



UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO
División Académica de Ciencias Básicas



SÍNTESIS ORGANOCATALÍTICA DE ADUCTOS
RAUHUT-CURRIER

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:

Maestro en Ciencias con Orientación en Química Orgánica

PRESENTA:

L.Q. Saira Nallely Arias Ruiz

ASESORES:

Dra. Nancy Romero Ceronio

Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez

ASESOR EXTERNO:

Dr. José Julián Alemán Lara

Cunduacán Tabasco, Diciembre de 2017



UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias
Básicas

DIRECCIÓN

15 de noviembre de 2017

Lic. Saira Nallely Arias Ruiz

Pasante de la Maestría en Ciencias
con Orientación en Química Orgánica
Presente.

Por medio del presente y de la manera más cordial, me dirijo a Usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulado **"Síntesis Organocatalítica de Aductos Rauhut-Currier"**, en virtud de que reúne los requisitos para el EXAMEN PROFESIONAL para obtener el grado de Maestro en Ciencias con orientación en Química Orgánica.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente.

Dr. Gerardo Delgadillo Piñón

Director



DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS BÁSICAS

C.c.p.- Archivo
Dr'GDP/Dr'JGPS/emt



CARTA DE AUTORIZACIÓN

La que suscribe, autoriza el presente escrito a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para que utilice tanto física como digitalmente la tesis de grado denominada: **"SÍNTESIS ORGANOCATALÍTICA DE ADUCTOS RAUHUT-CURRIER"**, de la cual soy autor y titular de los derechos de autor.

La finalidad del uso por parte de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de la tesis antes mencionada será única y exclusivamente para difusión, educación y sin fines de lucro; autorización que se hace de manera enunciativa mas no limitativa para subirla a la Red Abierta de Bibliotecas Digitales (RABiD) y a cualquier otra red académica con la que la universidad tenga relación institucional.

Por lo antes manifestado, libero a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de hacer reclamación legal que pudiera ejercer respecto al uso y manipulación de la tesis mencionada y para los fines estipulados en este documento.

Se firma la presente autorización en la ciudad de Villahermosa, Tabasco a los 15 días del mes de noviembre de 2017

Autorizo

L.Q. Saira Nallely Arias Ruiz

132A18002



Este trabajo fue desarrollado en el Laboratorio de Química Orgánica de la División Académica de Ciencias Básicas de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (DACB-UJAT), bajo la dirección de la Dra. Nancy Romero Ceronio y el Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez, ambos profesores investigadores de la DACB-UJAT y en el Laboratorio L-401 del Departamento de Química Orgánica Módulo 01 de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) con la supervisión del Dr. José Julián Alemán Lara, profesor investigador de la UAM.

El presente trabajo fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) mediante la beca No. 560157, la Dirección de Investigación y Posgrado (DIP-UJAT) y el Proyecto "Red de Investigación en Organocatálisis Asimétrica", clave 252435, dentro del Programa de Redes Temáticas del CONACyT.



AGRADECIMIENTOS

Este trabajo está dedicado a mi **mamá**, mis **abuelos**, mis **hermanos**, mis **primos**, mis **tíos y tías**.

A **Dios**, por permitir el descanso de mi **abuelita** y por haberme dado la familia y amigos que tengo.

A MIS ASESORES DE TESIS

A la **Dra. Nancy Romero Ceronio**, por compartir conmigo su experiencia profesional y sus conocimientos, gracias por seguir siendo mi guía y por todo el apoyo y paciencia que siempre me ha tenido, al **Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez** por los consejos, el apoyo y la paciencia brindada, **Dr. José Julián Alemán Lara** por el apoyo brindado y compartir su conocimiento conmigo.

AGRADECIMIENTO ESPECIAL

A la **Dra. María Laura Asunción Orea Flores**, por apoyarme durante mi estancia en la **BUAP** y por guiar mi trabajo con determinación y fuerza, al **Dr. David Miguel Aparicio Solano** por compartir su conocimiento y brindarme su amistad.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (**CONACyT**) mediante la beca No. 560157, la Dirección de Investigación y Posgrado (**DIP-UJAT**) por el apoyo otorgado para las estancias estudiantiles en la **BUAP** y la **UAM** y al Proyecto "**Red de Investigación en Organocatálisis Asimétrica**", clave 252435, por el apoyo para la realización de la estancia estudiantil internacional en la **UAM** dentro del Programa de Redes Temáticas del CONACyT.

AGRADECIMIENTOS

Al comité revisor al **Dr. Carlos Ernesto Lobato García**, **Dr. Luis Fernando Roa de la Fuente**, **Dra Nancy Romero Ceronio**, **Dr. Ever Arquímedes Ble González**, **Dr. Miguel Ángel Vilchis Reyes** gracias por sus correcciones, su atención brindada y



por las sugerencias y observaciones efectuadas las cuales me ayudaron a mejorar este trabajo.

A mis amigos **Jorge Eladio Antonio Arias, Eduardo Hipólito Hernández, Jorge Luis Torres López, Jorge Cortez Elizalde, Abraham Gonzales Gonzales** y mis compañeros de la maestría, gracias por compartir sus experiencias conmigo, por seguirme, por brindarme su cariño y comprensión, por hacerme ver cuando estaba equivocada, por apoyarme en cada proyecto emprendido, por acompañarme en cada risa, cada viaje y cada aventura.

10 A la **Universidad Juárez Autónoma de Tabasco**, por abrirme sus puertas en especial a la **División Académica de Ciencias Básicas** por brindarme la oportunidad de emprender este viaje lleno de sabiduría y conocimiento en sus aulas.

A los Doctores y compañeros de la **Benemérita Universidad Autónoma de Puebla** por el apoyo brindado por ayudarme y por acompañarme siempre, en especial al Laboratorio de Síntesis Orgánica del Centro de Química del Instituto de Ciencias de la BUAP por recibirme con los brazos abiertos siempre, por compartir conmigo el conocimiento y el interés por la ciencia.

28 A los Doctores y compañeros de la **Universidad Autónoma de Madrid** gracias por la oportunidad de conocer excelentes profesores, con amor y respeto a su trabajo, gracias por las experiencias vividas y por el apoyo otorgado en la realización de este trabajo, en especial a nuestra compañera **Laura** que nos abrió las puertas de su casa y de su corazón, gracias.



ÍNDICE

Índice de Esquemas.....	3
Índice de Tablas.....	3
Índice de Figuras.....	4
Abreviaturas y Símbolos	6
Resumen.....	8
Abstract	8
Productos Obtenidos.....	9
INTRODUCCIÓN.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	11
OBJETIVOS	12
Objetivo General.....	12
Objetivos Específicos.....	12
TÉCNICAS EMPLEADAS	13
Nitroalquenos.....	15
1.1 Antecedentes de Nitroalquenos	16
1.1.1 Uso del Nitroalquenos en Síntesis Orgánica.....	18
1.1.2 Actividad Biológica de Nitroalquenos.....	23
1.2 Parte Experimental	24
1.2.1 Síntesis de (E)-1-nitrohex-1-eno.....	24
1.2.2 Síntesis de [(1E,3E)-4-nitrobuta-1,3-dien-1-il]benceno.....	25
1.2.3 Síntesis de (1Z)-(2-bromo-2-nitrovinil)benceno.....	26
1.3 Resultados y Discusión.....	27
1.4 Discusión Espectroscópica	29
1.5 Conclusión	33
Rauhut-Currier (R-C)	34
2.1 Antecedentes de Aductos Rauhut-Currier.....	35
2.1.1 Síntesis de Aductos Rauhut-Currier.....	36
2.1.2 Aplicaciones de Aductos Rauhut-Currier.....	39
2.2 Parte Experimental	44
2.3 Resultados y Discusión (Aductos Rauhut-Currier).....	48
2.3.1 Propuesta Mecanística	52



2.4 Discusión Espectroscópica	54
4.1 Conclusiones	90
BIBLIOGRAFÍA	91
ANEXOS	95
HPLC-SFC	95
PUBLICACIONES	



Índice de Esquemas

Esquema 1. Síntesis clásica de nitroalquenos (reacción de Henry)	16
Esquema 2. Esquema de reacción empleado por Fiovaranti ¹⁰ para la síntesis de nitroalquenos	16
Esquema 3. Síntesis de nitroalquenos empleada por Alizadeh ¹¹	17
Esquema 4. Adición de Michael a partir de nitroalquenos y nitroalcanos empleada por Yang ¹²	18
Esquema 5. Reacción triple domino realizada por Rachamary ¹³	19
Esquema 6. Síntesis realizada por Das en la obtención de análogos de prolina α -disustituidas ¹⁴ ...	20
Esquema 7. Esquema de reacción seguido por Reznikov ¹⁵	21
Esquema 8. Síntesis de aductos de Michael con centros cuaternarios realizada por Kumar ¹⁶	21
Esquema 9. Síntesis de compuestos espiro realizada por Zhu ¹⁷	22
Esquema 10 Esquema de reacción de la síntesis de (E)-1-nitrohex-1-eno (2-j)	24
Esquema 11 Esquema de reacción de la síntesis de [(1E,3E)-4-nitrobuta-1,3-dien-1-il]benceno (2-k)	25
Esquema 12 Esquema de reacción de la síntesis de (1Z)-(2-bromo-2-nitrovinil)benceno (2-l) ²⁴	26
Esquema 13. Propuesta mecanística para la obtención del producto (2-j)	27
Esquema 14 Propuesta mecanística para la obtención del producto (2-k)	28
Esquema 15 Propuesta mecanística para la obtención del producto (2-l)	29
Esquema 16 Comparación de las reacciones MBH y RC	35
Esquema 17 Obtención de compuestos espiro mediante una reacción RC empleado por Yao ⁴¹	37
Esquema 18 Reacción intramolecular asimétrica de RC desarrollada por Zhang ⁴²	37
Esquema 19 Reacción estereoselectiva de R-C analizada mediante DFT por Osuna ⁴³	38
Esquema 20 Reacción empleada por Zhou ^{44,45} para obtener productos RC multi carbonílicos	38
Esquema 21 Síntesis empleada por Dong ⁴⁶ en la reacción intermolecular cruzada de R-C	39
Esquema 22 Síntesis enantioselectiva de α -alquilideno- γ -butirolactona empleado por Takizawa ⁵⁰	40
Esquema 23 Obtención de oxindoles espirocíclicos empleada por Hu ⁵¹	41
Esquema 24 Reacción en secuencia oxi-Michael/Rauhut-currier empleado por Takizawa ⁵²	41
Esquema 25 Síntesis de compuestos di-espirocíclicos multisustituidos empleado por Zhang ⁵³	42
Esquema 26 Síntesis general empleada en la obtención de los aductos RC	43
Esquema 27 Condiciones de reacción seguidas para la síntesis de aductos RC	48
Esquema 28 Propuesta mecanística para la formación de los aductos RC (4 A-L)	52

Índice de Tablas

Tabla 1 Resultados obtenidos por Fiovaranti ¹⁰	17
Tabla 2 Resultados obtenidos por Alizadeh ¹¹	17
Tabla 3 Resultados obtenidos por Yang ¹²	18
Tabla 4 Resultados obtenidos por Rachamary ¹³	19
Tabla 5 Resultados obtenidos por Das ¹⁴	20
Tabla 6 Resultados obtenidos por Reznikov ¹⁵	21



3	Tabla 7 Resultados obtenidos por Kumar en 2015 ¹⁶	22
1	Tabla 8 Resultados obtenidos por Zhu ¹⁷	22
3	Tabla 9 Asignación de las señales del espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto 2-j ...	29
1	Tabla 10 Asignación de las señales del espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto 2-k	31
	Tabla 11 Asignación de las señales del espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto 2-l	32
	Tabla 12 Resultados obtenidos por Zhou ^{44,45}	38
	Tabla 13 Resultados obtenidos por Dong ⁴⁶	39
	Tabla 14 Resultados obtenidos por Takizawa ⁵⁰	40
	Tabla 15 Resultados obtenidos por Hu ⁵¹	41
	Tabla 16 Resultados obtenidos por Takizawa ⁵²	42
	Tabla 17 Resultados obtenidos por Zhang ⁵³	42
	Tabla 18 Resultados obtenidos en la síntesis de Aductos RC (4-A-L).....	49
	Tabla. 19 Asignación de las señales del espectro de ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-A	54
	Tabla 20 Asignación de las señales del espectro de ¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-A	55
	Tabla 21 Asignación de las señales del espectro de ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-B	57
	Tabla 22 Asignación de las señales del espectro de ¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-B	58
	Tabla 23 Asignación de las señales del espectro de ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-C	60
	Tabla 24 Asignación de las señales del espectro de ¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-C	61
	Tabla 25 Asignación de las señales del espectro de ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-D	63
	Tabla 26 Asignación de las señales del espectro de ¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-D	64
	Tabla 27 Asignación de las señales del espectro de ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-E	66
	Tabla 28 Asignación de las señales del espectro de ¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-E	67
	Tabla 29 Asignación de las señales del espectro de ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-F	69
	Tabla 30 Asignación de las señales del espectro de ¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-F	70
	Tabla 31 Asignación de las señales del espectro de ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-G	72
	Tabla 32 Asignación de las señales del espectro de ¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-G	73
	Tabla 33 Asignación de las señales del espectro de ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-H	75
	Tabla 34 Asignación de las señales del espectro de ¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-H	76
	Tabla 35 Asignación de las señales del espectro de ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-I	78
	Tabla 36 Asignación de las señales del espectro de ¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-I	79
	Tabla 37 Asignación de las señales del espectro de ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-J	81
	Tabla 38 Asignación de las señales del espectro de ¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-J	82
	Tabla 39 Asignación de las señales del espectro de ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-K	84
	Tabla 40 Asignación de las señales del espectro de ¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-K	85
	Tabla 41 Asignación de las señales del espectro de ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-L	87
	Tabla 42 Asignación de las señales del espectro de ¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto 4-L	88

Índice de Figuras

4	Figura 1 (<i>E</i>)-1-nitrohex-1-eno (2-j)	30
	Figura 2 ((1 <i>E</i> , 3 <i>E</i>))-4-nitrobuta-1,3-dien-1-il)benceno (2-k)	31



Figura 3 (1Z)-(2-bromo-2-nitrovinil)benceno (2-I)	32
Figura 4 ORTEP del producto 4L	51
Figura 5 (E)-2-(2-nitro feniletil)-2-butenal (4-A)	54
Figura 6 (E)-2-(2-nitro feniletil)-2-butenal (4-A)	56
Figura 7 (E)-2-(1-(4-Metoxifenil)-2-Nitroetil)-2-Butenal (4-B)	57
Figura 8 (E)-2-(1-(4-Metoxifenil)-2-Nitroetil)-2-Butenal (4-B)	59
Figura 9 (E)-2-(2-nitro-1-(p-tolil)etil)-2-butenal (4-C)	60
Figura 10 (E)-2-(2-nitro-1-(p-tolil)etil)-2-butenal (4-C)	62
Figura 11 (E)-4-(3-formil-1-nitropent-3-en-2-il)-benzonitrilo (4-D)	63
Figura 12 (E)-4-(3-formil-1-nitropent-3-en-2-il)-benzonitrilo (4-D)	65
Figura 13 (E)-2-(1-(4-fluoro fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-E)	66
Figura 14 (E)-2-(1-(4-fluoro fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-E)	68
Figura 15 (E)-2-(1-(2-cloro fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-F).....	69
Figura 16 (E)-2-(1-(2-cloro fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-F).....	71
Figura 17 (E)-2-(1-(4-bromo fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-G)	72
Figura 18 (E)-2-(1-(4-bromo fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-G)	74
Figura 19 (E)-2-(1-(3,4-di-cloro fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-H).....	75
Figura 20 (E)-2-(1-(3,4-di-cloro fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-H).....	77
Figura 21 (E)-2-(1-(3-furanil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-I)	78
Figura 22 (E)-2-(1-(3-furanil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-I)	80
Figura 23 (E)-2-etilideno-3-(nitrometil) heptanal (4-J)	81
Figura 24 (E)-2-etilideno-3-(nitrometil) heptanal (4-J)	83
Figura 25 (2E, 4E)-2-etilideno-3-(nitrometil)-5-fenil-4-pentenal (4-K)	84
Figura 26 (2E, 4E)-2-etilideno-3-(nitrometil)-5-fenil-4-pentenal (4-K)	86
Figura 27 (E)-2-(2-bromo-2-nitro-1-feniletil)-2-butenal (4-L)	87
Figura 28 (E)-2-(2-bromo-2-nitro-1-feniletil)-2-butenal (4-L)	89
Figura 29 HPLC del producto 4-A racémico y ópticamente puro	95
Figura 30 HPLC del producto 4-B racémico y ópticamente puro	95
Figura 31 HPLC del producto 4-C racémico y ópticamente puro	96
Figura 32 HPLC del producto 4-D racémico y ópticamente puro.....	96
Figura 33 HPLC del producto 4-E racémico y ópticamente puro	97
Figura 34 HPLC del producto 4-F racémico y ópticamente puro	97
Figura 35 HPLC del producto 4-G racémico y ópticamente puro.....	98
Figura 36 HPLC del producto 4-H racémico y ópticamente puro.....	98
Figura 37 HPLC del producto 4-I racémico y ópticamente puro	99
Figura 38 HPLC del producto 4-J racémico y ópticamente puro	99
Figura 39 HPLC del producto 4-K racémico y ópticamente puro	100
Figura 40 HPLC del producto 4-L racémico y ópticamente puro	100



Abreviaturas y Símbolos

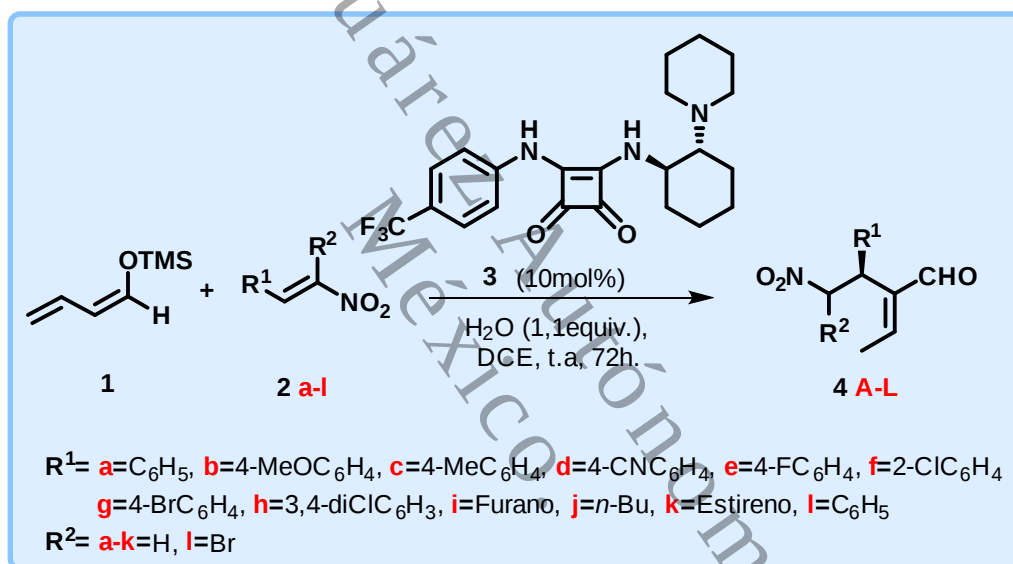
5-FU	5-fluorouracilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
Ar	Arilo
CCF	Cromatografía de capa fina
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano
DBU	1,8-diazabicyclo [5,4,0]undec-7-eno
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
EWG	Electron withdrawing group/Grupos aceptores de electrones
g	Gramos
h	Horas
dr	Diastereoisomero
ee	Exceso enantiomérico
eq.	Equivalentes
DFT	Density functional theory/Teoría del funcional de la densidad
DIPA	Etildiisopropilamina
MBH	Morita-Baylis-Hillman
MHz	Mega Hertz
Microondas	M.O.
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
MVK	Metilvinilcetona
nm	Nanometros
PG	Protector group/Grupo protector
ppm	Partes por millón
t.a.	Temperatura ambiente
m.s.	Molecular sieves/Tamiz molecular
R-C	Rauhut-Currier
S _N 2	Sustitución nucleofílica aromática de 2° orden
TMSI	Ioduro de trimetilsililo
TTMPP	tris(2,4,6-trimetoxifenil) fosfina
Ultrasonido	)))
MS	Mass spectrometry/Espectrometría de masas
E.I.	Electronic impact/Impacto electrónico
ESI +	Electrospray ionization/Ionización por electrospray



HPLC	High-performance liquid chromatography/Cromatografía líquida de alta eficacia
SFC	Supercritical fluid chromatography/Cromatografía de fluidos supercríticos
t	Tiempo de retención (en HPLC y SFC)
$[\alpha]_D^2$	Rotación óptica específica (medida con lámpara de Na)
l	Longitud de onda
°C	Grados Celsius
μL	Microlitros
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN¹H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono
d	Desplazamiento químico
J	Constante de acoplamiento
s	Señal simple
d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
t	Señal triple
q	Señal cuádruple
m	Señal múltiple

Resumen

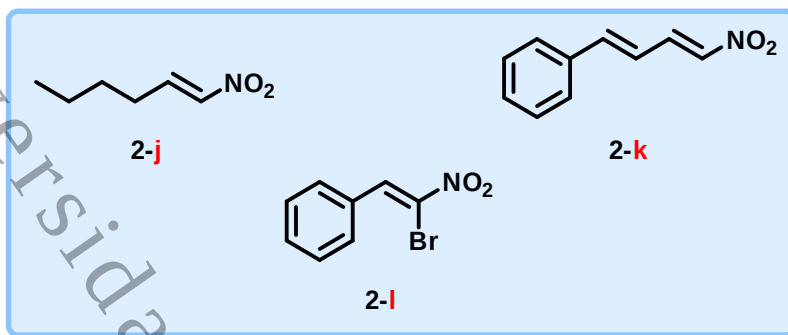
En este trabajo se describe un nuevo método de activación funcional para la obtención de aductos tipo Rauhut-Currier, el cual consiste en la formación de un enlace C-C por la adición de diferentes nitroalquenos (**2 a-l**) al (*Z*)-(buta-1,3-dien-1-iloxy)trimetilsilano (trimetilsililoxibutadieno (**1**). En esta nueva metodología, la posición C3 del compuesto (**1**) es funcionalizada mediante un organocatalizador bifuncional de tipo escuaramida (**3**), con lo que se obtienen los aductos de Rauhut-Currier (**4 A-L**) en buenos rendimientos (66-86%) y con excelentes excesos enantioméricos (81->99.9%).



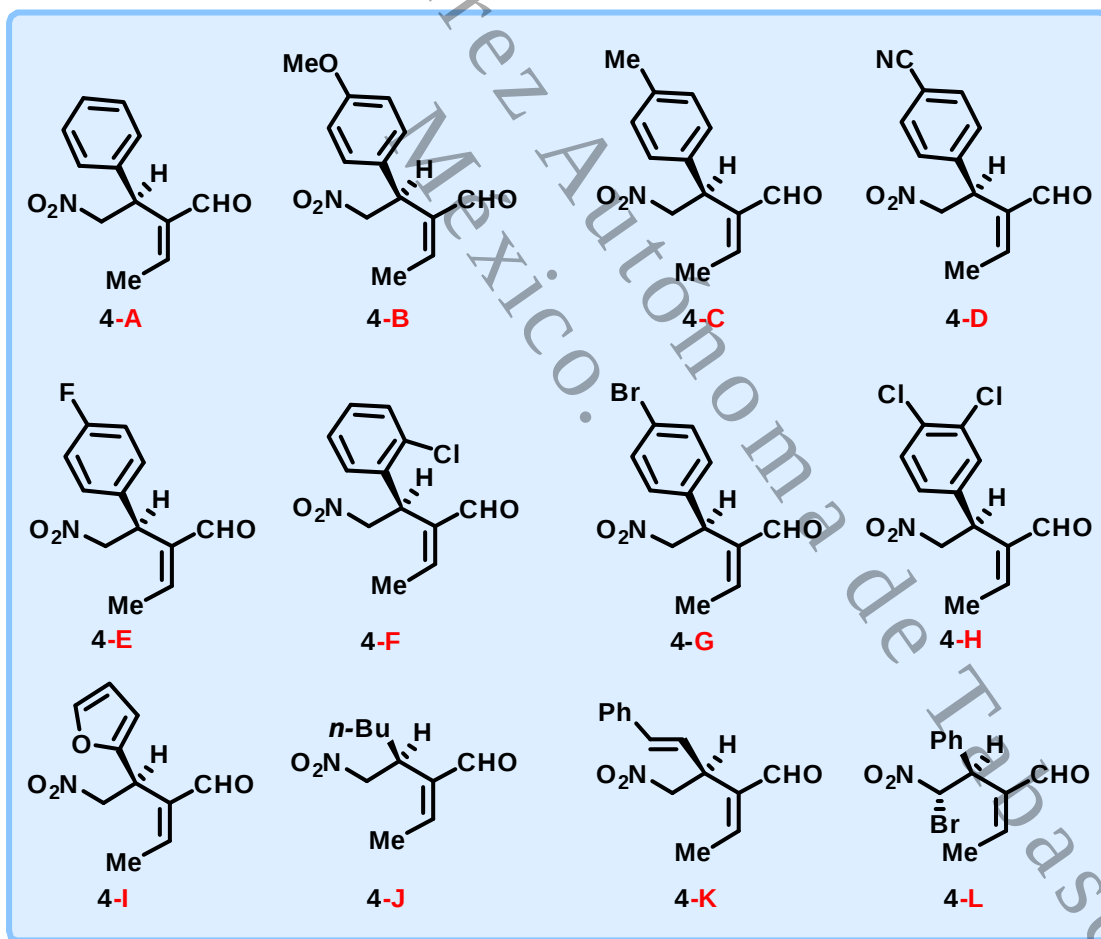
Abstract

Herein a novel methodology of functional activation for the obtention of Rauhut-Currier type adducts, which consists in the formation of a new C-C bond by the addition of diferent nitroalkenes (**2a-l**) to (*Z*)-(buta-1,3-dien-1-yloxy)trimethylsilane (**1**) is described. In this methodology, the C3 position of compound (**1**) is functionalized by a squaramide type organocatalyst, which allows to obtain the Rauhut-Currier adducts (**4 A-L**) in good yields (66-86%) and excellent enantiomeric excess (81->99.9%).

Productos Obtenidos



Nitroalquenos, materias primas obtenidas.



Aductos Rauhut-Currier obtenidos.



INTRODUCCIÓN

La síntesis orgánica es una de las actividades científicas más creativas, pues supone el desarrollo de nuevas metodologías para la construcción de moléculas objetivo.¹ Las estrategias para la construcción establecen un papel único en el ensamble de diversos y complejos tipos de moléculas, por lo que son continuamente estudiadas.²

La química orgánica sintética requiere e incluso exige ciertas normas y directrices.¹ El desarrollo de nuevos procesos de síntesis asimétrica, constituye un campo de enorme repercusión para la preparación de compuestos enantioméricamente puros. Además, es conocido que el desarrollo de procesos químicos sostenibles ha sido una de las características más importantes de la química moderna, convirtiéndose en un área clave de la investigación mundial.³

La formación de enlaces carbono-carbono es uno de los objetivos más importantes en la química orgánica, debido al hecho de que los productos que se generan tienen aplicaciones importantes, las cuales abarcan desde la síntesis de medicamentos hasta su uso en las diferentes industrias como la de polímeros, la alimenticia, etc.⁴ Los factores cruciales que deben ser considerados para la formación de estos enlaces incluyen: la generación del carbanión, su estructura y reactividad. Además de la regio y estereoselectividad, también es importante el papel que ejercen los solventes, los contra iones y otros componentes del medio de reacción ya que pueden influir en la velocidad de las reacciones.⁶ Una de las reacciones más útiles para la formación de enlaces carbono-carbono es la reacción Rauhut-Currier, también conocida como viníloga Morita-Baylis-Hillman, en esta se describe la dimerización o isomerización de alquenos deficientes en electrones.⁷

En esta tesis se describe un nuevo método de activación funcional para la obtención de aductos tipo Rauhut-Currier, el cual consiste en la formación de un enlace C-C por la adición de diferentes nitroalquenos (**2 a-l**) al (Z)-(buta-1,3-dien-1-iloxi)trimetilsilano (trimetilsililoxibutadieno **1**).



JUSTIFICACIÓN

Los diversos informes sobre la aplicación sintética de los aductos de Rauhut-Currier ponen en relieve el potencial de estos como andamios multifuncionales para participar en diversas transformaciones, tales como la adición de Michael, las cicloadiciones y muchas reacciones en cascada que conducen a moléculas complejas las cuales incluyen la formación de productos naturales.

A su vez, el área de organocatálisis es un campo que todavía no ha alcanzado su madurez y en algunos procesos aún son escasos los detalles mecanísticos. Por ello en este trabajo de investigación se busca contribuir con la generación de nuevos conocimientos en estas áreas.

Se sabe que el análisis del alcance de una reacción es importante para corroborar la aplicabilidad de la técnica empleada. En este trabajo de investigación se llevó a cabo la síntesis organocatalítica de aductos Rauhut-Currier (**4 A-L**) a través de una reacción catalizada por esquaramidas bifuncionales; a través de la funcionalización de la posición C-3 de butadieno con diversos nitroalquenos (**2 a-l**).



OBJETIVOS

Objetivo General

Desarrollar una nueva metodología organocatalítica asimétrica para la síntesis de aductos de Rauhut-Currier.

Objetivos Específicos

- Sintetizar los nitroalquenos (**2 j-l**) no comerciales.
- Validar las condiciones establecidas por Alemán y colaboradores⁸ en la reacción modelo de nitroestireno (**2-a**) y trimetilsililoxibutadieno (**1**), para obtener los aductos de Rauhut-Currier (**4-A**).
- Analizar el alcance de la reacción mediante el uso de diferentes derivados de nitroalquenos (**2-b-l**).
- Caracterizar por ¹H RMN y ¹³C RMN los productos obtenidos, determinar el exceso enantiomérico por HPLC-SFC y realizar el análisis de masas.
- Establecer los $[\alpha]_D^{25}$ de los aductos de Rauhut-Currier (**4 A-L**) obtenidos.



TÉCNICAS EMPLEADAS

Para el desarrollo de este trabajo se utilizaron diversos nitroalquenos sustituidos (**2 a-l**) y trimetilsililoxi butadieno (**1**), como organocatalizador se utilizó un derivado bifuncional de escuaramida (**3**).

Con el fin de corroborar que nuestra propuesta conduce a la obtención de los productos deseados, se realizó la caracterización espectroscópica (RMN¹H, RMN¹³C) de los compuestos obtenidos. A continuación, se describen los equipos y espectrometría empleada.

El seguimiento de las reacciones se efectuó por cromatografía en capa fina (CCF) utilizando cromatofolios de aluminio Aldrich de gel de sílice 60 de 0.2 mm de espesor, la CCF se visualizaron utilizando luz ultravioleta (294 nm), y se revelaron con permanganato potásico. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó con gel de sílice de 60 Å marca Aldrich (40-63 micras). El exceso de disolvente fue evaporado usando un rotavapor marca Büchi modelo R-215 digital equipado con una bomba de alto vacío.

En general los reactivos empleados para este trabajo de investigación se obtuvieron de la compañía Sigma-Aldrich (**1, 2 a-i, 3**) y fueron utilizados sin purificación previa, a excepción de los materiales de partida no comerciales (**2 j-l**), los cuales fueron sintetizados.

Secado de disolventes: Antes de ser usados, tetrahidrofurano, tolueno, acetonitrilo y diclorometano se secaron mediante una columna Pure Solv™ de la compañía tecnología innovadora Inc. Diclorometano y tolueno se secaron usando tamices moleculares activados 4Å almacenados en atmósfera de argón, dicloroetano fue adquirido de fuentes comerciales. Los tamices moleculares 4Å, 1.6-2.5 mm de tamaño de partícula, fueron activados por microondas (700W) (3 x 30 seg) y posteriores ciclos de vacío/argón.

Los espectros de RMN (¹H y ¹³C) se adquirieron en un equipo Bruker AV-300 (300 y 75 MHz respectivamente). Los desplazamientos químicos (δ) se indican en ppm,



1 con respecto a las señales de disolvente residual (CDCl_3 , 7.26 ppm para RMN^1H y 77.2 ppm para RMN^{13}C). El exceso enantiomérico fue determinado en un equipo de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC-SFC) utilizando diferentes columnas quirales (25 cm).

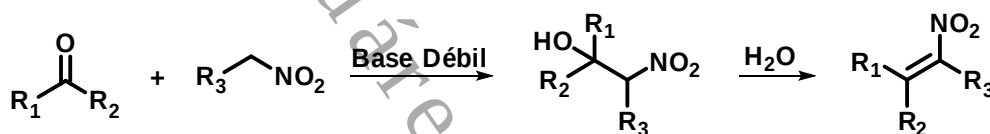
La espectrometría de masas (MS) se realizó en un espectrómetro Agilent Technologies GCT 6890N mediante impacto electrónico (E. I.) y por electrospray (ESI +). La rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ se midió a temperatura ambiente (20-23 °C) usando un polarímetro marca Perkin Elmer 241 MC con lámpara de Na (concentración en g/100 mL).

CAPÍTULO I

Nitroalquenos

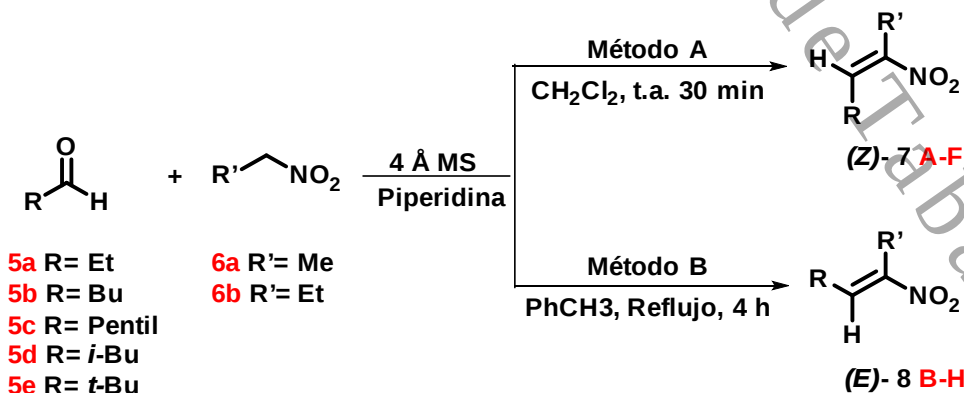
1.1 Antecedentes de Nitroalquenos

Los nitroalquenos han mostrado ser precursores valiosos para la síntesis de moléculas complejas, son electrófilos de gran alcance que experimentan la adición de Michael y se ha demostrado que algunos de ellos poseen actividad biológica. La ruta clásica de síntesis de nitroalquenos implica la condensación aldólica entre un aldehído o una cetona y un nitroalcano primario o secundario, la cual es catalizada por una base, a esta condensación se le conoce como la reacción de Henry la cual proporciona b-nitroalcoholes que, después de una deshidratación, dan lugar a nitroalquenos ([Esquema 1](#)).⁹



Esquema 1. Síntesis clásica de nitroalquenos (reacción de Henry)

A continuación, se presentan dos ejemplos actuales referentes a la síntesis de (*E*) y (*Z*) nitroalquenos. En 2008 Fioravanti y colaboradores reportaron la reacción de diferentes aldehídos alifáticos (**5a-e**), con los nitroalcanos (**6a-b**), en presencia de cantidades catalíticas de piperidina, utilizando como agente deshidratante tamices moleculares de 4 Å. El resultado estereoquímico se controló mediante las condiciones de reacción (disolvente y temperatura). Los nitroalquenos *E* (**8 B-H**) y *Z* (**7 A-F**) fueron obtenidos con excelentes rendimientos ([Esquema 2, Tabla 1](#)).¹⁰



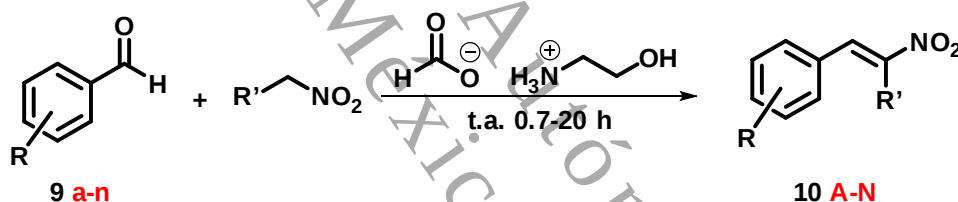
Esquema 2. Esquema de reacción empleado por Fioravanti¹⁰ para la síntesis de nitroalquenos

Tabla 1 Resultados obtenidos por Fiovaranti¹⁰

Nitroalqueno	R	R'	Rend. (%) Z 7 (Método A) ^a	Rend. (%) E 8 (Método B) ^a
A	Et	Me	93	<i>b</i>
B	Et	Et	86	86
C	Bu ₄	Me	90	92
D	Bu	Et	89	83
E	Pentil	Me	95	81
F	Pentil	Et	90	87
G	<i>i</i> -Bu	Me	<i>c</i>	96
H	<i>i</i> -Bu	Me	<i>c</i>	79

^a Rendimientos aislados después de la filtración del crudo en Celita. ^b Trazas.^c Nitroalquenos no detectados.

En 2010, Alizadeh y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de nitroalquenos (**10A-N**) con excelentes rendimientos, a través del uso de un líquido iónico (formiato de 2-hidroxietilamonio). El uso del compuesto iónico promovió la condensación de los aldehídos (**9a-n**) con los nitroalcanos correspondientes a temperatura ambiente (Esquema 3, Tabla 2).¹¹

Esquema 3. Síntesis de nitroalquenos empleada por Alizadeh¹¹Tabla 2 Resultados obtenidos por Alizadeh¹¹

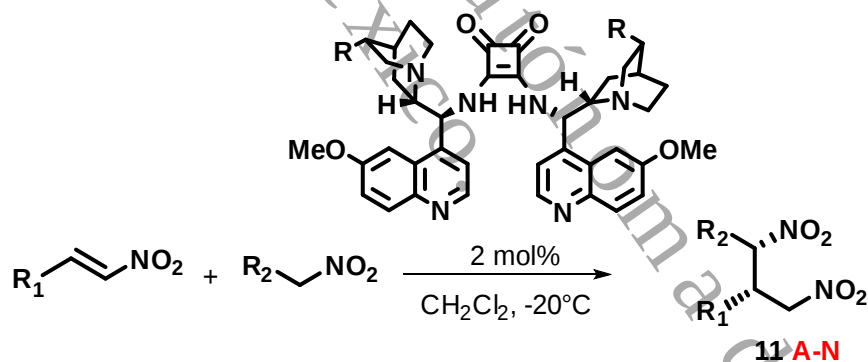
10	R	R'	t/h	Rend. (%) ^b
A	H	Me	0.5	91
B	4-Me	Me	0.8	95
C	4-OMe	Me	1.1	94
D	4-NO ₂	Me	0.7	97
E	4-Br	Me	2	95
F	4-OH	Me	3	92
G	4-CN	Me	0.7	97
H	H	Me	3	90
I	4-Me	Et	4.1	95
J	4-OMe	Et	2.5	91
K	4-Cl	Et	2.1	90
L	4-CN	Et	2.5	93
M	4-OH	Et	5.5	88
N	4-F	Et	4	91

^b Rendimientos aislados después de la purificación.

1.1.1 Uso del Nitroalquenos en Síntesis Orgánica

La gran aplicabilidad que poseen los nitroestirenos, así como su fácil obtención, los hace intermediarios sintéticos útiles. A continuación, se muestran algunos ejemplos en los cuales los nitroestirenos tienen un papel importante en la síntesis de moléculas más complejas. La adición conjugada de nucleófilos sobre alquenos deficientes en electrones es ampliamente reconocida como una de las reacciones más importantes en síntesis orgánica. El uso de los nitroalquenos en este tipo de reacciones es fundamental, ya que son excelentes aceptores gracias al grupo nitro que poseen.

En 2011, Yang y colaboradores llevaron a cabo un estudio concerniente a la adición diastereo y enantioselectiva de nitroalquenos a nitroalcanos, haciendo uso de una escuaramida quiral como catalizador, con lo que se producían los correspondientes aductos de Michael (**11 A-N**) en altos rendimientos y con alta diastereo y enantioselectividad (Esquema 4, Tabla 3).¹²



Esquema 4. Adición de Michael a partir de nitroalquenos y nitroalcanos empleada por Yang¹²

Tabla 3 Resultados obtenidos por Yang¹²

11	R ₁	R ₂	t/h	Rend. (%) ^b	dr (syn/anti) ^c	ee ^{d,e}
A	C ₆ H ₅	Me	48	94	95:5	97
B	4-FC ₆ H ₄	Me	48	98	94:6	96
C	4-ClC ₆ H ₄	Me	48	95	92:8	96
D	2-ClC ₆ H ₄	Me	48	83	88:12	95
E	4-BrC ₆ H ₄	Me	48	91	94:6	96
F	4-MeC ₆ H ₄	Me	60	91	91:9	96
G	4-MeOC ₆ H ₄	Me	60	90	94:6	97
H	2-MeOC ₆ H ₄	Me	60	88	94:6	97
I	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Me	60	71	88:12	96



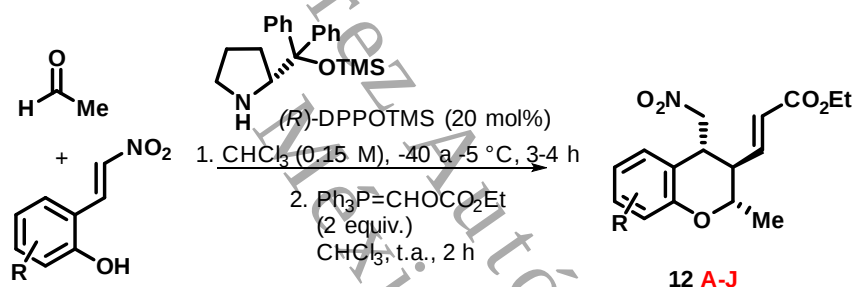
Continuación

J	C ₆ H ₅	Et	60	79	88:12	92
K	4-ClC ₆ H ₄	Et	60	88	89:11	96
L	2-ClC ₆ H ₄	Et	60	72	81:19	96
M	4-MeOC ₆ H ₄	Et	72	64	92:8	97
N	2-MeOC ₆ H ₄	Et	72	58	90:10	96

^b Rendimientos después de la purificación. ^c Determinado mediante análisis de HPLC quiral.

^d Determinado mediante HPLC quiral para el distereómero principal (*syn*). ^e La configuración del diastereómero fue asignada (*S,S*) por comparación de la rotación óptica con los datos de la literatura.

En 2014, Rachamary y colaboradores emplearon diferentes nitroestirenos y acetaldehído para llevar a cabo una reacción triple dominó (Michael/aldólica/oxa-Michael), utilizando como catalizador (*R*)-DPPOTMS. Los cromanos producidos (**12 A-J**), se obtuvieron con rendimientos aceptables, baja diastereoselectividad y excelente enantioselectividad (Esquema 5, Tabla 4).¹³



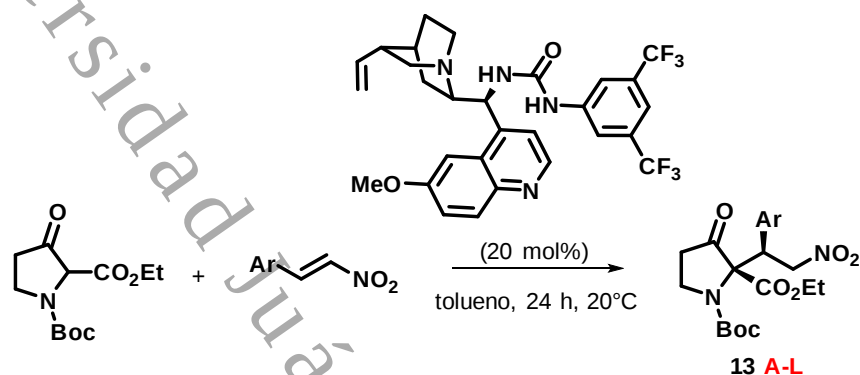
Esquema 5. Reacción triple dominó realizada por Rachamary¹³

Tabla 4 Resultados obtenidos por Rachamary¹³

12	R	Rend.(%)	dr (<i>syn/anti</i>)	ee
A	4-F	82	24:1	99
B	4-Cl	82	25:1	99
C	4-Br	83	18:1	99
D	2,4-(di)Cl	82	18:1	99
E	4-Me	87	15:1	99
F	4-MeO	82	24:1	99
G	3-MeO	80	24:1	99
H	2-MeO	75	24:1	99
I	2-OH	75	16:1	99
J	4-NO ₂	80	15:1	99

^a Rendimientos después de la purificación. ^b Determinado mediante espectroscopia de ¹H RMN o análisis de HPLC. ^c Determinado mediante análisis de HPLC quiral.

En 2015, Das y colaboradores desarrollaron un método organocatalítico para la síntesis estereoselectiva de prolina α,α -disustituidas (**13 A-L**) empleando para ello diferentes nitroestirenos. Las prolina disustituidas se obtuvieron con buenos rendimientos y en buenos excesos enantioméricos ([Esquema 6, Tabla 5](#)).¹⁴



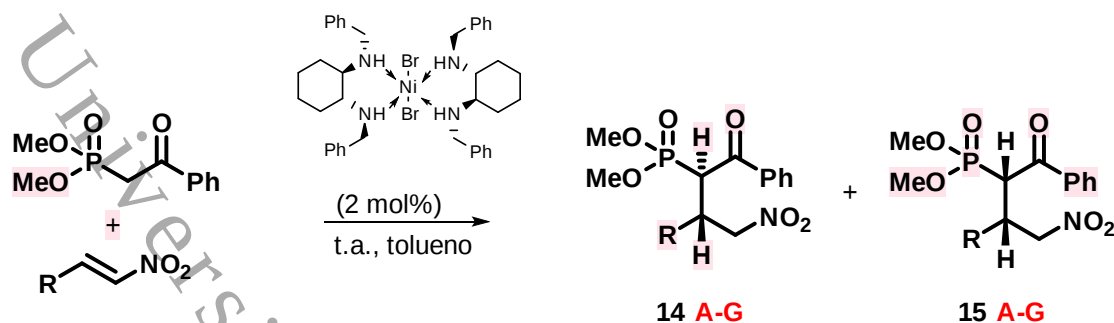
Esquema 6. Síntesis realizada por Das en la obtención de análogos de prolina α -disustituidas¹⁴

Tabla 5 Resultados obtenidos por Das¹⁴

13	Ar	Rend.(%) ^a	ee ^b
A	Ph	75	95
B	4-MePh	70	90
C	4-OMePh	70	91
D	3,4-(OMe) ₂ Ph	71	86
E	4-ClPh	74	89
F	3-ClPh	69	89
G	4-BrPh	69	91
H	3-BrPh	67	87
I	2-Furil	71	89

^a Rendimientos después de la purificación. ^b Se determinó el ee mediante análisis de HPLC quiral.

En 2015, Reznikov y colaboradores llevaron a cabo la adición asimétrica de un β -oxofosfonato a una variedad de nitroestirenos en presencia de complejos de diaminas quirales, produciéndose los correspondientes aductos de Michael (**14** y **15A-G**) en altos rendimientos y con excelente enantioselectividad ([Esquema 7, Tabla 6](#)).¹⁵

Esquema 7. Esquema de reacción seguido por Reznikov¹⁵Tabla 6 Resultados obtenidos por Reznikov¹⁵

14 y 15	R ^a	Conv.(%) ^b	dr ^b	ee ^c	Rend.(%) ^d	dr ^d	ee ^d
A	4-Ph	100	37:1	>99	45	37:1	>99
B	4-ClC ₆ H ₄	100	21:1	>99	43	21:1	>99
C	2-ClC ₆ H ₄	100	1.3:1	91.4	73 ^e	1.3:1 ^e	91.4 ^e
D	4-MeOC ₆ H ₄	100	3.8:1	>99	55	100:0	>99
E	3-MeOC ₆ H ₄	100	1.3:1	84.5	40	22:1	98.2
F	2-MeOC ₆ H ₄	100	7:1	79.9	36	34:1	96.3
G	2,4,6-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	100	9.3:1	96	46	34:1	>99

^a La configuración absoluta se determinó mediante cristalografía de rayos X. ^b La mezcla de reacción se determinó mediante análisis de ³¹P RMN. ^c Se determinó mediante HPLC. ^d Rendimiento aislado, dr y ee después de la purificación por recristalización. ^e Rendimiento aislado, dr y ee después de la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice.

En 2015, Kumar y colaboradores llevaron a cabo la adición de aldehídos α,α -disustituídos a diferentes nitroestirenos, utilizando como catalizador la pirrolidinoximida, obteniendo los aductos de Michael con centros cuaternarios (**16A-H**) en buenos rendimientos y enantioselectividad (Esquema 8, Tabla 7).¹⁶

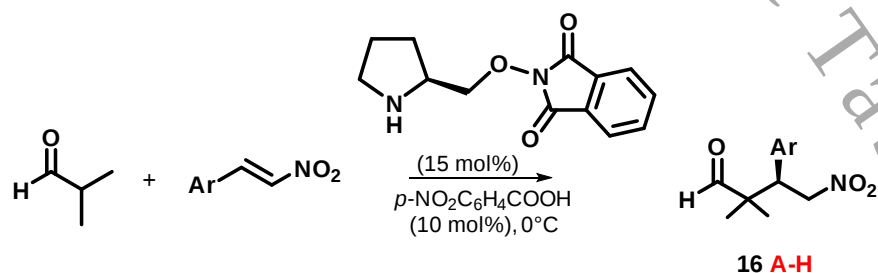
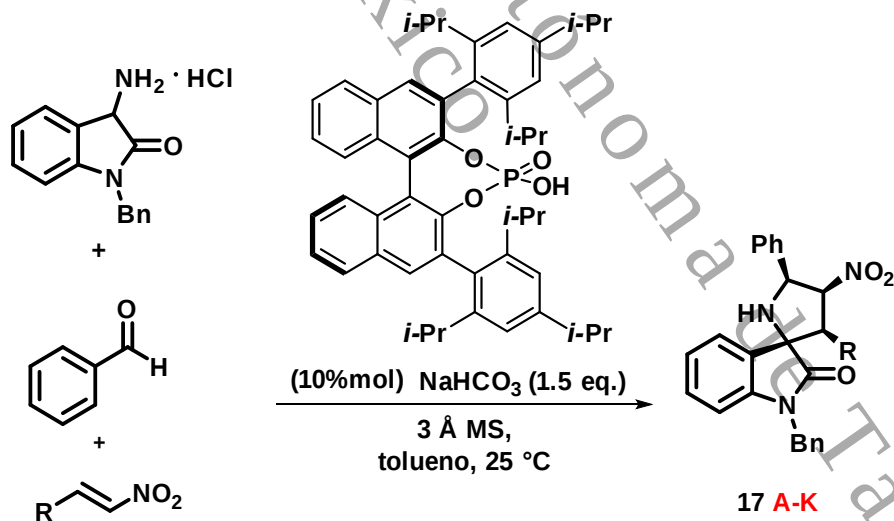
Esquema 8. Síntesis de aductos de Michael con centros cuaternarios realizada por Kumar¹⁶

Tabla 7 Resultados obtenidos por Kumar en 2015¹⁶

16	Ar	t/h	Rend.(%) ^b	ee ^c
A	4-NO ₂ C ₆ H ₄	48	91	92
B	4-BrC ₆ H ₄	48	87	90
C	4-ClC ₆ H ₄	48	89	91
D	4-MeC ₆ H ₄	48	81	83
E	4-MeOC ₆ H ₄	48	77	81
F	2-MeOC ₆ H ₄	48	85	88
G	2-Furil	48	88	86
H	2-Tiofenil	48	90	83

^a Condiciones de reacción: isobutiraldehído (4 mmol), nitroolefina (1 mmol). ^b Rendimientos después de purificación. ^c Determinado mediante HPLC quiral

En 2015, Zhu y colaboradores llevaron a cabo la construcción asimétrica de compuestos espiro (**17 A-K**) a partir de 3-amino oxindoles, aldehídos y nitroolefinas. La reacción es una cicloadición 1,3 dipolar y fue catalizada por un ácido fosfórico quiral en altos rendimientos y con excelente diastereo y enantioselectividad (Esquema 9, Tabla 8).¹⁷

Esquema 9. Síntesis de compuestos espiro realizada por Zhu¹⁷Tabla 8 Resultados obtenidos por Zhu¹⁷

17 ^a	R	Rend. (%) ^b	dr ^c	ee ^d
A	4-FC ₆ H ₅	85	11:1	91
B	4-ClC ₆ H ₄	99	7:1	84
C	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₄	85	3:1	88
D	4-BrC ₆ H ₄	89	7:1	86



Continuación

E	4-MeC ₆ H ₄	99	15:1	94
F	4-MeOC ₆ H ₄	98	20:1	97
G	4- ⁱ PrC ₆ H ₄	98	17:1	92
H	2-Naftil	91	12:1	>99
I	2-Tienil	99	>20:1	96
J	2-Furil	76	>20:1	96
K	<i>n</i> -Propil	78	3:1	93

^a Condiciones de reacción: 1/1.2/1.1 respectivamente de cada reactivo. ^b Rendimiento después de purificación. ^c Mezcla de reacción determinada mediante ¹H RMN. ^d Determinado mediante HPLC quiral.

1.1.2 Actividad Biológica de Nitroalquenos

La actividad farmacológica o biológica de un compuesto se evalúa a través de los efectos adversos o benéficos que ejerza sobre la materia viva. La aplicación de los nitroestirenos no solamente se limita a la síntesis, sino que también poseen una amplia gama de actividades biológicas. Por ejemplo, el nitroestireno se ha empleado en diferentes estudios para determinar su actividad en diferentes tipos de cáncer.^{18,19}

En 2007, Werner y colaboradores llevaron a cabo una comparación del efecto pro-apoptótico entre el 5-FU y el β-nitroestireno en células de cáncer de colon. En el análisis de la fragmentación del ADN se demostró que el β-nitroestireno provocaba una inducción temprana de la apoptosis, lo cual implica una importante ventaja en comparación con la quimioterapia basada solo en 5-FU.¹⁹

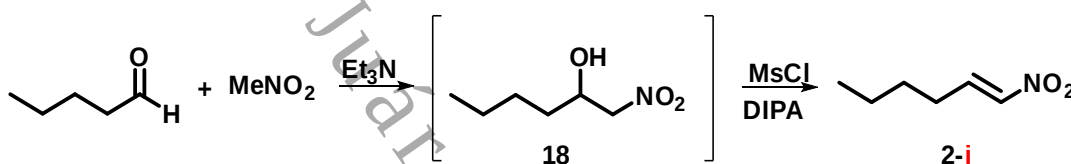
En 2014 Arruda-Barbosa y colaboradores evaluaron el efecto vasodilatador del nitroestireno, demostrando que este induce excelentemente la relajación vascular.²⁰

1.2 Parte Experimental

En este capítulo se describe la síntesis de algunos nitroalquenos no comerciales (**2-j**) que fueron utilizados como materia prima en la síntesis de los aductos de Rauhut-Currier. La síntesis de los reactivos nitrados se llevó a cabo en dos etapas, que se describen a continuación.

1.2.1 Síntesis de (*E*)-1-nitrohex-1-eno

La síntesis de este reactivo se detalla a continuación ([Esquema 10](#)).



Esquema 10 Esquema de reacción de la síntesis de (*E*)-1-nitrohex-1-eno (**2-j**)

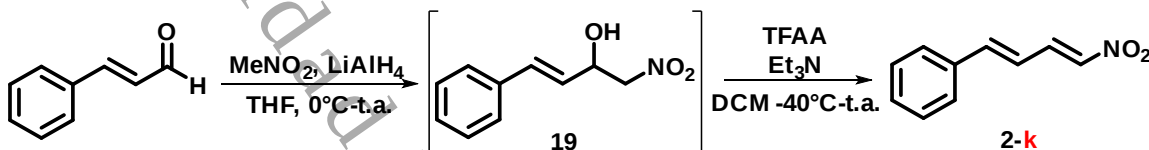
1-Nitrohexan-2-ol (18). En un matraz balón de 25 mL en ambiente inerte se colocó nitrometano (4.08 mL, 12.6 mmol) y trietilamina (0.21 mL, 0.25 mmol), en un baño de hielo con agitación constante. Posteriormente se adicionó lentamente valeraldehído (2.76 mL, 10.08 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La reacción se monitoreó mediante CCF (Hex/AcOEt 80:20), obteniéndose el intermediario (**18**), el cual se utilizó sin mayor purificación en la siguiente etapa.

(*E*)-1-nitrohex-1-eno (2-j). El disolvente del producto (**18**) fue eliminado bajo presión reducida, posteriormente se diluyó en CH₂Cl₂ (10 mL) y se colocó en agitación constante. Se le añadió lentamente cloruro de mesilo (1.66 mL, 3.56 mmol), seguido de la adición lenta de etildiisopropilamina (6.6 mL, 6.28 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción fue monitoreada por CCF (Hex/AcOEt 80:20), al consumirse las materias primas se lavó con H₂O (10 mL), HCl 10% (2x10 mL), salmuera (2x10 mL) y finalmente se secó con MgSO₄, los sólidos se separaron mediante filtración y el disolvente se evaporó en rotavapor. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt 90:10), obteniéndose **2-j** en un 87% de rendimiento como un aceite amarillo. (*E*)-1-

nitrohex-1-eno (2 j) RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (dd, $J = 14.0, 6.7$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.21 (dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 2H), 1.48-1.27 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

z1.2.2 Síntesis de [(1E,3E)-4-nitrobuta-1,3-dien-1-il]benceno

La síntesis de este reactivo se detalla a continuación (Esquema 11).



Esquema 11 Esquema de reacción de la síntesis de [(1E,3E)-4-nitrobuta-1,3-dien-1-il]benceno (2-k)

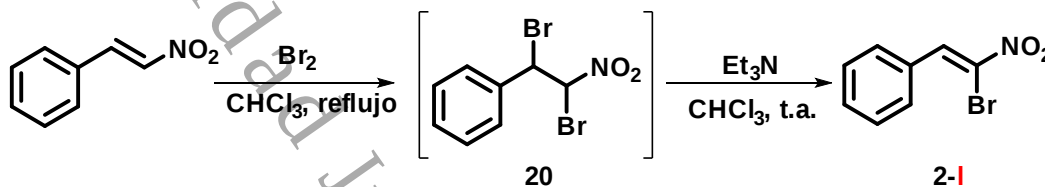
1-Fenil-4-nitrobutan-3-ol (19). En un matraz balón de 100 mL en ambiente inerte se colocó una suspensión de LiAlH_4 (0.014 mL, 10% mol) en THF anhidro (19 mL) y se añadió CH_3NO_2 (0.87 mL, 18.9 mmol). Después de 30 min, la reacción se enfrió a 0°C , se agregó lentamente cinamaldeído (0.50 mL, 3.78 mmol) y se agitó durante 14 horas. A continuación, se añadió lentamente una solución acuosa de HCl (1 M) y la mezcla se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 (2x10 mL) y H_2O (2x10 mL), la fase orgánica se secó con MgSO_4 y se filtró para posteriormente eliminar el disolvente bajo presión reducida y proporcionar el intermediario (19) el cual se utilizó sin mayor purificación en la siguiente etapa.²¹

[(1E,3E)-4-nitrobuta-1,3-dien-1-il]benceno (2k). El intermediario (19) se disolvió en CH_2Cl_2 seco (38 mL), la mezcla se enfrió a -40°C y se le añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (TFAA) (0.45 mL, 3.9 mmol), seguido de la adición de trietilamina (0.80 mL, 7.9 mmol). Una vez terminada la reacción (la cual fue monitoreada por CCF), se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL) y se lavó con solución saturada de NH_4Cl , salmuera y H_2O . La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se separaron los sólidos por filtración y se evaporó el disolvente. Posteriormente el producto se filtró rápidamente sobre gel de sílice utilizando una mezcla de AcOEt/Hex 90:10 como eluyente obteniéndose 2k en 75% de rendimiento como un sólido amarillo.²² (Lit.²³ Aceite naranja, con 34% de rendimiento; RMN^1H (CDCl_3) δ 7.80 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.89

(m, 1H)). ²³ [(1E, 3E)-4-nitrobuta-1,3-dien-1-il]benceno (**2 k**). RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, J= 15.2 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.14 (d, J= 15.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J= 15.0 Hz, 1H).

1.2.3 Síntesis de (1Z)-(2-bromo-2-nitrovinil)benceno

La síntesis de este reactivo se detalla a continuación (Esquema 12)



Esquema 12 Esquema de reacción de la síntesis de (1Z)-(2-bromo-2-nitrovinil)benceno (**2-I**)²⁴

(1,2-dibromo-2-nitroetil)benceno (**20**). En un matraz balón de 250 mL con cloroformo anhidro (70 mL) se disolvieron *E*-(2-nitrovinil) benceno (**2-a**) (10 gr, 67.09 mmol) y bromo (6.87 mL, 134.18 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 45 min y se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. La reacción fue monitoreada por CCF (Hex/AcOEt 99:1), una vez concluida se le adicionó una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 20% (20 mL) y se agitó hasta que el color rojo oscuro del bromo desapareció. Posteriormente, se separaron las fases y se descartó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 20% (2x30 mL), salmuera (20 mL) se secó con MgSO_4 , se filtró y se eliminó el exceso de disolvente para obtener el intermediario dibromado (**20**).

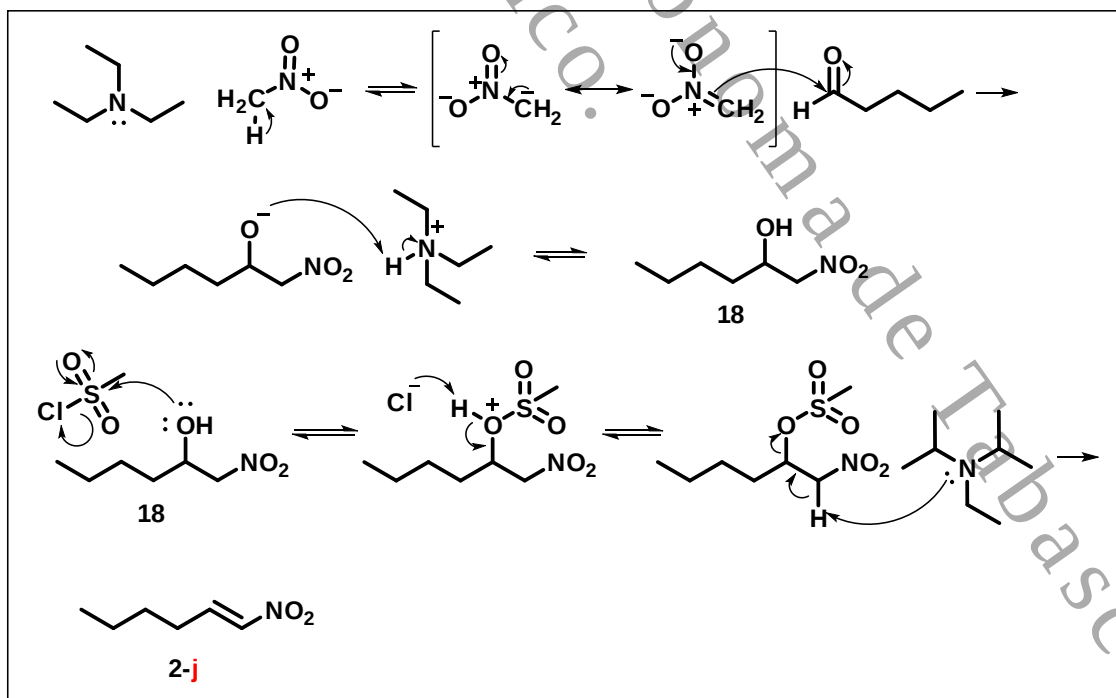
(1Z)-(2-bromo-2-nitrovinil)benceno (**2-I**). El compuesto dibromado (**20**) sin previa purificación, se disolvió en cloroformo anhidro (36 mL) previamente enfriado a 0°C, y se adicionó trietilamina (12.14 mL, 87.21 mmol) gota a gota. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual se enfrió nuevamente (baño de hielo) y se le adicionó lentamente una disolución acuosa de HCl al 10% (3x30 mL). Se separaron ambas fases, la fase orgánica se lavó con agua hasta neutralidad, se secó con MgSO_4 , se filtró y se eliminó el exceso de disolvente. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (Hex/DCM, 60:40), obteniéndose **2-I** en un 98% de rendimiento como un sólido.

amarillo. (Lit.²⁴ sólido amarillo oscuro, con 68% de rendimiento; P.F. 63-64 °C, **RMN¹H** (CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.55-7.44 (m, 3H)).²⁴ **(1Z)-(2-bromo-2-nitrovinil) benceno (2-l)** **RMN¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (s, 1H), 6.68-6.57 (m, 2H), 6.28-6.18 (m, 3H).

1.3 Resultados y Discusión

A continuación, se presenta la discusión y los resultados obtenidos durante la síntesis de los nitroalquenos (**2-j**, **2-k**, **2-l**).

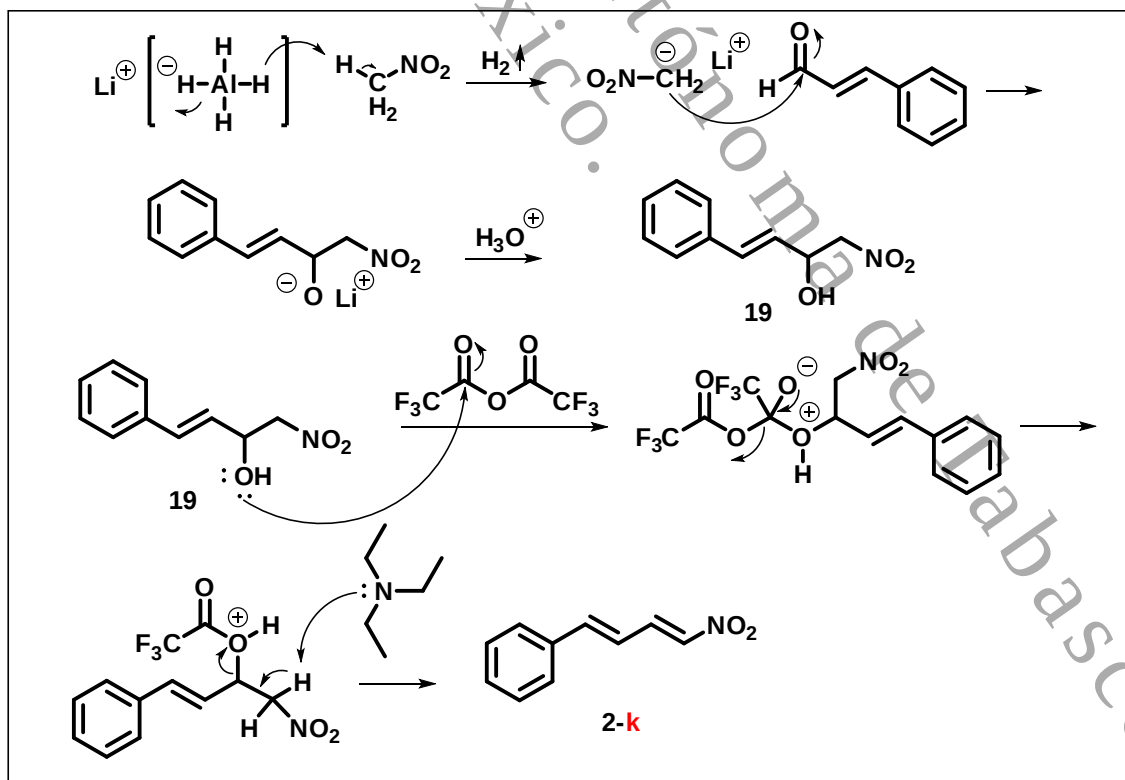
La primera etapa de la síntesis de **2-j** se llevó a cabo a través de una reacción de tipo Henry o reacción nitroaldólica, la cual consiste en la adición nucleofílica del nitrometano a valeraldehído, para dar lugar al alcohol intermediario **18**. El paso posterior constituye la deshidratación del intermediario **18** para dar lugar al producto deseado **2-j**. En el [Esquema 13](#) se propone un mecanismo de reacción para la obtención del producto **2-j**, el cual fue obtenido con un 87% de rendimiento.



Esquema 13. Propuesta mecanística para la obtención del producto (**2-j**)

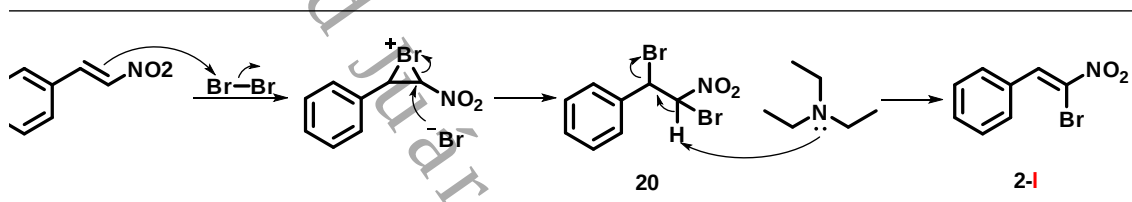
La síntesis de los nitroalquenos **2-j-k** está determinada por la adición nucleofílica del nitrometano al carbono del aldehído correspondiente. Para el caso del compuesto **2-k**, se realizó una primera exploración empleando las condiciones de reacción establecidas para **2-j**. Sin embargo, los resultados obtenidos fueron poco alentadores, pues no se observó la deshidratación del alcohol intermediario. En consecuencia, se modificaron las condiciones de reacción, con el fin de incrementar la nucleofilia del nitrometano esta modificación permitió realizar la condensación y obtener el intermediario **19**, el cual después de ser deshidratado con TFAA, permitió obtener **2-k** en 75% de rendimiento.

Lo anterior hace evidente la diferencia de electrofília entre el carbonilo del valeraldehído y el carbonilo del cinamaldehído. En este último el efecto inductivo que genera el doble enlace π es mayor que el generado por la cadena alifática, por lo que el cinamaldehído tiene una menor reactividad en reacciones de adición nucleofílica del tipo 1,2. El [Esquema 14](#) muestra el mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de **2-k**.



Esquema 14 Propuesta mecanística para la obtencion del producto (**2-k**)

La síntesis del producto **2-I** era desafiante pues se debía introducir un bromo en la posición 2 prima de la molécula, para lograrla, decidimos partir del nitroestireno de acuerdo a la metodología reportada por Ganesh y colaboradores.²⁴ Inicialmente se realizó una reacción de adición de la molécula de bromo sobre el alqueno del nitroestireno, obteniéndose el dibromuro vecinal **20**. El doble enlace para obtener **2-I** se generó mediante una reacción de eliminación promovida por trietilamina. El nitroalqueno bromado se obtuvo en un 98 % de rendimiento. En el [Esquema 15](#) se propone un mecanismo de reacción para la obtención de **2-I**.



Esquema 15 Propuesta mecanística para la obtención del producto (**2-I**)

1.4 Discusión Espectroscópica

A continuación, se discutirán las espectroscopías de RMN ^1H de los productos **2-j**, **2-k**, **2-l**.

El espectro de RMN ^1H para el compuesto **2-j**, mostró las señales descritas en la [Tabla 9](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 1](#).

Tabla 9 Asignación de las señales del espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **2-j**

$\delta(\text{ppm})$	m, J, I (Hz)	H no
7.20	dd, $J = 14.0, 6.7$ Hz, 1H	5
6.92	s, 1H	6
2.21	dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 2H	4
1.38	m, 4H	2 y 3
0.86	t, $J = 7.2$ Hz, 3H	1

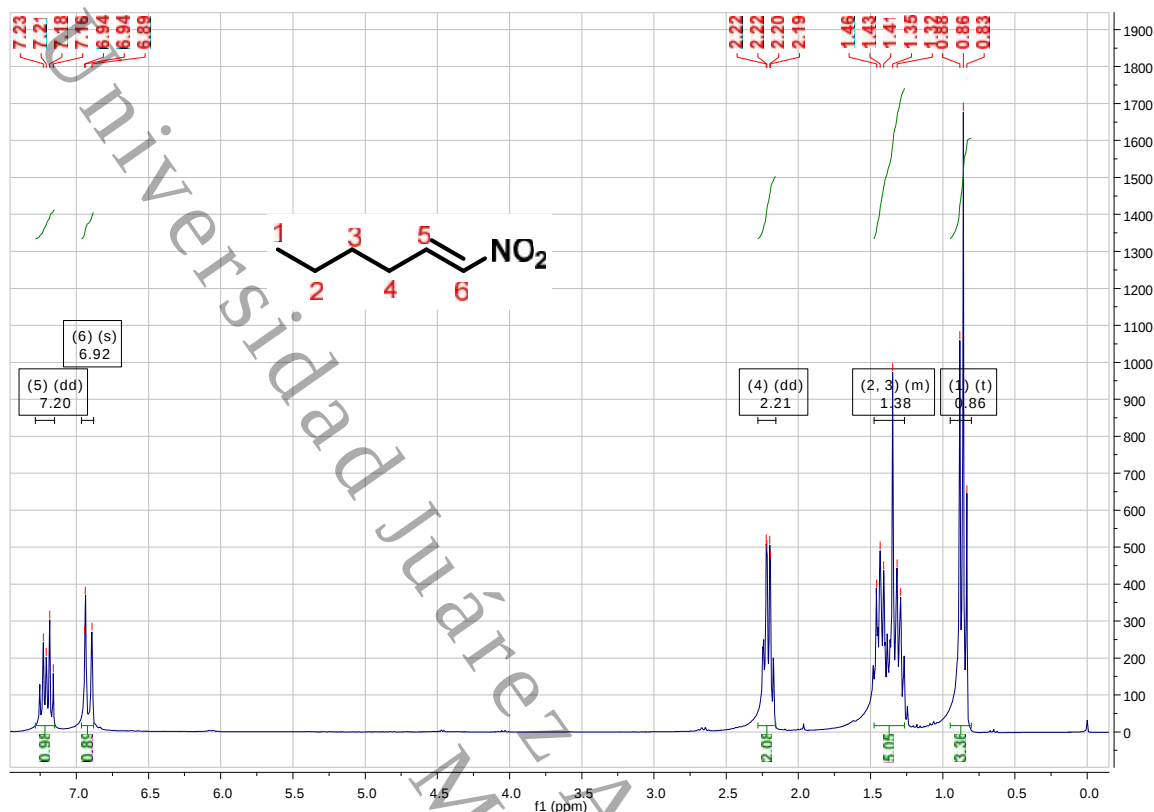


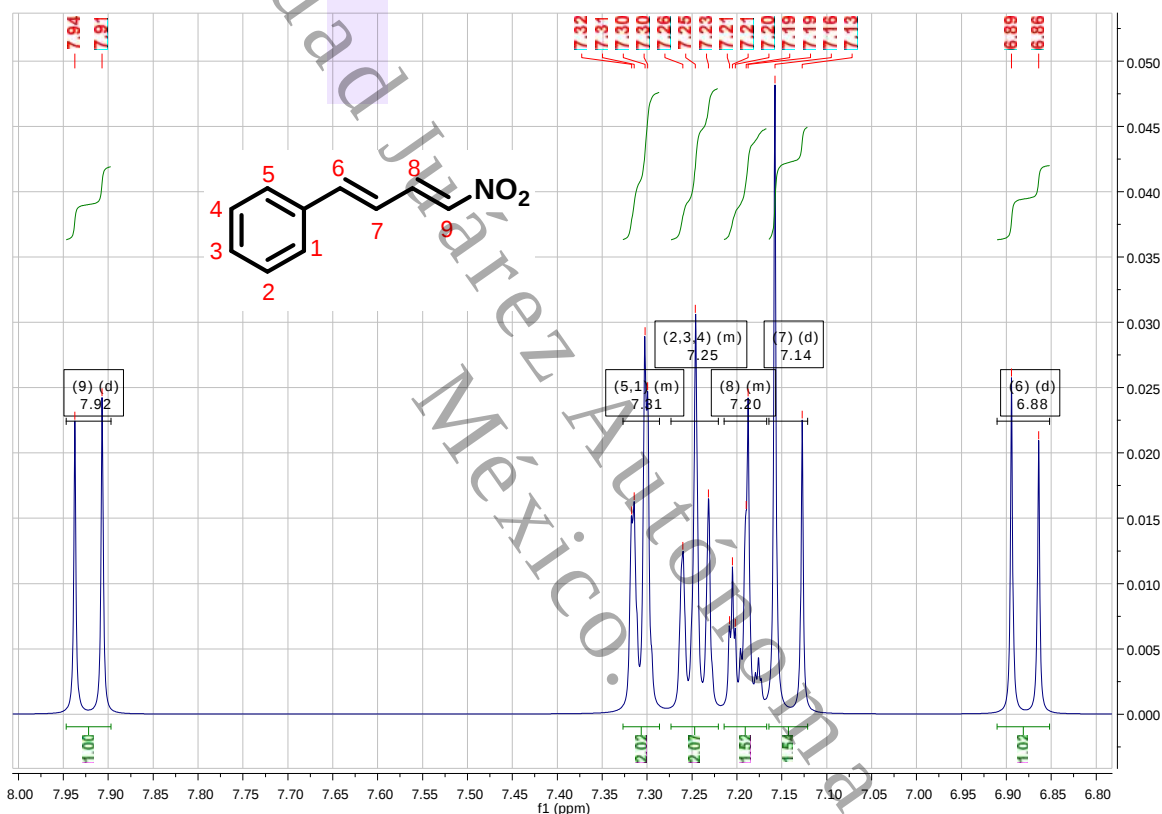
Figura 1 (E)-1-nitrohex-1-eno (2-j)

En 7.20 ppm, se observa una señal doble de doble con $J = 14.0$ y 6.7 Hz que integra para un hidrógeno el cual se asigna para el H-5, con base en el valor de la J se le asigna una estereoquímica trans (*E*), de la misma manera en 6.92 ppm se observa una señal simple que integra para un hidrógeno, la cual es asignada al H-6. Además, en 2.21 ppm, se observa una señal doble de dobles de dobles, con una $J = 7.3$, 1.2 Hz, que integra para dos hidrógenos, que se asignan al H-4. De 1.38 ppm se observa una señal múltiple que integra para 4 hidrógenos los cuales se asignan a las posiciones H-2 y H-3 respectivamente. Finalmente, se observa un triplete en 0.86 ppm con una $J = 7.2$ Hz, que integra para tres hidrógenos, la cual se asigna al H-1.

El espectro de RMN ^1H para el compuesto **2-k**, mostró las señales descritas en la Tabla 10 en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la Figura 2.

Tabla 10 Asignación de las señales del espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **2-k**

$\delta(\text{ppm})$	m, J, I (Hz)	H no
7.92	d, $J = 15.2$ Hz, 1H	9
7.31	m, 2H	1 y 5
7.25	m, 3H	2, 3 y 4
7.20	m, 1H	8
7.14	d, $J = 15.1$ Hz, 1H	7
6.88	d, $J = 15.0$ Hz, 1H	6

Figura 2 ((1E, 3E)-4-nitrobuta-1,3-dien-1-il)benceno (**2-k**)

En 7.92 ppm, se observa una señal doble con $J = 15.2$ Hz que integra para un hidrógeno y asigna para H-9, con base en el valor de la J se le asigna una estereoquímica *trans* (*E*), de la misma manera en 7.31 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos, los cuales se asignan a los hidrógenos del anillo bencénico H-1 y H-5 respectivamente. En 7.25 ppm se observa una señal múltiple que integra para tres hidrógenos, los cuales se asignan a los hidrógenos del anillo bencénico H-2, H-3 y H-4 respectivamente. Además, en 7.20 ppm se puede observar una señal múltiple, que integra para un hidrógeno, la cual se asigna

al H-8. En 7.14 ppm se observa una señal doble con $J = 15.1$ Hz que integra para un hidrógeno y es asignada H-7, el valor de la constante de acoplamiento comprueba la estereoquímica *trans*. Finalmente, se observa una señal doble en 6.88 ppm con una $J = 15.0$ Hz, que integra para un hidrógeno, la cual se asigna al H-6, con una estereoquímica *trans*.

El espectro de RMN ^1H para el compuesto **2-I**, mostró las señales descritas en la Tabla 11 en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la Figura 3.

Tabla 11 Asignación de las señales del espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **2-I**

$\delta(\text{ppm})$	m, J, I (Hz)	H no
7.38	s, 1H	6
6.61	m, 2H	1 y 5
6.22	m, 3H	2, 3 y 4

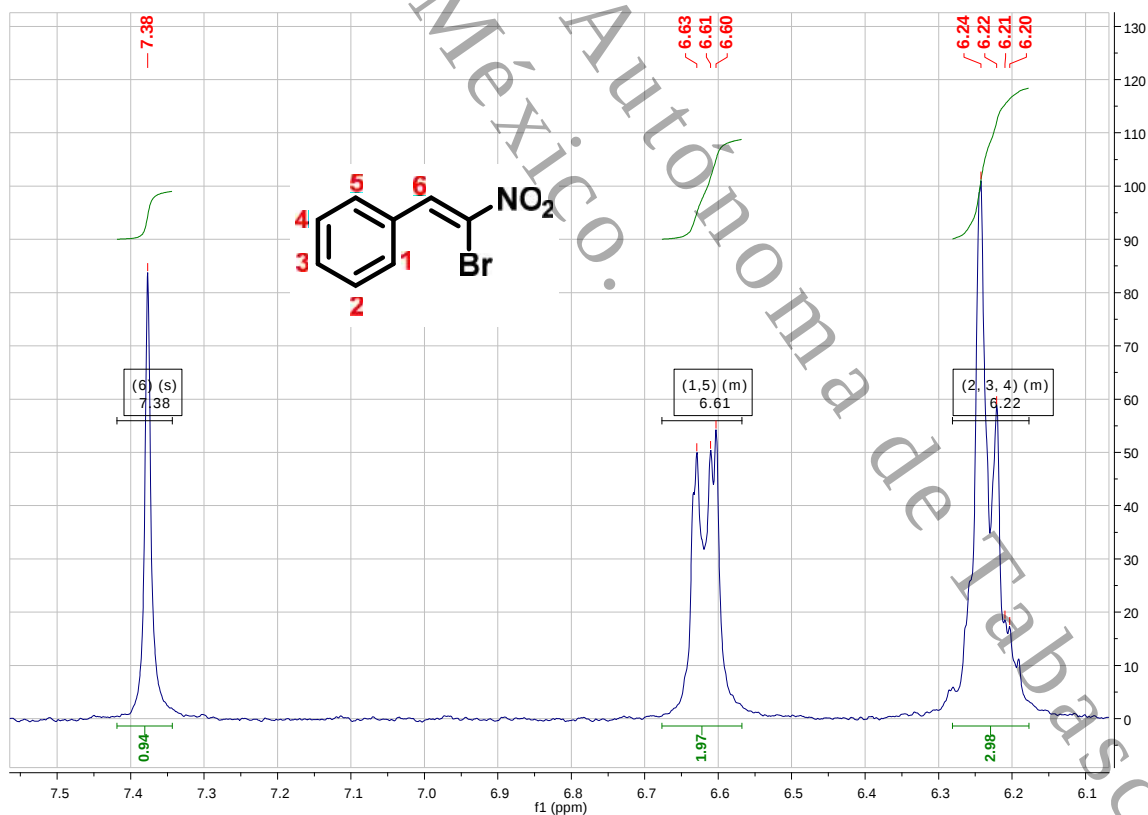


Figura 3 (1Z)-(2-bromo-2-nitrovinil)benceno (**2-I**)



1

En 7.38 ppm, se observa una señal simple que integra para un hidrógeno el cual se asigna para el H-6 vinílico, de la misma manera se observa de 6.61 una señal múltiple que integra para dos hidrógenos, los cuales se asignan a los hidrógenos del anillo bencénico H-1 y H-5 respectivamente. Finalmente, se observa en 6.22 ppm una señal múltiple que integra para tres hidrógenos, los cuales se asignan a los hidrógenos del sistema aromático H-2, H-3 y H-4 respectivamente.

1.5 Conclusión

Se lograron obtener los compuestos **2-j**, **2-k** y **2-l** en buenos a excelentes rendimientos (75 a 98%). Sus estructuras fueron corroboradas mediante resonancia magnética nuclear de hidrógeno. Los datos obtenidos fueron corroborados con los reportados en la literatura.

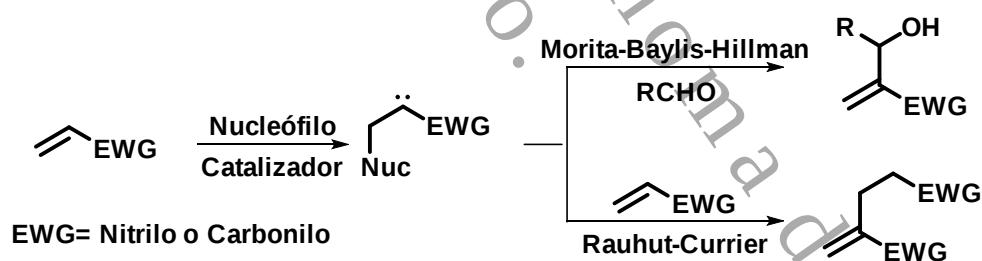
CAPÍTULO II

Rauhut-Currier (R-C)

2.1 Antecedentes de Aductos Rauhut-Currier

La creación de metodologías operativamente sencillas, átomo-económicas y que además permitan formar enlaces carbono-carbono estéreo y quimioselectivamente, en conjunto con la transformación de grupos funcionales, representan la vanguardia de la investigación en química orgánica, la reacción de Rauhut-Currier (RC) también conocida como viniloga Morita-Baylis-Hillman (VMBH), es exactamente una reacción de este tipo.²⁵

La reacción de RC fue reportada por primera vez en 1963 por Michael M. Rauhut y Helen Currier.²⁶ Mientras que la MBH implica el acoplamiento de un alqueno activado y un aldehído,²⁷ la RC en su alcance original consiste en la dimerización o isomerización de alquenos activados catalizada por fosfinas ([Esquema 16](#)), siendo un método único para crear nuevos enlaces C-C entre la posición α de un alqueno activado y la posición β de un segundo alqueno.²⁸ Los aductos generados son importantes porque pueden utilizarse como intermediarios clave en la síntesis de moléculas más complejas o productos naturales.²⁹



Esquema 16 Comparación de las reacciones MBH y RC

Sin embargo, los productos obtenidos de la reacción RC poseen baja reactividad y selectividad, es por ello que la RC no atrajo mucha atención en comparación con la reacción de Baylis-Hillman.³⁰ No obstante, a pesar de que el desarrollo de estrategias eficaces que permitan el control de estos aspectos no han sido rápidas, se han obtenido algunos logros en los últimos años, los cuales incluyen: la activación previa de uno de los dos componentes, el desarrollo de nuevos



catalizadores para la reacción y procesos intramoleculares de acoplamiento a través de cadenas de conexión de dos o tres átomos.²⁵

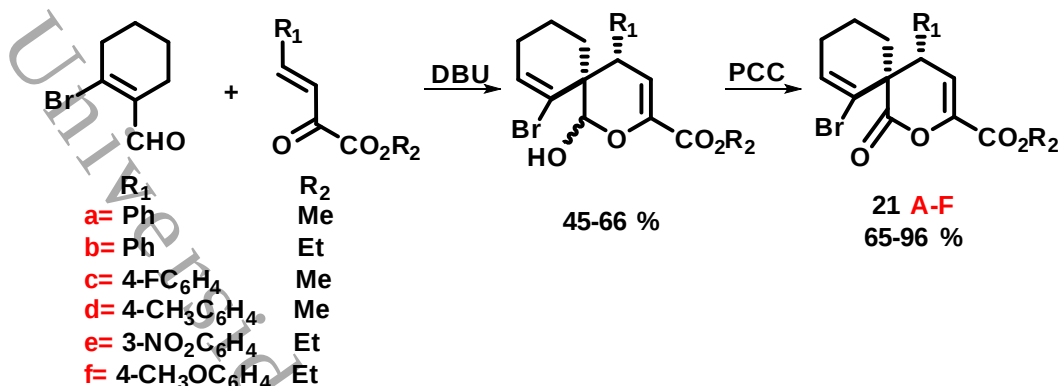
Actualmente, la organocatálisis se ha convertido en una zona muy dinámica y constituye un tema de investigación de gran importancia.³¹ Los organocatalizadores son moléculas orgánicas de bajo peso molecular que imitan los procesos enzimáticos naturales, mediante algunos de ellos es posible controlar la estereoquímica de las reacciones.³² Aquellos que son capaces de activar a ambos sustratos, (nucleófilo y electrófilo) se denominan organocatalizadores bifuncionales.

Entre los organocatalizadores más habituales se destacan las aminas, tioureas, derivados de prolina y escuaramidas.³¹ Las escuaramidas se han desarrollado y aplicado con éxito en diversas reacciones asimétricas³³ como: la reacción de Friedel-Crafts,³⁴ la aminación de compuestos 1,3-dicarbonílicos³⁵ y la adición enantioselectiva de Michael.^{36,37}

2.1.1 Síntesis de Aduetos Rauhut-Currier

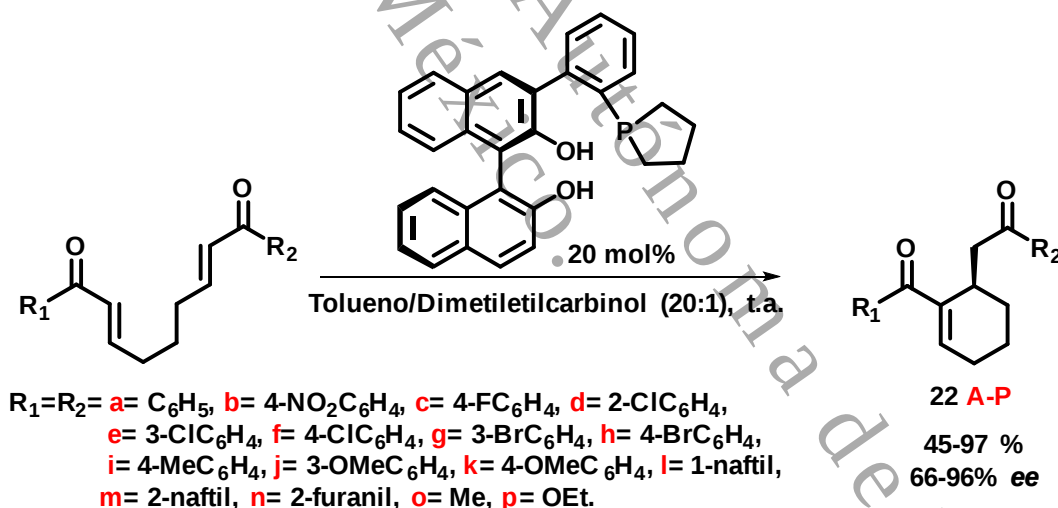
Se han dedicado muchos esfuerzos al diseño de estrategias altamente selectivas que den acceso directo a nuevos compuestos a partir de reactivos simples y fáciles de sintetizar.³⁸ En particular, las variantes enantioselectivas de las reacciones de RC son extremadamente raras debido a la falta de sistemas catalíticos eficaces.^{39,40} A continuación se describen algunos ejemplos referentes a la síntesis de aductos de RC.

En el año 2009, Yao y colaboradores utilizaron la RC para la obtención de δ -espirolactonas funcionalizadas (**21 A-F**) en buenos rendimientos, mediante la reacción de 2-bromociclohexenocarbaldehído y α -ceto ésteres diversamente sustituidos. La reacción transcurrió en dos pasos, utilizándose DBU para promover la reacción de RC. El segundo paso consistió en la oxidación del hemiacetal con PCC de las respectivas lactonas. (Esquema 17).⁴¹



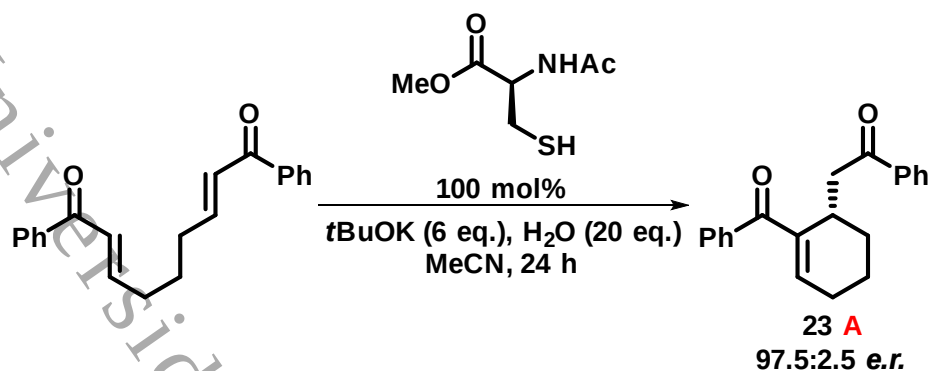
Esquema 17 Obtención de compuestos espiro mediante una reacción RC empleado por Yao⁴¹

En 2012, Zhang y colaboradores desarrollaron un catalizador de fosfina quiral multifuncional, para llevar a cabo una reacción intramolecular asimétrica de RC (Esquema 18). Con este catalizador se obtuvieron los ciclohexenos 1,6-disustituidos (**22 A-P**), con rendimientos moderados y altos valores de enantioselectividad, bajo condiciones suaves de reacción.⁴²



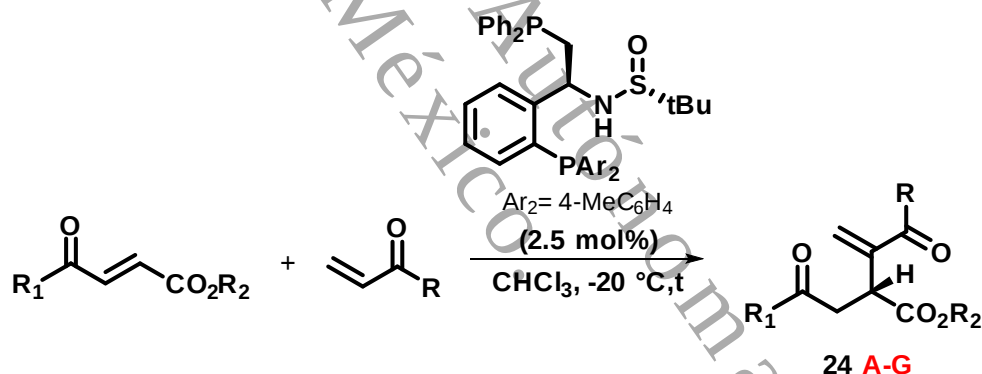
Esquema 18 Reacción intramolecular asimétrica de RC desarrollada por Zhang⁴²

En 2013, Osuna y colaboradores exploraron teóricamente la cicloisomerización (**23 A**) de la 1,9-dicetona α,β -insaturada, catalizada por un derivado de cisteína mediante la aplicación de una reacción RC intramolecular, estereoselectiva, los cálculos de DFT demostraron que el resultado estereoquímico depende en gran medida de las condiciones de reacción (Esquema 19).⁴³



Esquema 19 Reacción estereoselectiva de R-C analizada mediante DFT por Osuna⁴³

En 2015, Zhou y colaboradores diseñaron un nuevo tipo de organocatalizadores de sulfonamida-bisfosfina quirales (Wei-Phos) altamente eficientes. Cuando estos se probaron en la reacción intermolecular de γ -cetoésteres α,β -insaturados con metilvinilcetona (MVK), se obtuvieron los aductos multicarbonílicos y ópticamente activos de RC (**24 A-G**) con rendimientos excelentes (Esquema 20, Tabla 12).^{44,45}



Esquema 20 Reacción empleada por Zhou^{44,45} para obtener productos RC multi carbonílicos

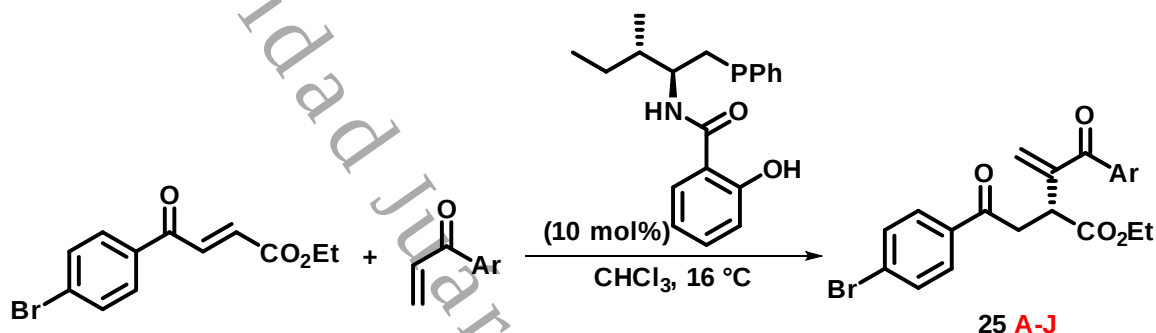
Tabla 12 Resultados obtenidos por Zhou^{44,45}

24 ^a	R ₁ /R ₂	R	t/h	Rend. % ^b	ee % ^c
A	C ₆ H ₅ /Et	Me	8	96	94
B	4-FC ₆ H ₄ /Et	Me	5.5	89	93
C	4-ClC ₆ H ₄ /Et	Me	6	95	93
D	4-BrC ₆ H ₄ /Et	Me	6	93	93
E	2-BrC ₆ H ₄ /Et	Me	7	92	90
F	4-MeC ₆ H ₄ /Et	Me	8	93	95
G	4-OMeC ₆ H ₄ /Et	Me	16	91	95

^a Condiciones: acrilato (a-g) (0,2 mmol), MVK (0,6 mmol), (S, RS), Catalizador (2,5 mol%) en CHCl₃ (2 ml) -20°C; ^b Rendimientos después de la purificación.

^c Se determinó mediante HPLC quiral.

En 2015, Dong y colaboradores desarrollaron una reacción RC intermolecular cruzada (**25-A-J**), altamente enantioselectiva de γ -cetoésteres α,β -insaturados y arilvinilketonas. La reacción transcurrió en condiciones suaves, y se utilizó como catalizador un derivado multifuncional de la fosfina. Los aductos de RC se obtuvieron con excelentes rendimientos y enantioselectividades ([Esquema 21](#), [Tabla 13](#)).⁴⁶



Esquema 21 Síntesis empleada por Dong⁴⁶ en la reacción intermolecular cruzada de R-C

Tabla 13 Resultados obtenidos por Dong⁴⁶

25 ^a	Ar	Rend. (%) ^b	ee ^c
A	C ₆ H ₅	87	93
B	4-MeC ₆ H ₄	90	95.5
C	4-OMeC ₆ H ₄	89	96
D	4-FC ₆ H ₄	97	95
E	4-ClC ₆ H ₄	98	93
F	4-BrC ₆ H ₄	98	92
G	3-MeC ₆ H ₄	93	93
H	2-MeC ₆ H ₄	92	84
I	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	78	69
J	2-Furil	90	94

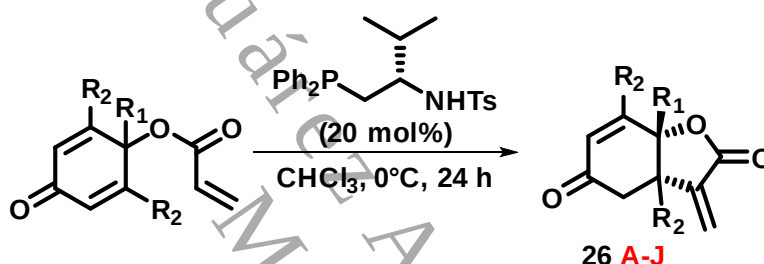
^a Condiciones: acrilato (0.1 mmol), MVK (a-j) (0.2 mmol), (S, RS), Catalizador (10 mol%) en CHCl₃ (0.5 mL) 16°C en 1.5 h; ^b Rendimientos después de la purificación. ^c Se determinó mediante HPLC quiral.

2.1.2 Aplicaciones de Aductos Rauhut-Currier

A pesar de las limitaciones que presenta la reacción RC, diversos grupos de investigación se han esforzado en hacerla cada vez más productiva debido a la gran aplicabilidad que tienen sus aductos y derivados, los cuales se han utilizado sistemáticamente como valiosos sintones⁴⁷ o materiales de partida para la obtención de productos naturales y moléculas bioactivas.⁴⁸ Por otro lado, se sabe

que las reacciones de formación de enlaces C-C, utilizando organocatalizadores quirales, permite la creación altamente selectiva de estructuras útiles para la síntesis de productos naturales.⁴⁹ A continuación se presentan algunos ejemplos actuales acerca de la obtención de aductos RC asimétricos y su aplicación en la síntesis de moléculas de interés biológico.

En 2012, Takizawa y colaboradores realizaron la síntesis enantioselectiva de α -alquiliden- γ -butirolactonas (**26-A-J**) (compuestos con importancia en medicina), con buenos rendimientos y alta enantioselectividad mediante una RC, utilizando como catalizador una fosfinil ([Esquema 22, Tabla 14](#)).⁵⁰



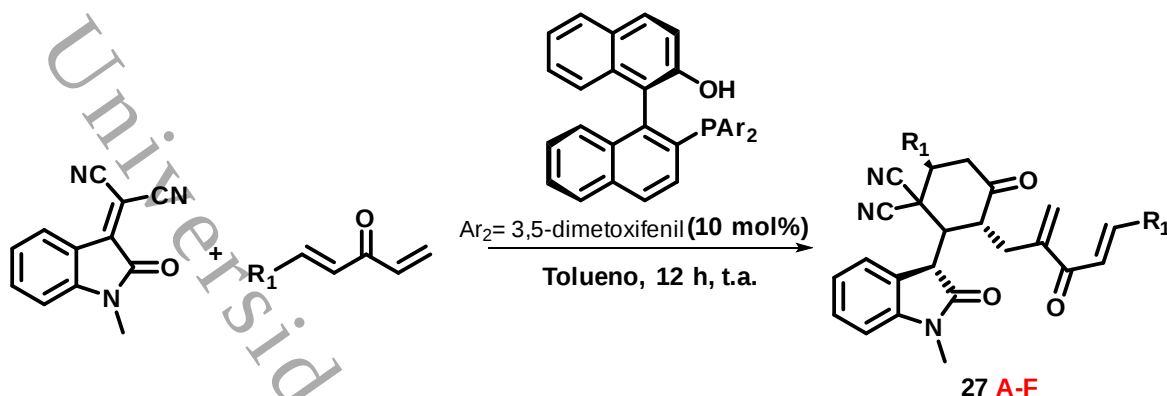
Esquema 22 Síntesis enantioselectiva de α -alquilideno- γ -butirolactona empleado por Takizawa⁵⁰

Tabla 14 Resultados obtenidos por Takizawa⁵⁰

26	R ₁	R ₂	Rend. % ^b	ee % ^c
A	Me	H	99	98
B	Et	H	77	96
C	<i>n</i> Bu	H	73	97
D	Acetato	H	71	95
E	C ₆ H ₅	H	97	94
F	4-MeC ₆ H ₄	H	91	94
G	4-BrC ₆ H ₄	H	87	96
H	3,5-diCF ₃ C ₆ H ₃	H	84	98
I	3,4,5-triFC ₆ H ₂	H	82	90
J	Me	Me	56	70

^b Rendimientos después de la purificación. ^c Se determinó mediante HPLC quiral.

En 2014, Hu y colaboradores sintetizaron ciclohexanonas 2,3,4,4,5-pentasustituidas a través de una secuencia de reacciones tipo tándem RC/Michael/RC altamente enantioselectivas. Los productos (**27 A-F**) se obtuvieron con altos rendimientos y buenos excesos enantio y diastereoisoméricos ([Esquema 23, Tabla 15](#)).⁵¹

Esquema 23 Obtención de oxindoles espirocíclicos empleada por Hu⁵¹Tabla 15 Resultados obtenidos por Hu⁵¹

27	R ₁	Rend. % ^b	ee % ^c	dr ^d
A	4-MeC ₆ H ₄	89	92	15/1
B	4-OMeC ₆ H ₄	90	93	10/1
C	4-FC ₆ H ₄	86	95	15/1
D	4-ClC ₆ H ₄	84	91	>20/1
E	4-BrC ₆ H ₄	82	94	18/1
F	3-MeC ₆ H ₄	90	94	>20/1

^a Condiciones: acetiluro de malononitrilo (0.1 mmol), dienona (a-f) (0.25 mmol), catalizador (0.01 mmol) en 2 ml de disolvente durante 12 h a temperatura ambiente. ^b Rendimientos después de la purificación. ^c Se determinó mediante HPLC quiral. ^d Determinado mediante ¹H RMN del crudo reacción.

En 2015, Takizawa y colaboradores trataron ésteres alénicos con dienonas, para producir tetrahydrobenzofuranos altamente funcionalizados (**28-A-O**), a través de una reacción en secuencia oxa-Michael/RC. Los productos se obtienen en buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (Esquema 24, Tabla 16).⁵²

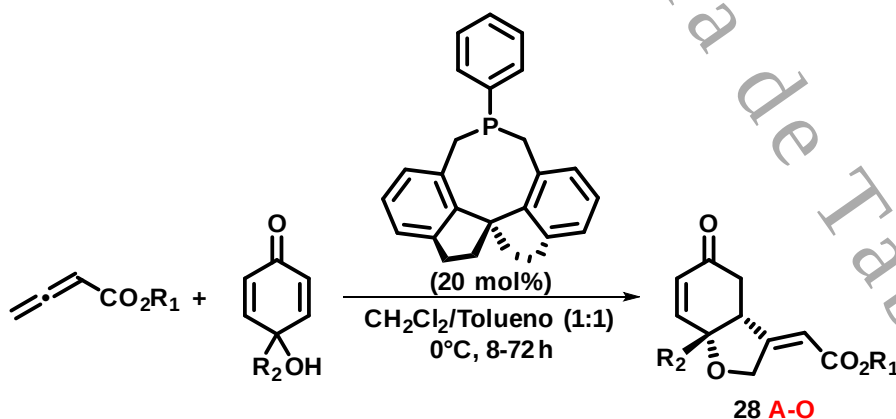
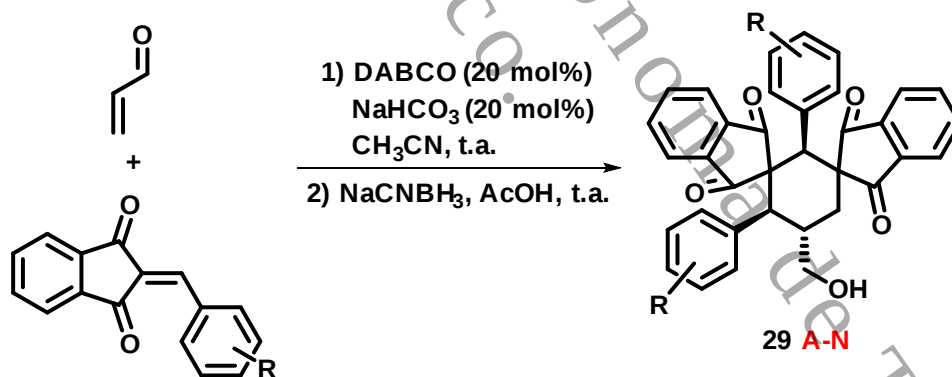
Esquema 24 Reacción en secuencia oxi-Michael/Rauhut-currier empleado por Takizawa⁵²

Tabla 16 Resultados obtenidos por Takizawa⁵²

28	R ₁	R ₂	Rend. % ^b	ee % ^c	E/Z
A	Et	C ₆ H ₅	78	93	1:>20
B	Et	4-MeC ₆ H ₄	78	88	1:>20
C	Et	3-MeC ₆ H ₄	76	92	1:>20
D	Et	3,5-diMeC ₆ H ₃	71	92	1:>20
E	Et	4-OMeC ₆ H ₄	67	90	1:>20
F	Et	4-BrC ₆ H ₄	73	87	1:>20
G	Et	3,5-diCF ₃ C ₆ H ₃	64	89	1:>20
H	Et	3,4,5-triFC ₆ H ₂	86	86	1:>20
I	Et	1-Naftaleno	44	85	1:>20
J	Et	2-Naftaleno	66	93	1:>20
K	Et	Tiofeno	70	93	1:>20
L	Et	Me	52	90	1:>20
M	Et	CF ₃	69	92	1:9
N	Et	Eteno	74	91	1:>20
O	Bn	C ₆ H ₅	46	96	1:10

^b Rendimientos después de la purificación. ^c Se determinó mediante HPLC quiral.

En 2015, Zhang y colaboradores describieron la síntesis de compuestos di-espirocíclicos multisustituídos (**29 A-N**), iniciada por una reacción en cascada de RC, con la cual obtuvieron la rápida construcción de dos centros de carbono cuaternarios y la formación simultánea de tres enlaces carbono-carbono con buen rendimiento y excelente diastereoselectividad (Esquema 25, Tabla 17).⁵³

Esquema 25 Síntesis de compuestos di-espirocíclicos multisustituídos empleado por Zhang⁵³Tabla 17 Resultados obtenidos por Zhang⁵³

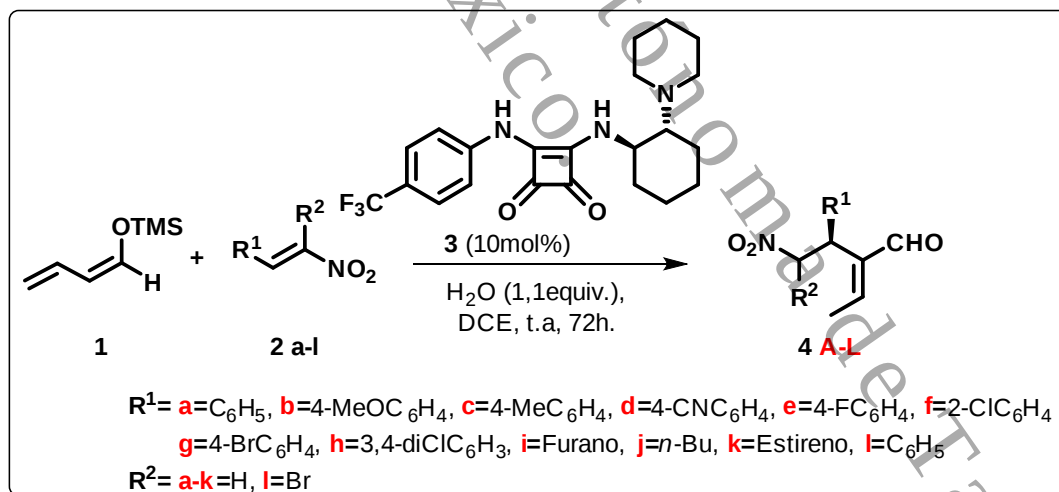
29	R	t/m	Rend. % ^b	dr ^c
A	H	10	86	>95:5
B	3-NO ₂	15	99	>95:5
C	4-CF ₃	10	93	>95:5
D	4-CN	10	99	>95:5
E	4-CO ₂ Me	10	90	>95:5

Continuación

F	4-OAc	60	84	>95:5
G	4-F	25	90	>95:5
H	4-Cl	15	73	>95:5
I	4-OMe	180	99	>95:5
J	4-Me	180	97	>95:5
K	3-Me	40	89	>95:5
L	2-Me	180	72	>95:5
M	2-furil	120	80	>95:5
N	2-tienil	240	58	>95:5

^b Rendimientos después de la purificación. ^c Proporción diastereomérica determinada mediante análisis de ¹H NMR de la mezcla de reacción en crudo.

Los ejemplos anteriores muestran que los aductos de RC pueden ser transformados a diferentes e importantes productos.⁵⁴ En este capítulo se estudia el alcance de la reacción (scope) en la obtención enantioselectiva de los aductos de RC (**4 A-L**) mediante la adición del (Z)-(buta-1,3-dien-1-iloxi)trimetilsilano (**1**) sobre los nitroalquenos (**2 a-l**), utilizando la escuaramida bifuncional (**3**) como catalizador (Esquema 26).



Esquema 26 Síntesis general empleada en la obtención de los aductos RC



2.2 Parte Experimental

Síntesis general de los aductos de Rauhut-Currier (4 A-L).

El correspondiente *trans*-b-nitroestireno (**2 a-l**) (0.1 mmol, 1 eq.) y el catalizador de escuaramida (**3**) 10% mol se disolvieron en dicloroetano (0.3 mL), a la disolución se le añadió (Z)-(buta-1,3-dien-1-iloxi)trimetilsilano **1** (3 eq.) y agua (10 µL) como aditivo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó por CCF (Hexano/AcOEt 75:25). Al finalizar (72h, aproximadamente), el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida utilizando los disolventes especificados para cada caso. Los excesos enantioméricos se determinaron sin ninguna derivatización adicional por HPLC con columna quiral (ver anexos: Figura de la 29-40).

(E)-2-(2-nitro feniletil)-2-butenal (4-A). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (s, 1H), 7.21 (m, 5H), 6.73 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.25 (dd, $J = 13.1, 9.0$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 13.1, 6.5$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 193.5, 153.6, 140.6, 136.5, 127.9, 126.6, 126.6, 76.0, 29.9, 14.1. HRMS (ESI $^+$): calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 242.0799; encontrado: 242.0787. $[\alpha]_D^{25} = -57.22$ ($c = 0.83$, CHCl_3). El exceso enantiomérico fue determinado mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), usando una columna quiral IB-3-1-15 [CO_2/MeOH (99:1), 3.0 mL/min]: $\tau_{\text{mayor}} = 4.90$ min, $\tau_{\text{menor}} = 5.71$ min. (99% ee).

(E)-2-(1-(4-metoxifenil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-B). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 6.0$, 2H), 6.76 (d, $J = 6.0$, 2H), 6.70 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 13.0, 8.9$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 13.0, 6.7$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 193.6, 157.9, 153.3, 140.9, 128.5, 127.8, 113.2, 75.5, 54.2, 39.5, 14.0. EM (TOF-EI $^+$): calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: $[\text{M}^+]$: 249.0997; encontrado: 249.1001. $[\alpha]_D^{25} = -16.1$ ($c = 0.98$, CHCl_3). El exceso enantiomérico fue determinado mediante cromatografía de fluidos



1 supercríticos (SFC), usando una columna quiral IB-3-1-15 [CO₂/MeOH (99:1), 3.0 mL/min]: $\tau_{\text{mayor}} = 6.96$ min, $\tau_{\text{menor}} = 8.05$ min. (96% ee).

(E)-2-(2-nitro-1-(p-tolil)etil)-2-butenal (4-C). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (s, 1H), 7.07 (m, 4H), 6.71 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J = 13.0, 9.0$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 13.0, 6.6$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 193.5, 153.4, 140.8, 136.4, 133.5, 128.6, 126.5, 75.5, 39.8, 19.9, 14.1. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₃H₁₅NO₃Na (M⁺+Na): 256.0946; encontrado: 256.0944. $[\alpha]_D^{25} = -28.4$ (c = 0.44, CHCl₃). El exceso enantiomérico fue determinado mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), usando una columna quiral IB-3-1-15 [CO₂/MeOH (99:1), 3.0 mL/min]: $\tau_{\text{mayor}} = 4.82$ min, $\tau_{\text{menor}} = 5.71$ min. (99% ee).

(E)-4-(3-formil-1-nitropent-3-en-2-il)-benzonitrilo (4-D). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.81 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.08 (m, 2H), 4.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 193.0, 154.2, 141.7, 139.7, 131.6, 127.9, 117.2, 110.7, 75.9, 39.8, 14.2. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₃H₁₂N₂O₃Na (M⁺+Na): 267.0750; encontrado: 267.0740. $[\alpha]_D^{25} = -31.95$ (c = 0.81, CHCl₃). El exceso enantiomérico fue determinado mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), usando una columna quiral IB-3-1-30 [CO₂/MeOH (99:1), 3.0 mL/min]: $\tau_{\text{mayor}} = 16.10$ min, $\tau_{\text{menor}} = 17.11$ min. (>99.9% ee).

(E)-2-(1-(4-fluoro fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-E). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 9.0, 4.9$ Hz, 2H), 6.94 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 2H), 6.74 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 13.1, 8.7$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 13.1, 6.8$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 193.5, 161.2 (d $J_{\text{CF}} = 247.0$ Hz), 153.6, 140.6, 132.3, 128.5 (d $J_{\text{CF}} = 7.5$ Hz), 115.0 (d $J_{\text{CF}} = 21.7$ Hz), 76.0, 39.5, 14.1. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₂H₁₂NO₃FNa (M⁺+Na): 260.0700; encontrado: 260.0963. $[\alpha]_D^{25} = -28.42$ (c = 0.82, CHCl₃). El exceso enantiomérico fue determinado mediante cromatografía de fluidos supercríticos



1 (SFC), usando una columna quiral IB-3-1-15 [CO₂/MeOH (99:1), 3.0 mL/min]: τ_{mayor} = 4.26 min, τ_{menor} = 4.47. (>99.9% ee).

(E)-2-(1-(2-cloro fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-F). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 6.2, 3.1 Hz 1H), 7.16 (m, 2H), 6.77 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 13.0, 9.8 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 9.7, 5.6 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 13.0, 5.6 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 7.2 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 193.8, 155.4, 138.8, 133.4, 132.4, 128.8, 128.0, 129.0, 126.3, 74.3, 36.9, 14.7. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₂H₁₂NO₃ClNa (M⁺+Na): 276.0392; encontrado: 276.0397. $[\alpha]_D^{25}$ = -23.58 (c = 1.06, CHCl₃). El exceso enantiomérico fue determinado mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), usando una columna quiral IB-3-1-15 [CO₂/MeOH (99:1), 3.0 mL/min]: τ_{mayor} = 5.01 min, τ_{menor} = 5.70. (98% ee).

1 **(E)-2-(1-(4-bromo fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-G).** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.39 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 13.2, 8.6 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 13.2, 6.8, 1H), 4.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 7.1 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 193.3, 153.7, 140.2, 135.5, 131.0, 128.4, 120.7, 75.1, 39.5, 14.1. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₂H₁₂NO₃BrNa (M⁺+Na): 319.9891; encontrado: 319.9892. $[\alpha]_D^{25}$ = -37.40 (c = 0.54, CHCl₃). El exceso enantiomérico fue determinado mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), usando una columna quiral IB-3-1-15 [CO₂/MeOH (99:1), 3.0 mL/min]: τ_{mayor} = 9.88 min, τ_{menor} = 11.91. (>99.9% ee).

5 1 **(E)-2-(1-(3,4-di-cloro fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-H).** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.79 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 8.5 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 13.3, 6.9, 1 H), 4.62 (t, J = 7.6, 1H), 2.10 (d, J = 7.1 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 194.2, 141.7, 139.2, 134.1, 133.6, 131.0, 129.8, 129.6, 129.2, 81.0, 36.2, 14.4. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₂H₁₁NO₃Cl₂Na (M⁺+Na): 310.0013; encontrado: 310.0008. $[\alpha]_D^{25}$ = -26.58 (c = 0.63, CHCl₃). El exceso enantiomérico fue determinado mediante



cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), usando una columna quiral IB-3-1-15 [CO₂/MeOH (99:1), 3.0 mL/min]: $\tau_{\text{mayor}} = 10.33$ min, $\tau_{\text{menor}} = 12.62$. (97% ee).

(E)-2-(1-(3-furanil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-I). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 1.4$, 1H), 6.81 (q, $J = 7.1$, 1H), 6.23 (dd, $J = 3.3$, 1.9, 1H), 6.04 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 7.5$, 2.6 Hz, 2H), 4.84 (m, 1H), 2.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 192.4, 153.9, 149.0, 140.9, 138.1, 109.6, 106.0, 73.7, 33.7, 14.0. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₀H₁₁NO₄Na (M⁺+Na): 232.0574; encontrado: 232.0580. $[\alpha]_D^{25} = -55.2$ (c = 1.25, CHCl₃). El exceso enantiomérico fue determinado mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), usando una columna quiral IA-0.5-1-60 [CO₂/MeOH (99:1), 0.5 mL/min]: $\tau_{\text{mayor}} = 37.45$ min, $\tau_{\text{menor}} = 45.90$. (93% ee).

(E)-2-etilideno-3-(nitrometil) heptanal (4-J). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (s, 1H), 6.72 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J = 12.3$, 9.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 12.4$, 5.5 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 1.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.51 (m, 2H), 1.22 (m, 4H), 0.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 193.6, 153.8, 146.6, 77.5, 40.6, 35.4, 28.5, 21.3, 14.0, 12.8. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₀H₁₇NO₃Na (M⁺+Na): 222.1094; encontrado: 222.1087. $[\alpha]_D^{25} = -20.8$ (c = 0.90, CHCl₃). El exceso enantiomérico fue determinado mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), usando una columna quiral IA-0.5-1-60 [CO₂/MeOH (99:1), 0.5 mL/min]: $\tau_{\text{mayor}} = 18.74$ min, $\tau_{\text{menor}} = 21.91$ (81% ee).

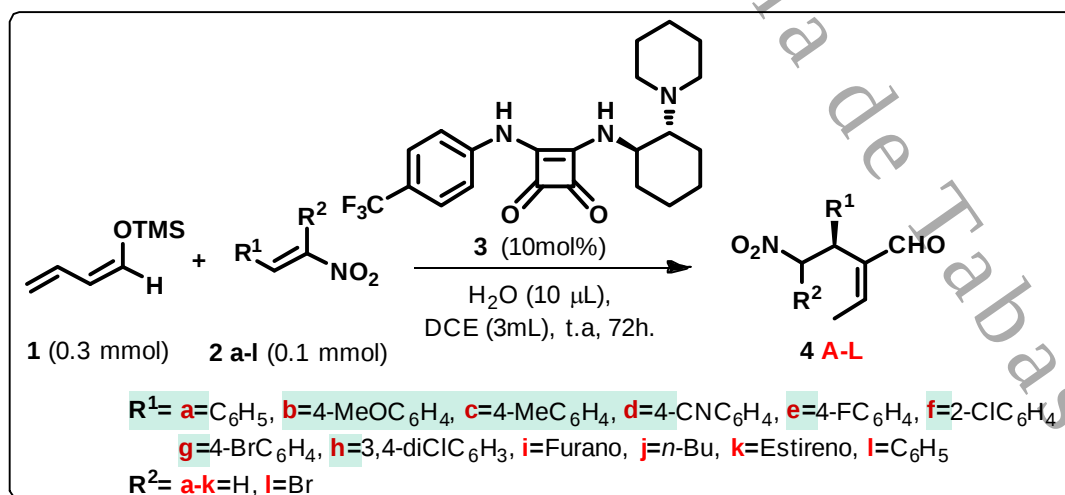
(2E, 4E)-2-etilideno-3-(nitrometil)-5-fenil-4-pentenal (4-K). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (s, 1H), 7.22 (m, 5H), 6.73 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 15.8$, 8.3 Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 12.4$, 8.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 10.9$, 5.2 Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 193.1, 152.8, 139.9, 135.0, 132.6, 127.6, 127.0, 125.4, 123.2, 75.7, 39.0, 14.0. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₄H₁₅NO₃Na (M⁺+Na): 268.0951; encontrado: 268.0944. $[\alpha]_D^{25} = -51.9$ (c = 1.10, CHCl₃). El exceso enantiomérico fue determinado mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), usando una

columna quiral IB-3-1-15 [CO₂/MeOH (99:1), 3.0 mL/min]: $\tau_{\text{mayor}} = 9.41$ min, $\tau_{\text{menor}} = 10.00$ (94% ee).

(E)-2-(2-bromo-2-nitro-1-feniletil)-2-butenal (4-L). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.24 (s, 1H), 7.28 (m, 5H), 7.18 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 6.68 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 193.5, 154.2, 140.3, 134.7, 128.2, 127.8, 127.2, 78.3, 49.3, 14.1. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₂H₁₂NO₃BrNa (M⁺+Na): 319.9887; encontrado: 319.9892. $[\alpha]_D^{25} = -22.4$ (c = 0.81, CHCl₃). El exceso enantiomérico fue determinado mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), usando una columna quiral IB-0.5-0.5-35 [Hexano/MeOH (99.5:0.5), 0.5 mL/min]: $\tau_{\text{mayor}} = 21.19$ min, $\tau_{\text{menor}} = 23.59$ (92% ee).

2.3 Resultados y Discusión (Aductos Rauhut-Currier)

Siguiendo las condiciones de reacción ya establecidas para la síntesis del compuesto **4-A** por el grupo de investigación del Dr. José Alemán⁵⁵ de la Universidad Autónoma de Madrid, se llevó a cabo la síntesis de los aductos de Rauhut-Currier de acuerdo a lo mostrado en el Esquema 27.



Esquema 27 Condiciones de reacción seguidas para la síntesis de aductos RC



Los resultados obtenidos indican que la posición y las propiedades electrónicas de los sustituyentes de los nitroalquenos (**2-a-l**) afectan de manera importante los rendimientos (66-86%) y la estereoquímica de la reacción (81->99.9% ee, 81:19 - 100 % rd) (Tabla 18).

Tabla 18 Resultados obtenidos en la síntesis de Aductos RC (**4-A-L**)

PRODUCTOS (4)	R ¹	R ²	t/h	Rend. (%) ^a	Masas	$[\alpha]_D^{25}$ (c, CHCl ₃)	ee ^d
A	C ₆ H ₅	H	72	86	242.07 ^b	-57.22 (c=0.83)	99 ^e
B	4-MeOC ₆ H ₄	H	90	76	249.10 ^c	-16.1 (c=0.98)	96 ^e
C	4-MeC ₆ H ₄	H	72	77	256.09 ^b	-28.4 (c=0.44)	99 ^e
D	4-CNC ₆ H ₄	H	72	66	267.07 ^b	-31.95 (c=0.81)	>99.9 ^e
E	4-FC ₆ H ₄	H	65	81	260.06 ^b	-28.42 (c=0.82)	>99.9 ^e
F	2-ClC ₆ H ₄	H	72	81	276.03 ^b	-23.58 (c=1.06)	98 ^e
G	4-BrC ₆ H ₄	H	72	83	319.98 ^b	-37.40 (c=0.54)	>99.9 ^e
H	3,4-diClC ₆ H ₃	H	72	79	310.00 ^b	-26.58 (c=0.63)	97 ^e
I	Furano	H	72	74	232.05 ^b	-55.2 (c=1.25)	93 ^f 98:2 ^h
J	<i>n</i> -Bu [*]	H	144	82	222.10 ^b	-20.8 (c=0.90)	81 ^f 81:19 ^h
K	Estireno	H	72	85	268.09 ^b	-51.9 (c=1.10)	94 ^e
L	C ₆ H ₅	Br	72	75	319.98 ^b	-22.4 (c=0.81)	92 ^g 91:9 ^h

*25% mol, t/h=96 h, Rend=81%, ee=70%, ^aDespués de purificación por columna cromatográfica. ^bHRMS (ESI+) (M⁺+Na), ^cEM (TOF-EI+) [M⁺], ^dAnalizado mediante HPLC-SFC quiral, ^eIB-3-1-15 [CO₂/MeOH (99:1), 3.0 ml/min], ^fIA-0.5-1-60 [CO₂/MeOH (99.5:0.5), 0.5 ml/min], ^gIB-0.5-0.5-35 [CO₂/MeOH (99.5:0.5), 0.5 ml/min] ^hdiastereoisómero.

Para la síntesis de los aductos de RC se emplearon una amplia gama de nitroalquenos alifáticos y aromáticos, incluyendo los segundos desde bencenos mono y disustituídos con sustituyentes tanto electrodonadores como aceptores, hasta heterociclos. La síntesis del producto **4-A** se evaluó durante la optimización de la reacción, obteniéndose con un 86% de rendimiento y 99% de exceso enantiomérico.

Sustituyentes electrodonadores: el uso de nitroalquenos con sustituyentes donadores de electrones permitió obtener los productos **4-B** y **4-C** en rendimientos aceptables (76% y 77% respectivamente), aunque con buenos excesos enantioméricos (96% y 99% respectivamente). El producto **4-B** con *p*-metoxifenil,



un sustituyente fuertemente donador de electrones requirió de un mayor tiempo de reacción (90 h) para su obtención que el tiempo establecido para la reacción (72 h) (Tabla 18).

Sustituyentes electroattractores: el empleo de un grupo fuertemente electroattractor como el 4-cianobenceno en el nitroalqueno (**4D**) causó una disminución drástica en el rendimiento de la reacción (66%), dejando sin afectar el exceso enantiomérico (>99.9%).

Sustituyentes halogenados: cuando se llevó a cabo la reacción con el nitroalqueno sustituido con un grupo desactivante como el 4-fluorofenil (**2-e**), se observó una disminución del tiempo de reacción (65 h) y se obtuvo el aducto **4-E** en un (81%) de rendimiento con excelente exceso enantiomérico (>99.9%). Debido a los excelentes resultados, se decidió evaluar nitroalquenos con diferentes sustituyentes aromáticos halogenados (**2-f-h**) (Tabla 18). Cuando el sustituyente fue *orto*-clorobenceno (**2-f**), el rendimiento de **4-F** fue igual al de **4-E** (81%) y el exceso enantiomérico fue ligeramente menor (98%), aunque no disminuyó el tiempo de reacción (72 h). Con *para*-bromobenceno (**2-g**) como sustituyente, se obtuvo **4-G** en un rendimiento mayor 83% y un excelente exceso enantiomérico >99.9%, sin disminuir los tiempos de reacción. Contrario a lo esperado, cuando se utilizó 3,4-diclorobenceno (**2-h**) como sustituyente, se observó una ligera disminución tanto en el rendimiento (79%) como en el exceso enantiomérico (97%) para el producto **4-H**.

Utilizando furano, un compuesto heteroaromático (**2-i**) como sustituyente (Tabla 18) el rendimiento de **4-I** disminuyó a 74%, el mismo efecto se notó en la enantioselectividad que disminuyó a 93% y se observó, además la formación de un diastereoisómero. Esto es debido a que el átomo de oxígeno presente en el furano posee un efecto mesómero como donante y un efecto inductivo electroatrayente.

El uso de *n*-butilo (**2-j**), un compuesto alquílico como sustituyente (Tabla 18) aumentó al doble el tiempo de reacción (144 h), obteniéndose el aducto **4-J** con un buen rendimiento (82%), pero una mala enantioselectividad (81%) y una mala relación diastereomérica (81:19), de hecho, la más mala respecto de todos los

nitroalquenos probados. Debido al prolongado tiempo de reacción, se procedió a aumentar la carga catalítica de 10%mol a 25% mol, obteniéndose el correspondiente aducto en 96 horas con similar rendimiento (81%), desafortunadamente el exceso enantiomérico disminuyó (70%), lo que plantea la poca viabilidad del uso de nitroolefinas alifáticas en esta metodología.

El uso de estireno (**2-k**) como sustituyente ([Tabla 18](#)), permitió obtener el aducto de Rauhut-Currier **4-K** en buen rendimiento (85%) y con buen exceso enantiomérico (94%). Los buenos resultados se deben a que el doble enlace del estireno posee un área rica en electrones, la cual aunada al doble enlace del nitroalqueno, hace que la molécula de partida sea especialmente reactiva.

Finalmente, el empleo de 2-bromo-2-nitrovinilbenceno (**2-l**) ([Tabla 18](#)), dio paso al aducto **4-L** con un rendimiento moderado (75%), buena enantioselectividad (92%) y un radio diastereoisomérico de 91:9.

La configuración absoluta del centro asimétrico y la configuración del doble enlace del diastereoisómero de **4L** obtenido en mayor cantidad, fueron asignados de forma inequívoca como (*E*, $1S$, $2S$) por medio de análisis de rayos X ([Figura 4](#)), por lo que, se asignó la misma configuración absoluta a todos los compuestos obtenidos.

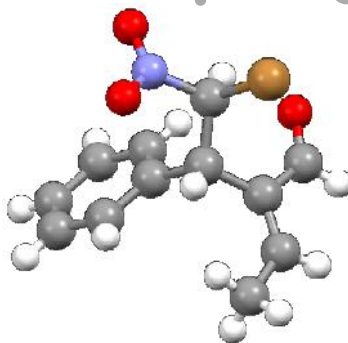
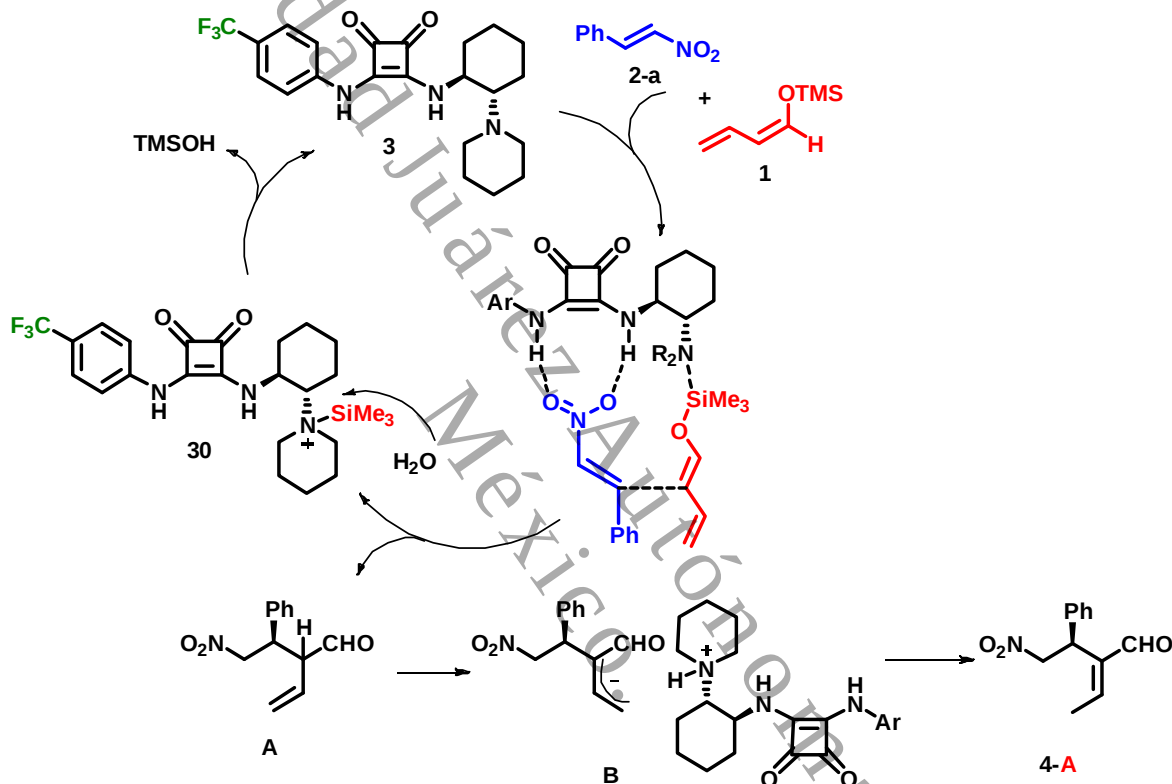


Figura 4 ORTEP del producto **4L**

2.3.1 Propuesta Mecanística

Con el fin de intentar visualizar como se lleva a cabo la reacción a continuación, se detalla una propuesta mecanística y el ciclo catalítico, para la cual se tomó como referencia la síntesis del aducto **4-A** (Esquema 28).



Esquema 28 Propuesta mecanística para la formación de los aductos RC (**4 A-L**)

El ciclo catalítico comienza con la interacción del catalizador de escuaramida (**3**) con el *trans*-β-nitroestireno (**2-a**) mediante enlace de hidrógeno con los hidrógenos ácidos de dicho catalizador. Simultáneamente, el dienolato de silicio (**1**) interactúa con el catalizador mediante su centro básico (catalizador neutro coordinante).

De esta manera se forma el **intermediario A**, que al presentar un protón ácido en el carbono terciario, se isomeriza. Esto es posible ya que el catalizador actúa como una base, dando lugar al producto **4-A**, y quedando el doble enlace conjugado al grupo carbonilo.



Como consecuencia de la interacción con el dienolato de silicio, la amina terciaria del catalizador se sililo (**30**), lo que impide la regeneración del mismo y su entrada a un nuevo ciclo catalítico. Para recuperar el catalizador es necesario adicionar agua, que actúa como aditivo en la reacción. El agua realiza un ataque nucleofílico sobre el sililo liberando a la amina.

2.4 Discusión Espectroscópica

A continuación, se discutirán las espectroscopías de ^1H RMN y ^{13}C RMN de los aductos Rauhut-Currier (**4 A-L**) obtenidos.

El espectro de ^1H RMN para el aducto **4-A**, mostró las señales descritas en la [Tabla 19](#), donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales las cuales se observan en la [Figura 5](#).

Tabla. 19 Asignación de las señales del espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-A**

$\delta(\text{ppm})$	m, J, I (Hz)	H no
9.31	s, 1H	12
7.21	m, 5H	7, 8, 9, 10, 11
6.73	q, $J=9.0$ Hz, 1H	4
5.25	dd, $J=13.1, 9.0$ Hz, 1H	1a
4.97	dd, $J=13.1, 6.5$ Hz, 1H	1b
4.67	t, $J=6.0$ Hz, 1H	2
2.05	d, $J=9.0$ Hz, 3H	5

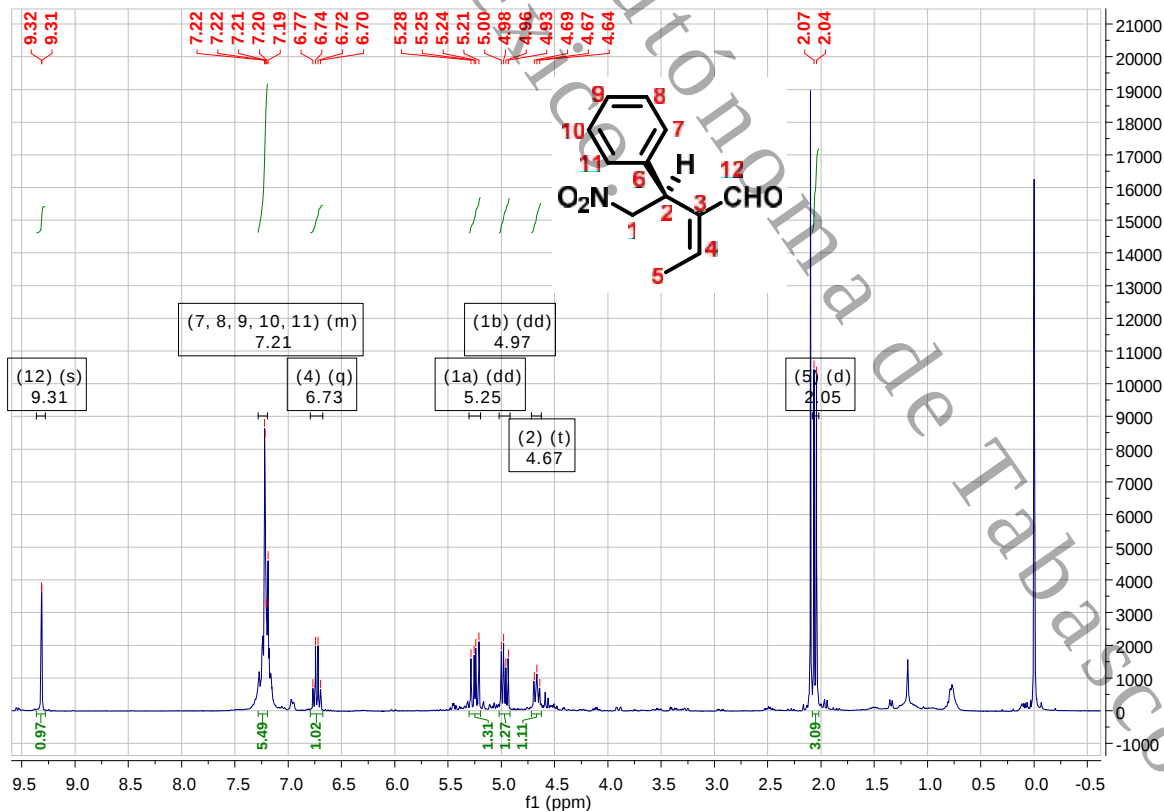


Figura 5 (E)-2-(2-nitro fenil)-2-butenal (**4-A**)



En 9.31 ppm se observa una señal simple, la cual integra para un hidrógeno y se asigna al H-12, que corresponde al aldehído obtenido. Entre 7.21 ppm se observa una multiplicidad que integra para los 5 hidrógenos pertenecientes al anillo aromático (H-7, H-8, H-9, H-10 y H-11). De igual manera, en 6.73 ppm se observa una señal cuádruple con $J = 9.0$ Hz, que integra para un hidrógeno, el cual se asigna para el H-4 del alqueno. En 5.25 ppm se observa una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno con $J = 13.1, 9.0$ Hz, la cual es asignada al H-1a; además, en 4.97 ppm se observa una señal doble de dobles, con $J = 13.1, 6.5$ Hz, que integra para un hidrógeno, que se asignan al H-1b. En 4.67 ppm se observa una señal triple con una $J = 6.0$ Hz que integra para un hidrógeno y es asignada al H-2. Finalmente, se observa en 2.05 ppm una señal doble con una $J = 9.0$ Hz, que integra para tres hidrógenos y es asignada al H-5.

El espectro de ^{13}C RMN para el aducto **4-A**, mostró las señales descritas en la [Tabla 20](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 6](#).

Tabla 20 Asignación de las señales del espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-A**

$\delta(\text{ppm})$	C no
193.5	12
153.6	4
140.6	6
136.5	3
127.9	7 y 11
126.6	8 y 10
126.6	9
76.0	1
29.9	2
14.1	5

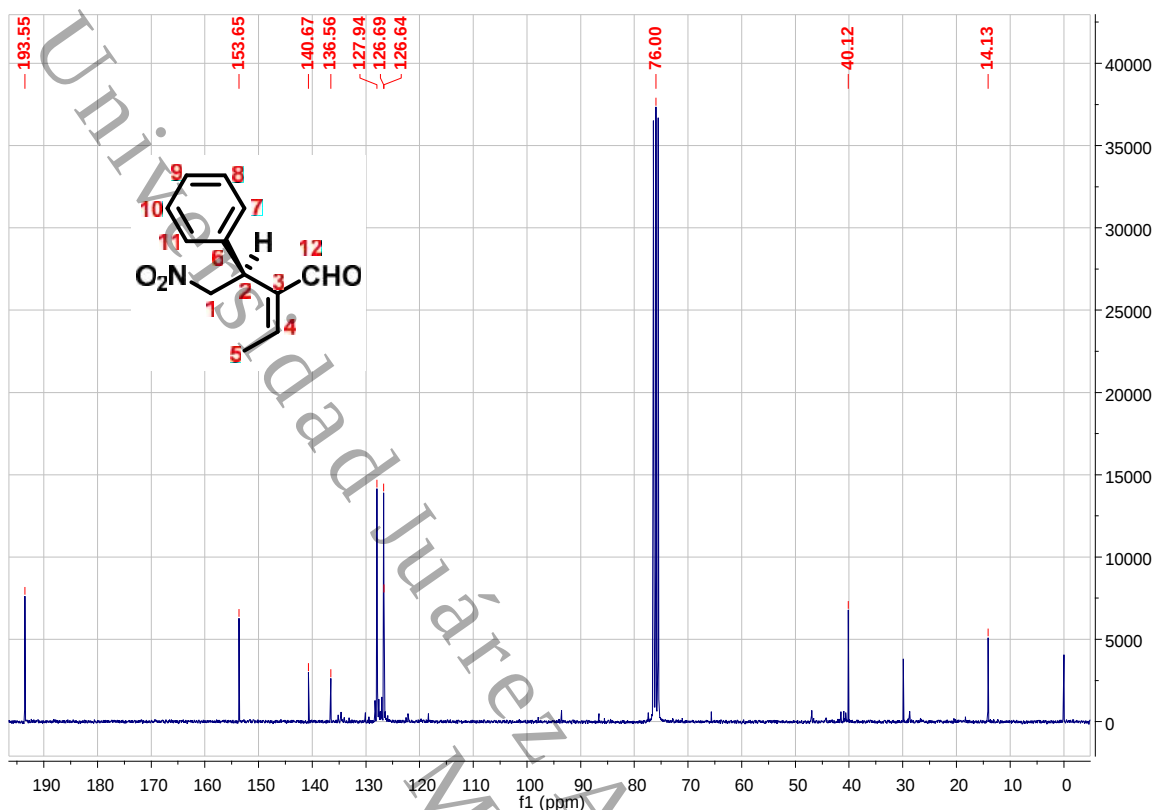


Figura 6 (E)-2-(2-nitro fenil)-2-butenal (**4-A**)

En 194.5 ppm se observa una señal la cual corresponde al carbonilo del aldehído y es asignada al carbono en la posición C-12, seguida de una señal en 153.6 ppm correspondiente al carbono del alqueno y asignada a la posición C-4, en 140.6 ppm se observa una señal correspondiente al carbono *ipso* C-6, en 136.5 se observa la señal correspondiente al alqueno asignado a la posición C-3 de 127.9-126.6 ppm se observan las señales de los carbonos aromáticos asignados en las posiciones C-7, C-8, C-9, C-10 y C-11. En 76.0 ppm se observa la señal asignada a la posición C-1, en 40.1 ppm se observa una señal la cual es asignada al carbono de la posición C-2, finalmente en 14.1 ppm se observa la señal correspondiente para el carbono con la posición C-5.

El espectro de ¹H RMN para el aducto **4-B**, mostró las señales descritas en la [Tabla 21](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 7](#).

Tabla 21 Asignación de las señales del espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto 4-B

$\delta(\text{ppm})$	m, J, I (Hz)	H no
9.31	s, 1H	12
7.14	d, $J = 6.0$ Hz, 2H	7 y 11
6.76	d, $J = 6.0$ Hz, 2H	8 y 10
6.70	q, $J = 9.0$ Hz, 1H	4
5.21	dd, $J = 13.0, 8.9$ Hz, 1H	1a
4.93	dd, $J = 13.0, 6.7$ Hz, 1H	1b
4.61	t, $J = 7.7$ Hz, 1H	2
3.70	s, 3H	13
2.05	d, $J = 9.0$ Hz, 3H	5

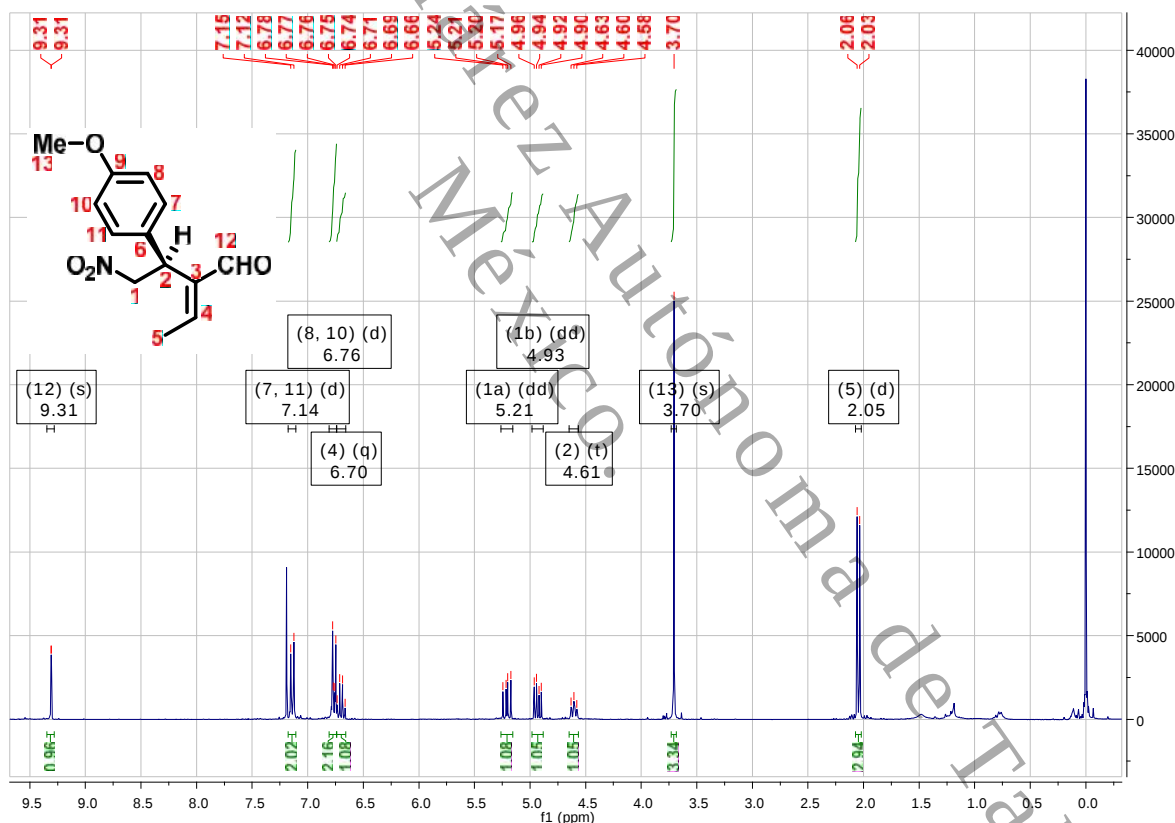


Figura 7 (E)-2-(1-(4-Metoxifenil)-2-Nitroetil)-2-Butenal (4-B)

En 9.31 ppm, se observa una señal simple la cual integra para un hidrógeno y se asigna al H-12 que corresponde al aldehído obtenido. Entre de 7.14 ppm se observa un doblete con una $J = 6.0$ Hz, que integra para dos hidrógenos pertenecientes al anillo aromático y se asigna a H-7 y H-11, de 6.76 ppm se observa un doble con



una $J = 6.0$ Hz, que integra para dos hidrógenos pertenecientes al anillo aromático y es asignada a H-8 y H-10. De igual manera, en 6.70 ppm se observa una señal cuádruple con $J = 9.0$ Hz, que integra para un hidrogeno el cual se asigna para el H-4 del alqueno; de la misma manera, en 5.21 ppm se observa una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno con una $J = 13.0, 8.9$ Hz, la cual es asignada al H-1a. Además, en 4.93 ppm se observa una señal doble de dobles, con una $J = 13.0, 6.7$ Hz, que integra para un hidrógeno y es asignado a H-1b. En 4.61 ppm se observa una señal triple con una $J = 7.7$ Hz que integra para un hidrogeno y es asignada a H-2, en 3.70 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos y es asignada al H-13 correspondiente al grupo metoxi. Finalmente se observa una señal en 2.05 ppm doble con una $J = 9.0$ Hz, que integra para tres hidrógenos y es asignada a H-5.

El espectro de ^{13}C RMN para el aducto **4-B**, mostró las señales descritas en la [Tabla 22](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 8](#).

Tabla 22 Asignación de las señales del espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-B**

$\delta(\text{ppm})$	C no
193.6	12
157.9	9
153.3	4
140.9	3
128.5	6
127.8	7 y 11
113.2	8 y 10
75.5	1
54.2	13
39.5	2
14.0	5

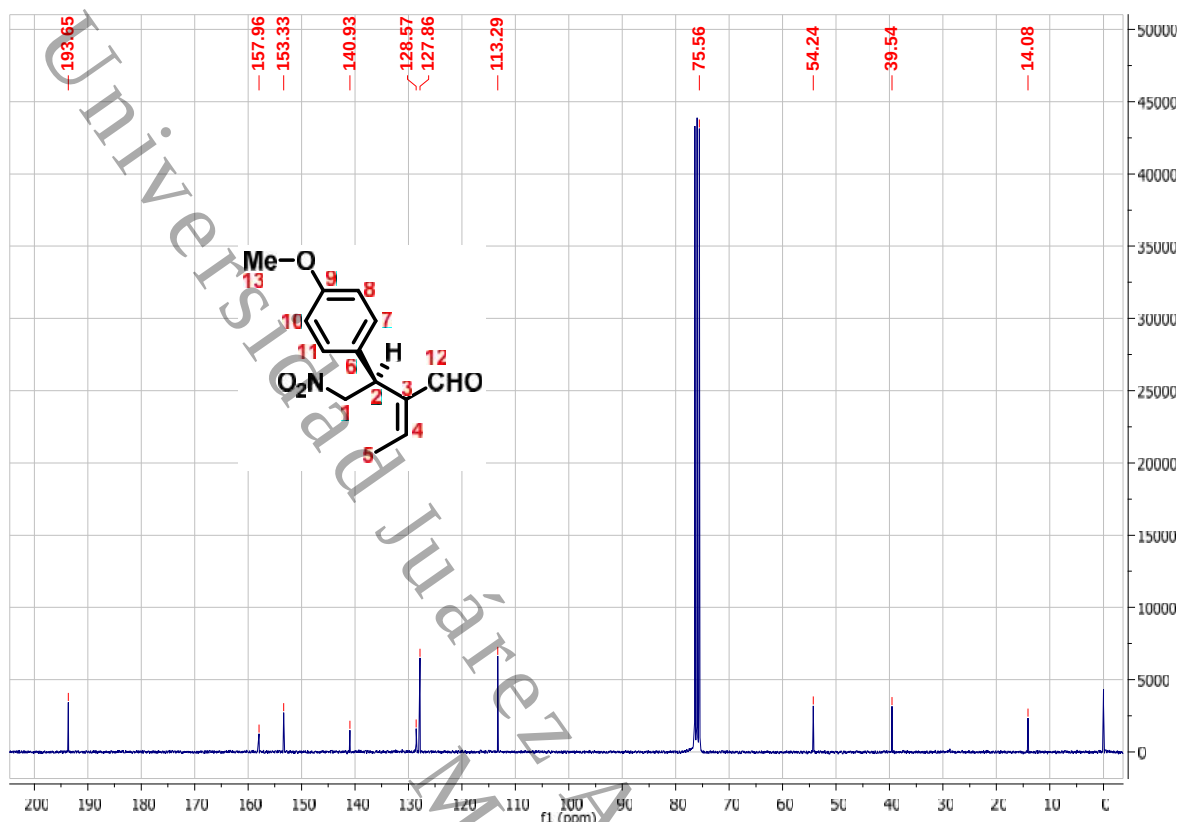


Figura 8 (E)-2-(1-(4-Metoxifenil)-2-Nitroetil)-2-Butenal (4-B)

En 193.6 ppm se observa una señal la cual corresponde al carbonilo del aldehído y es asignada al carbono en la posición C-12, seguida de una señal en 157.9 ppm correspondiente al carbono *ipso* asignado a la posición C-9, en 153.3 ppm se observa una señal correspondiente al carbono del alqueno C-4, en 140.9 ppm se observa la señal correspondiente al alqueno asignado a la posición C-3, en 128.5 ppm se observa una señal la cual es asignada al carbono *ipso* C-6, en 127.8 ppm se observan las señales de los carbonos aromáticos asignados en las posiciones C-7 y C-11, en 113.2 ppm se observan las señales de los carbonos aromáticos asignados en las posiciones C-8 y C-10. En 75.5 ppm se observa la señal asignada a la posición C-1, en 54.2 ppm se observa la señal del metilo asignado a la posición C-13, en 39.5 ppm se observa una señal la cual es asignada al carbono de la posición C-2, finalmente en 15.2 ppm se observa la señal correspondiente para el carbono con la posición C-5.

El espectro de ^1H RMN para el aducto **4-C**, mostró las señales descritas en la [Tabla 23](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 9](#).

Tabla 23 Asignación de las señales del espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-C**

δ (ppm)	m, J, I (Hz)	H no
9.31	s, 1H	12
7.07	m, 4H	7, 8, 10 y 11
6.71	q, $J = 8.5$ Hz, 1H	4
5.23	dd, $J = 13.0, 9.0$ Hz, 1H	1a
4.94	dd, $J = 13.0, 6.7$ Hz, 1H	1b
4.63	t, $J = 7.7$ Hz, 1H	2
2.24	s, 3H	13
2.05	d, $J = 8.5$ Hz, 3H	5

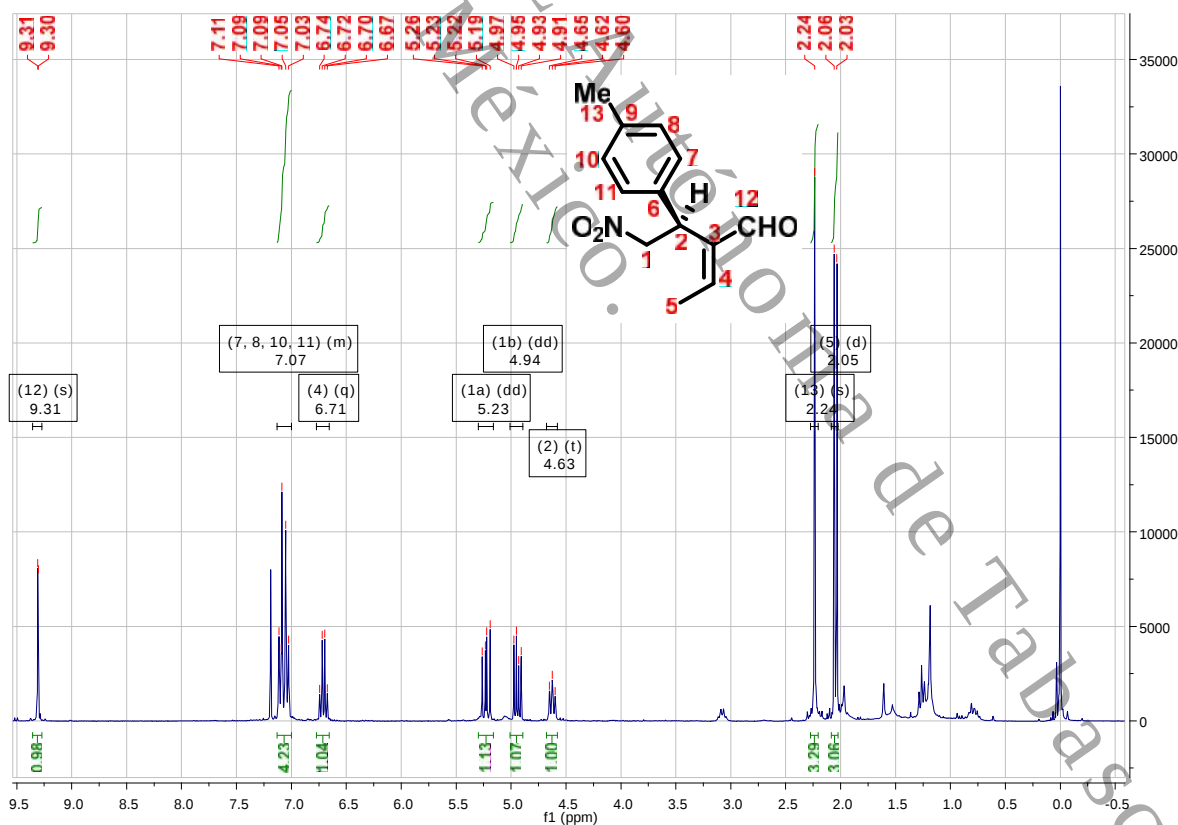


Figura 9 (E)-2-(2-nitro-1-(p-tolil)etil)-2-butenal (**4-C**)



En 9.31 ppm, se observa una señal simple la cual integra para un hidrógeno y se asigna al H-12 que corresponde al aldehído, en 7.07 ppm se observa una señal múltiple, que integra para cuatro hidrógenos pertenecientes al anillo aromático y es asignada a H-7, H-8, H-10 y H-11. De igual manera en 6.71 ppm se observa una señal cuádruple con $J = 8.5$ Hz, que integra para un hidrógeno el cual se asigna para el H-4 del alqueno, de la misma manera en 5.23 ppm se observa una señal doble de dobletes que integra para un hidrógeno con una $J = 13.0, 9.0$ Hz, la cual es asignada al H-1a. Además, en 4.94 ppm se observa una señal doble de dobles, con una $J = 13.0, 6.7$ Hz, que integra para un hidrógeno y es asignado a H-1b. En 4.63 ppm se observa una señal triple con una $J = 7.7$ Hz que integra para un hidrógeno y es asignada a H-2, en 2.24 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos y es asignada a H-13. Finalmente se observa una señal en 2.05 ppm doble con una $J = 8.5$ Hz, que integra para tres hidrógenos y es asignada a H-5.

El espectro de ^{13}C RMN para el aducto **4-C**, mostró las señales descritas en la [Tabla 24](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en el en la [Figura 10](#).

Tabla 24 Asignación de las señales del espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-C**

$\delta(\text{ppm})$	C no
193.5	12
153.4	9
140.8	4
136.4	3
133.5	6
128.6	7 y 11
126.5	8 y 10
75.5	1
39.8	13
19.9	2
14.1	5

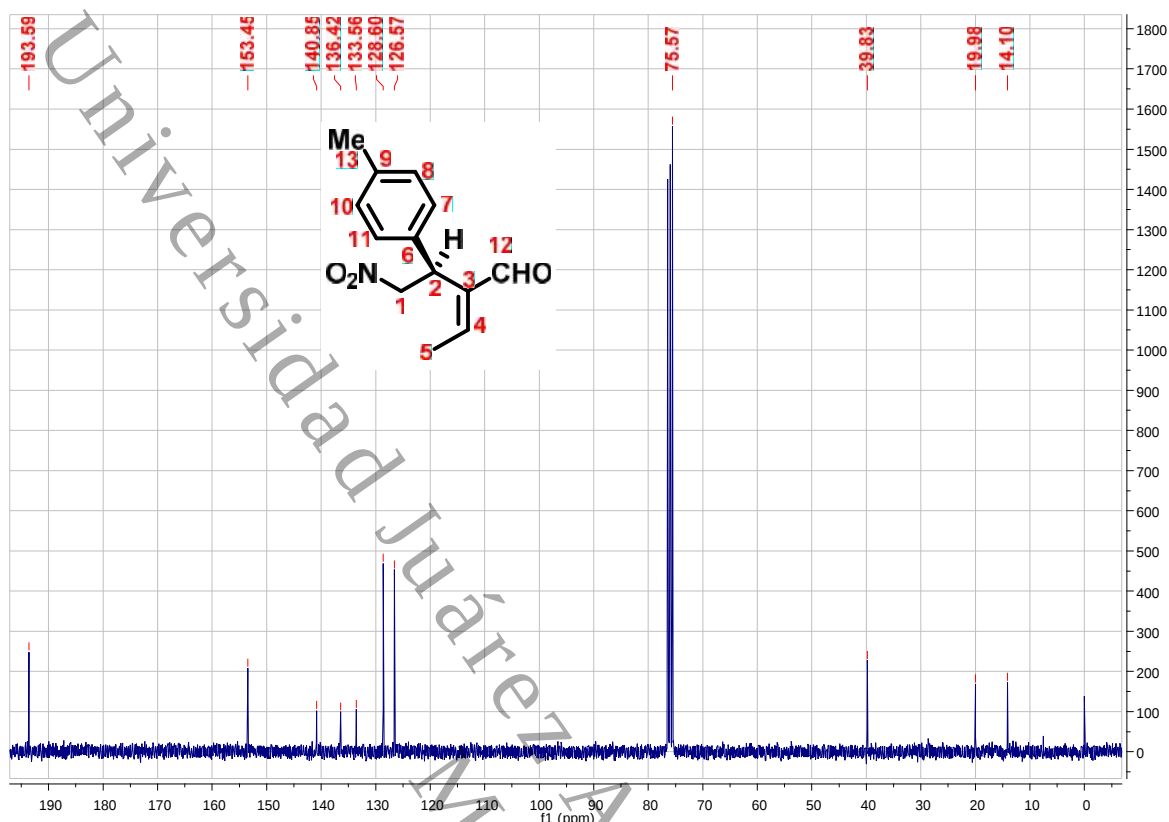


Figura 10 (E)-2-(2-nitro-1-(p-tolil)etil)-2-butenal (4-C)

En 193.5 ppm se observa una señal la cual corresponde al carbonilo del aldehído y es asignada al carbono en la posición C-12, seguida de una señal en 153.4 ppm correspondiente al carbono *ipso* asignado a la posición C-9, en 140.8 ppm se observa una señal correspondiente al carbono del alqueno C-4, en 136.4 ppm se observa la señal correspondiente al alqueno asignado a la posición C-3, en 133.5 ppm se observa una señal la cual es asignada al carbono *ipso* C-6, en 128.6 ppm se observan las señales de los carbonos aromáticos asignados en las posiciones C-7 y C-11, en 126.5 ppm se observan las señales de los carbonos aromáticos asignados en las posiciones C-8 y C-10. En 75.5 ppm se observa la señal asignada a la posición C-1, en 39.8 ppm se observa la señal del metilo asignado a la posición C-13, en 19.9 ppm se observa una señal la cual es asignada al carbono de la posición C-2, finalmente en 14.1 ppm se observa la señal correspondiente para el carbono con la posición C-5.

El espectro de ^1H RMN para el aducto **4-D**, mostró las señales descritas en la [Tabla 25](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 11](#).

Tabla 25 Asignación de las señales del espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-D**

$\delta(\text{ppm})$	m, J, I (Hz)	H no
9.30	s, 1H	12
7.55	d, $J = 6.0$ Hz, 2H	8 y 10
7.34	d, $J = 6.0$ Hz, 2H	7 y 11
6.81	q, $J = 8.5$ Hz, 1H	4
5.08	m, 2H	1a, 1b
4.73	t, $J = 7.0$ Hz, 1H	2
2.09	d, $J = 8.5$ Hz, 3H	5

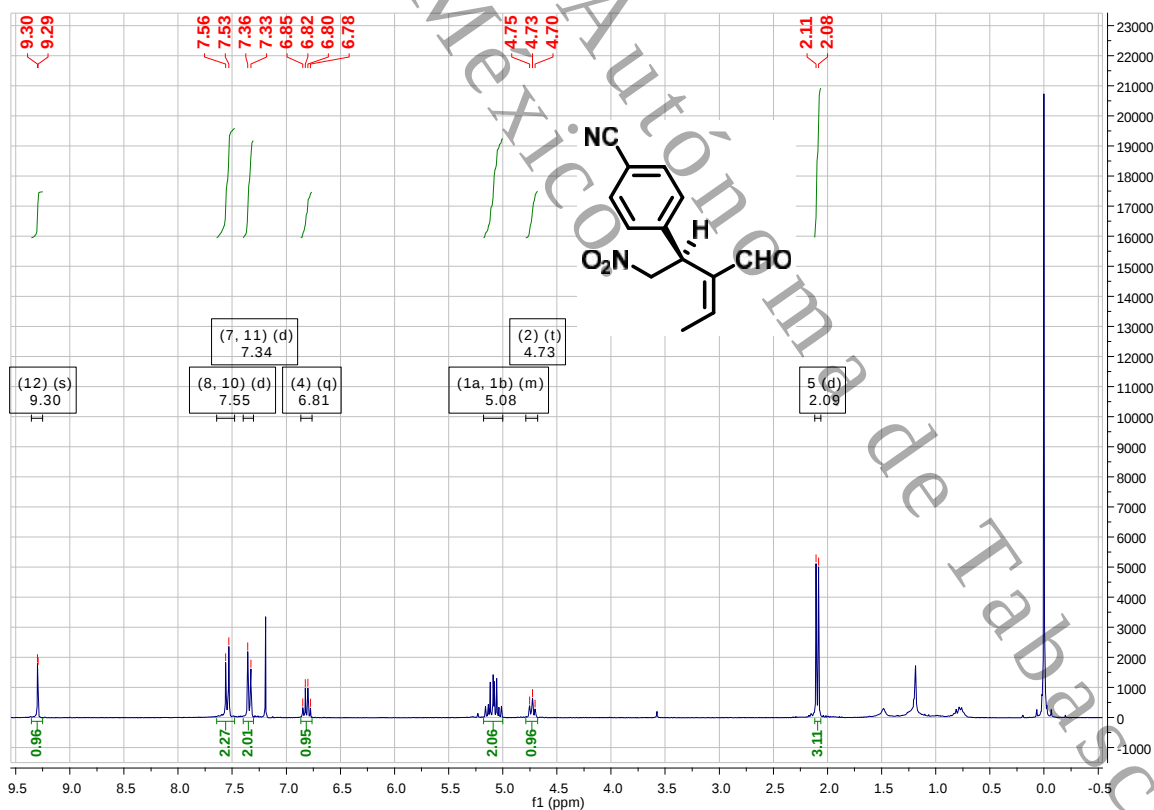


Figura 11 (E)-4-(3-formil-1-nitropent-3-en-2-il)-benzonitrilo (**4-D**)



En 9.30 ppm, se observa una señal simple la cual integra para un hidrógeno y se asigna al H-12 que corresponde al aldehído, en 7.55 ppm se observa una señal doble con una $J = 6.0$ Hz, que integra para dos hidrógenos pertenecientes al anillo aromático y es asignada a H-8 y H-10, en 7.34 ppm se observa una señal doble con $J = 6.0$ Hz, que integra para dos hidrógenos pertenecientes al anillo aromático y es asignada a H-7 y H-11. De igual manera en 6.81 ppm se observa una señal cuádruple con $J = 8.5$ Hz, que integra para un hidrógeno el cual se asigna para el H-4 del alqueno, de la misma manera en 5.08 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos los cuales son asignados al H-1a y H-1b. En 4.73 ppm se observa una señal triple con una $J = 7.0$ Hz que integra para un hidrógeno y es asignada a H-2, en 2.09 ppm se observa una señal doble con una $J = 8.5$ Hz, que integra para tres hidrógenos y es asignada a H-5.

El espectro de ^{13}C RMN para el aducto **4-D**, mostró las señales descritas en la [Tabla 26](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 12](#)

Tabla 26 Asignación de las señales del espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-D**

$\delta(\text{ppm})$	C no
193.0	12
154.2	6
141.7	4
139.7	8 y 10
131.6	3
127.9	7 y 11
117.2	13
110.7	9
75.9	1
39.8	2
14.2	5

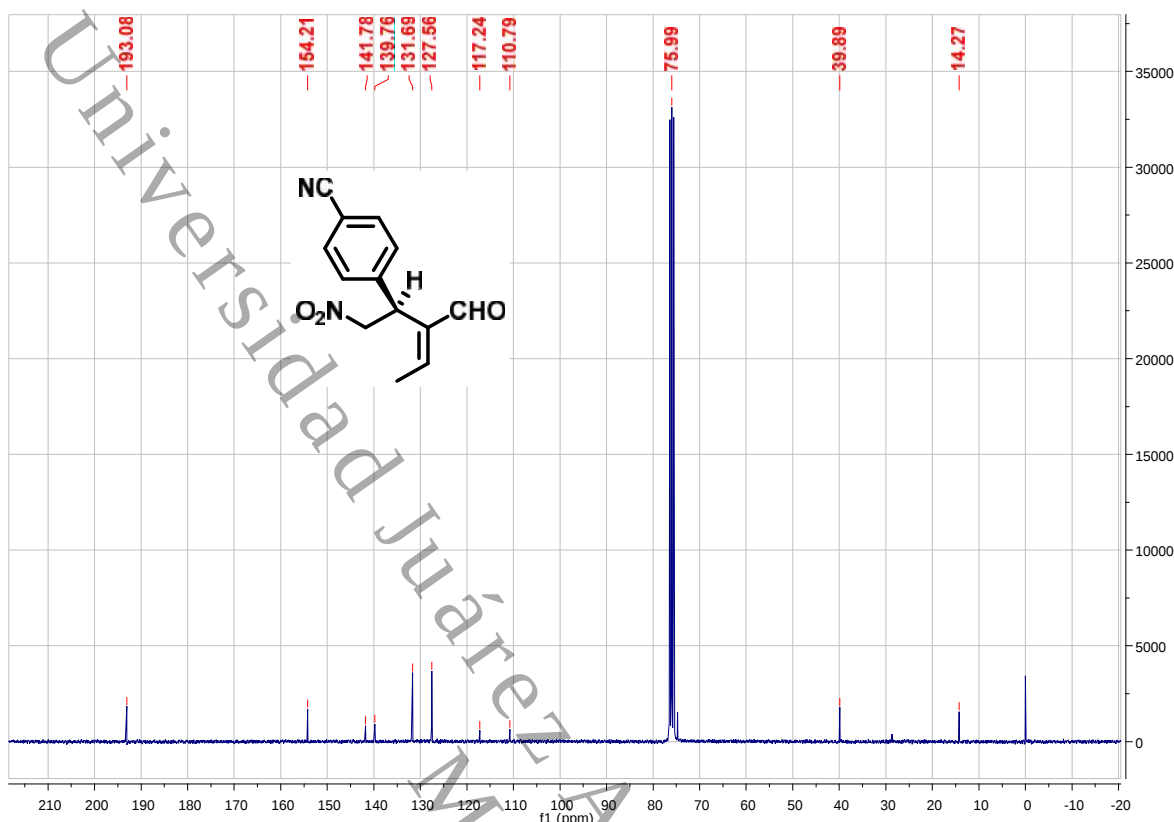


Figura 12 (E)-4-(3-formil-1-nitrophen-3-en-2-il)-benzonitrilo (4-D)

En 193.0 ppm se observa una señal la cual corresponde al carbonilo del aldehído y es asignada al carbono en la posición C-12, seguida de una señal en 154.2 ppm correspondiente al carbono *ipso* asignado a la posición C-6, en 141.7 ppm se observa una señal correspondiente al carbono del alqueno C-4, en 139.7 ppm se observa la señal de los carbonos aromáticos asignados en las posiciones C-8 y C-10, en 131.6 ppm se observa la señal correspondiente al alqueno asignado a la posición C-3, en 127.9 ppm se observan la señal de los carbonos aromáticos asignados en las posiciones C-7 y C-11, en 117.7 ppm se observa la señal asignada a la posición C-13, 110.7 ppm se observa una señal la cual es asignada al carbono *ipso* C-9. En 75.9 ppm se observa la señal asignada a la posición C-1, en 39.8 ppm se observa la señal asignada al carbono de la posición C-2, finalmente en 14.2 ppm se observa la señal correspondiente para el carbono con la posición C-5.

El espectro de ^1H RMN para el aducto **4-E**, mostró las señales descritas en la [Tabla 27](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 13](#).

Tabla 27 Asignación de las señales del espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-E**

$\delta(\text{ppm})$	m, J, I (Hz)	H no
9.30	s, 1H	12
7.19	dd, $J = 9.0, 4.9$ Hz, 2H	7 y 11
6.94	dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 2H	8 y 10
6.74	q, $J = 9.0$ Hz, 1H	4
5.17	dd, $J = 13.1, 6.8$ Hz, 1H	1a
4.96	dd, $J = 13.1, 6.8$ Hz, 1H	1b
4.64	t, $J = 7.0$ Hz, 1H	2
2.06	d, $J = 9.0$ Hz, 3H	5

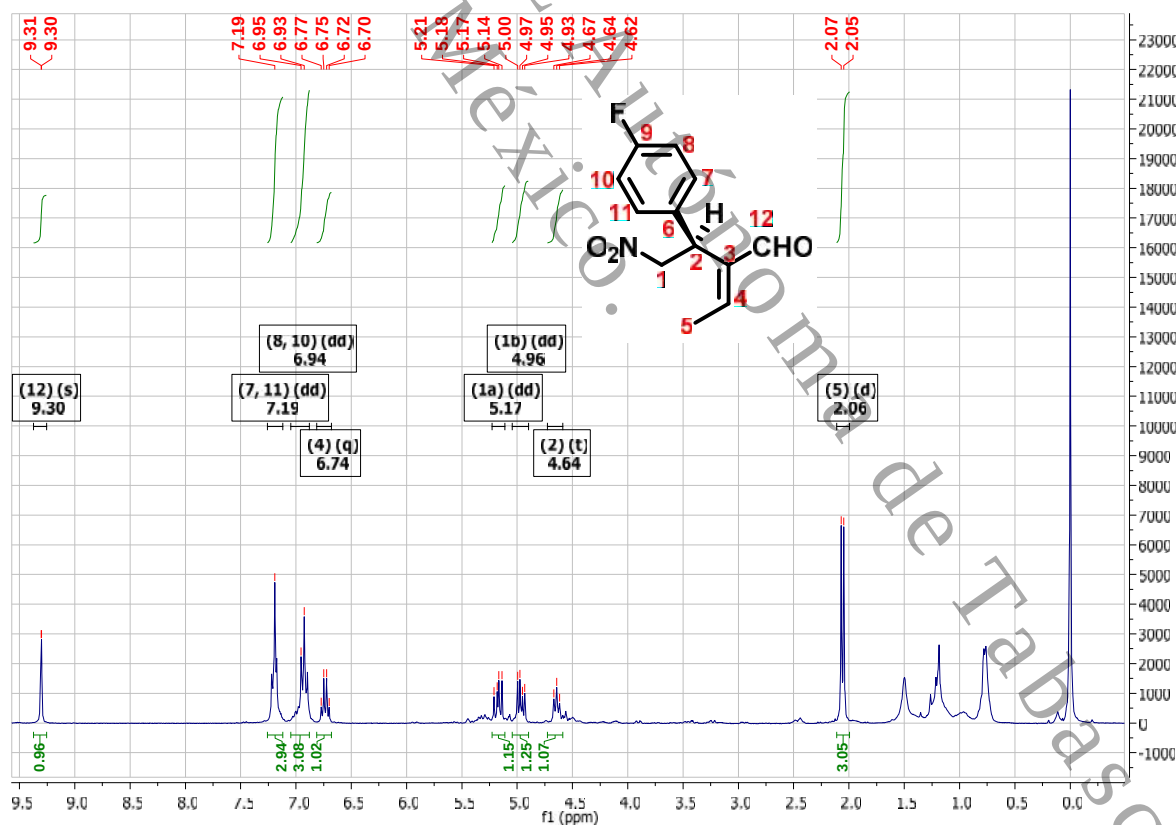


Figura 13 (E)-2-(1-(4-fluoro fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (**4-E**)



En 9.30 ppm, se observa una señal simple la cual integra para un hidrógeno y se asigna al H-12 que corresponde al aldehído, en 7.19 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 9.0, 4.9$ Hz, que integra para dos hidrógenos pertenecientes al anillo aromático y es asignada a H-7 y H-11, en 7.00 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 9.0, 3.0$ Hz, que integra para dos hidrógenos pertenecientes al anillo aromático y es asignada a H-8 y H-10. De igual manera en 6.74 ppm se observa una señal cuádruple con $J = 9.0$ Hz, que integra para un hidrógeno el cual se asigna para el H-4 del alqueno, de la misma manera en 5.17 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 13.1, 8.7$ Hz que integra para un hidrógeno el cual es asignado a H-1a, en 4.96 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 13.1, 6.8$ Hz que integra para un hidrógeno el cual es asignado a H-1b. En 4.64 ppm se observa una señal triple con una $J = 7.0$ Hz que integra para un hidrógeno y es asignada a H-2, en 2.06 ppm se observa una señal doble con una $J = 9.0$ Hz, que integra para tres hidrógenos y es asignada a H-5.

El espectro de ^{13}C RMN para el aducto **4-E**, mostró las señales descritas en la [Tabla 28](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 14](#).

Tabla 28 Asignación de las señales del espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-E**

$\delta(\text{ppm})$	C no
193.5	12
161.2	9
153.6	4
140.6	6
132.3	3
128.5	7 y 11
115.0	8 y 10
76.0	1
39.5	2
14.1	5

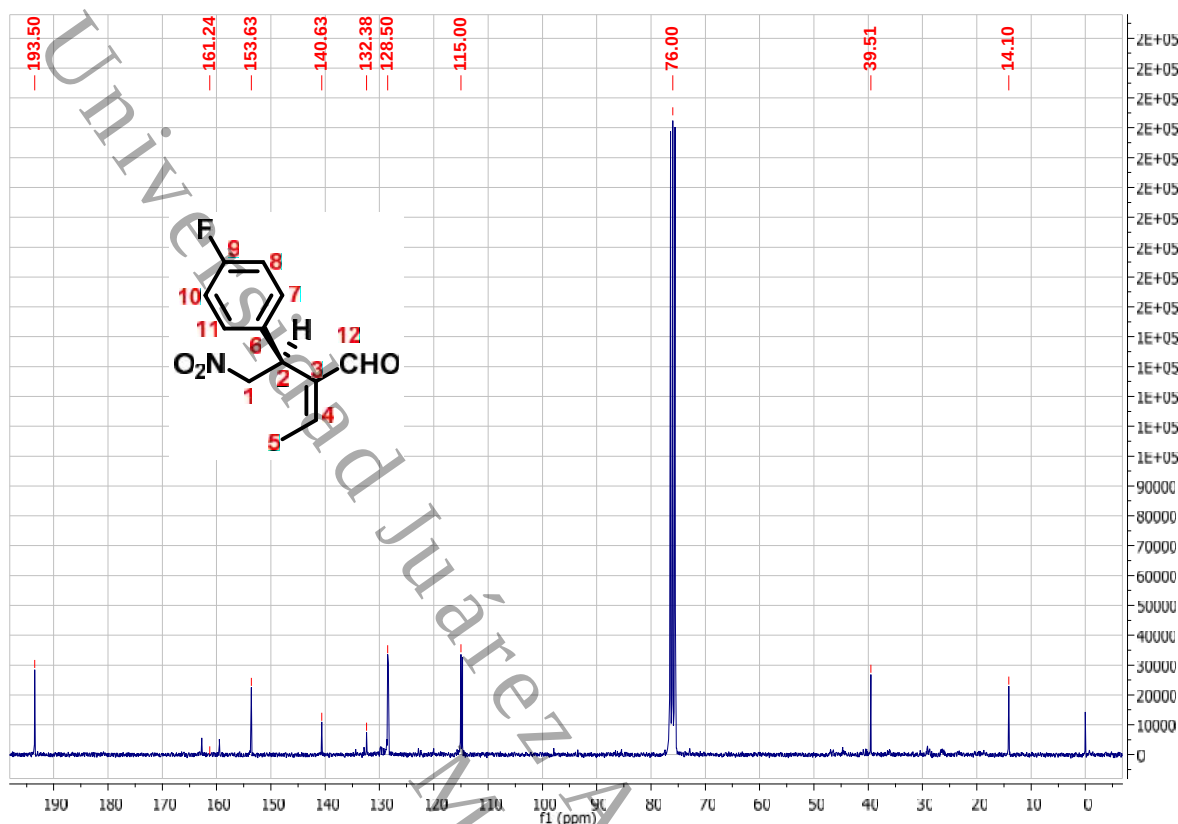


Figura 14 (E)-2-(1-(4-fluoro fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-E)

En 193.5 ppm se observa una señal la cual corresponde al carbonilo del aldehído y es asignada al carbono en la posición C-12, seguida de una señal en 161.2 ppm (d $J_{\text{CF}} = 247.0$ Hz) correspondiente al carbono *ipso* asignado a la posición C-9, en 153.6 ppm se observa una señal correspondiente al carbono del alqueno C-4, en 140.6 ppm se observa la señal correspondiente al carbono *ipso* asignado a la posición C-6, 132.3 ppm se observa la señal correspondiente al alqueno asignado a la posición C-3, en 128.5 ppm (d $J_{\text{CF}} = 7.5$ Hz) se observa la señal de los carbonos aromáticos asignados en las posiciones C-7 y C-11, en 115.0 ppm (d $J_{\text{CF}} = 21.7$ Hz) se observa la señal de los carbonos aromáticos asignados en las posiciones C-8 y C-10. En 76.0 ppm se observa la señal asignada a la posición C-1, en 39.5 ppm se observa la señal asignada al carbono de la posición C-2, finalmente en 14.1 ppm se observa la señal correspondiente para el carbono con la posición C-5.

El espectro de ^1H RMN para el aducto **4-F**, mostró las señales descritas en la [Tabla 29](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 15](#).

Tabla 29 Asignación de las señales del espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-F**

$\delta(\text{ppm})$	m, J, I (Hz)	H no
9.33	s, 1H	12
7.39	dd, $J = 7.1, 2.4$ Hz, 1H	11
7.30	dd, $J = 6.2, 3.1$ Hz, 1H	8
7.16	m, 2H	7 y 10
6.77	q, $J = 7.1$ Hz, 1H	4
5.29	dd, $J = 13.0, 9.8$ Hz, 1H	1a
5.09	dd, $J = 9.7, 5.6$ Hz, 1H	2
4.80	dd, $J = 13.0, 5.6$ Hz, 1H	1b
2.06	d, $J = 7.2$ Hz, 3H	5

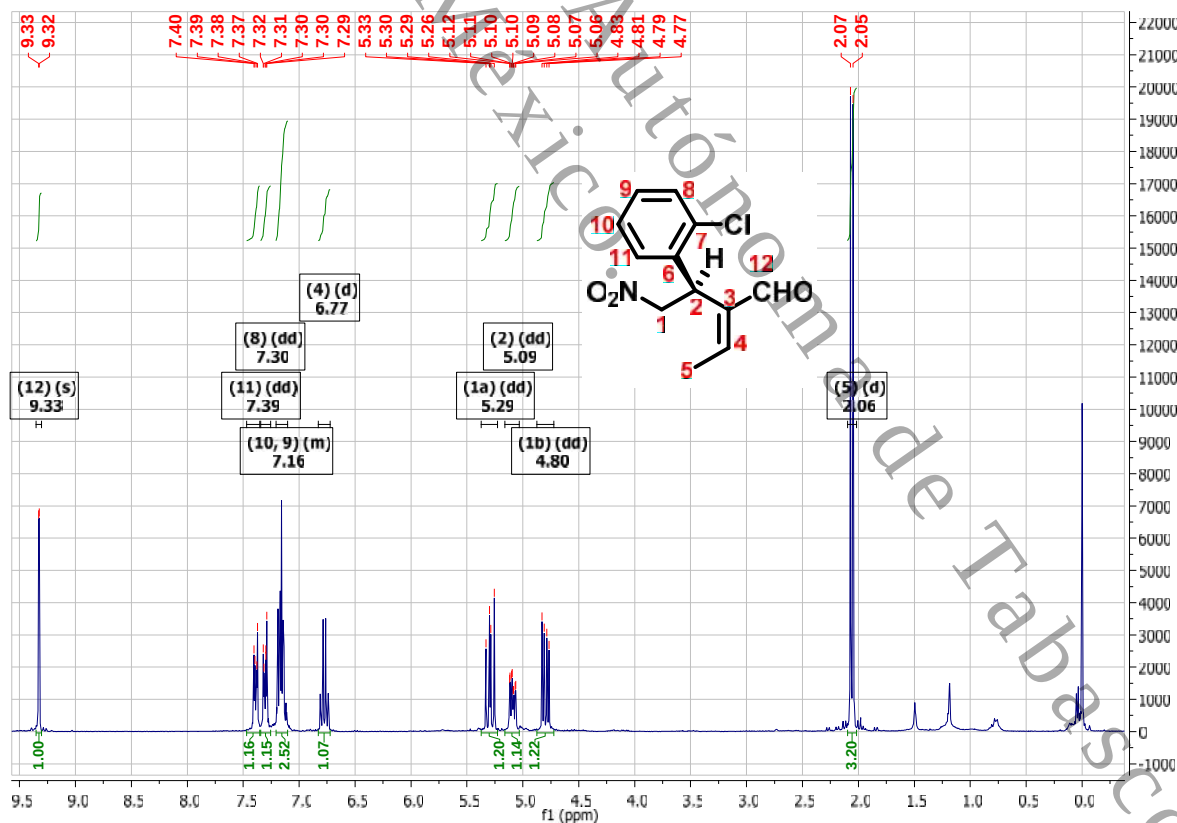


Figura 15 (E)-2-(1-(2-cloro fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (**4-F**)



En 9.33 ppm, se observa una señal simple la cual integra para un hidrógeno y se asigna al H-12 que corresponde al aldehído, en 7.39 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 7.1, 2.4$ Hz, que integra para un hidrógeno y es asignado a H-8, en 7.30 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 6.2, 3.1$ Hz, que integra para un hidrógeno y es asignado a H-11, en 7.16 ppm se observa una señal múltiple, que integra para dos hidrógenos pertenecientes al anillo aromático y es asignada a H-9 y H-10. De igual manera en 6.77 ppm se observa una señal cuádruple con $J = 7.1$ Hz, que integra para un hidrógeno el cual se asigna para el H-4 del alqueno, de la misma manera en 5.29 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 13.0, 9.8$ Hz que integra para un hidrógeno el cual es asignado a H-1a, en 5.09 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 9.7, 5.6$ Hz, que integra para un hidrógeno y es asignado a H-2, en 4.80 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 13.0, 5.6$ Hz que integra para un hidrógeno el cual es asignado a H-1b, en 2.06 ppm se observa una señal doble con una $J = 7.2$ Hz, que integra para tres hidrógenos y es asignada a H-5.

El espectro de ^{13}C RMN para el aducto **4-F**, mostró las señales descritas en la [Tabla 30](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 16](#).

Tabla 30 Asignación de las señales del espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-F**

$\delta(\text{ppm})$	C no
193.8	12
155.4	4
138.8	6
133.4	3
132.4	7
128.8	9 y 10
128.0	11
126.3	8
74.3	1
36.9	2
14.7	5

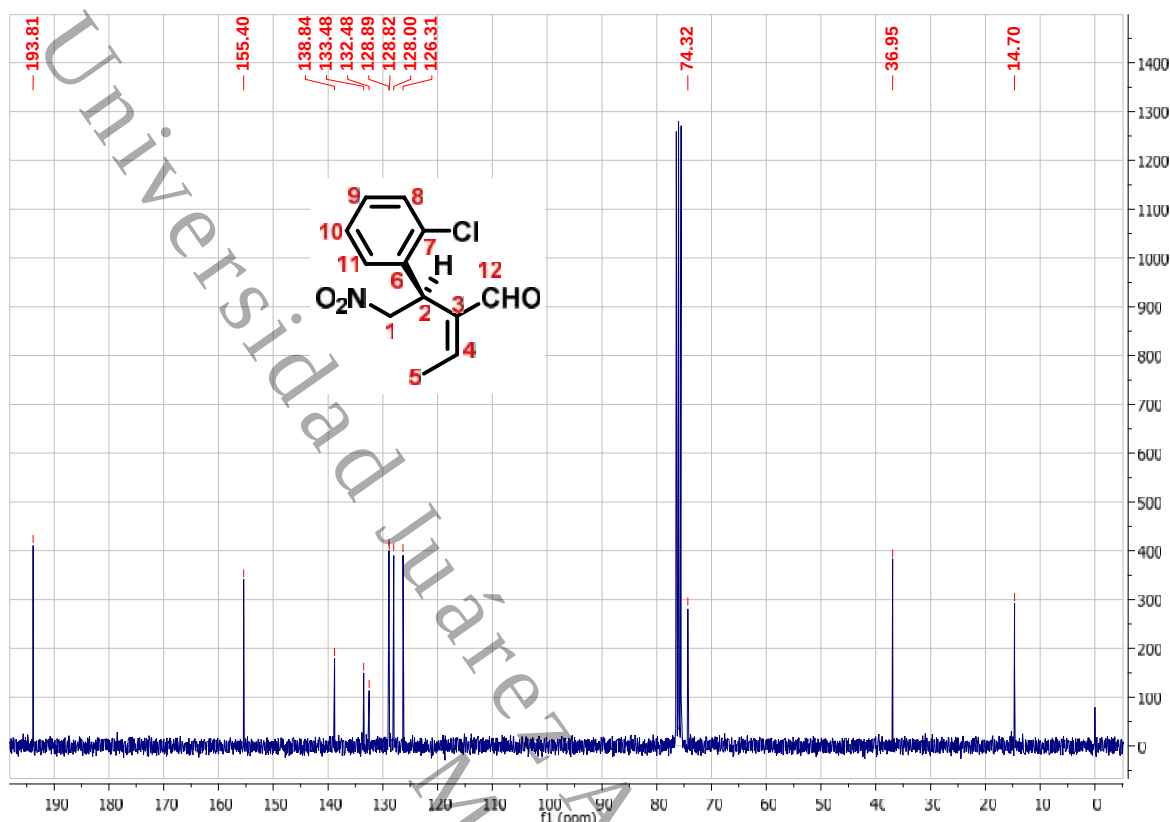


Figura 16 (E)-2-(1-(2-cloro fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-F)

En 193.8 ppm se observa una señal la cual corresponde al carbonilo del aldehído y es asignada al carbono en la posición C-12, seguida de una señal en 155.4 ppm correspondiente al carbono del alqueno C-4, 138.8 ppm se observa una señal correspondiente al carbono *ipso* asignado a la posición C-6, en 133.4 ppm se observa una señal correspondiente al alqueno asignado a la posición C-3, en 132.4 ppm se observa la señal correspondiente al carbono aromático asignado a la posición C-7, 128.8 ppm se observa la señal correspondiente a los carbonos aromáticos asignados con las posiciones C-9 y C-10, en 128.0 ppm se observa la señal del carbono aromático asignado en la posición C-11, en 126.3 se observa la señal del carbono aromático asignado con la posición C-8. En 74.3 ppm se observa la señal asignada a la posición C-1, en 36.9 ppm se observa la señal asignada al carbono de la posición C-2, finalmente en 14.7 ppm se observa la señal correspondiente para el carbono con la posición C-5.

El espectro de ^1H RMN para el aducto **4-G**, mostró las señales descritas en la [Tabla 31](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 17](#).

Tabla 31. Asignación de las señales del espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-G**

$\delta(\text{ppm})$	m, J, I (Hz)	H no
9.39	s, 1H	12
7.46	d, $J=8.5$ Hz, 2H	8 y 10
7.19	d, $J=8.4$ Hz, 2H	7 y 11
6.84	q, $J=7.1$ Hz, 1H	4
5.25	dd, $J=13.2, 8.6$ Hz, 1H	1a
5.06	dd, $J=13.2, 6.8$ Hz, 1H	1b
4.71	t, $J=7.6$ Hz, 1H	2
2.15	d, $J=7.1$ Hz, 3H	5

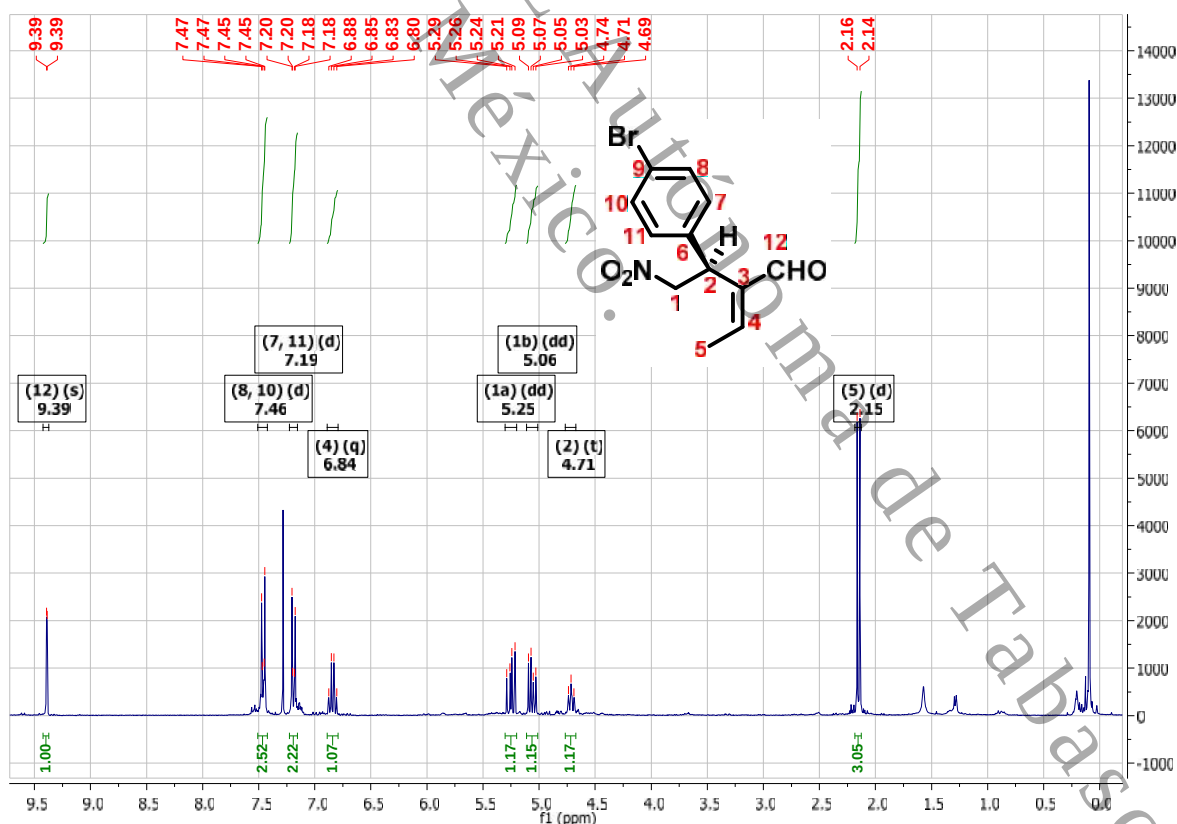


Figura 17 (E)-2-(1-(4-bromo fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (**4-G**)



En 9.39 ppm, se observa una señal simple la cual integra para un hidrógeno y se asigna al H-12 que corresponde al aldehído, en 7.46 ppm se observa una señal doble con una $J = 8.5$ Hz, que integra para dos hidrógenos y son asignadas a H-8 y H-10, en 7.19 ppm se observa una señal doble con una $J = 8.4$ Hz, que integra para dos hidrógenos y son asignadas a H-7 y H-11, en 6.84 ppm se observa una señal cuádruple con $J = 7.1$ Hz, que integra para un hidrógeno el cual se asigna para el H-4 del alqueno. En 5.25 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 13.2$, 8.6 Hz que integra para un hidrógeno el cual es asignado a H-1a, en 5.06 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 13.2$, 6.8 Hz, que integra para un hidrógeno y es asignado a H-1b, en 4.71 ppm se observa una señal triple con una $J = 7.6$ Hz que integra para un hidrógeno y es asignada a H-2, finalmente en 2.15 ppm se observa una señal doble con una $J = 7.1$ Hz que integra para tres hidrógenos y es asignada a H-5.

El espectro de ^{13}C RMN para el aducto **4-G**, mostró las señales descritas en la [Tabla 32](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 18](#).

Tabla 32 Asignación de las señales del espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-G**

$\delta(\text{ppm})$	C no
193.3	12
153.7	4
140.3	6
135.5	3
131.0	8 y 10
128.4	7 y 11
120.7	9
75.1	1
39.5	2
14.1	5

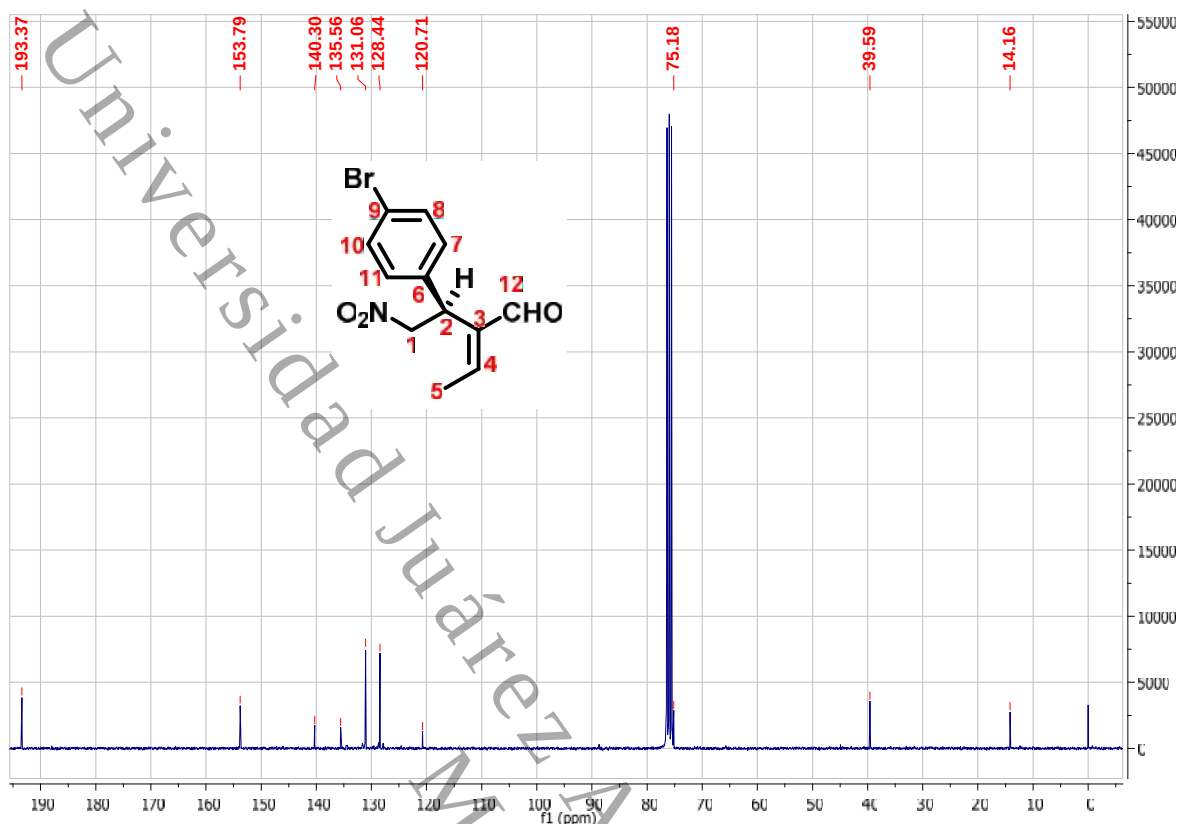


Figura 18 (E)-2-(1-(4-bromo fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-G)

En 193.3 ppm se observa una señal la cual corresponde al carbonilo del aldehído y es asignada al carbono en la posición C-12, seguida de una señal en 153.7 ppm correspondiente al carbono del alqueno asignado a la posición C-4, 140.3 ppm se observa una señal correspondiente al carbono *ipso* asignado a la posición C-6, en 135.5 ppm se observa una señal correspondiente al alqueno asignado a la posición C-3, en 131.0 ppm se observa la señal correspondiente al carbono aromático asignado a las posiciones C-8 y C-10, en 128.4 ppm se observa la señal correspondiente a los carbonos aromáticos asignados con las posiciones C-7 y C-11, en 120.7 ppm se observa la señal del carbono aromático asignado en la posición C-9. En 75.1 ppm se observa la señal asignada a la posición C-1, en 39.5 ppm se observa la señal asignada al carbono de la posición C-2, finalmente en 14.1 ppm se observa la señal correspondiente para el carbono con la posición C-5.

El espectro de ^1H RMN para el aducto **4-H**, mostró las señales descritas en la [Tabla 33](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 19](#).

Tabla 33 Asignación de las señales del espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-H**

$\delta(\text{ppm})$	m, J, I (Hz)	H no
9.30	s, 1H	12
7.30	d, $J = 8.3$ Hz, 1H	10
7.19	s, 1H	7
7.08	d, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H	11
6.79	q, $J = 7.1$ Hz, 1H	4
5.12	dd, $J = 13.2, 8.5$ Hz, 1H	1a
4.98	dd, $J = 13.3, 6.9$ Hz, 1H	1b
4.62	t, $J = 7.6$ Hz, 1H	2
2.10	d, $J = 7.1$ Hz, 3H	5

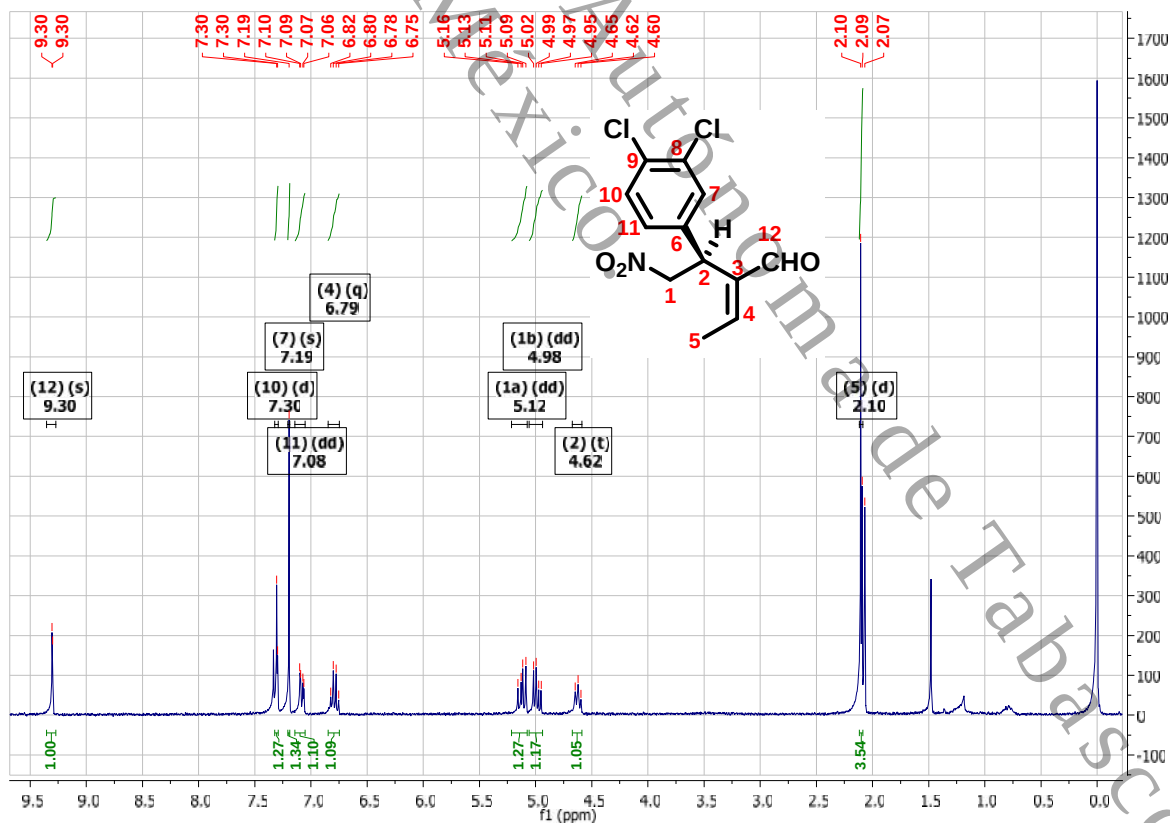


Figura 19 (E)-2-(1-(3,4-di-cloro fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (**4-H**)



En 9.30 ppm, se observa una señal simple la cual integra para un hidrógeno y se asigna al H-12 que corresponde al aldehído, en 7.30 ppm se observa una señal doble con una $J = 8.3$ Hz, que integra para un hidrógeno y es asignada a H10, en 7.19 ppm se observa una señal simple que integra para un hidrógeno y es asignada a H-7, en 7.08 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 8.3, 2.1$ Hz, que integra para un hidrógeno y es asignada a H-11, en 6.79 ppm se observa una señal cuádruple con $J = 7.1$ Hz, que integra para un hidrógeno el cual se asigna para el H-4 del alqueno. En 5.12 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 13.2, 8.5$ Hz que integra para un hidrógeno el cual es asignado a H-1a, en 4.98 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 13.3, 6.9$ Hz, que integra para un hidrógeno y es asignado a H-1b, en 4.62 ppm se observa una señal triple con una $J = 7.6$ Hz que integra para un hidrógeno y es asignada a H-2, finalmente en 2.10 ppm se observa una señal doble con una $J = 7.1$ Hz que integra para tres hidrógenos y es asignada a H-5.

El espectro de ^{13}C RMN para el aducto 4-H, mostró las señales descritas en la Tabla 34 en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la Figura 20.

Tabla 34 Asignación de las señales del espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) del compuesto 4-H

$\delta(\text{ppm})$	C no
194.2	12
141.7	4
139.2	6
134.1	3
133.6	8
131.0	7
129.8	10
129.6	9
129.2	11
81.0	1
36.2	2
14.4	5

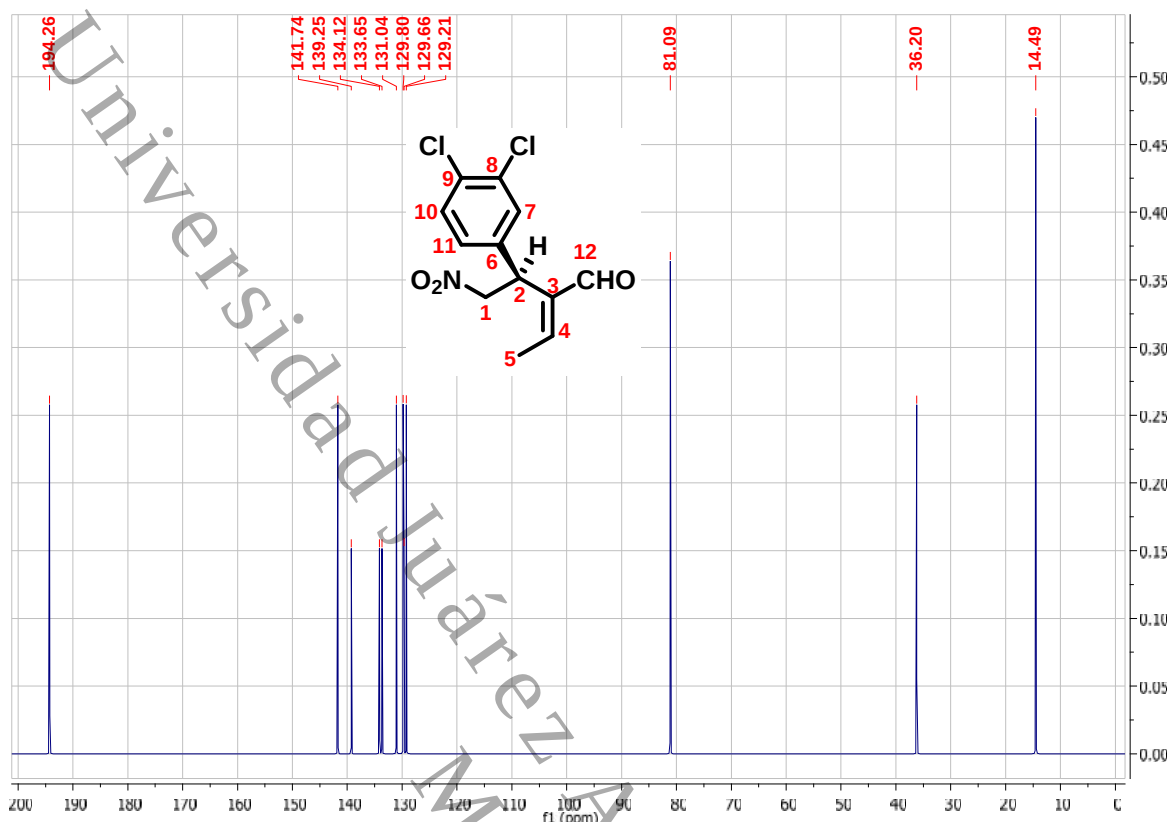


Figura 20 (E)-2-(1-(3,4-dicloro fenil)-2-nitroetil)-2-butenal (4-H)

En 194.2 ppm se observa una señal la cual corresponde al carbonilo del aldehído y es asignada al carbono en la posición C-12, seguida de una señal en 141.7 ppm correspondiente al carbono del alqueno asignado a la posición C-4, en 139.2 ppm se observa una señal correspondiente al carbono *ipso* asignado a la posición C-6, en 134.1 ppm se observa una señal correspondiente al alqueno asignado a la posición C-3, en 133.6 ppm se observa la señal correspondiente al carbono aromático asignado a la posición C-8, en 131.0 ppm se observa la señal correspondiente al carbono aromático asignado a la posición C-7, en 129.8 ppm se observa la señal correspondiente al carbono aromático asignado a la posición C-10, en 129.2 ppm se observa la señal correspondiente al carbono aromático asignado a la posición C-9, en 129.2 ppm se observa la señal correspondiente al carbono aromático asignado a la posición C-11. En 76.2 ppm se observa la señal asignada a la posición C-1, en 36.2 ppm se observa la señal asignada al carbono de la posición C-2, finalmente en 14.4 ppm se observa la señal correspondiente para el carbono con la posición C-5.

El espectro de ^1H RMN para el aducto **4-I**, mostró las señales descritas en la [Tabla 35](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 21](#).

Tabla 35 Asignación de las señales del espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-I**

$\delta(\text{ppm})$	m, J, I (Hz)	H no
9.32	s, 1H	12
7.24	d, $J = 1.4$ Hz, 1H	9
6.81	q, $J = 7.1$ Hz, 1H	4
6.23	dd, $J = 3.3, 1.9$ Hz, 1H	1a
6.04	d, $J = 3.3$ Hz, 1H	7
4.99	dd, $J = 7.2, 2.6$ Hz, 2H	1b y 2
4.84	m, 1H	8
2.04	d, $J = 7.1$ Hz, 3H	5

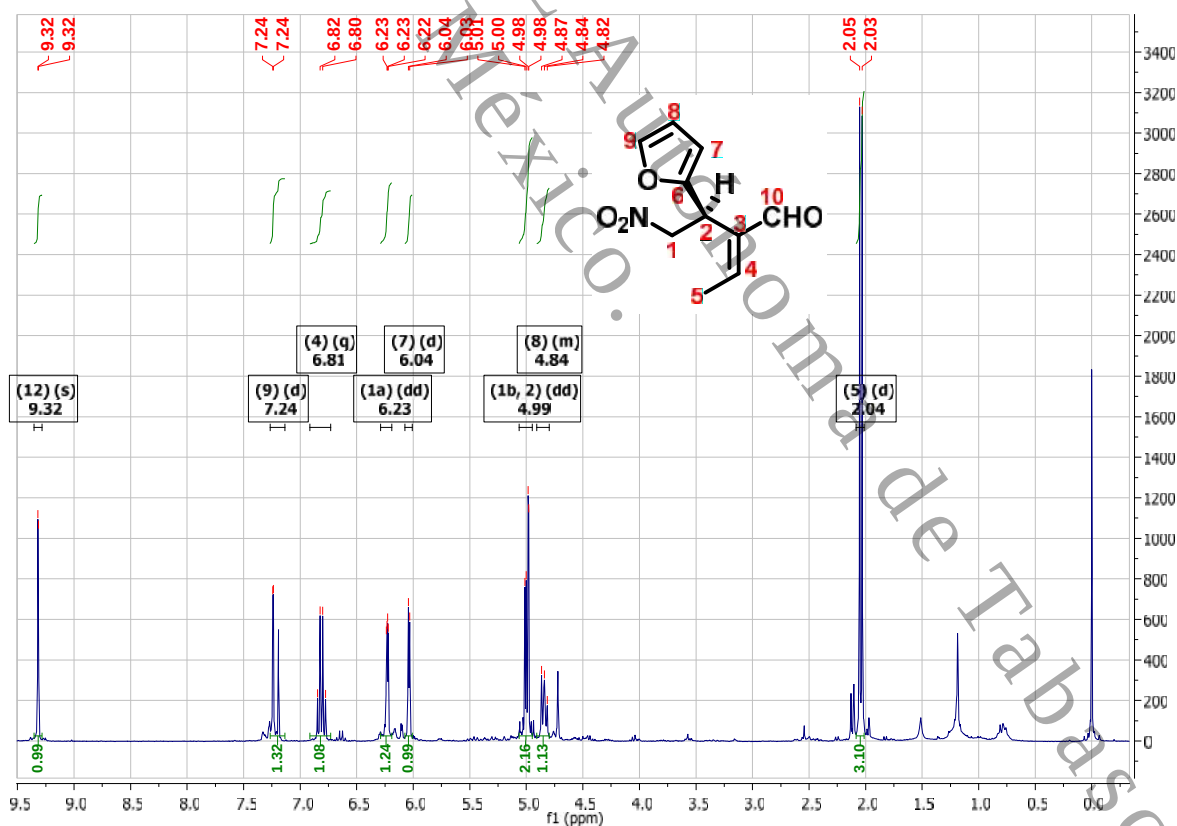


Figura 21 (E)-2-(1-(3-furanil)-2-nitroetil)-2-butenal (**4-I**)



En 9.32 ppm, se observa una señal simple la cual integra para un hidrógeno y se asigna al H-12 que corresponde al aldehído, en 7.24 ppm se observa una señal doble con una $J = 1.4$ Hz, que integra para un hidrógeno y es asignada a H-9, en 6.81 ppm se observa una señal cuádruple que integra para un hidrógeno con una $J = 7.1$ Hz y es asignada al alqueno H-4, en 6.23 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 3.3, 1.9$ Hz, que integra para un hidrógeno y es asignada a H-1a, en 6.04 ppm se observa una señal doble con $J = 3.3$ Hz, que integra para un hidrógeno el cual se asigna para el H-7. En 4.99 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 7.2, 2.6$ Hz que integra para dos hidrógenos las cuales se asignan a H-1b y H-2, en 4.84 ppm se observa una señal múltiple que integra para un hidrógeno y es asignada a H-8, finalmente en 2.04 ppm se observa una señal doble con una $J = 7.1$ Hz que integra para tres hidrógenos y es asignada a H-5.

El espectro de ^{13}C RMN para el aducto **4-I**, mostró las señales descritas en la [Tabla 36](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 22](#).

Tabla 36 Asignación de las señales del espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-I**

$\delta(\text{ppm})$	C no
192.4	10
153.9	6
149.0	3
140.9	9
138.1	4
109.6	7
106.0	8
73.7	1
33.7	2
14.0	5

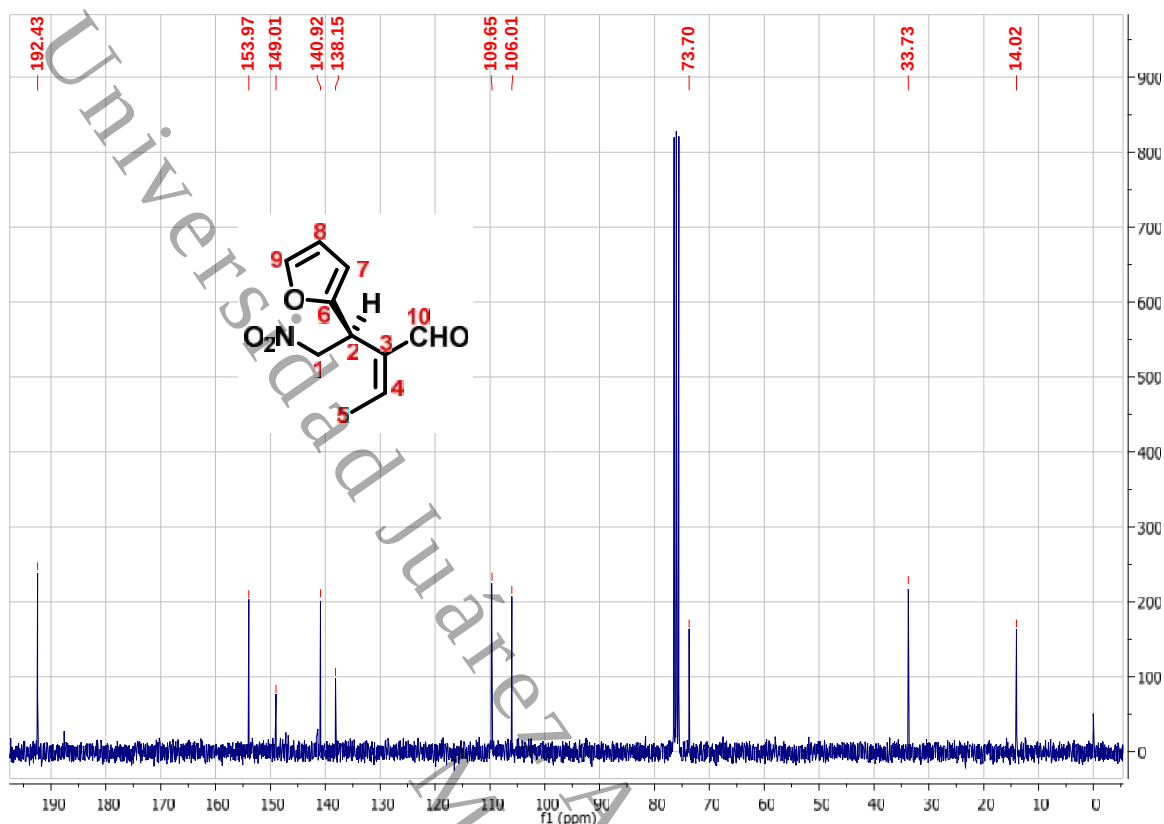


Figura 22 (E)-2-(1-(3-furanyl)-2-nitroetil)-2-butenal (4-I)

En 192.4 ppm se observa una señal la cual corresponde al carbonilo del aldehído y es asignada al carbono en la posición C-10, seguida de una señal en 153.9 ppm correspondiente al carbono asignado a la posición C-6, en 149.0 ppm se observa una señal correspondiente al carbono asignado a la posición C-3, en 140.9 ppm se observa una señal correspondiente al compuesto heterocíclico asignado a la posición C-9, en 138.1 ppm se observa la señal correspondiente al doble enlace asignado a la posición C-4, en 109.6 ppm se observa la señal correspondiente al carbono heterocíclico asignado a la posición C-7, en 106.0 ppm se observa la señal correspondiente al carbono asignado a la posición C-8, en 73.7 ppm se observa la señal correspondiente al carbono asignado a la posición C-1, en 33.7 ppm se observa la señal correspondiente al carbono asignado a la posición C-2, finalmente en 14.0 ppm se observa la señal correspondiente para el carbono con la posición C-5.

El espectro de ^1H RMN para el aducto **4-J**, mostró las señales descritas en la [Tabla 37](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 23](#).

Tabla 37 Asignación de las señales del espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-J**

$\delta(\text{ppm})$	m, J, I (Hz)	H no
9.28	s, 1H	10
6.72	q, $J = 7.1$ Hz, 1H	4
4.77	dd, $J = 12.3, 9.6$ Hz, 1H	1a
4.47	dd, $J = 12.4, 5.5$ Hz, 1H	1b
3.36	m, 1H	2
1.96	d, $J = 7.1$ Hz, 3H	5
1.51	m, 2H	8
1.22	m, 4H	7 y 6
0.80	t, $J = 7.2$ Hz, 3H	9

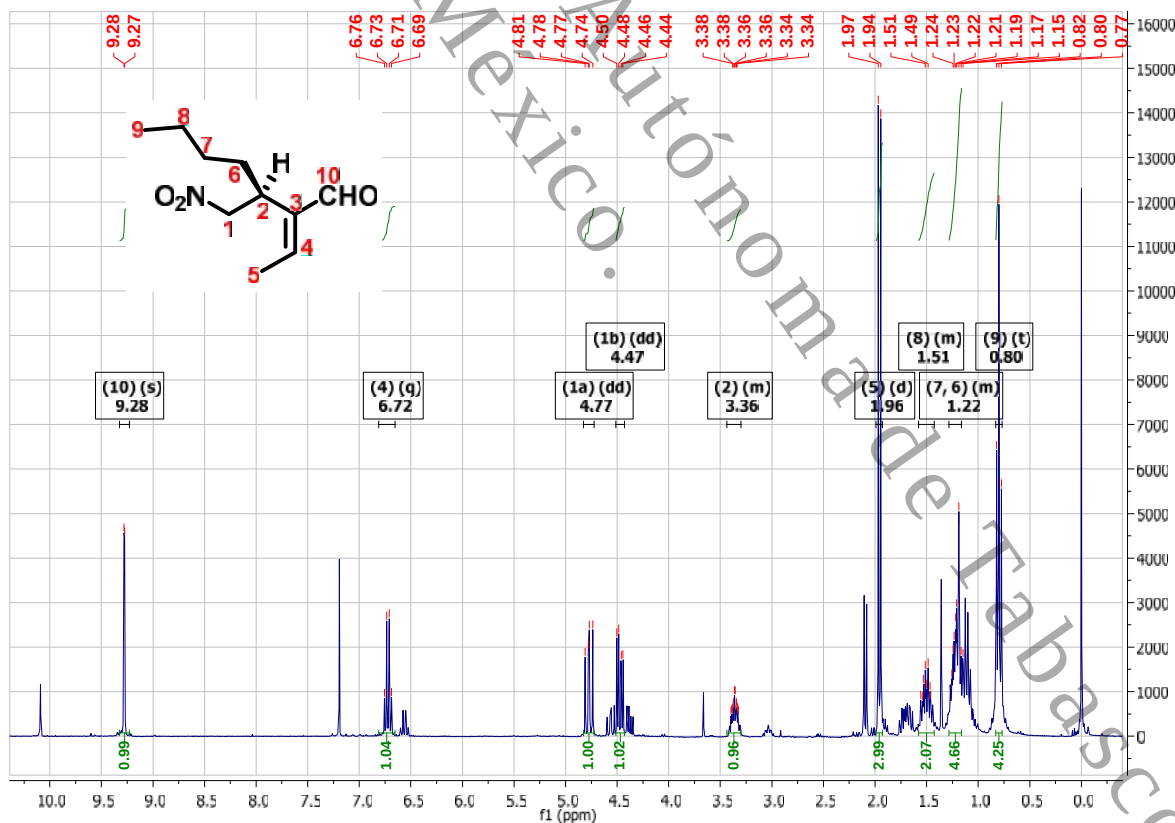


Figura 23 (E)-2-etilideno-3-(nitrometil) heptanal (**4-J**)



En 9.28 ppm, se observa una señal simple la cual integra para un hidrógeno y se asigna al H-12 que corresponde al aldehído, en 6.72 ppm se observa una señal cuádruple con una $J = 7.1$ Hz, que integra para un hidrógeno y es asignada a H-4, en 4.77 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 12.3, 9.6$ Hz, que integra para un hidrógeno y es asignada a H-1a, en 4.47 ppm se observa una señal doble de dobles con $J = 12.4, 5.5$ Hz, que integra para un hidrógeno el cual se asigna para el H-1b. En 3.36 ppm se observa una señal múltiple que integra para un hidrógeno la cual se asigna a H-2, en 1.96 ppm se observa una señal doble con una $J = 7.1$ Hz, que integra para tres hidrógenos y es asignada a H-5, en 1.51 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos y es asignada al hidrógeno H-8, en 1.22 ppm se observa una señal múltiple que integra para cuatro hidrógenos y es asignada a H-6 y H-7, finalmente en 0.80 ppm se observa una señal doble con una $J = 7.2$ Hz que integra para tres hidrógenos y es asignada a H-9.

El espectro de ^{13}C RMN para el aducto **4-J**, mostró las señales descritas en la [Tabla 38](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 24](#).

Tabla 38 Asignación de las señales del espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-J**

$\delta(\text{ppm})$	C no
193.6	10
153.8	3
146.6	4
77.5	1
40.6	5
35.4	7
28.5	2
21.3	8
14.0	6
12.8	9

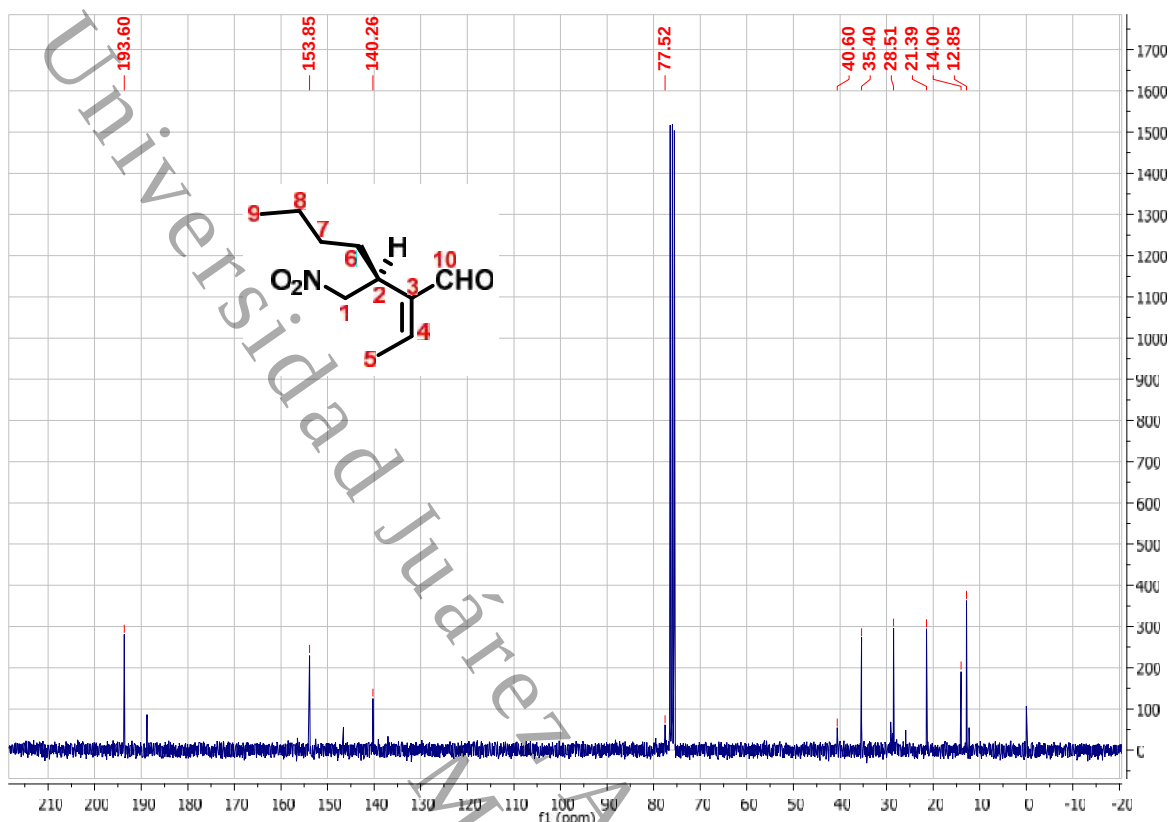


Figura 24 (E)-2-etilideno-3-(nitrometil) heptanal (4-J)

En 193.6 ppm se observa una señal la cual corresponde al carbonilo del aldehído y es asignada al carbono en la posición C-10, seguida de una señal en 153.8 ppm correspondiente al carbono asignado a la posición C-3, en 146.6 ppm se observa una señal correspondiente al doble enlace asignado al carbono en la posición C-4, en 77.5 ppm se observa una señal correspondiente al carbono asignado a la posición C-1, en 40.6 ppm se observa la señal correspondiente asignado a la posición C-5. En 35.4 ppm se observa la señal correspondiente al carbono asignado a la posición C-7, en 28.5 ppm se observa la señal correspondiente al carbono asignado a la posición C-2, en 21.3 ppm se observa la señal correspondiente al carbono asignado a la posición C-8, en 14.0 ppm se observa la señal correspondiente al carbono asignado a la posición C-6, finalmente en 12.8 ppm se observa la señal correspondiente para el carbono con la posición C-9.

El espectro de ^1H RMN para el aducto **4-K**, mostró las señales descritas en la [Tabla 39](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 25](#).

Tabla 39 Asignación de las señales del espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-K**

$\delta(\text{ppm})$	m, J, I (Hz)	H no
9.31	s, 1H	14
7.22	m, 5H	9, 10, 11, 12, 13
6.73	q, $J = 7.2$ Hz, 1H	4
6.45	d, $J = 15.9$ Hz, 1H	6
6.27	dd, $J = 15.8, 8.3$ Hz, 1H	2
4.84	dd, $J = 12.4, 8.7$ Hz, 1H	1a
4.68	dd, $J = 10.9, 5.2$ Hz, 1H	1b
4.23	q, $J = 7.7$ Hz, 1H	7
2.05	d, $J = 7.1$ Hz, 3H	5

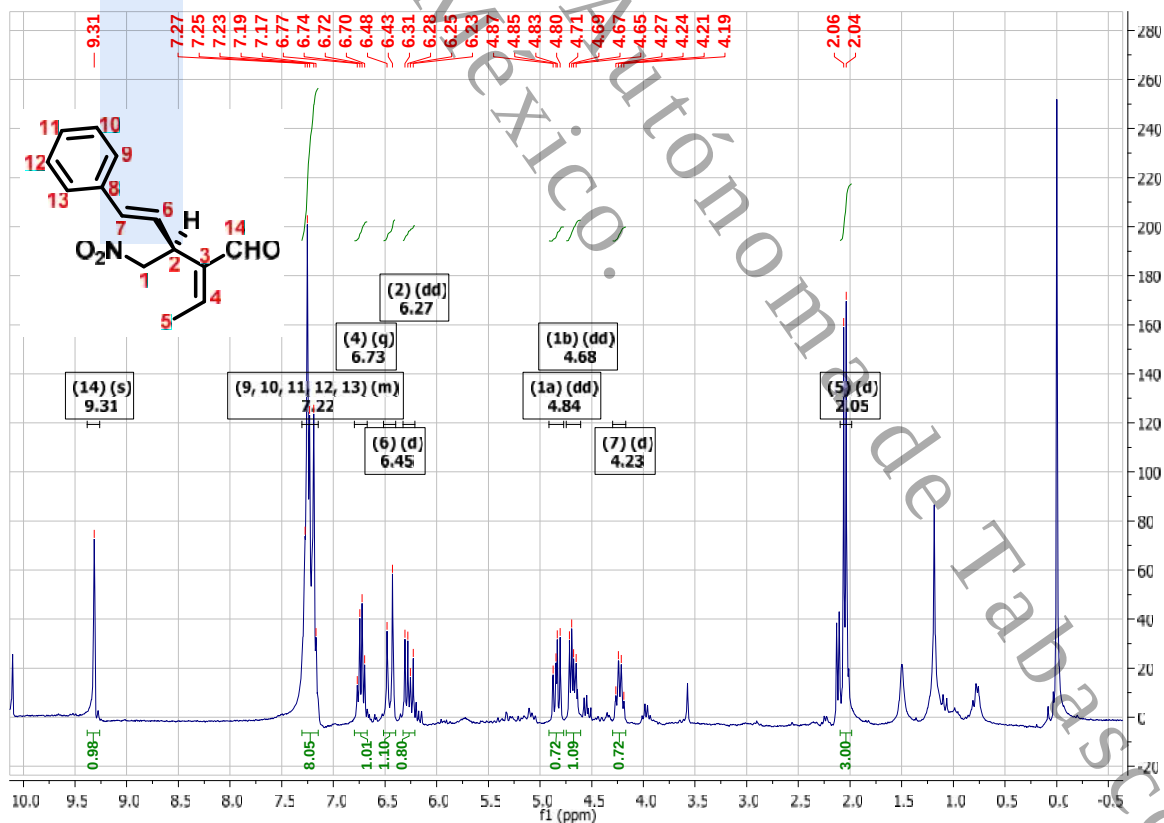


Figura 25 (2E, 4E)-2-etilideno-3-(nitrometil)-5-fenil-4-pental (**4-K**)



En 9.31 ppm, se observa una señal simple la cual integra para un hidrógeno y se asigna al H-14 que corresponde al aldehído, en 7.22 ppm se observa una señal múltiple que integra para cinco hidrógenos y es asignada a los hidrógenos aromáticos H-9, H-10, H-11, H-12 y H-13, en 6.73 ppm se observa una señal cuádruple con una $J = 7.2$ Hz, que integra para un hidrógeno y es asignada a H-4, en 6.45 ppm se observa una señal doble $J = 15.9$ Hz, que integra para un hidrógeno el cual se asigna para el H-6. En 6.27 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 15.8, 8.3$ Hz que integra para un hidrógeno y es asignada a H-2, en 4.84 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 12.4, 8.7$ Hz que integra para un hidrógeno y se asigna a H-1a, en 4.68 ppm se observa una señal doble de dobles con una $J = 10.9, 5.2$ Hz, que integra para un hidrógeno y es asignada a H-1b, en 4.23 ppm se observa una señal cuádruple que integra para un hidrógeno y es asignada al hidrógeno H-7, finalmente en 2.05 ppm se observa una señal doble con una $J = 7.1$ Hz que integra para tres hidrógenos y es asignada a H-5.

El espectro de ^{13}C RMN para el aducto **4-K**, mostró las señales descritas en la [Tabla 40](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 26](#).

Tabla 40 Asignación de las señales del espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-K**

$\delta(\text{ppm})$	C no
193.1	14
152.8	3
139.9	4
135.0	8
132.6	6
127.6	10 y 12
127.0	11
125.4	9 y 13
123.2	7
75.7	1
39.0	2
14.0	5

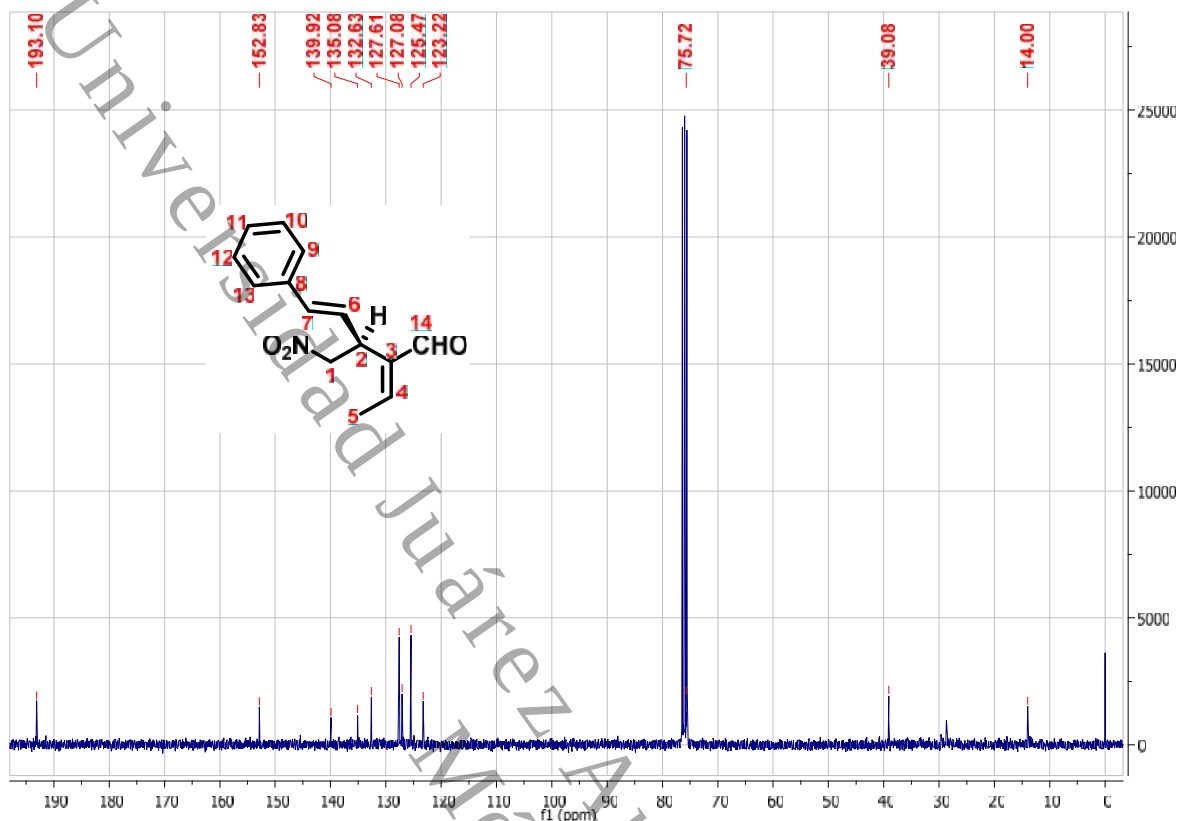


Figura 26 (2E, 4E)-2-etilideno-3-(nitrometil)-5-fenil-4-pental (4-K)

En 193.1 ppm se observa una señal la cual corresponde al carbonilo del aldehído y es asignada al carbono en la posición C-14, seguida de una señal en 152.8 ppm correspondiente al carbono asignado a la posición C-3, en 139.9 ppm se observa una señal correspondiente al doble enlace asignado al carbono en la posición C-4, en 135.0 se observa una señal correspondiente al carbono asignado a la posición C-8. En 132.6 se observa una señal correspondiente al carbono asignado a la posición C-6, en 127.6 se observa una señal correspondiente al carbono aromático asignado a las posiciones C-10 y C-12, en 127.0 se observa una señal correspondiente al carbono asignado a la posición C-11, en 125.4 se observa una señal correspondiente al carbono aromático asignado a las posiciones C-13 y C-9, en 123.2 ppm se observa una señal correspondiente al carbono asignado a la posición C-7, en 75.7 se observa una señal correspondiente al carbono asignado a la posición C-1, en 39.0 ppm se observa la señal correspondiente asignado a la

posición C-2, finalmente en 14.0 ppm se observa la señal correspondiente para el carbono con la posición C-5.

El espectro de ^1H RMN para el aducto **4-L**, mostró las señales descritas en la [Tabla 41](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 27](#).

Tabla 41 Asignación de las señales del espectro de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-L**

$\delta(\text{ppm})$	m, J, I (Hz)	H no
9.24	s, 1H	12
7.28	m, 5H	7, 8, 9, 10, 11
7.18	d, $J = 11.1$ Hz, 1H	1
6.88	q, $J = 7.1$ Hz, 1H	4
4.62	d, $J = 11.1$ Hz, 1H	2
2.09	d, $J = 7.1$ Hz, 3H	5

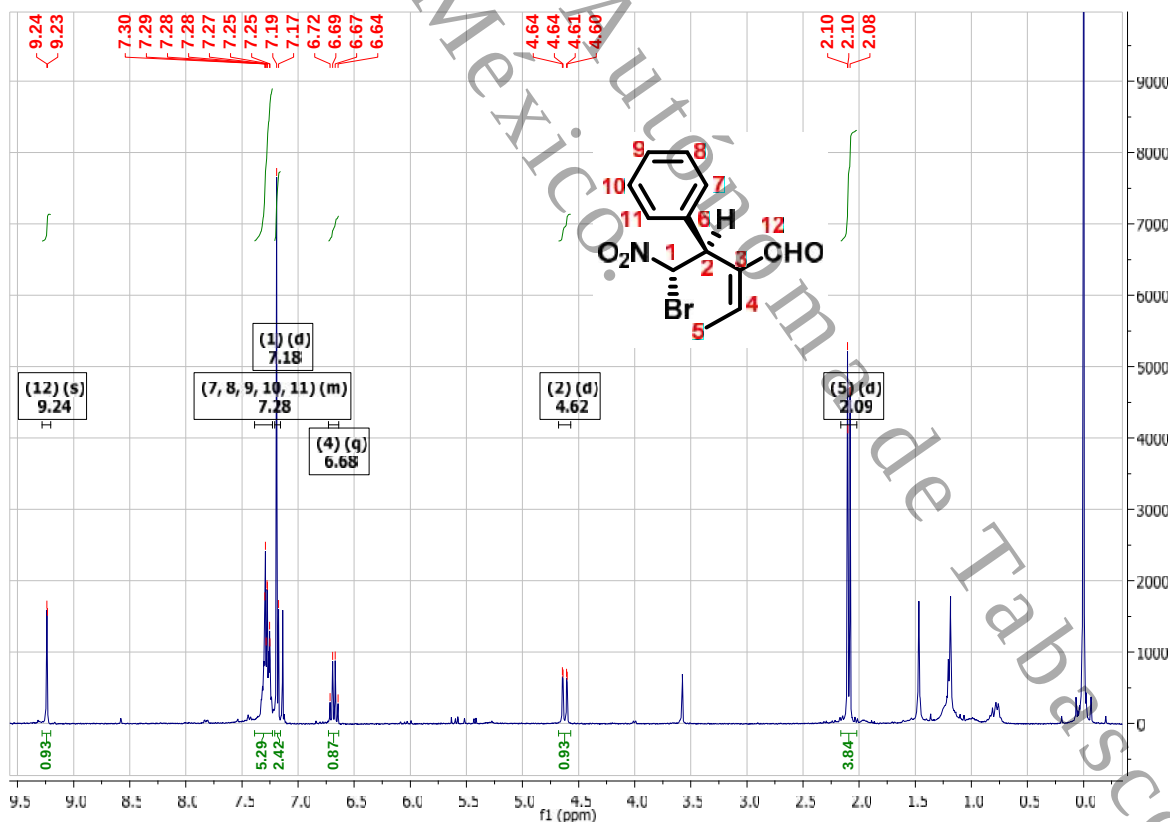


Figura 27 (E)-2-(2-bromo-2-nitro-1-fenilethyl)-2-butenal (**4-L**)



En 9.24 ppm, se observa una señal simple la cual integra para un hidrógeno y se asigna al H-12 que corresponde al aldehído, en 7.28 ppm se observa una señal múltiple que integra para cinco hidrógenos y es asignada a los hidrógenos aromáticos H-7, H-8, H-9, H-10 y H-11, en 7.18 ppm se observa una señal doble con una $J = 11.1$ Hz, que integra para un hidrógeno y es asignada a H-1, en 6.88 ppm se observa una señal cuádruple $J = 7.1$ Hz, que integra para un hidrógeno el cual se asigna para el H-4. En 4.62 ppm se observa una señal doble con una $J = 11.1$ Hz que integra para un hidrógeno y es asignada a H-2, finalmente en 2.09 ppm se observa una señal doble con una $J = 7.1$ Hz que integra para tres hidrógenos y es asignada a H-5.

El espectro de ^{13}C RMN para el aducto **4-L**, mostró las señales descritas en la [Tabla 42](#) en donde se muestran los valores de los desplazamientos químicos y la asignación de las respectivas señales, las cuales se observan en la [Figura 28](#).

Tabla 42 Asignación de las señales del espectro de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) del compuesto **4-L**

$\delta(\text{ppm})$	C no
193.5	12
154.2	4
140.3	6
134.7	3
128.2	7 y 11
127.8	8 y 10
127.2	9
78.3	1
49.3	2
14.1	5

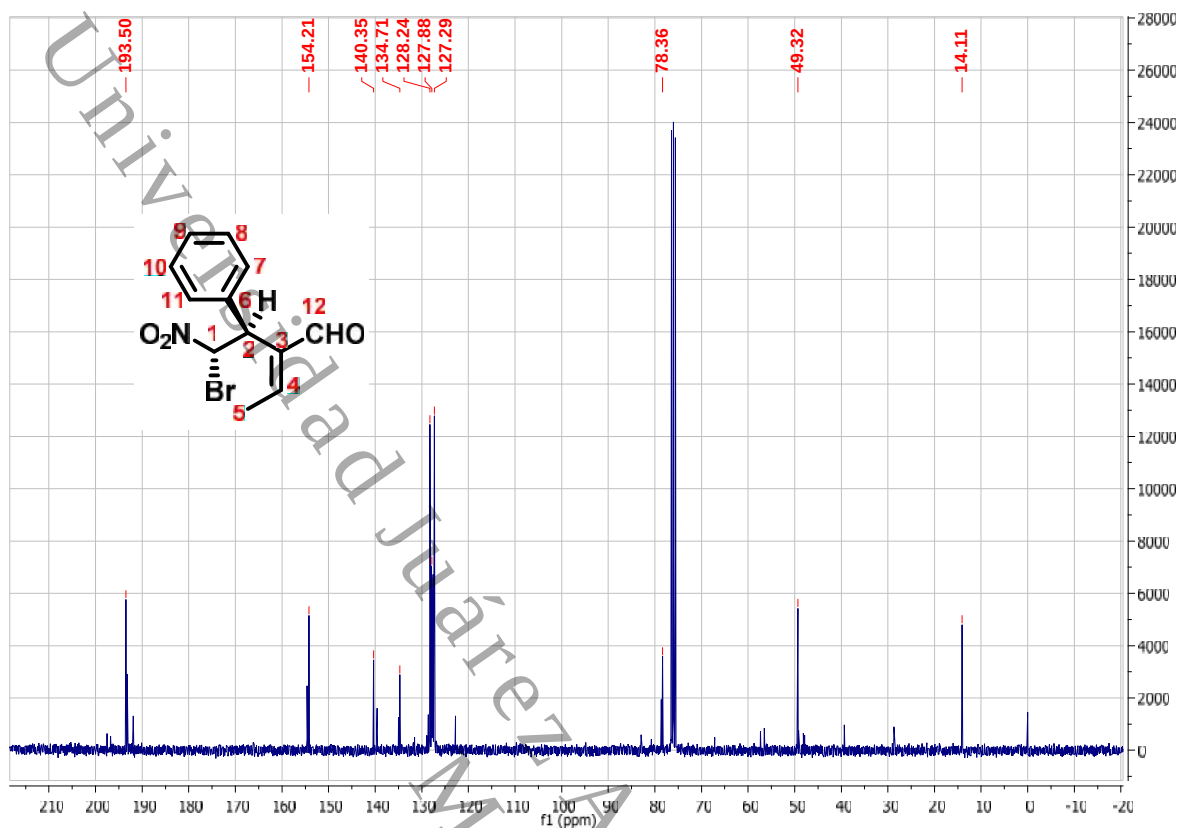


Figura 28 (E)-2-(2-bromo-2-nitro-1-feniletil)-2-butenal (4-L)

En 193.5 ppm se observa una señal la cual corresponde al carbonilo del aldehído y es asignada al carbono en la posición C-12, seguida de una señal en 154.2 ppm correspondiente al doble enlace asignado al carbono en la posición C-4, en 140.3 ppm se observa una señal asignada al carbono en la posición C-6, en 134.7 ppm se observa una señal correspondiente al carbono asignado en la posición C-3, en 128.2 se observa una señal correspondiente a los carbonos asignados a las posiciones C-7 y C-11, en 127.8 se observa una señal correspondiente a los carbonos asignados a las posiciones C-8 y C-10. En 127.2 se observa una señal correspondiente al carbono asignado a la posición C-9, en 78.3 se observa una señal correspondiente al carbono asignado a la posición C-1, en 49.3 ppm se observa la señal correspondiente asignado a la posición C-2, finalmente en 14.1 ppm se observa la señal correspondiente para el carbono con la posición C-5.



4.1 Conclusiones

Se desarrolló una nueva metodología organocatalítica asimétrica para la obtención de aductos de Rauhut-Currier. Los aductos se obtuvieron con aceptables a muy buenos rendimientos (66-86%) y de buenos a excelentes excesos tanto enantioméricos (81->99.9%), como diastereoisoméricos (81:19-100%).

Para la aplicación de esta metodología se recomienda el empleo de sustituyentes halogenados, así como; de sustratos con áreas ricas en electrones, los cuales proporcionan en el tiempo establecido buenos rendimientos y excesos enantioméricos. Sin embargo, el uso de compuestos electrodonadores, electroattractores, heterocíclicos, di sustituidos y alifáticos presentan en tiempos variados, bajos rendimientos, pero con buenos excesos enantioméricos.

Con esta nueva metodología se logró la activación funcional de la posición C-3 del 1-trimetilsiloxi-1,3-butadieno (**1**) haciendo uso de un organocatalizador bifuncional de escuaramida (**3**), mediante la cual se estableció el alcance de la reacción



BIBLIOGRAFÍA

1. Herradón, B., S. Knowles y la importancia de la síntesis orgánica *Journal of Feelsynapsis* **2012**, 5, 38-44.
2. Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S., Recent contributions from the Baylis– Hillman reaction to organic chemistry. *Chemical reviews* **2010**, 110 (9), 5447-5674.
3. Garcia Calvo-Flores, F., Parámetros para el análisis de las reacciones en Química Sostenible. *Anglés de la Real Sociedad Española de Química* **2009**, 105 (1), 42-49.
4. March, J., *Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure*. 4 ed.; John Wiley & Sons: 1992.
5. Monson, R., *Advanced organic synthesis: methods and techniques*. 2 ed.; Elsevier: 2012.
6. Francis, A. C.; Richard, J. S., *Advanced organic chemistry-Part B: reactions and synthesis*. 5 ed.; Springer Science+ Business Media, LLC: 2007.
7. Zhao, Q. Y.; Pei, C. K.; Guan, X. Y.; Shi, M., Enantioselective Intermolecular Rauhut–Currier Reaction of Electron-Deficient Allenes with Maleimides. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, 353 (11-12), 1973-1979.
8. Frias, M.; Mas-Ballesté, R.; Arias, S.; Alvarado, C.; Alemán, J., Asymmetric Synthesis of Rauhut–Currier type Products by a Regioselective Mukaiyama Reaction under Bifunctional Catalysis. *J. Am. Chem. Soc* **2017**, 139 (2), 672-679.
9. Wade, L. G.; Pedrero, Á. M.; García, C. B., *Química orgánica*. 7 ed.; Pearson Prentice Hall España: 2004.
10. Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tardella, P. A.; Vergari, M. C., Facile and Highly Stereoselective One-Pot Synthesis of Either (E)-or (Z)-Nitro Alkenes. *Organic letters* **2008**, 10 (7), 1449-1451.
11. Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Eshghi, A., Ambiphilic dual activation role of a task-specific ionic liquid: 2-hydroxyethylammonium formate as a recyclable promoter and medium for the green synthesis of β -nitrostyrenes. *The Journal of organic chemistry* **2010**, 75 (23), 8295-8298.
12. Yang, W.; Du, D.-M., Chiral squaramide-catalyzed highly diastereo- and enantioselective direct Michael addition of nitroalkanes to nitroalkenes. *Chemical Communications* **2011**, 47 (47), 12706-12708.
13. Ramachary, D. B.; Reddy, P. S.; Prasad, M. S., Neighboring ortho-Hydroxy Group Directed Catalytic Asymmetric Triple Domino Reactions of Acetaldehyde with (E)-2-(2-Nitrovinyl) phenols. *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, 2014 (15), 3076-3081.
14. Das, S. K.; Bhatt, N.; Mujahid, M.; Arvidsson, P. I.; Kruger, H. G.; Naicker, T.; Govender, T., Towards a stereoselective synthesis of α , α -disubstituted proline analogues. *Tetrahedron Letters* **2015**, 56 (37), 5172-5174.
15. Reznikov, A. N.; Sibiryakova, A. E.; Rybakov, V. B.; Klimochkin, Y. N., Asymmetric Michael additions of a β -oxophosphonate to nitroalkenes in the presence of chiral diamine complexes. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26 (18), 1050-1057.
16. Kumar, T. P., Pyrrolidine–oxymide catalyzed asymmetric Michael addition of α , α -disubstituted aldehydes to nitroolefins. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26 (17), 907-911.
17. Zhu, G.; Wang, B.; Bao, X.; Zhang, H.; Wei, Q.; Qu, J., Catalytic asymmetric construction of spiro [pyrrolidine-2, 3'-oxindole] scaffolds through chiral phosphoric acid-catalyzed 1, 3-dipolar cycloaddition involving 3-amino oxindoles. *Chemical Communications* **2015**, 51 (85), 15510-15513.



18. Carter, K.; Finnon, Y.; Daeid, N. N.; Robson, D.; Waddell, R., The effect of nitrostyrene on cell proliferation and macrophage immune responses. *Immunopharmacology and immunotoxicology* **2002**, 24 (2), 187-197.
19. Werner, J. M.; Eger, K.; Steinfelder, H. J., Comparison of the rapid pro-apoptotic effect of trans- β -nitrostyrenes with delayed apoptosis induced by the standard agent 5-fluorouracil in colon cancer cells. *Apoptosis* **2007**, 12 (1), 235-246.
20. Arruda-Barbosa, L.; Rodrigues, K. M. S.; Souza-Neto, F. d. C. V.; Duarte, G. P.; Borges, R. S.; Magalhães, P. J. C.; Lahlou, S., Vasorelaxant effects of 1-nitro-2-phenylethene in rat isolated aortic rings. *Vascular pharmacology* **2014**, 63 (2), 55-62.
21. Youn, S. W.; Kim, Y. H., Facile synthesis of 2-nitroalkanols mediated with LiAlH₄ as catalyst. *Synlett* **2000**, 2000 (06), 880-882.
22. Belot, S.; Massaro, A.; Tenti, A.; Mordini, A.; Alexakis, A., Enantioselective organocatalytic conjugate addition of aldehydes to nitrodienes. *Organic letters* **2008**, 10 (20), 4557-4560.
23. Chandrasekhar, S.; Shrinidhi, A., Useful Extensions of the Henry Reaction: Expeditious Routes to Nitroalkanes and Nitroalkenes in Aqueous Media. *Synthetic Communications* **2014**, 44 (20), 3008-3018.
24. Ganesh, M.; Namboothiri, I. N., Stereospecific approach to α , β -disubstituted nitroalkenes via coupling of α -bromonitroalkenes with boronic acids and terminal acetylenes. *Tetrahedron* **2007**, 63 (48), 11973-11983.
25. Xie, P.; Huang, Y., Domino Cyclization Initiated by Cross-Rauhut-Currier Reactions. *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, 2013 (28), 6213-6226.
26. Rauhut, M. M.; Helen, C., Preparation of dialkyl 2-methyleneglutarates. US Patent 3,074,999: 1963.
27. Young, D. M. (2011). *Explorations of Cascading Michael Additions*. University of Oregon. citado el 24/08/2016. disponible en : https://scholarsbank.uoregon.edu/xmlui/bitstream/handle/1794/12069/Young_Douglas_M_phd2011su.pdf;sequence=1
28. Ma, J.; Xie, P.; Hu, C.; Huang, Y.; Chen, R., Substrate-Controlled, Phosphine-Catalyzed Domino Reactions of Activated Conjugated Dienes: Highly Diastereoselective Synthesis of Bicyclic Skeletons. *Chemistry—A European Journal* **2011**, 17 (27), 7418-7422.
29. Cran, J. W.; Krafft, M. E., Regioselective Cyclizations Utilizing a Gold-Catalyzed [3, 3] Propargyl Ester Rearrangement. *Angewandte Chemie* **2012**, 124 (37), 9532-9536.
30. Shi, Z.; Yu, P.; Loh, T. P.; Zhong, G., Innenrücktitelbild: Catalytic Asymmetric [4+ 2] Annulation Initiated by an Aza-Rauhut-Currier Reaction: Facile Entry to Highly Functionalized Tetrahydropyridines (Angew. Chem. 31/2012). *Angewandte Chemie* **2012**, 124 (31), 7983-7983.
31. Vidal Castro, J. D. (2013). *Organocatalizadores bifuncionales basados en líquidos iónicos para síntesis de heterocíclon en reacciones compatibles con la química verde*. España. Universidad Politécnica de Valencia. citado el 24/08/2016, disponible en: <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/30012/TRABAJO%20FIN%20DE%20MASTER%20QUIMICA%20SOSTENIBLE%20%20JUAN%20D.%20VIDAL%20CASTRO.pdf?sequence=1>
32. Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A., Squaramides: bridging from molecular recognition to bifunctional organocatalysis. *Chemistry—A European Journal* **2011**, 17 (25), 6890-6899.
33. Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H., Chiral squaramide derivatives are excellent hydrogen bond donor catalysts. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130 (44), 14416-14417.



34. Qian, Y.; Ma, G.; Lv, A.; Zhu, H.-L.; Zhao, J.; Rawal, V. H., Squaramide-catalyzed enantioselective Friedel–Crafts reaction of indoles with imines. *Chemical Communications* **2010**, 46 (17), 3004-3006.
35. Konishi, H.; Lam, T. Y.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H., Enantioselective α -amination of 1, 3-dicarbonyl compounds using squaramide derivatives as hydrogen bonding catalysts. *Organic letters* **2010**, 12 (9), 2028-2031.
36. Xu, D. Q.; Wang, Y. F.; Zhang, W.; Luo, S. P.; Zhong, A. G.; Xia, A. B.; Xu, Z. Y., Chiral Squaramides as Highly Enantioselective Catalysts for Michael Addition Reactions of 4-Hydroxycoumarins and 4-Hydroxypyron to β , γ -Unsaturated α -Keto Esters. *Chemistry–A European Journal* **2010**, 16 (14), 4177-4180.
37. Zhu, Y.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H., Squaramide-Catalyzed Enantioselective Michael Addition of Diphenyl Phosphite to Nitroalkenes. *Angewandte Chemie* **2010**, 122 (1), 157-160.
38. Gigant, N.; Drège, E.; Retaillieu, P.; Joseph, D., Access to Highly Functionalized Sulfonated Cyclopentanes by Acid-Promoted Rauhut–Currier Reaction with Sulfinamides. *Chemistry–A European Journal* **2015**, 21 (44), 15544-15547.
39. Wang, X. F.; Peng, L.; An, J.; Li, C.; Yang, Q. Q.; Lu, L. Q.; Gu, F. L.; Xiao, W. J., Enantioselective Intramolecular Crossed Rauhut–Currier Reactions through Cooperative Nucleophilic Activation and Hydrogen-Bonding Catalysis: Scope and Mechanistic Insight. *Chemistry–A European Journal* **2011**, 17 (23), 6484-6491.
40. Seidel, F. O.; Gladysz, J. A., Catalysis of Intramolecular Morita–Baylis–Hillman and Rauhut–Currier Reactions by Fluorous Phosphines; Facile Recovery by Liquid/Solid Organic/Fluorous Biphasic Protocols Involving Precipitation, Teflon® Tape, and Gore-Rastex® Fiber. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2008**, 350 (14-15), 2443-2449.
41. Yao, W.; Wu, Y.; Wang, G.; Zhang, Y.; Ma, C., Tertiary Amine Mediated Tandem Cross-Rauhut–Currier/Acetalization Reactions: Access to Functionalized Spiro-3, 4-Dihydropyrans. *Angewandte Chemie* **2009**, 121 (51), 9893-9896.
42. Zhang, X. N.; Shi, M., A Highly Nucleophilic Multifunctional Chiral Phosphane-Catalyzed Asymmetric Intramolecular Rauhut–Currier Reaction. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 2012 (31), 6271-6279.
43. Osuna, S.; Dermenci, A.; Miller, S. J.; Houk, K., The Roles of Counterion and Water in a Stereoselective Cysteine-Catalyzed Rauhut–Currier Reaction: A Challenge for Computational Chemistry. *Chemistry–A European Journal* **2013**, 19 (42), 14245-14253.
44. Su, X.; Zhou, W.; Li, Y.; Zhang, J., Design, Synthesis, and Application of a Chiral Sulfinamide Phosphine Catalyst for the Enantioselective Intramolecular Rauhut–Currier Reaction. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, 54 (23), 6874-6877.
45. Zhou, W.; Su, X.; Tao, M.; Zhu, C.; Zhao, Q.; Zhang, J., Chiral Sulfinamide-Bisphosphine Catalysts: Design, Synthesis, and Application in Highly Enantioselective Intermolecular Cross-Rauhut–Currier Reactions. *Angewandte Chemie* **2015**, 127 (49), 15066-15070.
46. Dong, X.; Liang, L.; Li, E.; Huang, Y., Highly Enantioselective Intermolecular Cross Rauhut–Currier Reaction Catalyzed by a Multifunctional Lewis Base Catalyst. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, 54 (5), 1621-1624.
47. Benayad, S.; Beniddir, M. A.; Evanno, L.; Poupon, E., Biomimetic Assembly of Leucoridine A. *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, 2015 (9), 1894-1898.
48. Basavaiah, D.; Reddy, G. C., Intramolecular Baylis–Hillman reaction: synthesis of heterocyclic molecules. *ARKIVOC* **2016**, 2, 172-205.



49. Kim, H. J.; Ruszczycky, M. W.; Choi, S.-h.; Liu, Y.-n.; Liu, H.-w., Enzyme-catalysed; [4+ 2]; cycloaddition is a key step in the biosynthesis of spinosyn A. *Nature* **2011**, 473 (7345), 109-112.
50. Takizawa, S.; Nguyen, T. M. N.; Grossmann, A.; Enders, D.; Sasai, H., Enantioselective Synthesis of α -Alkylidene- γ -Butyrolactones: Intramolecular Rauhut–Currier Reaction Promoted by Acid/Base Organocatalysts. *Angewandte Chemie* **2012**, 124 (22), 5519-5522.
51. Hu, F. L.; Wei, Y.; Shi, M., Phosphine-Catalyzed Asymmetric Formal [4+ 2] Tandem Cyclization of Activated Dienes with Isatylidenemalononitriles: Enantioselective Synthesis of Multistereogenic Spirocyclic Oxindoles. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2014**, 356 (4), 736-742.
52. Takizawa, S.; Kishi, K.; Yoshida, Y.; Mader, S.; Arteaga, F. A.; Lee, S.; Hoshino, M.; Rueping, M.; Fujita, M.; Sasai, H., Phosphine-Catalyzed β , γ -Umpolung Domino Reaction of Allenic Esters: Facile Synthesis of Tetrahydrobenzofuranones Bearing a Chiral Tetrasubstituted Stereogenic Carbon Center. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, 54 (51), 15511-15515.
53. Zhang, Y. Y.; Gurubrahmam, R.; Chen, K., Rauhut–Currier-Initiated Organocascade Reaction: Synthesis of Substituted Dispirocyclohexanes through a [2+ 2+ 2] Strategy Between 2-Arylideneindan-1, 3-diones and Activated Alkenes. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2015**, 357 (11), 2457-2463.
54. Mane, V.; Kumar, T.; Pradhan, S.; Katiyar, S.; Namboothiri, I. N., One-pot regioselective synthesis of functionalized and fused furans from Morita–Baylis–Hillman and Rauhut–Currier adducts of nitroalkenes. *RSC Advances* **2015**, 5 (86), 69990-69999.
55. Frias Rodríguez, M.; Mas-Ballesté, R.; Arias, S.; Alvarado, C.; Alemán, J., Asymmetric Synthesis of Rauhut–Currier type Products by a Regioselective Mukaiyama Reaction under Bifunctional Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2016**.

ANEXOS

HPLC-SFC

(E)-2-(2-nitro feniletil)-2-butenal (4-A)

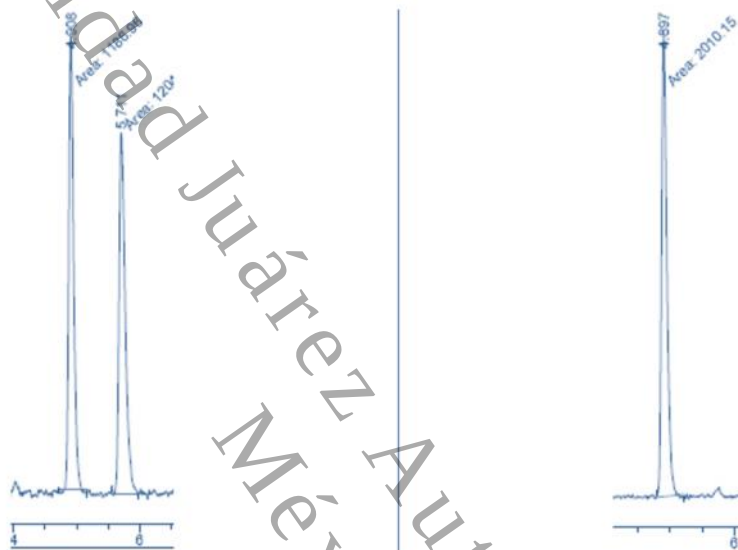


Figura 29 HPLC del producto 4-A racémico y ópticamente puro

(E)-2-(1-(4-Metoxifenil)-2-Nitroetil)-2-Butenal (4-B)

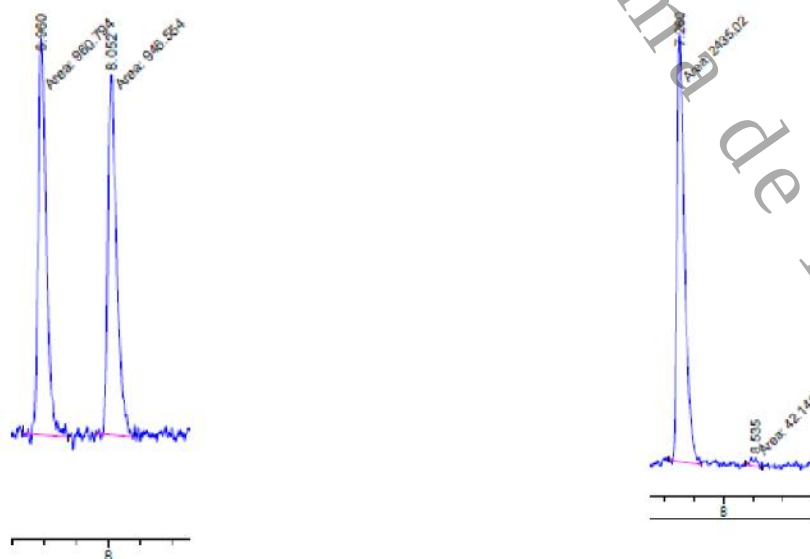


Figura 30 HPLC del producto 4-B racémico y ópticamente puro

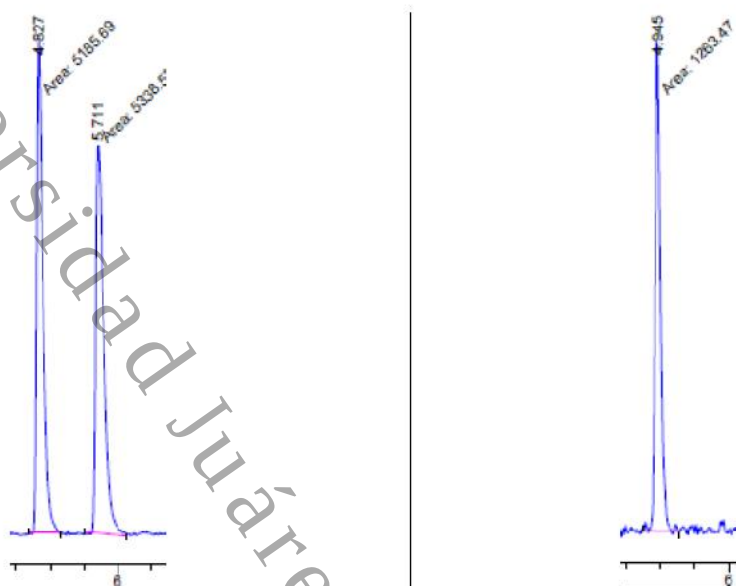
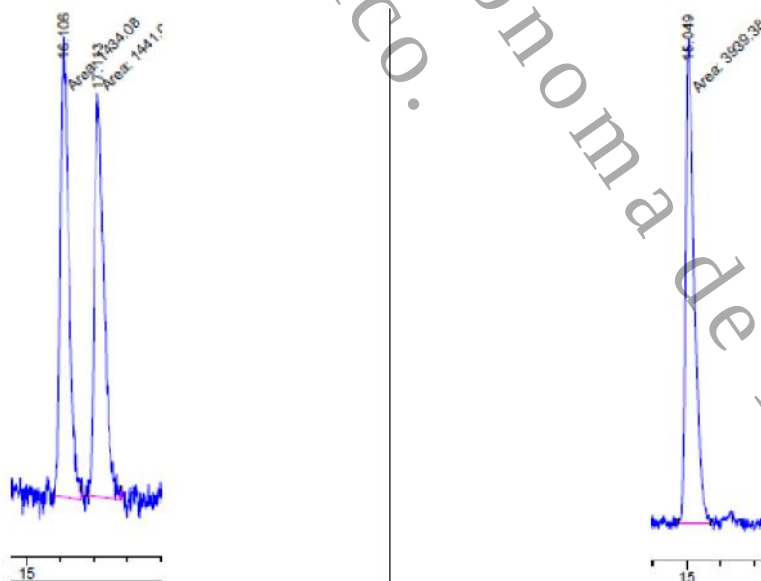
(E)-2-(2-nitro-1-(p-tolil)etil)-2-butenal (4-C)

Figura 31 HPLC del producto **4-C** racémico y ópticamente puro

(E)-4-(3-Formil-1-Nitropent-3-en-2-il) Benzonitrilo (4-D)

8

Figura 32 HPLC del producto **4-D** racémico y ópticamente puro

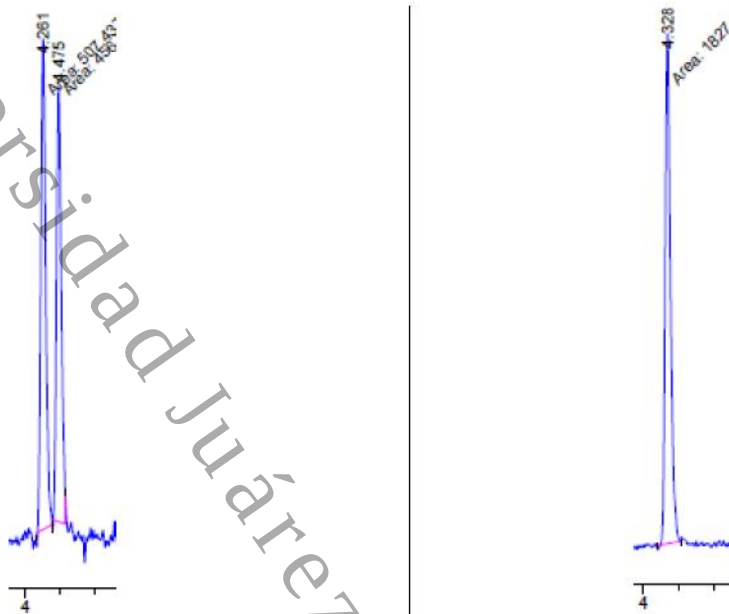
(E)-2-(1-(4-Fluoro Fenil)-2-Nitroetil)-2-Butenal (4-E)

Figura 33 HPLC del producto 4-E racémico y ópticamente puro

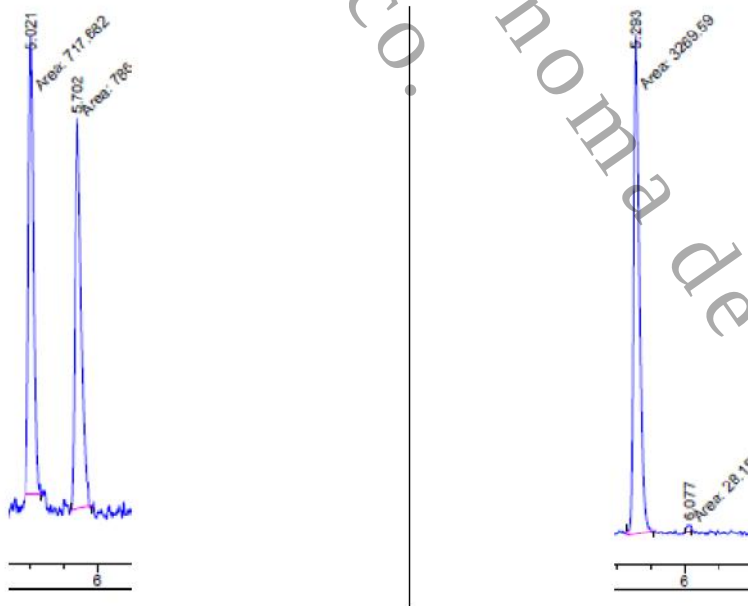
(E)-2-(1-(2-Cloro Fenil)-2-Nitroetil)-2-Butenal (4-F)

Figura 34 HPLC del producto 4-F racémico y ópticamente puro

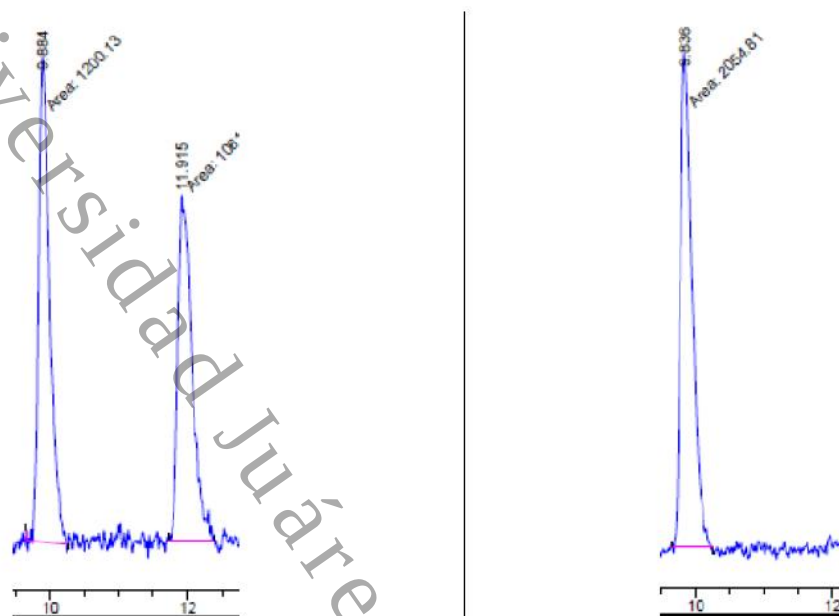
(E)-2-(1-(4-Bromo Fenil)-2-Nitroetil)-2-Butenal (4-G)

Figura 35 HPLC del producto 4-G racémico y ópticamente puro

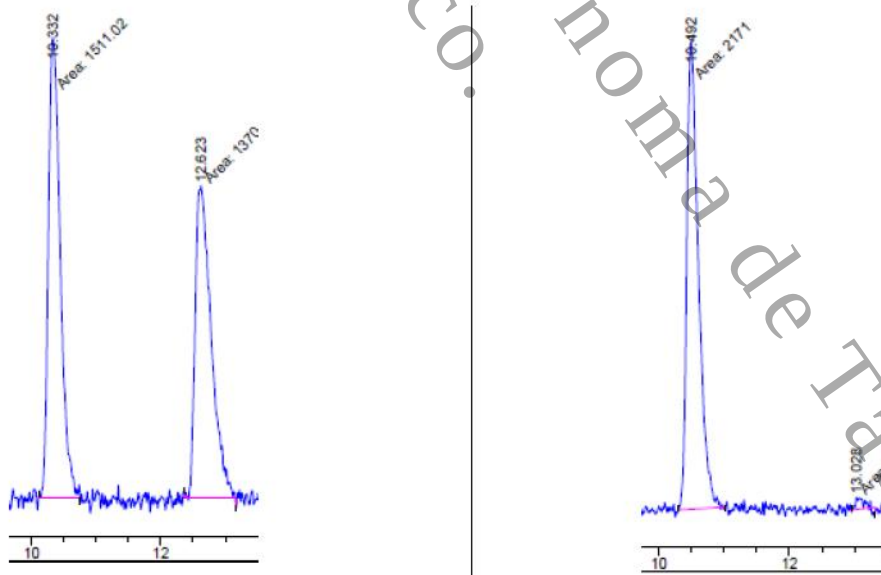
(E)-2-(1-(3,4-di-Cloro Fenil)-2-Nitroetil)-2-Butenal (4-H)

Figura 36 HPLC del producto 4-H racémico y ópticamente puro

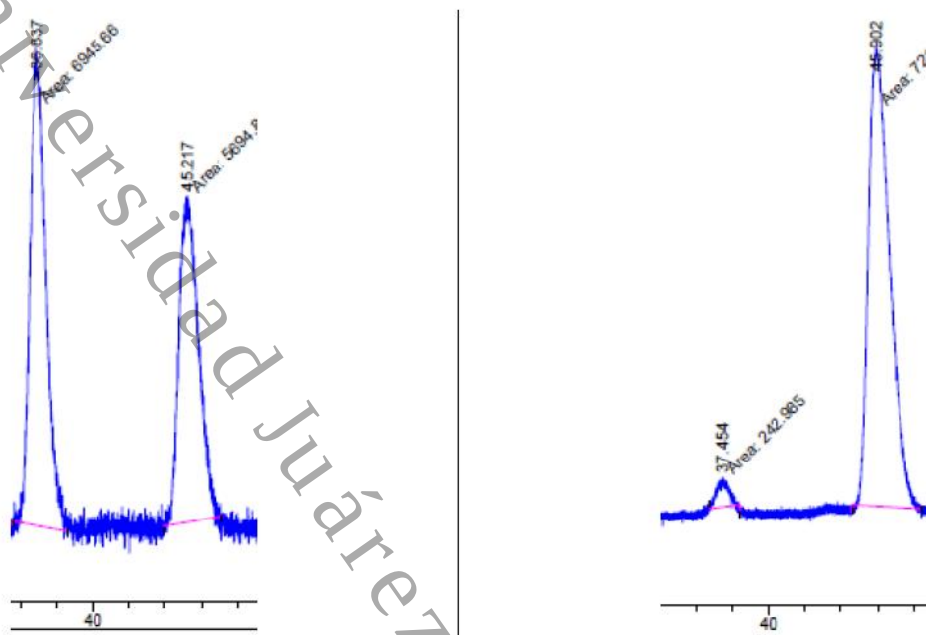
(E)-2-(1-(3-Furanil)-2-Nitroetil)-2-Butenal (4-I)

Figura 37 HPLC del producto 4-I racémico y ópticamente puro

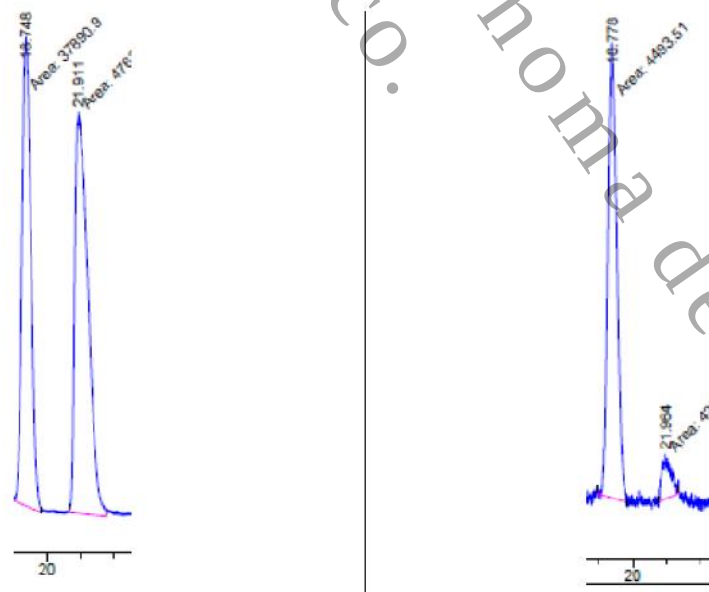
(E)-2-Etilideno-3-(Nitrometil) Heptanal (4-J)

Figura 38 HPLC del producto 4-J racémico y ópticamente puro

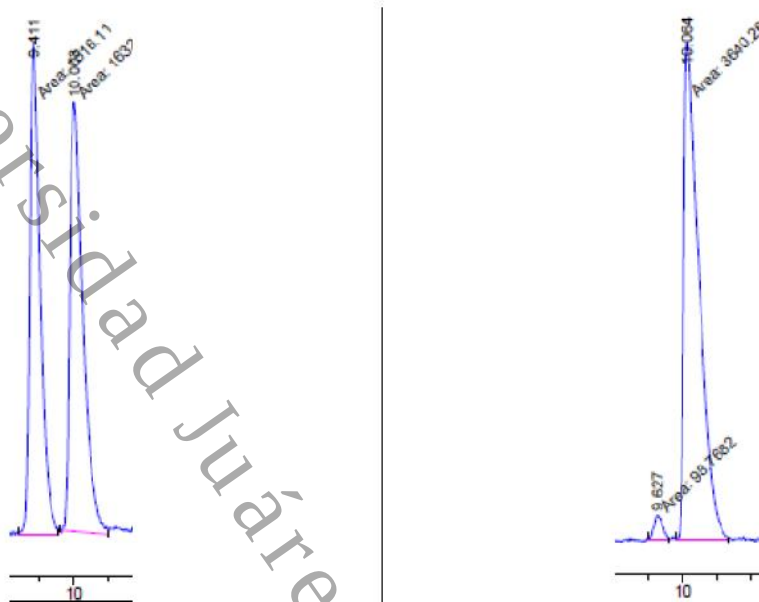
(2E, 4E)-2-Etilideno-3-(Nitrometil)-5-Fenil-4-pentenal (4-K)

Figura 39 HPLC del producto 4-K racémico y ópticamente puro

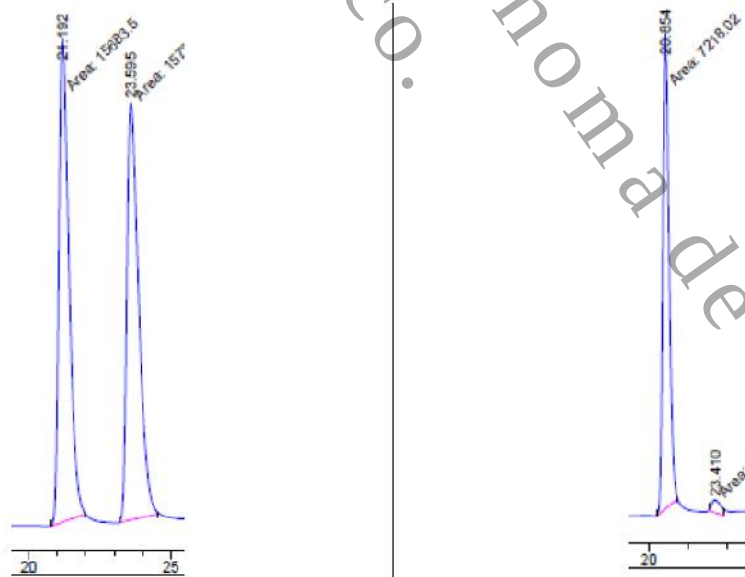
(E)-2-(2-Bromo-2-Nitro-1-Feniletíl)-2-Butenal (4-L)

Figura 40 HPLC del producto 4-L racémico y ópticamente puro

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

Second monoclinic form of (*E*)-3-(4-fluorophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one

Saira N. Arias-Ruiz,^a Nancy Romero,^a Carlos E. Lobato-García,^a Abraham Gómez-Rivera^a and Angel Mendoza^{b*}

^aDivisión Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, AP 24, 86690 Cunduacán, Tab., Mexico, and ^bCentro de Química, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 72570 Puebla, Pue., Mexico

Correspondence e-mail: angel.mendoza@correo.buap.mx

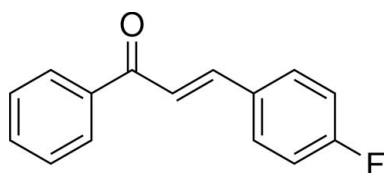
Received 11 September 2013; accepted 12 October 2013

Key indicators: single-crystal X-ray study; $T = 293$ K; mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.002$ Å; R factor = 0.045; wR factor = 0.131; data-to-parameter ratio = 14.7.

The unit-cell dimensions and space group of the second monoclinic polymorph of the title compound, $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FO}$, differ from those of the previously reported form [Jing (2009). *Acta Cryst. E* **65**, o2515]. The title compound shows an *E* conformation of the $\text{C}=\text{C}$ bond with the 4-fluorophenyl group opposite to the benzoyl group. The torsion angle of between the planes of the 4-fluorophenyl and benzoyl groups is $10.53(6)^\circ$. In the crystal, weak $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ and $\text{C}-\text{H}\cdots\text{F}$ interactions form a cross-linked packing motif, building sheets parallel to (102) .

Related literature

For the first monoclinic polymorph of the title compound, see: Jing (2009). For related crystal structures, see: Li *et al.* (1992); Li & Su (1994); For biological properties reports of chalcones, see: Foresti *et al.* (2005); Nowakowska (2007); Kouskoura *et al.* (2008); Zhang *et al.* (2010); Doan & Tran (2011). For solvent-free synthesis of chalcones, see: Srivastava (2008); Krishnakumar & Swaminathan (2011); Thirunarayanan *et al.* (2012). For applications of chalcones in organic synthesis, see: Prakash *et al.* (2009); Bandgar *et al.* (2009).



Experimental

Crystal data

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FO}$ Monoclinic, $P2_1/c$
 $M_r = 226.24$ $a = 8.6925(4)$ Å

$b = 5.9266(2)$ Å
 $c = 22.6456(9)$ Å
 $\beta = 95.423(4)^\circ$
 $V = 1161.41(8)$ Å³
 $Z = 4$

Mo $K\alpha$ radiation
 $\mu = 0.09$ mm⁻¹
 $T = 293$ K
 $0.59 \times 0.15 \times 0.07$ mm

Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur (Atlas, Gemini) diffractometer
 Absorption correction: analytical (*CrysAlis PRO*; Oxford Diffraction, 2009)
 $T_{\min} = 0.993$, $T_{\max} = 0.999$
 22101 measured reflections
 2276 independent reflections
 1471 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 $R_{\text{int}} = 0.044$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.045$
 $wR(F^2) = 0.131$
 $S = 1.01$
 2276 reflections
 155 parameters
 H-atom parameters constrained
 $\Delta\rho_{\max} = 0.11$ e Å⁻³
 $\Delta\rho_{\min} = -0.11$ e Å⁻³

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
$\text{C5}-\text{H5}\cdots\text{O1}^{\text{i}}$	0.93	2.49	3.244 (2)	138
$\text{C13}-\text{H13}\cdots\text{F1}^{\text{ii}}$	0.93	2.68	3.465 (2)	142

Symmetry codes: (i) $-x + 1, -y, -z$; (ii) $x + 1, -y + \frac{3}{2}, z + \frac{1}{2}$.

Data collection: *CrysAlis PRO* (Oxford Diffraction, 2009); cell refinement: *CrysAlis PRO*; data reduction: *CrysAlis PRO*; program(s) used to solve structure: *SHELXS2013* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL2013* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 2012); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 2012).

The authors wish to acknowledge CONACyT-Gobierno del Estado Tabasco and the Universidad Juárez Autónoma de Tabasco for financial support via projects TAB-2009-C18-122141 and UJAT-2011-C07-22, respectively.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: BH2484).

References

- Bandgar, B. P., Gawande, S. S., Bodade, R. G., Gawande, N. M. & Khobragade, C. N. (2009). *Bioorg. Med. Chem.* **17**, 8168–8173.
- Doan, T. N. & Tran, D. T. (2011). *Pharmacol. Pharmacy*, **2**, 282–288.
- Farrugia, L. J. (2012). *J. Appl. Cryst.* **45**, 849–854.
- Foresti, R., Hoque, M., Monti, D., Green, C. J. & Motterlini, R. J. (2005). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **312**, 686–693.
- Jing, L.-H. (2009). *Acta Cryst. E* **65**, o2515.
- Kouskoura, M., Hadjipavlou-Litina, D. & Giakoumakou, M. (2008). *Med. Chem.* **4**, 586–596.
- Krishnakumar, B. & Swaminathan, M. (2011). *J. Mol. Catal. A Chem.* **350**, 16–25.
- Li, Z., Pa, F. & Su, G. (1992). *Acta Cryst. C* **48**, 712–714.
- Li, Z. & Su, G. (1994). *Acta Cryst. C* **50**, 126–127.
- Nowakowska, Z. (2007). *Eur. J. Med. Chem.* **42**, 125–137.
- Oxford Diffraction (2009). *CrysAlis PRO*. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, England.
- Prakash, O., Kumar, R. & Sehrawat, R. (2009). *Eur. J. Med. Chem.* **44**, 1763–1767.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst. A* **64**, 112–122.
- Srivastava, Y. K. (2008). *Rasayan J. Chem.* **1**, 884–886.

Thirunarayanan, G., Mayavel, P. & Thirumurthy, K. (2012). *Spectrochim. Acta Part A*, **91**, 18–22.

Zhang, X.-W., Zhao, D.-H., Quan, Y.-C., Sun, L.-P., Yin, X.-M. & Guan, L.-P. (2010). *Med. Chem. Res.* **19**, 403–412.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

supporting information

Acta Cryst. (2013). E69, o1694–o1695 [doi:10.1107/S1600536813028079]

Second monoclinic form of (*E*)-3-(4-fluorophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one

Saira N. Arias-Ruiz, Nancy Romero, Carlos E. Lobato-García, Abraham Gómez-Rivera and Angel Mendoza

S1. Comment

Chalcones, like the title compound, are highly interesting materials due to their antioxidant, antibacterial, antifungal, antitumor and anti-inflammatory properties (Zhang *et al.*, 2010; Kouskoura *et al.*, 2008; Nowakowska, 2007; Foresti *et al.*, 2005 and Doan & Tran, 2011). The title compound was obtained by a green Claisen-Schmidt condensation of 4-fluorobenzaldehyde with acetophenone. This reaction was carried out by a free solvent and microwave assisted method, with *p*-toluenesulfonic acid as catalyst (Thirunarayanan *et al.*, 2012; Krishnakumar & Swaminathan, 2011; Srivastava, 2008). Also, chalcones are valuable intermediates in organic synthesis because of the α,β -unsaturated carbonyl system, which is considered as a key building block (Prakash *et al.*, 2009; Bandgar *et al.*, 2009).

The crystal structure of the title compound, $C_{15}H_{11}FO$, has been reported previously at 93 K (Jing, 2009). However, here we report the structure of a second monoclinic polymorph, which was elucidated at 293 (2) K. The new polymorph crystallizes in space group $P2_1/c$, which is different from the previous space group, Cc . The cell parameters of the current monoclinic polymorph vary significantly from the earlier form [$a = 24.926$ (9), $b = 5.6940$ (19), $c = 7.749$ (3) Å and $\beta = 94.747$ (5)°]. Furthermore, two more halo-chalcones were reported previously: 4-bromochalcone [Li *et al.*, 1992; unit-cell parameters: $a = 29.027$ (7), $b = 7.26$ (2), $c = 5.917$ (3) Å and $\beta = 101.38$ (3)°] and 4-chlorochalcone [Li & Su, 1994; unit-cell parameters: $a = 8.211$ (2), $b = 5.869$ (2), $c = 25.291$ (5) Å and $\beta = 99.18$ °]. Both compounds show similar cell parameters to current polymorphs of the F-chalcone, however the space group is $P2_1/c$ for the Cl derivative and Cc for the Br-chalcone, both characterized at room temperature.

The title compound shows a configuration *E* on the $C=C$ bond with *p*-fluorophenyl group opposite to the 1-phenylketone. Torsion angle of *p*-fluorophenyl to 1-phenylketone group is 10.53 (6)°. The crystal packing presents two intermolecular interactions of the type hydrogen bond (Table 1), $C5-H5\cdots O1$ and $C13-H13\cdots F1$ with the symmetry codes (i) $-x + 1, -y, -z$ and (ii) $x + 1, -y + 3/2, z + 1/2$, respectively. These interactions form a cross-linked crystal packing, building sheets parallel to the $(\bar{1}02)$ plane.

S2. Experimental

To a mixture of acetophenone (1.15 mmol) and 4-fluorobenzaldehyde (1.15 mmol) in dry media, 0.1 g of *p*-TsOH was added and the mixture was irradiated in a microwave oven at 480 W for 10 min. Completion of the reaction was tested by thin layer chromatography (TLC), and the crude product was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane), to afford a yellow solid, (*E*)-3-(4-fluorophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one, in 85.4% yield, m. p. 79 °C. The pure product was recrystallized from hexane. The microwave oven VICH: MW-600 (600 W) MOD: MICV/Vichy/F-814 was used; all the chemicals were purchased from Sigma-Aldrich and were used without further preparation. Spectroscopic analysis: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (neat KBr) = 3438, 1661, 1604, 1588, 1509, 1217, 1016, 829, 772. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (p.p.m.) = 7.09 (tt, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 6.4, 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (dt, $J = 1.2, 6.4$ Hz, 1H),

7.61 (ddt, $J=2.0, 5.2, 8.4$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=16$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J=1.2, 8.4$ Hz, 2H). ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (p.p.m.) = 115.91, 116.13, 121.58, 128.38 (2 C), 128.56 (2 C), 130.22, 130.31, 132.77, 137.98, 143.38, 162.69, 165.19, 190.15.

S3. Refinement

H atoms linked to C atoms were placed in idealized positions and refined as riding on their parent atoms, with C—H = 0.93 Å and with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{carrier C})$.

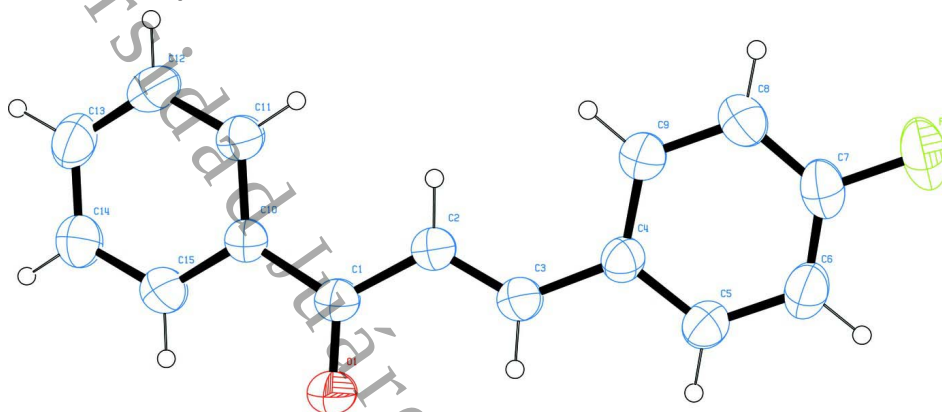


Figure 1

The molecular structure of title compound, with 30% probability displacement ellipsoids for non-H atoms.

(E)-3-(4-Fluorophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one

Crystal data

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FO}$

$M_r = 226.24$

Monoclinic, $P2_1/c$

Hall symbol: -P 2ybc

$a = 8.6925$ (4) Å

$b = 5.9266$ (2) Å

$c = 22.6456$ (9) Å

$\beta = 95.423$ (4)°

$V = 1161.41$ (8) Å³

$Z = 4$

$F(000) = 472$

$D_x = 1.294$ Mg m⁻³

Melting point: 352 K

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073$ Å

Cell parameters from 4193 reflections

$\theta = 3.6\text{--}23.2^\circ$

$\mu = 0.09$ mm⁻¹

$T = 293$ K

Prism, colourless

$0.59 \times 0.15 \times 0.07$ mm

Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur (Atlas, Gemini) diffractometer

Graphite monochromator

Detector resolution: 10.5564 pixels mm⁻¹

ω scans

Absorption correction: analytical

(*CrysAlis PRO*; Oxford Diffraction, 2009)

$T_{\text{min}} = 0.993$, $T_{\text{max}} = 0.999$

22101 measured reflections

2276 independent reflections

1471 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.044$

$\theta_{\text{max}} = 26.1^\circ$, $\theta_{\text{min}} = 2.8^\circ$

$h = -10 \rightarrow 10$

$k = -7 \rightarrow 7$

$l = -27 \rightarrow 27$

supporting information

Refinement

Refinement on F^2

Least-squares matrix: full

 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.045$ $wR(F^2) = 0.131$ $S = 1.01$

2276 reflections

155 parameters

0 restraints

0 constraints

Primary atom site location: structure-invariant
direct methodsSecondary atom site location: difference Fourier
mapHydrogen site location: inferred from
neighbouring sites

H-atom parameters constrained

 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0624P)^2 + 0.1205P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ $(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$ $\Delta\rho_{\max} = 0.11 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ $\Delta\rho_{\min} = -0.11 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ Extinction correction: *SHELXL2013*

Extinction coefficient: 0.0047 (18)

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2$)

	x	y	z	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
C2	0.48635 (19)	0.3169 (3)	0.11626 (7)	0.0677 (5)
H2	0.4743	0.4587	0.1328	0.081*
C4	0.31624 (17)	0.4186 (3)	0.02499 (7)	0.0603 (4)
O1	0.58960 (17)	-0.0451 (2)	0.13196 (6)	0.0977 (5)
C3	0.41537 (18)	0.2726 (3)	0.06357 (7)	0.0657 (4)
H3	0.4308	0.1283	0.0491	0.079*
C1	0.58376 (19)	0.1497 (3)	0.14973 (7)	0.0680 (5)
F1	0.02919 (14)	0.8135 (2)	-0.08612 (6)	0.1173 (5)
C10	0.67648 (18)	0.2155 (3)	0.20579 (7)	0.0620 (4)
C8	0.1728 (2)	0.7614 (3)	0.00570 (9)	0.0815 (5)
H8	0.1411	0.9022	0.018	0.098*
C5	0.2652 (2)	0.3477 (3)	-0.03154 (7)	0.0733 (5)
H5	0.2962	0.2074	-0.0445	0.088*
C9	0.2692 (2)	0.6298 (3)	0.04281 (8)	0.0735 (5)
H9	0.3034	0.6827	0.0804	0.088*
C7	0.1246 (2)	0.6831 (3)	-0.04919 (9)	0.0791 (5)
C6	0.1692 (2)	0.4803 (3)	-0.06940 (8)	0.0818 (6)
H6	0.1363	0.4317	-0.1076	0.098*
C15	0.7800 (2)	0.0620 (3)	0.23197 (9)	0.0910 (6)
H15	0.7907	-0.0775	0.214	0.109*
C11	0.6644 (2)	0.4203 (3)	0.23317 (8)	0.0818 (5)
H11	0.5962	0.5282	0.2162	0.098*
C13	0.8525 (2)	0.3131 (4)	0.31101 (8)	0.0909 (6)
H13	0.9105	0.3453	0.3466	0.109*
C12	0.7521 (3)	0.4682 (4)	0.28558 (9)	0.0928 (6)
H12	0.7425	0.6077	0.3037	0.111*
C14	0.8678 (3)	0.1097 (4)	0.28394 (10)	0.1066 (8)
H14	0.9376	0.0036	0.3007	0.128*

Atomic displacement parameters ($\text{\AA}^2$)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C2	0.0750 (11)	0.0601 (10)	0.0658 (10)	0.0067 (8)	-0.0043 (8)	-0.0066 (8)

supporting information

C4	0.0562 (9)	0.0621 (9)	0.0614 (9)	−0.0056 (8)	−0.0005 (7)	−0.0005 (8)
O1	0.1263 (12)	0.0693 (8)	0.0905 (9)	0.0259 (7)	−0.0263 (8)	−0.0201 (7)
C3	0.0668 (10)	0.0602 (9)	0.0688 (10)	0.0014 (8)	−0.0003 (8)	−0.0053 (8)
C1	0.0740 (11)	0.0621 (10)	0.0665 (10)	0.0091 (8)	−0.0008 (8)	−0.0073 (8)
F1	0.1054 (9)	0.1264 (10)	0.1130 (9)	0.0174 (7)	−0.0265 (7)	0.0378 (8)
C10	0.0658 (10)	0.0610 (9)	0.0587 (9)	0.0044 (8)	0.0028 (7)	−0.0012 (7)
C8	0.0795 (12)	0.0741 (12)	0.0888 (13)	0.0132 (10)	−0.0026 (10)	0.0048 (10)
C5	0.0779 (11)	0.0716 (11)	0.0683 (11)	−0.0064 (9)	−0.0043 (9)	−0.0043 (9)
C9	0.0758 (11)	0.0729 (11)	0.0699 (11)	0.0071 (9)	−0.0032 (9)	−0.0054 (9)
C7	0.0642 (11)	0.0878 (13)	0.0824 (13)	−0.0012 (10)	−0.0073 (9)	0.0216 (11)
C6	0.0807 (12)	0.0935 (14)	0.0675 (11)	−0.0128 (11)	−0.0132 (9)	0.0056 (10)
C15	0.1073 (15)	0.0710 (11)	0.0887 (13)	0.0170 (11)	−0.0233 (11)	−0.0078 (10)
C11	0.0900 (13)	0.0775 (12)	0.0751 (11)	0.0183 (10)	−0.0077 (10)	−0.0150 (9)
C13	0.1022 (15)	0.1003 (15)	0.0659 (11)	−0.0081 (13)	−0.0140 (10)	−0.0003 (11)
C12	0.1098 (16)	0.0867 (13)	0.0791 (13)	0.0040 (12)	−0.0051 (12)	−0.0251 (11)
C14	0.1241 (18)	0.0903 (14)	0.0954 (15)	0.0148 (13)	−0.0433 (13)	−0.0021 (12)

Geometric parameters (Å, °)

C2—C3	1.317 (2)	C5—C6	1.383 (2)
C2—C1	1.467 (2)	C5—H5	0.93
C2—H2	0.93	C9—H9	0.93
C4—C5	1.380 (2)	C7—C6	1.356 (3)
C4—C9	1.388 (2)	C6—H6	0.93
C4—C3	1.453 (2)	C15—C14	1.370 (3)
O1—C1	1.2255 (19)	C15—H15	0.93
C3—H3	0.93	C11—C12	1.378 (2)
C1—C10	1.490 (2)	C11—H11	0.93
F1—C7	1.3615 (19)	C13—C12	1.358 (3)
C10—C11	1.372 (2)	C13—C14	1.365 (3)
C10—C15	1.374 (2)	C13—H13	0.93
C8—C7	1.356 (3)	C12—H12	0.93
C8—C9	1.372 (2)	C14—H14	0.93
C8—H8	0.93		
C3—C2—C1	122.11 (15)	C4—C9—H9	119.5
C3—C2—H2	118.9	C8—C7—C6	122.65 (17)
C1—C2—H2	118.9	C8—C7—F1	119.12 (19)
C5—C4—C9	117.80 (15)	C6—C7—F1	118.23 (18)
C5—C4—C3	119.76 (15)	C7—C6—C5	118.00 (17)
C9—C4—C3	122.44 (15)	C7—C6—H6	121
C2—C3—C4	128.77 (15)	C5—C6—H6	121
C2—C3—H3	115.6	C14—C15—C10	121.52 (18)
C4—C3—H3	115.6	C14—C15—H15	119.2
O1—C1—C2	120.43 (15)	C10—C15—H15	119.2
O1—C1—C10	119.37 (15)	C10—C11—C12	120.78 (17)
C2—C1—C10	120.20 (14)	C10—C11—H11	119.6
C11—C10—C15	117.77 (16)	C12—C11—H11	119.6

supporting information

C11—C10—C1	123.94 (15)	C12—C13—C14	119.57 (18)
C15—C10—C1	118.29 (15)	C12—C13—H13	120.2
C7—C8—C9	118.99 (18)	C14—C13—H13	120.2
C7—C8—H8	120.5	C13—C12—C11	120.46 (18)
C9—C8—H8	120.5	C13—C12—H12	119.8
C4—C5—C6	121.60 (17)	C11—C12—H12	119.8
C4—C5—H5	119.2	C13—C14—C15	119.88 (19)
C6—C5—H5	119.2	C13—C14—H14	120.1
C8—C9—C4	120.94 (17)	C15—C14—H14	120.1
C8—C9—H9	119.5		
C1—C2—C3—C4	−179.76 (16)	C9—C8—C7—C6	−0.8 (3)
C5—C4—C3—C2	173.35 (17)	C9—C8—C7—F1	−179.91 (16)
C9—C4—C3—C2	−6.9 (3)	C8—C7—C6—C5	1.4 (3)
C3—C2—C1—O1	−7.3 (3)	F1—C7—C6—C5	−179.52 (16)
C3—C2—C1—C10	172.77 (16)	C4—C5—C6—C7	−0.7 (3)
O1—C1—C10—C11	−171.95 (19)	C11—C10—C15—C14	0.5 (3)
C2—C1—C10—C11	8.0 (3)	C1—C10—C15—C14	−179.2 (2)
O1—C1—C10—C15	7.7 (3)	C15—C10—C11—C12	−0.8 (3)
C2—C1—C10—C15	−172.33 (18)	C1—C10—C11—C12	178.88 (17)
C9—C4—C5—C6	−0.6 (2)	C14—C13—C12—C11	0.8 (3)
C3—C4—C5—C6	179.19 (16)	C10—C11—C12—C13	0.1 (3)
C7—C8—C9—C4	−0.5 (3)	C12—C13—C14—C15	−1.1 (4)
C5—C4—C9—C8	1.2 (3)	C10—C15—C14—C13	0.4 (4)
C3—C4—C9—C8	−178.60 (16)		

Hydrogen-bond geometry (Å, °)

<i>D</i> —H $\cdots$ <i>A</i>	<i>D</i> —H	H $\cdots$ <i>A</i>	<i>D</i> $\cdots$ <i>A</i>	<i>D</i> —H $\cdots$ <i>A</i>
C5—H5 $\cdots$ O1 ⁱ	0.93	2.49	3.244 (2)	138
C13—H13 $\cdots$ F1 ⁱⁱ	0.93	2.68	3.465 (2)	142

Symmetry codes: (i) $-x+1, -y, -z$; (ii) $x+1, -y+3/2, z+1/2$.

Article

Asymmetric Synthesis of Rauhut-Currier type Products by a Regioselective Mukaiyama Reaction under Bifunctional Catalysis

Maria Frias Rodríguez, Ruben Mas-Balleste, Saira Arias, Cuauhtémoc Alvarado, and José Alemán

J. Am. Chem. Soc., **Just Accepted Manuscript** • Publication Date (Web): 22 Dec 2016

Downloaded from <http://pubs.acs.org> on December 23, 2016

Just Accepted

"Just Accepted" manuscripts have been peer-reviewed and accepted for publication. They are posted online prior to technical editing, formatting for publication and author proofing. The American Chemical Society provides "Just Accepted" as a free service to the research community to expedite the dissemination of scientific material as soon as possible after acceptance. "Just Accepted" manuscripts appear in full in PDF format accompanied by an HTML abstract. "Just Accepted" manuscripts have been fully peer reviewed, but should not be considered the official version of record. They are accessible to all readers and citable by the Digital Object Identifier (DOI®). "Just Accepted" is an optional service offered to authors. Therefore, the "Just Accepted" Web site may not include all articles that will be published in the journal. After a manuscript is technically edited and formatted, it will be removed from the "Just Accepted" Web site and published as an ASAP article. Note that technical editing may introduce minor changes to the manuscript text and/or graphics which could affect content, and all legal disclaimers and ethical guidelines that apply to the journal pertain. ACS cannot be held responsible for errors or consequences arising from the use of information contained in these "Just Accepted" manuscripts.

Asymmetric Synthesis of Rauhut-Currier type Products by a Regioselective Mukaiyama Reaction under Bifunctional Catalysis

María Frias,^a Rubén Mas-Ballesté,^b Saira Arias,^c Cuauhtemoc Alvarado,^c José Alemán^{a*}

^a Department of Organic Chemistry (module 01), Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, 28049 Madrid (Spain) ^b Department of Inorganic Chemistry (module 07), Universidad Autónoma de Madrid, 28049 Madrid (Spain). ^c División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (México).

Supporting Information Placeholder

ABSTRACT: The reactivity and the regioselective functionalization of silyl-diene enol ethers under a bifunctional organocatalyst provokes a dramatic change in the regioselectivity, from the 1,5 to the 1,3-functionalization. This variation makes possible the 1,3 addition of silyl-dienol ethers to nitroalkenes, giving access to the synthesis of tri- and tetra-substituted double bonds in Rauhut-Currier type products. The process takes place under smooth conditions, non-anionic conditions, and with a high enantiomeric excess. A rational mechanistic pathway is presented based on DFT and mechanistic experiments.

1. INTRODUCTION

In the organocatalytic field, the limited number of activation-methods for the preparation of different and novel asymmetric molecules has long impeded their expansion in organic synthesis.¹ This outlook is changing rapidly, and the development of modern organocatalysts has contributed to the emergence of new activation modes. The low price, low toxicity, and the unique reactivity of these catalysts make these processes particularly attractive. Despite vast efforts in this area, the development of new bifunctional organocatalysts, such as thiourea^{2,3} or squaramide⁴ derivatives, is still very limited.⁵ The development of new reactions under bifunctional organocatalysts that could increase the number of different activations, and therefore the synthesis of valuable enantio-enriched molecules, would be highly desirable. However, most of bifunctional catalysts are based on the combination of a Brønsted acid and a Brønsted base (left, Figure 1).

Anionic compounds such as fluoride anions and alkoxides are the most common reagents for the activation of silyl reagents which are usually incompatible with epimerizable chiral centers and other functionalities. Mukaiyama⁶ and Deng's⁷ groups have described the use of chiral salts (PhO⁻ and CF₃CO₂⁻ anions) as catalysts in which the anion attacks the silyl reagent and provoke the desired transformation. In recent years, the use of catalysts based on a neutral (uncharged) coordinate organocatalyst (NCO) which can coordinate with a silyl-reagent to form an active complex, was developed by Kobayashi and others.⁸ Different NCOs such as sulfoxides, phosphine oxides or amines have been used for the activation of silyl reagents, but never in a bifunctional manner. This reaction is generally limited to the use of allylsilanes and only an α -attack on C=N and C=O bonds has been achieved. However, the application of this NCO to a bifunctional organocatalyst has not yet been applied. This strategy will allow the activation of different electrophiles by the bifunctional catalyst to give the functionalized products together with regeneration of Bifunctional Neutral Coordinate Organocatalyst (right, Figure 1). In principle, the use of these bifunctional catalysts would be problematic since the neutral coordinate center (previously used as a Brønsted base) of these species would attack the silyl reagent (forming the covalent bond N⁺-SiMe₃) and stop the catalytic cycle (right, Figure 1). However, the development of these processes could provide access to the unknown reactivity of these silyl-reagents

In order to test these initial hypotheses, the addition of the (Z)-(buta-1,3-dien-1-yloxy)trimethylsilane **1a** (R¹=R²=H) to the nitroalkene **2a** was chosen as a model reaction (Scheme 1). Different excellent and brilliant asymmetric metal catalyzed examples from Denmark's,⁹ Katsuki's,¹⁰ Campagne's,¹¹ Evans'¹² and Carreira's¹³ groups among others,¹⁴ as well as the organocatalytic examples from Schneider,¹⁵ Kalesse,¹⁶ List,¹⁷ and Deng,⁷ have shown that the most reactive position of the formal dienolate (**1a**) is the remote C5-position (left, Scheme 1).¹⁸ The orbital coefficients and electrophilic susceptibility are mainly responsible for this reactivity,^{18a} provoking the observed 1,5 nucleophilic attack. It would be highly desirable if a catalyst could change to the 1,3-selectivity. In addition, the double bond of the intermediate obtained

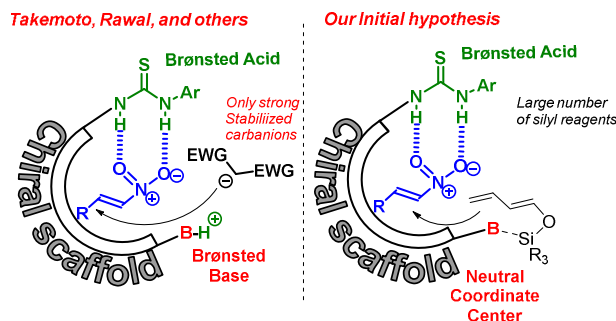
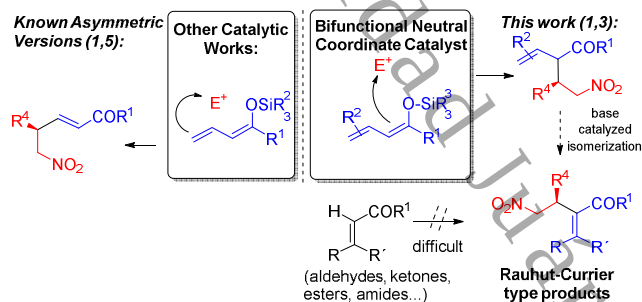


Figure 1. Comparison of the two activation modes of bifunctional catalysts.

would be isomerized and result in Rauhut-Currier type products, which are excellent building blocks for the synthesis of complex molecules (right, Scheme 1).¹⁹ The lack of reactivity of the mono- β -substituted and β,β -disubstituted double bonds makes difficult the synthesis of these enantioenriched tri and tetrasubstituted double bonds with different electron withdrawing groups in the Rauhut-Currier reaction (bottom-right). In this work, for the first time, the addition of silyl dienol ethers to nitroalkenes, catalyzed by bifunctional catalysts to obtain any kind of Rauhut-Currier products with high ee's is achieved. In addition, a rational mechanistic pathway based on DFT and mechanistic experiments are presented.



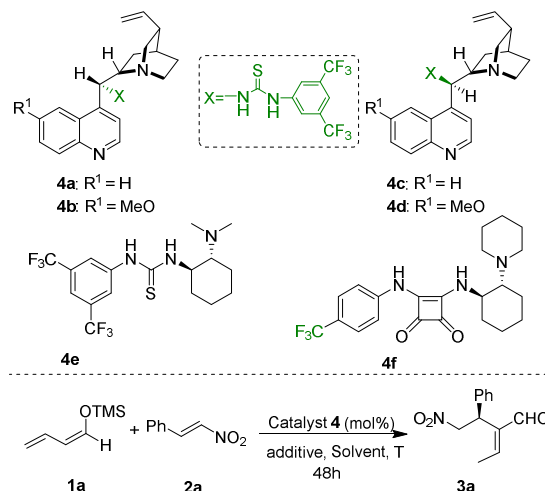
Scheme 1. Comparison of the known asymmetric reactivity of 1,5-Mukaiyama silylenolates with the present work.

2. RESULTS AND DISCUSSION

2.1 Screening and Scope. Our screening started with the trimethylsilane derivative **1a** and nitrostyrene **2a** in the presence of 20 mol % of the cinchona thiourea catalyst **4a** (entry 1, Table 1). Surprisingly and by contrast with the previous catalytic results reported in the literature,⁹⁻¹⁷ only the 1,3 nucleophilic attack product (**3a**) was observed with a low conversion (20 %) and moderate enantiomeric excess (50 %). Other thiourea cinchona catalysts **4b-c** gave similar conversions with a slightly better ee's in the case of the catalyst **4b** (entries 2-4). Driven by our experience in bifunctional catalysis,²⁰ we decided to explore Takemoto's (**4e**) and Rawal's catalysts (**4f**) (entry 5 and 6). We found a similar result with **4e** to those obtained previously with **4a-d** (ee= 56 %, entry 5). However, a better enantiomeric excess (ee= 81 %) was found with the squaramide **4f** (entry 6). In the next step we explored different solvents under **4f** catalysis. Interestingly, the use of dry xylene did not result in any conversion at all, whereas other bench-solvents, such as THF and DCE, promoted the reaction from low to moderate conversion (entries 7-9). However, the addition of 5 equiv. of water increased the conversion (entries, 10-12, see S.I. for the full study), remaining equal to or similar in enantioselectivity. In the case of DCE a conversion of >99 % and >99 % ee was found (entry 12). Then lower catalytic loadings were studied, these also produced a similar result with 10 mol % catalyst **4f** (entry 13) but a 5 mol % provoked a substantial decrease in the final conversion (entry 14). The squara-

mide **4f** showed higher rigidity and increased H-bond distance and canted H-bond angle than thioureas,^{4b} offering a higher enantioselectivity in this reaction.

Table 1. Optimization of the Rauhut-Currier Reaction under Squaramide and Thiourea Catalysis.^a



ent	Catalyst (mol%)	Solvent, additive	Ee (%)	Conversion ^b (%)
1	4a (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂	50	21
2	4b (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂	67	10
3	4c (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂	56	30
4	4d (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂	64	20
5	4e (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂	56	55
6	4f (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂	81	48
7	4f (20 mol%)	Dry-xylene	-	n.r.
8	4f (20 mol%)	THF	96	22
9	4f (20 mol%)	DCE	99	63
10	4f (20 mol%)	Xylene+H ₂ O	96	69
11	4f (20 mol%)	Tol+H ₂ O ^c	96	88
12	4f (20 mol%)	DCE+H ₂ O ^c	>99	100
13	4f (10 mol%)	DCE+H ₂ O ^c	>99	100 (86) ^d
14	4f (5 mol%)	DCE+H ₂ O ^c	97	53

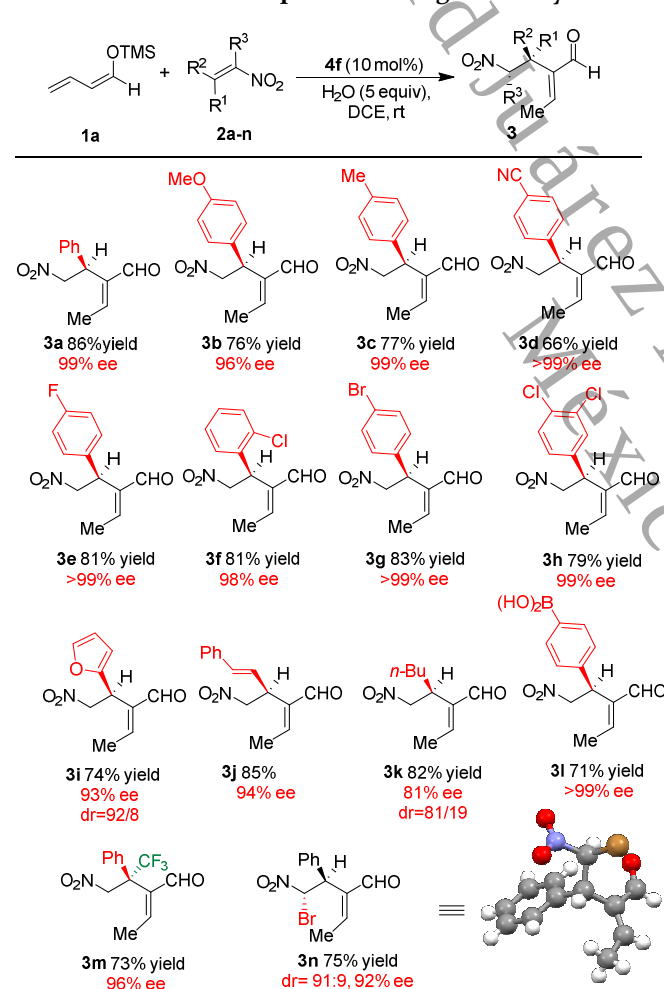
^a Conditions: **1a** (0.3 mmol), **2a** (0.1 mmol), catalyst (mol %) in the solvent indicated (0.3 mL) at rt and stopped at 48 h. ^b Conversion measured by ¹H-NMR. ^c 5.0 equiv. of H₂O was used as an additive. ^d Isolated yield between brackets.

Under these optimized conditions, the scope of the reaction using different substituted nitroalkenes **2** and silyl reagents **1** was carried out (Table 2 and Scheme 2). Different electron donating (*p*-MeO, *p*-Me, **3b**, **3c**) or electron withdrawing groups (*p*-F, *p*-CN, **3d**, **3e**) as well as *ortho*-substituent groups (*o*-Cl, **3f**) at the aryl group of the nitroalkene were tolerated under these conditions. Other synthetically useful halogens such as *p*-Br or, 3,4-dichloro (**3g**, **3h**) were also studied, and also showed excellent enantioselectivities and diastereoselectivities (only one double bond stereoisomer was found in all these cases). Very interestingly, an alkene containing a boronic acid (**2l**), with acid protons that would interact with the catalytic system, was also compatible, giving the final Rauhut-Currier product **3l** with 99 % ee and 71 % yield. Heterocy-



cles, double bonds and alkyl chains (**3i**, **3j**, **3k**) also worked with excellent yields and good ee's in all cases, but with a lower diastereoselectivity for compounds **3i** and **3k**. The more challenging reactions with trisubstituted nitroalkenes **2m** and **2n** were also studied. The optically enriched quaternary center product **3m** was obtained with a good yield and excellent enantioselectivity (96 % ee), whereas the reaction with **2n** gave the final product **3n** with an excellent ee and good diastereocontrol at the bromo position (dr= 91:9). The absolute configuration of the asymmetric center and the configuration of the double bond of **3n** were unequivocally assigned as (*E*, 1*S*, 2*S*) (bottom, Table 2) by X-ray crystallographic analysis.²¹ We assigned the same absolute configuration to all the double enals **3** as *E*, 2*S*.

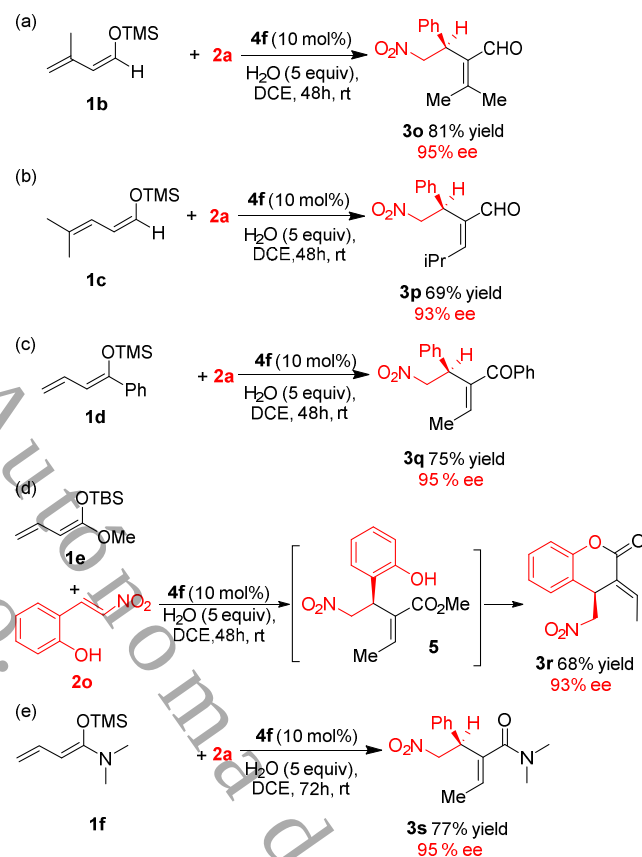
Table 2. Scope of the Rauhut-Currier Reaction under bifunctional neutral squaramide organocatalysis.^{a,b}



^a Conditions: **1** (0.3 mmol), **2** (0.1 mmol), **4f** (10 mol %) and H₂O (5 equiv.) in DCE (0.3 mL) at rt for 24-48 h. ^b Conversion measured by ¹H-NMR.

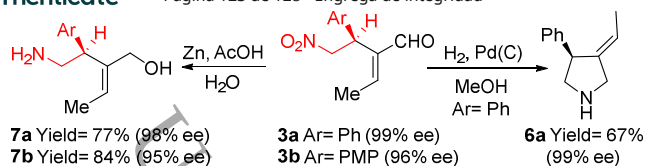
The substitution at the silyl dienol ether was studied with **1b-f** (Scheme 2). The substitution at the 4 and 5-

positions led to the β,β-disubstituted and β-monosubstituted adducts **3o** and **3p** in good yields and enantioselectivities which are not possible to obtain by the reported Rauhut-Currier reactions (equation a and b).²² In addition, the reaction tolerated different groups in α position to the TMSO group at the silylenolate **1d-f**. Therefore, the phenyl group led to the ketone **3q** with an excellent enantioselectivity (equation c) whereas the silyl reagent **1e** reacted with **2o** to give the intermediate **5**, that spontaneously cyclized under the basic conditions to give the final lactone **3r** with a good ee and yield (equation d). Finally, the synthesis of amides, which cannot be activated under the standard Rauhut-Currier reaction, gave the adduct **3s** in an excellent yield and enantioselectivity (equation e).



Scheme 2. Different Substitution and functional groups at the double bond of the silyl dienolate.

The Rauhut-Currier products obtained can be selectively reduced to obtain precursors of important amino acids, which are analogs of important pharmaceutical products.²³ The products **3a-3b** were reduced with Zn in an acidic media to produce the aminoalcohols **7a** and **7b** with good enantioselectivity (left, Scheme 3). In addition, the pyrrolidine **6** was obtained with excellent ee when H₂ under a palladium catalyst was used (right, Scheme 3).



Scheme 3. Derivatization of Rauhut-Currier adducts.

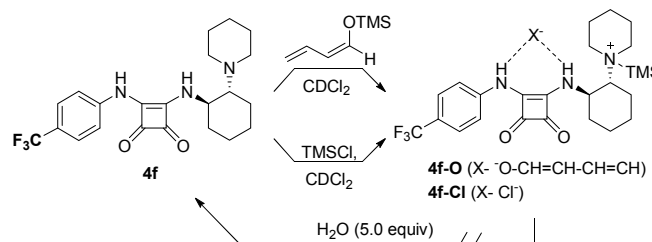
2.2 Mechanism Proposal. A fascinating feature of the results reported herein is the functionalization of the C-3 carbon instead of the C-5 of the silyl-dienol-ether **1**, even though the latter is significantly the most nucleophilic (Scheme 1). By contrast, in all the reported systems, the functionalization of the C-5 instead of the C-3 has been observed.⁹⁻¹⁷ Indeed, a natural population charge analysis of the silyl dienol ether **1a**, by means of DFT calculations, indicates a higher negative charge in C-5 than in C-3 (see S.I. for further details). Therefore, the bifunctional catalyst should in some way direct the reactivity of substrates (**1** and **2**) towards this unprecedented reactivity. In order to understand how bifunctional organocatalyst works, numerous experimental evidence has been collected, which oriented further DFT calculations on the catalytic mechanism.

Water Role. Firstly, we mixed a stoichiometric amount of the catalyst **4f** and TMSCl, obtaining a new silylated species (**4f-Cl**, Scheme 4) that contained the N⁺-TMS adduct and a chloride anion stabilized by hydrogen bonding (N-H...Cl⁻...H-N), which was confirmed by comparison of ¹H-NMR and ¹³C-NMR of the initial **4f** catalyst with the **4f-Cl**. In addition, this structure was also established by 2D-HMBC{¹H, ²⁹Si}, where a ²⁹Si chemical shift at 7.33 ppm, according to a Si-N bond,²⁴ was found (see S.I. for details). In parallel, a mixture of **4f** and silyl dienol ether **1a** lead to a similar species (**4f-O**), which also contained an ammonium adduct (N⁺-TMS) and, instead of a chloride anion, contained the dienolate fragment, establishing hydrogen bonding between the two NH protons of squaramide and dienolate anion (see S.I.). However, the addition of 5 equiv. of water did not affect **4f-Cl** or **4f-O**, after some hours, even when solutions were heated.

In addition, we carried out the NMR-titration of catalyst **4f** (Host) and silyldienolether **2a** (Guest) in the presence and absence of water (see S.I.). Without water, a new silylated species is formed (**4f-O**), confirmed by 2D-HMBC{¹H, ²⁹Si}, where a new ²⁹Si chemical shift at 7.33 ppm appeared. This is in accordance with a Si-N bond which is identical to the one obtained by direct silylation with TMS-Cl (**4f-Cl**). However, when water was present in the reaction media, silylation of the catalyst **4f** was not observed by 2D-HMBC{¹H, ²⁹Si}. Therefore, water is preventing the dead-end of the catalytic cycle and favoring the observed reactivity.

Two important hints can be extrapolated from these results: Firstly, the activation of the reagent **1a** should not proceed by direct interaction with the amine of the bi-

functional catalyst **4f**, because the N⁺-TMS adduct is unreactive to hydrolysis. Therefore, the **4f-O** species are a dead-end in the catalytic cycle. Secondly, the anion binding of the squaramide moiety²⁵ with the oxygen anion (N-H...O(C₄H₅)...H-N) indicates that the catalytic cycle can be initiated by a species in which the silyl dienol ether **1a** is coordinated to the squaramide fragment, instead of the proposal in which the nitro group is stabilized by a hydrogen bond interaction (as in the Takemotos' el²⁶).

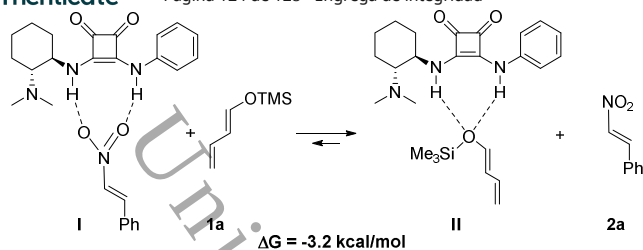


Scheme 4. NMR studies in the silylation of the squaramide catalyst **4f**.

In a subsequent series of experiments, it was determined that five equivalents of water were required to obtain good yields (see supporting information). This observation suggests that the activation of reagent **1a** proceeds *via* hydrolysis. In fact, the K.I.E value of 2.2, measured by comparing the initial rates of reaction in the presence of either H₂O or D₂O, indicates that the hydrolysis of silyl dienol ether is involved in the rate determining step (see S.I.).

Hydrogen bond coordination. Combining all the experimental evidence presented above, we carried out a series of DFT calculations²⁷ in order to define a plausible pathway that could explain all the results obtained. Regarding the squaramide bifunctional catalyst we considered a simplified structure, in which the CF₃ group in the benzene ring was substituted by a hydrogen atom and the six-membered ring cycle NC₅H₁₀ was modelled as N(CH₃)₂. Such simplifications decreased the computational costs by decreasing the number of basis functions and avoiding dealing with conformational equilibrium in the NC₅H₁₀ ring. In order to validate this approximation, the catalytic activity of a simplified bifunctional catalyst (Ph, and NMe₂ derivative) has been experimentally tested, leading to **3a** as a product with a slightly lower enantioselectivity (ee= 93%) and conversion (90%) than when **4f** was used.

Firstly, in order to determine the most feasible initial species, the equilibrium shown in Scheme 5 was calculated. In accordance with the experimental observations, coordination to squaramide is more favorable for the silyl dienol ether **1a** than for the nitrostyrene **2a** by 3.8 kcal/mol (**I** versus **II**). Therefore, the process studied is initiated by the hydrolysis step as a consequence of adding a water molecule to species **II** (Scheme 5).



Scheme 5. DFT studies in the equilibrium between 1a and 2a with the squaramide catalyst.

Energetic Profile of the Reaction. In this initial structure (see **III**, Figure 2), a hydrogen bond is found between the water molecule and the amine group ($N\cdots H = 1.81 \text{ \AA}$). In addition, the oxygen atom of the water molecule is correctly orientated to easily attack the Si center. Further evolution of this system implies at first a proton transfer from the water molecule to the amine nitrogen, followed by a nucleophilic attack of the resulting hydroxide to the silicon atom. In fact, from the starting species **III** to the **IV** there is an energetic cost of 15.5 kcal/mol. In addition, in the potential energy surface, a minimum has been located in which an hypervalent penta-coordinated RO-Si(OH)(CH₃)₃ silicon environment is found (structure **IV'**), and formed through the transition state **IV** (Figure 2). However, when thermal corrections are included, free

energy of **IV'** is higher than **IV**. Therefore, the process from **III** to **IV'** is probably a barrierless process. Further evolution of such a putative intermediate **IV'** consists on an elongation of the Si-OR bond (**TS_V** in Figure 2) that produces the silanol byproduct and the nucleophile [C₄H₄O⁺]. The later one is stabilized by the hydrogen bonding with the squaramide in a structure very close to the experimentally detected **4f-O** species. At this point, the hydrolysis step is finished and the C-C bond formation starts. Evolution from **V** to **VI** implies the substitution of silanol by nitrostyrene **2a** which has an energetic cost of at least 4.7 kcal/mol, due to multiple hydrogen bonding interactions in **V**, in contrast with the simple N-H-ONO(R) interaction found in **VI**. Moreover, this intermediate **VI** is in accordance with the well-known Papai's model.²⁸ Such pre-organization of the two fragments orientate the geometry of the system to specifically generate the new C-C bond (C₃ with the C β of **2a**), even though C₅ is the most nucleophilic site (see top, Figure 3). In addition to the regioselectivity, the enantioselective discrimination in the two different pathways is taking place in this step (**VI** vs **VI'**).

Therefore, the C-C bond formation requires the approach of both C₃ and C β atoms up to 2.24 and 2.29 Å, which are the distances found in the **TS_{VI}** and **TS_{VI'}** respectively, (Figure 2). Once adduct **VI** and **VI'** are formed,

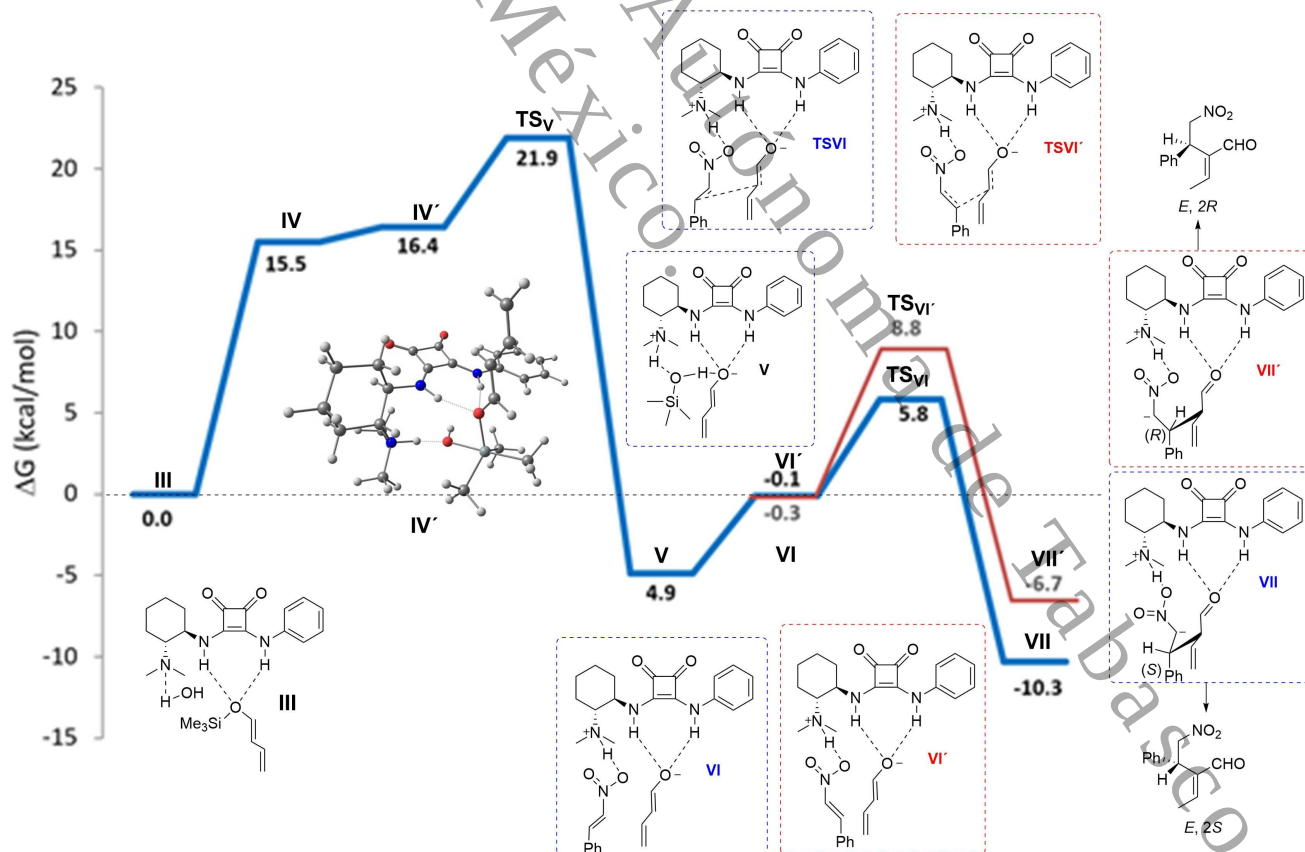


Figure 2. DFT Mo62x/6-31+G(p,d) reaction energy profile in the addition of 1a to 2a.

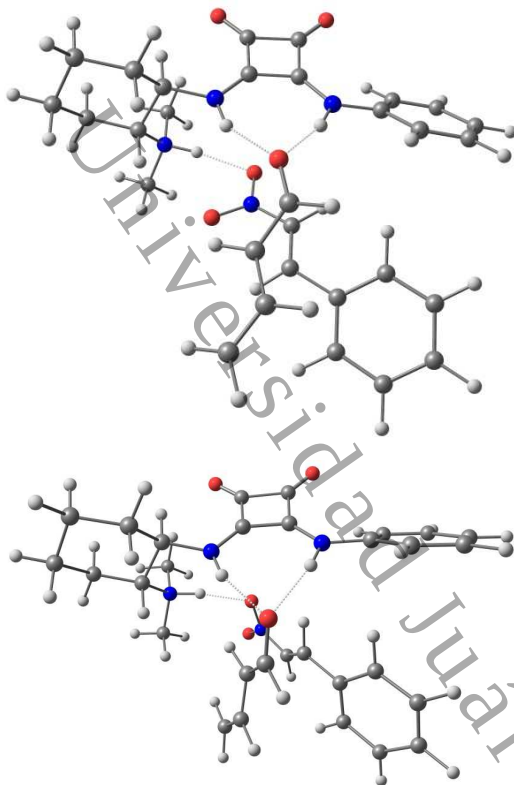


Figure 3. DFT Mo62x/6-31+G(p,d) of TSVI (top) and TSVI' (bottom).

further evolution to form the key C-C bond proceeds through a lower kinetic barrier (5.9 and 9.1 Kcal/mol, respectively). As observed in the profile, one enantiomer (VI) follows a path with an energy barrier around 3.0 kcal/mol lower than the other one (VI'), accounting for the kinetic control responsible for the final enantioselectivity observed. Such energetic differences are related to the geometric constrictions imposed by the relative positions of nitrostyrene and the dienolate nucleophile both fixed by the hydrogen bonding. As a consequence, the hydrogen bonding interaction between dienolate and squaramide are different in TSVI and TSVI' (for TSVI: $d_{O...H}=1.76, 1.90$; TSVI': $d_{O...H}=1.92, 1.92$, see Figure 3). The lower energy of the fixed conformation of TSVI as a result of the bifunctional design of the catalyst is, at the end, not only the responsible for the regio-, but also for the enantio-selectivity (compare TSVI and TSVI'). Evolution of this transition state results in species VII in which the C-C bond is already formed. Species VII and VII' are very close to the final product **3a** and only differs from it in a proton transfer from the amine N atom of the squaramide to the C α of the nitronate, followed by a double bond isomerization (bottom and top-right). The double bond isomerization led to the more stable product *E*, which is ~2 kcal/mol more stable than *Z* isomer (calculated by DFT, see S.I.). Furthermore, the protonation of the nitronate VII would also be assisted by the generated silanol from III to VI.

Alternatively, the coordination of the nitroalkene to the squaramide moiety, following the Takemoto's model,^{5f} was also considered (see DFT-calculations in supporting information). From intermediate V, the intramolecular protonation of the enolate with the ammonium fragment occurs without kinetic barrier to give the enol with simultaneous coordination of the nitroalkene to the squaramide (*pro-R* or *pro-S* face, see VIII and VIII', see S.I.). Although this pathway is also plausible, the kinetic barriers found for the C-C formation in both approaches (TS-VIII and TS-VIII') are significantly higher (12.5 and 12.3 kcal/mol) than the approaches shown in Figure 2 TSVI and TSVI', 6.1. and 8.9 Kcal/mol).

To understand the energetic differences in TSVI and TSVIII, an analysis of hydrogen bond distance in the lowest energy transition states for both models has been carried out (Figure 4). A very similar interaction scheme is observed in both cases. In fact, the proton of the enol is completely transferred to the aminic nitrogen in TSVIII (1.058 Å, which is comparable to a similar distance in TSVI, 1.042 Å). Consequently, an enolate stabilized by hydrogen bonding is found at both transition states (1.759 and 1.903 Å vs 1.748 Å). Therefore, a negative charge is located on the oxygen atom in TSVIII as in TSVI. The charge distribution (NPA) was in fact analyzed in both TSVI and TSVIII (see S.I.). Based on the collected data, the similarity between these systems from a charge distribution perspective can be verified. For instance, the charge of the oxygen atom in the enolate is -0.76002 for TSVI and -0.74707 for TSVIII. Moreover, the charge distribution in the newly formed C-C bonds are very similar. Therefore, the activation mode from an electronic point of view is comparable in both models.

As the electronic effects are not responsible for the system preference of one model over another, an alternative factor should be claimed. When the structure of both transition states are studied, a more tensioned structure is found for TSVIII. Such structural distortion can be described as the deviation of the ideal orientation angle of C-C attack. It is commonly known that the ideal Bürgi-Dunitz angle (BD angle) value is 109°, which is exactly the value found in TSVI (see Figure 4). However, in the case of TSVIII such value is 104.3°. This distortion implies a subtle energetic cost in the activation barrier in the C-C bond formation. Overall, this phenomenon is a product of the relative orientation of both substrates (nucleophile and electrophile) by hydrogen bond interactions imposed by the bifunctional design of the catalyst.

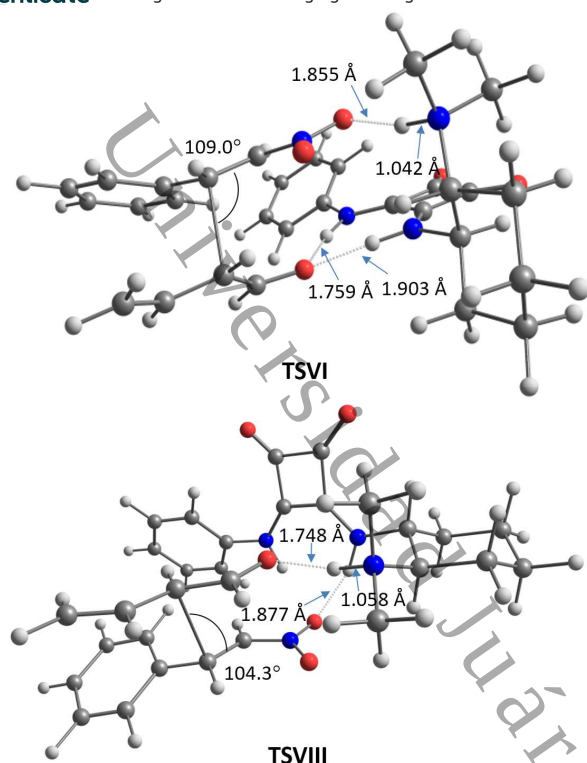
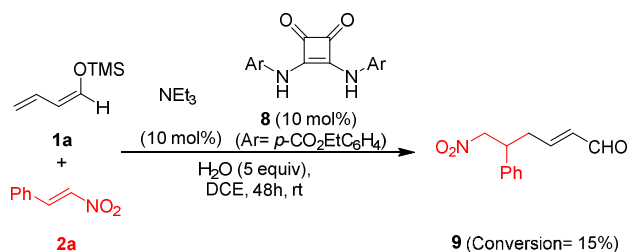


Figure 4. Detailed angles and hydrogen bond distances of TSVI (top) and TSVIII (bottom).

The high enantio- and regio-selectivity and the high reactivity in the activation of the silyl-reagent **1** is a consequence of the bifunctional structure of catalysts **4**. Therefore, when the same reaction was catalyzed by triethylamine and the monofunctional squaramide **8** (Scheme 6), a very low conversion (15%)²⁹ and exclusively the 1,5 addition (**9**) was observed in the crude mixture. This is in agreement with all the previous catalytic reports described in the literature⁹⁻¹⁸ which are monofunctional systems and afford only 1,5 addition products. Therefore, our new approach allows a highly enantioselective and 1,3 regioselective functionalization of silyldienolate derivatives, giving access to Rauhut-Currier products that previously were inaccessible through other methodologies.¹⁹



Scheme 6. System under two different catalysts.

3. CONCLUSIONS

In conclusion, we have found that bifunctional catalysts are able to change the reactivity and the regioselective of silyl-dienol ethers. This provokes a dramatic

change in the regioselectivity, from the 1,5 to the 1,3-functionalization, and this variation make possible the 1,3 addition of silyl-dienol ethers to nitroalkenes for the synthesis of tri- and tetra-substituted double bonds in Rauhut-Currier type products. This methodology is compatible with the use of a large variety of nitroalkenes, and different silyl dienol ethers, to give aldehydes, esters, amides and ketones Rauhut-Currier products which are not possible to obtain by other methods. The process takes place under smooth and non-anionic conditions with high enantiomeric excess. A rational mechanistic pathway based on DFT and mechanistic studies indicates that the hydrolysis of the silyl dienol ether is the rate determining step and it is followed by the C-C formation in a regio- and enantio-selective manner due to the appropriate orientation of the reagents in the transition state by the bifunctional catalyst.

ASSOCIATED CONTENT

This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

Experimental procedures, DFT calculations (PDF), ¹H and ¹³C-NMR spectra; GC and HPLC traces (pdf).

AUTHOUR INFORMATION

Corresponding Author

jose.aleman@uam.es

Present Addresses

M.F. and J.A. Department of Organic Chemistry (module 01), Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, 28049 Madrid (Spain)

R.M.B. Department of Inorganic Chemistry (module 07), Universidad Autónoma de Madrid, 28049 Madrid (Spain).

C.A. and S. A. División Académica de Ciencias Básicas. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (México).

ACKNOWLEDGMENT

M. F. would like to express thanks to the UAM for a predoctoral fellowship-UAM. Financial support from the Spanish Government (CTQ-2012-12168, CTQ2015-64561-R), European Research Council (ERC-CG, contract number: 647550), CONACYT (Programas de redes temáticas: red de investigación en organocatálisis asimétrica 252435) is also gratefully acknowledged. We acknowledge the generous allocation of computing time at the Centro de Computación Científica of the Universidad Autónoma de Madrid (CCC-UAM).

REFERENCES

- (1) For some selected reviews in organocatalysis, see: (a) Berkessel, A.; Göger, H. *Asymmetric Organocatalysis*, WILEY-VCH, Weinheim, Germany, 2005. (b) Dalko, P. I. *Enantioselective*

tive Organocatalysis, WILEY-VCH, Weinheim, 2007. (c) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304. (d) Moyano A.; Rios, R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703. (e) Bernardi, L.; Fochi, M.; Franchini M. C.; Ricci, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2911. (f) Cabrera, S.; Alemán, J. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774.

(2) For a deep and pioneering study in H-bonding additives acting as a Lewis acid, see: (a) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217. (b) Sigman, M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901; (c) Corey, E. J.; Grogan, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157. For a reviews, see: (d) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187; and references cited therein;

(3) For pioneer work on bifunctional thiourea organocatalyst, see: (a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672. (b) Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625. For review in thiourea bifunctional catalysts, see: (c) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187; (d) Takemoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 593.

(4) For pioneering study, see: (a) J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416; for a review, see: (b) Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890.

(5) For reviews in hydrogen bond catalysis, see: (a) Pihko, P. M. *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2009. (b) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289. (c) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713. (d) McGilvra, J. D.; Gondi, V. D.; Rawal, V. H. in *Enantioselective Organocatalysis* (Eds.: P. I. Dalko), Wiley-VCH: Weinheim, **2007**; pp 189-254. (e) Yu, X.; Wang, W. *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 516. For calculations, see: (f) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. N. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.

(6) (a) Nagao, H.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 1398. (b) Nagao, H.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 666.

(7) Singh, R. P.; Foxman, B. M.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9558.

(8) For a pioneering work, see: (a) Kobayashi, S.; Nishio, K., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3453; (b) Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620. For a review, see: (c) Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Ogawa, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1023 and references cited therein.

(9) (a) Denmark, S. E.; Xie, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7050. (b) Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7800.

(10) Shimada, Y.; Matsuoka, Y.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **2004**, 57.

(11) (a) Bluet, G.; Campagne, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5507. (b) Bluet, G.; Campagne, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4293. (c) Bluet, G.; Bazan-Tejada, B.; Campagne, J. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3807.

(12) Evans, D. A.; Hu, E.; Burch, J. D.; Jaeschke, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5654.

(13) Pagenkopf, B. L.; Kruger, J.; Stojanovic, Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3124. (b) Krüger, J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837.

(14) (a) Wang, G.; Wang, B.; Qi, S.; Zhao, J.; Zhou, Y.; Qu, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2734; (b) Wang, G.; Zhao, J.; Zhou, Y.; Wang, B.; Qu, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5326; (c) Scettri, A.; Villano, R.; Manzo, P.; Accocella, M. R. *Cent. Eur. J. Chem.* **2012**, *10*, 47; (d) Li, H.; Wu, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5424.

(15) Gupta, V.; Sudhir V., S.; Mandal, T.; Schneider, C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12609

(16) (a) Christmann, M.; Kalesse, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1269; (b) Gieseler, M. T.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2430.

(17) Ratjen, L.; García-García, P.; Lay, F.; Edmund-Beck, M. List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 754.

(18) For review of catalytic vinylogous aldol reactions, see: (a) Denmark, S. E.; Heemstra, J. R.; Beutner, G. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682. (b) Pansere, S. V.; Paul, E. K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8770. (c) Bisai, V. *Synthesis* **2012**, *44*, 1453. For Mannich reactions, see: (d) Schneider, C.; Sickert, M. *Chiral amine synthesis: Methods, developments and applications*, Edited by T. C. Hugent, Wiley-VCH Verlag-2010.

(19) For reviews of the Rauhut-Currier Reaction, see: (a) Arroyan, C. E.; Dermenci, A.; Miller, S. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4069. (b) Bharadwaj, K. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 75923. (c) Methot, J. L.; Roush, W. R. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1035. (d) Xie, P.; Huang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6213.

(20) (a) Jarava-Barrera, C.; Esteban, F.; Navarro-Ranninger, C.; Parra, A.; Alemán, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2001. (b) Parra, A.; Alfaro, R.; Marzo, L.; Moreno-Carrasco, A.; García Ruano, J. L.; Alemán, J. *Chem. Commun* **2012**, *48*, 9759. (c) Marcos, V.; Alemán, J.; García Ruano, J. L.; Marini, F.; Marcello Tiecco, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3052.

(21) CCDC 1471840 (3n) contains the crystallographic data. These data can be obtained free of charge at www.ccdc.cam.ac.uk.

(22) The Rauhut-Currier reaction works well with β,β -unsubstituted double bonds (see reference 19). Only two asymmetric inter- and intra-molecular examples with β,β -unsubstituted α,β -unsaturated double bonds has been recently reported: see: (a) Dong, X.; Liang, L.; Li, E.; Huang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1621. (b) For an intramolecular asymmetric version, see: Zhao, X.; Gong, J.; Yuan, K.; Sha, F.; Wu, X. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2526.

(23) For references related to the importance of these type of aminoalcohols and pyrrolidines see (a) M. Tamura, R. Tamura, Y. Takeda, Y. Nakagawa, K. Tomishige, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 6656; (b) B. Han, Y. Xiao, Z. He, Y. Chen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4660 and references cited in there.

(24) See, www.pascal-man.com/periodic-table/29Si.pdf.

(25) The coordination of oxygen anions to thiourea or squaramide has been proposed in other works. For reviews in the field, see: (a) Beckendorf, S.; Asmus, S.; García Mancheño, O. *Chem. Cat. Chem.* **2012**, *4*, 926. (b) Brak, K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534. (c) Phipps, R. J.; Hamilton, G. L.; Toste, F. D. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 603.

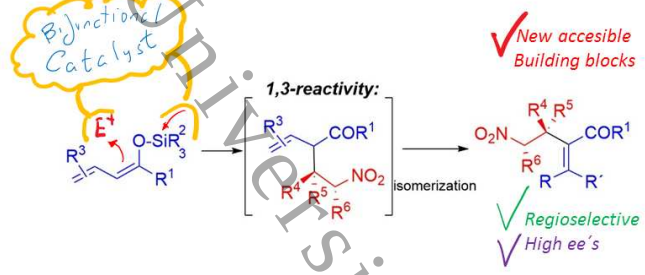
(26) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Tameoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151.

(27) Quantum chemistry calculations were carried out using the density functional theory (DFT). In particular, geometry optimizations were performed using the Mo6-2X functional in combination with the 6-31G+(d,p) basis set including dichloroethane ($\epsilon = 10.4$) solvent effects with the solvation model density (SMD). For more details see S.I.

(28) Hamza, A.; Schubert, G.; Sóos, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151.

(29) In addition, the reaction with Et_3N and squaramide **8** were carried out in two different experiments. A similar conversion (15%) was only found when **8** was used.

SYNOPSIS TOC



Saira Nallely Arias Ruiz

SÍNTESIS ORGANOCATALÍTICA DE ADUCTOS RAUHUT-CURRIER

 Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid:::21:202427925

Fecha de entrega

19 mar 2025, 6:09 p.m. GMT-6

Fecha de descarga

18 ago 2026, 3:08 p.m. GMT-6

Nombre del archivo

Saira Nallely Arias Ruiz.pdf

Tamaño del archivo

11.9 MB

123 páginas

30.503 palabras

173.936 caracteres

12% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- Bibliografía
- Texto citado
- Coincidencias menores (menos de 10 palabras)
- Abstract

Fuentes principales

- 12%  Fuentes de Internet
- 3%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

Fuentes principales

- 12%  Fuentes de Internet
- 3%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Fuentes principales

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	Internet	hdl.handle.net	8%
2	Internet	eprints.uanl.mx	<1%
3	Internet	idus.us.es	<1%
4	Internet	zagan.unizar.es	<1%
5	Internet	repositorio.uam.es	<1%
6	Internet	libros.uam.es	<1%
7	Internet	www.coursehero.com	<1%
8	Internet	patents.glgoo.top	<1%
9	Internet	patentimages.storage.googleapis.com	<1%
10	Internet	archivos.ujat.mx	<1%
11	Internet	bdigital.unal.edu.co	<1%

12	Internet	tel.archives-ouvertes.fr	<1%
13	Publicación	Sabina, Carmen Carro. "Nuevos Metodos Para Convertir Sustratos de Bajo Coste e...	<1%
14	Internet	theses.hal.science	<1%
15	Publicación	Jim Iley, Emilia Carvalho, Fátima Norberto, Eduarda Rosa. "Reaction of N-aryl- an...	<1%
16	Publicación	Machicao Tello, Paulo Andre. "Chemical Investigations Into Pyrrole-Containing Se...	<1%
17	Internet	dgsa.uaeh.edu.mx:8080	<1%
18	Publicación	Mohamed Saleh. "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF SOME NEW 3H-QUI...	<1%
19	Publicación	Stefania Fioravanti, Lucio Pellacani, Paolo A. Tardella, Maria Cecilia Vergari. " Facil...	<1%
20	Internet	core.ac.uk	<1%
21	Internet	pdffox.com	<1%
22	Publicación	Ayinde, Oluwatosin Rebecca. "Drug Development Efforts Towards Discovery, Char...	<1%
23	Internet	patents.google.com	<1%
24	Internet	thesesups.ups-tlse.fr	<1%
25	Publicación	Benjamin J. Richards, Jason A. Glab, George W. Mbogo, Darani Dahanayake, Brian ...	<1%

26	Publicación	Xuelin Dong, Ling Liang, Erqing Li, You Huang. "Highly Enantioselective Intermol...	<1%
27	Internet	analesdequimica.es	<1%
28	Internet	www.workaway.info	<1%
29	Publicación	A. I. Konovalov, I. S. Antipin, V. A. Burilov, T. I. Madzhidov et al. "Modern Trends of...	<1%
30	Publicación	Hernandez, Jackson J.. "Developing Methods for Aza/Oxa- Alkynyl Prins Cascades ...	<1%
31	Publicación	Karaj, Endri. "Medicinal & Chemical Biology Investigation of Ferroptosis Inducers ...	<1%
32	Publicación	Zaja, Mirko. "Beiträge zur Entwicklung von Metathesekatalysatoren und Synthes...	<1%
33	Internet	addi.ehu.es	<1%
34	Internet	eprints.ucm.es	<1%
35	Internet	tesisenred.net	<1%