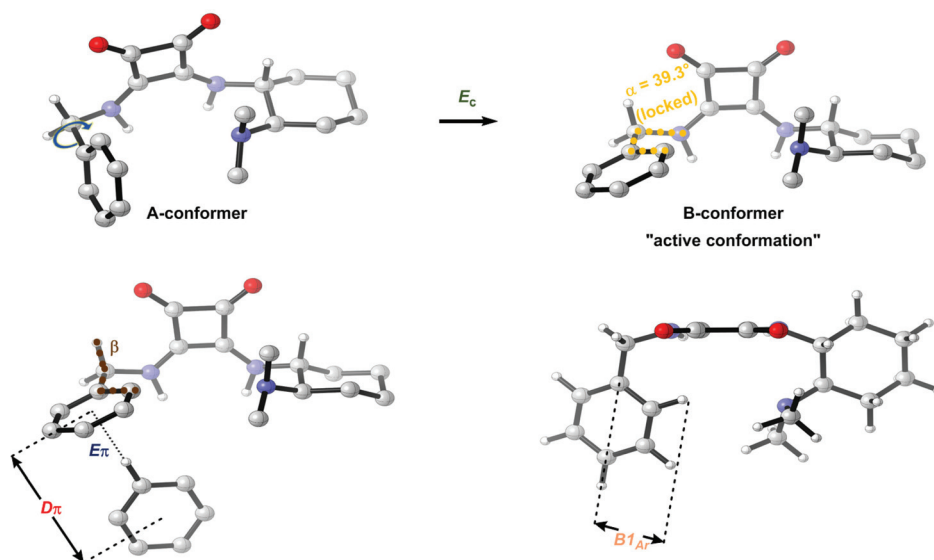


Fig. 2 Parameters calculated at the B97-D/def2-TZVP level of theory to be used in the MLR shown in Fig. 3.

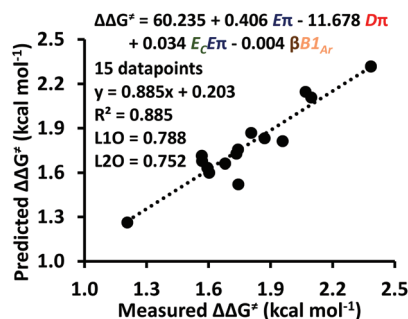


Fig. 3 Model showing the correlation between the measured  $\Delta\Delta G^\ddagger$  and predicted  $\Delta\Delta G^\ddagger$  by using the equation shown.

cross-validation methods are consistent with statistically sound models (L1O = 0.79 and L2O = 0.75, respectively).

In general, the MLR model establishes that the diastereomeric transition state leading to the major product is stabilized preferentially by CH $\cdots\pi$  interactions. However, the electronic nature of the phenyl ring in the catalysts alone does not account for the effects on the reaction enantioselectivity in the Michael addition reaction. The conformational, steric and geometric effects are also important. For example, catalyst **1a** is an excellent catalyst due to the following factors: (a) the aromatic ring is rich in electrons due to the inductive effect of the neighboring *ortho*-methylene substituent ( $E_\pi = -6.07$  kcal mol $^{-1}$ ,  $D_\pi = 4.81$  Å for **1a** vs.  $E_\pi = -5.67$  kcal mol $^{-1}$ ,  $D_\pi = 4.85$  Å for the catalyst with benzyl group, **1i**); (b) the conformational rigidity and predisposition of the tetrahydronaphthyl group ( $E_c = 0$  kcal mol $^{-1}$ ,  $\alpha = 39.30^\circ$ ); and (c) the steric/geometric requirements of the benzyl moiety are optimal to form CH $\cdots\pi$  interactions ( $B1_{Ar} = 2.15$  Å and  $\beta = -76.41^\circ$ ).

To validate the MLR analysis, we compared this correlation to the one obtained by modeling the diastereomeric transition

states with selected catalysts (see Fig. S16 in the ESI $^\dagger$ ). We used the B97-D functional paired with a triple- $\zeta$  basis set as proposed by Wheeler and co-workers to provide a reliable prediction for enantioselective reactions that present dispersion interactions between aryl rings.<sup>17</sup> A good correlation between the experimental and predicted enantioselectivities was found (Table 1).

To further test our MLR model, we modeled the parameters for the hypothetical catalysts **1p–u** and predicted the enantioselectivities achieved using the equation in Fig. 3 (Fig. 4 and Table S2 in the ESI $^\dagger$ ).

To validate these predictions, we studied the enantioselectivities of **1p** and **1s** by modeling the diastereomeric transition states (see Fig. S16 in the ESI $^\dagger$ ). As shown in Table 1, the enantioselectivity estimated by the energy difference of these TSSs is comparable to the experimental selectivity found. Next, we correlated the enantioselectivity predicted by both theoretical methodologies and found a good agreement between them (Fig. 5).

**Table 1** Experimental and theoretical (*via* the calculation of TSs) activation barrier differences (in kcal mol $^{-1}$ ) of the enantioselective addition of 2,4-pentanedione to *trans*- $\beta$ -nitrostyrene catalyzed by **1a**, **1g**, **1h** and **1j**

Cat	Experimental $\Delta\Delta G^\ddagger$	Theoretical <sup>a</sup>		
		$\Delta E_c^\ddagger$		$\Delta\Delta E_c^\ddagger$
		TS <sub>(R)</sub>	TS <sub>(S)</sub>	
<b>1a</b>	2.39	-26.07	-21.74	4.33
<b>1g</b>	1.60	-24.93	-22.08	2.85
<b>1j</b>	1.57	-24.53	-21.48	3.05
<b>1h</b>	1.21	-22.86	-21.84	1.02

<sup>a</sup> Activation barriers were calculated using electronic energies ( $E_c$ ) at the (PCM)-(toluene)-B97-D/def2-TZVP//[(PCM)-(toluene)-B97-D/TZVP level of theory.



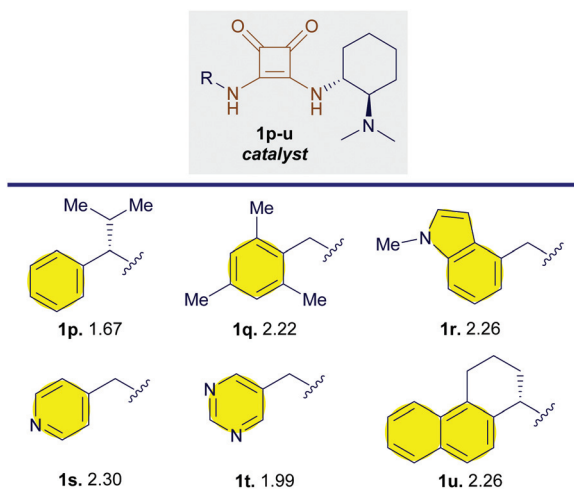


Fig. 4 Enantioselectivity prediction ( $\Delta\Delta G^\ddagger$ ) of hypothetical catalysts **1p–u** using the MLR equation in Fig. 3.

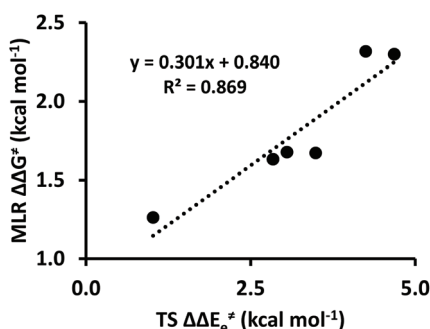


Fig. 5 Comparison of the enantioselectivity foreseen by MLR and energy difference between the TSs for catalysts **1a**, **1g**, **1h**, **1j**, **1p**, and **1s**.

A further study with catalyst **1a** showed that it performs well in all the ranges of temperature tested in toluene as solvent ( $-17$  to  $100$  °C and 87–96% yield; see Fig. S13 in the ESI†). Good selectivity is achieved at room temperature (97% ee), and the reaction is still selective at  $100$  °C (82% ee). Remarkably, catalyst **1a** is quite unaffected by changes in solvent polarity (Table 2), contrasting with the thiourea catalyst (**S2a**) (94% ee in toluene but 72% ee in acetone<sup>5b</sup>). The yields of the reactions were above 82% (entries 1–11), with high stereoselectivities in hexane wherein the catalyst has very low solubility (95% ee), all way through solvents that are more polar such as acetone or acetonitrile (93 and 90% ee, respectively). Although the selectivity decreased dramatically in solvents with very high HB acceptor capabilities (40% ee for MeOH and 80% ee for EtOH), the yields were still moderate (60–74%). Only in DMF was the reaction virtually racemic (3% ee).

Subsequently, we examined the reaction of several substituted  $\beta$ -nitrostyrenes with 2,4-pentanedione affording high yields and enantioselectivities regardless of the stereoelectronic nature of the aryl ring fragment of the electrophile (Scheme 2). When *trans*-2-hydroxy- $\beta$ -nitrostyrene reacted with

Table 2 Solvent effect in the Michael addition with catalyst **1a**<sup>a</sup>

Entry	Solvent	Yield <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1	PhCH <sub>3</sub>	95	97
2	PhCF <sub>3</sub>	82	97
3	Hexane	95	95
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	89	96
5	CHCl <sub>3</sub>	96	97
6	DCE	89	97
7	AcOEt	92	96
8	Et <sub>2</sub> O	87	90
9	THF	87	89
10	Acetone	95	93
11	Acetonitrile	95	90
12	EtOH	60	80
13	MeOH	74	40
14	DMF	85	3

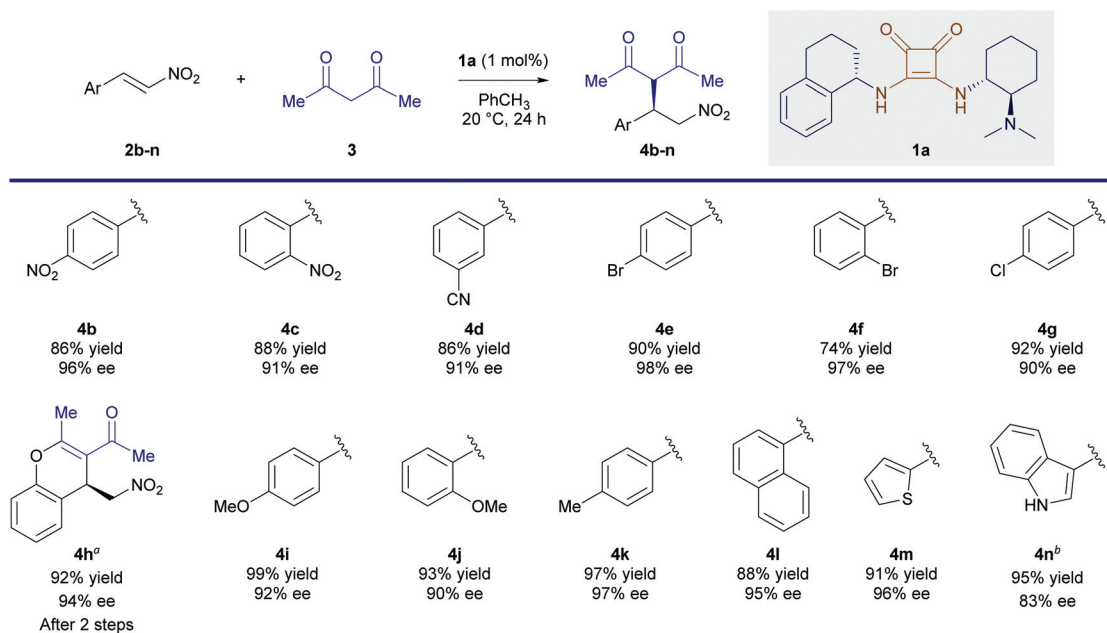
<sup>a</sup> Reaction conditions: *trans*- $\beta$ -nitrostyrene (0.25 mmol, 1 eq.), 2,4-pentanedione (2 eq.), catalyst (1 mol%), toluene (0.75 mL). <sup>b</sup> Isolated yields. <sup>c</sup> Analyzed by CSP-HPLC.

2,4-pentanedione under the same conditions, the corresponding hemiacetal was obtained as a mixture of diastereomers, and the Michael adduct was directly dehydrated<sup>18</sup> to 4*H*-chromene **4h** in excellent yield and enantioselectivity.

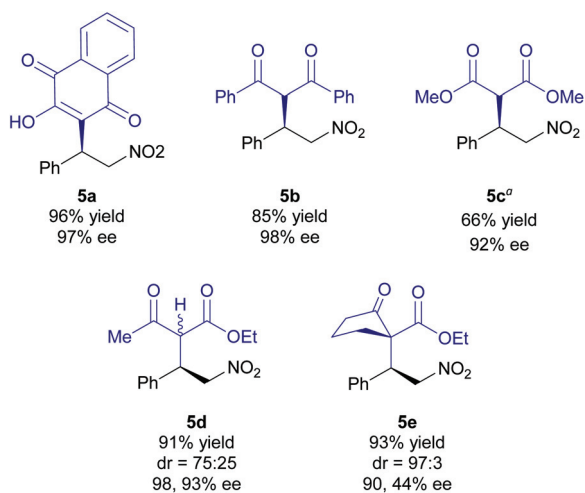
Next, we studied the Michael addition of different nucleophiles to *trans*- $\beta$ -nitrostyrene (Fig. 6). The derivatives of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone **5a** and dibenzoylmethane **5b** were formed in high yields and enantioselectivities. On the other hand, the dimethyl malonate derivative required longer reaction times (7 days) and higher catalyst loads (5 mol%) to give the product in 66% yield with 92% ee (this different behavior of malonates is seen in other bifunctional squaramides<sup>19</sup>). High enantioselectivities were attained with  $\beta$ -ketoesters in products **5d** and **5e**, while the non-enolizable compound **5e** also resulted in excellent diastereoselectivity.

The kinetics study revealed that the reaction catalyzed with **1a** is 2.8 times faster than that promoted with the thiourea analog (**S2a**) and almost as fast as that catalyzed by Takemoto's catalyst despite the difference in catalytic load (1% for **1a** and 5% for thioureas, see Fig. S14 and Table S3 in the ESI†). Besides, we studied the recycling of the catalyst and found a noticeable reduction in both yield and selectivity (Fig. 7).

To demonstrate the potential large-scale performance of the organocatalyst, 5 mmol of a nitroalkene were employed using DCE to facilitate solubility in a 10-fold concentrated reaction obtaining up to 1.2 g of the enantio-enriched product (Table 3). Strikingly, the yield and selectivity of adducts **4a** and **4f** were maintained with a low amount of the catalyst (0.05 and 0.1 mol%). Although the yield was moderate after 14 days of reaction, 0.01 mol% (=100 ppm) of the catalyst was enough to



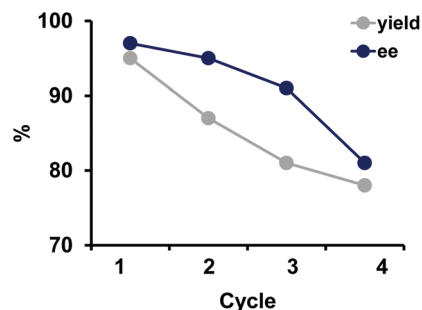
**Scheme 2** Catalyst screening for the Michael addition of 2,4-pentanedione to *trans*- $\beta$ -nitrostyrene. Reaction conditions: *trans*- $\beta$ -nitrostyrene (0.25 mmol, 1 eq.), 2,4-pentanedione (2 eq.), toluene (0.75 mL). <sup>a</sup> Product after dehydration with 20 mol% PTSA. <sup>b</sup> With 5 mol% catalyst, a reaction time of 72 h and DCE as the solvent.



**Fig. 6** Yields and ee of adducts in the Michael addition of different nucleophiles to *trans*- $\beta$ -nitrostyrene. Reaction conditions: *trans*- $\beta$ -nitrostyrene (0.25 mmol, 1 eq.), nucleophile (2 eq.), toluene (0.75 mL), catalyst **1a** (1 mol%), reaction time (24 h) and temperature (20 °C). <sup>a</sup> With 5 mol% catalyst load and 7 d of reaction time.

deliver 85% ee. Bae and Song described this low catalyst load in reactions performed in brine promoted by cinchona-based squaramides.<sup>20</sup>

We proceed to a detailed examination of the performance of catalyst **1a** by DFT calculations of the corresponding transition states. The dual-activation path was computed with the PCM-(toluene)-B97-D/def2-TZVP//PCM-(toluene)-B97-D/TZVP level of theory. This methodology has been successfully used



**Fig. 7** Recyclability of catalyst **1a** in the model reaction.

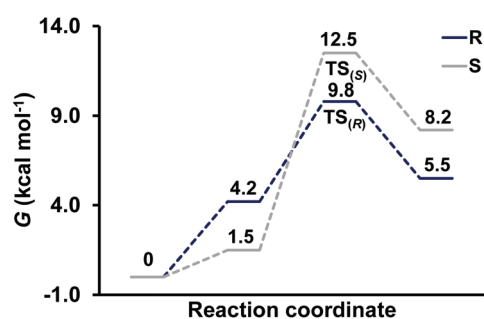
**Table 3** The performance of catalyst **1a** in a large-scale reaction with low catalyst loading<sup>a</sup>

Entry	Adduct	<b>1a</b> (mol%)	Yield (%)	ee (%)
1	<b>4a</b>	0.1	96 (1.24 g)	96
2	<b>4a</b>	0.05	92	88
3	<b>4a</b> <sup>b</sup>	0.01	45	85
4	<b>4f</b>	0.1	77 (1.26 g)	95

<sup>a</sup> Reaction conditions: *trans*- $\beta$ -nitrostyrene (5 mmol, 1 eq.), 2,4-pentanedione (2 eq.), DCE (1.5 mL). <sup>b</sup> Reaction time of 14 d.

in the study of organocatalyzed reactions featuring non-covalent interactions.<sup>5b,17</sup> In agreement with the experimental result, the energy profile of the rate-determining step of the Michael reaction shows activation energies of 9.8 kcal mol<sup>-1</sup> for the formation of product *R* and 12.5 kcal mol<sup>-1</sup> for the formation of the minor enantiomer (Fig. 8). The activation energies computed for **1a** and S2a<sup>5b</sup> are in good agreement with the kinetics data (see Table S3 in the ESI†). In addition, the enantiomeric ratio was calculated as 98.9 : 1.1, whereas the corresponding experimental value is 98.4 : 1.6 [ref. 21].

We observed that the activation energies for the retro-Michael reactions are smaller than the Michael addition  $E_a$ . Furthermore, the product of the major enantiomer *R* is more stable than that of the *S* enantiomer. These two observations

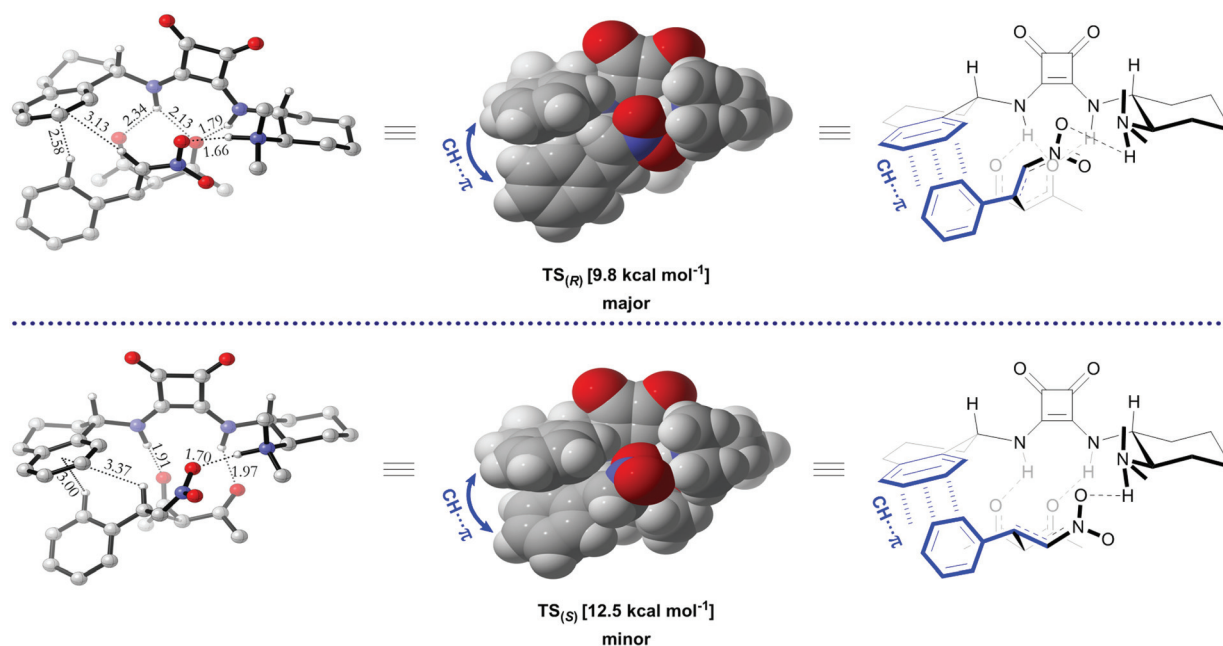


**Fig. 8** Gibbs energy profile for the rate-limiting step of the Michael addition taken into consideration calculated at the PCM-(toluene)-B97-D/def2-TZVP//PCM-(toluene)-B97-D/TZVP level of theory. The values are reported in kcal mol<sup>-1</sup>.

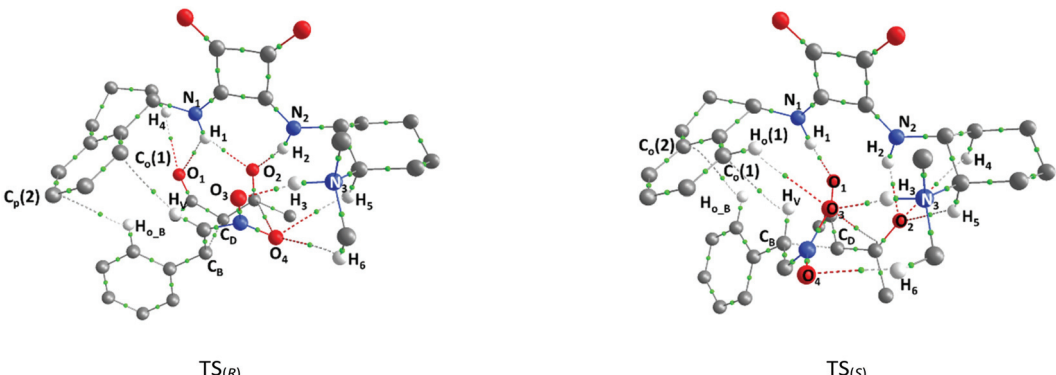
are in line with the stereoselective retro-Michael reaction that was reported by Soós and co-workers.<sup>22</sup>

We compared the TS complex that leads to the formation of the product with configuration *R* (major enantiomer) and the one that leads to the formation of the product *S* (denoted hereafter as TS<sub>(R)</sub> and TS<sub>(S)</sub>, respectively). The structural analysis reveals a shorter distance between the centroid of the aromatic ring of the catalyst and the *ortho*-hydrogen of the *trans*- $\beta$ -nitrostyrene for TS<sub>(R)</sub> compared to TS<sub>(S)</sub> (2.58 Å vs. 3.00 Å). The values of such distances are consistent with the CH $\cdots$  $\pi$  interactions previously reported.<sup>23</sup> Another interesting feature of this TS is the closeness of the dicarbonyl compound to the tetrahydronaphthyl moiety of the catalyst (Fig. 9).

We analyzed the NCIs using the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM) in order to gain quantitative information about the interactions involved in the transition states (Table 4). QTAIM analyses have been used to explain weak interactions in the TS of organocatalyzed reactions.<sup>4a,5b,24</sup> This study showed that both TSs present two hydrogen bonds, NH $\cdots$ O between the squaramide and the dicarbonyl compound, and one HB between the ammonium group of the catalyst and the nitroalkene. TS<sub>(R)</sub> exhibits an additional HB (bond path H<sub>1</sub> $\cdots$ O<sub>2</sub>). In general, TS<sub>(R)</sub> has stronger bonding interactions than its counterpart TS<sub>(S)</sub> (e.g. HB H<sub>2</sub> $\cdots$ O<sub>2</sub> and H<sub>3</sub> $\cdots$ O<sub>3</sub>) as indicated by the electron density  $\rho(\mathbf{r})$ , delocalization index DI and HB energy ( $E_{\text{HB}}$ ) values, which are descriptors related to the strength of the association. This topological analysis also evidenced CH $\cdots$  $\pi$  interactions between the *trans*- $\beta$ -nitrostyrene and the aromatic ring of the squaramide. We observed a stronger interaction of the vinylic hydrogen of the



**Fig. 9** Diastereomeric transition state geometries found for the Michael addition of 2,4-pentanedione to *trans*- $\beta$ -nitrostyrene catalyzed with squaramide **1a**. Calculations were performed at the PCM-(toluene)-B97-D/def2-TZVP//PCM-(toluene)-B97-D/TZVP level of theory. All bond lengths are in angstroms (Å). Relative Gibbs free energies, in kcal mol<sup>-1</sup>, are given in brackets.

Table 4 QTAIM analysis of the modelled transition states<sup>a</sup>


Interaction	TS <sub>(R)</sub>			TS <sub>(S)</sub>		
	$\rho(\mathbf{r})$ a.u.	DI	$E_{\text{H}}$ kcal mol <sup>-1</sup>	$\rho(\mathbf{r})$ a.u.	DI	$E_{\text{H}}$ kcal mol <sup>-1</sup>
H <sub>1</sub> ...O <sub>1</sub>	1.06	2.9	-1.85	2.58	7.9	-6.43
H <sub>1</sub> ...O <sub>2</sub>	1.63	4.8	-3.29	—	—	—
H <sub>2</sub> ...O <sub>2</sub>	3.66	10.3	-10.57	2.35	6.7	-5.68
H <sub>3</sub> ...O <sub>3</sub>	5.59	14.6	-17.35	4.88	12.9	-14.84
H <sub>v</sub> ...C <sub>o</sub> (1)	0.95	3.0	-1.41	0.69	1.6	-1.10
H <sub>o,B</sub> ...C <sub>p</sub> (2)	0.74	1.7	-1.22	—	—	—

<sup>a</sup> Values for the electron density  $\rho(\mathbf{r})$  and the delocalization index DI in hundredths of atomic units and  $E_{\text{H}}$  in kcal mol<sup>-1</sup>. The complete set of molecular graphs is shown in Table S5 in the ESI.†

*trans*- $\beta$ -nitrostyrene with the aromatic ring of the tetrahydronaphthyl group in TS<sub>(R)</sub> than the corresponding TS<sub>(S)</sub>. The relative strength of the interactions is also reflected by the shorter distance H<sub>v</sub>...C<sub>o</sub>(1) in the TS<sub>(R)</sub> for 2.52 Å with respect to that of the TS<sub>(S)</sub> for 2.77 Å. The comparison of both TSs reveals that the H<sub>o,B</sub> atom interacts with different carbons of the aromatic ring of catalyst C<sub>p</sub>(2) for TS<sub>(R)</sub>, whereas H<sub>o,B</sub> interacts with C<sub>o</sub>(2) for TS<sub>(S)</sub>.

We also noted that the carbons bonded to the ammonium nitrogen donate their highly polarized hydrogen toward the oxygen atoms with a substantial difference between the diastereomeric TSs.<sup>25</sup> TS<sub>(R)</sub> presents two CH...O interactions with the oxygen of the nitrostyrene (CH<sub>5</sub>...O<sub>4</sub> and CH<sub>6</sub>...O<sub>4</sub>), enhancing the electrophilicity of this complex, whereas only one of such interactions takes place in TS<sub>(S)</sub> (CH<sub>6</sub>...O<sub>4</sub>), and the others are towards the nucleophile (CH<sub>5</sub>...O<sub>2</sub>). These interactions suggest that the protonated catalyst formed upon the activation of acetylacetone acts as a chiral oxyanion hole and stabilizes the anionic transition state of the approaching reactants as proposed by Soós and collaborators.<sup>6b</sup> Interestingly, we observed that the proximity of the dicarbonyl compound to the tetrahydronaphthyl moiety in TS<sub>(R)</sub> favors the CH<sub>4</sub>...O<sub>1</sub> interaction, while the closeness of the nucleophile to the scaffold diaminocyclohexane in TS<sub>(S)</sub> strengthens the CH<sub>4</sub>...O<sub>2</sub> interaction.

In summary, the topological analysis of the interactions involved in the formation of the (*R*)- or (*S*)-product with catalyst **1a** indicates that the first pathway is carried out through species with stronger bonding NCIs, specifically NH...O,

CH...O and CH... $\pi$ . These interactions reduce the activation energy of the process, and they are in accordance with both the energetic profile and the experimental enantioselectivity.

Finally, we used the Interacting Quantum Atoms (IQA)<sup>26</sup> energy partition to calculate the association between the atoms and molecules within the TSs (see Table S6 in the ESI†). The analysis exposed that the formation energy in TS<sub>(R)</sub> (-29.5 kcal mol<sup>-1</sup>) is superior to that in TS<sub>(S)</sub> (-20.8 kcal mol<sup>-1</sup>). This difference arises because of the coupling between catalyst **1a** and the electrophile ( $\beta$ -nitrostyrene), as well as because of the electrophile...nucleophile interaction, which is stronger in TS<sub>(R)</sub>.

## Conclusions

In summary, we have studied different bifunctional squaramides with benzyl-like groups and used an MLR approach to explain the selectivity of the Michael addition of 1,3-dicarbonyl compounds to  $\beta$ -nitrostyrene based on CH... $\pi$  interactions and the dependence on different variables. The model considers electronic, steric and conformational parameters of the catalysts and avoids the inherent difficulty of calculating several TSs. The organocatalyst with the best performance was squaramide **1a** that contained the commercial amine (*S*)-1-amino-tetraline. Our results indicate that the performance of this catalyst is due to the half-chair conformation of the cyclohexane that places the phenyl ring in an optimal orientation to form CH... $\pi$  contacts in the TS and also the inductive effect on

the ring. Experimentally, catalyst **1a** produced high selectivities in a wide range of solvents with different polarities; the catalyst was equally good with electrophiles and nucleophiles of diverse natures, and finally, it can be used at a preparative scale with a loading of 0.1 mol% without loss of selectivity. We modeled the diastereomeric transition states associated with this catalyst and examined the NCIs formed by quantum chemical topology analysis (QTAIM and IQA). The transition state of the major enantiomer TS<sub>(R)</sub> presented additional hydrogen bonds of the catalyst towards 2,4-pentanodione plus a stronger association with the nitrostyrene. The different interactions among the involved species showed that the major difference is how the catalyst interacts with the nitrostyrene in the more stable TS<sub>(R)</sub> as it does in TS<sub>(S)</sub>. We have shown that in addition to quantifying the effects involved in the TSs to explain the observed enantioselectivity, MLR models together with quantum chemical topology revealed key features within the complex with ease. We hope that the molecular level insights provided by this study will facilitate the re-design of future organocatalysts to enable highly enantioselective reactions.

## Author contributions

H. D.-S. and M. H.-R.: conceptualization. H. D.-S., E. I. J., and W. E. V. N.: performing and analyzing the experiments. H. D.-S., E. I. J., and M. H.-R.: original draft preparation. H. D.-S., E. I. J., W. E. V. N., T. R.-R. and M. H.-R.: writing-review and editing. T. R.-R. and M. H.-R.: supervision.

## Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

## Acknowledgements

We thank DGAPA-UNAM (grant IN207318) and CONACyT (grant 254014) for financial support. H. D.-S. gratefully acknowledges CONACyT/México for a Ph.D. scholarship (No. 576662). We are also thankful to DGTIC/UNAM for the computer time (250 and 252). We also thank L. C. Márquez, E. García and L. M. Ríos for HPLC analysis, F. J. Pérez, L. Velasco, and M. C. García for mass analysis, M. I. Chávez, B. Quiroz, M. A. Peña, E. Huerta, H. Ríos, and R. Gaviño for recording NMR spectra, R. Patiño and M. P. Orta for IR and optical rotation measurements, J. Ortiz-García for designing the graphical abstract, and J. de J. Naveja for help with statistical analysis.

## Notes and references

1 (a) R. Miyaji, K. Asano and S. Matsubara, Bifunctional Organocatalysts for the Enantioselective Synthesis of

Axially Chiral Isoquinoline *N*-Oxides, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 6766; (b) D. J. Dixon, Bifunctional catalysis, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2016, **12**, 1079.

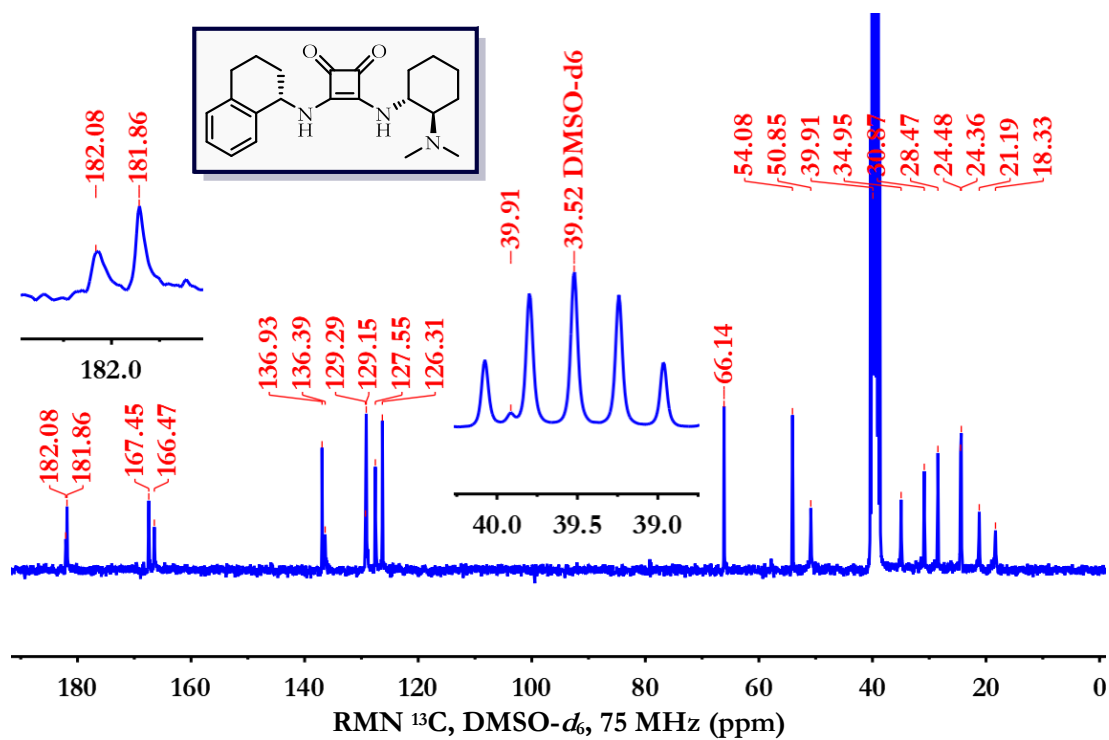
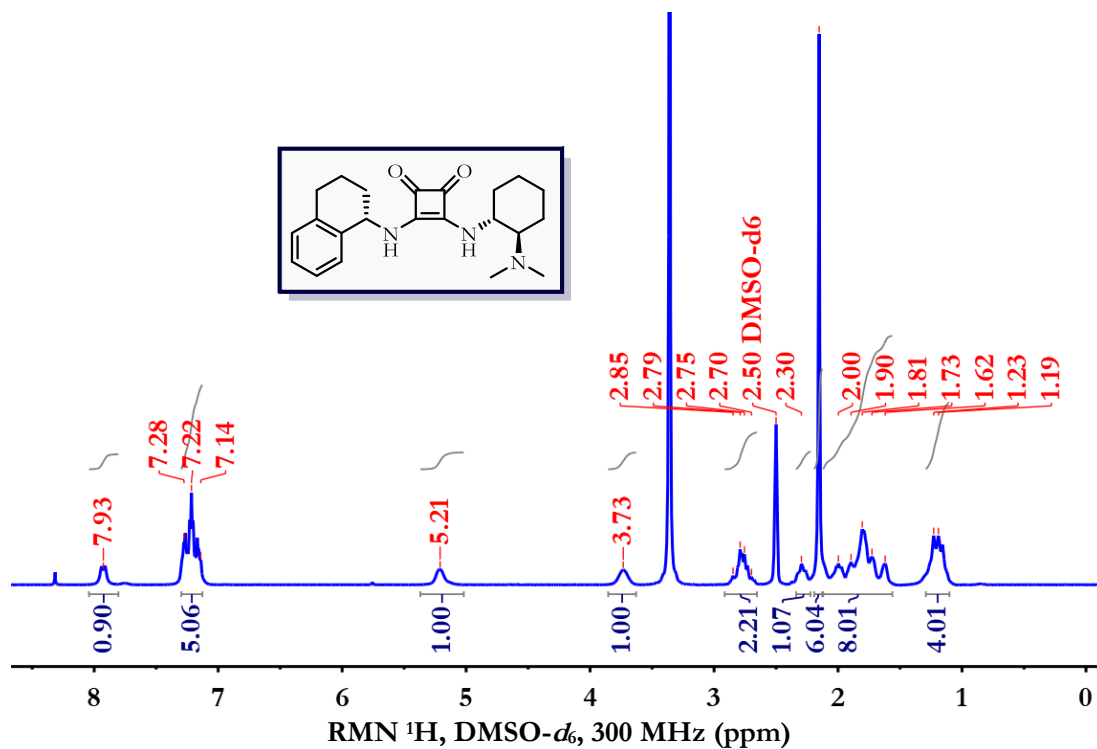
- 2 For bifunctional thioureas, see: (a) T. Okino, Y. Hoashi and Y. Takemoto, Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 12672; (b) L. Li, E. G. Klauber and D. Seidel, Catalytic Enantioselective Aldol Additions of  $\alpha$ -Isothiocyanato Imides to Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 12248; (c) M. K. Vecchione, L. Li and D. Seidel, Catalytic enantioselective aldol additions of  $\alpha$ -isothiocyanato imides to  $\alpha$ -ketoesters, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 4604; (d) X. Fang and C.-J. Wang, Recent advances in asymmetric organocatalysis mediated by bifunctional amine-thioureas bearing multiple hydrogen-bonding donors, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 1185; (e) Z. Zheng, J. Lin, Y. Sun and S. Zhang, Threonine-derived thioureas as bifunctional organocatalysts for enantioselective Michael addition, *Tetrahedron Lett.*, 2020, **61**, 151382. For bifunctional squaramides, see: (f) J. P. Malerich, K. Hagihara and V. H. Rawal, Chiral Squaramide Derivatives are Excellent Hydrogen Bond Donor Catalysts, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 14416; (g) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang and K. A. Jørgensen, Squaramides: Bridging from Molecular Recognition to Bifunctional Organocatalysis, *Chem. – Eur. J.*, 2011, **17**, 6890; (h) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack and D. Enders, Bifunctional Amine-Squaramides: Powerful Hydrogen-Bonding Organocatalysts for Asymmetric Domino/Cascade Reactions, *Adv. Synth. Catal.*, 2015, **357**, 253; (i) V. Modrocká, E. Veverková, M. Mečiarová and R. Šebesta, Bifunctional Amine-Squaramides as Organocatalysts in Michael/Hemiketalization Reactions of  $\beta,\gamma$ -Unsaturated  $\alpha$ -Ketoesters and  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones with 4-Hydroxycoumarins, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**(21), 13111; (j) M. Odagi and K. Nagasawa, Recent Advances in Natural Products Synthesis Using Bifunctional Organocatalysts Bearing a Hydrogen-Bonding Donor Moiety, *Asian J. Org. Chem.*, 2019, **8**, 1766.
- 3 (a) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu and Y. Takemoto, Enantio- and Diastereoselective Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroolefins Catalyzed by a Bifunctional Thiourea, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 119; (b) X. Li, H. Deng, B. Zhang, J. Li, L. Zhang, S. Luo and J.-P. Chen, Physical Organic Study of Structure-Activity-Enantioselectivity Relationships in Asymmetric Bifunctional Thiourea Catalysis: Hints for the Design of New Organocatalysts, *Chem. – Eur. J.*, 2010, **16**, 450.
- 4 (a) E. I. Jiménez, W. E. Vallejo Narváez, C. A. Román-Chavarría, J. Vazquez-Chavez, T. Rocha-Rinza and M. Hernández-Rodríguez, Bifunctional Thioureas with  $\alpha$ -Trifluoromethyl or Methyl Groups: Comparison of Catalytic Performance in Michael Additions, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 7419; (b) J. Vazquez-Chavez, S. Luna-Morales, D. A. Cruz-Aguilar, H. Díaz-Salazar, W. E. Vallejo-Narváez, R. S. Silva-Gutiérrez, S. Hernández-Ortega, T. Rocha-Rinza

- and M. Hernández-Rodríguez, The effect of chiral *N*-substituents with methyl or trifluoromethyl groups on the catalytic performance of mono- and bifunctional thioureas, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**, 10045.
- 5 (a) C. Yang, J. Wang, Y. Liu, X. Ni, X. Li and J.-P. Cheng, Study on the Catalytic Behavior of Bifunctional Hydrogen-Bonding Catalysts Guided by Free Energy Relationship Analysis of Steric Parameters, *Chem. – Eur. J.*, 2017, **23**, 5488; (b) E. I. Jiménez, W. E. Vallejo-Narváez, T. Rocha-Rinza and M. Hernández-Rodríguez, Design and Application of a Bifunctional Organocatalyst Guided by Electron Density Topological Analyses, *Catal. Sci. Technol.*, 2017, **7**, 4470.
- 6 (a) D. E. Fuerst and E. N. Jacobsen, Thiourea-Catalyzed Enantioselective Cyanosilylation of Ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 8964; (b) B. Kótai, G. Kardos, A. Hamza, V. Farkas, I. Pápai and T. Soós, On the Mechanism of Bifunctional Squaramide-Catalyzed Organocatalytic Michael Addition: A Protonated Catalyst as an Oxyanion Hole, *Chem. – Eur. J.*, 2014, **20**, 5631; (c) M. Rombola and V. H. Rawal, Dicyclopentyl Dithiosquarate as an Intermediate for the Synthesis of Thiosquaramides, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 514; (d) C. Chen, R. Wei, X. Yi, L. Gao, M. Zhang, H. Liu, Q. Li, H. Song and S. Ban, Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Functionalized Cyclopentenes Containing a Quaternary Chiral Center via a Thiosquaramide-Catalyzed Cascade Michael–Henry Reaction, *J. Org. Chem.*, 2019, **84**, 15655; (e) K. Ormandyová, S. Bilka, M. Mečiarová and R. Šebesta, Bifunctional Thio/Squaramide Catalyzed Stereoselective Michael Additions of Aldehydes to Nitroalkenes towards Synthesis of Chiral Pyrrolidines, *ChemistrySelect*, 2019, **4**, 8870; (f) M. Yang, C. Chen, X. Yi, Y. Li, X. Wu, Q. Li and S. Ban, Thiosquaramide-Catalysed Asymmetric Double Michael Addition of 2-(3H)-Furanones to Nitroolefines, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**, 2883.
- 7 (a) R. R. Knowles and E. N. Jacobsen, Attractive noncovalent interactions in asymmetric catalysis: links between enzymes and small molecule catalysts, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2010, **107**, 20678; (b) P. Melchiorre and M. Silvi, Enhancing the potential of enantioselective organocatalysis with light, *Nature*, 2018, **554**, 41.
- 8 Some complications include multiple conformations in tetramolecular adducts held by NCIs and the occurrence of multiple TSs, besides the modeling of these complexes for both enantiomers of the product.
- 9 (a) J. P. Reid and M. S. Sigman, Comparing quantitative prediction methods for the discovery of small-molecule chiral catalysts, *Nat. Rev. Chem.*, 2018, **2**, 290; (b) C. B. Santiago, J.-Y. Guo and M. S. Sigman, Predictive and mechanistic multivariate linear regression models for reaction development, *Chem. Sci.*, 2018, **9**, 2398; (c) D. J. Durand and N. Fey, Computational Ligand Descriptors for Catalyst Design, *Chem. Rev.*, 2019, **119**, 6561; (d) J. P. Reid and M. S. Sigman, Holistic prediction of enantioselectivity in asymmetric catalysis, *Nature*, 2019, **571**, 343; (e) A. F. Zahrt, S. V. Athavale and S. E. Denmark, Quantitative Structure–Selectivity Relationships in Enantioselective Catalysis: Past, Present, and Future, *Chem. Rev.*, 2020, **120**, 1620.
- 10 (a) C. Didaskalou, J. Kupai, L. Cseri, J. Barabas, E. Vass, T. Holtzl and G. Szekely, Membrane-Grafted Asymmetric Organocatalyst for an Integrated Synthesis–Separation Platform, *ACS Catal.*, 2018, **8**, 7430; (b) J. M. Andrés, M. González, A. Maestro, D. Naharro and R. Pedrosa, Recyclable Chiral Bifunctional Thioureas Derived from [60] Fullerene and Their Use as Highly Efficient Organocatalysts for the Asymmetric Nitro-Michael Reaction, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, 2683; (c) S. Ričko, J. Svete, B. Štefane, A. Perdih, A. Golobič, A. Meden and U. Grošelj, 1,3-Diamine-Derived Bifunctional Organocatalyst Prepared from Camphor, *Adv. Synth. Catal.*, 2016, **358**, 3786; (d) D. A. Alonso, A. Baeza, R. Chinchilla, C. Gómez, G. Guillena, I. M. Pastor and D. J. Ramón, Recent Advances in Asymmetric Organocatalyzed Conjugate Additions to Nitroalkenes, *Molecules*, 2017, **22**, 895.
- 11 Thiourea analogues presented similar trends with lower performances.
- 12 (a) D. O'Hagan, Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C–F bond, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 308; (b) H.-J. Schneider, Hydrogen bonds with fluorine. Studies in solution, in gas phase and by computations, conflicting conclusions from crystallographic analyses, *Chem. Sci.*, 2012, **3**, 1381; (c) P. A. Champagne, J. Desroches and J.-F. Paquin, Organic Fluorine as a Hydrogen-Bond Acceptor: Recent Examples and Applications, *Synthesis*, 2015, **47**, 306.
- 13 e.g. D. Pichon, M. Soleilhavoup, J. Morvan, G. P. Junor, T. Vives, C. Crévisy, V. Lavallo, J.-M. Campagne, M. Mauduit, R. Jazzar and G. Bertrand, The debut of chiral cyclic (alkyl)(amino)carbenes (CAACs) in enantioselective catalysis, *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 7807.
- 14 J. M. Crawford and M. S. Sigman, Conformational Dynamics in Asymmetric Catalysis: Is Catalyst Flexibility a Design Element?, *Synthesis*, 2019, **51**, 1021.
- 15 (a) M. Orlandi, J. A. S. Coelho, M. J. Hilton, F. D. Toste and M. S. Sigman, Parametrization of Non-covalent Interactions for Transition State Interrogation Applied to Asymmetric Catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 6803; (b) M. Orlandi, F. D. Toste and M. S. Sigman, Multidimensional Correlations in Asymmetric Catalysis through Parameterization of Uncatalyzed Transition States, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2017, **56**, 14080.
- 16 (a) A. Verloop, *Drug Design*, ed. E. J. Ariens, Academic Press, New York, 1976, vol. III; (b) A. V. Brethomé, S. P. Fletcher and R. S. Paton, Conformational Effects on Physical–Organic Descriptors: The Case of Sterimol Steric Parameters, *ACS Catal.*, 2019, **9**, 2313.
- 17 (a) B. J. Rooks, M. R. Haas, D. Sepúlveda, T. Lu and S. E. Wheeler, Prospects for the Computational Design of Bipyridine *N,N'*-Dioxide Catalysts for Asymmetric Propargylation Reactions, *ACS Catal.*, 2015, **5**, 272;

- (b) S. E. Wheeler, T. J. Seguin, Y. Guan and A. C. Doney, Noncovalent Interactions in Organocatalysis and the Prospect of Computational Catalyst Design, *Acc. Chem. Res.*, 2016, **49**, 1061.
- 18 J. M. Andrés, J. Losada, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer and R. Pedrosa, Supported and Unsupported Chiral Squaramides as Organocatalysts for Stereoselective Michael Additions: Synthesis of Enantiopure Chromenes and Spirochromanes, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 8444.
- 19 E. Veverková, S. Bilka, R. Baran and R. Šebesta, Squaramide-Catalyzed Michael Addition as a Key Step for the Direct Synthesis of GABAergic Drugs, *Synthesis*, 2016, **48**, 1474.
- 20 H. Y. Bae and C. E. Song, Unprecedented Hydrophobic Amplification in Noncovalent Organocatalysis “on Water”: Hydrophobic Chiral Squaramide Catalyzed Michael Addition of Malonates to Nitroalkenes, *ACS Catal.*, 2015, **5**, 3613.
- 21 Maxwell–Boltzmann statistics was used to calculate the stereoselectivity:  $\rho_i = 100 \exp(-\Delta G_i^\ddagger/RT) / \sum_i [\exp(-\Delta G_i^\ddagger/RT)]$ , where  $\Delta G_i^\ddagger$  represents the activation energy of the corresponding transition state.
- 22 E. Varga, L. T. Mika, A. Csámpai, T. Holczbauer, G. Kardos and T. Soós, Mechanistic investigations of a bifunctional squaramide organocatalyst in asymmetric Michael reaction and observation of stereoselective retro-Michael reaction, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 95079.
- 23 (a) Y. Umezawaa, S. Tsuboyama, H. Takahashi, J. Uzawa and M. Nishio, CH $\pi$  interaction in the conformation of organic compounds. A database study, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 10047; (b) O. Takahashi, Y. Kohno and M. Nishio, Relevance of Weak Hydrogen Bonds in the Conformation of Organic Compounds and Bioconjugates: Evidence from Recent Experimental Data and High-Level ab Initio MO Calculations, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 6049; (c) M. Nishio, The CH/ $\pi$  hydrogen bond in chemistry. Conformation, supramolecules, optical resolution and interactions involving carbohydrates, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2011, **13**, 13873; (d) E. H. Krenske and K. N. Houk, Aromatic Interactions as Control Elements in Stereoselective Organic Reactions, *Acc. Chem. Res.*, 2013, **46**, 979; (e) B. K. Mishra, M. M. Deshmukh and R. Venkatnarayan, C–H $\cdots\pi$  Interactions and the Nature of the Donor Carbon Atom, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 8599; (f) M. Nishio, Y. Umezawa, J. Fantini, M. S. Weiss and P. Chakrabartie, CH– $\pi$  hydrogen bonds in biological macromolecules, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014, **16**, 12648; (g) B. K. Mishra and R. Venkatnarayan, Substituents’ influence on the C–H $\cdots\pi$  interaction in the T-shaped benzene dimer, *Theor. Chem. Acc.*, 2018, **137**, 72.
- 24 (a) Y.-G. Li, L. Li, M.-Y. Yang, H.-L. Qin and E. A. B. Kantchev, Computational modelling of the enantioselectivity in the asymmetric 1,4-addition reaction catalyzed by a Rh complex of a S-chiral disulfoxide, *RSC Adv.*, 2014, **5**, 5250; (b) K. Lee, D. L. Silverio, S. Torker, D. W. Robbins, F. Haeffner, F. W. van der Mei and A. H. Hoveyda, Catalytic enantioselective addition of organoboron reagents to fluoroketones controlled by electrostatic interactions, *Nat. Chem.*, 2016, **8**, 768; (c) C. Trujillo, I. Rozas, A. Botte and S. J. Connon, A DFT mechanistic study of the organocatalytic asymmetric reaction of aldehydes and homophthalic anhydride, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 8874; (d) M. L. Aiello, U. Farid, C. Trujillo, B. Twamley and S. J. Connon, Catalytic Asymmetric Cycloadditions between Aldehydes and Enolizable Anhydrides: *cis*-Selective Dihydroisocoumarin Formation, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 15499 Additionally, QTAIM has been used to study the non-stereoselective reactions catalyzed with transition metals: (e) B. de Courcy, E. Derat and J.-P. Piquemal, Bridging organometallics and quantum chemical topology: Understanding electronic relocation during palladium-catalyzed reductive elimination, *J. Comput. Chem.*, 2015, **36**, 1167; (f) S. Jenkins, C.-X. Xiao, T. Xu, D. Yin, S. R. Kirk and G. A. Chass, Quantum topological resolution of catalyst proficiency, *Int. J. Quantum Chem.*, 2015, **115**, 875; (g) O. Ekkert, A. J. P. White, H. Toms and M. R. Crimmin, Addition of aluminium, zinc and magnesium hydrides to rhodium(III), *Chem. Sci.*, 2015, **6**, 5617; (h) M. J. Butler, A. J. P. White and M. R. Crimmin, Isomerization of Cyclooctadiene to Cyclooctyne with a Zinc/Zirconium Heterobimetallic Complex, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**, 6951.
- 25 T. Nakamura, K. Okuno, R. Nishiyori and S. Shirakawa, Hydrogen–Bonding Catalysis of Alkyl–Onium Salts, *Chem. – Asian J.*, 2020, **15**, 463.
- 26 IQA analyses have been used to study the S<sub>N</sub>2 reactions: I. Alkorta, J. C. R. Thacker and P. L. A. Popelier, An Interacting Quantum Atom Study of Model S<sub>N</sub>2 Reactions (X<sup>–</sup> $\cdots$ CH<sub>3</sub>X, X=F, Cl, Br, and I), *J. Comput. Chem.*, 2018, **39**, 546.

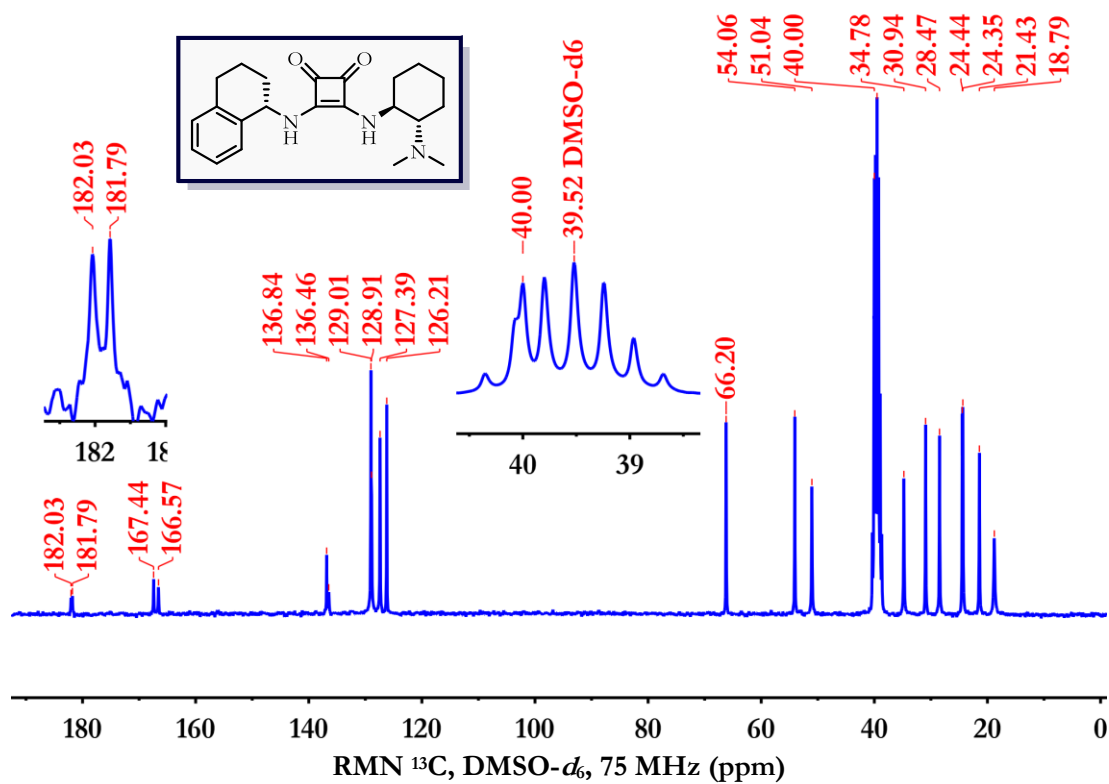
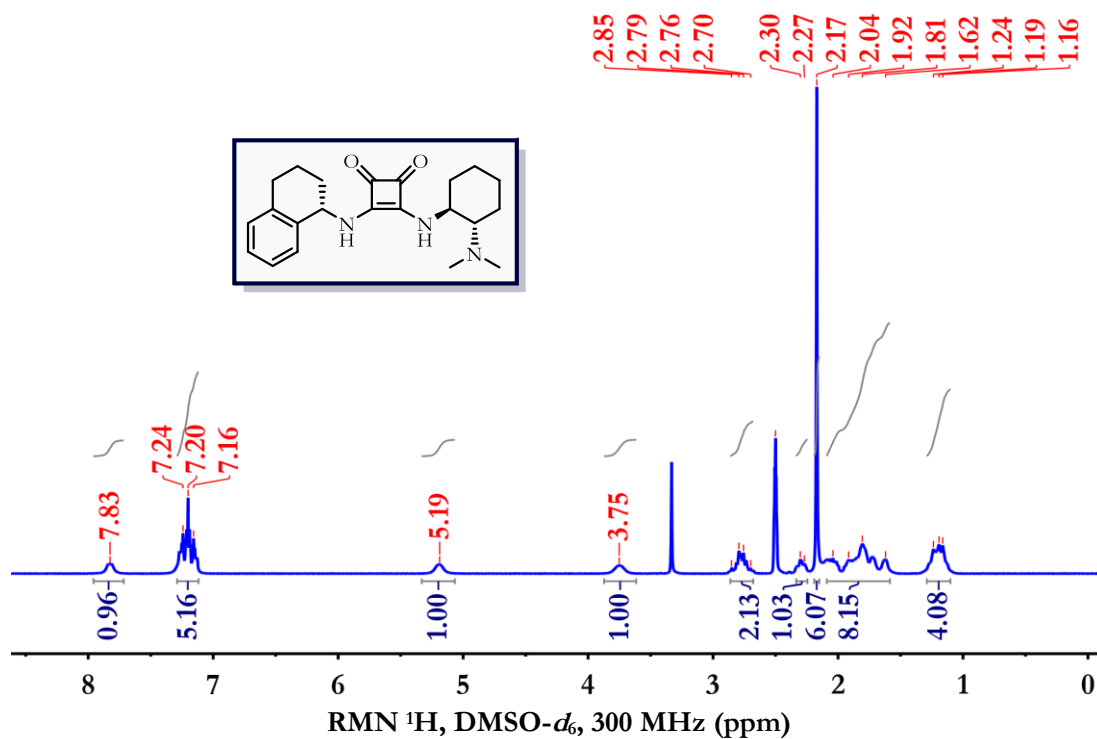
## 2 ESPECTROS RMN

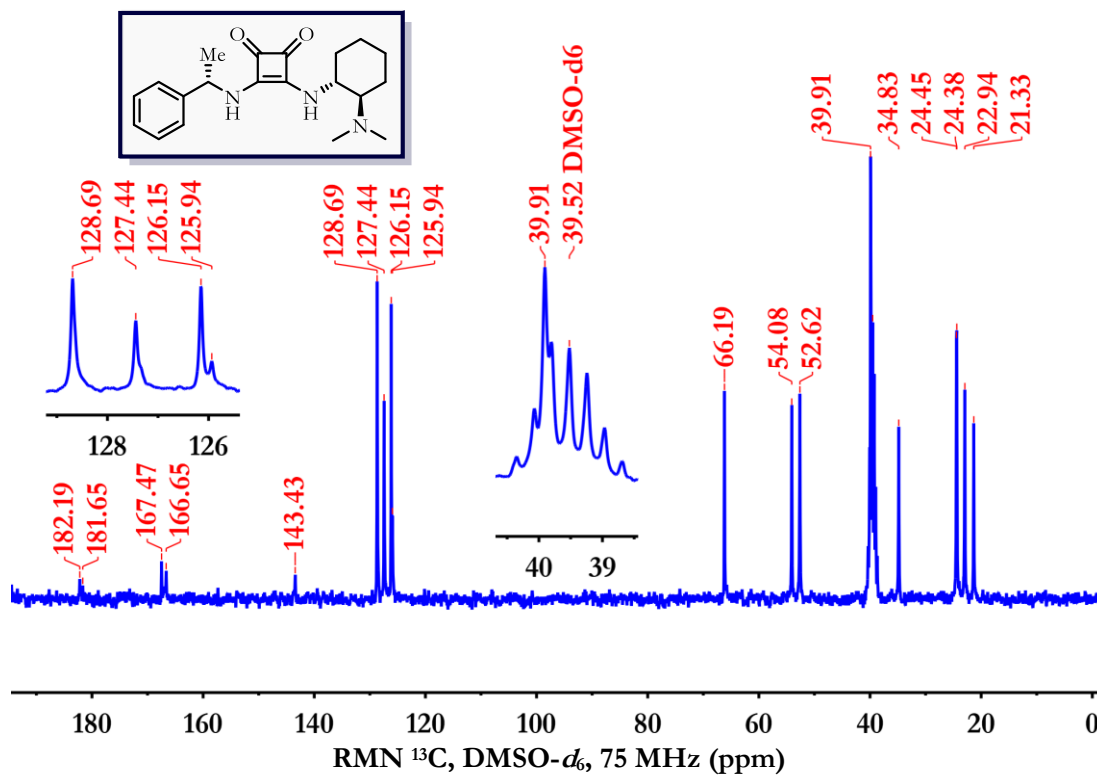
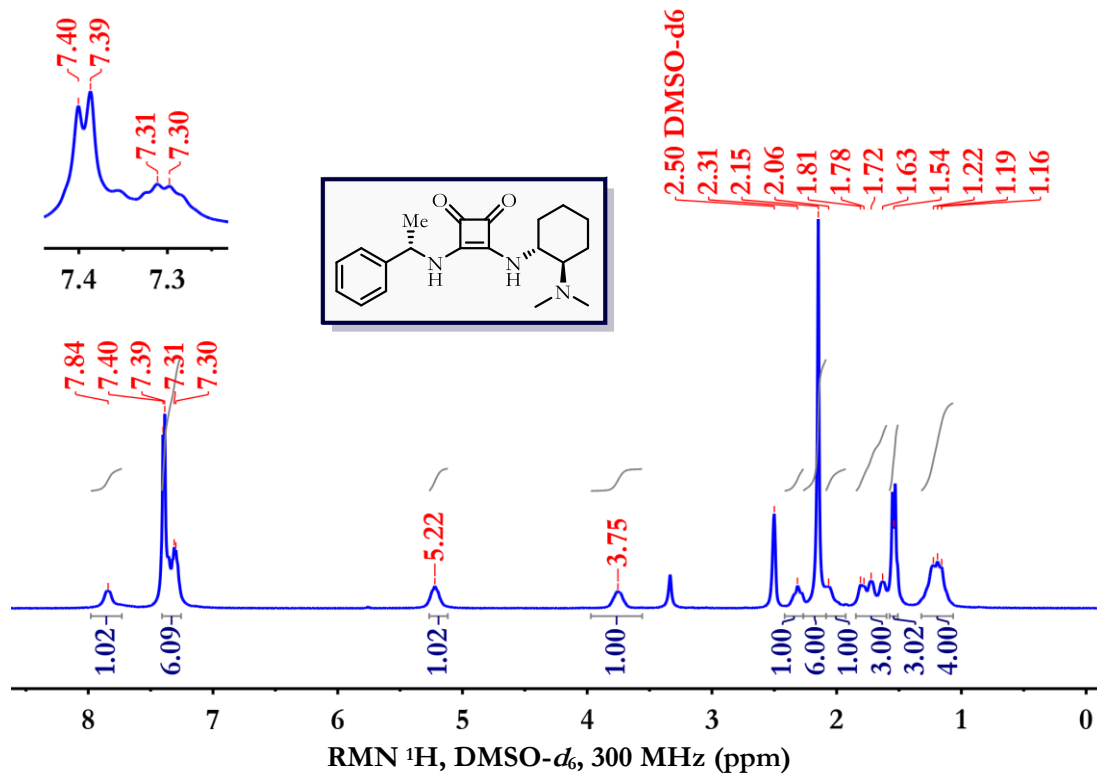
3-(((1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(((*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80a**)

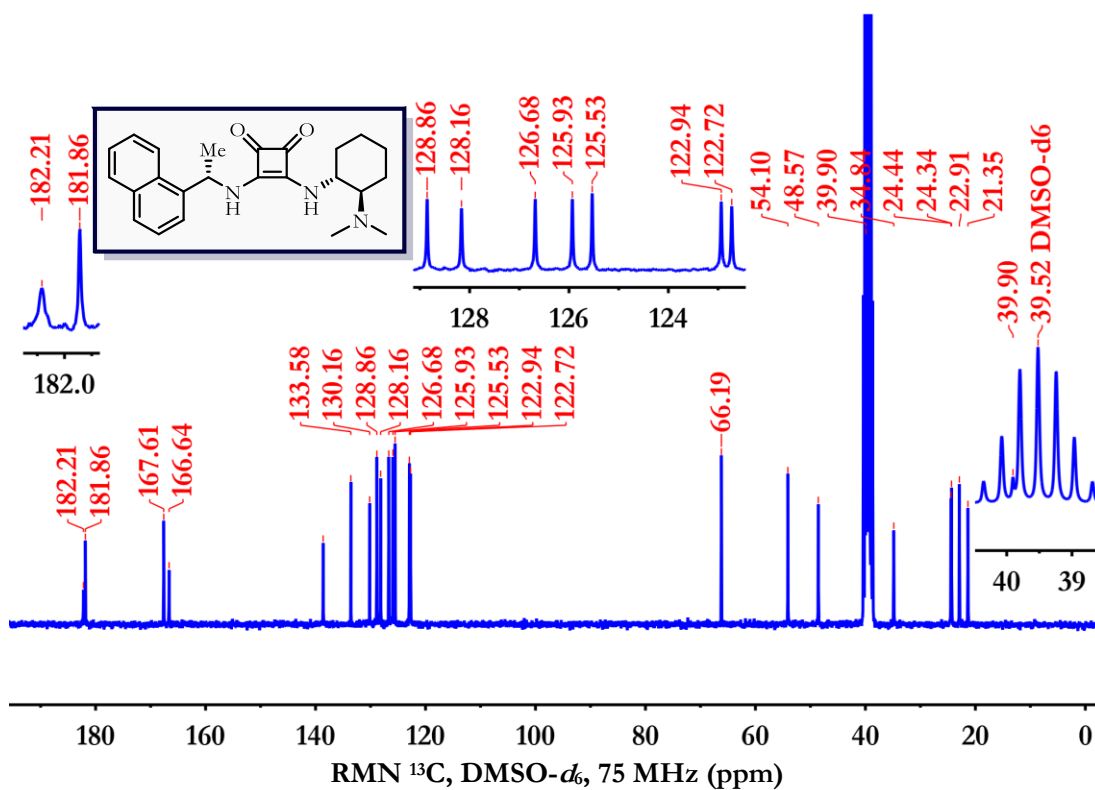
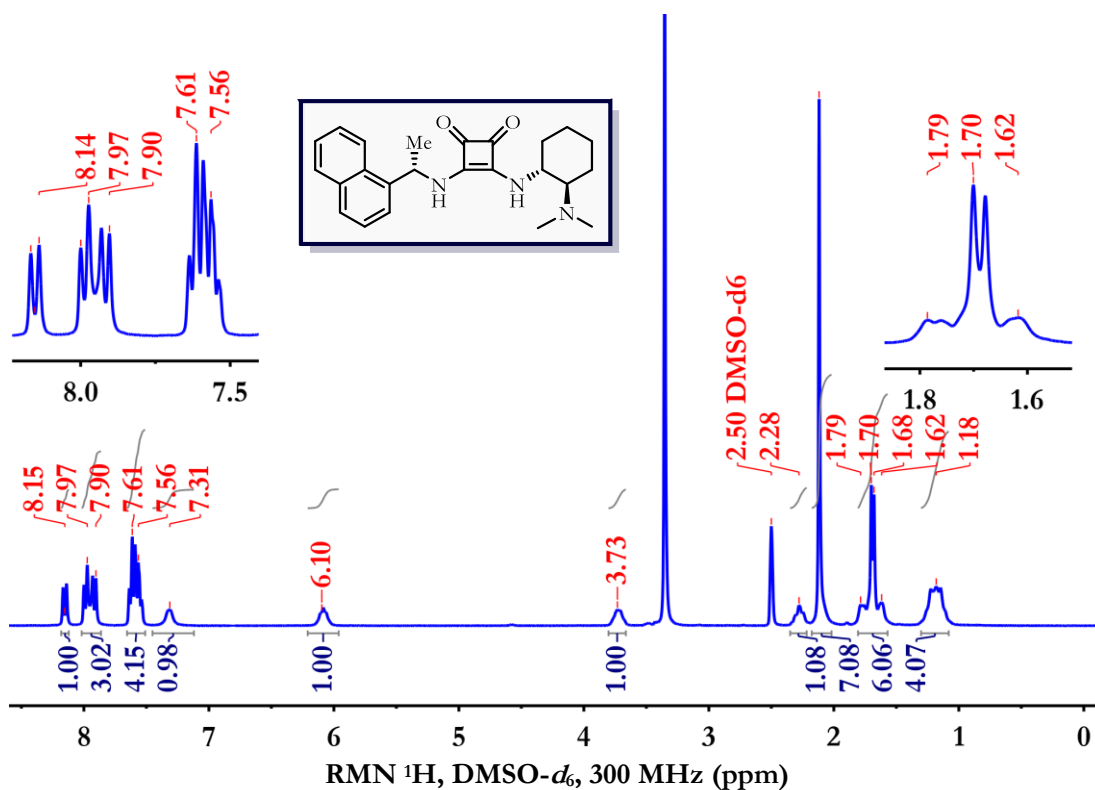




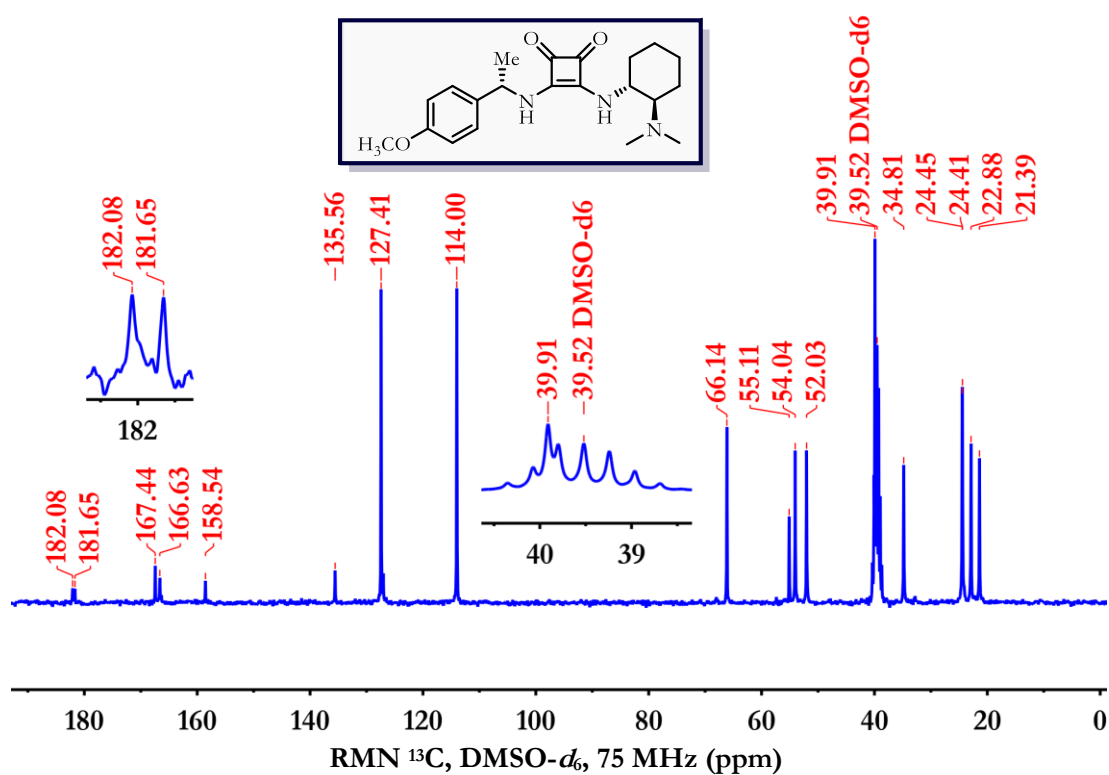
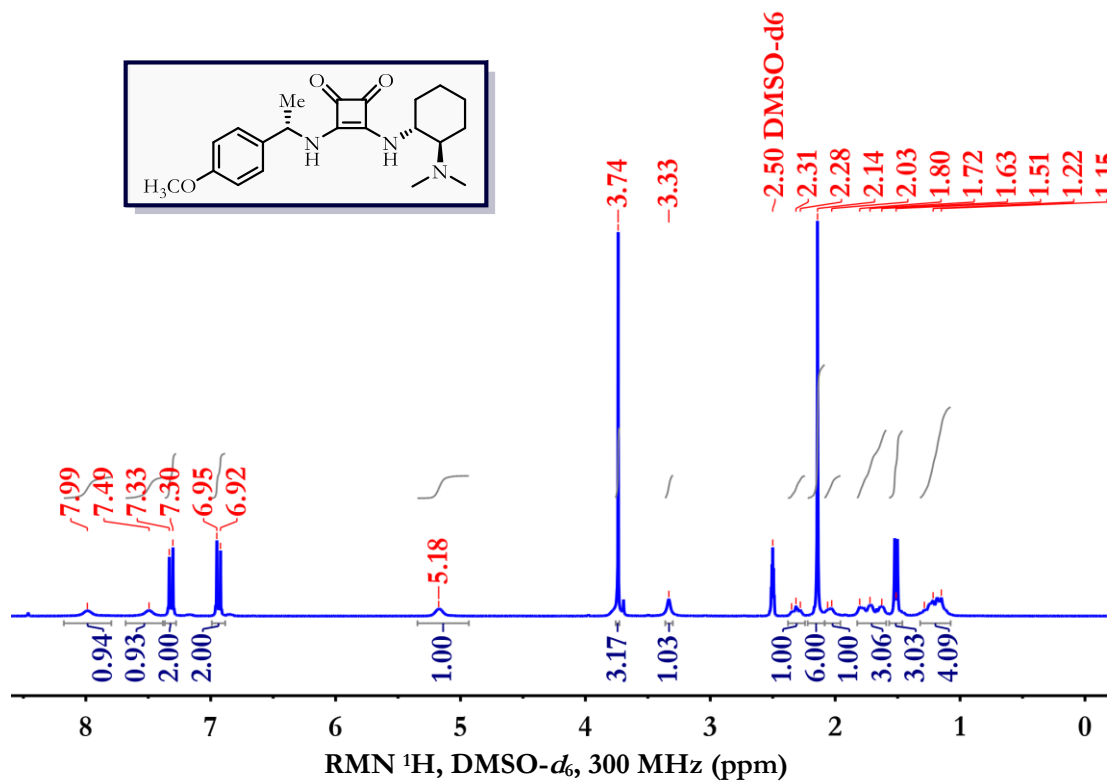
3-(((1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(((*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**81**)

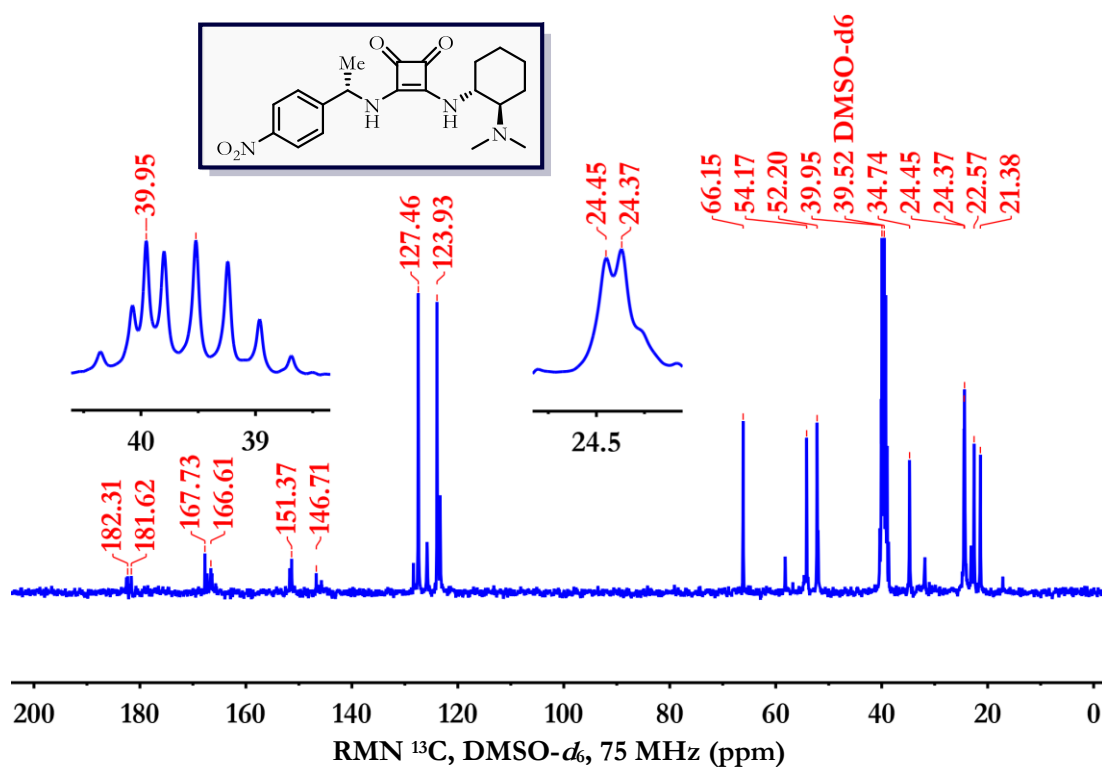
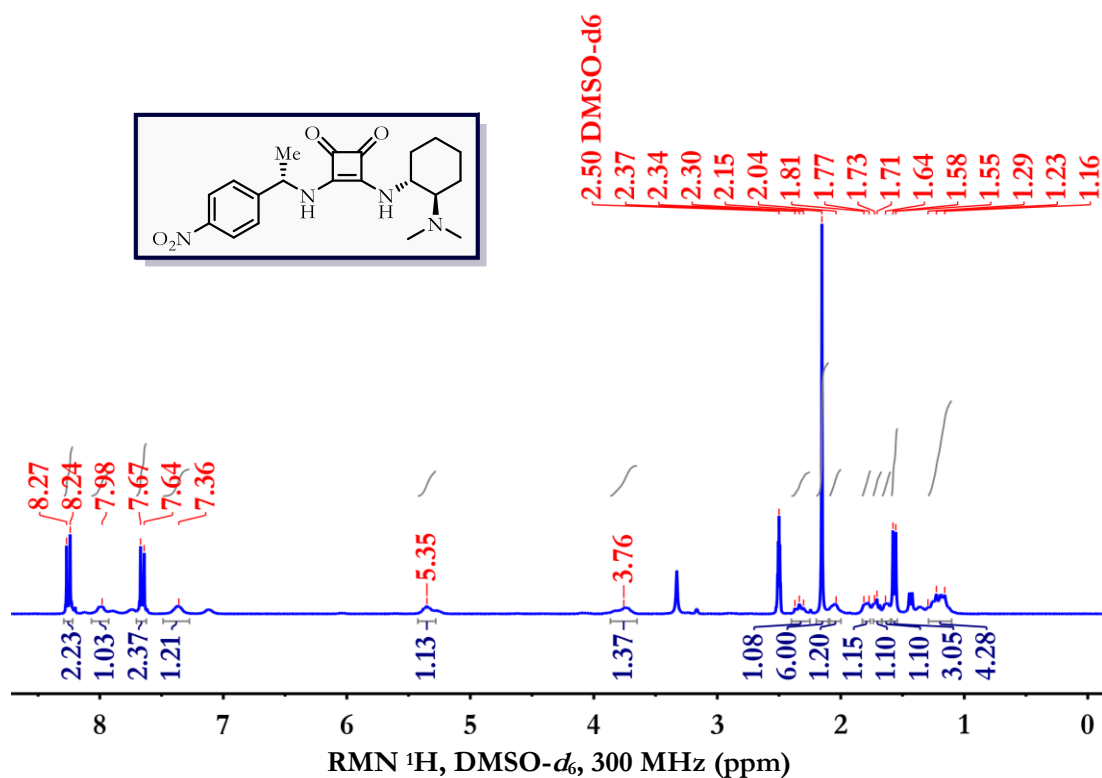


3-(((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(((S)-1-fenilet)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80b**)

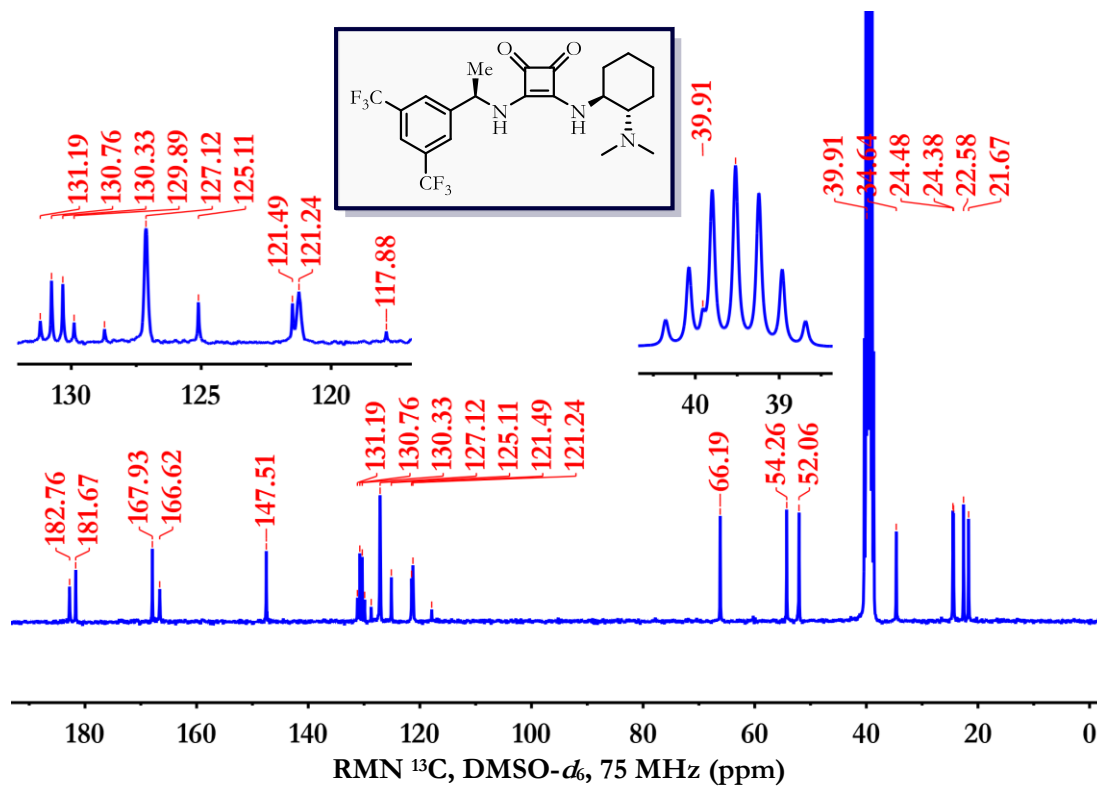
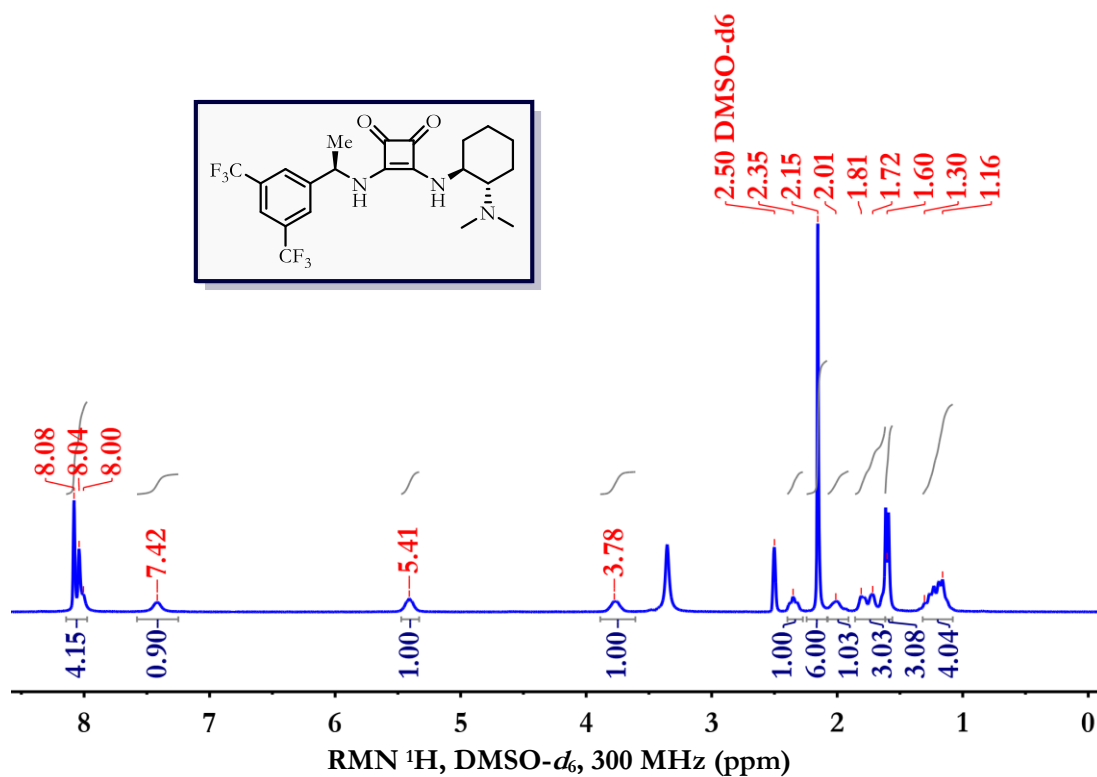
3-(((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(((S)-1-naftalen-1-il)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80c**)

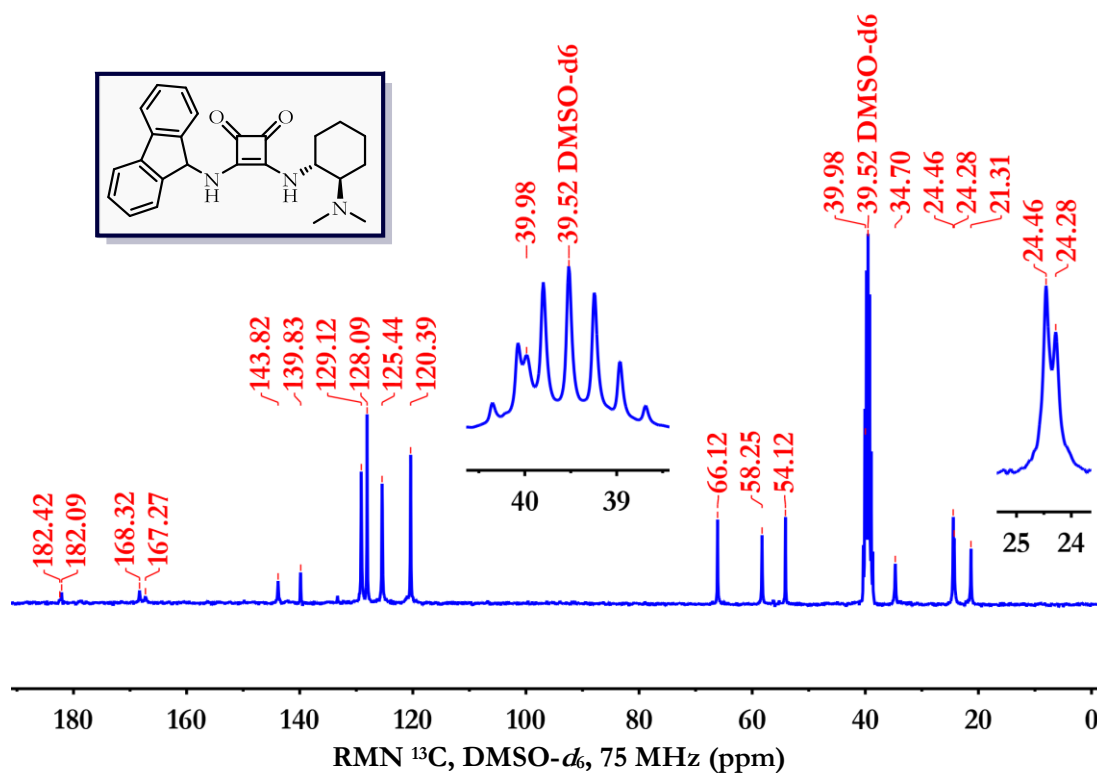
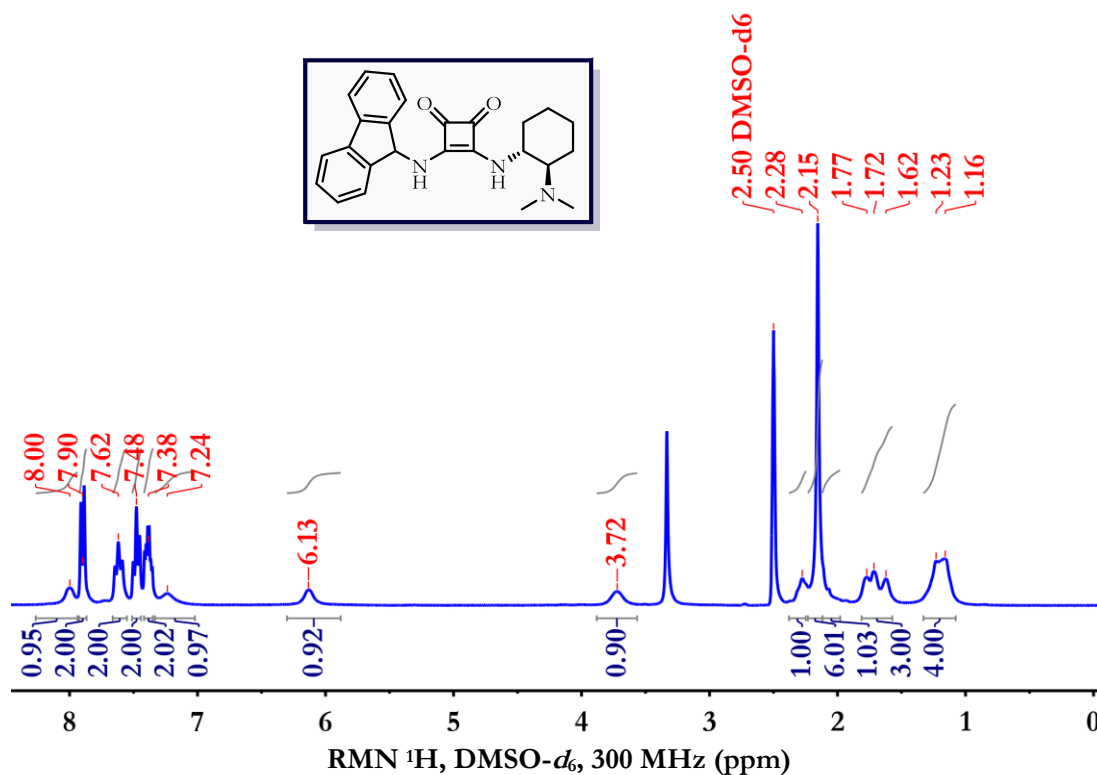
3-(((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(((S)-1-(4-metoxifenil)etil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona  
(80d)



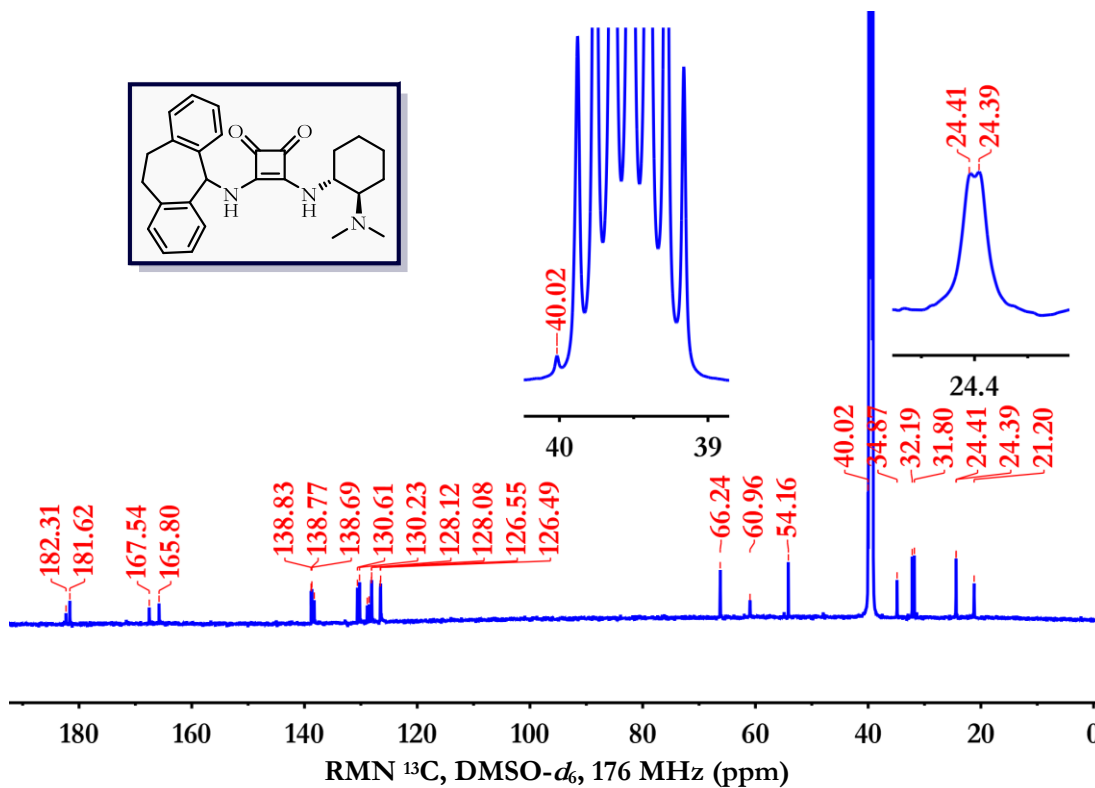
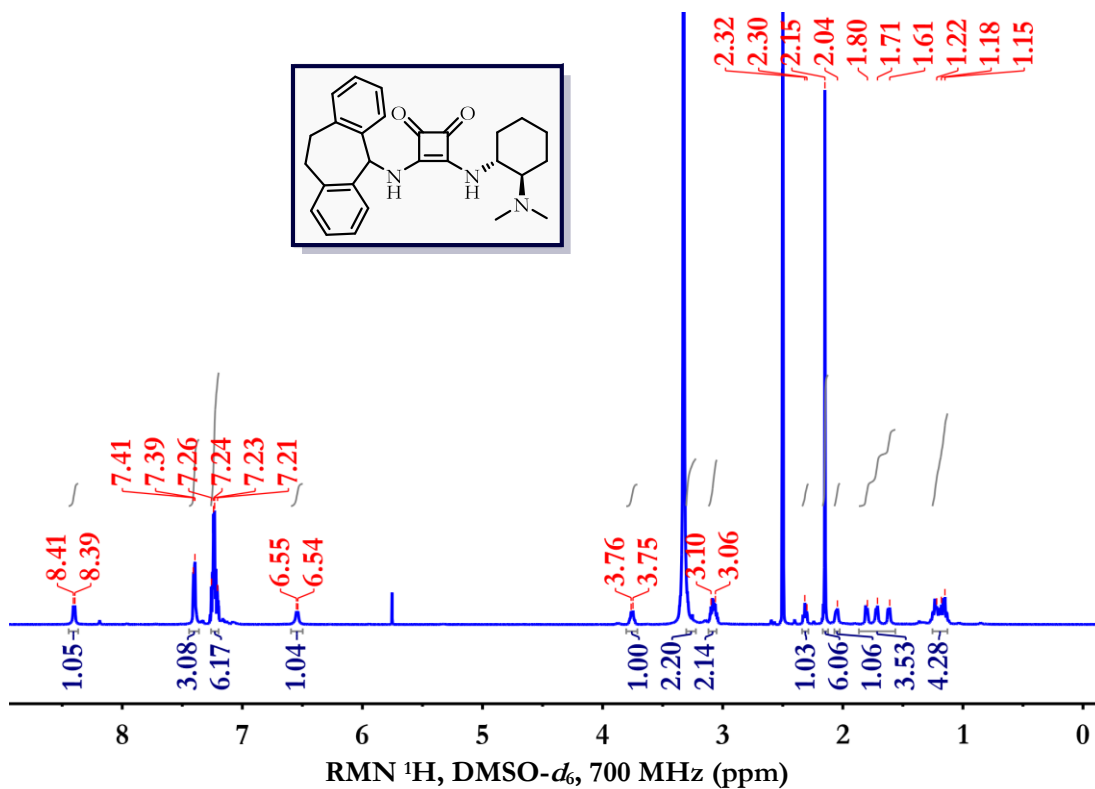
3-(((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(((S)-1-(4-nitrofenil)etil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80e**)

3-(((R)-1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etil)amino)-4-(((1*S*,2*S*)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80f**)

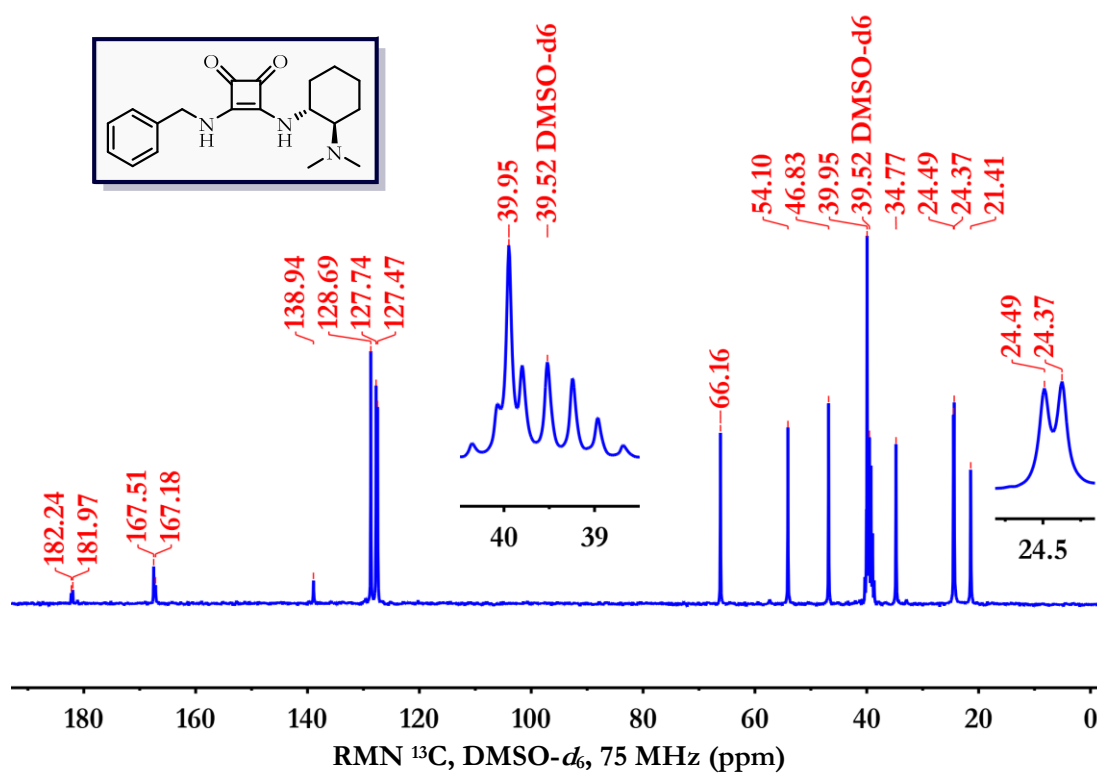
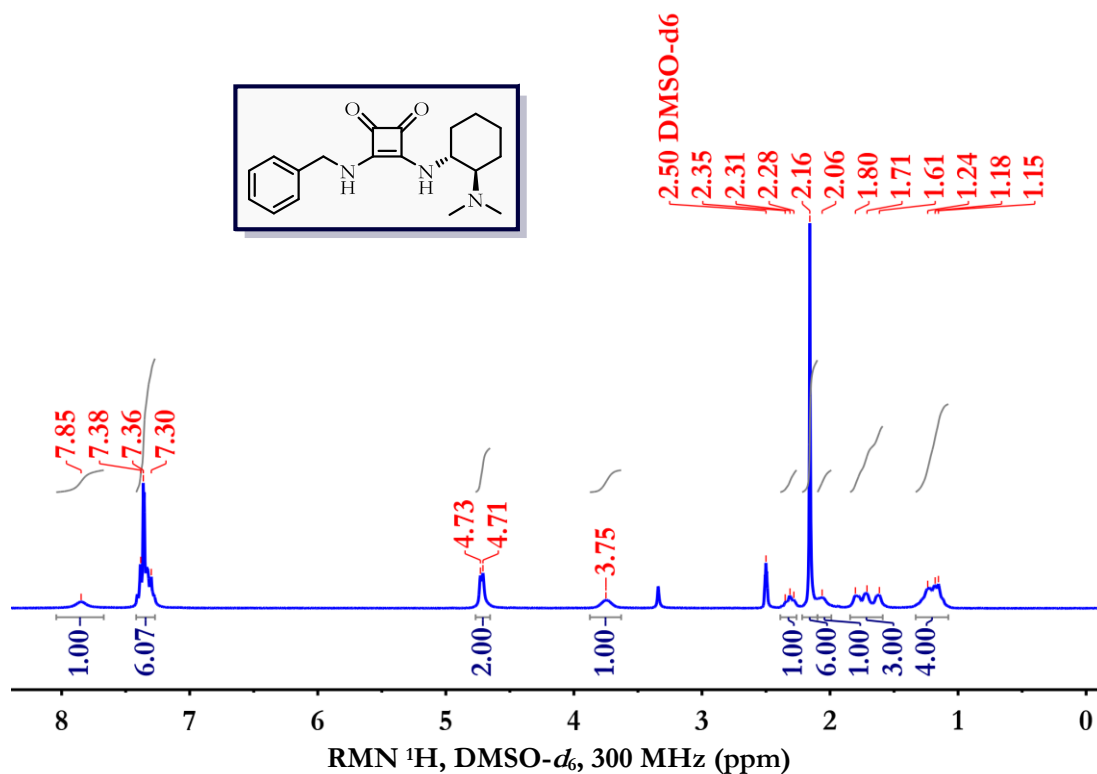


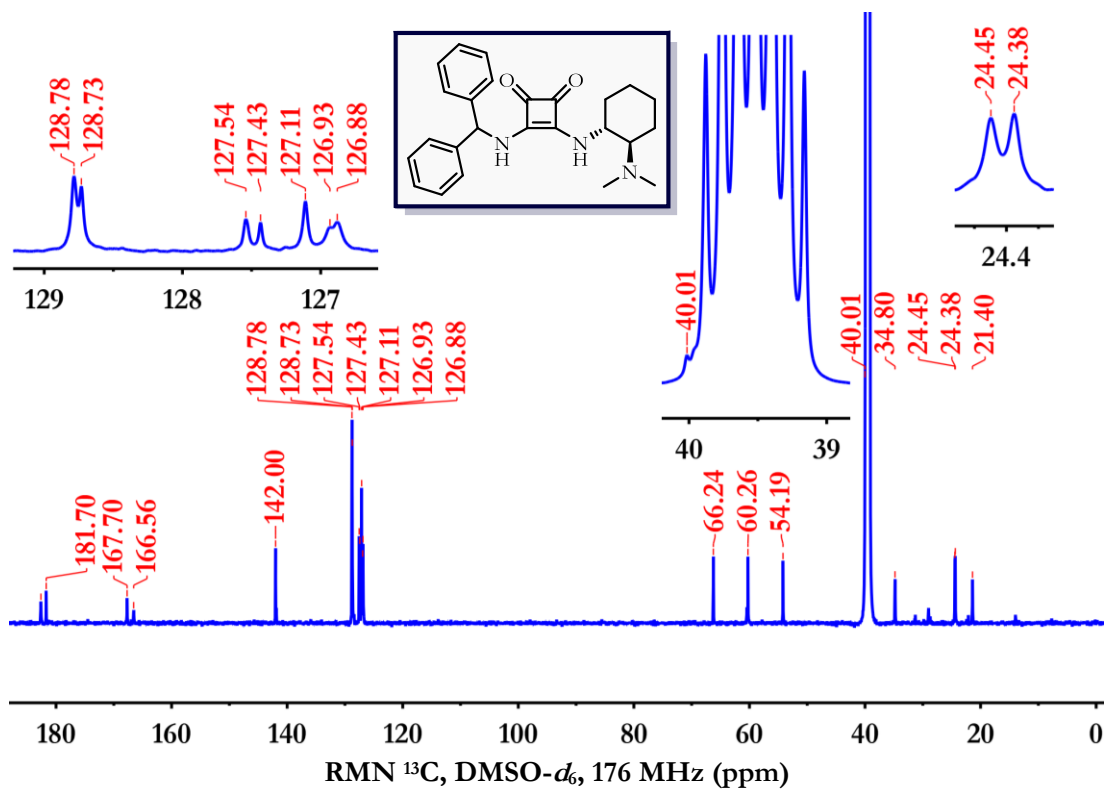
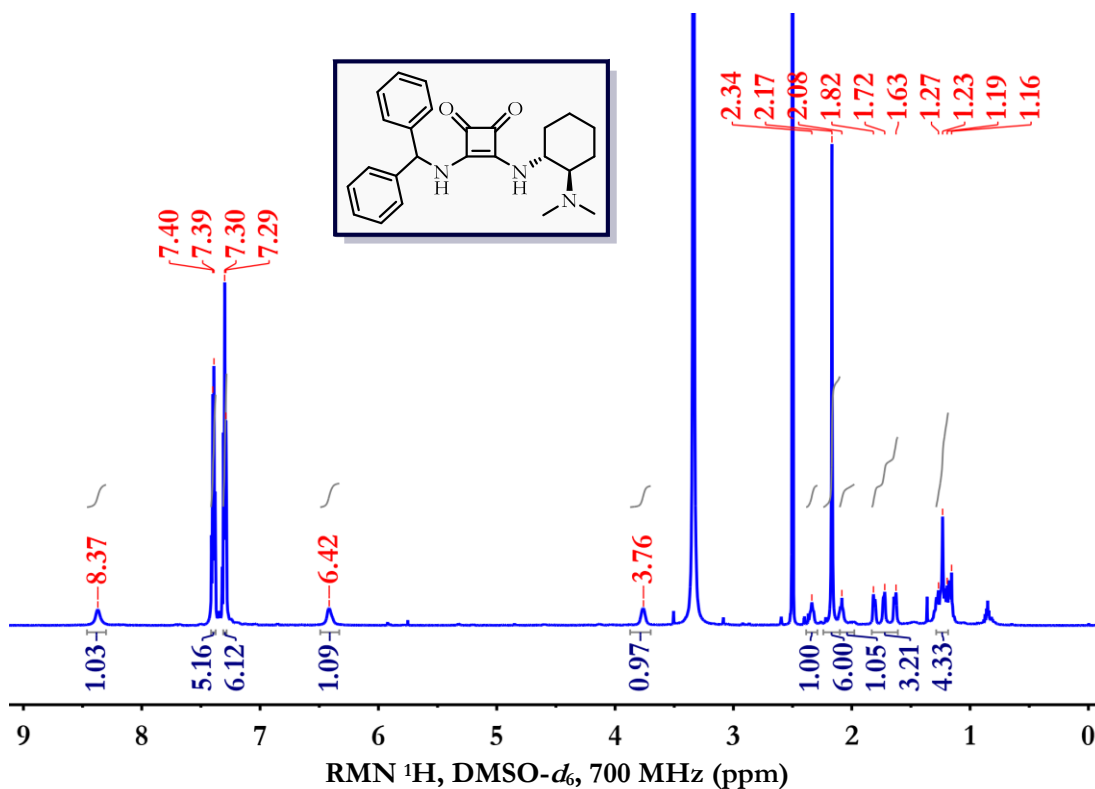
3-((9*H*-Fluoren-9-yl)amino)-4-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80g**)

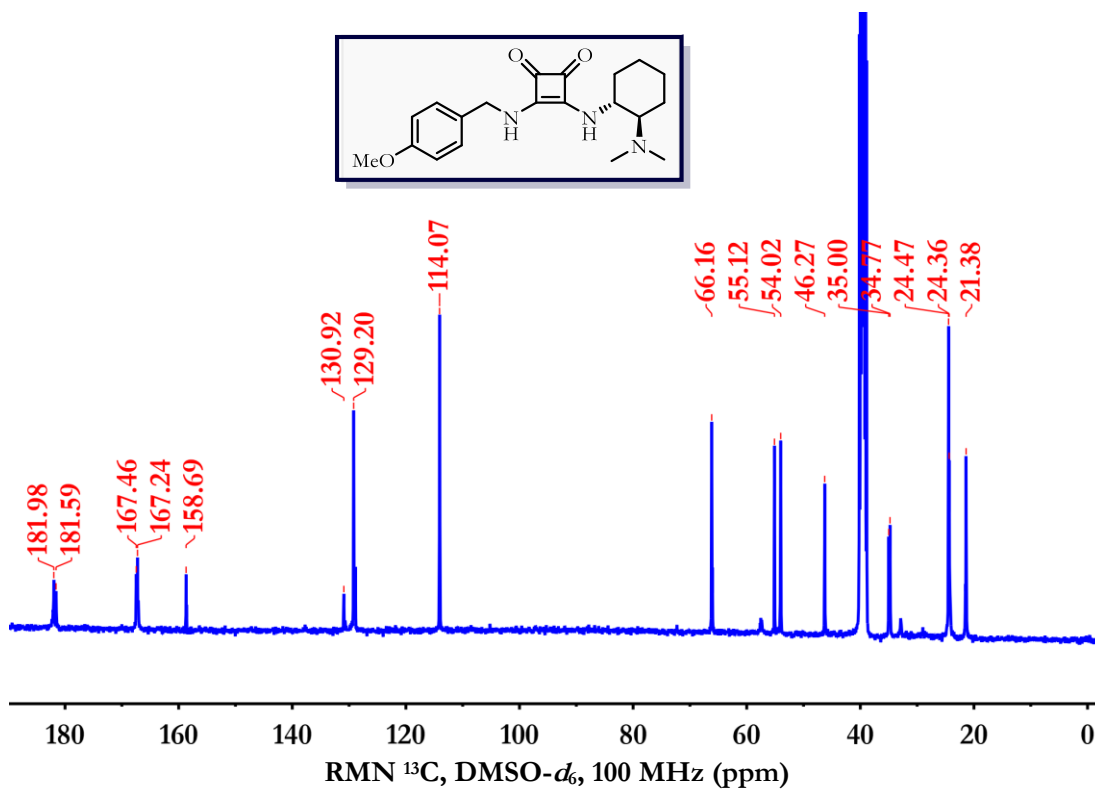
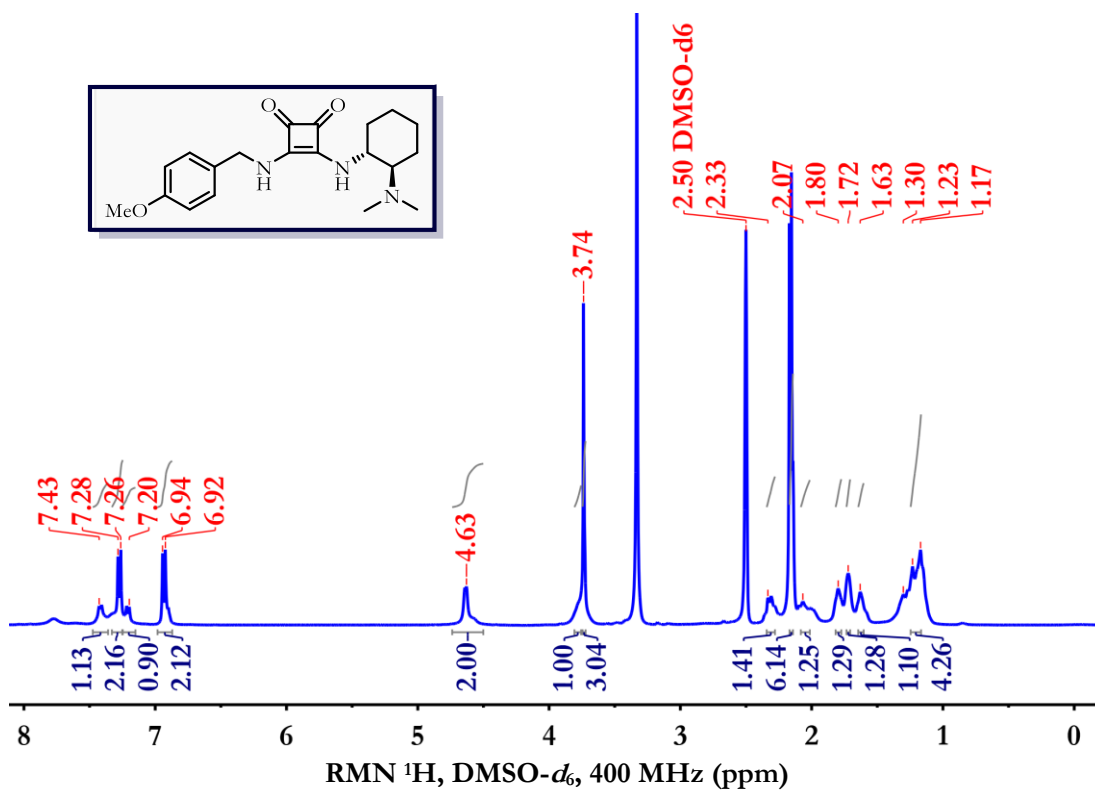
3-((10,11-Dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]anulen-5-il)amino)-4-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80h**)

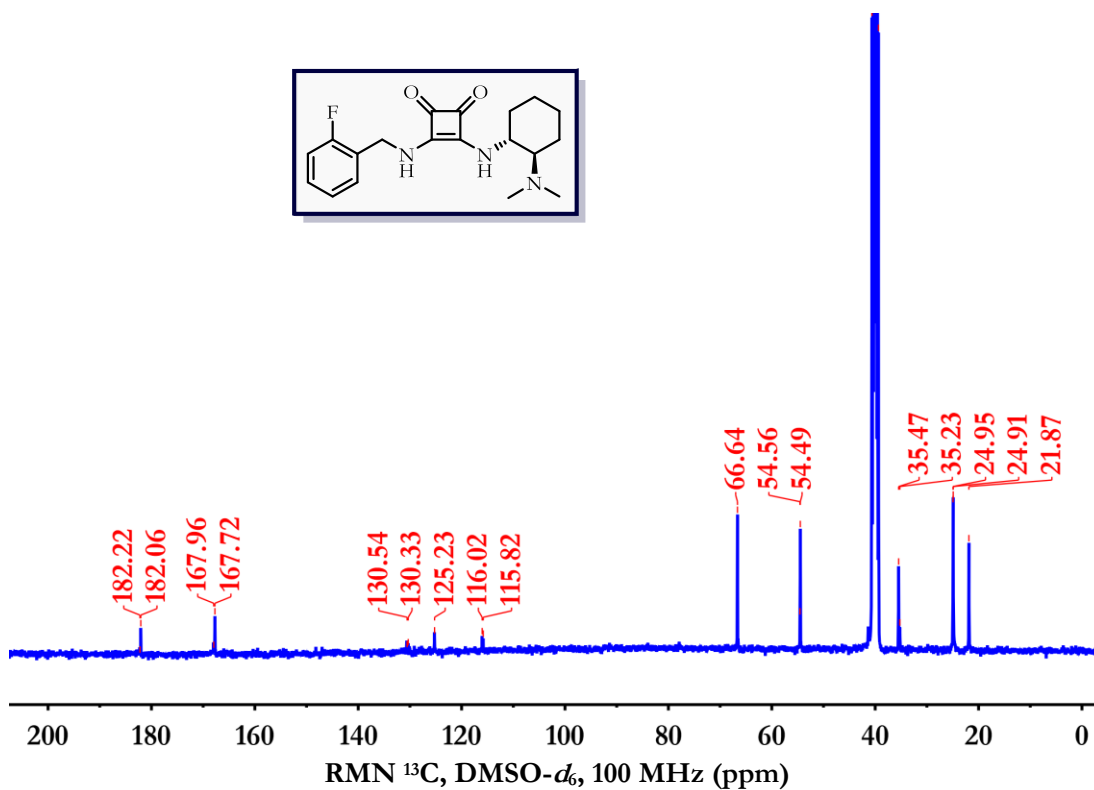
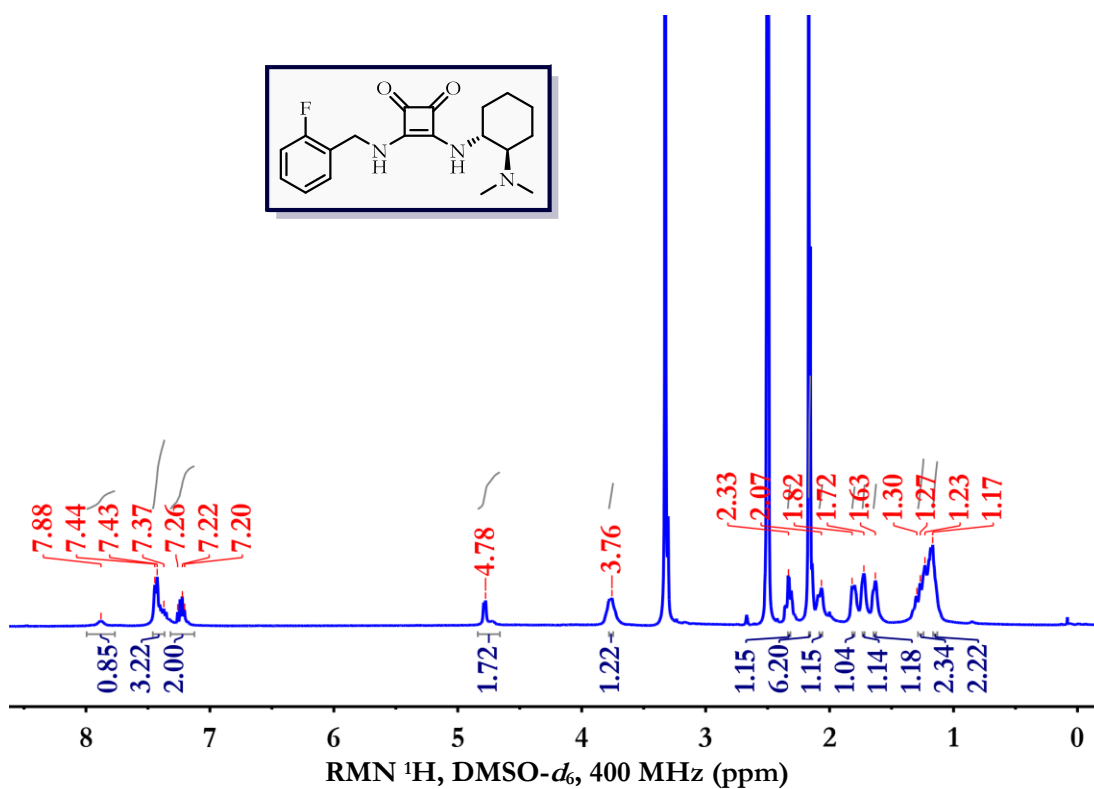


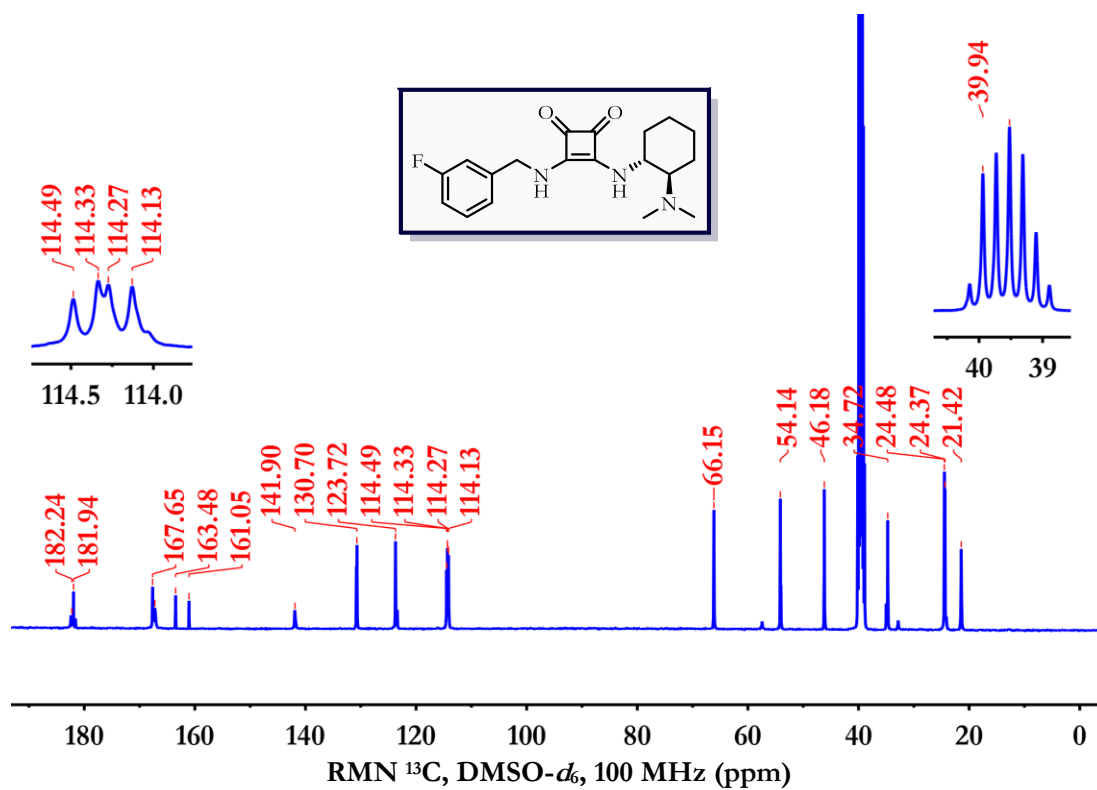
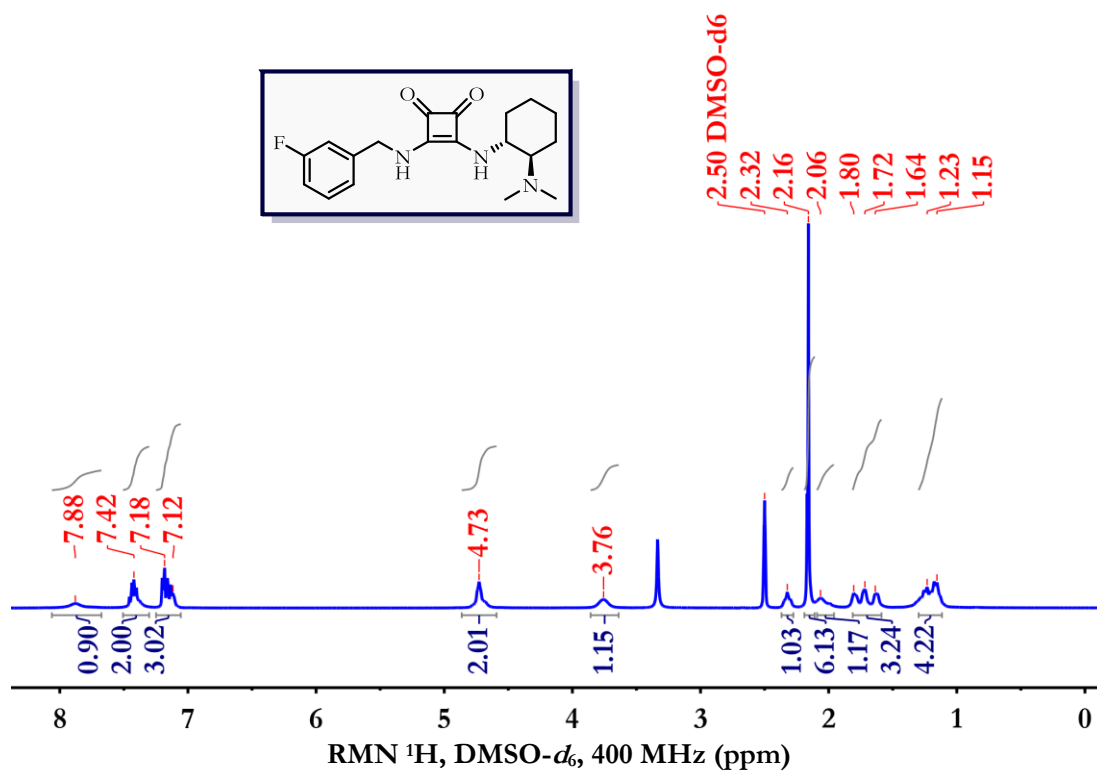


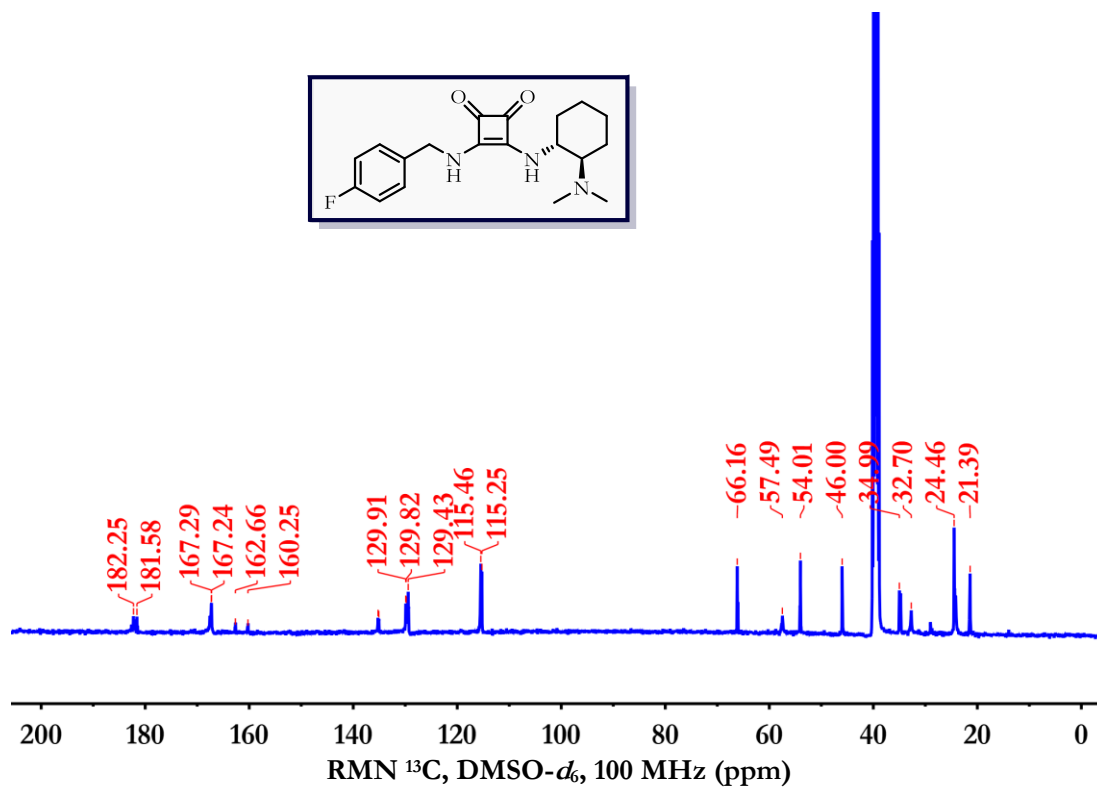
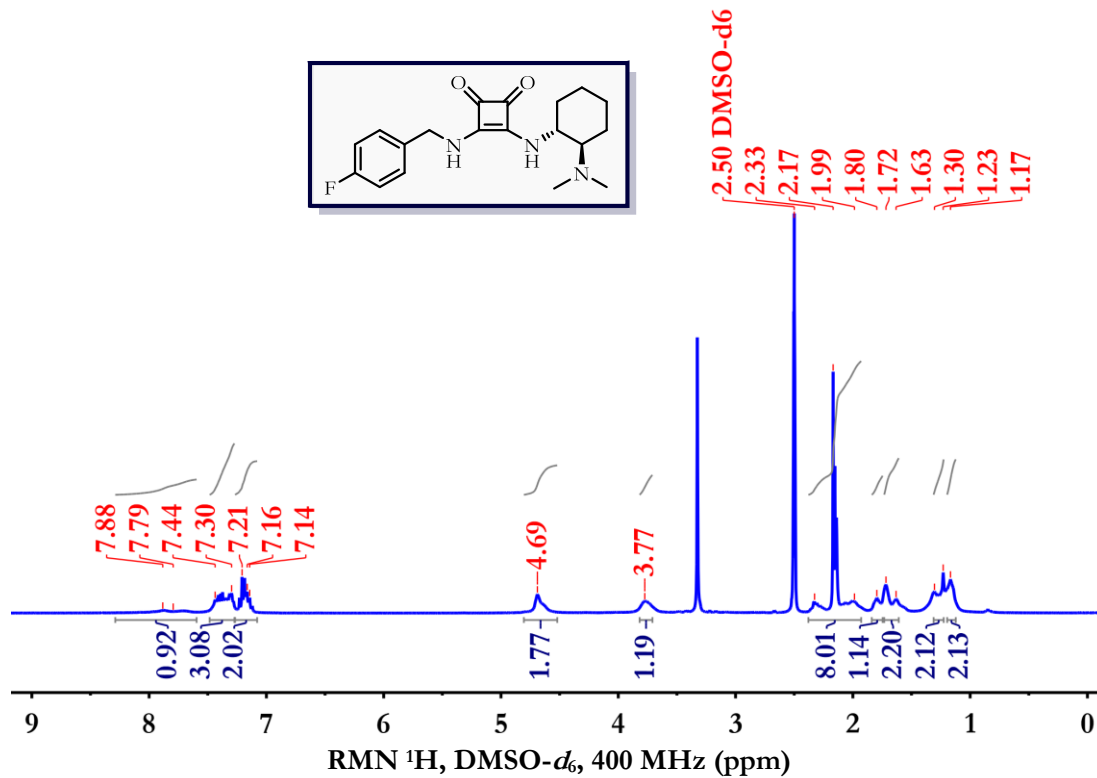
3-(Benzilamino)-4-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80i**)

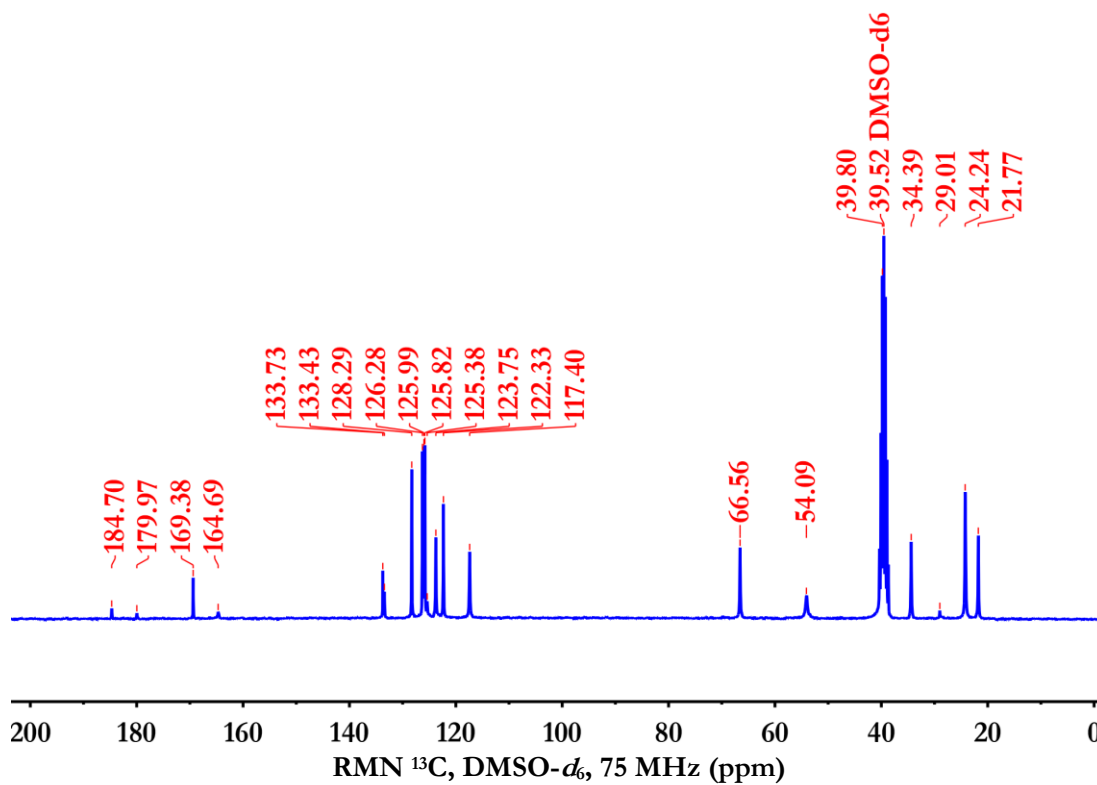
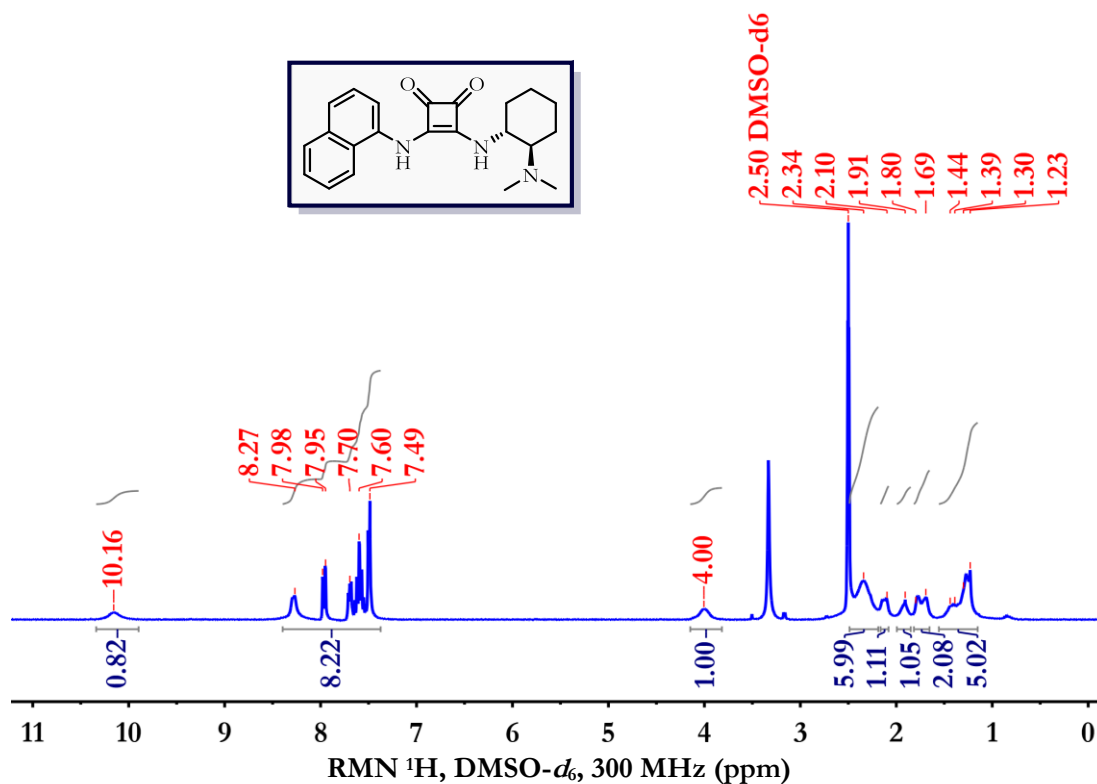
3-(Benzidrilamino)-4-(((1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80j**)

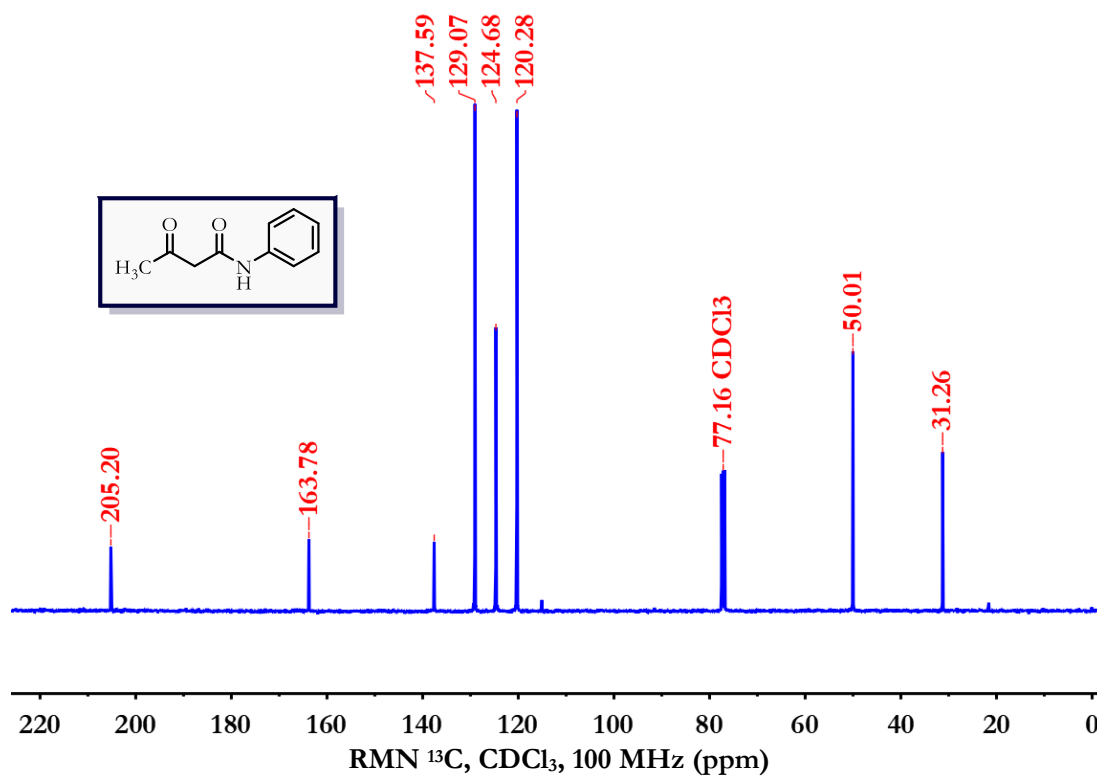
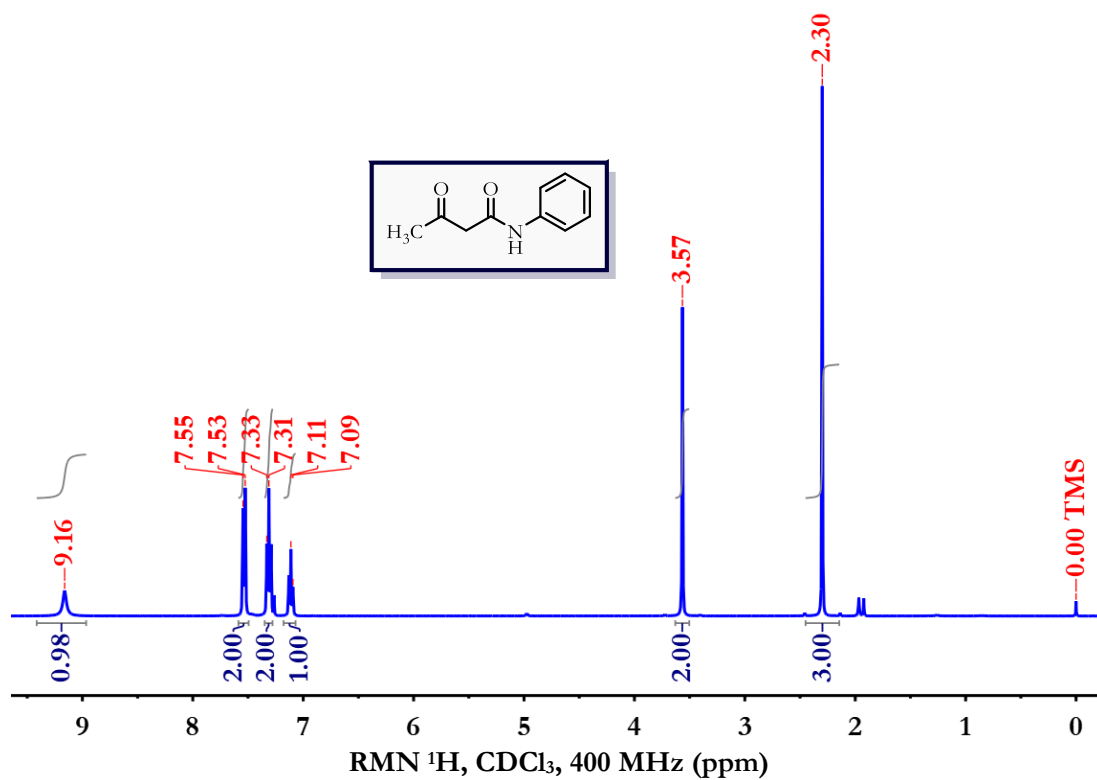
3-(((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-((4-metoxibenzil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80k**)

3-(((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-((2-fluorobenzil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**801**)

3-(((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-((3-fluorobenzil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80m**)

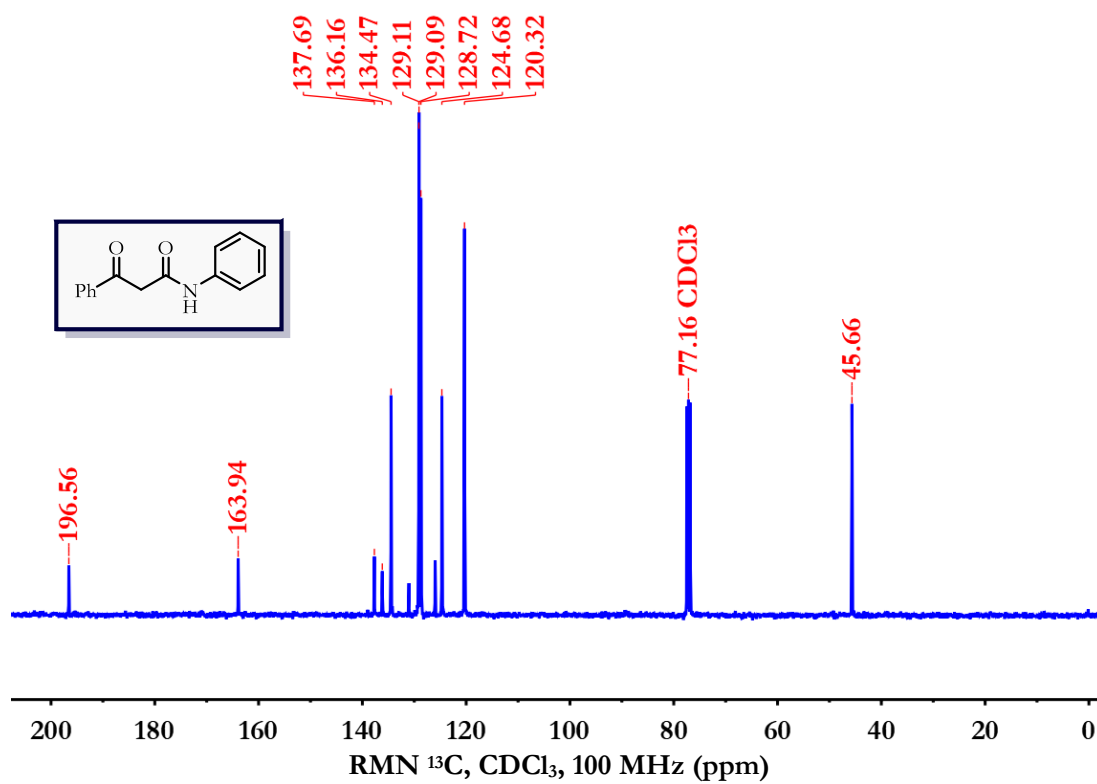
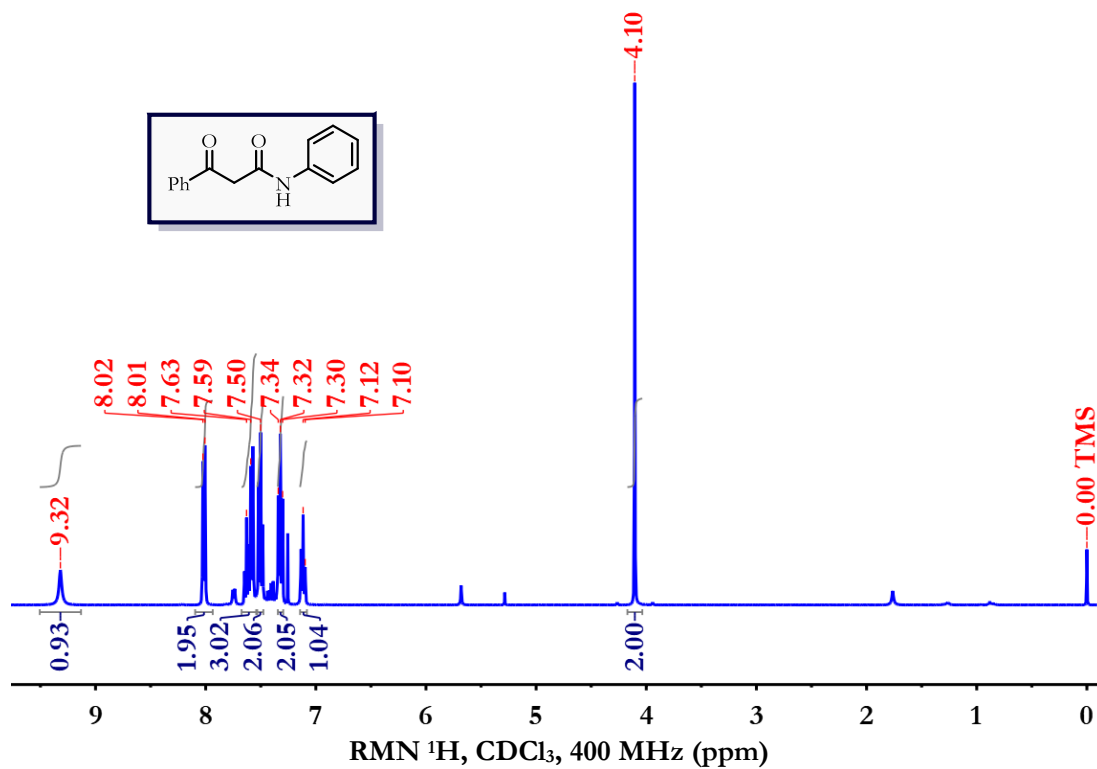
3-(((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-((4-fluorobenzil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80n**)

3-(((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(naftalen-1-ilamino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**80p**)

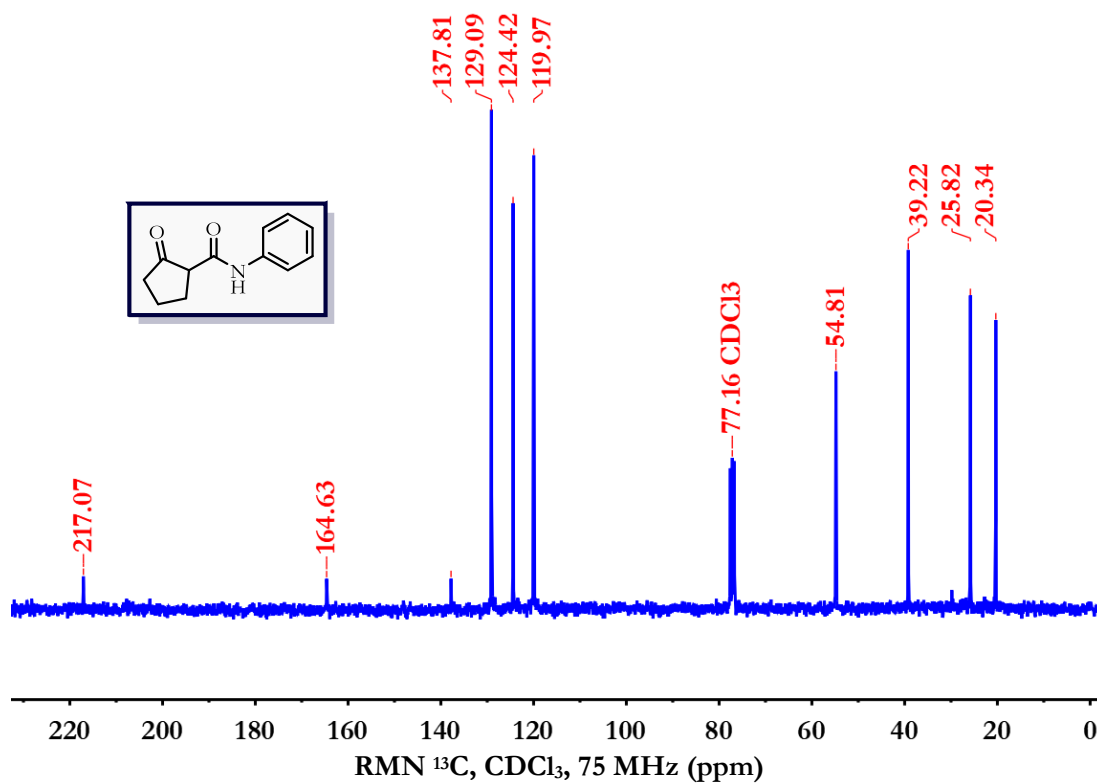
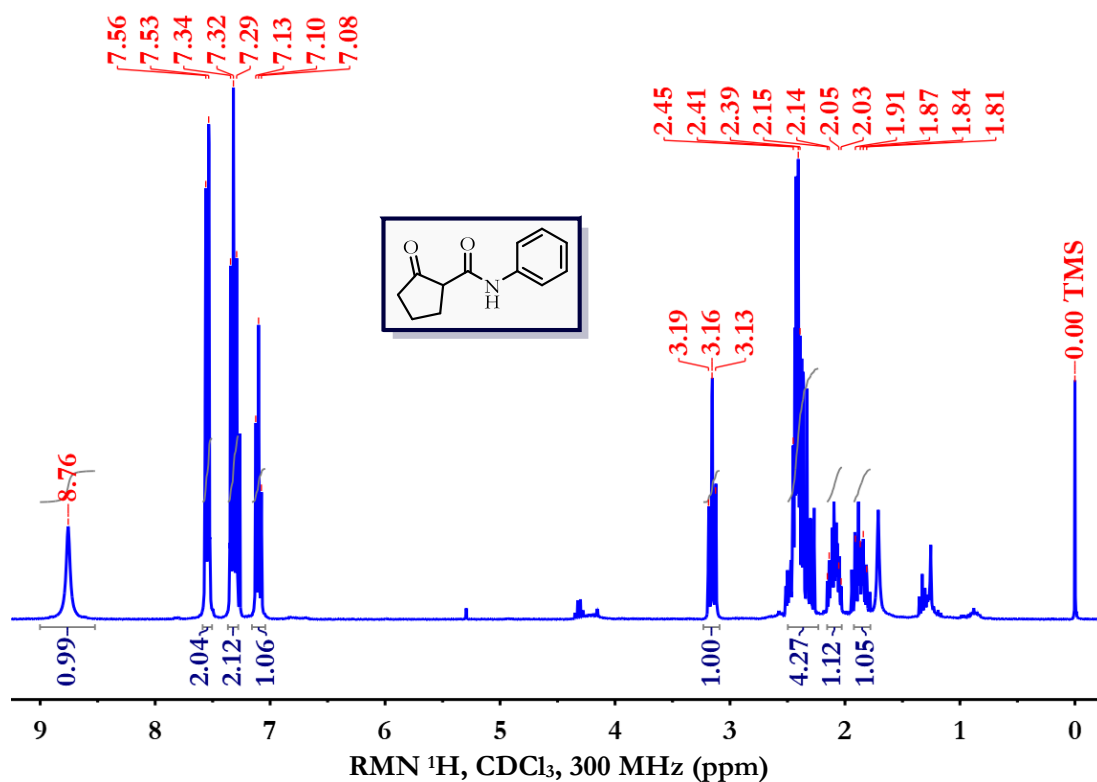
3-Oxo-*N*-fenilbutanamida (86a)



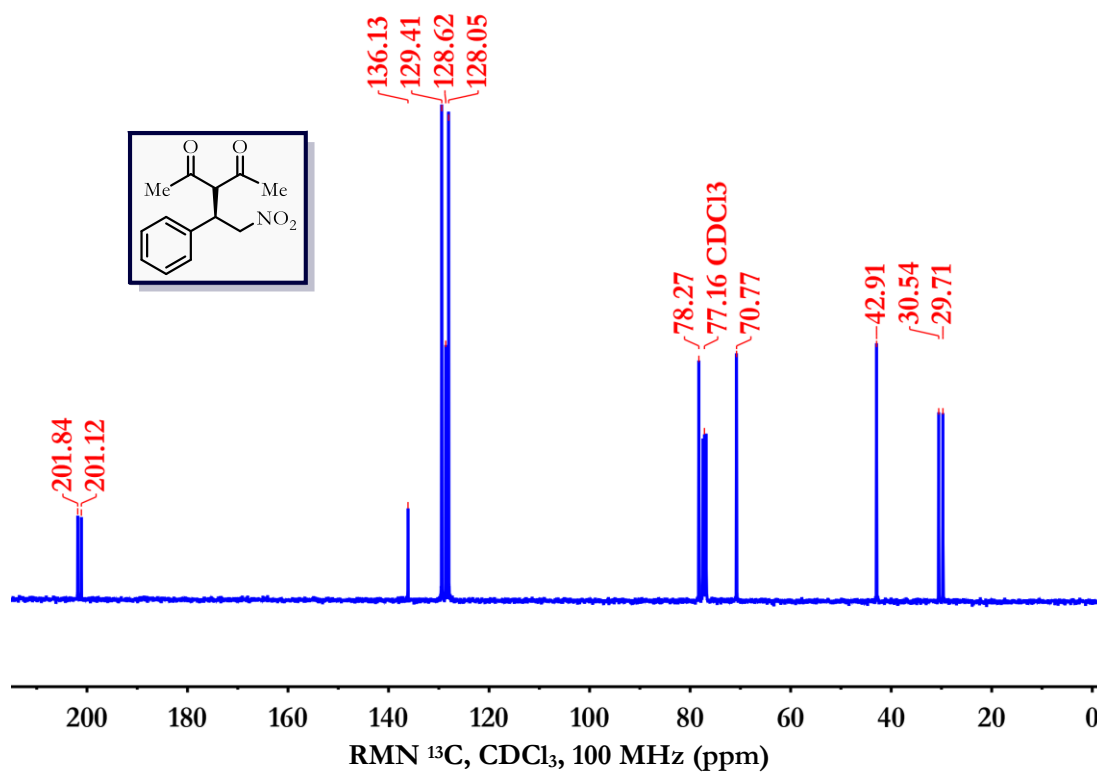
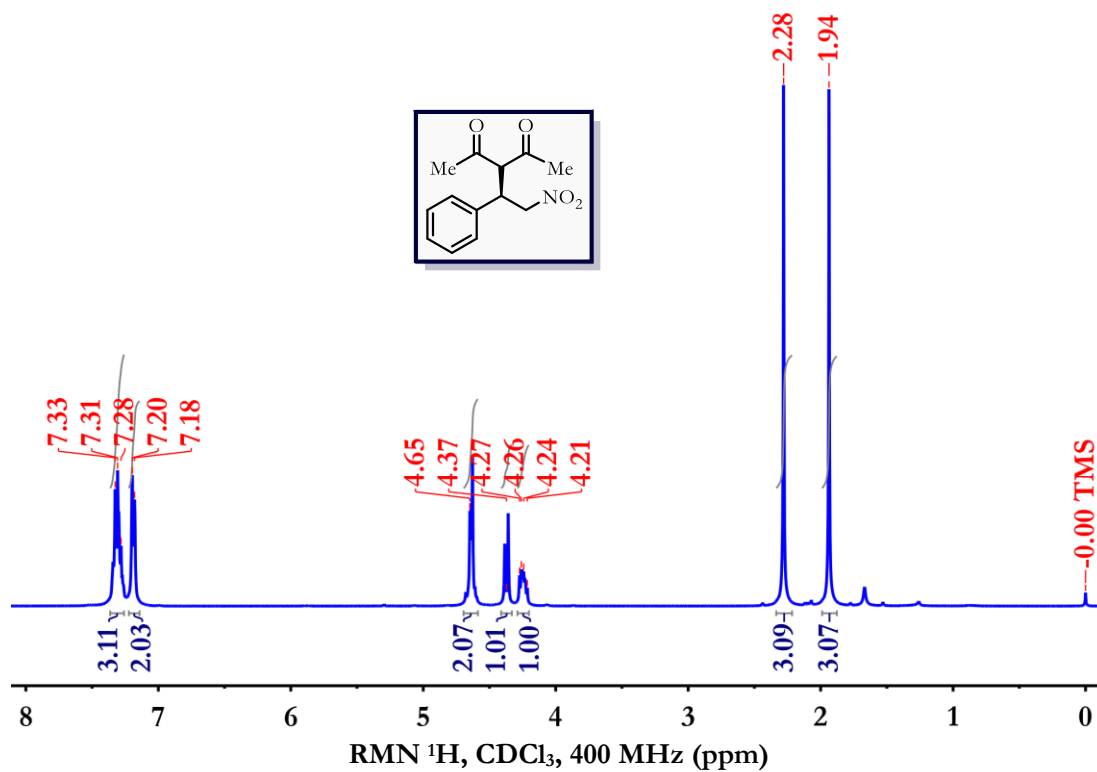
## 3-Oxo-N,3-difenilpropanamida (86b)



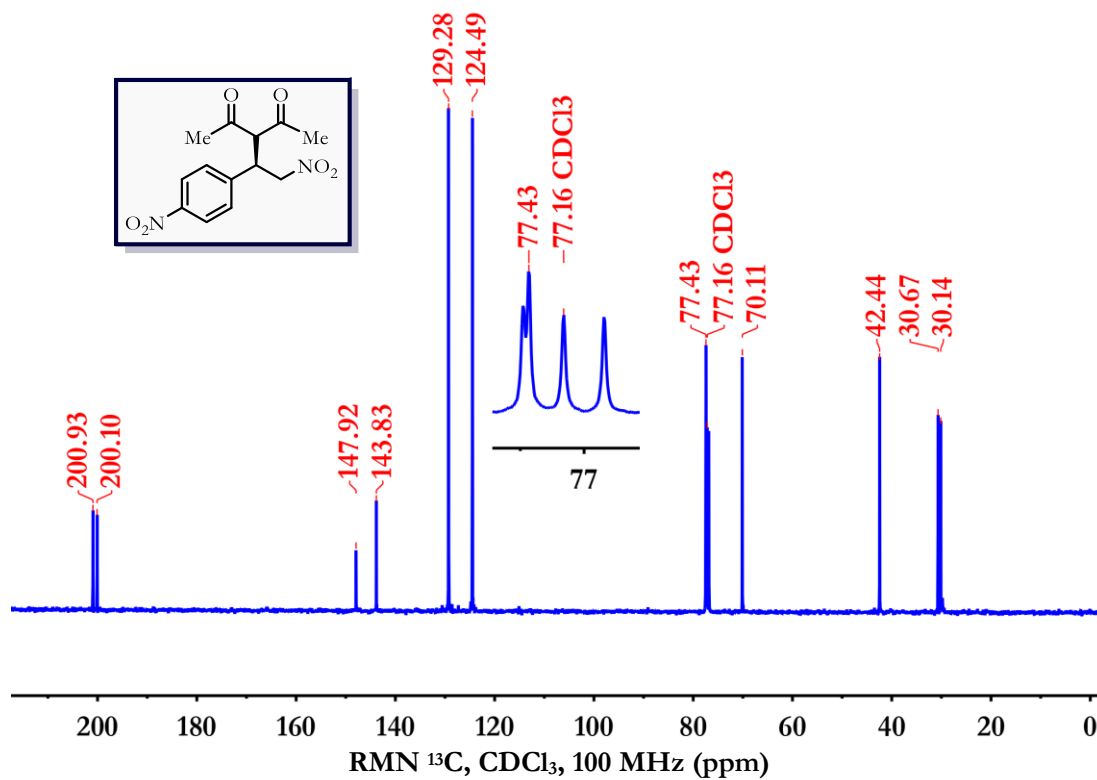
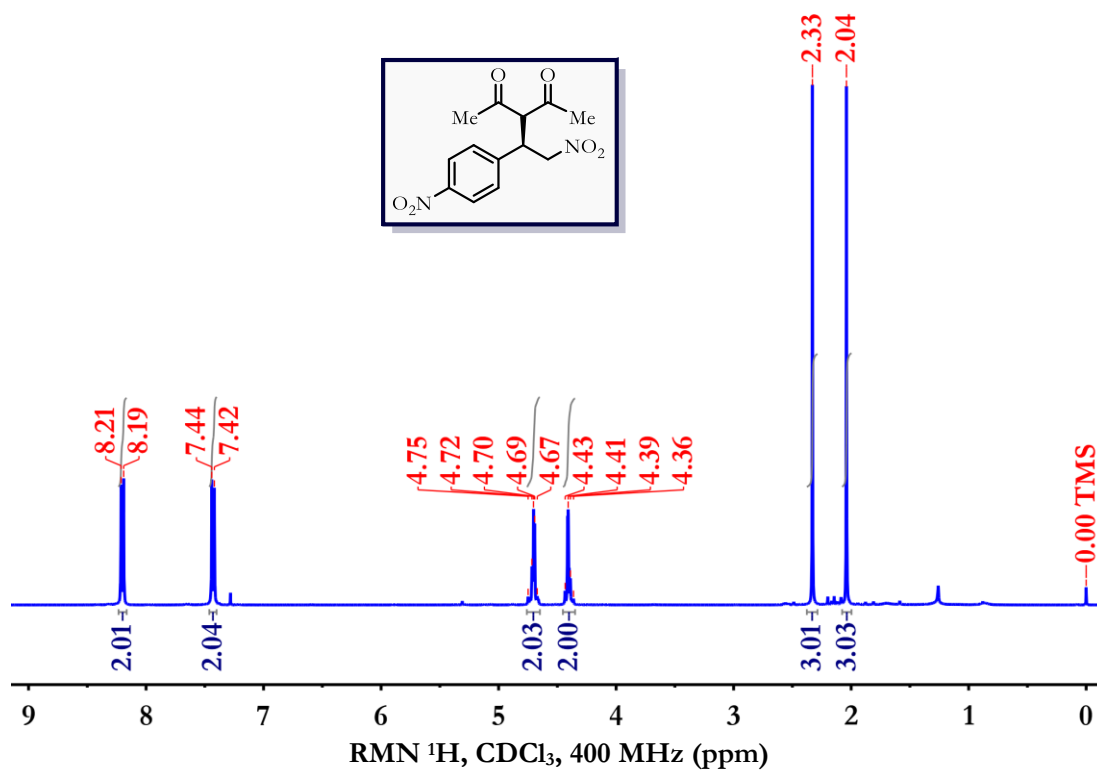
## 2-Oxo-N-fenilciclopentano-1-carboxamida (86c)

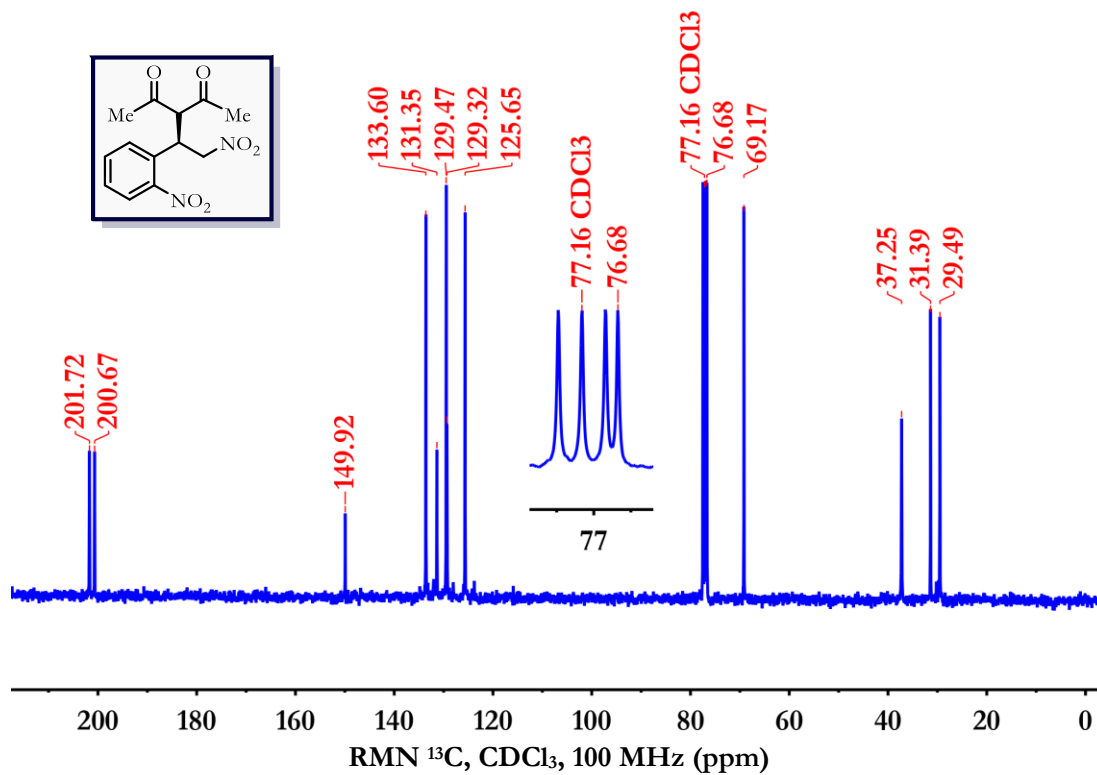
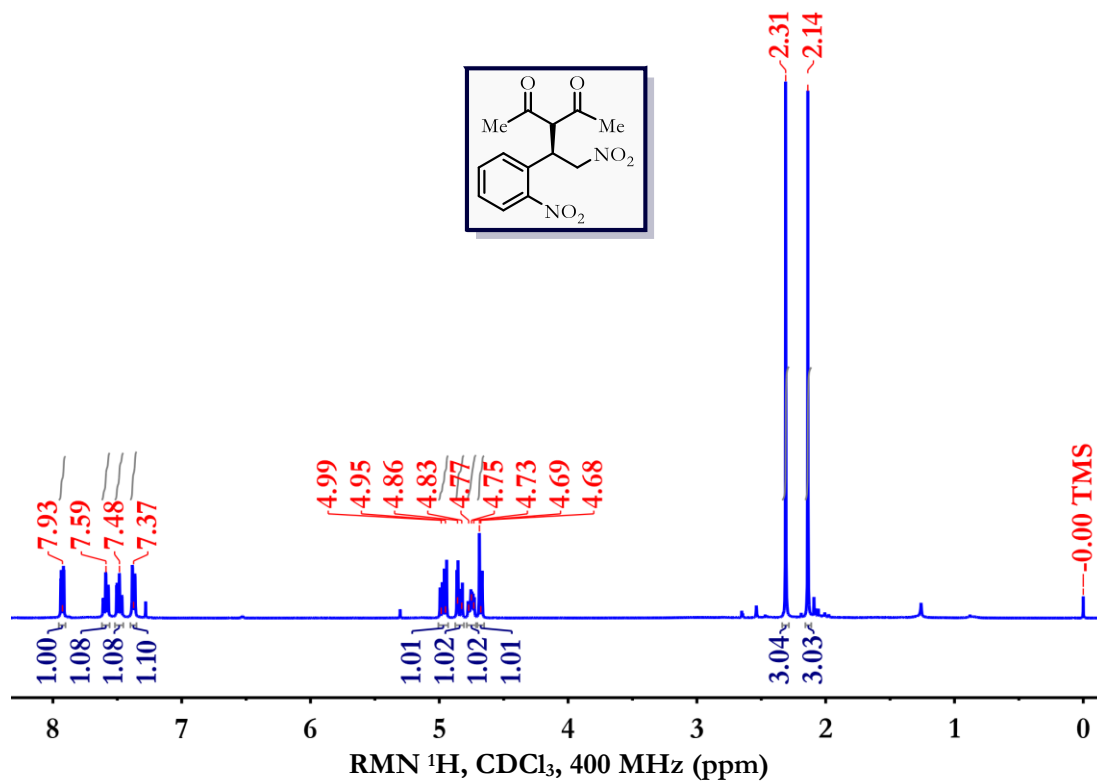


(R)-3-(2-Nitro-1-feniletil)-pentano-2,4-diona (75a)

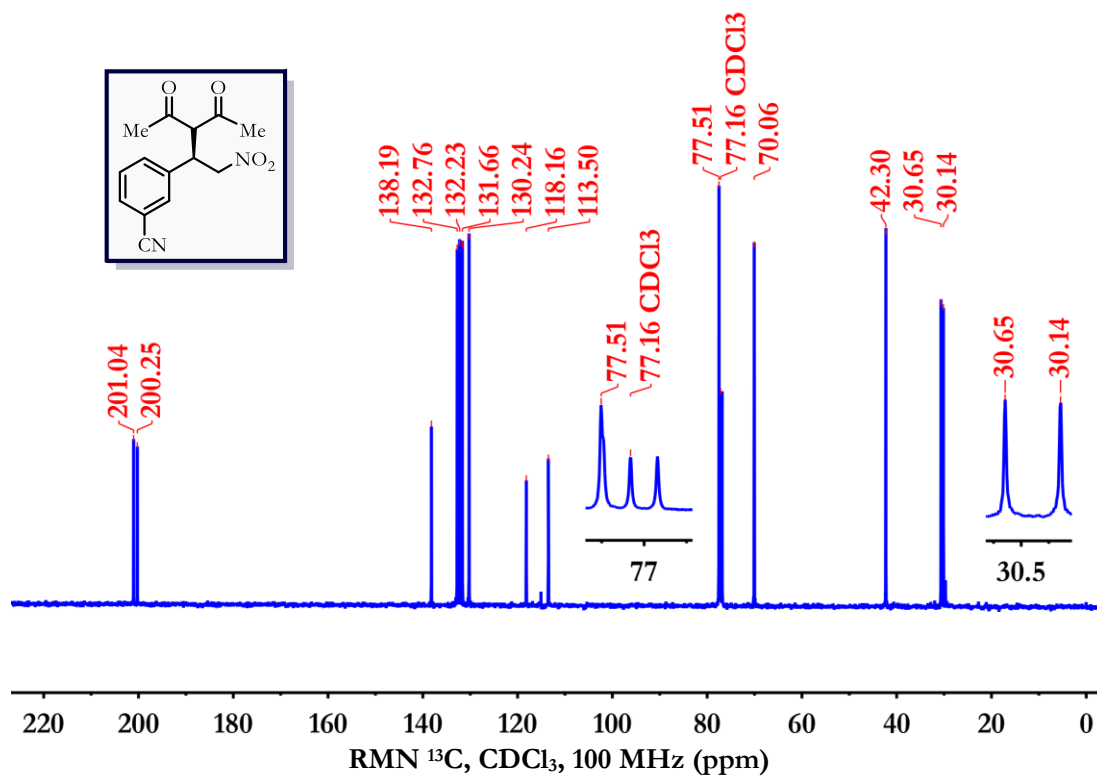
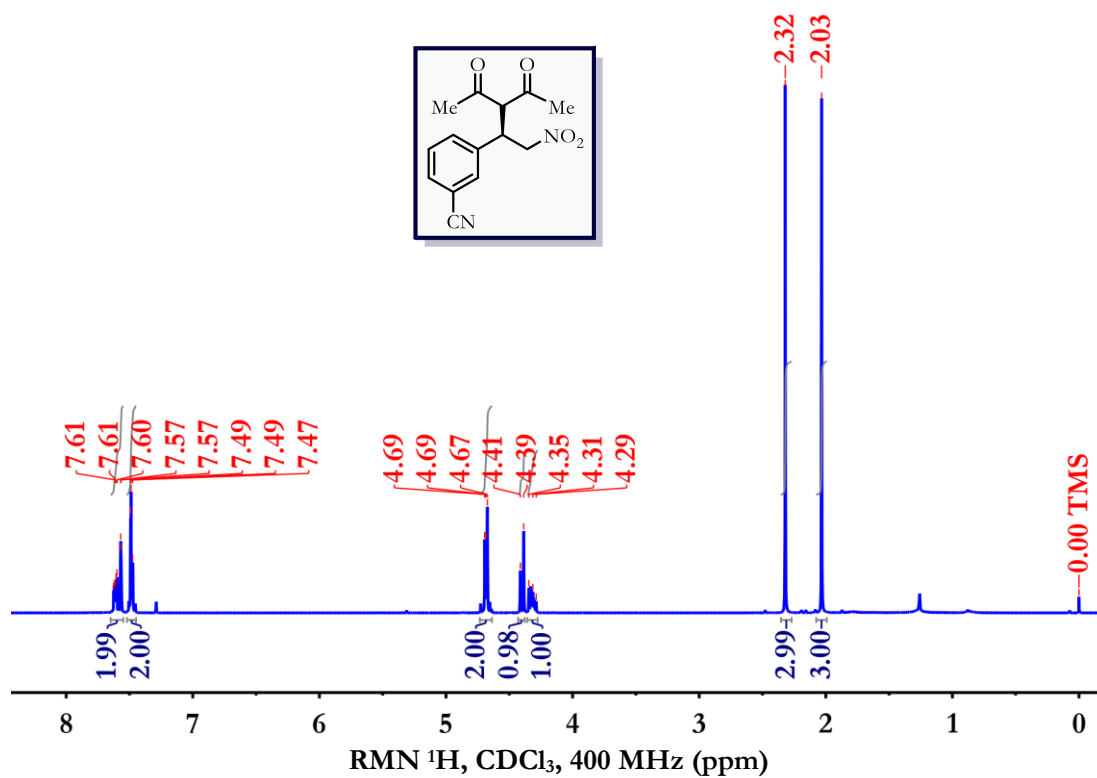


(R)-3-(2-Nitro-1-(4-nitrofenil)etil)pentano-2,4-diona (75b)

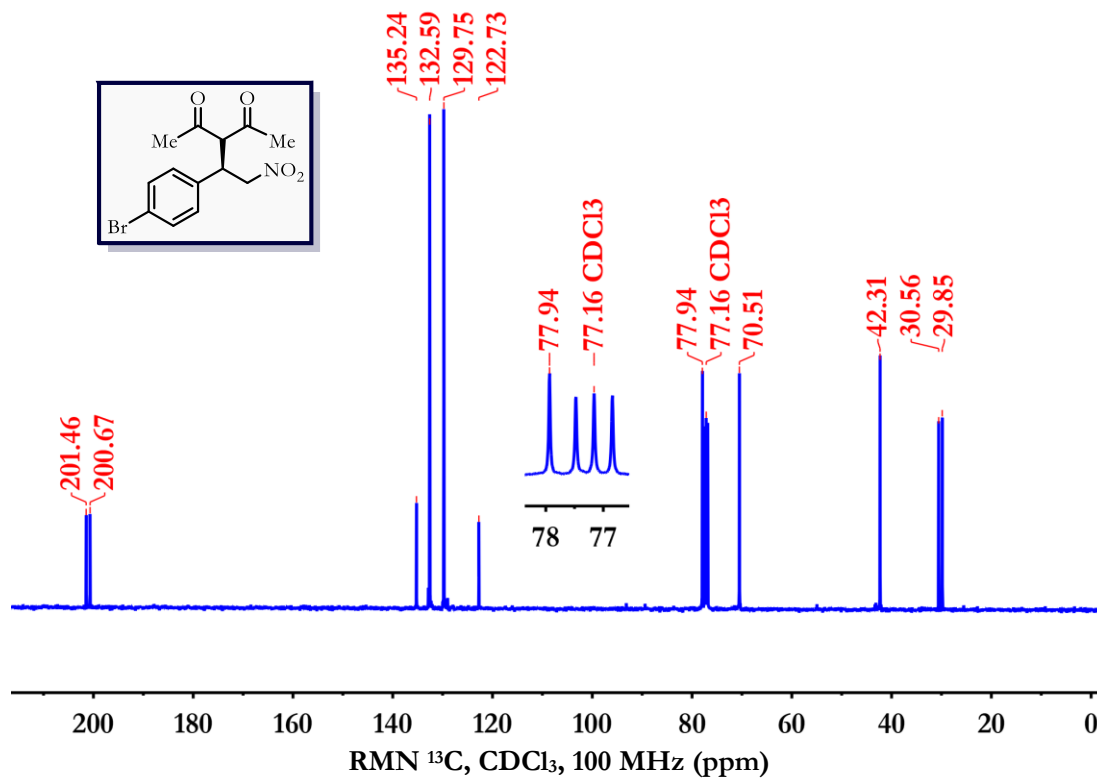
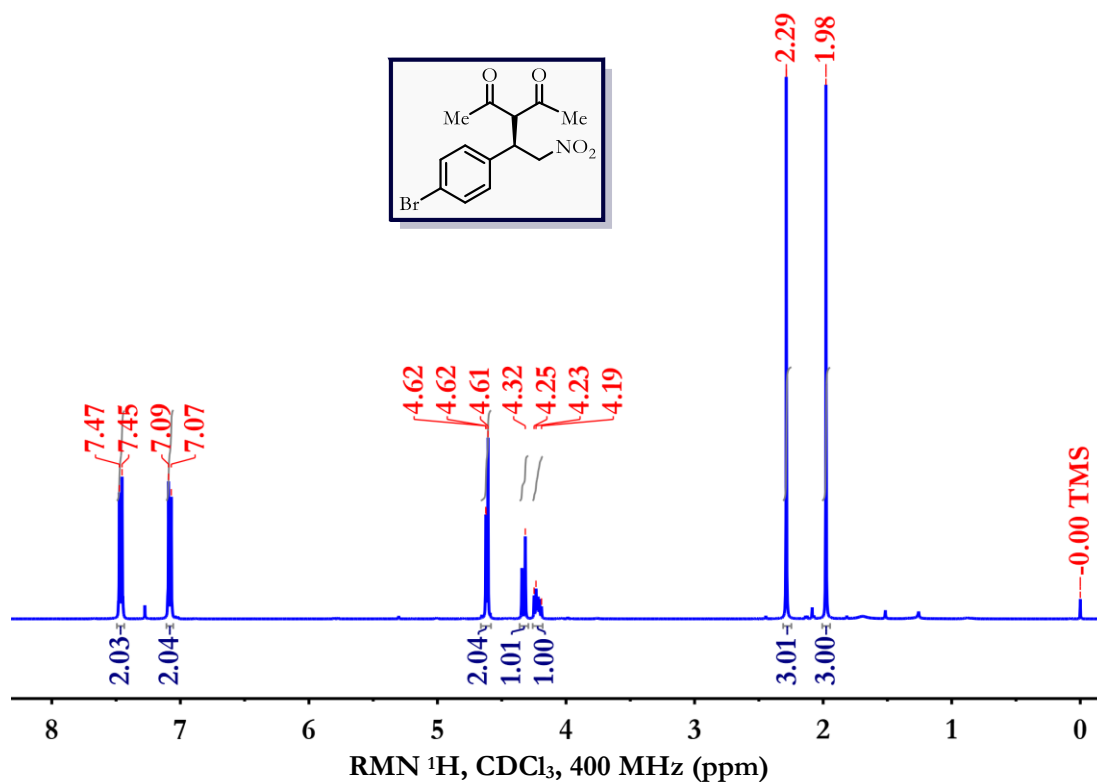


(R)-3-(2-Nitro-1-(2-nitrofenil)etil)pentano-2,4-diona (**75c**)

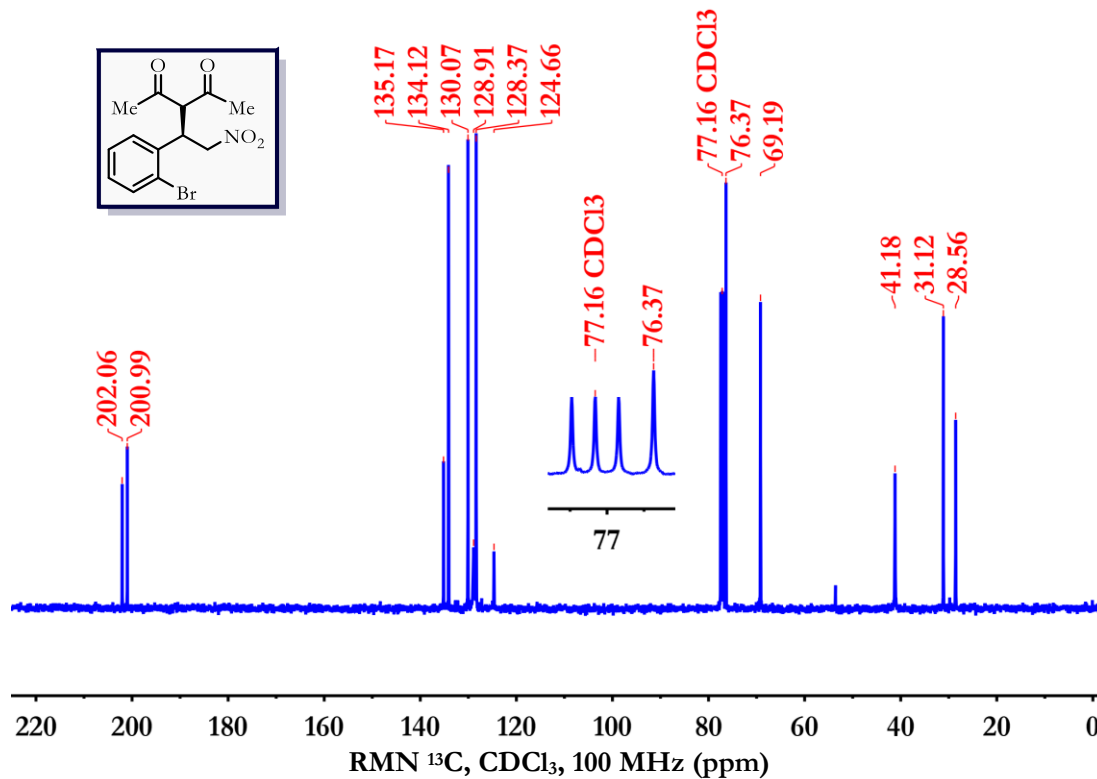
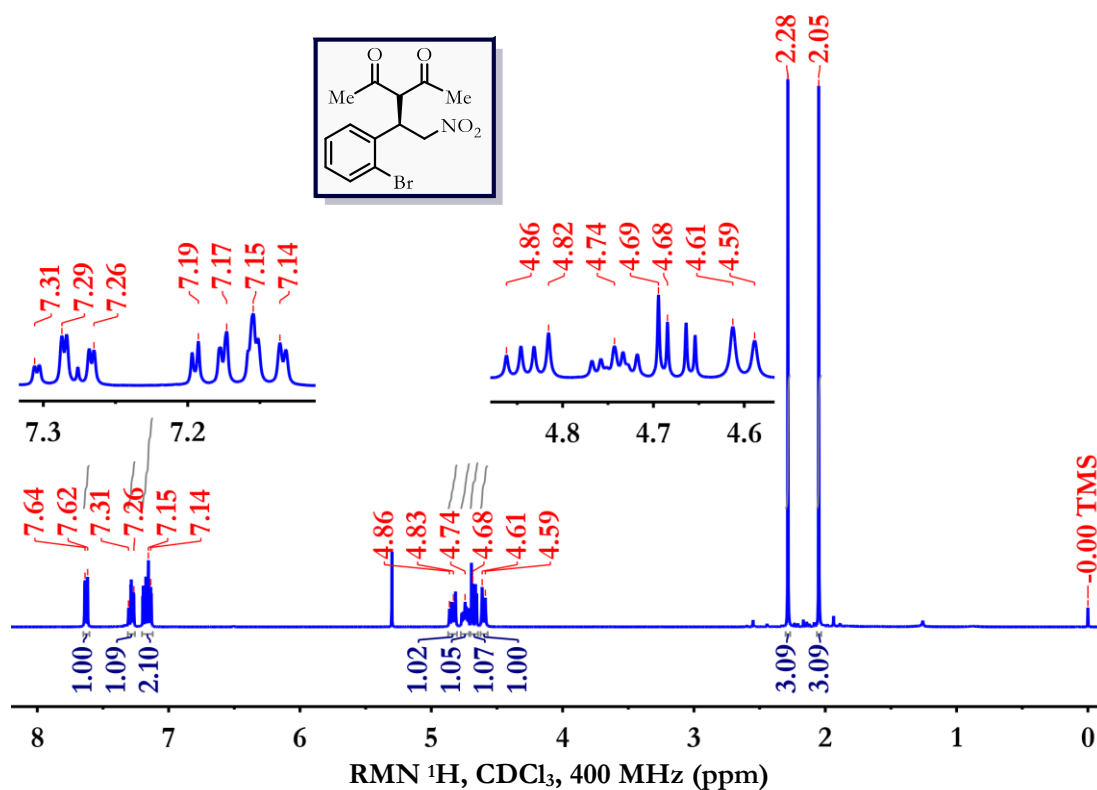
(R)-3-(2-Nitro-1-(3-cianofenil)etil)pentano-2,4-dione (75d)



(R)-3-(1-(4-Bromofenil)-2-nitroetil)pentano-2,4-dione (75e)

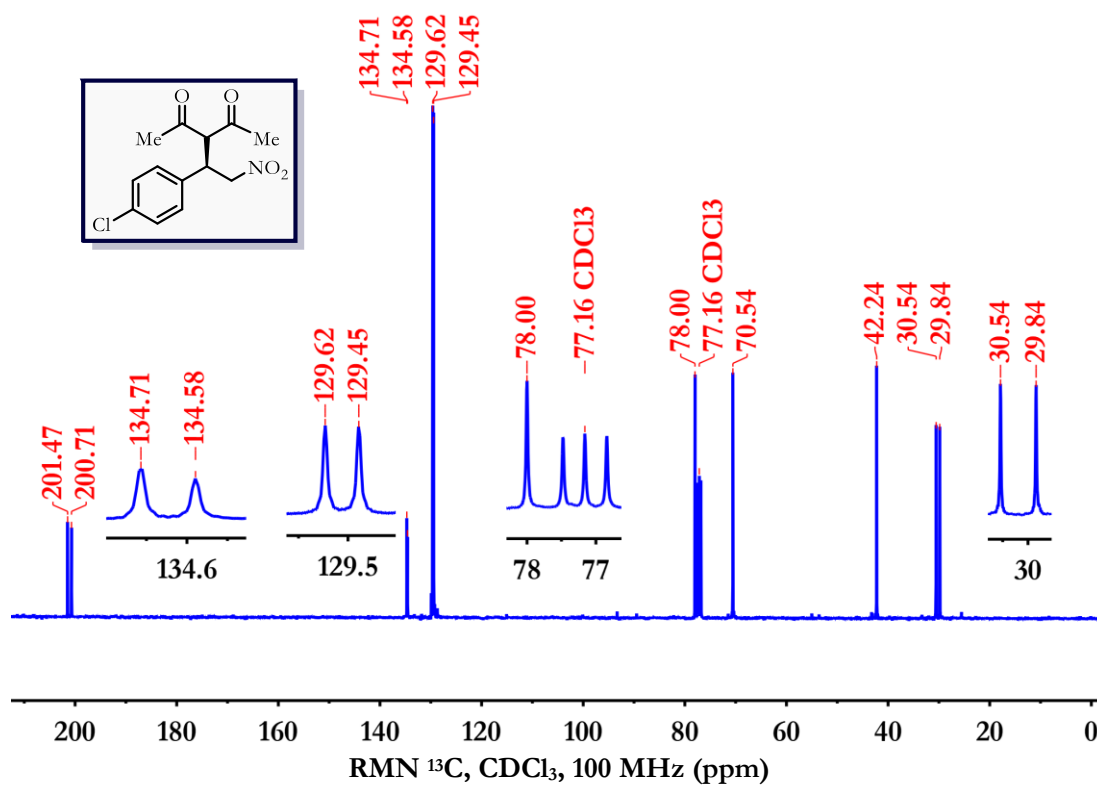
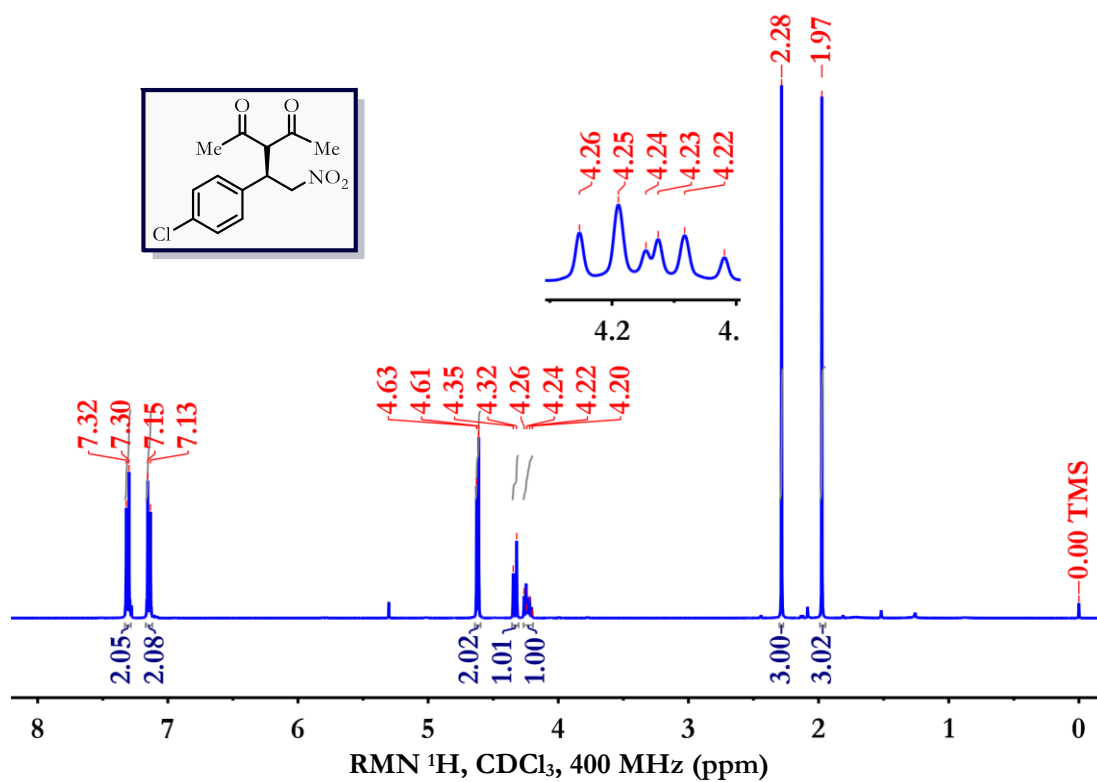


(R)-3-(1-(2-Bromofenil)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (75f)

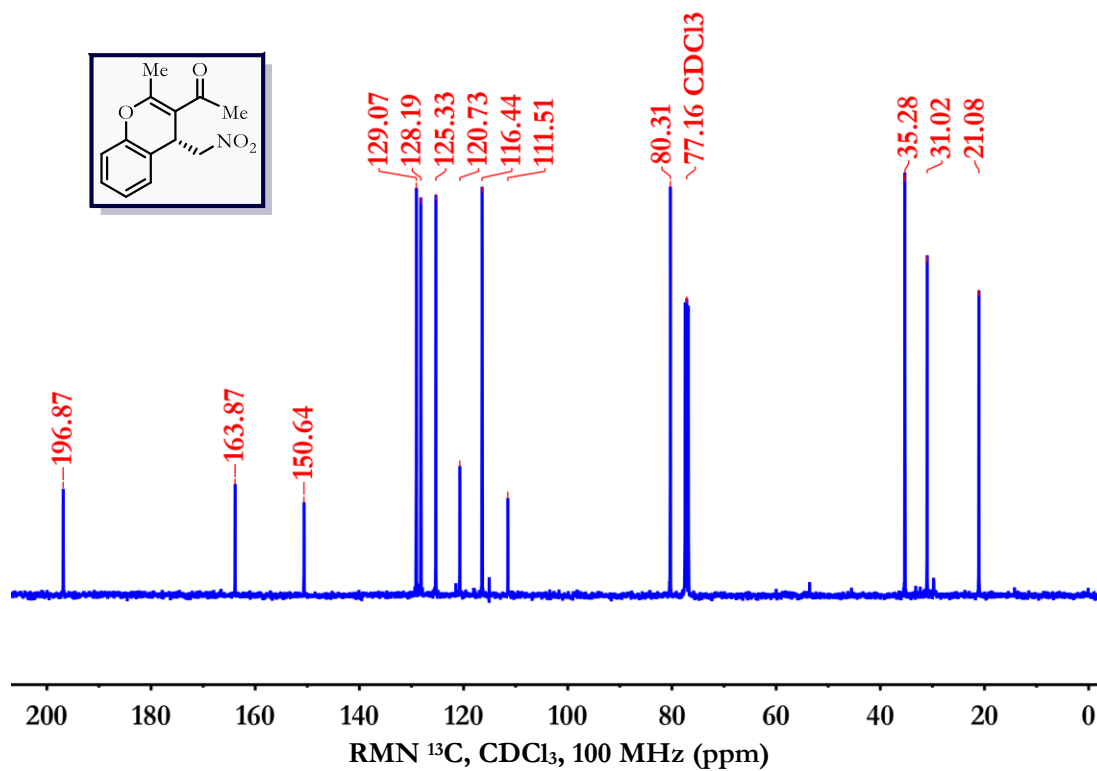
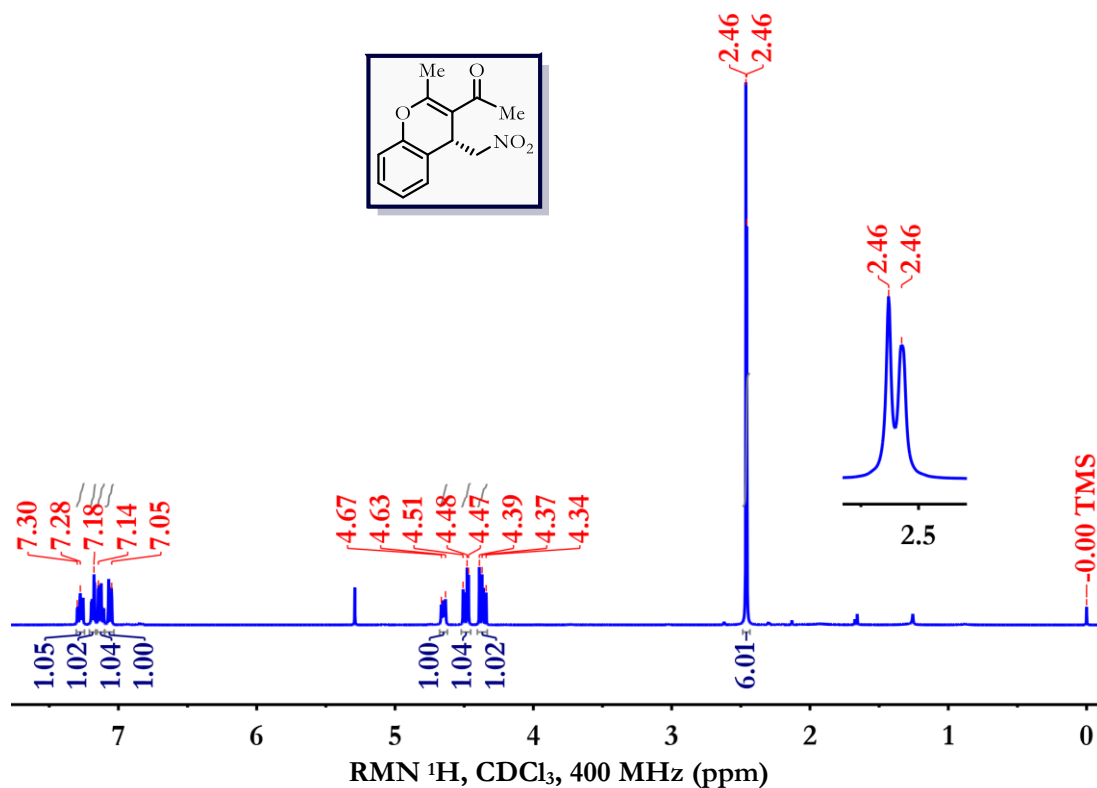




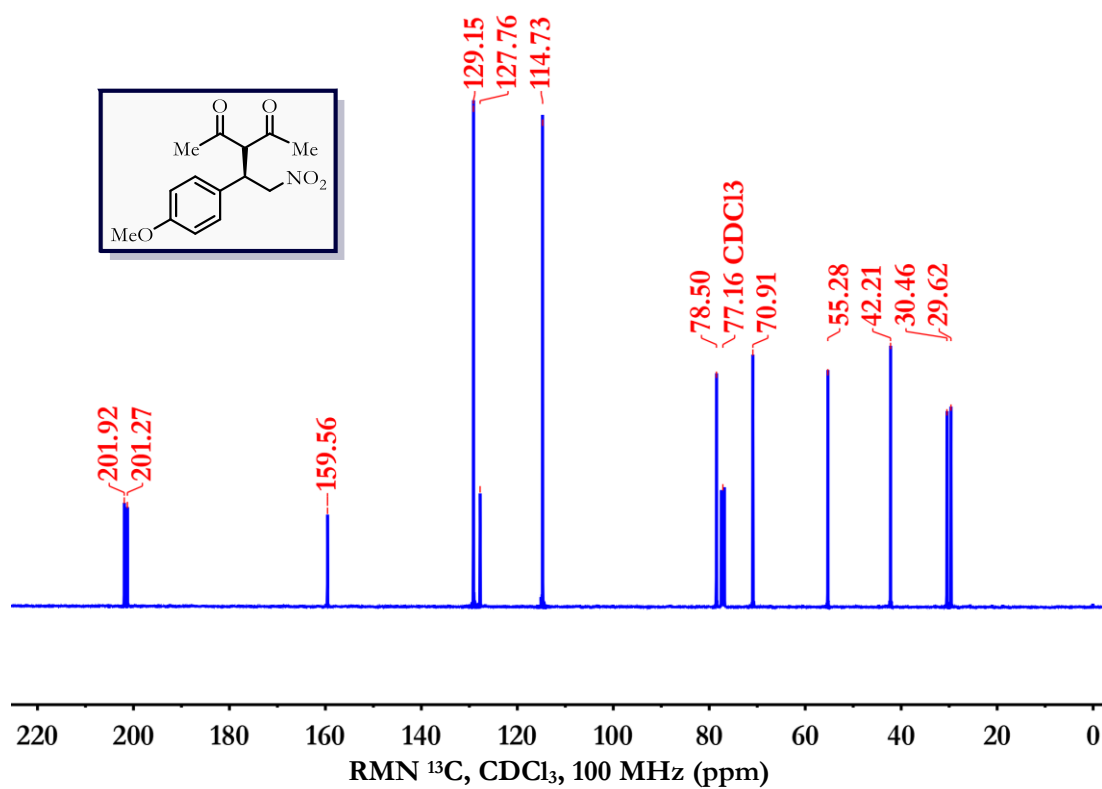
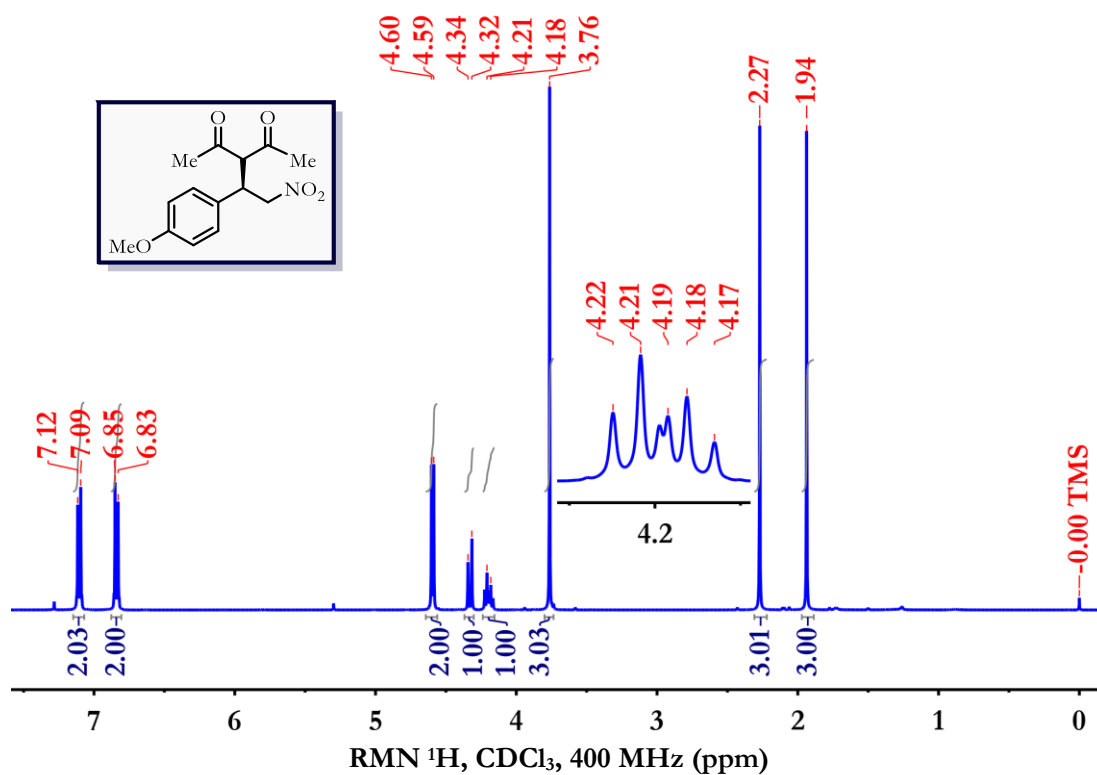
(R)-3-(1-(4-Clorofenil)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (75g)



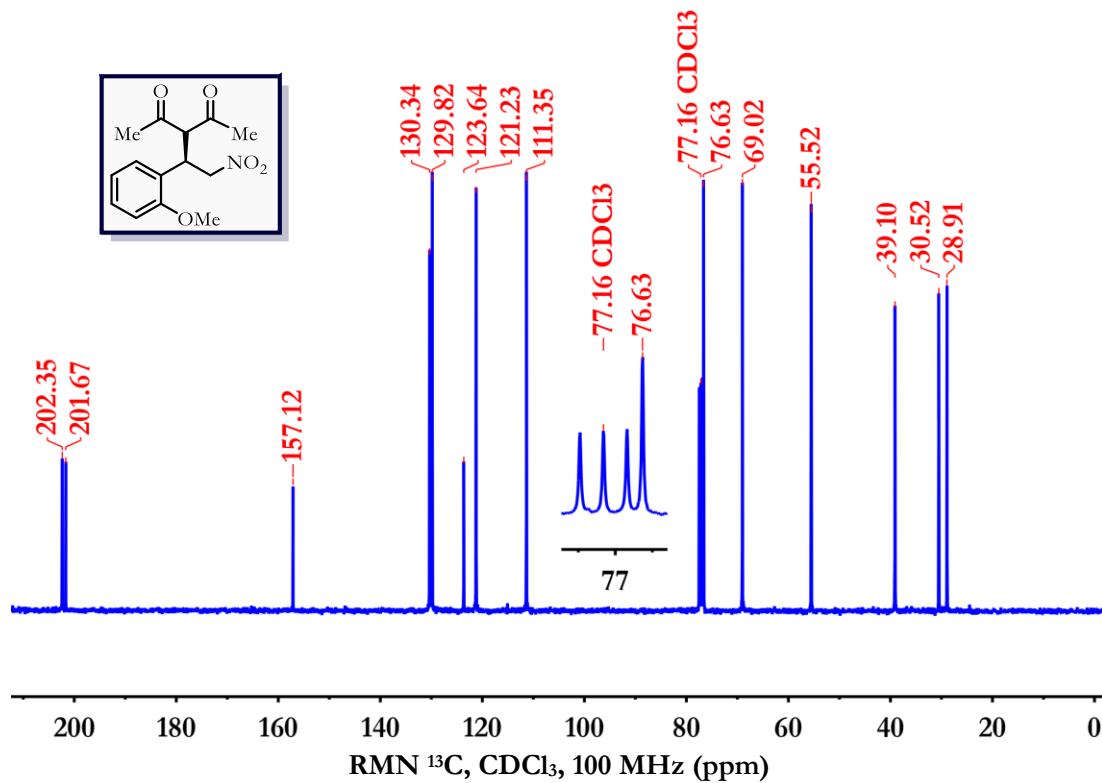
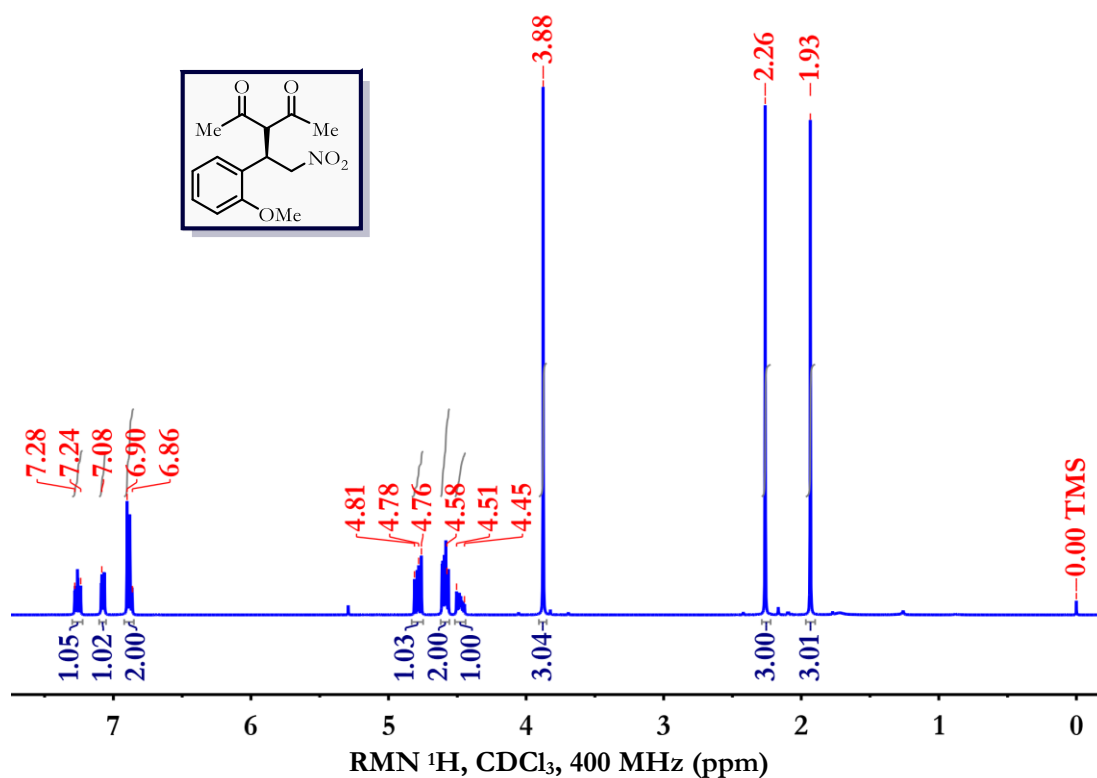
(R)-1-(2-Metil-4-(nitrometil)-4H-cromen-3-il)etan-1-ona (75h)

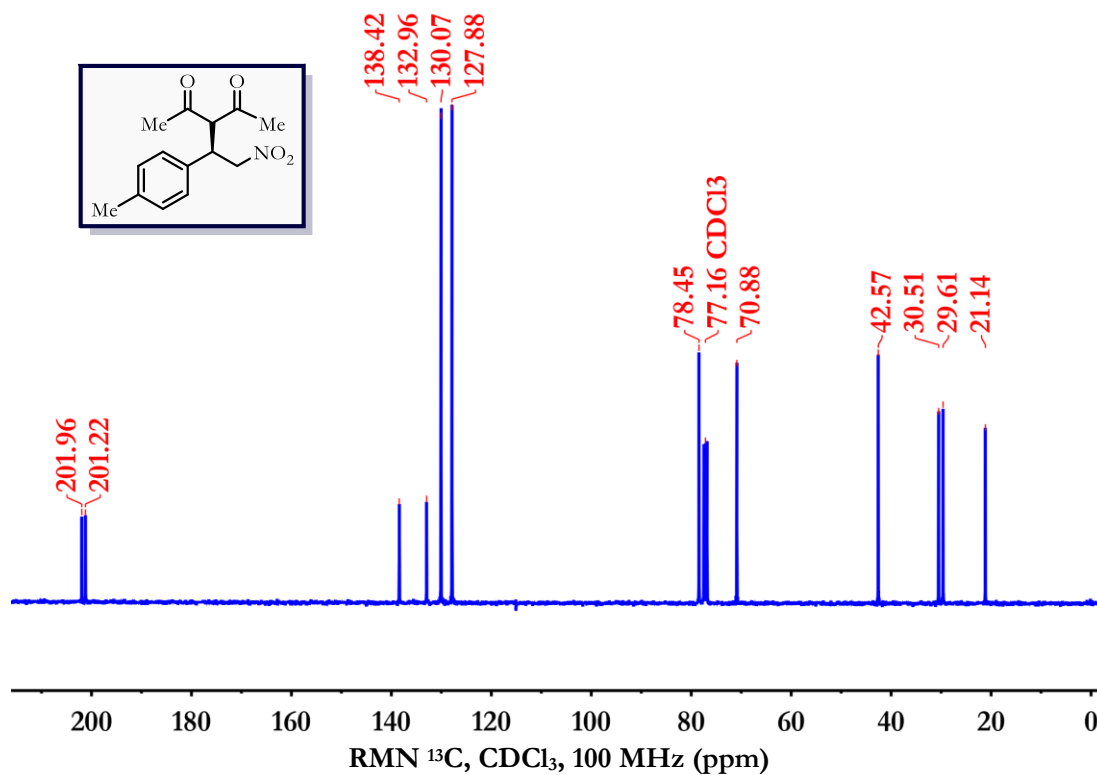
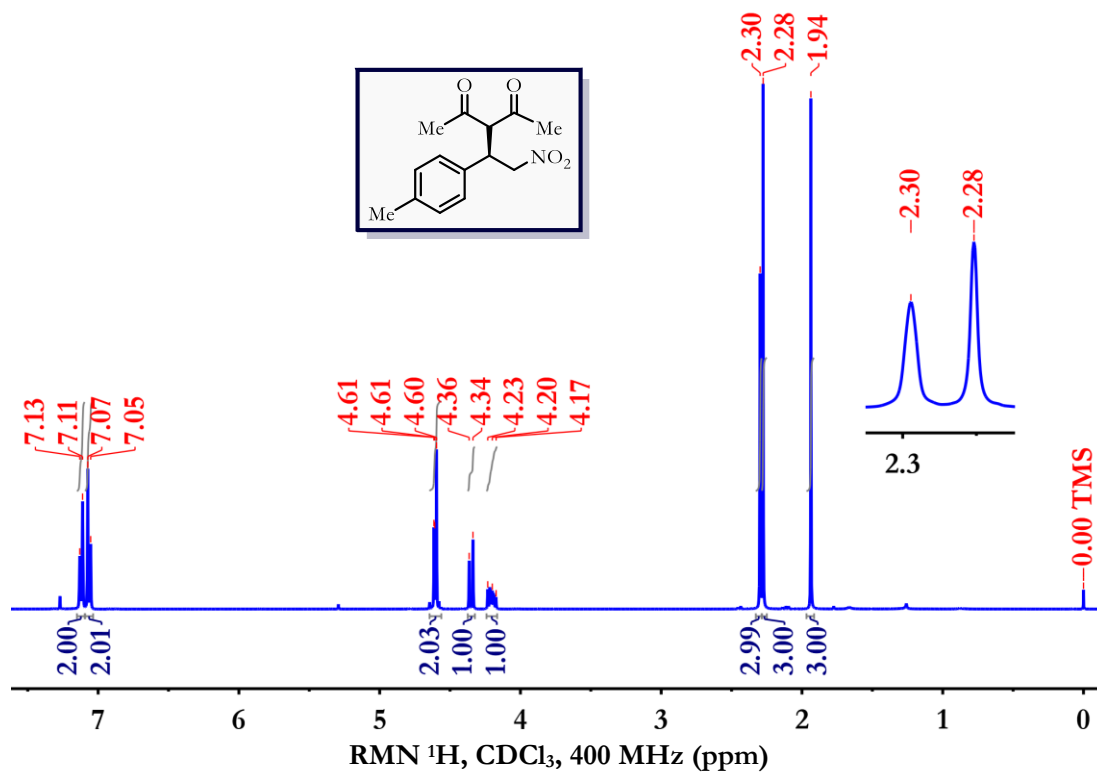


(R)-3-(1-(4-Metoxifenil)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (75i)

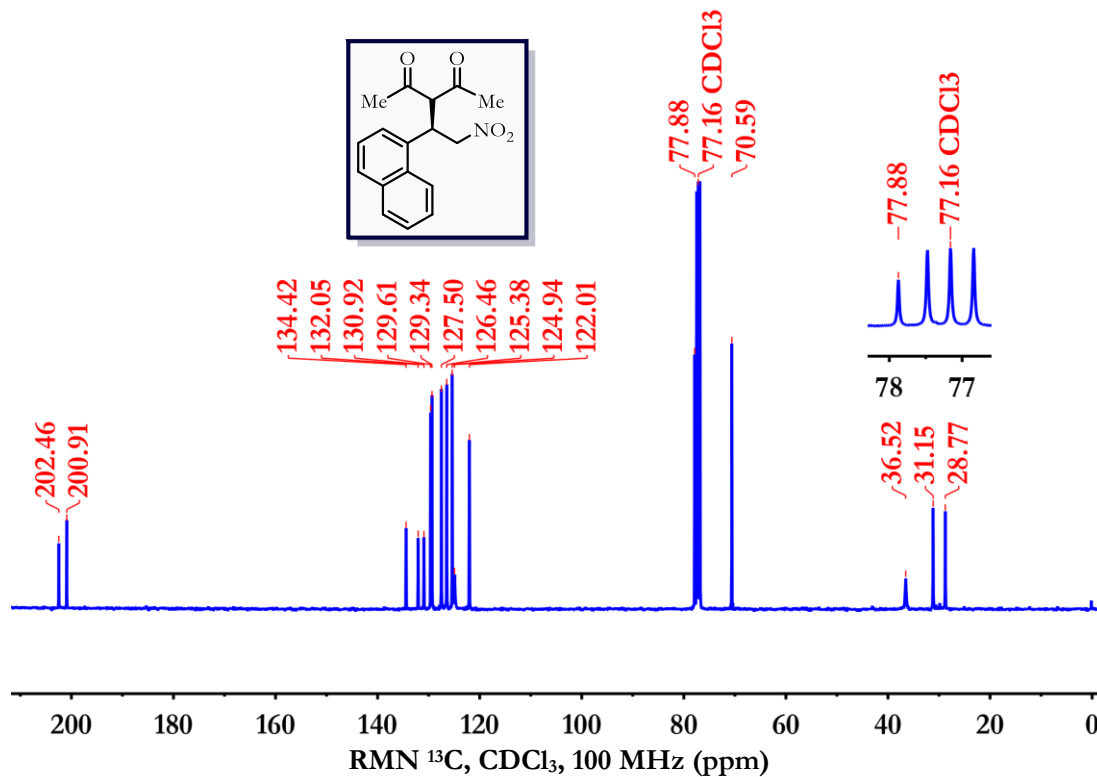
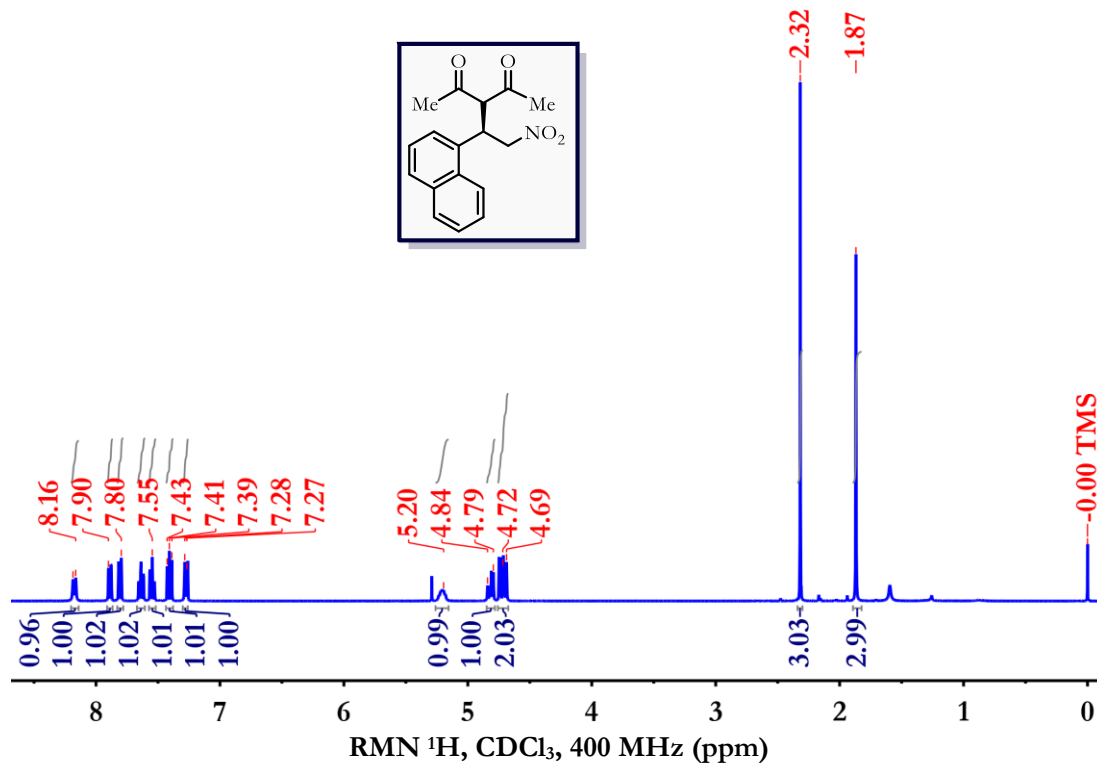


(R)-3-(1-(2-Metoxifenil)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (75j)

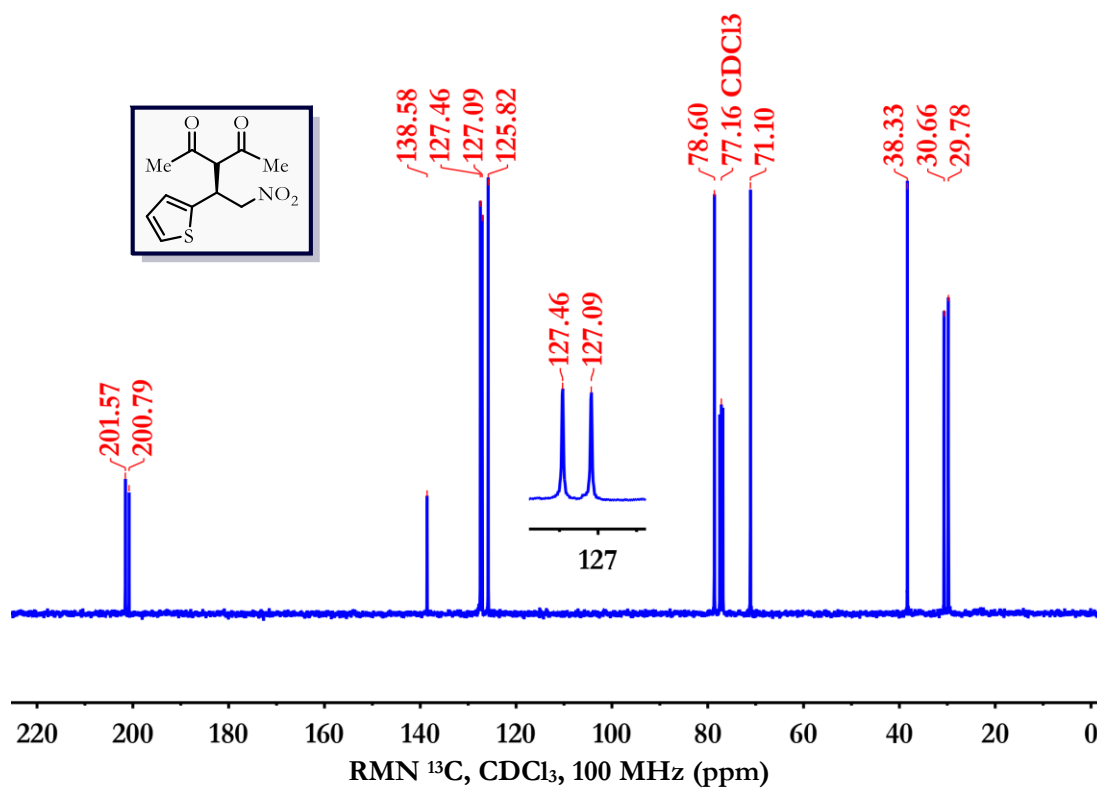
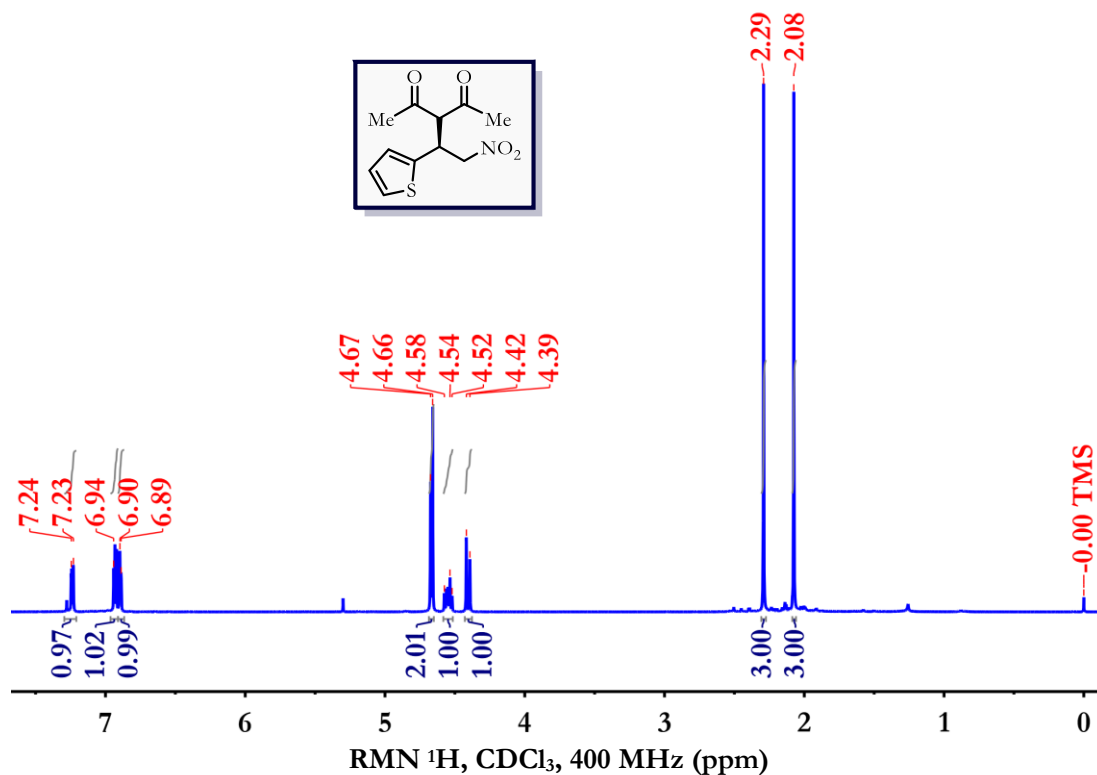


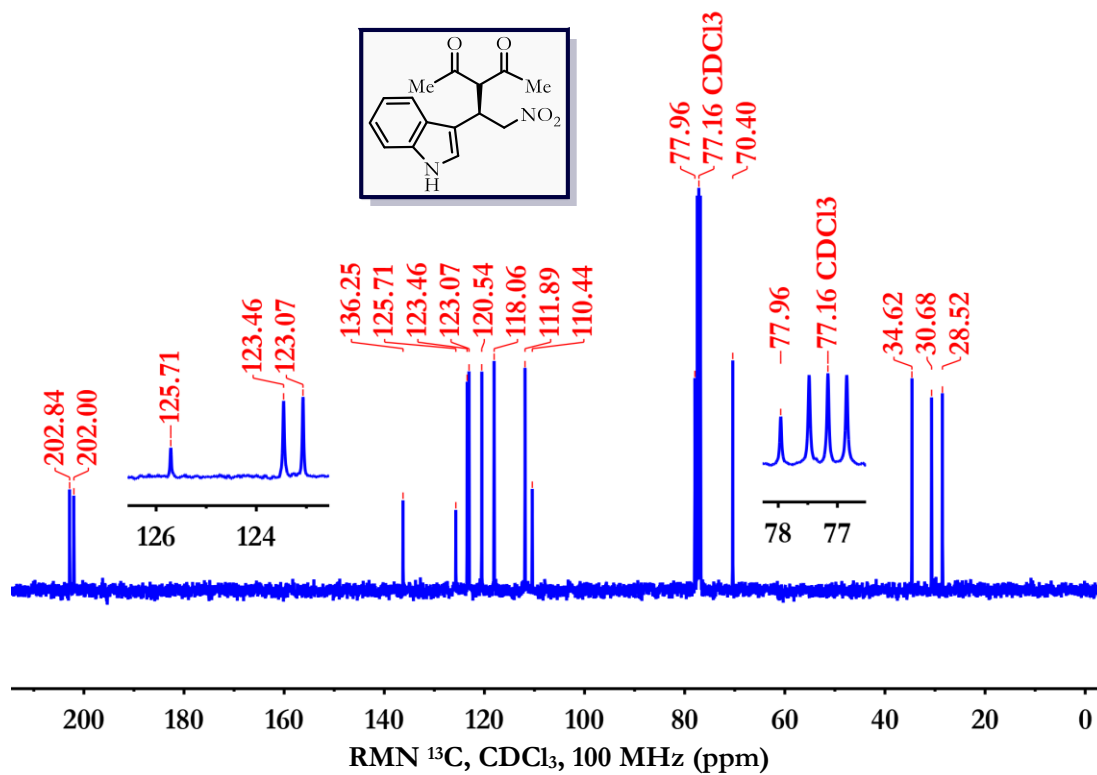
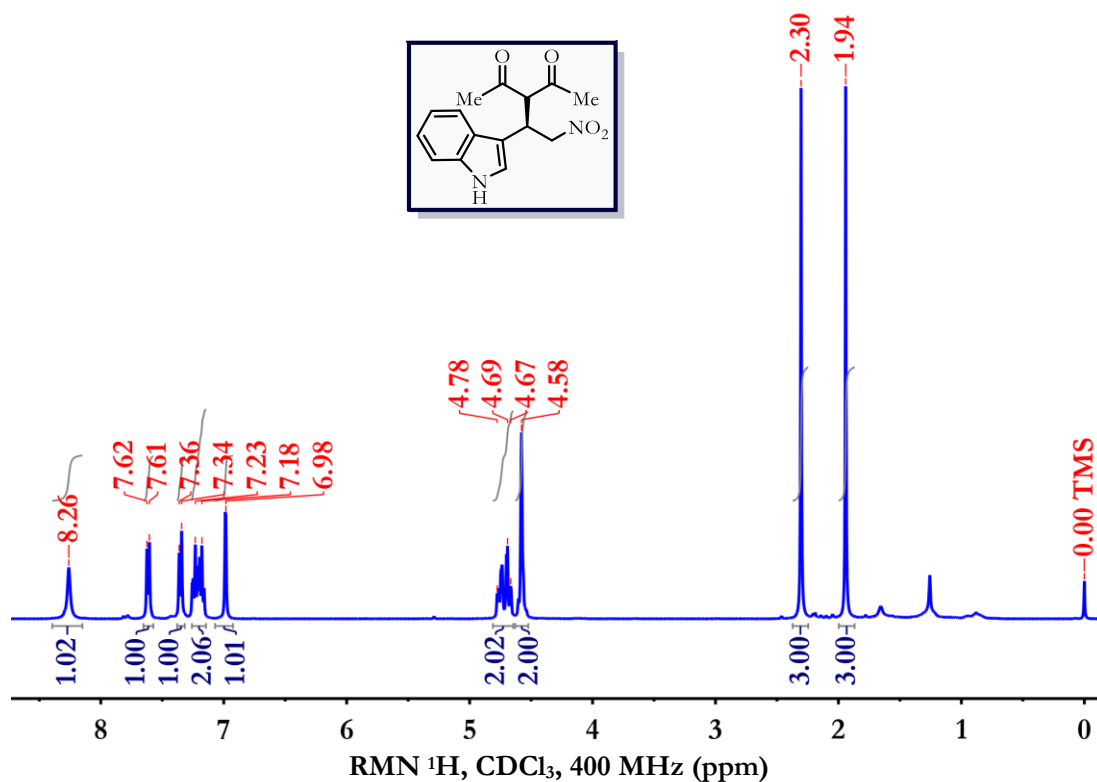
(R)-3-(2-Nitro-1-(*p*-tolil)etil)pentano-2,4-diona (75k)

(R)-3-(1-(Naftalen-1-il)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (751)

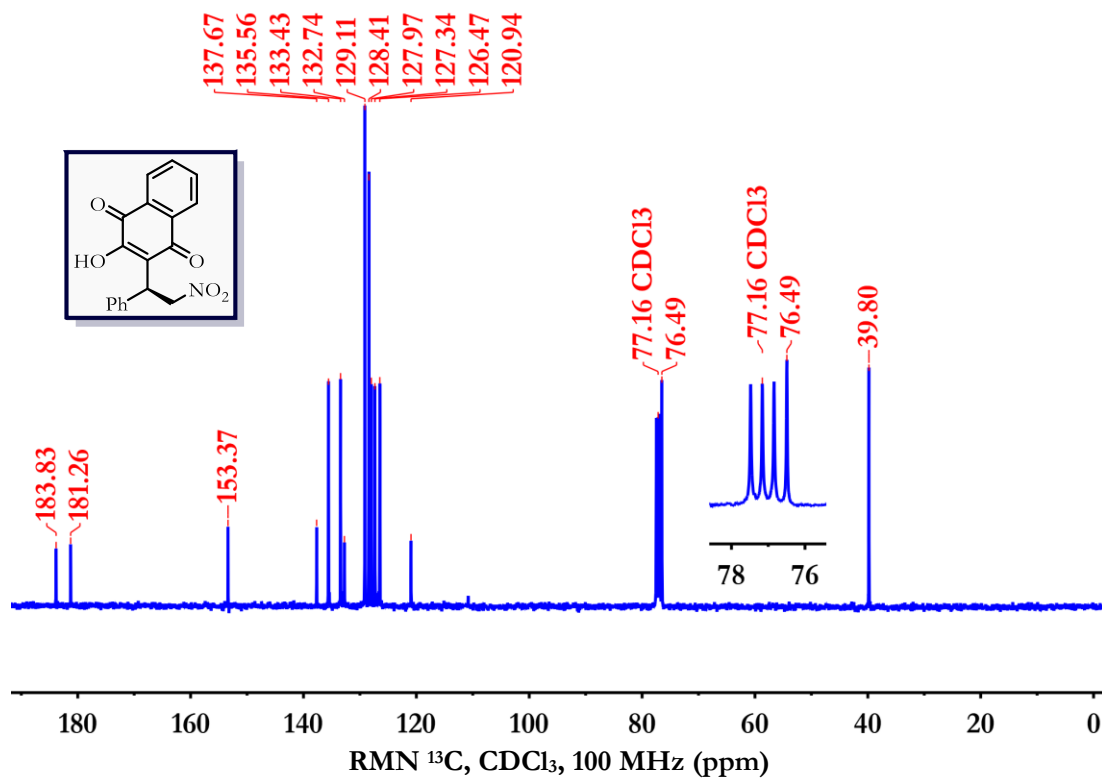
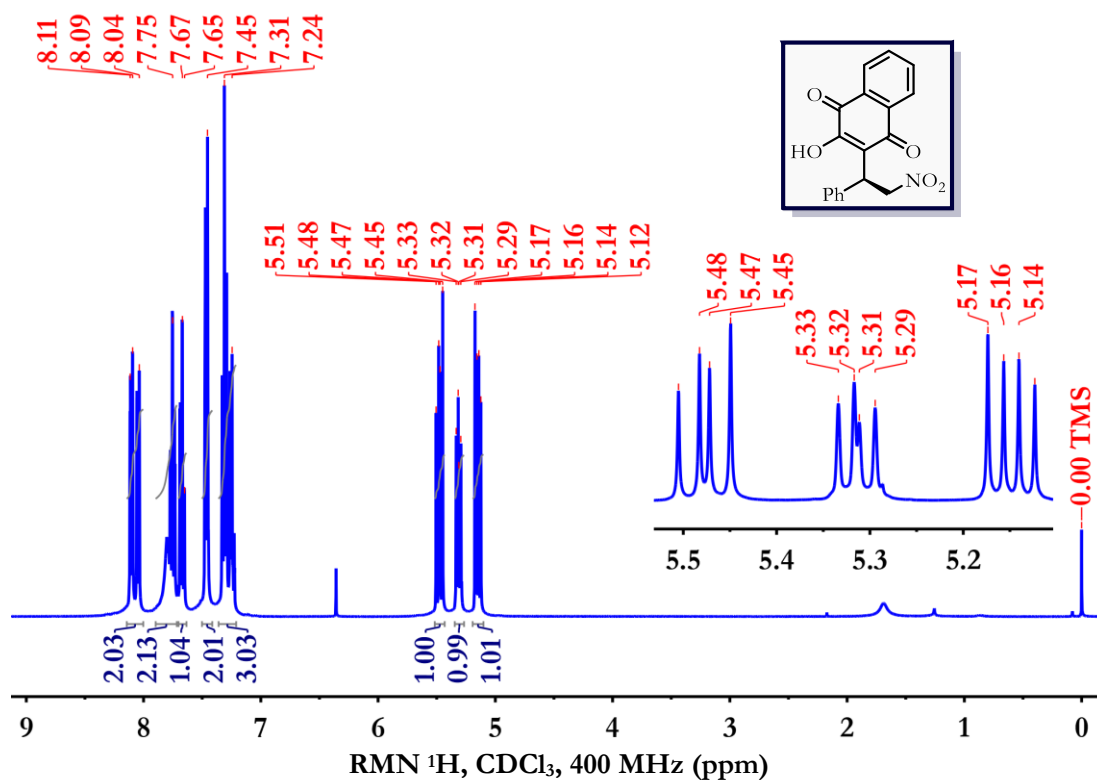


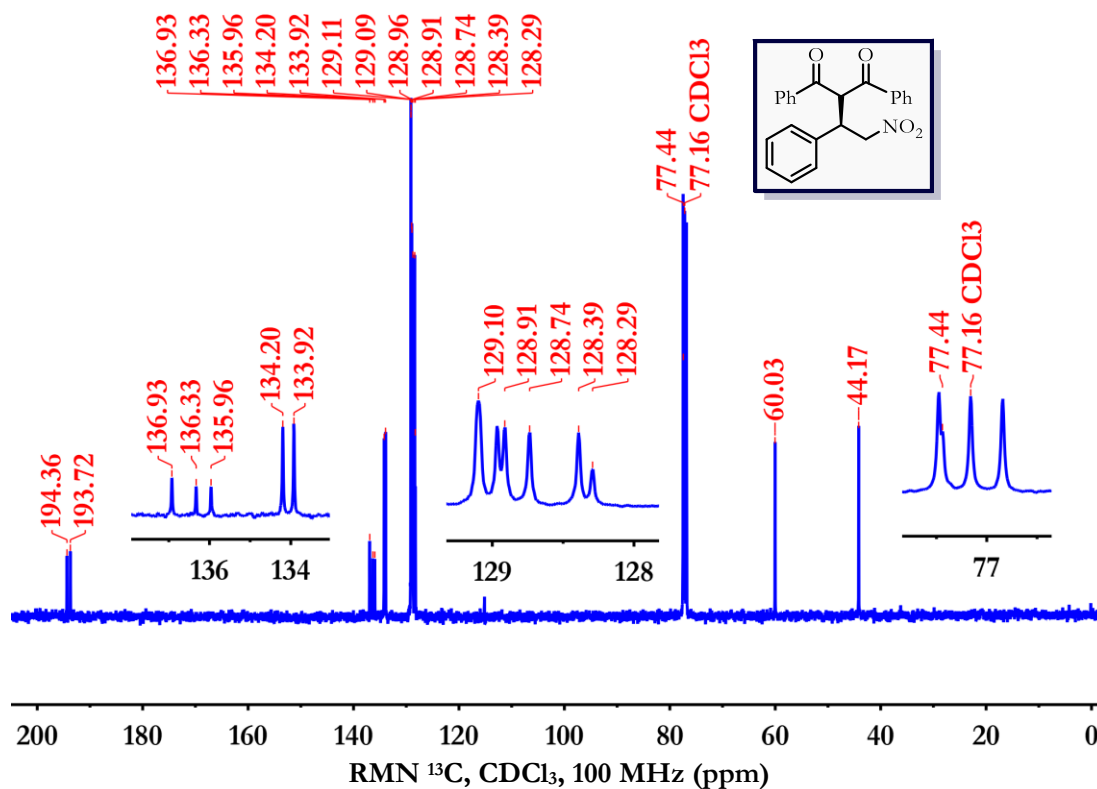
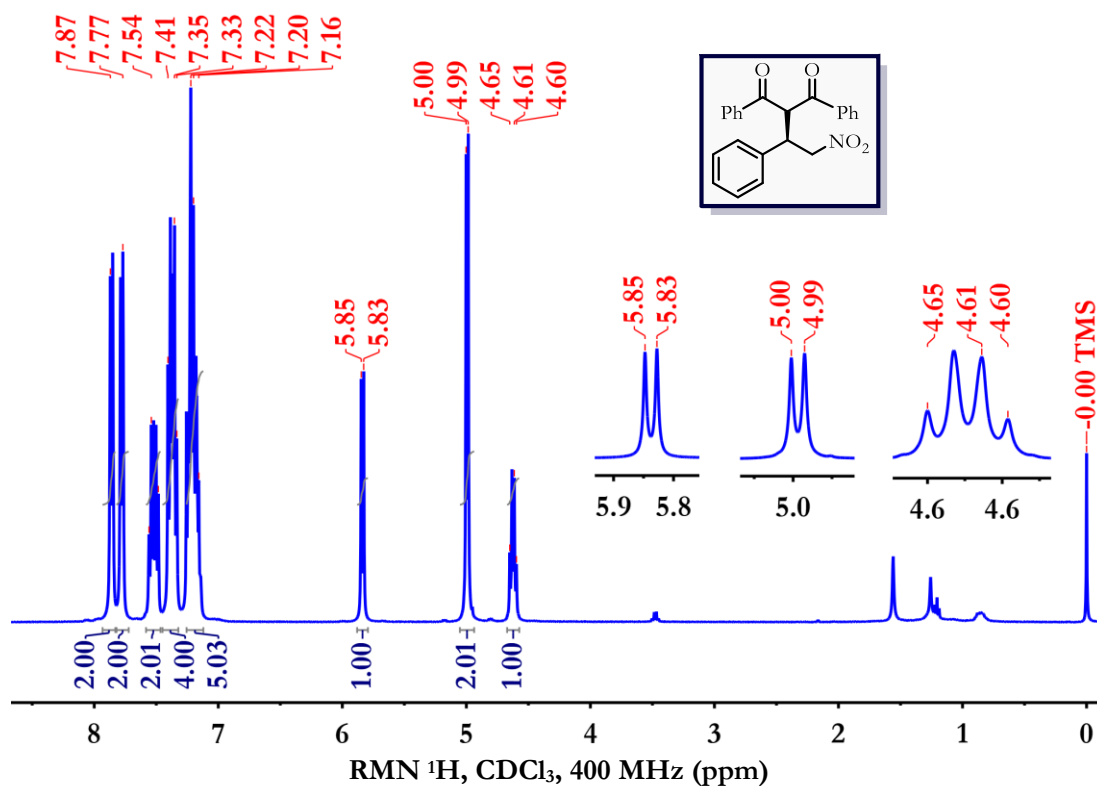
(S)-3-(2-Nitro-1-(tiofen-2-il)etil)pentano-2,4-diona (75m)

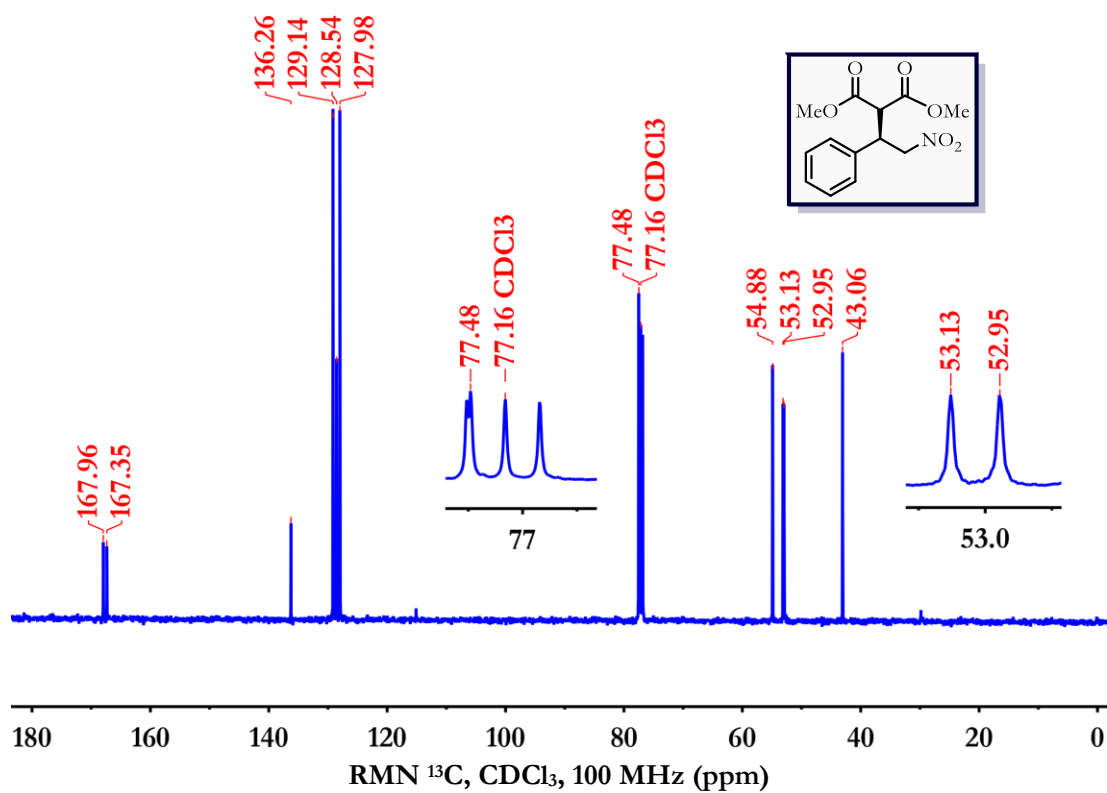
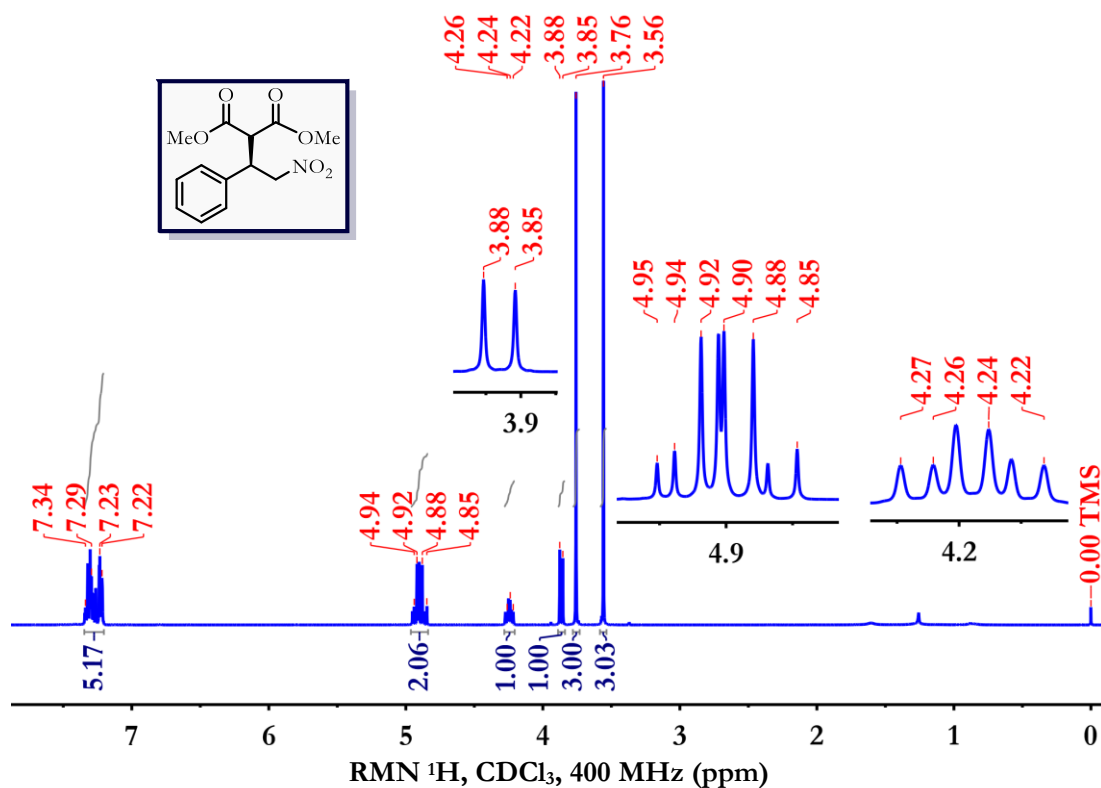


(R)-3-(1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-nitroethyl)pentano-2,4-diona (**75n**)



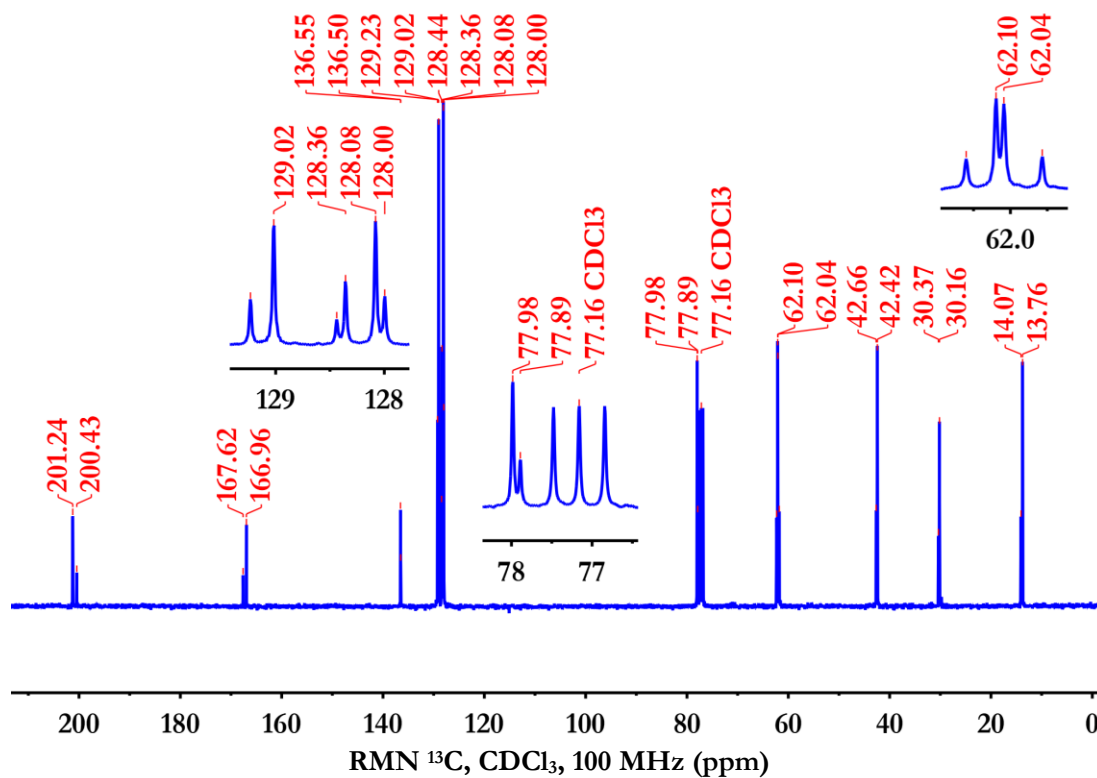
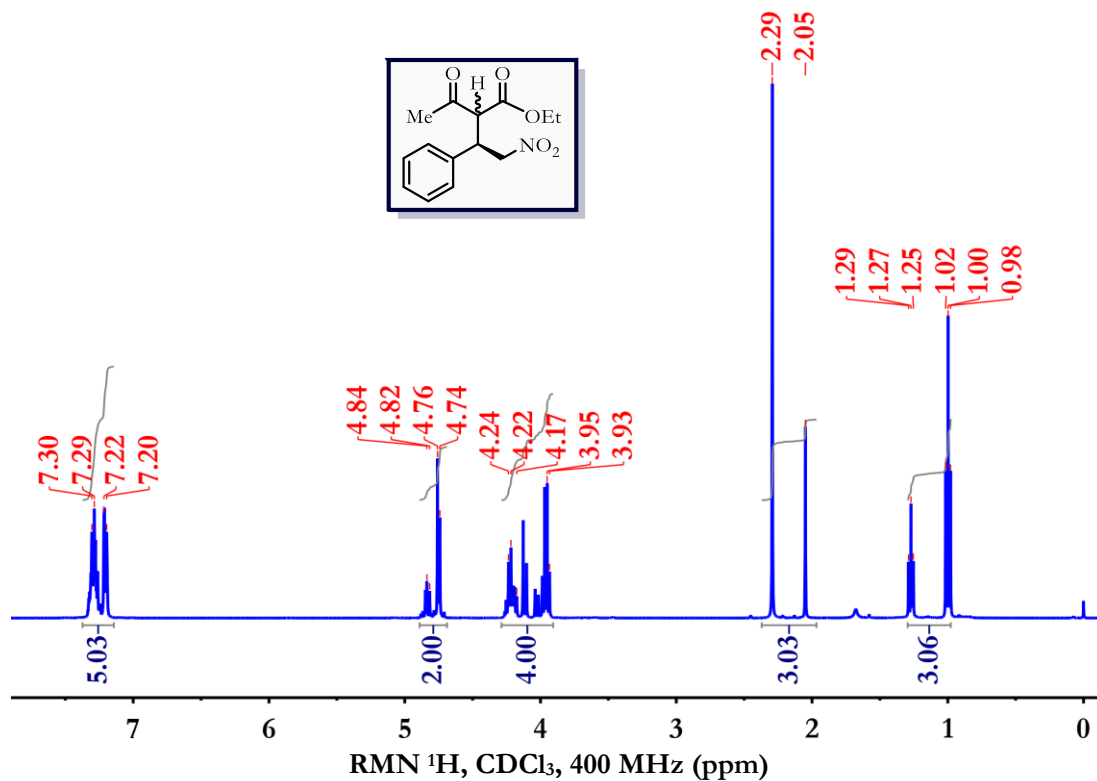
(S)-2-Hidroxi-3-(2-nitro-1-feniletil)naftaleno-1,4-diona (**88a**)

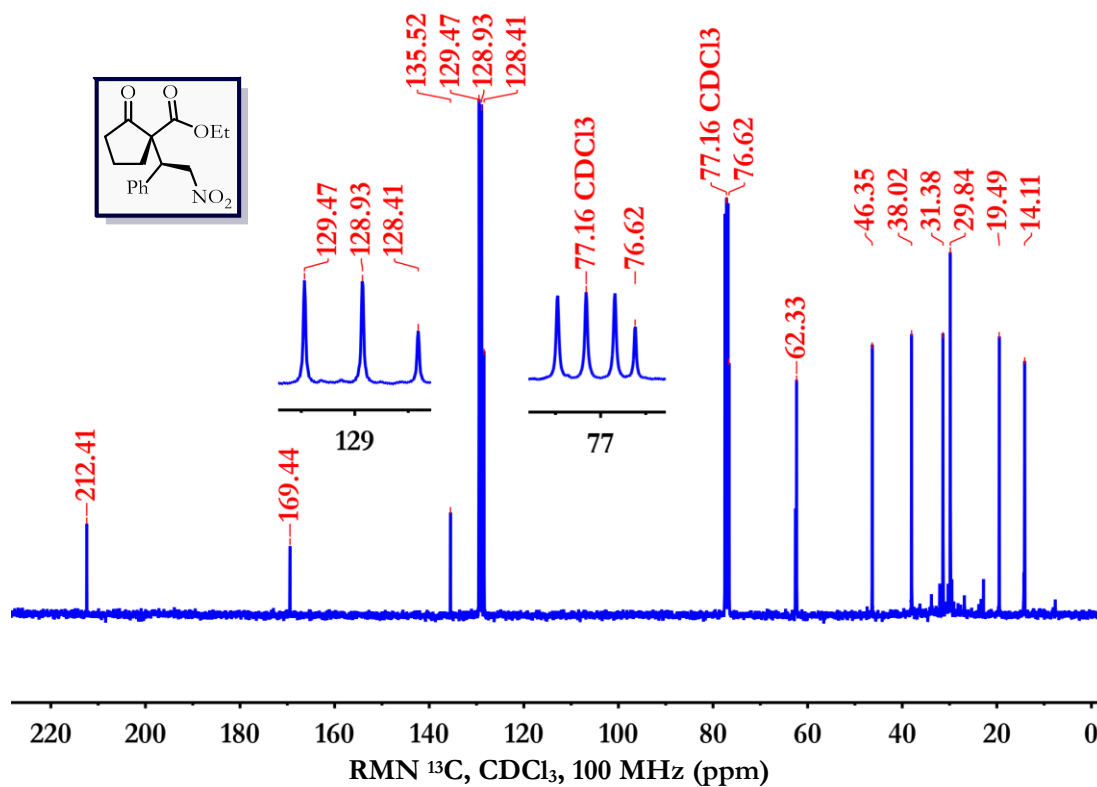
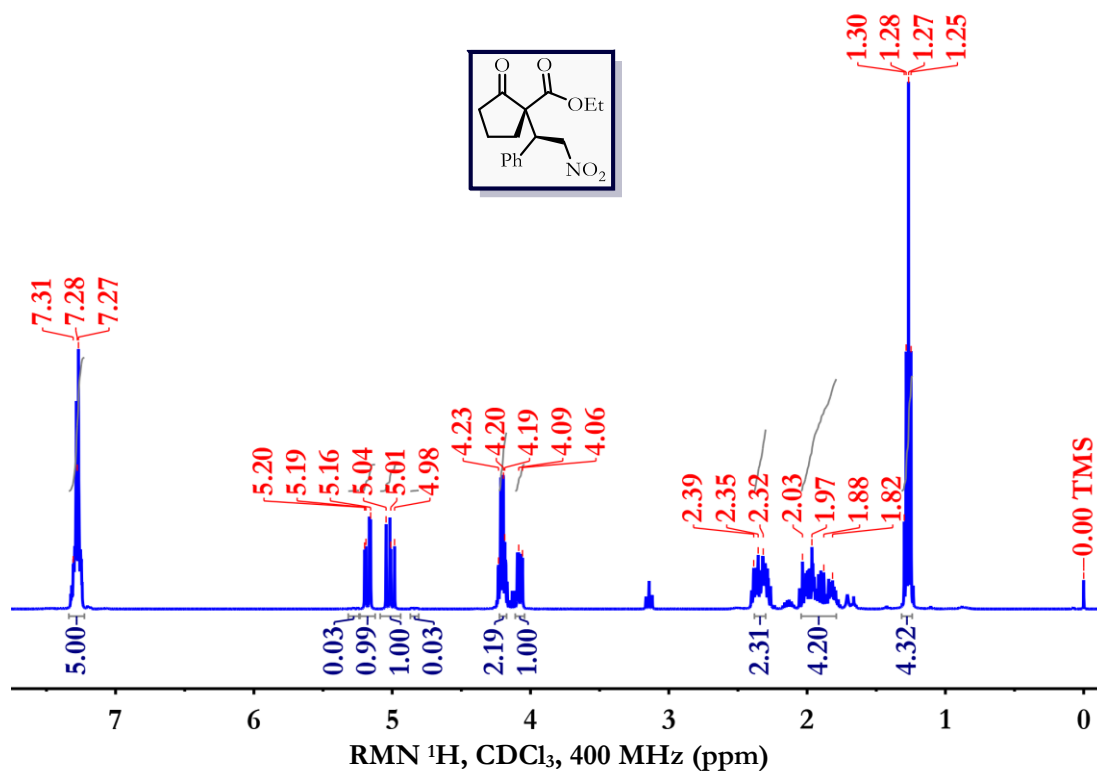
(R)-2-(2-Nitro-1-feniletil)-1,3-difenilpropano-1,3-diona (**88b**)

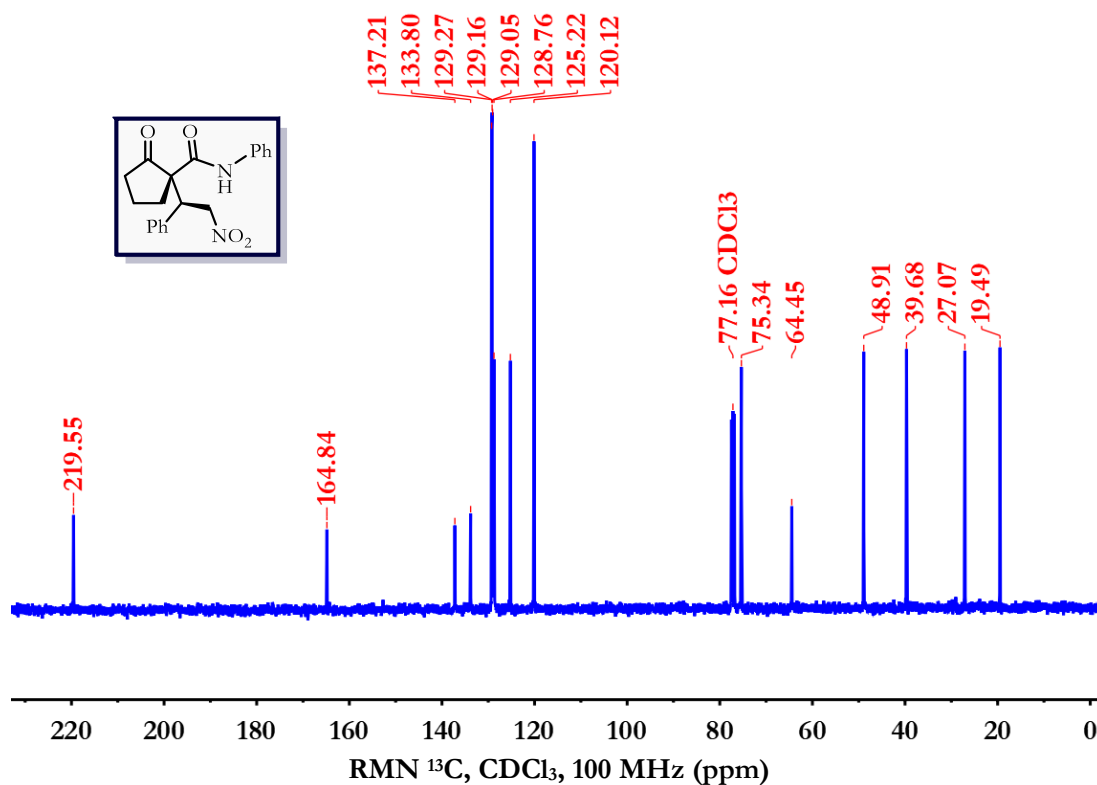
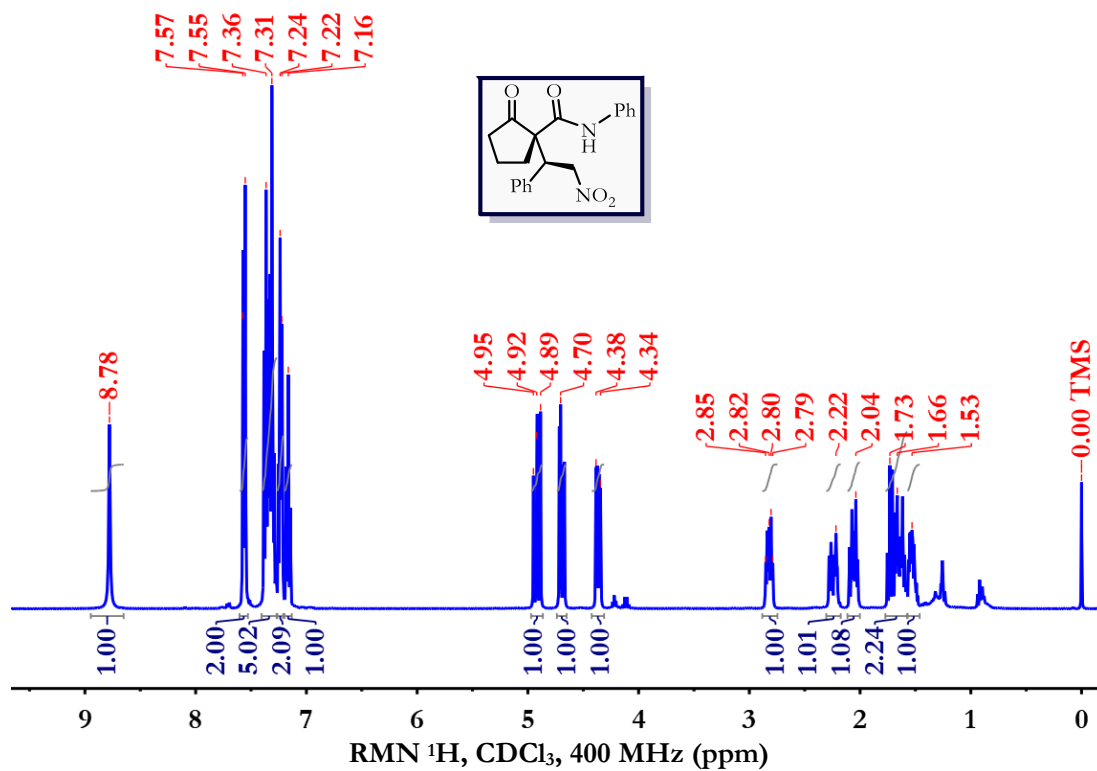
(R)-2-(2-Nitro-1-feniletil)malonato de dimetilo (**88c**)

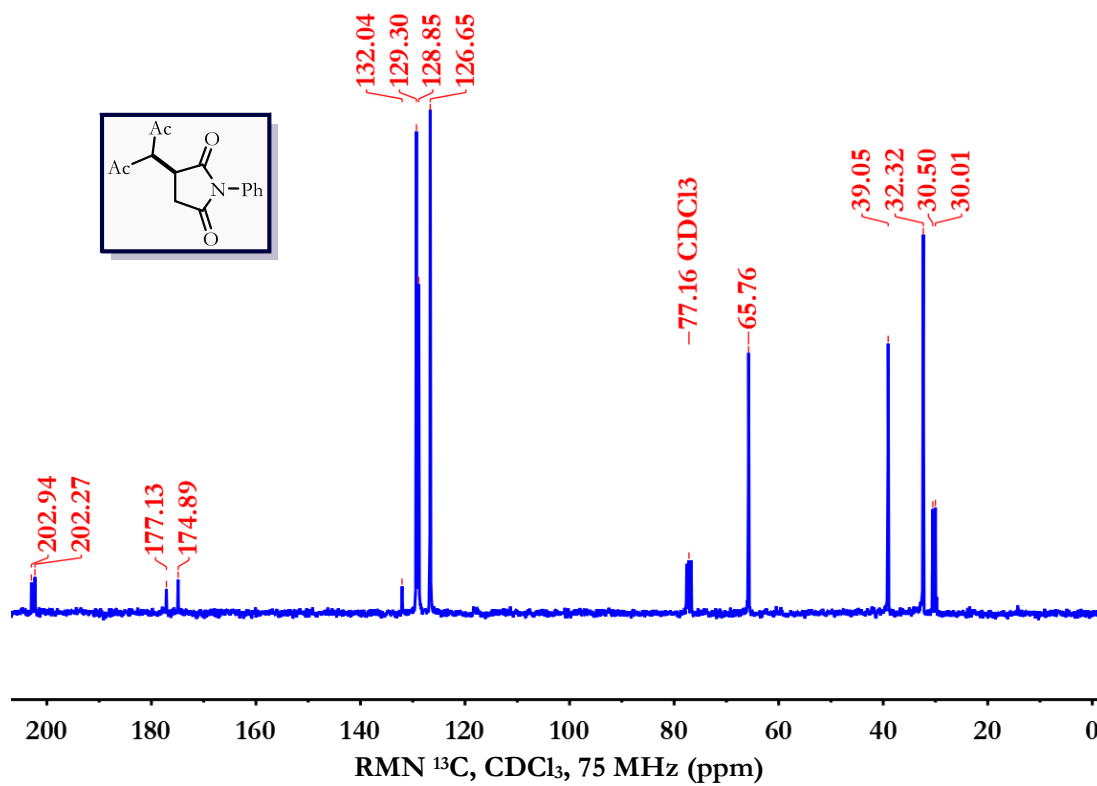
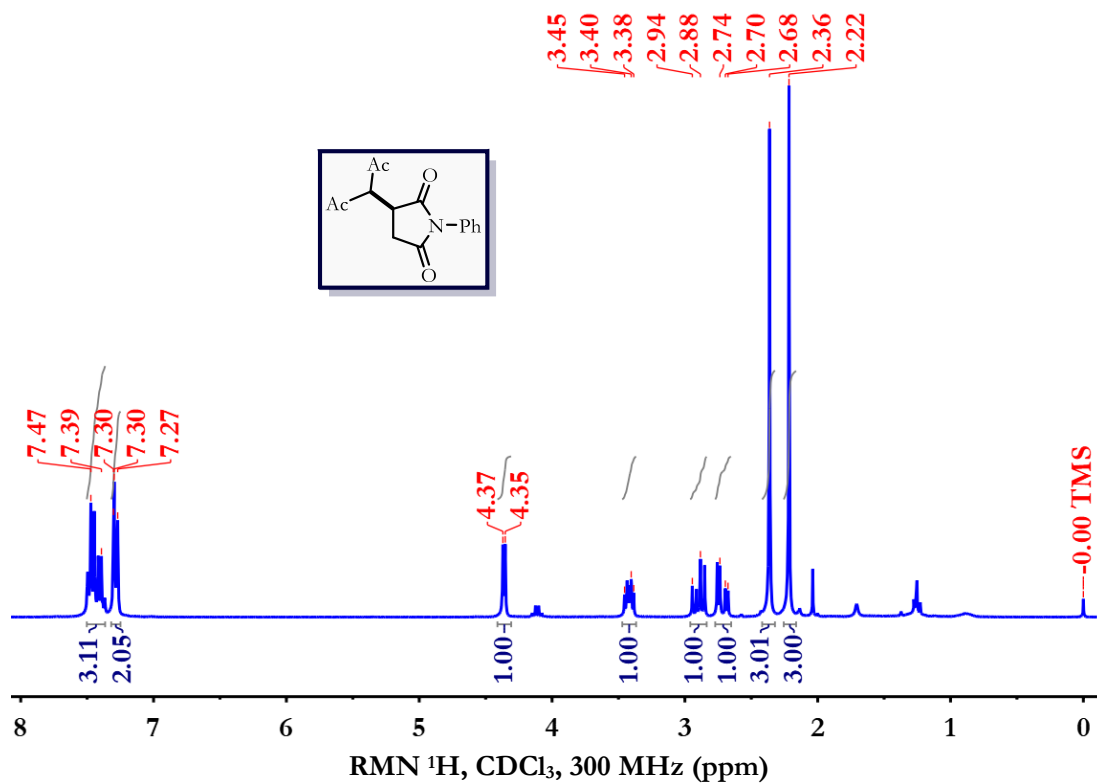
*(3R)*-2-Acetil-4-nitro-3-fenilbutanoato de etilo (**88d**)

Mezcla de diastereoisómeros (75:25 rd)

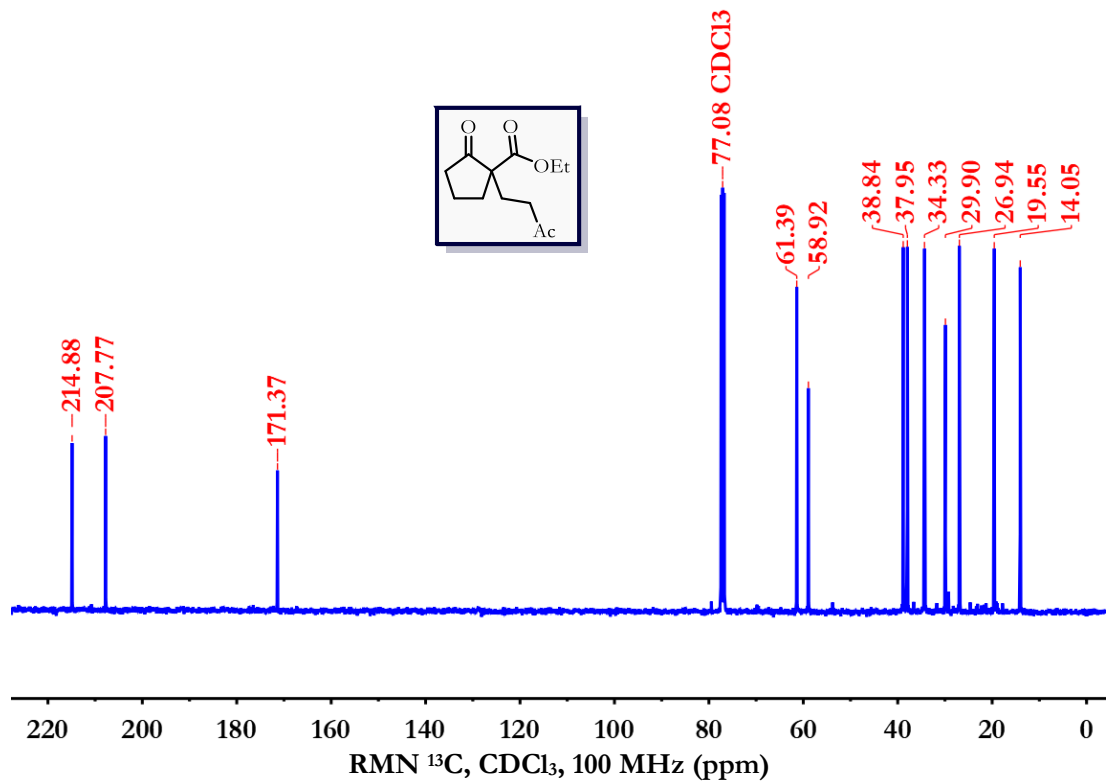
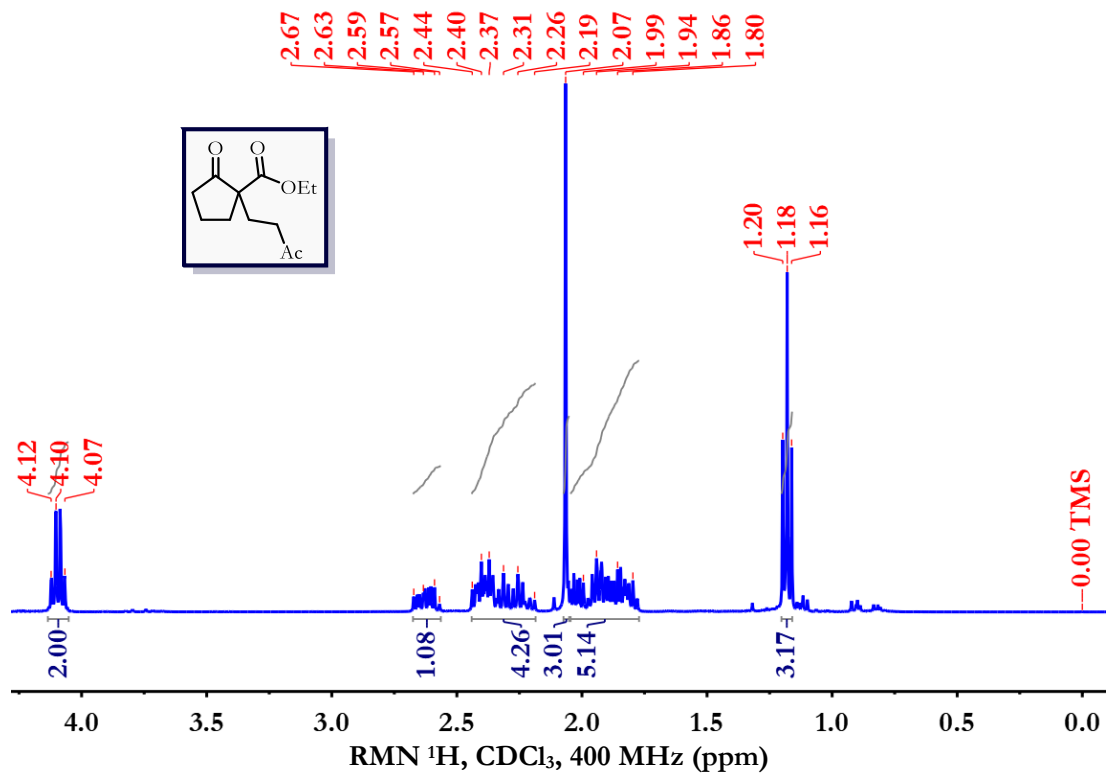


(R)-1-((S)-2-Nitro-1-feniletil)-2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (**88e**)

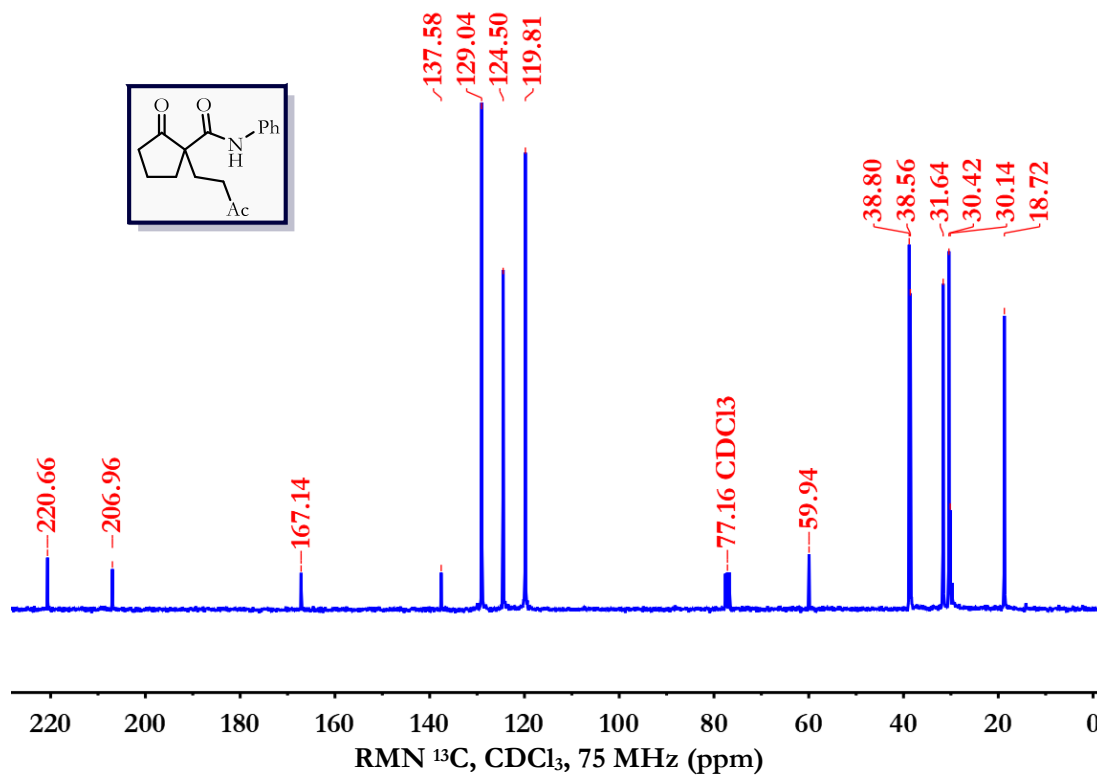
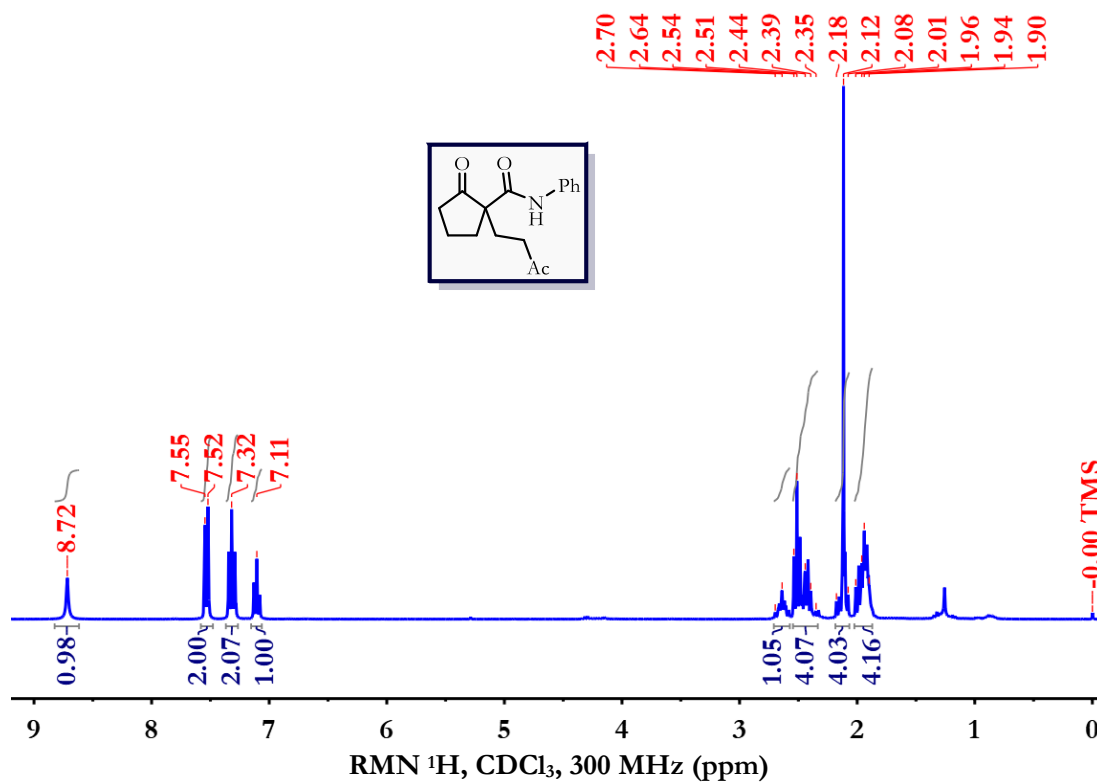
(R)-1-((S)-2-Nitro-1-feniletil)-2-oxo-N-fenilciclopentano-1-carboxamida (**88f**)

*(S)*-3-(2,4-Dioxopentan-3-il)-1-fenilpirrolidina-2,5-diona (**90**)

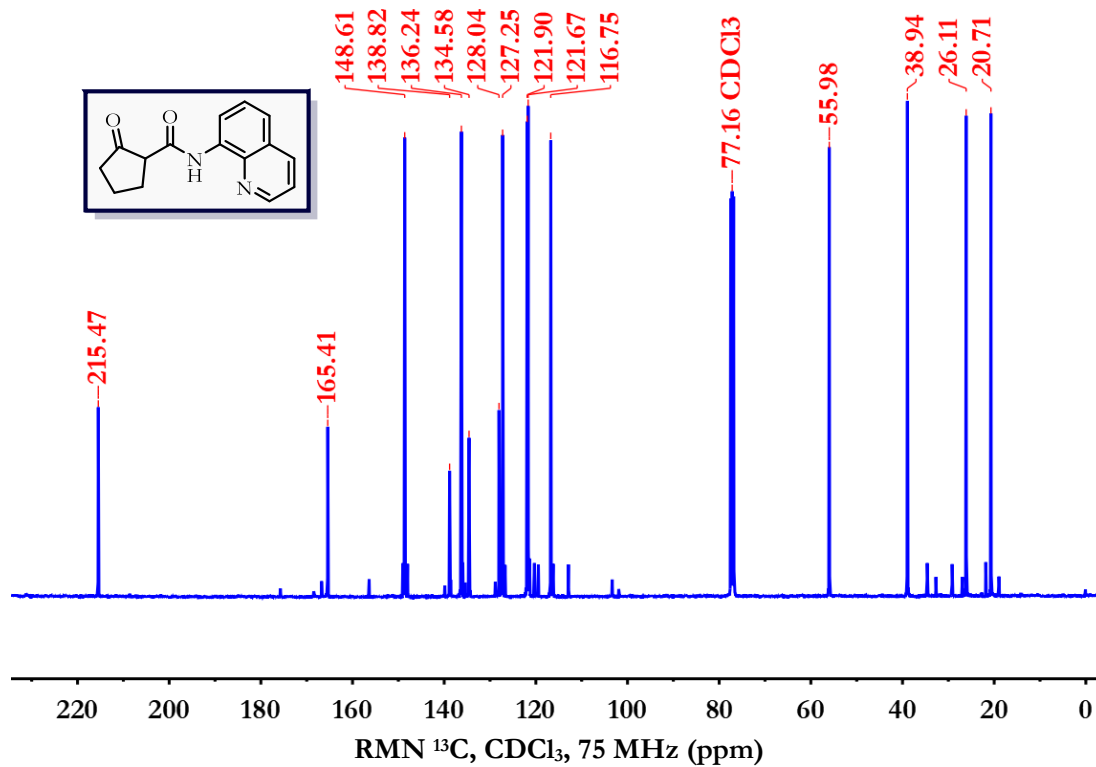
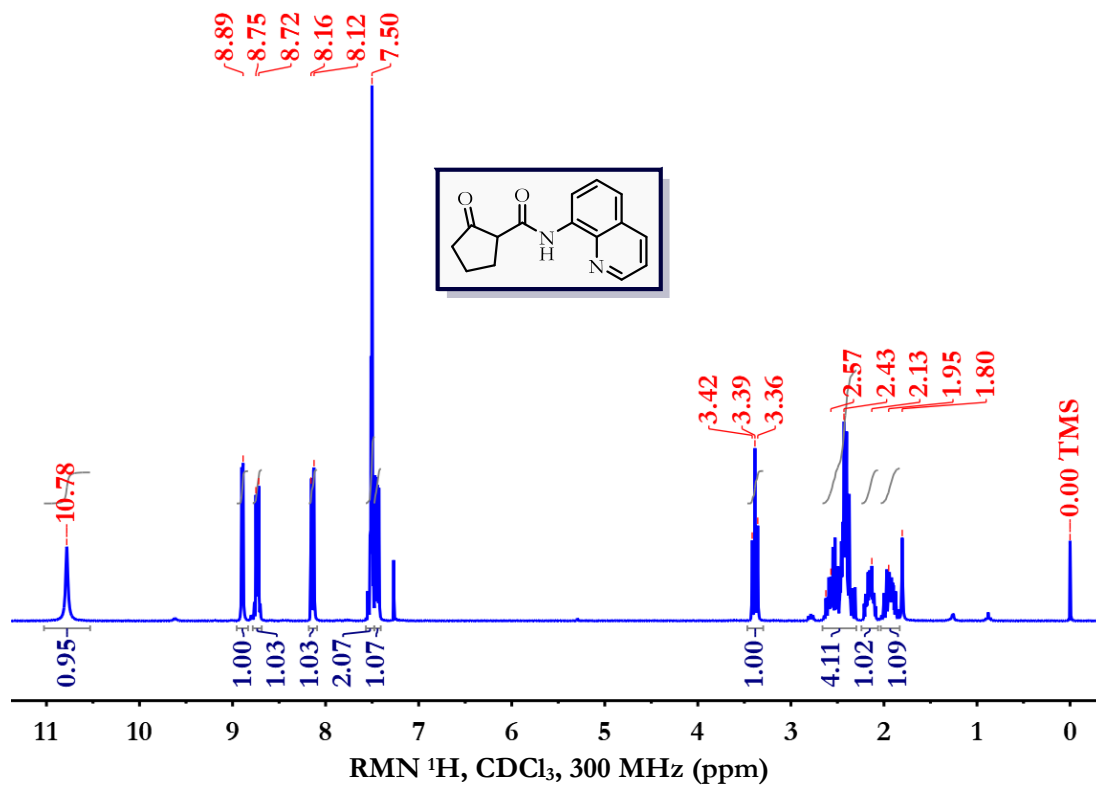
2-Oxo-1-(3-oxobutyl)ciclopentano-1-carboxilato de etilo (92a)



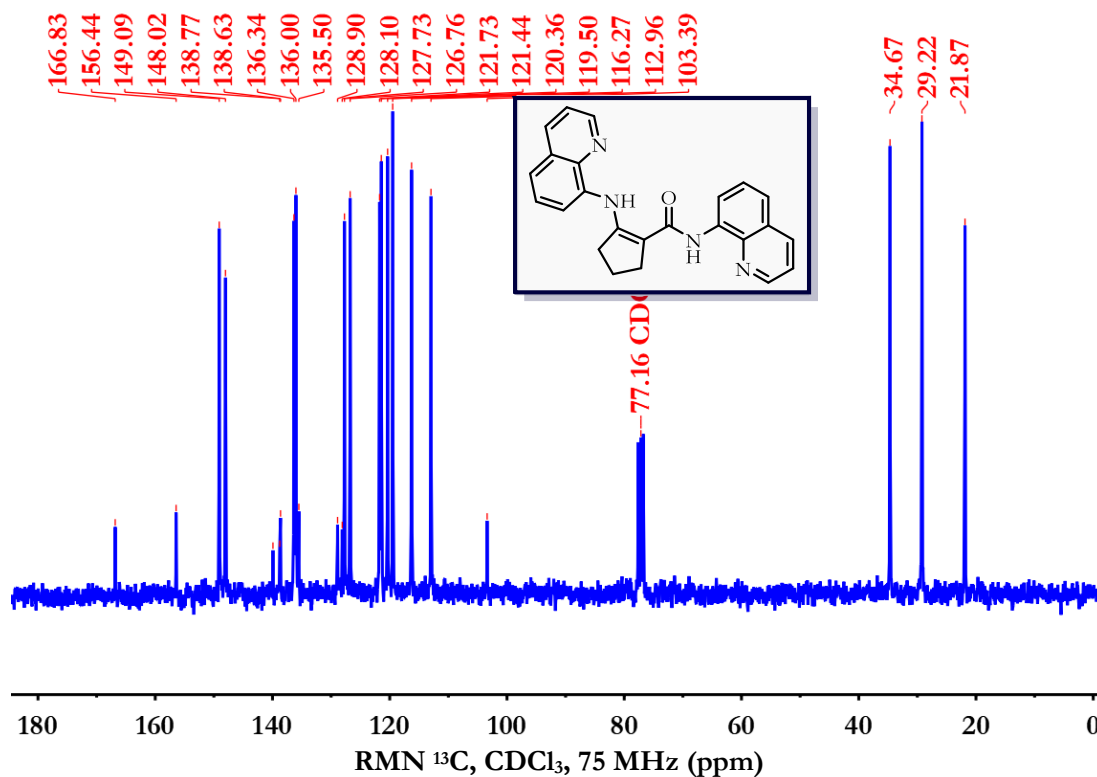
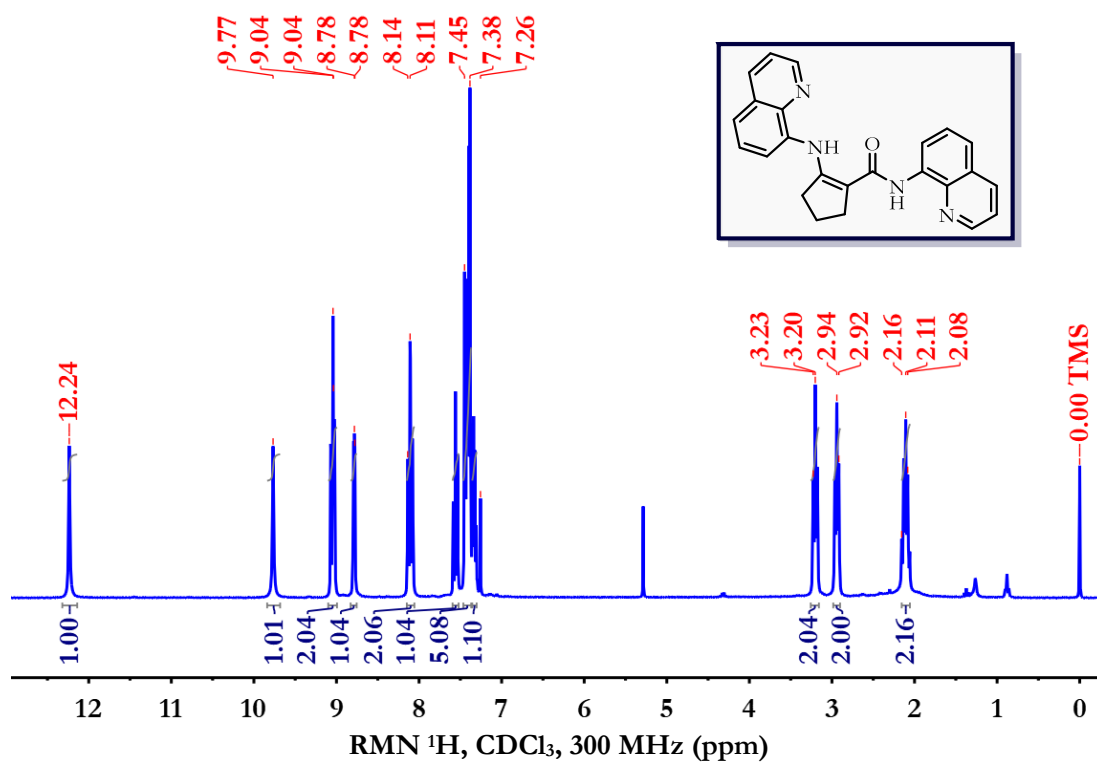


2-Oxo-1-(3-oxobutyl)-*N*-fenilciclopentano-1-carboxamida (92b)

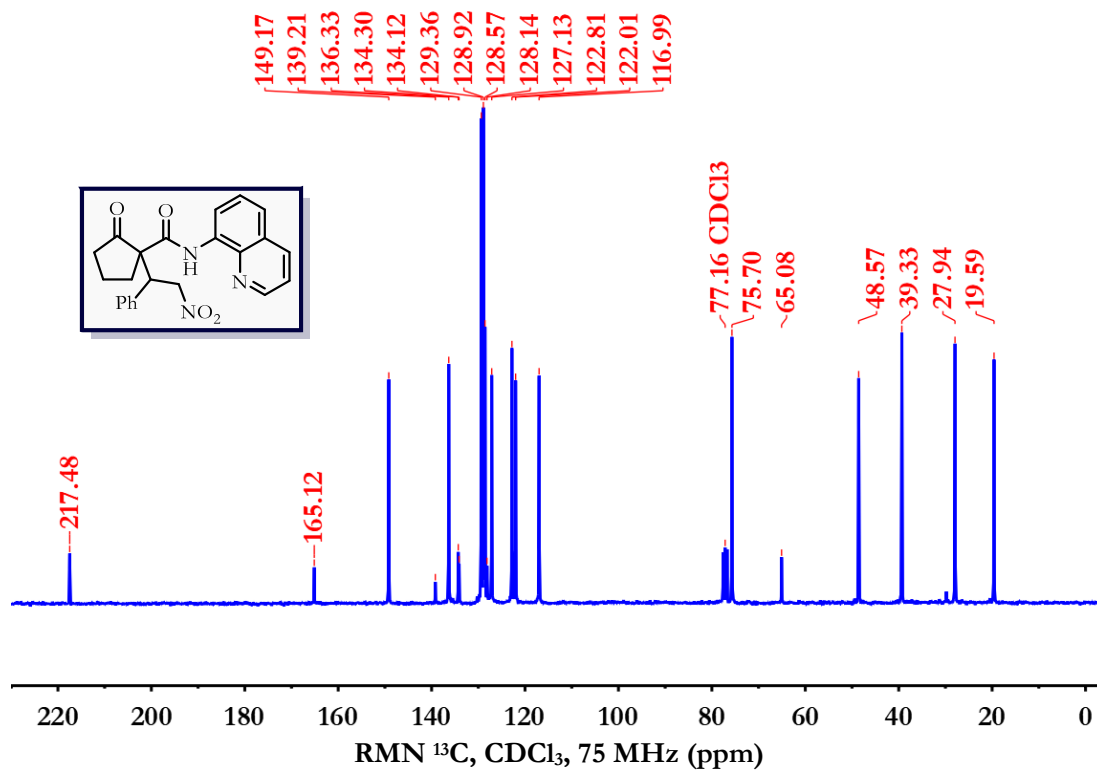
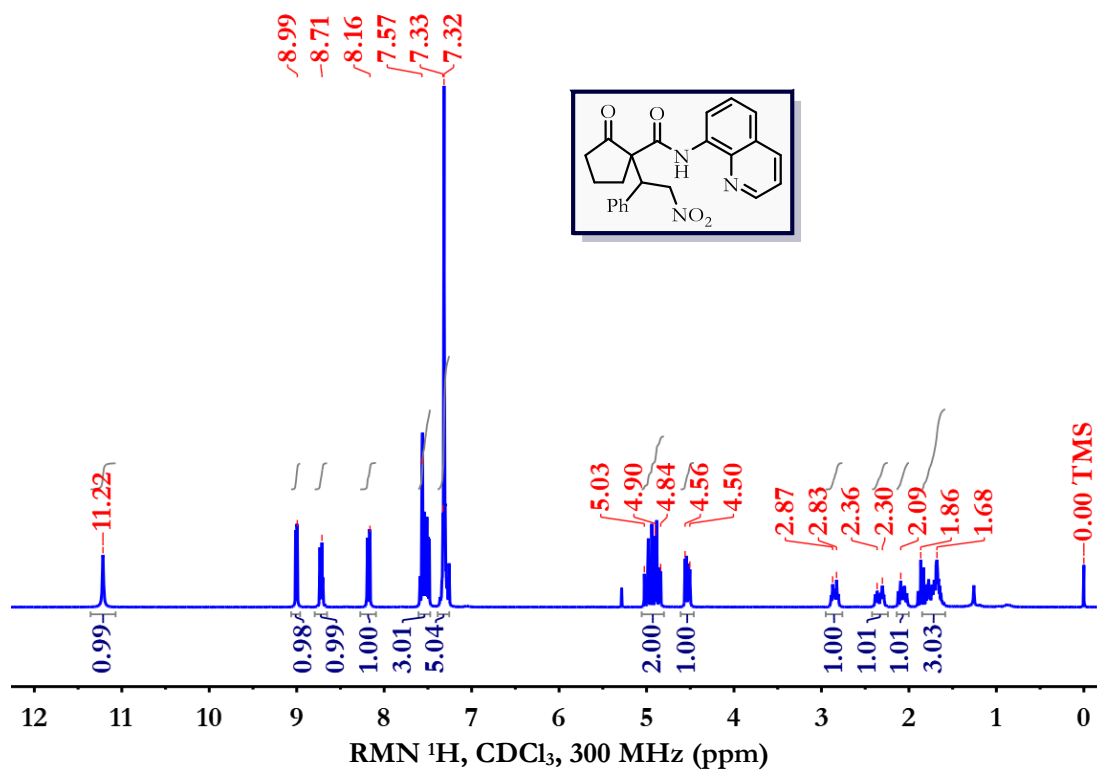
2-Oxo-N-(quinolin-8-il)ciclopentano-1-carboxamida (139)



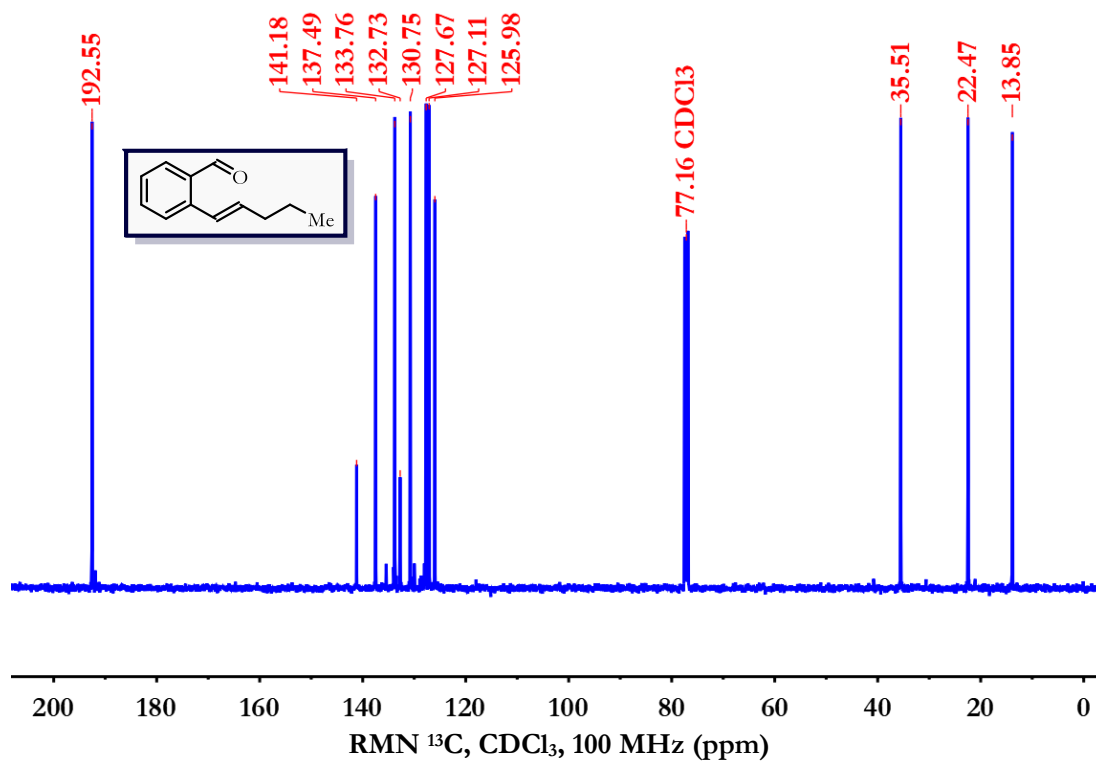
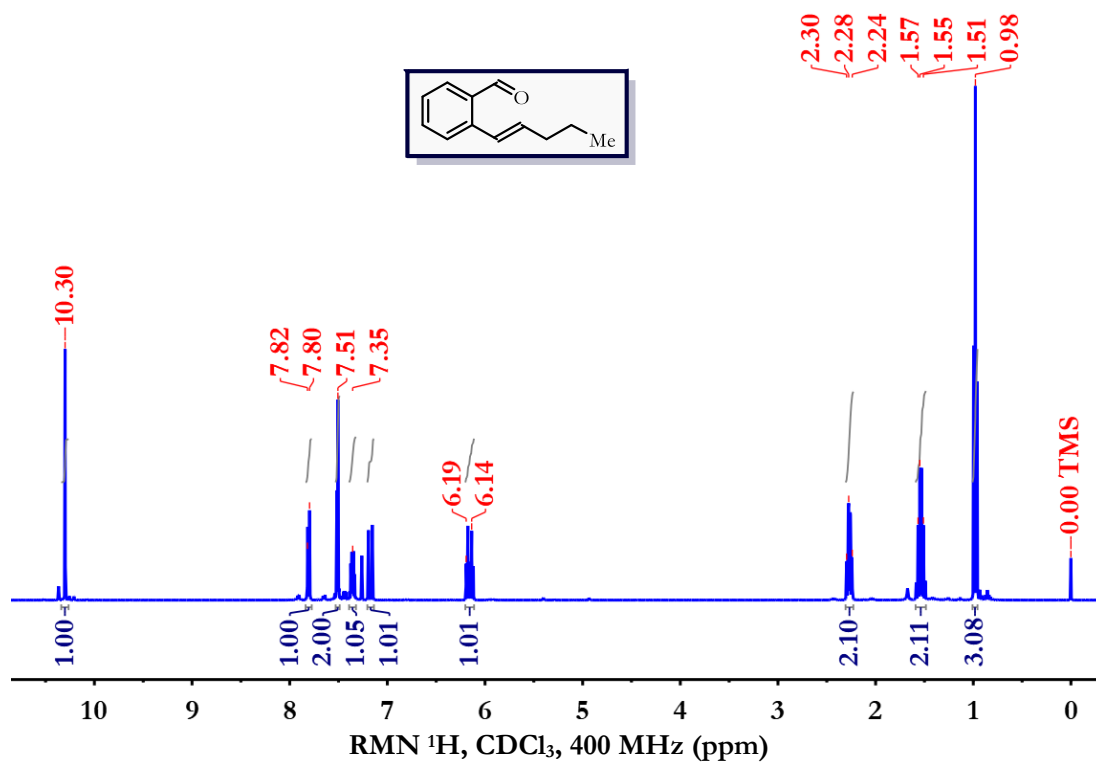
N-(Quinolin-8-il)-2-(quinolin-8-ilamino)ciclopent-1-eno-1-carboxamida (143)



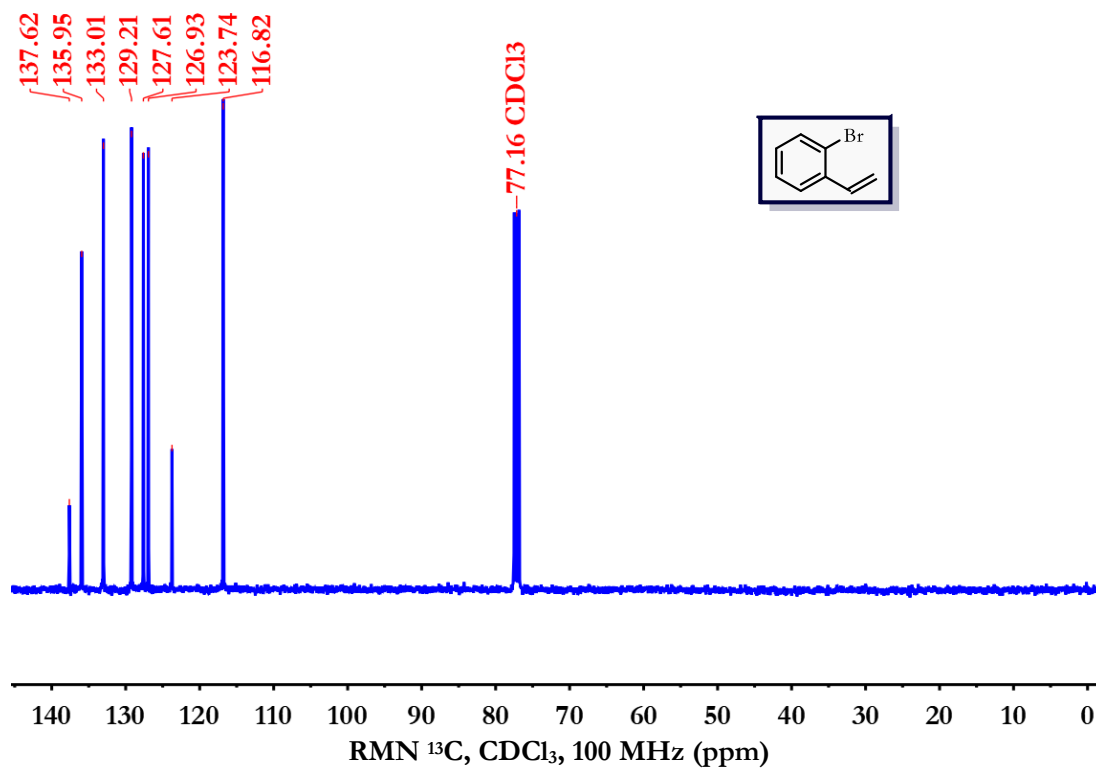
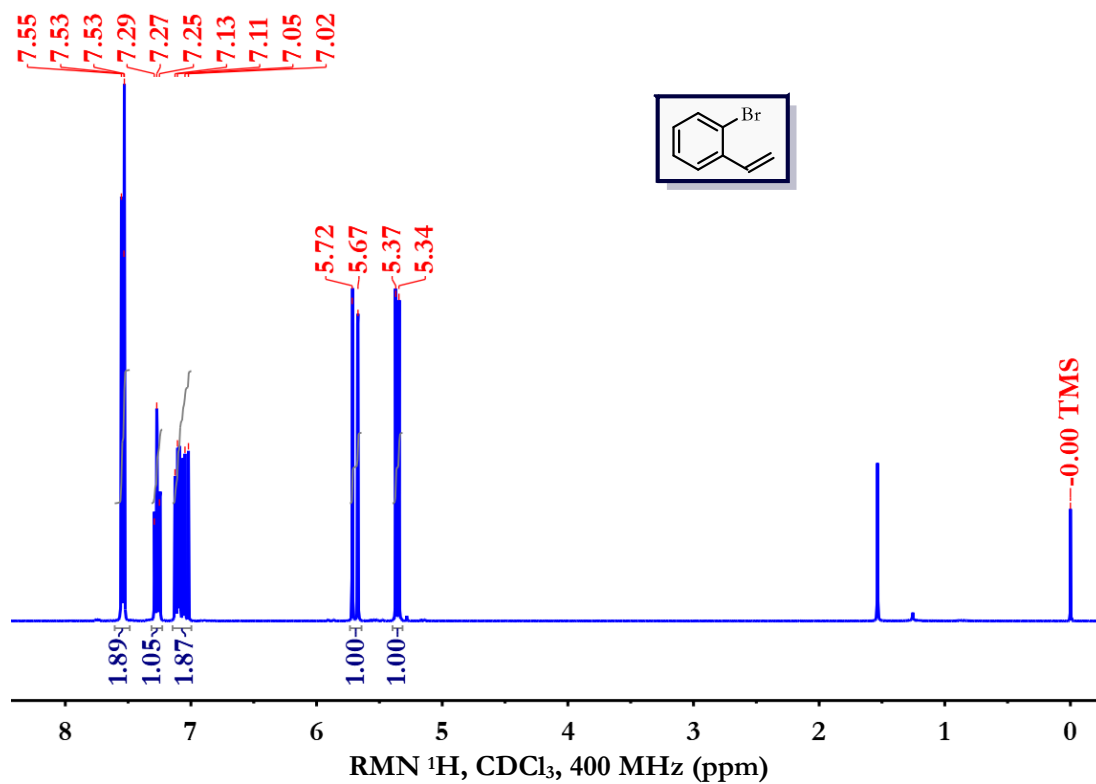
1-(2-Nitro-1-feniletil)-2-oxo-N-(quinolin-8-il)ciclopentan-1-carboxamida (140)



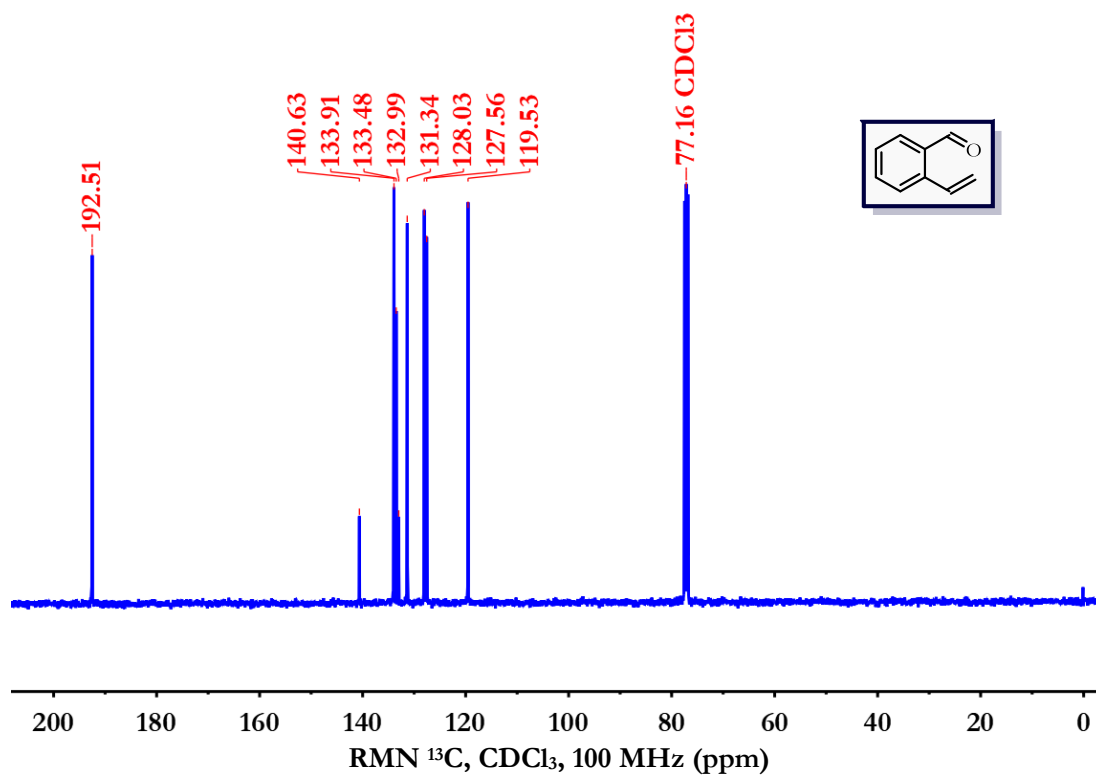
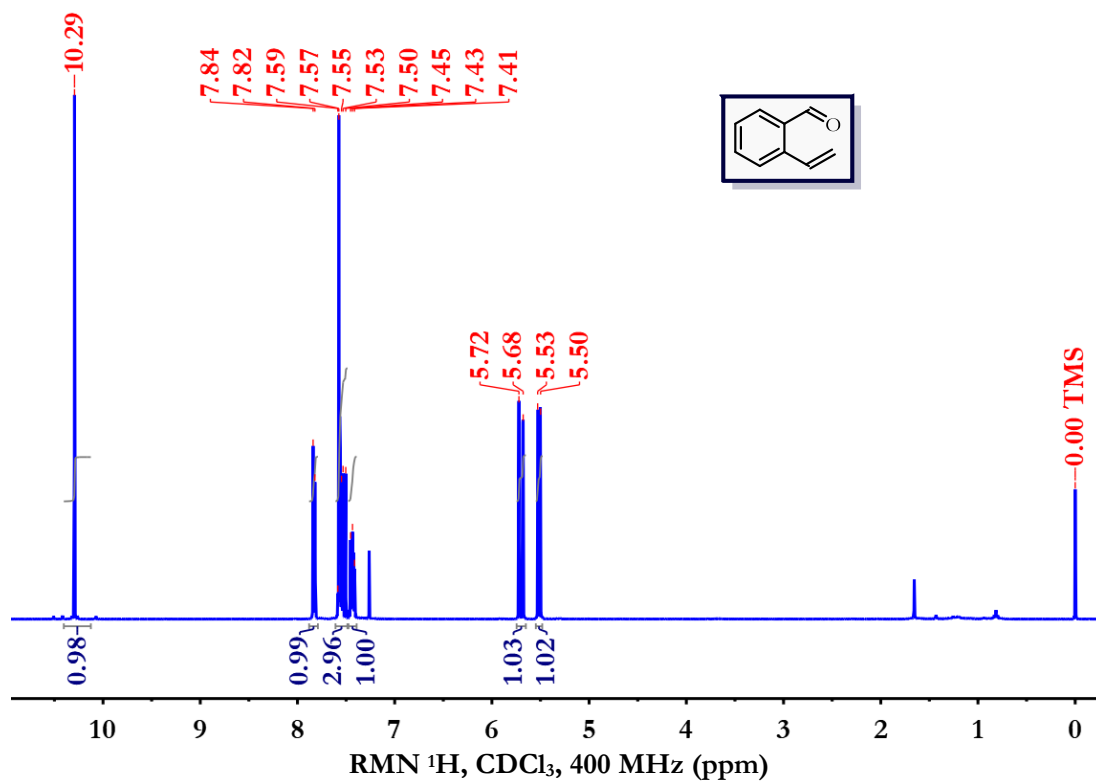
(E)-2-(Pent-1-en-1-il)benzalhído (154a)

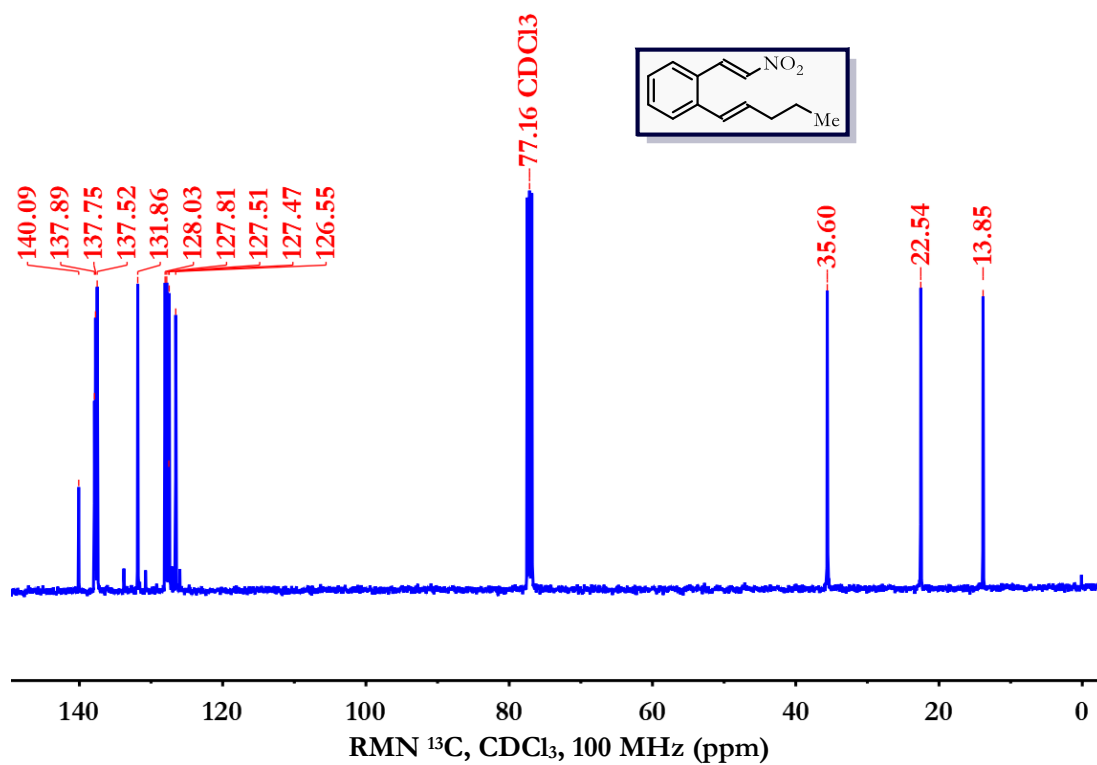
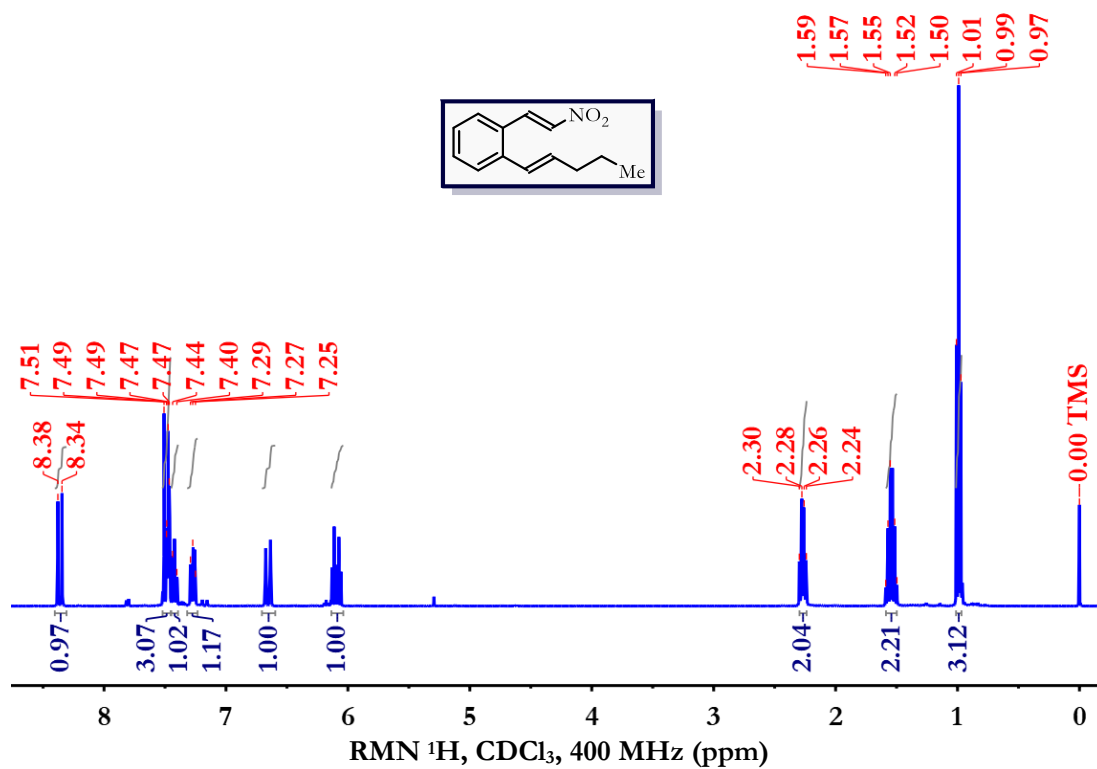


1-Bromo-2-vinilbenceno (155)



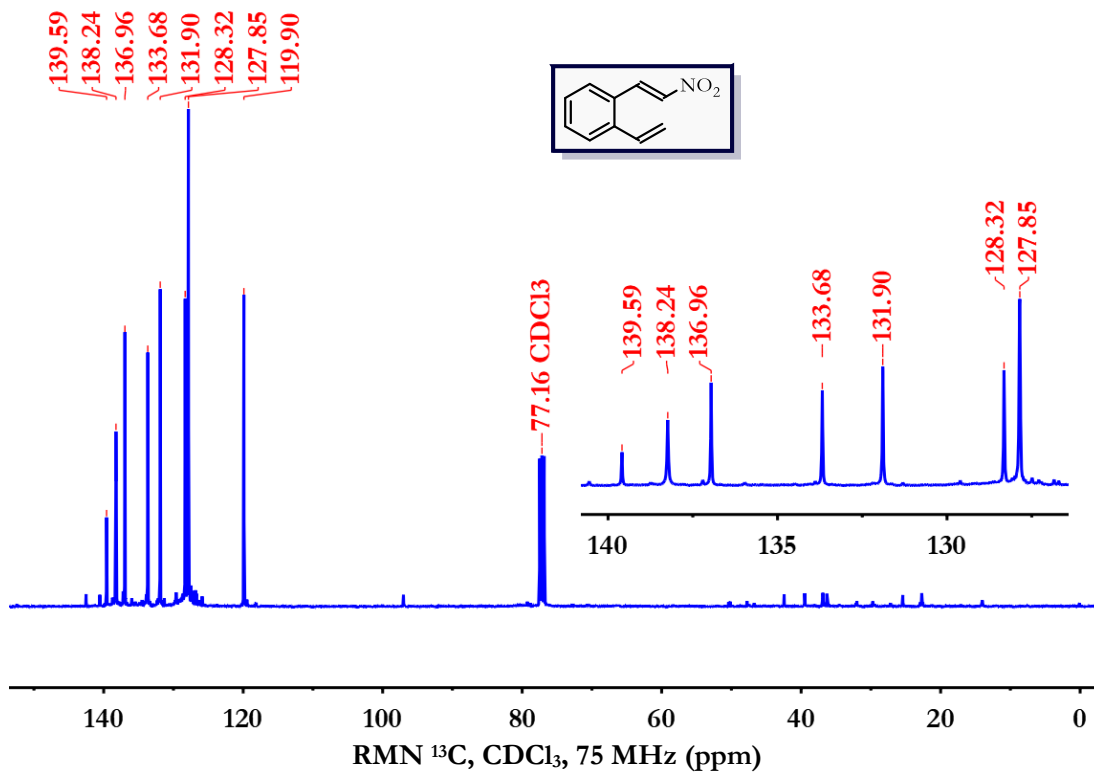
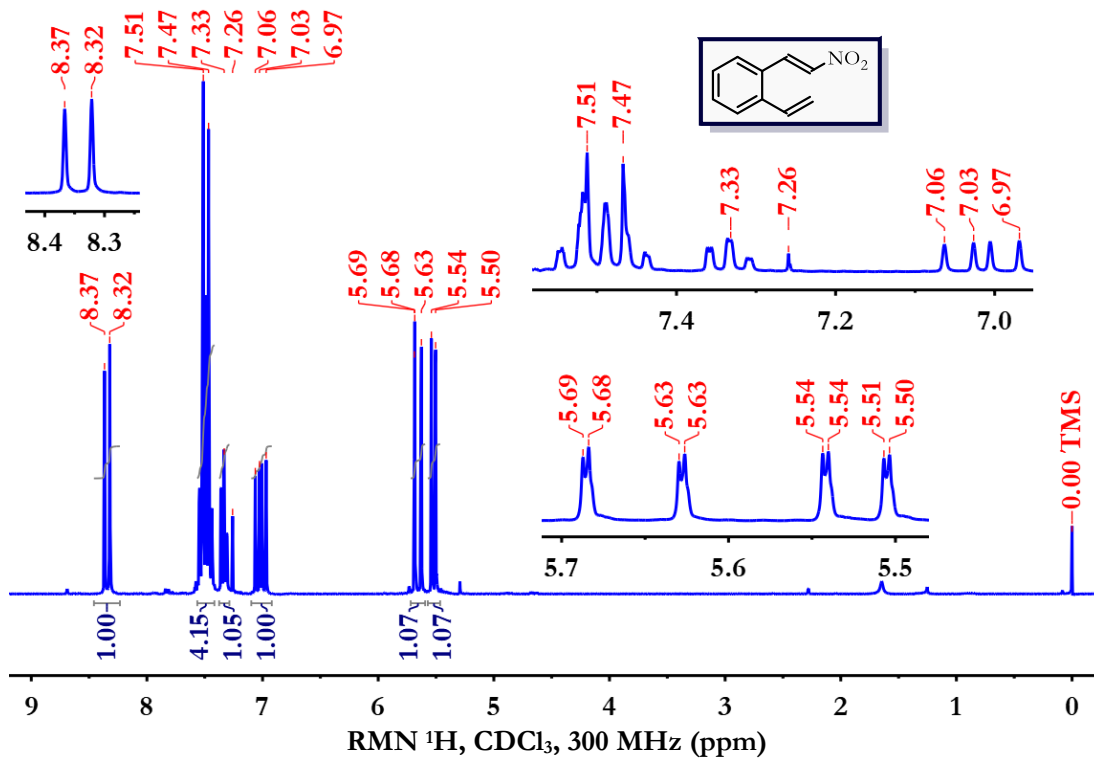
2-Vinilbenzalhído (154b)

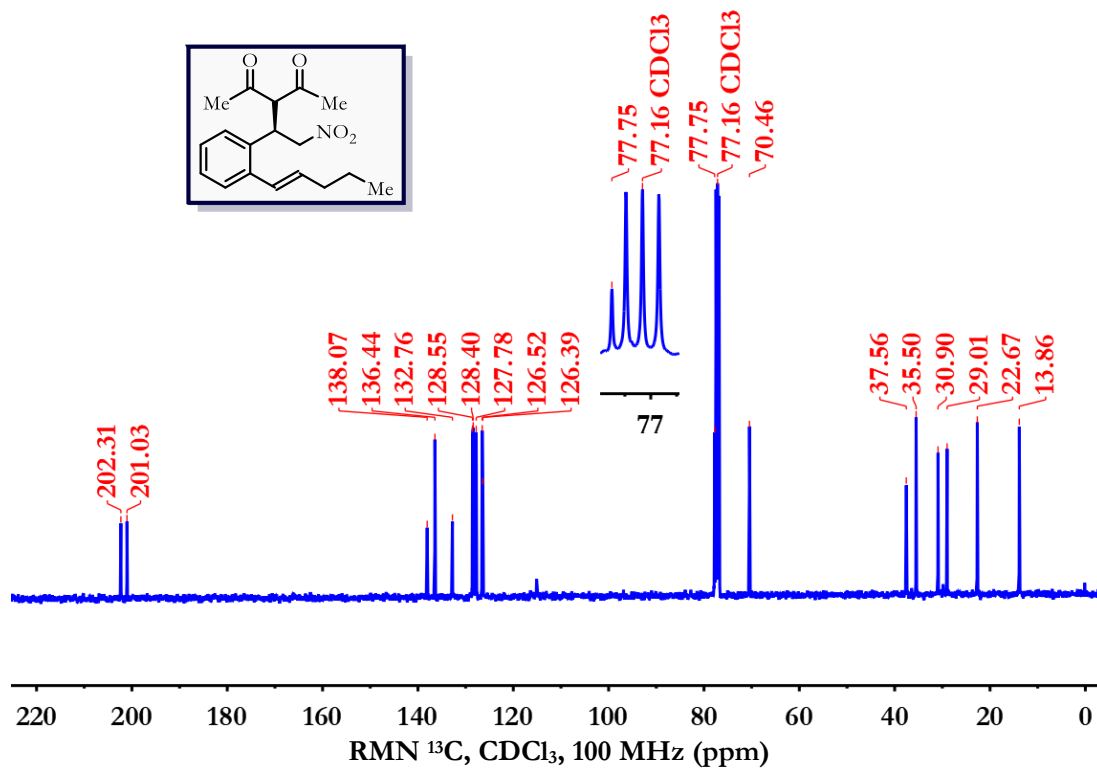
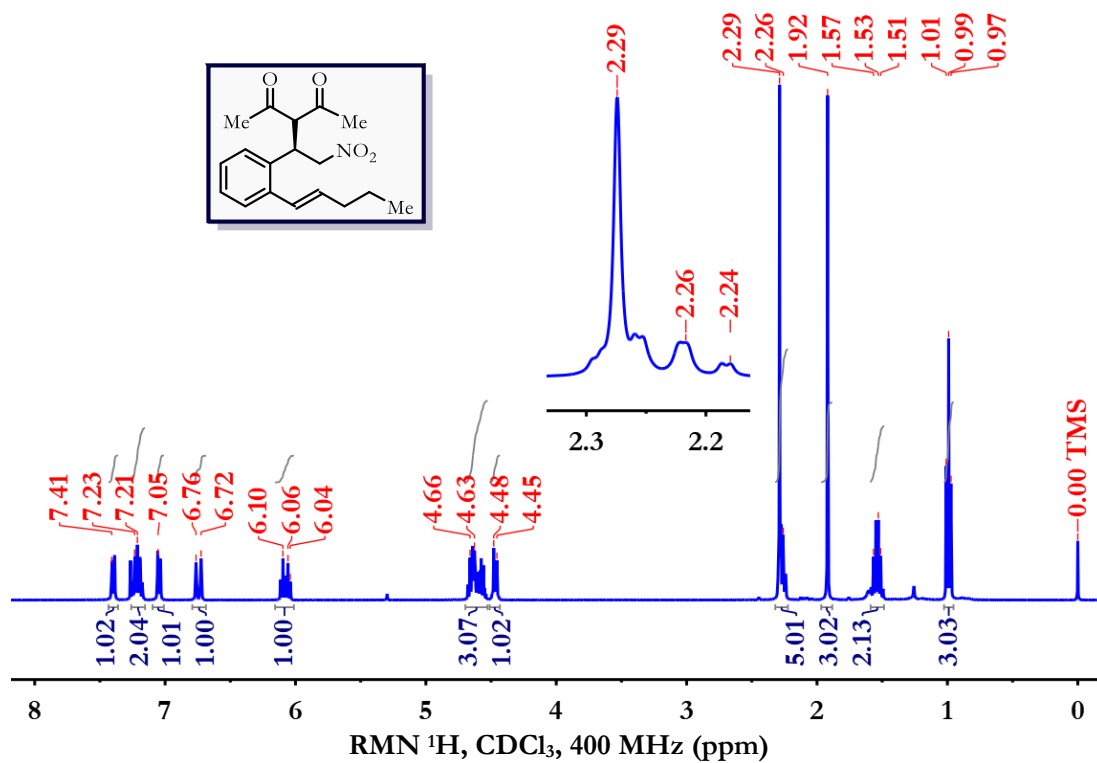


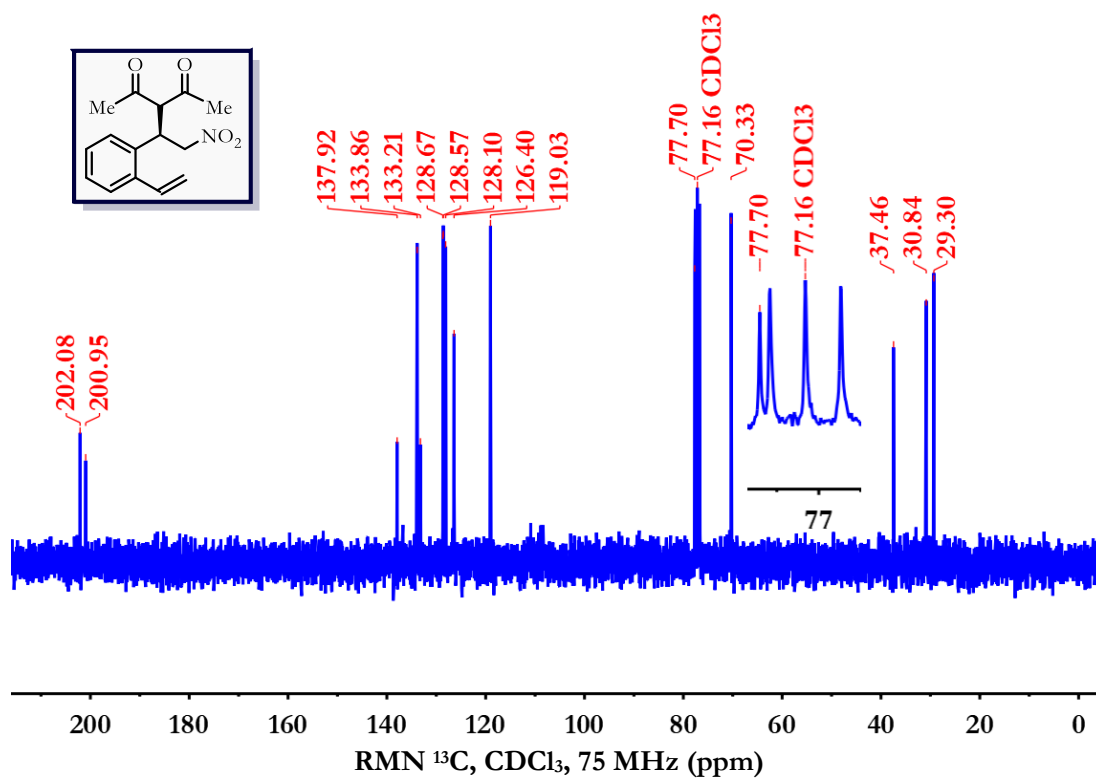
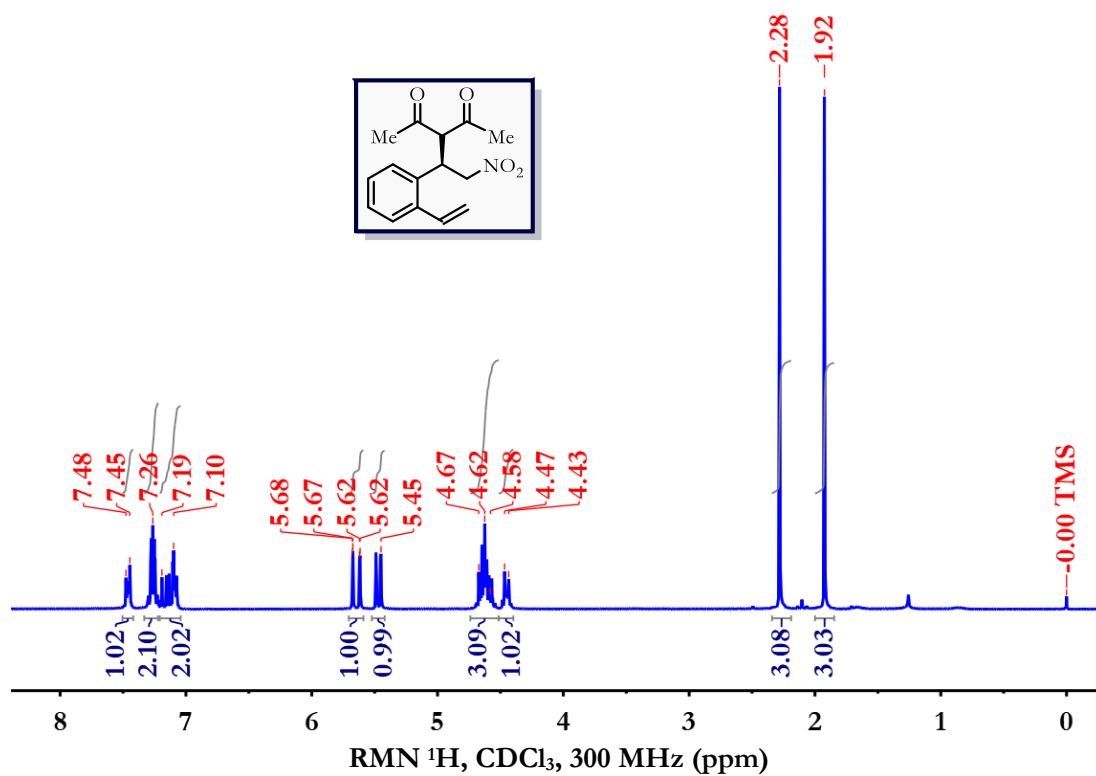
1-((E)-2-Nitrovinil)-2-((E)-pent-1-en-1-il)benceno (**153a**)



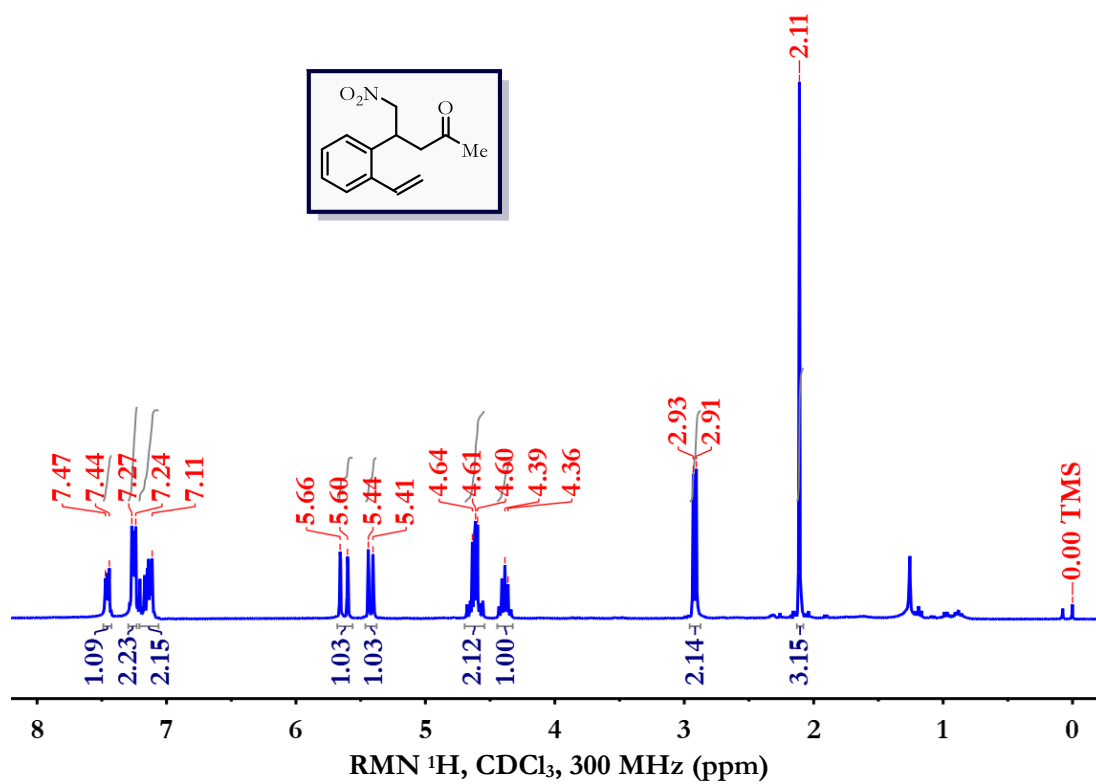
(E)-1-(2-Nitrovinyl)-2-vinylbenzene (153b)



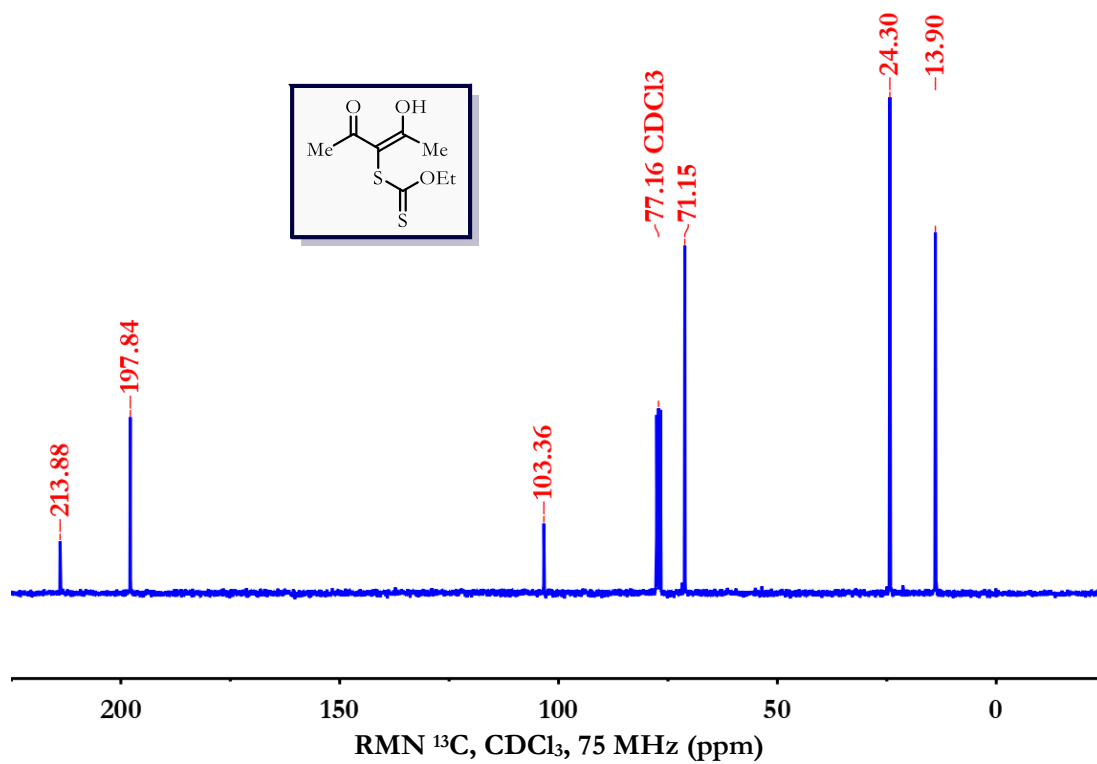
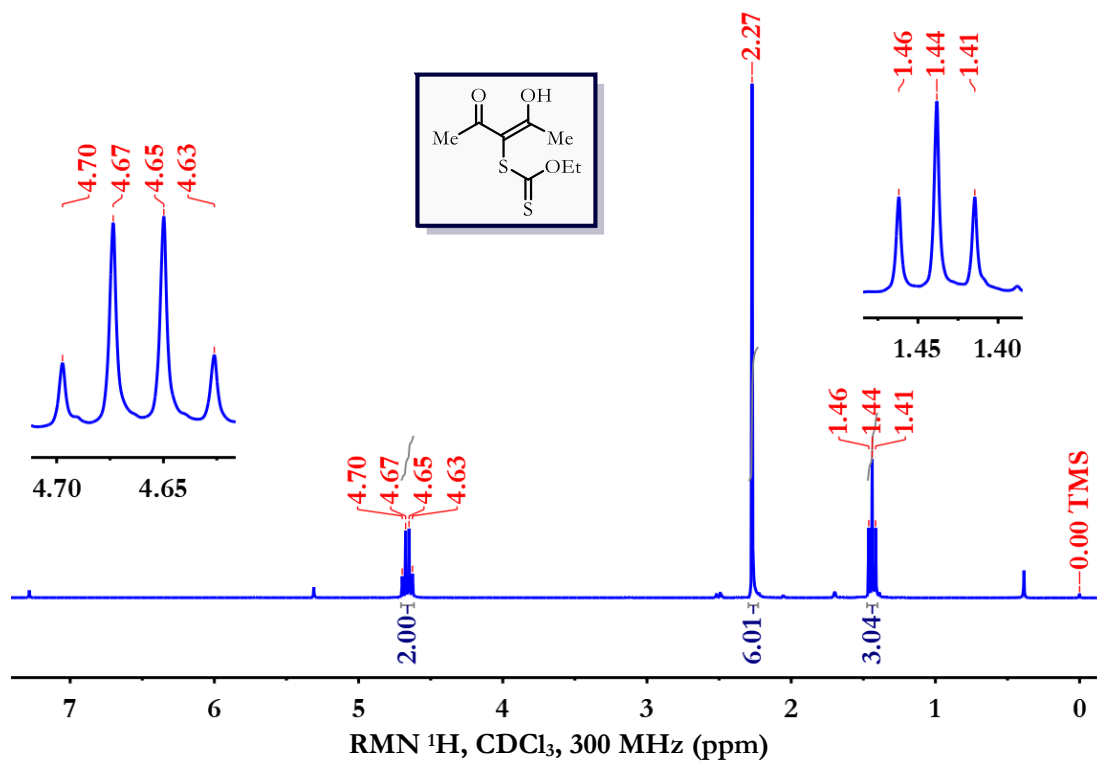
(R,E)-3-(2-Nitro-1-(2-(pent-1-en-1-il)fenil)etil)pentano-2,4-diona (**146a**)

(R)-3-(2-Nitro-1-(2-vinilfenil)etil)pentano-2,4-diona (**146b**)

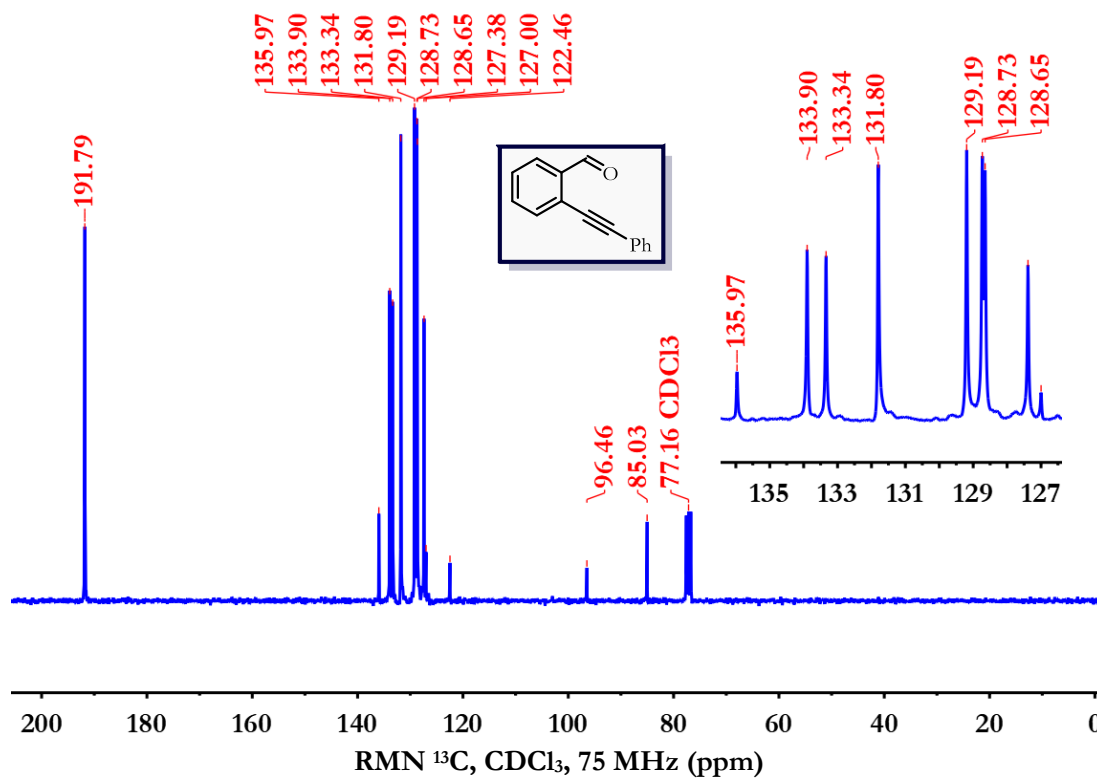
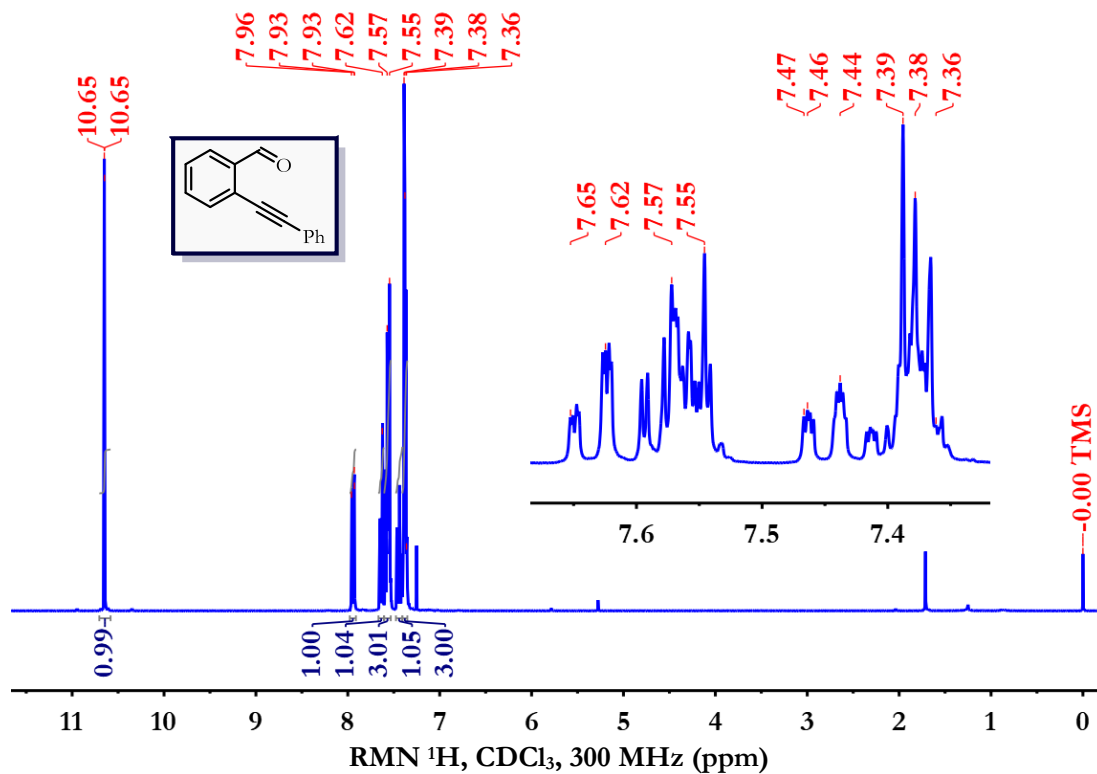
5-Nitro-4-(2-vinilfenil)pentano-2-ona (157).



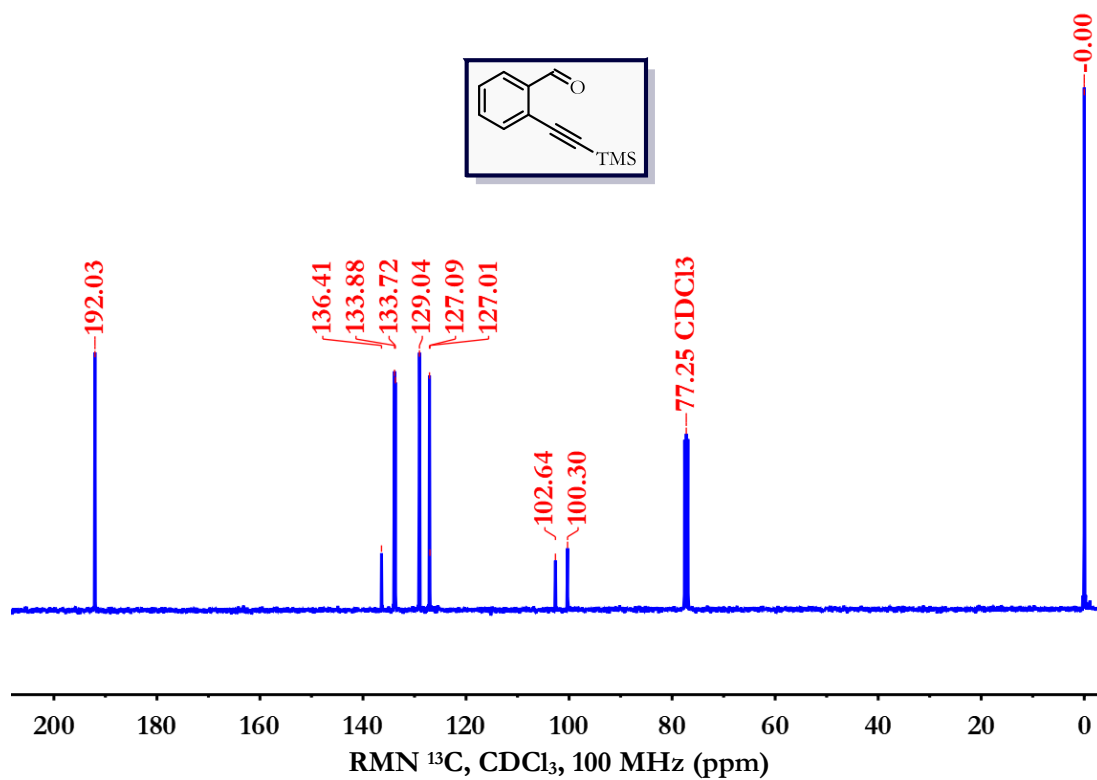
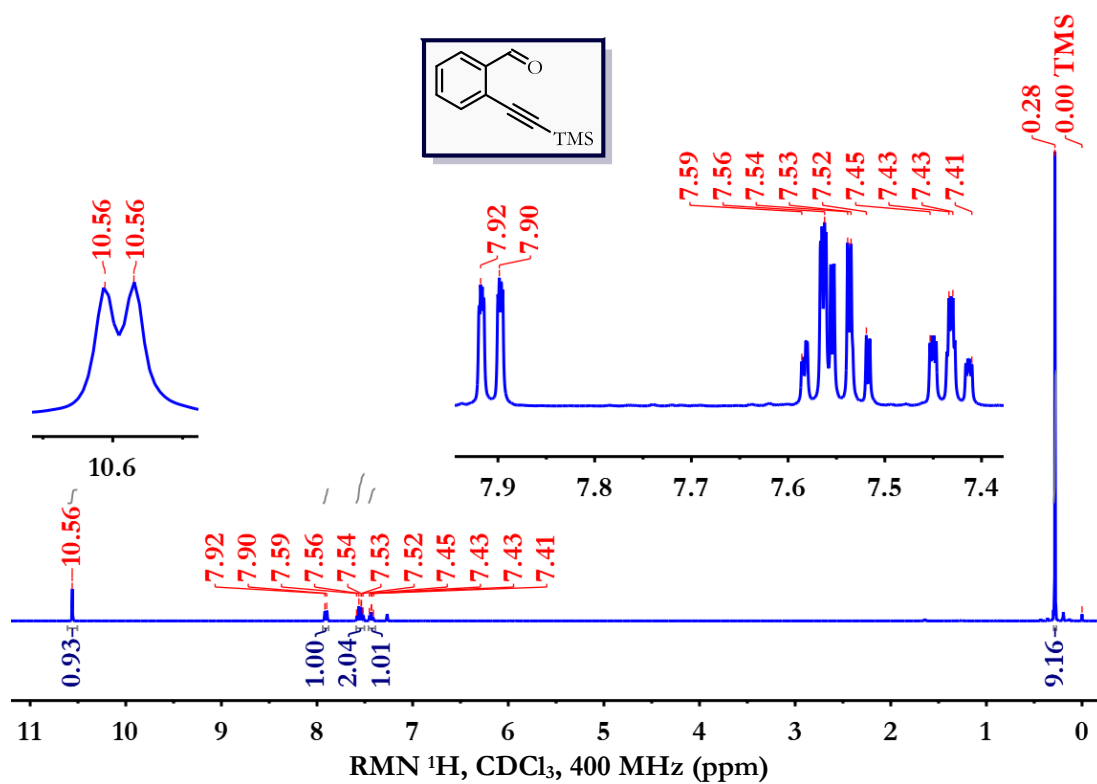
O-Etil-S-(2-hidroxi-4-oxopent-2-en-3-il) carbonoditioato (161)



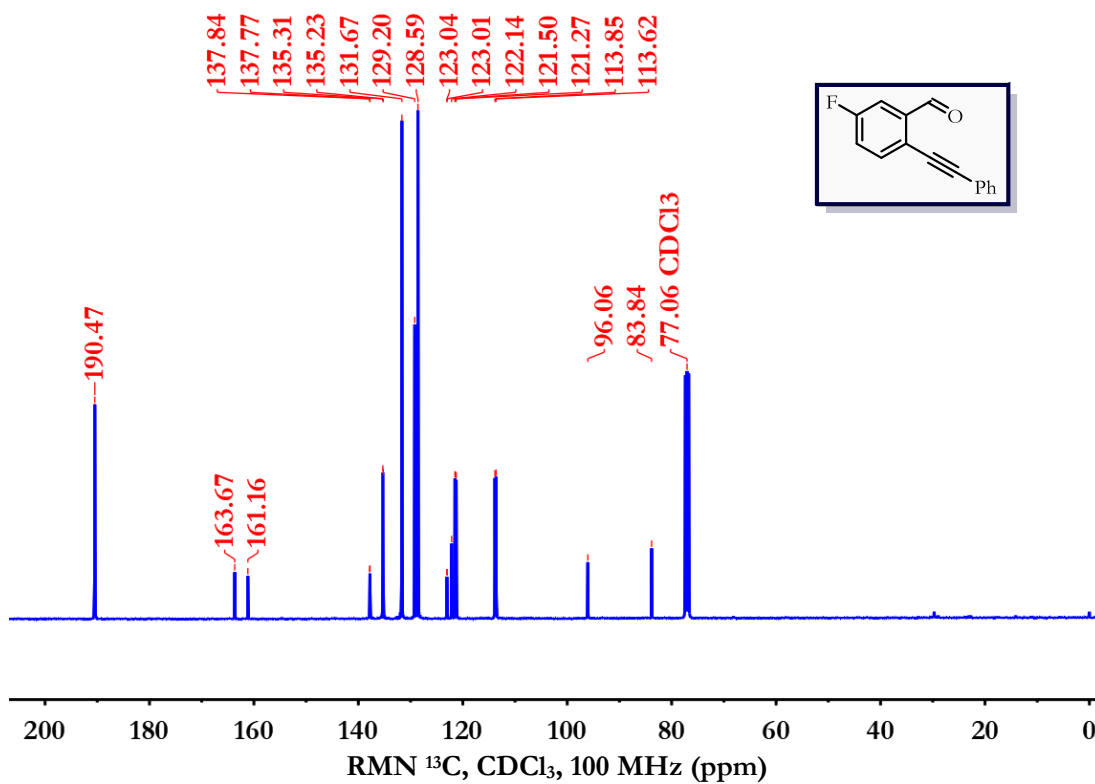
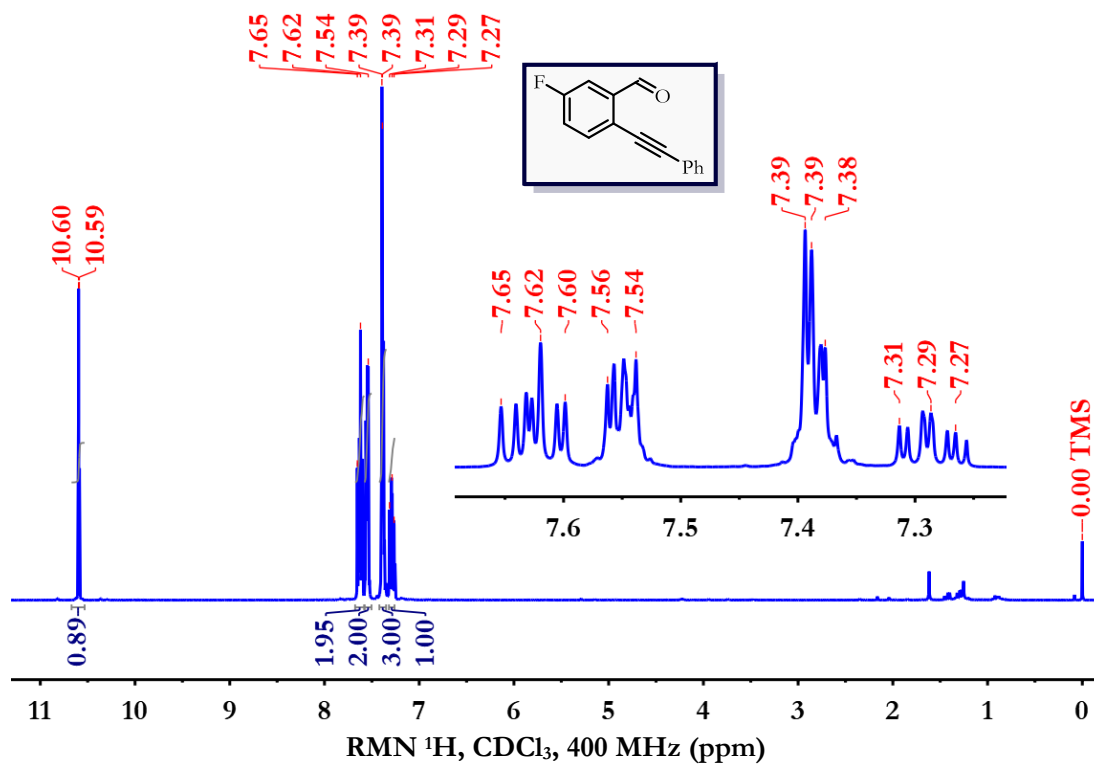
## 2-(Feniletinil)benzalhído (265aa)



## 2-((Trimetilsilil)etnil)benzalhído (265ab)

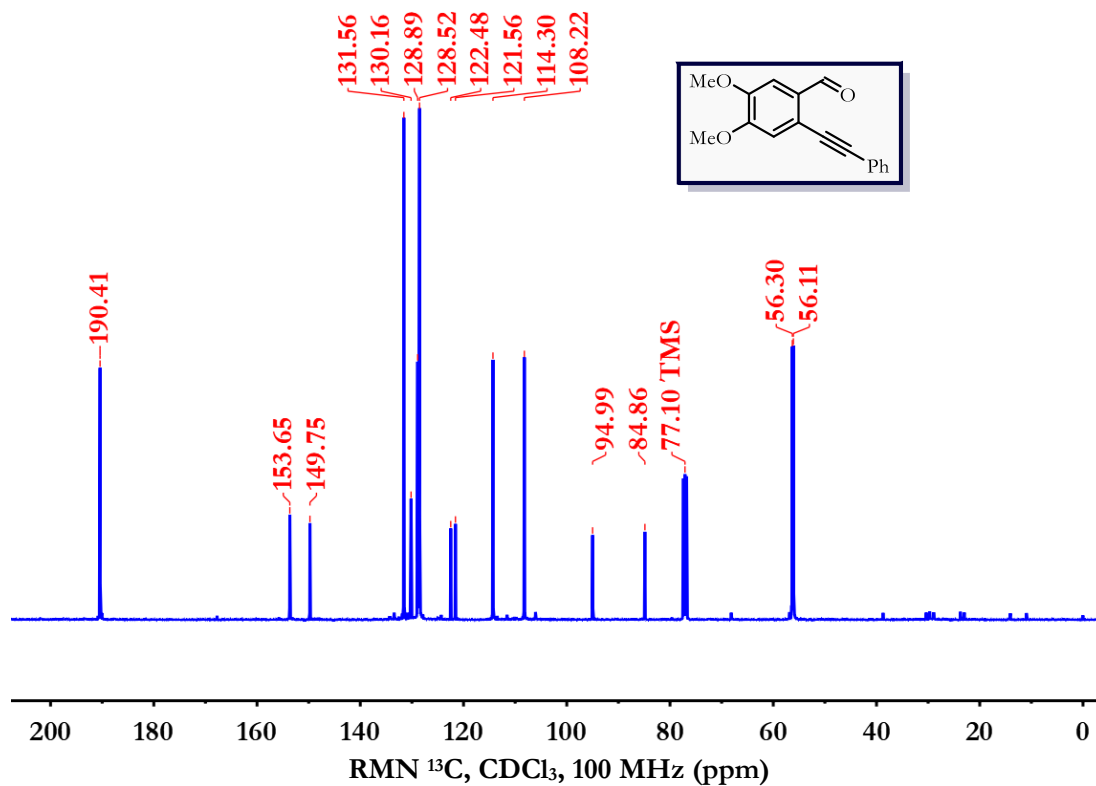
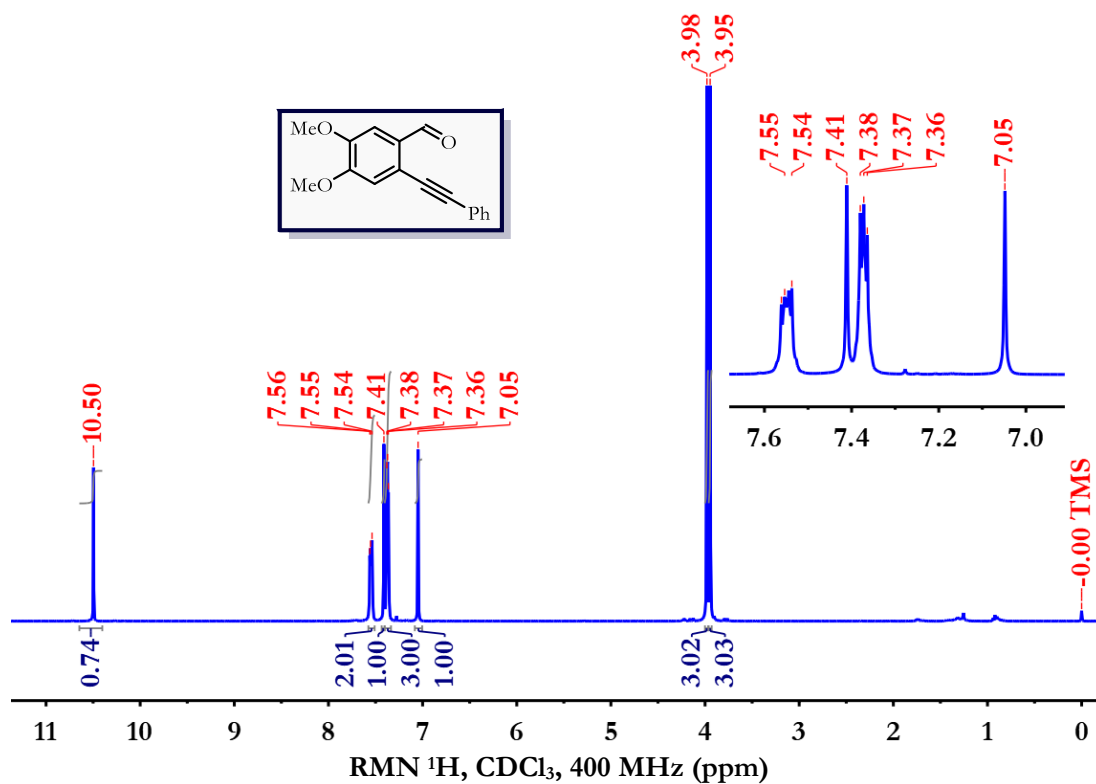


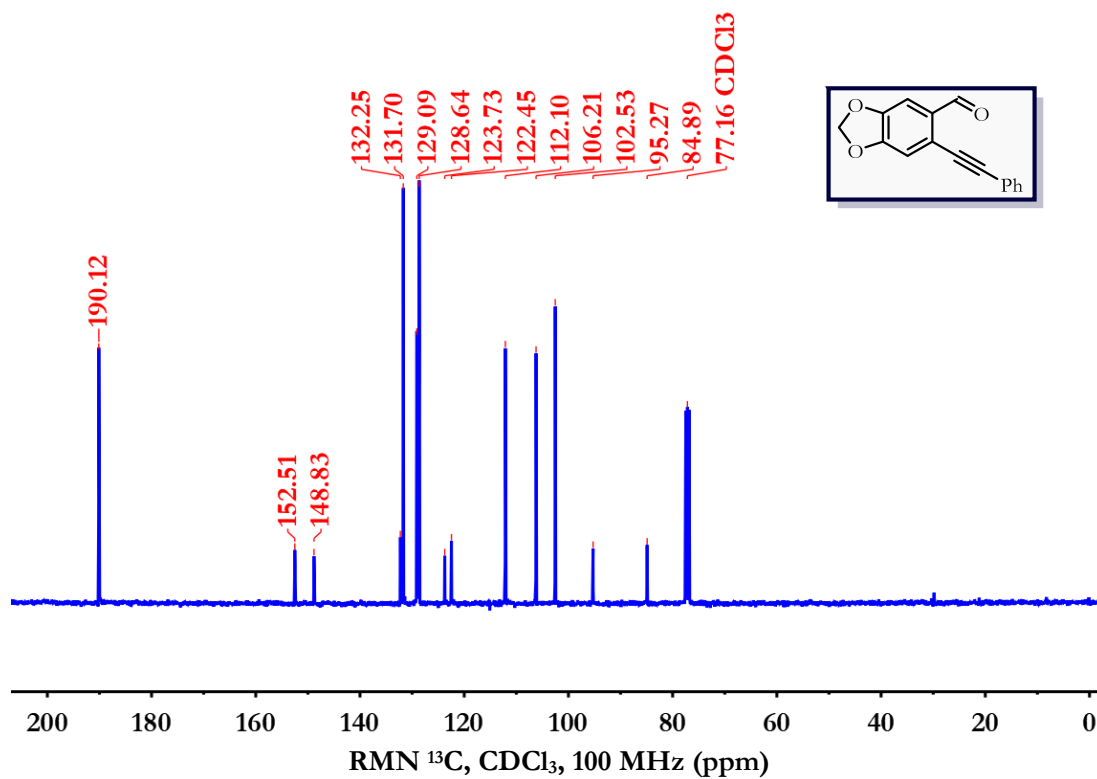
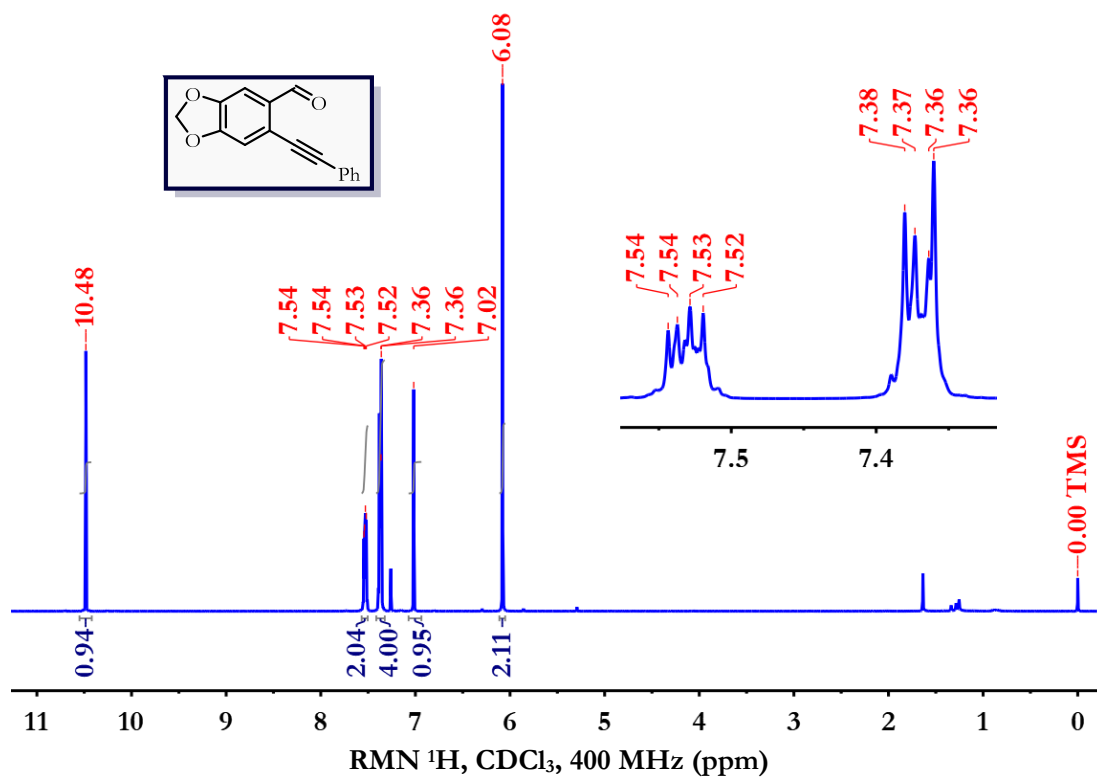
## 5-Fluor-2-(feniletinil)benzalhído (265ba)



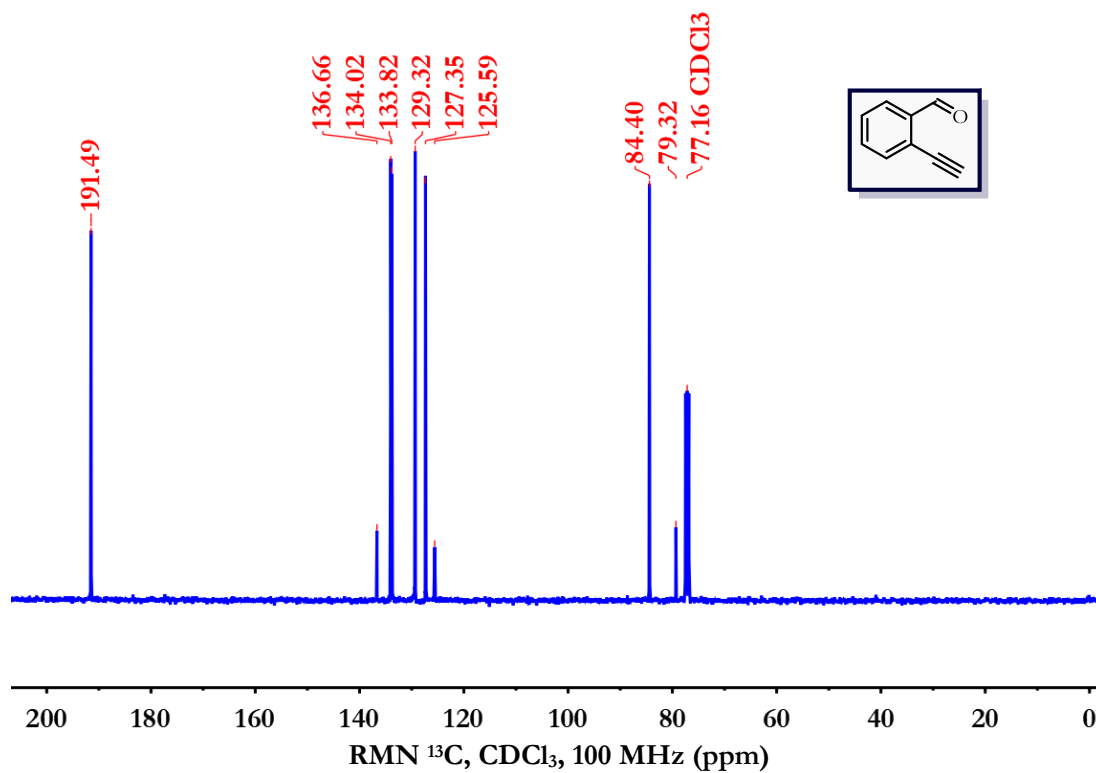
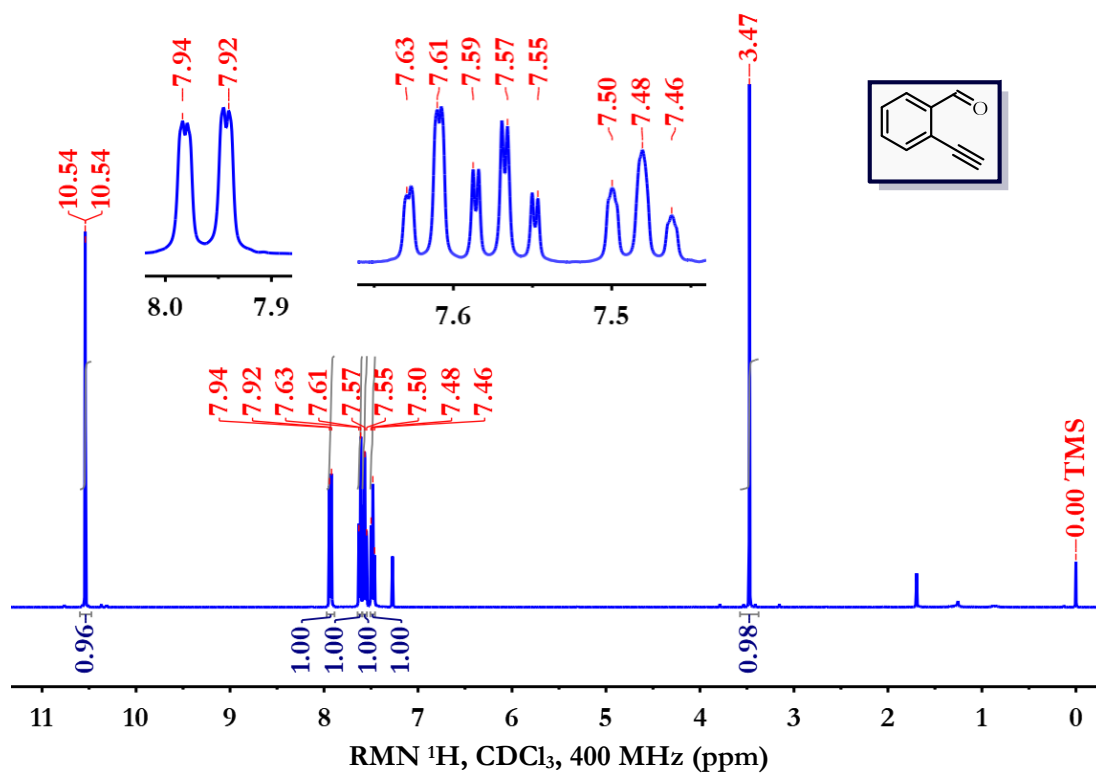


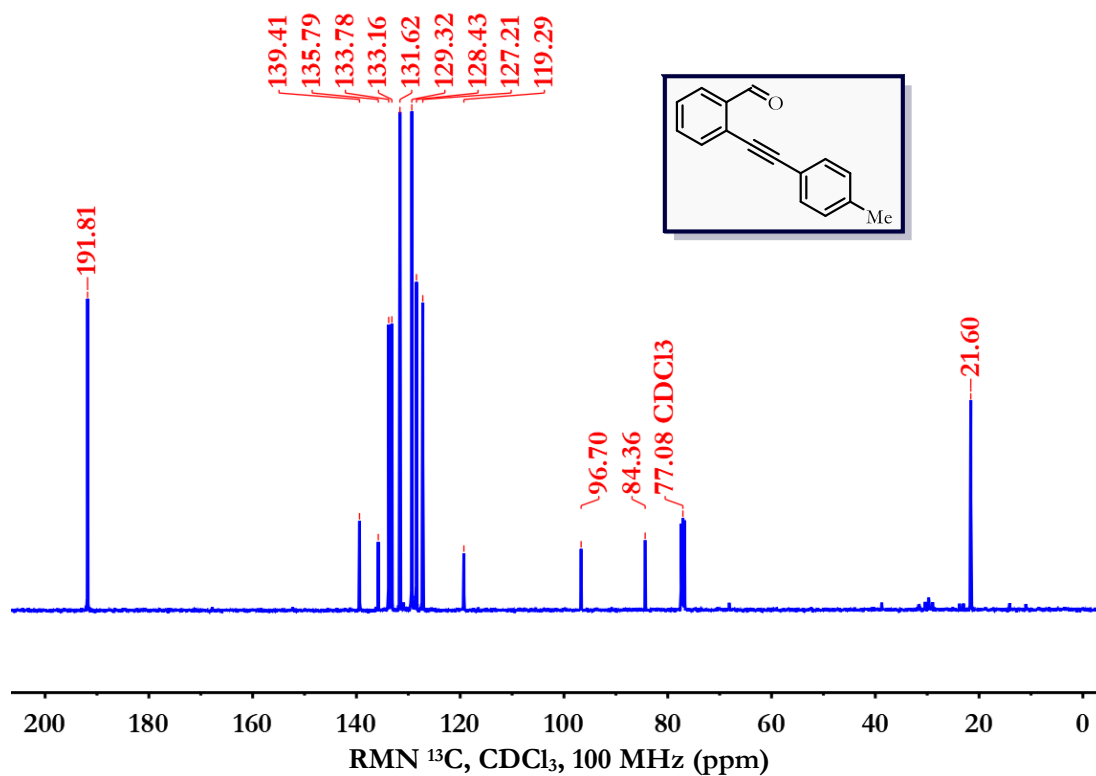
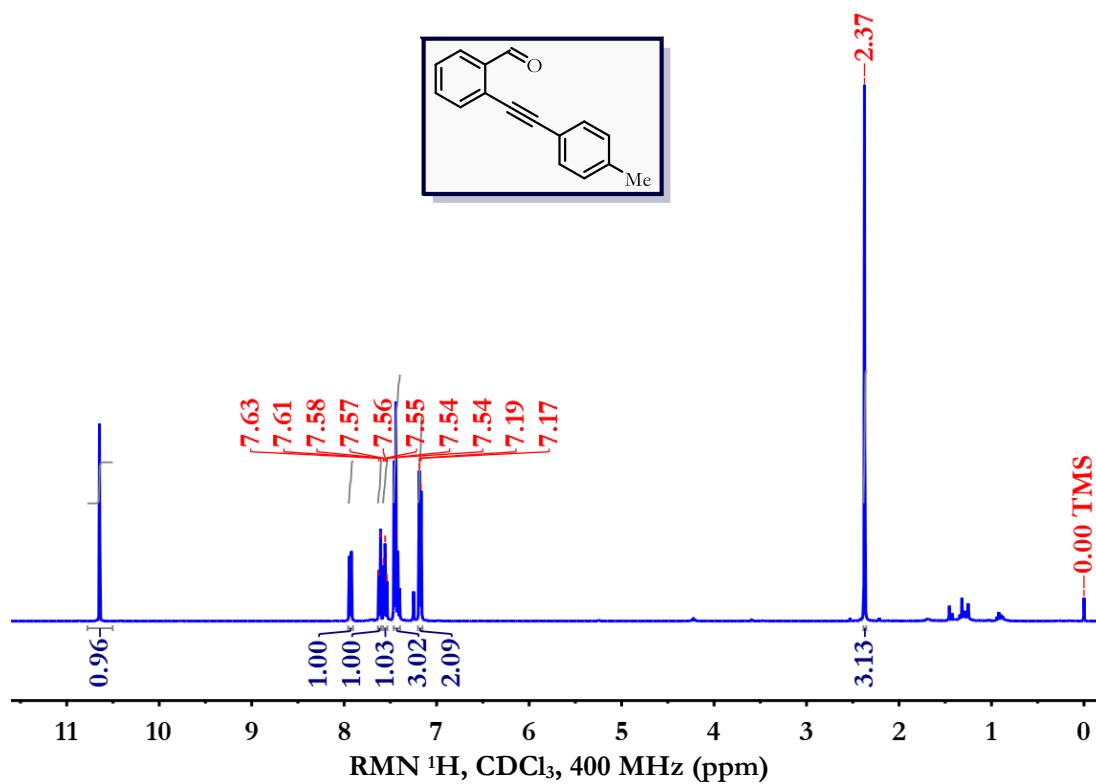
## 4,5-Dimetoxi-2-(feniletinil)benzaldehído (265ca)



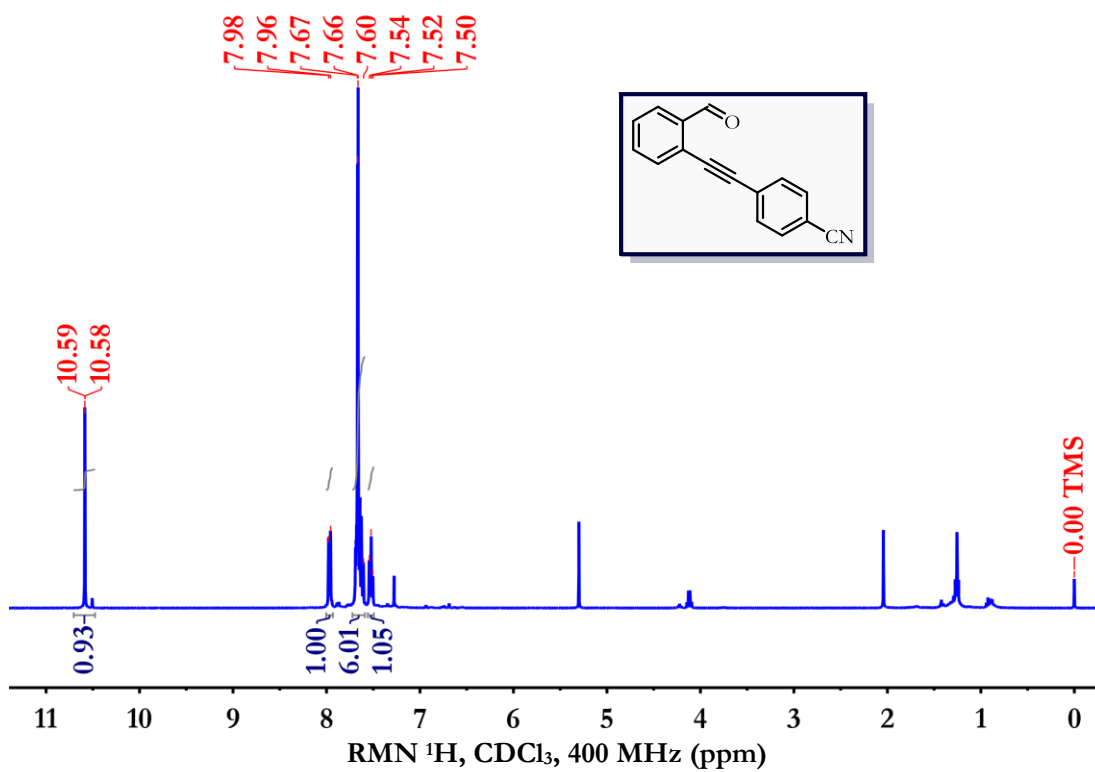
6-(Feniletinil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carbaldehído (265da)

## 2-Etínilbenzaldehído (265ac)

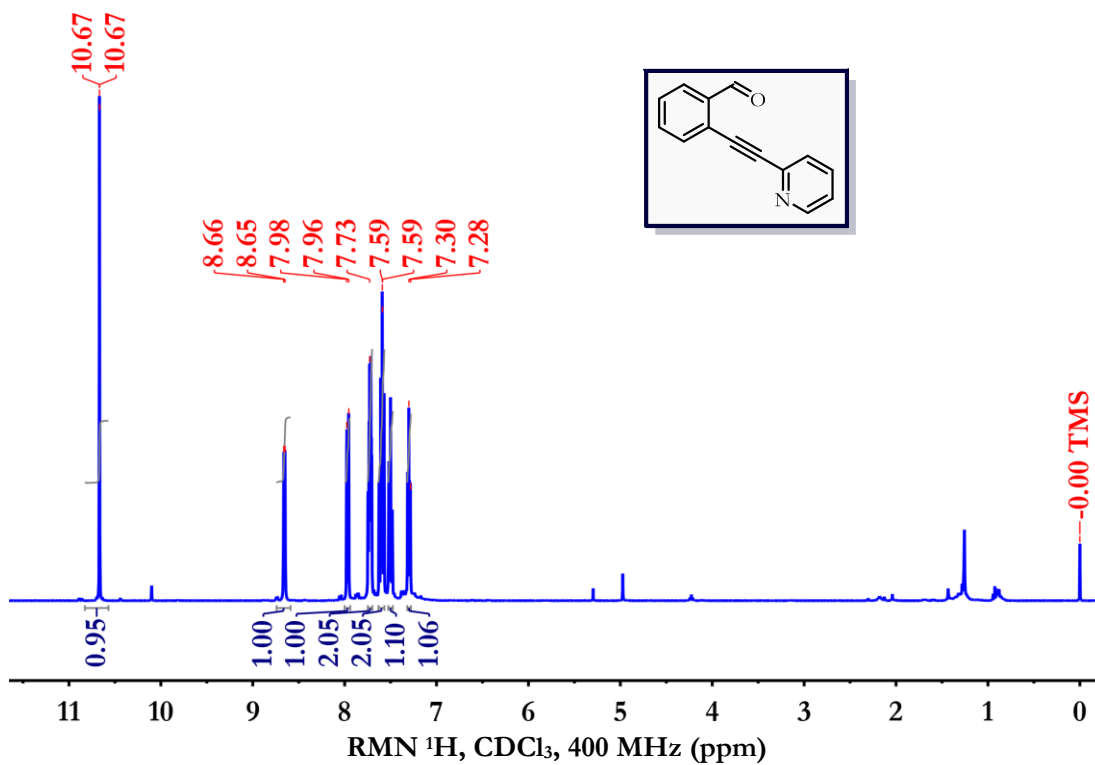


2-(*p*-Toliletinil)benzalhído (265ad)

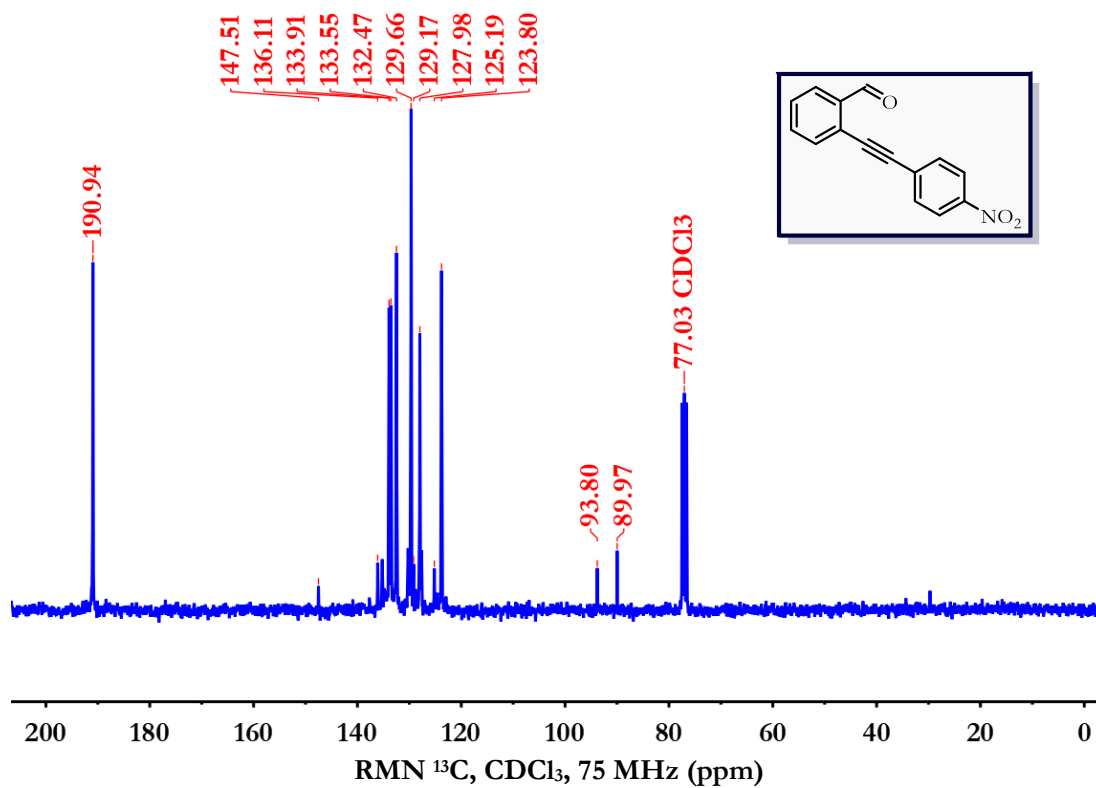
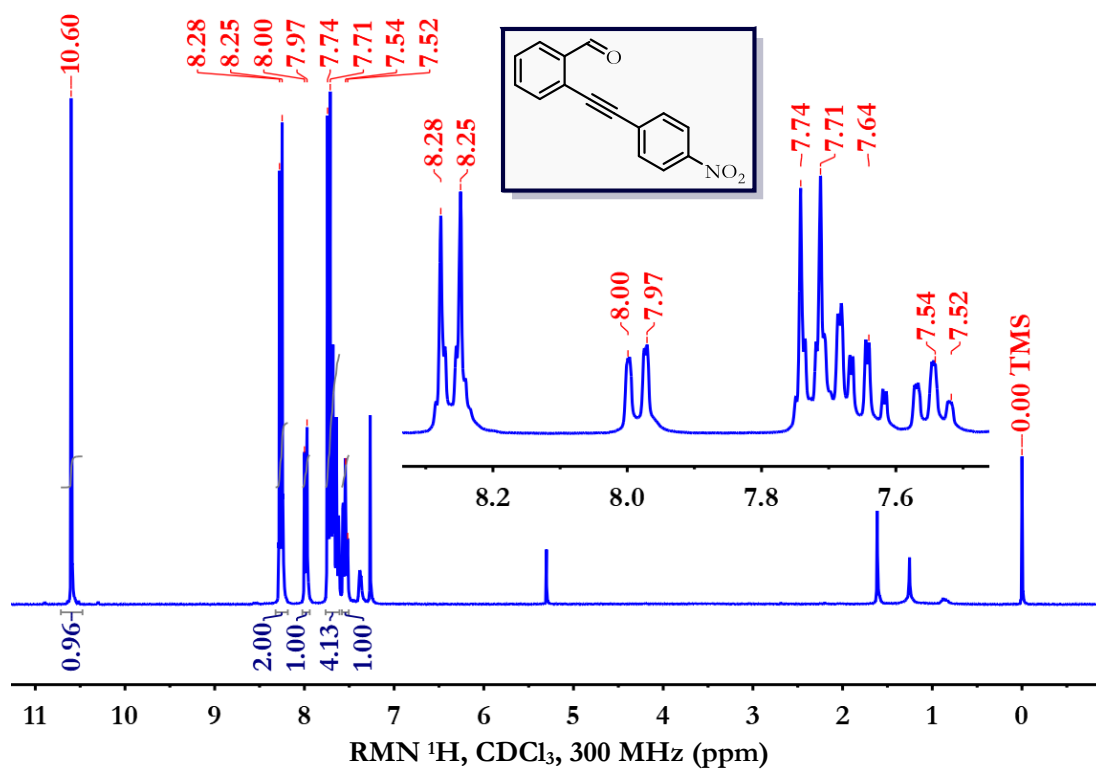
4-((2-Formilfenil)etnil)benzoniitrilo (265ae)

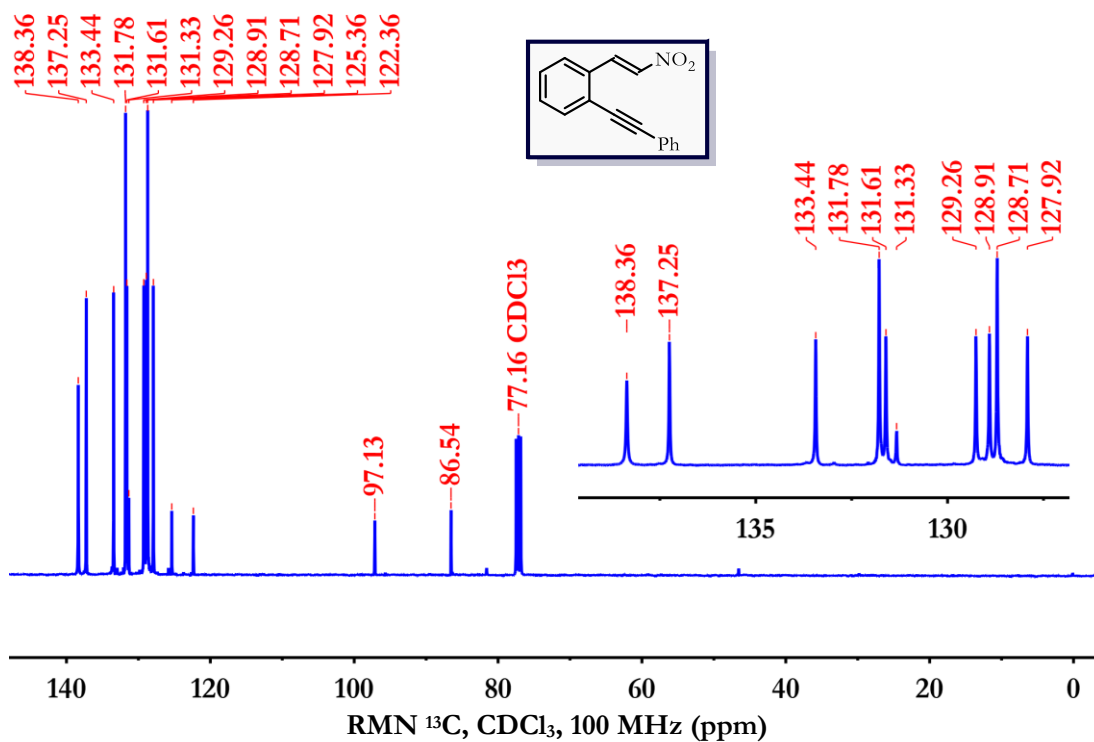
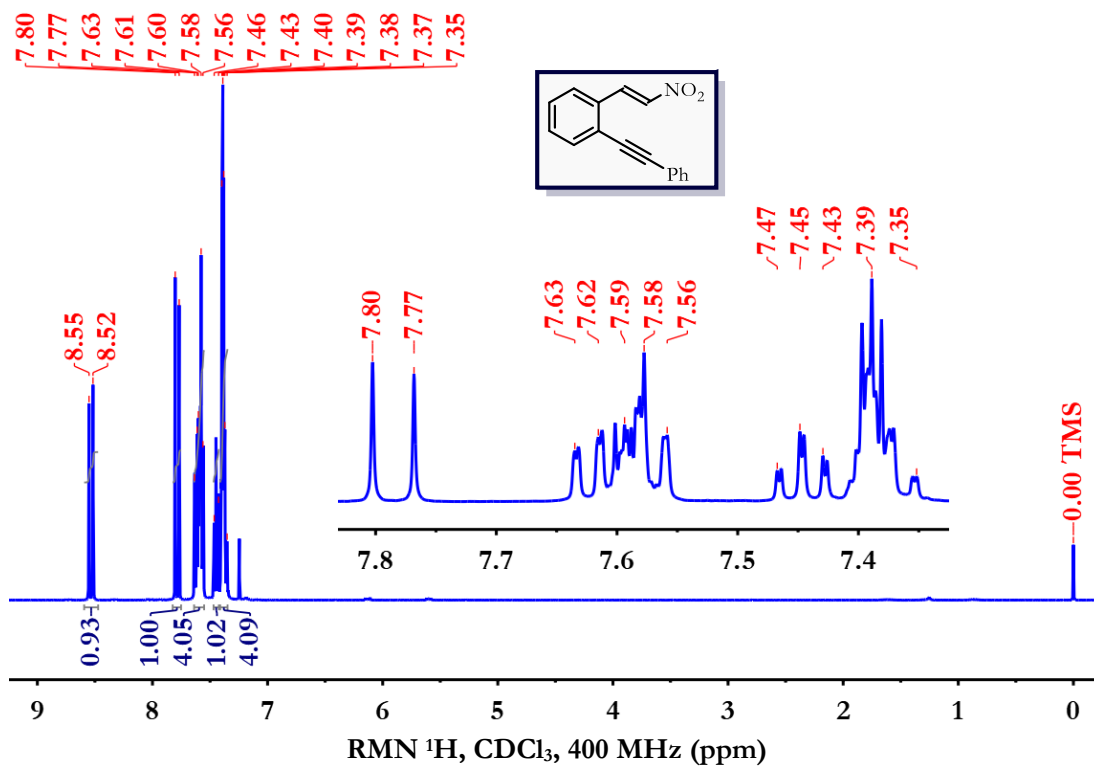


2-(Piridin-2-iletinil)benzaldehido (265ag)

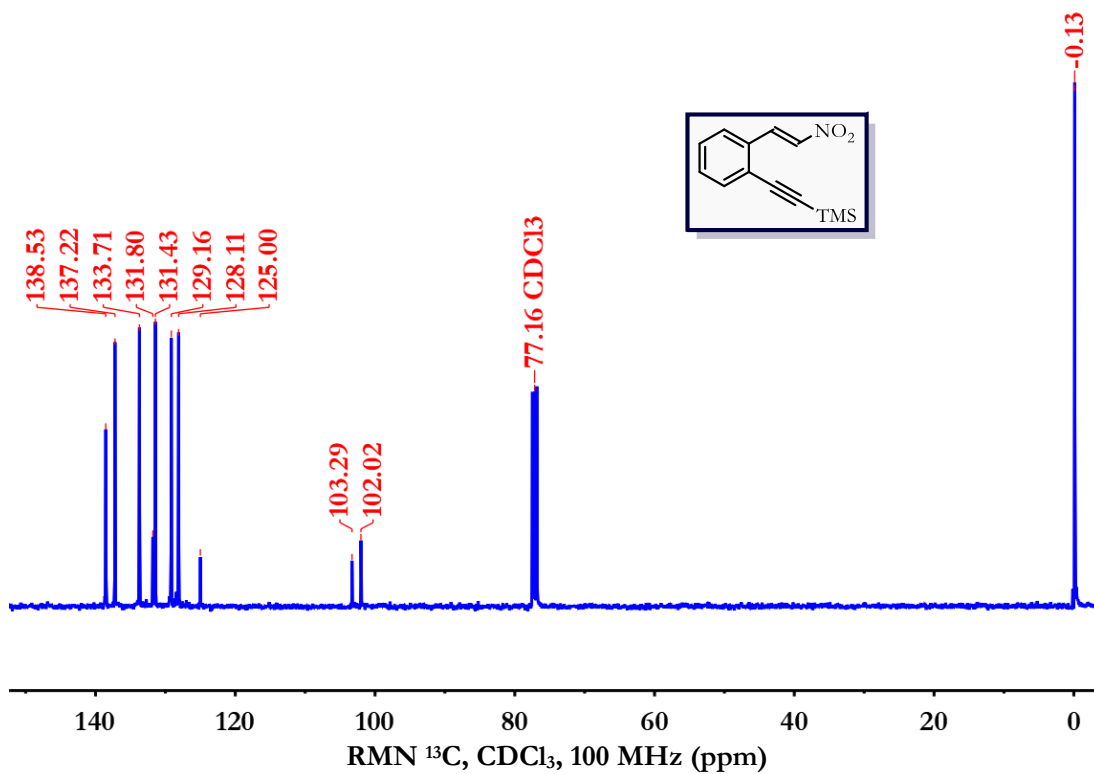
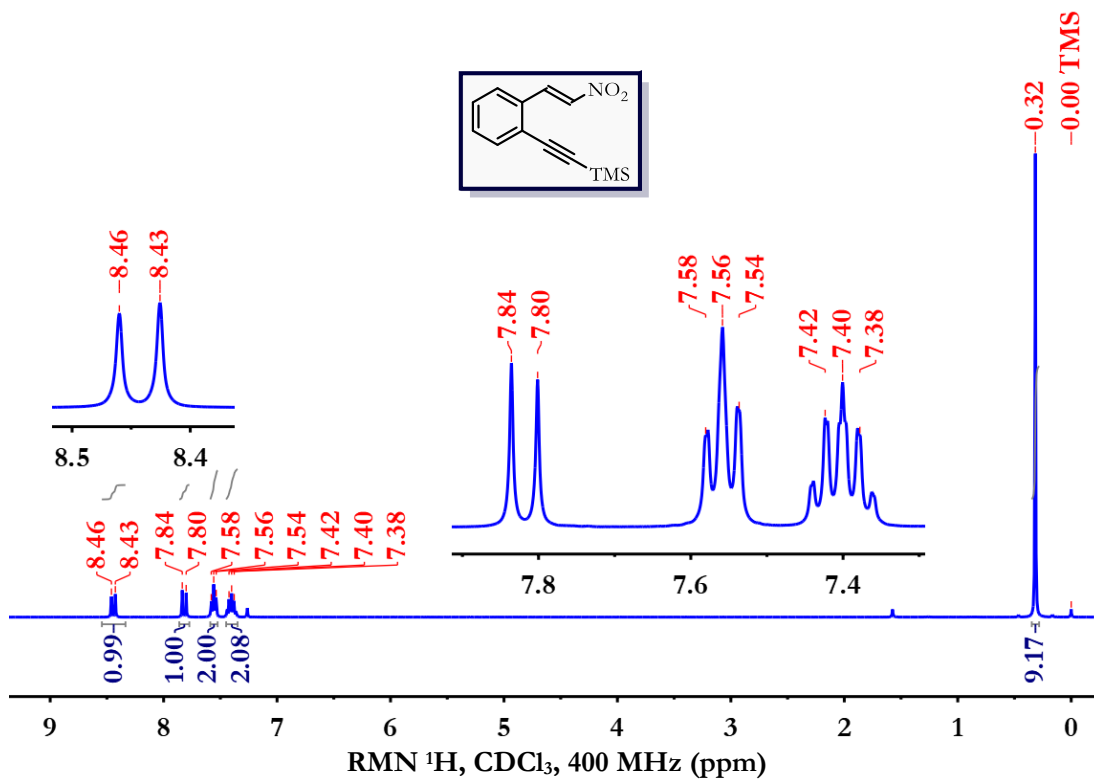


## 2-((4-Nitrofenil)etnil)benzalhído (265af)



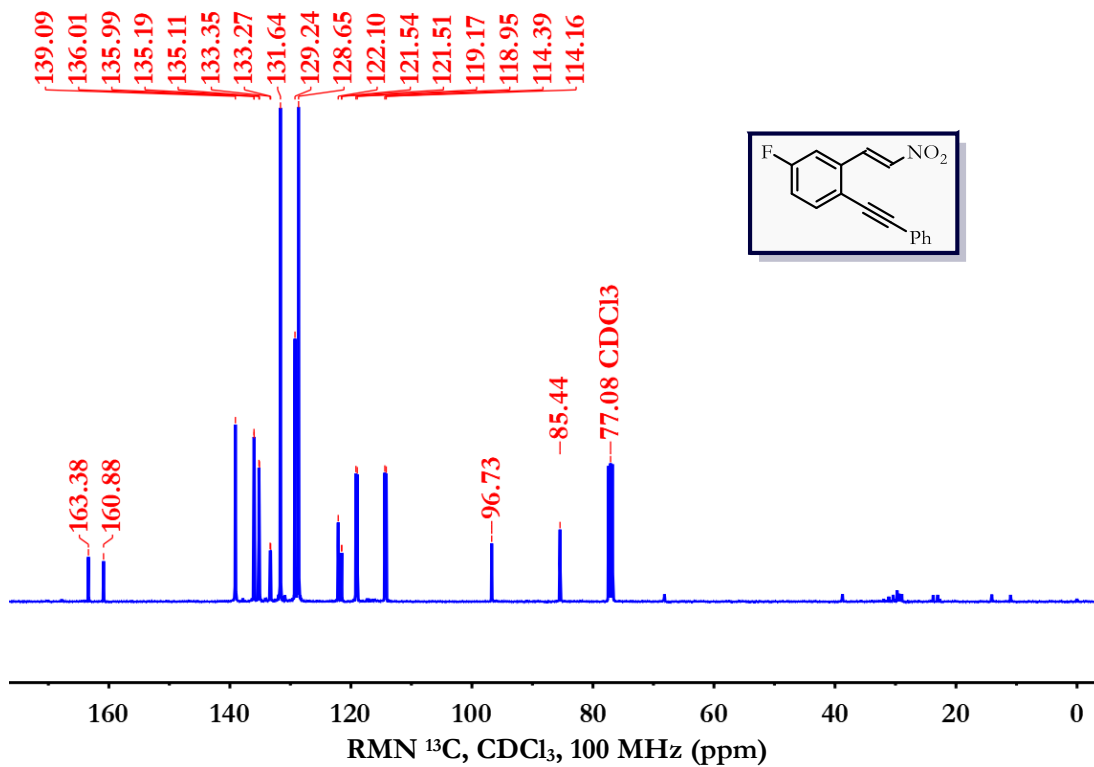
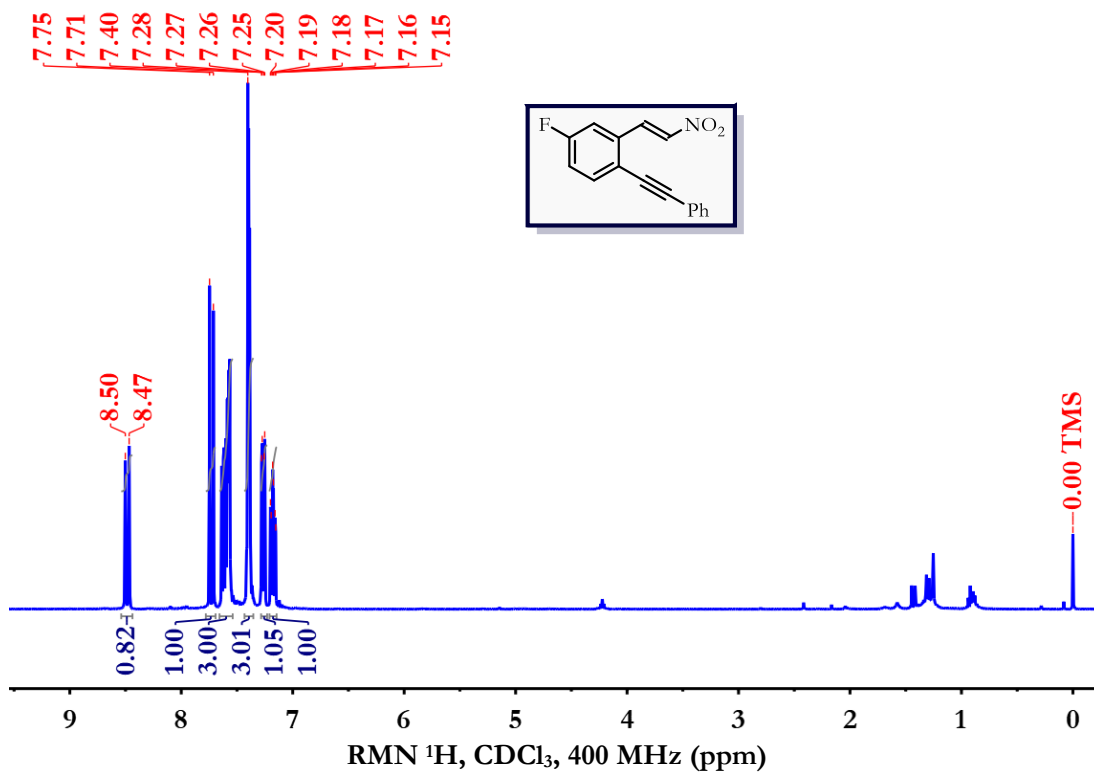
*(E)*-1-(2-Nitrovinil)-2-(feniletinil)benzeno (**262a**)

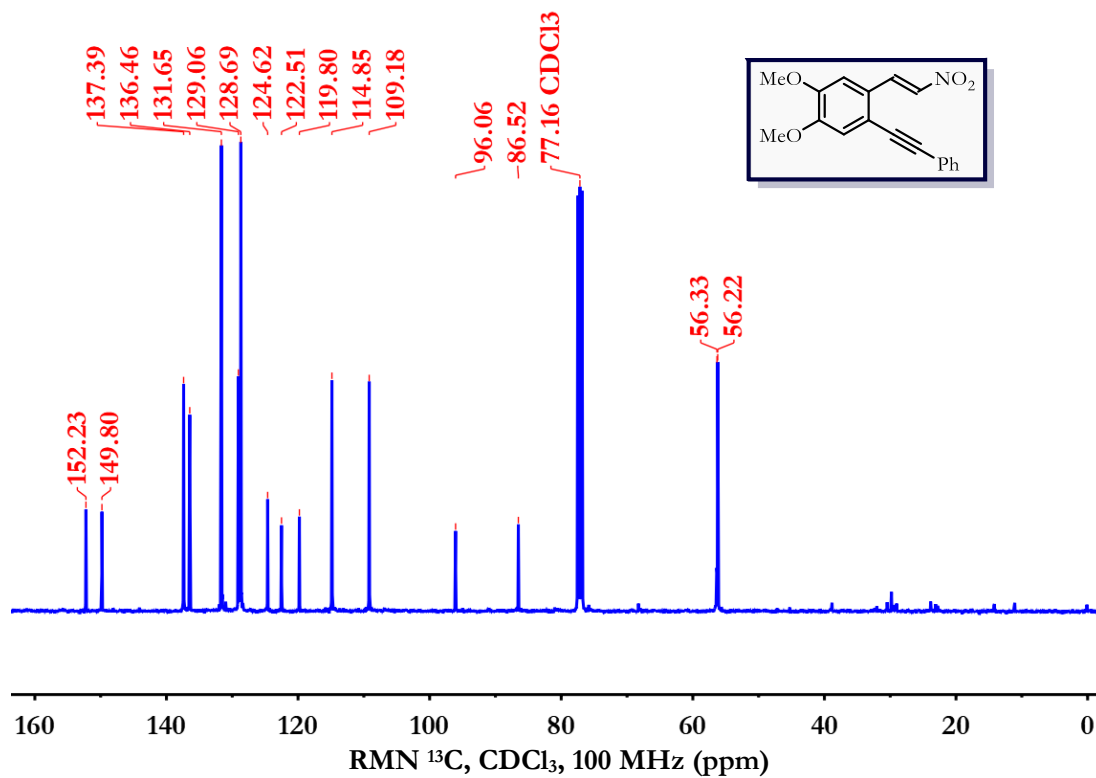
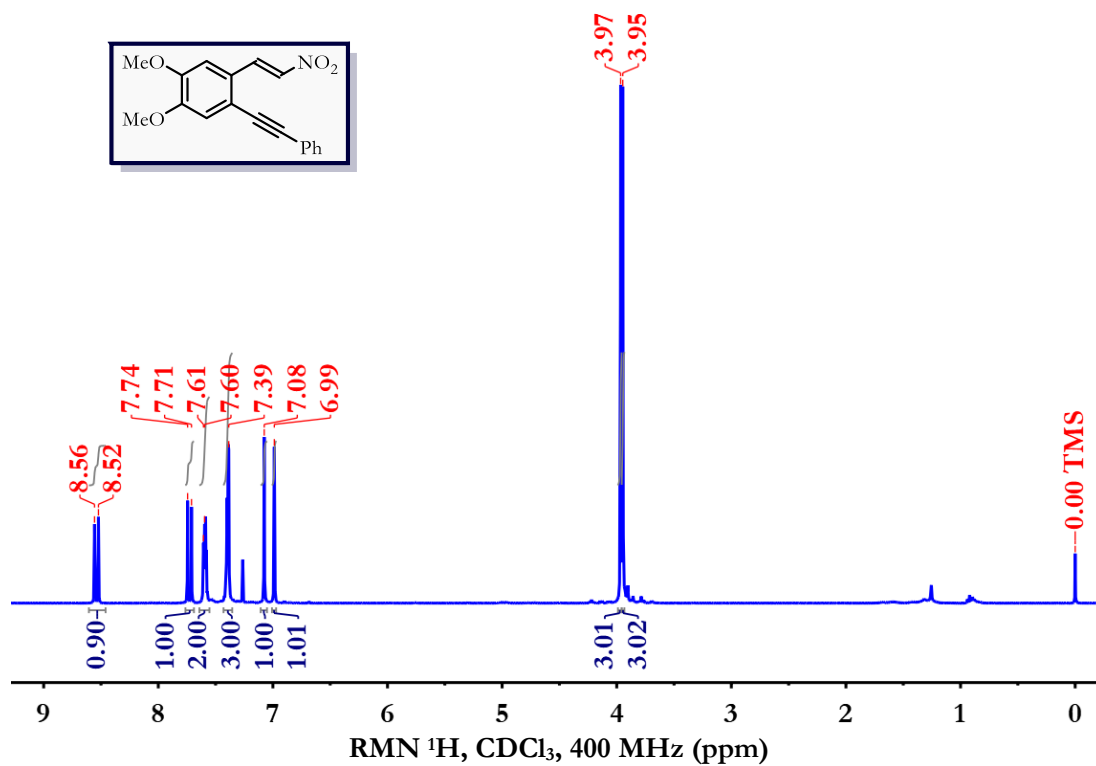
(*E*)-Trimetil((2-(2-nitrovinil)fenil)etnil)silano (**262b**)



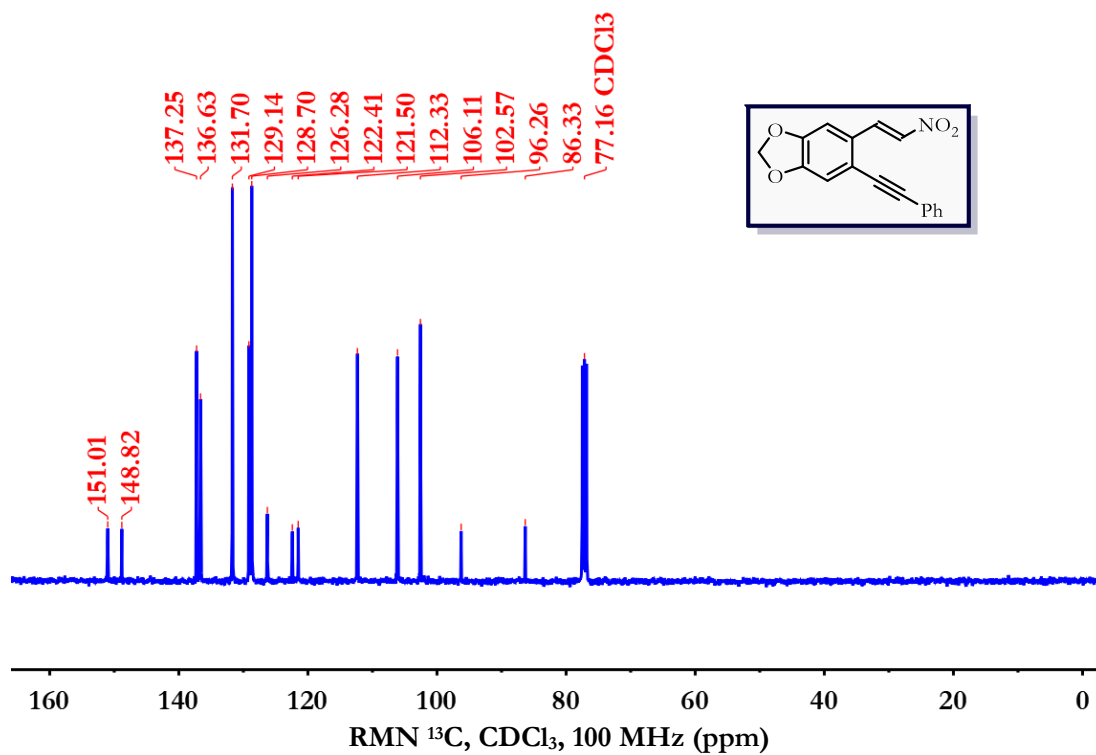
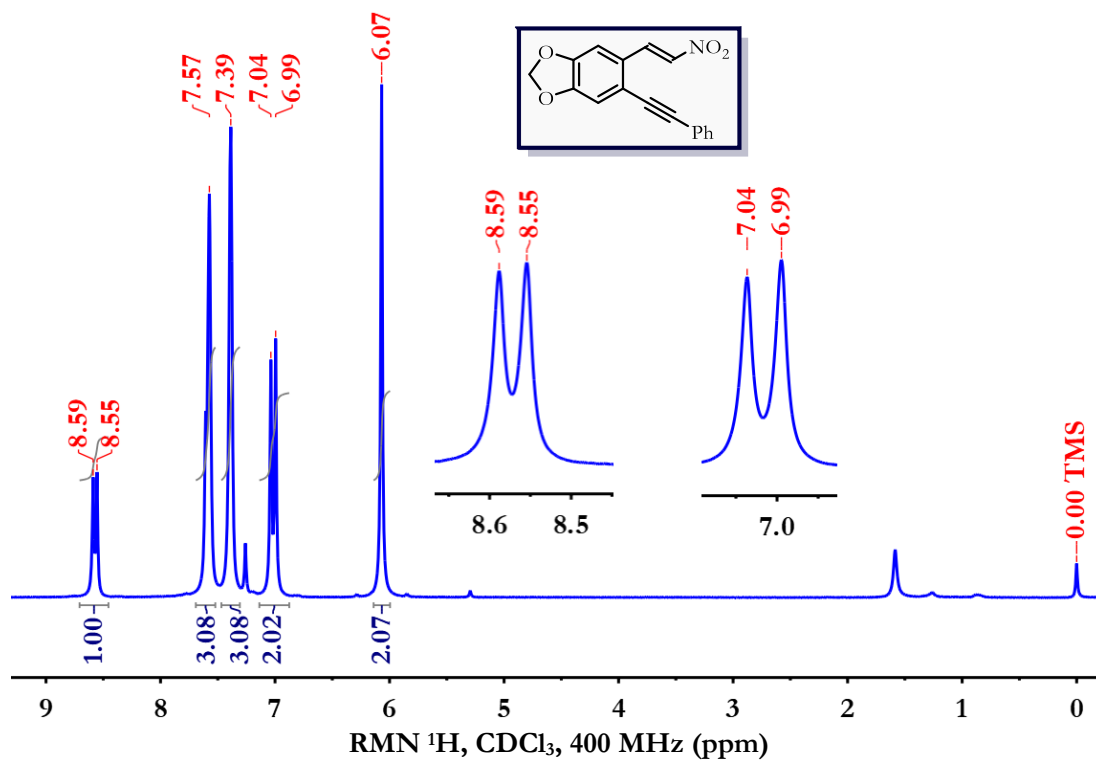


(E)-4-Fluor-2-(2-nitrovinil)-1-(feniletinil)benceno (262c)

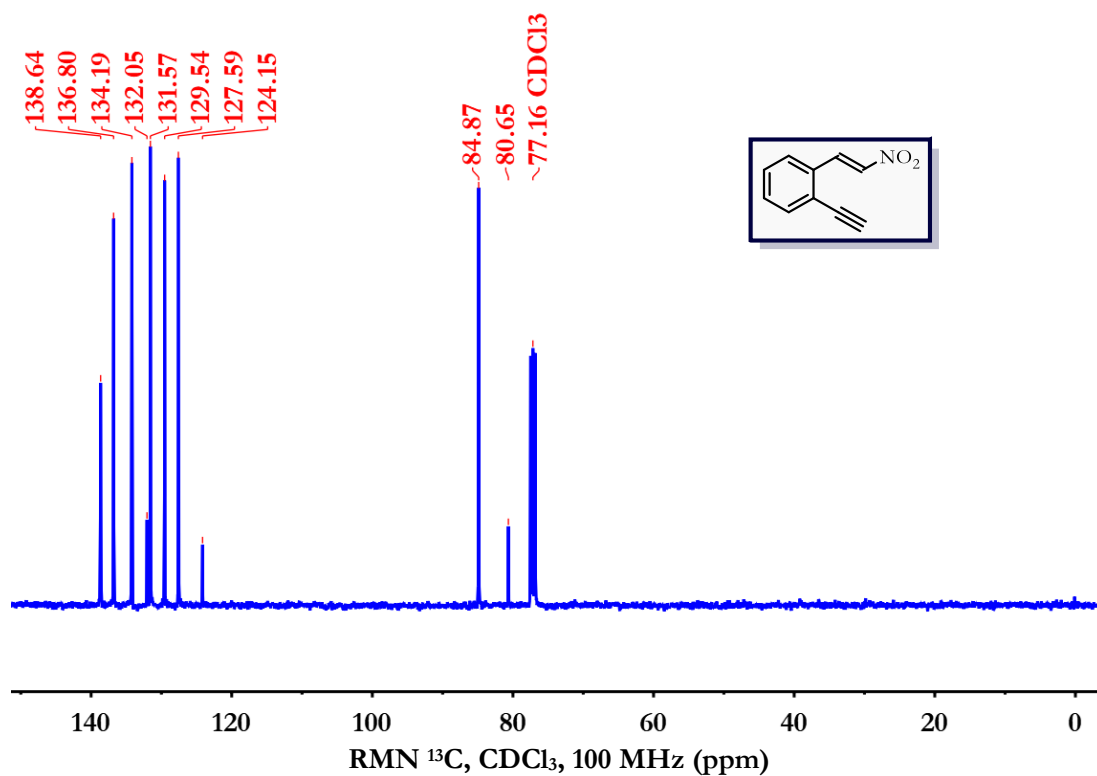
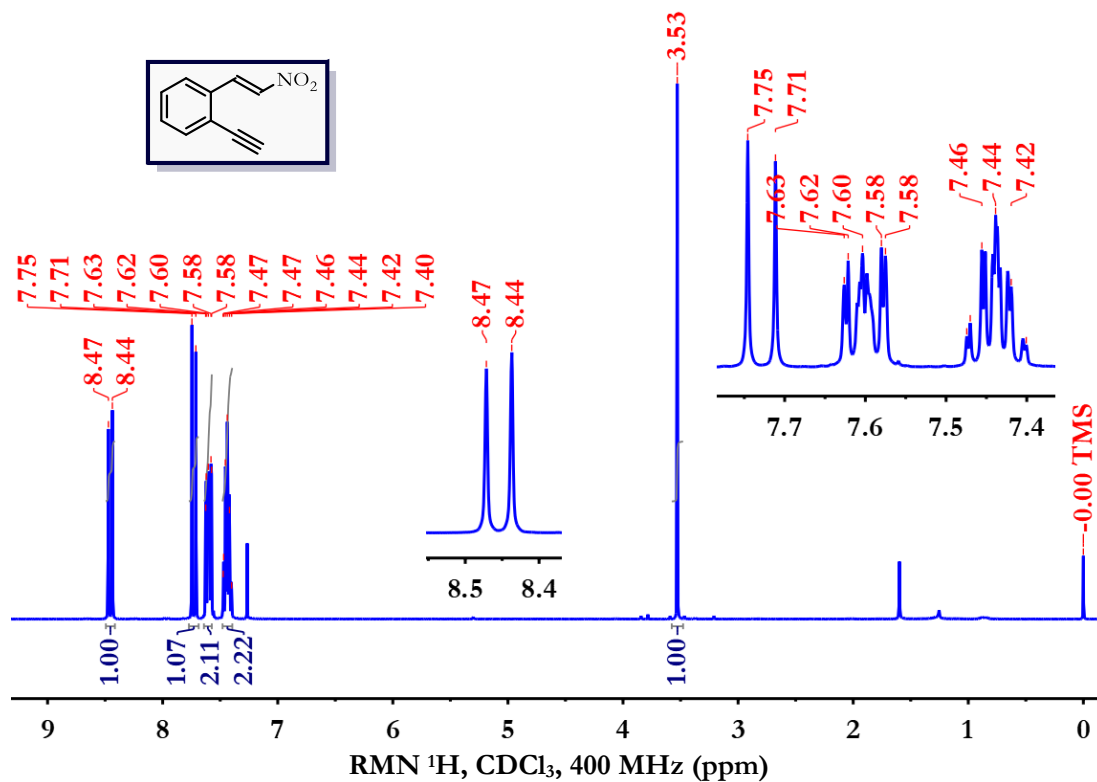


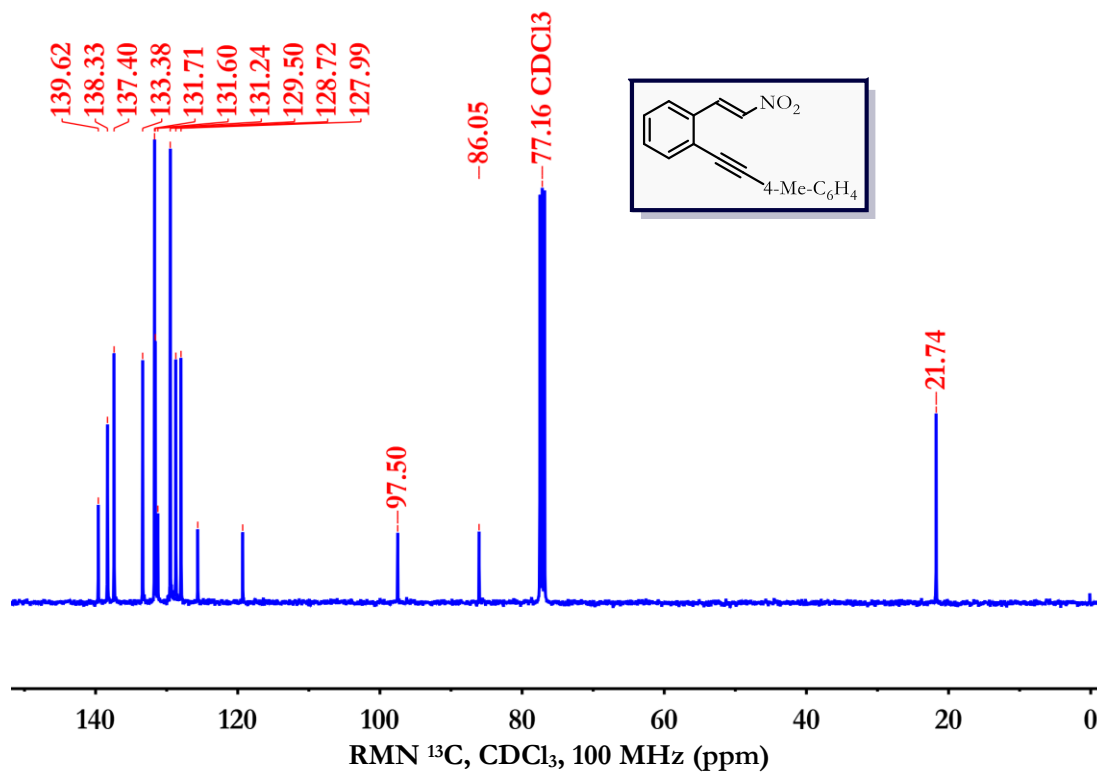
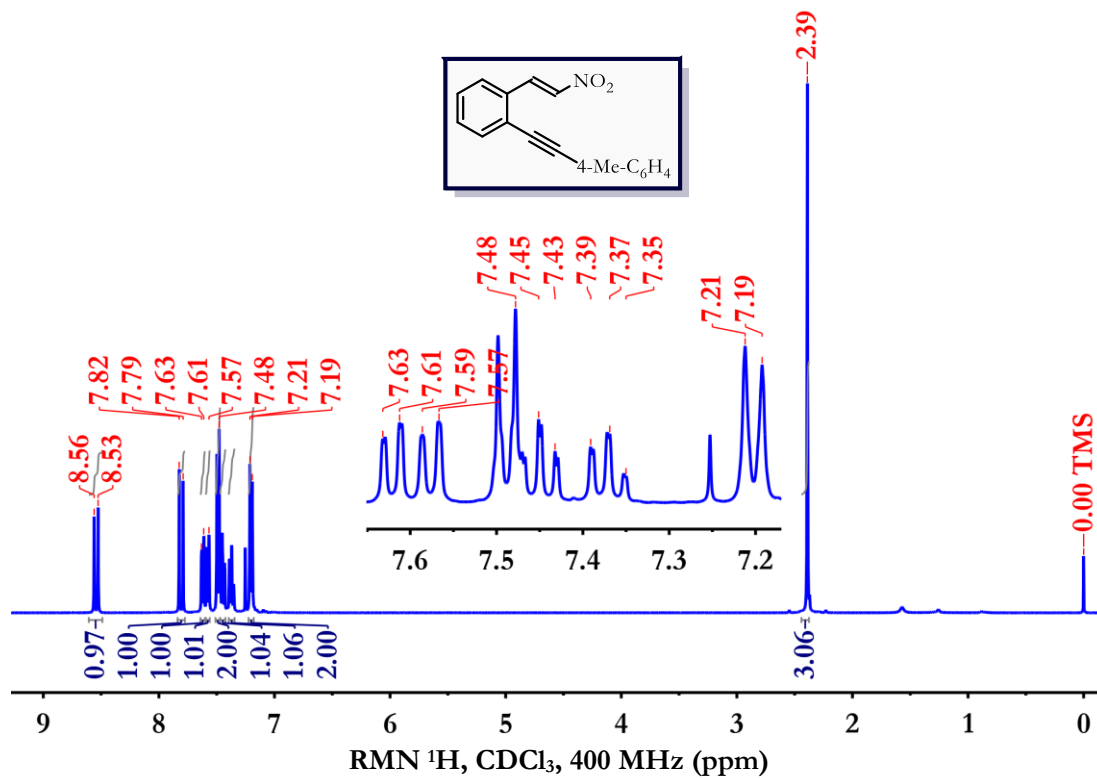
*(E)*-1,2-Dimetoxi-4-(2-nitrovinil)-5-(feniletinil)benceno (**262d**)

(*E*)-5-(2-Nitrovinil)-6-(feniletinil)benzo[*d*][1,3]dioxol (**262e**)

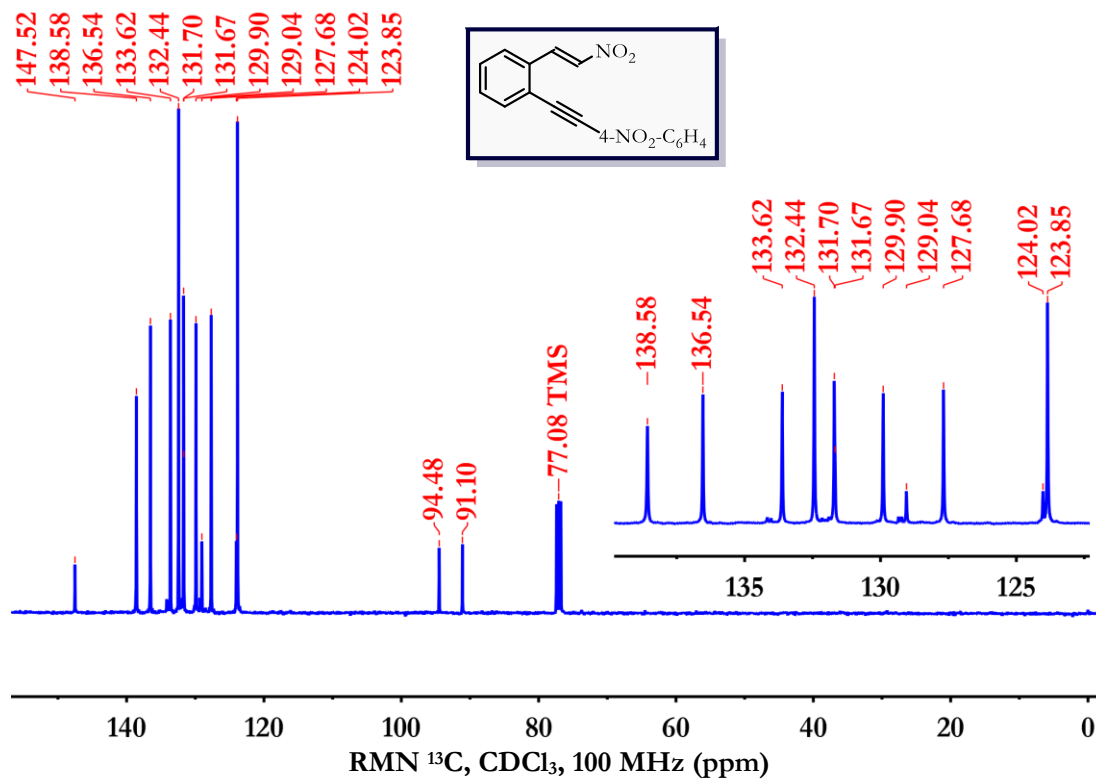
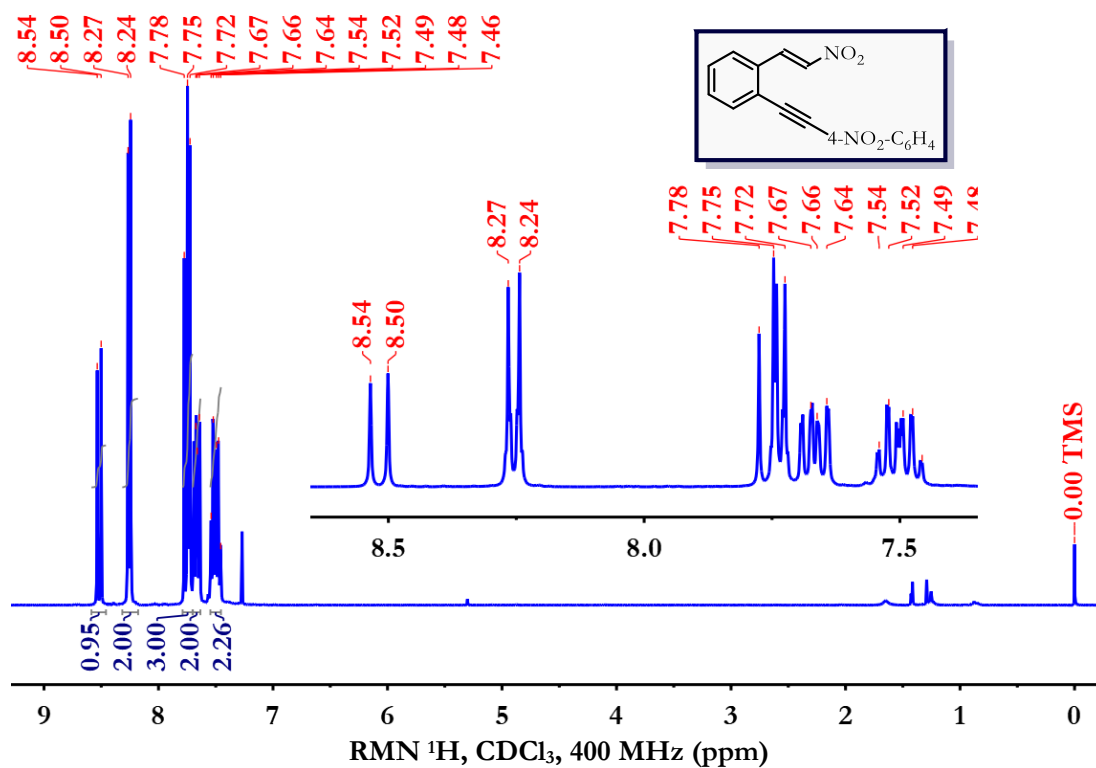


(E)-1-Etínil-2-(2-nitrovinil)benzeno (262f)

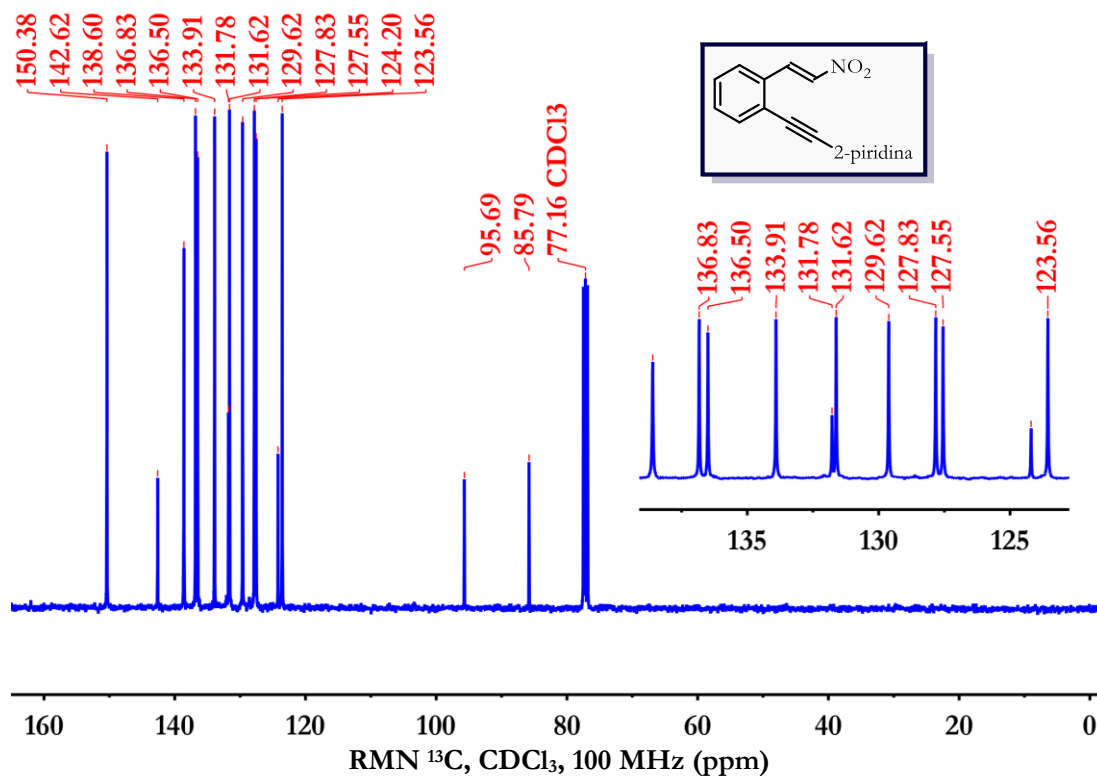
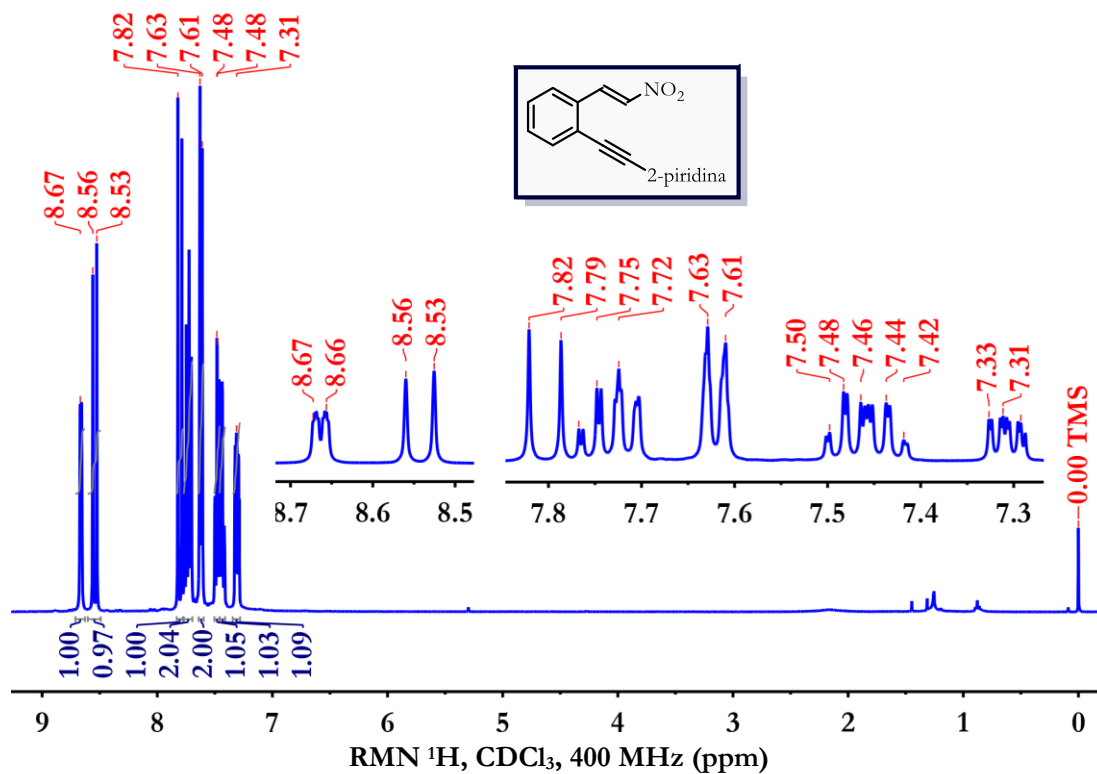


*(E)*-1-(2-Nitrovinil)-2-(*p*-toliletinil)benceno (262g)

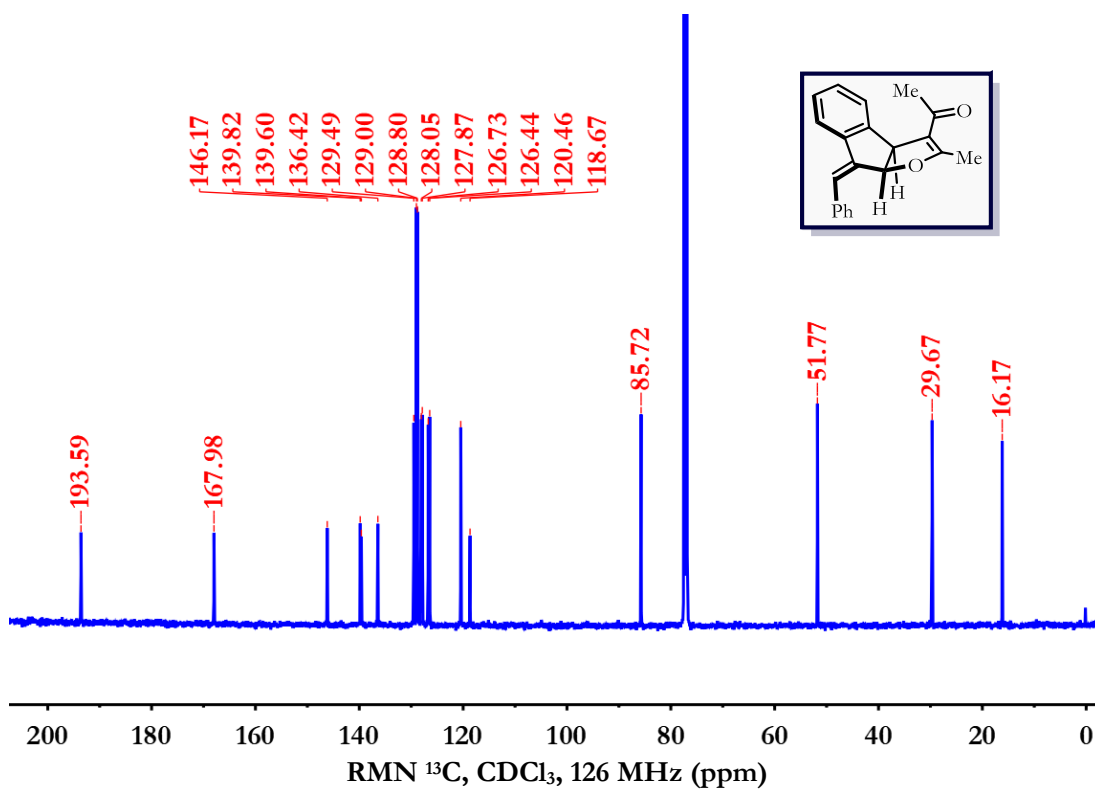
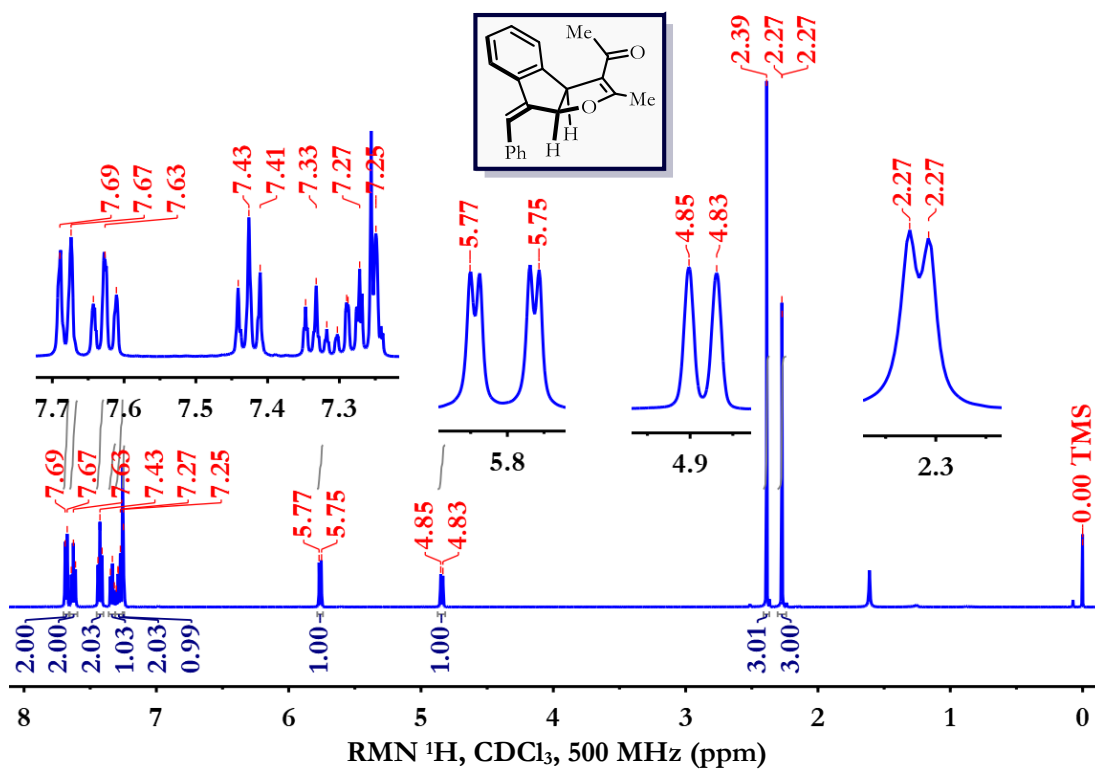
(E)-1-((4-Nitrofenil)etnil)-2-(2-nitrovinil)benceno (262i)



(E)-2-((2-(2-Nitrovinil)fenil)etnil)piridina (262j)

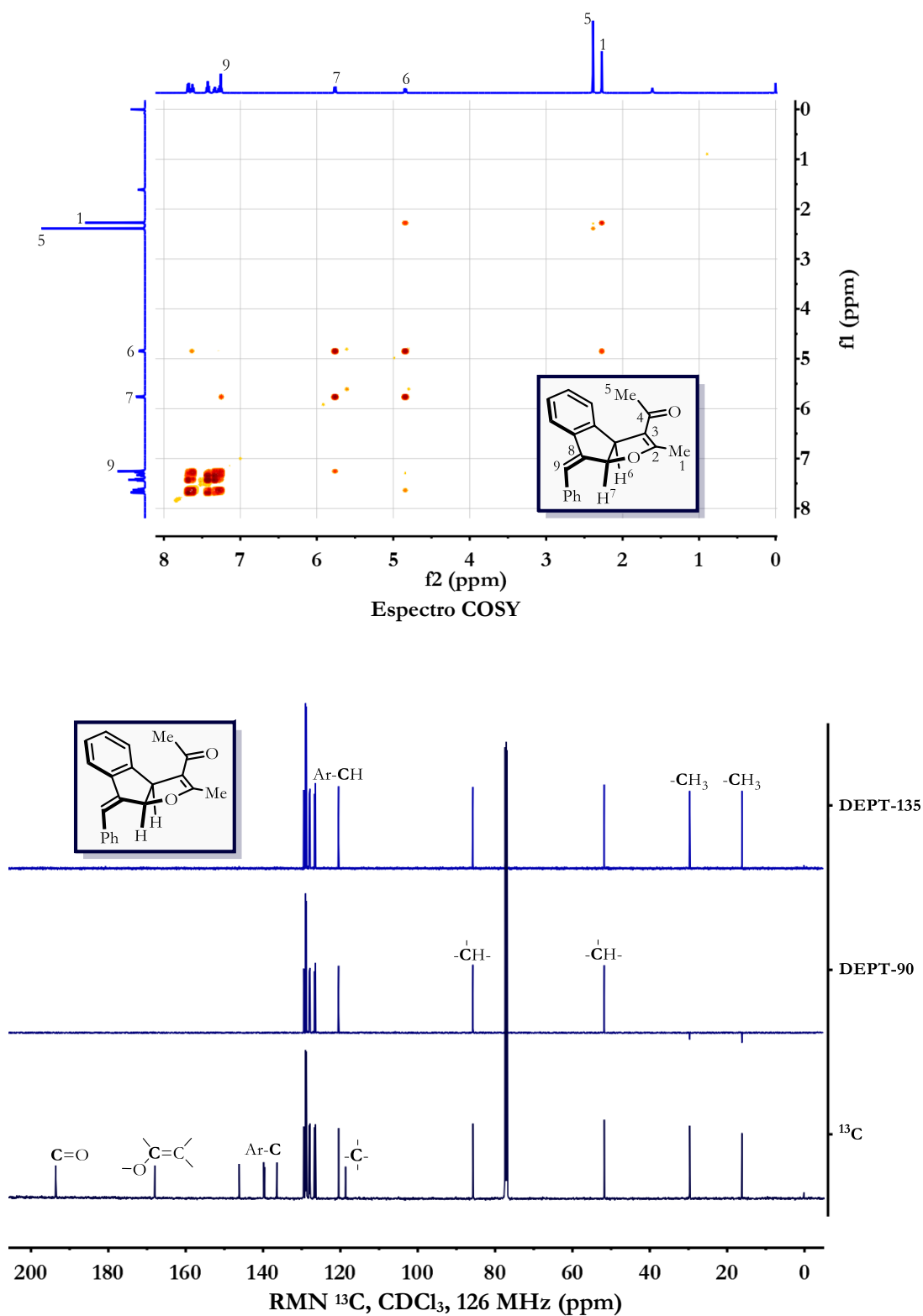


(Z)-1-(8-Benziliden-2-metil-3a,8a-dihidro-8H-indeno[2,1-b]furan-3-il)etan-1-ona (266a)

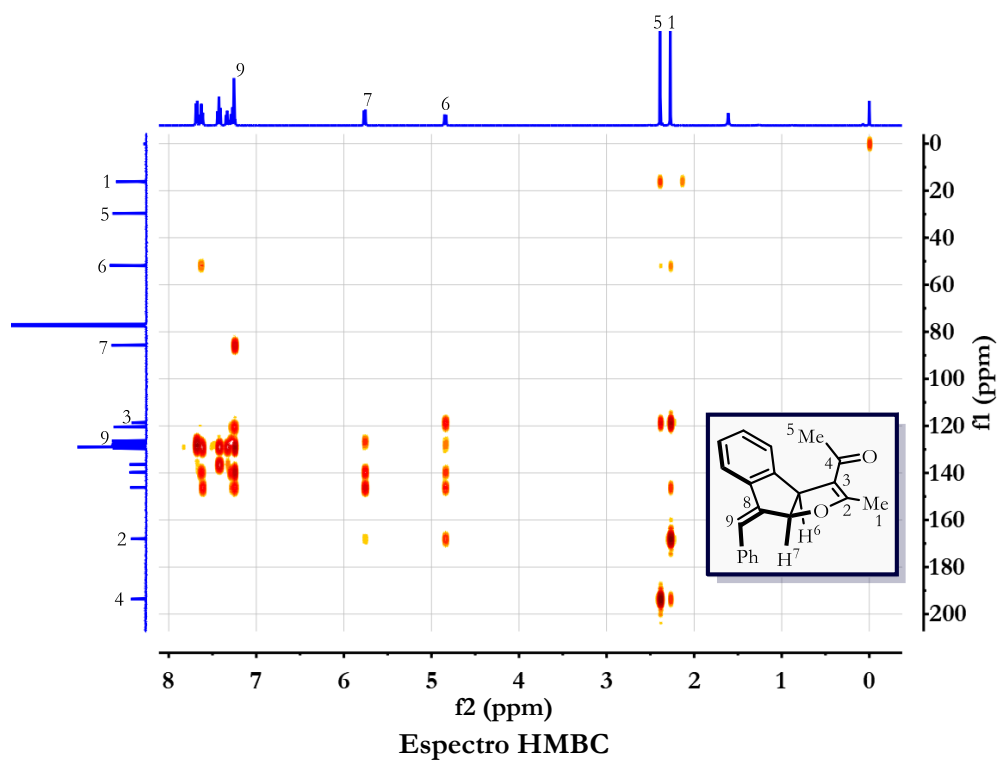
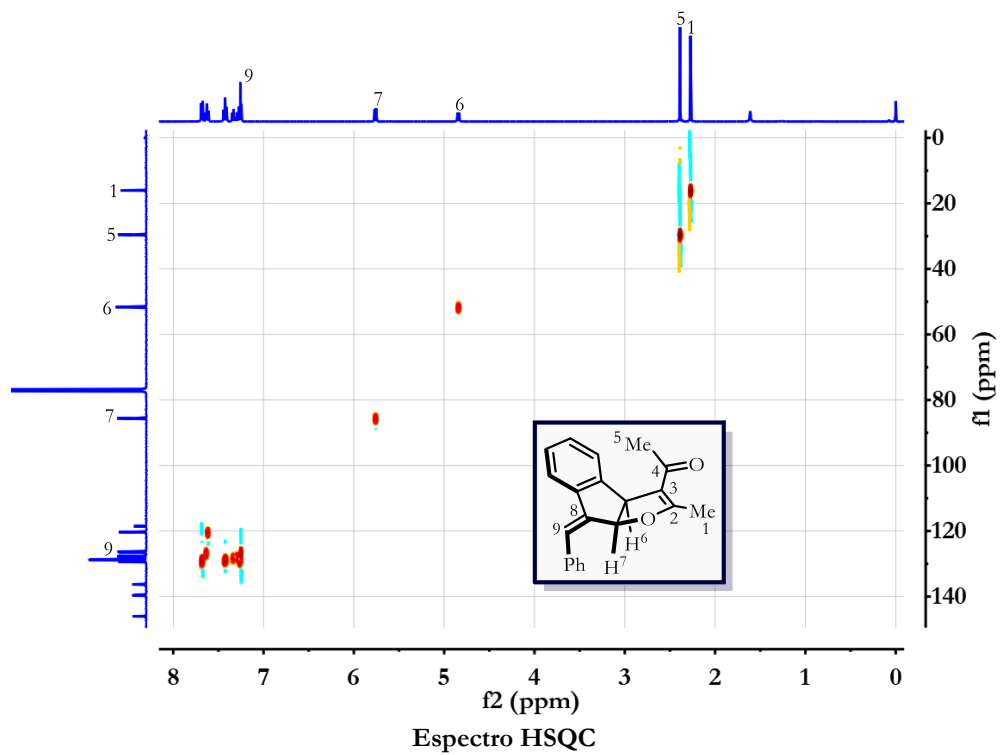




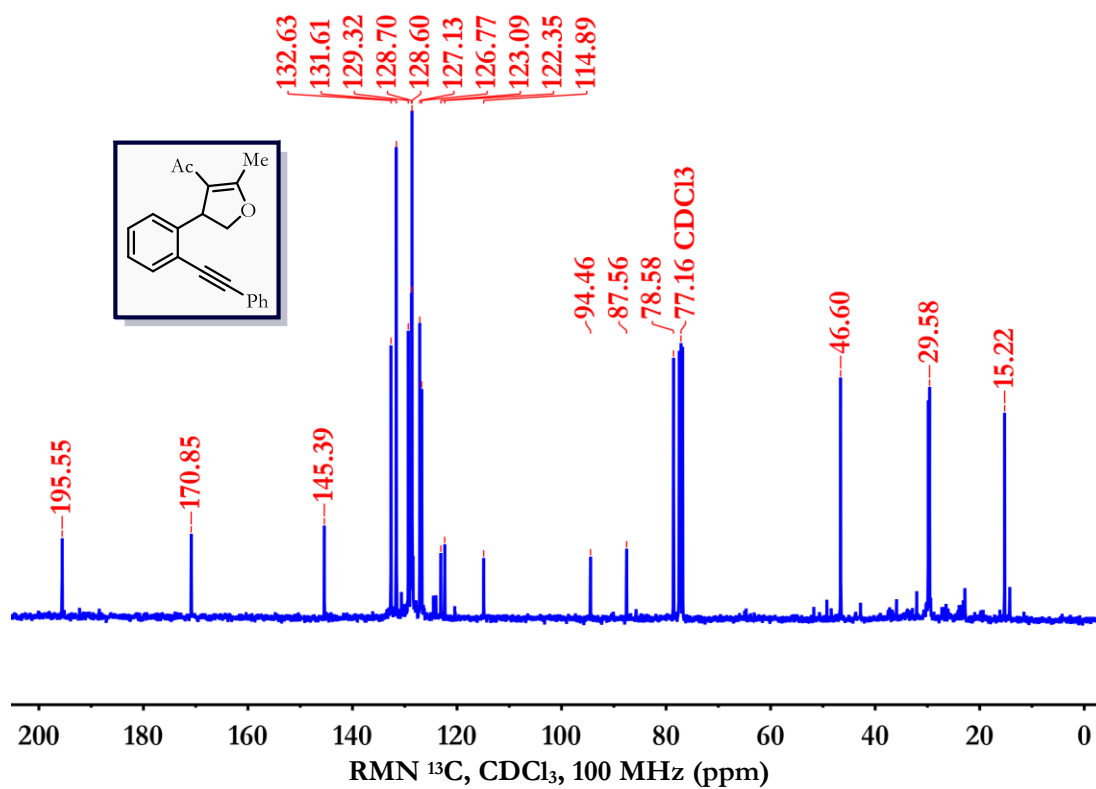
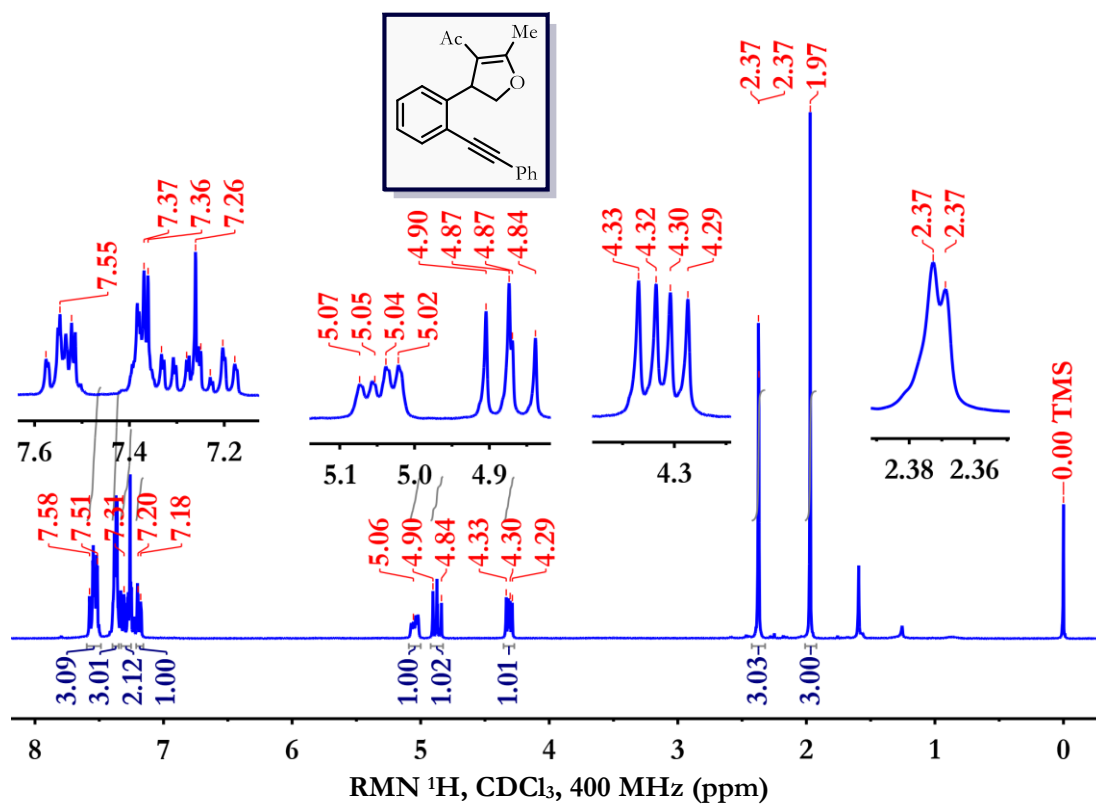
(Z)-1-(8-Benziliden-2-metil-3a,8a-dihidro-8H-indeno[2,1-b]furan-3-il)etan-1-ona (266a)



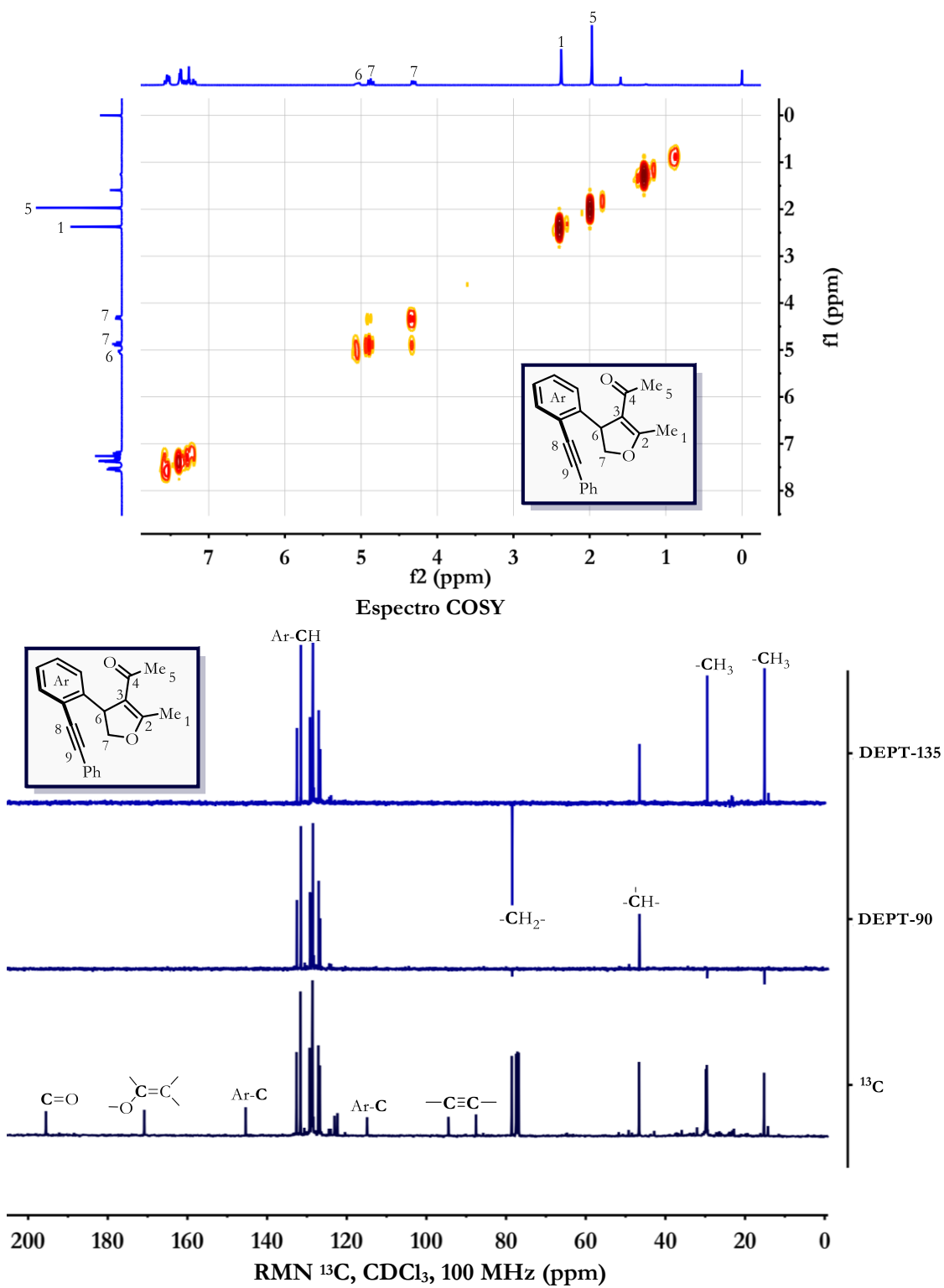
(Z)-1-(8-Benziliden-2-metil-3a,8a-dihidro-8H-indeno[2,1-b]furan-3-il)etan-1-ona (266a)



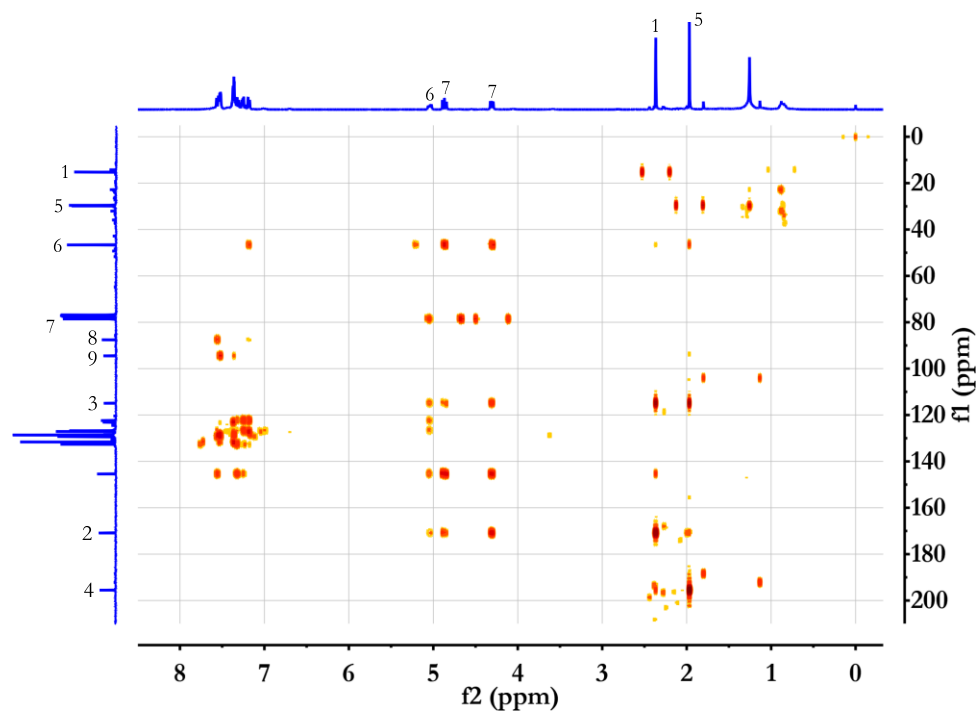
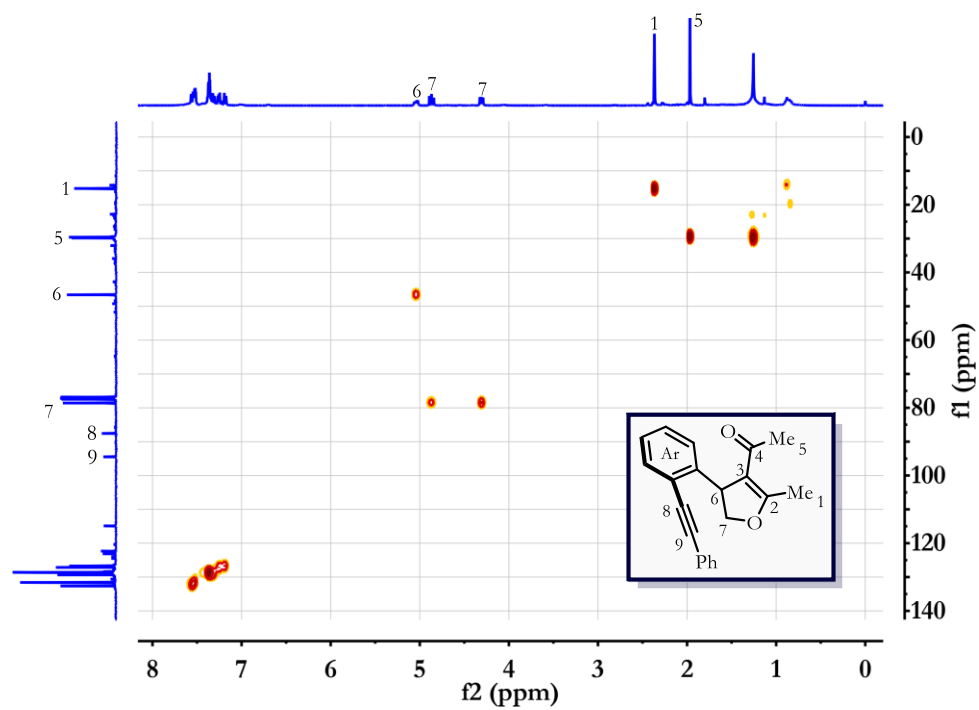
1-(2-Metil-4-(2-(feniletinil)fenil)-4,5-dihidrofuran-3-il)etan-1-ona (267a)



1-(2-Metil-4-(2-(feniletinil)fenil)-4,5-dihidrofuran-3-il)etan-1-ona (267a)

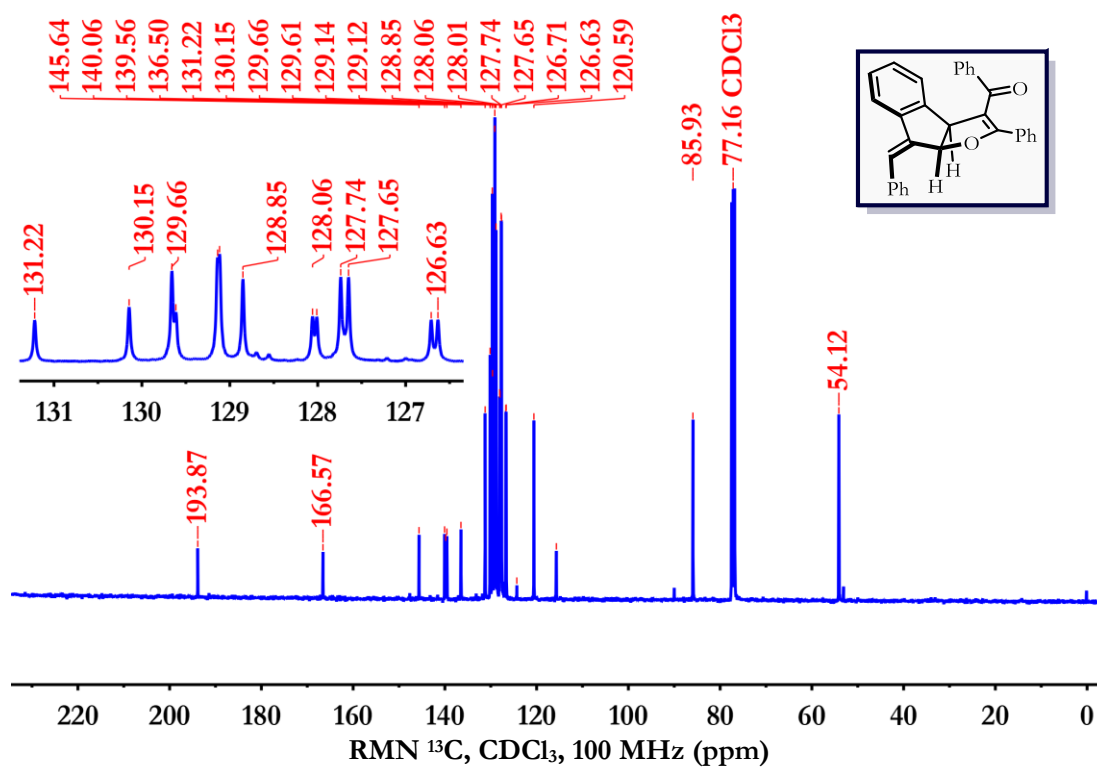
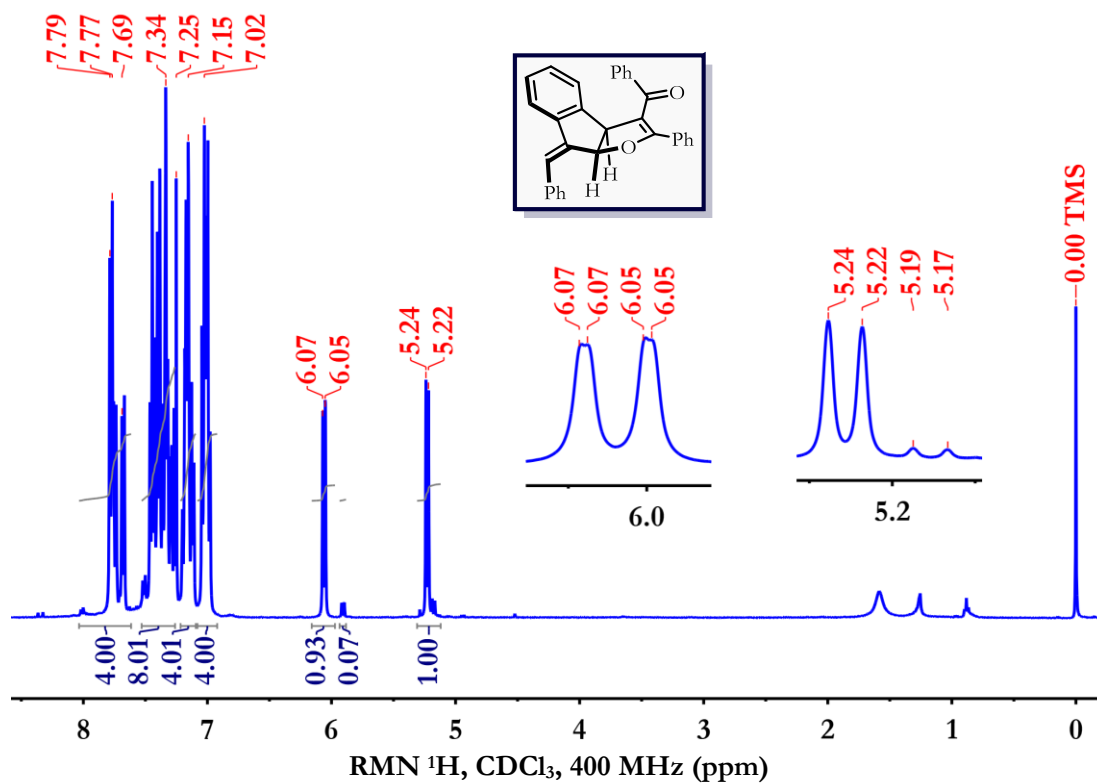


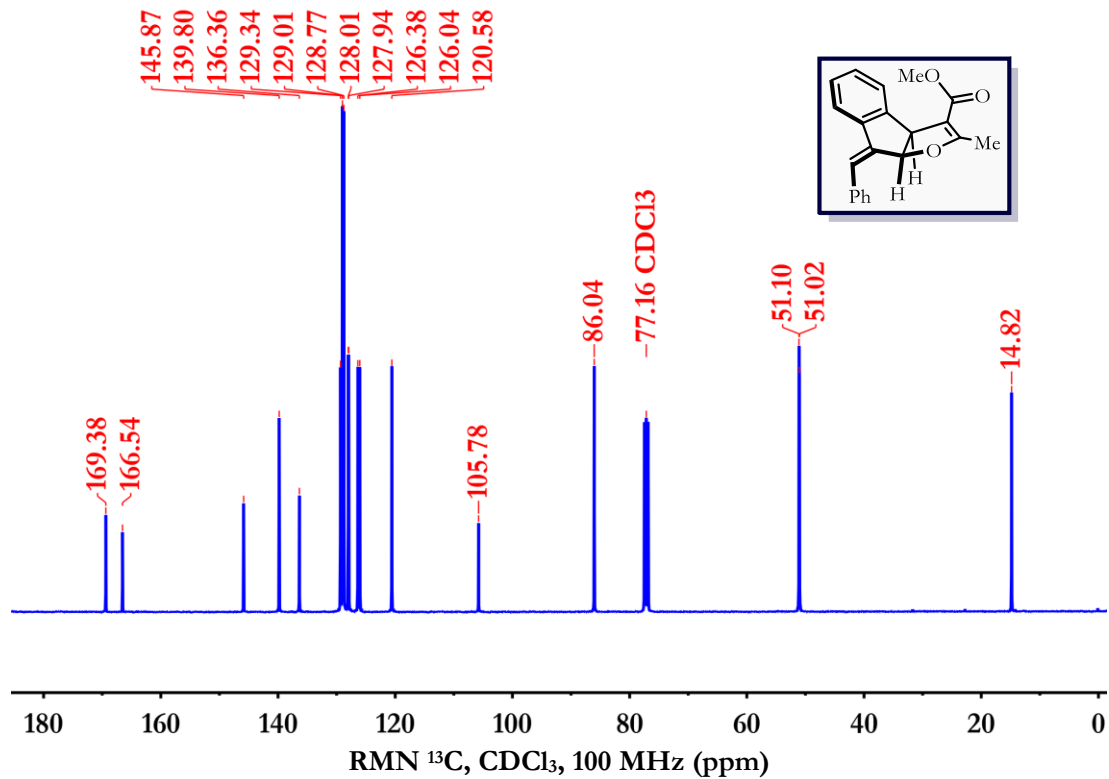
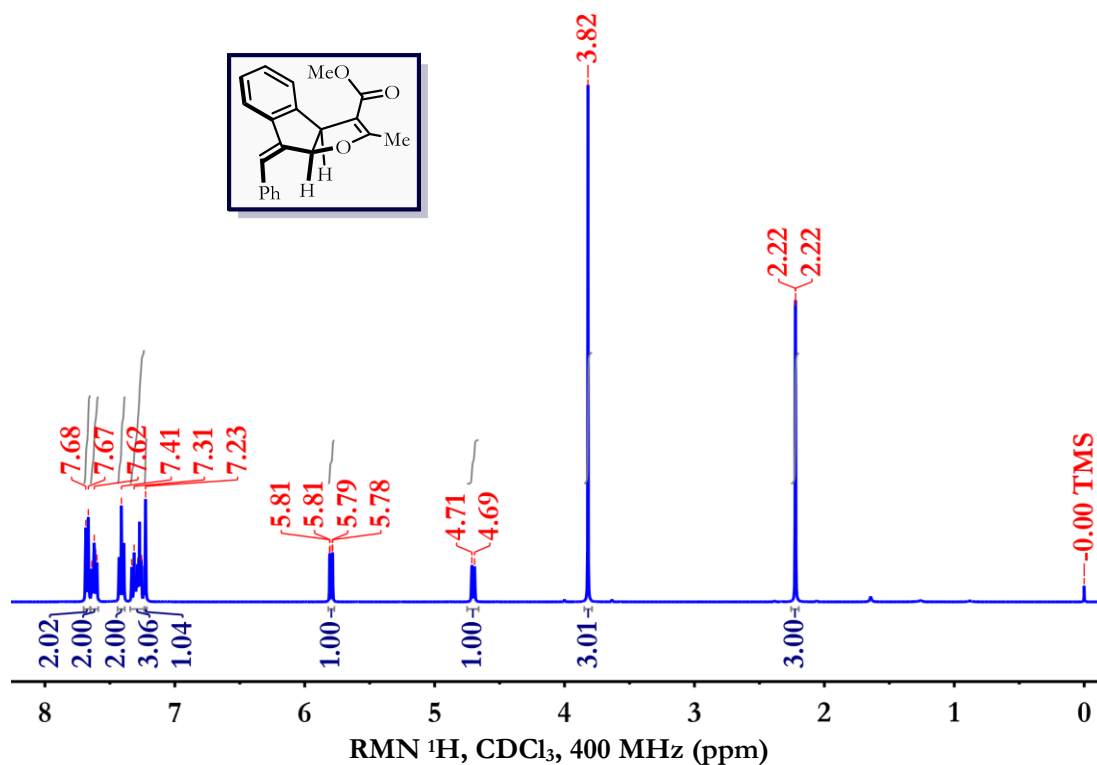
1-(2-Metil-4-(2-(feniletinil)fenil)-4,5-dihidrofuran-3-il)etan-1-ona (267a)

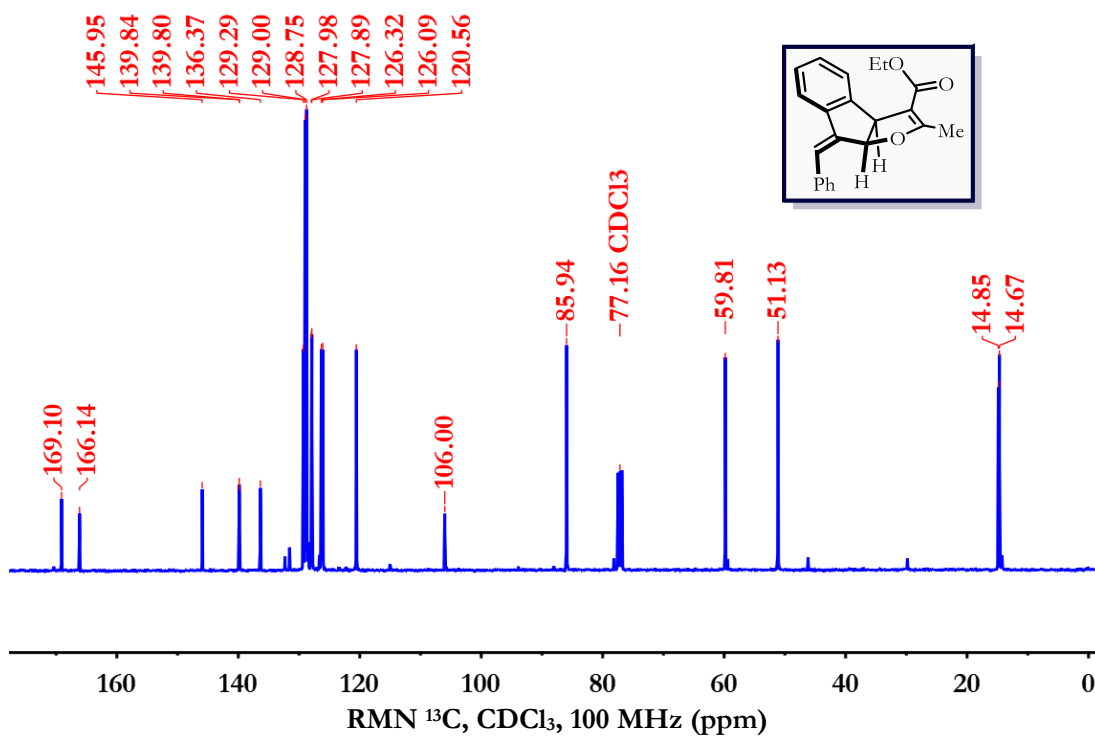
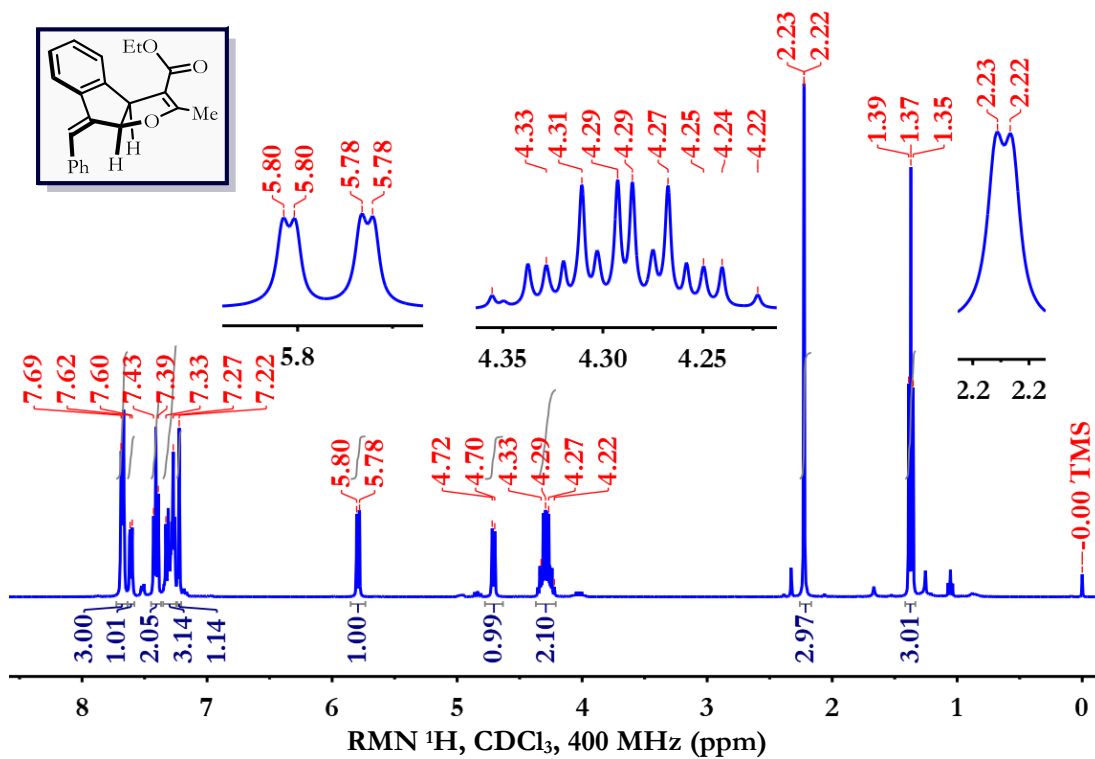


(Z)-(8-Benciliden-2-fenil-3a,8a-dihidro-8H-indeno[2,1-b]furan-3-il)(fenil)metanona (**266b**)

Mezcla de isómeros (93:7 Z/E)

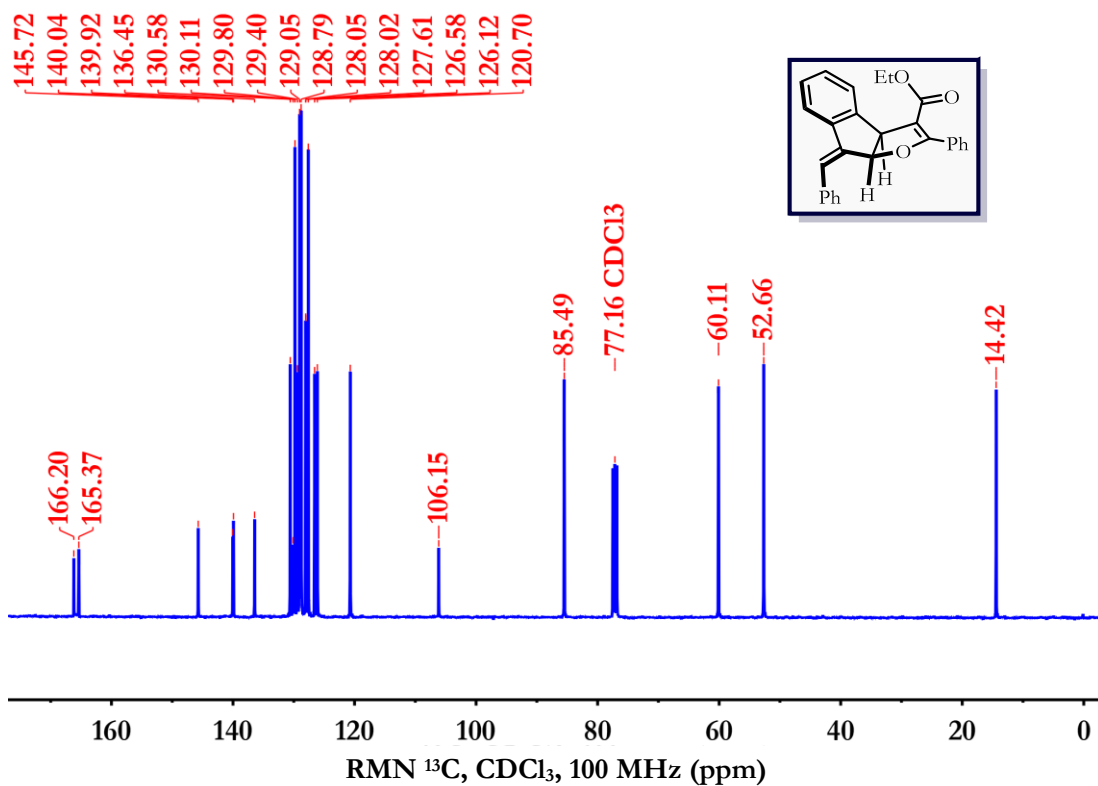
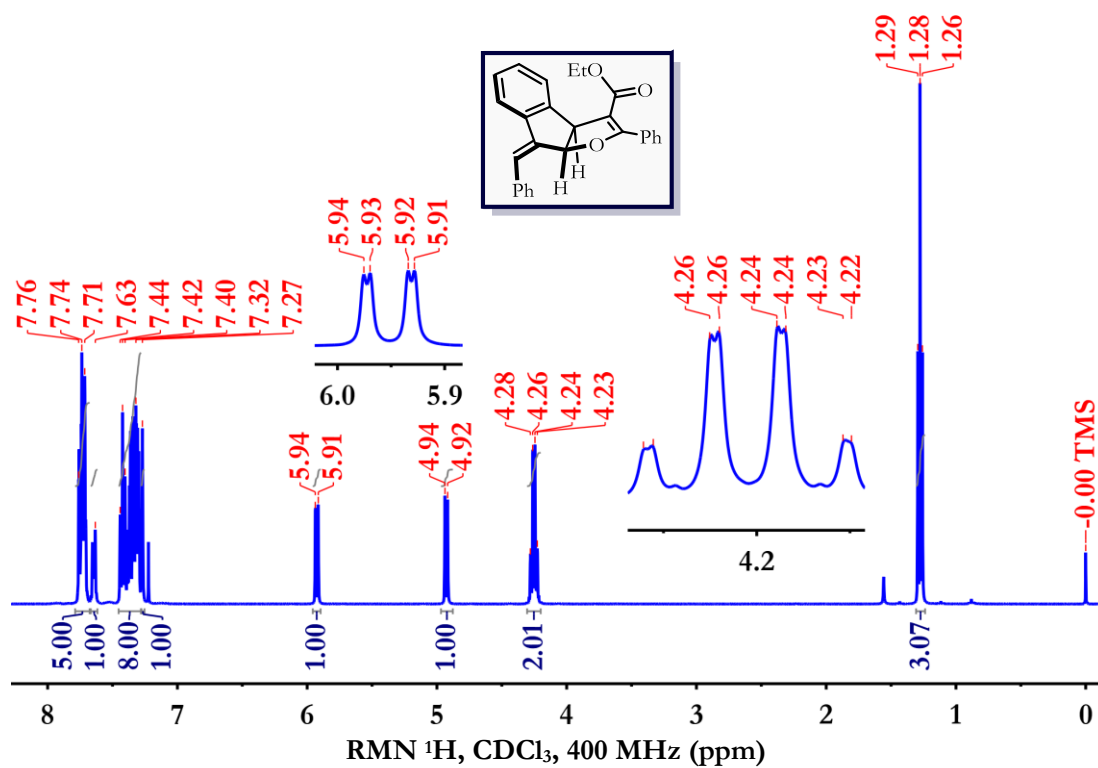


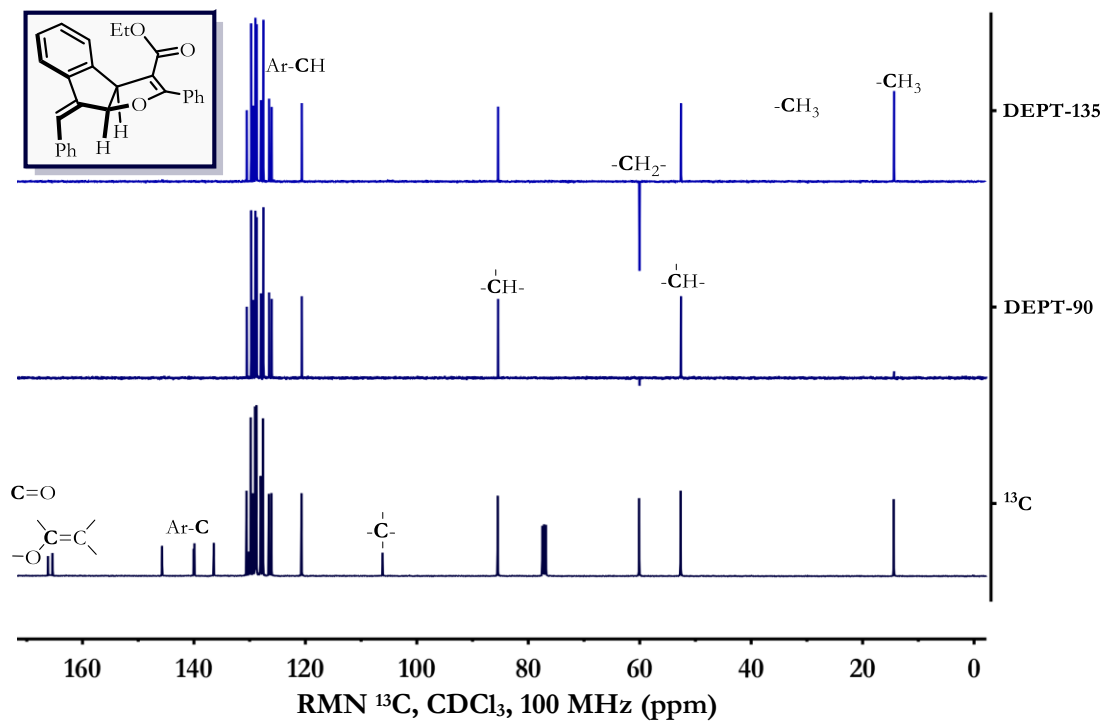
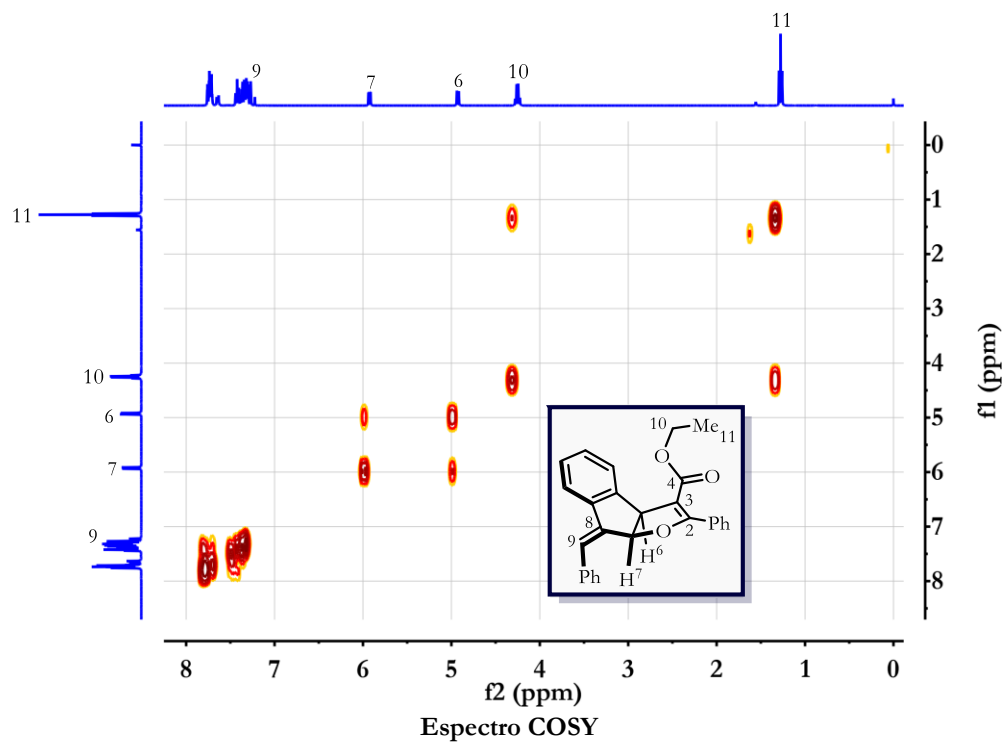
(Z)-8-Benciliden-2-metil-3a,8a-dihidro-8H-indeno[2,1-b]furan-3-carboxilato de metilo (**266c**)

(Z)-8-Benciliden-2-metil-3a,8a-dihidro-8H-indeno[2,1-b]furan-3-carboxilato de etilo (**266d**)

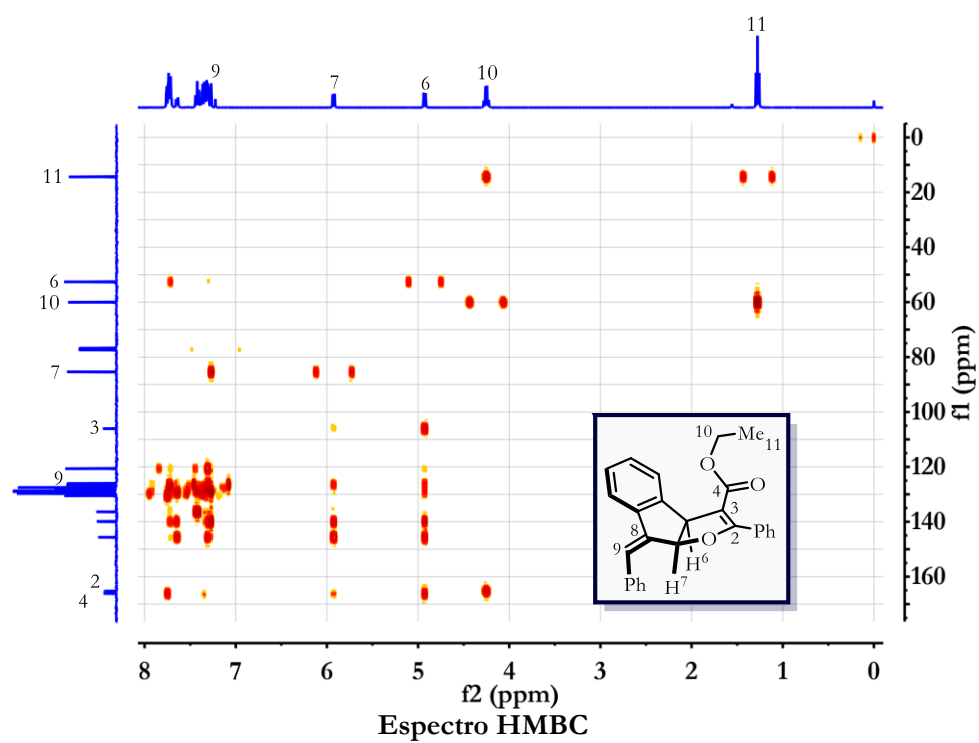
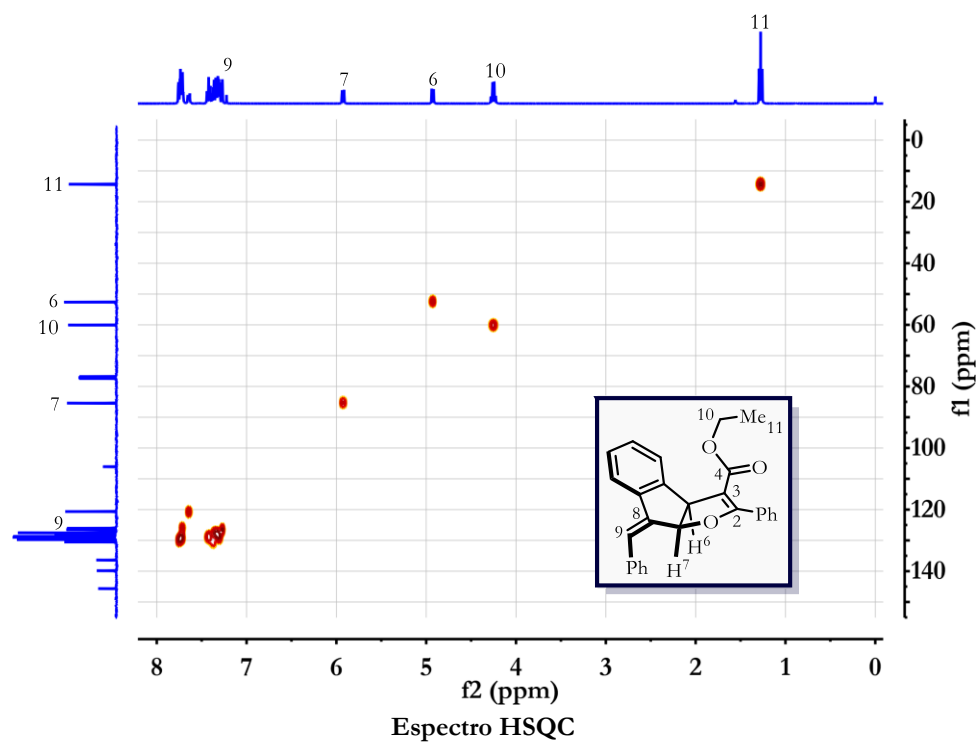


(Z)-8-Benciliden-2-fenil-3a,8a-dihidro-8H-indeno[2,1-b]furan-3-carboxilato de etilo (266e)

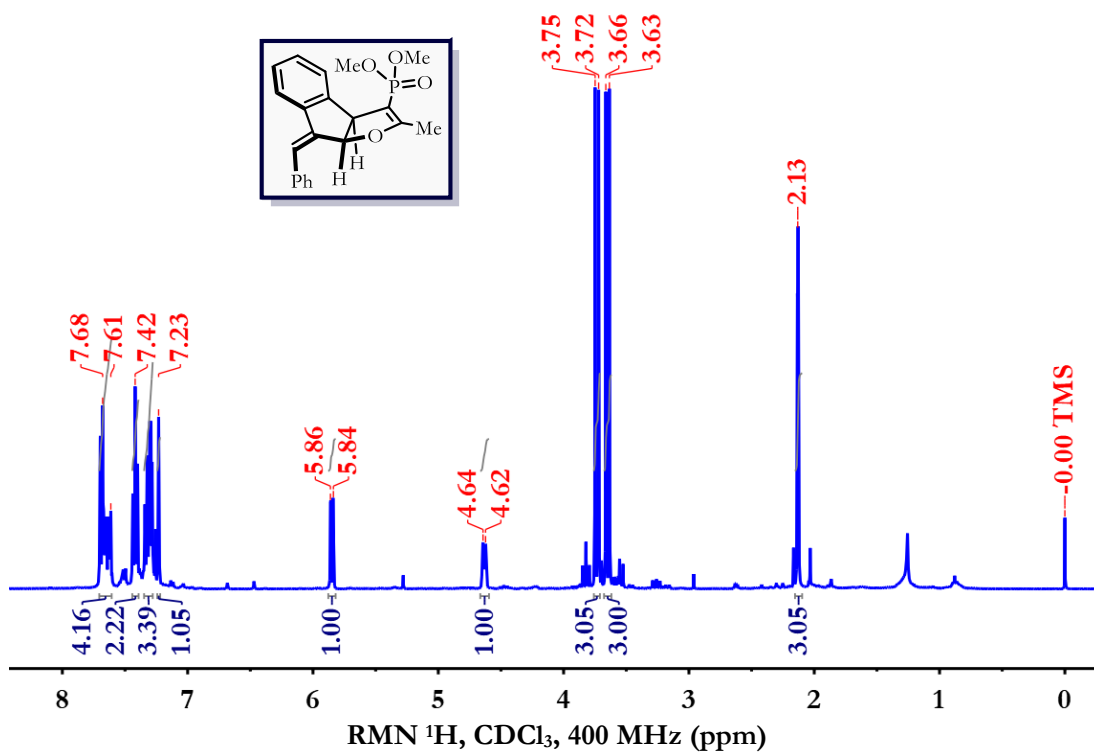


*(Z)*-8-Benciliden-2-fenil-3a,8a-dihidro-8*H*-indeno[2,1-b]furan-3-carboxilato de etilo (**266e**)

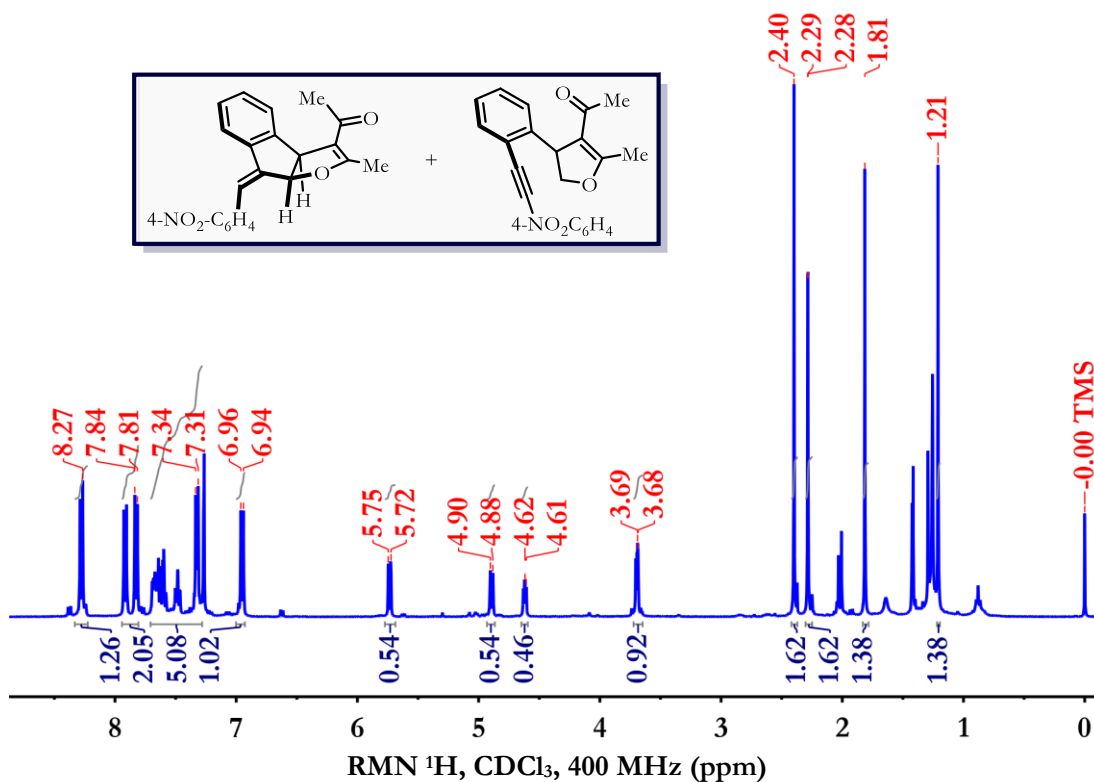
(Z)-8-Benciliden-2-fenil-3a,8a-dihidro-8H-indeno[2,1-b]furan-3-carboxilato de etilo (266e)



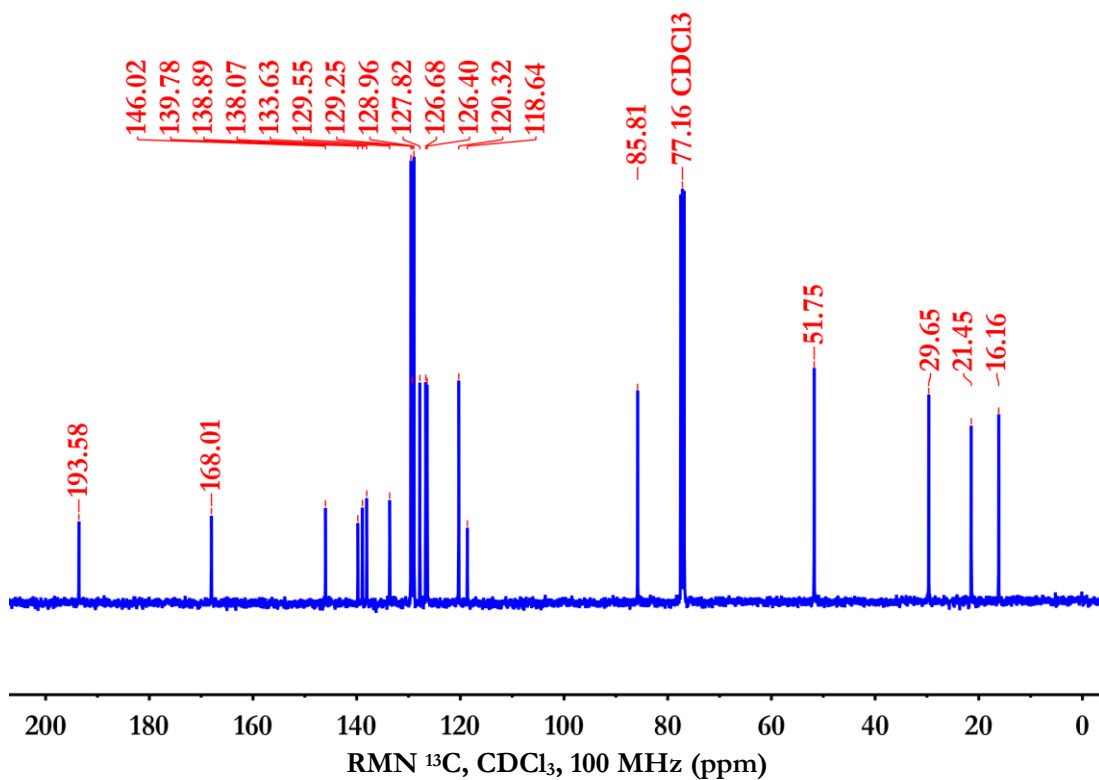
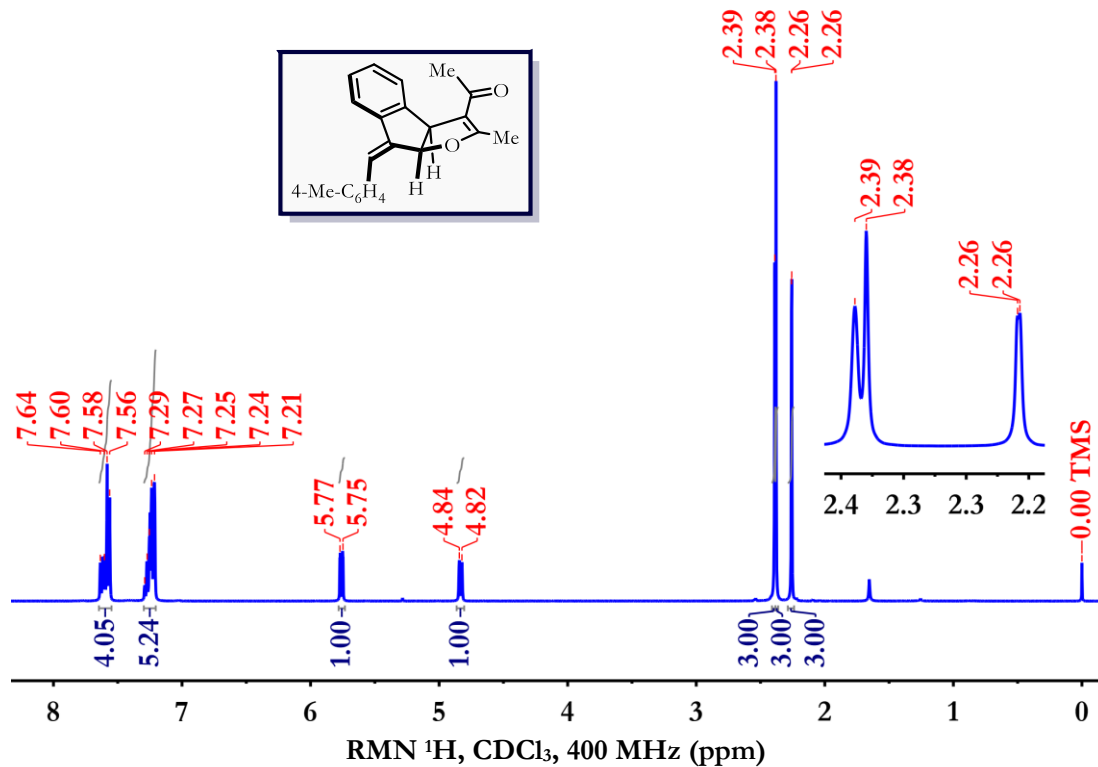
(Z)-(8-Benciliden-2-metil-3a,8a-dihidro-8H-indeno[2,1-b]furan-3-il)fosfonato de dimetilo (266h)



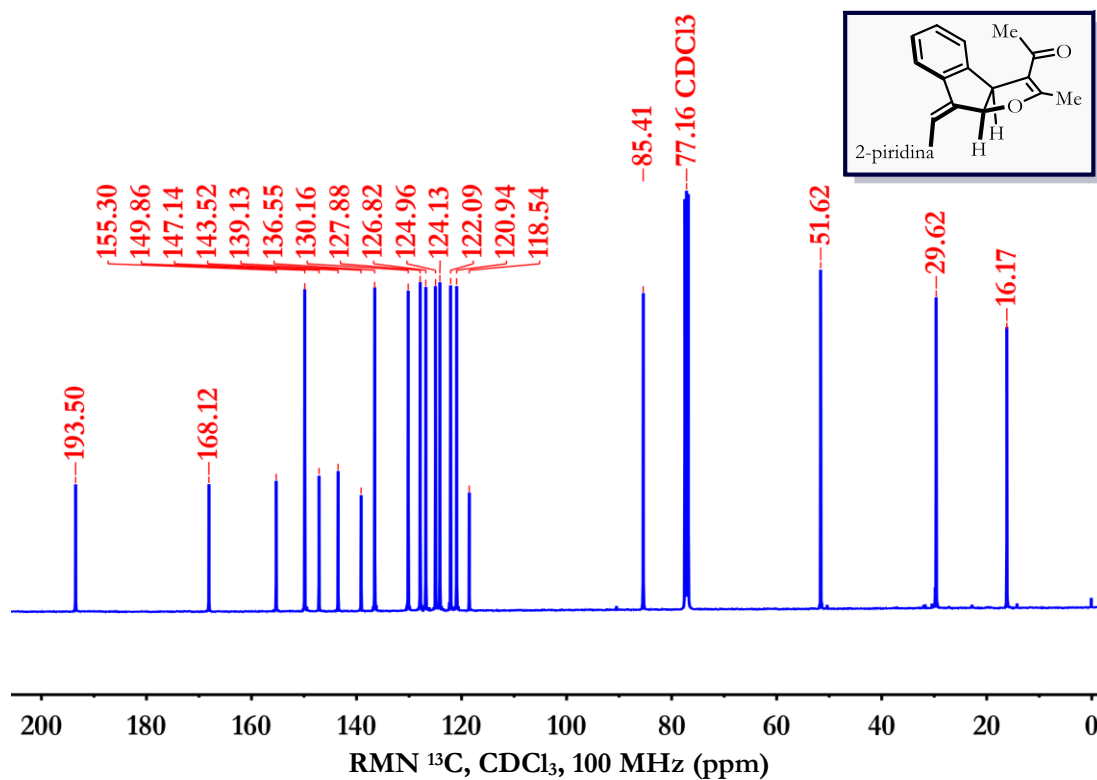
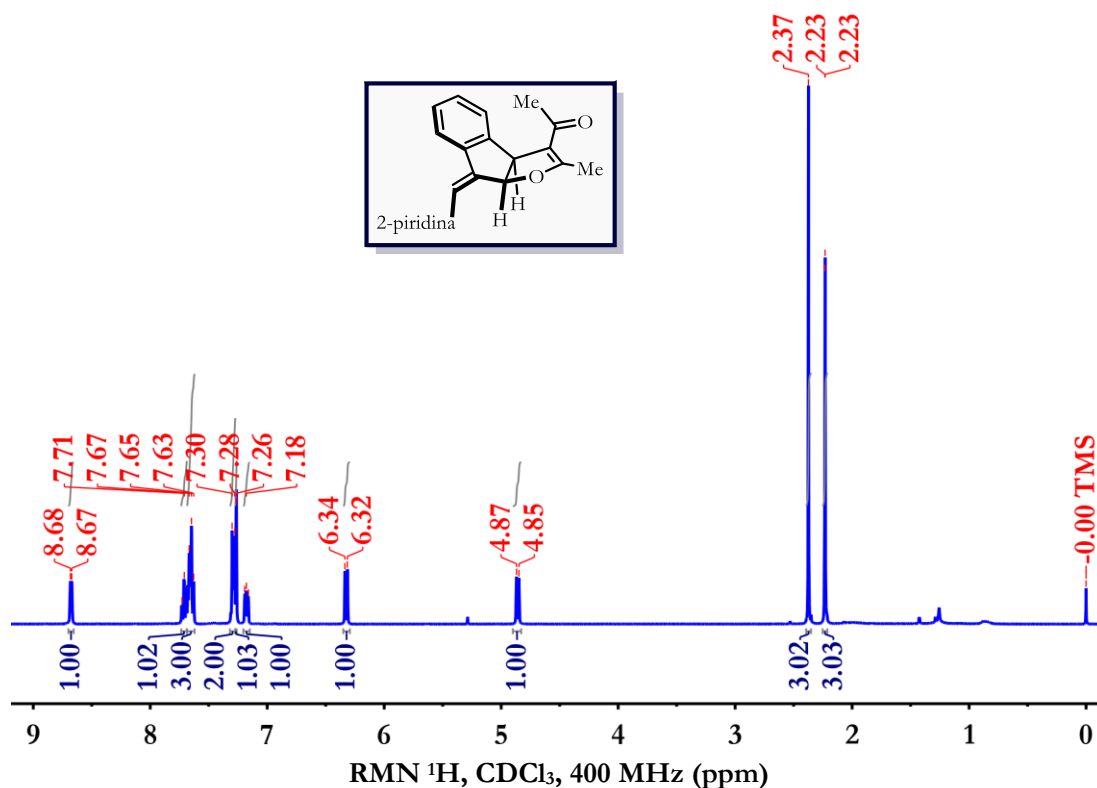
(Z)-1-(2-Metil-8-(4-nitrobenzilideno)-3a,8a-dihidro-8H-indeno[2,1-b]furan-3-il)etan-1-ona (266j)



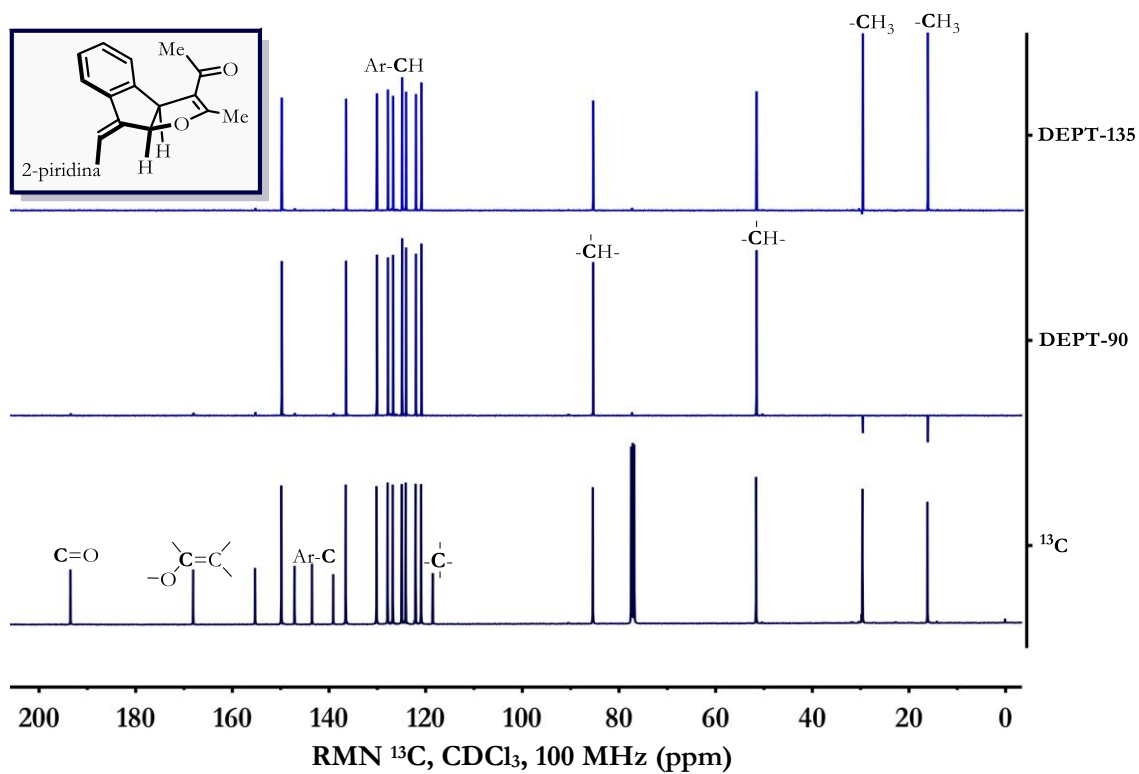
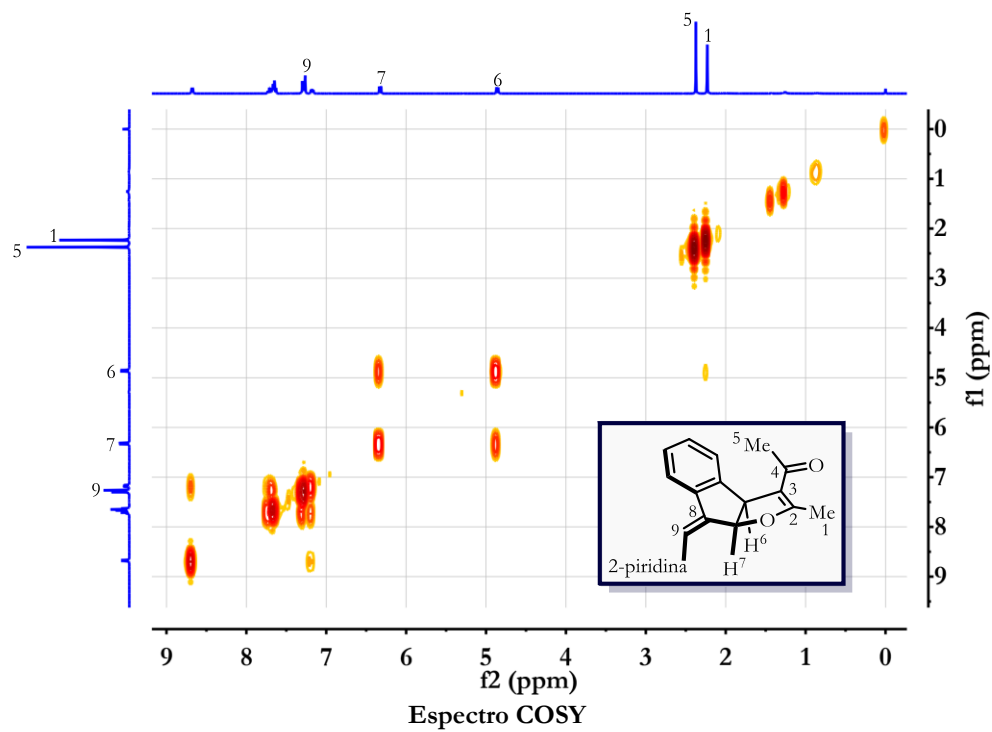
(Z)-1-(2-Metil-8-(4-metilbencilideno)-3a,8a-dihidro-8H-indeno[2,1-b]furan-3-il)etan-1-ona (266i)



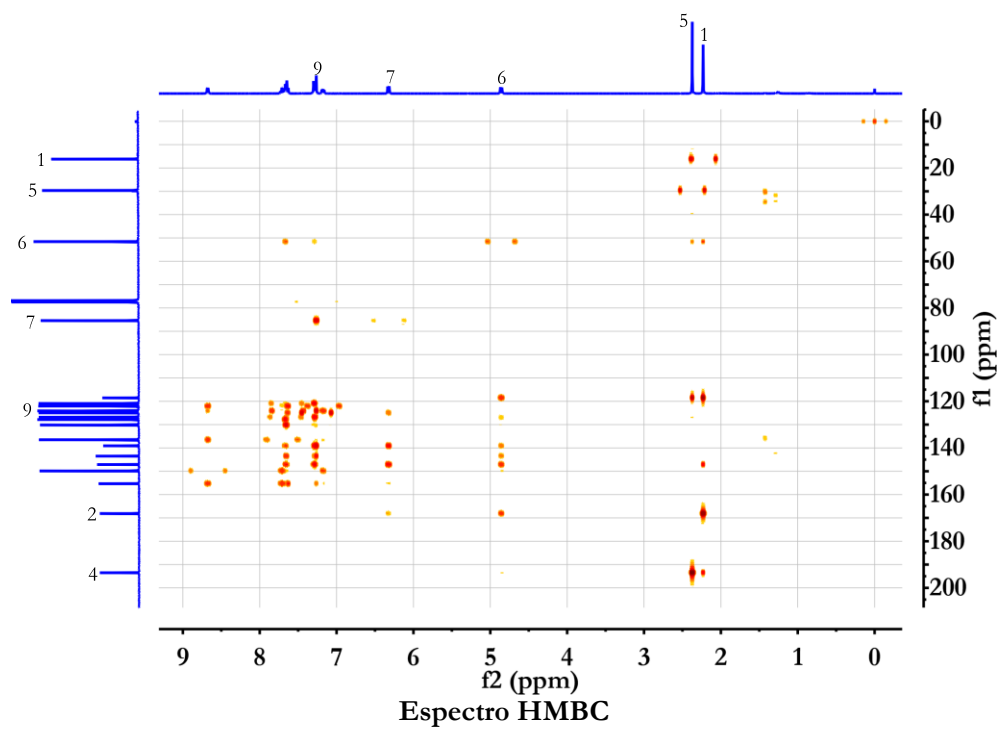
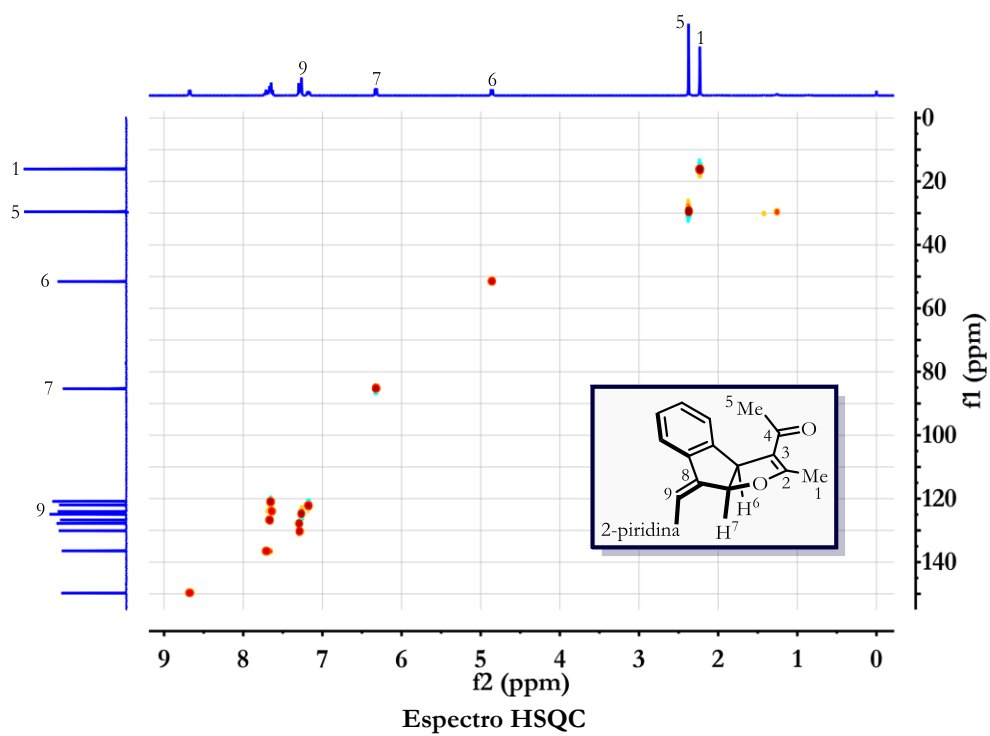
(Z)-1-(2-Metil-8-(piridin-2-ilmetilen)-3a,8a-dihidro-8H-indeno[2,1-b]furan-3-il)etan-1-ona (266k)



(Z)-1-(2-Metil-8-(piridin-2-ilmetilen)-3a,8a-dihidro-8H-indeno[2,1-b]furan-3-il)etan-1-ona (266k)

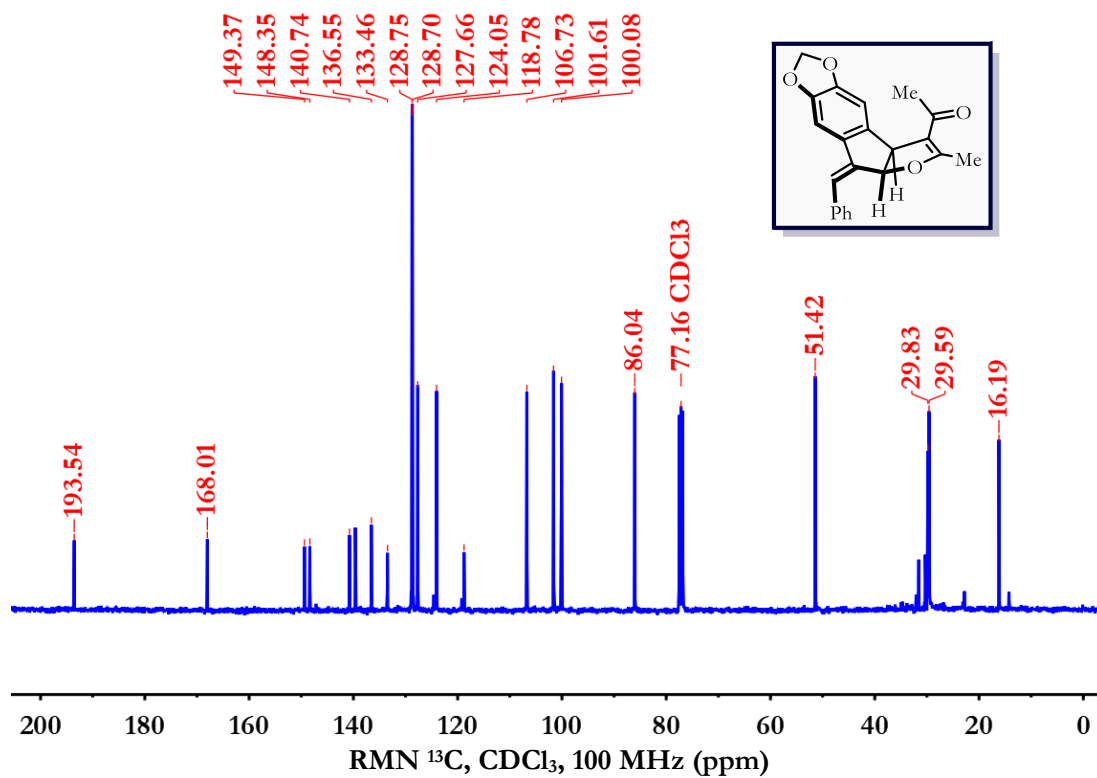
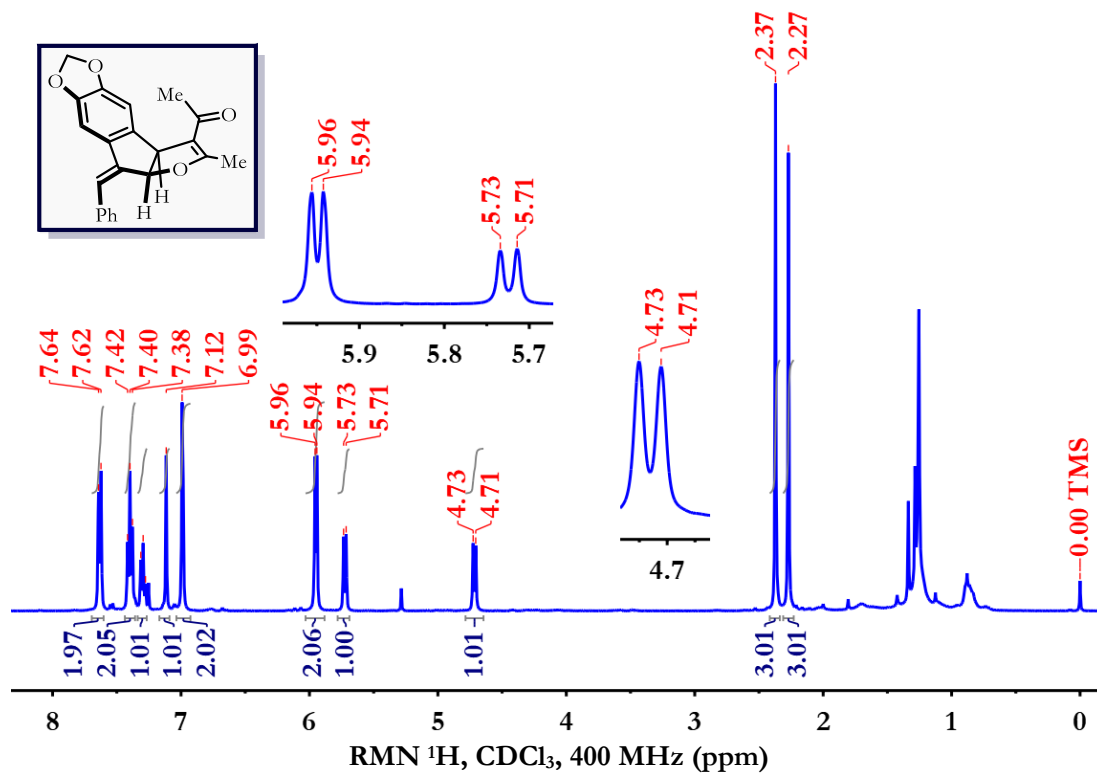


(Z)-1-(2-Metil-8-(piridin-2-ilmetilen)-3a,8a-dihidro-8H-indeno[2,1-b]furan-3-il)etan-1-ona (266k)

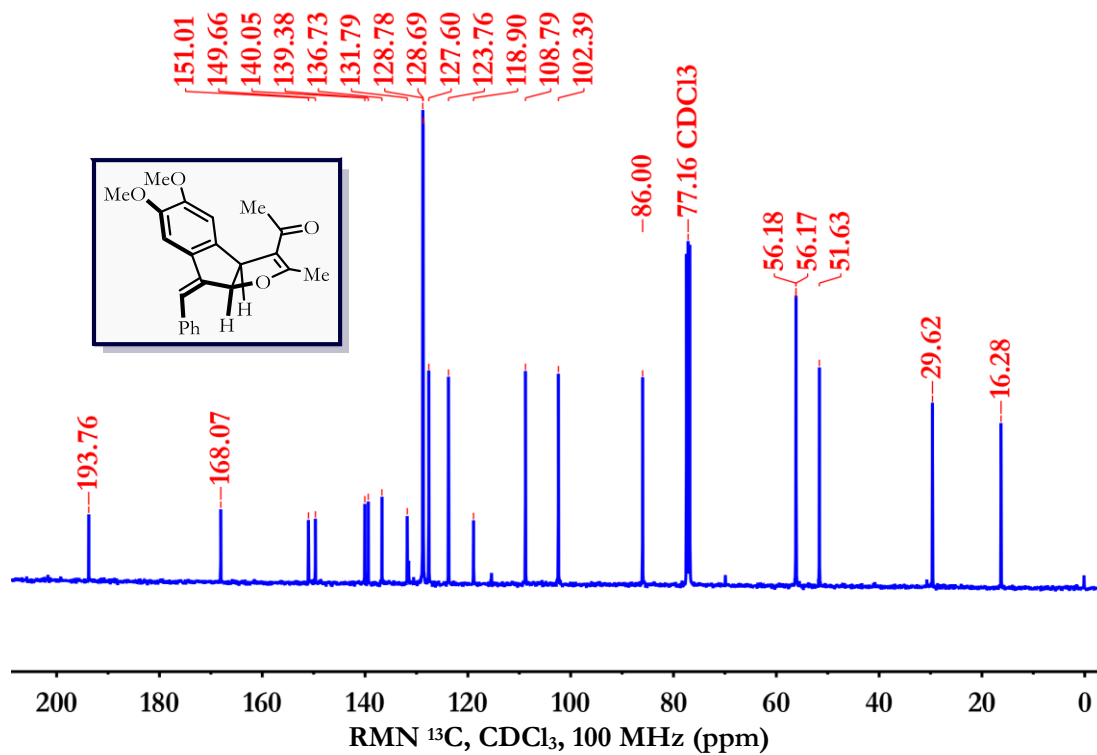
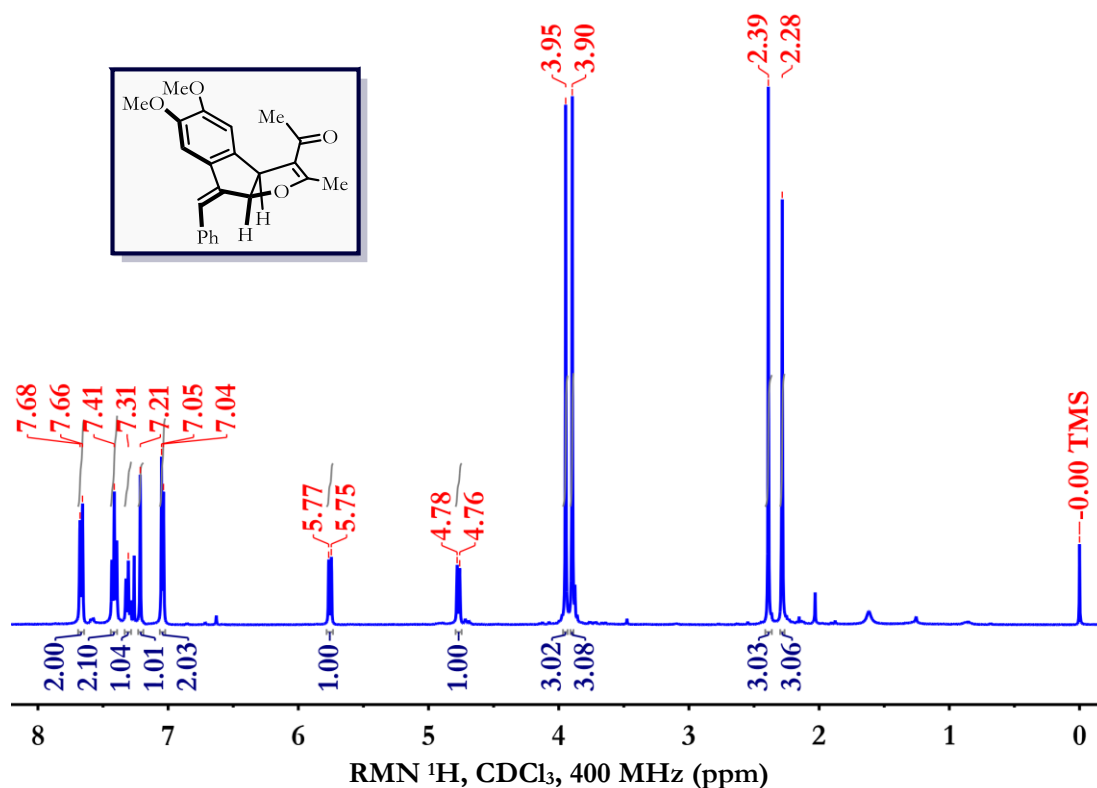




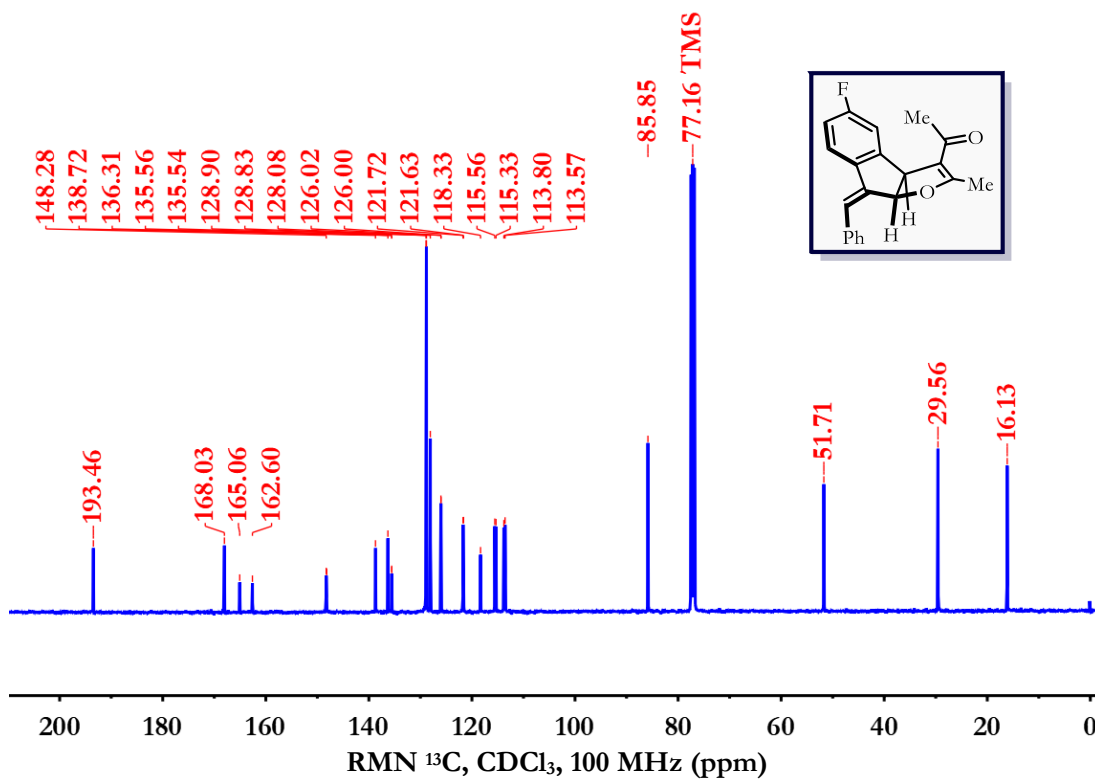
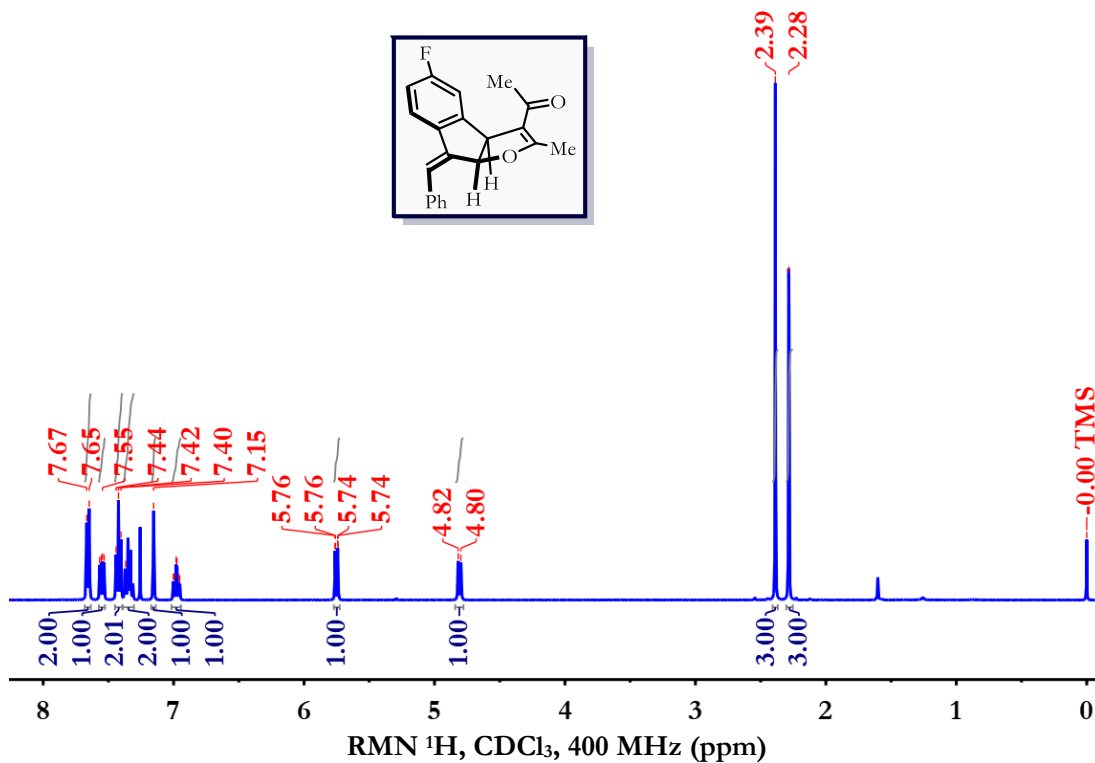
(Z)-1-(5-Benciliden-7-metil-5a,8a-dihidro-5H-furo[3',2':1,2]indeno[5,6-d][1,3]dioxol-8-il)etan-1-ona (2661)



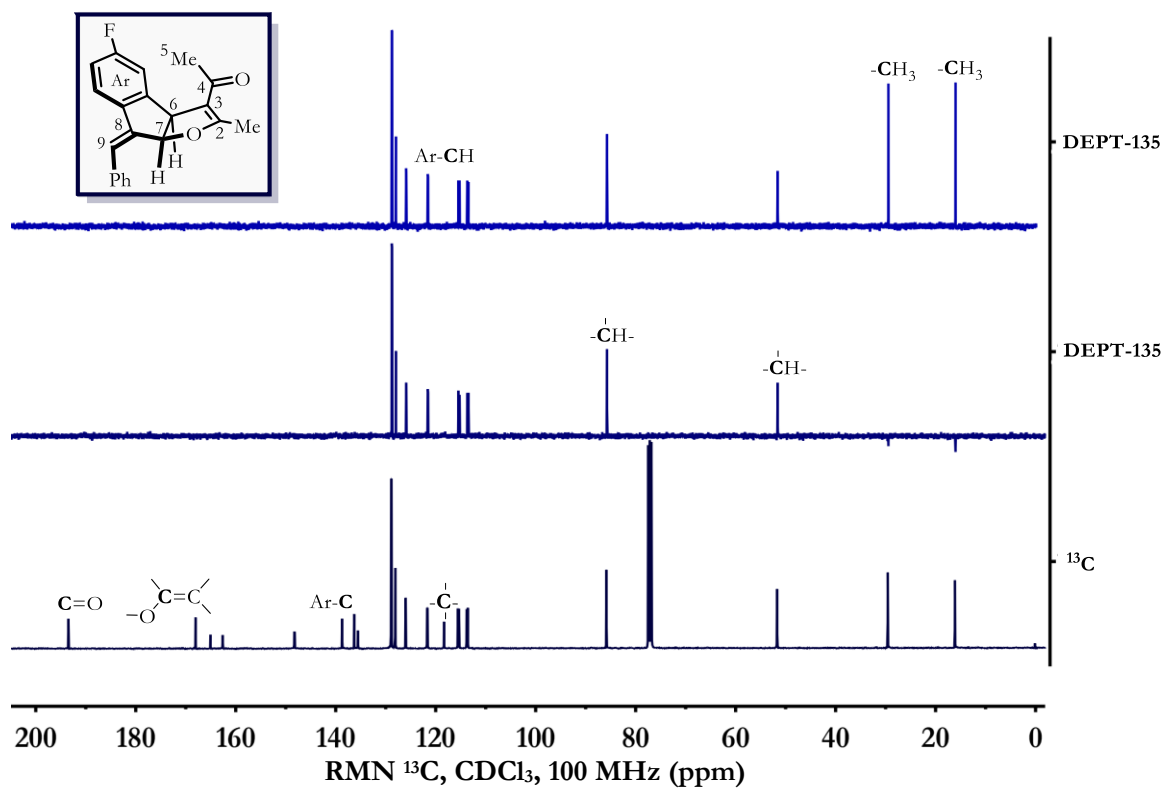
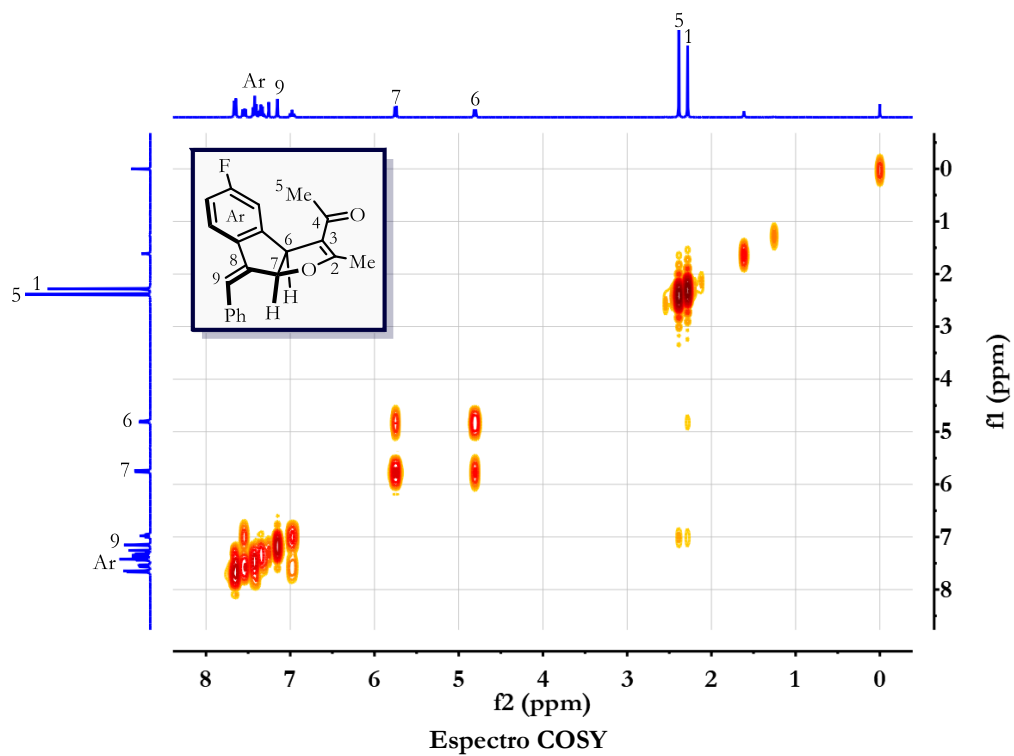
(*Z*)-1-(8-Benciliden-5,6-dimetoxi-2-metil-3a,8a-dihidro-8*H*-indeno[2,1-*b*]furan-3-il)etan-1-ona (**266m**)



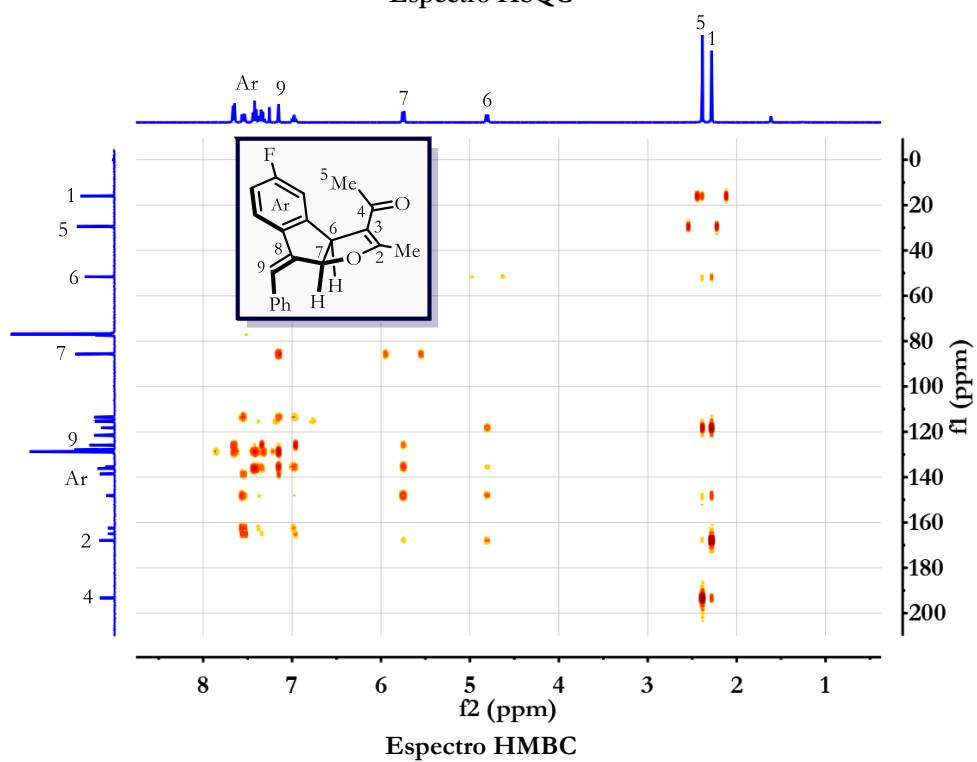
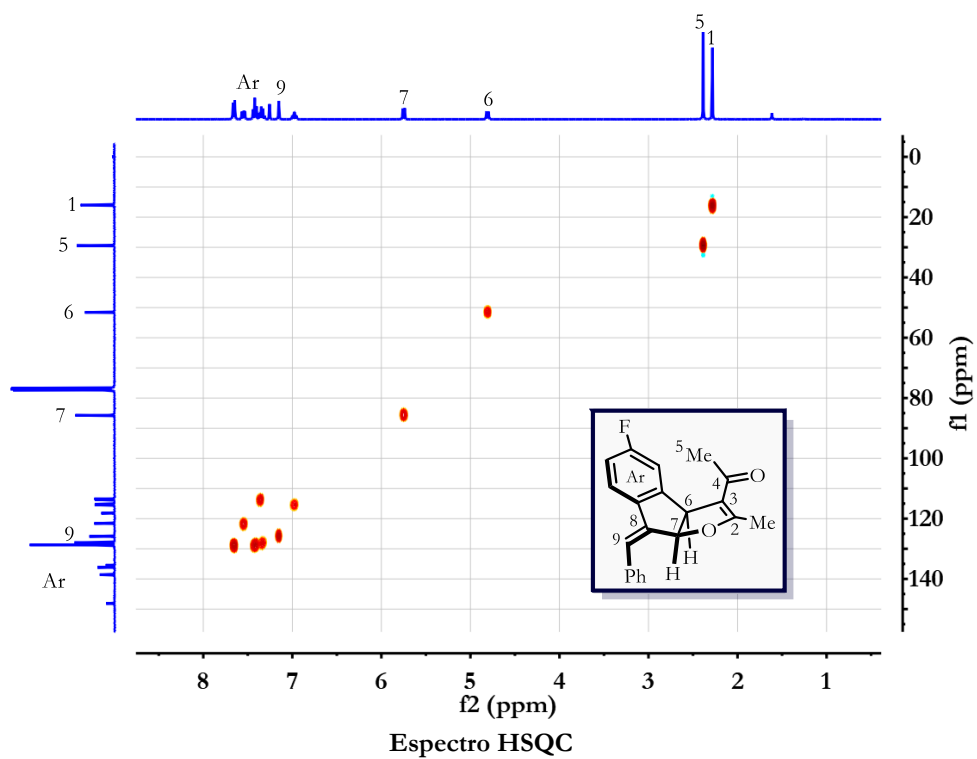
(Z)-1-(8-Benciliden-5-fluor-2-metil-3a,8a-dihidro-8H-indeno[2,1-b]furan-3-il)etan-1-ona (266n)



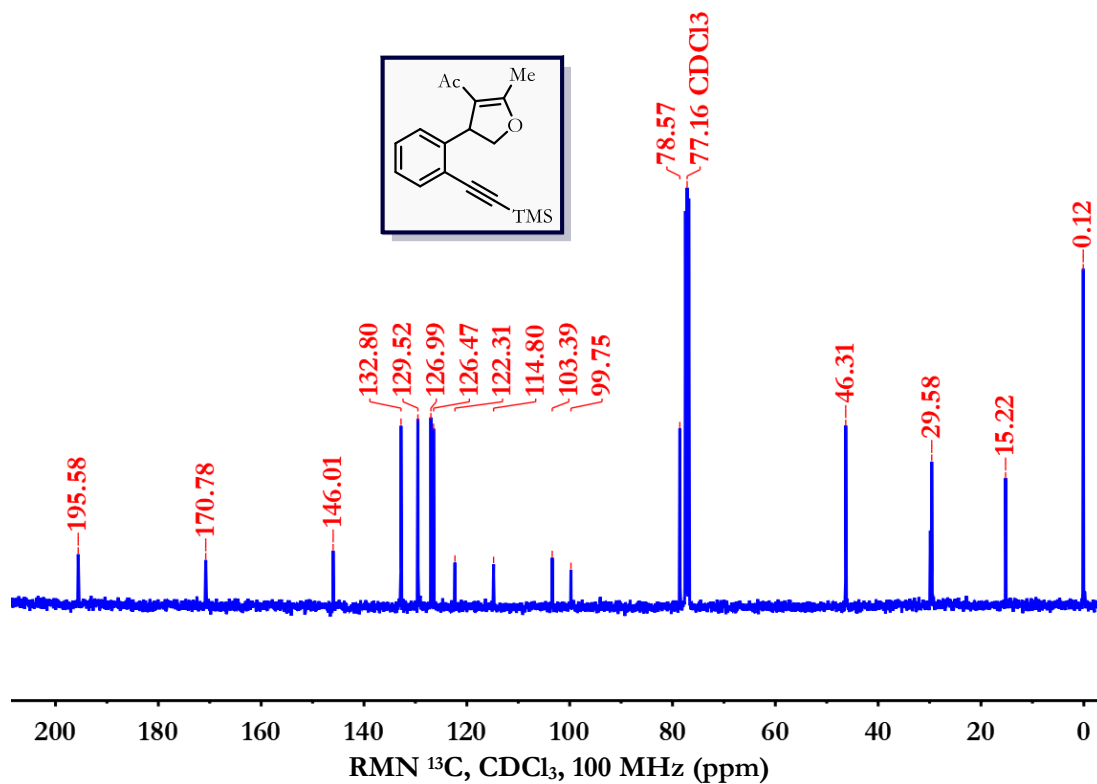
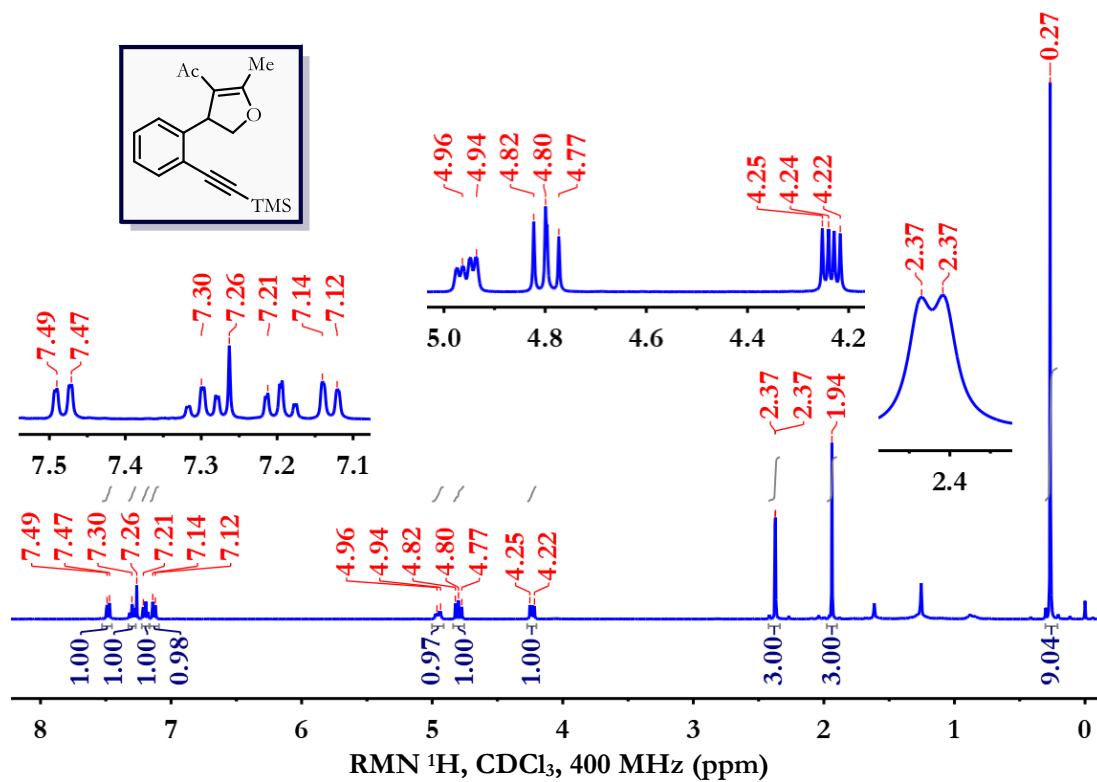
(Z)-1-(8-Benciliden-5-fluor-2-metil-3a,8a-dihidro-8H-indeno[2,1-b]furan-3-il)etan-1-ona (266n)



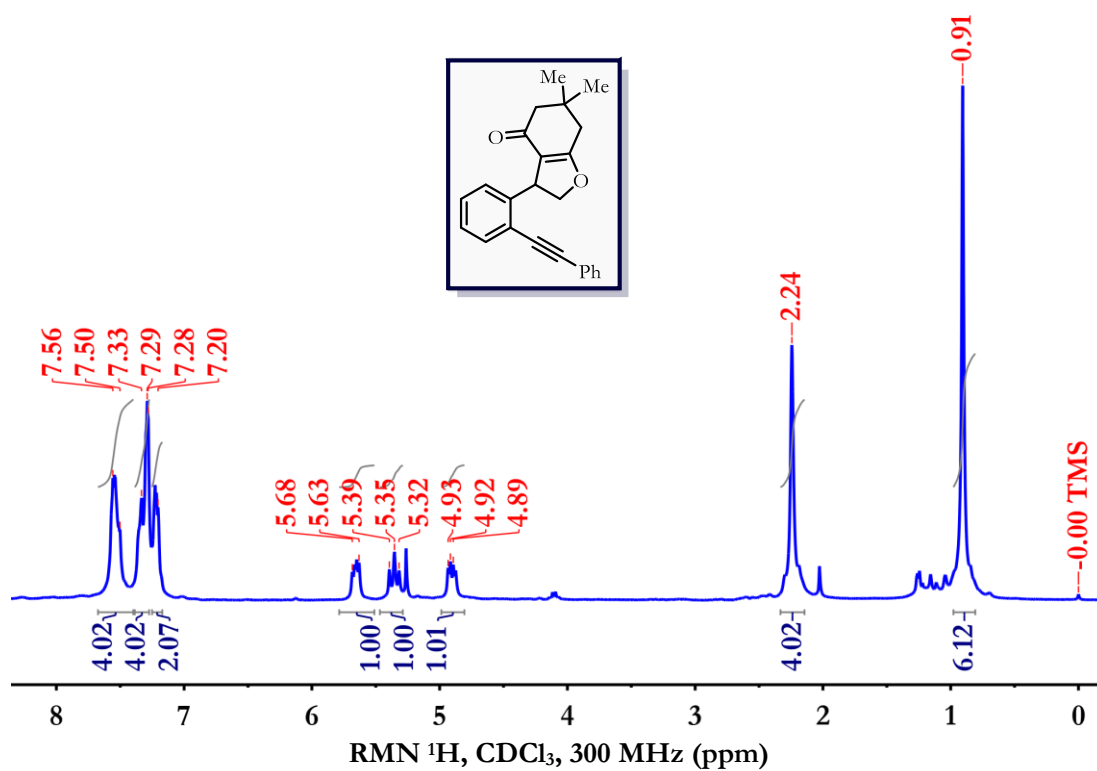
(*Z*)-1-(8-Benciliden-5-fluor-2-metil-3a,8a-dihidro-8*H*-indeno[2,1-*b*]furan-3-il)etan-1-ona (266n)



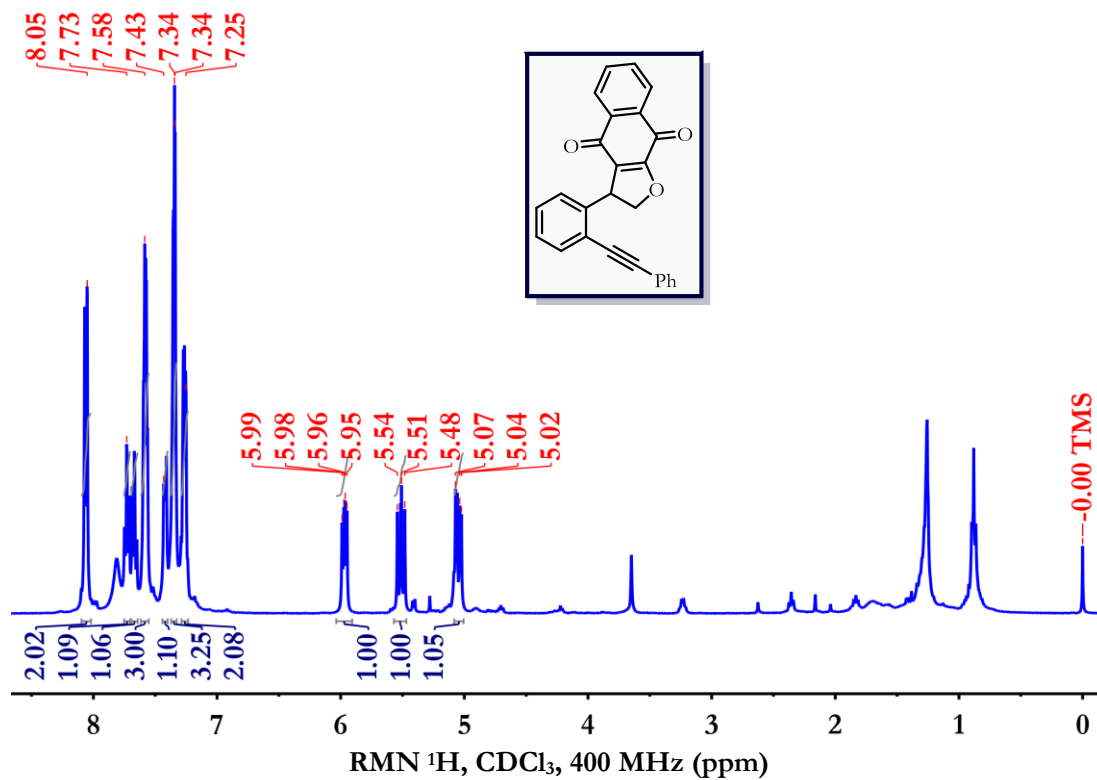
1-(2-Metil-4-(2-((trimetilsilil)etinin)fenil)-4,5-dihidrofuran-3-il)etan-1-ona (267p)



6,6-Dimetil-3-(2-(feniletinil)fenil)-3,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-4(2H)-ona (267q)

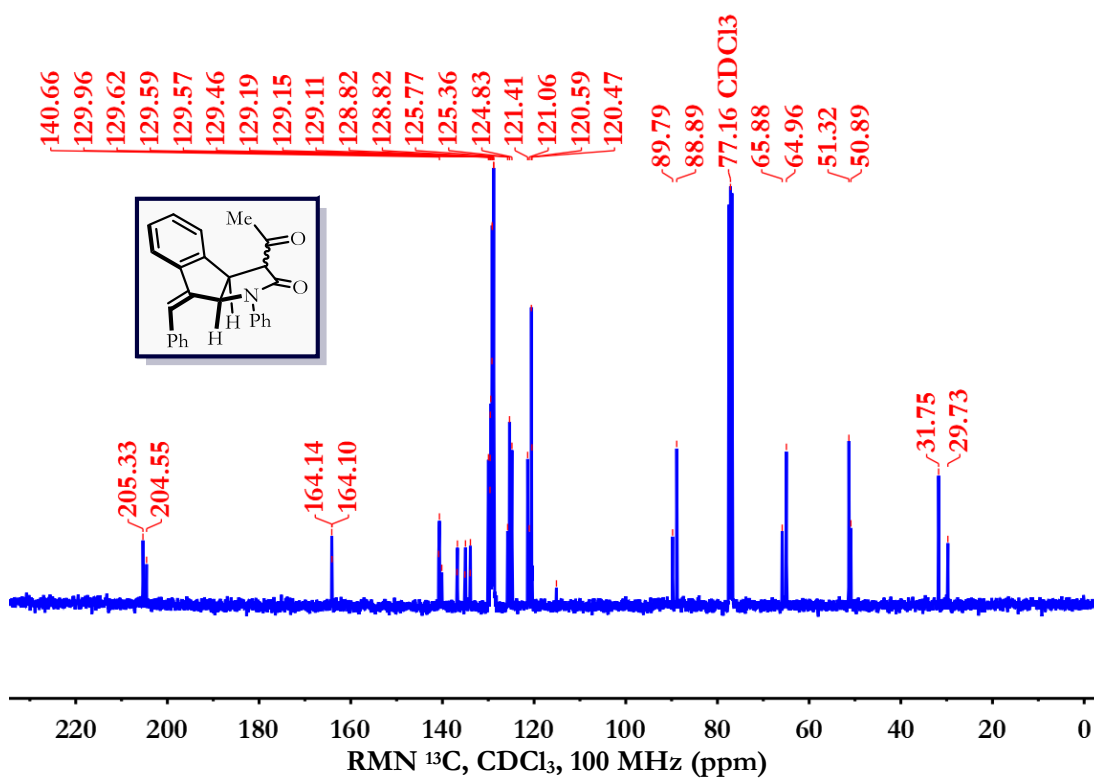
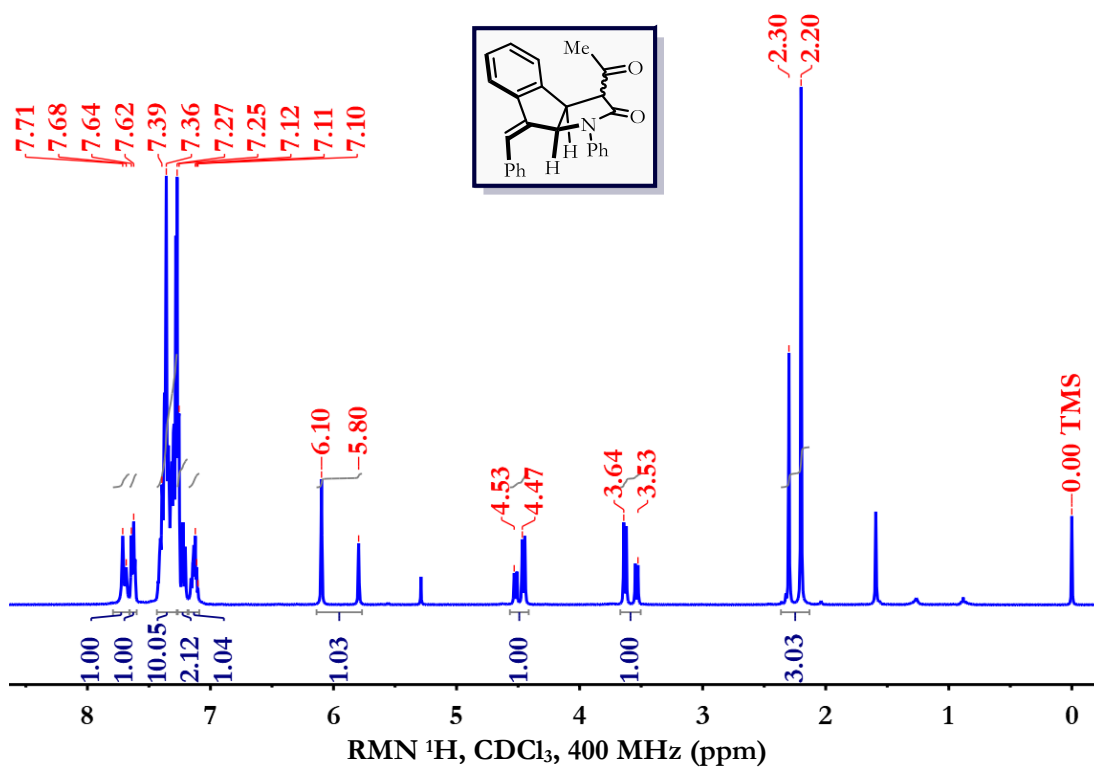


3-(2-(Feniletinil)fenil)-2,3-dihidronafto[2,3-b]furan-4,9-diona (267r)



*(Z)*-3-Acetil-8-benciliden-1-fenil-3,3a,8,8a-tetrahidroindeno[2,1-b]pirrol-2(1*H*)-ona (268a)

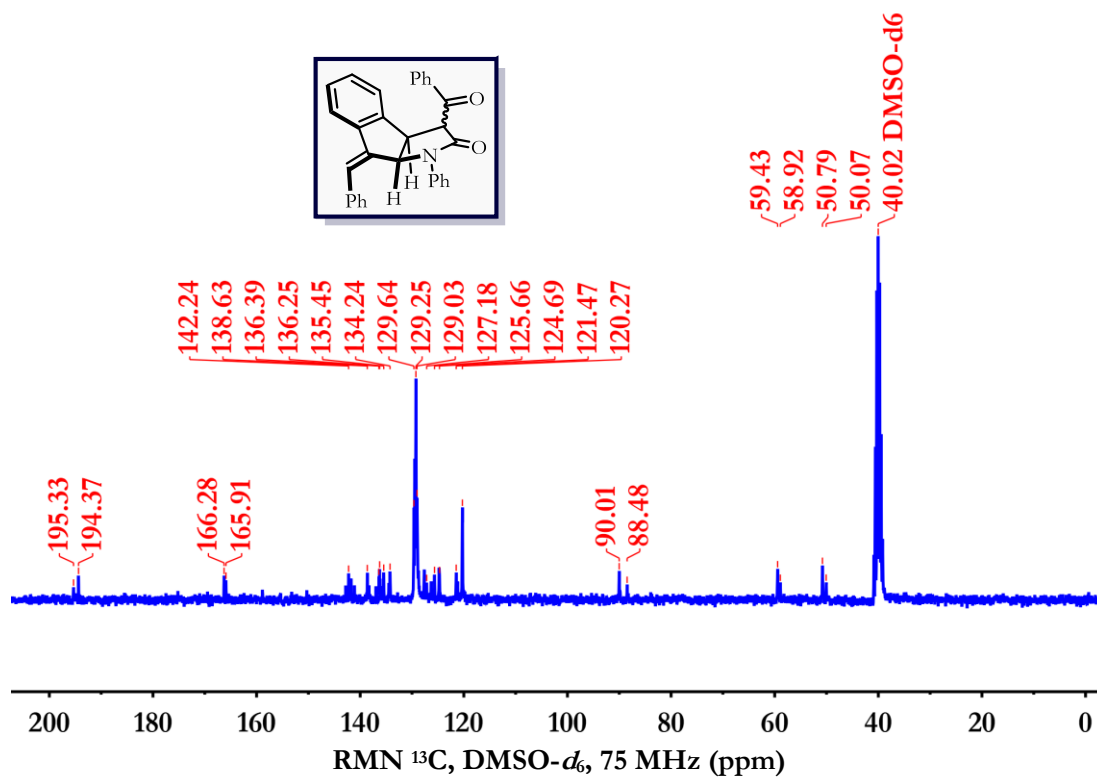
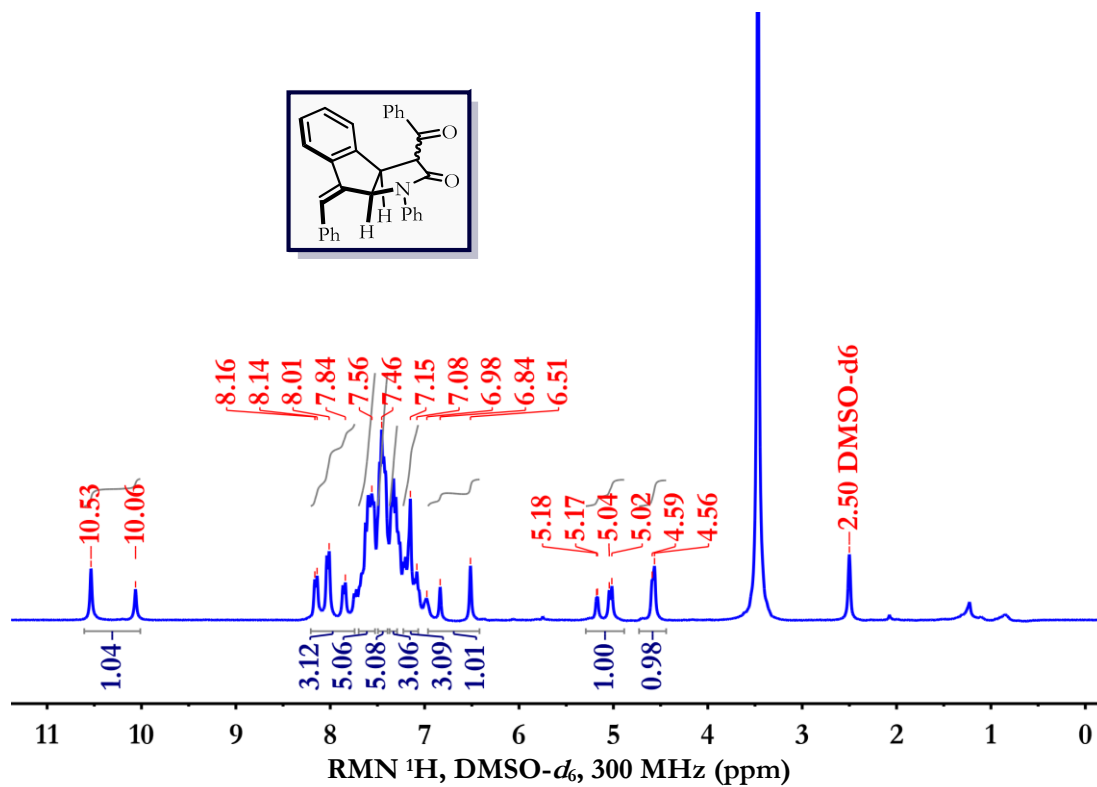
Mezcla de diastereoisómeros

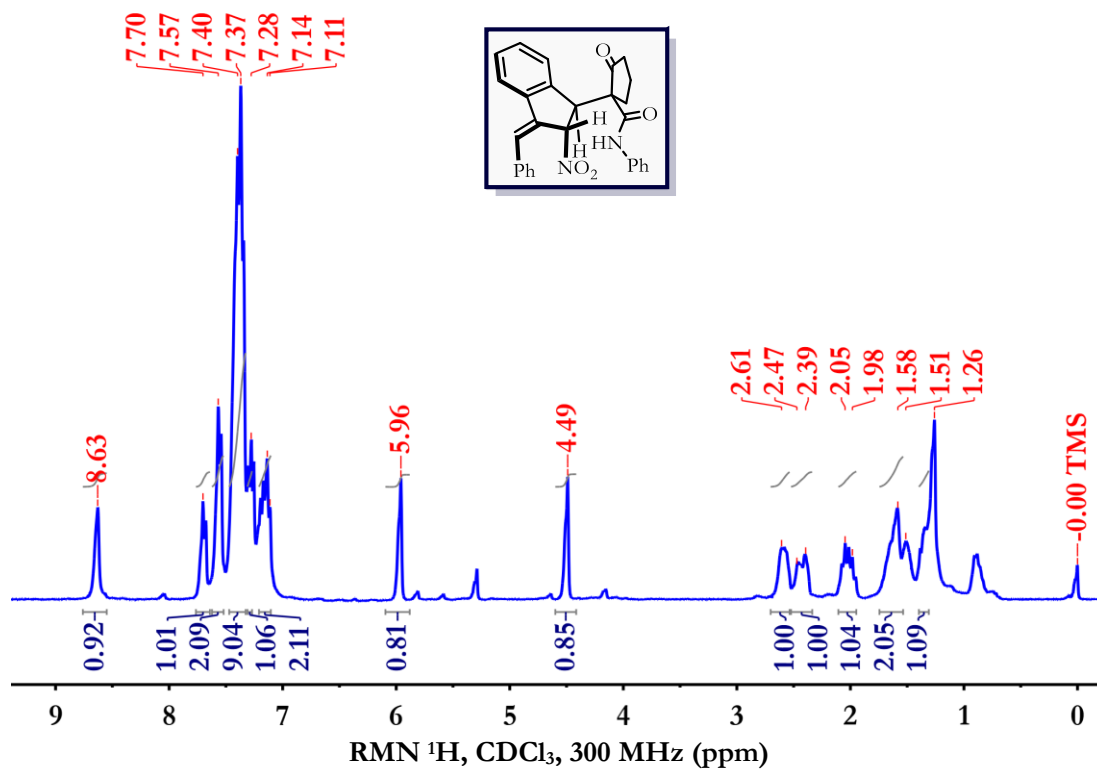
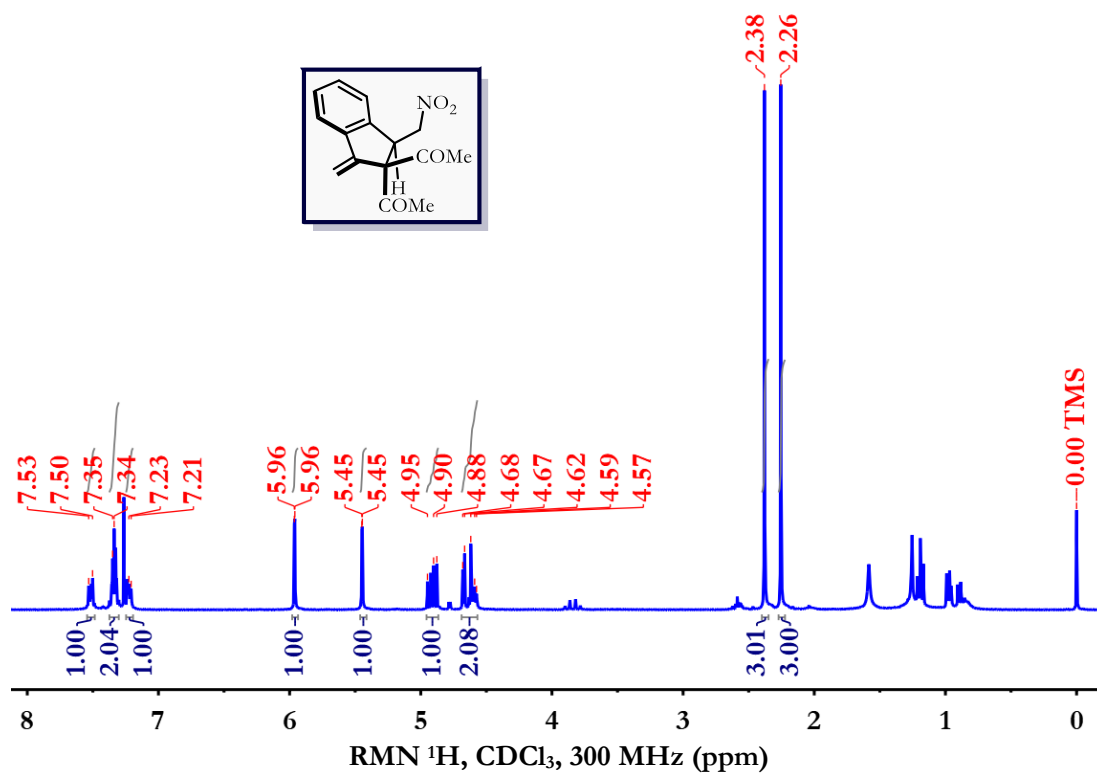


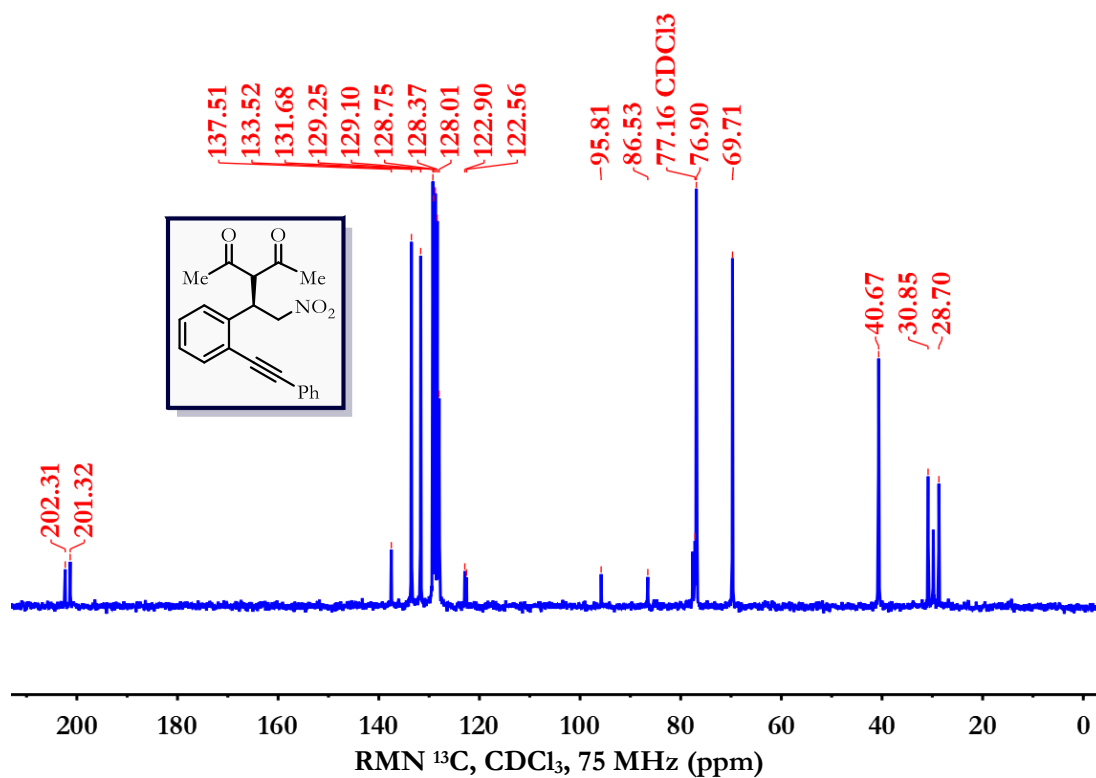
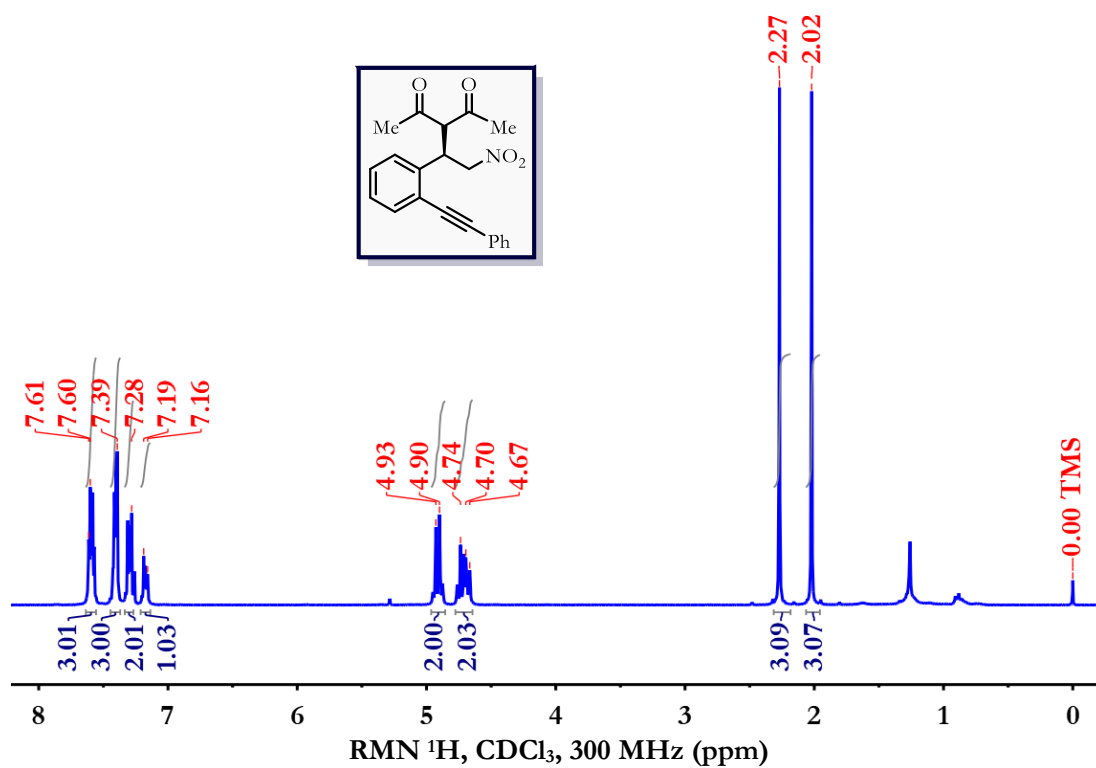


(Z)-3-Benzoil-8-benciliden-1-fenil-3,3a,8,8a-tetrahidroindeno[2,1-b]pirrol-2(1H)-ona (**268b**)

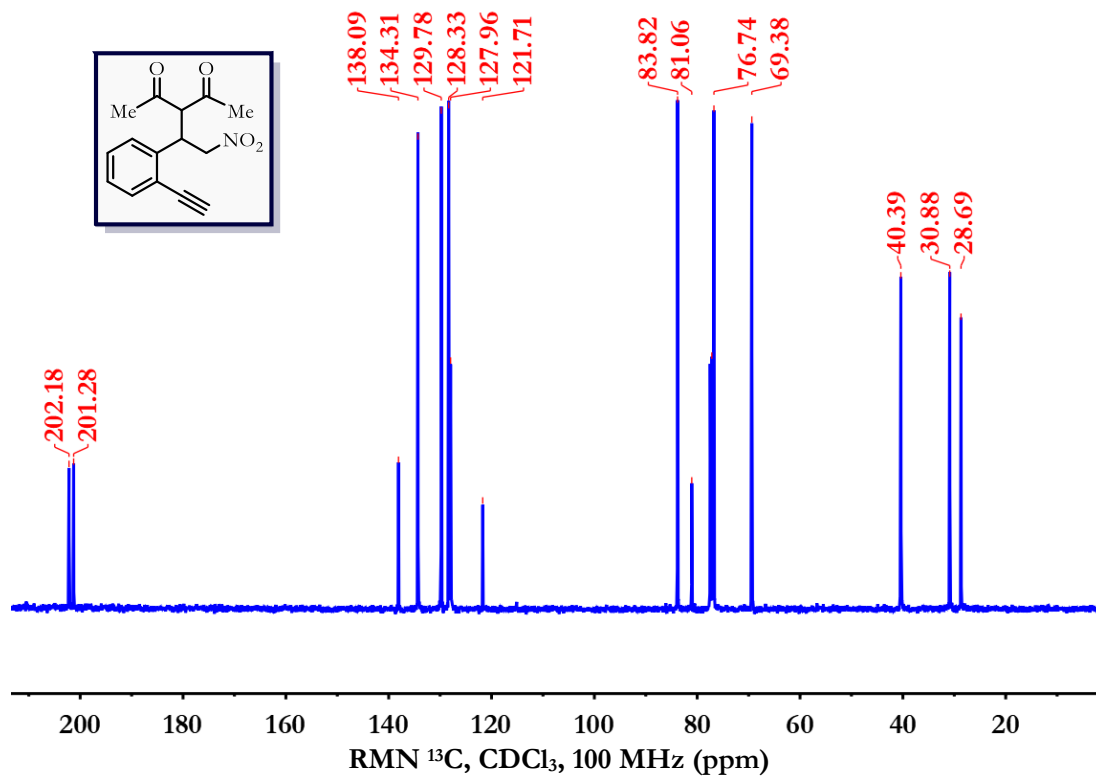
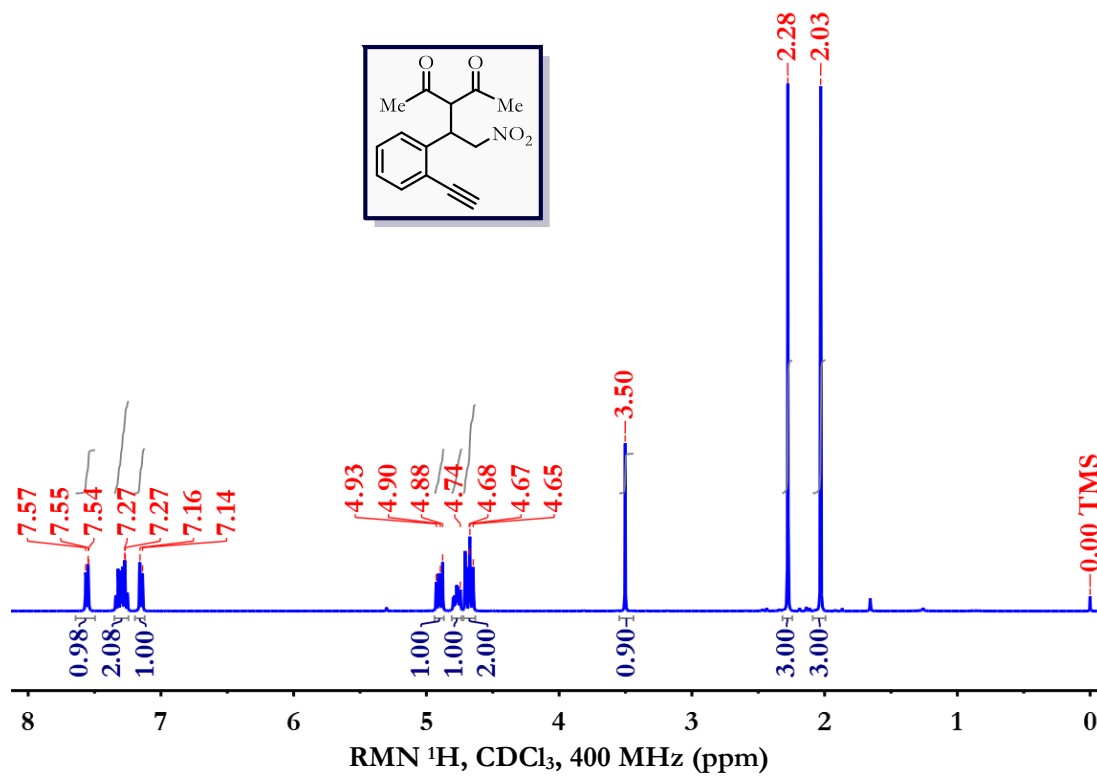
Mezcla de diastereoisómeros



(Z)-1-(3-Benciliden-2-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-oxo-*N*-fenilciclopentano-1-carboxamida (**269c**)1,1'-(1-Metilen-3-(nitrometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2,2-diil)bis(etan-1-ona) (**270o**)

(R)-3-(2-Nitro-1-(2-(feniletinil)fenil)etil)pentano-2,4-diona (**256a**)

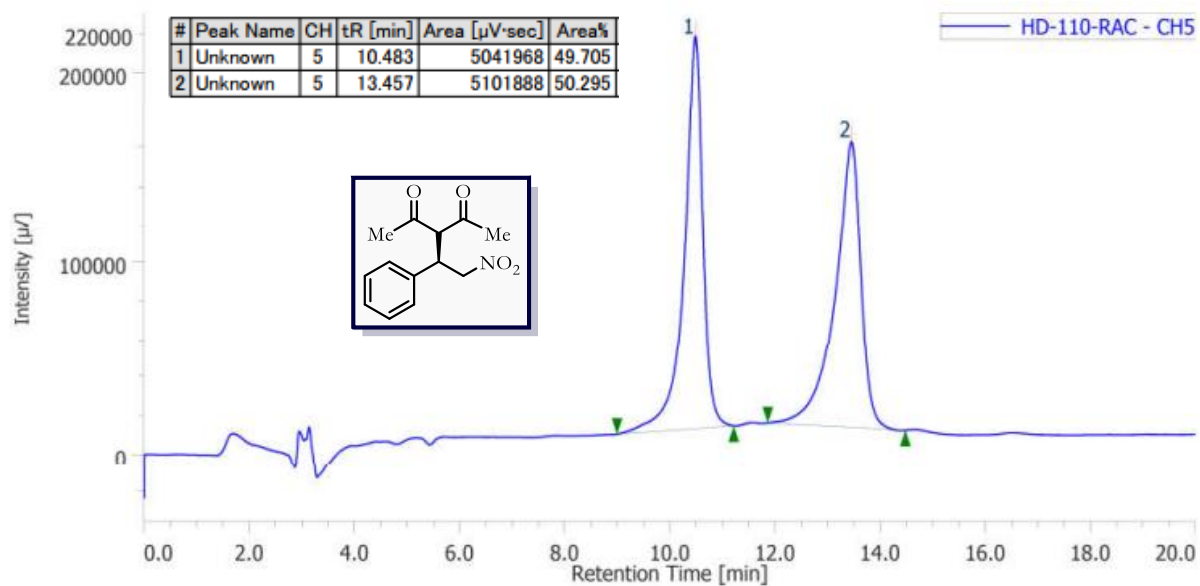
3-(1-(2-Etínilfenil)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (256o)



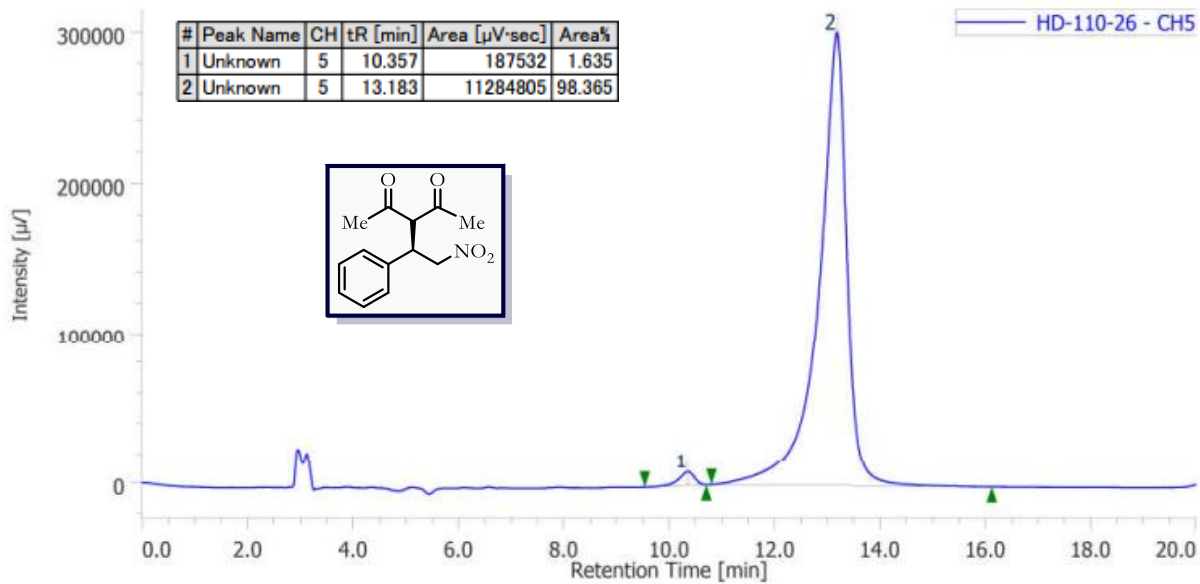
## 3 CROMATOGRAMAS HPLC

(R)-3-(2-Nitro-1-feniletil)-pentano-2,4-diona (**75a**)

Condiciones: Chiralpak IA, hexano/isopropanol 90:10, 1.0 ml/min, 208 nm.

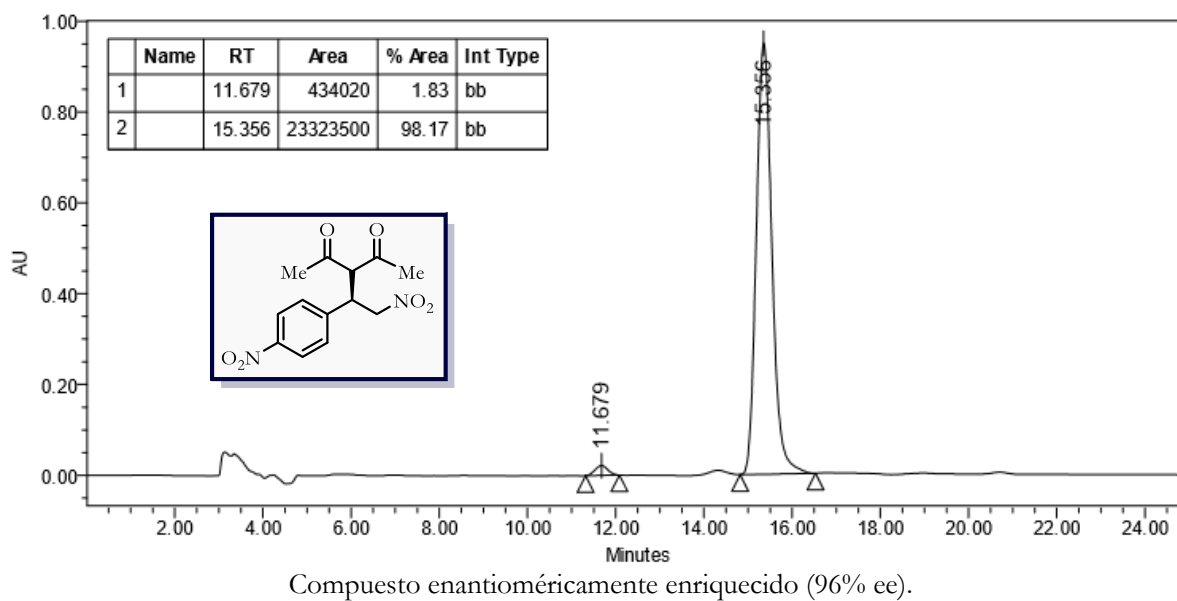
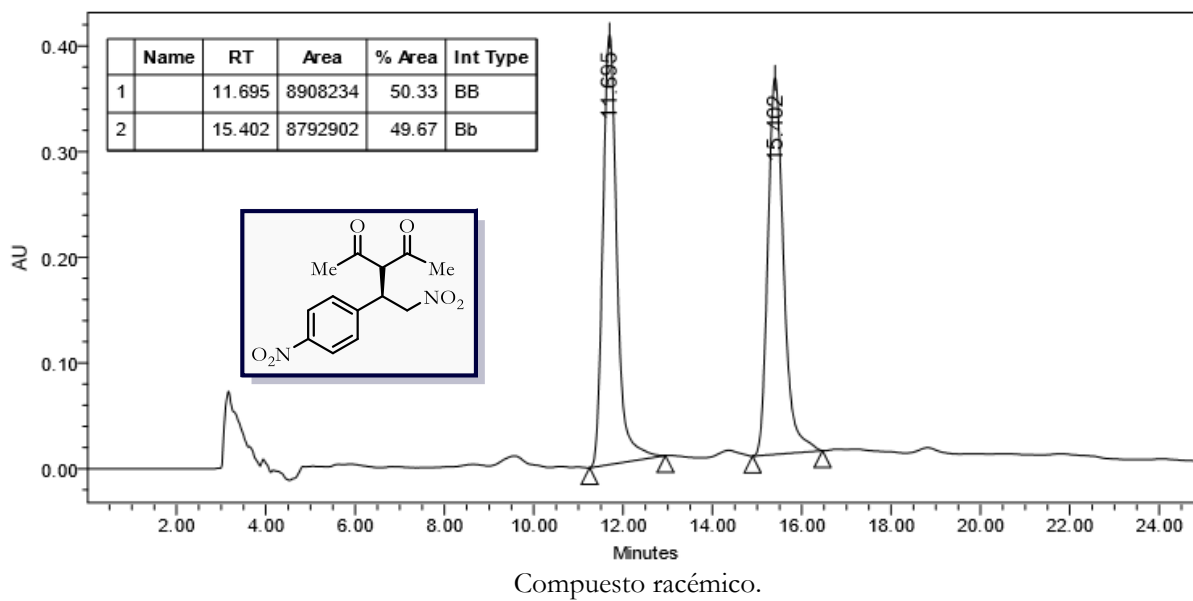


Compuesto racémico.



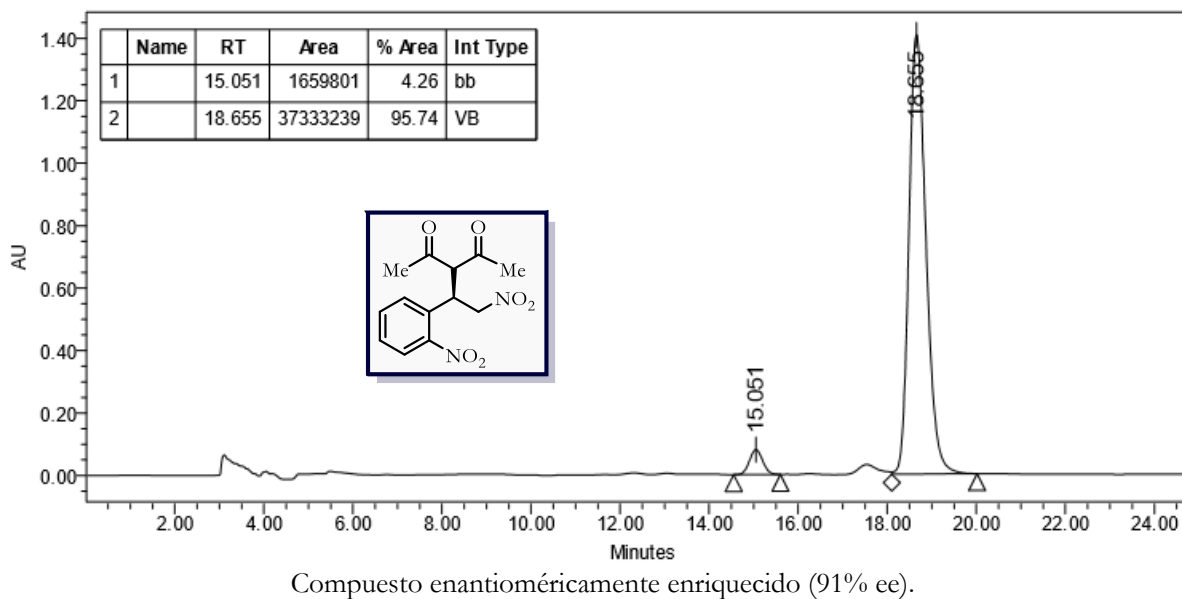
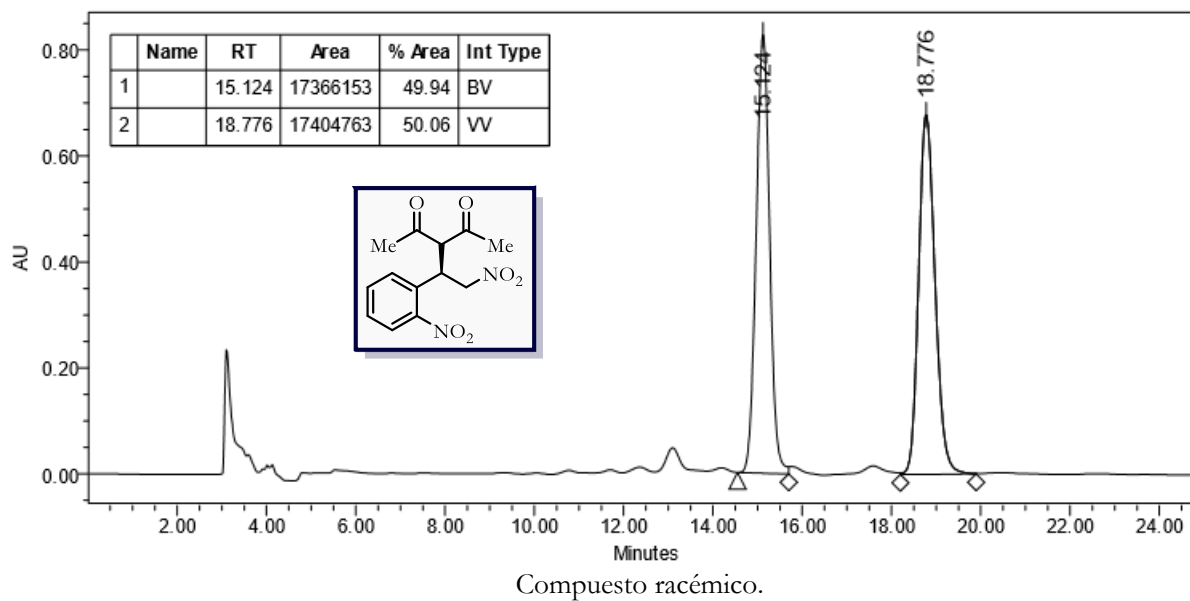
Compuesto enantioméricamente enriquecido (97% ee).

(*R*)-3-(2-Nitro-1-(4-nitrofenil)etil)pentano-2,4-diona (**75b**)  
 Condiciones: Chiralpak IC-3, hexano/etanol 85:15, 0.6 ml/min, 220 nm.

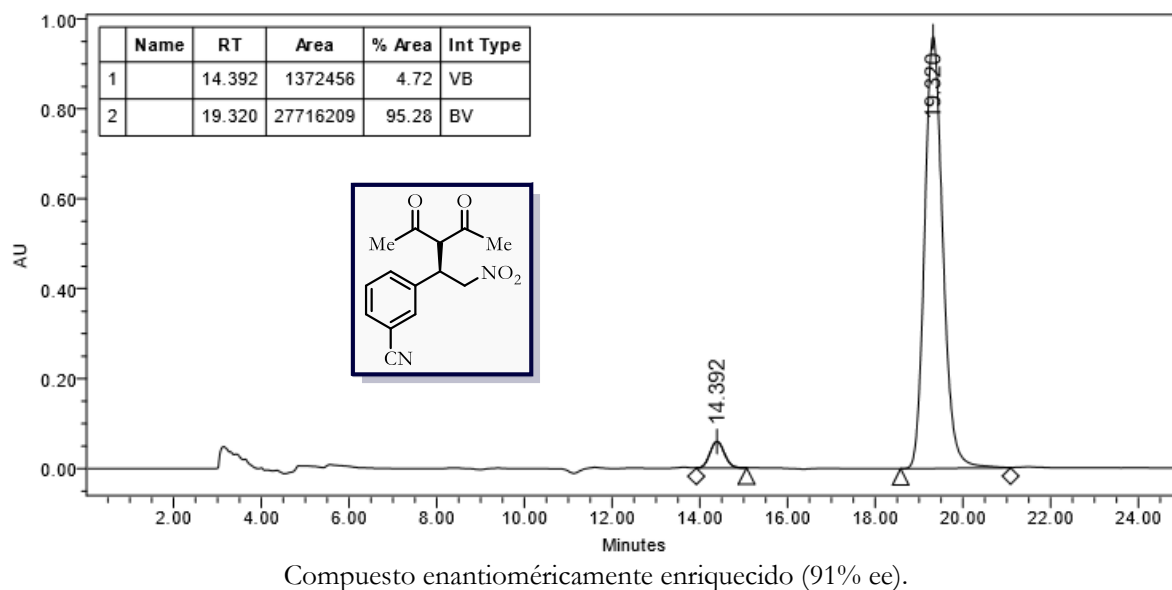
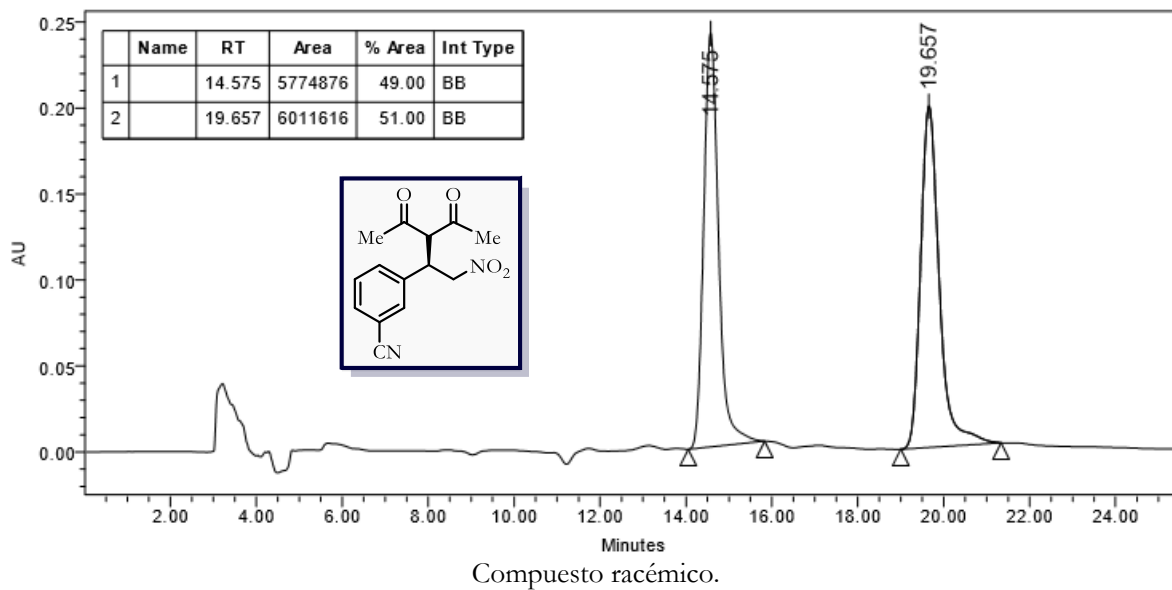


*(R)*-3-(2-Nitro-1-(2-nitrofenil)etil)pentano-2,4-diona (**75c**)

Condiciones: Chiralpak IC-3, hexano/etanol 85:15, 0.6 ml/min, 220 nm.

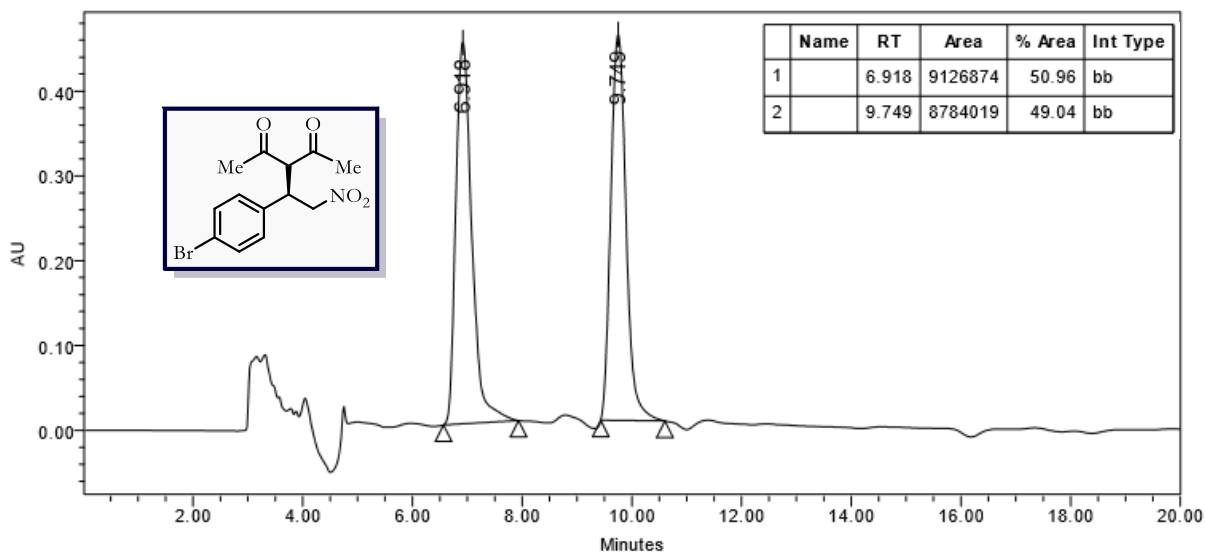


(*R*)-3-(2-Nitro-1-(3-cianofenil)etil)pentano-2,4-dione (**75d**)  
 Condiciones: Chiralpak IC-3, hexano/etanol 85:15, 0.6 ml/min, 220 nm.

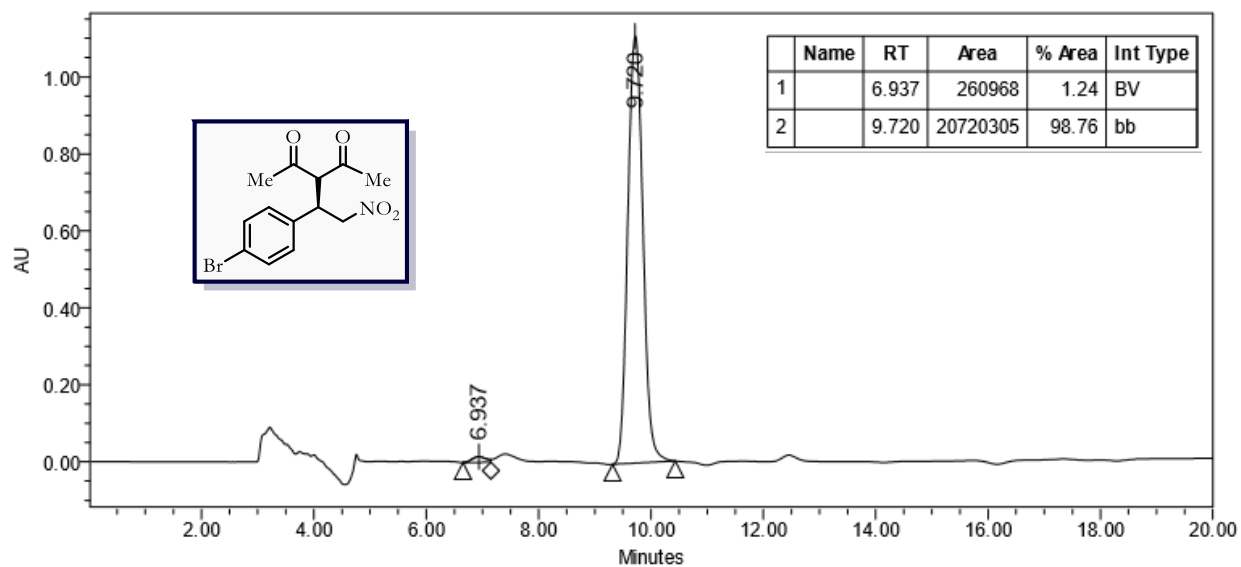




(R)-3-(1-(4-Bromofenil)-2-nitroetil)pentano-2,4-dione (**75e**)  
 Condiciones: Chiralpak IC-3, hexano/etanol 85:15, 0.6ml/min, 220 nm.

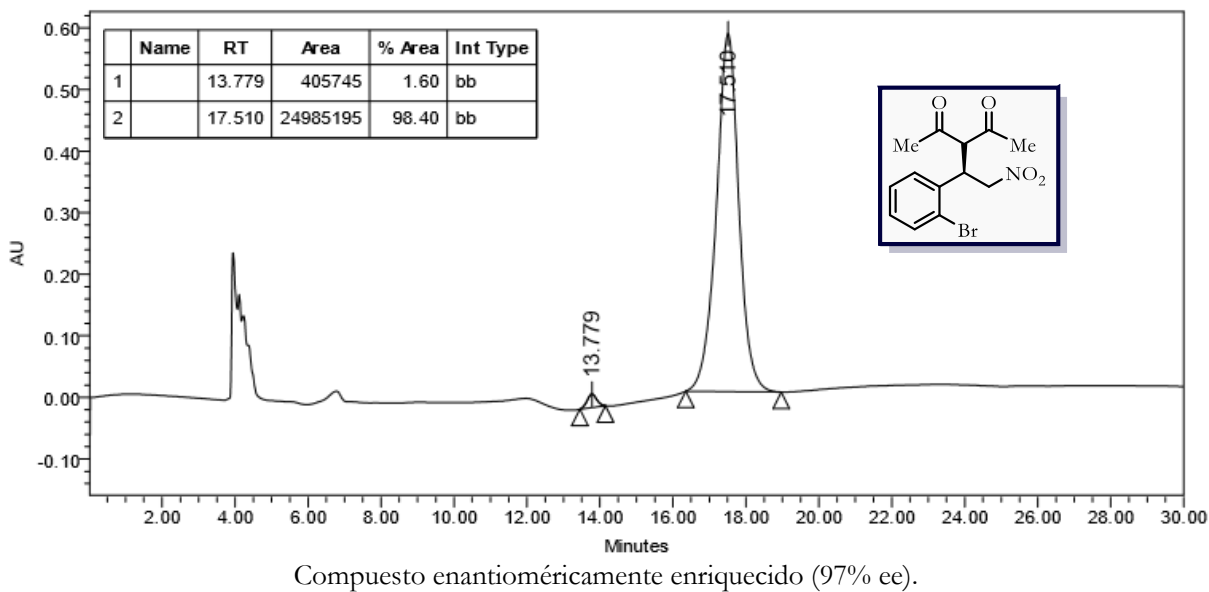
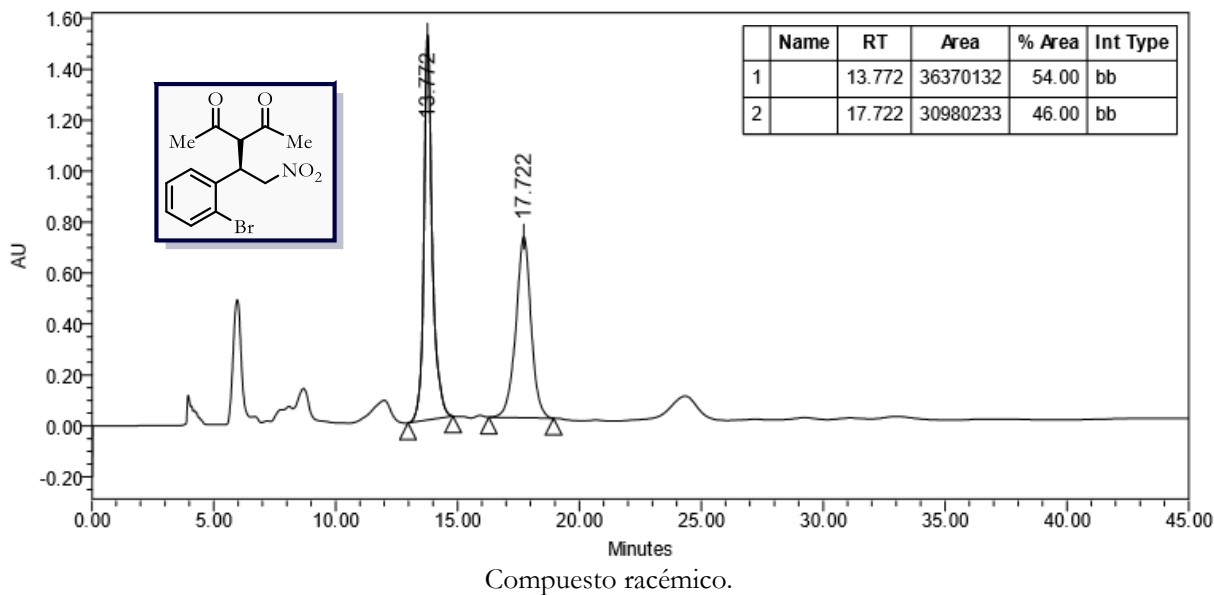


Compuesto racémico.



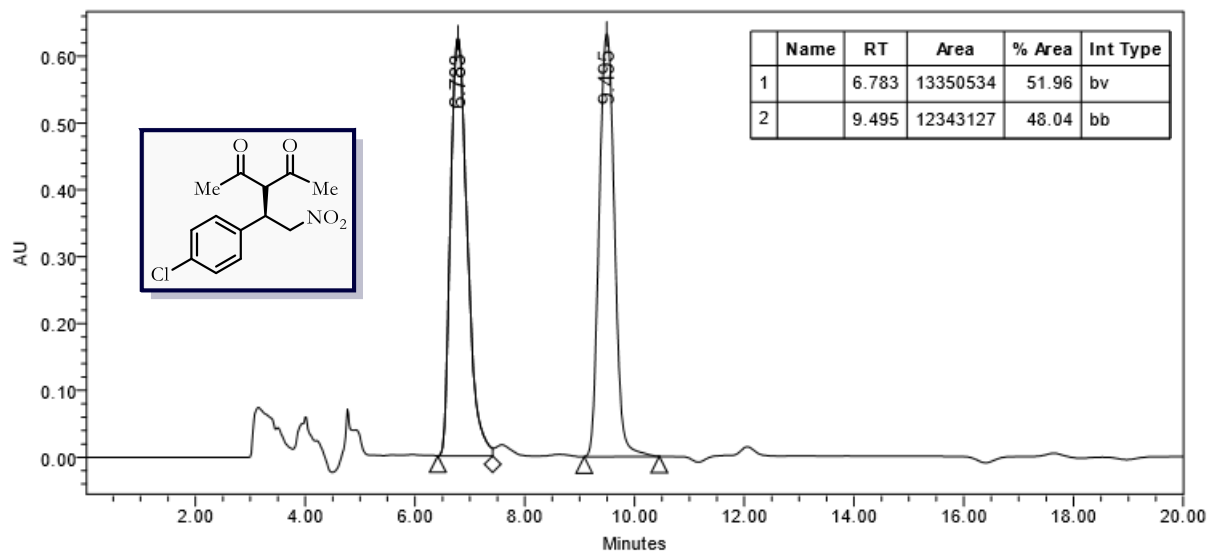
Compuesto enantioméricamente enriquecido (98% ee).

(R)-3-(1-(2-Bromofenil)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (**75f**)  
 Condiciones: Chiralpak IA, hexano/etanol 95:5, 0.8 ml/min, 220 nm.

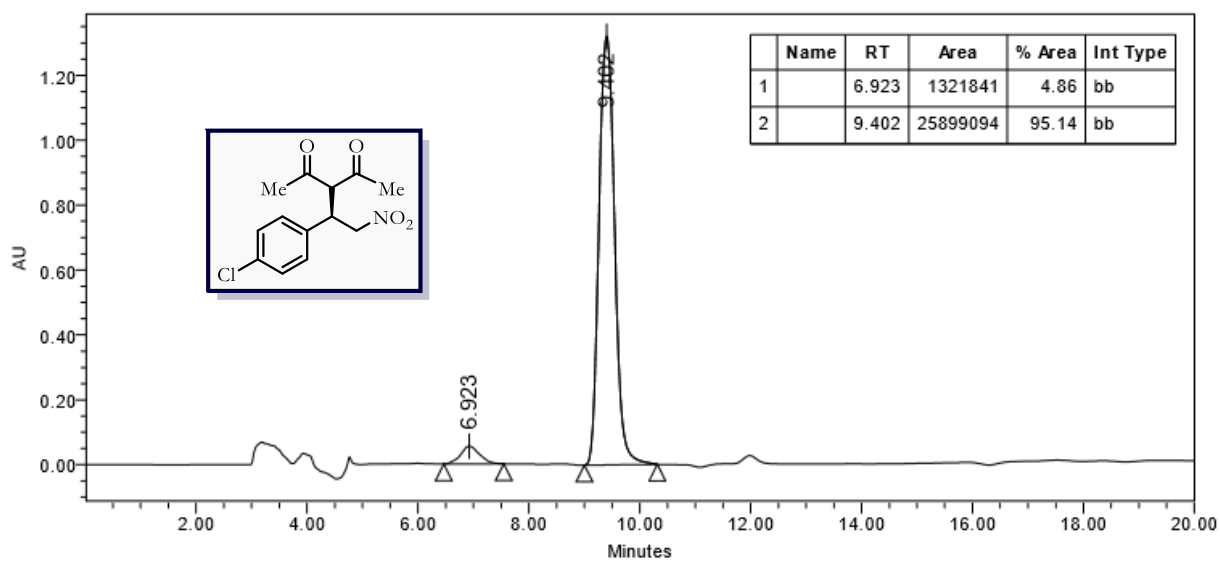


*(R)*-3-(1-(4-Clorofenil)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (**75g**)

Condiciones: Chiralpak IC-3, hexano/etanol 85:15, 0.6 ml/min, 220 nm).



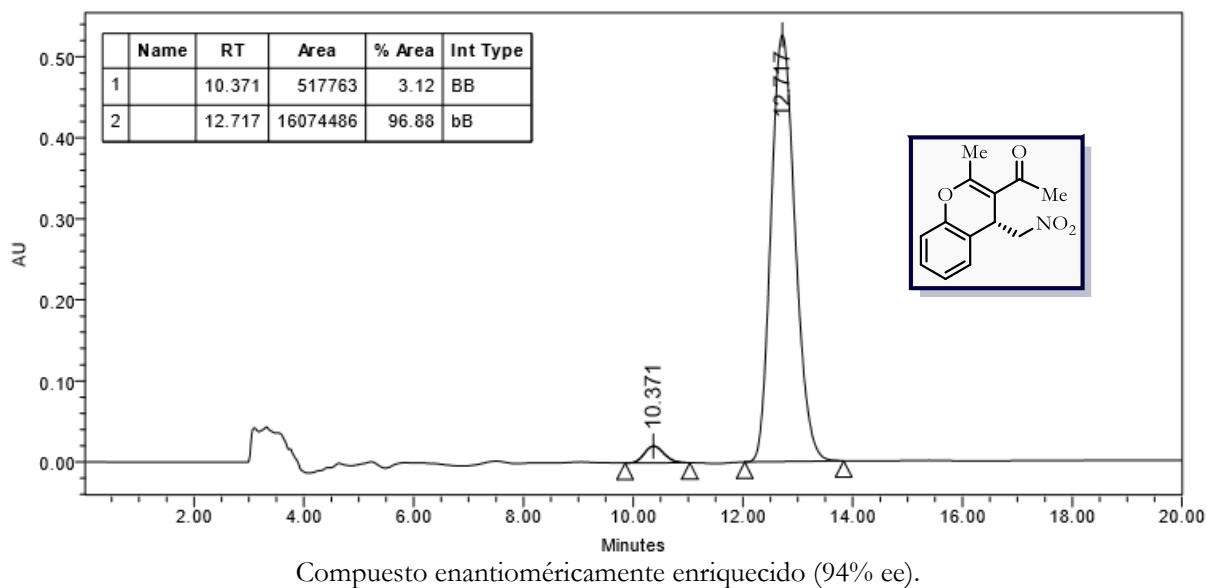
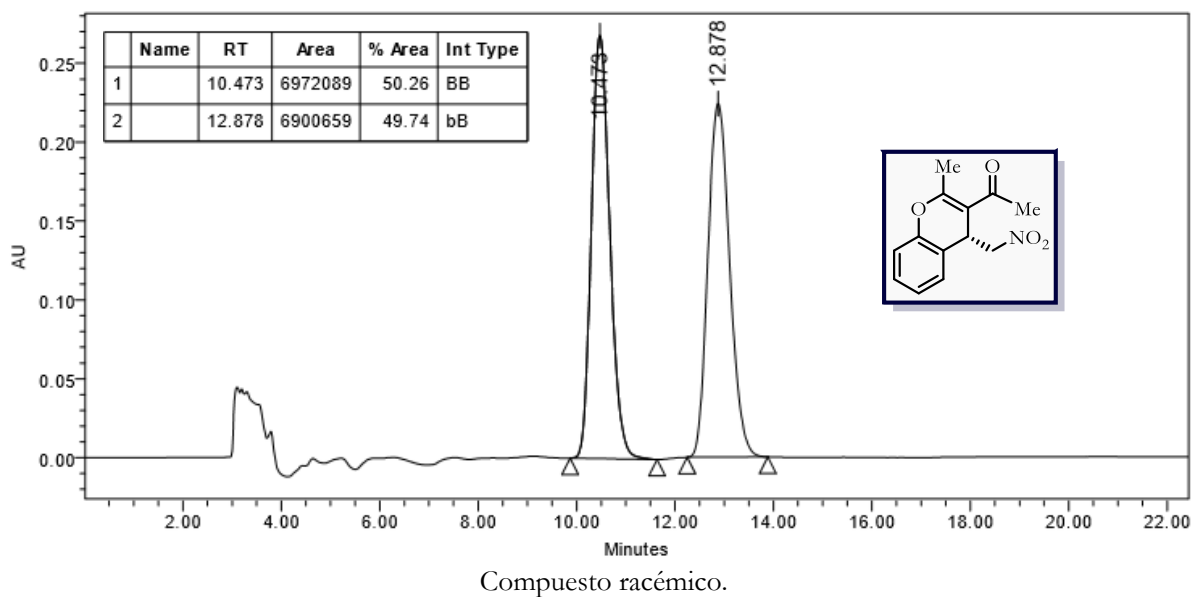
Compuesto racémico.



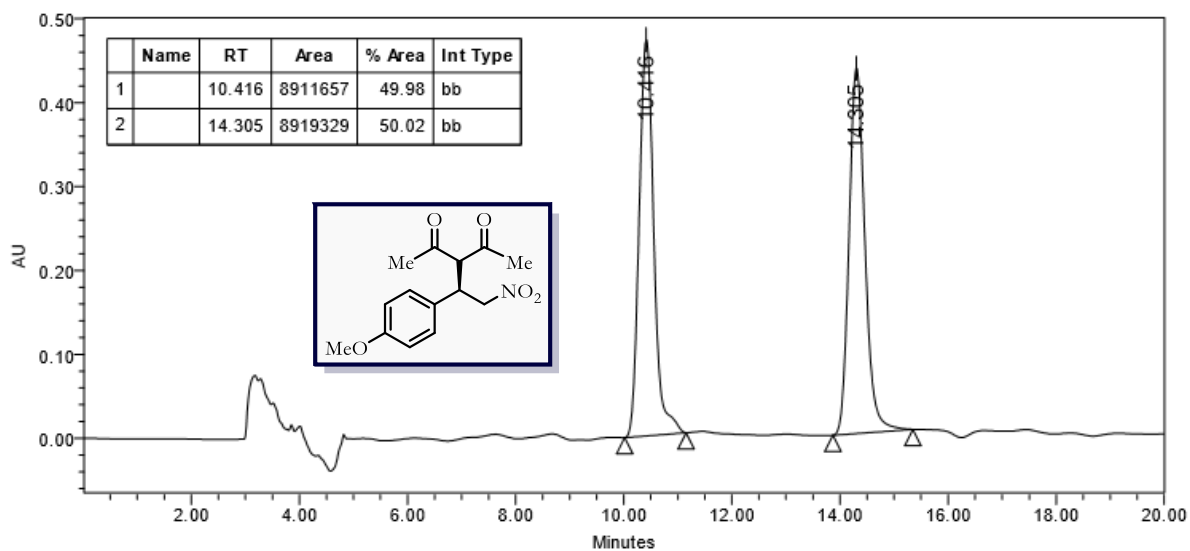
Compuesto enantioméricamente enriquecido (90% ee).

(R)-1-(2-Metil-4-(nitrometil)-4H-cromen-3-il)etan-1-ona (**75h**). -23.7° (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>), 98% ee

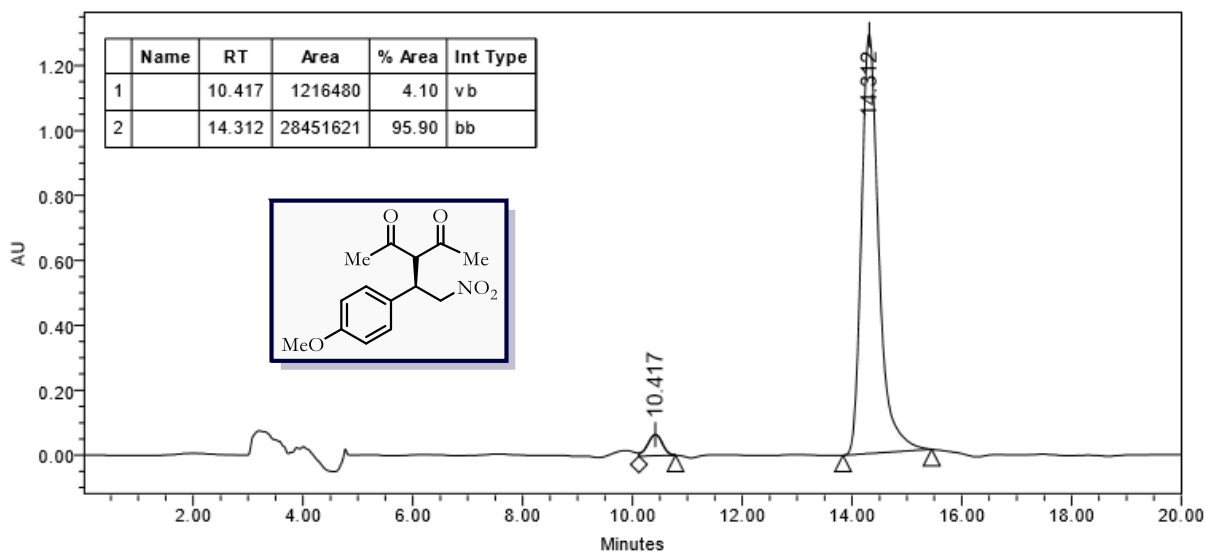
Condiciones: Chiralcel OD, hexano/isopropanol 90:10, 1.0 ml/min, 254 nm.



(R)-3-(1-(4-Metoxifenil)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (**75i**)  
 Condiciones: Chiralpak IC-3, hexano/etanol 85:15, 0.6 ml/min, 220 nm).

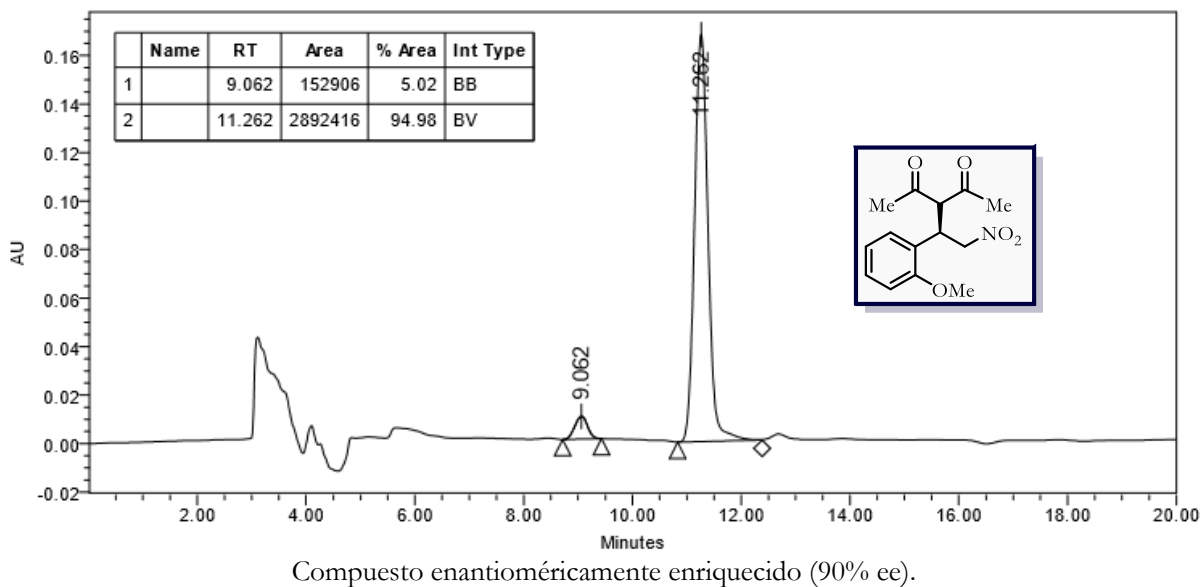
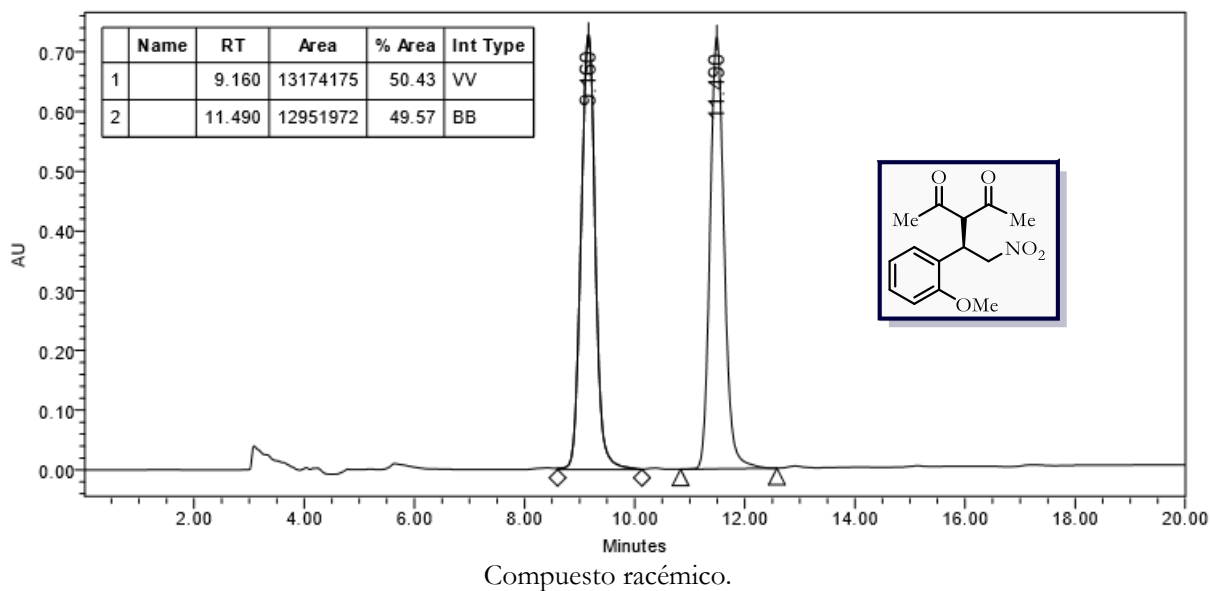


Compuesto racémico.



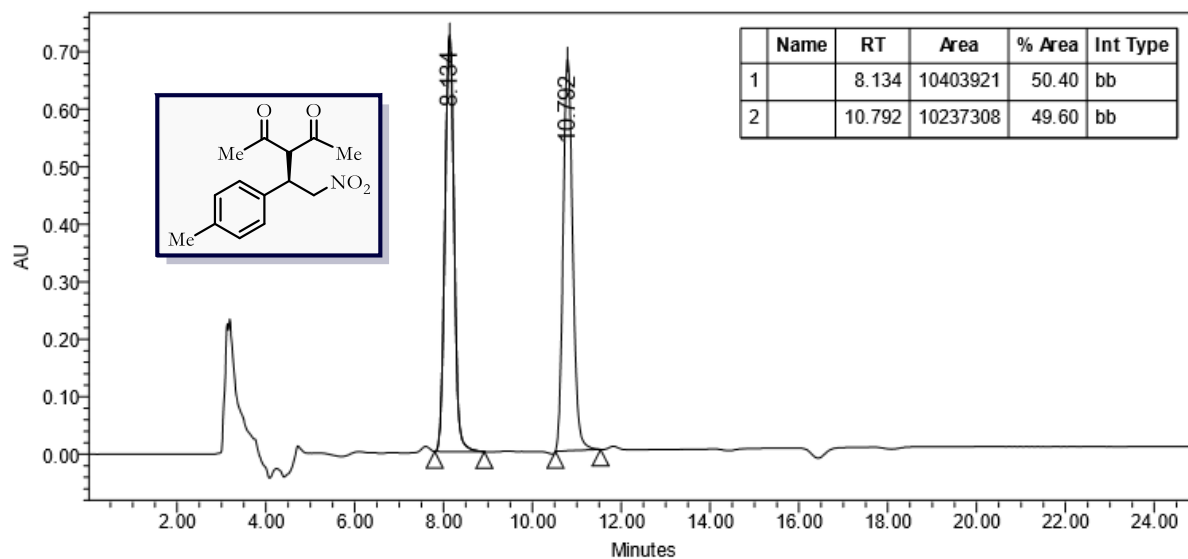
Compuesto enantioméricamente enriquecido (92% ee).

(*R*)-3-(1-(2-Metoxifenil)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (**75j**)  
 Condiciones: Chiralpak IC-3, hexano/etanol 85:15, 0.6 ml/min, 220 nm.

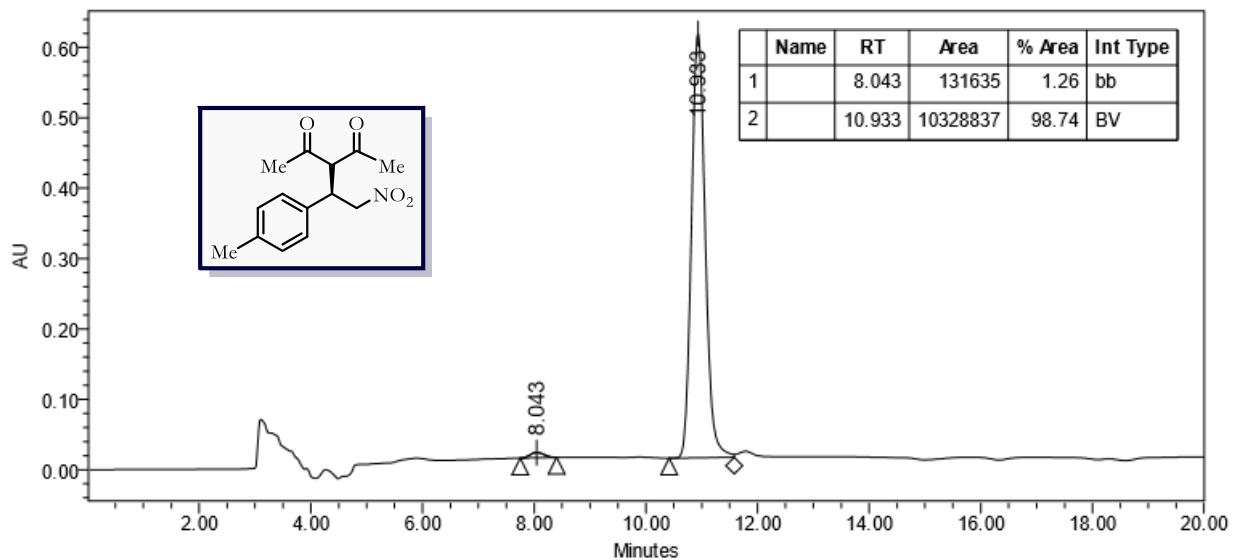


*(R)*-3-(2-Nitro-1-(*p*-tolil)etil)pentano-2,4-diona (**75k**)

Condiciones: Chiralpak IC-3, hexano/etanol 85:15, 0.6 ml/min, 220 nm.



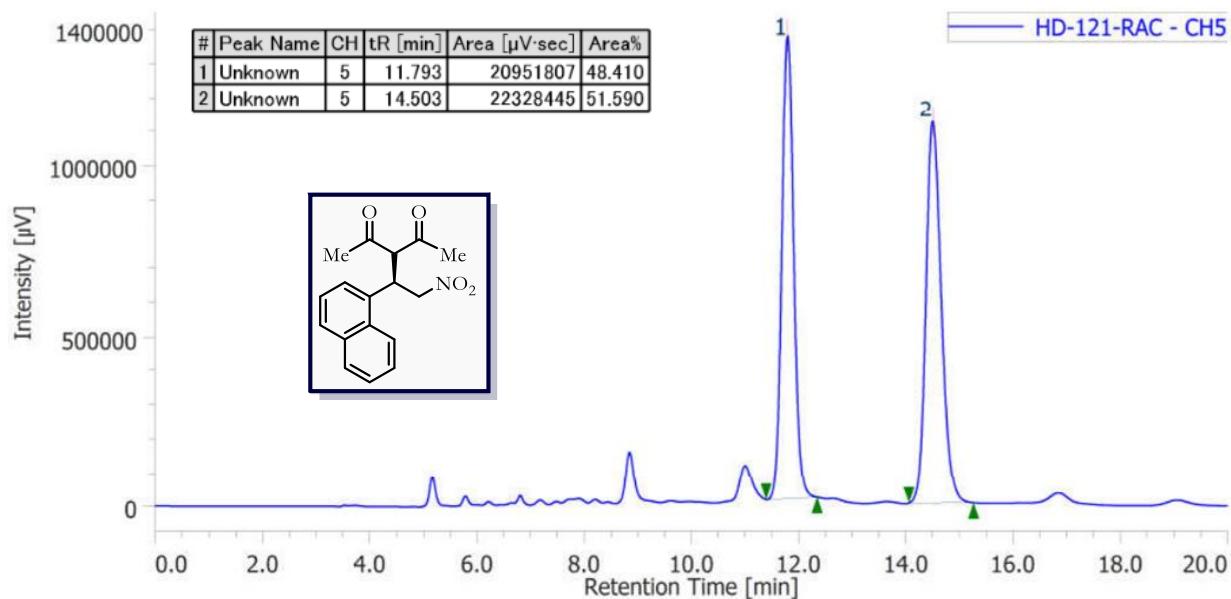
Compuesto racémico.



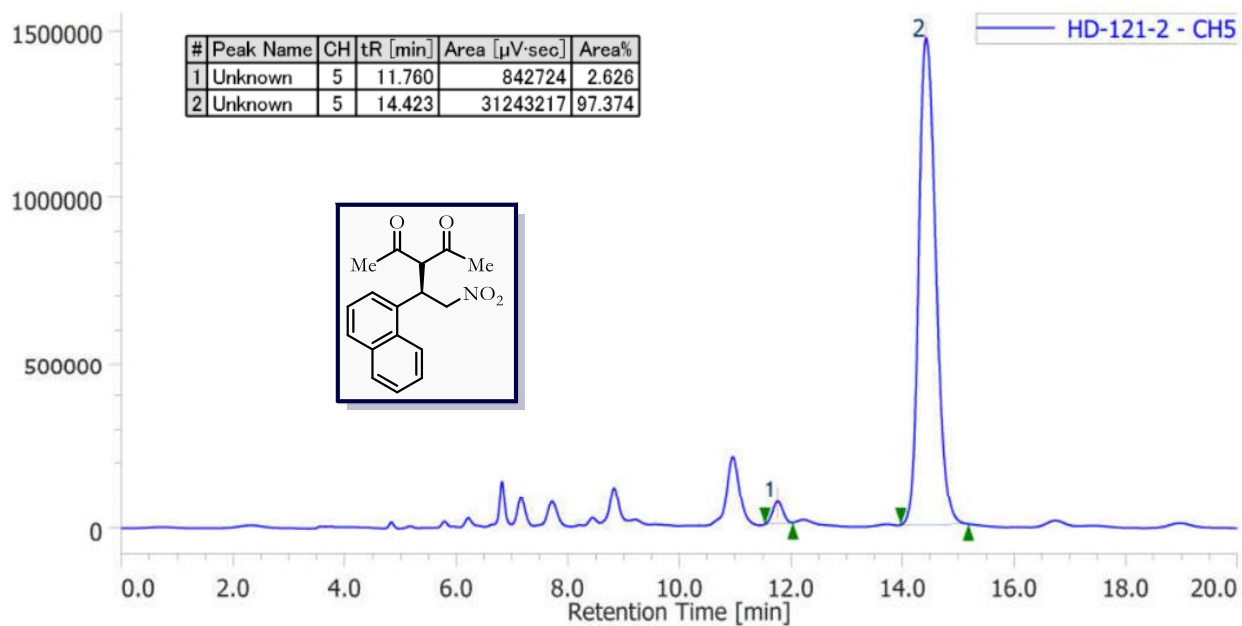
Compuesto enantioméricamente enriquecido (97% ee).

(R)-3-(1-(Naftalen-1-il)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (**751**)

Condiciones: Chiralpak IA, hexano/etanol 85:15, 0.8 ml/min, 220 nm.



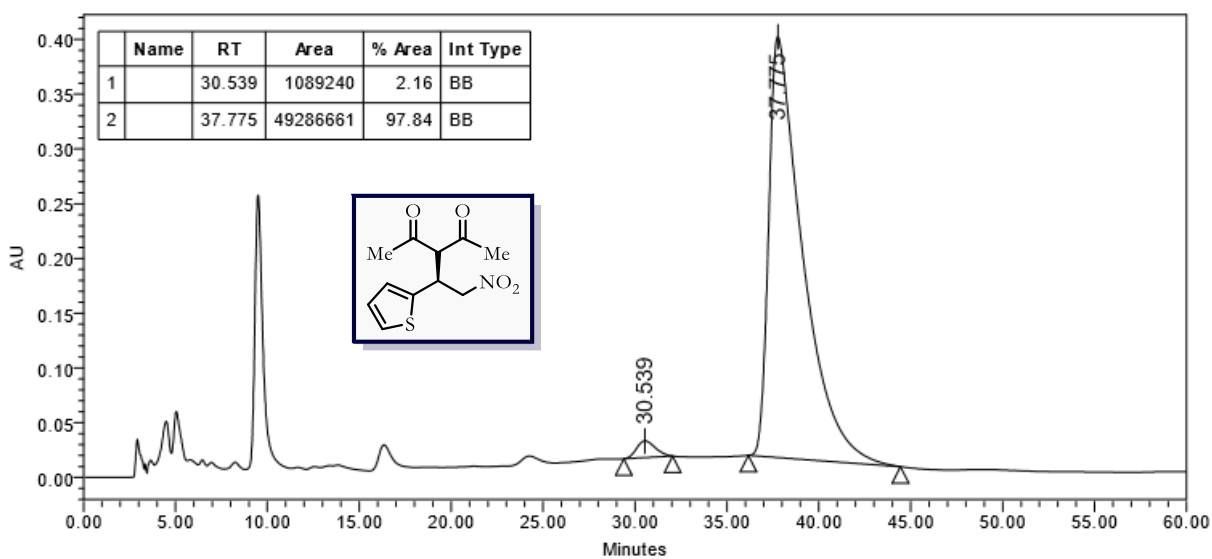
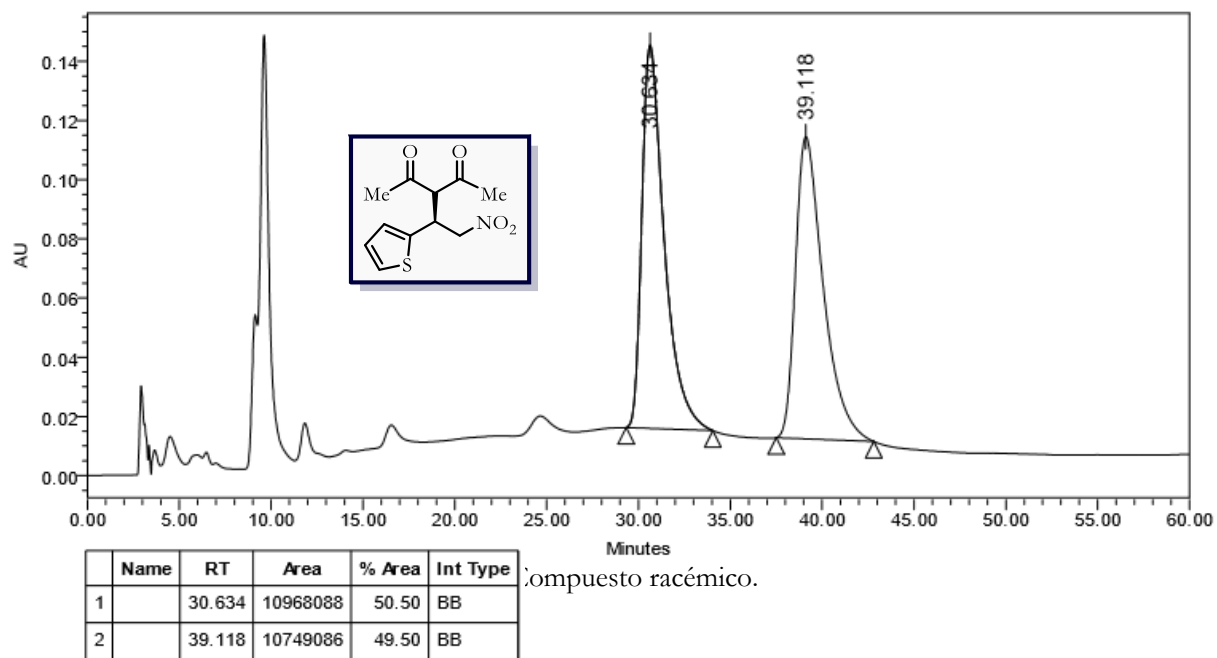
Compuesto racémico.



Compuesto enantioméricamente enriquecido (95% ee).

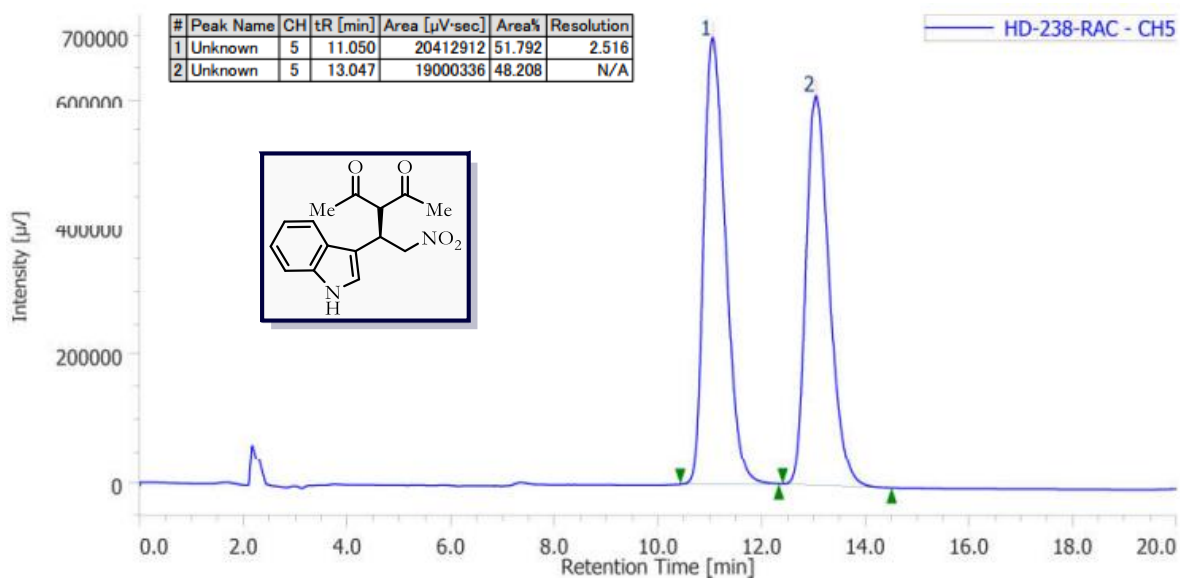


(*S*)-3-(2-Nitro-1-(tiofen-2-il)etil)pentano-2,4-diona (**75m**)  
 Condiciones: Chiralcel OJ, hexano/etanol 70:30, 1.0 ml/min, 220 nm.

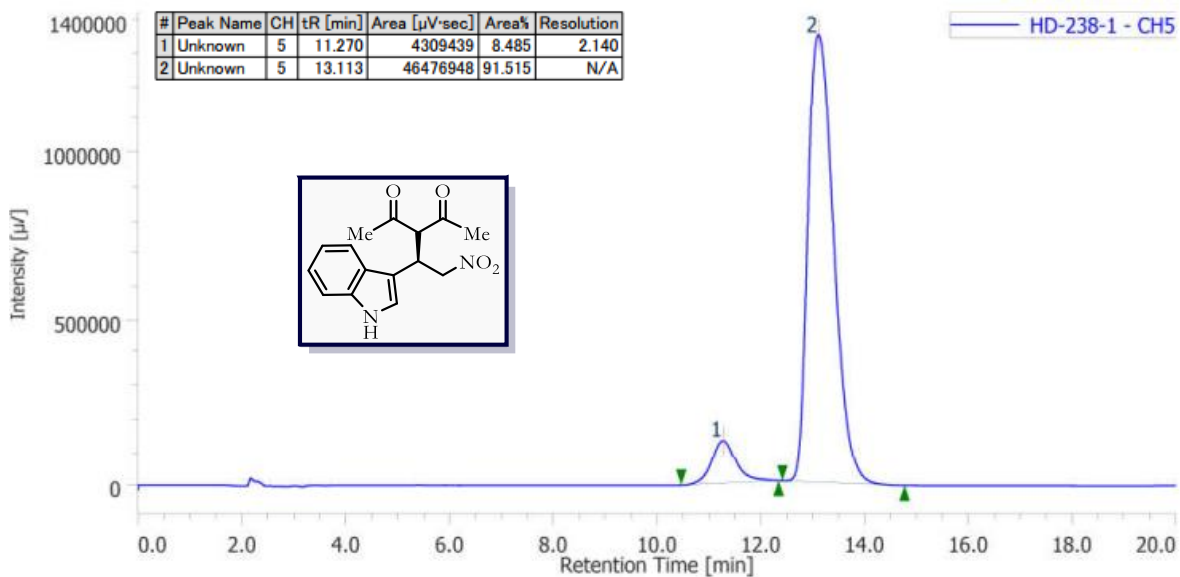


(R)-3-(1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-nitroetil)pentano-2,4-diona (**75n**)

Condiciones: Chiralpak IC, hexano/ isopropanol 90:10, 1.0 ml/min, 220 nm.



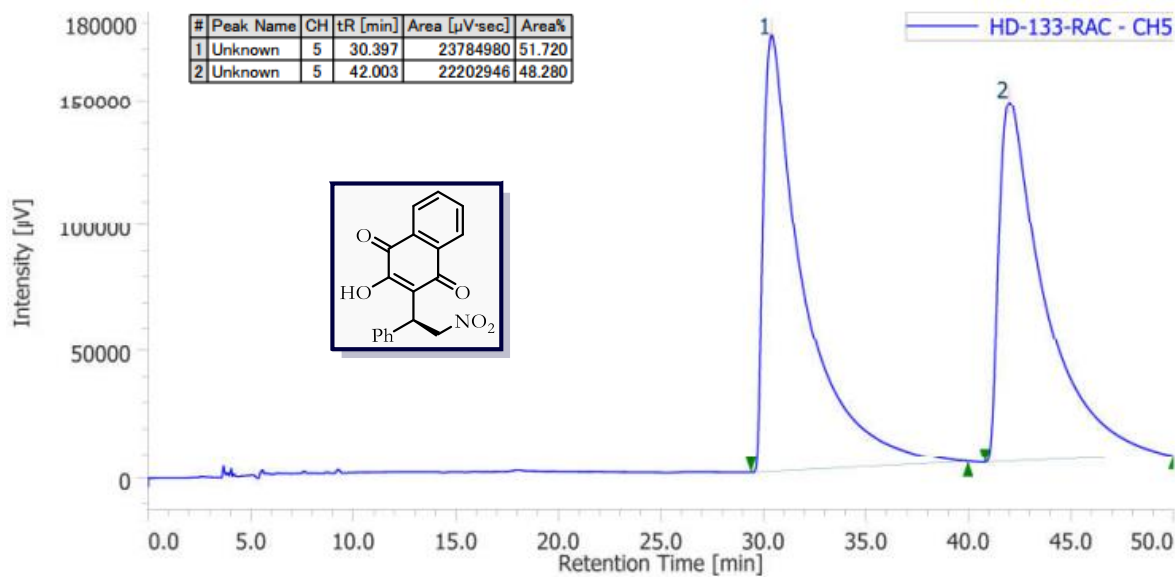
Compuesto racémico.



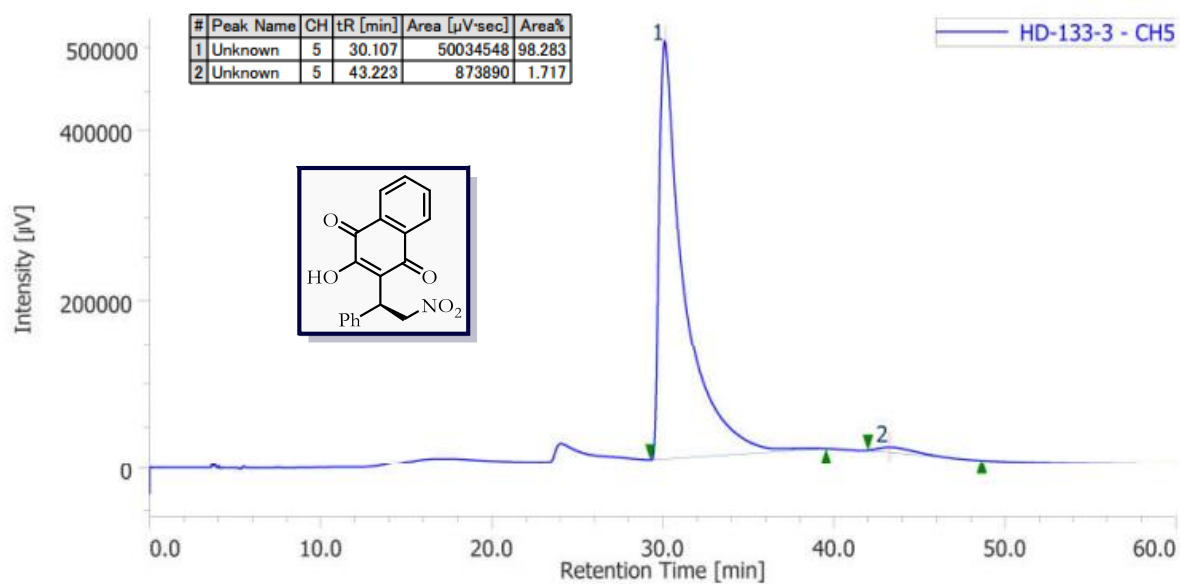
Compuesto enantioméricamente enriquecido (83% ee).

*(S)*-2-Hidroxi-3-(2-nitro-1-feniletil)naftaleno-1,4-diona (**88a**)

Condiciones: Chiralpak IA, hexano/etanol 90:10, 0.8 ml/min, 254 nm.



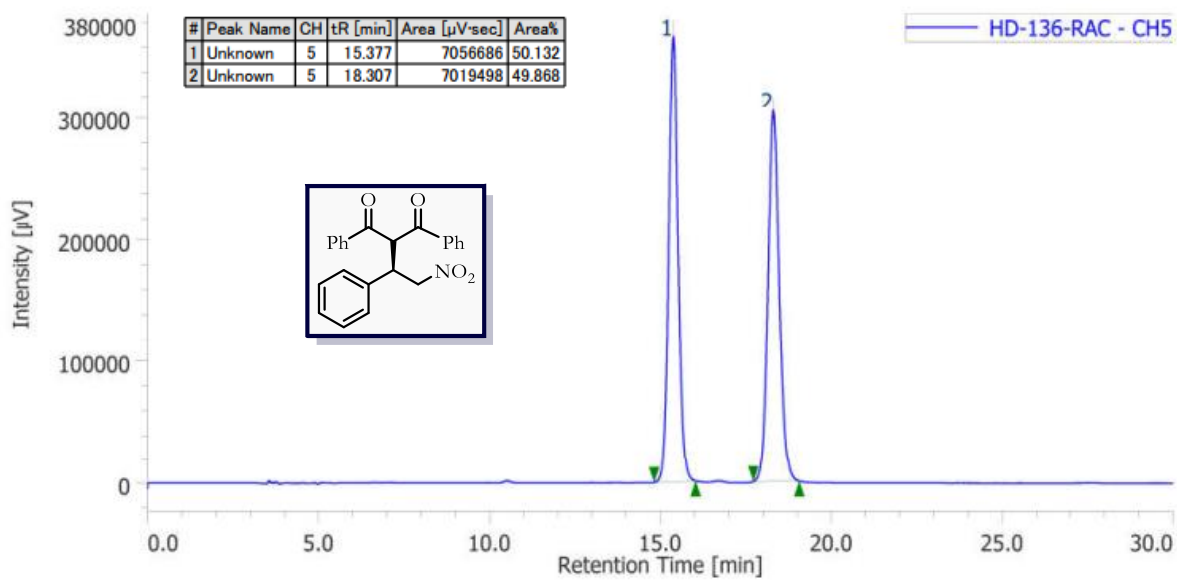
Compuesto racémico.



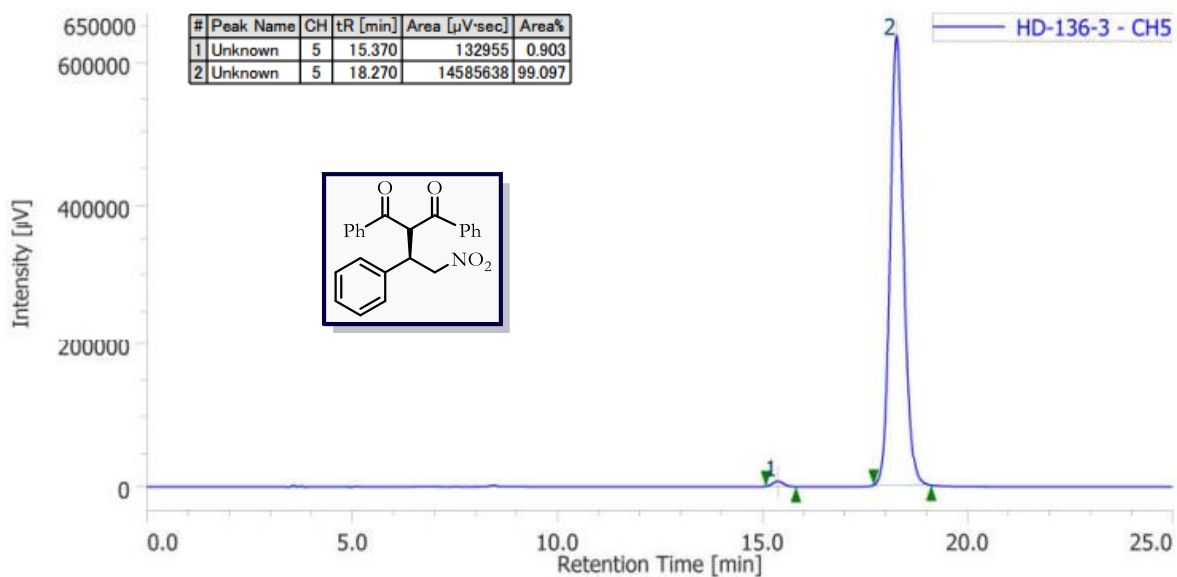
Compuesto enantioméricamente enriquecido (97% ee).

(R)-2-(2-Nitro-1-feniletíl)-1,3-difenilpropano-1,3-diona (**88b**)

Condiciones: Chiralpak IA, hexano/etanol 85:15, 0.8 ml/min, 250 nm.



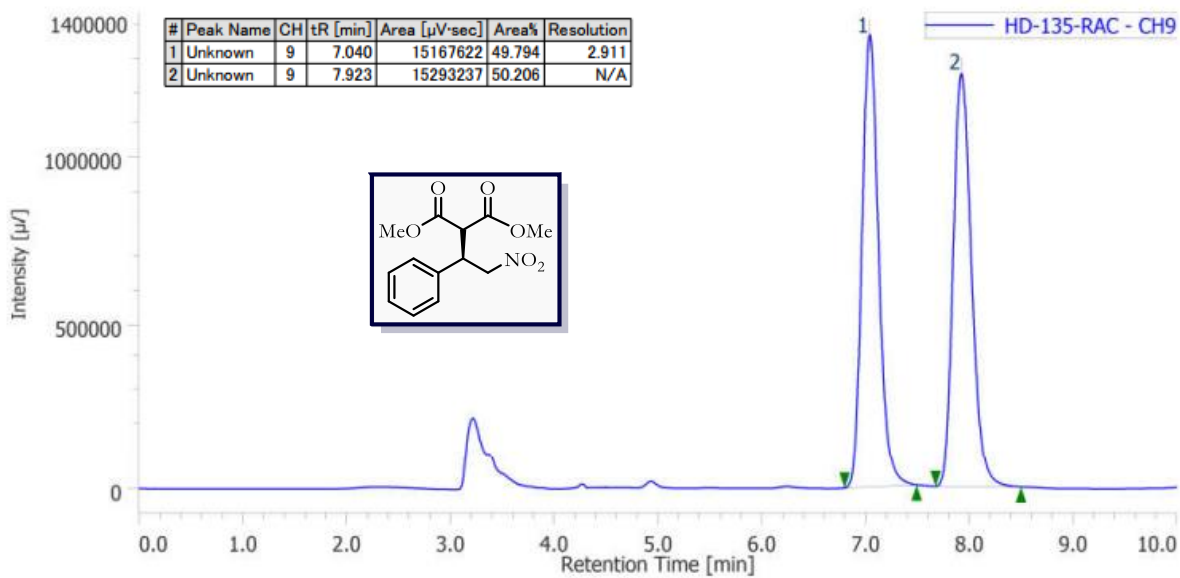
Compuesto racémico.



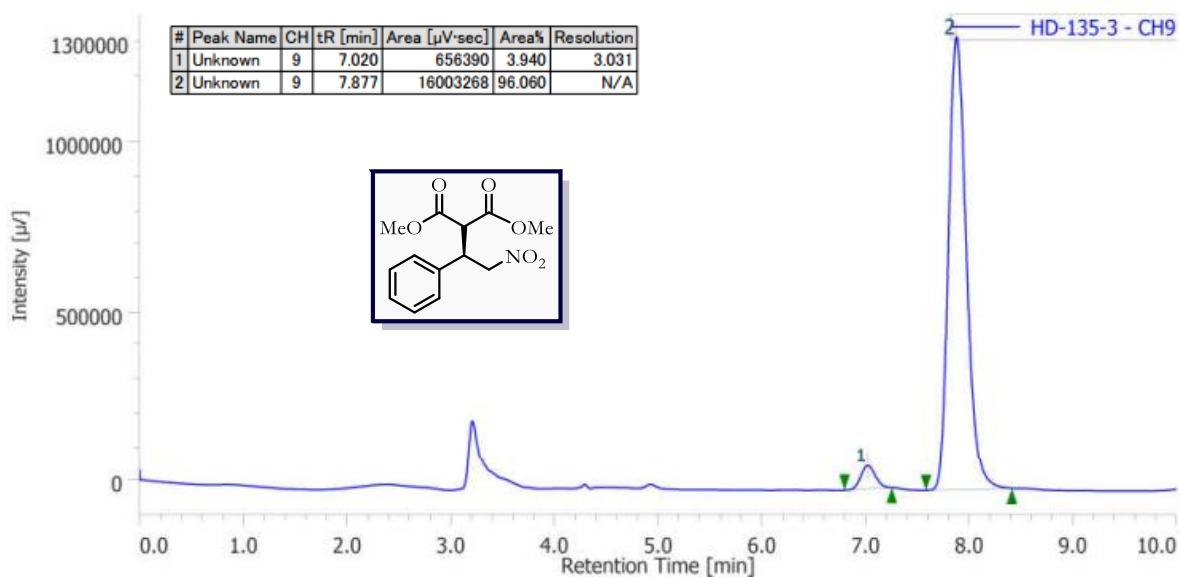
Compuesto enantioméricamente enriquecido (98% ee).

*(R)*-2-(2-Nitro-1-feniletil)malonato de dimetilo (**88c**)

Condiciones: Chiralpak IC, hexano/etanol 85:15, 0.6 ml/min, 220 nm.



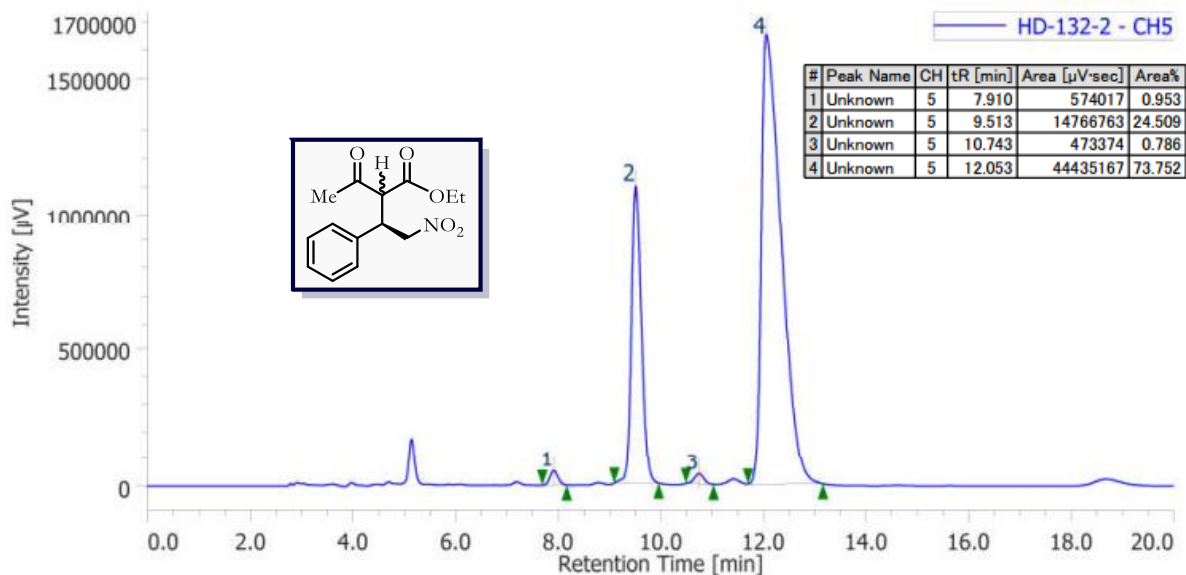
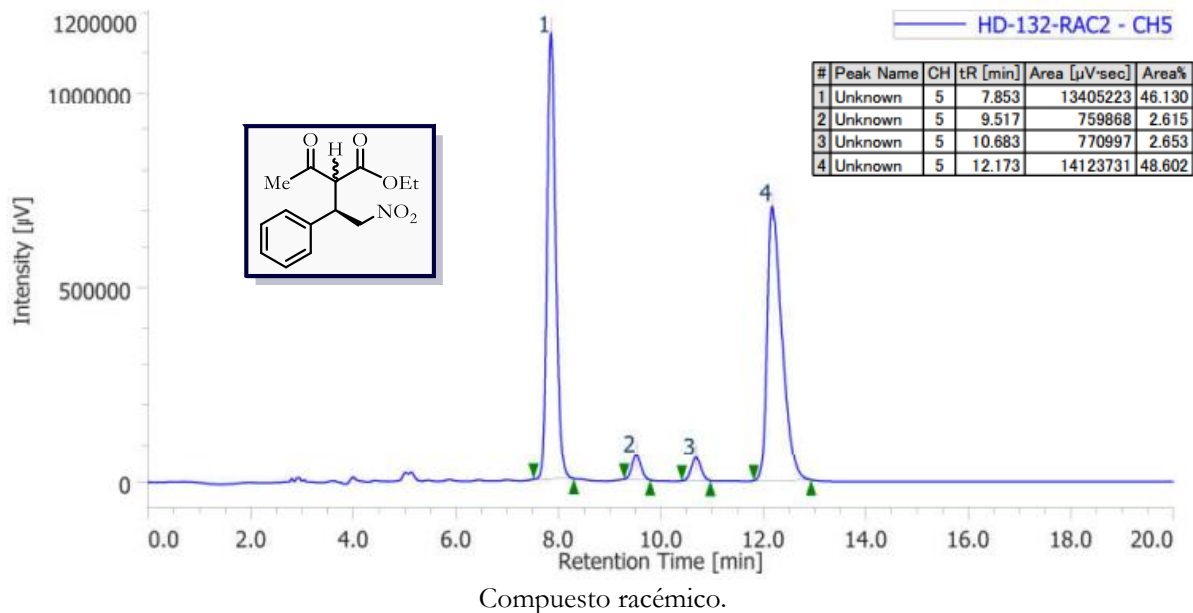
Compuesto racémico.



Compuesto enantioméricamente enriquecido (92% ee).

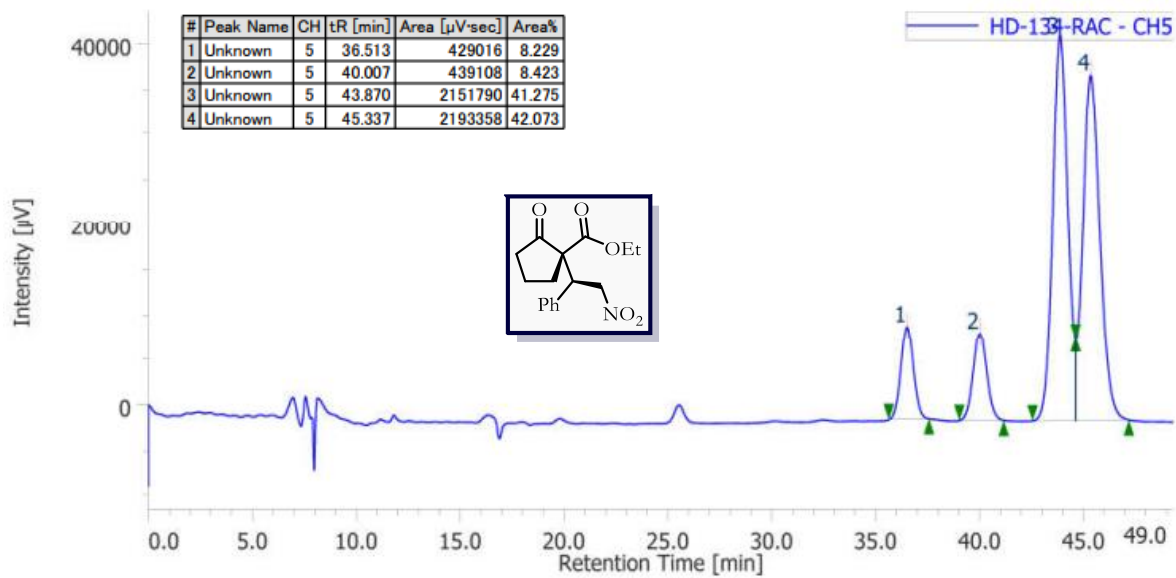
*(3R)*-2-Acetil-4-nitro-3-fenilbutanoato de etilo (**88d**)

Condiciones: Chiralpak IA, hexano/etanol 85:15, 1.0 mL/min, 220 nm.

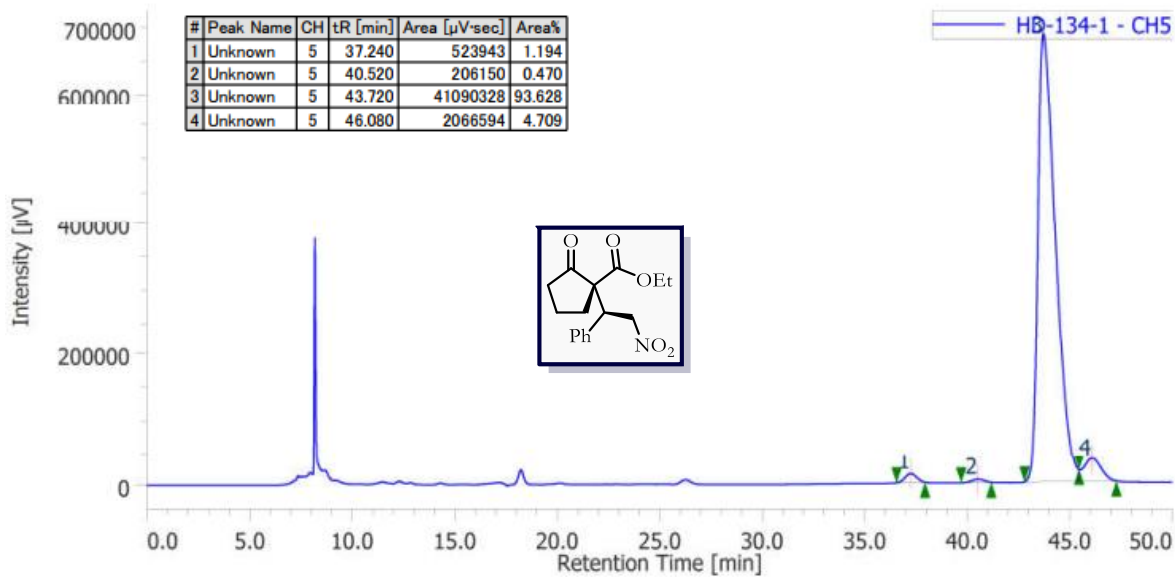


(R)-1-((S)-2-Nitro-1-feniletil)-2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (**88e**)

Condiciones: Chiralpak IA, hexano/etanol 97:3, 0.4 ml/min, 220 nm.



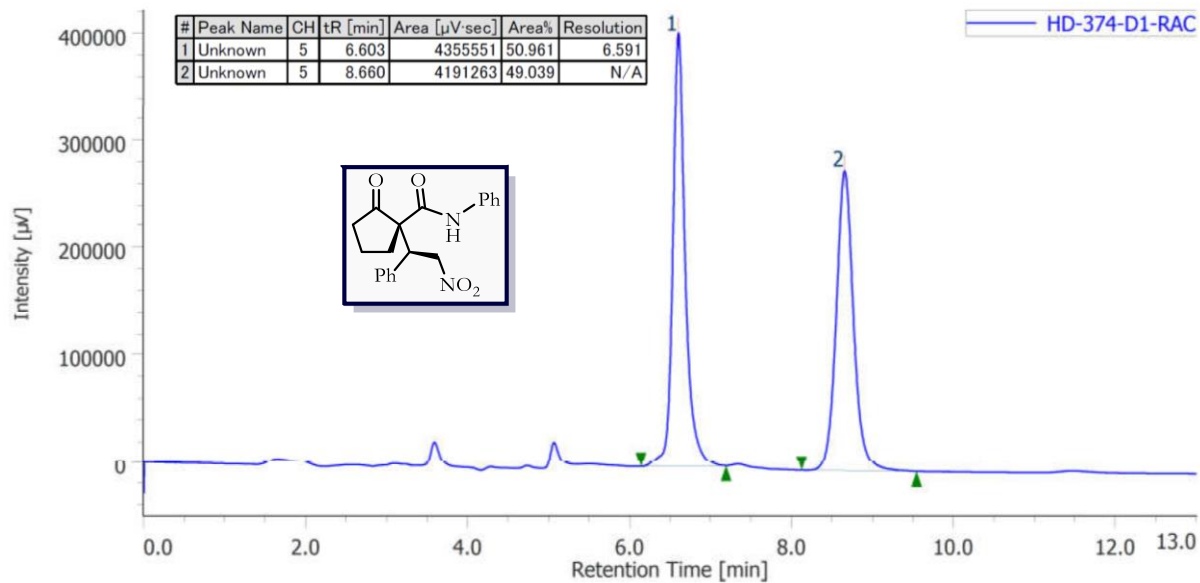
Compuesto racémico.



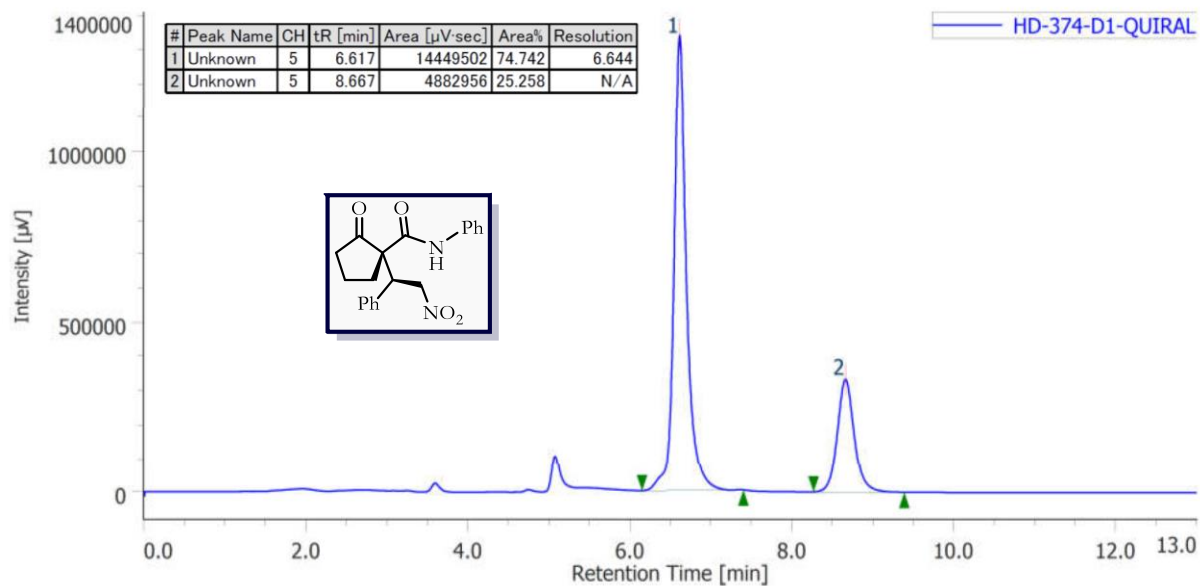
Compuesto diastereo- y enantioméricamente enriquecido (97:3 dr; 90, 44% ee).

(*R*)-1-((*S*)-2-Nitro-1-feniletil)-2-oxo-*N*-fenilciclopentano-1-carboxamida (**88f**)

Condiciones: Chiralpak IA, hexano/isopropanol 70:30, 1.0 ml/min, 220 nm.



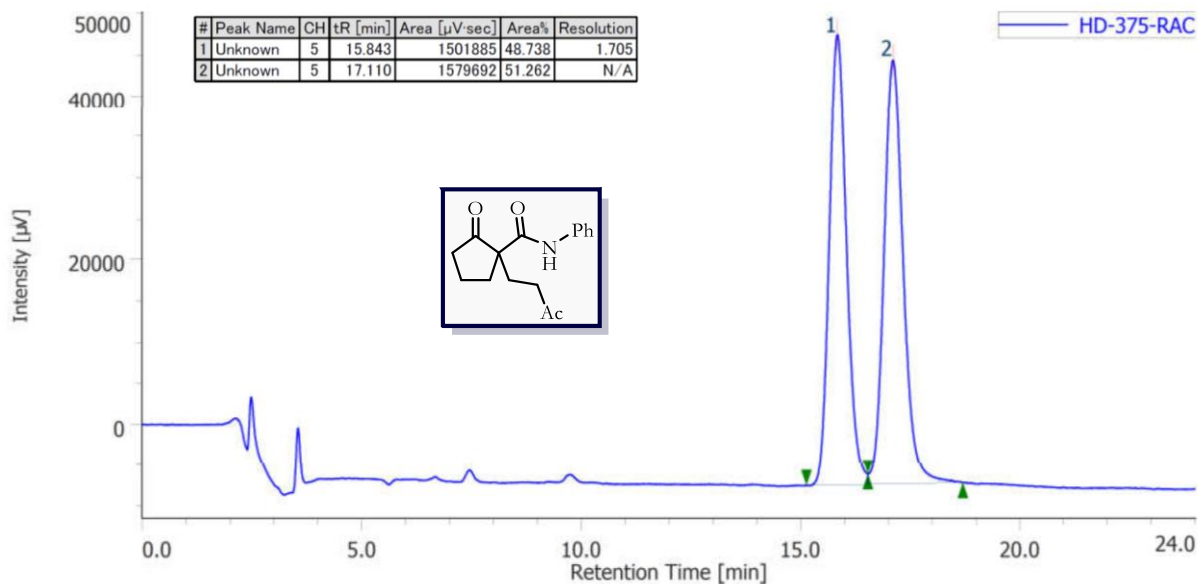
Compuesto racémico (diastereoisómero mayoritario).



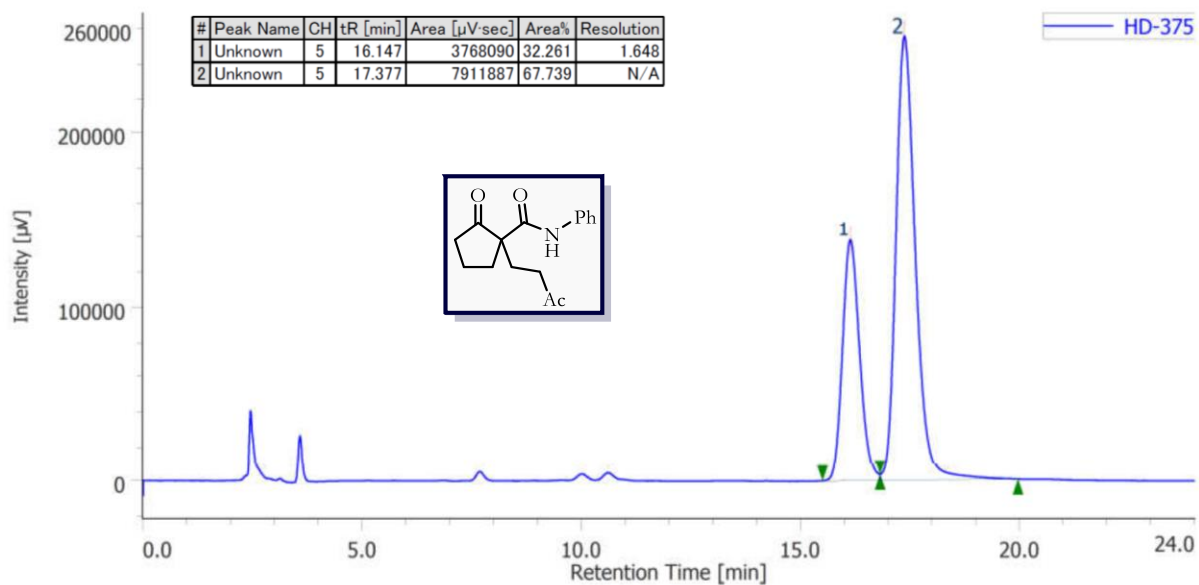
Compuesto enantioméricamente enriquecido (diastereoisómero mayoritario, 50% ee).



2-Oxo-1-(3-oxobutil)-*N*-fenilciclopentano-1-carboxamida (**92b**)  
 Condiciones: Chiralpak IC, hexano/isopropanol 90:10, 0.8 ml/min, 220 nm.



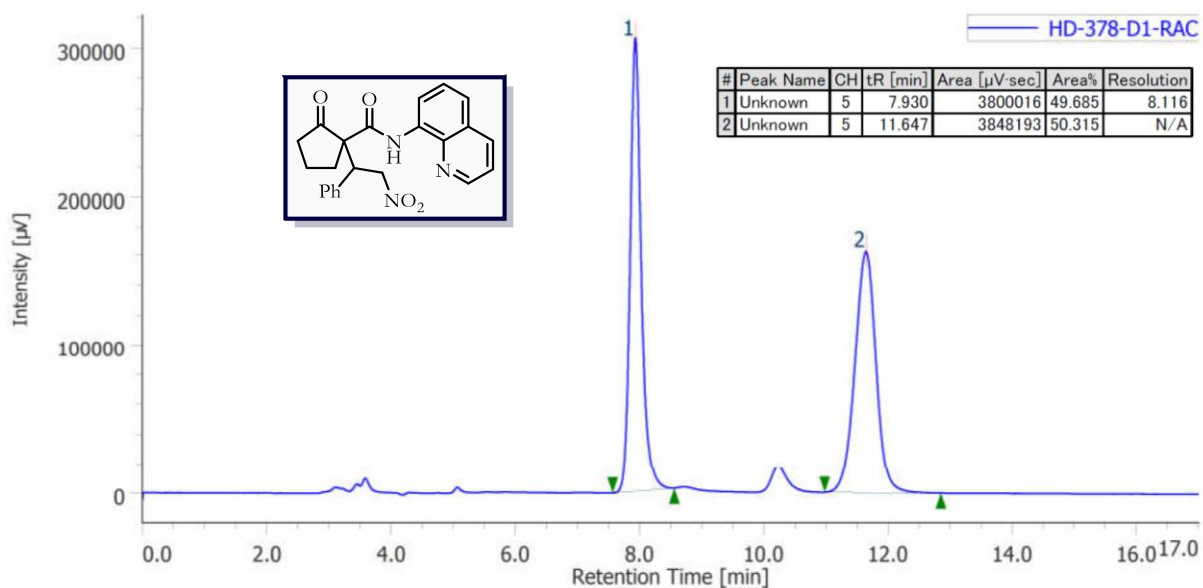
Compuesto racémico.



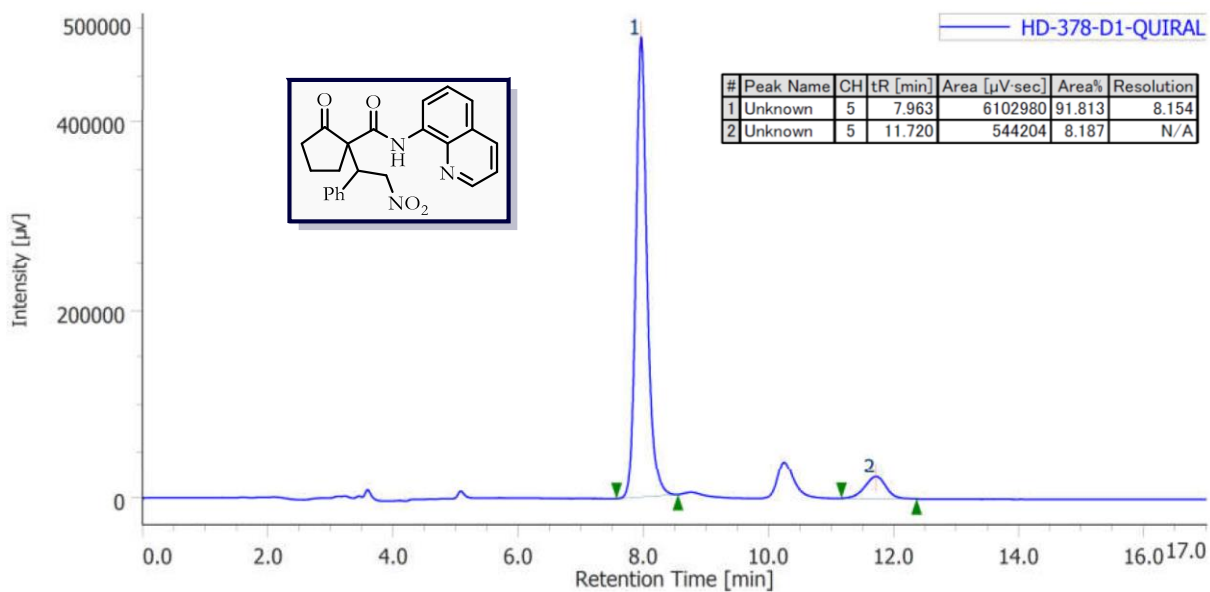
Compuesto enantioméricamente enriquecido (35% ee).

1-(2-Nitro-1-feniletil)-2-oxo-N-(quinolin-8-il)ciclopentan-1-carboxamida (**140**)

Condiciones: Chiralpak IA, hexano/isopropanol 70:30, 1.0 ml/min, 220 nm.

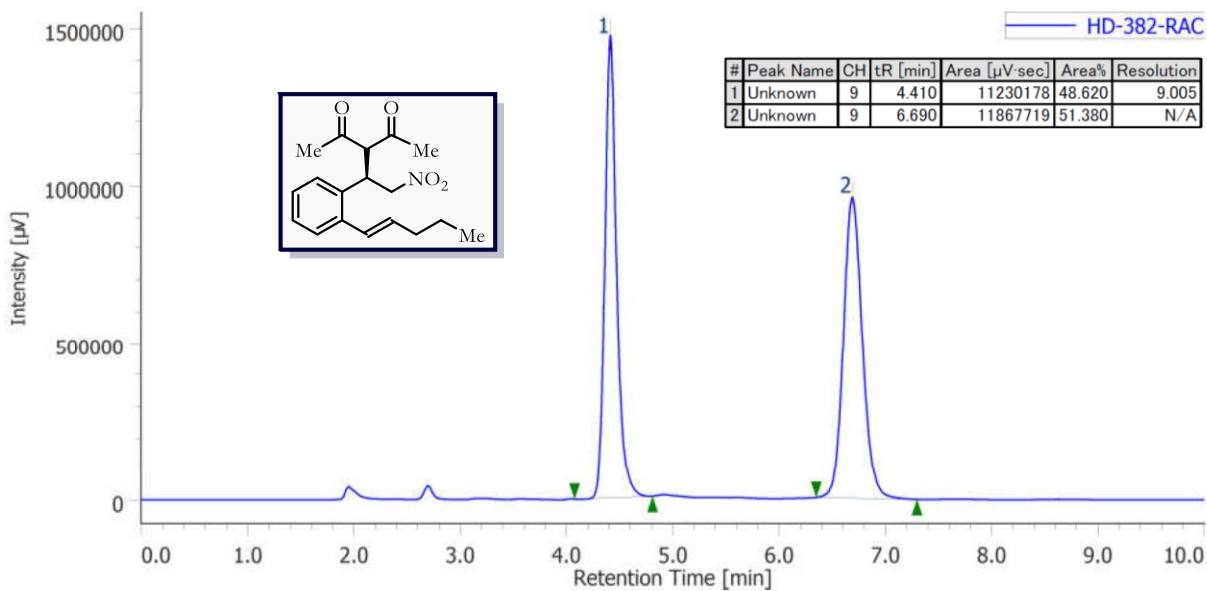


Compuesto racémico (diastereoisómero mayoritario).

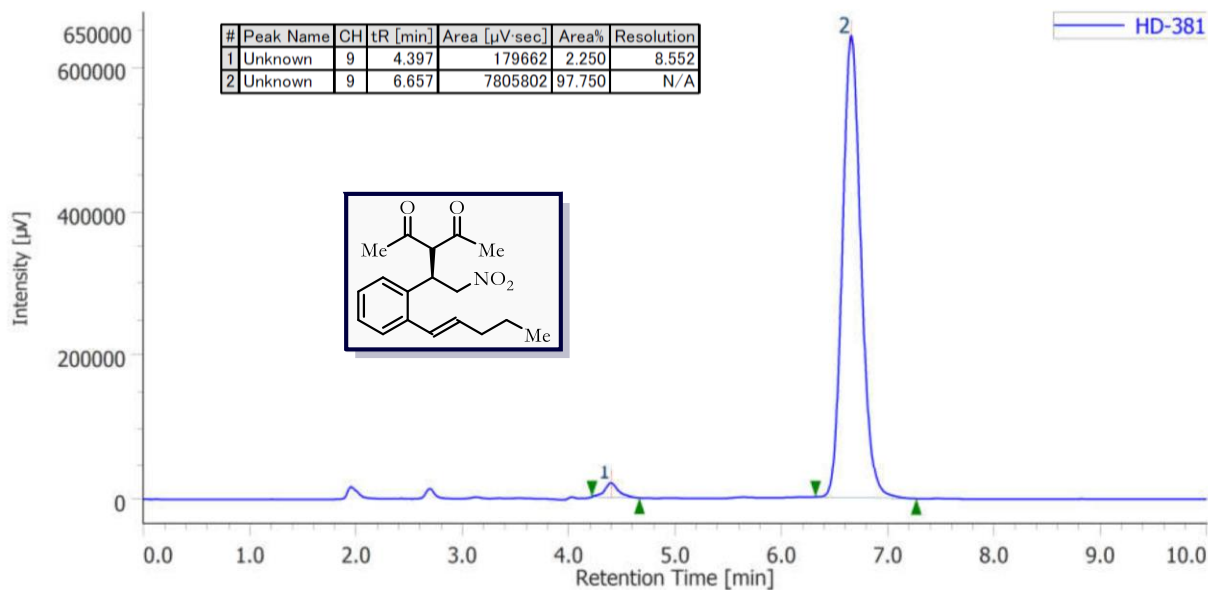


Compuesto enantioméricamente enriquecido (diastereoisómero mayoritario, 84% ee).

(*R,E*)-3-(2-Nitro-1-(2-(pent-1-en-1-il)fenil)etil)pentano-2,4-diona (**146a**)  
 Condiciones: Chiralpak IC, hexano/isopropanol 85:15, 1.0 ml/min, 220 nm.



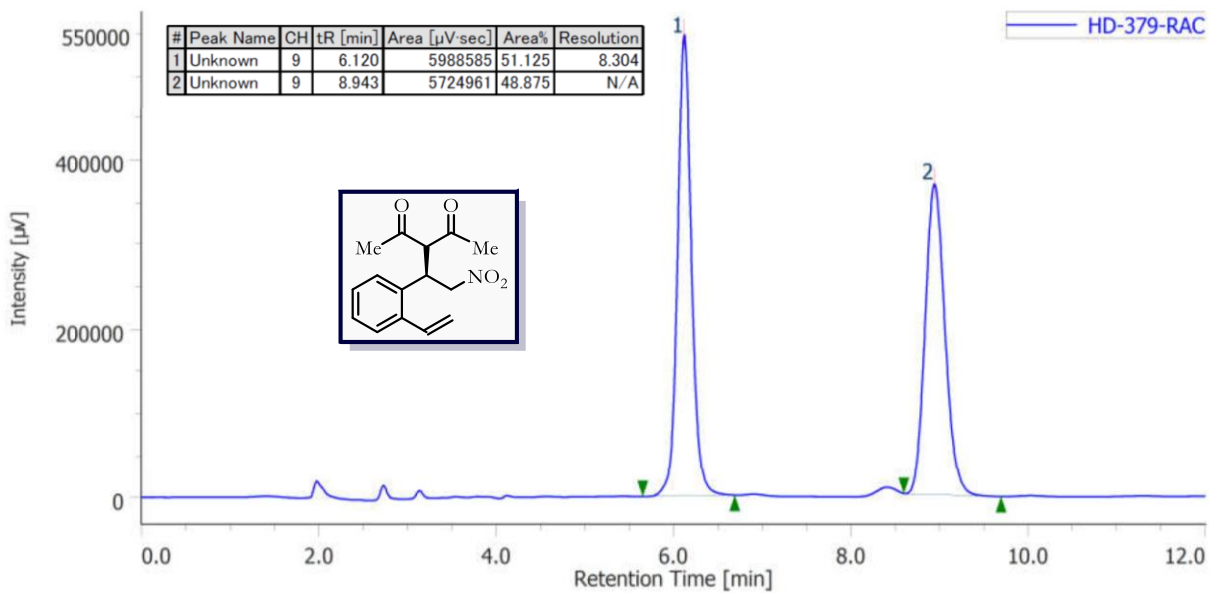
Compuesto racémico.



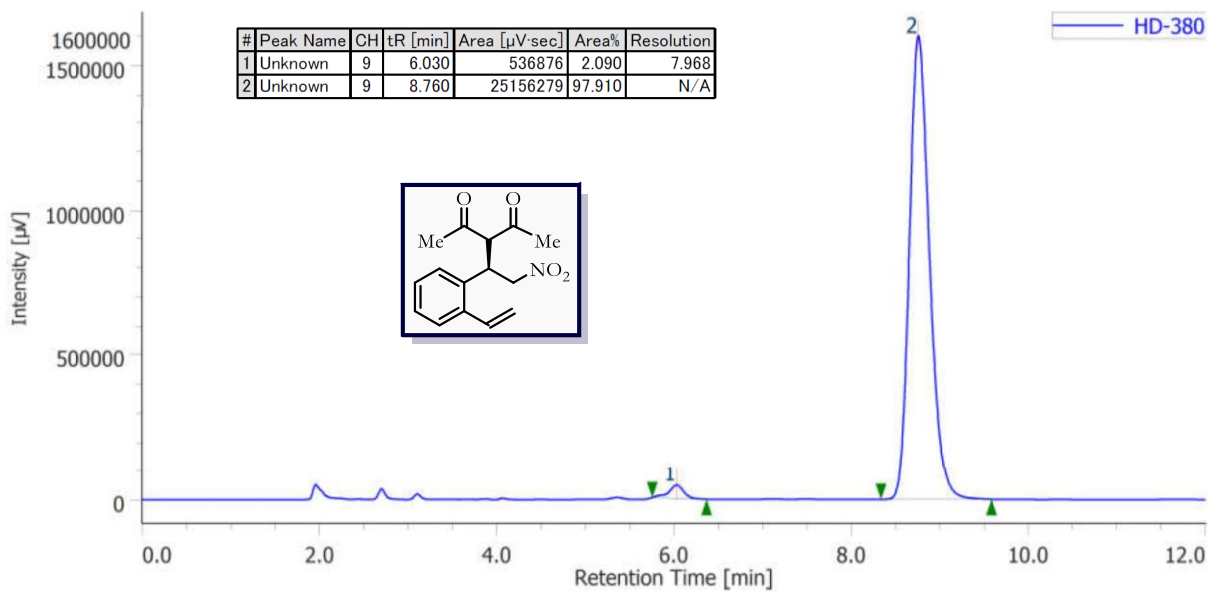
Compuesto enantioméricamente enriquecido (96% ee).

*(R)*-3-(2-Nitro-1-(2-vinilfenil)etil)pentano-2,4-diona (**146b**)

Condiciones: Chiralpak IC, hexano/isopropanol 85:15, 1.0 ml/min, 220 nm.

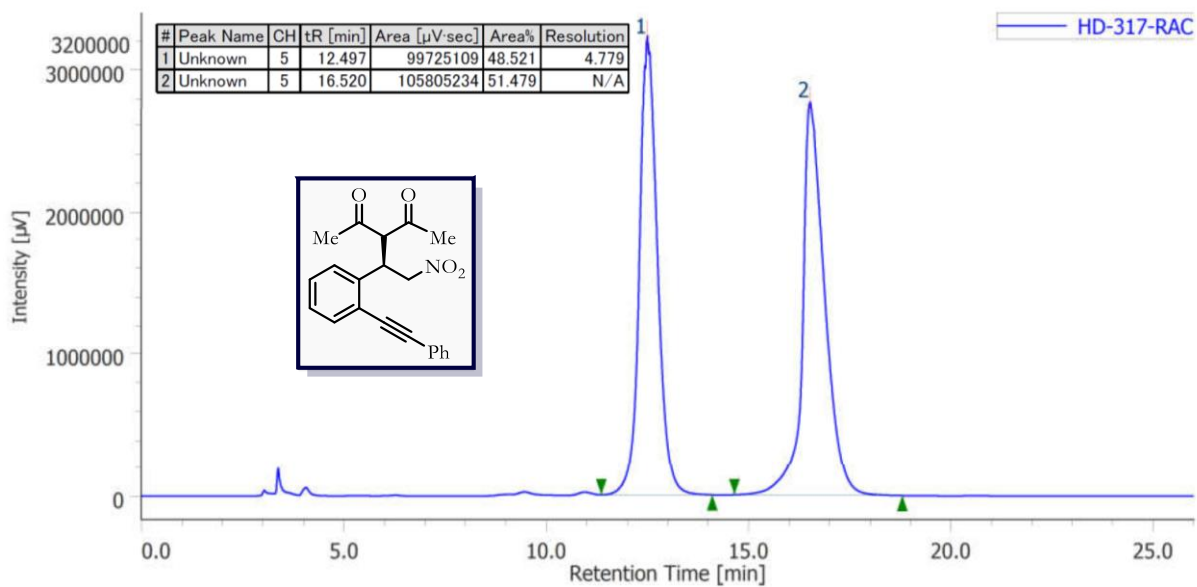


Compuesto racémico.

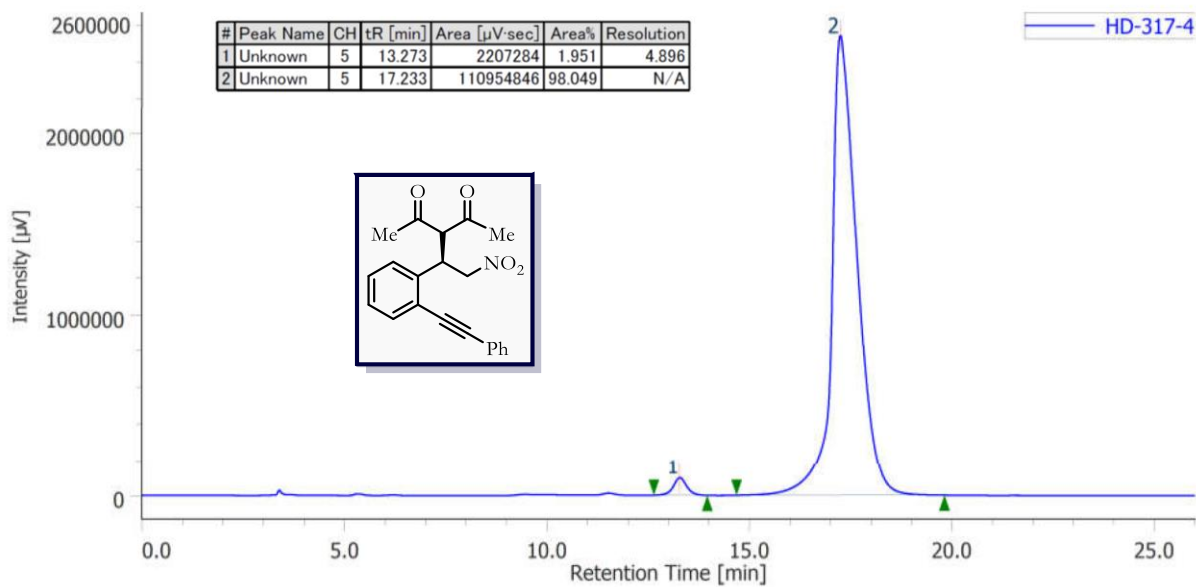


Compuesto enantioméricamente enriquecido (96% ee).

(R)-3-(2-Nitro-1-(2-(feniletinil)fenil)etil)pentano-2,4-diona (**256a**)  
 Condiciones: Chiralpak IA, hexano/etanol 95:5, 1.0 ml/min, 220 nm.



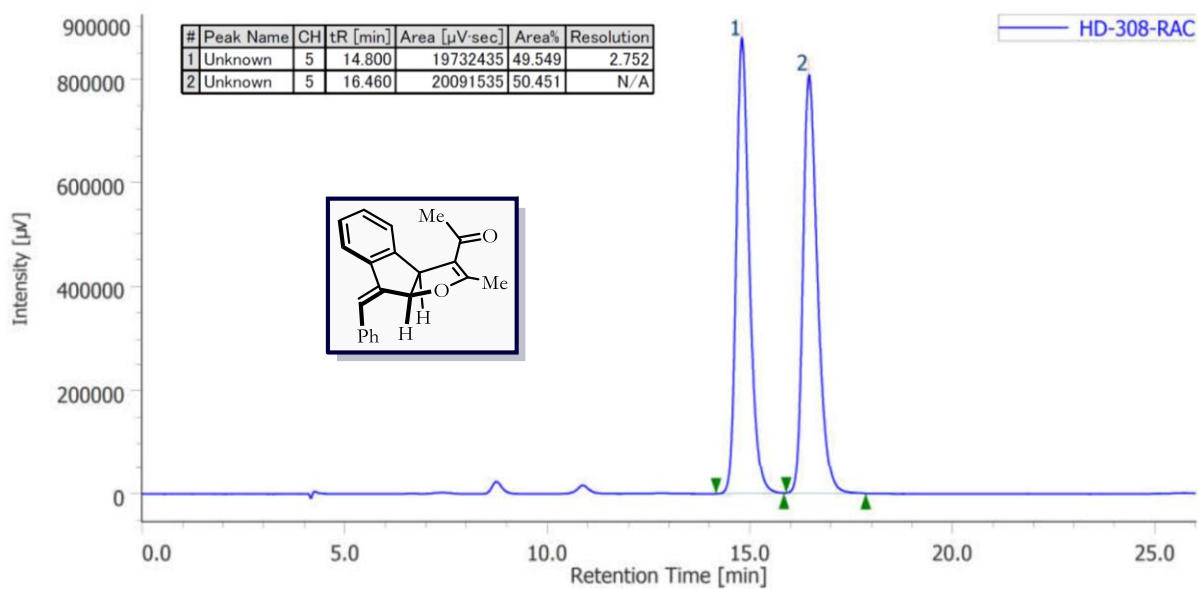
Compuesto racémico.



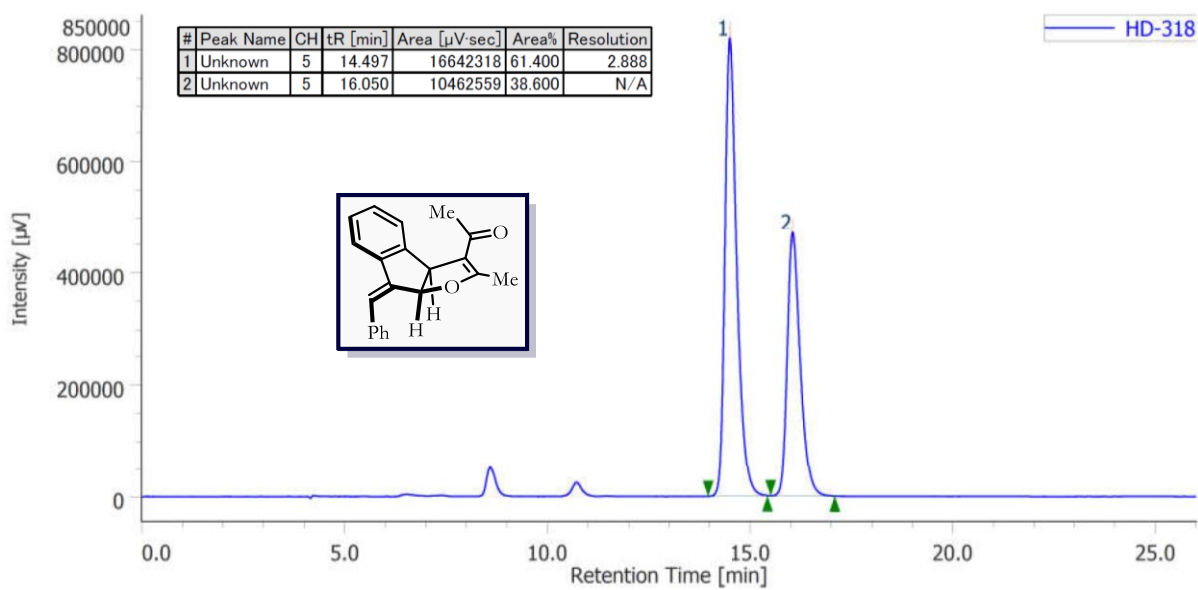
Compuesto enantioméricamente enriquecido (96% ee).

1-((3*a*,8*a*R)-8-((*Z*)-Benciliden)-2-metil-3*a*,8*a*-dihidro-8*H*-indeno[2,1-*b*]furan-3-il)etan-1-ona (**266a**)

Condiciones: Chiralpak IA, hexano/etanol 95:5, 0.8 ml/min, 275 nm).



Compuesto racémico.



Compuesto enantioméricamente enriquecido (23% ee).