



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS DE 1,2-DIHIDRONAFTALENOS QUIRALES POR UNA SECUENCIA
MICHAEL-HIDROARILACIÓN**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ALAN ZOE RODRÍGUEZ MEDINA

TUTOR: DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
INSTITUTO DE QUÍMICA

México, CDMX, enero de 2023



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

SÍNTESIS DE 1,2-DIHIDRONAFTALENOS QUIRALES POR UNA SECUENCIA
MICHAEL-HIDROARILACIÓN

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ALAN ZOE RODRÍGUEZ MEDINA

DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
INSTITUTO DE QUÍMICA



Ciudad de México, enero 2023

Apreciable Jurado Asignado

Presidente:	Dr. Cecilio Álvarez Toledano	Instituto de Química, UNAM
Vocal:	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Vocal:	Dr. Eduardo González Zamora	UAM-Iztapalapa
Vocal:	Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro	Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM
Secretario:	Dr. Rubén Omar Torres Ochoa	Instituto de Química, UNAM

Dr. Marcos Hernández Rodríguez
Tutor

Q. Alan Zoe Rodríguez Medina
Sustentante

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 (CF-2023-I-1087) y DGAPA–UNAM (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 (CVU: 798559) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

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

- **Alan Zoe Rodríguez Medina**, Ismael J. Arroyo-Córdoba, Marcos Hernández Rodríguez. *“Síntesis de 1,2-dihidronaftalenos quirales por una secuencia Michael-hidroarilación (modalidad cartel)”*, XVII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Puebla, Puebla, 25 y 26 de agosto de 2022.
- **Alan Zoe Rodríguez Medina**, Ismael J. Arroyo-Córdoba, Marcos Hernández Rodríguez. *“Síntesis de 1,2-dihidronaftalenos quirales por una secuencia Michael-hidroarilación (modalidad cartel)”*, Simposio 2022 del Instituto de Química, Ciudad Universitaria, CDMX, 13 de diciembre de 2022.

Agradecimientos

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

Al Programa y personal de la Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas UNAM, por el apoyo administrativo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para mis estudios de maestría (CVU: 798559).

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

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.

A los miembros del jurado asignado, los Dres. Cecilio Álvarez Toledano, José Alfredo Vázquez Martínez, Eduardo González Zamora, María del Carmen Virginia Ortega Alfaro, Rubén Omar Torres Ochoa que enriquecieron este trabajo con sus acertadas observaciones.

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. Espectroscopia 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.

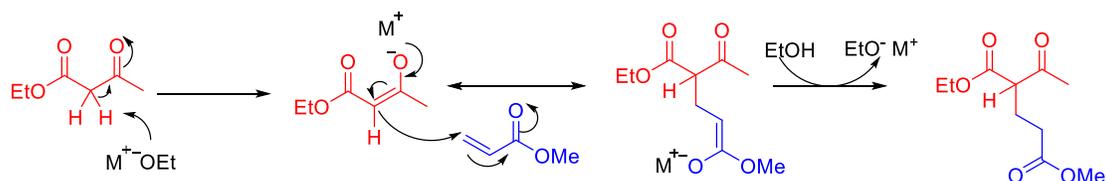
Índice

Antecedentes	8
Hipótesis.....	12
Estrategia	12
Objetivo General	13
Objetivos	13
Resultados.....	13
Conclusiones	21
Desarrollo Experimental	22

Antecedentes

La reacción de Michael se refiere a la adición de un nucleófilo (donador) derivado de la desprotonación en la posición C-alfa a un grupo electroattractor (GEA, por sus siglas) como compuestos carbonílicos, sulfonas, nitrilos, etc., a un electrófilo (aceptor) formado por un doble enlace conjugado a un GEA. Esta transformación tiene gran economía atómica al estar presentes todos los átomos de los reactivos en el producto. Es común llamarles aducto a los compuestos obtenidos de una reacción de adición por ser la contracción de adición y producto. Por ello el aducto de Michael es el producto generado en la reacción.

Un ejemplo de reacción de Michael es la adición del acetoacetato de etilo a acrilato de metilo catalizada por base. En un primer paso el acetoacetato es desprotonado por la base, formando el enolato (donador de Michael). El enolato reacciona en una adición 1,4-conjugada a la olefina del acrilato (aceptor de Michael). El carbonilo del acrilato se convierte en un enolato el cual posteriormente se protona generando el aducto de Michael (Esquema 1).¹ La fuerza motriz de la adición conjugada es el cambio en la entalpía al generar un enlace σ a partir del enlace π .



Esquema 1. Mecanismo de la adición Michael de acetoacetato de etilo a acrilato de metilo.

Dixon² define a la organocatálisis bifuncional como: “El uso de moléculas de bajo peso molecular, estructuralmente definidas que poseen dos grupos funcionales distintos para generar una nueva reactividad y/o selectividad en una reacción. Estas reacciones son típicamente reacciones de adición polares de pronucleófilos a electrófilos donde idealmente son materias primas de bajo costo y se convierten en un producto de alto valor agregado con estereoquímica definida. En comparación con los catalizadores “monofuncionales”, el efecto cooperativo de los dos grupos complementarios puede conducir a un nuevo estereocentro y lograr promover reacciones que antes eran desafiantes.”

La organocatálisis bifuncional es una excelente herramienta para la formación de nuevos enlaces, ya que el catalizador cuenta con grupos que activan tanto al nucleófilo como al electrófilo además de que propicia la formación de moléculas quirales al tener un arreglo espacial determinado para la adición del nucleófilo. El primer ejemplo de organocatálisis bifuncional fue publicado por Takemoto, quienl adicionó malonato de dimetilo al β -nitroestireno empleando una tiourea con una amina terciaria que sirve como base de Brønsted.³ El mecanismo de reacción correcto fue propuesto por Pápai,⁴ el cual comienza con la reacción ácido-base entre el compuesto dicarbonílico y el catalizador, formando el intermediario **A**. Este anión posteriormente migra a la cavidad de la tiourea generando el intermediario **B**. A continuación, el NH del amonio permite la aproximación del nitroestireno para generar el intermediario **C**. En el estado de transición **D** se forma el enlace C–C y genera el complejo

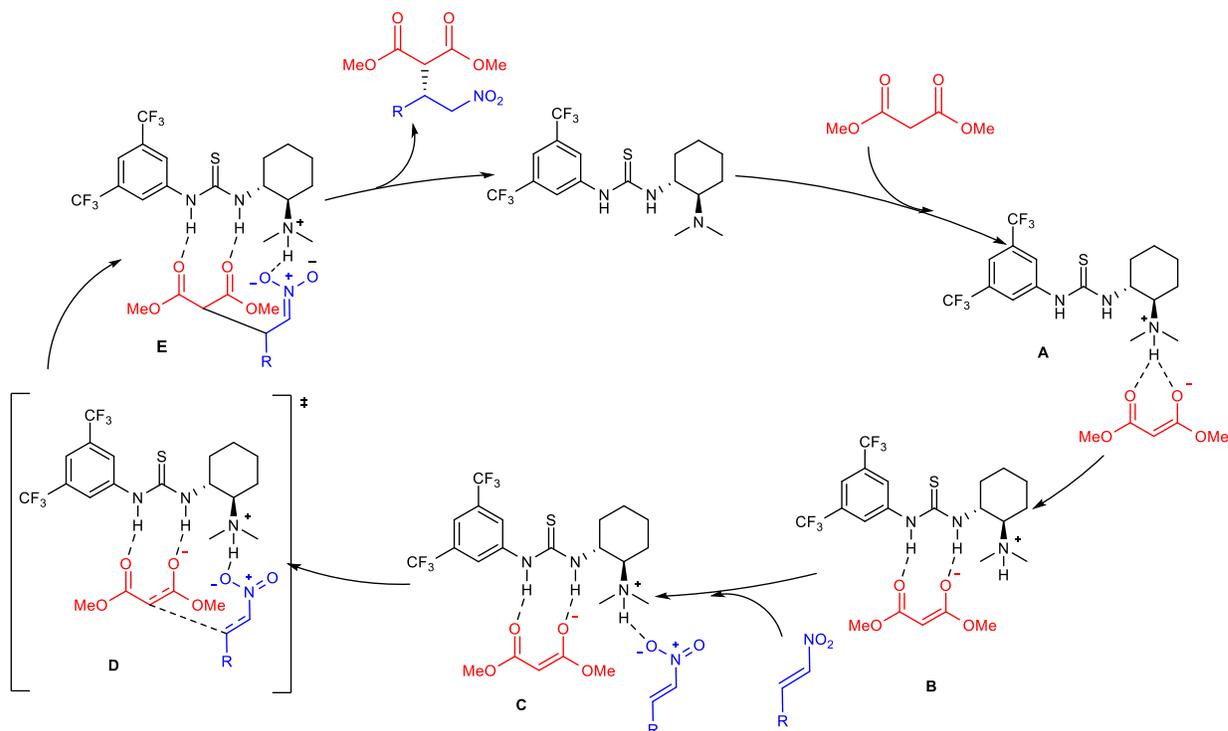
¹ B. D. Mather, K. Viswanathan, K. M. Miller, T. E. Long, *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 487–531.

² D. J. Dixon, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1079–1080.

³ T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.

⁴ A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151–13160.

producto-catalizador E. Nuevamente la transferencia de protón libera al producto y la tiourea entra en un nuevo ciclo catalítico (Esquema 2).



Esquema 2. Ciclo catalítico de la adición de Michael catalizada por una tiourea bifuncional, en el estado de transición se observa que la tiourea activa tanto al nucleófilo como al electrófilo.⁵

La posibilidad de generar compuestos quirales por éstos organocatalizadores mediante reacciones de Michael⁶ se ha aplicado para obtener desde bloques de construcción a fármacos como el oseltamivir⁷ o la pregabalina.⁸ En el caso de la (*S*)-pregabalina se ha desarrollado un proceso de dos pasos donde en una primera etapa se utiliza la técnica de flujo continuo que permite preparar 60 g/h del nitroalqueno I, y en una segunda etapa la reacción asimétrica de Michael empleando una escuaramida bifuncional conduce a obtener 390 g del intermediario II con un 90% de rendimiento y una r.e. (relación de enantiómeros) de 95.5:4.5 (Esquema 3).⁹ En este ejemplo se puede observar el potencial de la síntesis asimétrica aplicada a procesos industriales, disminuyendo los costos de producción y aumentando el rendimiento de los fármacos, en comparación con procesos donde se utiliza el método de resolución para la obtención del enantiómero deseado.

⁵ J. A. Izzo, Y. Myshchuk, J. S. Hirschi, M. J. Veticatt, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3934–3939.

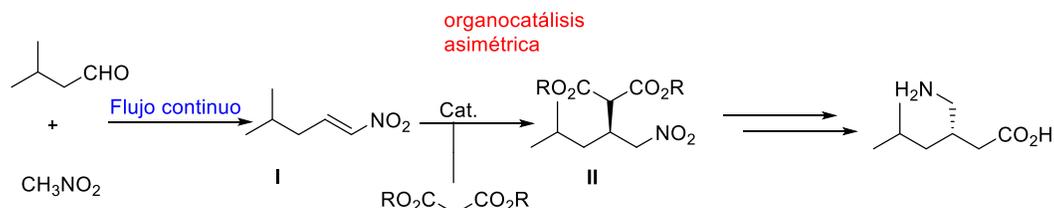
⁶ a) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119–125.

b) K. Dudziński, A. M. Pakulska, P. Kwiatkowski, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4222–4225.

⁷ B. Han, X. H. He, Y. Q. Liu, G. He, C. Peng, J. L. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 1522–1586.

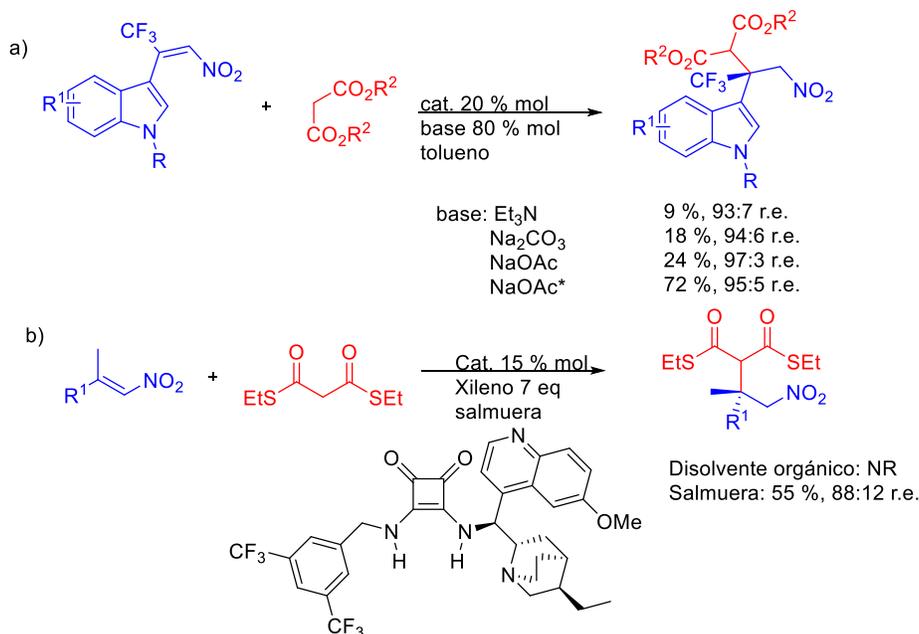
⁸ J. M. Liu, X. Wang, Z. M. Ge, Q. Sun, T. M. Cheng, R. T. Li, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 636–640.

⁹ A. Carlone, L. Bernardi, P. McCormack, T. Warr, S. Oruganti, C. J. Cobley, *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 2795–2805.



Esquema 3. Secuencia sintética para la obtención de Pregabalina.

Los organocatalizadores bifuncionales en principio no requieren otro aditivo para llevar a cabo la reacción, sin embargo, se ha encontrado que aditivos o condiciones de reacción poco comunes a estos procedimientos aumentan de manera considerable el rendimiento de la reacción.¹⁰ Algunos ejemplos de estos protocolos son el uso de acetato de sodio,¹¹ bases externas como carbonato¹² y el uso de agua como aditivo¹³ o bajo el concepto de reacción "on water"¹⁴ ("on water" quiere decir reacción sobre agua en un medio orgánico concentrado). En el caso del uso de bases se ha reportado un mayor rendimiento y r.e. al emplear bases inorgánicas, siendo el NaOAc el mejor aditivo (Esquema 4a); mientras que hay ejemplos reportados donde no hay reacción en disolventes orgánicos, sin embargo, al realizar la reacción "on water" en salmuera la reacción se lleva a cabo (Esquema 4b).



Esquema 4. Adiciones asimétricas de Michael usando aditivos: a) Acetato de sodio como aditivo; b) reacción asimétrica de Michael "on water". * Se utilizó 80 % mol de NaOAc y 20 equivalentes del donador de Michael.

¹⁰ E. M. Vogl, H. Gröger, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1570–1577.

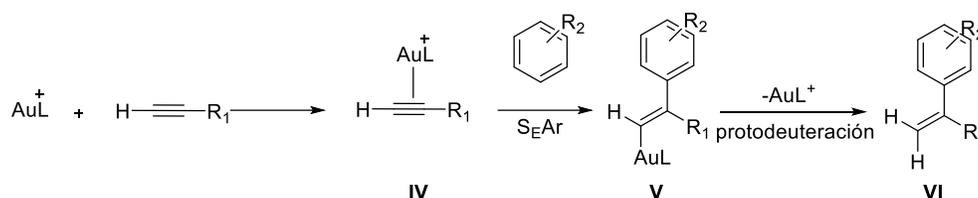
¹¹ C. H. Ma, T. R. Kang, L. He, Q. Z. Liu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3981–3985.

¹² Z. Rapi, B. Démuth, G. Keglevich, A. Grun, L. Drahos, P. L. Sóti, P. Bakó, *Tetrahedron Asymmetry*. **2014**, *25*, 141–147.

¹³ D. A. Yalalov, S. B. Tsogoeva, S. Schmatz, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 826–832.

¹⁴ J. H. Sim, C. E. Song, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1835–1839.

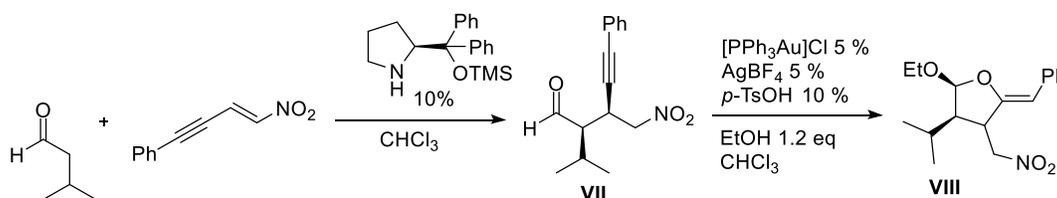
Por otra parte, los alquinos son inertes a los organocatalizadores bifuncionales y se comportan como nucleófilos. Sin embargo, un alquino puede ser activado para que sea un electrófilo al coordinarse con catalizadores de oro. En particular, si el nucleófilo es un grupo arilo será llamada reacción de hidroarilación. La reacción de hidroarilación de alquinos involucra la adición de un compuesto aromático y un hidrógeno a un alquino, catalizada por complejos o sales de un metal carbofílico. Analizando el mecanismo de manera simplificada, el complejo del oro (I) activa al alquino mediante la formación del complejo η^2 -coordinado **IV**, que reacciona con el areno rico en electrones en un mecanismo de sustitución electrofílica aromática mediante el intermediario de adición anti **V** para posteriormente formar el producto **VI**¹⁵ (Esquema 5).



Esquema 5. Ruta general de arilación de alquinos catalizada con oro (I).¹⁶

La hidroarilación intramolecular de alquinos catalizada por oro con arenos ricos en electrones da como productos alquenos 1,1-disustituídos, como resultado de una adición Markovnikov. Mientras que los alquinos con grupos electroattractores generan los derivados 1,2-disustituídos, con configuración *Z*- o *E*- dependiendo de los sustituyentes.¹⁷

La combinación de dos métodos catalíticos, la organocatálisis y la catálisis por oro, es una buena estrategia para lograr la síntesis de moléculas más complejas en una secuencia tándem ahorrando pasos de reacción y por lo tanto energía y recursos. Un ejemplo descrito en la literatura es una secuencia adición de Michael-ciclación catalizada por oro (Esquema 6).¹⁸ Inicialmente se realiza una adición asimétrica de Michael de isovaleraldehído a un nitroeno sustituido con fenilo catalizada por el difenilprolinol silil éter, obteniendo el aducto **VII** con una r.d. de 96:4 y una r.e. de 99.5:0.5. Posteriormente, realizan una acetalación/ciclación catalizada por una sal de oro (I) para obtener **VIII**.



Esquema 6. Metodología de la adición asimétrica de Michael seguida por una acetalación/ciclación catalizada por oro (I).

¹⁵ T. Ghosh, J. Chatterjee, S. Bhakta, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 7151–7187.

¹⁶ C. Nevado, A. M. Echavarren, *Synthesis*. **2005**, 2, 167–182.

¹⁷ M. T. Reetz, K. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 18, 3485–3496.

¹⁸ S. Belot, K. Vogt, C. Besnard, N. Krause, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9085–9088.

Los 1,2-dihidronaftalenos están presentes en la estructura de diferentes compuestos con posible actividad farmacológica como agentes citotóxicos, antiinflamatorios y antimicrobianos (Figura 1). Un ejemplo serían los compuestos que se encuentran dentro de los metabolitos secundarios formados por la planta de árnica, *Heterotheca inuloides*, la cual es muy socorrida dentro de la cultura mexicana por sus efectos antiinflamatorios y analgésicos.¹⁹

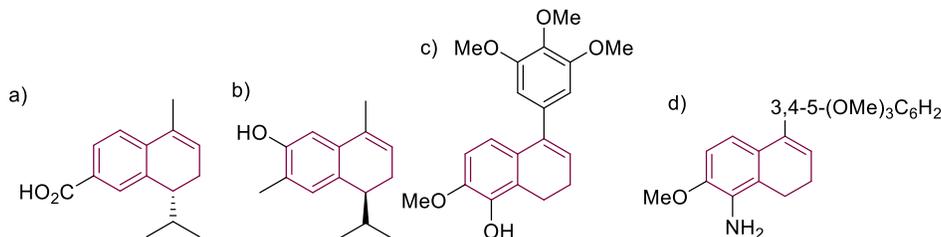


Figura 1. Compuestos 1,2-dihidronaftalenos con actividad farmacológica: a) y b) metabolitos presentes en *Heterotheca inuloide* con actividad antimicrobiana,²⁰ c) inhibidor del ensamblaje de tubulina con posible actividad anticancerígena²¹ y d) *Combretum caffrum* agente citotóxico.²²

Debido a la actividad biológica que presentan varios dihidronaftalenos existe un creciente interés en desarrollar metodologías que permitan acceder estos compuestos. Mediante el enfoque de estudio del grupo de investigación se puede acceder a aductos de Michael quirales, los cuales se emplean en la obtención de moléculas más complejas con al menos un centro quiral. Se propone obtener el núcleo de dihidronaftaleno a partir de un aducto de Michael quiral mediante un proceso de ciclación posterior.

Hipótesis

Se puede combinar organocatálisis y catálisis con oro en reacciones secuenciales para obtener 1,2-dihidronaftalenos quirales. La adición de Michael por organocatálisis genera la quiralidad y no interactúa con el alquino, y el catalizador de Au(I) activa solo al alquino para que sea susceptible al ataque nucleofílico de un arilo rico en electrones.

Estrategia

La estrategia de síntesis para obtener los 1,2-dihidronaftalenos **4** está representada en el Esquema 7. En un primer paso, mediante una adición asimétrica de Michael de 2-propargilmalonato de dimetilo **2** a β -nitroestireno **1** catalizada por una tiourea, se sintetizará el aducto **3**. Debido a estudios previos realizados en el laboratorio de esta adición de Michael, se conoce que se requiere de un

¹⁹ R. M. Gené, L. Segura, T. Adzet, E. Marin, J. Iglesias, *J. Ethnopharmacol.* **1998**, *60*, 157–162.

²⁰ a) I. Kubo, H. Muroi, A. Kubo, S. K. Chaudhuri, Y. Sanchez, T. Ogura, *Planta Med.* **1994**, *60*, 218–221.

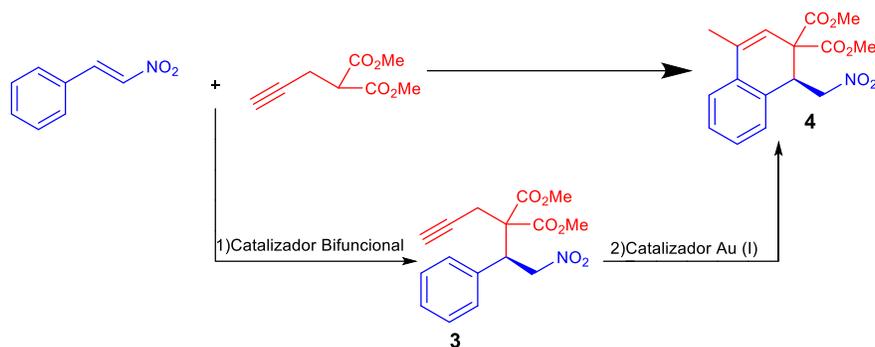
b) R. M. Gené, L. Segura, T. Adzet, E. Marin, J. Iglesias, *J. Ethnopharmacol.* **1998**, *60*, 157–162.

²¹ E. Rasolofonjatovo, O. Provot, A. Hamze, J. Rodrigo, J. Bignon, J. Wdzieczak-Bakala, D. Desravines, J. Dubois, J. D. Brion, M. Alami, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 22–32.

²² A. Hamze, M. Alami, O. Provot, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *190*, 112110-112121.

aditivo para mejorar el rendimiento, por lo que se propone realizar una exploración de diferentes sales alcalinas, específicamente de sodio, como aditivos en esta reacción.

Posteriormente, debido a que los alquinos son inertes a los organocatalizadores, se propone utilizar como catalizador una sal de oro (I) para activar el alquino y que se lleve a cabo el ataque nucleofílico a este por parte del anillo aromático, dando lugar a la reacción de hidroarilación intramolecular y así obtener el producto **4**.



Esquema 7. Estrategia sintética para la obtención de 1,2-dihidronaftalenos.

Objetivo General

- Sintetizar 1,2-dihidronaftalenos quirales por medio de una secuencia Michael-hidroarilación.

Objetivos Particulares

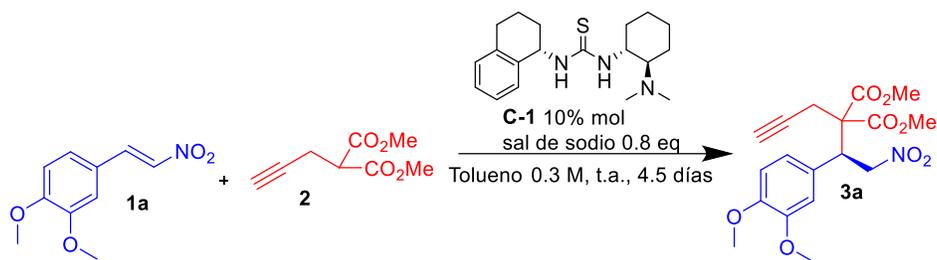
- Analizar el efecto de sales de sodio y agua en la reacción de Michael.
- Llevar a cabo la adición de compuestos 1,3-dicarbonil-2-propargílicos a nitroalquenos con grupos electrodonadores.
- Realizar la hidroarilación intramolecular de los aductos de Michael.

Resultados

Adición de Michael

Como trabajo inicial, anteriormente se realizó en el laboratorio la adición de Michael del 2-propargilmalonato de dimetilo **2** al β -nitroestireno **1a**, el cual está sustituido en la posición 3 y 4 con metoxilos (Tabla 1). De manera convencional sin ningún aditivo se veía poca conversión (Tabla 1, experimento 1), por lo que el estudio continuó llevando a cabo experimentos adicionales en los cuales se analizó sistemáticamente el efecto de algunas sales de metales alcalinos como aditivos en la reacción. Se encontró que las sales de sodio fueron mejores y en particular funcionó muy bien el acetato de sodio (Tabla 1, experimentos 2-8). Sin embargo, faltan experimentos para realizar un estudio sistemático del efecto de sales de sodio en la reacción y experimentos control.

Tabla 1. Resultados de la evaluación de diferentes sales de sodio en la adición de Michael.



Entrada	Sal	Rend. (%)	r.e. ^a
1	--	84	96:4
2	NaOAc	98	97:3
3	LiOAc*	56	90:10
4	KOAc*	79	92:8
5	Li ₂ CO ₃ *	23	85:15
6	Na ₂ CO ₃ *	85	86:14
7	K ₂ CO ₃ *	59	51:49
8	Cs ₂ CO ₃ *	14	51:49
9	NaO ₂ CC ₆ H ₅	99	93:7
10	NaO ₂ CC(CH ₃) ₃	97	89:11
11	NaO ₂ C ₁₈ H ₃₅	97	70:30
12	NaO ₂ CCH ₂ Cl	98	96:4
13	NaO ₂ CCHCl ₂	97	83:17
14	NaO ₂ CCCl ₃	98	50:50
15	NaO ₂ CCH ₂ Ph	96	75:25
16	NaO ₂ CCHPh ₂	94	65:35
17	NaCl	98	97:3
18	NaBPh ₄	87	50:50
19	NaBF ₄	92	96:4
20	NaHCO ₃	94	96:4
21	NaOH ^b	78	95:5

*Realizados por Ismael Arrollo Córdoba. ^a La r.e. fue obtenido mediante HPLC, utilizando una columna quiral OD-H. ^b Se utilizó en 5 % mol.

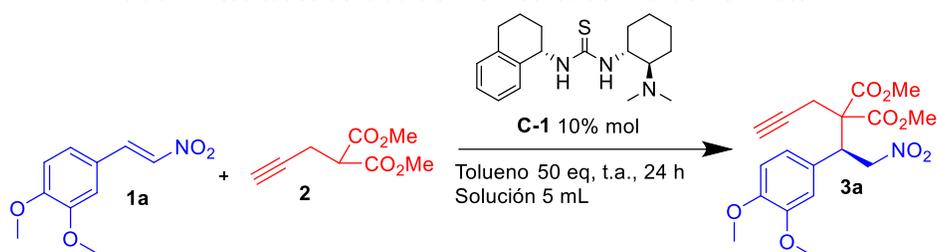
Los ensayos con distintas sales de sodio con diferente contraión se realizaron para estudiar parámetros como la solubilidad, basicidad del contraión y efectos estéricos. Los resultados muestran que a mayor solubilidad (observable durante la reacción) se tiene de poca a nula selectividad (estearato de sodio, tricloroacetato de sodio y NaBPh₄ (experimentos 11, 14 y 18, Tabla 1). La tendencia de acetatos con grupos arilo que aumentarían la solubilidad (aunque no se apreció de manera macroscópica) difenilacetato, fenilacetato y acetato siguen esa dependencia solubilidad-estereoselectividad.

En cuanto a la evaluación de la basicidad del carboxilato se observa una mayor selectividad al usar un carboxilato con mayor basicidad, por ejemplo, al usar los carboxilatos tricloroacetato, dicloroacetato y cloroacetato de sodio (experimentos 12-14, Tabla 1). Sin embargo, no se puede descartar que esta tendencia se deba a la mayor solubilidad del carboxilato en el medio, ya que se

observó una mayor solubilidad del tricloroacetato de sodio. Otros argumentos a favor de que la selectividad depende únicamente de la solubilidad, sin importar la basicidad del contraión, son las comparaciones de los resultados obtenidos al emplear el estearato de sodio (experimento 11, Tabla 1) con los resultados obtenidos al emplear acetato de sodio (experimento 2, Tabla 1), o al emplear sales de sodio con basicidades extremadamente diferentes, NaOH (experimento 20, Tabla 1) y el NaCl (experimento 17, Tabla 1), donde en ambos se obtienen buenos resultados.

Dado que la reacción se completa en 4.5 días, se buscó un proceso en el cual se pueda disminuir el tiempo de reacción. En la literatura se encuentran trabajos de adiciones de Michael a β -nitroestirenos en procesos “on water” donde se logra la adición asimétrica en menos tiempo sin sacrificar la enantioselectividad del producto.²³ Tomando en cuenta esa información, se planteó un proceso “on water” para la adición de Michael **1a** y **2**, empleando agua, soluciones saturadas de cloruros alcalinos y una fase orgánica muy concentrada en la cual se encuentren los reactivos disueltos en solo 50 equivalentes de tolueno (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de la adición asimétrica de Michael “on water”.



Entrada	Disolvente	Rend. (%)	r.e. ^a
1	Agua	78	94:6
2	NaCl saturada	89	94:6
3	KCl saturada	88	93:7
4	LiCl saturada	97	83.5:16.5

^a El ee fue obtenido mediante HPLC, utilizando una columna quiral OD-H

La adición se completó a las 24 h disminuyendo el tiempo de reacción. Este efecto de presión hidrofóbica y enlaces de hidrógeno se muestra en la entrada 1 con agua destilada. Al analizar soluciones saturadas con sales de sodio, potasio y litio se observó un mayor rendimiento por lo que existe un efecto de ácido de Lewis.²⁴

Dado que hay reportes del uso de sales de sodio para catalizar reacciones de Friedel-Crafts con β -nitroestirenos, en donde se informa que el ion sodio se coordina con el grupo nitro para activar al electrófilo,²⁵ se propone que el ion sodio participa como un ácido de Lewis en el mecanismo de

²³ a) H. Y. Bae, S. Some, J. S. Oh, Y. S. Lee, C. E. Song, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9621–9623.

b) W. Guo, X. Liu, Y. Liu, C. Li, *ACS Catal.* **2018**, 8, 328–341.

c) S. en Syu, T. T. Kao, W. Lin, *Tetrahedron* **2010**, 66, 891–897.

²⁴ F. X. Chen, C. Shao, Q. Wang, P. Gong, D. Y. Zhang, B. Z. Zhang, R. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8456–8459.

²⁵ K. M. Mesa, H. A. Hibbard, A. K. Franz, *Org. Lett.* **2019**, 21, 3877–3881.

Pápai al coordinarse con los oxígenos del grupo nitro y de esta manera promueve el ataque nucleofílico del enolato para formar el enlace C-C (Figura 2).

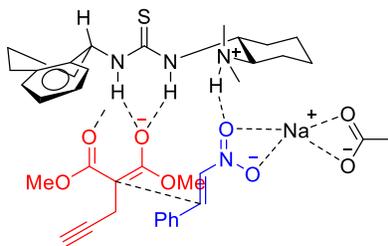


Figura 2. Posible efecto del ion sodio como ácido de Lewis coordinándose con los oxígenos del grupo nitro.

Considerando al AcONa como el mejor aditivo, se realizaron experimentos control con y sin la sal de sodio. En la Figura 3 se observa que puede no tener un efecto como en el caso del producto **3b**, un efecto discreto como se ve para **3a**, o uno muy bueno en el rendimiento de **3d**. En el caso de **3c** se observó una disminución apreciable del r.e. Por ello se hizo un experimento control sin organocatalizador y acetato de sodio para formar el aducto **3a**. Este compuesto se obtuvo en 83% de rendimiento lo cual explica esa disminución en la selectividad.

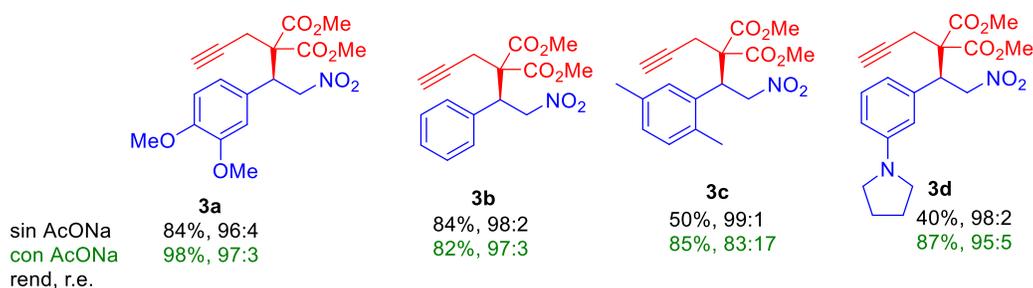
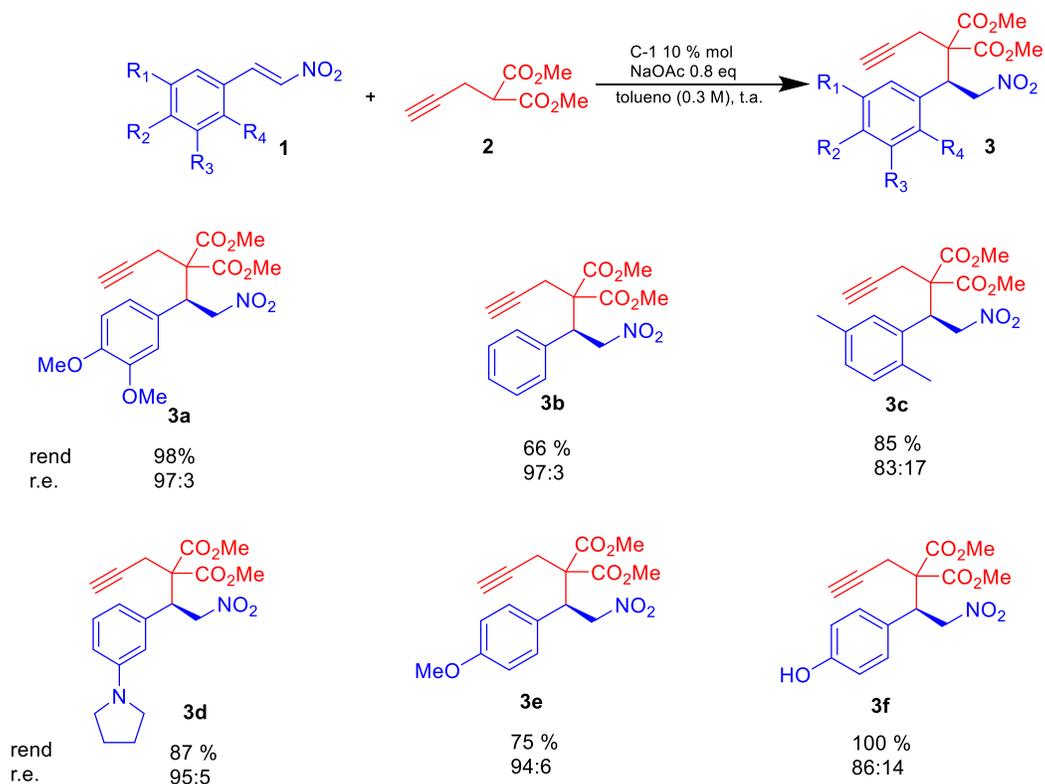


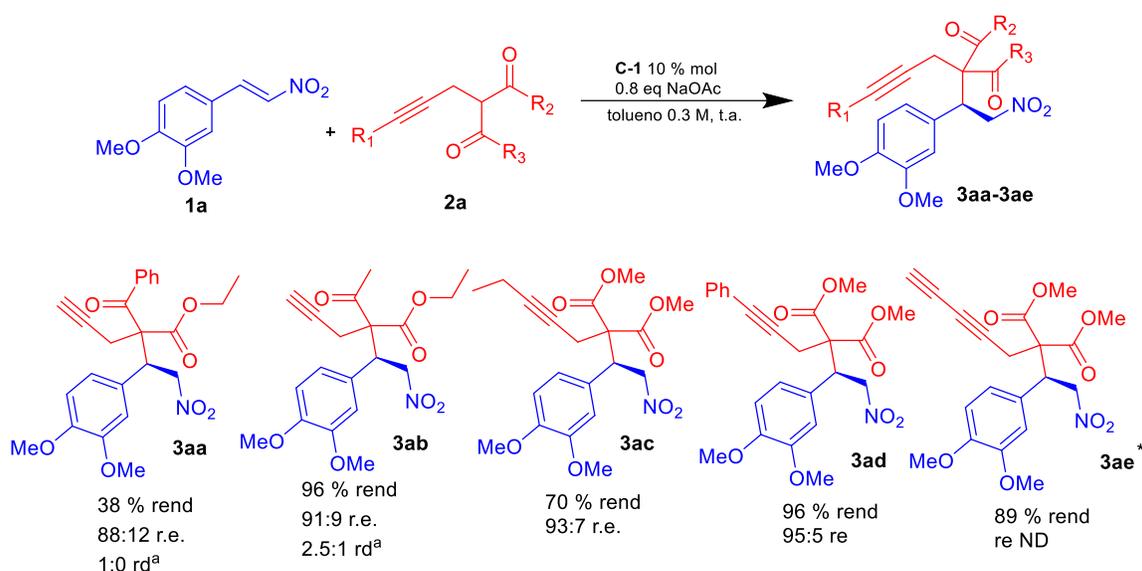
Figura 3. Evaluación del acetato de sodio como aditivo en la adición de Michael.

Una vez determinada las condiciones óptimas de la adición asimétrica de Michael, se procedió a evaluar la transformación con diferentes nucleófilos y electrófilos. En una primera exploración se realizó la reacción con distintos electrófilos, obteniéndose los aductos **3a-3f** (Esquema 8). De los 6 compuestos sintetizados se nota una disminución apreciable en la selectividad cuando el electrófilo tiene una sustitución *orto* (**3c**), o bien un fenol en la estructura (**3f**), mientras que los otros compuestos evaluados presentan de buena a muy buena selectividad.



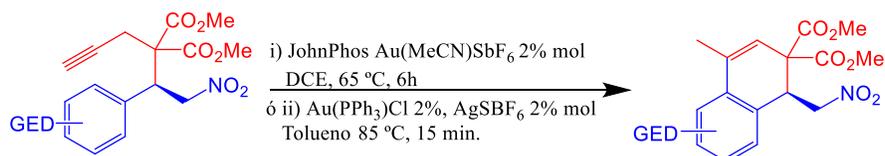
Esquema 8. Evaluación de la adición Michael con diferentes electrófilos.

También se realizó una exploración con diferentes nucleófilos, donde se obtuvieron los aductos **3aa-3ae** (Esquema 9). Todos los nucleófilos generaron el producto con buena enantioselectividad. Cuando el nucleófilo es un cetoéster se forma otro estereocentro y por lo tanto diastereómeros (**3aa** y **3ab**). En este caso la diastereoselectividad depende de la naturaleza del acilo. Adicionalmente, el cetoéster con fenilo disminuye la nucleofilia del enolato y esto explicaría porque en este caso particular se obtiene en bajo rendimiento el aducto Michael.



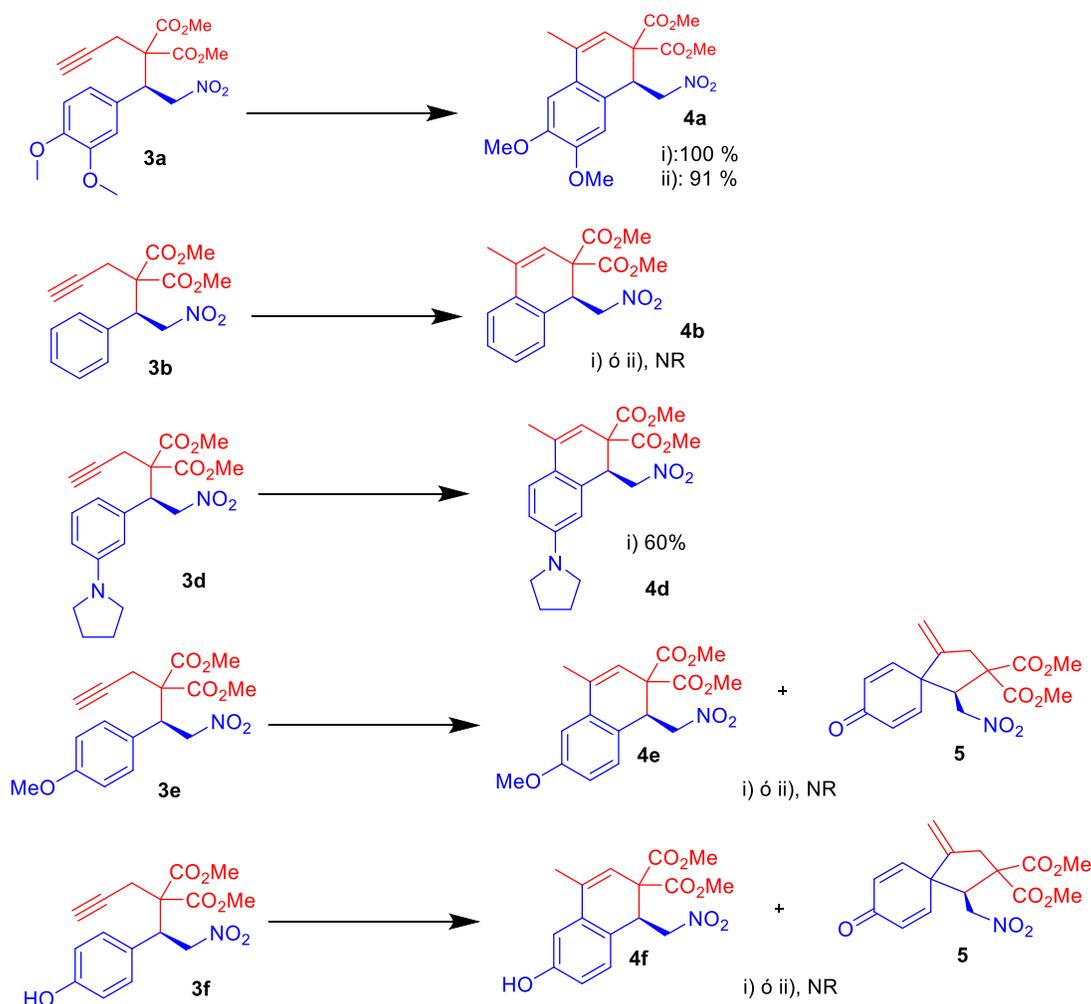
Reacción de Hidroarilación intramolecular.

Para la reacción de hidroarilación se propusieron dos protocolos: i) se utilizó el catalizador (acetonitrilo)[(2-difenil)di-*tert*-butilfosfina]oro(I) hexafluoroantimonato (JohnPhosAu(MeCN)SbF₆) (2% mol) en dicloroetano anhidro a 65°C bajo atmósfera inerte por 6 h. El segundo protocolo ii) empleó [Au(PPh₃)Cl]/AgSbF₆ (2% mol) en tolueno anhidro a 85°C bajo atmósfera inerte por 15 min (Esquema 10).



La reacción debe ser llevada a cabo en condiciones anhidras para evitar la reacción alterna de hidratación del alquino en presencia del catalizador de oro, la cual está reportada en la literatura.²⁶ En una primera aproximación se realizó la reacción con los aductos formados con diferentes electrófilos, **3a-3f** (Esquema 11). Se logró formar el producto **4** a partir de los aductos **3a** y **3d**, mientras que con los aductos **3b**, **3e** y **3f** no se logró realizar la hidroarilación intramolecular. Esto pone de manifiesto la necesidad de tener un grupo activante en la posición requerida del benceno para llevar a cabo la hidroarilación. En el caso del fenol y metoxilo en posición *para* no generó el dihidronaftaleno ni la estructura de quinona que se tiene reportada en la literatura por el ataque en ipso (Esquema 10).

²⁶ a) P. de Frémont, N. Marion, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 862–892.
b) A. Leyva, A. Corma, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2067–2074.



Esquema 11. Protocolo de la reacción de hidroarilación intramolecular del alquino

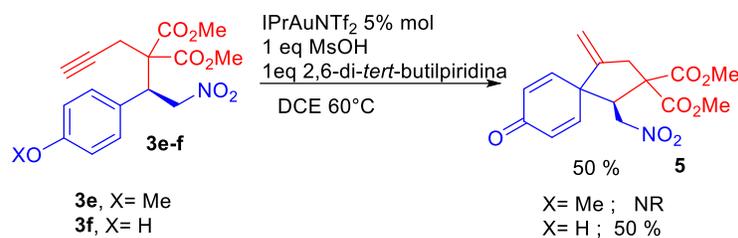
La falta de reactividad del aducto **3b** puede deberse a que el fenilo no tiene la suficiente densidad electrónica para lograr el ataque nucleofílico.

Con el aducto **3f** se esperaba que ocurriera una alquienización Friedel-Crafts en la posición *ipso* formando un compuesto espiro, ya que el grupo hidroxilo activa la posición *para*-, pero con las condiciones propuestas no hubo reacción alguna, ni siquiera en presencia de la base 2,6-di-*tert*-butilpiridina.

En la literatura se reporta una reacción de formación de espiros a partir de fenoles con alquinos terminales, la cual se realiza con un catalizador de oro (I) en presencia de ácido metansulfónico y de 2,6-di-*tert*-butilpiridina.²⁷ Ya que se contaba con dos aductos que contenían grupos donadores de electrones activantes en la posición *para*-, aductos **3f** y **3e**, se utilizaron las condiciones descritas en la literatura para la formación de los espiro (Esquema 12). A partir de **3f** se obtuvo **5** con un rendimiento del 50 % después de 7 h de reacción. Mientras que con el aducto **3e** no hubo reacción.

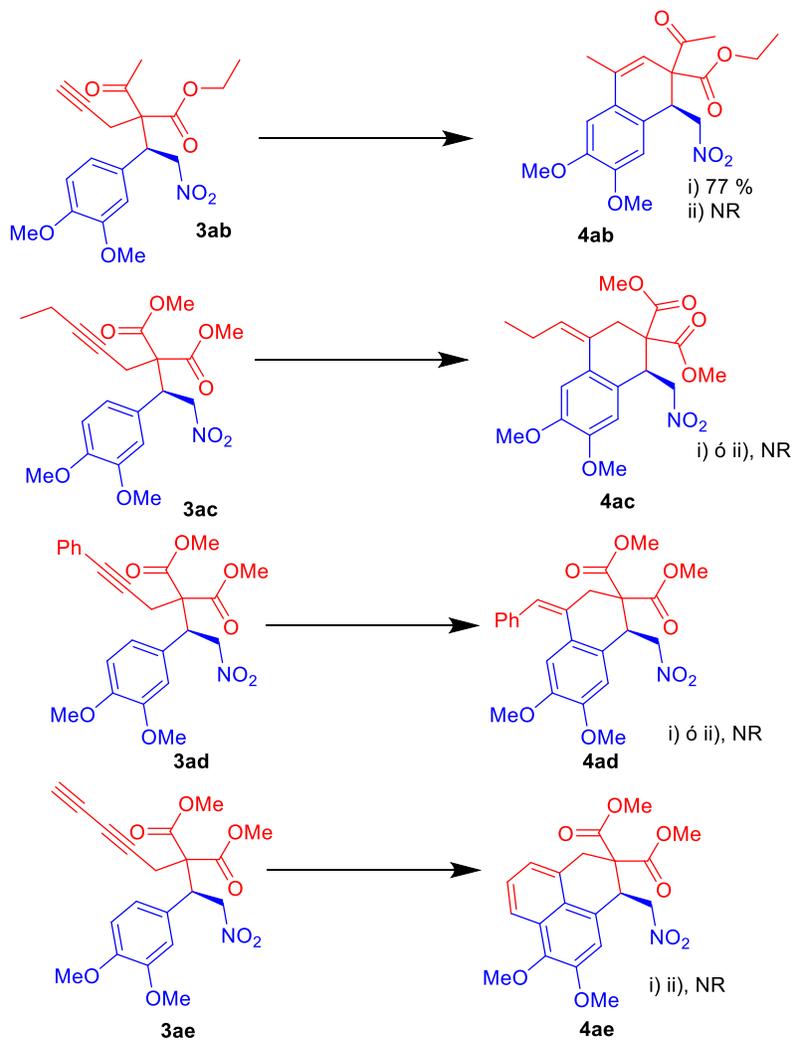
²⁷

T. Nemoto, N. Matsuo, Y. Hamada, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2417–2421.



Esquema 12. Protocolo de la reacción de formación de compuestos espiro.

También se realizó la hidroarilación del alquino con los aductos formados a partir de diferentes nucleófilos (**3ab-3ae**), utilizando las condiciones inicialmente descritas (Esquema 13). En el caso del aducto **3ab**, solo con el protocolo i) se obtuvo el producto en un rendimiento del 77 %, en tanto que con el protocolo ii) se recuperó el aducto. Se esperaba obtener a partir del aducto **3ad** un Z-estilbeno y del aducto **3ae** se esperaba el perinaftaleno (**4ad**), sin embargo, en ninguno de los dos casos se obtuvo el producto deseado, recuperándose solo los aductos correspondientes.



Esquema 13. Evaluación de la reacción de hidroarilación intramolecular del alquino con alquinos sustituidos.

Conclusiones

La adición de Michael de compuestos 2-propargil-1,3-dicarbonílicos sobre nitroestirenos procedió con buen rendimiento y selectividad. La adición de acetato de sodio como aditivo aumenta el rendimiento por un mecanismo de ácido de Lewis heterogéneo.

Las reacciones Michael "*on water*" fueron más rápidas por acción combinada de presión hidrofóbica y enlaces de hidrógeno en la interfase; sin embargo, presentaron menor selectividad.

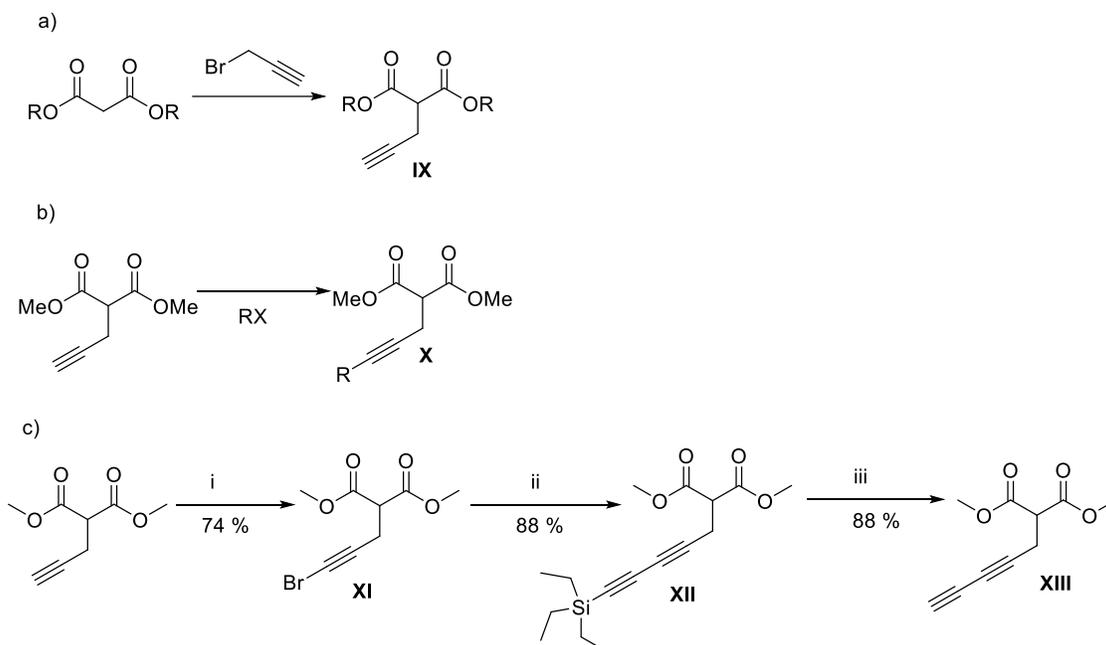
Las reacciones de hidroarilación con las condiciones exploradas solo son posibles con un grupo electrodonador colocado en *para* al sitio reactivo y con alquinos terminales. En el caso del fenol es posible generar un ataque *ipso* usando IPrAuNTf₂ como catalizador en presencia de MsOH y una piridina disustituida.

Desarrollo Experimental

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 Merck 60 F₂₅₄ (0.25 mm) visualizándose con luz UV y utilizando como reveladores químicos ninhidrina y vainillina. La cromatografía flash en columna se realizó con gel de sílice 60 (40–60 μm , malla 230 -400). Los espectros de RMN se adquirieron con un equipo JEOL Eclipse 300 MHz y Bruker Avance III 400 MHz, usando CDCl_3 . Los desplazamientos químicos están reportados en ppm (δ), 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 ^1H 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). 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.

Síntesis de nucleófilos

Los compuestos 1,3-dicarbonil-2-propargílicos **IX** se obtuvieron por la alquilación directa con bromuro de propargilo (Esquema 14a). A su vez, los alquinos internos **X** por la reacción de acoplamiento con bromobenceno o del dianión y posterior alquilación (Esquema 14b) y en el caso del diino **XIII** por la secuencia mostrada (Esquema 14c). Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C muestran las mismas señales que las reportadas en la literatura.



Esquema 14. Rutas utilizadas para los diferentes nucleófilos: a) síntesis de los compuestos 1,3-dicarbonil-2 propargílicos;²⁸ b) síntesis de los compuestos 1,3-dicarbonílicos con alquinos internos;²⁹ c) ruta utilizada en la síntesis del 2-(penta-2,4-diin-1-il)malonato de dimetilo. i) NBS, AgNO₃ en Acetona,³⁰ ii) Trietil(etinil)silano, trietilamina, CuI, trifenilfosfina, Pd(dba)₂ en DMF,³¹ iii) NH₄F en THF.²⁷

Síntesis de electrófilos

Los nitroalquenos fueron obtenidos por reacción de Henry del respectivo aldehído.³² En el caso del compuesto con pirrolidina se siguieron los procedimientos descritos en la literatura para la obtención de los intermediarios y del producto, partiendo de 3-bromobenzaldehído como materia prima (Esquema 15). Los espectros de RMN ¹H y de RMN ¹³C de los intermediarios y del producto muestran las mismas señales reportadas en la literatura.

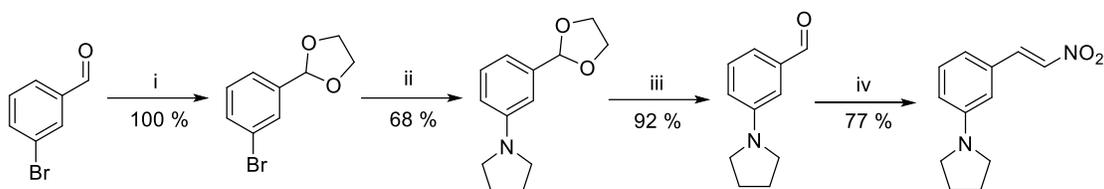
²⁸ P. Klahn, H. Erhardt, A. Kotthaus, S. F. Kirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7913–7917.

²⁹ D. Gasperini, L. Maggi, S. Dupuy, R. M. P. Veenboer, D. B. Cordes, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3857–3862.

³⁰ E. Jiménez-Núñez, C. K. Claverie, C. Bour, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7892–7895.

³¹ C. Kang, S. Kwon, J. C. Sung, J. Kim, M. H. Baik, T. L. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16320–16329.

³² D. Worrall, *Org. Synth.* **1929**, *9*, 66.



Esquema 15. Ruta utilizada en la síntesis del 1-[3-(1E)-2-nitroetenil]fenil]pirrolidina. i) etilenglicol, *p*-TsOH en tolueno,³³ ii) Pirrolidona, Pd₂(dba)₃, BINAP, KOtBu en tolueno seco a 90°C,¹³ iii) HCl 1 N,¹³ iv) Trifluoroacetato de amonio en nitrometano.³⁴

Procedimiento general para la adición de Michael

En un vial se adicionó 0.25 mmol del nitroestireno correspondiente (1 equivalente), 0.2 mmol de AcONa (0.8 equivalente), y el organocatalizador (10% mol). Se adicionó tolueno (0.33 M) y 2.5 mmol del correspondiente malonato (10 equivalentes). La reacción se agitó por el tiempo determinado, y a continuación el producto se purificó con silica gel usando una mezcla de Hexano/AcOEt.

Procedimiento de reacciones “on water”

En un matraz se adicionó el nitroestireno (0.25 mmol), el dimetil propargilmalonato (2.5 mmol) y el organocatalizador (10% mol). Se adicionó tolueno (12.5 mmol) y 5 mL de la solución saturada correspondiente. Se dejó agitando a temperatura ambiente por 24 h, pasado el tiempo se extrajo con acetato de etilo (tres veces) y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio. El producto se purificó con silica gel usando una mezcla de Hexano/AcOEt.

Procedimiento A para la ciclización catalizada con Au

En un vial seco se adicionó el catalizador JohnPhos [Au(MeCN)SbF₆] (2% mol), y bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó 2 mL de dicloroetano anhidro. El correspondiente aducto de Michael se disolvió en 2 mL de dicloroetano anhidro y se adicionó al vial. La reacción se calentó a 65 °C por el tiempo correspondiente. El producto se purificó con silica gel usando una mezcla de Hexano/AcOEt.

Procedimiento B para la ciclización catalizada con Au

En un vial seco se adicionó AuCl(PPh₃) (2 mol%) y AgSbF₆ (2% mol), y bajo atmósfera de nitrógeno se adicionaron 2 mL de tolueno anhidro. Se calentó a 85 °C y se dejó agitando por 30 min. El correspondiente aducto de Michael se disolvió en 2 mL de tolueno anhidro y se adicionó al vial. La reacción se calentó a 85 °C por el tiempo correspondiente. El producto se purificó con silica gel usando una mezcla de Hexano/AcOEt.

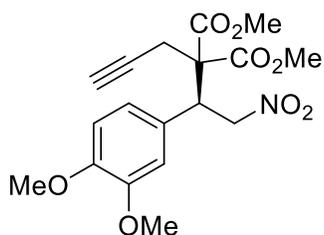
³³ S. Grottelli, G. Annunziato, G. Pampalona, M. Pieroni, M. Dindo, F. Ferlenghi, G. Costantino, B. Cellini, *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 9718–9734.

³⁴ P. C. Schaffer, P. M. Kulkarni, D. R. Janero, G. A. Thakur, *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115727-115737.

Procedimiento para la formación del compuesto espiro (5)

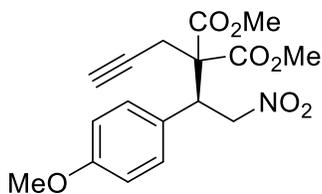
En un vial limpio y seco se adicionó el aducto (1 mmol) y el catalizador IPrAuNTf₂ (5.2 μmol), y bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó 2 mL de dicloroetano anhidro y se disolvió. Posteriormente se añadió al vial 1 mL de una solución de MsOH (0.15 M) en dicloroetano preparada en el momento. La reacción se calentó a 60°C por 7 h, y pasado el tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto fue purificado mediante cromatografía flash utilizando hexano/acetato de etilo (75:25).

(S)-2-(1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-nitroetil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo.



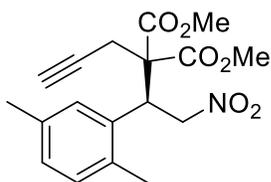
Sólido color amarillo pálido. CC (25:75 AcOEt/Hexano). Rendimiento: 98%. r.e.= 97:3. R_f = 0.24 (25% AcOEt/Hexano). pf= 89 - 91 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.80 – 6.63 (m, 3H), 5.24 (dd, J = 13.5, 3.2 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 13.5, 11.3 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.78 (dd, J = 17.3, 2.6 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 17.3, 2.7 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 2.7 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169.1, 149.3, 149.0, 126.8, 120.6, 112.4, 111.4, 78.3, 77.8, 73.4, 59.8, 55.9, 53.4, 53.2, 45.2, 24.2. HRMS (ESI) m/z [M + H]: calculado C₁₈H₂₂NO₈ 380.13454; encontrado 380.13422.

(S)-2-(1-(4-Metoxifenil)-2-nitroetil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo.



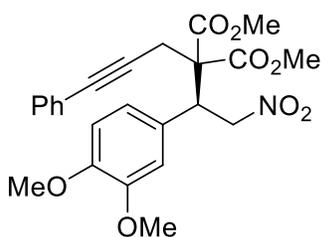
Sólido amarillo. CC (25:75 AcOEt/Hexano). Rendimiento= 75%. r.e.= 94:6. R_f = 0.34 (25% AcOEt/Hexano). pf = 77 - 79 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.25 (dd, J = 13.5, 3.2 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 13.5, 11.4 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.77 (dd, J = 17.4, 2.7 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 17.4, 2.7 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 2.7 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169.1, 169.0, 159.7, 129.8, 126.2, 114.3, 78.2, 76.7, 73.4, 59.7, 53.3, 44.8, 23.9. HRMS (ESI) m/z [M + H]: calculado C₁₇H₂₀NO₇ 350.12398; encontrado 350.12409.

(S)-2-(1-(2,5-Dimetilfenil)-2-nitroetil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo.



Sólido blanco. Rendimiento= 85%. Líquido viscoso incoloro. r.e.= 83:17. R_f = 0.51 (25% AcOEt/Hexano). pf= 71 - 73 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 – 6.94 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.30 (dd, J = 13.4, 3.1 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 13.3, 11.0 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.83 (dd, J = 17.3, 2.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (dd, J = 17.3, 2.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (t, J = 2.7 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169.5, 169.3, 135.9, 135.8, 133.3, 131.4, 129.1, 126.9, 79.1, 78.8, 73.0, 60.7, 53.3, 53.1, 40.6, 23.5, 21.2, 19.5. HRMS (ESI) m/z [M + H]: calculado C₁₈H₂₂NO₆ 348.14471; encontrado 348.14464.

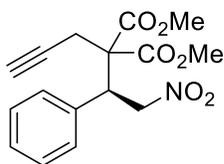
(S)-2-(1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-nitroetil)-2-(3-fenilprop-2-in-1-il)malonato de dimetilo.



Aceite amarillo. CC (25:75 AcOEt/Hexano). Rendimiento= 96%. r.e.= 95:5. R_f = 0.26 (25% AcOEt/Hexano). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 3H), 6.85 – 6.65 (m, 3H), 5.29 (dd, J = 13.5, 3.2 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 13.5, 11.4 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 11.3, 3.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.01 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 17.5 Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.3, 149.2, 148.9, 131.6, 128.5, 126.9, 122.8, 120.6, 112.5, 111.4, 85.4, 83.6, 77.9,

60.2, 55.7, 53.4, 53.2, 45.4, 25.1. HRMS (ESI) m/z [M + H]: calculado $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_8$ 456.16584; encontrado 456.16554.

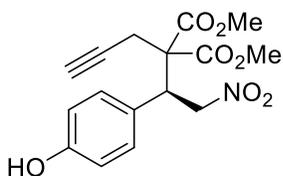
(S)-2-(2-Nitro-1-feniletil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo.



Sólido blanco. CC (25:75 AcOEt/Hexano). Rendimiento= 66%. r.e.= 97:3. R_f = 0.40 (25% AcOEt/Hexano). ^1H RMN (301 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.26 (m, 3H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 5.30 (dd, J = 13.7, 3.2 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 13.7, 11.3 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 11.3, 3.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.79 (dd, J = 17.4, 2.7 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 17.4, 2.7 Hz, 1H), 2.23 (t, J = 2.7 Hz, 1H). ^{13}C NMR (76

MHz, CDCl_3) δ 168.6, 168.6, 134.2, 128.6, 128.4, 128.3, 77.7, 76.7, 73.1, 59.2, 52.9, 45.1, 23.6. HRMS (ESI) m/z [M + H]: calculado $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_6$ 320.11341; encontrado 320.11286.

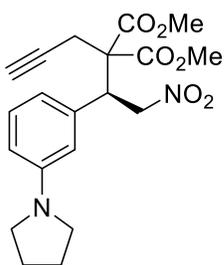
(S)-2-(1-(4-Hidroxifenil)-2-nitroetil)-2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo.



Sólido blanco. CC (25:75 AcOEt/Hexano). Rendimiento= 100%. r.e.= 86:14. R_f = 0.20 (25% AcOEt/Hexano). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.26 (dd, J = 13.5, 3.2 Hz, 1H), 5.22 (sa, 1H), 4.98 (dd, J = 13.5, 11.4 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 2.9 Hz, 1H).

^{13}C RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 156.1, 130.1, 129.3, 126.2, 115.9, 78.2, 77.8, 73.5, 59.8, 54.9, 53.4, 53.3, 44.9, 23.9. HRMS (ESI) m/z [M + H]: calculado $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_7$ 336.10833; encontrado 336. 10763.

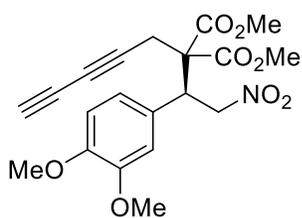
(S)-2-(2-Nitro-1-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)etil) -2-(prop-2-in-1-il)malonato de dimetilo.



Sólido rojo. CC (20:80 Acetona/Hexano). Rendimiento= 87%. r.e.= 95:5. R_f = 0.26 (20% Acetona/Hexano). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.12 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.46 (ddd, J = 8.3, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 6.41 – 6.32 (m, 2H), 5.32 – 5.20 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 13.6, 11.1 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 11.1, 3.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.29 – 3.19 (m, 4H), 2.82 (dd, J = 17.3, 2.7 Hz, 1H), 2.55 – 2.43 (m, 1H), 2.21 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 4H). ^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 169.2, 148.1, 135.3, 129.6, 114.7, 112.5, 111.9, 78.6, 73.2, 59.8, 53.3, 53.1, 52.9, 47.5, 45.9, 25.5, 24.3. HRMS (ESI) m/z [M + H]: calculado $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6$

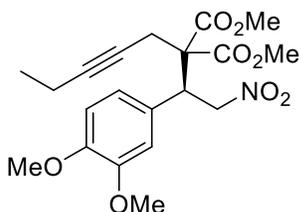
389.17126; encontrado 389.17020.

(S)-2-(1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-nitroetil)-2-(penta-2,4-diin-1-il)malonato de dimetilo.



Aceite café. Rendimiento= 89%. $R_f = 0.16$ (25% AcOEt/Hexano). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.74 – 6.65 (m, 2H), 5.21 (dd, $J = 13.5, 3.3$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 13.5, 11.3$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 11.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.87 (dd, $J = 17.9, 1.2$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 17.8, 1.3$ Hz, 1H), 2.12 (s, 1H). *Debido a la inestabilidad del producto no fue posible obtener los experimentos de RMN de ^{13}C y espectrometría de masas.

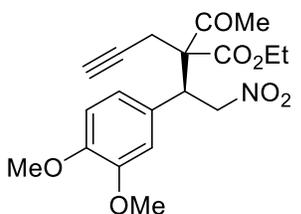
(S)-2-(1-(3,4-Dimetoxifenil)-2-nitroetil)-2-(pent-2-in-1-il)malonato de dimetilo .



Aceite amarillo. CC (25:75 AcOEt/Hexano). Rendimiento= 70%. r.e.= 93:7. $R_f = 0.14$ (25% AcOEt/Hexano). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.82 – 6.73 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 13.5, 3.2$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 13.5, 11.4$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 11.4, 3.2$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.76 (dt, $J = 17.1, 2.4$ Hz, 1H), 2.39 (dt, $J = 17.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.27 – 2.19 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 169.3, 149.1, 148.9, 127.0, 120.5, 112.4, 111.2, 86.9, 73.3, 60.2, 55.8, 53.1, 52.9, 45.9, 24.3, 14.1, 14.0, 12.4. HRMS (ESI) m/z [M + H]: calculado $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_8$ 408.16584; encontrado 408.16743.

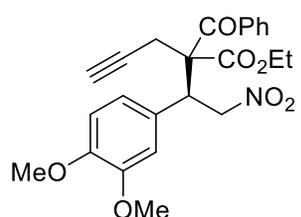
2-Acetil-2-((S)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-nitroetil)pent-4-inoato de etilo.



Aceite amarillo. CC (25:75 AcOEt/Hexano). Rendimiento= 96%. r.d.= 2.5:1 r.e.= 91:9. $R_f = 0.14$ (25% AcOEt/Hexano). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.81 – 6.74 (m, 3H), 5.24 (dd, $J = 13.5, 3.3$ Hz, 1H), 5.13 – 5.02 (m, 1H), 4.41 (ddd, $J = 11.4, 9.6, 3.3$ Hz, 1H), 4.32 (qd, $J = 7.1, 3.3$ Hz, 1H), 4.22 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.91 (dd, $J = 17.5, 2.7$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 17.3, 2.8$ Hz, 1H), 2.21 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H),

1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 203.6, 169.0, 149.1, 148.9, 127.1, 120.9, 112.6, 111.2, 78.6, 73.6, 64.9, 62.5, 55.9, 55.8, 46.0, 28.4, 22.6, 13.9. HRMS (ESI) m/z [M + H]: calculado $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_7$ 378.15709; encontrado 378.15373.

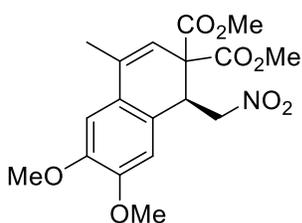
2-Benzoil-2-((S)-1-(3,4-dimetoxifenil)-2-nitroetil)pent-4-inoato de etilo.



Aceite amarillo. CC (25:75 AcOEt/Hexano). Rendimiento= 38%. r.d.= 1:0. r.e.= 88.5:11.5. $R_f = 0.10$ (25% AcOEt/Hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 – 7.74 (m, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 6.82 – 6.68 (m, 3H), 5.38 (dd, $J = 13.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.69 (td, $J = 11.9, 3.2$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 13.5, 11.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.33 – 3.98 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.02 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 17.8,$

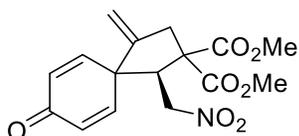
2.7 Hz, 1H), 2.10 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 194.4, 168.3, 147.5, 131.6, 127.5, 127.3, 126.7, 118.9, 111.5, 109.9, 77.4, 76.8, 72.3, 61.1, 54.4, 45.3, 41.5, 28.3, 21.7, 12.3. HRMS (ESI) m/z [M + H]: calculado $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_7$ 440.17059; encontrado 440.16961.

(S)-6,7-dimetoxi-4-metil-1-(nitrometil)naftalen-2,2-(1H)-dicarboxilato de dimetilo.



Sólido blanco. CC (50:50 AcOEt/Hexano). Rendimiento= 94%. R_f = 0.70 (50% AcOEt/Hexano). pf= 126 - 128 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.48 (dd, J = 10.5, 3.7 Hz, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.12 (d, J = 1.6 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 169.6, 168.5, 149.2, 148.8, 134.9, 125.3, 125.1, 117.6, 111.6, 108.0, 77.1, 6.5, 56.1, 53.5, 53.3, 41.7, 19.4. HRMS (ESI) m/z [$M + H$]: calculado $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_8$ 380.13454; encontrado 380.13480.

(S)-4-metilen-1-(nitrometil)-8-oxoespiro[4.5]deca-6,9-dien-2,2-dicarboxilato de dimetilo.



Sólido blanco. CC (25:75 AcOEt/Hexano). Rendimiento= 42 %. R_f = 0.19 (25% AcOEt/Hexano). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.06 – 6.99 (m, 2H), 6.77 – 6.70 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 6.00 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.09 (s, 2H). ^{13}C RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 156.1, 135.2, 129.5, 120.1, 115.9, 115.4, 111.9, 73.5, 53.5, 53.4, 53.3, 44.9, 41.2, 19.1 HRMS (ESI) m/z [$M + H$]: calculado $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_7$ 336.10833; encontrado 336. 10900.