



“Estudio Teórico y Experimental de Reacciones de Boronatos”

Tesis para optar al título de
Doctor en Ciencias Químicas

Nicolás Grimblat

Directora: Dra. Silvina Carla Pellegrinet

2014

“Estudio Teórico y Experimental de Reacciones de Boronatos”

Nicolás Grimblat

Licenciado en Química, Universidad Nacional de Rosario

Esta Tesis es presentada como parte de los requisitos para optar al grado académico de Doctor en Ciencias Químicas, de la Universidad Nacional de Rosario y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta u otra Universidad. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en la Unidad Orgánica del Instituto de Química de Rosario (IQUIR-CONICET), dependiente de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, durante el período comprendido entre el 1 de abril del 2010 y el 17 de diciembre de 2014, bajo la dirección de la Dra. Silvina C. Pellegrinet.

Nicolás Grimblat
DNI 32.444.682

*A Marian, por su amor incondicional,
por ser mi novia, mi amiga, mi confidente,
mi compañera de vida... mi todo.*

*A mi familia. Hector, Jose, Fedé, Beto, Jesé y Eial
por su apoyo y amor incondicional,
por haberme dado todo*

A la Dra. Silvina C. Pellegrinet por haberme aceptado como su tesista. Por siempre estar disponible para ayudarme y enseñarme, por su dedicación y por su buena voluntad y paciencia para guiarme durante este trabajo de Tesis.

Al Dr. Juan Zinzuk, por ayudarme a resolver mis inquietudes .

A los Dres. Maria Ines Colombo y Edmundo Rúveda, por su pasión por la química, su capacidad para transmitirla y a quienes tuve el placer haber tenido como compañeros de laboratorio.

Al Lic. Guillermo Marcuzzi y al Ing. Sergio Bak, por su buena predisposición y colaboración para trabajar con el equipo de CG-EM.

Al Dr. Manuel González Sierra, por la gran ayuda brindada desinteresadamente en la resolución de experimentos de RMN.

A los Ing. Sergio Tindiglia y Ms. Pablo Duche por su predisposición y paciencia para realizar los espectros de RMN que he pedido en estos años, la ayuda brindada y los mates compartidos.

A mis viejos Hector y Josefina por estar siempre para lo que necesite, ayudarme en cualquier cosa que he necesitado a lo largo de mi vida y apoyarme en todas las decisiones tomadas.

A Beto, Fede, Jesi por las bromas compartidas, por el cariño brindado y la ayuda que me han dado. A Eial

A Marian, por hacerme el aguante en todo estando siempre a mi lado, por alegrarme el día, acompañarme frente a todo apoyandome en cualquier decisión tomada, por comprenderme y bancarme siempre. Por ayudarme a ser mejor.

A mis amigos “Lo pibe” (Chuchu, Charly, Emi, Mauri, Lechu, Dami, Morla, Nico, Gal, Chueko) por estar siempre, a pesar de todo.

Al Dr. Sugiura, por el trabajo en colaboración realizado.

A los Dres. Pablo Pisano y Margarita Vallejos, compañeros de mi tesis, con los cuales supe disfrutar el día a día y aprender, así como también tirar un cable a tierra.

A Maria del Carmen, quién prácticamente fue una compañera del grupo, compartiendo cada momento.

Al Dr. Ariel Sarotti, quien desinteresadamente me ayudo durante todo esta Tesis, con una gran predisposición.

Al laboratorio de la Dra. Raquel Cravero y el Dr. Guillermo Labadie, por “adoptarme” en los momentos que pase en solitud en la mesada y hacerme sentir como uno más.

A Diego, Chumbe, Exe, Martin, Esteban, Lucia, Pamela, Maira, Guille, Raquel, Mirta y Lili, con los cuales durante el paso de los años creamos un ambiente más cómodo para trabajar y disfrutar.

A todos los integrantes de la Unidad Orgánica del IQUIR que me acompañaron durante estos años generando un espacio muy agradable para trabajar.

A la Fundación Josefina Prats, por el subsidio otorgado.

Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), por la beca otorgada para la realización de este trabajo.

Índice

Publicaciones.....	viii
Abreviaturas y símbolos	ix
1 Introducción	1
1.1 La reacción de Diels-Alder	1
1.2 Organoboranos.....	3
1.3 Reacción de Diels-Alder de organoboranos.....	5
1.4 Organoboranos en catálisis.....	10
1.4.1 Uso de organoboranos como promotores o catalizadores	11
1.4.2 Organocatálisis en reacciones de organoboranos.....	17
2 Estudio experimental y teórico de reacciones de Diels-Alder de	
alquenilboronatos de pinacol	27
2.1 Alquenilboronatos como dienófilos en reacciones de Diels-Alder.....	27
2.2 Estudio experimental de reacciones de Diels-Alder de alquenilboronatos.....	
de pinacol con ciclopentadieno	29
2.2.1 Estudios preliminares.....	30
2.2.2 Estudio de las reacciones de Diels-Alder de alquenilboronatos	
con calentamiento convencional.....	32
2.2.3 Estudio de la reacción catalizada	46
2.2.4 Estudio de la secuencia cicloadición/oxidación	49
2.3 Estudio del mecanismo de la reacción de Diels-Alder de	
alquenilboronatos con ciclopentadieno	57
2.3.1 Ensayo experimental	57
2.3.2 Estudio teórico	57
2.4 Conclusiones.....	64
3 Estudio de la reacción de Diels-Alder de alquenilboronatos	
organocatalizada.....	65
3.1 Reacciones de Diels-Alder de compuestos alquenilboro asimétricas.....	65

3.2	Consideraciones iniciales	68
3.3	Estudios preliminares	70
3.4	Estudio experimental	72
3.4.1	Pruebas iniciales	72
3.4.2	Optimización de las condiciones de reacción	73
3.4.3	Evaluación de otros α -hidroxiácidos como organocatalizadores	
	de la reacción de vinilboronato de dibutilo con ciclopentadieno	77
3.5	Estudio de las reacciones de Diels-Alder organocatalizadas de otros	
	ácidos alquenilborónicos	78
3.6	Estudio del mecanismo de la reacción del vinilboronato de	
	dibutilo con ciclopentadieno catalizada con ácido mandélico	82
3.6.1	Prueba experimental	82
3.6.2	Estudio teórico	83
3.7	Desarrollo de una metodología directa para determinar el rendimiento	
	de la reacción de Diels-Alder del vinilboronato de dibutilo y ciclopentadieno	90
3.8	Conclusiones	93
4	Estudio teórico de la adición conjugada enantioselectiva de ácidos alquenilborónicos a enonas catalizada por derivados del ácido tartárico	95
4.1	Reacciones de alquenilboración asimétricas	95
4.2	Consideraciones iniciales	98
4.3	Análisis de los reactivos	102
4.4	Estudio computacional de las estructuras de transición	107
4.5	Conclusiones	118
5	Resumen y conclusiones	119
6	Parte experimental y métodos computacionales	126
6.1	Parte Experimental	126
6.1.1	Materiales y métodos	126
6.1.2	Resultados	129
6.2	Métodos computacionales	141

6.2.1	Hardware	141
6.2.2	Software.....	143
6.2.3	Metodología general	143
7	Referencias bibliográficas	145
8	Espectros seleccionados	158
9	Material suplementario	174

El trabajo de investigación llevado a cabo durante la realización de esta Tesis Doctoral dio lugar a las siguientes publicaciones:

1) Grimblat, N.; Pellegrinet, S. C., **2013**, "Theoretical investigation of the Diels-Alder reactions of unsaturated boronates", *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 3733.

2) Vallejos, M. M.; Grimblat, N.; Pellegrinet, S. C., **2014**, "Reactivity and Selectivity of Boron-Substituted Alkenes in the Diels–Alder Reaction with Cyclopentadiene. A Study of the Electron Charge Density and Its Laplacian", *J. Phys. Chem. A*, **118**, 5559.

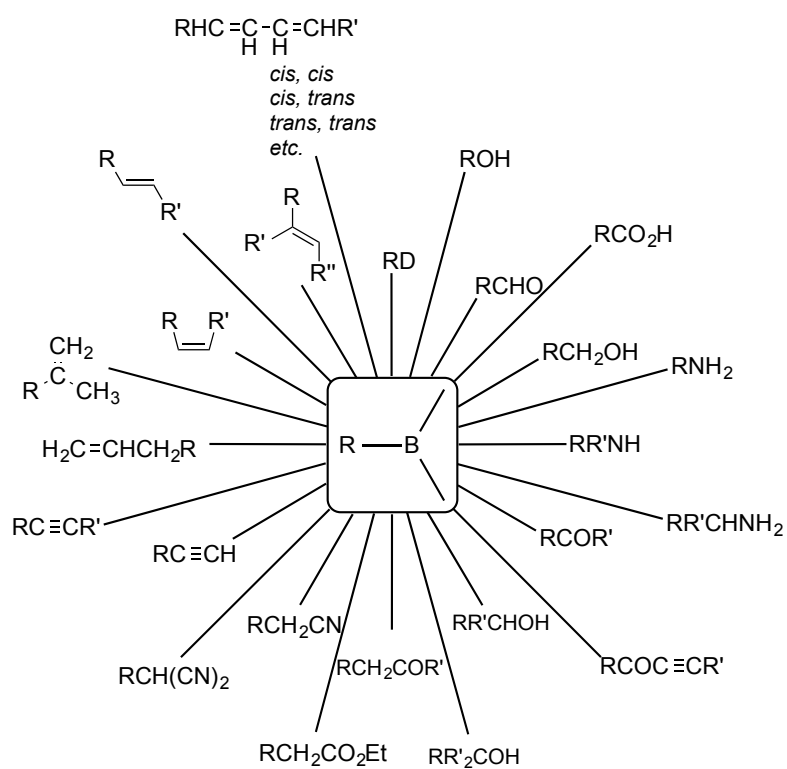
3) Grimblat, N.; Sugiura, M.; Pellegrinet, S. C., **2014**, "A Hydrogen Bond Rationale for the Enantioselective β -Alkenylboration of Enones Catalyzed by O-Monoacyltartaric Acids", *J. Org. Chem.*, **79**, 6754.

4) Vallejos, M. M.; Grimblat, N.; Pellegrinet, S. C., **2014**, "Diels-Alder reactions of pinacol alkenylboronates: an experimental and theoretical study", *RSC Advances*, **4**, 36385.

Abreviatura/Símbolo	Significado
<i>(R)</i> -TRIP-PA	<i>(R)</i> -3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate
Ac	grupo acetilo
ac.	acuoso
APCI	Atmospheric-pressure chemical ionization
Ar	aromático/s, grupo arilo
BB	Broad Band
BBA	ácido de Brønsted asistido por ácido de Brønsted
BBN	Borabicyclononano
BHT	3,5-di-tert-butyl-4-hydroxytoluene
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
BLA	Ácido de Lewis asistido por ácido de Brønsted
BMPR	basado en material de partida recuperado
Bu	grupo butilo
CAB	Chiral Acyloxy Borane
calc.	calculado
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CCD	Cromatografía en Capa Delgada
CDA	Chiral Derivatizing Agent
CG	Cromatografía Gaseosa
CG-EM	Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas
cm	Centímetro/s
COSY	CORrelation Spectroscopy
cp	ciclopentadieno
d	doblete
DA	Diels-Alder
DAIM	reacción de Diels-Alder intramolecular
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
dd	doble doblete
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer
Desv. Std.	desviación estándar
DFT	Density Functional Theory
DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
E _a	Energía libre de Activación
ee	exceso enantiomérico
EM	Espectrometría de masa
EMAR	Espectrometría de masa de alta resolución
ENO	Efecto Nuclear Overhauser
equiv.	equivalente/s
ESI	Electrospray ionization
Et	grupo etilo
ET	Estructura/s de Transición
eV	electron volt
FMO	Frontier Molecular Orbital
g	gramo/s

GAE	Grupo Atractor de Electrones
GB	Gigabyte
GDE	Grupo Donor de Electrones
GGA	generalized gradient approximation
GHz	Gigahercios = 10^9 Hz
h	hora/s
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation spectroscopy
HMPA	Hexamethylphosphoramide
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation spectroscopy
Hz	Hercio/s
IE	Impacto electrónico
IR	Infrarojo
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
ISTD	estándar interno
K	grados Kelvin
Kcal	Kilocalorías
LBA	ácido de Brønsted asistido por ácido de Lewis
LBHB	Low Barrier Hydrogen Bond
LLA	ácido de Lewis asistido por ácido de Lewis
LOD	Limit of detection
LOQ	Limit of quantification
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
m	multiplete
máx.	máximo/a
MB	Megabyte
MCA	Metátesis de cerramiento de anillo
Me	grupo metilo
mg	miligramo/s
MHz	Megahercios = 10^6 Hz
mL	mililitro/s
MM	Molecular Mechanics
mmol	milimol/es
MO	microondas
MPR	material de partida recuperado
Ms	grupo mesilo
N, X	estereoquímica endo o exo
NBO	Natural Bond Orbital
NR	No reacciona
NMP	N-Methyl-2-pyrrolidone
nd	No determinando/
OMF	orbitales moleculares frontera
PBM	Petasis-Borono-Mannich
pca	puntos críticos de anillo
pce	puntos críticos de enlace
PCM	Polar Continuum Model
Ph	grupo fenilo
Pin	pinacol
ppm	partes por millon

QM/MM	quantum mechanics/molecular mechanics
RHF	Restricted Hartree-Fock
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	singlete
sa	singlete ancho
SARS	Severe acute respiratory syndrome
SCF	Self-Consistent Field
SCRf	Self Consistent Reaction Field
SIM	Single Ion Monitoring
t	tiempo
T	temperatura
t-Bu	grupo tert-Butilo
T.M.	tamiz molecular
TA	temperatura ambiente
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
TFA	Trifluoroacetic Acid
TFAA	Trifluoroacetic Anhydride
THF	tetrahidrofurano
TIC	Total Ion Chromatogram
TMS	tetrametilsilano
TOF	Time of Flight
UV	Ultravioleta
ZPE	Zero Point Energy
δ	desplazamiento químico
μL	microlitros
Å	Angstrom/s
°C	grados centígrados
ΔE	diferencia de energía
$\Delta E^\ddagger$	energía de activación
ΔG	diferencia de energía libre
$\Delta G^\ddagger$	energía libre de activación

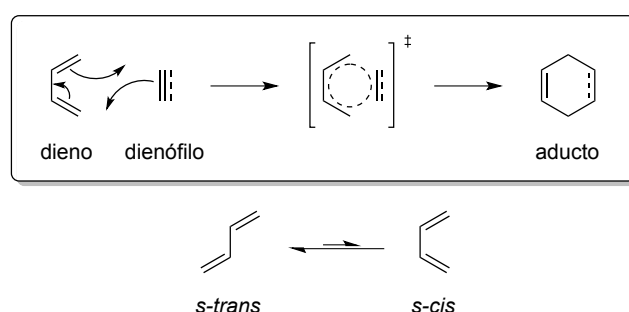


1 Introducción

1.1 La reacción de Diels-Alder

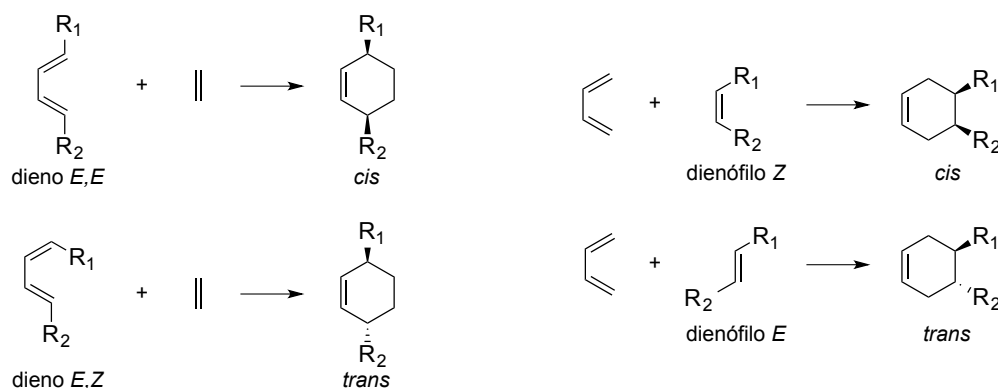
Desde su formulación en 1928 por Otto Diels y Kurt Alder, la reacción de Diels-Alder ha logrado consolidarse como uno de los métodos de formación de enlaces carbono-carbono y de anillos más eficientes en síntesis orgánica.¹ Como fuese de esperar, en 1950 este descubrimiento y su desarrollo fue recompensado con el Premio Nobel.² Su elevada regio- y estereoselectividad en la formación de anillos de seis miembros ha hecho de esta transformación una de las preferidas por los químicos orgánicos. A pesar de la gran cantidad de trabajos existentes en dicha área, nuevas metodologías siguen apareciendo en la literatura.

La reacción de Diels-Alder es una cicloadición entre un dieno conjugado y un alqueno o alquino (dienófilo) (Esquema 1.1). El dieno debe poder adoptar una conformación *s-cis* para obtener la geometría correcta para que la transformación suceda. La reacción se clasifica como una cicloadición $[\pi 4_s + \pi 2_s]$, donde 4 y 2 identifican el número de electrones π involucrados en el reordenamiento electrónico, mientras que el subíndice *s* indica que la reacción ocurre de manera suprafacial en ambos componentes.



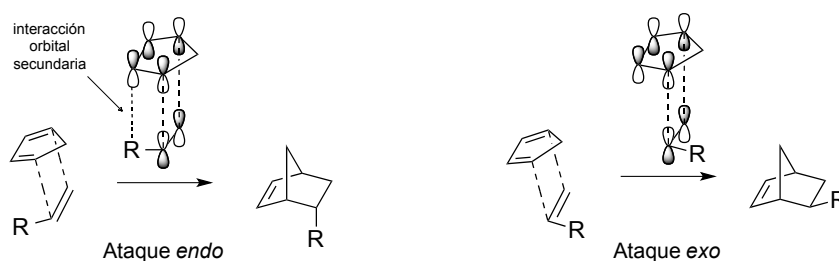
Esquema 1.1

Como esta reacción se lleva a cabo mediante una adición *syn* (o suprafacial) respecto tanto al dienófilo como al dieno, la reacción de Diels-Alder es estereoespecífica. En consecuencia, las estereoquímicas relativas de los sustituyentes en el dienófilo y el dieno se conservan en el cicloaducto (Esquema 1.2).



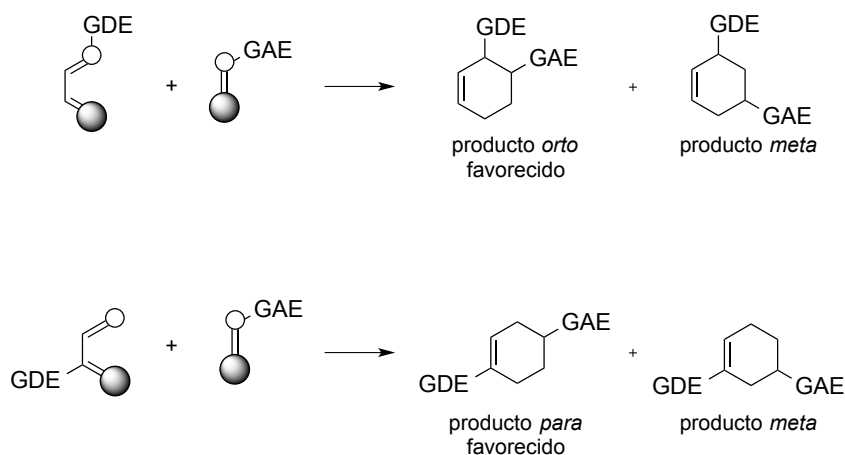
Esquema 1.2

La estereoquímica relativa de los sustituyentes en los nuevos centros estereogénicos formados se encuentra determinada por dos posibles modos de ataques suprafaciales: *endo* y *exo* (Esquema 1.3). El modo de ataque *endo* es aquel en el cual los sustituyentes del dienófilo quedan sobre la nube π del dieno, mientras que en el modo de ataque *exo*, los sustituyentes del doble enlace se encuentran alejados del dieno. En general, los productos *endo* están favorecidos por interacciones orbitales secundarias y es el producto cinético, mientras que el producto *exo* es el producto termodinámico.



Esquema 1.3

Cuando se utilizan dienos y dienófilos no simétricos, existe la posibilidad de obtener dos regioisómeros, dependiendo de la posición relativa de los sustituyentes. La regioselectividad queda determinada por la naturaleza de los sustituyentes en ambos compuestos.³ El enfoque de la teoría de orbitales frontera permite predecir la regioselectividad de la reacción de Diels-Alder para una amplia combinación de dienos y dienófilos considerando que la interacción más fuerte entre dieno y dienófilo se dará entre los átomos que posean los mayores coeficientes sobre los orbitales frontera. Por lo general, los 1,3-dienos sustituidos en C-1 y los dienófilos monosustituidos reaccionan para dar el producto "*orto*" mayoritariamente, mientras que los dienos sustituidos en C-2 generan el aducto "*para*" (Esquema 1.4).



Esquema 1.4

1.2 Organoboranos

Los compuestos organoboro son derivados orgánicos del borano (BH_3) y se pueden clasificar de acuerdo a los grupos funcionales unidos al átomo de boro (Figura 1.1). Los organoboranos reaccionan como compuestos organometálicos, aunque el boro elemental no es metálico. El átomo de boro es fácilmente reemplazable por agentes oxidantes o electrofílicos, generalmente con completo control estereoquímico.

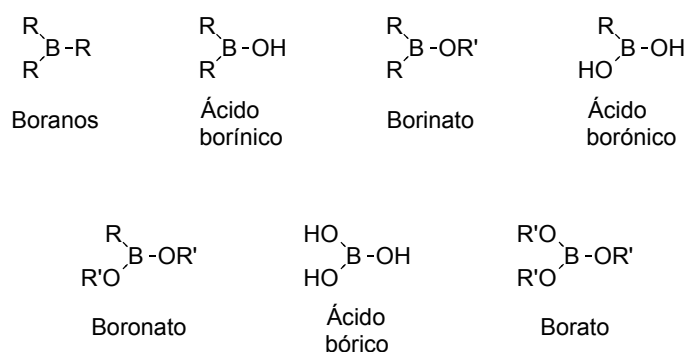
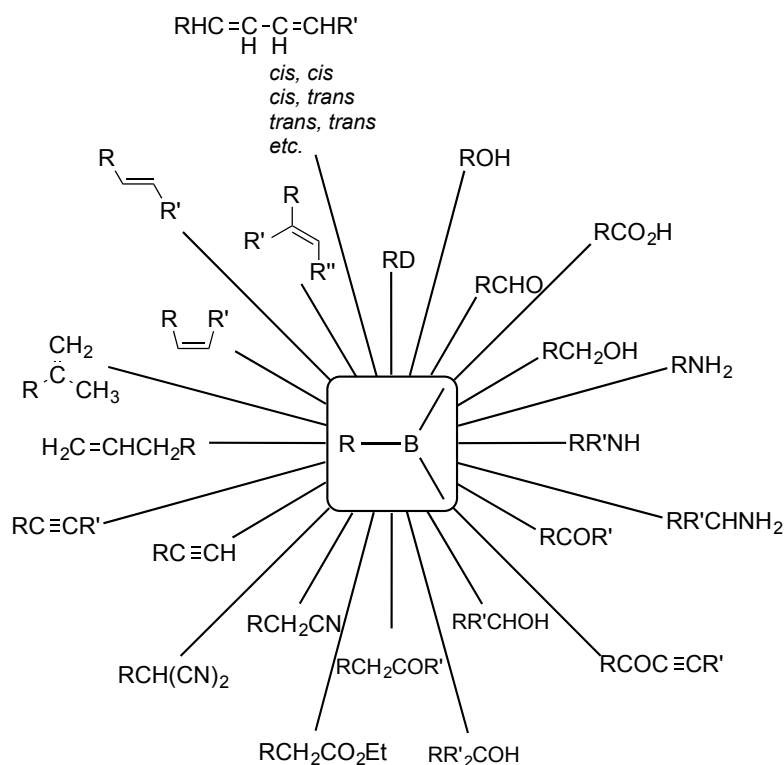


Figura 1.1

La química de los organoboranos ha sido ampliamente desarrollada debido a la disponibilidad, estabilidad y baja toxicidad de esta clase de compuestos; además los subproductos inorgánicos formados son fácilmente separables al terminar la reacción. Una de las principales características de los organoboranos es el alto grado de quimioselectividad así como la versatilidad sintética que poseen, permitiendo una gran variedad de transformaciones químicas tales como las que se muestran en el Esquema 1.5.⁴



Esquema 1.5

En las últimas décadas, las ventajas de los organoboranos llevaron a un aumento en el número de sus aplicaciones (Figura 1.2).^{4b-d} En este contexto, las reacciones de intercambio boro-metal, el acoplamiento de Suzuki, las funcionalizaciones de los enlaces carbono-boro a los correspondientes alcoholes, aminas, cetonas entre otros, y las reacciones de alil- alquil- y alquénilboración se encuentran entre las aplicaciones más destacadas dentro de la síntesis orgánica.

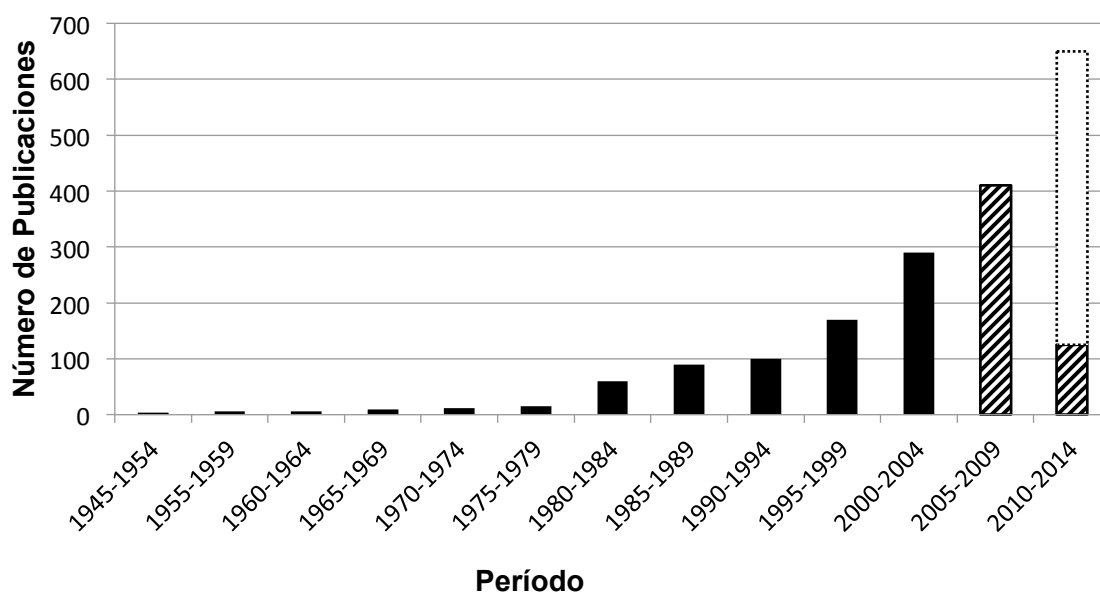


Figura 1.2

Debido a sus exclusivas características estructurales, los organoboranos han sido ampliamente utilizados no sólo como bloques de construcción, sino también para el desarrollo de potentes inhibidores de enzimas,^{4c,4d,5} agentes de captura de neutrones en terapias contra cáncer,⁶ y como anticuerpos miméticos que reconocen sacáridos biológicamente importantes.⁷ Quizás el ejemplo más plausible de ello es la droga Bortezomib (comercializada como Velcade®),⁸ la cual es un ácido borónico y es el primer inhibidor del proteasoma comercialmente disponible (Figura 1.3).

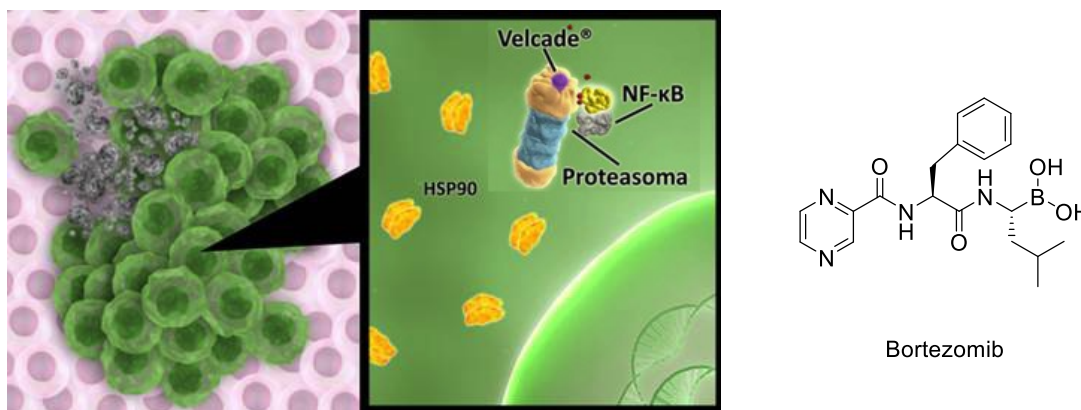
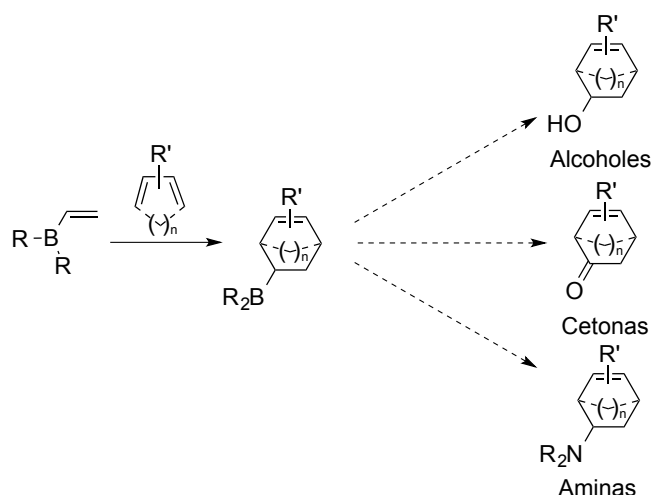


Figura 1.3

1.3 Reacción de Diels-Alder de organoboranos

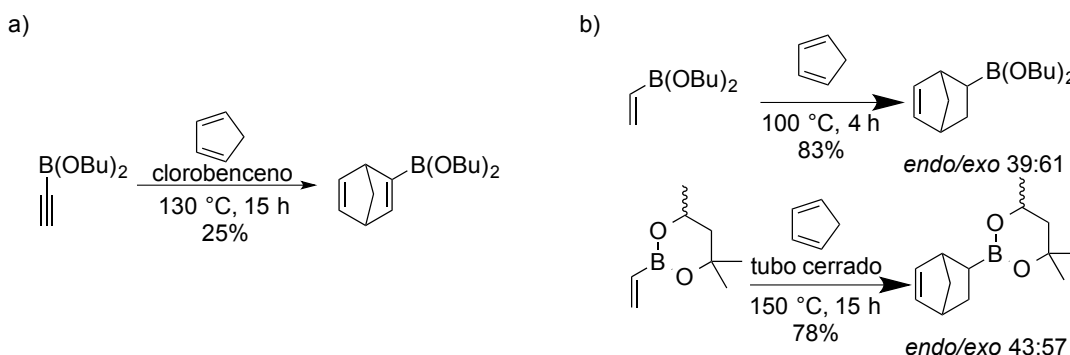
Cuando se utilizan compuestos funcionalizados con boro en reacciones de cicloadición, en general cambia la hibridación del carbono adyacente al átomo de boro. Por lo tanto, los productos de este tipo de reacción pueden ser utilizados en subsecuentes transformaciones diferentes al proceso de cicloadición. Por ende, es posible realizar reacciones en cadena altamente selectivas, y de esta manera incrementar la complejidad de los productos formados.⁹

La reacción de Diels-Alder entre alquenos sustituidos con boro y dienos conjugados da lugar a la formación de ciclohexenos funcionalizados con un átomo de boro, los cuales pueden ser utilizados en subsiguientes reacciones de oxidación u homologación (Esquema 1.6). De esta manera, los productos de reacción pueden ser transformados en alcoholes, cetonas, aminas, etc., compuestos que no pueden ser obtenidos directamente mediante reacciones de Diels-Alder.



Esquema 1.6

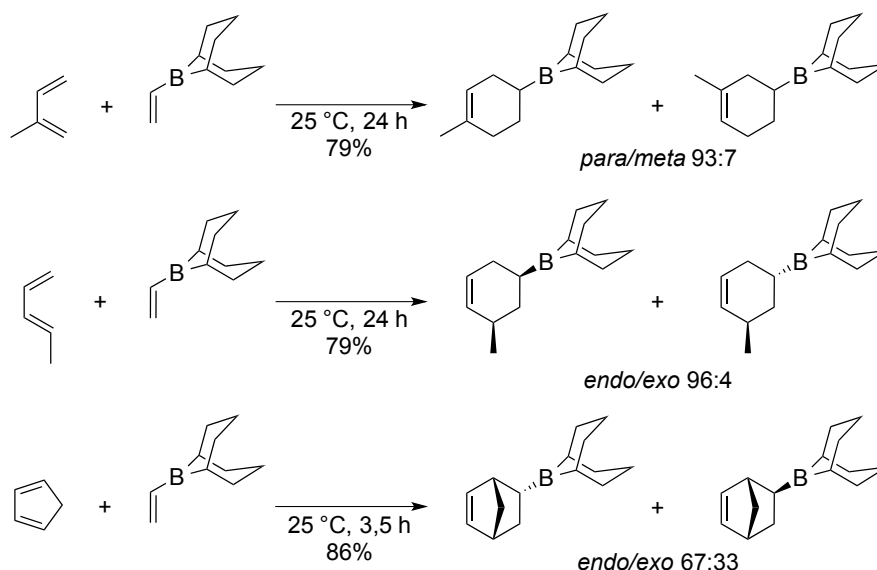
El primer trabajo publicado en la literatura fue en el año 1960, en el cual Matteson y Peacock describieron la reacción de Diels-Alder del alquénilboronato de dibutilo con ciclopentadieno (Esquema 1.7a).¹⁰ Este dienófilo mostró ser un dienófilo pobre en reacciones de demanda electrónica normal, particularmente en comparación a los vinilboronatos de dibutilo y de 2-metil-2,4-pentanodiol, reportados años más tarde por Matteson y Woods, respectivamente.¹¹ Dicho trabajo pionero posibilitó la utilización de los vinilboronatos en síntesis orgánica, demostrando que estos compuestos presentan una activación moderada como dienófilos de Diels-Alder (Esquema 1.7b).



Esquema 1.7

Luego de casi tres décadas de inactividad en el área, varios autores exploraron ampliamente la utilidad sintética de alquénil- y alquénildialquilboranos en reacciones de Diels-Alder.¹² El primer artículo fue publicado en 1990, por Singleton y Martinez, quienes estudiaron la utilización de *B*-vinil-9-BBN en la reacción de Diels-Alder con diferentes dienos (Esquema 1.8).^{12a} En este trabajo se demostró que el *B*-vinil-9-BBN reacciona con dienos cíclicos y acíclicos para generar los cicloaductos deseados bajo condiciones de reacción mucho más suaves que las requeridas para la reacción de Diels-Alder entre los mismos dienos y otros dienófilos como acrilato de metilo, nitroetileno, fenilvinilsulfona y vinilboronato

de *n*-butanol. Por ejemplo, este dienófilo reacciona 200 veces más rápido que el acrilato de metilo con butadieno a 25 °C.

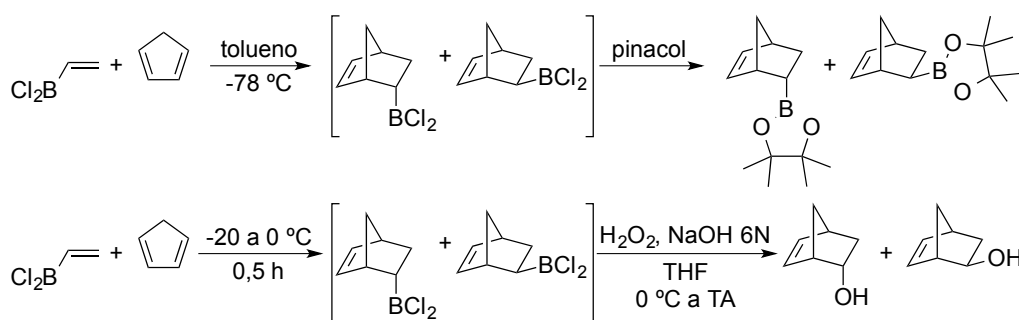


Esquema 1.8

Como se observa en el Esquema 1.8, en la reacción con isopreno se obtuvo una regioselectividad *para* muy elevada, y con *trans*-piperileno se obtuvo exclusivamente el isómero *meta* en lugar del isómero *orto* generalmente más favorecido, con preponderante estereoquímica *endo*. Por otro lado, para ciclopentadieno la relación *endo/exo* fue baja (67:33). El elevado impedimento estérico del grupo BBN es el que provocaría la regioselectividad anómala *meta* con distintos dienos sustituidos en C₁.

Singleton y otros autores han investigado la utilización de una gran variedad de dialquilvinilboranos en la reacción de Diels-Alder, los cuales han mostrado ser dienófilos de excepcional reactividad, regioselectividad y *endo*-estereoselectividad. Además, su reactividad no depende significativamente de la estructura del dieno, ya que reaccionan con una velocidad comparable tanto con dienos ricos en electrones como con dienos pobres en electrones y con dienos no sustituidos. Por consiguiente, se propuso que estos dienófilos podían ser considerados “omnifílicos.”^{12e}

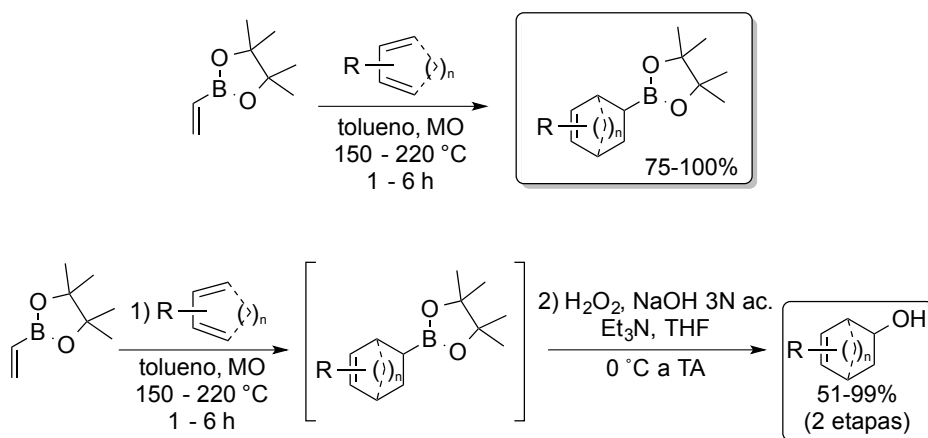
Otra clase de dienófilos activados con boro que muestran alta reactividad en reacciones de cicloadición [4+2] son los alquenildihaloboranos.^{12g,13} Al igual que los alquenildialquilboranos, estos compuestos son muy sensibles y por lo tanto, en general, se usan en una secuencia “*one-pot*” que involucra su síntesis, la reacción de Diels-Alder y un último paso de derivatización. En el Esquema 1.9 se muestran dos ejemplos para este tipo de transformaciones.



Esquema 1.9

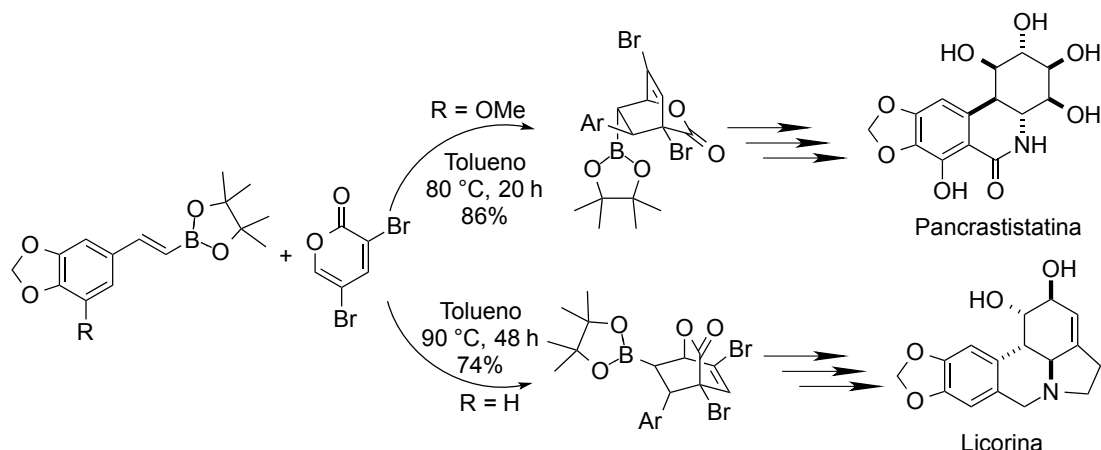
Estos ejemplos demuestran que el reemplazo de los grupos alcoxi por grupos alquilo o átomos de halógeno incrementa considerablemente la activación de los dienófilos sustituidos con boro, lo cual ha podido ser comprobado de manera teórica.¹⁴ Sin embargo, la ventaja que presentan los vinilboronatos respecto a los dialquil- y dihalovinilboranos es que en su mayoría son estables al aire y la humedad, por lo que no requieren ser sintetizados *in situ* para la secuencia sintética y pueden ser purificados por técnicas cromatográficas.

En nuestro grupo de investigación se desarrolló una metodología para llevar a cabo reacciones de Diels-Alder de vinilboronatos con irradiación de microondas durante cortos tiempo de reacción, logrando obtener excelentes rendimientos con diferentes dienos (Esquema 1.10).¹⁵ El vinilboronato de pinacol resultó el dienófilo más eficiente, gracias a su elevada reactividad y estabilidad. También se desarrolló una eficiente secuencia que involucra la reacción de Diels-Alder seguida por la oxidación del cicloaducto, lo cual permitió obtener una variedad de ciclohexenos sustituidos.



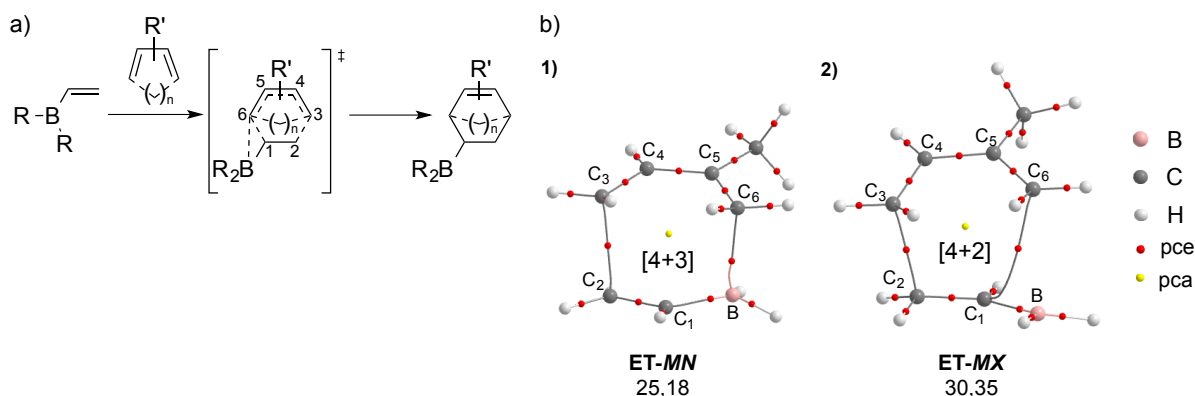
Esquema 1.10

Recientemente, aparecieron en la literatura dos nuevas rutas para la síntesis de (±)-Pancratistatina (un compuesto con potente actividad anticancerígena) y (±)-Licorina (un alcaloide con propiedades contra malaria, polio y SARS entre otros, aunque altamente tóxico), las cuales involucran como paso clave una reacción de Diels-Alder de un (*E*)-β-borilestireno con una pirona (Esquema 1.11).¹⁶



Esquema 1.11

Estudios teóricos demostraron que, salvo algunas excepciones,^{12r,17} los alquenos activados con boro pueden ser considerados dienófilos aceptores de electrones y que sus reacciones de Diels-Alder son procesos concertados que presentan estructuras de transición asincrónicas con características muy peculiares.^{14,18} El átomo de boro electrofílico del vinilborano experimenta una interacción secundaria [4+3] no-clásica con un átomo de carbono del dieno tal como se muestra en el Esquema 1.12a, lo cual aumenta la velocidad de la reacción y contribuye a controlar la regioselectividad y la *endo*-estereoselectividad de dicho proceso. En algunos casos excepcionales, como para las reacciones de vinilborano con butadieno, *trans*-piperileno e isopreno y de dimetilvinilborano con butadieno se observó que las reacciones cursan a través de estructuras de transición [4+3] en lugar de [4+2], siendo la interacción C₆-B más importante que la C₆-C₁, aunque el aducto obtenido es un ciclo de seis miembros. En el Esquema 1.12b se puede observar los grafos moleculares con la energía libre de activación calculada a B3LYP/6-311++G** en Kcal/mol de las estructuras de transición *meta* para la reacción de isopreno con el vinilborano. En el caso 1, se muestra la estructura de transición *meta-endo* que tiene carácter [4+3] mientras que en el caso 2 se observa la estructura de transición *meta-exo* con carácter [4+2]. En rojo se destacan los puntos críticos de enlace y en amarillo los puntos críticos de anillo.



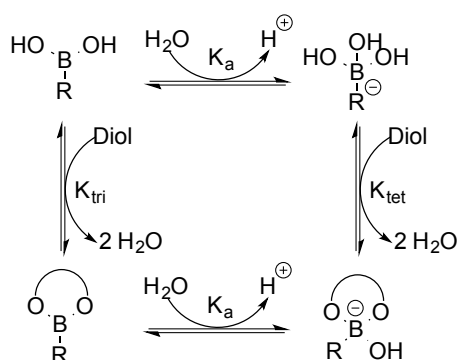
Esquema 1.12

El estudio del efecto de la sustitución sobre el átomo de boro en las reacciones de Diels-Alder sugirió que las propiedades de los vinilboranos pueden ser moduladas mediante la elección racional de los ligandos sobre el boro.^{12e} El patrón de reactividad observado en las reacciones de Diels-Alder de vinilboranos puede ser racionalizado por interacciones orbitales secundarias en las estructuras de transición. Las estructuras de transición para las reacciones de los compuestos alquénilboro tienen diferentes grados de carácter [4+3], lo que sugiere que el átomo de boro interacciona con el 1,3-dieno con intensidades variables. Los cálculos computacionales teóricos demostraron que la interacción orbital secundaria entre el átomo de boro y el C₆ se hace menos importante cuando aumenta el carácter donador de electrones de los grupos unidos al boro y, para los dialquilboranos, cuando se incrementa el volumen de los grupos alquílicos, lo que genera una disminución en la reactividad y la *endo*-estereoselectividad.¹⁴ En general, para los halo- y los dialquilboranos pequeños, los efectos electrónicos dominan el curso de la reacción, mientras que para los vinilboronatos o los dialquilboranos voluminosos, los efectos estéricos controlan la regio- y la diastereoselectividad.

La bibliografía de las últimas décadas da cuenta de la diversidad de variantes que se han desarrollado tanto para la síntesis de los dienófilos activados con boro, como para sus reacciones de Diels-Alder y las posteriores derivatizaciones de los cicloaductos.^{4c,4d,9} En consecuencia, resulta evidente que los alquenos sustituidos con boro constituyen importantes bloques de construcción para reacciones de cicloadición de gran utilidad en síntesis orgánica.

1.4 Organoboranos en catálisis

Los ácidos y los ésteres borónicos pueden formar interacciones covalentes reversibles con grupos funcionales ácidos, tales como grupos hidroxilos y carboxilos, modificando de esta manera la reactividad del compuesto formado (Esquema 1.13).¹⁹ Estas características hacen que dichos compuestos tengan la capacidad de actuar tanto como sustratos sobre los cuales se induce quiralidad, así como catalizadores o promotores para obtener productos enantioméricamente puros.



Esquema 1.13

Por otro lado, los compuestos trivalentes de boro tienen la capacidad de actuar como ácidos de Lewis, debido al orbital p vacante sobre el átomo de boro (Figura 1.4a). Esto hace que los organoboranos puedan coordinarse fácilmente a heteroátomos con pares electrónicos libres, tales como oxígeno ó nitrógeno, formando especies tetraédricas. Estas especies tetraédricas pueden ser complejos en los cuales quedan unidos dos sustratos a través del átomo de boro, logrando así que se encuentren más próximos en el espacio para interactuar (Figura 1.4b). Esto conlleva generalmente a un aumento en la velocidad de la reacción y muchas veces permite la diferenciación diastereofacial.

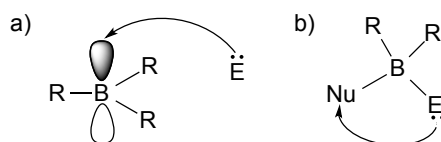
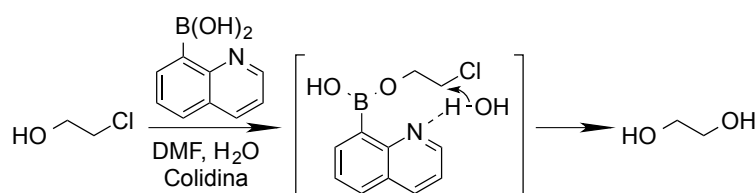


Figura 1.4

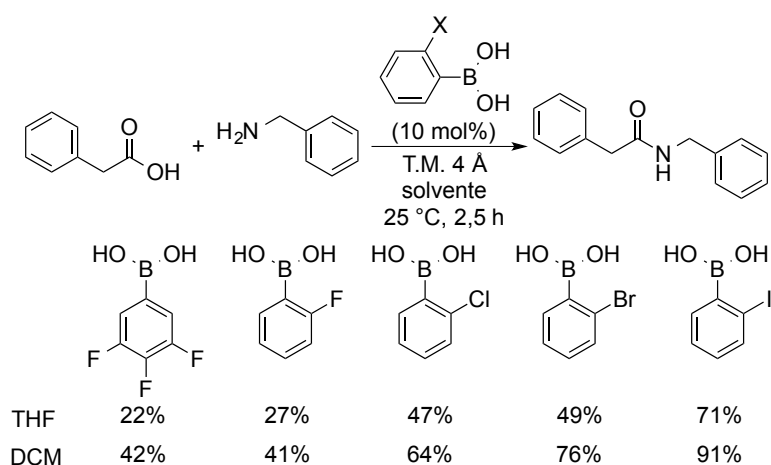
1.4.1 Uso de organoboranos como promotores o catalizadores

El primer ejemplo de aplicación de un organoborano como catalizador fue a comienzos de los años 60, cuando Letsinger demostró que el ácido 8-quinolinborónico aceleraba la hidrólisis de ciertos cloroalcanos (Esquema 1.14)²⁰ y que el boronoarilimidazol sirve como catalizador para la eterificación de cloroetanol.²¹



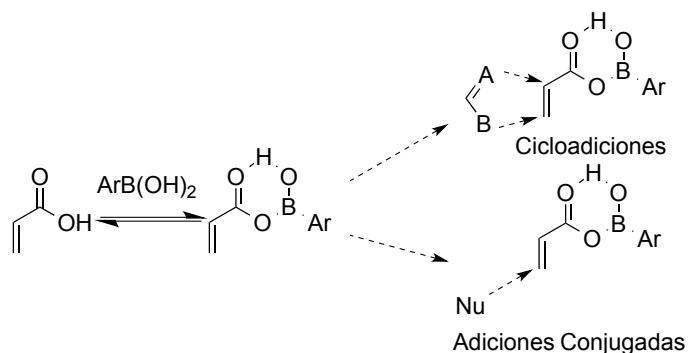
Esquema 1.14

En 2008, Hall y colaboradores encontraron que catalizadores tales como el ácido *orto*-iodofenilborónico funcionan mejor en la amidación de ácidos carboxílicos con aminas que el ácido 3,4,5-trifluorofenilborónico, reportado inicialmente por el grupo de Yamamoto doce años antes (Esquema 1.15).²²



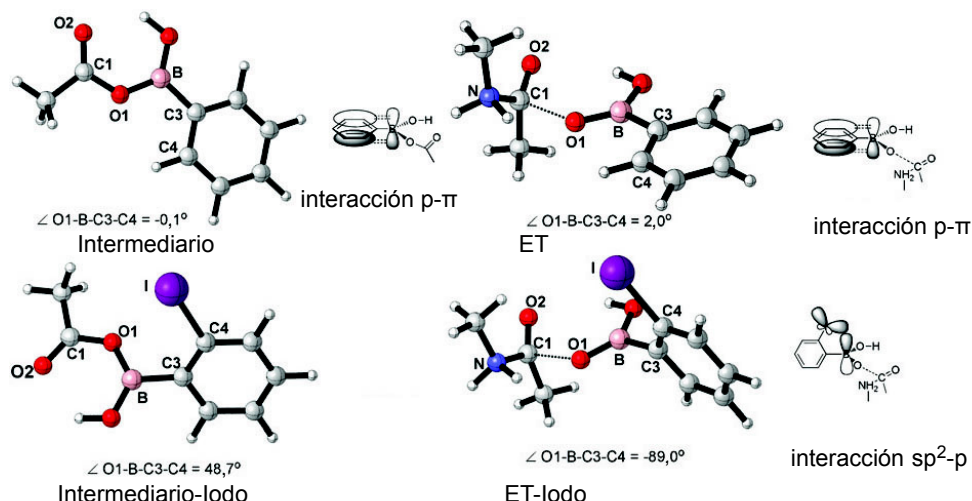
Esquema 1.15

Los ácidos arilborónicos también pueden catalizar reacciones aldólicas, cicloadiciones y adiciones conjugadas de ácidos carboxílicos α,β -insaturados (Esquema 1.16), alquilaciones de Friedel-Crafts de alcoholes bencílicos entre otras.^{4d} Los ácidos borónicos pueden ser utilizados como molde para fijar ambos reactivos y acelerar así la velocidad de reacción.



Esquema 1.16

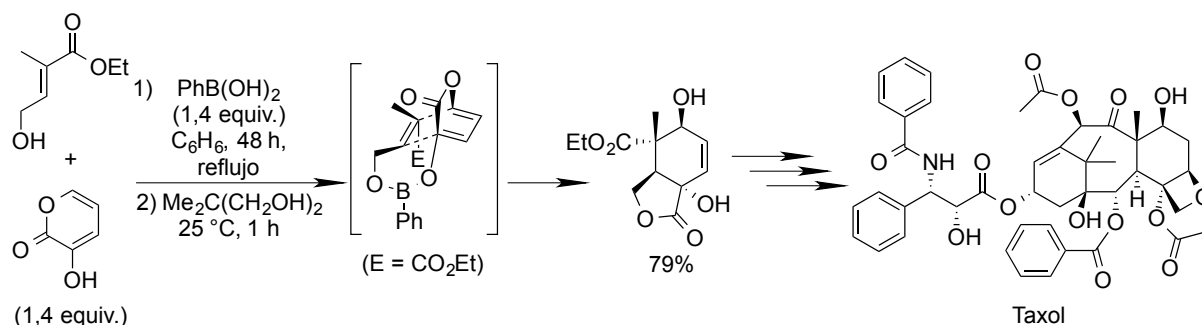
El estudio teórico de la reacción de amidación entre ácidos carboxílicos y aminas catalizada con el ácido arilborónico llevado a cabo por el grupo de Guo, encontró que la formación del ácido aciloxiborónico inicial es cinéticamente factible pero se encuentra termodinámicamente desfavorecida.²³ Posteriormente, tiene lugar la formación del enlace C-N la cual ocurre rápidamente, mientras que la ruptura del enlace C-O final para liberar la amida es el paso determinante de la velocidad de reacción. En este estudio computacional, se encontró que la elevada actividad catalítica del ácido o-iodofenilborónico en relación al ácido borónico se debe tanto al efecto estérico como a la interacción orbital entre el yodo y el átomo de boro (Esquema 1.17).



Esquema 1.17

El grupo de Narasaka demostró que el ácido fenilborónico puede ser utilizado para unir un dieno y un dienófilo de manera tal que se pueda incluso invertir la regioquímica de la

reacción de Diels-Alder.²⁴ Esta metodología fue empleada por Nicolaou y colaboradores para la síntesis de un intermediario clave en la síntesis total de Taxol (Esquema 1.18).²⁵



Esquema 1.18

1.4.1.1 Oxazaborolidinas

Basándose en resultados previos de Itsuno para la reducción de cetonas utilizando 1,2-amino alcoholes y borano,²⁶ Corey y colaboradores desarrollaron las oxazaborolidinas, compuestos que han tenido un impacto más que significativo en la síntesis asimétrica como ácidos de Lewis quirales capaces de catalizar la reducción enantioselectiva de cetonas e iminas.²⁷ A estos compuestos también se los conoce como catalizadores CBS (debido a sus descubridores Corey-Bakshi-Shibata) y a la reacción como reducción de Corey-Itsuno (Figura 1.5).²⁸

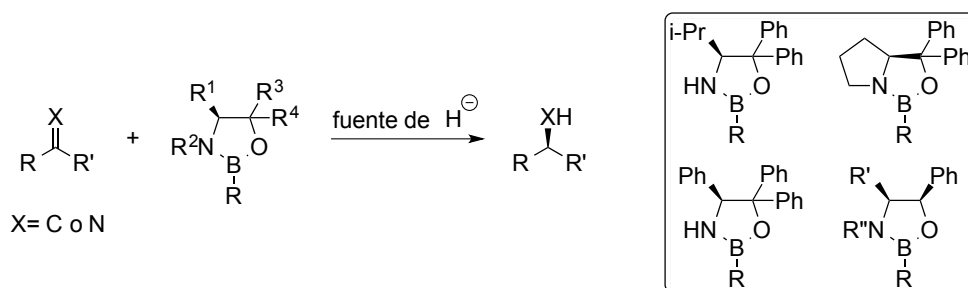


Figura 1.5

Estos catalizadores han sido empleados en cantidades de hasta 2 mol% obteniendo excelentes enantioselectividades en la reducción de grupos carbonilo e imino funcionalizados. La utilización de borano y catecolborano como fuentes de hidruro ha sido sustituida por el empleo de los complejos N-etil-N-isopropilanilina-borano y N,N-dietilanilina-borano en la aplicación de este proceso a gran escala, principalmente debido a su estabilidad.²⁸

De acuerdo con observaciones de Corey, Alagona encontró que la formación de complejos *cis* oxazaborolidina borano-THF es exergónica ($\Delta G = -1,9$ Kcal/mol).²⁹ La coordinación *trans* está desfavorecida debido a la tensión conformacional del anillo de

pirrolidina ($\Delta G = +9,9$ Kcal/mol, Figura 1.6a). La geometría del aducto *cis* se asemeja mucho a la de la estructura cristalina obtenida por Corey (Figura 1.6b).³⁰

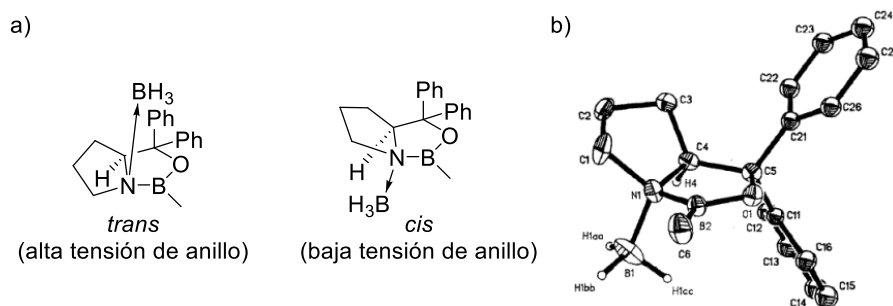


Figura 1.6

El ataque por la cara *Si* es el modo preferido de transferencia de hidruro, ya que el estado de transición tiene una conformación tipo silla, mientras que el estado de transición del ataque por la cara *Re* adopta una conformación tipo bote. En la Figura 1.7 se muestran las geometrías encontradas para las estructuras de transición y las energías calculadas para cada camino de reacción en Kcal/mol.

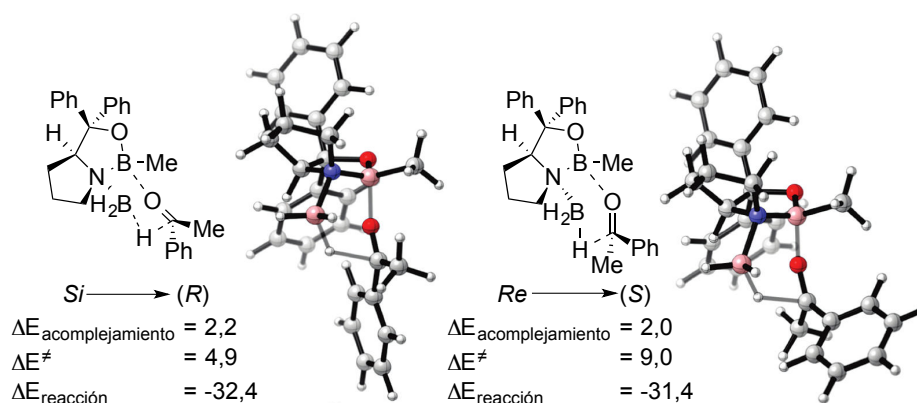


Figura 1.7

1.4.1.2 Combinación de ácidos

Los ácidos combinados pueden ser una herramienta muy útil para el diseño en catálisis asimétrica, ya que la combinación de dichos ácidos generará una interacción que dará origen a un nuevo ácido de distinta reactividad, y proporcionará estructuras más organizadas para un entorno asimétrico eficaz. Estas combinaciones se pueden clasificar en ácido de Lewis asistido por ácido de Brønsted (BLA), ácido de Lewis asistido por ácido de Lewis (LLA), ácido de Brønsted asistido por ácido de Lewis (LBA), y ácido de Brønsted asistido por ácido de Brønsted (BBA) (Tabla 1.1).³¹

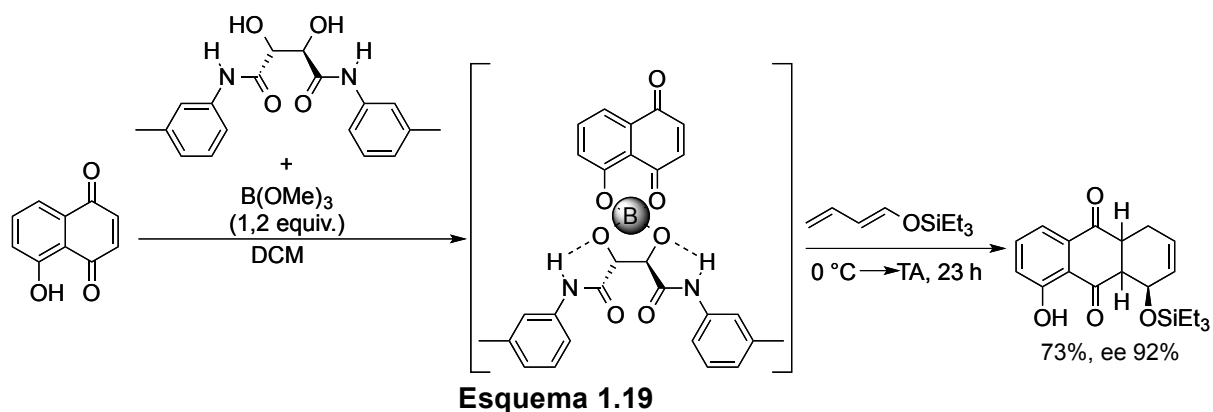
Tabla 1.1

<i>Tipo de combinación de ácidos</i>	<i>Estructura General</i>	<i>Ejemplo</i>
Ácido de Lewis asistido por ácido de Brønsted (BLA)		
Ácido de Lewis asistido por un ácido de Lewis (LLA)		
Ácido de Brønsted asistido por un ácido de Lewis (LBA)		
Ácido de Brønsted asistido por un ácido de Brønsted (BBA)		

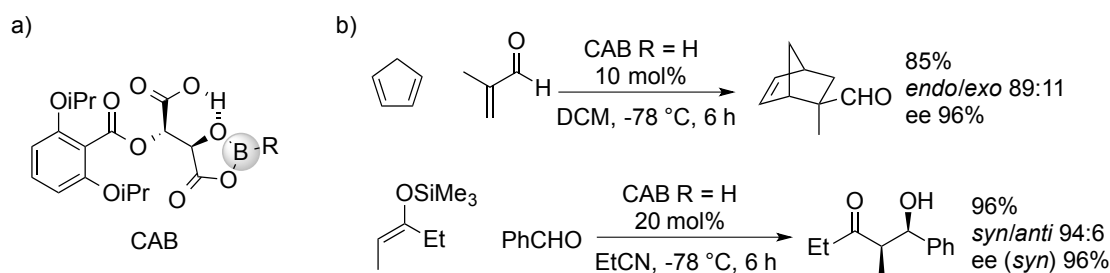
A continuación se describen las dos combinaciones de ácidos más utilizadas:

✓ **Ácido de Lewis asistido por ácido de Brønsted**

En 1986, el grupo de Yamamoto reportó la reacción de Diels-Alder asimétrica de derivados de naftoquinona y varios dienos en presencia de un reactivo de boro quiral derivado del trimetil borato y una diamida del ácido (*R,R*)-(+)-tartárico (Esquema 1.19).³²

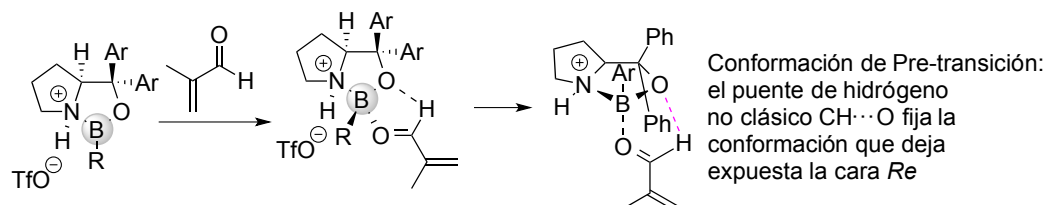


En 1988, Yamamoto informó por primera vez un catalizador de boro quiral que utiliza como ligando un derivado de ácido tartárico (Esquema 1.20a).³³ La alta reactividad del aciloxiborano quiral (CAB, de sus siglas en inglés), puede originarse a partir del enlace de hidrógeno intramolecular del ácido carboxílico terminal con el átomo de oxígeno del grupo alcoxi. Los CAB son eficaces catalizadores para reacciones de Diels-Alder, aldólicas y de alilación (Esquema 1.20b).³¹



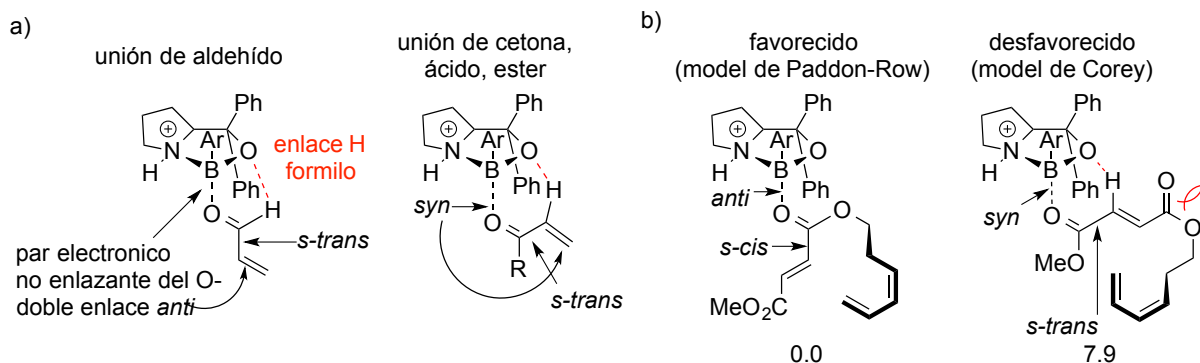
Esquema 1.20

En 2002, Corey describió un nuevo organocatalizador para las reacciones enantioselectivas de Diels-Alder, empleando una oxazaborolidina quiral y un ácido de Brønsted muy fuerte, como el ácido triflico.³⁴ La combinación de estos ácidos genera un BLA, tal cual propuso Yamamoto. La enantioselectividad de la reacción se puede entender en términos del complejo catalizador-aldehído y la conformación de pre-transición representada en el Esquema 1.21.



Esquema 1.21

La reacción de Diels-Alder de cinco dienófilos con 1,3-butadieno catalizada con esta oxazaborolidina fue estudiada computacionalmente por Paddon-Row y colaboradores al nivel de teoría B3LYP/6-31G*.³⁵ Los resultados de este trabajo concuerdan con el modelo propuesto por Corey (Esquema 1.22a). Adicionalmente, analizaron cicloadiciones [4+2] tanto inter- como intramoleculares para cetonas y ésteres carboxílicos al nivel de teoría MPW1K/6-31+G**//B3LYP/6-31G*, encontrando una nueva conformación de pre-transición, distinta a la planteada por Corey, para las reacciones de Diels-Alder intramoleculares (Esquema 1.22b). Esta nueva conformación de pre-transición explica las estereoselectividades experimentales inesperadas, y no involucra una interacción CH...O.

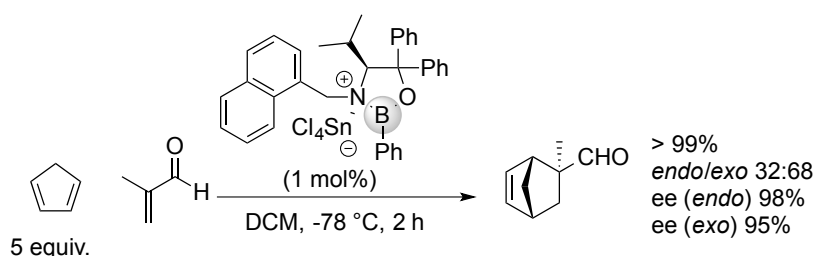


Esquema 1.22

En los años siguientes, estas oxazaborolidinas quirales fueron ampliamente utilizadas como catalizadores en reacciones de cianosililación,³⁶ de Diels-Alder,^{34,37} y en adiciones de Michael.³⁸ A su vez estas reacciones fueron aplicadas en distintas rutas hacia una diversidad de productos naturales.

✓ Ácido de Lewis asistido por ácido de Lewis quiral

En 2005, el grupo de Yamamoto, de manera similar a Corey, combinó una oxazaborolidina quiral y SnCl_4 , un ácido de Lewis, para formar una nueva oxazaborolidina quiral que representa un LLA.³⁹ El mismo es un excelente catalizador en reacciones de Diels-Alder (88-99% exceso enantiomérico) (Esquema 1.23). La enantioselectividad se mantiene incluso en grandes excesos de SnCl_4 , lo que demuestra la alta reactividad del LLA quiral.



Esquema 1.23

1.4.2 Organocatálisis en reacciones de organoboranos

Además de la ampliamente reconocida reacción de hidroboración, la cual ha sido extensamente estudiada y desarrollada,⁴⁰ existen otras reacciones de boranos que en las últimas décadas han sido de especial interés y para las cuales se han realizado descubrimientos que han captado la atención hacia la química del boro. A continuación se describen alguna de ellas.

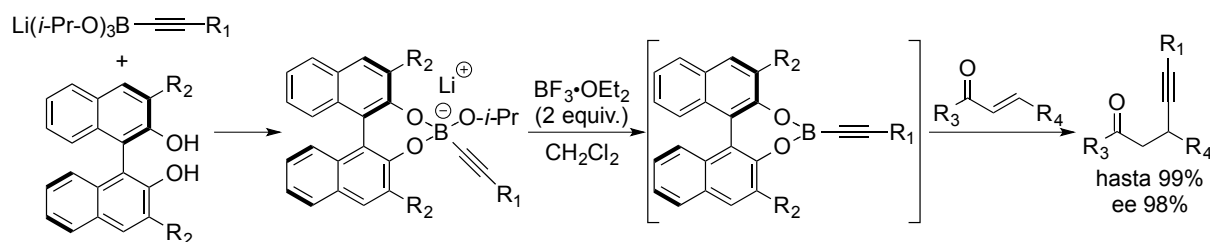
1.4.2.1 Alquinil- y alquenilboración

Las reacciones de adición conjugada de reactivos organometálicos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados han sido estudiadas por muchos años. Entre los diversos sustratos organometálicos, los organoboranos han sido uno de los más evaluados en los últimos años debido a sus ventajas, especialmente como sustratos para síntesis a grandes escalas, gracias a la facilidad con la que los subproductos formados pueden ser eliminados del medio de reacción.

La versión asimétrica de las reacciones de adición conjugada han sido estudiadas por varios años. Sin embargo, no fue hasta hace algunos años que se desarrollaron métodos robustos para realizar adiciones a compuestos carbonílicos de manera

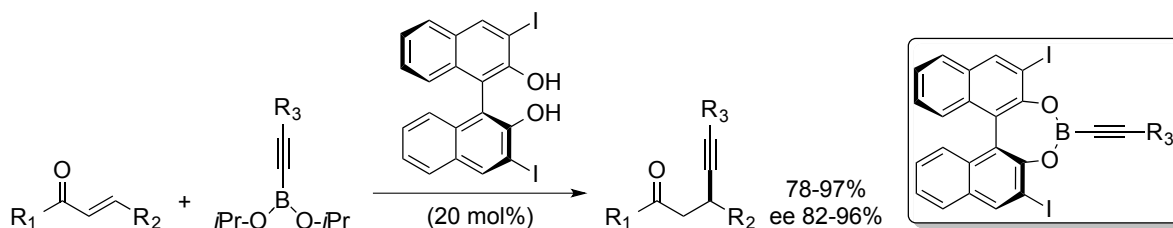
enantioselectiva. Entre ellos se puede destacar la adición de ácidos alquénil- y alquínil borónicos catalizada por compuestos de rodio.^{4c,4d,41}

Una de las metodologías asimétricas que sentó base para desarrollos futuros, fue llevada a cabo en el año 2000 por el grupo de Chong.⁴² Utilizando boratos generados a partir de *B*-alquíniltreisopropilboratos de litio y derivados de BINOL, se obtuvieron excelentes rendimientos y excesos enantioméricos en la alquínilboración de enonas vía los alquínilboronatos correspondientes (Esquema 1.24).



Esquema 1.24

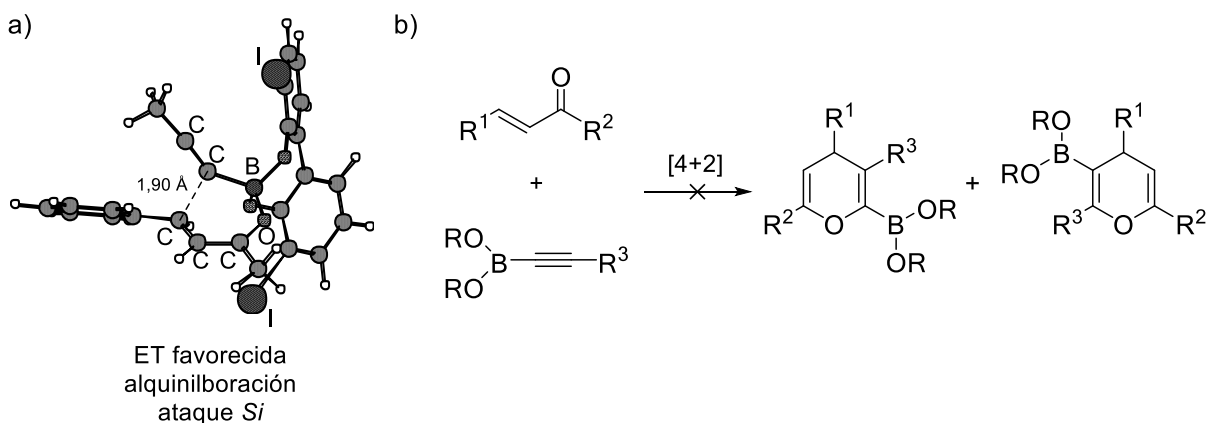
Cinco años más tarde, el mismo grupo de trabajo demostró por primera vez la posibilidad de utilizar un organocatalizador para promover una transformación asimétrica de un éster borónico con ligandos intercambiables sobre el átomo de boro. En ese trabajo reportaron la utilización de binaftoles quirales como catalizador de la adición de alquínildiisopropilboronatos a enonas (Esquema 1.25).⁴³



Esquema 1.25

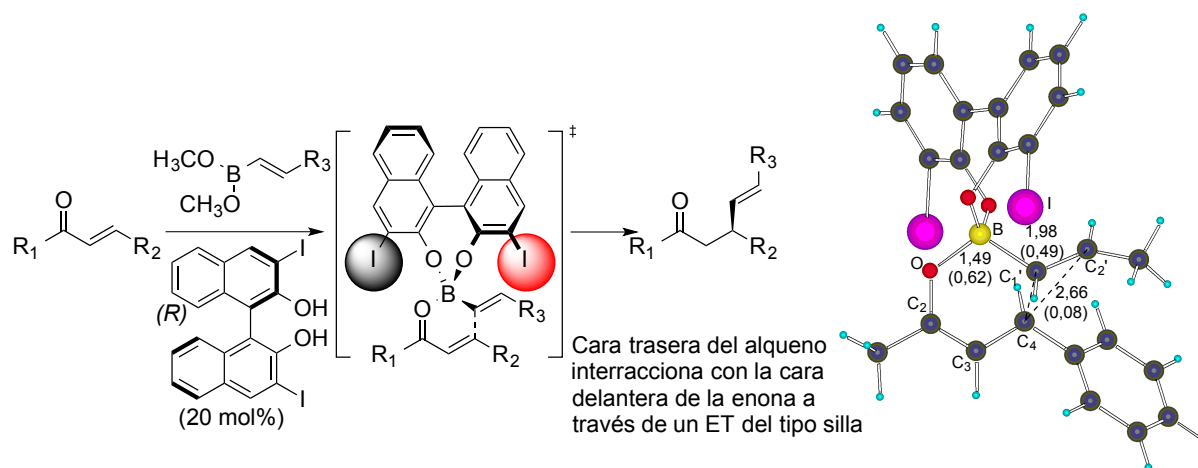
La realización de un estudio teórico B3LYP/lacvp* de dicha reacción usando 3,3'-diiodo-1,1'-bifenil-2,2'-diol como modelo del 3,3'-diiodo-binaftol permitió racionalizar el efecto del catalizador, así como el sentido de la quiralidad (Esquema 1.26).⁴⁴ La mayor reactividad del derivado del éster cíclico de binaftol (Esquema 1.25), con respecto al alquínilboronato derivado de isopropanol, radicaría en la menor habilidad de los oxígenos de este ligando para donar densidad electrónica en el orbital p vacante del boro. Este efecto estereoelectrónico estaría reforzado por la deslocalización en los anillos aromáticos vecinos y por la presencia de grupos atractores de electrones en las posiciones 3 y 3'. Como consecuencia de la elevada deficiencia de electrones en el átomo de boro, el alquínilboronato cíclico se coordina al oxígeno del carbonilo de la enona, reduciendo considerablemente la barrera de energía de la adición conjugada. La excelente discriminación facial de esta reacción podría justificarse considerando las repulsiones

estéricas experimentadas entre uno de los átomos de iodo del ligando y dos átomos de hidrógeno de la enona en la estructura de transición *Re* (Esquema 1.26a). Asimismo, se comprobó que las reacciones de hetero Diels-Alder de los alquinilboronatos con la enona (Esquema 1.26b) están desfavorecidas cinéticamente con respecto a las 1,4-alquinilboraciones.



Esquema 1.26

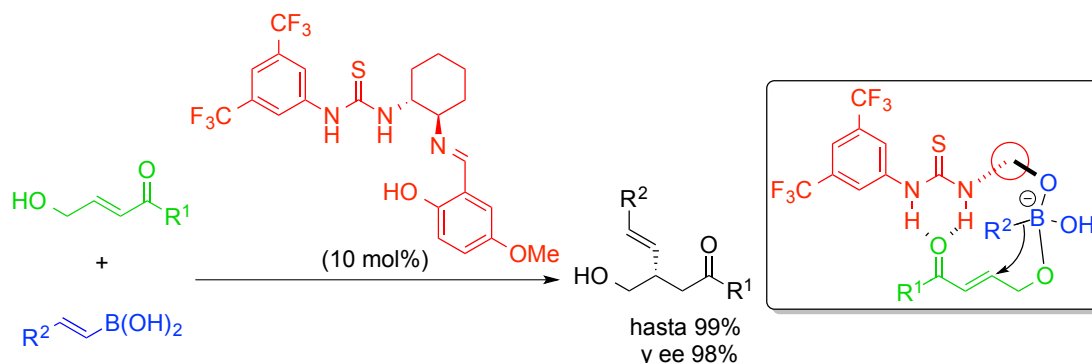
En el año 2007, el mismo grupo desarrolló un protocolo análogo para las reacciones de adición conjugada asimétrica de alquenilboronatos a enonas, utilizando derivados de binaftoles quirales como organocatalizadores.⁴⁵ Un estudio teórico DFT permitió esclarecer el mecanismo de reacción y determinar los factores que controlan la velocidad, la selectividad y los efectos de los sustituyentes de estos procesos.⁴⁶ Se encontró que la estructura de transición posee una conformación tipo sofá (Esquema 1.27).



Esquema 1.27

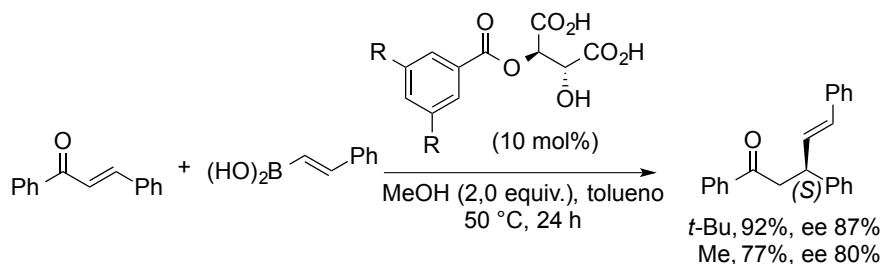
En 2009, Takemoto y colaboradores llevaron a cabo la adición conjugada enantioselectiva de ácidos alquencilborónicos a enonas catalizada con una tiourea con excelentes excesos enantioméricos (Esquema 1.28).⁴⁷ Este grupo plantea como modo de activación del organocatalizador que el mismo actuaría como molde uniendo ambos

reactivos permitiendo que la reacción ocurra de manera intramolecular con discriminación facial.



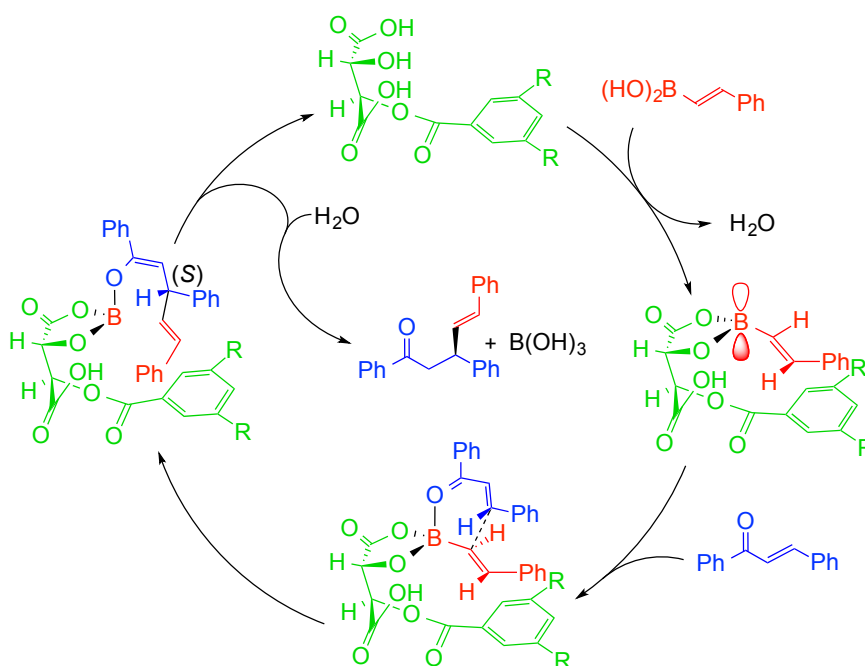
Esquema 1.28

En 2010, Sugiura y colaboradores reportaron que los derivados monoacilados del ácido tartárico también son capaces de catalizar la reacción de adición conjugada de ácidos alquénilborónicos a enonas con elevados rendimientos y selectividades faciales (Esquema 1.29).⁴⁸ Además, recientemente se demostró la aplicación de esta metodología a la adición conjugada a dienonas para la síntesis de ciclopentenonas ópticamente activas.⁴⁹ Resulta interesante destacar que el intercambio de ligandos entre ácidos borónicos o sus ésteres y dioles y α -hidroxiácidos es ampliamente conocido, en particular en reacciones de reconocimiento molecular^{4c,4d} y para formar los aciloxiboranos quirales desarrollados por Yamamoto (*vide supra*). Sin embargo, esta fue la primera vez en la cual se utilizaron α -hidroxiácidos en organocatálisis.



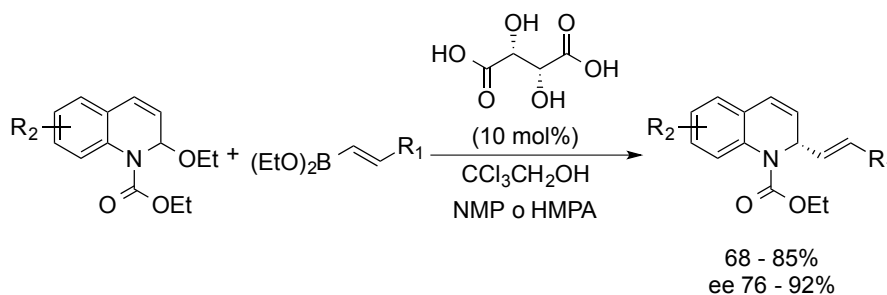
Esquema 1.29

De manera análoga al mecanismo de activación de los CAB en las reacciones de Diels-Alder, Sugiura propuso⁵⁰ que la reacción cursaría a través de un aciloxiborano con interacciones del tipo π - π *stacking* entre el doble enlace del ácido alquénilborónico y el anillo aromático del catalizador (Esquema 1.30). Inicialmente se produciría una esterificación por reacción del ácido borónico con el derivado del ácido tartárico liberando agua y el boronato quiral transesterificado (CAB), que posteriormente se adicionaría a la enona. La hidrólisis del producto de adición liberaría la cetona β -sustituida y ácido borónico, regenerando el catalizador.



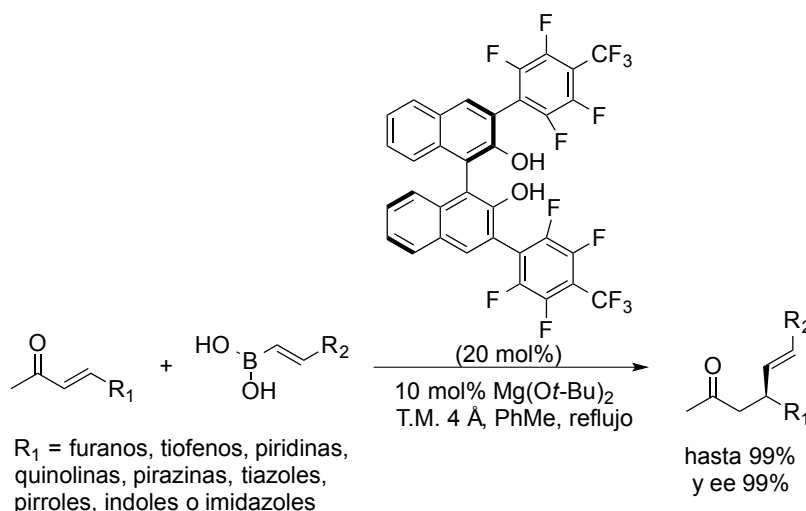
Esquema 1.30

En el año 2011, Schaus y colaboradores desarrollaron una metodología de adición de ésteres alquénilborónicos a N-acil quinolinios catalizada por ácido tartárico (Esquema 1.31).⁵¹ De esta manera, lograron sintetizar dihidroquinolinas, compuestos de alta importancia biológica, con elevada enantioselectividad. Los autores destacan la utilidad del ácido tartárico, debido a que generalmente se utilizan sus derivados en organocatálisis y a que es un compuesto fácilmente accesible y económico.



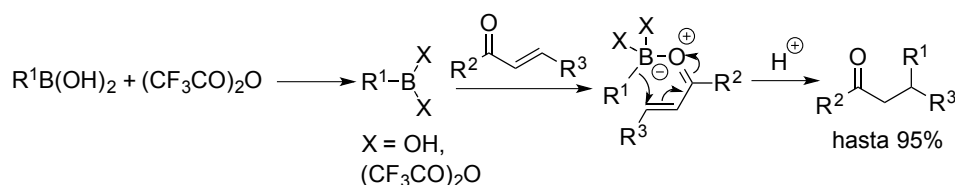
Esquema 1.31

En los últimos años, el grupo de May extendió la metodología desarrollada por Chong y colaboradores a la adición de ácidos alquénilborónicos a enonas con diversos heterociclos en posición y (Esquema 1.32).⁵²



Esquema 1.32

Recientemente, Csáký y colaboradores encontraron que el anhídrido trifluoroacético también es capaz de catalizar las reacciones de adición conjugada de ácidos alquénilborónicos a enonas.⁵³ En dicho trabajo, los autores propusieron que la activación de los ácidos vinilborónicos con el TFAA ocurre a través de una transesterificación que da lugar a la formación de un mono- o diacilboronato, en los cuales aumenta la acidez de Lewis del átomo de boro, haciendo el compuesto alquénilboro formado más reactivo (Esquema 1.33). A su vez, extendieron esta metodología a la secuencia en *tándem* adición conjugada de ácidos borónicos/apertura de acetal cíclico.^{53b}



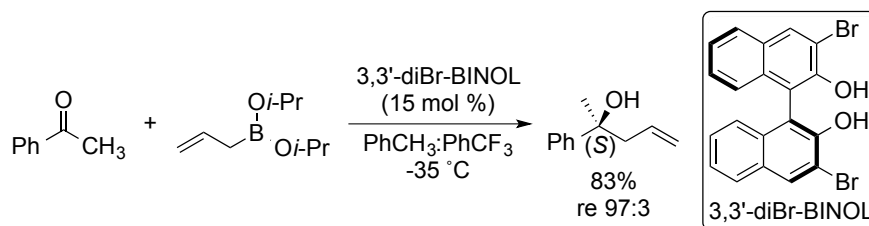
Esquema 1.33

1.4.2.2 Alilboración

La adición de boranos alílicos a compuestos carbonílicos fue descubierta a mediados de los años sesenta.⁵⁴ Desde entonces, se han desarrollado muchos procedimientos catalíticos para la adición de boranos alílicos a compuestos carbonílicos y derivados de iminas.

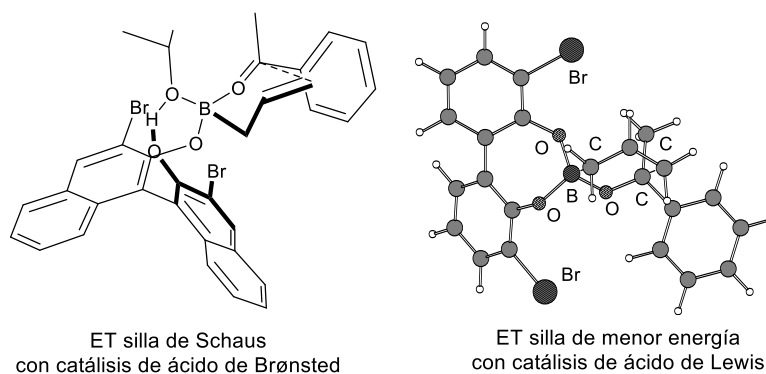
De manera análoga a los alquénilboronatos derivados de binaftoles 3,3'-sustituídos, el grupo de Chong desarrolló alilboronatos derivados de binaftoles 3,3'-sustituídos capaces de llevar a cabo la reacción de alilboración de aldehídos, cetonas e iminas cíclicas con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos.⁵⁵ En 2006, el grupo de Schaus publicó la reacción de alilboración de cetonas organocatalizadas por derivados del BINOL (Esquema 1.34).⁵⁶ Tras un *screening* de una variedad de derivados, hallaron que 20 mol% del 3,3'-

dibromo-1,1'-binaftol presentaba los mejores rendimientos (76%-93%) y excelentes relaciones enantioméricas (>95:5).



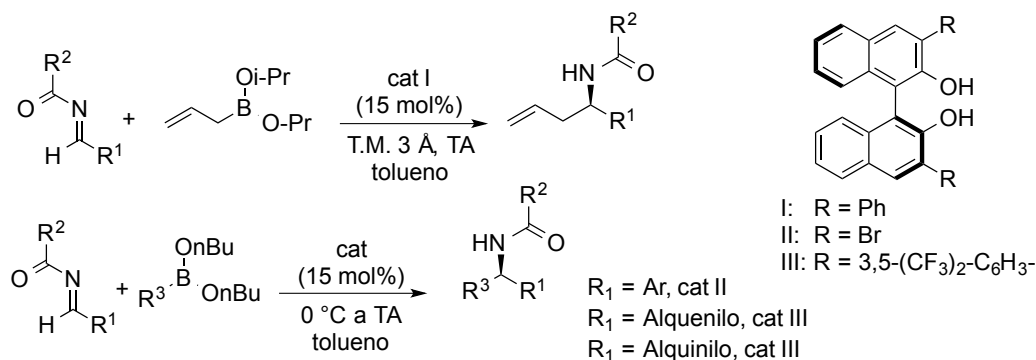
Esquema 1.34

Basándose en estudios cinéticos y de RMN de ^1H , Schaus y colaboradores propusieron que el alildiisopropilboronato intercambia un grupo isopropoxi con el diol quiral, para dar lugar a la formación de un boronato mixto que está activado a través de un puente de hidrógeno intramolecular, lo que plantea que la reacción se desarrolla bajo catálisis de ácido de Brønsted. Sin embargo, el estudio computacional de esta reacción realizado por nuestro grupo de investigación sugirió que el mecanismo de reacción ocurre a través de la formación del boronato cíclico por intercambio de los dos grupos isopropoxi (Esquema 1.35).¹⁴ El sentido de la inducción quiral pudo ser racionalizado mediante las estructuras de transición tipo silla competitivas. La enantioselectividad calculada concuerda con el valor hallado experimentalmente y se justifica en base a la minimización de las interacciones estéricas entre un átomo de bromo del ligando y el grupo metilo de la cetona. El camino de reacción propuesto originalmente mostró una mayor barrera de energía para la alilboración y predijo la formación del producto con la configuración absoluta opuesta a la observada experimentalmente.



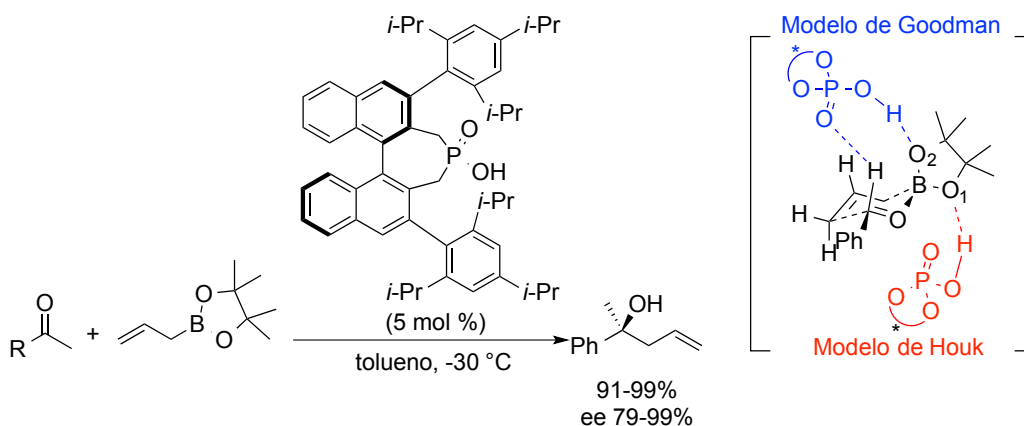
Esquema 1.35

Posteriormente el grupo de Schaus, extendió el alcance de la alilboración de cetonas a la alilboración de aciliminas, utilizando nuevamente derivados del 1,1'-binaftol.⁵⁷ Además, dos años después, extendieron el alcance de esta reacción a la adición de aril-, alquénil y alquínilboronatos enantioselectiva a iminas (Esquema 1.36).⁵⁸



Esquema 1.36

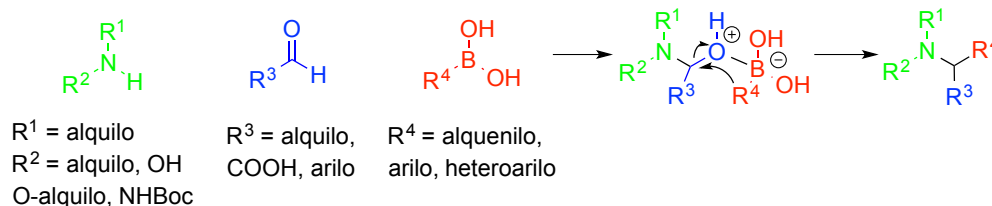
En 2010, Antilla y colaboradores reportaron que la adición de alilboronatos a aldehídos catalizada con sólo 5 mol% del ácido fosfórico derivado de un 1,1'-binaftol sustituido ocurre con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos.⁵⁹ Este grupo propuso que la reacción se llevaría a cabo a través de un estado de transición de seis miembros, con una conformación del tipo silla. Esta reacción ha sido estudiada tanto por nuestro grupo (modelo de Goodman)⁶⁰ como por el de Houk,⁶¹ empleando métodos DFT y QM/MM (Esquema 1.37). El estudio comparativo de estos resultados llevó a la conclusión que el modelo propuesto por Goodman era el correcto. En el mismo, el catalizador interacciona como ácido de Brønsted con el oxígeno pseudoaxial del boronato a través de un puente de hidrógeno no clásico con el protón del formilo.



Esquema 1.37

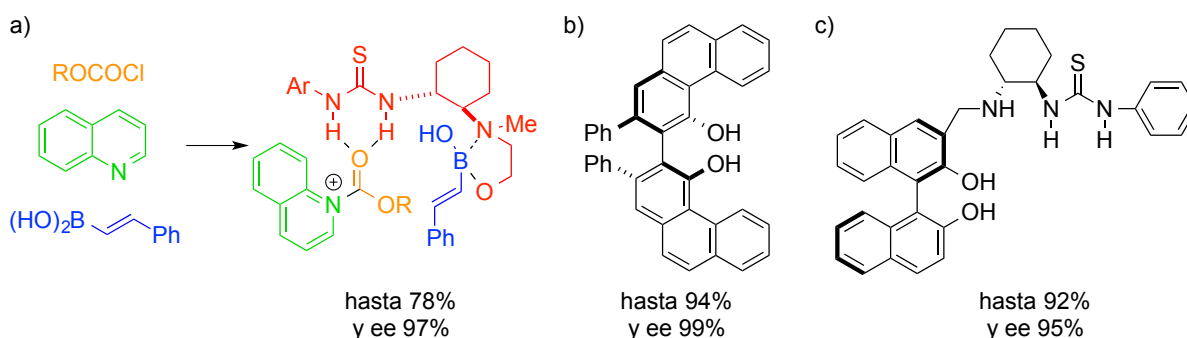
1.4.2.3 Otras reacciones relacionadas

Entre otras reacciones de boranos organocatalizadas, podemos mencionar a la reacción de Petasis (Esquema 1.38). Esta reacción fue descubierta en el año 1993 por Petasis y colaboradores y puede ser descripta como una variación a la reacción de Mannich (reacción también denominada PBM, Petasis-Borono-Mannich).⁶² En esta transformación multicomponente se combinan una amina, un aldehído y un ácido vinil o aril borónico o su éster derivado.



Esquema 1.38

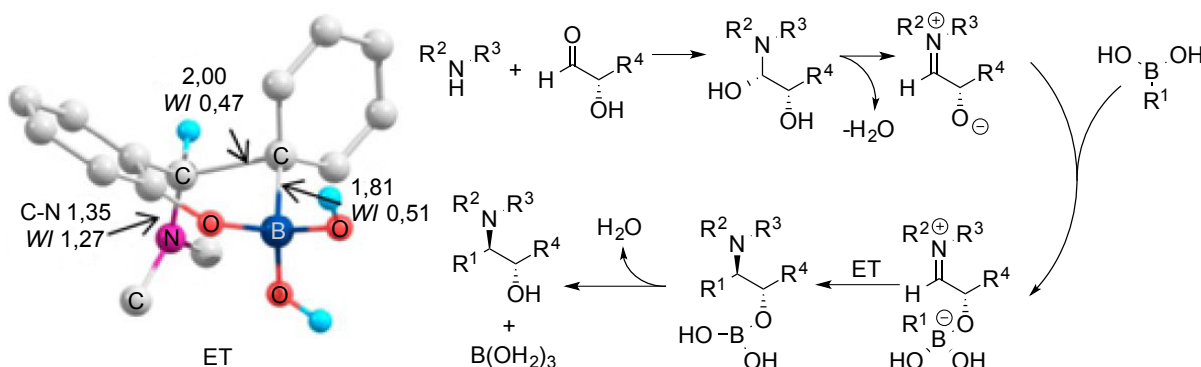
Las versiones asimétricas existentes hasta el año 2007 consistían en la utilización de uno de los componentes quirales. En ese año, el grupo de Takemoto publicó la primera versión asimétrica catalizada por una tiourea quiral, consiguiendo excelentes excesos enantioméricos utilizando sólo 10 mol% de catalizador (Esquema 1.39a).⁶³ Un año más tarde, Schaus y colaboradores, demostraron que un derivado del 1,1'-binaftol, el (S)-Valpol, puede ser utilizado como catalizador para obtener muy buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (Esquema 1.39b).⁶⁴ Una versión mejorada fue desarrollada por el grupo de Yuan en 2012, donde de manera interesante utilizan una tiourea quiral que posee un binaftol como punto de unión del ácido borónico (combinando ambas metodologías desarrolladas).⁶⁵ De esta manera se desarrolló un método más efectivo, el cual es capaz de llevar a cabo reacciones multicomponente utilizando salicilaldehídos como aldehído, con rendimientos y excesos enantioméricos de buenos a excelentes (Esquema 1.39c).



Esquema 1.39

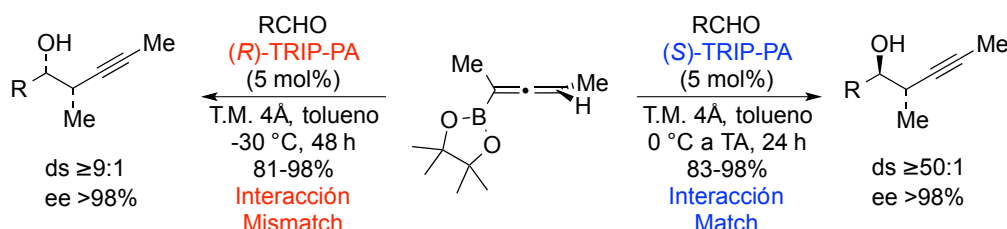
La reacción no catalizada ha sido estudiada desde el punto de vista teórico en dos oportunidades con distintos niveles DFT (PBE1PBE/6-31G(d,p)⁶⁶ y B3LYP/6-31G(d,p)⁶⁷) utilizando glicolaldehído como aldehído, ya que los mejores resultados se han encontrado utilizando α -hidroxialdehídos. En ambos casos se ha encontrado que el paso determinante de la reacción es la formación del enlace C-C, el cual ocurre a través de una estructura de transición de cinco miembros (Esquema 1.40). Por lo tanto, el mecanismo de la reacción PBM para este aldehído consiste en (i) adición nucleofílica de la amina al aldehído, (ii) deshidratación del producto de adición para generar el intermediario iminio, (iii) coordinación entre el iminio y el ácido borónico, para dar una especie de boro tetracoordinado (iv) formación del enlace C-C por una transferencia del grupo R^1 de manera intramolecular, y (v)

hidrólisis para obtener el producto final. Cabe destacar que Hansen y colaboradores observaron experimentalmente por espectroscopia de RMN de ^{11}B , la formación de una especie tetraédrica, lo cual concuerda con el mecanismo planteado.⁶⁸



Esquema 1.40

En el año 2011, Schaus y colaboradores desarrollaron una metodología para la propargilación asimétrica de cetonas con alenilboronatos catalizada por (*S*)-3,3'-dibromo-BINOL.⁶⁹ Se lograron obtener rendimientos y excesos enantioméricos entre muy buenos y excelentes utilizando irradiación de microondas sin solvente (hasta 98% de rendimiento y 99% de exceso enantiomérico). Poco tiempo después, Reddy publicó la propargilación de aldehídos utilizando 5 mol% de (*R*)-TRIP-PA, con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos.⁷⁰ El desarrollo de Reddy, fue posteriormente optimizado por el grupo de Roush de manera tal que en las condiciones correctas, utilizando el enantiómero adecuado del catalizador, se pueda obtener el alcohol homopropargílico *anti* o *syn* (Esquema 1.41).⁷¹

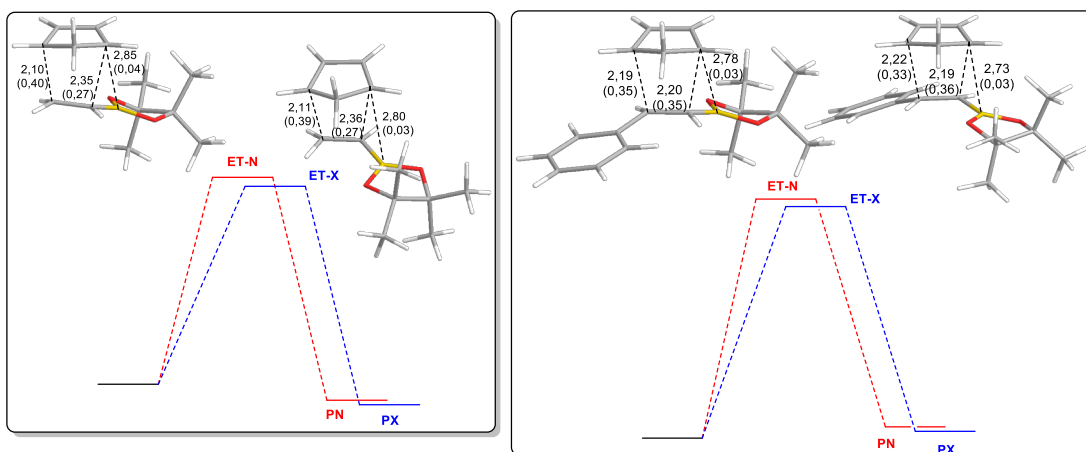
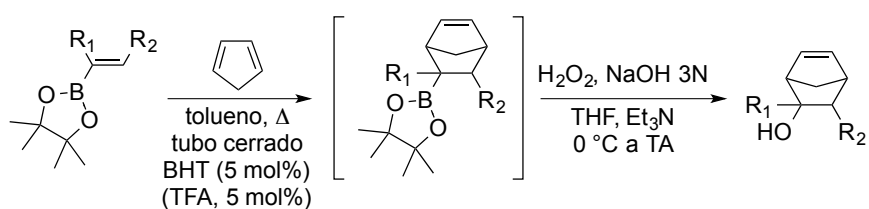


Esquema 1.41

Esta reacción fue estudiada de manera computacional por los grupos de Houk^{61,72} y Goodman.⁷³ El mecanismo de activación del catalizador concuerda con el observado por estos grupos para la reacción de alilboración de aldehídos (sección 1.4.2.1).

Capítulo 2

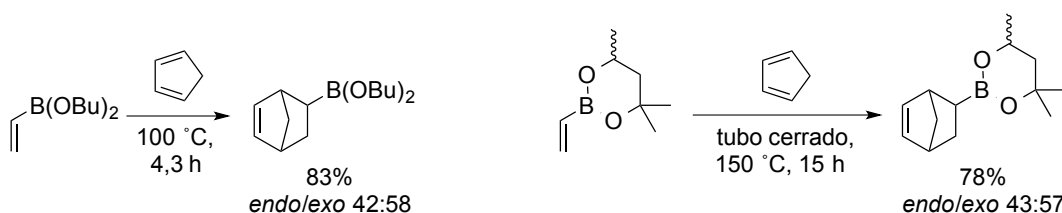
Estudio experimental y teórico de reacciones de Diels-Alder de alquenilboronatos de pinacol



2 Estudio experimental y teórico de reacciones de Diels-Alder de alquenilboronatos de pinacol

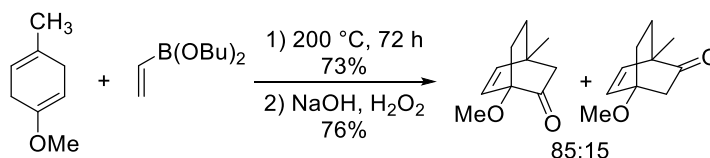
2.1 Alquenilboronatos como dienófilos en reacciones de Diels-Alder

Los compuestos alquenilboro pueden ser considerados como alquenos sustituidos con un grupo atractor de electrones, los cuales deberían exhibir la dienofilicidad necesaria para participar en la reacción de Diels-Alder y otras cicloadiciones en condiciones térmicas. Como se comentó en la introducción, debido al efecto donador de los átomos de oxígeno, la reactividad de los alquenilboronatos es moderada, por lo que se necesitan elevadas temperaturas para dar lugar al proceso de cicloadición. Las primeras reacciones descritas por Matteson y Woods revelaron que vinilboronatos simples tales como el éster de dibutilo y el del 2-metil-2,4-pentanodiol son dienófilos moderadamente activados (Esquema 2.1).¹¹ La reacción de Diels-Alder de estos dienófilos con dienos reactivos genera los aductos deseados bajo condiciones relativamente drásticas con diastereoselectividades *endo/exo* muy bajas.



Esquema 2.1

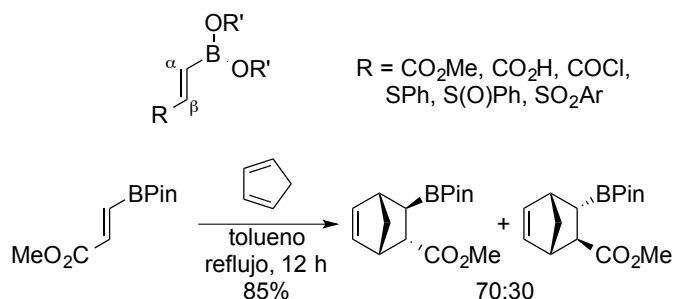
Posteriormente, Evans utilizó esta metodología en un estudio comparativo de equivalentes de cetena obteniendo las cetonas correspondientes con rendimientos moderados y regioselectividades aceptables (Esquema 2.2).⁷⁴ De esta manera se demostró que el vinilboronato de dibutilo era un buen equivalente de cetena, aunque inferior al 2-cloroacrilonitrilo.



Esquema 2.2

La reactividad de estos dienófilos puede ser aumentada al reemplazar los sustituyentes del doble enlace con grupos atractores de electrones. De esta manera, el doble enlace carbono-carbono incrementa su deficiencia electrónica convirtiendo al

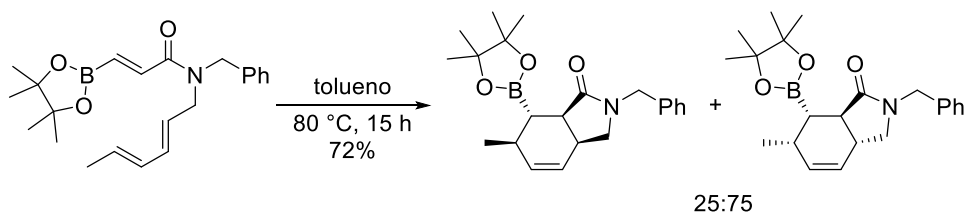
alquenilboronato en un mejor dienófilo. Vaultier fue el primero en evaluar esta estrategia, para lo cual sintetizó alquenilboronatos de pinacol sustituidos en posición β con grupos atractores de electrones (Esquema 2.3).⁷⁵



Esquema 2.3

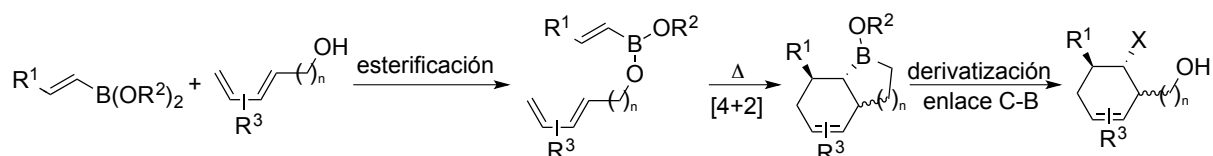
Los cicloaductos de las reacciones de Diels-Alder se obtuvieron con rendimientos de buenos a excelentes bajo condiciones de reacción de suaves a moderadas. Estos resultados demostraron la posibilidad de utilizar compuestos alquenilboro como equivalentes sintéticos de β -hidroxicarboxilatos, β -hidroxisulfonatos y β -hidroxisulfonas.

Vaultier y colaboradores también describieron la versión intramolecular de la reacción de Diels-Alder (DAIM) de alquenilboronatos, como paso clave en la síntesis de productos bicíclicos, utilizando alquenilboronatos de pinacol β -sustituidos con grupos ésteres o amidas de los cuales pende la porción del dieno (Esquema 2.4). Tras pasos de oxidación u homologación de Matteson, se obtuvieron heterociclos bicíclicos biológicamente activos.⁷⁶



Esquema 2.4

En el año 1999, Batey diseñó un enfoque sintéticamente más simple para las reacciones de DAIM.⁷⁷ Al utilizar un alquenilboronato de pinacol y un 1,3-dieno que posee un grupo hidroxilo, el sustrato que participa de la DAIM se produce *in-situ* mediante una reacción de transesterificación (Esquema 2.5). Esta reacción de DAIM, ocurre con completo control regioquímico, mientras que la estereoselectividad es predominantemente *endo* en los casos en que la cadena que posee el grupo hidroxilo es corta y *exo*, cuando es larga.



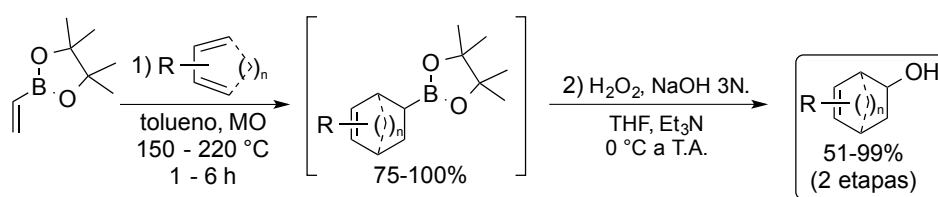
Esquema 2.5

Tal como fuese descrito en la sección 1.3 de la introducción, las últimas publicaciones que involucran alquenilboronatos de pinacol como dienófilos en reacciones de Diels-Alder fueron las descritas por el grupo de Cho, quienes utilizaron (*E*)- β -borilestireno como dienófilo y una pirona como dieno en la síntesis de ($\pm$)-Pancratistatina^{16a} y Licorina.^{16b}

En base a los últimos trabajos descritos en la literatura, resulta evidente que los alquenos sustituidos con boro constituyen bloques de construcción para reacciones de cicloadición de gran utilidad en síntesis orgánica. Sin embargo, la reactividad de estos compuestos es sólo moderada, por lo que se requieren elevadas temperaturas para llevar a cabo estas reacciones. La estabilidad y la reactividad de los cicloaductos borilsustituidos que se obtienen otorga la posibilidad de transformaciones posteriores del enlace carbono-boro formado para sustituir el átomo de boro por un sinfín de grupos funcionales, exhibiendo la gran versatilidad de este tipo de química. De esta manera, los alquenilboronatos pueden considerarse como equivalentes sintéticos de diversos etilenos sustituidos.

2.2 Estudio experimental de reacciones de Diels-Alder de alquenilboronatos de pinacol con ciclopentadieno

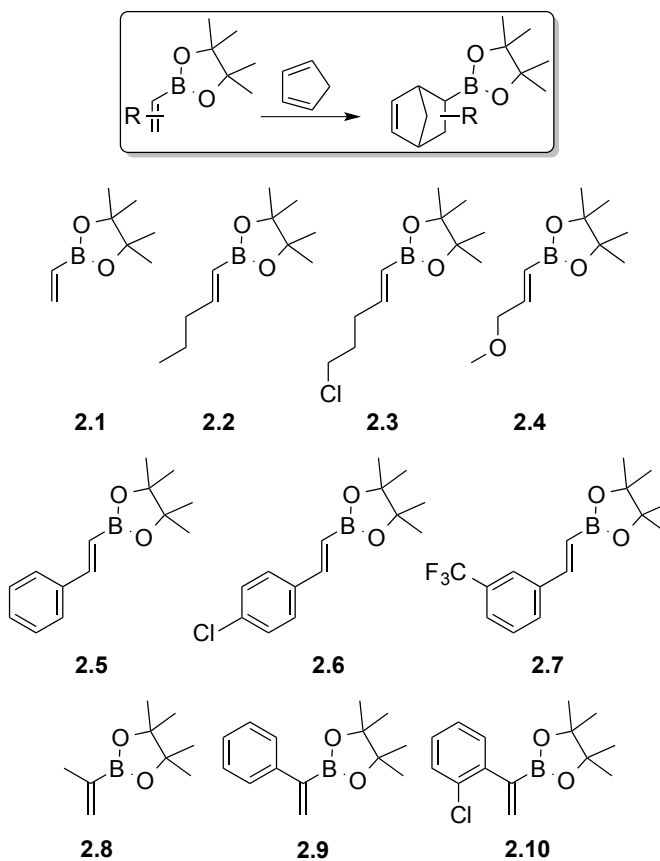
Tal como se comentó en la introducción, en nuestro grupo de trabajo se desarrolló una metodología para llevar a cabo reacciones de Diels-Alder de vinilboronatos con distintos dienos con irradiación de microondas, así como la secuencia que incluye la oxidación *in situ* de los cicloaductos a los correspondientes alcoholes (Esquema 2.6).¹⁵ Esta metodología se desarrolló utilizando vinilboronato de pinacol, el cual demostró ser el dienófilo más efectivo entre los ensayados.



Esquema 2.6

Durante la realización de este trabajo de Tesis doctoral se decidió continuar el estudio de las reacciones de Diels-Alder asistidas por microondas variando, en esta ocasión, la estructura del alquenilboronato de pinacol. Para llevar a cabo este estudio, se planteó fijar el dieno (ciclopentadieno) y utilizar diversos alquenilboronatos de pinacol con distintos patrones de sustitución (Esquema 2.7). Se decidió utilizar ciclopentadieno debido a que es un dieno altamente reactivo, asequible y de bajo costo. Asimismo, los biciclo[2.2.1]heptenos obtenidos en las reacciones de Diels-Alder presentan interesantes propiedades tanto estructurales como sintéticas.⁷⁸ Para investigar el efecto del sustituyente en la reacción de Diels-Alder, probamos un conjunto de alquenilboronatos disponibles comercialmente con

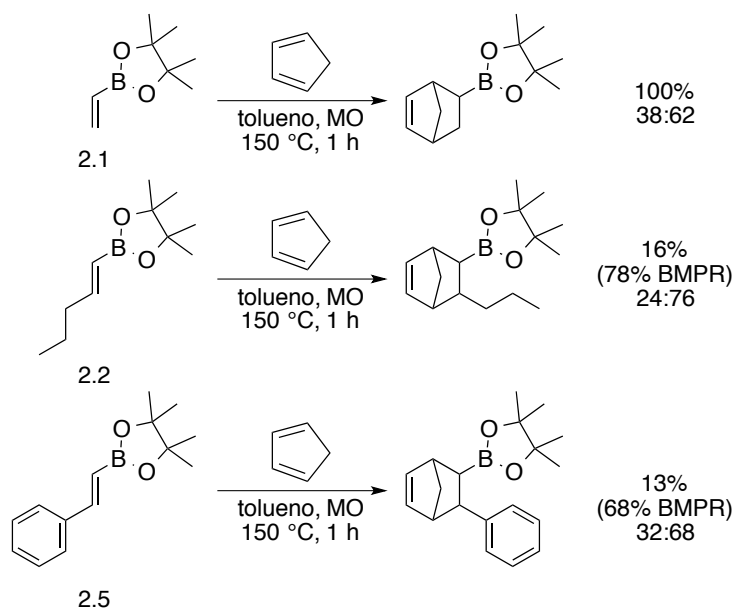
grupos alquilo o arilo con diferentes patrones de sustitución en las posiciones 1- y 2- del doble enlace carbono-carbono.



Esquema 2.7

2.2.1 Estudios preliminares

Pruebas iniciales para las reacciones de los ésteres de pinacol de los ácidos 1-penten-1-il y *trans*-2-fenil vinilborónico (**2.2** y **2.5**, respectivamente), sugirieron que la presencia de sustituyentes en el doble enlace retardaba considerablemente el proceso de cicloadición. A modo de ejemplo, la reacción de Diels-Alder bajo irradiación de microondas durante una hora a 170 °C generó un rendimiento del 16% (78% BMPR) para el primero de estos dienófilos, mientras que el rendimiento obtenido con el segundo dienófilo fue de 13% (68% BMPR) (Esquema 2.8). Cabe recordar que la reacción de Diels-Alder del vinilboronato de pinacol **2.1** ocurre de manera cuantitativa en una hora a 150 °C.



Esquema 2.8

Es por esto que se consideró la utilización de metodologías alternativas al calentamiento con irradiación de microondas. Por consiguiente, inicialmente se ensayaron distintas condiciones de calentamiento convencional utilizando vinilboronato de pinacol (**2.1**) como dienófilo y ciclopentadieno como dieno. En la Tabla 2.1 se resumen algunos de los resultados obtenidos durante este *screening* que sirvieron para determinar la metodología a emplear con los dienófilos sustituidos.

Tabla 2.1

Entrada	Condiciones	Rendimiento (%) endo/exo^a
1	Tolueno, 150 °C, MO, 1 h	100 38:62
2	Xilenos, reflujo, 1 h	54 35:65
3	DCM, 150 °C, 1 h, tubo cerrado	28 0:100
4	Tolueno, reflujo, 5 h	96 35:65
5	Tolueno, 150 °C, 1 h, tubo cerrado	79 32:68
6	Tolueno, 150 °C, 2 h, tubo cerrado	86 37:63
7	Tolueno, 170 °C, 5 h, tubo cerrado, BHT (5 mol%)	92 40:60
8	Tolueno, 170 °C, 1 h, tubo cerrado, BHT (5 mol%)	96 35:65

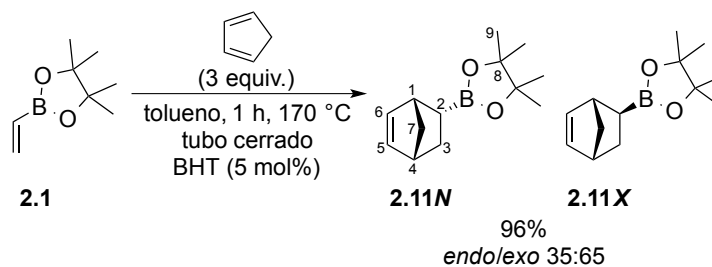
^aDeterminado por RMN de ¹H.

En la Entrada 1 se muestra el resultado obtenido anteriormente en nuestro laboratorio a 150 °C bajo irradiación de microondas durante una hora a modo de referencia.¹⁵ Se intentó reproducir las condiciones de reacción bajo calentamiento convencional, utilizando xilenos a reflujo durante una hora, obteniendo un rendimiento del 54% (Entrada 2). Se evaluó también la posibilidad de trabajar con un solvente como el diclorometano de bajo punto de ebullición en tubo cerrado a altas temperaturas (temperatura del baño: 150 °C), lo cual aumentaría la presión del sistema, sin embargo el rendimiento obtenido no superó el 30% (Entrada 3). Utilizando tolueno a reflujo se logró conseguir un rendimiento del 96%, con un tiempo de reacción más prolongado (Entrada 4). Como método alternativo, se calentó a 150 °C en tolueno utilizando un tubo cerrado, obteniendo el cicloaducto con un rendimiento del 79% (Entrada 5), mientras que al duplicar el tiempo de reacción, se elevó el rendimiento a 86% (Entrada 6). Al trabajar con un baño a 170 °C, se obtuvo un rendimiento del 92% en cinco horas y un rendimiento casi cuantitativo en una hora (Entradas 7 y 8, respectivamente). Al medio de reacción se añadió BHT (5 mol%) para evitar posibles reacciones secundarias radicalarias no deseadas. En todas las reacciones evaluadas, las selectividades *endo/exo* observadas no variaron significativamente con respecto a la obtenida en la reacción de referencia.

Una vez encontradas las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción del vinilboronato de pinacol (**2.1**) con calentamiento convencional, se decidió continuar la investigación con los derivados sustituidos.

2.2.2 Estudio de las reacciones de Diels-Alder de alquenilboronatos con calentamiento convencional

Tal como se comentó en la descripción de los estudios iniciales (Entrada 8, Tabla 2.1), la reacción de Diels-Alder entre el vinilboronato de pinacol (**2.1**) y ciclopentadieno genera una mezcla de los cicloaductos *endo* y *exo* con el 96% de rendimiento en las condiciones optimizadas (170 °C, 1 h, tubo cerrado, 5 mol% de BHT), con una diastereoselectividad *endo/exo* 35:65, tal como se aprecia en el Esquema 2.9.



Esquema 2.9

Al comparar estos resultados con los obtenidos previamente en nuestro laboratorio (Entrada 1, Tabla 2.1), se observa que tanto el rendimiento como el porcentaje de aducto *endo* formado disminuyeron levemente.

Estos productos fueron caracterizados previamente en el grupo de trabajo por lo cual no fue necesario un análisis detallado para confirmar las estructuras de los productos. Sin embargo, se presenta la descripción espectroscópica de los aductos, a modo de ejemplo, debido a que los demás productos son análogos de estos bicíclos con sustituyentes en las posiciones 2 o 3.

En el espectro de RMN de ^1H de la mezcla **2.11N**+**2.11X** mostrado en la Figura 2.1 se distinguen en la región vinílica dos dobles dobletes a $\delta = 6,09$ y $5,95$ ppm asignados a los hidrógenos H-6X y H-5X y un singlete ancho a $\delta = 6,00$ ppm asignado a los hidrógenos vinílicos del aducto *endo*. En la zona típica de los hidrógenos cabeza de puente de sistemas bicíclicos de norborneno aparecen dos singletes anchos a $\delta = 3,02$ y $2,86$ ppm asignados a H-1N y H-4N respectivamente y un singlete ancho a $\delta = 2,88$ ppm correspondiente a H-1X y H-4X.

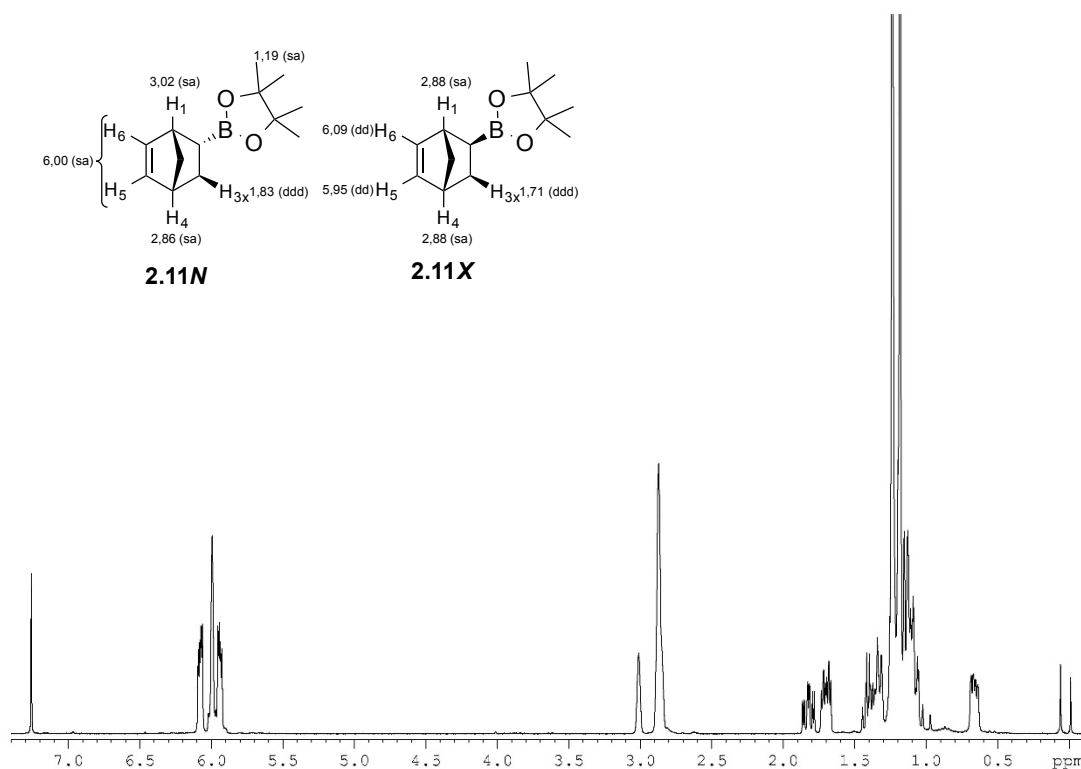
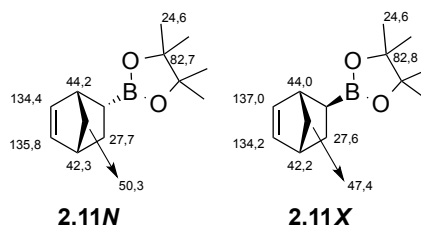


Figura 2.1

En el espectro de RMN de ^{13}C se pueden apreciar las señales de todos los carbonos, excepto la de los carbonos unidos al átomo de boro (C-2), observación que se repitió para todos los boronatos obtenidos en las reacciones de Diels-Alder bajo estudio. Esto se debe a la relajación cuadrupolar del átomo de ^{11}B , lo cual dificulta la visualización de estos átomos de carbono. En el Esquema 2.10 se detallan los desplazamientos químicos obtenidos para

2.11. Las señales en la zona vinílica a $\delta = 137,0$, $135,8$, $134,4$ y $134,2$ ppm fueron asignadas a los carbonos vinílicos C-6X, C-5N, C-6N y C-5X respectivamente. Además, aparecen dos señales a $\delta = 82,8$ y $82,7$ ppm que fueron asignadas a los dos carbonos cuaternarios C-8X y C-8N respectivamente.



Esquema 2.10

El espectro de RMN de ^{11}B de la mezcla de cicloaductos **2.11** muestra una única señal ancha a $\delta = 34,0$ ppm. Como se observa en la Figura 2.2 este valor de desplazamiento químico de ^{11}B , está dentro del rango para ésteres borónicos.⁷⁹

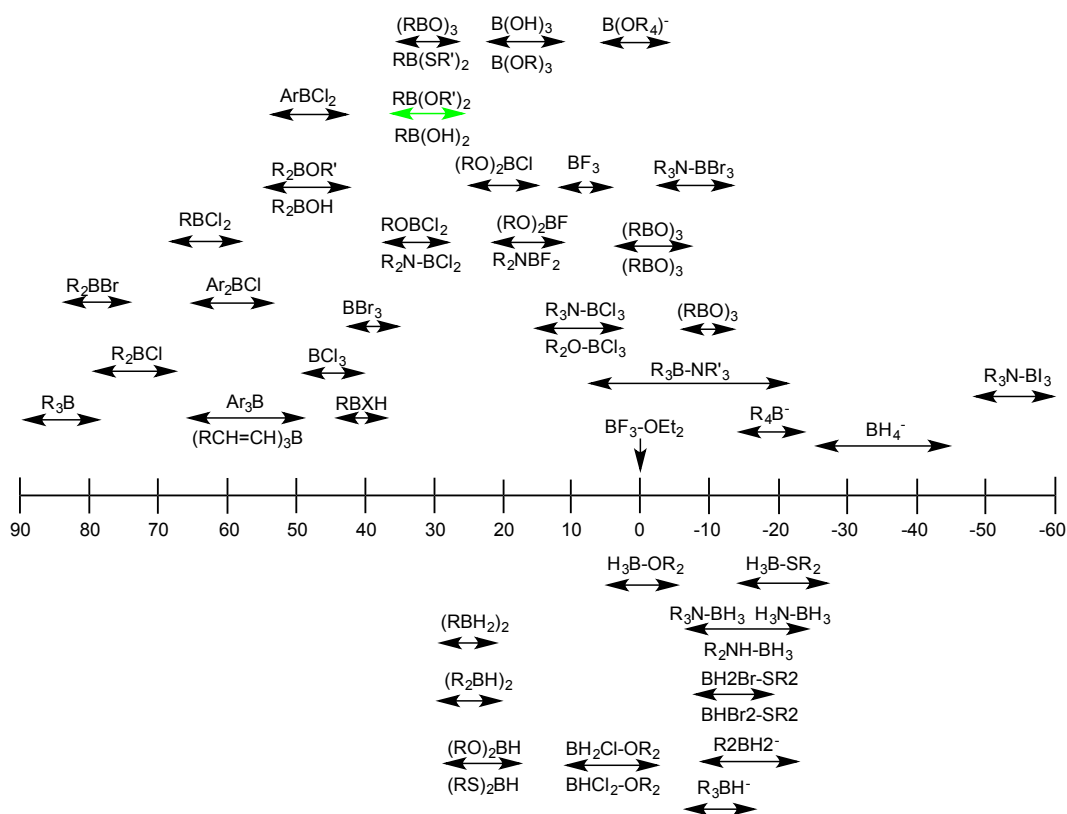


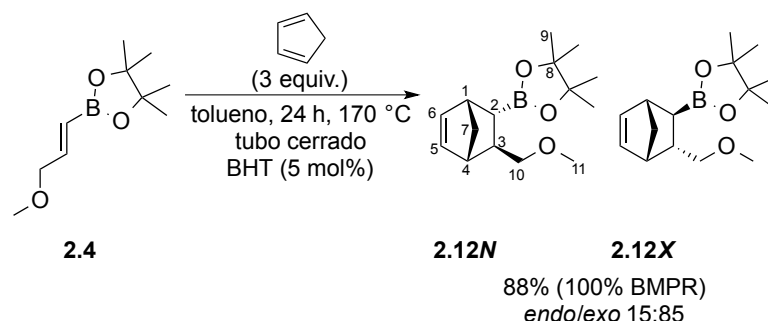
Figura 2.2

En el espectro de IR de **2.11N** se observa la banda de absorción intensa a 1310 cm^{-1} mientras que en el de **2.11X** se observa una banda de absorción intensa a 1370 cm^{-1} asignadas al estiramiento de los enlaces boro-oxígeno.⁸⁰

Posteriormente, se procedió a investigar las reacciones de Diels-Alder de los alquenilboronatos **2.2** – **2.10** con ciclopentadieno (Esquema 2.7). Algunas de las mismas

fueron estudiadas por otro integrante de nuestro grupo de trabajo. A continuación se describen las reacciones llevadas a cabo por el autor de esta Tesis Doctoral. Cabe destacar que todas las reacciones fueron optimizadas para obtener la mayor cantidad de producto posible. Menores temperaturas o tiempos de reacción proporcionaron menores rendimientos, mientras que el aumento del tiempo o de la temperatura no mejoró el rendimiento y/o llevó a descomposición del producto.

La reacción de Diels-Alder entre el éster de pinacol del ácido 3-metoxi-1-propenilborónico (**2.4**) con tres equivalentes de ciclopentadieno en un tubo cerrado a 170 °C durante 24 horas en tolueno y 5 mol% de BHT, dio lugar a la formación de los cicloaductos **2.12** con un 88% de rendimiento (100% BMPR) y una selectividad *endo/exo* 15:85 (Esquema 2.11).



Esquema 2.11

Los aductos de Diels-Alder **2.12** se obtuvieron con muy buen rendimiento, pudiéndose recuperar el dienófilo de partida sin reaccionar. Sólo el aducto *exo* formado en mayor proporción pudo ser separado mediante cromatografía en columna, siendo el aducto *endo* obtenido siempre con alguna proporción del aducto mayoritario.

Al poder obtener espectros de RMN de uno sólo de los aductos, la asignación de las señales de RMN de ^1H y ^{13}C se vio simplificada. En la Figura 2.3 se muestra el espectro de RMN de ^1H de la mezcla de diastereoisómeros **2.12** con una ampliación en la zona de los protones de grupos alcoxi (δ 2,7-3,6 ppm). Resulta interesante observar que los H-10X son diferenciables: uno de ellos se visualiza como un triplete, mientras que el otro como un doble doblete. Lo mismo ocurre en el otro aducto. Esto resulta de que el grupo metoximetilo no posee una libre rotación, por lo cual estos protones son diferenciables. Además, se pueden distinguir claramente las señales y multiplicidades de los protones vinílicos del aducto *endo*, contrario a lo observado para el dienófilo **2.1** (compuesto **2.11**).

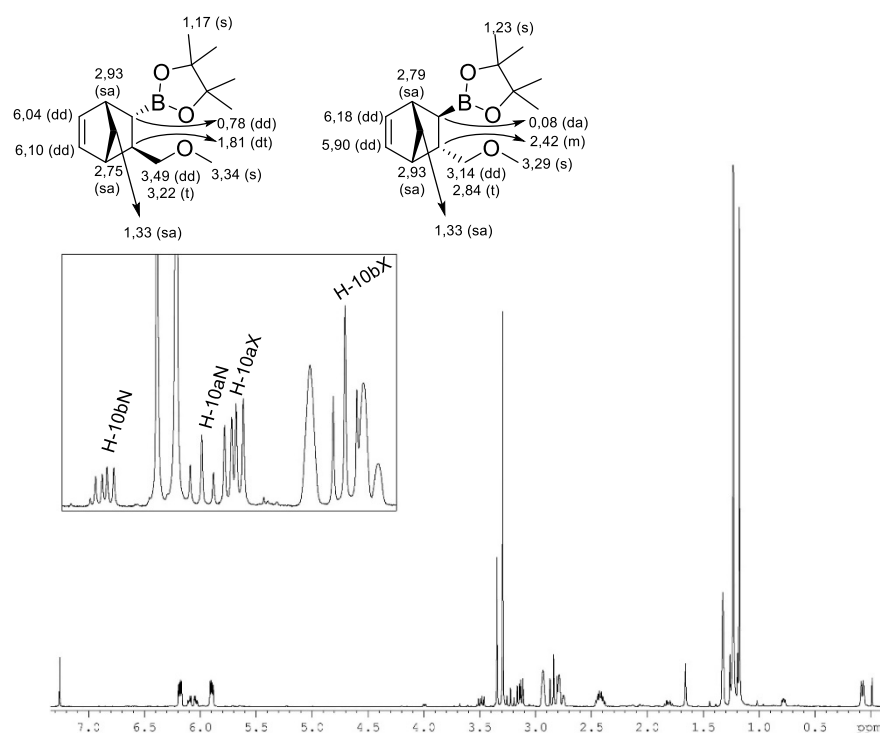


Figura 2.3

Para poder asignar el producto minoritario en el espectro de RMN de ^{13}C de la mezcla, fue necesario realizar un experimento DEPT, debido a que la señal correspondiente al C-10N posee un $\delta = 77,5$ ppm, región en la que aparece el solvente deuterado utilizado (CDCl_3). En la Figura 2.4 se observa el espectro de RMN de ^{13}C de la mezcla de boronatos **2.12** con una ampliación de la zona de los carbonos de grupos alcoxi (δ 57-80 ppm), superpuesta con el espectro DEPT.

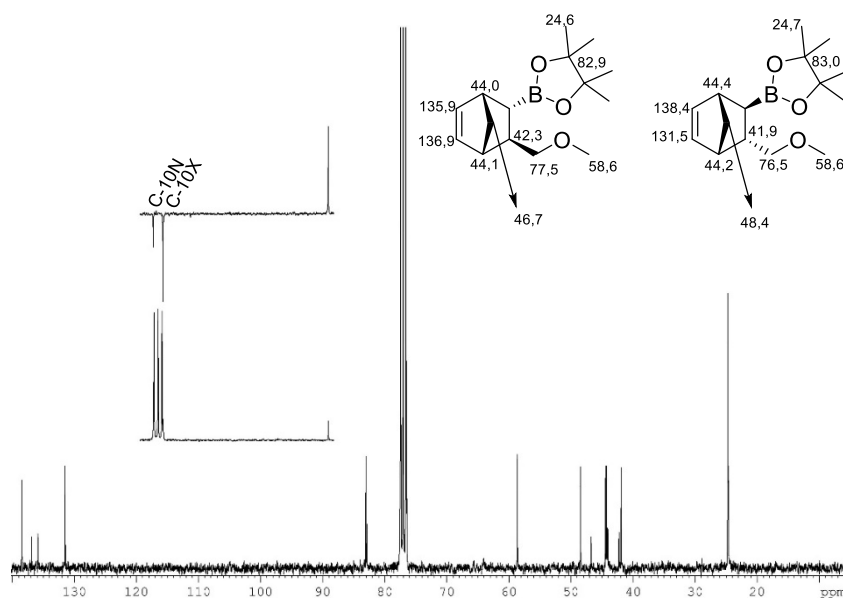
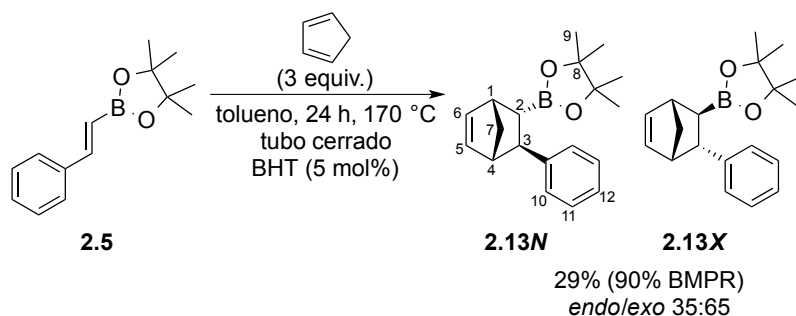


Figura 2.4

En el espectro de RMN de ^{11}B de la mezcla de productos **2.12** se observó una única señal ancha a $\delta = 33,8$ ppm perteneciente al átomo de boro presente en los aductos de Diels-Alder.

Tanto en el espectro de IR de la mezcla de productos, como en el correspondiente al aducto *exo*, se observan bandas de absorción intensas a ~ 1370 y 1313 cm^{-1} asignadas al estiramiento de los enlaces boro-oxígeno. También se detectó una banda intensa a 1145 cm^{-1} correspondiente al estiramiento de carbono-oxígeno.

Al ensayar la reacción de Diels-Alder del éster de pinacol del ácido *trans*-2-fenilvinilborónico (**2.5**), el cual posee un grupo aromático en lugar de una cadena alifática en la posición β , los rendimientos se vieron disminuidos. Al llevar a cabo la reacción durante 24 horas en un tubo cerrado a $170\text{ }^{\circ}\text{C}$, con tres equivalentes de dieno y 5 mol% de BHT, se obtuvo una mezcla de los aductos de Diels-Alder **2.13** con 29% de rendimiento (90% BMPR) y una selectividad *endo/exo* 35:65 (Esquema 2.12).



Esquema 2.12

En esta ocasión fue imposible separar los aductos por cromatografía en columna, por lo que la asignación debió realizarse empleando los espectros de la mezcla. La mayor proporción del aducto *exo* facilitó esta tarea. Sin embargo, no se pudo asignar inequívocamente los protones aromáticos. En la Figura 2.5 se puede observar el espectro de RMN de ^1H de la mezcla de productos **2.13** con una ampliación de la región en donde aparecen los protones cabeza de puente, donde ahora se observan además los H-3 bencílicos. Resulta interesante el desapantallamiento que sufren estos protones por encontrarse unidos a un carbono unido a un grupo fenilo, en particular para el cicloaducto *exo*.



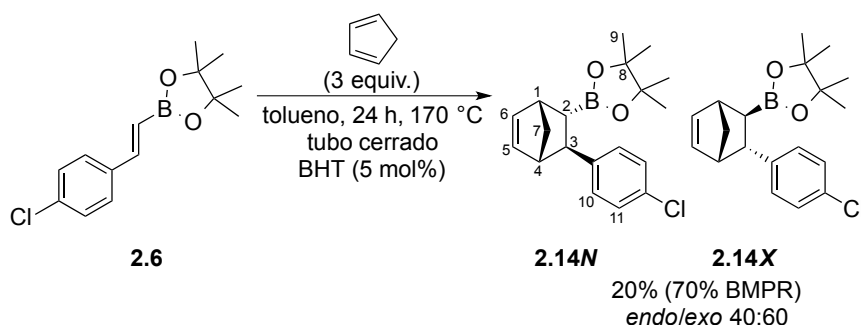
con H-3 mediante HMBC.



El espectro de RMN de ^{11}B de la mezcla de productos presentó una única señal a $\delta = 33,3$ ppm perteneciente al átomo de boro presente en los aductos de Diels-Alder **2.13**.

En el espectro de IR de la mezcla de productos se observaron bandas de absorción intensa a 1371 y 1312 cm^{-1} , asignadas al estiramiento de los enlaces boro-oxígeno y una banda intensa a 1146 cm^{-1} , correspondiente al estiramiento de carbono-oxígeno.

A continuación se estudió la reacción de Diels-Alder del éster de pinacol del ácido *trans*-2-(4-clorofenil)vinilborónico (**2.6**) con ciclopentadieno. Al incluir un grupo atractor de electrones en el anillo aromático del dienófilo en posición *para*, tal como el átomo de cloro, se esperaba obtener un rendimiento mayor que para el sustrato **2.5**. Sin embargo, se obtuvo un menor rendimiento con similar selectividad bajo las mismas condiciones. El Esquema 2.13 muestra que al utilizar el dienófilo **2.6** se formaron los aductos **2.14** con un 20% de rendimiento y una selectividad *endo/exo* de 40:60 y el rendimiento BMPR disminuyó a 70%.



Esquema 2.13

Tal como ocurrió con el dienófilo anterior, la separación de los diastereoisómeros *endo* y *exo* no fue posible por lo que la asignación se realizó sobre los espectros de la mezcla. En esta ocasión se tuvo en cuenta la asignación de los aductos **2.13**, ya que la única diferencia con los aductos **2.14** se encuentra en la presencia del átomo de cloro en la posición *para* del anillo aromático. Dicha sustitución permitió la asignación de los protones aromáticos ya que reduce a dos las señales de protones por aducto y simplifica las multiplicidades. En la Figura 2.7 se muestra el espectro de RMN de ^1H de la mezcla de productos **2.13**, con una ampliación de la región aromática (δ 7,0-7,3 ppm).

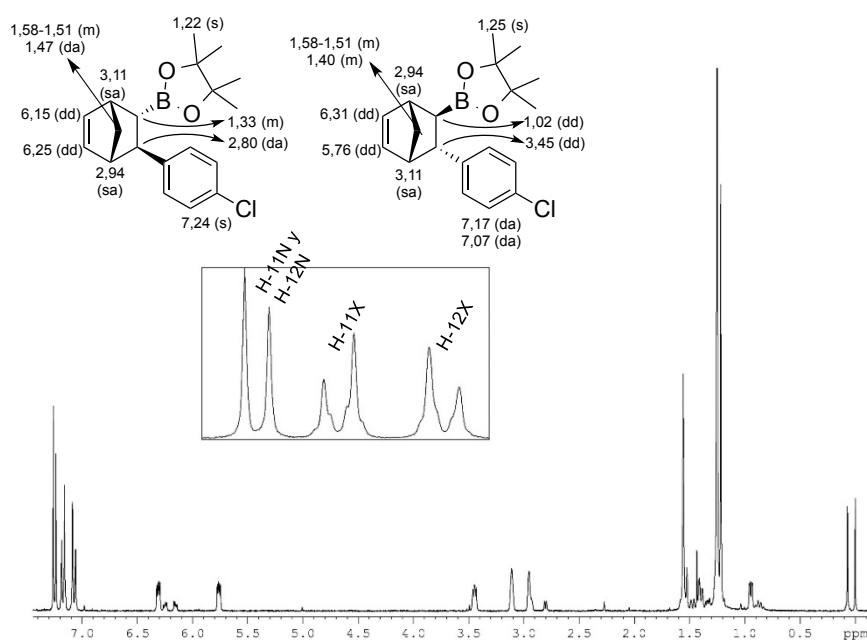


Figura 2.7

En esta ocasión, la asignación del espectro de RMN de ^{13}C de **2.14** se pudo realizar sin grandes inconvenientes por analogía con el espectro de RMN de ^{13}C de **2.13**. La señal correspondiente al C-13N unido al átomo de cloro no se pudo observar, incluso con largos tiempos de acumulación debido a las diferencias en los tiempos de relajación (Figura 2.8).

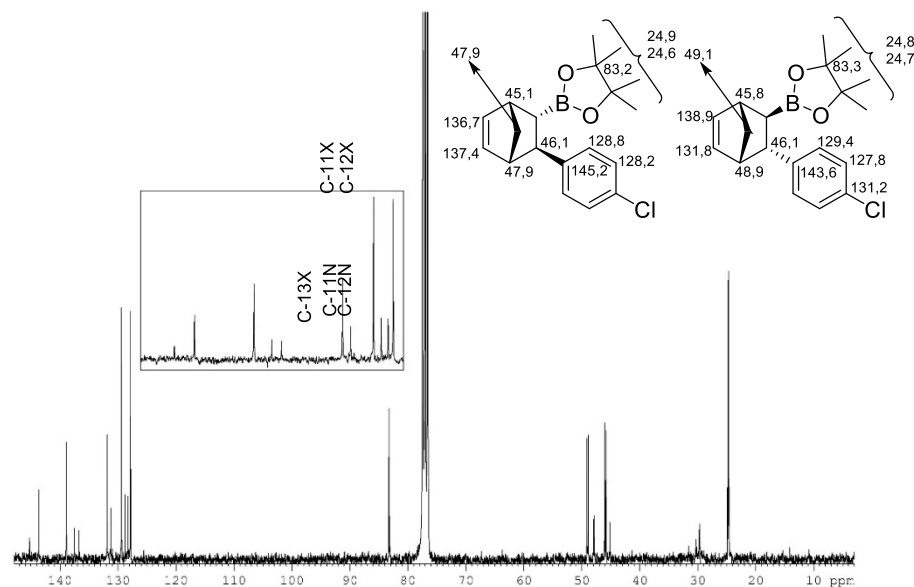


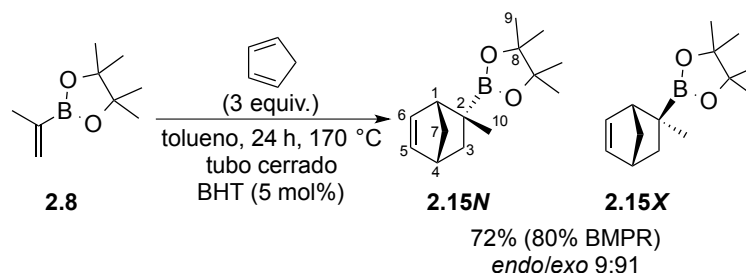
Figura 2.8

El espectro de RMN de ^{11}B de la mezcla de aductos de Diels-Alder **2.14** presentó una única señal a $\delta = 33,3$ ppm perteneciente al átomo de boro.

En el espectro de IR de la mezcla de productos **2.14**, aparecieron bandas de absorción intensas a 1371 y 1315 cm^{-1} asignadas al estiramiento de los enlaces boro-

oxígeno. También se observó una banda intensa a 1143 cm^{-1} correspondiente al estiramiento de carbono-oxígeno. A 665 cm^{-1} se distinguió una banda de absorción mediana correspondiente al enlace carbono-cloro.

Al ensayar la reacción de Diels-Alder de un dienófilo con un sustituyente alifático en posición α , como el éster de pinacol del ácido isopropenilborónico (**2.8**), se obtuvo un rendimiento del 72% (80% BMPR) con una selectividad *endo/exo* de 9:91 (Esquema 2.14).



Esquema 2.14

En esta ocasión, la asignación del aducto minoritario **2.15N** se pudo hacer fácilmente ya que se pudo aislar el aducto mayoritario **2.15X**. En la Figura 2.9 se muestran las estructuras de los productos obtenidos con los desplazamientos químicos de RMN de ^1H .

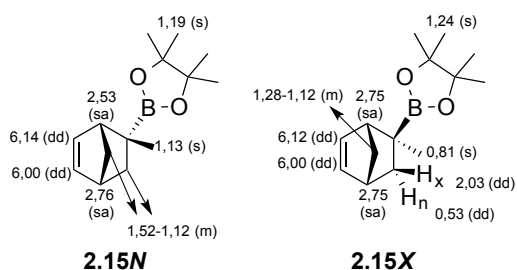


Figura 2.9

En la Figura 2.10 se detallan las asignaciones de las señales de RMN de ^{13}C .

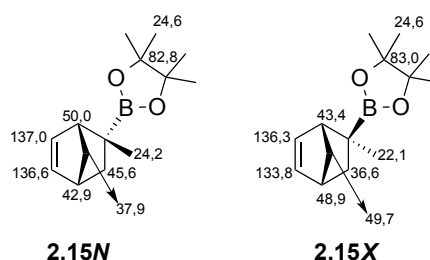
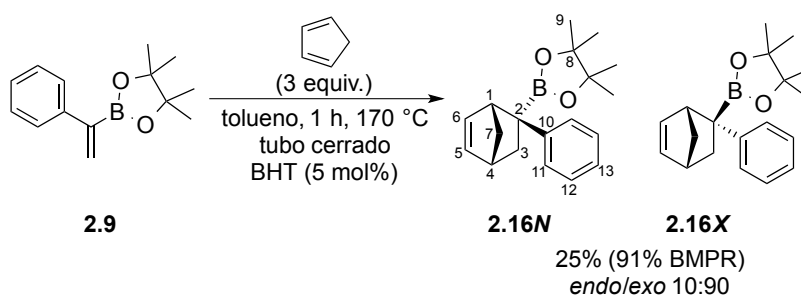


Figura 2.10

El espectro de RMN de ^{11}B de la mezcla **2.15** presentó una única señal a $\delta = 34,3$ ppm perteneciente al átomo de boro presente en el aducto de Diels-Alder. Como fuera mencionado, éste es un valor típico de desplazamiento químico para esta clase de compuestos.

De manera análoga al resto de los boronatos estudiados, en el espectro de IR del aducto mayoritario **2.15X**, se observaron bandas de absorción intensas a 1371 y 1303 cm^{-1} asignadas al estiramiento de los enlaces boro-oxígeno presentes en el compuesto y una banda intensa a 1145 cm^{-1} correspondiente al estiramiento de carbono-oxígeno. En la mezcla se observaron las bandas a 1303 y 1145 cm^{-1} .

De manera interesante, si el sustituyente del doble enlace es un grupo fenilo en posición α , tal como en el caso del éster de pinacol del ácido 1-fenilvinilborónico (**2.9**), se obtuvo un rendimiento similar al dienófilo **2.5** pero en mucho menor tiempo (Esquema 2.15). Es decir, a 170 °C en un tubo cerrado, con 3 equivalentes del dieno, 5 mol% de BHT pero sólo en una hora, se obtienen los aductos **2.16** con un 25 % de rendimiento (91% BMPR). Además en este caso se observó una elevada *exo*-selectividad (*endo/exo* 10:90). Cabe destacar que mayores tiempos de reacción no aumentaron el rendimiento y llevaron a menor cantidad de material de partida recuperado (tras 12 h de reacción el rendimiento de los cicloaductos obtenido fue de 21%, 52% BMPR, con una selectividad *endo/exo* 41:59).



Esquema 2.15

Considerando el bajo rendimiento y la elevada *exo*-selectividad de esta reacción, la asignación del aducto *endo* (**2.16N**) resultó compleja. Sobre el total de producto formado, menos de un 3% corresponde al producto minoritario. Lamentablemente, a pesar de la alta distereoselectividad obtenida, no se pudo aislar el aducto *exo* mayoritario ya que siempre se obtuvo con trazas del producto minoritario. En la Figura 2.11 se observa el espectro de RMN de ^1H de la mezcla de cicloaductos **2.16** con una ampliación de la región alifática (δ 2,60-0,85 ppm) en donde se observan los protones geminales correspondientes a los C-3. Debido a la disposición espacial, el protón *exo* de ambos aductos se observa como un doblete, mientras que el protón *endo* aparece como un doblete ancho para el aducto *endo* y se encuentra solapado con otras señales para el aducto *exo*. Esto se debe a la mayor constante de acoplamiento de los protones *exo* con el protón cabeza de puente de C-4.

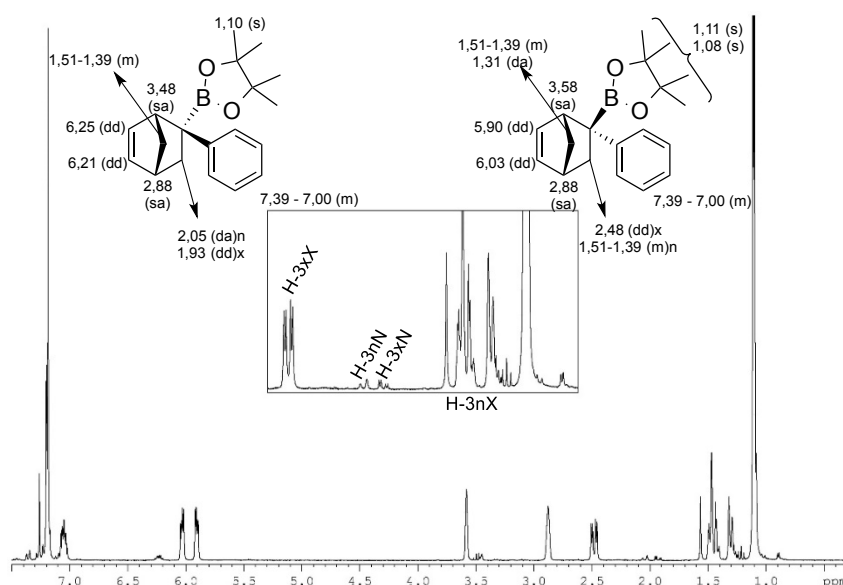


Figura 2.11

Con excepción los carbonos aromáticos y los C-10 y C-13 del producto minoritario *endo* que no fueron observados, todos los carbonos pudieron ser asignados en el espectro de RMN de ^{13}C . Para poder concluir la asignación de este aducto, fue necesaria la ayuda del espectro 2D HSQC ya que las señales de varios de los carbonos no eran claramente visibles en el espectro *Broad Band*. En la Figura 2.12 se detallan las asignaciones de las señales de RMN de ^{13}C .

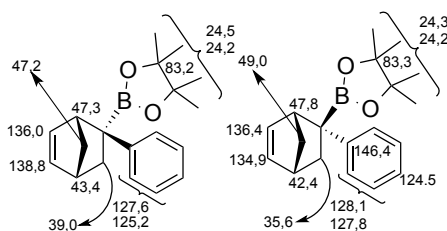


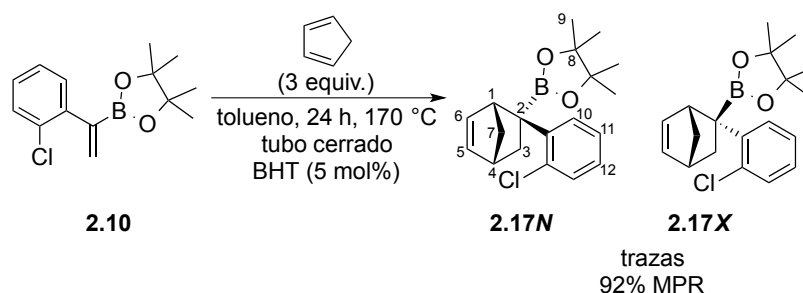
Figura 2.12

El espectro de RMN de ^{11}B de la mezcla de cicloaductos de Diels-Alder **2.16** presentó una única señal a $\delta = 33,3$ ppm.

Como en los casos anteriores, al analizar el espectro de IR de la mezcla de productos se observaron bandas de absorción intensas a 1371 y 1314 cm^{-1} y a 1138 cm^{-1} correspondientes a los estiramientos de boro-oxígeno y carbono-oxígeno, respectivamente. Las bandas de absorción intensas a 721 y 698 cm^{-1} podrían atribuirse al grupo aromático monosustituido.

El último compuesto a estudiar fue el alquenilboronato sustituido con un grupo o-clorofenilo en posición α **2.10**. Se esperaba que el éster de pinacol del ácido 1-(2-clorofenil)vinilborónico se comportara de manera análoga al dienófilo **2.9** debido a su similitud estructural. Sin embargo, no fue posible obtener el producto deseado,

recuperándose en más de un 90% el material de partida al finalizar la reacción (Esquema 2.16).



Esquema 2.16

El resultado de la reacción de Diels-Alder de este dienófilo fue inesperado y planteó una gran inquietud. Evidentemente la presencia del átomo de cloro en posición *orto* impide que la reacción pueda ser llevada a cabo en condiciones similares a las estudiadas para otros sustratos. Una de las hipótesis planteadas es que el tamaño de este átomo saca del plano al anillo aromático de tal manera que dificulta la aproximación del dieno, efecto que no ocurriría o no tendría el mismo impacto si este átomo fuese un protón como se observa en el dienófilo **2.9**.

Una observación interesante surgió de comparar los espectros de RMN de ^1H de ambos materiales de partida (Figura 2.13). Mientras que para los protones vinílicos de **2.9** se observa una sola señal a $\delta \approx 6$ ppm, en el espectro de **2.10** se observan dos señales a 6,10 y 5,85 ppm que acoplan entre sí con un $J = 3,1$ Hz. Esto sugeriría que los anillos aromáticos ejercen efectos distintos sobre el campo de los protones vinílicos.

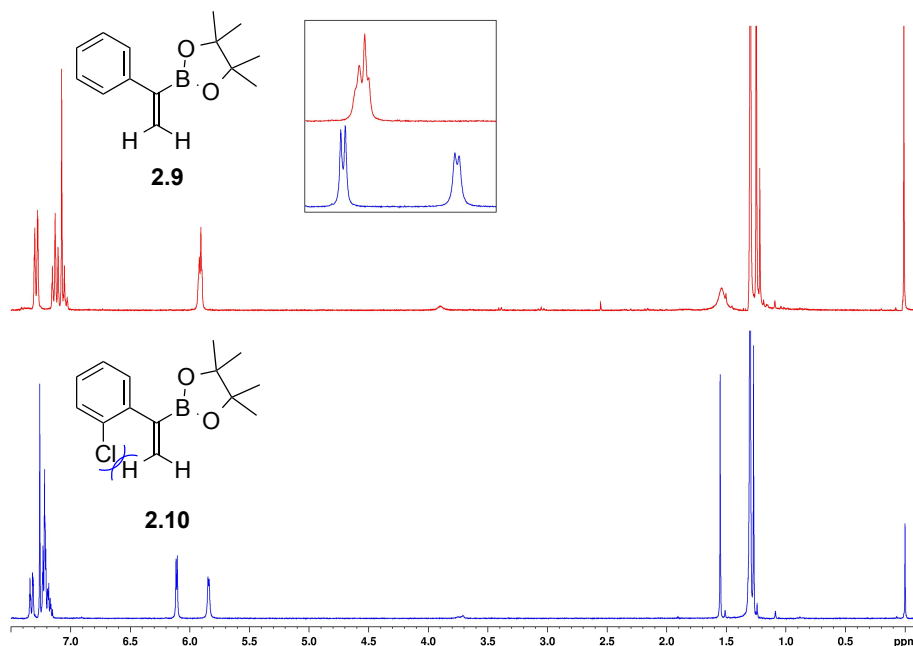
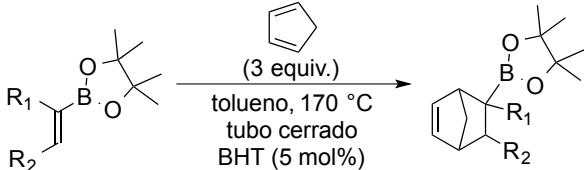
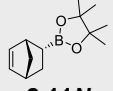
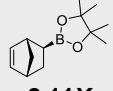
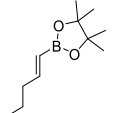
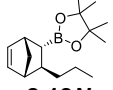
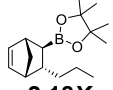
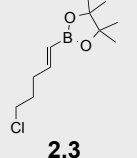
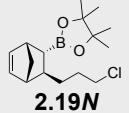
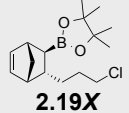
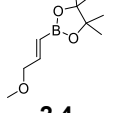
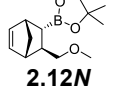
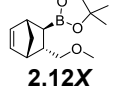
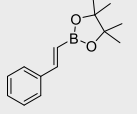
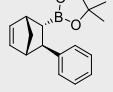
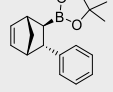
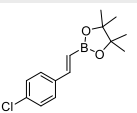
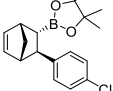
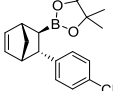
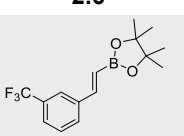
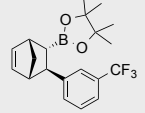
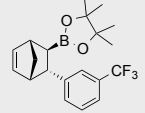
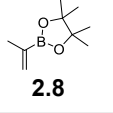
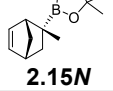
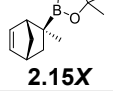
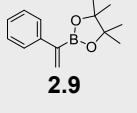
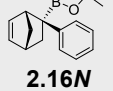
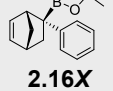
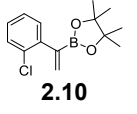
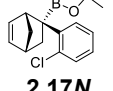
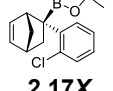


Figura 2.13

En la Tabla 2.2 se resumen los resultados obtenidos para todas las reacciones de Diels-Alder incluidas en este estudio.

Tabla 2.2

					
Entrada	Dienófilo	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a endo/exo ^b	Productos	
1	 2.1	1	96 35:65	 2.11N	 2.11X
2	 2.2	24	78 (100) 17:83	 2.18N	 2.18X
3	 2.3	24	89 20:80	 2.19N	 2.19X
4	 2.4	24	88 (100) 15:85	 2.12N	 2.12X
5	 2.5	24	29 (90) 35:65	 2.13N	 2.13X
6	 2.6	24	20 (70) 40:60	 2.14N	 2.14X
7	 2.7	24	19 (48) 37:63	 2.20N	 2.20X
8	 2.8	24	72 (80) 9:91	 2.15N	 2.15X
9	 2.9	1	25 (91) 10:90	 2.16N	 2.16X
10	 2.10	12	Trazas ^c	 2.17N	 2.17X

^aRendimientos basados en material de partida recuperado entre paréntesis. ^bRelativo al BPIn, determinado por RMN de ¹H. ^cEl material de partida fue recuperado.

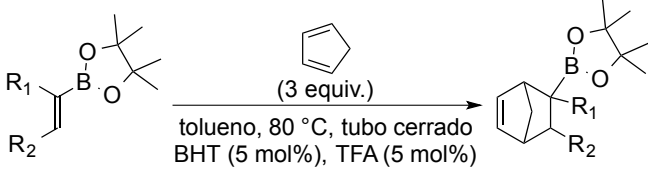
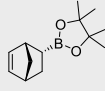
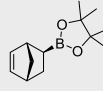
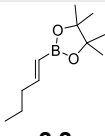
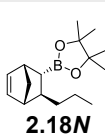
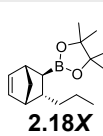
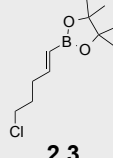
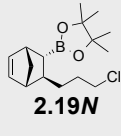
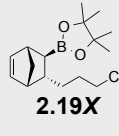
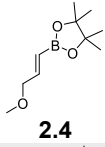
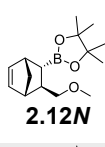
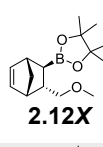
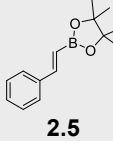
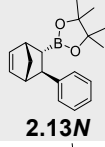
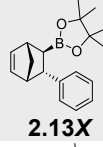
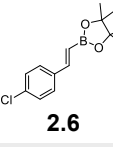
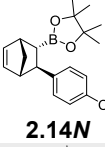
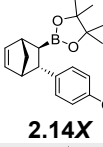
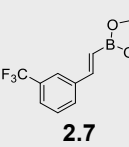
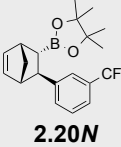
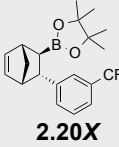
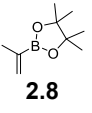
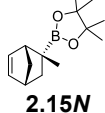
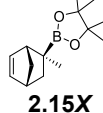
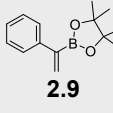
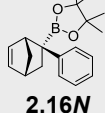
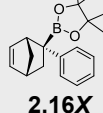
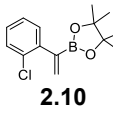
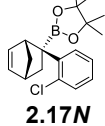
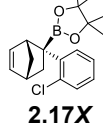
En general, los sustratos con sustituyentes alquílicos arrojan mejores rendimientos que los análogos aromáticos. Se cree que el anillo aromático dona densidad electrónica al doble enlace carbono-carbono y por ende disminuye su dienofilicidad. Sin embargo, la introducción de grupos atractores de electrones en el anillo aromático, como cloro o trifluorometilo, no mejoró la reactividad de dichos sistemas. Con respecto a las diastereoselectividades, el cicloaducto *exo* fue el predominante en todas las reacciones. Las mayores *exo*-estereoselectividad fueron observadas para los ésteres de pinacol sustituidos en Cα **2.8** y **2.9** (*endo/exo* 9:91 y 10:90, Entradas 8 y 9 respectivamente), mientras que los alquenilboronatos con grupos alquilo en posición β, mostraron relaciones *endo/exo* mayores a 20:80 (Entradas 2-4). Los compuestos con sustituyentes aromáticos en esta misma posición mostraron *exo*-selectividades moderadas, similares a las obtenidas con el sistema sin sustituir (*endo/exo* ~ 40:60).

2.2.3 Estudio de la reacción catalizada

Como se puede observar tanto de lo expuesto en la sección anterior como de la literatura, se requieren condiciones drásticas para llevar a cabo las reacciones de Diels-Alder de los alquenilboronatos. Es por ello que decidimos investigar la posibilidad de utilizar condiciones de reacción más suaves, intentando desarrollar una versión catalizada con ácido para estas reacciones.^{4d,31b,53}

Se realizaron pruebas iniciales con los dienófilos **2.1**, **2.2** y **2.5** a fin de determinar las condiciones óptimas. Los ácidos de Brønsted otorgaron mejores resultados que los ácidos de Lewis, debido a la mayor polimerización del dieno al utilizar estos últimos. Dentro de los ácidos de Brønsted se ensayaron ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido trifílico. Se probaron hasta dos equivalentes de ácido de Brønsted y diez equivalentes de ciclopentadieno, solventes como tolueno, diclorometano y agua, y temperaturas entre temperatura ambiente y 150 °C. La utilización de tubo cerrado si bien no es necesaria al trabajar con tolueno a esta temperatura, fue requerida para evitar la evaporación de la pequeña cantidad de catalizador utilizada (punto de ebullición del TFA 72,4 °C). En la Tabla 2.3 se resumen los resultados obtenidos. Cabe destacar que las entradas 2, 3 y 7 fueron llevadas a cabo por otro integrante de nuestro grupo de trabajo.

Tabla 2.3

 (3 equiv.) tolueno, 80 °C, tubo cerrado BHT (5 mol%), TFA (5 mol%)					
Entrada	Dienófilo	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a endo/exo ^b	Productos	
1	 2.1	5	88 36:64	 2.11N	 2.11X
2	 2.2	24	trazas ^c	 2.18N	 2.18X
3	 2.3	24	trazas ^c	 2.19N	 2.19X
4	 2.4	24	17 (75) 14:86	 2.12N	 2.12X
		72	26 (68) 10:90		
5	 2.5	24	32 (92) 17:83	 2.13N	 2.13X
		72	38 (98) 17:83		
6	 2.6	24	20 (70) 36:64	 2.14N	 2.14X
		72	31 (70) 29:71		
7	 2.7	24	24 (78) 10:90	 2.20N	 2.20X
		72	45 (73) 10:90		
8	 2.8	24	15 (24) 9:91	 2.15N	 2.15X
9	 2.9	12	83 6:94	 2.16N	 2.16X
10	 2.10	12	Trazas ^c	 2.17N	 2.17X

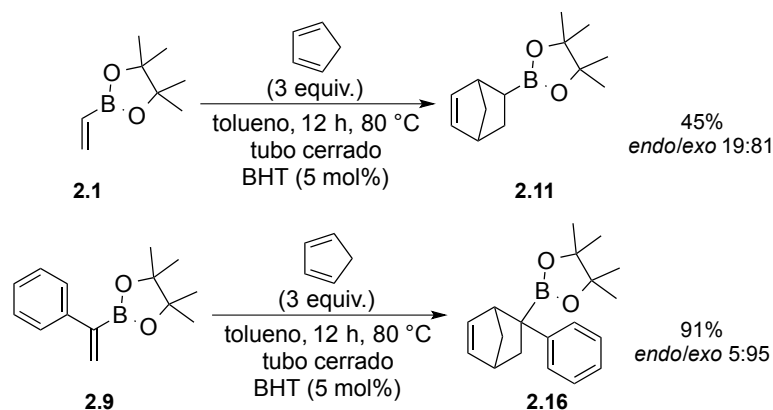
^aRendimientos basados en material de partida recuperado entre paréntesis. ^bRelativo al BPin, determinado por RMN de ¹H. ^cEl material de partida fue recuperado.

Para la reacción de **2.1** se encontraron que los mejores rendimientos se obtenían en cinco horas a 80 °C con 5 mol% de TFA (88%, *endo/exo* 36:64) (Entrada 1). La reacción sin

la utilización de ácido genera 20% de los cicloaductos deseados y la misma selectividad. De manera inesperada, sólo el éster de pinacol del ácido 1-fenilvinilborónico (**2.9**) tuvo un buen desempeño en condiciones catalizadas (Entrada 9, 83%, *endo/exo* 6:94). Los demás dienófilos dieron rendimientos por debajo de 45%.

Resulta interesante destacar que en este caso los alquenilboronatos de pinacol con un sustituyente aromático en posición β presentaron mejores rendimientos que los compuestos alifáticos y mayores *exo*-selectividades que para las reacciones no catalizadas. Posiblemente, el catalizador ácido interactúa con los electrones π del anillo aromático y, por lo tanto, retira densidad electrónica del sistema insaturado conjugado, activando el doble enlace del dienófilo. Dentro de los alquenilboronatos alifáticos, **2.4** generó mejores resultados que **2.2** y **2.3** posiblemente debido a la presencia de un átomo de oxígeno en la cadena lateral, es decir, de un sitio de unión para el catalizador.

Debido al elevado rendimiento encontrado para **2.9**, se decidió evaluar la reacción sin catalizador. De manera sorprendente, se obtuvo un elevado rendimiento del cicloaducto (91%) con excelente *exo*-selectividad (*endo/exo* 5:95). Bajo las mismas condiciones, el vinilboronato de pinacol (**2.1**) generó un menor rendimiento (45%), lo cual fue inesperado considerando que los estudios previos a mayores temperaturas sugirieron que este compuesto era más reactivo que **2.9** (Esquema 2.17).



Esquema 2.17

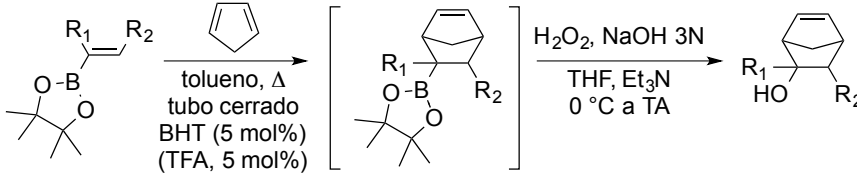
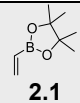
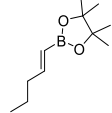
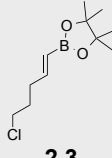
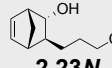
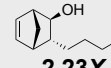
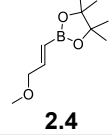
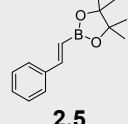
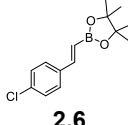
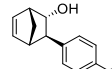
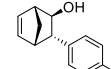
También se probó la reacción del dienófilo **2.10** bajo estas condiciones de reacción. Sin embargo, a 80 °C durante doce horas no se observó la formación de producto y se recuperó el 92% del material de partida.

Adicionalmente, se intentó realizar la reacción del alquenilboronato **2.9** a temperatura ambiente utilizando la misma cantidad de dieno, catalizador y BHT, sin embargo solo se obtuvo un rendimiento del 17%, con una relación *endo/exo* 3:97 (96% BMPIR) después de doce horas.

2.2.4 Estudio de la secuencia cicloadición/oxidación

A fin de demostrar la versatilidad sintética de los cicloaductos generados, se decidió evaluar la funcionalización del enlace C-B. Por tal motivo, se investigó la reacción de Diels-Alder de los alquenilboronatos de pinacol con ciclopentadieno, utilizando las condiciones que mejores rendimientos generaron para cada sistema, seguida de la oxidación *in situ* de los aductos generados utilizando agua oxigenada en medio básico a fin de sintetizar biciclo[2.2.1]hept-2-en-5-oles con distintos patrones de sustitución. A excepción de los dienófilos con sustituyentes aromáticos, todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo las condiciones térmicas no catalizadas expuestas en la Tabla 2.2. En la Tabla 2.4, se resumen los resultados obtenidos en este estudio. Cabe destacar, que las entradas 3 y 7 fueron llevadas a cabo por otro integrante de nuestro grupo de trabajo.

Tabla 2.4

				
Entrada	Dienófilo	Rendimiento (%) endo/exo ^a	Producto DA + [O]	
1	 2.1	93 ^b 39:61	 2.21N	 2.21X
2	 2.2	79 ^b 15:85	 2.22N	 2.22X
3	 2.3	82 ^b 14:86	 2.23N	 2.23X
4	 2.4	82 ^b 12:88	 2.24N	 2.24X
5	 2.5	37 ^c 13:87	 2.25N	 2.25X
6	 2.6	28 ^c 13:87	 2.26N	 2.26X

^aDeterminado por integración de RMN de ¹H. ^bCondiciones térmicas sin TFA. ^cCondiciones térmicas con TFA. ^dSe utilizaron las condiciones expuestas en el Esquema 2.17

Tabla 2.4 (cont.)

Reaction scheme for the synthesis of DA products:

Starting material (a substituted allyl boronate ester) reacts with a dienophile (cyclopentadiene) in toluene, Δ , with BHT (5 mol%) and TFA (5 mol%) to form an intermediate (a substituted cyclopentane derivative).

The intermediate then reacts with H_2O_2 , NaOH 3N in THF, Et_3N , at 0°C to room temperature (TA) to yield the final DA product.

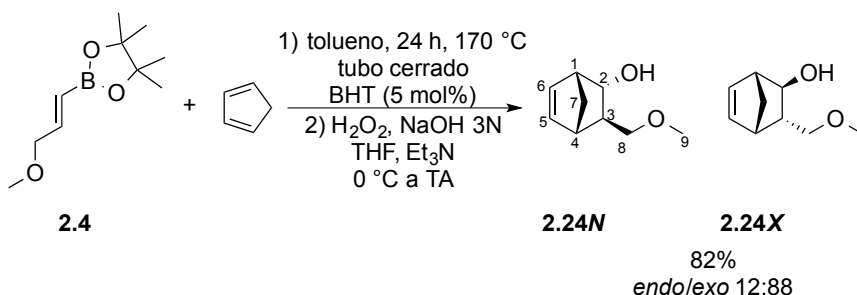
<i>Entrada</i>	<i>Dienófilo</i>	<i>Rendimiento (%) endo/exo^a</i>	<i>Producto DA + [O]</i>
----------------	------------------	---	--------------------------

7	 2.7	44 ^c 9:91	 2.27N	 2.27X
8	 2.8	66 ^b 9:91	 2.28N	 2.28X
9	 2.9	88 ^d 3:97	 2.29N	 2.29X

^aDeterminado por integración de RMN de ^1H . ^bCondiciones térmicas sin TFA. ^cCondiciones térmicas con TFA. ^dSe utilizaron las condiciones expuestas en el Esquema 2.17

En general, los rendimientos obtenidos para la secuencia de dos pasos fueron comparables a los obtenidos para la reacción de Diels-Alder. Adicionalmente, las selectividades *endo/exo* resultaron muy similares a las obtenidas previamente en las correspondientes reacciones de Diels-Alder. Esto sugiere que la transformación *in-situ* de los boronatos generados a los derivados hidroxilados ocurre de manera muy eficiente. Además, confirma que la transformación del enlace C-B a C-O transcurre con retención de la estereoquímica. A continuación se describen algunas de las reacciones estudiadas en este trabajo.

La secuencia de cicloadición/oxidación para el dienófilo **2.4** se realizó empleando la metodología desarrollada inicialmente, a 170 °C sin catalizador, seguida de oxidación con agua oxigenada en medio básico. Los alcoholes **2.24** se obtuvieron con un 82% de rendimiento global con una selectividad *endo/exo* 12:88 (Esquema 2.18).



Esquema 2.18

En esta secuencia sintética, al realizar la oxidación *in situ*, no se pudo recuperar el alquilboronato que quedó sin reaccionar. El alcohol *exo* pudo ser separado mediante

cromatografía en columna, mientras que el alcohol minoritario *endo* se obtuvo siempre con alguna proporción del aducto mayoritario. Tal como ocurrió con los cicloaductos **2.12**, esto permitió obtener los espectros de RMN del alcohol *exo*, facilitando la asignación de las señales de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C . En la Figura 2.14 se muestra el espectro de RMN de ^1H de la mezcla de diastereoisómeros **2.24** con una ampliación de la zona de los protones de grupos alcoxi (δ 3,0-4,1 ppm). Al igual que para los cicloaductos **2.12**, se observó que los H-8 eran diferenciables. En la región de los protones carbinólicos ahora aparecen las señales correspondientes al H-2. También resulta interesante mencionar como cambian las señales de los protones vinílicos con respecto a los boronatos **2.12**. Mientras que las señales de los protones del alcohol *exo* aparecen a desplazamientos químicos muy similares, las señales de los protones del alcohol *endo* se separan, opuesto a lo observado previamente para **2.12**.

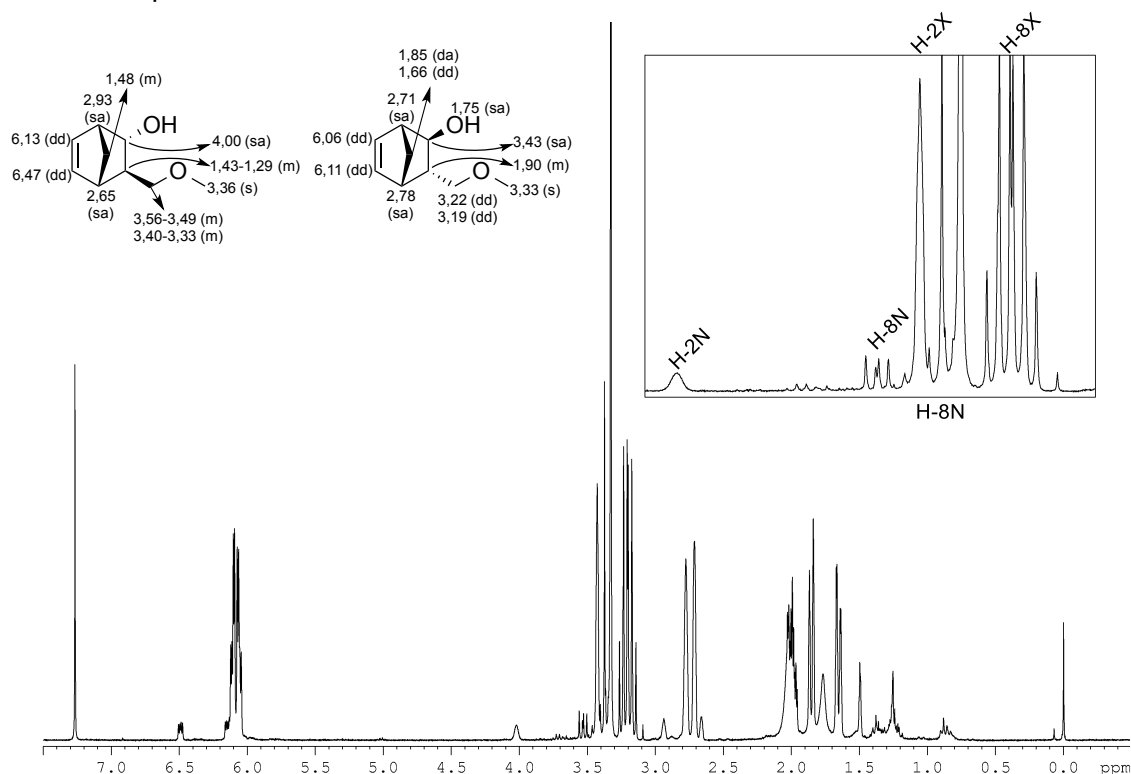


Figura 2.14

En el espectro de RMN de ^{13}C de la mezcla **2.24**, se observa la aparición de las señales de los C-2 en la región en la que previamente aparecían los carbonos cuaternarios del dioxaborolano, además de los C-8. En la Figura 2.15 se observa el espectro de ^{13}C de la mezcla con una ampliación de la zona de los carbonos carbinólicos (δ 74-80 ppm). Nuevamente, la señal de uno de los carbonos (C-2N) tuvo que ser localizada mediante la realización del experimento DEPT. Análogo a lo observado en el espectro de RMN de ^1H de **2.24** para los protones vinílicos, C-5X y C-6X poseen desplazamientos químicos similares, mientras que C-5N y C-6N se separan, opuesto al espectro de RMN de ^{13}C de **2.12**.

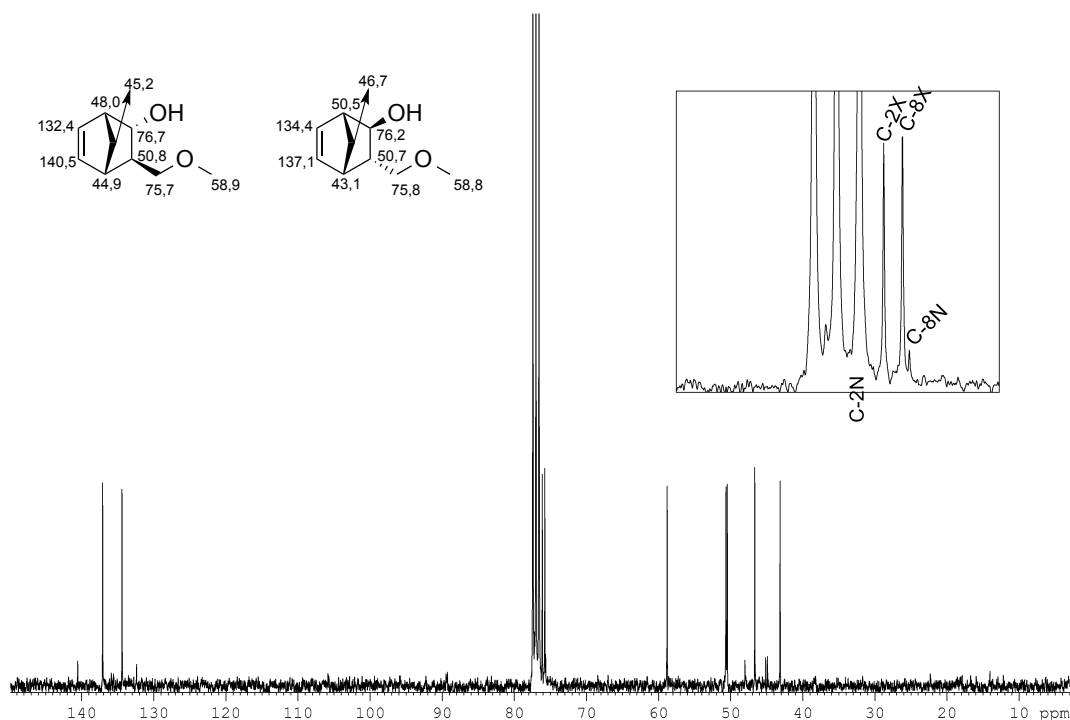
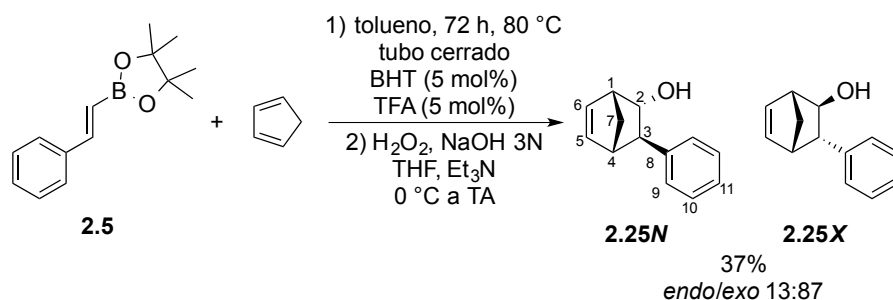


Figura 2.15

Tanto en el espectro de IR de la mezcla de productos **2.24**, como en el correspondiente al alcohol *exo*, se observó una banda de absorción ancha a $\sim 3400\text{ cm}^{-1}$ asignada a la presencia del grupo hidroxilo y una banda intensa a 1110 cm^{-1} correspondiente al estiramiento de carbono-oxígeno.

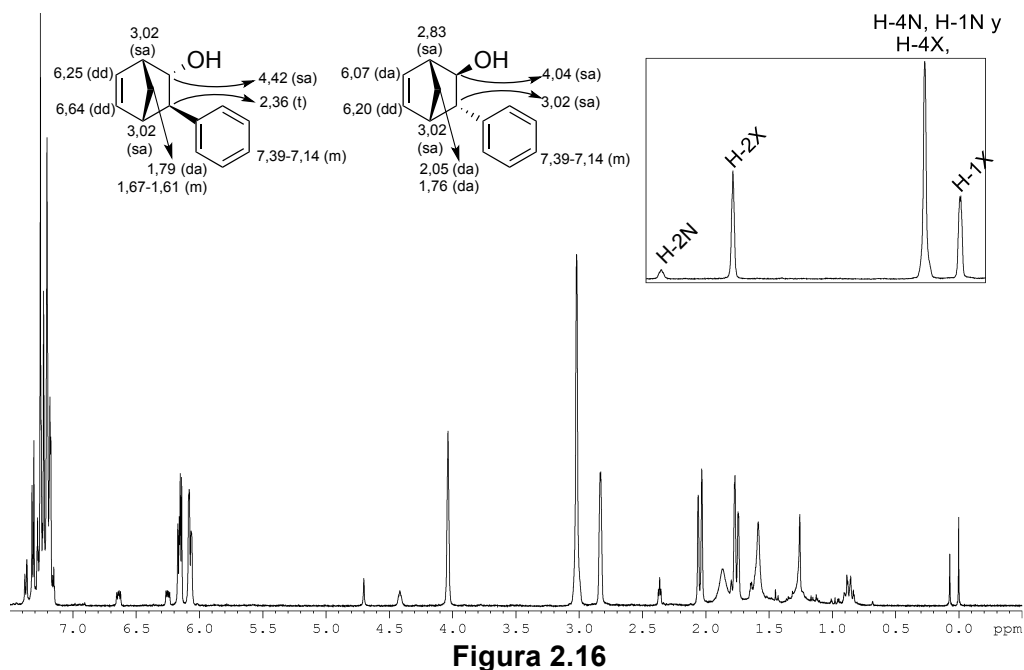
Al ensayar la secuencia con el dienófilo **2.5**, se obtuvieron los cicloaductos **2.25** con un 37% de rendimiento global, con una selectividad *endo/exo* 13:87 (Esquema 2.19).



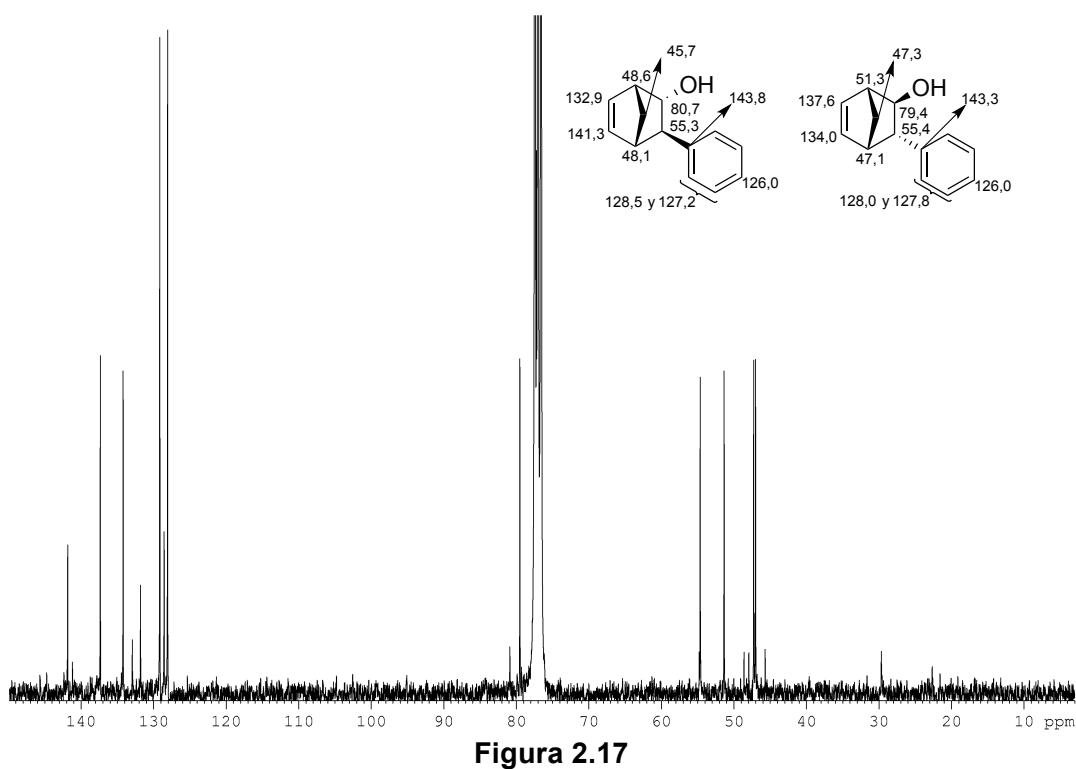
Esquema 2.19

Tal como ocurrió con los cicloaductos **2.13**, fue imposible separar los alcoholes **2.25** por cromatografía en columna, por lo que la asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se realizó sobre los espectros de la mezcla. En la Figura 2.16 se puede observar el espectro de RMN de ^1H de la mezcla de productos **2.25** con una ampliación de la región 3,7-4,5 ppm. Los cambios en los protones vinílicos con respecto a los boronatos correspondientes, son análogos a los descritos en la reacción anterior. En este caso, también aparecen al mismo

desplazamiento químico los protones cabeza de puente del alcohol mayoritario exo ($\delta = 3,02$ ppm).

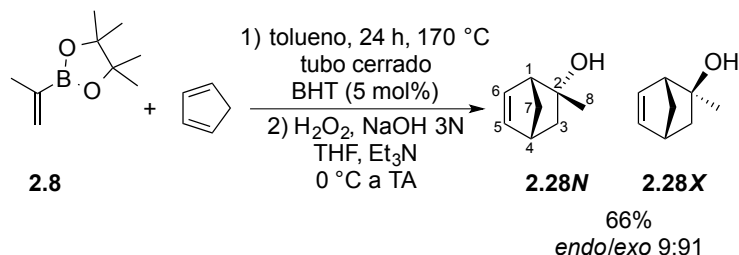


En la Figura 2.17 se muestra el espectro de RMN de ^{13}C de la mezcla de alcoholes en estudio. En el mismo se pueden apreciar las diferencias relativas entre las intensidades, mediante las cuales se simplificó la asignación de los carbonos al aducto correspondiente. A diferencia de los metinos aromáticos que no pudieron ser asignados inequívocamente, el carbono cuaternario del grupo fenilo pudo ser asignado a cada diastereoisómero con certeza.



En el espectro de IR de la mezcla de productos **2.25**, se distinguen una banda de absorción ancha a 3323 cm^{-1} correspondiente al hidroxilo y una banda intensa a 1033 cm^{-1} correspondiente al estiramiento de carbono-oxígeno.

Al llevar a cabo la secuencia sintética con el dienófilo **2.8**, se obtuvo un rendimiento global de 66% de los cicloaductos **2.23**, con una selectividad *endo/exo* de 9:91 (Esquema 2.20).



Esquema 2.20

Estos productos requirieron especial atención ya que son compuestos volátiles. El compuesto mayoritario *exo* **2.28X** se encuentra reportado en la literatura, sin embargo la mayoría de las publicaciones citan a la publicación en la que se lo describió inicialmente en el año 1983 cuya descripción espectroscópica no es muy detallada.⁸¹ En la Figura 2.18 se muestra el espectro de RMN de ^1H de la mezcla **2.28**, junto a una ampliación de la región entre 1,2 y 2,0 ppm. Al comparar este espectro con el de **2.15**, se observa que los metilos se desprotegen aproximadamente 0,4 ppm para ambos aductos. Esto es consecuencia de la sustitución del grupo BPin por el hidroxilo.

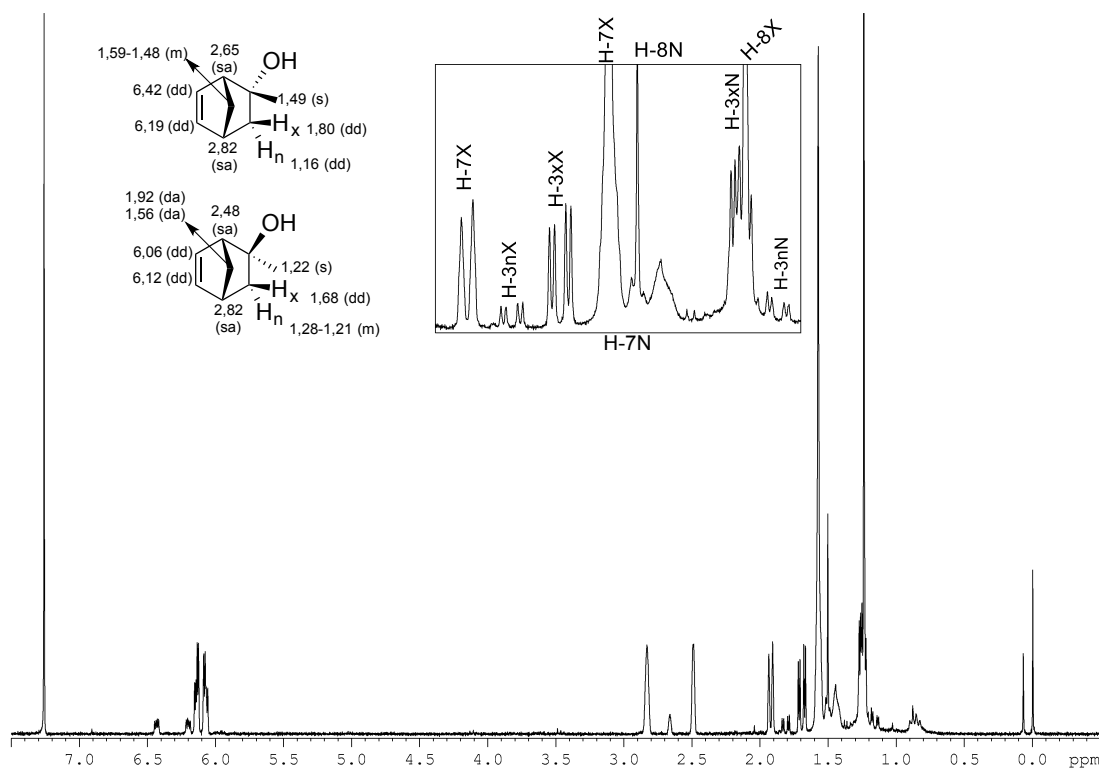


Figura 2.18

En la Figura 2.19 se muestran las estructuras de los productos **2.28** con los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C correspondientes.

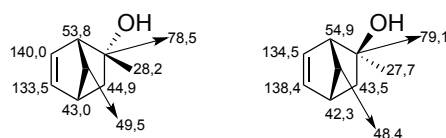
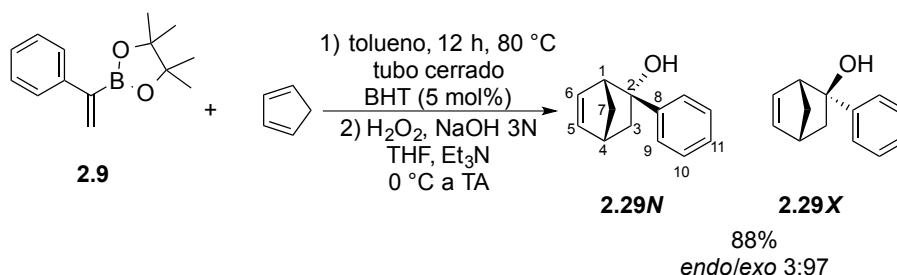


Figura 2.19

Mediante espectroscopia infrarroja, se pudo confirmar la presencia del grupo hidroxilo al observar una banda ancha a 3381 cm^{-1} . Adicionalmente, se detectó una banda intensa a 1109 cm^{-1} asignada al estiramiento de carbono-oxígeno.

La reacción de Diels-Alder para la secuencia en estudio para el dienófilo **2.9** se realizó bajo las condiciones optimizadas ($80\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 mol% de BHT con tres equivalentes de ciclopentadieno en un tubo cerrado). Tras el paso de oxidación se obtuvo un rendimiento global de 88% de los alcoholes **2.29** (Esquema 2.21).



Esquema 2.21

En esta ocasión, se pudo aislar el producto mayoritario, lo que facilitó la caracterización. Este producto se encuentra previamente descrito en la literatura, sin embargo los reportes existentes no poseen una caracterización espectroscópica completa.⁸¹ A pesar de la elevada *exo*-selectividad, el elevado rendimiento de esta secuencia permitió la asignación del aducto minoritario *endo* sin mayores complicaciones. En la Figura 2.20 se observa el espectro de RMN de ^1H de la mezcla de cicloaductos con una ampliación de la región alifática en donde se observan los protones geminales de C-3. Tal como se observó en los cicloaductos **2.16**, debido a la disposición espacial estos protones se observan como doble dobletes, a excepción del protón *endo* del aducto minoritario **2.29**, ya que se encuentra en solapado con otras señales. Se observa que los protones vinílicos en el aducto *exo* poseen una separación de casi 0,4 ppm, mientras que para **2.28X** es menor a 0,1 ppm, lo cual es consecuencia de la presencia del anillo aromático en **2.29**.

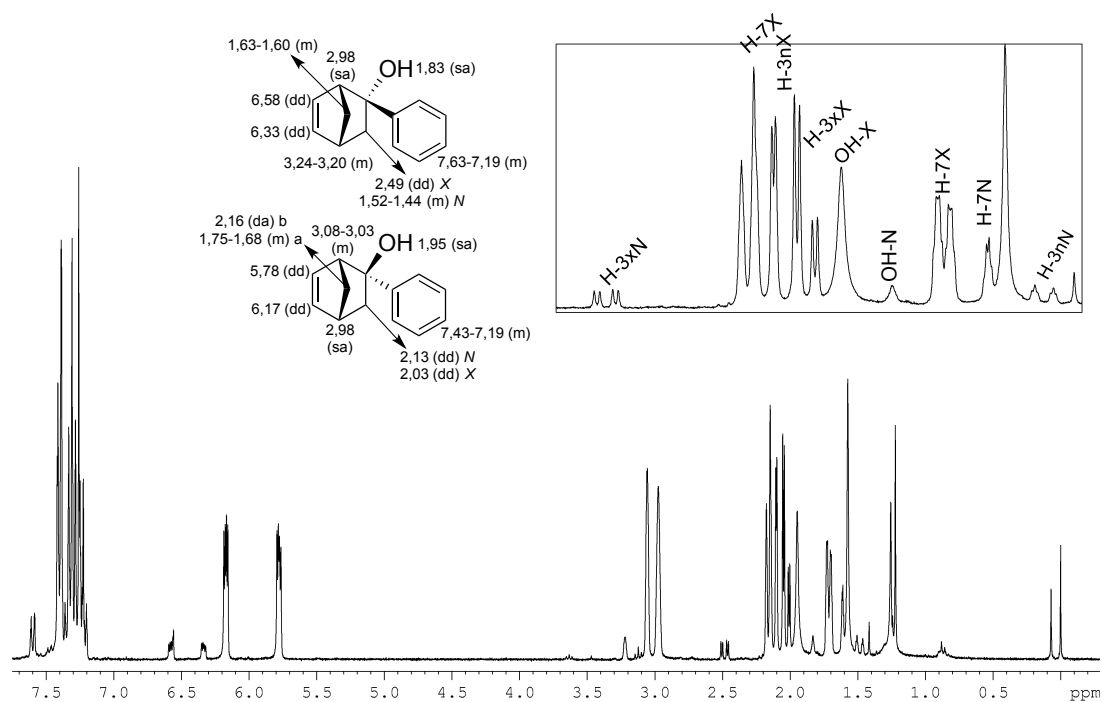


Figura 2.20

En la Figura 2.21 se observa el espectro de RMN de ^{13}C obtenido para la mezcla de alcoholes **2.29**.

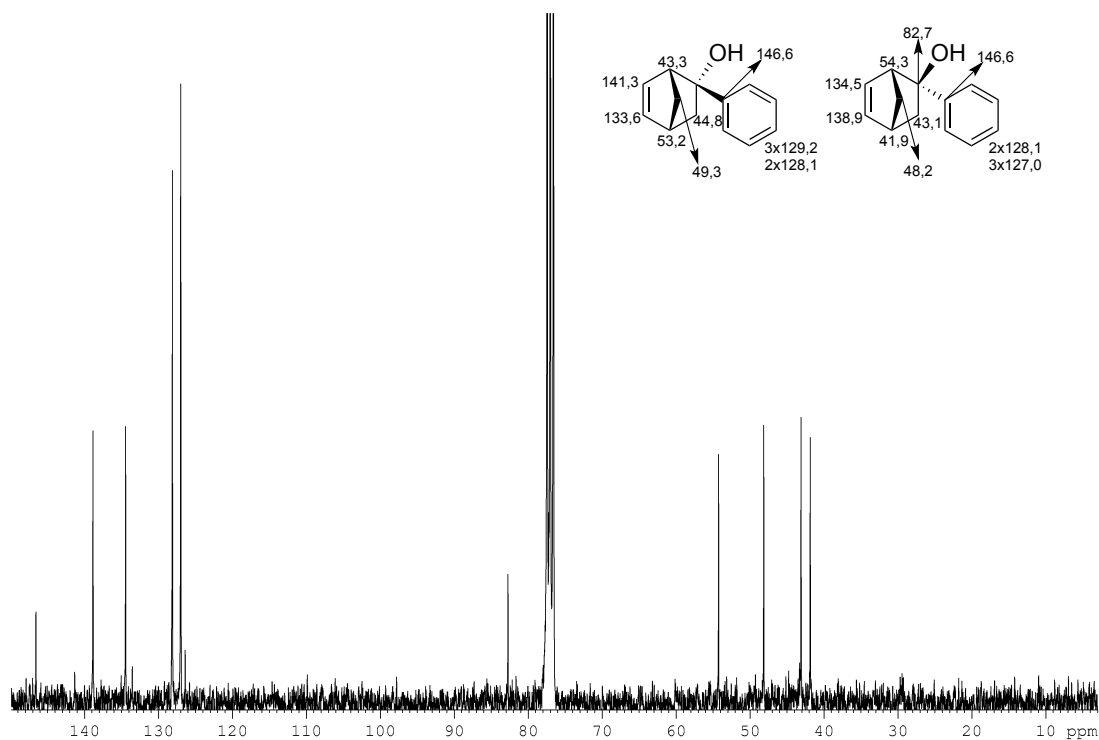


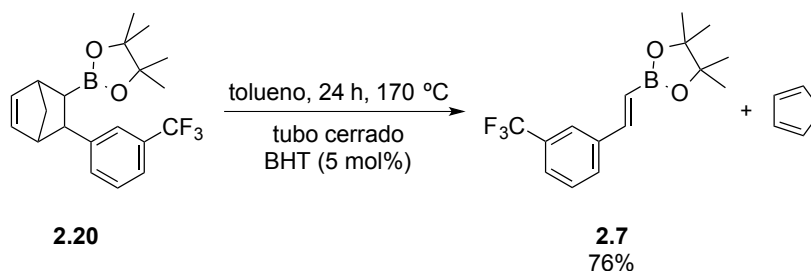
Figura 2.21

La presencia del grupo hidroxilo se pudo confirmar por espectroscopia infrarroja mediante una banda ancha a 3366 cm^{-1} .

2.3 Estudio del mecanismo de la reacción de Diels-Alder de alquénilboronatos de pinacol con ciclopentadieno

2.3.1 Ensayo experimental

Debido a que los rendimientos de las reacciones de Diels-Alder bajo condiciones térmicas no aumentaron al aumentar los tiempos de reacción, se pensó que esto podría ocurrir por haber alcanzado el equilibrio termodinámico. Además, el dienófilo **2.9** dio un 25% de rendimiento (91% BMPR) en una hora a 170 °C, mientras que el rendimiento fue mucho mejor después de doce horas a 80 °C (91%), por lo que se supuso que bajo las condiciones iniciales, la barrera energética para la reacción de Diels-Alder había sido superada habiendo tenido lugar en parte la reacción inversa de retro Diels-Alder. Es por ello que se sometió a la mezcla de cicloaductos **2.20** (*endo/exo* 10:90) a las condiciones de la reacción sin catalizar (Esquema 2.22). Resultó interesante encontrar que tras 24 h, se formó un 76% del alquénilboronato **2.7** y se recuperó 15% del cicloaducto (en una relación *endo/exo* muy similar a la obtenida en la reacción directa). Este resultado demostró que bajo estas condiciones es factible que ocurra la reacción de retro Diels-Alder.



Esquema 2.22

2.3.2 Estudio teórico

Para lograr una mayor comprensión del mecanismo de las reacciones de Diels-Alder de los dienófilos en estudio, se llevó a cabo un estudio teórico empleando el funcional DFT híbrido meta-GGA MPWB1K⁸² con la base 6-311G* utilizando el programa Gaussian 09.⁸³ Los efectos del solvente utilizado (tolueno) fueron considerados realizando optimizaciones de las geometrías utilizando el modelo PCM.⁸⁴

En particular, nuestro interés consistió en examinar la reversibilidad de las reacciones, y si la relación material de partida/producto obtenida era determinada por control cinético o termodinámico. Por lo tanto, se optimizaron las geometrías de los reactivos, las estructuras de transición y los productos en solución para determinar las energías tanto de activación como de reacción a 170 °C. Adicionalmente, se analizaron las geometrías y las

propiedades de los dienófilos y las estructuras de transición con el fin de racionalizar las tendencias de reactividad y diastereoselectividad *endo/exo*.

En la Figura 2.22 se muestran los perfiles de las reacciones de Diels-Alder bajo estudio con los valores de energía libre en Kcal/mol. A modo de comparación se destacan las reacciones de **2.1** (análogo sin sustituir), **2.2** (análogo sustituido en C β con un grupo alquilo), **2.5** (análogo sustituido en C β con un grupo aromático) y **2.9** (análogo sustituido en C α con un grupo aromático). Además, se pueden ver las geometrías optimizadas de las estructuras de transición correspondientes con las distancias e índices de Wiberg más importantes (los índices de Wiberg se encuentran relacionados con la densidad electrónica entre los átomos, y otorgan una idea de la fuerza del enlace).

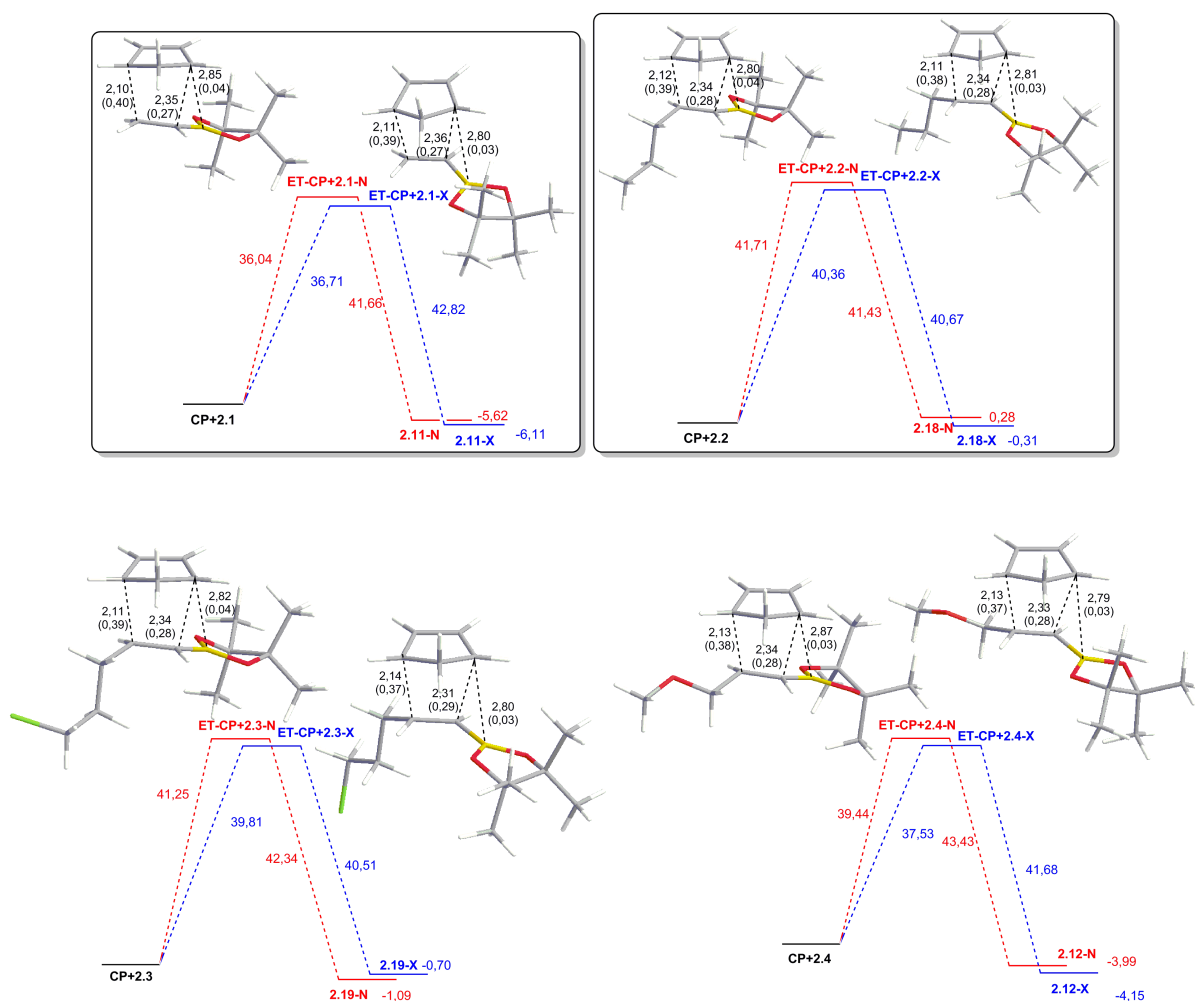


Figura 2.22

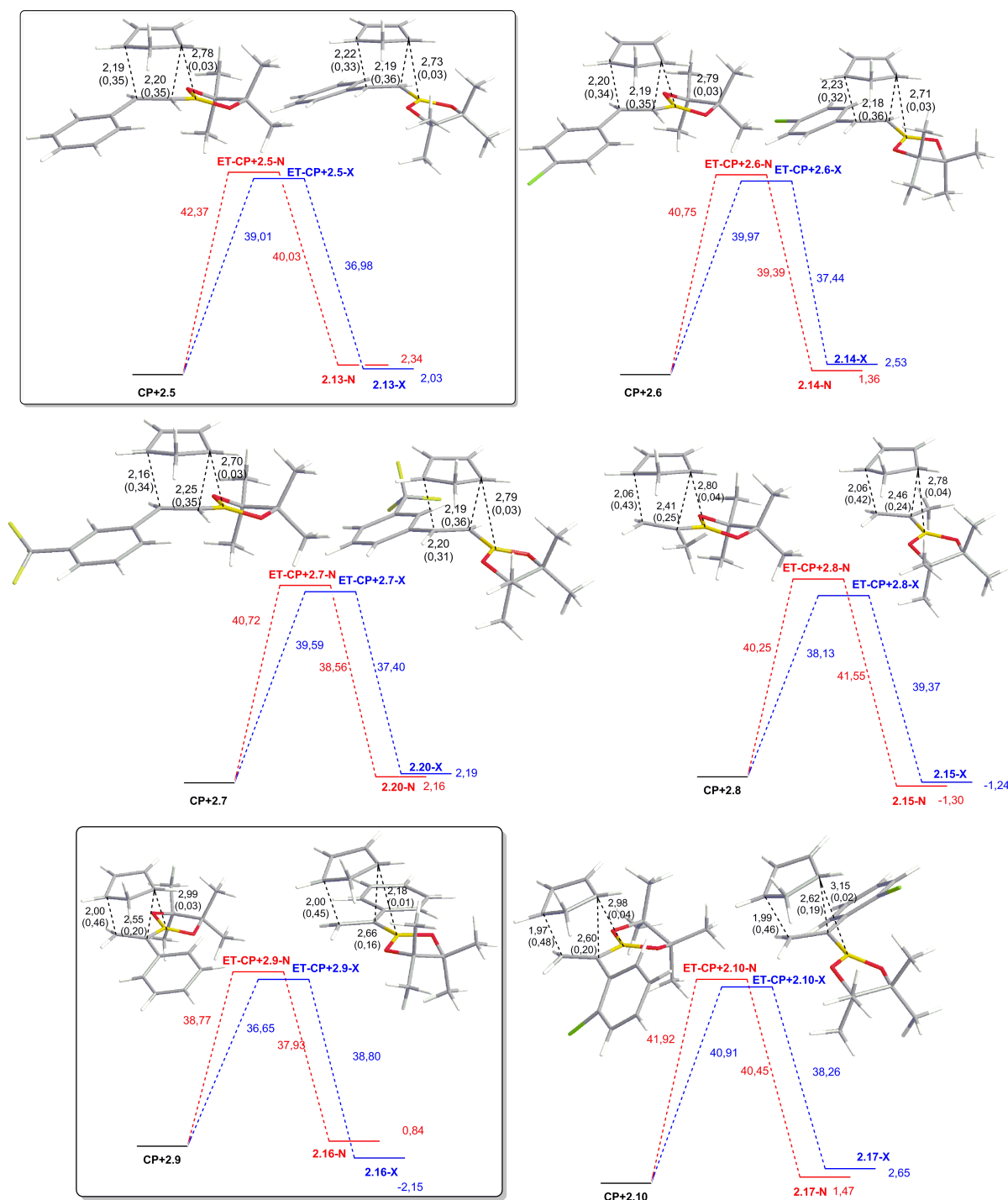


Figura 2.22 (cont.)

Todas las estructuras de transición mostraron un carácter clásico [4+2] y resultaron asincrónicas. Sin embargo, aquellos dienófilos con un sustituyente aromático en posición β , mostraron una asincronicidad inversa (el átomo de carbono unido al átomo de boro (C_1) se encuentra más próximo al dieno que el C_2) y de menor magnitud. Las distancias carbono-carbono para los demás sistemas concuerdan con los resultados obtenidos previamente: la presencia del átomo de boro hace más deficiente de electrones al C_2 , por lo tanto este átomo

se encuentra más próximo al dieno que el C₁. Un análisis de los orbitales moleculares frontera indicó que todas las reacciones estudiadas son de demanda electrónica normal. Por otro lado, los coeficientes atómicos de los LUMOs de los dienófilos parecerían indicar que la asincronicidad inversa encontrada para los compuestos **2.5-2.7** es causada por efectos estéricos, ya que los mismos poseen coeficientes de similar magnitud en C₁ y en C₂, a diferencia del resto de los dienófilos estudiados (Figura 2.23).

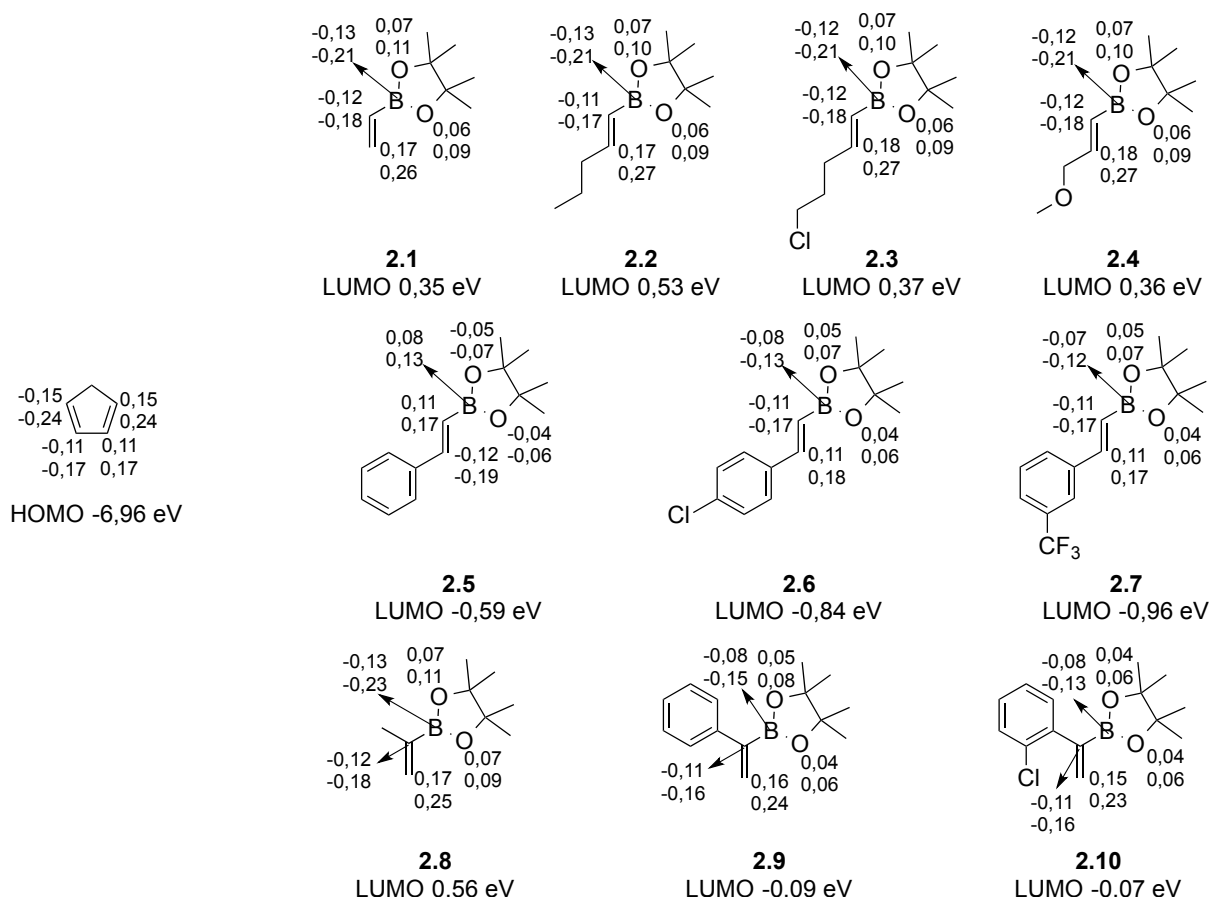


Figura 2.23

Adicionalmente, las estructuras de transición de los alquenilboronatos con un grupo aromático en C α (**2.9** y **2.10**) son altamente asincrónicas, con asincronicidades de hasta 0,66 Å (**ET-CP+2.9-X**). Sin embargo, los cálculos IRC conectaron todas las estructuras de transición con los reactivos y los productos, lo que sugiere que todas las reacciones estudiadas transcurren de manera concertada. En este caso, la comparación de los coeficientes atómicos de los LUMOs de los alquenilboronatos **2.9** y **2.10**, sugiere que la mayor asincronicidad es causada por efectos estéricos y no electrónicos.

Las interacciones no clásicas [4+3] carbono-boro son débiles (distancias entre 2,70-3,15 Å e índices de enlace de Wiberg entre 0,04-0,02) y muy similares para ambas aproximaciones. Por lo tanto, la *exo*-selectividad observada parecería ser una consecuencia de interacciones de Van der Waals en las estructuras de transición *endo* estudiadas.

Además, la corta distancia observada entre uno de los hidrógenos del metileno del ciclopentadieno y uno de los oxígenos del pinacol (aproximadamente 2,4 Å) en las estructuras de transición *exo* sugiere la posibilidad de que interacciones del tipo puente de hidrógeno contribuyan a determinar la diastereoselectividad de la reacción. Los cálculos de NBO indicaron que estas interacciones aportan entre 0,30 y 0,75 kcal/mol en la estabilización de las estructuras de transición *exo*. En la Figura 2.24 se observan los grafos moleculares para las estructuras de transición de la reacción de Diels-Alder del dienófilo **2.1** donde se muestra la interacción CH-O en la estructura de transición *exo*.

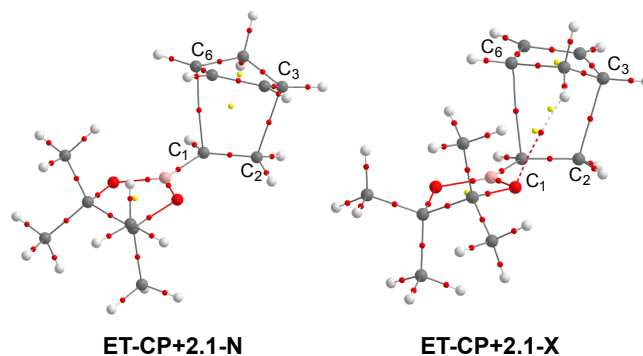


Figura 2.24

La Tabla 2.5 reúne las energías libres de activación, las energías libres de reacción, las energías libres de activación para la reacción inversa (retro Diels-Alder) y las selectividades *endo/exo* calculadas a 170 °C en tolueno para todas las reacciones estudiadas. Las reacciones correspondientes a las entradas 2, 3, 7 y 9 (es decir, las reacciones de los dienófilos **2.2**, **2.3**, **2.7** y **2.9**) fueron estudiadas por otro integrante del grupo de trabajo.

Tabla 2.5

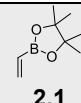
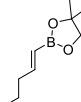
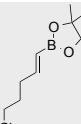
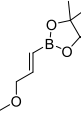
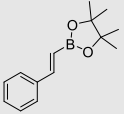
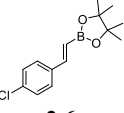
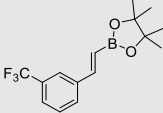
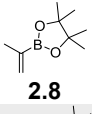
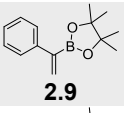
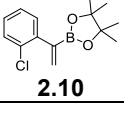
Entrada	Dienófilo	ET	$\Delta G_{Tol}^{\ddagger}$ (Kcal/mol)	<i>endo/exo</i>	ΔG_{Tol} (Kcal/mol)	<i>endo/exo</i>	$\Delta G_{retroDA Tol}^{\ddagger}$ (Kcal/mol)
1	 2.1	<i>endo</i>	36,04	68:32	-5,62	37:63	41,66
		<i>exo</i>	36,71		-6,11		42,82
2	 2.2	<i>endo</i>	41,71	18:82	0,28	34:66	41,43
		<i>exo</i>	40,36		-0,31		40,67
3	 2.3	<i>endo</i>	41,25	17:83	-1,09	61:39	42,34
		<i>exo</i>	39,81		-0,70		40,51
4	 2.4	<i>endo</i>	39,44	10:90	-3,99	46:54	43,43
		<i>exo</i>	37,53		-4,15		41,68

Tabla 2.5 (cont.)

Entrada	Dienófilo	ET	$\Delta G_{Tol}^{\ddagger}$ (Kcal/mol)	endo/exo	ΔG_{Tol} (Kcal/mol)	endo/exo	$\Delta G_{retroDA_{Tol}}^{\ddagger}$ (Kcal/mol)
5	 2.5	endo	42,37	2:98	2,34	41:59	40,03
		exo	39,01		2,03		36,98
6	 2.6	endo	40,75	29:71	1,36	79:21	39,39
		exo	39,97		2,53		37,44
7	 2.7	endo	40,72	22:78	2,16	51:49	38,56
		exo	39,59		2,19		37,40
8	 2.8	endo	40,25	8:92	-1,30	51:49	41,55
		exo	38,13		-1,24		39,37
9	 2.9	endo	38,77	8:92	0,84	3:97	37,93
		exo	36,65		-2,15		38,80
10	 2.10	endo	41,92	24:76	1,47	79:21	40,45
		exo	40,91		2,65		38,26

Las barreras energéticas encontradas fueron menores para los sustratos **2.1** y **2.9**, mientras que el análogo **2.10** mostró la mayor energía de activación, lo que se encuentra en total concordancia con las observaciones experimentales. Sin embargo, las energías libres de activación para las otras reacciones no concuerdan con la tendencia de reactividad observada de manera adecuada. Es por esta razón, que se optimizaron las geometrías de los productos y se calcularon las energías de reacción. Al analizar las barreras tanto para reacción directa (reacción de Diels-Alder) como para la inversa (reacción de retro Diels-Alder), se propone que el bajo rendimiento observado para los dienófilos **2.5-2.7** a 170 °C podría estar relacionado con la alta reversibilidad de las reacciones, lo que se desprende de las altas energías de los productos y las consecuentes menores energías de activación para la reacción inversa que para la reacción directa. Las mayores energías de los productos correspondientes a las reacciones de los vinilboronatos aromáticos **2.5-2.7** parecerían deberse a interacciones estéricas entre el anillo aromático y el esqueleto carbonado del biciclo [2.2.1]. Las energías libres de reacción de los productos predicen que las reacciones con **2.1-2.4**, **2.8** y **2.9** deberían ser exergónicas y por lo tanto, los cicloaductos formados deberían predominar, mientras que para las reacciones con **2.5-2.7** y **2.9** deberían ser endergónicas y los alquenilboronatos deberían ser los compuestos mayoritarios de la mezcla de reacción, tal como se observó experimentalmente.

Para los alquenilboronatos **2.2-2.4** y **2.8**, las selectividades *endo/exo* calculadas a partir de las energías libres de activación concuerdan con los valores experimentales. Para

los dienófilos más reactivos **2.1** y **2.9** las selectividades *endo/exo* obtenidas en base a las energías libres de reacción coinciden con el resultado experimental, lo que indicaría el control termodinámico de estas reacciones. Asimismo, las selectividades *endo/exo* para los compuestos **2.5-2.7** se aproximan más a las selectividades que derivan de las energías libres de reacción, lo cual concuerda con la idea de que en estos casos la relación material de partida/producto es una consecuencia del equilibrio termodinámico.

Otro punto que resultaba interesante tratar de explicar de manera teórica, era la diferencia de reactividad observada entre los sustratos **2.9** y **2.10**. Mientras que el primero resultó ser el dienófilo más reactivo, el segundo sólo mostro trazas de producto en todas las condiciones ensayadas. La existencia de un puente de hidrógeno no clásico entre un protón aromático en posición orto y un oxígeno del dioxaborolano tanto en el material de partida como en las correspondientes estructuras de transición, explicaría la mayor reactividad de **2.9**. Estas interacciones contribuirían en 0,15 Kcal/mol en el material de partida y en 0,28 Kcal/mol para la estructura de transición *endo* y 1,25 Kcal/mol en la estructura de transición *exo*. En el alquénilboronato **2.10** las energías libres de activación calculadas fueron las más altas, lo cual puede ser debido a restricciones conformacionales impuestas por el tamaño del átomo de cloro. El ángulo diedro entre el anillo aromático y el doble enlace en dicho reactivo es de 54 grados, lo cual dificultaría la aproximación del dieno. En las estructuras de transición, este ángulo diedro toma un valor de 26 grados, a diferencia de la geometría plana que se observa en **2.9** (Figura 2.25).

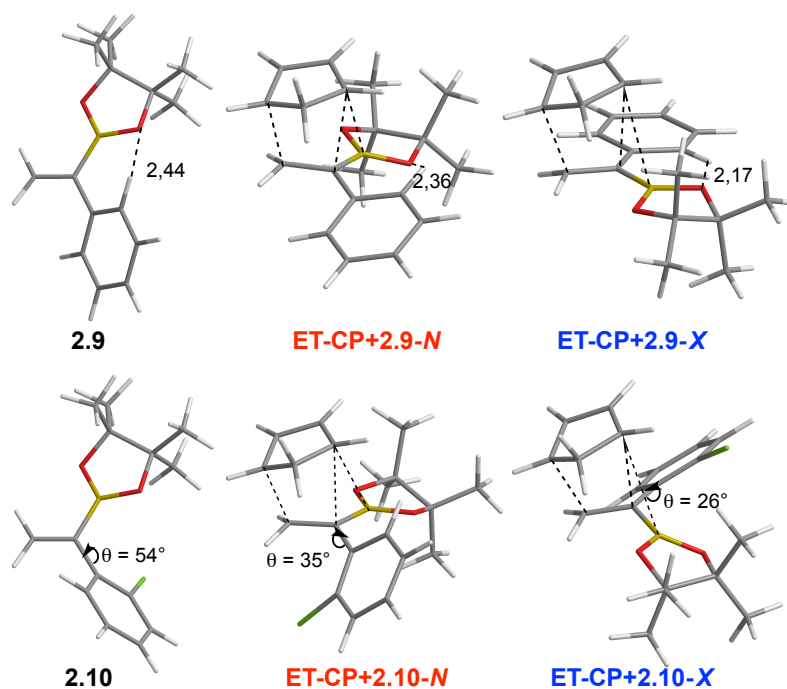


Figura 2.25

2.4 Conclusiones

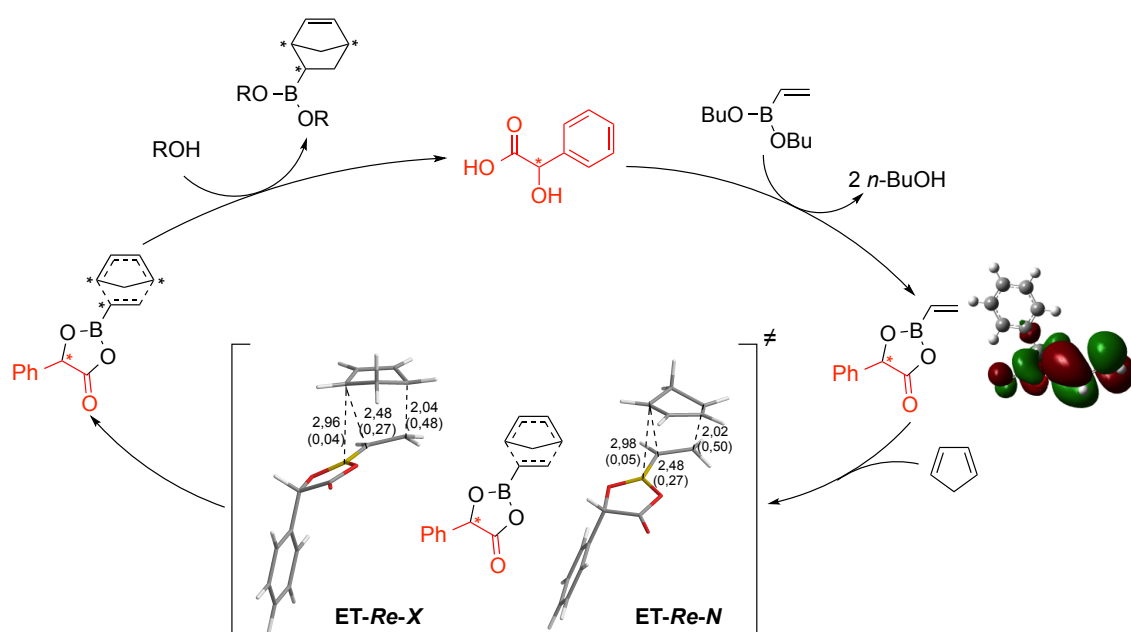
En este capítulo se describió el desarrollo de las reacciones de Diels-Alder de alquénilboronatos de pinacol sustituidos con ciclopentadieno bajo dos tipos de condiciones: calentamiento convencional a 170 °C y catálisis con 5 mol% de TFA, ambas en tubo cerrado y con el agregado de 5 mol% de BHT. Los rendimientos obtenidos variaron considerablemente dependiendo tanto del grupo unido al doble enlace como de las condiciones utilizadas. En la mayoría de los casos se obtuvieron *exo*-selectividades de moderadas a excelentes.

La secuencia sintética cicloadición/oxidación permitió generar los derivados hidroxilados de manera sencilla y eficiente, demostrando la utilidad y versatilidad sintética de los intermediarios obtenidos.

El estudio mecanístico reveló interesantes efectos de los sustituyentes sobre el doble enlace para las cicloadiciones [4+2] de alquénilboronatos con ciclopentadieno bajo estudio. Se encontró que los alquénilboronatos con grupos arilos en posición β , generan bajos rendimientos debido a que son altamente reversibles. Por otro lado, la elevada reactividad del éster de pinacol del ácido 1-fenilvinilborónico (**2.9**) se pudo explicar en base a un puente de hidrógeno no clásico estabilizante entre un protón aromático y un oxígeno del dioxaborolano.

Capítulo 3

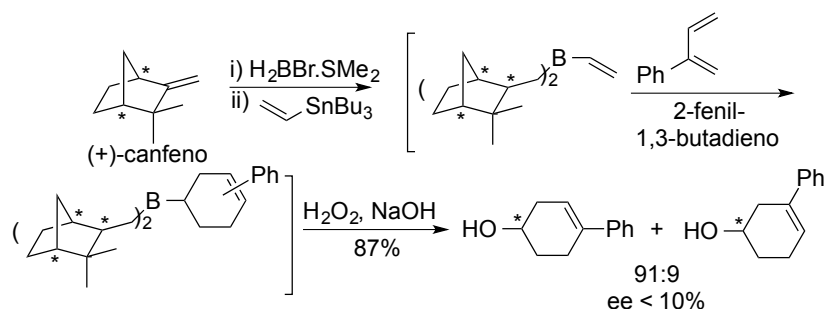
Estudio de la reacción de Diels-Alder de alquenilboronatos organocatalizada



3 Estudio de la reacción de Diels-Alder de alquenilboronatos organocatalizada

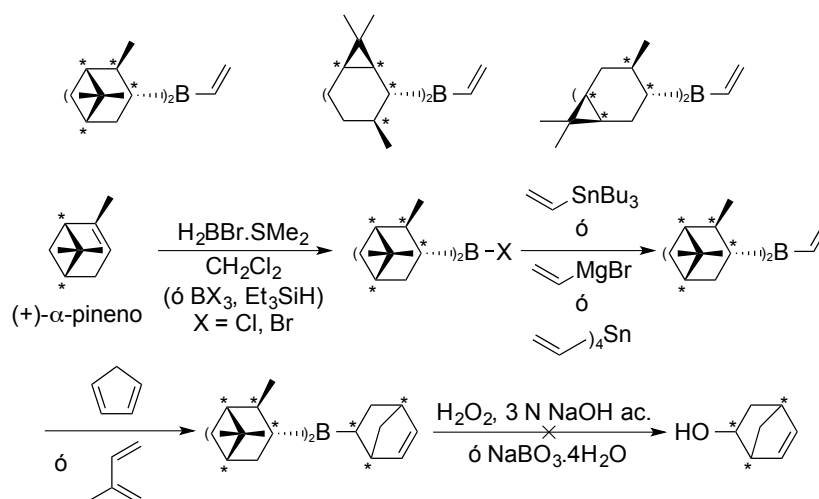
3.1 Reacciones de Diels-Alder de compuestos alquenilboro asimétricas

El primer ejemplo reportado en la literatura para este tipo de reacciones fue la reacción de Diels-Alder del dialquilvinilborano derivado de (+)-canfeno con 2-fenil-1,3-butadieno descrito por Singleton y colaboradores. Debido a la labilidad de los boranos, dicho dienófilo se obtuvo *in situ* bajo condiciones de atmósfera inerte en una secuencia que involucra una reacción de hidroborcación, seguida de una transmetalación. Por el mismo motivo el cicloaducto de Diels-Alder fue oxidado en el medio de reacción a los correspondientes alcoholes (Esquema 3.1).^{12d} Desafortunadamente, aunque la regioselectividad de la reacción de Diels-Alder dialquilvinilborano derivado de (+)-canfeno resultó elevada, el exceso enantiomérico del regioisómero mayoritario para fue muy bajo.



Esquema 3.1

En los últimos en nuestro grupo de trabajo, se realizaron intentos para obtener compuestos vinilboro quirales que permitieran obtener mejores enantioselectividades. Inicialmente se desarrolló una secuencia sintética análoga a la descrita por Singleton para los terpenos (+)- α -pineno y (+)-2- y (+)-3-careno.⁸⁵ Se pensó que los dialquilvinilboranos derivados de estos terpenos resultarían más eficientes ya que los centros estereogénicos se encuentran más cercanos a la posición de la olefina proquiral. En el Esquema 3.2 se muestran los dialquilvinilboranos estudiados y la secuencia sintética ensayada, ejemplificada con el (+)- α -pineno.

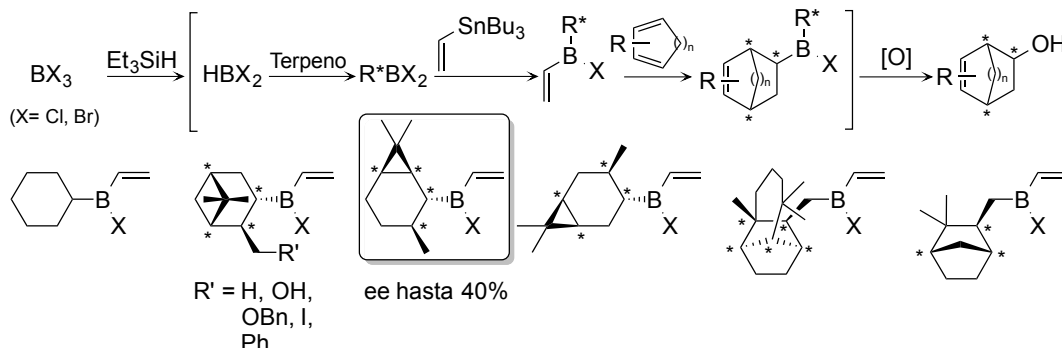


Esquema 3.2

A pesar de que se ensayaron numerosas reacciones variando los reactivos y las condiciones de reacción no se pudo detectar la presencia del producto deseado. Mediante el monitoreo de las reacciones por RMN de 1H bajo atmósfera inerte se determinó que, a diferencia de la hidrobromación que se llevaba a cabo eficientemente, la transmetalación del dialquilhaloborano no ocurría. Este inconveniente se pudo evitar generando el monohaloborano libre de sulfuro de dimetilo *in situ* por tratamiento de trihaloborano con trietilsilano.⁸⁶ No obstante, al utilizar este procedimiento tampoco se pudo detectar la formación del alcohol deseado. Estos resultados iniciales demostraron que la importante congestión estérica de los dialquilvinilboranos derivados de los terpenos (+)-α-pineno y (+)-2- y (+)-3-careno dificulta su síntesis y complica el curso de sus reacciones de Diels-Alder. Se cree que la posible dimerización del vinilborano^{12f} o la protodeboronación de los cicloaductos compiten con las reacciones de Diels-Alder y limitan su rendimiento. Con el fin de complementar los resultados experimentales y facilitar el diseño de los vinilboranos quirales, se realizó un estudio teórico de las reacciones de Diels-Alder de los dienófilos mencionados y el dialquilvinilborano derivado de (+)-canfeno con diferentes dienos (butadieno, isopreno, *trans*-piperileno y ciclopentadieno) con el nivel de teoría B3LYP/6-31G*.⁸⁷

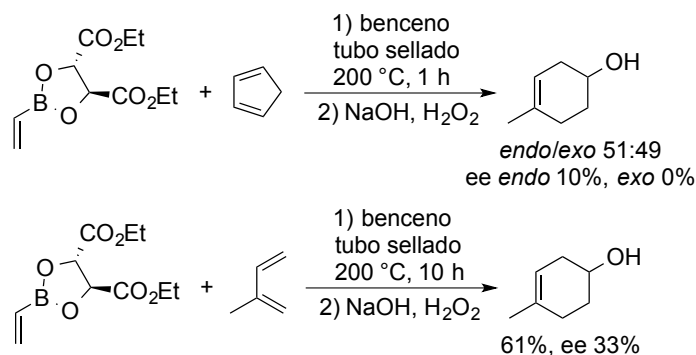
Para sortear estos inconvenientes se pensó en la posibilidad de reemplazar uno de los grupos alquílicos quirales por un átomo de halógeno. De esta manera, incrementaría la deficiencia electrónica y disminuiría la congestión estérica sobre el átomo de boro. Con tal fin, se llevó a cabo un estudio teórico y experimental de la reacción de Diels-Alder de los alquilhalovinilboranos mostrados en el Esquema 3.3.⁸⁸ Afortunadamente, esta modificación estructural permitió obtener los productos deseados, lo cual fue reflejado por la mayor reactividad calculada para los alquilhalovinilboranos con respecto a los dialquilvinilboranos análogos. Los rendimientos globales obtenidos con los derivados de terpenos quirales

fueron comparables a los obtenidos con el reactivo aquiral ciclohexeno (48%, 5 etapas). Se obtuvieron *endo*-selectividades de buenas a excelentes y se consiguieron excesos enantioméricos de hasta 40% utilizando el clorovinilborano derivado de (+)-2-careno, selectividad ampliamente superior a la descrita previamente por Singleton.



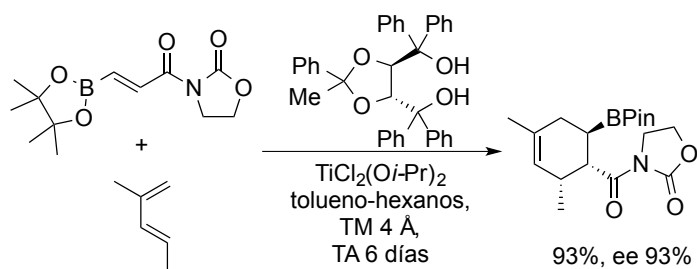
Esquema 3.3

El primer intento por controlar la enantioselectividad de una reacción de Diels-Alder de un vinilboronato fue descrita por Avery en 1997 utilizando un derivado del (+)-tartrato de dietilo quiral (Esquema 3.4).⁸⁹ Sin embargo, se requirieron condiciones de reacción drásticas y los excesos enantioméricos obtenidos fueron muy bajos. El mayor exceso enantiomérico se logró utilizando isopreno como dieno, obteniendo un rendimiento del 61% y un exceso enantiomérico del 33% en la secuencia cicloadición-oxidación.



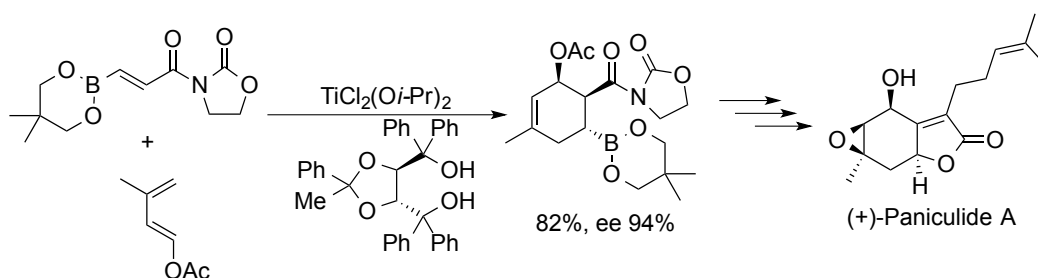
Esquema 3.4

Narasaka llevó a cabo las reacciones de Diels-Alder de una 3-(3-borilacrilóil)-1,3-oxazolidin-2-ona con varios 1,3-dienos en condiciones suaves, obteniendo buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema 3.5). La misma involucra la utilización de un catalizador quiral de titanio, empleando TADDOL como ligando quiral.⁹⁰



Esquema 3.5

La reacción de Diels-Alder asimétrica catalizada con titanio de este tipo de boronatos fue aplicada en la síntesis de (+)-Paniculide por Narasaka en 1994 (Esquema 3.6).⁹¹ Dicha reacción de Diels-Alder es un paso clave en esta síntesis, aunque tras la oxidación, la estereoquímica del hidroxilo tuvo que ser invertida.

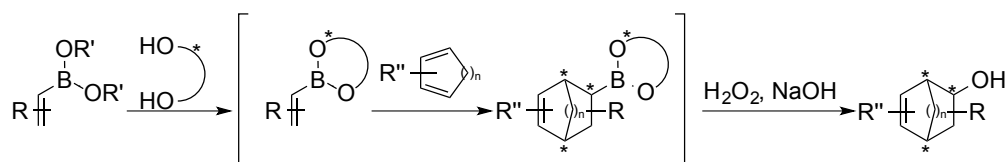


Esquema 3.6

Como se puede apreciar, la bibliografía existente relacionada con reacciones de Diels-Alder de alquenilboronatos asimétricas es limitada. El único caso reportado en el cual se utiliza un boronato quiral, no superó el 33% de exceso enantiomérico. Una de las postulaciones de esta baja enantioselectividad es que los centros quirales del dienófilo se encuentran alejados de los centros reactivos de la porción de olefina.

3.2 Consideraciones iniciales

El objetivo del trabajo descrito en este Capítulo consistió en encontrar un organocatalizador capaz de llevar a cabo la reacción de Diels-Alder de alquenilboronatos en condiciones suaves y de ser posible de manera enantioselectiva. Asimismo, se planteó realizar un estudio del mecanismo de la reacción mediante el empleo de métodos computacionales. La propuesta de acción del organocatalizador (quiral) involucra el intercambio de los ligandos sobre el átomo de boro para dar lugar a la formación de un borolano (quiral) más reactivo que el vinilboronato de partida. Inicialmente se pensó en usar dioles quirales, por ejemplos binaftoles, en analogía con los trabajos de los grupos de Chong y Schaus para la reacciones de alquenil-⁴⁵, alquini-⁴³ y alilboración.⁵⁶⁻⁵⁷ Adicionalmente, en base a los trabajos de Yamamoto, se consideró la posibilidad de probar α -hidroxiácidos.^{33,92} En el Esquema 3.7 se muestra la secuencia sintética a estudiar.



Esquema 3.7

La secuencia de reacciones completa está compuesta por tres etapas: transesterificación del alquenilboronato con el organocatalizador, reacción de Diels-Alder, y finalmente oxidación del cicloaducto para dar el alcohol correspondiente.

Debido a la volatilidad de los productos de reacción, una vez realizada la purificación por cromatografía en columna, se realiza el espectro de RMN de ^1H agregando una cantidad conocida de α -naftol como estándar interno para determinar el rendimiento de la reacción por integración de las señales correspondientes. En la Figura 3.1 se muestra un espectro de RMN de ^1H de una mezcla *endo/exo* de 5-norbornen-2-ol (productos de la reacción con ciclopentadieno) con α -naftol, donde se detallan las señales utilizadas para la determinación del rendimiento. Se destaca a $\sim 6,6$ ppm la región donde finalizan las señales para los productos de reacción y comienzan las correspondientes al estándar interno.

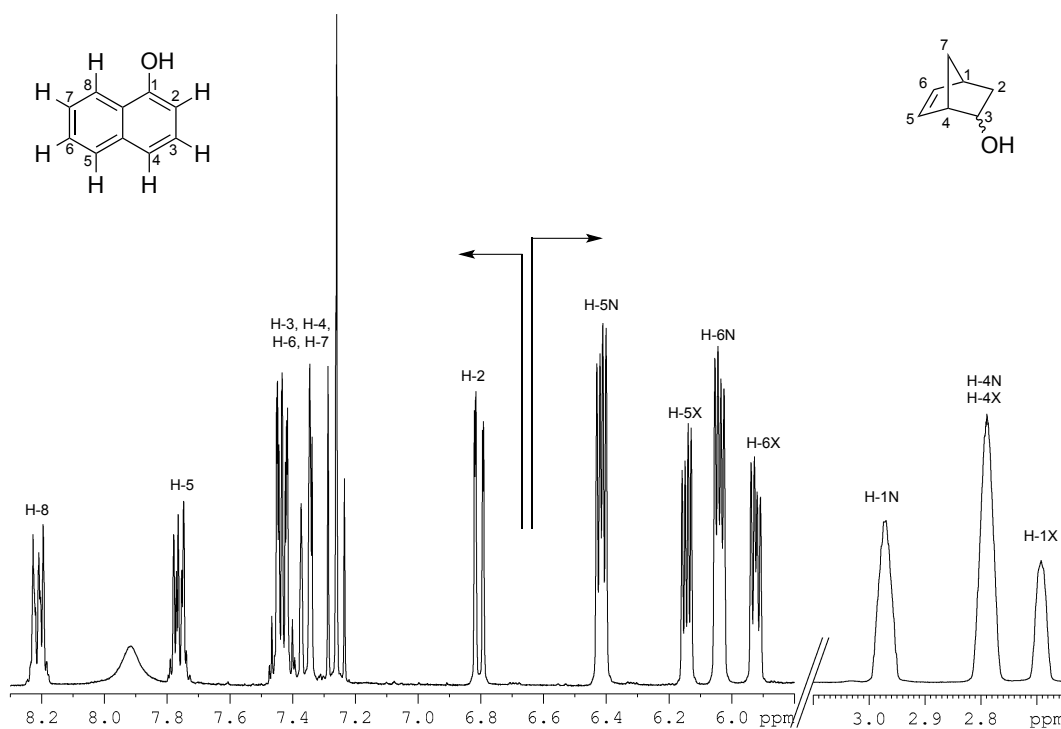
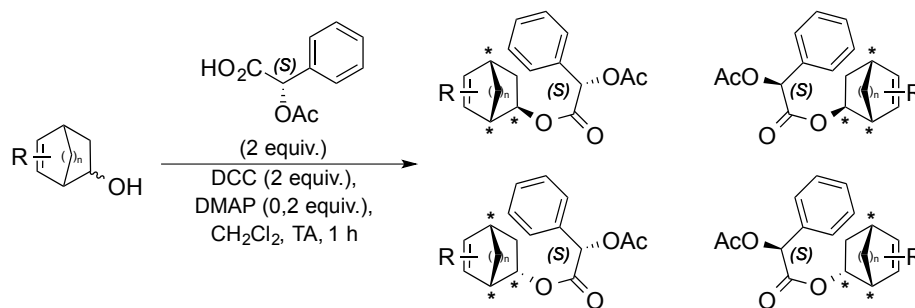


Figura 3.1

Para determinar la enantioselectividad de la reacción de Diels-Alder bajo estudio, se empleó una metodología desarrollada previamente en el grupo de trabajo en la cual se utiliza el ácido (S)-acetilmandélico como agente de derivatización quiral de ciclohexenoles secundarios bicíclicos y monocíclicos (Esquema 3.8).⁹³ La reacción de esterificación

transcurre con excelentes rendimientos y con retención de la configuración y los productos obtenidos se analizan posteriormente por RMN de ^1H . Al emplear esta metodología, se puede asignar las configuraciones absolutas de los productos de reacción.



Esquema 3.8

A modo de ejemplo, en la Figura 3.2 se muestran las señales de los protones cabeza de puente de una mezcla *endo/exo* de 5-norbornen-2-ol y el desdoblamiento que sufren algunas de estas señales (H-1X, y H-4N) al derivatizar con ácido (S)-acetilmandélico. De esta manera, se pueden determinar los excesos enantioméricos y asignar las configuraciones absolutas de ambos productos de reacción.

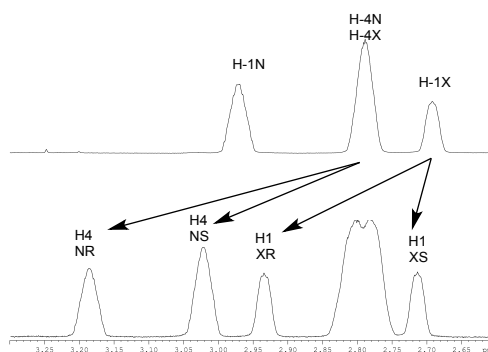
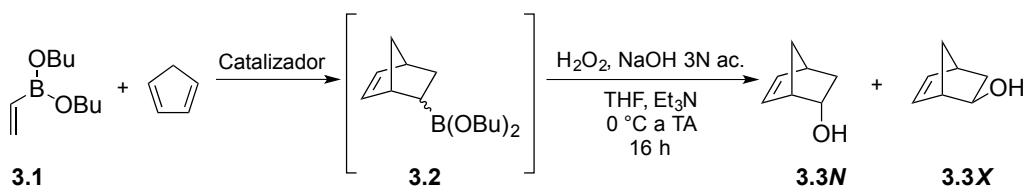


Figura 3.2

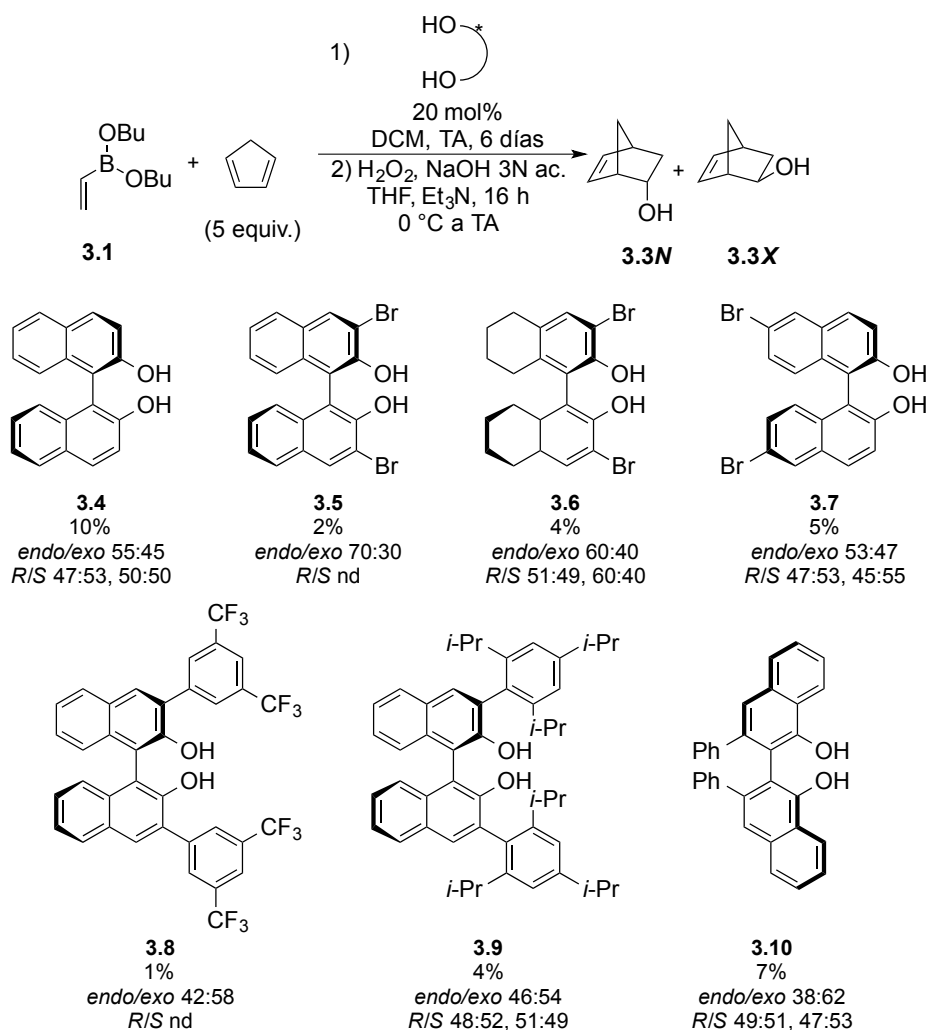
3.3 Estudios preliminares

En el trabajo desarrollado previamente en nuestro grupo de trabajo,⁹⁴ se realizó un *screening* de potenciales catalizadores de la reacción de Diels-Alder del vinilboronato de dibutilo (**3.1**) con ciclopentadieno (Esquema 3.9). Los aductos de la cicloadición (**3.2**) se transformaron en una mezcla compleja de productos al purificarlos mediante cromatografía en columna de sílica gel, por lo que resultó más conveniente oxidarlos a los alcoholes **3.3** *in situ* utilizando peróxido de hidrógeno en medio alcalino.



Esquema 3.9

Inicialmente, se ensayaron los binaftoles quirales mostrados en el Esquema 3.10 como posibles organocatalizadores en base a los trabajos reportados por los grupos de Chong y Schaus. Se pensó que los ligandos unidos al átomo de boro en el vinilboronato de dibutilo (**3.1**) podrían intercambiarse con los hidroxilos del binaftol para generar un vinilboronato quiral de mayor acidez de Lewis y, por ende, mayor reactividad como dienófilo.

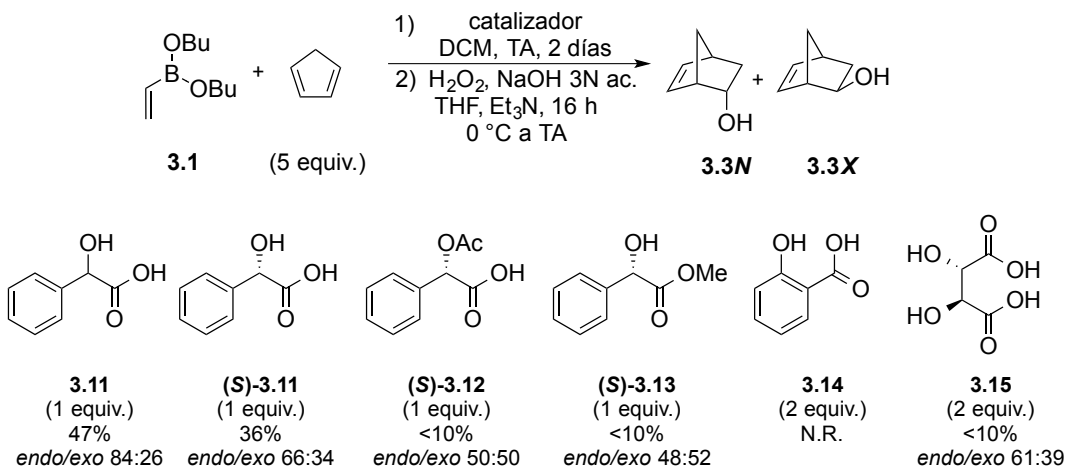


Esquema 3.10

Los rendimientos obtenidos en presencia de los distintos binaftoles estudiados resultaron muy bajos y comparables o inferiores a los obtenidos sin el empleo de catalizador (10%, *endo/exo* 47:53 con 10 equiv. de ciclopentadieno), evidenciando que, en principio, dichos compuestos no pueden ser utilizados para catalizar la reacción de Diels-Alder en

estudio. Adicionalmente, todos los compuestos ensayados generaron bajas enantioselectividades (inferiores al 20%).

Posteriormente, se consideró ensayar el uso de α -hidroxiácidos y derivados pensando en la posibilidad de formar un vinilaciloxiborano análogo a los obtenidos por Yamamoto.^{33,92} Los compuestos evaluados fueron: ácido mandélico (**3.11**), ácido *o*-acetilmandélico (**3.12**), mandelato de metilo (**3.13**), ácido salicílico (**3.14**) y ácido D-tartárico (**3.15**) (Esquema 3.11).



Esquema 3.11

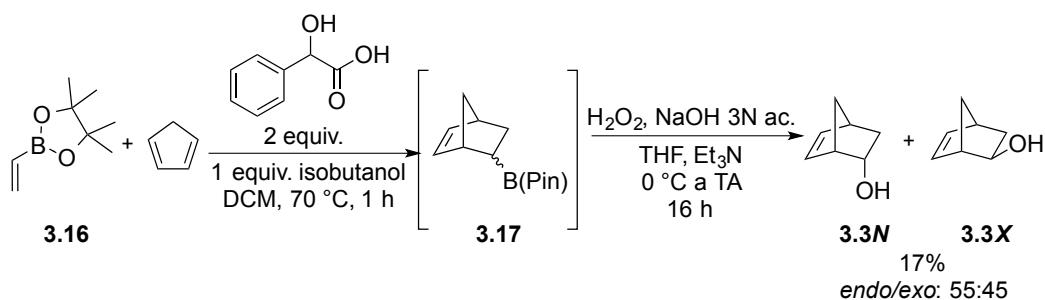
En este *screening* inicial, se encontró que el ácido mandélico (**3.11**) era un efectivo promotor de la reacción de Diels-Alder del vinilboronato de dibutilo (**3.1**) y ciclopentadieno. El resto de los compuestos ensayados no presentaron grandes mejoras sobre la reacción blanco. Luego de la optimización de las condiciones de reacción, el mejor rendimiento se obtuvo al utilizar dos equivalentes de ácido mandélico (**3.11**), con un equivalente de isobutanol durante una hora a 70 °C en diclorometano con irradiación de microondas (97%, *endo/exo* 63:37). Cabe mencionar que ninguno de los compuestos evaluados en su forma enantioméricamente pura (**3.11**, **3.12**, **3.13**, **3.15**) generó elevados excesos enantioméricos.

3.4 Estudio experimental

3.4.1 Pruebas iniciales

Inicialmente, se intentó extender el uso de la metodología previamente encontrada al vinilboronato de pinacol (**3.16**), debido a que una amplia variedad de vinilboronatos de pinacol con distintos patrones de sustitución se encuentran disponibles comercialmente, además de otorgar la posibilidad de aislar el cicloaducto sin necesidad del paso de la oxidación (Esquema 3.12). A pesar de que este dienófilo es más estable, y por lo tanto es más dificultoso el intercambio de ligandos, se pensó que el ácido mandélico podría funcionar como un catalizador de ácido de Brønsted ($\text{pK}_a = 3,41$). La secuencia sintética se probó

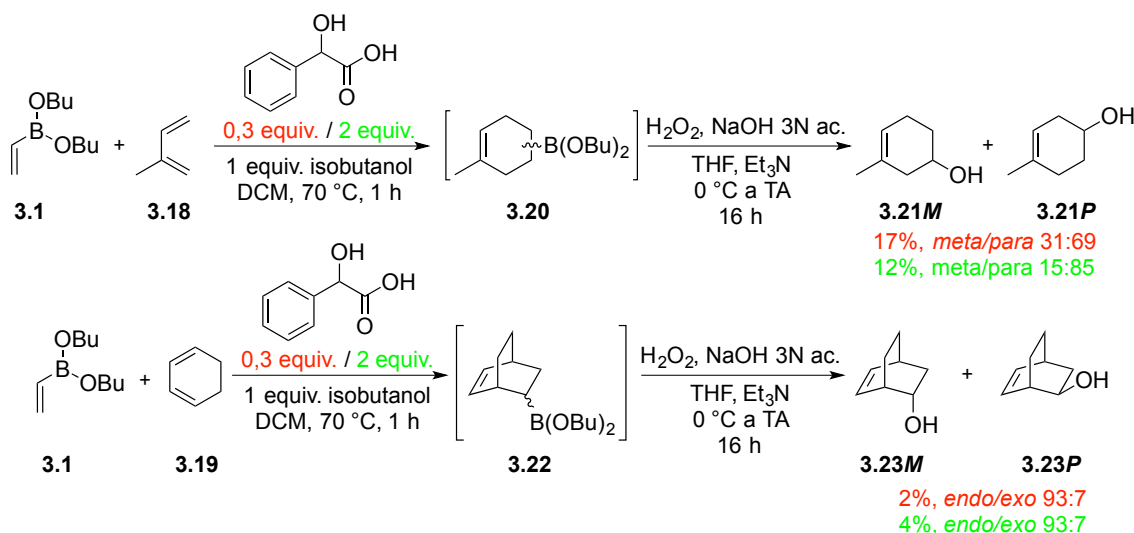
incluyendo el último paso de oxidación a fin de no variar las condiciones optimizadas previamente.



Esquema 3.12

A pesar de que en estudios previos el dienófilo **3.16** probó ser más reactivo que el éster borónico de dibutilo (**3.1**), bajo estas condiciones el rendimiento obtenido fue muy bajo.¹⁵ Esto sugeriría que el vinilboronato debe tener grupos que sean fácilmente intercambiables, probablemente para que ocurra algún paso de transesterificación con el catalizador.

Debido a este intento fallido, decidimos evaluar la metodología hallada para el vinilboronato de dibutilo (**3.1**) como dienófilo con otros dienos, utilizando inicialmente isopreno (**3.18**) y 1,3-ciclohexadieno (**3.19**). Se ensayó la utilización tanto de 2 equivalentes como de cantidades catalíticas (30 mol%) de **3.11**. La temperatura se elevó a 150 °C debido a la menor reactividad de estos dienos. Desafortunadamente, los rendimientos obtenidos en ambos casos fueron muy bajos (Esquema 3.13). Cabe mencionar que los rendimientos de las reacciones sin catalizador fueron 2% (*meta/para* 45:55) y 1% (*endo/exo* 100:0) para isopreno y ciclohexadieno, respectivamente.



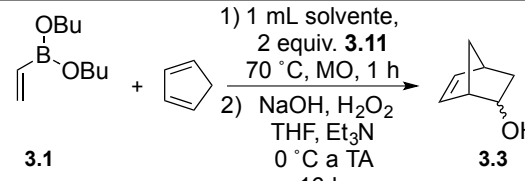
Esquema 3.13

3.4.2 Optimización de las condiciones de reacción

Con el fin de investigar si se podían mejorar las condiciones de reacción, inicialmente

se decidió estudiar el empleo de distintos solventes (Tabla 3.1). Entre ellos se probaron, además de diclorometano, tolueno, acetonitrilo, *t*-butanol, etilenglicol y agua. Resulta importante mencionar que inicialmente se utilizaban 3 mL de solvente y durante este *screening* de solventes el volumen se disminuyó a 1 mL. Las pruebas fueron llevadas a cabo utilizando 1 mL de solvente, 0,5 mmol del dienófilo **3.1**, 5 equivalentes de ciclopentadieno, 2 equivalentes de ácido mandélico racémico (**3.11**) a 70 °C durante 1 h con irradiación de microondas.

Tabla 3.1

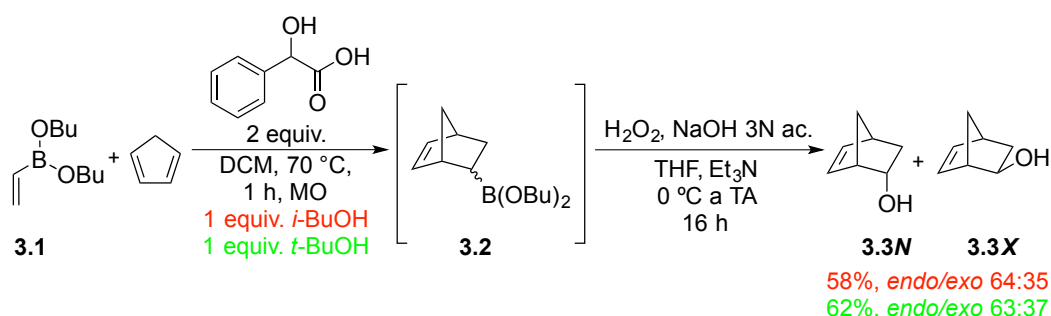
			
Entrada	Solvente	Rendimiento (%)	endo/exo ^a
1	Diclorometano	47	67:33
2	Tolueno	43	67:33
3	Acetonitrilo	51	61:39
4	<i>t</i> -Butanol	trazas	-
5	Etilenglicol	trazas	-
6	Agua	trazas	-

^a Determinado por RMN de ¹H

Si bien al emplear acetonitrilo se obtuvieron rendimientos levemente superiores a diclorometano (Entrada 3), en pruebas posteriores se obtuvieron resultados inferiores, inclusive cuando se usó isobutanol como aditivo. Probablemente, estas variaciones se deban a que la utilización de este solvente presenta dificultades operatorias, ya que al poco tiempo de reacción el agitador queda inmovilizado debido a la formación de un gel en el fondo del tubo de reacción. Diclorometano resultó ser el solvente más adecuado (Entrada 1), considerando el rendimiento observado y la polaridad del mismo (para reacciones bajo irradiación de microondas, son preferibles los solventes polares). Resulta interesante destacar que todas las reacciones realizadas en solventes próticos (Entradas 4-6) no generaron producto, probablemente debido a que las interacciones que pudiese haber entre el catalizador y el sustrato compiten con las interacciones con el solvente.

En base al primer *screening* en el cual se determinaron que las mejores condiciones incluían ácido mandélico (**3.11**) e isobutanol y considerando que Schaus y colaboradores encontraron que *t*-butanol era más efectivo que isopropanol como aditivo en las reacciones de alilboración⁹⁵ debido a que es un alcohol con mayor congestión estérica y por lo tanto con menor capacidad para coordinarse, se decidió evaluarlo en la reacción de Diels-Alder. Se consideró como modelo la reacción que presentó los mejores resultados en la investigación inicial (2 equivalentes de **3.11**, 1 equivalente de alcohol, 1 h, 70 °C con irradiación de microondas en DCM). En el Esquema 3.14 se presentan las reacciones ensayadas en este

estudio comparativo.



Esquema 3.14

Desafortunadamente, en esta ocasión el rendimiento previamente obtenido en el grupo de trabajo (97%) no pudo ser repetido, probablemente debido a cuestiones operacionales ya que estas fueron de las primeras reacciones ensayadas. Sin embargo, la diferencia observada entre los alcoholes nos incentivó a continuar investigando el uso del *t*-butanol.

De manera interesante Schaus y colaboradores determinaron que la utilización de isopropanol en cantidades levemente superiores a un equivalente mejoraba el rendimiento, mientras que *t*-butanol funciona mejor al utilizar menos de un equivalente. Por ello, se decidió analizar el efecto de la concentración de *t*-butanol en el medio de reacción (Tabla 3.2). Al aumentar la cantidad de *t*-butanol a 1,7 equivalentes aumentó en casi un 10% el rendimiento sin modificar la selectividad. Cabe mencionar que en estudios preliminares se observó que cantidades superiores a un equivalente de isobutanol, generaban una leve disminución en el rendimiento de la reacción.

Tabla 3.2

Entrada	Equiv. de <i>t</i> -Butanol	Rendimiento (%)	endo/exo ^a
1	0,85	55	61:39
2	1	62	63:37
3	1,7	71	63:37
4	2	61	64:36
5	2,55	62	62:38

^a Determinado por RMN de ¹H

Adicionalmente, se estudió el efecto de la variación de la temperatura de reacción (Tabla 3.3). Estas pruebas fueron llevadas a cabo utilizando 1 mL de diclorometano, con 0,5 mmol del vinilboronato de dibutilo (**3.1**), 5 equivalentes de ciclopentadieno (**3.2**), 2 equivalentes de ácido mandélico racémico (**3.5**) durante 1 h con irradiación de microondas.

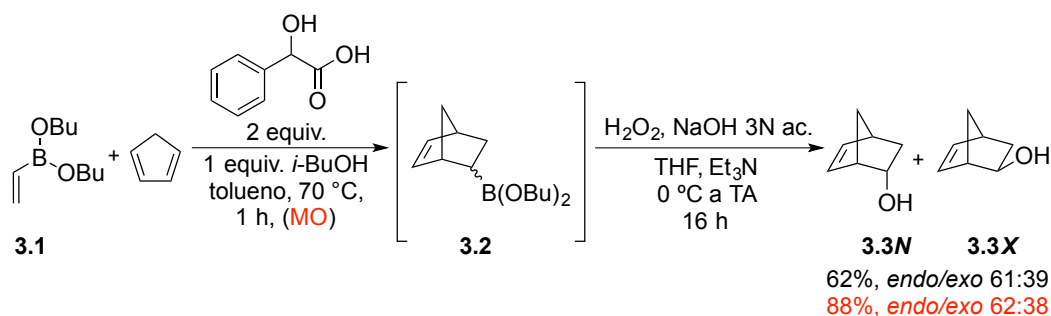
Tabla 3.3

Entrada	Temperatura	Rendimiento (%)	endo/exo ^a
1	70	47	67:33
2	80	43	65:35
3	90	33	66:34
4	70 ^b	37	60:40
5	60 ^b	24	60:40

^a Determinado por RMN de ¹H, ^b Pruebas realizadas con 0,3 equiv. de (R)-3.11 y 1,7 equiv. de *t*-butanol en DCM

Se puede observar que al aumentar la temperatura el rendimiento de la reacción disminuyó levemente (Entradas 1-3). Estos resultados parecerían indicar que a menor temperatura se obtendría un mayor rendimiento. Sin embargo, experimentos posteriores con cantidades catalíticas de ácido (*R*)-mandélico sugirieron que al realizar la reacción a 60 °C el rendimiento disminuye, por lo cual 70 °C resulta la temperatura más adecuada para realizar estos experimentos.

Posteriormente, se decidió evaluar la necesidad de utilizar el reactor de microondas. Para ello se realizó una comparación utilizando irradiación de microondas y calentamiento convencional (Esquema 3.15). Cabe destacar que las pruebas se realizaron en paralelo, es decir, las reacciones se largaron en simultáneo, a fin de evitar factores externos. Además, las reacciones se llevaron a cabo empleando tolueno en lugar de diclorometano, debido al bajo punto de ebullición del mismo y la necesidad de trabajar a 70 °C.



Esquema 3.15

Estas pruebas permitieron observar que se obtienen mejores rendimientos utilizando irradiación de microondas. Adicionalmente, se destaca la simplicidad operacional que implica la utilización de esta técnica y la homogeneidad de condiciones que se obtiene al no depender de factores externos tales como la temperatura ambiente, temperatura del baño, entre otros.

3.4.3 Evaluación de otros α -hidroxiácidos como organocatalizadores de la reacción de vinilboronato de dibutilo con ciclopentadieno

En base a los resultados obtenidos durante la optimización de las condiciones de reacción, se decidió realizar una investigación del efecto del sustituyente en el carbono α del α -hidroxiácido. Para analizar como influían las características estéricas y electrónicas del sustituyente, se probaron distintos α -hidroxiácidos estructuralmente relacionados: ácido glicólico (**3.24**), ácido (S)-láctico (**3.25**), ácido mandélico (**3.11**), ácido (S)-málico (**3.26**) y ácido (S,S)-tartárico (**3.27**) como catalizadores o promotores de la reacción bajo estudio (Figura 3.3).

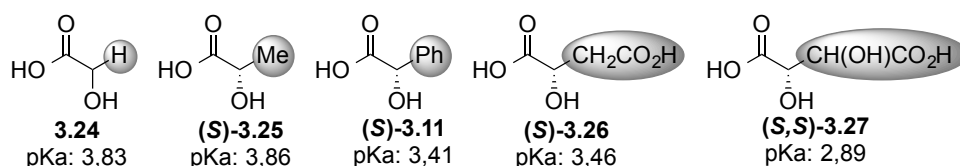


Figura 3.3

Para tal fin, se ensayaron los compuestos seleccionados tanto en condiciones catalíticas como estequiométricas. Adicionalmente, se evaluó la posibilidad de incrementar el tiempo de reacción de 1 a 2 h. En la Tabla 3.4 se resumen los resultados obtenidos para todos los α -hidroxiácidos evaluados empleando las distintas cantidades de equivalentes agregados y tiempos de reacción.

Tabla 3.4

Rendimiento (%) (endo/exo) ^a						
Entrada	Compuesto	30 mol%		1 equiv.		2 equiv. ^b
		1 h	2 h	1 h	2 h	1 h
1	-	10 (43:57)	13 (42:58)	10 (43:57)	13 (42:58)	10 (43:57)
2	3.24	27 (60:40)	31 (61:39)	41 (56:44)	55 (62:38)	56 (60:40)
3	(S)- 3.25	44 (60:40)	61 (59:41)	10 (43:57)	82 (60:40)	42 (61:39)
4	(±)- 3.11	29 (59:41) ^b	36 (61:39)	51 (62:38)	71 (63:37)	58 (64:36)
5	(S)- 3.11	29 (60:40) ^b	64 (60:40)	69 (60:40)	93 (60:40)	47 (70:30)
6	(S)- 3.26	41 (51:49)	60 (53:47)	75 (61:39)	79 (54:46)	47 (53:47)
7	(S,S)- 3.27	22 (56:44)	51 (58:42)	21 (56:44)	50 (56:44)	30 (56:44)

^a Obtenidos por RMN de ¹H. ^b Se utilizó 1 equivalente de isobutanol en lugar de 1,7 equivalentes de *t*-BuOH.

Afortunadamente, todos los α -hidroxiácidos arrojaron rendimientos ampliamente superiores a la reacción blanco bajo todas las condiciones de reacción. Asimismo, el

aumento del tiempo de reacción mejoró considerablemente los rendimientos y permitió alcanzar un valor casi cuantitativo (93%, 1 equivalente del ácido (S)-mandélico, 2 horas) (Entrada 5). En general, los mejores rendimientos se obtuvieron con un equivalente de α -hidroxiácido, aunque se lograron rendimientos de aproximadamente 60% con 30 mol% en dos horas, lo que demuestra que la reacción puede ser catalizada con α -hidroxiácidos (Entradas 3, 5 y 6). Cabe mencionar que en todos los casos se observó una leve *endo*-selectividad, contraria al resultado de la reacción blanco. Desafortunadamente, en ninguna de las condiciones ensayadas se observaron excesos enantioméricos superiores al 20% (para la reacción que arrojó el mejor rendimiento (93%), se obtuvo una selectividad *Re/Si* 43:57 para el aducto *endo* y 49/51 para el aducto *exo*).

Los resultados obtenidos utilizando el vinilboronato de dibutilo (**3.1**) como dienófilo fueron alentadores, ya que se pudo cumplir el objetivo de realizar la reacción de Diels-Alder en condiciones suaves (70 °C con irradiación de microondas durante dos horas, con el agregado de 1 equivalente de ácido (S)-mandélico (**3.11**) y 1,7 equivalentes de *t*-butanol en diclorometano) con excelente rendimiento del alcohol correspondiente **3.3** (93%). Para obtener una conversión comparable sin el uso de α -hidroxiácidos la reacción debe realizarse a 150 °C durante una hora con irradiación de microondas. Si bien los rendimientos obtenidos con cantidades catalíticas de α -hidroxiácidos fueron inferiores, pudimos demostrar que este tipo de compuestos cataliza la reacción en estudio.

3.5 Estudio de las reacciones de Diels-Alder organocatalizadas de otros ácidos alquenilborónicos

A continuación se decidió investigar el uso de esta metodología con otros ácidos alquenilborónicos como dienófilos en la reacción de Diels-Alder. Considerando los resultados negativos obtenidos previamente con el vinilboronato de pinacol (**3.16**), se planificó utilizar dienófilos que tuvieran la capacidad de intercambiar ligandos. Esto nos llevó a pensar en los ácidos alquenilborónicos, debido a su facilidad para sufrir reacciones de esterificación y a su amplia y variada disponibilidad comercial.

En base a experiencias previas, los aductos de cicloadición deberían ser derivatizados a los alcoholes, ya que la purificación de los ácidos borónicos mediante columna cromatográfica resultaría dificultosa. Además, la reacción de oxidación mostró ser altamente efectiva. A fin de analizar la reactividad de ácidos alquenilborónicos con distintos patrones de sustitución, se realizaron pruebas con los ácidos (*E*)-estirilborónico (**3.28**) y (*E*)-octenilborónico (**3.29**). En la Tabla 3.5 se presentan los resultados de los ensayos realizados bajo distintas condiciones.

Tabla 3.5

3.28	R = Ph	3.30	R = Ph	3.32N	R = Ph
3.29	R = (CH ₂) ₅ CH ₃	3.31	R = (CH ₂) ₅ CH ₃	3.33N	R = (CH ₂) ₅ CH ₃
3.32X	R = Ph	3.33X	R = (CH ₂) ₅ CH ₃		
Entrada	Dienófilo	Condiciones	T (°C)	Aditivos	Rendimiento (%) ^a
1	3.28	PhMe, 1 h, MO	150	-	7
2	3.29	PhMe, 1 h, MO	150	-	NR
3	3.28	PhMe, 2 h, MO	150	-	10
4	3.29	PhMe, 2 h, MO	150	-	7
5	3.28	CH ₃ CN, 1 h, MO	150	-	11
6	3.28	PhMe, 1 h, MO	70	-	8
7	3.28	PhMe, 2 h, MO	200	-	NR
8	3.28	PhMe, 24 h	reflujo	-	NR
9	3.28	PhMe, 24 h	180	-	NR
10	3.28	Xileno, 7 días	reflujo	-	4
11	3.28	H ₂ O	100	-	NR
12	3.28	PhMe, 2 h, MO	150	<i>t</i> -butanol (1,7 equiv.)	4
13	3.28	PhMe, 2 h, MO	150	MeOH	3
14	3.28	DCM, 1 h, MO	70	(<i>S</i>)-3.11 (0,3 equiv.), <i>t</i> -butanol (1,7 equiv.)	Trazas
15	3.28	PhMe, 2 h, MO	150	(<i>S</i>)-3.11 (0,3 equiv.) <i>t</i> -butanol (1,7 equiv.)	7
16	3.28	PhMe, 2 h, MO	150	(<i>S</i>)-3.11 (1 equiv.) <i>t</i> -butanol (1,7 equiv.)	NR
17	3.28	PhMe, 2 h, MO	70	(<i>S</i>)-3.11 (1 equiv.) <i>t</i> -butanol (1,7 equiv.)	6
18	3.28	THF, 170 h	95	(<i>S</i>)-3.11 (1 equiv.) Cs ₂ CO ₃ (2 equiv.)	NR
19	3.28	PhMe, 2 h, MO	70	(<i>S</i>)-3.11 (2 equiv.) <i>t</i> -butanol (1,7 equiv.)	6
20	3.28	PhMe, 1 h, MO	70	(<i>S,S</i>)-3.27 (0,3 equiv.), <i>t</i> -butanol (1,7 equiv.)	NR
21	3.28	PhMe, 24h	reflujo	(<i>S,S</i>)-3.27 (0,3 equiv.), MeOH (2 equiv.)	3
22	3.28	PhMe, 24 h	180	Ácido (<i>S,S</i>)-tartárico monobenzoilado (10 mol%)	NR
23	3.28	PhMe, 26 h	reflujo	(<i>S</i>)-3.4 (0,3 equiv.)	12
24	3.28	PhMe, 1 h, MO	70	3.4 (0,3 equiv.), <i>t</i> -butanol (1,7 equiv.)	10

^a Determinado por RMN de ¹H

Debido a que en las primeras pruebas no se pudo obtener producto en cantidades significativas (Entradas 1-4), se decidió continuar trabajando con el ácido borónico **3.28**, debido a que es el ácido alquenilborónico más económico y de mayor disponibilidad en el laboratorio.

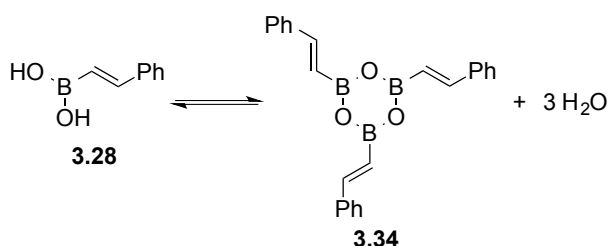
Como se puede observar en la tabla, inicialmente se probaron las reacciones no catalizadas bajo una gran variedad de condiciones que incluyeron solventes de distinta

polaridad, calentamiento bajo irradiación de microondas o convencional y temperaturas de hasta 200 °C (Entradas 1-4). Sin embargo, los rendimientos de los productos deseados fueron muy bajos (menores al 11%). La utilización de un solvente más polar para lograr una mejor disolución del ácido borónico y una mayor absorción de las microondas, tal como el acetonitrilo (Entrada 5), generó rendimientos similares que al utilizar tolueno. Mientras que a 70 °C el rendimiento fue el mismo que a 150 °C (Entrada 6), al elevar la temperatura a 200 °C el rendimiento se vio disminuido (Entrada 7).

A continuación, se ensayó el agregado de cantidades estequiométricas o catalíticas de distintos aditivos, incluyendo α -hidroxiácidos y alcoholes, tales como ácido mandélico, ácido tartárico y su derivado monobenzoilado y BINOL. En general, con los α -hidroxiácidos ensayados, el rendimiento de los alcoholes fue muy bajo (Entradas 14-22), mientras que con el binaftol se obtuvo un rendimiento comparable al obtenido con irradiación de microondas (Entradas 23 y 24).

Al observar de manera casi constante la formación de estireno, se ensayó el uso de Cs_2CO_3 para evitar la protodeboronación del ácido (*E*)-estirilborónico con un solvente como THF, para lograr la disolución total de la sal (Entrada 18). A pesar de que no se observó la formación de estireno en hasta cuatro días de reacción, tampoco se observó formación del producto.

Uno de los factores que podrían disminuir la reactividad de los ácidos alquenilborónicos, es que estos, a diferencia de los alquenilboronatos, se encuentran en equilibrio con sus boroxinas, producto de la autocondensación al trímero cíclico (Esquema 3.16).



Esquema 3.16

En la Figura 3.4 se muestra el espectro de RMN de ^1H de una muestra comercial del ácido (*E*)-estirilborónico (**3.28**) en el cual se destacan las señales de los protones vinílicos así como los de la boroxina correspondiente (**3.34**)

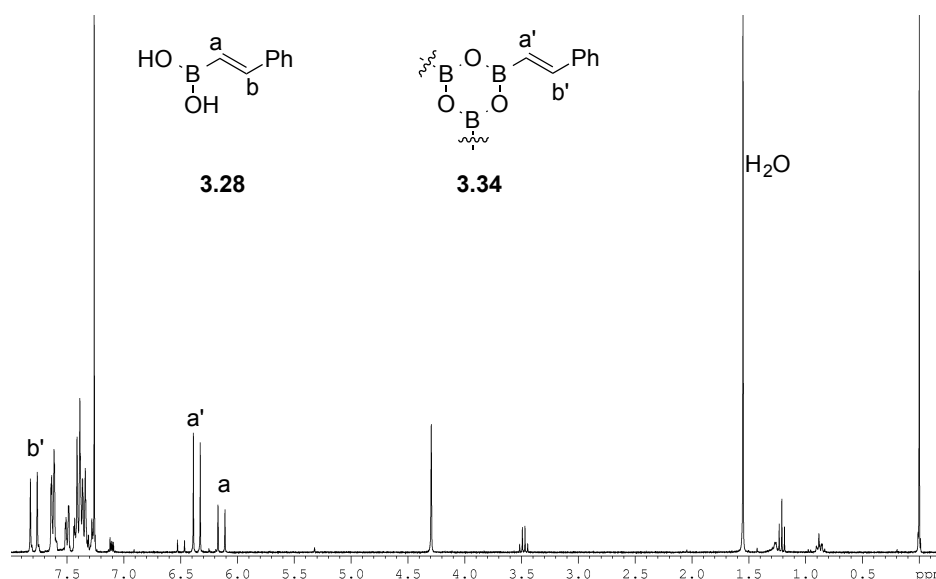
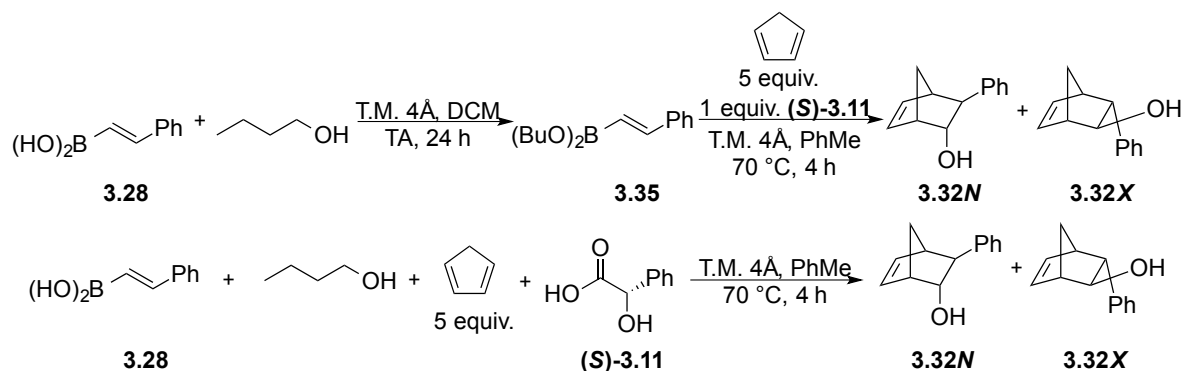


Figura 3.4

Debido a la existencia de esta especie trimérica, se decidió generar el (*E*)-estirilboronato de dibutilo (**3.35**) realizando la esterificación del ácido borónico correspondiente. Se ensayaron dos metodologías: la secuencia de esterificación seguida de la reacción de Diels-Alder y la secuencia *one pot* de ambas reacciones (Esquema 3.17).



Esquema 3.17

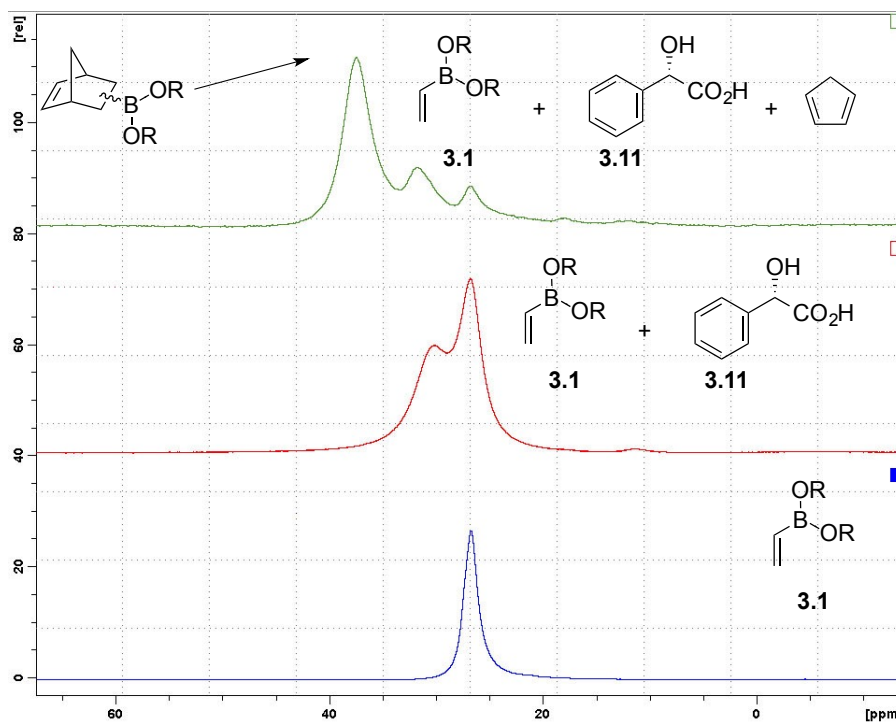
La reacción de esterificación de **3.28** mostró una conversión del 23% por RMN de ^{11}B , sin embargo tras la reacción de Diels-Alder no se pudo detectar la formación de los productos. De manera análoga, la reacción *one-pot* tampoco permitió aislar los compuestos **3.32**.

Desafortunadamente, las pruebas realizadas hasta la fecha no permitieron desarrollar una metodología general para la utilización de ácidos alquenilborónicos con distintos patrones de sustitución como dienófilos para la reacción de Diels-Alder. Sin embargo, se planea seguir investigando distintas variantes para poder encontrar una metodología capaz de generar los productos buscados en cantidades significativas.

3.6 Estudio del mecanismo de la reacción del vinilboronato de dibutilo con ciclopentadieno catalizada con ácido mandélico

3.6.1 Prueba experimental

Previo a realizar el estudio computacional del mecanismo de la reacción de Diels-Alder del vinilboronato de dibutilo con ciclopentadieno catalizada con ácido mandélico, se decidió realizar una prueba experimental con RMN de ^{11}B . Se compararon los espectros de: el vinilboronato de dibutilo (**3.1**) (en azul), el vinilboronato de dibutilo (**3.1**) tras el agregado de un equivalente de ácido (S)-mandélico (**3.11**) en diclorometano expuestos a la irradiación de microondas a 70 °C durante dos horas (en rojo) y el vinilboronato de dibutilo (**3.1**) con tres equivalentes de ciclopentadieno y un equivalente de (**S**)-**3.11** en diclorometano bajo irradiación de microondas a 70 °C durante dos horas (en verde) (Esquema 3.18).



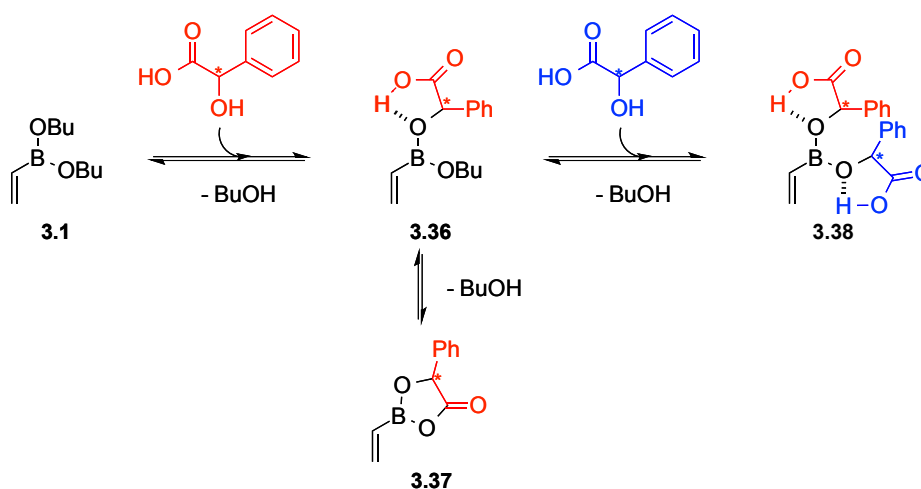
Esquema 3.18

En el primer espectro se observa la señal correspondiente al material de partida a $\delta = 25,63$ ppm. Al comparar este espectro con el segundo, se observa la aparición de una nueva señal en la región correspondiente a ésteres borónicos ($\delta = 30,29$ ppm). Esto nos da la pista de que una nueva especie es generada durante el transcurso de la reacción, probablemente a causa de, al menos, una reacción de transesterificación por intercambio de uno de los grupos butoxi del material de partida. Al comparar el espectro de RMN de ^{11}B de la mezcla de los tres compuestos se observan las señales del material de partida, del pico formado en el ensayo anterior y la aparición de un nuevo pico a $\delta = 35,81$ ppm, probablemente el aducto

de Diels-Alder debido a la relación que mantiene con los demás picos. Sin embargo, no se podría descartar la formación de otro éster borónico.

3.6.2 Estudio teórico

Para analizar el mecanismo de la reacción entre el vinilboronato de dibutilo (**3.1**) con ciclopentadieno en presencia del ácido mandélico (**3.11**) y explicar la aceleración de la reacción en presencia del α -hidroxiácido, se planteó la necesidad de realizar un estudio teórico. Inicialmente se propuso que se produciría la transesterificación del vinilboronato de dibutilo (**3.1**) con el grupo hidroxilo del ácido mandélico (**3.11**) para generar el éster mixto **3.36** (Esquema 3.19). Este compuesto podría encontrarse estabilizado por un puente de hidrógeno intramolecular o bien podría generar el dioxaborolano **3.37** mediante la pérdida de una molécula de *n*-butanol por ataque intramolecular del grupo carboxi al átomo de boro. Adicionalmente, se planteó la situación en la cual se produjese una doble transesterificación de **3.1** para dar **3.38**, el cual podría presentar interacciones estabilizantes adicionales tales como π - π *stacking* entre los grupos fenilos. Con el fin de analizar la termodinámica de los posibles intercambios de ligandos y las propiedades de los posibles intermediarios, se realizaron cálculos DFT al nivel de teoría B3LYP/6-311++G** empleando los derivados metílicos en lugar de los butílicos para reducir el costo computacional.



Esquema 3.19

Se observó que, de realizarse el primer paso de transesterificación ($\Delta G_{3.1 \rightarrow 3.36} = 3,92$ Kcal/mol), la formación del dioxaborolano **3.37** se encuentra favorecida termodinámicamente ($\Delta G_{3.36 \rightarrow 3.37} = -4,32$ Kcal/mol). La adición de la segunda molécula de α -hidroxiácido conlleva a una energía adicional de 4,69 Kcal/mol si esta posee la configuración absoluta opuesta o 5,23 Kcal/mol si la configuración absoluta es la misma. En la Figura 3.5 se muestran las conformaciones más estables halladas para los intermediarios propuestos.

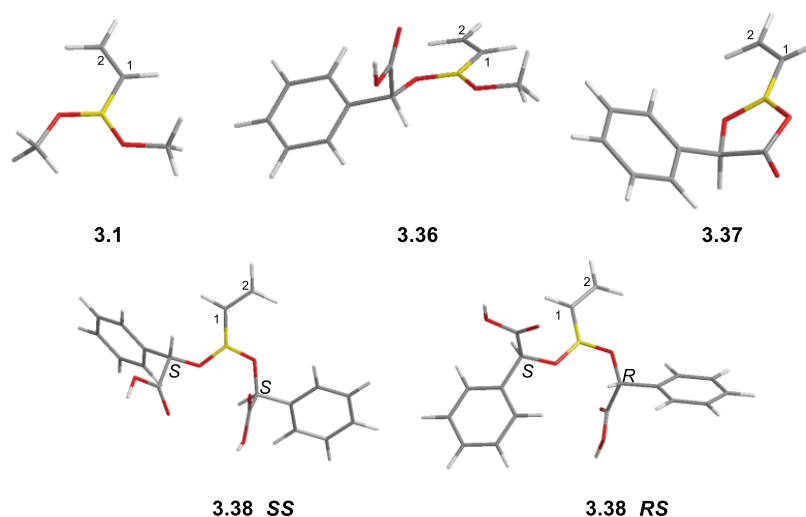


Figura 3.5

En el nivel de teoría utilizado, **3.36** no presentó ninguna interacción de puente de hidrógeno intramolecular en su conformación más estable. Por su parte, **3.38** no presentó interacciones del tipo π - π *stacking*. En ambas estructuras se pudo observar que los oxígenos carbonílicos se encuentran eclipsados con los oxígenos unidos al átomo de boro.

Posteriormente, se estudiaron las reacciones de Diels-Alder de los dienófilos **3.1**, **3.36**, **3.37**, **3.38_RS** y **3.38_SS** con ciclopentadieno. Los cálculos de orbitales moleculares frontera mostraron que todas las reacciones bajo estudio son reacciones de Diels-Alder de demanda electrónica normal ya que están dominadas por las interacciones $\text{HOMO}_{\text{dieno}}\text{-LUMO}_{\text{dienófilo}}$. Además, los LUMOs de los vinilboronatos están localizados mayoritariamente sobre los carbonos del doble enlace del grupo vinilo y sobre el átomo de boro, con mayor coeficiente para C2 que para C1, y además poseen coeficientes menos importantes sobre los átomos de oxígeno unidos al boro y en **3.37** y **3.38** sobre el carbonilo (Figura 3.6).

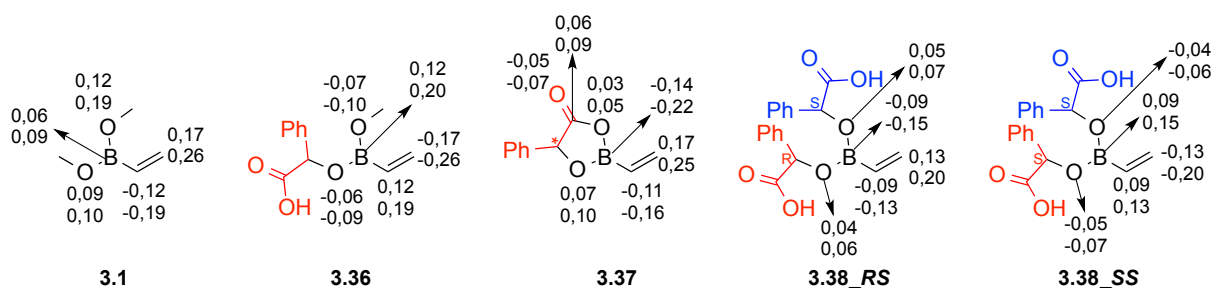


Figura 3.6

El dioxaborolano **3.37** posee el LUMO de menor energía, casi 1 eV menor que el vinilboronato inicial (**3.1**) (Figura 3.7). Esto da como resultado una menor diferencia $\text{HOMO}_{\text{dieno}}\text{-LUMO}_{\text{dienófilo}}$ y por lo tanto una mayor reactividad. La activación del dioxaborolano **3.37** se podría adjudicar a la presencia del grupo carbonilo.

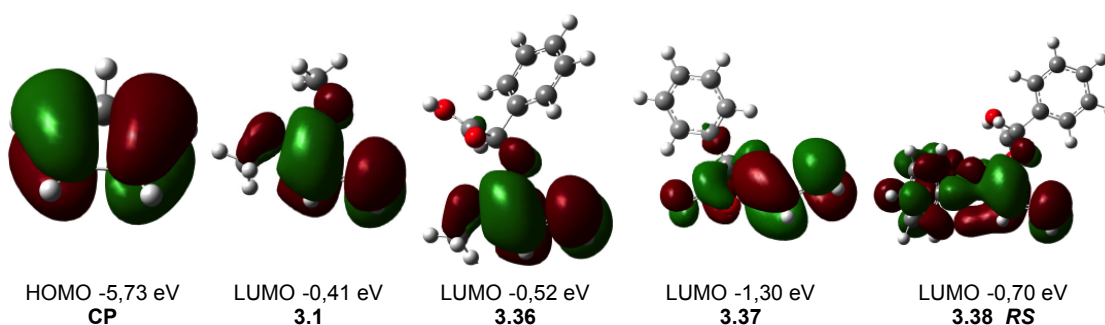


Figura 3.7

Adicionalmente, se calcularon las propiedades globales de los dienófilos a fin de proveer mayor información en la determinación del mecanismo de reacción. En la Tabla 3.6 se presentan los valores de energía de formación a partir del vinilboronato de dibutilo (**3.1**), la diferencia de energía entre el HOMO del dieno y el LUMO de cada dienófilo y los índices globales correspondientes.

Tabla 3.6

Reactivo	ΔG (Kcal/mol)	H_D-L_{Df} (eV)	Dureza (η , au)	Potencial químico (μ , au)	Electrofilicidad (ω , eV)	$\Delta N_{m\acute{a}x}$ (e)
3.1	-	-5,16	0,24	-0,15	1,37	0,65
3.36	3,92	-5,06	0,22	-0,15	1,38	0,69
3.37	-0,40	-4,36	0,20	-0,16	1,87	0,83
3.38_RS	8,61	-4,88	0,21	-0,15	1,49	0,72
3.38_SS	9,15	-4,91	0,21	-0,15	1,47	0,72
CP	-	-	0,20	-0,13	1,12	0,65

Como se puede observar en la Tabla 3.6, la formación del dioxaborolano **3.37** se encuentra favorecida energéticamente, mientras que los productos de la doble esterificación (**3.38**) tienen una energía de formación elevada. Por otro lado, en el análisis de OMF, el LUMO de **3.37** tiene una energía 0,5 eV menor con respecto a **3.38_RS** y 0,8 eV menor con el material de partida **3.1**. Dentro de las propiedades calculadas, se puede utilizar la electrofilicidad (ω) para clasificar a un compuesto como electrófilo fuerte ($\omega > 1,5$), medio ($1,5 > \omega > 0,8$) o débil ($\omega < 0,8$). Se observa que el dienófilo **3.37** es el único que puede ser catalogado como electrófilo fuerte ($\omega = 1,87$ eV), mientras que los demás dienófilos poseen una ω entre 1,37 y 1,49 eV, siendo los productos de la doble esterificación con ácido mandélico **3.38** los que presentan mayores valores. Esto sugeriría que el dioxaborolano **3.37** es el dienófilo más activado para participar de la reacción de Diels-Alder con ciclopentadieno.

En la Figura 3.8 se observan los confórmeros de mínima energía de las estructuras de transición calculadas para todos los posibles caminos de reacción. En las estructuras de transición se destacan distancias interatómicas en Å y, entre paréntesis, índices de enlaces de Wiberg. Se indican además las energías libres de activación en Kcal/mol en fase gas y

en tolueno (obtenidas por cálculos de energía, no por optimización en solución), y entre paréntesis la energía relativa con respecto a la aproximación más estable para cada reactivo.

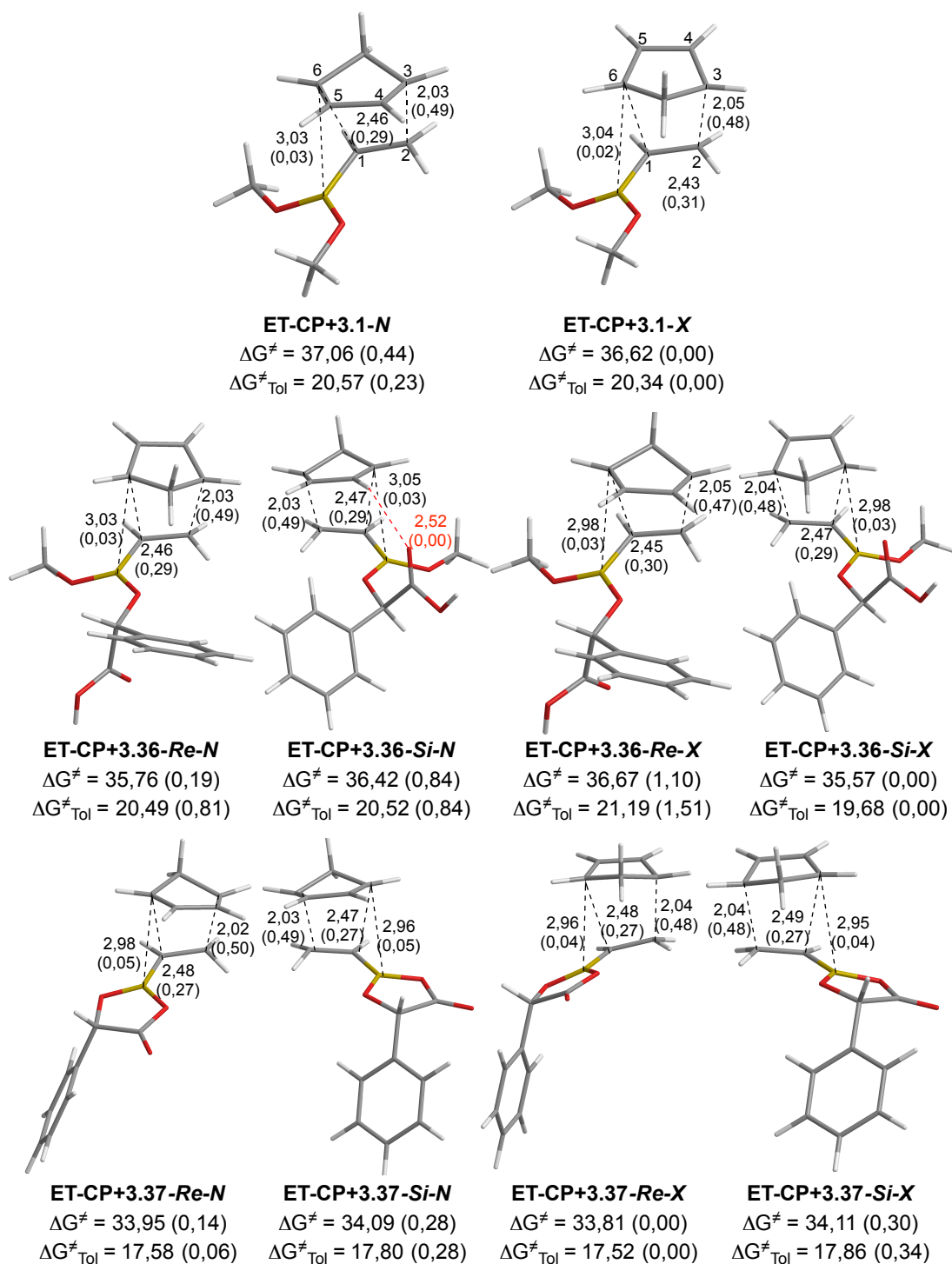


Figura 3.8

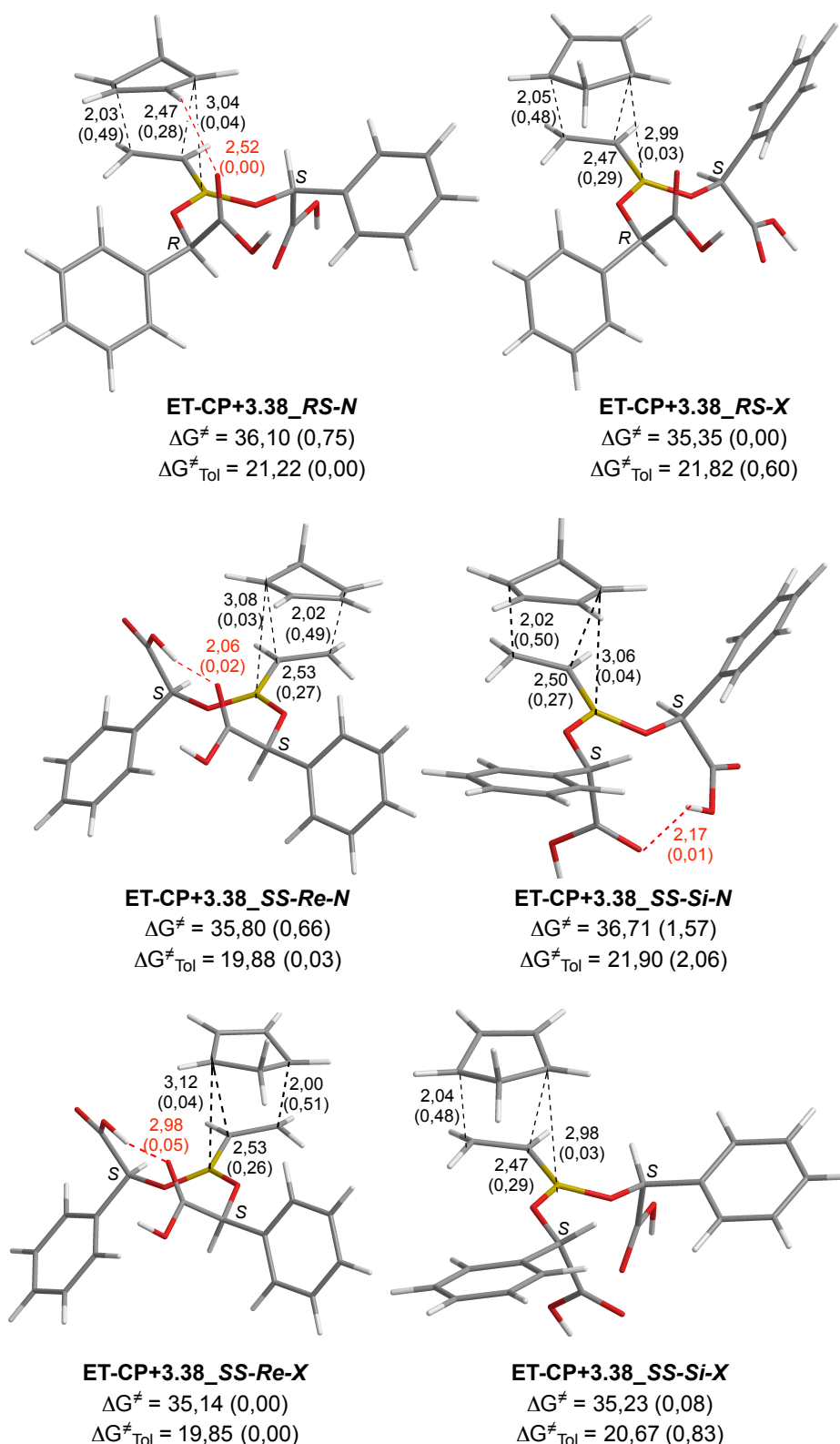


Figura 3.8 (cont.)

Las estructuras de transición para todas las reacciones estudiadas son asincrónicas y presentan interacciones secundarias [4+3] C6-B de baja intensidad, mostrando carácter clásico [4+2]. Se puede observar que las distancias C1–C6 están entre 2,00 y 2,05 Å, las distancias C2–C3 en el rango 2,43–2,53 Å y las correspondientes a C6–B entre 2,95 y 3,12

A. Resulta importante notar que en las **ET-3.36+CP**, el grupo ácido carboxílico no se encuentra formando un puente de hidrógeno intramolecular, probablemente debido a que el carbonilo se encuentra prácticamente eclipsado con el enlace C-O del C α del acilo. Esto trae como consecuencia que el anillo aromático se encuentre eclipsado con el enlace C-H del C α . Esto concuerda con los resultados obtenidos previamente en el grupo de trabajo para el estudio teórico de la utilización del ácido (S)-mandélico como agente de derivatización quiral.⁹³ En el caso de las estructuras de transición del dioxaborolano **3.37**, el anillo aromático se encuentra en posición sinperiplanar respecto al oxígeno unido al átomo de boro en todas las aproximaciones. En la mayoría de las estructuras de transición correspondientes a los dienófilos **3.38**, los grupos carbonilo se encuentran en una posición sinperiplanar con el átomo de oxígeno unido al átomo de boro y el grupo ácido adopta una conformación *s-cis*. Sin embargo, cuando el grupo carbonilo se encuentra en posición antiperiplanar, el grupo ácido adopta una conformación *s-trans* (**ET-3.38_SS+CP-Re-N**, **ET-3.38_SS+CP-Re-X** y **ET-3.38_SS+CP-Si-N**) y se forma un puente de hidrógeno entre el hidrógeno del grupo ácido y el carbonilo correspondiente a la otra porción de ácido mandélico.

En la Tabla 3.7 se exhiben los valores de energía libre de activación para los conformeros más estables correspondientes a cada aproximación y las selectividades *endo/exo* calculadas para cada dienófilo, tanto en vacío como en tolueno. De estos datos se puede observar que la energía libre de activación para el dioxaborolano **3.37** es 1,33 Kcal/mol más baja que para el dienófilo **3.38_SS** en vacío (2,33 Kcal/mol en solución) y 2,81 Kcal/mol que para el material de partida (2,82 Kcal/mol en solución).

Tabla 3.7

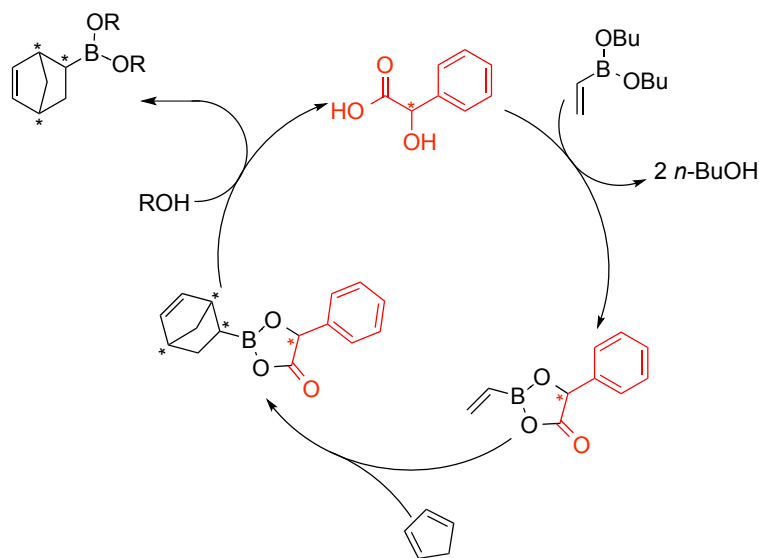
Entrada	Dienófilo	ET	$\Delta G^\ddagger$ (Kcal/mol) ^a	N (total) ^a	endo/exo ^a	Re/Si ^a
1	3.1	endo	37,06 (20,57)	0,18 (0,27)	34:66	-
		exo	36,62 (20,34)	0,35 (0,39)	(41:59)	
2	3.36	Re_endo	36,67 (21,19)	0,32 (0,10)	21:79 (22:78)	43:57
		Si_endo	36,42 (20,52)	0,48 (0,29)		(32:68)
		Re_exo	35,76 (20,49)	1,34 (0,30)		45:55
		Si_exo	35,57 (19,68)	1,78 (1,06)		(29:71)
3	3.37	Re_endo	33,95 (17,58)	22,0 (27,6)	47:53 (49:51)	54:46
		Si_endo	34,09 (17,80)	17,6 (19,6)		(56:44)
		Re_exo	33,81 (17,52)	27,4 (30,4)		58:42
		Si_exo	34,11 (17,86)	17,2 (18,0)		(59:41)
4	3.38_RS	endo	36,10 (21,22)	0,79 (0,10)	24:76	-
		exo	35,35 (21,82)	2,50 (0,04)	(72:28)	
5	3.38_SS	Re_endo	35,80 (19,88)	1,25 (0,79)	19:81 (44:56)	74:26
		Si_endo	36,71 (21,90)	0,31 (0,03)		(91:9)
		Re_exo	35,14 (19,85)	3,46 (0,83)		53:47
		Si_exo	35,23 (20,67)	3,03 (0,23)		(72:28)

^a Entre paréntesis se muestran los valores correspondientes en tolueno

Del análisis poblacional considerando todas las ETs, se puede observar que el dioxaborolano **3.37** genera las ET que conforman más del 95% de la población, demostrando de esta manera que este camino de reacción sería el más favorecido. En cuanto a la reproducibilidad de la selectividad *endo/exo*, **3.37** genera una relación ~50:50 mientras que los demás dienófilos presentan una relación de 25:75 a 20:80, opuesta a la observada experimentalmente (ca. 60:40). Respecto al exceso enantiomérico calculado, con el dienófilo **3.36** se observa la selectividad correcta, mientras que **3.37** y **3.38_SS** presentan la selectividad opuesta.

Considerando los valores obtenidos para los cálculos de energía en solución, se observa que los valores de energía libre de activación disminuyen entre 13,5 y 16,5 Kcal/mol. El dioxaborolano **3.37** sigue siendo el dienófilo con menor energía libre de activación, aunque las estructuras de transición generadas por este dienófilo conforman el 85%, 10% menor que en fase gas aunque sigue siendo el camino de reacción favorecido (**ET-CP+3.38_SS**, 8%). La selectividad *endo/exo* obtenida varía menos de 7% para las estructuras de transición de **3.1**, **3.36** y **3.37**, mientras que para las de **3.38_SS** varía un 25% y para **3.38_RS** se revierte.

En el Esquema 3.20 se presenta el ciclo catalítico propuesto para la reacción de Diels-Alder del vinilboronato de dibutilo (**3.1**) catalizada con ácido mandélico (**3.11**) en base al resultado del estudio teórico.



Esquema 3.20

3.7 Desarrollo de una metodología directa para determinar el rendimiento de la reacción de Diels-Alder del vinilboronato de dibutilo y ciclopentadieno

Con el propósito de desarrollar una metodología directa para simplificar y acelerar la determinación del rendimiento de la secuencia bajo estudio (reacción de Diels-Alder del vinilboronato de dibutilo y ciclopentadieno seguida de oxidación), se decidió investigar el uso de un equipo de Cromatografía Gaseosa acoplado a un detector de Espectrometría de Masas (CG-EM). Particularmente, esta metodología permitiría disminuir la manipulación de los productos de la reacción, 5-norbornen-2-ol (**3.3**, mezcla *endo/exo*), el cual requiere especial cuidado por ser volátil.

Luego de un intensivo *screening* de condiciones, las variables fueron fijadas de la siguiente manera:

- ✓ Se consideró la situación que involucraría realizar la reacción con 1 mmol de dienófilo (**3.1**), en 1 mL de diclorometano y condiciones típicas para la oxidación. Esto daría por resultado, considerando los 3 mL de THF utilizados para la oxidación y las tres extracciones con 15 mL de dietil éter durante el tratamiento de la reacción, 49 mL de una solución de 2,24 mg/mL de **3.3** en el caso de un rendimiento del 100%.
- ✓ Una vez generada la solución de 5-norbornen-2-ol (**3.3**), el crudo obtenido ingresaría al CG-EM, sin posterior manipulación.
- ✓ Ciclohexanona como estándar interno (100 µL de una solución 8,9 mg/mL).
- ✓ La corrida de CG-EM se realizó utilizando la técnica SIM (del inglés, *Single Ion Monitoring*), observando los iones de relación masa/carga 66 (correspondiente al ciclopentadieno de la retro Diels-Alder del analito en cuestión, m/z 66, m/z 7,2) y 55 (correspondiente al fragmento $C_3H_3O^+$ de la ciclohexanona, m/z 5,4).
- ✓ Corriente y potencial del equipo: 70 µA y 70 eV.
- ✓ Columna: SPB-1 (los analitos se separan principalmente de acuerdo a su punto de ebullición).
- ✓ El ácido mandélico (**3.11**) se elimina del medio de reacción realizando un lavado con una solución saturada de bicarbonato de sodio, evitando reacciones de derivatización.

El siguiente paso consistió en determinar el límite de detección (LOD, del inglés *limit of detection*, menor cantidad de analito que puede ser detectada) y el límite de cuantificación (LOQ, del inglés *limit of quantification*, mínima cantidad de analito en una muestra que

puede ser cuantificada con una precisión y exactitud adecuada). Para esto es necesario realizar corridas cromatográficas de distintas soluciones con diferentes concentraciones del analito y cada muestra por duplicado (llamadas muestra a y muestra b) y cada inyección por triplicado. Cabe mencionar que el agregado de la ciclohexanona como estándar es simplemente a fines de eliminar las variables netamente atribuibles al equipo y a la preparación de la muestra. En la Figura 3.9 se muestra un cromatograma de una mezcla *endo/exo* (75:25) de 5-norbornen-2-ol (**3.3**).

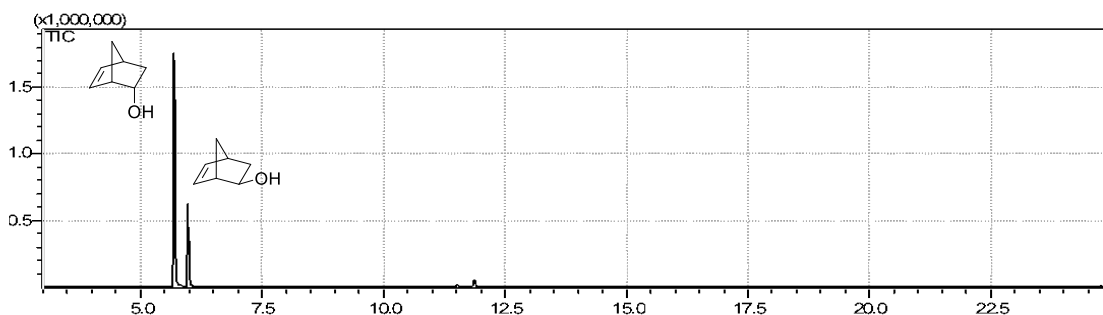


Figura 3.9

En la Tabla 3.8 se presentan las concentraciones de las soluciones utilizadas para la detección del LOD y el LOQ de **3.3N** y **3.3X**, la extrapolación a los mmoles de producto de reacción que corresponderían, el promedio de la respuesta del analito del triplicado de las inyecciones y la desviación estándar de las mismas, tanto para la muestra a como para la muestra b. A su vez, en la Figura 3.10 se observa el gráfico de la respuesta del analito en relación al estándar interno (ISTD) en función de la entrada y la regresión que mejor ajusta a los datos obtenidos.

Tabla 3.8

Entrada	Concentración (mg/mL)	mmoles inyectados	Muestra a		Muestra b	
			Promedio ^a	Desv. Std.	Promedio ^a	Desv. Std.
1	endo	0,00020	$4,69 \times 10^{-4}$	$3,98 \times 10^{-5}$	$4,64 \times 10^{-4}$	$4,61 \times 10^{-5}$
	exo		$1,42 \times 10^{-4}$	$2,31 \times 10^{-5}$	$1,56 \times 10^{-4}$	$1,13 \times 10^{-5}$
2	endo	0,00016	$1,14 \times 10^{-3}$	$8,71 \times 10^{-5}$	$1,19 \times 10^{-3}$	$4,89 \times 10^{-5}$
	exo		$3,62 \times 10^{-4}$	$3,49 \times 10^{-5}$	$3,71 \times 10^{-4}$	$8,7 \times 10^{-6}$
3	endo	0,00011	$1,94 \times 10^{-3}$	$3,37 \times 10^{-4}$	$1,94 \times 10^{-3}$	$8,87 \times 10^{-5}$
	exo		$6,30 \times 10^{-4}$	$1,04 \times 10^{-4}$	$6,24 \times 10^{-4}$	$3,69 \times 10^{-5}$
4	endo	0,00007	$2,91 \times 10^{-3}$	$8,41 \times 10^{-5}$	$3,02 \times 10^{-3}$	$7,45 \times 10^{-5}$
	exo		$9,35 \times 10^{-4}$	$2,69 \times 10^{-5}$	$9,74 \times 10^{-4}$	$1,05 \times 10^{-5}$
5	endo	0,00002	$3,83 \times 10^{-3}$	$1,78 \times 10^{-4}$	$3,86 \times 10^{-3}$	$5,50 \times 10^{-5}$
	exo		$1,20 \times 10^{-3}$	$3,75 \times 10^{-5}$	$1,21 \times 10^{-3}$	$5,69 \times 10^{-5}$

^aÁrea del analito en relación al ISTD

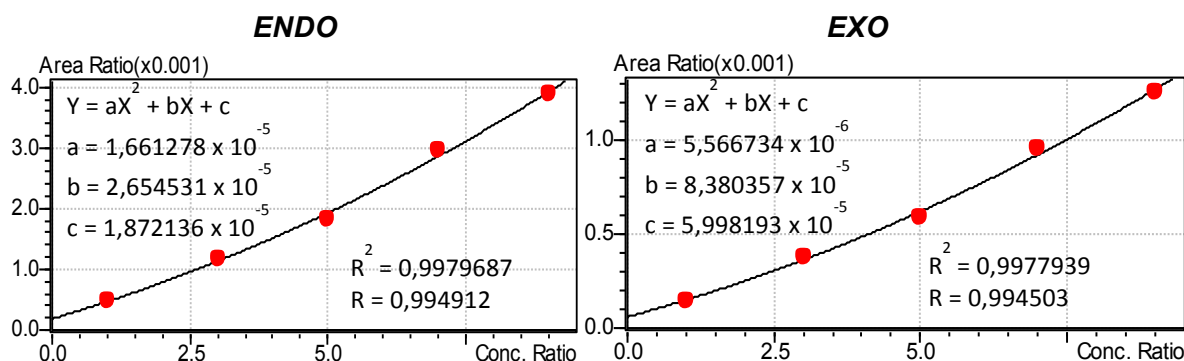


Figura 3.10

De esta manera, pudimos detectar el límite de cuantificación (LOQ) para **3.3N** (0,00016 mmol), sin embargo se deberían realizar nuevas inyecciones para determinar el LOQ de **3.3X** y los límites de detección (LOD) para ambos analitos, ya que la mínima relación señal/ruido encontrada fue de aproximadamente 6:1 y para LOD debe ser 3:1 (para LOQ debe ser 10:1).

En la Tabla 3.9 se presentan las concentraciones de las soluciones utilizadas para determinar la cuantificación del rendimiento por encima del 100% (para asegurar la respuesta a este valor), la extrapolación a los mmoles de producto de reacción que corresponderían, el promedio del triplicado de las inyecciones y la desviación estándar de las mismas, tanto para la muestra a como para la muestra b. En la Figura 3.11 se observa el gráfico de la respuesta del analito en relación al estándar interno (ISTD) en función de la entrada y la regresión que mejor ajusta a los datos obtenidos.

Tabla 3.9

Entrada	Concentración (mg/mL)	mmoles inyectados	Muestra a		Muestra b	
			Promedio ^a	Desv. Std.	Promedio ^a	Desv. Std.
1	endo	0,0237	0,5974	0,0238	0,6072	0,0191
	exo		0,2001	0,0101	0,2530	0,0768
2	endo	0,0184	1,8074	0,0997	1,8024	0,0815
	exo		0,6444	0,0432	0,5535	0,1769
3	endo	0,0131	3,5714	0,1411	3,1376	0,0365
	exo		1,3471	0,0630	0,9264	0,4778
4	endo	0,0079	4,8791	0,1856	4,9292	0,0905
	exo		1,8921	0,0611	1,3960	0,8739
5	endo	0,0026	4,5521	1,6947	3,4514	0,6665
	exo		2,3907	0,1295	1,9071	1,0906

^a Área del analito en relación al ISTD

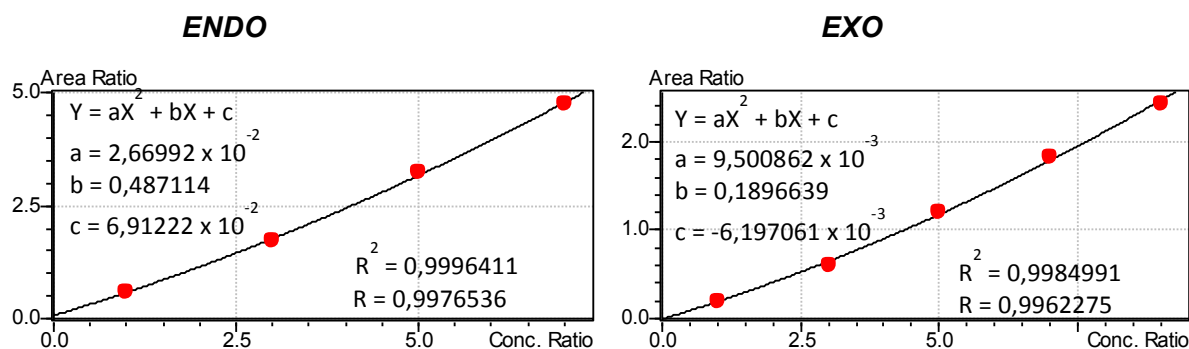


Figura 3.11

De esta manera, se obtuvieron dos curvas, una para rendimientos menores al 1%, y otra para rendimiento superiores al 12% hasta el 100%. El intento de unificar estas curvas y transformarlas en una sola, generó una nueva curva que presentaba una bondad de ajuste muy baja, por lo cual es conveniente trabajar estas curvas de manera independiente.

Para verificar la precisión de la metodología desarrollada, se realizaron varias reacciones cuyos rendimientos se determinaron tanto con la metodología de CG-EM desarrollada como a través la utilización de estándar interno por RMN de ^1H tras realizar la correspondiente columna cromatográfica. Afortunadamente, los resultados obtenidos por ambas técnicas, tanto para los rendimientos como las selectividades fueron comparables, con un error máximo del 6% en el rendimiento y del 5% en la selectividad *endo/exo*. Esto demostró que la metodología desarrollada resulta adecuada para determinar de manera aproximada la concentración y la selectividad *endo/exo* de 5-norbornen-2-ol (**3.3**) empleando los crudos de reacción.

3.8 Conclusiones

En este capítulo se describió el estudio del uso de diversos compuestos orgánicos para acelerar la reacción de Diels-Alder del vinilboronato de dibutilo con ciclopentadieno logrando encontrar una metodología que generó rendimientos casi cuantitativos en condiciones suaves (70 °C con irradiación de microondas durante dos horas, con el agregado de 1 equivalente de ácido mandélico y 1,7 equivalentes de *t*-butanol en 1 mL de diclorometano). Para obtener un rendimiento comparable sin el agregado de ningún aditivo, la reacción debe realizarse a 150 °C durante una hora con irradiación de microondas. Por otro lado, aunque los rendimientos obtenidos con cantidades catalíticas de los compuestos ensayados no fueron tan buenos, se demostró que los α -hidroxiácidos catalizan la reacción de Diels-Alder bajo estudio.

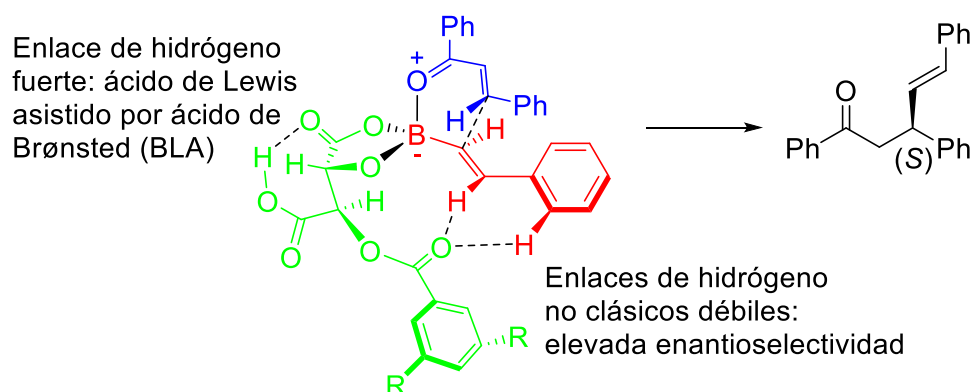
Por otro lado, la reacción no catalizada presenta una selectividad *endo/exo* 46:54, mientras que las reacciones con agregados de α -hidroxiácidos son levemente *endo*-selectivas (ca. 60:40). Estos resultados sugerirían un cambio en el mecanismo de reacción.

El mecanismo de reacción parece involucrar la formación del dioxaborolano **3.37** por intercambio de ligandos ya que las estructuras de transición correspondientes a este compuesto son las que presentan menor energía libre de activación. Además **3.37** es el único de todos los dienófilos estudiados que es un electrófilo fuerte de acuerdo al cálculo de la electrofilicidad (ω), mostrando así ser el dienófilo más activado para cursar la reacción de Diels-Alder. En base a estos resultados teóricos, se postuló un ciclo catalítico para la secuencia sintética evaluada.

Adicionalmente, se desarrolló una metodología para cuantificar los rendimientos de las reacciones de Diels-Alder que generan 5-norbornen-2-ol como producto empleando el CG-EM.

Capítulo 4

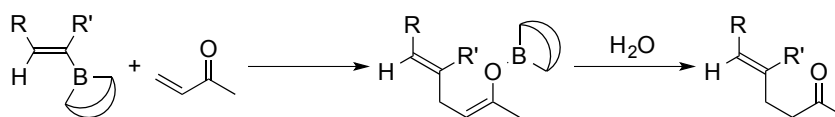
Estudio teórico de la adición conjugada enantioselectiva de ácidos alquénilborónicos a enonas catalizada por derivados del ácido tartárico



4 Estudio teórico de la adición conjugada enantioselectiva de ácidos alquenilborónicos a enonas catalizada por derivados del ácido tartárico

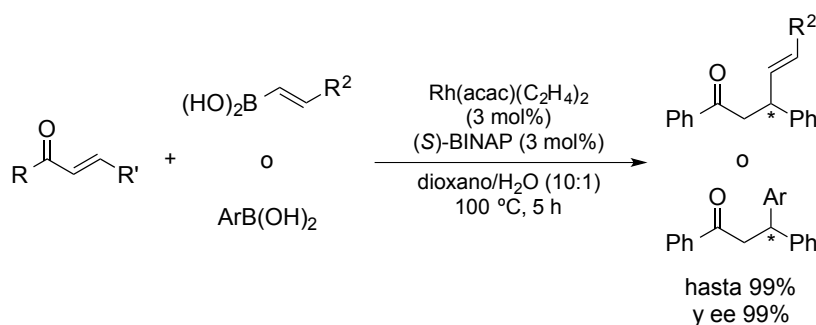
4.1 Reacciones de alquenilboración asimétricas

La reacción de alquenilboración de enonas fue desarrollada en 1976 por Brown y colaboradores, quienes generaron distintos alquenil-9-BBN a partir de los correspondientes alquinos y sometieron a estos a la adición conjugada a metilvinilcetona en THF a reflujo. La hidrólisis de los enolatos de boro intermediarios, da lugar a la formación de las cetonas γ,δ -insaturadas (Esquema 4.1).⁹⁶



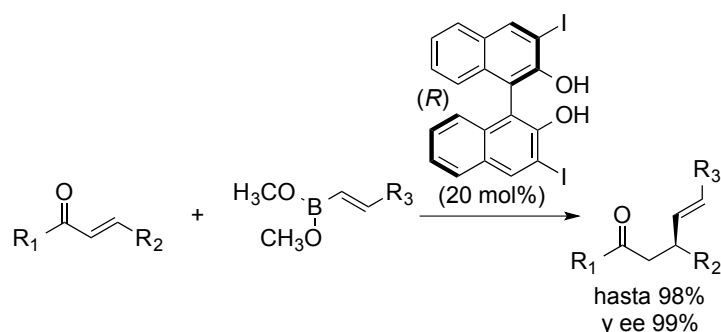
Esquema 4.1

La versión asimétrica de la adición 1,4 de reactivos organoboro a compuestos carbonílicos α,β -insaturados fue estudiada en varias ocasiones, sin embargo no fue hasta el año 1998 que Hayashi y Miyaura desarrollaron una versión robusta, utilizando un catalizador de rodio y (S)-BINAP como ligando (Esquema 4.2).⁹⁷



Esquema 4.2

La primera reacción de adición conjugada de reactivos alquenilboro enantioselectiva que no depende de ningún metal de transición fue descrita en 2007 por el grupo de Chong (Esquema 4.3).⁴⁵ Como se comentó en la introducción, al utilizar derivados 3,3'-sustituídos del (R)-BINOL en cantidades catalíticas, obtuvieron excelentes rendimientos y excesos enantioméricos para una variedad de alquenilboronatos y enonas (ver sección 1.4.2.1).



Esquema 4.3

Posteriormente, se desarrollaron otros organocatalizadores capaces de llevar a cabo la reacción de adición 1,4 de distintos compuestos alquénilboro a enonas y aciliminas de manera enantioselectiva con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos, tal como se comentó en la introducción de esta Tesis. En la Figura 4.1 se presentan los organocatalizadores existentes, con sus correspondientes rendimientos y excesos enantioméricos.^{45,47-48,52b}

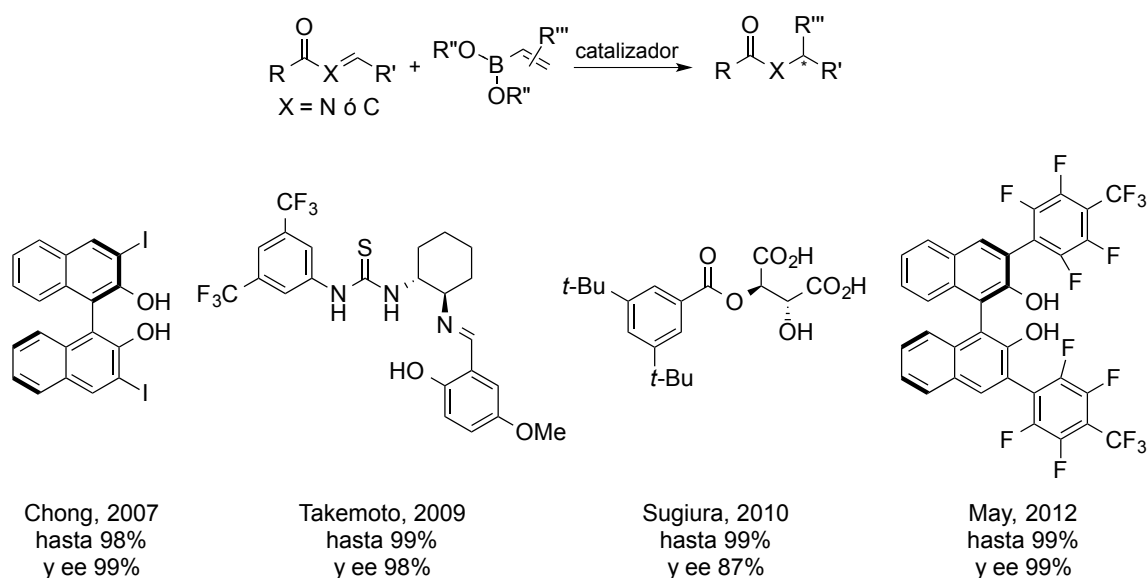
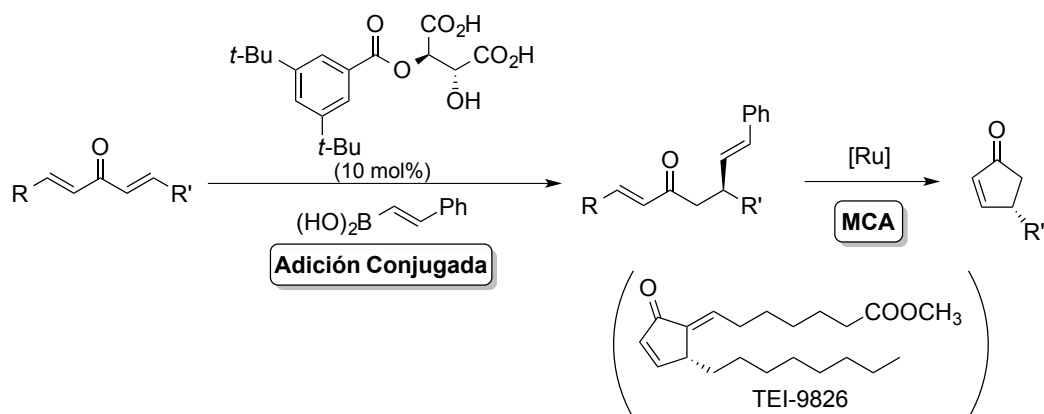


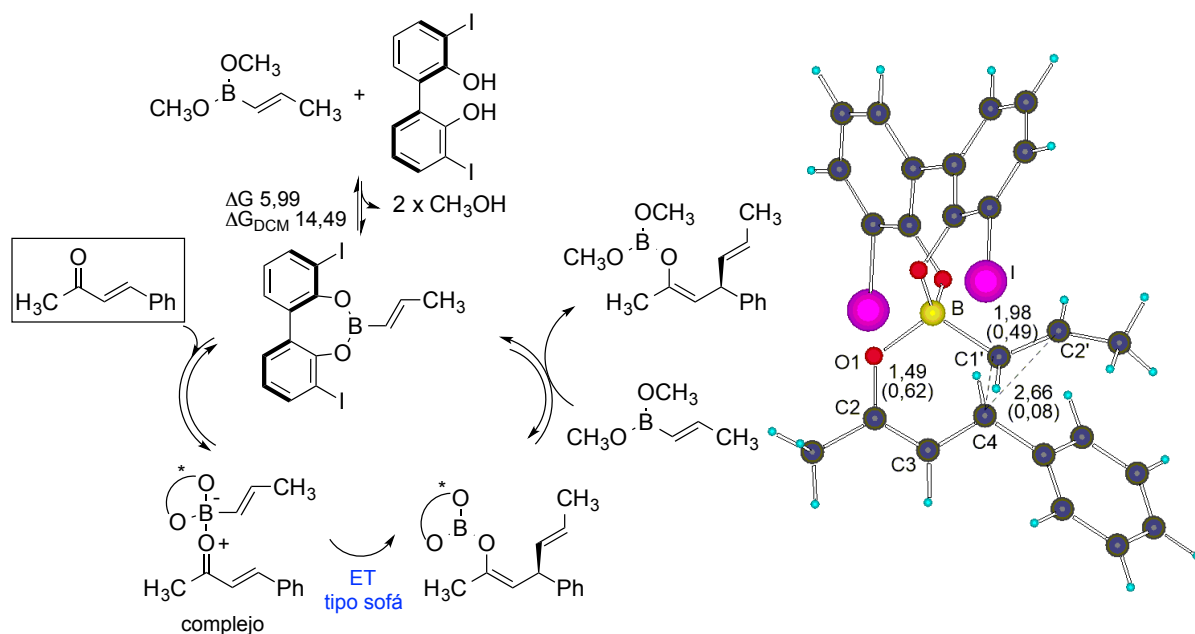
Figura 4.1

Recientemente, Sugiura extendió el uso de su metodología desarrollada a la síntesis de ciclopentenonas ópticamente activas mediante una reacción de adición conjugada a una dienona y una posterior metátesis de cerramiento de anillo (Esquema 4.4).⁴⁹ Este procedimiento fue utilizado para preparar un intermediario del agente antitumoral TEI-9826.



Esquema 4.4

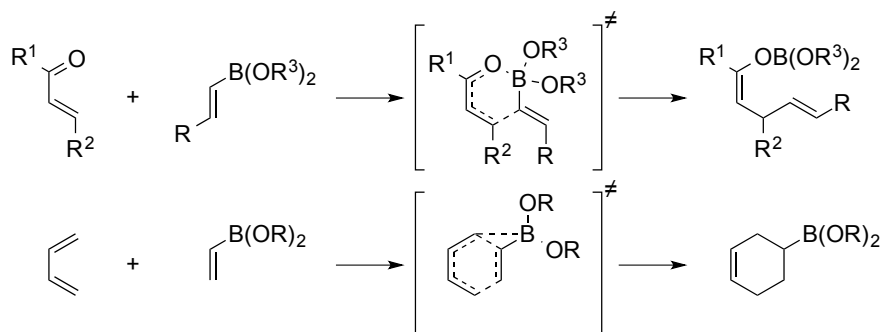
A fin de lograr una mayor comprensión de los resultados experimentales, nuestro grupo de trabajo llevó a cabo un estudio teórico DFT al nivel de teoría B3LYP/6-31G* de la reacción de alquénilboración catalizada por los derivados de BINOL (Esquema 4.5).⁴⁶ Los cálculos sugirieron que durante el ciclo catalítico, se produce un intercambio de ligandos entre el organocatalizador y los grupo metoxi del boronato, dando lugar al alquénilboronato cíclico derivado del binaftol, el cual posee una elevada acidez de Lewis. Este intermediario se coordina fuertemente con el grupo carbonilo de la enona, disminuyendo la barrera energética para la etapa de adición conjugada. La estructura de transición posee una conformación del tipo sofá, en la cual el boro se encuentra en el plano de la enona. La selectividad facial parecería ser consecuencia del impedimento estérico generado por parte de uno de los átomos de yodo perteneciente al derivado de BINOL que dificulta la aproximación a una de las caras de la enona.



Esquema 4.5

4.2 Consideraciones iniciales

Tal como fuese mencionado en el Capítulo 3, en el grupo de trabajo se realizó un trabajo de investigación sobre la capacidad de catalizar las reacciones de Diels-Alder de alquenilboronatos con α -hidroxiácidos. Durante las etapas iniciales de dicha investigación, apareció en la literatura una publicación en la cual se utilizaban derivados acilados del ácido (L)-tartárico para organocatalizar la reacción de alquenilboración de enonas, obteniendo excelentes rendimientos y excesos enantioméricos.⁴⁸ Debido a la similitud mecanística de dicha reacción con la reacción de Diels-Alder estudiada en nuestro grupo de trabajo (Esquema 4.6), se planificó investigar el mecanismo de la reacción, y de esta manera obtener una mayor comprensión sobre la acción de los derivados acilados del ácido tartárico como organocatalizadores.



Esquema 4.6

Resulta interesante destacar que si bien es sabido que los ácidos borónicos se unen selectivamente a dioles y α -hidroxiácidos,^{19a-c,19e,19f,4d,98} resulta sorprendente que tales interacciones no hallan sido explotadas en el campo de la organocatálisis con anterioridad. La combinación entre α -hidroxiácidos y boranos fue estudiada por primera vez por Yamamoto.³³ Tal como fuese mostrado en la introducción, Yamamoto desarrolló aciloxiboranos quirales (CAB), los cuales fueron empleados en reacciones de Diels-Alder,^{92a,92c} reacciones aldólicas^{92b} y reacciones de alilación de aldehídos^{92d} obteniendo muy buenos rendimientos y excesos enantioméricos.

Un estudio del mecanismo de acción de este tipo de catalizadores mediante experimentos ENO, analizando los complejos con metacroleína y con crotonaldehído, sugirió que la diferenciación facial se originaría por interacciones del tipo π - π *stacking* entre el enal y el anillo aromático del catalizador que bloquea la aproximación por una de las caras del compuesto carbonílico α,β -insaturado (Figura 4.2).^{92e}

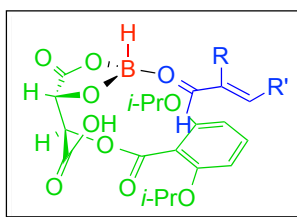


Figura 4.2

Sugiura realizó un análisis de RMN de ^1H en CDCl_3 a temperatura ambiente, en el cual se comparó los espectros del ácido (*E*)-estirilborónico (Figura 4.3a), del catalizador (Figura 4.3b) y de la mezcla de ambos en cantidades equimolares (Figura 4.3c). Para la obtención de este último espectro se mezclaron ambos reactivos durante cinco minutos a temperatura ambiente y se transfirió la mezcla a un tubo de RMN. A las dos horas se obtuvo el espectro mostrado en la Figura 4.3c, donde se observa un corrimiento mucho mayor para la señal de H_c que para la de H_d , lo que sugeriría que el hidroxilo libre del catalizador reaccionó con el ácido borónico. Los valores hallados para los desplazamientos químicos de estos protones (δH_c : 5,3 ppm; δH_d : 5,8 ppm), son similares a los hallados por Yamamoto para los CAB (δH_c : 4,70-5,00 ppm; δH_d : 5,45-5,62 ppm) en los experimentos realizados en CD_2Cl_2 a -75°C .^{92e}

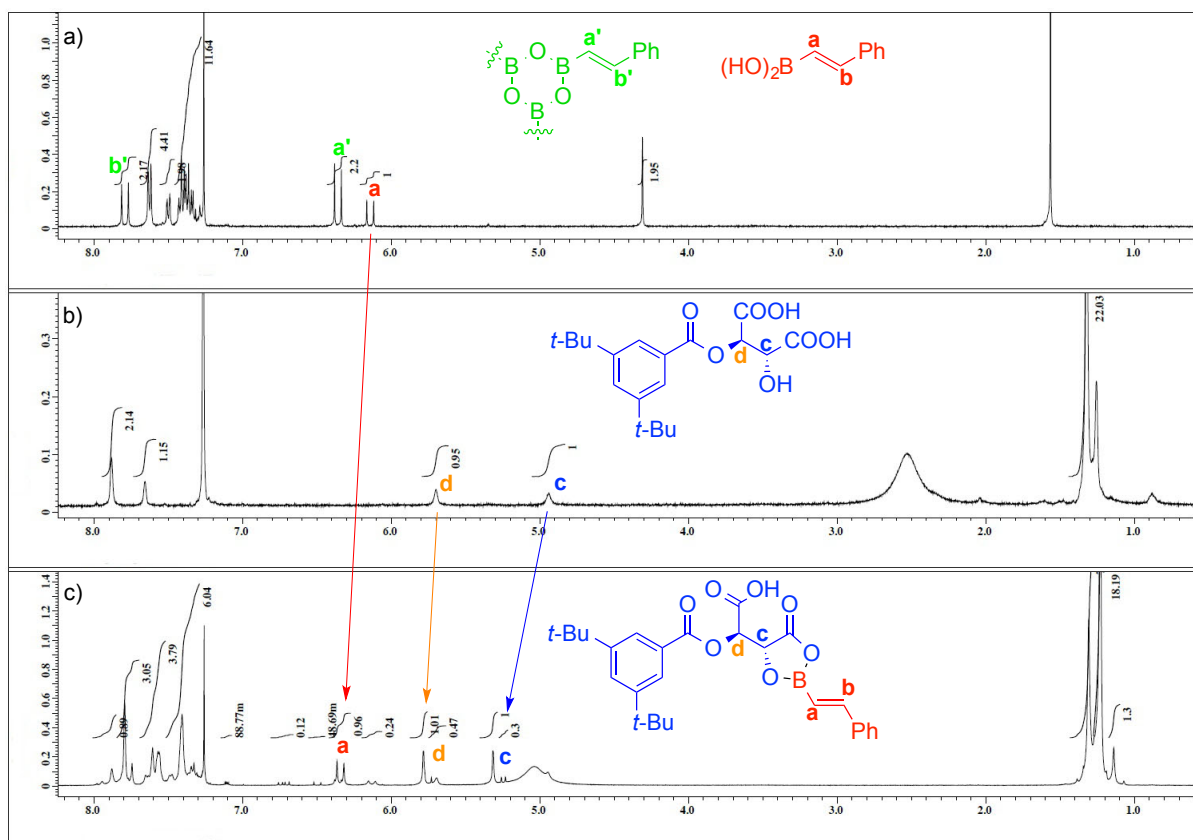
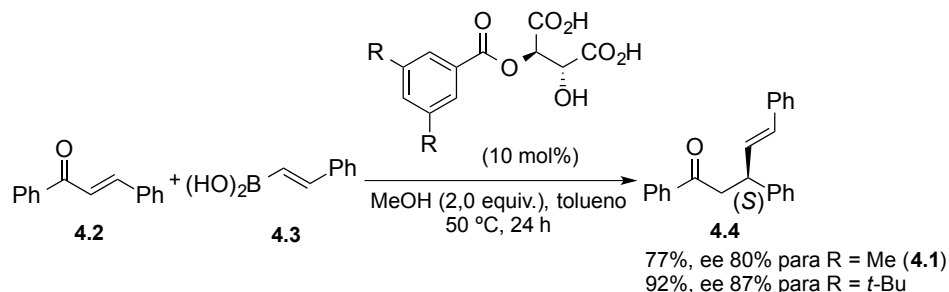


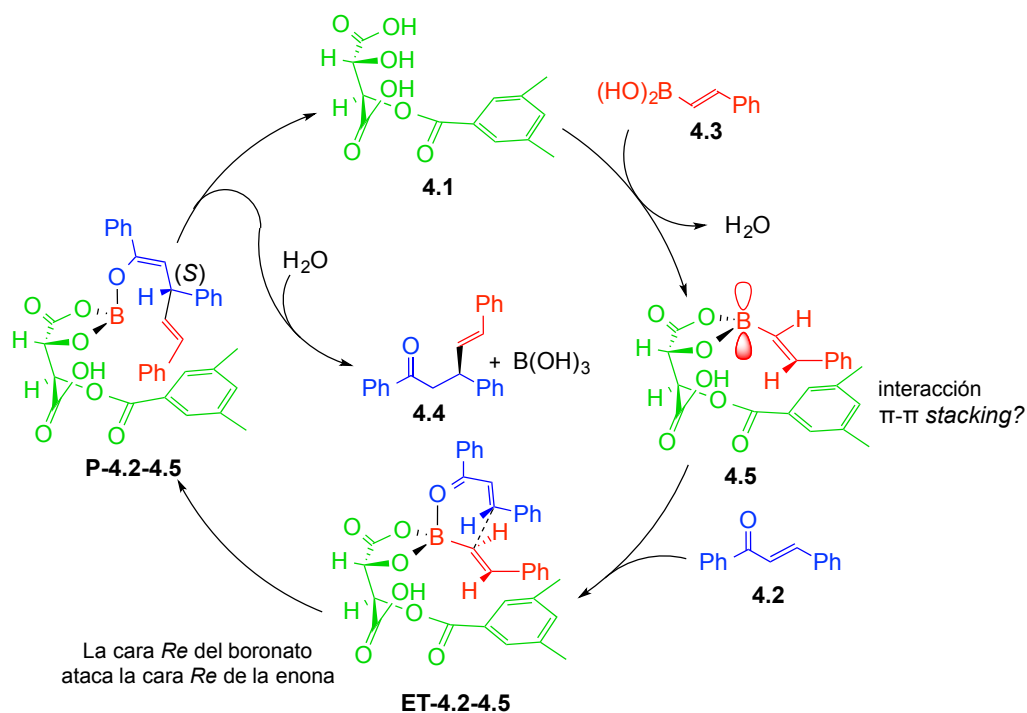
Figura 4.3

En el Esquema 4.7 se presentan los resultados experimentales de la reacción de adición conjugada enantioselectiva catalizada por el ácido O-3,5-dimetilbenzoiltartárico (**4.1**), sobre la cual se realizó este estudio computacional, junto al ácido O-3,5-di(tert-butil)benzoiltartárico, que generó el mejor rendimiento y enantioselectividad. Se decidió utilizar el análogo con grupos metilos a fin de disminuir los costos computacionales.



Esquema 4.7

Considerando la experiencia previa de nuestro grupo de trabajo en estudios computacionales de este tipo de reacciones,⁴⁶ se planteó el ciclo catalítico mostrado en el Esquema 4.8. Cabe mencionar que en el estudio teórico realizado previamente para la reacción de alquénilboración enantioselectiva catalizada por derivados de binaftol, se encontró la formación de un complejo de coordinación previo al paso de adición conjugada, el cual disminuye la barrera energética de la siguiente etapa de la reacción.⁴⁶ Sin embargo, en este planteo inicial, no se incluyó tal estructura en el ciclo catalítico. La presencia o no de este tipo intermediario debería ser el resultado de los cálculos teóricos.



Esquema 4.8

Inicialmente se produciría la esterificación del ácido (*E*)-estirilborónico (**4.3**) con el derivado acilado del ácido (L)-tartárico quiral **4.1**, liberando agua y el aciloxiborano quiral **4.5**. De manera análoga al mecanismo de activación de los CAB en las reacciones de Diels-Alder, se propuso que la reacción cursaría a través del aciloxiborano **4.5** que mostraría interacciones del tipo π - π *stacking* entre el doble enlace correspondiente a la porción del ácido alquénilborónico y el anillo aromático del catalizador. Luego, el carbono unido al átomo de boro atacaría a la cara *Re* de la enona **4.2**, dando lugar al producto de adición conjugada **P-4.2-4.5** de configuración absoluta *S* en el centro estereogénico formado. Finalmente, el catalizador **4.1** se regeneraría por intercambio de los ligandos unidos al átomo de boro, mientras que la protonación del enolato de boro generado daría lugar a la formación de la cetona **4.4**, producto final de la reacción.

Inicialmente, se pensó en realizar este estudio computacional con el nivel de teoría B3LYP/6-31G*, en analogía con el estudio de la misma reacción catalizada por derivados de BINOL.⁴⁶ Sin embargo, se obtuvo una sobreestimación del exceso enantiomérico, por lo que se evaluó el uso del nivel de teoría M06-2X/6-31G*.⁹⁹ Desafortunadamente, este nivel generó resultados muy similares en términos de la enantioselectividad. Es por ello que se decidió emplear el funcional B3LYP, pero con una base de mayor precisión tal como 6-311+G**. Por ello, el estudio teórico del mecanismo de reacción estudiado en este capítulo se efectuó hasta el nivel de teoría DFT B3LYP/6-311+G**.

Además del mecanismo propuesto (Esquema 4.8), se analizaron otros caminos de reacción competitivos para la adición conjugada, ya que se pueden generar distintas especies por intercambio de los ligandos unidos al boro debido a la presencia de un grupo hidroxilo y dos carboxilos libres en el catalizador, y de metanol en el medio de reacción. En la Figura 4.4 se muestran los compuestos alquénilboro estudiados.

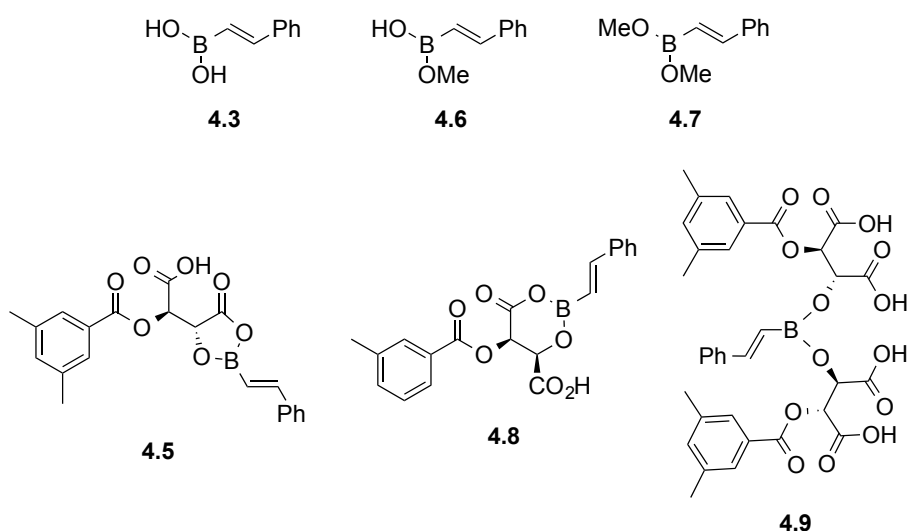
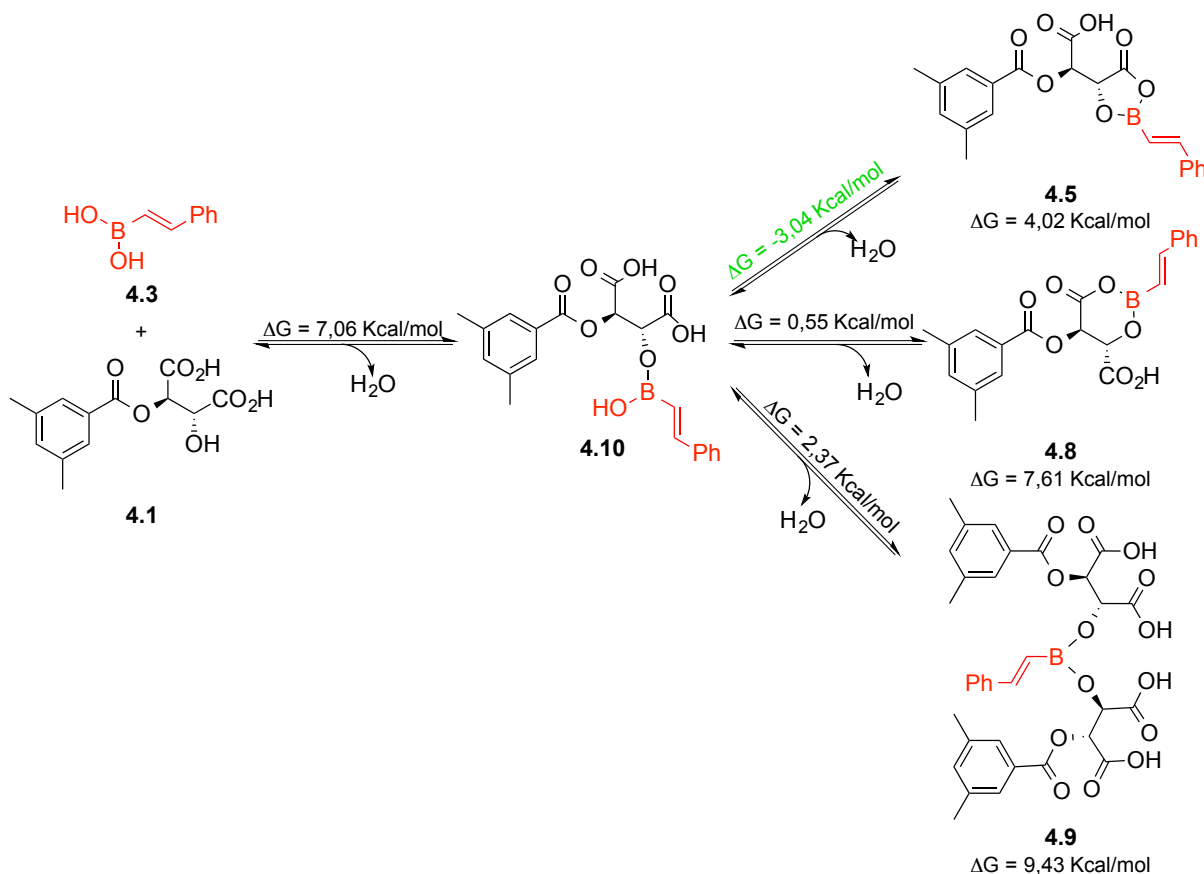


Figura 4.4

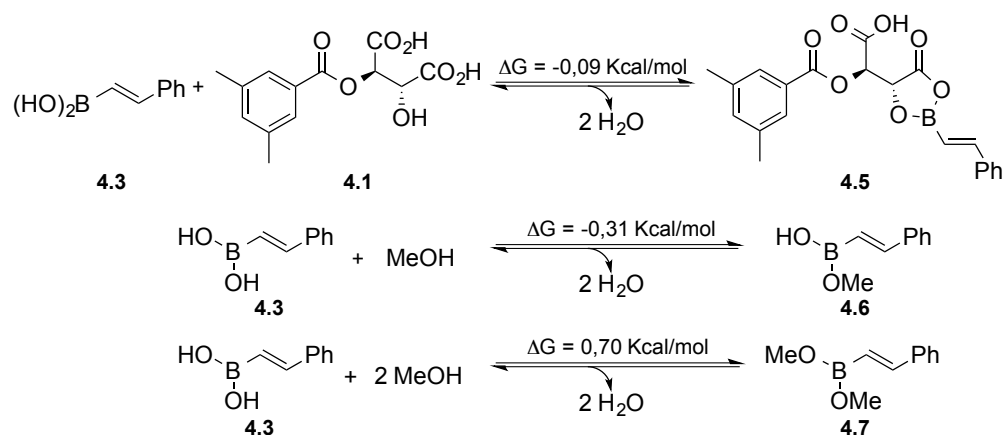
4.3 Análisis de los reactivos

Para comenzar este estudio computacional, se realizaron búsquedas conformacionales de las especies alquénilboro capaces de reaccionar con chalcona (**4.2**) para dar lugar a la formación de (*E*)-1,3,5-trifenilpent-4-en-1-ona (**4.4**). Inicialmente, se realizó una comparación de las energías de formación de las posibles especies por reacción entre el organocatalizador **4.1** y el ácido (*E*)-estirilborónico **4.3** al nivel de teoría B3LYP/6-31G* (Esquema 4.9).



Esquema 4.9

Tal como se puede observar, una vez producida la primera reacción de esterificación, la formación del dioxaborolano de cinco miembros **4.5** se produciría de manera espontánea. Por el contrario, la generación tanto del análogo de seis miembros (**4.8**) como del producto de la doble esterificación con la molécula de catalizador (**4.9**) requeriría mayor energía. Por este motivo, se decidió continuar el estudio utilizando este sustrato, tal como habíamos supuesto en el planteo inicial del mecanismo de reacción (Esquema 4.8) y descartar las otras dos opciones. La termodinámica de este intercambio de ligandos se estudió posteriormente con el nivel de teoría B3LYP/6-311+G**, así como las reacciones del ácido borónico de partida **4.3** con una y dos moléculas de metanol para dar lugar a la formación del hemiéster **4.6** y el éster **4.7**, respectivamente (Esquema 4.10).



Esquema 4.10

Resulta interesante destacar la variación en la energía libre de formación de **4.5** entre los dos niveles de teoría, ya que a este nuevo nivel de teoría la misma disminuye aproximadamente 4 Kcal/mol. Para este método de cálculo, la energía de reacción para la formación de todos los compuestos alquénilboro a estudiar se encuentran dentro del rango de 1 Kcal/mol. En la Figura 4.5 se presentan las estructuras de mínima energía de los compuestos alquénilboro y chalcona (**4.2**) optimizados con el método B3LYP/6-311+G**.

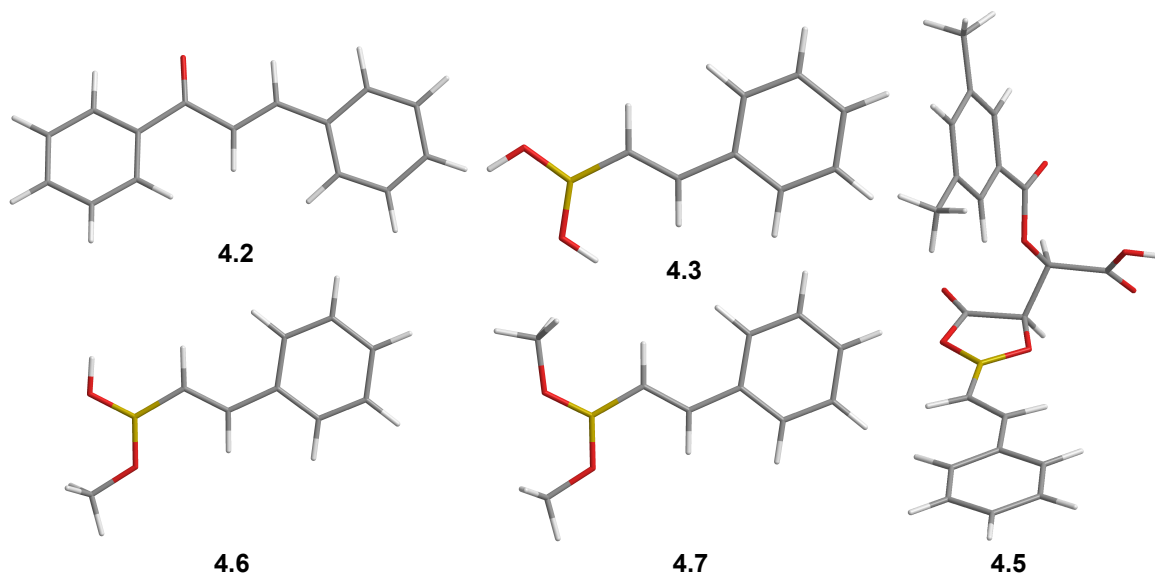


Figura 4.5

Se encontró que la enona **4.2** no es completamente plana, ya que el anillo aromático unido al carbonilo se encuentra rotado 20° fuera del plano definido por el plano de la cetona α,β -insaturada, lo que probablemente se deba a la proximidad espacial entre el protón α al carbonilo y uno de los protones del anillo aromático. Por otro lado, en **4.5** no se observa ninguna interacción del tipo π - π *stacking* tal como fuese propuesto, probablemente debido a que para que esta interacción ocurra el sistema debería quedar tensionado.

Al analizar los orbitales moleculares frontera de los reactivos, se puede observar un panorama muy similar al observado previamente en el grupo de trabajo para la misma reacción catalizada con 3,3'-diiodo-1,1'-bi-2-naftol.⁴⁶ Tanto el ácido (*E*)-estirilborónico (**4.3**) como el hemiéster (**4.6**) y el éster metílico (**4.7**) muestran una clara interacción dominante típica para una adición nucleofílica, es decir, aquella que surge entre el LUMO de la enona y el HOMO de los compuestos alquénilboro, con diferencias energéticas de 4,06, 3,88 y 3,83 eV respectivamente. En contraposición, el dioxaborolano **4.5** posee orbitales moleculares frontera de menor energía, haciéndolo menos nucleofílico y más electrofílico que los primeros, con diferencias HOMO_{4.5}-LUMO_{4.2} y HOMO_{4.2}-LUMO_{4.5} muy similares (4,35 y 4,36 eV, respectivamente). Sin embargo, esta última interacción lleva a la formación de un complejo (**4.2-4.5**) con una distancia boro-oxígeno de 1,64 Å y una diferencia HOMO-LUMO de 2,47 eV. Esta barrera es tan chica que, aunque se formen pequeñas cantidades del complejo, la siguiente etapa de alquénilboración debería cursar muy rápidamente. Este complejo de coordinación fue hallado al realizar cálculos de IRC para establecer la conexión entre reactivos, estructuras de transición y productos. De la misma manera se pudieron hallar los complejos para los ésteres **4.6** y **4.7**, con la diferencia de que en estos casos las distancias B-O son mayores (ca. 3,4 Å), lo que indicaría que los complejos hallados son moleculares. A pesar de efectuar repetidos intentos, para el ácido **4.3** fue imposible encontrar un complejo molecular o de coordinación con la enona **4.2**. En la Figura 4.6 se muestran las geometrías optimizadas a B3LYP/6-311+G** de los complejos de chalcona con **4.5**, **4.6** y **4.7**, destacando las distancias más importantes en Å e índices de enlaces de Wiberg entre paréntesis.

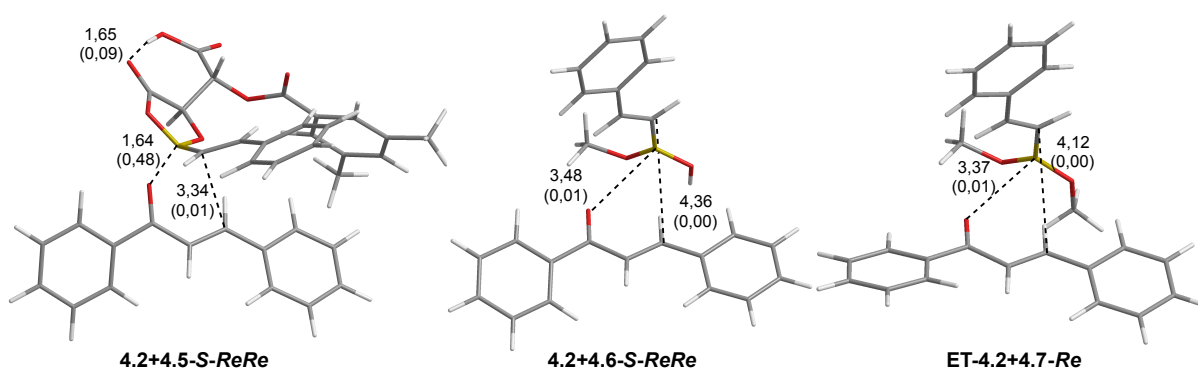


Figura 4.6

Cabe destacar que la energía libre calculada para los complejos moleculares de los compuestos **4.6** y **4.7** es similar a la obtenida para los reactivos aislados. Por el contrario, la asociación de los reactivos (en una etapa temprana de la reacción) para formar el complejo de coordinación **4.2-4.5** es altamente demandante energéticamente principalmente debido a factores entrópicos. Sin embargo, la coordinación de la enona **4.2** con el borolano **4.5** permite la división de la barrera de energía en dos pasos de reacción de menor demanda:

(a) acomplejamiento y (b) adición conjugada.¹⁰⁰ En la Tabla 4.1 se presentan los valores de los orbitales moleculares frontera para chalcona, los compuestos alquénilboro bajo estudio y los complejos encontrados, además de las diferencias $HOMO_{\text{alquénilboro}}-LUMO_{4.2}$ y $HOMO_{4.2}-LUMO_{\text{alquénilboro}}$ para cada uno.

Tabla 4.1				
Compuesto	HOMO (eV)	LUMO (eV)	$HOMO_{\text{alquénilboro}}-LUMO_{4.2}$ (eV)	$HOMO_{4.2}-LUMO_{\text{alquénilboro}}$ (eV)
4.2	-6,67	-2,52		
4.3	-6,58	-1,84	4,06	4,84
4.5	-6,87	-2,31	4,35	4,36
4.6	-6,40	-1,70	3,88	4,97
4.7	-6,35	-1,69	3,83	4,99
4.2-4.5	-6,17	-3,71		2,47
4.2-4.6	-6,43	-2,45		3,98
4.2-4.7	-6,18	-2,60		3,58

La menor energía del LUMO y, por ende, la mayor acidez de Lewis del dioxaborolano 4.5 se puede atribuir a la presencia del grupo atractor de electrones aciloxi en el anillo, lo cual queda evidenciado por los coeficientes del LUMO para los átomos del carbonilo de este compuesto (aproximadamente 0,10). En la Figura 4.7 se muestran los coeficientes de los HOMOs y LUMOs de los alquénilboronatos bajo estudio.

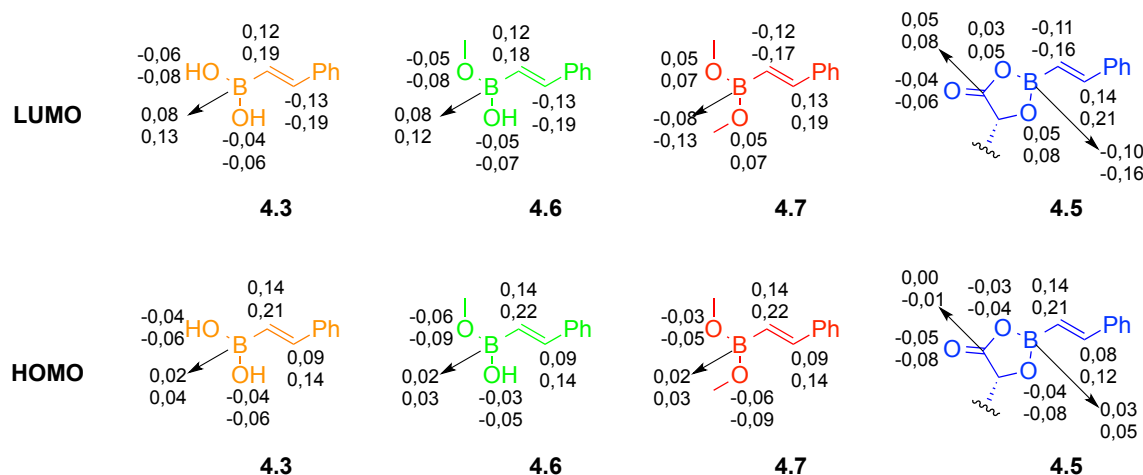
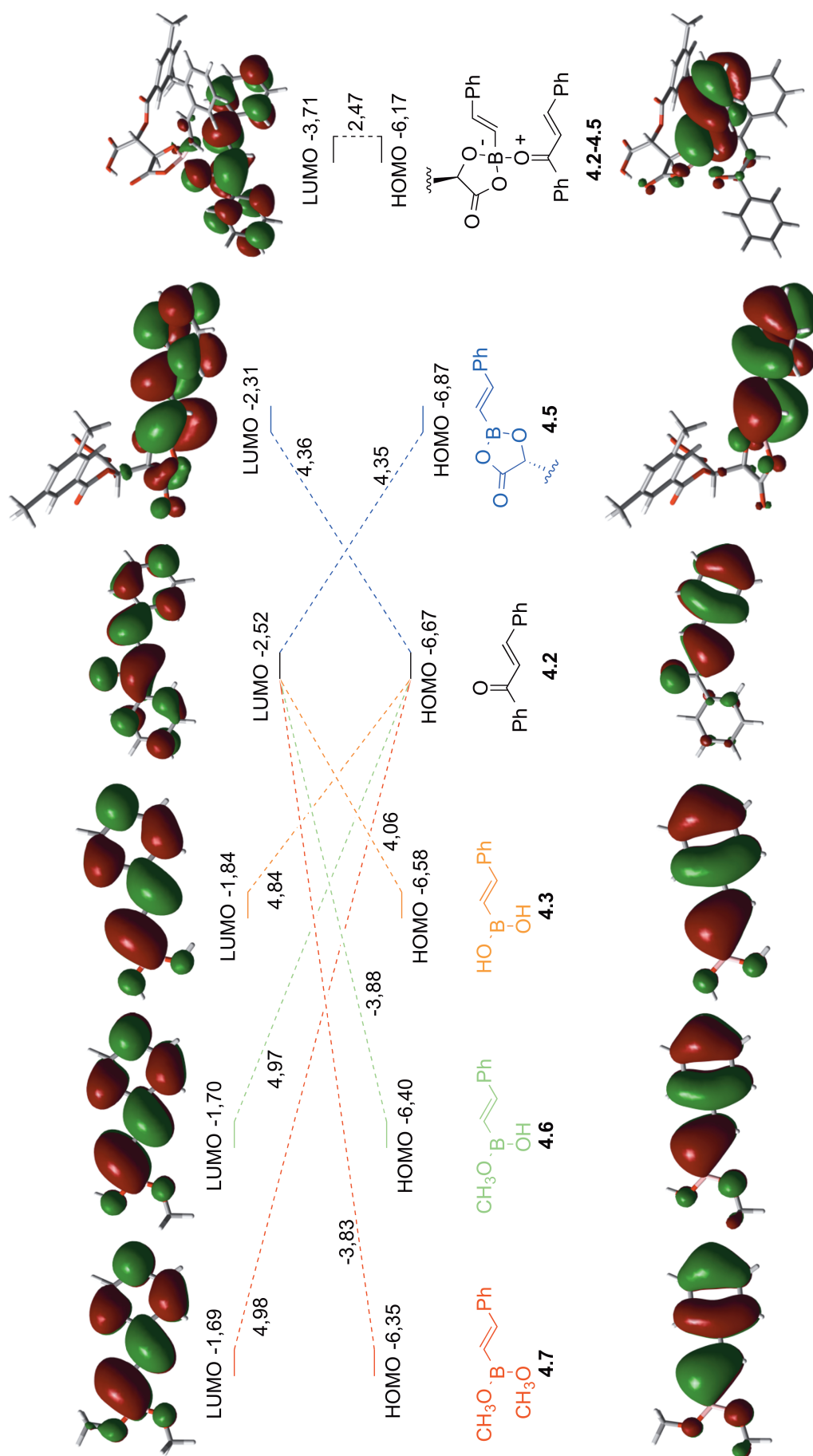


Figura 4.7

En el Esquema 4.12 se presenta el diagrama de orbitales moleculares.



Esquema 4.11

4.4 Estudio computacional de las estructuras de transición

Para generar las geometrías de las estructuras de transición de las reacciones bajo estudio, se utilizaron las estructuras de transición obtenidas previamente por nuestro grupo en el estudio de la adición conjugada de alquenilboronatos a enonas catalizada por binaftoles.⁴⁶ En dichas estructuras se reemplazó la porción correspondiente al binaftol por los sustituyentes unidos al átomo de boro para cada compuesto alquenilboro y a partir de esas geometrías se inició el estudio de análisis conformacional.

Inicialmente optimizamos las estructuras de transición para las reacciones del ácido borónico **4.3**, del hemiéster **4.6** y del éster **4.7** con chalcona (**4.2**) hasta el nivel de teoría B3LYP/6-311+G**. En estas reacciones, al ser los reactivos aquirales, existen dos aproximaciones posibles considerando las posibles caras de ataque del compuesto alquenilboro (*Re* y *Si*). Estas dos aproximaciones se interconvierten por rotación del enlace simple B-C α y llevan a la formación de distintos conformeros del mismo compuesto. Para el hemiéster borónico **4.6** existen dos posibilidades más, ya que al coordinarse el átomo de boro con el oxígeno carbonílico, este se transforma en un centro estereogénico (la configuración absoluta de dicho centro se detalla en el nombre de cada estructura). La Figura 4.8 muestra las geometrías de las estructuras de transición para las reacciones de **4.3**, **4.6** y **4.7** con la enona **4.2** y las energías libres de activación correspondientes en fase gas en Kcal/mol, con las energías relativas entre paréntesis. Asimismo, se destacan las distancias más importantes en Å y los índices de enlace de Wiberg correspondientes.

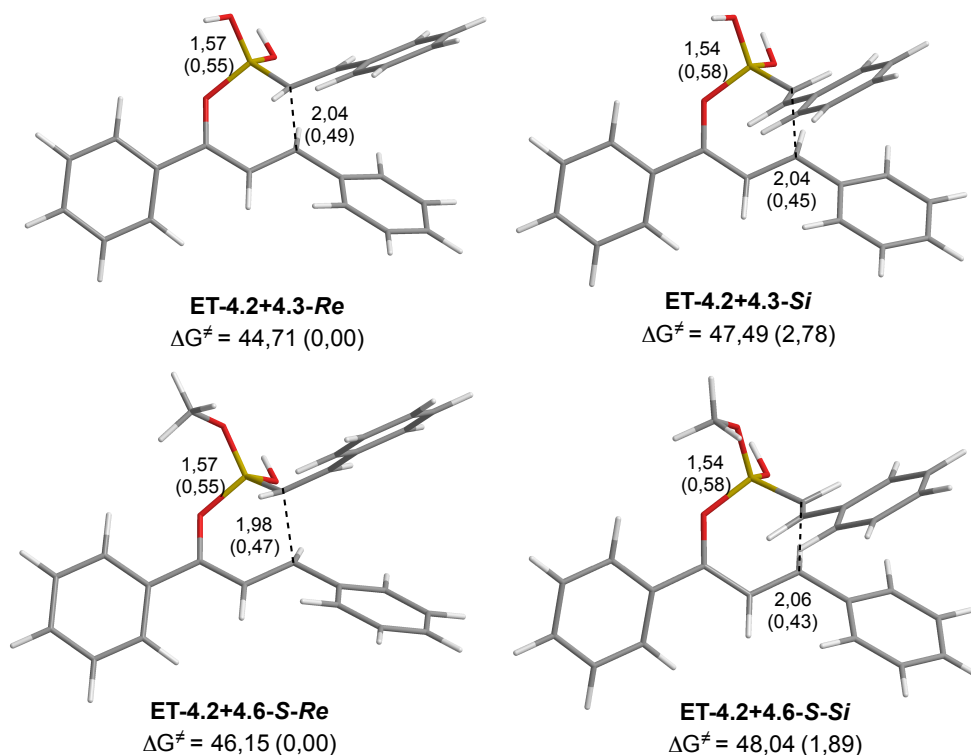


Figura 4.8

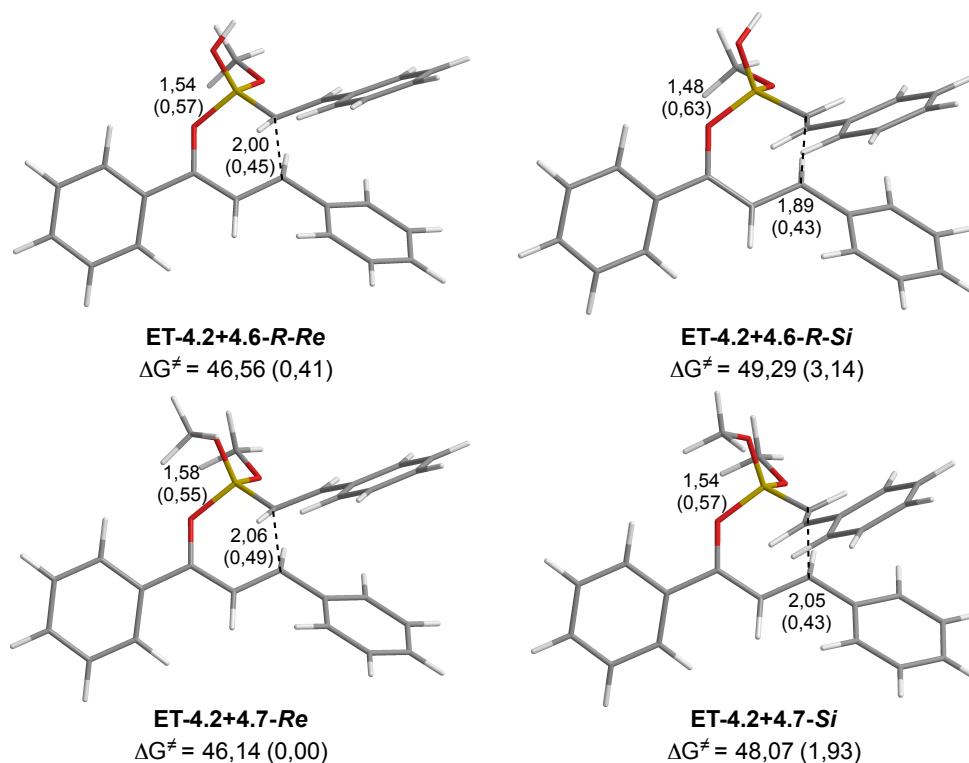


Figura 4.8 (cont.)

En concordancia con nuestros estudios teóricos previos para la reacción organocatalizada por derivados de binaftol,⁴⁶ todas las estructuras de transición exhiben geometrías de seis miembros de tipo sofá, con distancias C-C entre 1,98 - 2,06 Å y B-O entre 1,52 - 1,58 Å. La energía libre de activación para la reacción de adición conjugada del ácido **4.3** es aproximadamente 1,5 Kcal/mol menor que la de **4.6** y **4.7**. Para el hemiéster **4.6**, cuyo átomo de boro se transforma en un centro estereogénico, las estructuras de transición que adoptan la configuración *S* resultaron más estables para ambos ataques. Para todos los compuestos alquénilboro expuestos, la cara *Re* del boronato es la más reactiva, siendo el ataque por la cara *Re* entre 1,89 y 2,78 Kcal/mol más favorable que el ataque por la cara *Si*. En la Figura 4.9 se presentan los diagramas de coordenadas de reacción para cada reactivo estudiado en esta etapa.

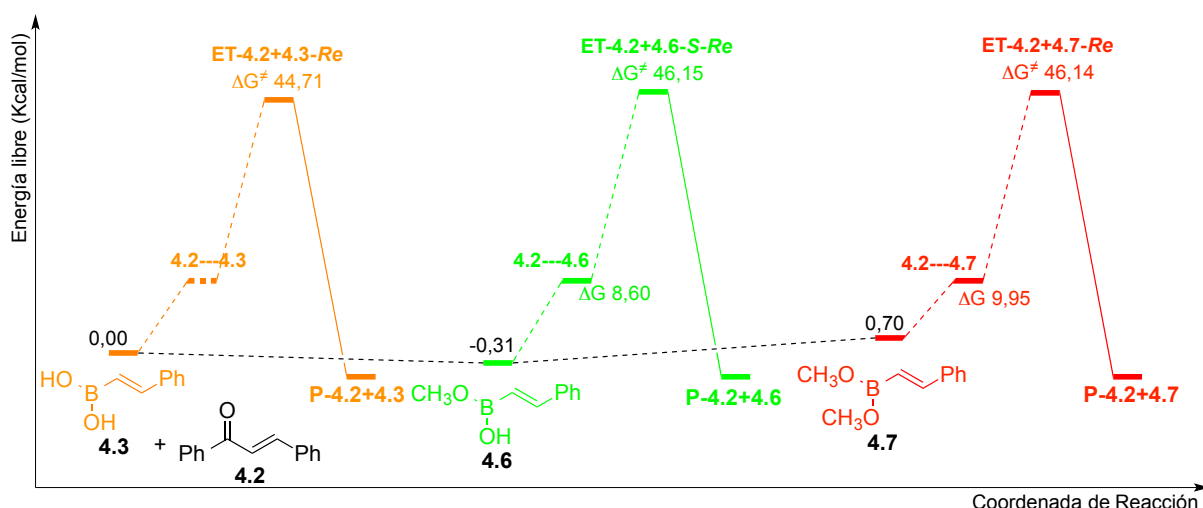


Figura 4.9

En la Tabla 4.2, se resumen las barreras de energía libre para las estructuras de transición más estables de cada ataque para las reacciones de adición conjugada no catalizada, destacándose en rojo las más estables.

Tabla 4.2

Reacción	$\Delta G^\ddagger$ (Kcal/mol)			
	Re		Si	
4.2+4.3	44,71		47,49	
4.2+4.6	R	S	R	S
	46,56	46,15	49,29	48,04
4.2+4.7	46,14		48,07	

Re y Si hacen referencia a la cara del compuesto alquénilboro que se aproxima a la enona, R y S a la configuración del átomo de boro.

A continuación, se procedió a realizar un estudio conformacional para localizar las estructuras de transición de mínima energía para la reacción organocatalizada por el ácido O-3,5-dimetilbenzoiltartárico (4.1). Este estudio fue particularmente complejo y extenso ya que existen varios factores a considerar. Entre ellos podemos mencionar que las estructuras de transición poseen 45 átomos pesados, lo que implica largos tiempos de cálculo y además la posibilidad de formación de puentes de hidrógeno y de interacciones del tipo π - π *stacking*. Al mismo tiempo en esta etapa de la reacción, la coordinación entre el átomo de boro y el oxígeno carbonílico de la enona, se puede dar por cualquiera de los dos lóbulos del orbital p del primero. De esta manera se generan dos complejos diastereoisoméricos al adoptar el átomo de boro una geometría tetraédrica, transformándose en un centro estereogénico. Esto hace que además de los cuatro estados de transición posibles debidos a cada una de las posibles caras de aproximación tanto del boronato como de la enona, estas se deban duplicar, generando un total de ocho posibles estructuras de transición en función de si el boro adopta la configuración absoluta R o S.

Como se comentó anteriormente, de manera análoga al estudio teórico realizado previamente para la reacción catalizada por derivados de BINOL,⁴⁶ se comenzó optimizando las estructuras de transición al nivel de teoría B3LYP/6-31G*. Sin embargo, los resultados obtenidos con este nivel de teoría indicaron un exceso enantiomérico del 98%, ampliamente superior al experimental (80%). En la Figura 4.10 se muestran las geometrías obtenidas con el método B3LYP/6-31G* para las estructuras de transición de configuración S en el átomo de boro, ya que son las de menor energía libre. Se indican las energías libres de activación en fase gaseosa en Kcal/mol y las energías libres relativas entre paréntesis. Además, se muestran las distancias más importantes en Å con los índices de enlace de Wiberg correspondientes entre paréntesis.

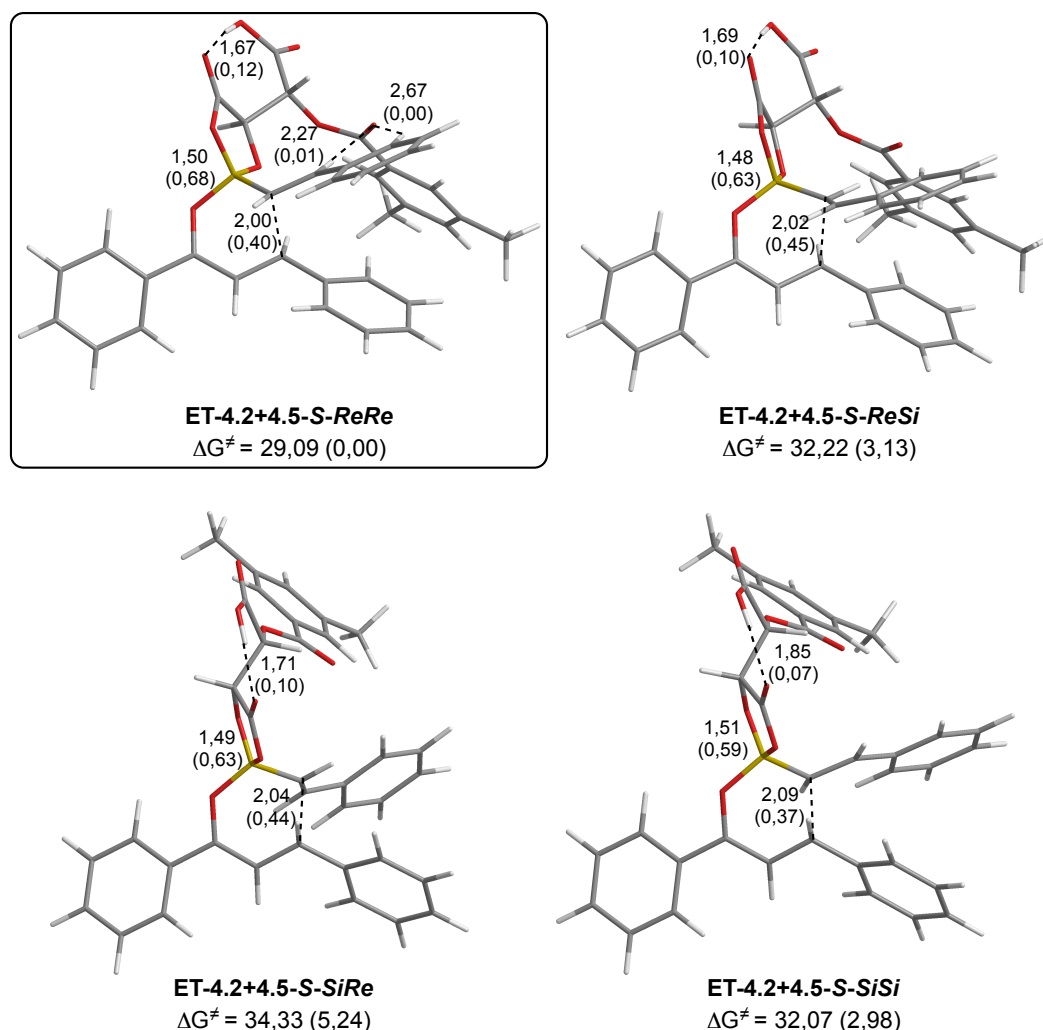


Figura 4.10

En la tabla 4.3 se resumen las energías obtenidas a este nivel de teoría en Kcal/mol y, entre paréntesis, las energías relativas.

Tabla 4.3

<i>ET</i>	$\Delta G^\ddagger$ ($\Delta G^\ddagger_{rel}$) B3LYP/6-31G* (Kcal/mol)
S_Re_Re	29,09 (0,00)
S_Re_Si	32,22 (3,13)
S_Si_Si	32,07 (2,98)
S_Si_Re	34,33 (5,24)

ET: configuración absoluta del átomo de boro_cara de aproximación de la enona_cara de aproximación del borolano.

Al igual que para las reacciones no catalizadas, todas las estructuras de transición poseen geometrías cíclicas de seis miembros tipo sofá con distancias C-C en el rango 2,00-2,09 Å y las distancias B-O varían entre 1,48 y 1,51 Å. Tal como se encontró en el complejo **4.2-4.5**, el hidrógeno del carboxilo libre forma un puente de hidrógeno con el carbonilo del aciloxiborano cíclico con distancias H...O entre 1,67 y 1,85 Å. Cabe mencionar que se analizaron todas las posibles interacciones de este hidrógeno con los demás oxígenos presentes en el sistema, sin embargo las geometrías resultantes poseían energías libres mayores, sugiriendo que el carbonilo del aciloxiborano cíclico es el sitio más favorable para la formación del enlace de hidrógeno.

Para nuestra sorpresa, en ninguna de las estructuras de transición se observaron interacciones de tipo π - π *stacking*. Al encontrar semejante diferencia energética entre los distintos modos de ataque, dando casi un 20% de sobreestimación del exceso enantiomérico esperado, se decidió cambiar el nivel de teoría. Debido a la amplia utilización de los funcionales de Thrular, decidimos probar el funcional M06-2X con la misma base.⁹⁹ Además, es sabido que B3LYP no es el mejor funcional para tratar interacciones de tipo π - π *stacking*.¹⁰¹ Sin embargo, nuevamente se obtuvo una sobreestimación de aproximadamente 20% en el exceso enantiomérico y no se encontraron conformaciones con claras interacciones de tipo π - π -*stacking*. En base al análisis de las geometrías bajo estudio, se postula que el puente de hidrógeno formado entre el hidrógeno del carboxilo y el oxígeno del carbonilo del dioxaborolano fija la conformación de tal manera que la alineación del sistema conjugado correspondiente al ácido alquenilborónico y el anillo aromático proveniente del organocatalizador generaría geometrías muy tensionadas. En la Figura 4.11 se presentan las estructuras de transición de mínima energía con configuración S en el átomo de boro obtenidas al nivel de teoría M06-2X/6-31G*, junto a las energías libres en Kcal/mol, y entre paréntesis las energías relativas. Se remarcan las distancias más importantes en Å y los índices de enlace de Wiberg correspondientes.

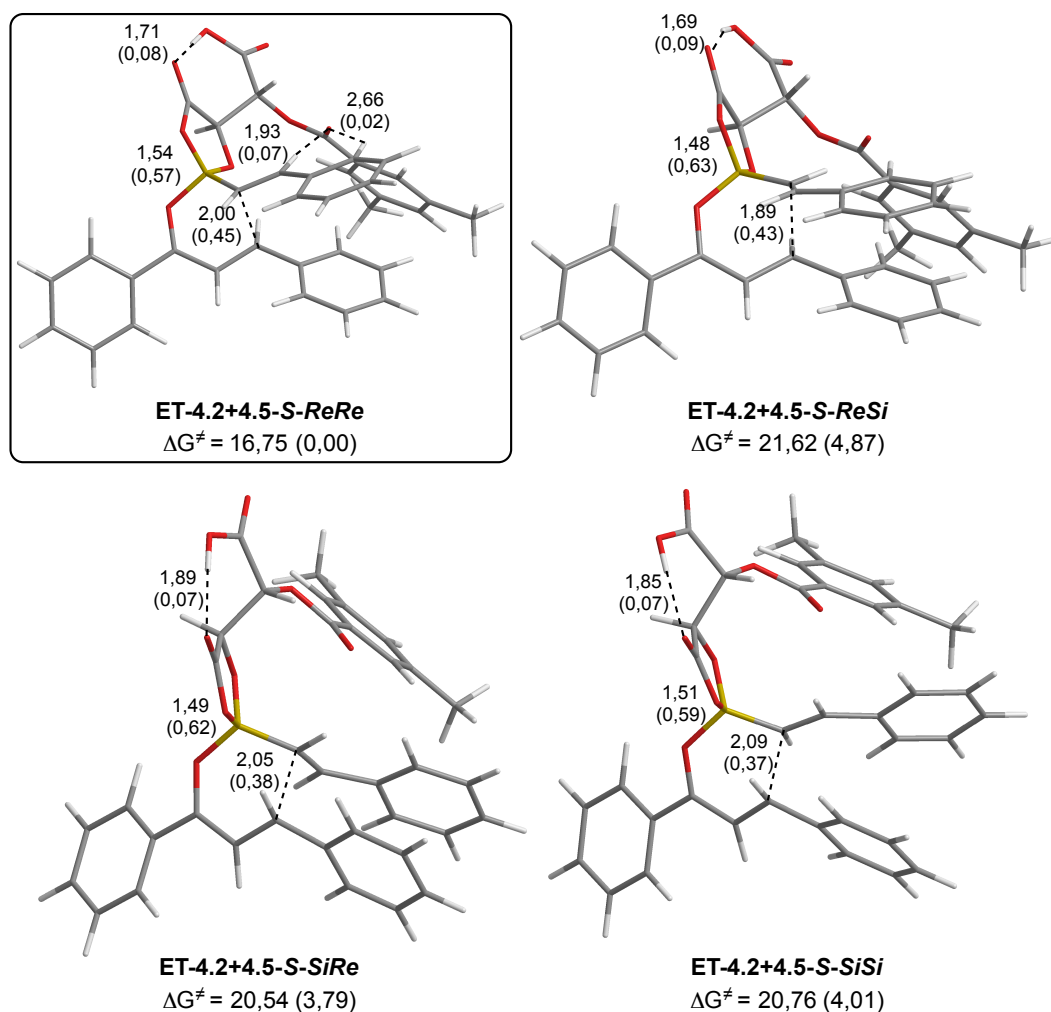


Figura 4.11

Tabla 4.4

ET	$\Delta G^\ddagger$ ($\Delta G^\ddagger_{rel}$) M06-2X/6-31G* (Kcal/mol)
S_Re_Re	16,75 (0,00)
S_Re_Si	21,62 (4,87)
S_Si_Si	20,76 (4,01)
S_Si_Re	20,54 (3,79)

ET: configuración absoluta del átomo de boro_cara de aproximación de la enona_cara de aproximación del borolano.

Tal como ocurrió en los cálculos realizados a B3LYP/6-31G*, se obtuvieron distancias C-C que oscilan en el rango 1,89-2,09 Å y distancias B-O entre 1,48 y 1,54 Å, con geometrías cíclicas de seis miembros tipo sofá.

Tras estos resultados, decidimos continuar el estudio utilizando el funcional B3LYP pero aumentando la base a 6-311+G**. Esta base incorpora al cálculo una función de polarización a los átomos de hidrógeno, lo cual puede mejorar la energía total del sistema y una función difusa a los átomos pesados (en nuestro caso C, B y O), la cual resulta particularmente útil para estados de transición y moléculas que posean pares no enlazantes.

En la Figura 4.12 se exhiben las estructuras de transición de mínima energía correspondientes a la adición conjugada del dioxaborolano quiral **4.5** a chalcona (**4.2**), destacando las distancias más importantes en Å con sus respectivos índices de enlace de Wiberg. Se indican además las energías libres de activación correspondientes en fase gaseosa en Kcal/mol y, entre paréntesis, las energías libres relativas.

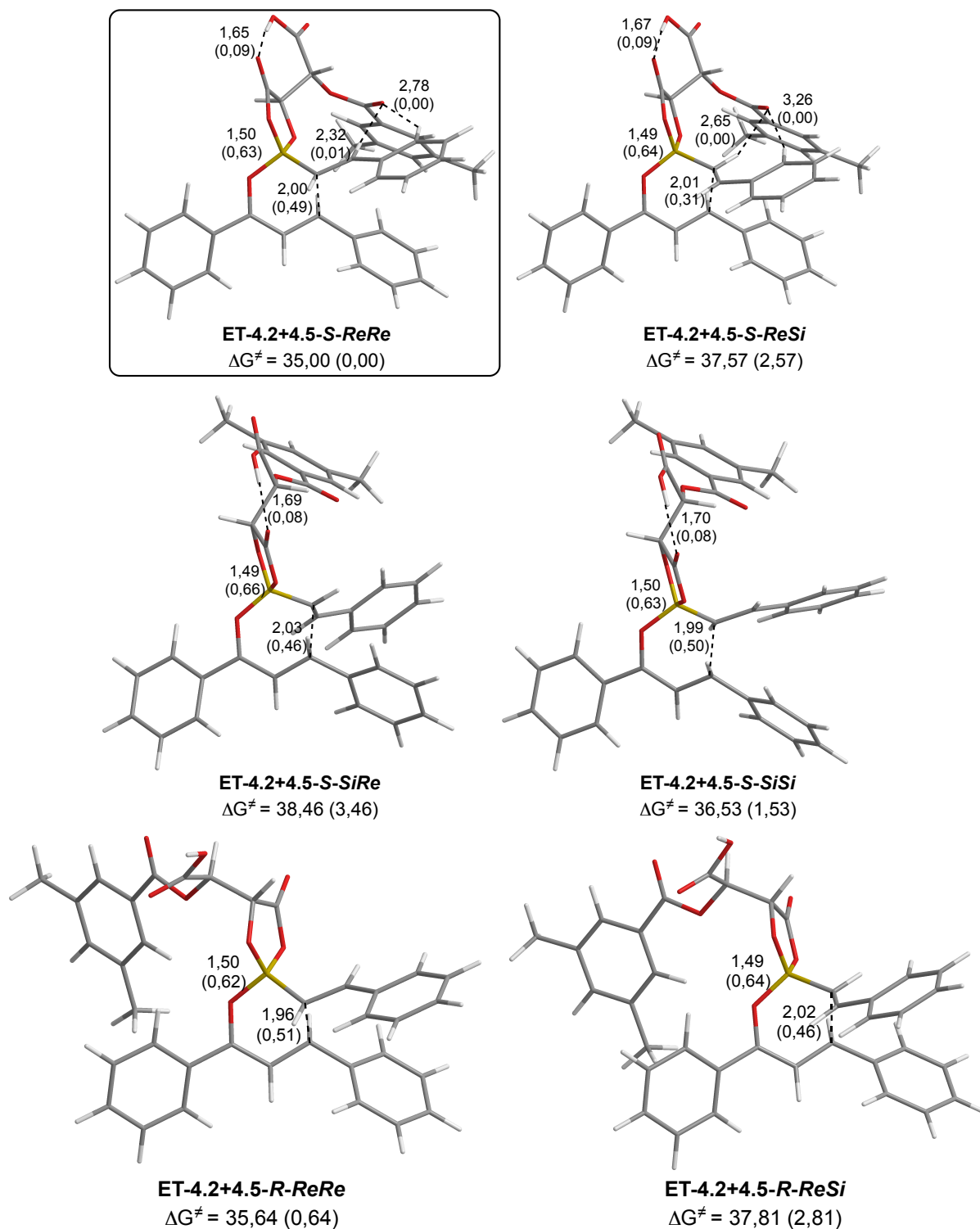


Figura 4.12

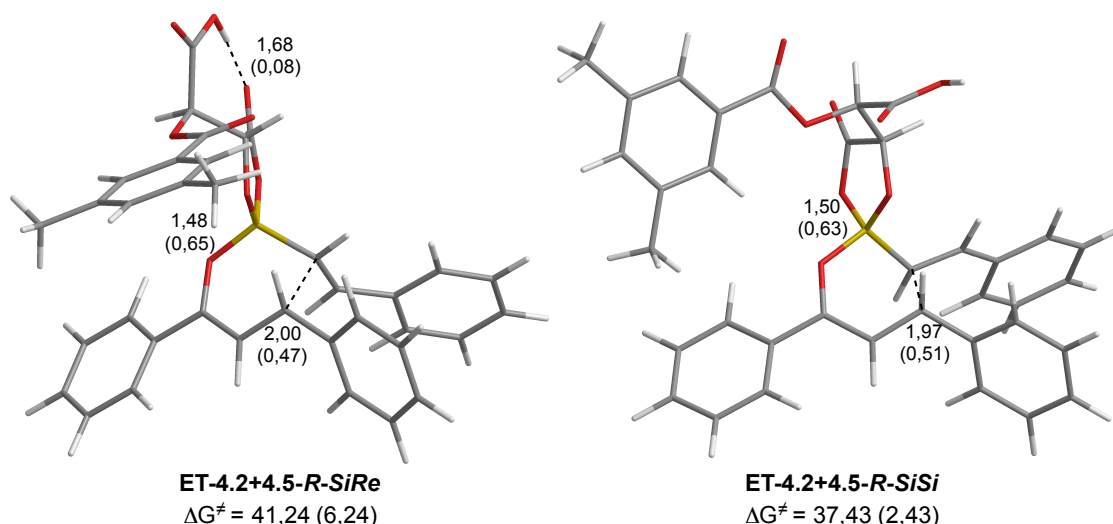


Figura 4.12 (cont.)

Cabe destacar que la reoptimización de los conformeros más estables a este nuevo nivel de teoría, no generó gran variación en las geometrías de las estructuras de transición con respecto a las obtenidas con el nivel de teoría B3LYP/6-31G*. Sin embargo, sí se observaron grandes cambios en las energías libres de activación. Además, las energías libres relativas también se modificaron, generando un exceso enantiomérico de 82%, el cual coincide muy bien con el observado experimentalmente (80%). La Tabla 4.5 muestra las energías libres de activación.

Tabla 4.5	
ET	$\Delta G^\ddagger$ ($\Delta G^\ddagger_{rel}$) B3LYP/6-311+G** (Kcal/mol)
S_Re_Re	35,00 (0,00)
S_Re_Si	37,57 (2,57)
S_Si_Si	36,53 (1,53)
S_Si_Re	38,46 (3,46)
R_Re_Re	35,64 (0,64)
R_Re_Si	37,81 (2,81)
R_Si_Si	37,43 (2,43)
R_Si_Re	41,24 (6,24)

ET: configuración absoluta del átomo de boro_cara de aproximación de la enona_cara de aproximación del borolano.

Tal como se observó con los otros métodos, todas las estructuras de transición poseen geometrías cíclicas de seis miembros tipo sofá con distancias C-C en el rango 1,96-2,03 Å y las distancias B-O varían entre 1,48 a 1,50 Å. Una vez más, las estructuras de transición con configuración absoluta S para el átomo de boro resultan de menor energía, tal como se observó en los cálculos previos.

Para todas las geometrías de mínima energía de las estructuras de transición con configuración S para el átomo de boro, se observa un puente de hidrógeno entre el ácido libre y el carbonilo del dioxaborolano (distancia O-H entre 1,65 y 1,70 Å) y ninguna de ellas presenta interacciones de tipo π - π *stacking*. Las energías libres de activación encontradas

para estas estructuras de transición son aproximadamente 10 Kcal/mol más bajas que las correspondientes al ácido borónico **4.3** y los ésteres **4.6** y **4.7**, lo cual se encuentra de acuerdo con la actividad catalítica observada experimentalmente.

Las interacciones intramoleculares de puente de hidrógeno entre el hidrógeno del ácido libre y el carbonilo del dioxaborolano son muy fuertes, estabilizando las estructuras de transición en 23,4 Kcal/mol (valor correspondiente a las perturbaciones de segundo orden halladas a través de cálculos de NBO) y fijando la conformación del sistema. Este valor se correlaciona con valores calculados previamente en estudios teóricos para enlaces de hidrógeno del tipo *Low Barrier* (LBHB). Este particular tipo de enlace de hidrógeno se ha observado en estudios de mecanismos de catálisis enzimática, donde los grupos funcionales involucrados en el curso de la reacción experimentan importantes cambios en la densidad de carga. Adicionalmente, la distancia O---O encontrada (2,64 Å), coincide con los valores descriptos para este tipo de enlace de hidrógeno (menor a 2,7 Å).

Resulta interesante notar que este tipo de puente de hidrógeno no se observó en el intermediario dioxaborolano **4.5**, por lo que se supone que tal interacción se origina para estabilizar la carga formada durante el curso de la reacción, de manera análoga a lo que ocurre en los mecanismos de catálisis enzimática.¹⁰² Las interacciones de puente de hidrógeno se hacen más importantes a medida que la carga se redistribuye al pasar de los reactivos a las estructuras de transición.

En la Figura 4.13 se muestra la geometría optimizada del complejo **4.2+4.5-S-ReRe** junto a la estructura de transición correspondiente (**ET-4.2+4.5-S-ReRe**), aproximación de mínima energía. Se destacan las distancias más importantes con sus respectivos índices de enlace de Wiberg y, en rojo, la energía del puente de hidrógeno entre el grupo carboxilo libre que deriva del catalizador y el carbonilo del aciloxiborano (en Kcal/mol). Comparando estas estructuras se observa que tanto la distancia B-O como la fuerza del puente de hidrógeno del complejo resultan similares a las del estado de transición. Por lo tanto, se postula que esta interacción es la responsable de la actividad catalítica. De esta manera, este sistema se podría clasificar como un caso particular de catálisis de ácido de Lewis asistido intramolecularmente por ácido de Brønsted (BLA).^{31a}

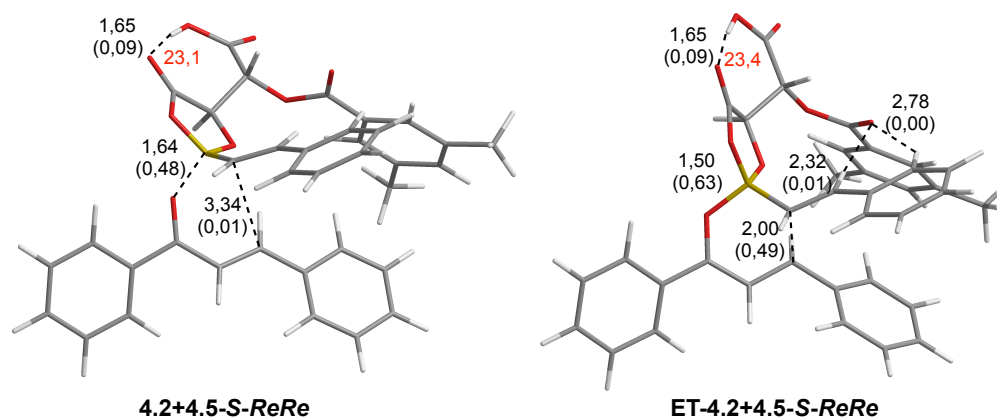


Figura 4.13

En la Figura 4.14 se presenta el diagrama de coordenada de reacción de la adición conjugada catalizada con el derivado del ácido tartárico **4.1** en comparación con el correspondiente al de la reacción sin catalizar.

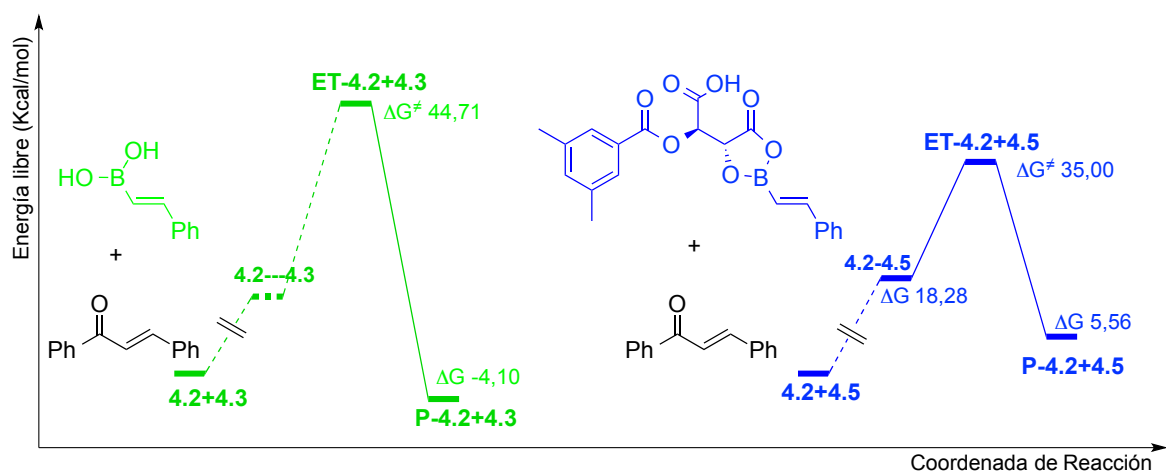


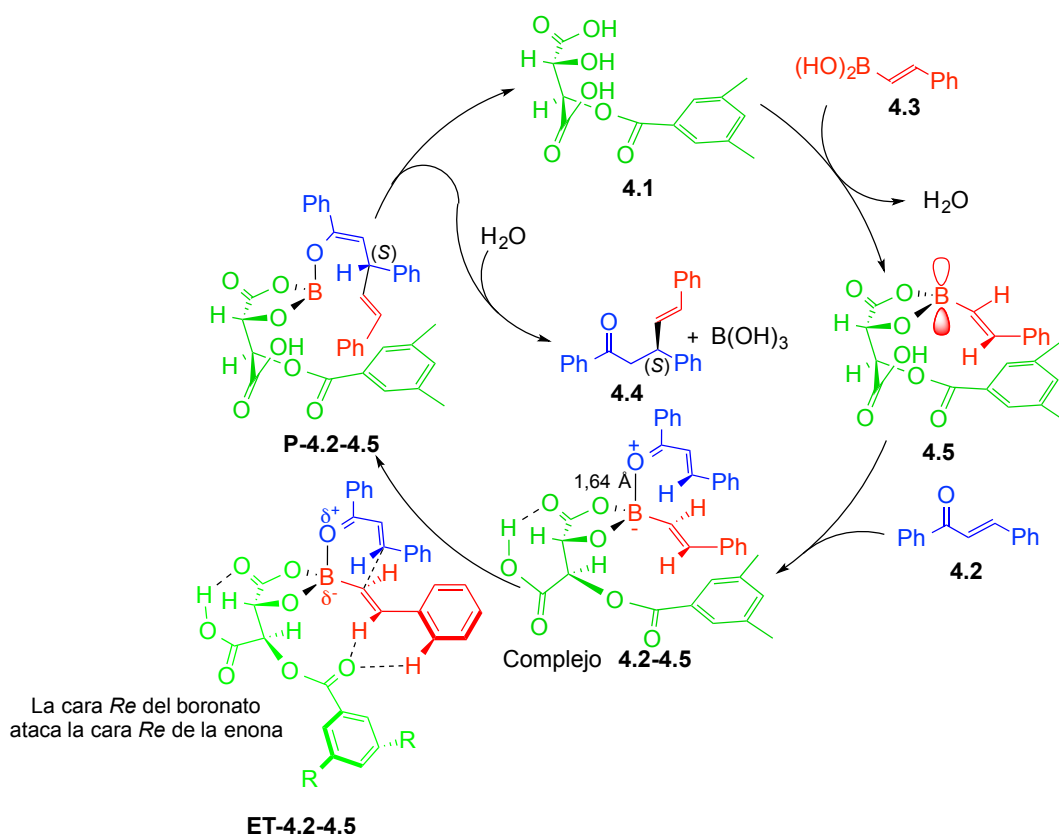
Figura 4.14

Como se comentó anteriormente, los cálculos B3LYP/6-311+G** reprodujeron correctamente el valor del exceso enantiomérico (experimental 80%, calculado 82%) y predijeron la configuración absoluta *S* del centro estereogénico formado en el producto de la reacción bajo estudio. El ataque más favorable para obtener dicha configuración, corresponde a la aproximación de la cara *Re* del dioxaborolano **4.5** a la cara *Re* de la enona **4.2** (**ET-4.2+4.5-S-ReRe**) y tiene una energía libre 1,5 Kcal/mol menor que la estructura de transición más próxima en energía para el ataque por la cara *Si* de chalcona (**4.2**) (**ET-4.2+4.5-S-SiSi**).

Tal como fuese mencionado previamente y de manera análoga al trabajo de Yamamoto y colaboradores para las reacciones enantioselectivas de aciloxiboranos quirales, inicialmente se supuso que la diferenciación facial quedaría determinada por interacciones de tipo π - π *stacking* entre el anillo aromático del grupo acilo y el grupo estirilo de la fracción correspondiente al ácido (*E*)-estirilborónico (**4.3**). Sin embargo, no se pudo

encontrar conformaciones para las estructuras de transición que presentaran tal tipo de interacciones, lo que probablemente se deba a restricciones geométricas del sistema altamente compacto bajo estudio. En su lugar, se propone que la enantioselectividad observada surge de interacciones de puente de hidrógeno no-clásicas $C(sp^2)-H\cdots O$ entre el oxígeno del grupo carbonilo del sustituyente acilo y dos hidrógenos del grupo estirilo. En la literatura se pueden encontrar varias publicaciones en las cuales se proponen puentes de hidrógeno no-clásicos como inductores de enantioselectividad.¹⁰³ En general, las interacciones $C(sp^2)-H\cdots O$ tienen una distancia aproximada de 2,38 Å y una energía libre de 0,9 Kcal/mol. Los cálculos NBO indicaron que estas interacciones estabilizan la estructura de transición **ET-4.2+4.5-S-ReRe** por 1,0 Kcal/mol, valor similar a la diferencia energética existente con la estructura de transición más estable correspondiente al ataque por la cara *Si* de la enona (**ET-4.2+4.5-S-SiSi**). La geometría de esta última estructura impide la formación de estas interacciones estabilizantes del tipo puente de hidrógeno, ya que la fracción acilo y el grupo alquenilo se encuentran alejados en el espacio. En la otra estructura de transición correspondiente al ataque por la cara *Re* de la enona (**ET-4.2+4.5-S-ReSi**), si bien existen interacciones de puente de hidrógeno no-clásicas $CH\cdots O$, son más débiles (aproximadamente 0,3 Kcal/mol, 2,65 Å). Además, esta estructura se encuentra más congestionada estéricamente que **ET-4.2+4.5-S-ReRe** y se observa una interacción de Van der Waals entre dos protones pertenecientes a la porción del grupo alquenilo (distancia H-H 2,09 Å).

En el Esquema 4.12 se presenta el ciclo catalítico propuesto en base a los resultados de esta investigación teórica. A diferencia del ciclo catalítico planteado inicialmente, y de manera análoga al obtenido previamente para la adición conjugada enantioselectiva de alquenilboronatos a enonas catalizada por derivados de binaftol, existe un paso de acomplejamiento clave entre la enona **4.2** y el intermediario borolano reactivo **4.5**, formado por combinación del catalizador con el ácido alquenilborónico. La formación de dicho complejo baja la energía del siguiente paso de adición conjugada y además “divide” la barrera energética en dos etapas, facilitando el curso de la reacción.



4.5 Conclusiones

Los resultados del estudio teórico presentado en este Capítulo proporcionaron información para postular el mecanismo de la alquénilboración asimétrica de enonas catalizada por ácidos *O*-monoaciltartáricos quirales. Se propone que el ácido (*E*)-estirilborónico se combina con el catalizador para generar un dioxaborolano más electrofílico que el material de partida debido a la presencia del grupo carbonilo. El dioxaborolano forma un complejo con la enona que baja la energía del siguiente paso de adición conjugada. La formación de un fuerte enlace de hidrógeno intramolecular entre el hidrógeno del ácido libre del catalizador y el oxígeno del carbonilo del aciloxiborano cíclico sería responsable de la actividad catalítica observada experimentalmente. Además, debido a estas interacciones el sistema se vuelve rígido, lo cual contribuye a controlar la discriminación facial. Un segundo tipo de interacciones de enlace de hidrógeno de tipo no-clásico $C(sp^2)-H \cdots O$ entre el oxígeno del carbonilo del acilo y dos hidrógenos del grupo alquénilo daría lugar a los altos niveles de enantioselectividad observados.

Capítulo 5

Resumen y conclusiones

5 Resumen y conclusiones

En este trabajo de Tesis se realizó un estudio teórico y experimental de la reacción de Diels-Alder de los alquenilboronatos de pinacol mostrados en la Figura 5.1 con ciclopentadieno.

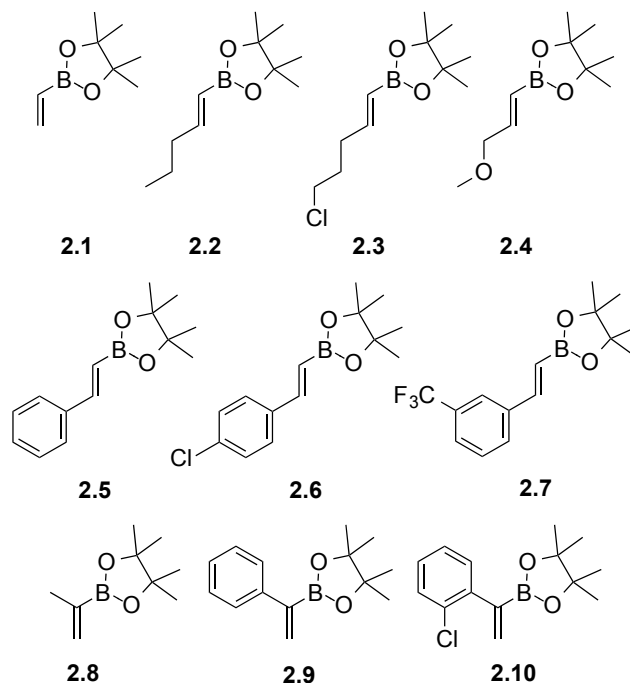
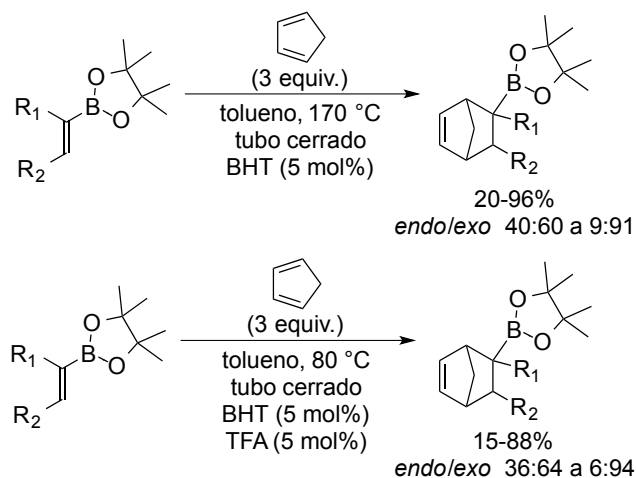


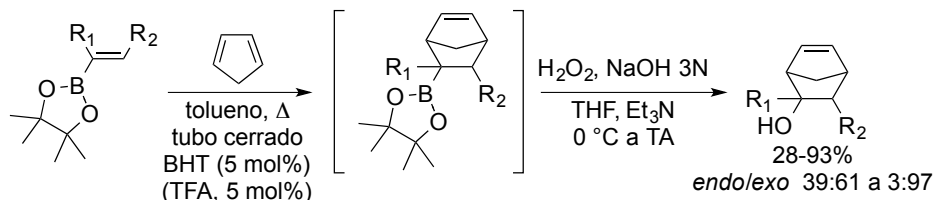
Figura 5.1

El estudio experimental se llevó a cabo bajo dos tipos de condiciones: calentamiento convencional a 170 °C y catálisis con 5 mol% de TFA, ambas en tubo cerrado y con el agregado de 5 mol% de BHT (Esquema 5.1). Los rendimientos obtenidos variaron considerablemente dependiendo tanto del grupo unido al doble enlace como de las condiciones utilizadas. En la mayoría de los casos se obtuvieron *exo*-selectividades de moderadas a excelentes.



Esquema 5.1

A su vez, se investigó la funcionalización del enlace C-B estudiando la secuencia que consistió en la reacción de Diels-Alder seguida de la oxidación *in situ* de los aductos con agua oxigenada en medio básico para obtener los alcoholes correspondientes (Esquema 5.2). Las selectividades *endo/exo* obtenidas después de la oxidación fueron idénticas a las conseguidas luego de la reacción de Diels-Alder.



Esquema 5.2

La secuencia sintética cicloadición/oxidación permitió generar los derivados hidroxilados de manera sencilla y eficiente, demostrando la utilidad y versatilidad sintética de los cicloaductos obtenidos.

El estudio del mecanismo de la reacción por métodos computacionales empleando el método MPWB1K/6-311G*, reveló interesantes efectos de los sustituyentes sobre el doble enlace para las cicloadiciones [4+2] de alquénilboronatos con ciclopentadieno en condiciones térmicas. Se encontró que los alquénilboronatos con grupos arilos en posición β , generan bajos rendimientos debido a que son altamente reversibles. Por otro lado, la elevada reactividad del éster de pinacol del ácido 1-fenilvinilborónico (**2.9**) se pudo explicar en base a un puente de hidrógeno no clásico estabilizante entre un protón aromático y un oxígeno del dioxaborolano (Figura 5.2).

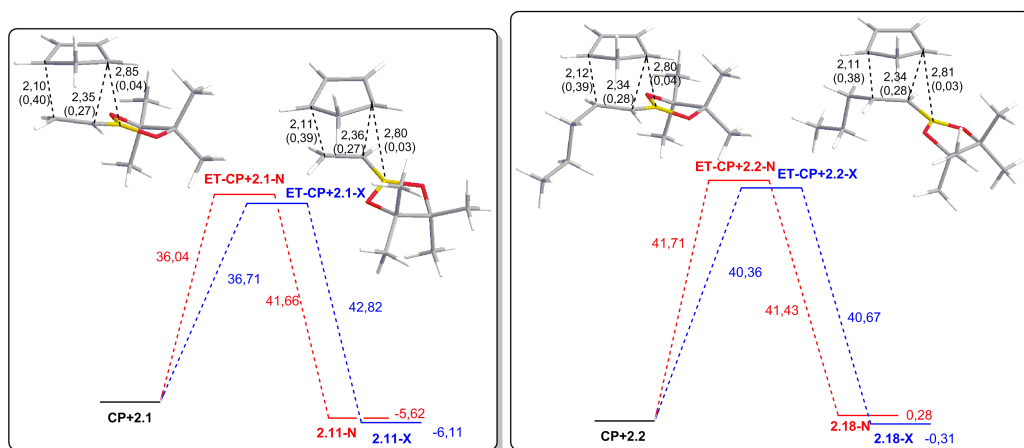


Figura 5.2

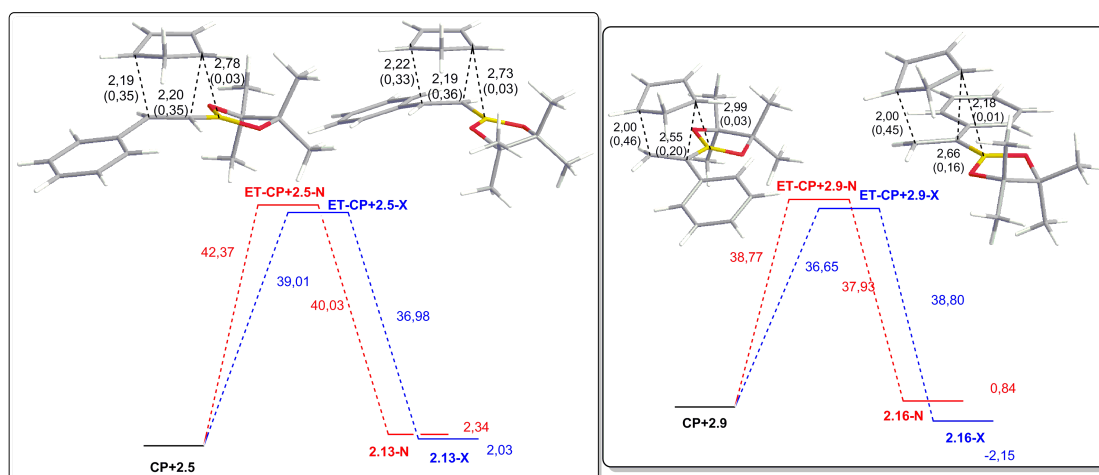
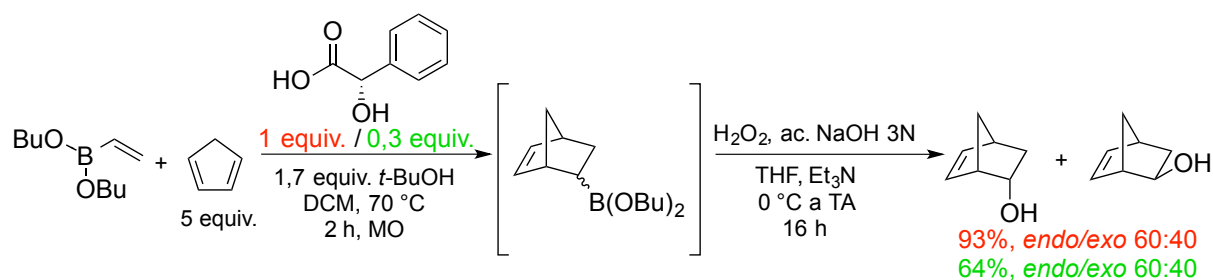


Figura 5.2 (cont.)

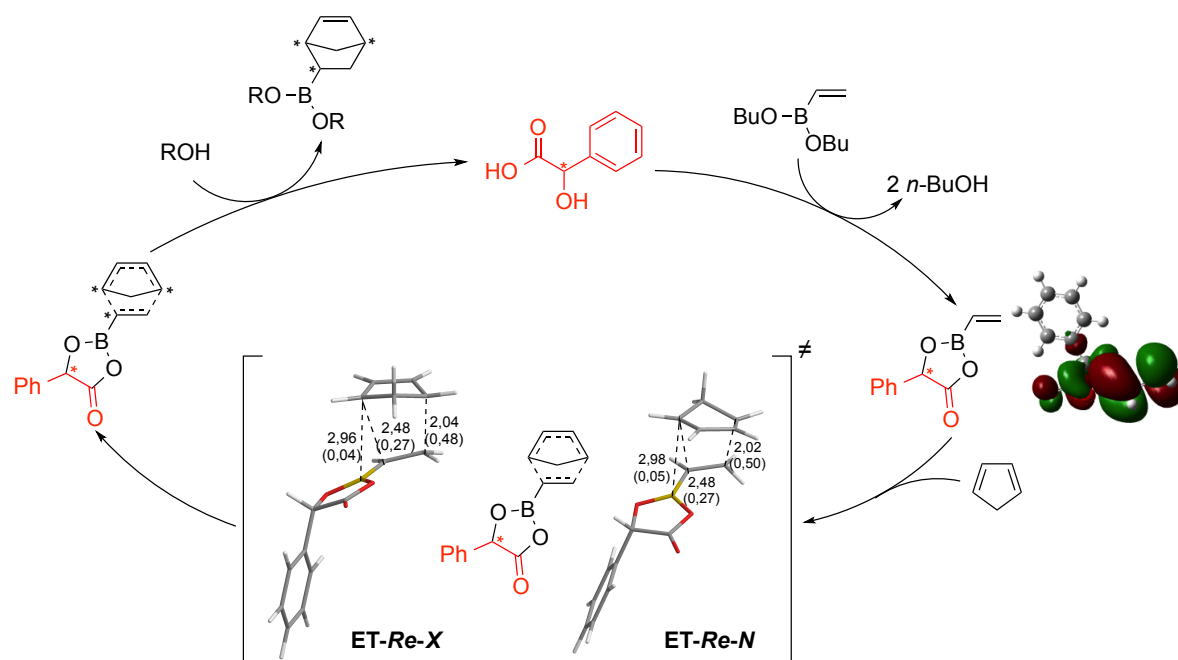
Además, en este trabajo de Tesis se realizó un estudio para analizar la posibilidad de realizar la reacción de Diels-Alder de alquénilboronatos en condiciones suaves y de ser posible de manera enantioselectiva empleando dioles y α -hidroxiácidos como organocatalizadores. Afortunadamente, los α -hidroxiácidos demostraron ser capaces de acelerar la reacción de Diels-Alder entre el vinilboronato de dibutilo y ciclopentadieno. Utilizando ácido mandélico, se realizó una optimización de las condiciones de reacción, tales como solvente, temperatura, tiempo, aditivos, etc. Una vez halladas las mejores condiciones de reacción, se evaluaron distintos α -hidroxiácidos a fin de encontrar el más efectivo, tanto en condiciones catalíticas como estequiométricas. Todos los α -hidroxiácidos arrojaron rendimientos ampliamente superiores a la reacción blanco bajo las condiciones de reacción ensayadas. El uso de un equivalente de ácido (S)-mandélico permitió alcanzar un rendimiento excelente (93%) de 5-norbornen-2-ol, en dos horas a 70 °C con el agregado de 1,7 equivalentes de *tert*-butanol bajo irradiación de microondas (Esquema 5.3). Asimismo, se lograron rendimientos de aproximadamente 60% con 30 mol% de α -hidroxiácido en dos horas, lo que demuestra que la reacción puede ser catalizada con α -hidroxiácidos. Cabe mencionar que en todos los casos se observó una leve *endo*-selectividad, contraria al resultado de la reacción blanco. Desafortunadamente, los excesos enantioméricos fueron bajos (menores al 20 %).



Esquema 5.3

Los resultados obtenidos utilizando el vinilboronato de dibutilo como dienófilo fueron alentadores, ya que se pudo cumplir el objetivo de llevar a cabo la reacción de Diels-Alder en condiciones suaves con excelentes rendimientos. Para obtener una conversión comparable sin el uso de α -hidroxiácidos la reacción debe realizarse a 150 °C durante una hora con irradiación de microondas. Si bien los rendimientos obtenidos con cantidades catalíticas de α -hidroxiácidos fueron inferiores (ca. 60%), se pudo demostrar que este tipo de compuestos cataliza la reacción en estudio. Lamentablemente, las pruebas realizadas hasta la fecha con otros alquenilboronatos o dienos fueron infructuosos, por lo que resulta necesario continuar con el estudio de dichas reacciones.

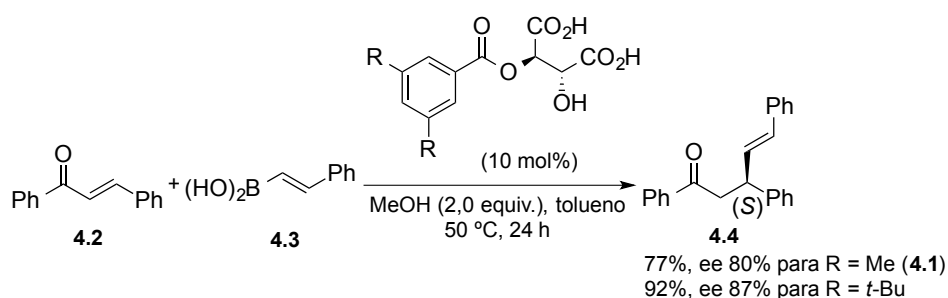
Posteriormente, se efectuó un estudio teórico del mecanismo de la reacción entre el vinilboronato de dibutilo con ciclopentadieno en presencia de ácido mandélico al nivel de teoría B3LYP/6-311++G**, con el fin de analizar la termodinámica de los posibles intercambios de ligandos, así como las propiedades de los posibles intermediarios y estructuras de transición. El dioxaborolano generado por intercambio de los dos grupos butoxi con los grupos hidroxilo y carboxi del ácido mandélico da lugar a la formación de las estructuras de transición de menor energía por lo cual este camino de reacción es el más favorable. Además, dicho intermediario es el único de todos los dienófilos estudiados que es un electrófilo fuerte de acuerdo al cálculo de la electrofilicidad, mostrando así ser el dienófilo más activado para cursar la reacción de Diels-Alder. La selectividad *endo/exo* calculada para este dienófilo reprodujo de manera aceptable la observada experimentalmente (experimental 60:40, calculada 47:53). En base a estos resultados computacionales, se postuló el ciclo catalítico para la reacción de Diels-Alder catalizada por ácido mandélico mostrado en el Esquema 5.4.



Esquema 5.4

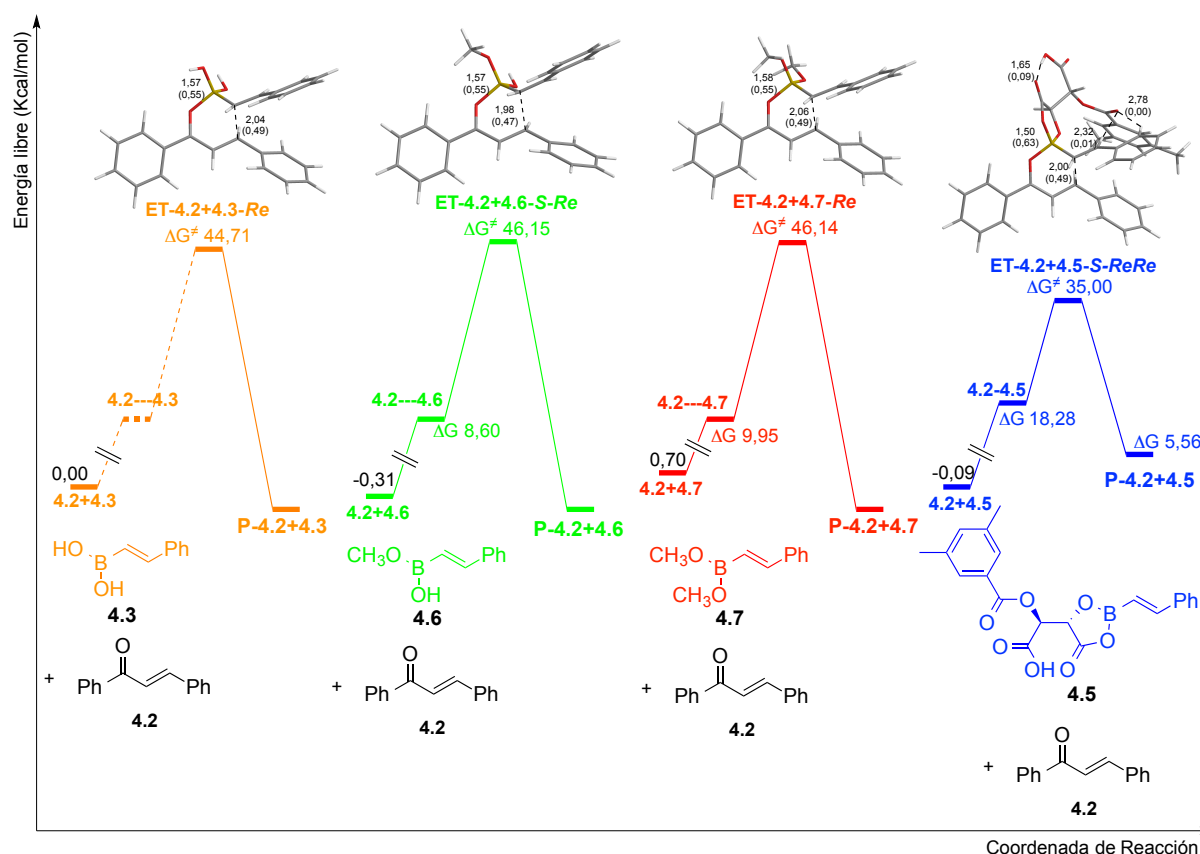
Adicionalmente, se desarrolló una metodología simple y directa para cuantificar rápidamente los rendimientos y las selectividades *endo/exo* de las reacciones de Diels-Alder que generan mezclas *endo/exo* de 5-norbornen-2-ol como producto empleando un cromatógrafo gaseoso acoplado a un espectrómetro de masa (CG-EM).

Finalmente, se realizó un estudio teórico de la adición conjugada enantioselectiva de ácidos alquénilborónicos a enonas catalizada por derivados acilados del ácido tartárico desarrollada por Sugiura y colaboradores. En particular se investigó la adición conjugada de ácido (*E*)-estirilborónico a chalcona catalizada por el ácido *O*-3,5-dimetilbenzoiltartárico en presencia de metanol empleando el método B3LYP/6-311+G** (Esquema 5.5).



Esquema 5.5

Para ello se estudiaron los distintos caminos de reacción posibles. En el Esquema 5.6 se presentan las coordenadas de reacción para los compuestos alquénilboro estudiados. Para el dioxaborolano **4.5** se encontró un complejo de coordinación con chalcona (distancia B-O 1,64 Å), mientras que para el hemiéster **4.6** y el éster **4.7** se encontraron complejos moleculares (distancia B-O 3,48 Å y 3,37 Å, respectivamente). Para el ácido **4.3** no fue posible hallar ningún complejo intermediario. La existencia del complejo de coordinación **4.2-4.5** facilita el curso de la reacción, bajando la diferencia de energía HOMO-LUMO y dividiendo en dos etapas de menor demanda la barrera energética. Además, se encontró que la reacción que cursa vía el boronato **4.5** posee una energía libre de activación casi 10 Kcal/mol menor que la reacción del ácido (*E*)-estirilborónico de partida.



Esquema 5.6

Los cálculos reprodujeron correctamente el exceso enantiomérico obtenido (experimental 80%, calculado 82%) y predijeron la configuración absoluta *S* del centro estereogénico formado en el producto de la reacción bajo estudio. Se propuso que la formación de un fuerte enlace de hidrógeno intramolecular entre el hidrógeno del ácido libre del catalizador y el oxígeno del carbonilo del aciloxiborano cíclico es responsable de la actividad catalítica observada experimentalmente. Además, debido a estas interacciones el sistema se vuelve rígido, lo cual contribuye a controlar la discriminación facial. Un segundo tipo de interacciones de enlace de hidrógeno, del tipo no-clásico $C(sp^2)-H \cdots O$ entre el oxígeno del carbonilo del acilo y dos hidrógenos del grupo alqueno darían lugar a los altos niveles de enantioselectividad observados. En el Esquema 5.7 se presenta el ciclo catalítico planteado para la reacción estudiada.

Capítulo 6

Parte experimental y métodos computacionales

6 Parte experimental y métodos computacionales

6.1 Parte Experimental

6.1.1 Materiales y métodos

6.1.1.1 Condiciones generales

Las reacciones en atmósfera inerte se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno seco. Salvo que se indique lo contrario las reacciones se controlaron por cromatografía en capa delgada (CCD). Los solventes se evaporaron a presión reducida en evaporador rotatorio y los compuestos se secaron en bombas de vacío. Los solventes y reactivos se transfirieron con jeringa o cánula con presión de nitrógeno seco o de argón de alta pureza.

Las reacciones llevadas a cabo con irradiación de microondas se realizaron en un equipo CEM Discover® System utilizando un tubo de reacción de 10 mL resistente a condiciones de alta presión, con agitación magnética y control de temperatura infrarrojo.

6.1.1.2 Datos físicos

Los espectros de IR fueron registrados por transformada de Fourier en un espectrofotómetro marca Shimadzu modelo IR Prestige-21. Los aceites se determinaron puros formando una película soportada entre dos pastillas de cloruro de sodio (NaCl), mientras que las muestras sólidas se midieron como dispersiones en pastillas de bromuro de potasio (KBr), obtenidas por compresión de una mezcla finamente pulverizada cuya composición aproximada fue de 1 mg de muestra y 100 mg de bromuro de potasio (KBr). Los valores de frecuencia se informaron en unidades de cm^{-1} para las bandas más significativas de los espectros.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de punto de fusión Electrothermal IA9100 y se informan sin corregir.

Los espectros de RMN fueron registrados en un espectrómetro Bruker modelo Avance-300 DPX (300 MHz para RMN ^1H ; 75 MHz para RMN ^{13}C y 96 MHz para RMN ^{11}B). En los espectros de RMN ^1H se utilizó la señal del tetrametilsilano como patrón de referencia interno ($\delta_{\text{H}}(\text{TMS}) = 0,00 \text{ ppm}$). En los espectros de RMN ^{13}C se utilizó la señal del solvente cloroformo como patrón de referencia interno ($\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3) = 76,9 \text{ ppm}$). En los espectros de RMN ^{11}B se utilizó la señal de trifluoruro de boro dietileterato como patrón de referencia externo ($\delta_{\text{B}}(\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3) = 0,00 \text{ ppm}$). Las mediciones se realizaron con la muestra disuelta en CDCl_3 . Los espectros de RMN ^1H se informaron indicando los desplazamientos químicos de las señales (δ) y, a continuación entre paréntesis y en este orden, se detalló la multiplicidad de la señal, las constantes de acoplamiento (J), la integración de la señal y su asignación.

Los espectros de RMN ^{13}C se informaron indicando los desplazamientos químicos de las señales (δ) y, a continuación entre paréntesis, su asignación. Los espectros de RMN ^{11}B se informaron indicando los desplazamientos químicos de las señales (δ). Los desplazamientos químicos se informaron en unidades de partes por millón (ppm), relativas al patrón de referencia correspondiente y las constantes de acoplamiento (J) en hercios. Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidades de las señales fueron s: singlete, d: doblete, t: triplete, c: cuarteto, sa: singlete ancho, da: doblete ancho, dd: doblete ancho, ddd: triplete ancho, m: multiplete. Los espectros de RMN ^{13}C reportados incluyen: espectro totalmente desacoplado BB (del inglés, *Broad Band*) y espectros con intensificación sin distorsión por transferencia de polarizabilidad DEPT (del inglés, *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*) que permiten diferenciar carbonos cuaternarios, metínicos, metilénicos y metílicos. La asignación de las señales de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos se llevó a cabo con el análisis de los espectros de correlación entre los espectros de RMN de ^1H ó HH COSY (del inglés, *Correlation Spectroscopy*), entre los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C de átomos unidos entre sí ($^1J_{\text{CH}}$) ó ^{13}C HSQC (del inglés, *Heteronuclear Single Quantum Coherence*) y entre los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C de átomos que se encuentran a dos o más enlaces ($^2J_{\text{CH}}$ o $^3J_{\text{CH}}$) ó HMBC (del inglés, *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*).

Los espectros de masa de alta resolución (EMAR) se obtuvieron con un espectrómetro Bruker MicroTOF-Q II (Bruker Daltonics, Billerica, MA). La detección de los iones se realizó por ionización por electrospray (ESI), modo ion positivo ó ionización química a presión atmosférica (APCI). Los espectros de masa de baja resolución (EM-IE) se obtuvieron utilizando un espectrómetro Shimadzu GCMS-QP2010 plus.

6.1.1.3 Cromatografías

Las CCD se realizaron sobre placas comerciales de aluminio cubiertas con sílica gel Merck (60 F254) y se desarrollaron con sistemas solventes adecuados a cada muestra. Las manchas se detectaron con lámpara de luz UV (254 nm) y por rociado con solución de *p*-anisaldehído (2,5 mL de *p*-anisaldehído + 2,5 mL de H_2SO_4 + 0,25 mL de ácido acético + 95 mL de etanol) con posterior calentamiento.

Los cromatogramas de CG-EM se obtuvieron utilizando un espectrómetro Shimadzu GCMS-QP2010 plus, con una columna SPB-1 (Fase ligada 100 % dimetilsiloxano, longitud 30 m, diámetro interno 0,25 mm, espesor de film 0,25 μm). El equipo ioniza la muestra mediante impacto electrónico. La temperatura de inyección fue de 220 °C. El programa de temperaturas utilizado para la adquisición de los cromatogramas se muestra en la Figura 6.1.

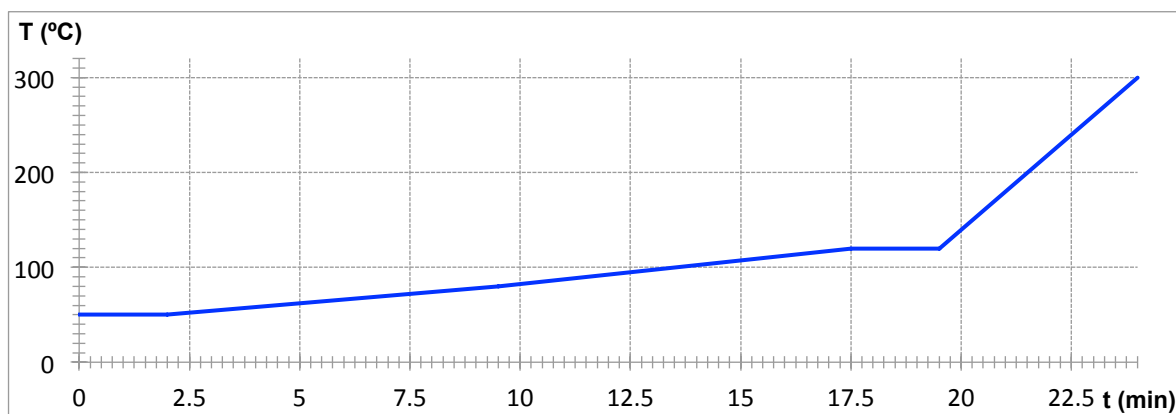


Figura 6.1

Las separaciones cromatográficas en columna se realizaron sobre sílica gel Merck 60H eluyendo con cantidades crecientes de acetato de etilo en hexano o de dietil éter en pentano (salvo que se indique lo contrario) con ayuda de presión de nitrógeno o de aire comprimido.

6.1.1.4 Reactivos, gases y solventes

Los reactivos utilizados fueron productos comerciales analíticamente puros, el manejo y disposición de los mismos se realizó de acuerdo a normas recomendadas tanto por el fabricante como por el proveedor, o lo aconsejado por las buenas prácticas de laboratorio.

El ciclopentadieno monómero utilizado como dieno en reacciones de Diels-Alder se obtuvo por retrodimerización (craqueo) de diciticlopentadieno.

Los gases empleados (nitrógeno, argón) se secaron por pasaje a través de ácido sulfúrico. Los solventes utilizados como eluyentes en CCD o cromatografía en columna fueron purificados por destilación. Los solventes de reacción fueron de calidad "Pro análisis" y en los casos necesarios se sometieron a una mayor purificación tal como se describen a continuación:

- Cloroformo deuterado anhidro: destilado sobre P_2O_5 bajo atmósfera de N_2 .
- Diclorometano anhidro: destilado sobre CaH_2 bajo atmósfera de N_2 .
- Tolueno anhidro: refluído sobre cintas de sodio bajo atmósfera de N_2 en presencia de benzofenona como indicador y destilado.
- Acetonitrilo anhidro: destilado sobre CaH_2 bajo atmósfera de N_2 .
- *Tert*-butanol: secado con Na_2SO_4 y destilado.
- Tetrahidrofurano anhidro: refluído sobre cintas de sodio bajo atmósfera de N_2 en presencia de benzofenona como indicador y destilado.

Los solventes se conservaron bajo atmósfera de nitrógeno seco en ampollas, las que

se manipularon mediante las técnicas de Schlenk.

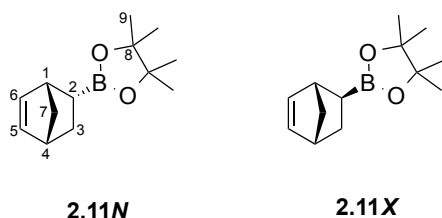
6.1.2 Resultados

Reacciones de Diels-Alder de alquenilboronatos: síntesis de boronatos 2.11-2.16

Procedimiento general A: A un tubo de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió tolueno seco (1,5 mL), alquenilboronato (típicamente 0,25 mmol), 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (BHT, 5 mol%) y ciclopentadieno (0,75 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 170 °C durante el tiempo reportado (1-24 h). El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt) para proporcionar el boronato correspondiente.

Procedimiento general B: A un tubo de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió tolueno seco (1,5 ml), alquenilboronato (típicamente 0,28 mmol), 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (BHT, 5 mol%), ciclopentadieno (0,84 mmol) y ácido trifluoroacético (TFA, 5 mol%) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante el tiempo reportado (5-72 h). El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt) para proporcionar el boronato correspondiente.

2-Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (2.11).¹⁵



El boronato **2.11** fue obtenido como una mezcla de diastereoisómeros mediante los procedimientos generales A y B usando vinilboronato **2.1** (0,28 mmol) y ciclopentadieno (0,84 mmol). Una pequeña fracción de cada diastereoisómero pudo ser separada y caracterizada.

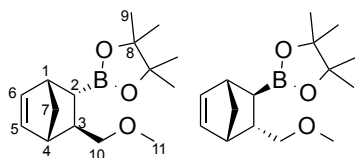
a) Procedimiento A: Tiempo de reacción: 1 h. Rendimiento: 96% (59,1 mg), *endo/exo* 36:65.

b) Procedimiento B: Tiempo de reacción: 5 h. Rendimiento: 88% (54,2 mg), *endo/exo* 36:64.

Boronato 2.11-N: IR (film) ν_{max} : 3058, 2976, 2934, 2874, 1412, 1371, 1310, 1273, 1146, 979, 856, 719, 690, 502 cm⁻¹. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 6,00 (sa, 2H, H-5 y H-6), 3,02 (sa, 1H, H-1), 2,86 (sa, 1H, H-4), 1,83 (ddd, $J_{3n,3x}$ = 10,8, $J_{2,3x}$ = 10,0 y $J_{3x,4}$ = 3,6 Hz,

1H, H-3x), 1,40-1,32 (m, 2H, H-2 y H-7), 1,19 (s, 12H, H-9), 1,15-1,08 (m, 2H, H-3n y H-7). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 135,8 (CH, C-5), 134,4 (CH, C-6), 82,7 (2C, C-8), 50,3 (CH_2 , C-7), 44,2 (CH, C-1), 42,3 (CH, C-4), 27,7 (CH_2 , C-3), 24,6 (4CH_3 , C-9), no se detectó la señal de C-2. RMN de ^{11}B (96 MHz, CDCl_3) δ : 33,4. **Boronato 2.11-X**: IR (film) ν_{max} : 3056, 2975, 2931, 2871, 1370, 1313, 1232, 1146, 976, 858, 719 cm^{-1} . RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,09 (dd, $J_{5,6} = 5,4$ y $J_{1,6} = 2,9$ Hz, 1H, H-6), 5,95 (dd, $J_{5,6} = 5,4$ y $J_{4,5} = 3,0$ Hz, 1H, H-5), 2,88 (sa, 2H, H-1 y H-4), 1,71 (ddd, $J_{3n,3x} = 11,1$, $J_{2,3x} = 4,2$ y $J_{3x,4} = 4,2$ Hz, 1H, H-3x), 1,25-1,06 (m, 15H, H-3n, H-7 y H-9), 0,68 (ddd, $J_{2,3n} = 9,7$, $J_{2,3x} = 4,9$ y $J_{1,2} = 1,3$ Hz, 1H, H-2). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 137,0 (CH, C-6), 134,2 (CH, C-5), 82,8 (2C, C-8), 47,4 (CH_2 , C-7), 44,0 (CH, C-1), 42,2 (CH, C-4), 27,6 (CH_2 , C-3), 24,6 (2CH_3 , C-9), no se detectó la señal de C-2. RMN de ^{11}B (96 MHz, CDCl_3) δ : 34,1. EMAR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{BNO}_2$ ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$: 238,1973; encontrado: 238,1980.

2-(3-metoximetilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (2.12).



El boronato **2.12** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros mediante los procedimientos generales A y B, usando el alquenilboronato **2.4** (0,22 mmol) y ciclopentadieno (0,66 mmol). Una pequeña fracción del diastereoisómero *exo* pudo ser separada y caracterizada.

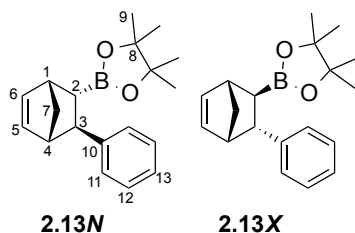
a) Procedimiento A: Tiempo de reacción: 24 h. Rendimiento: 88% (51,1 mg), *endo/exo* 15:85.

b) Procedimiento B: Tiempo de reacción: 72 h. Rendimiento: 26% (15,1 mg), *endo/exo* 10:90.

Boronato 2.12-X (componente mayoritario, aceite amarillento). IR (film) ν_{max} 3055, 2976, 2926, 2868, 1406, 1369, 1313, 1145, 1109, 852, 723 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,18 (dd, $J_{5,6} = 5,6$, $J_{1,6} = 3,0$ Hz, 1H, H-6), 5,90 (dd, $J_{5,6} = 5,6$, $J_{4,5} = 3,0$ Hz, 1H, H-5), 3,29 (s, 3H, H-11), 3,14 (dd, $J_{10a,10b} = 9,5$, $J_{3,10a} = 5,7$ Hz, 1H, H-10a), 2,93 (sa, 1H, H-4), 2,84 (t, $J_{10a,10b} = J_{3,10b} = 9,5$ Hz, 1H, H-10b), 2,79 (sa, 1H, H-1), 2,42 (m, 1H, H-3), 1,33 (sa, 2H, H-7), 1,23 (s, 12H, H-9), 0,08 (da, $J_{2,3} = 5,9$ Hz, 1H, H-2). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 138,4 (CH, C-6), 131,5 (CH, C-5), 83,0 (2C, C-8), 76,5 (CH_2 , C-10), 58,6 (CH_3 , C-11), 48,4 (CH_2 , C-7), 44,4 (CH, C-1), 44,2 (CH, C-4), 41,9 (CH, C-3), 24,7 (4CH_3 , C-9), no se detectó la señal de C-2. RMN ^{11}B (96 MHz, CDCl_3) δ 34,0. EMAR (APCI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{BO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 265,1970; encontrado: 265,1967. **Boronatos 2.12-X y 2.12-N** (aceite amarillento). IR (film)

$\nu_{\max}$ 3055, 2976, 2927, 2889, 2868, 1371, 1313, 1145, 1107, 974, 852, 723 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,18 (dd, $J_{5,6} = 5,6$, $J_{1,6} = 3,0$ Hz, 1H, H-6X), 6,10 (dd, $J_{5,6} = 5,6$, $J_{4,5} = 3,1$ Hz, 1H, H-5N), 6,04 (dd, $J_{5,6} = 5,5$, $J_{1,6} = 2,8$ Hz, 1H, H-6N), 5,90 (dd, $J_{5,6} = 5,6$, $J_{4,5} = 3,0$ Hz, 1H, H-5X), 3,49 (dd, $J_{10a,10b} = 9,4$, $J_{3,10a} = 5,4$ Hz, 1H, H-10aN), 3,34 (s, 3H, H-11N), 3,29 (s, 3H, H-11X), 3,22 (t, $J_{3,10b} = J_{10a,10b} = 9,4$ Hz, 1H, H-10bN), 3,14 (dd, $J_{10a,10b} = 9,5$, $J_{3,10a} = 5,7$ Hz, 1H, H-10aX), 2,93 (sa, 2H, H-4X y H-1N), 2,84 (t, $J_{3,10b} = J_{10a,10b} = 9,5$ Hz, 1H, H-10bX), 2,79 (sa, 1H, H-1X), 2,75 (sa, 1H, H-4N), 2,42 (m, 1H, H-3X), 1,81 (dt, $J_{3,10b} = 9,4$, $J_{3,10a} = J_{2,3} = 5,3$ Hz, 1H, H-3N), 1,33 (sa, 4H, H-7X y H-7N), 1,23 (s, 12H, H-9X), 1,17 (s, 12H, H-9N), 0,78 (dd, $J_{2,3} = 5,2$, $J_{1,2} = 3,3$ Hz, 1H, H-2N), 0,08 (da, $J_{2,3} = 5,9$ Hz, 1H, H-2X). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 138,4 (CH, C-6X), 136,9 (CH, C-5N), 135,9 (CH, C-6N), 131,5 (CH, C-5X), 83,0 (2C, C-8X), 82,9 (2C, C-8N), 77,5 (CH_2 , C-10N), 76,5 (CH_2 , C-10X), 58,6 (2 CH_3 , C-11X y C-11N), 48,4 (CH_2 , C-7X), 46,7 (CH_2 , C-7N), 44,4 (CH, C-1X), 44,2 (CH, C-4X), 44,1 (CH, C-4N), 44,0 (CH, C-1N), 42,3 (CH, C-3N), 41,9 (CH, C-3X), 24,7 (4 CH_3 , C-9X), 24,6 (4 CH_3 , C-9N), no se detectó la señal de C-2. RMN ^{11}B (96 MHz, CDCl_3) δ 33,8.

2-(3-fenilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (2.13).



El boronato **2.13** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros mediante los procedimientos generales A y B, usando alquenilboronato **2.5** (0,20 mmol) y ciclopentadieno (0,60 mmol).

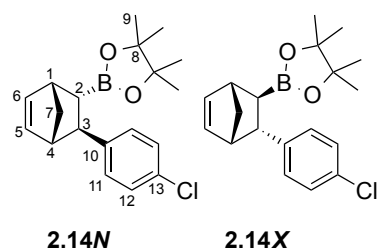
a) Procedimiento A: Tiempo de reacción: 24 h. Rendimiento: 29% (17,3 mg), *endo/exo* 35:65.

b) Procedimiento B: Tiempo de reacción: 24 h. Rendimiento: 32% (19 mg), *endo/exo* 17:83. Tiempo de reacción: 72 h. Rendimiento: 38% (22.5 mg), *endo/exo* 17:83.

Boronatos 2.13-X y 2.13-N (aceite amarillento). IR (film) $\nu_{\max}$ 2957, 2928, 2870, 1468, 1454, 1404, 1371, 1146, 853, 679 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,08 (m, 10H, ArH-X y ArH-N), 6,30 (dd, $J_{5,6} = 5,6$, $J_{1,6} = 3,2$ Hz, 1H, H-6X), 6,26 (dd, $J_{5,6} = 5,6$, $J_{4,5} = 3,3$ Hz, 1H, H-5N), 6,15 (dd, $J_{5,6} = 5,6$, $J_{1,2} = 2,9$ Hz, 1H, H-6N), 5,79 (dd, $J_{5,6} = 5,6$, $J_{4,5} = 2,7$ Hz, 1H, H-5X), 3,51 (dd, $J_{2,3} = 5,8$, $J = 3,2$ Hz, 1H, H-3X), 3,16 (sa, 1H, H-4X), 3,11 (sa, 1H, H-1N), 2,95 (sa, 2H, H-1X y H-4N), 2,86 (da, $J_{2,3} = 5,9$ Hz, 1H, H-3N), 1,63 (da, $J_{7a,7b} = 8,6$, 1H, H-7aN), 1,56 (da, $J_{7a,7b} = 8,3$ Hz, 1H, H-7aX), 1,49-1,41 (m, 1H, H-7bN), 1,42-1,36 (m, 2H, H-

7bX y H-2N), 1,25 (s, 12H, H-9X), 1,22 (s, 12H, H-9N), 1,02 (dd, $J_{2,3}=5,9$, $J=1,8$, 1H, H-2X). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 146,7 (C, Ar-N), 145,1 (C, Ar-X), 138,6 (CH, C-6X), 137,6 (CH, C-5N), 136,5 (CH, C-6N), 132,1 (CH, C-5X), 128,2 (2CH, Ar-N), 128,1 (2CH, Ar-X), 127,7 (2CH, Ar-X), 127,5 (2CH, Ar-N), 125,5 (CH, Ar-X), 125,3 (CH, Ar-N), 83,2 (2C, C-8X), 83,1 (2C, C-8N), 49,0 (CH_2 , C-7X), 48,9 (CH, C-4X), 48,0 (CH_2 , C-7N), 47,9 (CH, C-4N), 46,5 (2CH, C-3X y C-3N), 45,9 (CH, C-1X), 45,2 (CH, C-1N), 24,9 (2 CH_3 , C-9N), 24,8 (2 CH_3 , C-9X), 24,7 (2 CH_3 , C-9X), 24,6 (2 CH_3 , C-9N), no se detectó la señal de C-2. RMN ^{11}B (96 MHz, CDCl_3) δ 33,3. EMAR (APCI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 297,2020; encontrado: 297,2033.

2-[3-(4-clorofenil)biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (2.14).



El boronato **2.14** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros mediante los procedimientos generales A y B, usando alquenilboronato **2.6** (0,17 mmol) y ciclopentadieno (0,51 mmol).

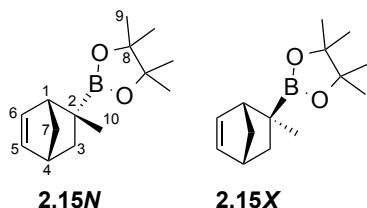
a) Procedimiento A: Tiempo de reacción: 24 h. Rendimiento: 20% (11,2 mg), *endo/exo* 40:60.

b) Procedimiento B: Tiempo de reacción: 24 h. Rendimiento: 20% (11,2 mg), *endo/exo* 36:64. Tiempo de reacción: 72 h. Rendimiento: 31% (17,4 mg), *endo/exo* 29:71.

Boronatos 2.14-X y 2.14-N (aceite amarillento). IR (film) ν_{max} 3059, 2974, 2931, 2870, 1492, 1371, 1315, 1143, 1091, 1014, 972, 848, 798, 729 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (s, 4H, H-11N y H-12N), 7,17 (da, $J_{11,12}=8,5$ Hz, 2H, H-11X), 7,07 (da, $J_{12,11}=8,5$ Hz, 2H, H-12X), 6,31 (dd, $J_{5,6}=5,6$, $J_{1,6}=3,1$ Hz, 1H, H-6X), 6,25 (dd, $J_{5,6}=5,7$, $J_{4,5}=3,1$ Hz, 1H, H-5N), 6,15 (dd, $J_{5,6}=5,7$, $J_{1,6}=2,9$ Hz, 1H, H-6N), 5,76 (dd, $J_{5,6}=5,6$, $J_{4,5}=2,8$ Hz, 1H, H-5X), 3,45 (dd, $J_{2,3}=6,0$, $J_{3,4}=3,8$ Hz, 1H, H-3X), 3,11 (sa, 2H, H-4X y H-1N), 2,94 (sa, 2H, H-1X y H-4N), 2,80 (da, $J_{2,3}=5,6$ Hz, 1H, H-3N), 1,58-1,51 (m, 2H, H-7X y H-7N), 1,47 (da, $J_{7a,7b}=8,3$, 1H, H-7N), 1,40 (m, 1H, H-7X), 1,33 (m, 1H, H-2N), 1,25 (s, 12H, H-9X), 1,22 (s, 12H, H-9N), 0,95 (dd, $J_{2,3}=6,0$, $J_{1,2}=2,0$ Hz, 1H, H-2X). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 145,2 (C, C-10N), 143,6 (C, C-10X), 138,9 (CH, C-6X), 137,4 (CH, C-5N), 136,7 (CH, C-6N), 131,8 (CH, C-5X), 131,2 (C, C-13X), 129,4 (2CH, C-11X), 128,8 (2CH, C-11N), 128,2 (2CH, C-12N), 127,8 (2CH, C-12X), 83,3 (2C, C-8X), 83,2 (2C, C-8N), 49,1 (CH_2 , C-7X), 48,9 (CH,

C-4X), 47,9 (CH, C-4N y CH₂, C-7N), 46,1 (2CH, C-3N y C-3X), 45,8 (CH, C-1X), 45,1 (CH, C-1N), 24,9 (2CH₃, C-9N), 24,8 (2CH₃, C-9X), 24,7 (2CH₃, C-9X), 24,6 (2CH₃, C-9N), no se detectaron las señales C-2 y C-13N. RMN ¹¹B (96 MHz, CDCl₃) δ 33,3. EMAR (APCI) calculado para C₁₉H₂₅BClO₂ (M+H)⁺: 331,1631; encontrado: 331,1628.

2-(2-metilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (2.15).



El boronato **2.15** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros mediante los procedimientos generales A y B, usando alquenilboronato **2.8** (0,5 mmol) y ciclopentadieno (1,5 mmol). Una pequeña fracción del diastereoisómero *exo* pudo ser separada y caracterizada.

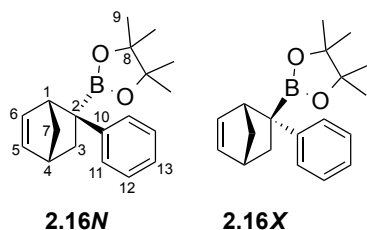
a) Procedimiento A: Tiempo de reacción: 24 h. Rendimiento: 72% (84,3 mg), *endo/exo* 9:91.

b) Procedimiento B: Tiempo de reacción: 24 h. Rendimiento: 15% (17,6 mg), *endolexo* 9:91.

Boronato 2.15-X (componente mayoritario, líquido amarillento). IR (film) $\nu_{\max}$ 3055, 2958, 2927, 2866, 1456, 1371, 1354, 1303, 1145, 719 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,12 (dd, $J_{5,6}$ = 5,6, $J_{1,6}$ = 3,1 Hz, 1H, H-6), 6,00 (dd, $J_{5,6}$ = 5,6, $J_{4,5}$ = 2,9 Hz, 1H, H-5), 2,75 (sa, 2H, H-1 y H-4), 2,03 (dd, $J_{3n,3x}$ = 11,3, J = 3,8 Hz, 1H, H-3_x), 1,28-1,12 (m, 2H, H-7), 1,24 (s, 12H, H-9), 0,81 (s, 3H, H-10), 0,53 (dd, $J_{3n,3x}$ = 11,3, J = 2,5 Hz, 1H, H-3_n). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 136,3 (CH, C-6), 133,8 (CH, C-5), 83,0 (2C, C-8), 49,7 (CH₂, C-7), 48,9 (CH, C-4), 43,4 (CH, C-1), 36,6 (CH₂, C-3), 24,6 (4CH₃, C-9), 22,1 (CH₃, C-10), no se detectó la señal de C-2. RMN ¹¹B (96 MHz, CDCl₃) δ 35,0. **Boronatos 2.15-X y 2.15-N** (líquido amarillo). IR (film) $\nu_{\max}$ 2954, 2924, 2852, 1604, 1463, 1446, 1435, 1359, 1303, 1145, 1022, 746 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,14 (dd, $J_{5,6}$ = 5,6, $J_{1,6}$ = 3,1 Hz, 1H, H-6N), 6,12 (dd, $J_{5,6}$ = 5,6, $J_{1,6}$ = 3,1 Hz, 1H, H-6X), 6,00 (dd, $J_{5,6}$ = 5,6, $J_{4,5}$ = 2,9 Hz, 2H, H-5X y H-5N), 2,76 (sa, 3H, H-1X, H-4X y H-4N), 2,53 (sa, 1H, H-1N), 2,03 (dd, $J_{3n,3x}$ = 11,3, J = 3,8 Hz, 1H, H-3_xX), 1,52-1,12 (m, 6H, H-7X, H-3N y H-7N), 1,24 (s, 12H, H-9X), 1,19 (s, 12H, H-9N), 1,13 (s, 3H, H-10N), 0,81 (s, 3H, H-10X), 0,53 (dd, $J_{3n,3x}$ = 11,3, J = 2,5 Hz, 1H, H-3_nX). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 137,0 (CH, C-6N), 136,6 (CH, C-5N), 136,3 (CH, C-6X), 133,8 (CH, C-5X), 83,0 (2C, C-8X), 82,8 (2C, C-8N), 50,0 (CH, C-1N), 49,7 (CH₂, C-7X), 48,9 (CH, C-4X), 45,6 (CH₂, C-3N), 43,4 (CH, C-1X), 42,9 (CH, C-4N), 37,9 (CH₂, C-7N), 36,6 (CH₂, C-

3X), 24,6 (8CH₃, C-9X y C-9N), 24,2 (CH₃, C-10N), 22,1 (CH₃, C-10X), no se detectó la señal de C-2. RMN ¹¹B (96 MHz, CDCl₃) δ 34,3. EMAR (APCI) calculado para C₁₄H₂₄BO₂ (M+H)⁺: 235,1864; encontrado: 235,1770.

2-(2-fenilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (2.16).



El boronato **2.16** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros mediante los procedimientos generales A y B, usando alquenilboronato **2.9** (0,17 mmol) y ciclopentadieno (0,51 mmol).

a) Procedimiento A: Condiciones de reacción: 12 h a 170 °C. Rendimiento: 21% (10,6 mg), *endo/exo* 41:59. Condiciones de reacción: 12 h a 80 °C. Rendimiento: 91% (45,8 mg), *endo/exo* 5:95.

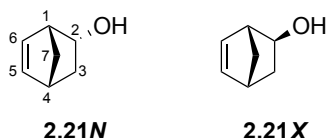
b) Procedimiento B: Tiempo de reacción: 12 h. Rendimiento: 83% (41,8 mg), *endo/exo* 6:94.

Boronatos 2.16-X y 2.16-N (sólido blanco, pf 81,5-83,3 °C). IR (KBr) $\nu_{\max}$ 3065, 2976, 2864, 1371, 1327, 1314, 1215, 1138, 1051, 856, 698, 611 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,00 (m, 10H, ArH-X y ArH-N), 6,25 (dd, $J_{5,6}$ = 5,4, $J_{1,6}$ = 2,9 Hz, 1H, H-6N), 6,21 (dd, $J_{5,6}$ = 5,4, $J_{4,5}$ = 3,0 Hz, 1H, H-5N), 6,03 (dd, $J_{5,6}$ = 5,6, $J_{4,5}$ = 2,9 Hz, 1H, H-5X), 5,90 (dd, $J_{5,6}$ = 5,6, $J_{1,6}$ = 2,6 Hz, 1H, H-6X), 3,58 (sa, 1H, H-1X), 3,48 (sa, 1H, H-1N), 2,88 (sa, 2H, H-4X y H-4N), 2,48 (dd, $J_{3n,3x}$ = 11,5, $J_{3x,4}$ = 3,9 Hz, 1H, H-3_xX), 2,05 (da, $J_{3n,3x}$ = 11,2 Hz, 1H, H-3_nN), 1,93 (dd, $J_{3n,3x}$ = 11,2, $J_{3x,4}$ = 3,4 Hz, 1H, H-3_xN), 1,51-1,39 (m, 4H, H-3_nX, H-7aX, y H-7N), 1,31 (da, $J_{7a,7b}$ = 8,3 Hz, 1H, H-7bX), 1,11 (s, 6H, H-9X), 1,10 (s, 12H, H-9X y H-9N), 1,08 (s, 6H, H-9N). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 146,4 (C, Ar-X), 138,8 (CH, C-5N), 136,4 (CH, C-6X), 136,0 (CH, C-6N), 134,9 (CH, C-5X), 128,1 (2CH, Ar-X), 127,8 (2CH, Ar-X), 127,6 (2CH, Ar-N), 125,2 (2CH, Ar-N), 124,5 (CH, Ar-X), 83,3 (2C, C-8X), 83,2 (2C, C-8N), 49,0 (CH₂, C-7X), 47,8 (CH, C-1X), 47,3 (CH, C-1N), 47,2 (CH₂, C-7N), 43,4 (CH, C-4N), 42,4 (CH, C-4X), 39,0 (CH₂, C-3N) 35,6 (CH₂, C-3X), 24,5 (2CH₃, C-9N) 24,3 (2CH₃, C-9X), 24,2 (4CH₃, C-9X y C-9X), no se detectaron las señales C-2, C-10N y C-13N. RMN ¹¹B (96 MHz, CDCl₃) δ 33,3. EMAR (APCI) calculado para C₁₉H₂₆BO₂ (M+H)⁺: 297,1010; encontrado: 297,2016.

Secuencia reacción de Diels-Alder de alquenilboronatos/oxidación: síntesis de alcoholes

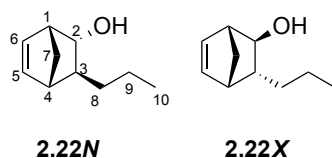
Procedimiento general C: A un tubo de presión equipado con una barra de agitación se añadió tolueno seco (1,5 mL), alquenilboronato (típicamente 0,27 mmol), ciclopentadieno (0,81 mmol) y BHT (5 mol%) bajo atmósfera de nitrógeno. A las reacciones de alquenilboronatos **2.5** y **2.6** además se les agregó ácido trifluoroacético (5 mol%). La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura reportada (170/80 °C) durante el tiempo reportado (5-72 h), luego se diluyó con THF (3 mL) y se transfirió a un balón de 25 mL. Después de la adición de Et₃N (1 mL), la solución se enfrió a 0 °C, se trató alternativamente con solución acuosa de NaOH 3N (3 mL) y H₂O₂ 30% (3 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, y después se dejó tomar temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NH₄Cl (15 mL) y solución acuosa saturada de NaCl (15 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se eliminó bajo presión reducida a 0 °C, y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (pentano/Et₂O para alcoholes **2.21** y **2.28** y hexano/AcOEt para los alcoholes **2.22-2.27** y **2.29**) para dar el correspondiente alcohol.

5-norbornen-2-ol (**2.21**).



El alcohol **2.21** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros mediante el procedimiento general C, usando el vinilboronato **2.1** (0,28 mmol) y ciclopentadieno (0,84 mmol). Condiciones de la reacción de Diels-Alder: 1 h a 170 °C. Rendimiento global de 1: 93% (28,6 mg), *endo/exo* 39:61.

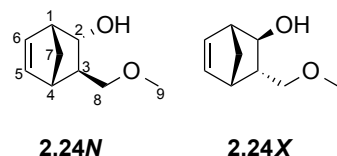
3-propil-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol (**2.22**).



El alcohol **2.22** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros mediante el procedimiento general C, usando el alquenilboronato **1b** (0,22 mmol) y ciclopentadieno (0,66 mmol). Condiciones de la reacción de Diels-Alder: 24 h a 170 °C. Rendimiento global: 79% (26,1 mg), *endo/exo* 15:85. **Alcoholes 2.22-X y 2.22-N** (aceite amarillento). IR (film) ν_{max} 3404, 2957, 2922, 2851, 2358, 1717, 1024, 849, 667 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,48

(dd, $J_{5,6}$ = 5,6, $J_{4,5}$ = 3,1 Hz, 1H, H-5N), 6,11 (dd, $J_{5,6}$ = 5,7, $J_{4,5}$ = 2,6 Hz, 1H, H-5X), 6,09 (m, 1H, H-6N), 6,02 (dd, $J_{5,6}$ = 5,7, $J_{1,6}$ = 3,1 Hz, 1H, H-6X), 3,91 (sa, 1H, H-2N), 3,33 (sa, 1H, H-2X), 2,89 (sa, 1H, H-1N), 2,67 (sa, 1H, H-1X), 2,65 (sa, 1H, H-4X), 2,50 (sa, 1H, H-4N), 1,79 (d, $J_{7a,7b}$ = 8,5, 1H, H-7aX), 1,66-1,56 (m, 2H, H-3X y H-7bX), 1,54-1,07 (m, 10H, H-8X, H-9X, H-7N, H-8N y H-9N), 1,02-0,98 (m, 1H, H-3N), 0,93 (t, $J_{9,10}$ = 7,2 Hz, 3H, H-10N), 0,90 (t, $J_{9,10}$ = 6,9 Hz, 3H, H-10X). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 141,2 (CH, C-5N), 137,3 (CH, C-5X), 133,8 (CH, C-6X), 131,6 (CH, C-6N), 79,9 (CH, C-2N), 79,0 (CH, C-2X), 50,9 (CH, C-4X), 50,8 (CH, C-3N), 50,5 (CH, C-3X), 48,3 (CH, C-1N), 47,3 (CH, C-4N), 46,6 (CH_2 , C-7X), 45,2 (CH_2 , C-7N), 44,5 (CH, C-1X), 36,9 (CH_2 , C-8N), 35,8 (CH_2 , C-8X), 21,7 (CH_2 , C-9N), 21,6 (CH_2 , C-9X), 14,2 (2CH_3 , C-10X y C-10N). EMAR (APCI) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 153,1274; encontrado: 153,1277.

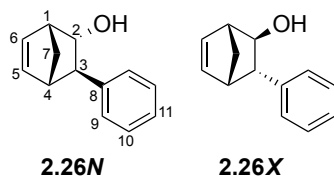
3-metoximetil-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol (2.24).



El alcohol **2.24** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros mediante el procedimiento general C, usando el alquénilboronato **2.4** (0,22 mmol) y ciclopentadieno (0,66 mmol). Una pequeña fracción del diastereoisómero *exo* pudo ser separada y caracterizada. Condiciones de la reacción de Diels-Alder: 24 h a 170 °C. Rendimiento global: 82% (27,8 mg), *endo/exo* 12:88. **Alcohol 2.24-X** (componente mayoritario, aceite amarillento). IR (film) ν_{max} 3400, 2970, 2920, 2891, 2872, 2850, 1109, 1033, 717 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,11 (dd, $J_{5,6}$ = 5,7, $J_{1,6}$ = 2,7 Hz, 1H, H-5), 6,06 (dd, $J_{5,6}$ = 5,5, $J_{4,5}$ = 3,3 Hz, 1H, H-6), 3,43 (sa, 1H, H-2), 3,33 (s, 3H, H-9), 3,22 (dd, J_{gem} = 14,4, $J_{3,8}$ = 8,0 Hz, 1H, H-8), 3,19 (dd, J_{gem} = 14,4, $J_{3,8}$ = 7,9 Hz, 1H, H-8), 2,78 (sa, 1H, H-4), 2,71 (sa, 1H, H-1), 1,90 (m, 1H, H-3), 1,85 (da, $J_{7a,7b}$ = 8,5 Hz, 1H, H-7b), 1,75 (sa, 1H, OH), 1,66 (dd, $J_{7a,7b}$ = 8,5, $J_{2,7a}$ = 1,6 Hz, 1H, H-7a). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 137,1 (CH, C-5), 134,4 (CH, C-6), 76,2 (CH, C-2), 75,8 (CH_2 , C-8), 58,8 (CH_3 , C-9), 50,7 (CH, C-3), 50,5 (CH, C-1), 46,7 (CH_2 , C-7), 43,1 (CH, C-4). **Alcoholes 2.24-X y 2.24-N** (aceite amarillento). IR (film) ν_{max} 3415, 3059, 2970, 2922, 2872, 2827, 1134, 1111, 1083, 1035, 985, 918, 717 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,47 (dd, $J_{5,6}$ = 5,7, $J_{1,6}$ = 3,3 Hz, 1H, H-5N), 6,13 (dd, $J_{5,6}$ = 5,7, $J_{4,5}$ = 2,9 Hz, 1H, H-6N), 6,11 (dd, $J_{5,6}$ = 5,7, $J_{1,6}$ = 2,7 Hz, 1H, H-5X), 6,06 (dd, $J_{5,6}$ = 5,5, $J_{4,5}$ = 3,3 Hz, 1H, H-6X), 4,00 (sa, 1H, H-2N), 3,56-3,49 (m, 1H, H-8N), 3,43 (sa, 1H, H-2X), 3,36 (s, 3H, H-9N), 3,40-3,33 (m, 1H, H-8N), 3,33 (s, 3H, H-9X), 3,21 (dd, J_{gem} = 17,0, $J_{3,8}$ = 8,0 Hz, 1H, H-8X), 3,18 (dd, J_{gem} = 17,1, $J_{3,8}$ = 7,9 Hz, 1H, H-8X), 2,93 (sa, 1H, H-1N), 2,78 (sa, 1H, H-4X), 2,71 (sa, 1H, H-1X), 2,65 (sa, 1H, H-4N), 1,9 (m, 1H, H-3X), 1,85 (da, $J_{7a,7b}$ = 8,5 Hz, 1H, H-7X), 1,76

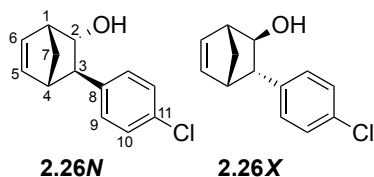
(sa, 1H, OH-X), 1,66 (dd, $J_{7a,7b} = 8,5$, $J_{3,7a} = 1,6$ Hz, 1H, H-7X), 1,48 (m, 2H, H-7N), 1,43-1,29 (m, 1H, H-3N). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 140,5 (CH, C-5N), 137,1 (CH, C-5X), 134,4 (CH, C-6X), 132,4 (CH, C-6N), 76,7 (CH, C-2N), 76,2 (CH, C-2X), 75,8 (CH_2 , C-8X), 75,7 (CH_2 , C-8N), 58,9 (CH_3 , C-9N), 58,8 (CH_3 , C-9X), 50,8 (CH, C-3N), 50,7 (CH, C-3X), 50,5 (CH, C-1X), 48,0 (CH, C-1N), 46,7 (CH_2 , C-7X), 45,2 (CH_2 , C-7N), 44,9 (CH, C-4N), 43,1 (CH, C-4X). EMAR (APCI) calculado para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$: 137,0961; encontrado: 137,0938.

3-fenil-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol (2.25).



El alcohol **2.25** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros mediante el procedimiento general C, usando el alquenilboronato **2.5** (0,20 mmol) y ciclopentadieno (0,60 mmol). Condiciones de la reacción de Diels-Alder: TFA (5 mol%), 72 h a 80 °C. Rendimiento global: 37% (13,8 mg), *endo/exo* 13:87. **Alcoholes 2.25-X y 2.25-N** (aceite amarillento). IR (film) ν_{max} 3061, 3323, 2968, 2939, 2922, 1033, 746, 717, 698 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz) δ 7,39-7,14 (m, 10H, ArH-X y ArH-N), 6,64 (dd, $J_{5,6} = 5,7$, $J_{4,5} = 3,2$ Hz, 1H, H-5N), 6,25 (dd, $J_{5,6} = 5,7$, $J_{1,6} = 2,9$ Hz, H-6N), 6,20 (dd, $J_{5,6} = 5,7$, $J_{5,4} = 3,3$ Hz, 1H, H-5X), 6,07 (da, $J_{5,6} = 5,7$ Hz, 1H, H-6X), 4,42 (sa, 1H, H-2N), 4,04 (sa, 1H, H-2X), 3,02 (sa, 4H, H-3X, H-4X, H-1N y H-4N), 2,83 (sa, 1H, H-1X), 2,36 (t, $J_{2,3} = J_{3,4} = 3,0$ Hz, 1H, H-3N), 2,05 (da, $J_{7a,7b} = 8,3$ Hz, 1H, H-7aX), 1,79 (da, $J_{7a,7b} = 8,5$ Hz, 1H, H-7aN), 1,76 (da, $J_{7a,7b} = 8,3$ Hz, 1H, H-7bX), 1,67-1,61 (m, 1H, H-7bN). RMN ^{13}C (75 MHz) δ 143,8 (C, Ar-N), 143,3 (C, Ar-X), 141,3 (CH, C-5N), 137,6 (CH, C-6X), 134,0 (CH, C-5X), 132,9 (CH, C-6N), 128,5 (2CH, Ar-N), 128,0 (2CH, Ar-X), 127,8 (2CH, Ar-X), 127,2 (2CH, Ar-N), 126,0 (2CH, Ar-X y Ar-N), 80,7 (CH, C-2N), 79,4 (CH, C-2X), 55,4 (CH, C-3X), 55,3 (CH, C-3N), 51,3 (CH, C-1X), 48,6 (CH, C-1N), 48,1 (CH, C-4N), 47,3 (CH_2 , C-7X), 47,1 (CH, C-4X), 45,7 (CH_2 , C-7N). EMAR (APCI) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}$ ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$: 169,1012; encontrado: 169,1041.

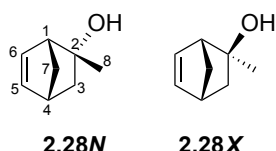
3-(4-clorofenil)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol (2.26).



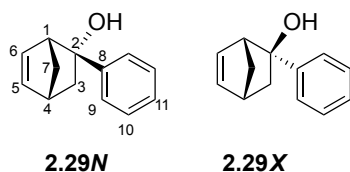
El alcohol **2.26** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros mediante el procedimiento general C, usando el alquenilboronato **2.6** (0,17 mmol) y ciclopentadieno (0,51 mmol). Condiciones de la reacción de Diels-Alder: TFA (5 mol%), 72 h a 80 °C.

Rendimiento global: 28% (10,5 mg), *endo/exo*13:87. **Alcoholes 2.26-X y 2.26-N** (aceite amarillento). IR (film) $\nu_{\max}$ 3361, 3340, 2964, 2916, 2848, 1490, 1091, 1033, 1012, 798, 727 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz) δ 7,31-7,19 (m, 6H, ArH-X y ArH-N), 7,14-7,09 (m, 2H, ArH-X), 6,63 (dd, 1H, $J_{5,6} = 5,9$, $J_{4,5} = 3,3$ Hz, H-5N), 6,25 (dd, 1H, $J_{5,6} = 5,8$, $J_{1,6} = 3,0$ Hz, H-6N), 6,16 (dd, 1H, $J_{5,6} = 5,7$, $J_{4,5} = 3,3$ Hz, H-5X), 6,04 (da, 1H, $J_{5,6} = 5,70$ Hz, H-6X), 4,35 (sa, 1H, H-2N), 3,98 (sa, 1H, H-2X), 3,03 (sa, 1H, H-4N), 2,99 (sa, 3H, H-3X, H-4X y H-1N), 2,83 (sa, 1H, H-1X), 2,32 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 3,0$ Hz, H-3N), 2,04 (da, 1H, $J_{7a,7b} = 8,6$ Hz, H-7aX), 1,76 (da, $J_{7a,7b} = 8,6$ Hz, 1H, H-7bX), 1,76-1,60 (m, 2H, H-7N). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 141,8 (2C, Ar-X y Ar-N), 141,2 (CH, C-5N), 137,3 (CH, C-6X), 134,2 (CH, C-5X), 132,9 (CH, C-6N), 131,8 (C, Ar-X), 129,1 (2CH, Ar-X), 128,5 (4CH, Ar-N), 128,1 (2CH, Ar-X), 80,9 (C, C-2N), 79,5 (C, C-2X), 54,8 (CH, C-3N), 54,6 (CH, C-3X), 51,3 (CH, C-1X), 48,6 (CH, C-4N), 47,9 (CH, C-1N), 47,3 (CH_2 , C-7X), 47,0 (CH, C-4X), 45,7 (CH_2 , C-7N), no se detectó la señal C-8N. EMAR (APCI) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$: 203,0628; encontrado: 203,0586.

2-metil-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol (2.28).^{81,104}



El alcohol **2.28** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros mediante el procedimiento general C, usando el alquénilboronato **2.8** (0,5 mmol) y ciclopentadieno (1,5 mmol). Condiciones de la reacción de Diels-Alder: 24 h a 170 °C. Rendimiento global: 66% (40,9 mg), *endo/exo* 9:91. **Alcoholes 2.28-X y 2.28-N** (líquido amarillento). IR (film) $\nu_{\max}$ 3381, 3061, 2956, 2924, 2868, 2852, 1446, 1330, 1251, 1109, 939, 887, 729, 705 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,42 (dd, $J_{5,6} = 5,63$, $J_{1,6} = 3,1$ Hz, 1H, H-6N), 6,19 (dd, $J_{5,6} = 5,6$, $J_{4,5} = 3,0$ Hz, 1H, H-5N), 6,12 (dd, $J_{5,6} = 5,5$, $J_{4,5} = 2,9$ Hz, 1H, H-5X), 6,06 (dd, $J_{5,6} = 5,5$, $J_{1,6} = 3,2$ Hz, 1H, H-6X), 2,82 (sa, 2H, H-4X y H-4N), 2,65 (sa, 1H, H-1N), 2,48 (sa, 1H, H-1X), 1,92 (da, $J_{7a,7b} = 8,5$ Hz, 1H, H-7X), 1,80 (dd, $J_{3n,3x} = 12,2$, $J = 3,6$ Hz, 1H, H-3_xN), 1,68 (dd, $J_{3n,3x} = 12,1$, $J = 3,8$ Hz, 1H, H-3_xX), 1,59-1,48 (m, 2H, H-7N), 1,56 (da, $J_{7a,7b} = 8,5$ Hz, 1H, H-7X), 1,49 (s, 3H, H-8N), 1,28-1,21 (m, 1H, H-3_nX), 1,22 (s, 3H, H-8X), 1,16 (dd, $J_{3n,3x} = 12,3$, $J = 3,3$ Hz, 1H, H-3_nN). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 140,0 (CH, C-6N), 138,4 (CH, C-5X), 134,5 (CH, C-6X), 133,5 (CH, C-5N), 79,1 (C, C-2X), 78,5 (C, C-2N), 54,9 (CH, C-1X), 53,8 (CH, C-1N), 49,5 (CH_2 , C-7N), 48,4 (CH_2 , C-7X), 44,9 (CH_2 , C-3N), 43,5 (CH_2 , C-3X), 43,0 (CH, C-4N), 42,3 (CH, C-4X), 28,2 (CH_3 , C-8N), 27,7 (CH_3 , C-8X). EMAR (APCI) calculado para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 125,0966; encontrado: 125,0961.

2-fenil-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol (2.29).

El alcohol **2.29** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros mediante el procedimiento general C, usando el alquenilboronato **2.9** (0,17 mmol) y ciclopentadieno (0,51 mmol). Una pequeña fracción del diastereoisómero *exo* pudo ser separada y caracterizada. Condiciones de la reacción de Diels-Alder: 12 h a 80 °C. Rendimiento global: 100 % (28,8 mg), *endo/exo* 6:94. **Alcohol 2.29-X** (componente mayoritario, sólido blanco, pf 62,5-63,0 °C). IR (KBr) $\nu_{\max}$ 3364, 2986, 2970, 2945, 1493, 1447, 1274, 1061, 1028, 989, 894, 758, 721, 698 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7,19 (m, 5H, ArH), 6,17 (dd, $J_{5,6}=5,6$, $J_{4,5}=3,0$ Hz, 1H, H-5), 5,78 (dd, $J_{5,6}=5,6$, $J_{1,6}=3,1$ Hz, 1H, H-6), 3,08-3,03 (m, 1H, H-1), 2,98 (sa, 1H, H-4), 2,16 (da, $J_{7a,7b}=8,6$ Hz, 1H, H-7b), 2,13 (dd, $J_{3n,3x}=12,2$, $J_{3n,4}=2,3$ Hz, 1H, H-3_n), 2,03 (dd, $J_{3n,3x}=12,2$, $J_{3x,4}=3,5$ Hz, 1H, H-3_x), 1,95 (sa, 1H, OH), 1,75-1,68 (m, 1H, H-7a). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 146,6 (C, Ar), 138,9 (CH, C-5), 134,5 (CH, C-6), 128,1 (2CH, Ar), 127,0 (3CH, Ar), 82,7 (C, C-2), 54,3 (CH, C-1), 48,2 (CH_2 , C-7), 43,1 (CH_2 , C-3), 41,9 (CH, C-4). **Alcoholes 2.29-X y 2.29-N** (sólido blanco). IR (KBr) $\nu_{\max}$ 3366, 2970, 2945, 1491, 1447, 1274, 1061, 1028, 989, 895, 758, 721, 698 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,63-7,19 (m, 10H, ArH-X y ArH-N), 6,58 (dd, $J_{5,6}=5,7$, $J_{1,6}=3,0$ Hz, 1H, H-6N), 6,33 (dd, $J_{5,6}=5,7$, $J_{4,5}=3,0$ Hz, 1H, H-5N), 6,17 (dd, $J_{5,6}=5,6$, $J_{4,5}=3,0$ Hz, 1H, H-5X), 5,78 (dd, $J_{5,6}=5,6$, $J_{1,6}=3,1$ Hz, 1H, H-6X), 3,24-3,20 (m, 1H, H-4N), 3,08-3,03 (m, 1H, H-1X), 2,98 (sa, 2H, H-4X y H-1N), 2,49 (dd, $J_{3x,3n}=12,6$, $J_{3x,4}=3,7$ Hz, 1H, H-3_xN), 2,16 (da, $J_{7a,7b}=8,6$ Hz, 1H, H-7bX), 2,13 (dd, $J_{3n,3x}=12,2$, $J_{3n,4}=2,3$ Hz, 1H, H-3_nX), 2,03 (dd, $J_{3n,3x}=12,2$, $J_{3x,4}=3,5$ Hz, 1H, H-3_xX), 1,95 (sa, 1H, OH-X), 1,83 (sa, 1H, OH-N), 1,75-1,68 (m, 1H, H-7aX), 1,63-1,60 (m, 2H, H-7N), 1,52-1,44 (m, 1H, H-3_nN). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 146,6 (2C, Ar-X y Ar-8N), 141,3 (C, C-6N), 138,9 (CH, C-5X), 134,5 (CH, C-6X), 133,6 (C, C-5N), 129,2 (CH, Ar-N), 128,1 (4CH, Ar-X y Ar-N), 127,0 (3CH, Ar-X), 82,7 (C, C-2X), 54,3 (CH, C-1X), 53,2 (CH, C-4N), 49,3 (CH_2 , C-7N), 48,2 (CH_2 , C-7X), 44,8 (CH_2 , C-3N), 43,3 (CH_2 , C-1N), 43,1 (CH_2 , C-3X), 41,9 (CH, C-4X). No se detectó la señal de C-2N. EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 209,1250; encontrado: 209,0937.

Reacción de retro Diels-Alder:

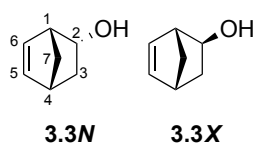
A un tubo de presión equipado con una barra de agitación magnética se añadió tolueno seco (1,5 mL), una mezcla de los cicloaductos **2.20** (*endo/exo* 10:90) (0,07 mmol) y 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (BHT, 5 mol%) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 170 °C durante 24 h. El solvente se eliminó bajo presión

reducida, y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt). Se obtuvo un rendimiento del 76% (0,053 mmol, 15,8 mg) del alquénilboronato **2.7** y se recuperó un 15% (0,011 mmol, 4,0 mg) del material de partida (*endo/exo* 14:86).

Secuencia reacción de Diels-Alder de alquénilboronatos organocatalizada por α -hidroxiácidos/oxidación

Procedimiento General D: A un tubo de reacción de microondas equipado con un agitador magnético se agregó diclorometano seco (1 mL), vinilboronato de dibutilo (**3.1**) (0,5 mmol), alcohol (0,5 mmol de isobutanol o 0,85 mmol de *tert*-butanol), α -hidroxiácido (0,15, 0,5 o 1 mmol) y ciclopentadieno (2,5 mmol) manteniendo presión positiva de nitrógeno en el sistema durante los agregados. La mezcla de reacción fue agitada a 70 °C en el reactor de microondas durante el tiempo reportado (1-2 h). Luego se diluyó con THF (3 mL) y se transfirió a un balón de 25 mL. Después de la adición de Et₃N (1 mL), la solución se enfrió a 0 °C, se trató alternativamente con solución acuosa de NaOH 3N (3 mL) y H₂O₂ 30% (3 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, y después se dejó tomar temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NH₄Cl (15 mL) y solución acuosa saturada de NaCl (15 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se eliminó bajo presión reducida a 0 °C, y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (pentano/Et₂O) para obtener 5-norbornen-2-ol (**3.3**).

5-norbornen-2-ol (**3.3**).



El alcohol **3.3** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros mediante el procedimiento general D, usando vinilboronato de dibutilo (**3.1**) (0,50 mmol), *tert*-butanol (0,85 mmol), ácido (*S*)-mandélico y ciclopentadieno (2,50 mmol).

a) Condiciones catalíticas: 0,5 mmol de ácido (*S*)-mandélico (0,15 mmol), 0,85 mmol de *tert*-butanol. Rendimiento: 93% (51,2 mg), *endo/exo* 60:40.

b) Condiciones estequiométricas: 0,15 mmol de ácido (*S*)-mandélico (0,5 mmol), 0,85 mmol de *tert*-butanol. Rendimiento: 64% (35,2 mg), *endo/exo* 60:40.

6.2 Métodos computacionales

6.2.1 Hardware

Los cálculos de esta Tesis fueron realizados principalmente en las siguientes computadoras:

- Computadora n° 1: AMD Athlon™ 64 X2 Dual Core Processor 6000+ (Socket 940), velocidad de núcleo 3014.0 MHz, 2 x 1 GB RAM (Dual Channel, 333 MHz), Disco 320 GB, con sistema operativo Microsoft Windows XP Professional Service Pack 3 (Build 2600).
- Computadora n° 2: Intel® Pentium® D CPU 2,80 GHz (Socket 775 LGA), velocidad de núcleo 2799.9 MHz, 2 x 1 GB RAM (Dual Channel, 333 MHz), Disco 160 GB, con sistema operativo Microsoft Windows XP Professional Service Pack 3 (Build 2600).
- Computadora n° 3: Intel® Pentium® 4 CPU 1,80 GHz (Socket 478) velocidad de núcleo 1800.0 MHz, 512 MB RAM (133 MHz), Disco 40 GB, con sistema operativo Microsoft Windows 98 SE.
- Computadora n° 4: Intel® Core™ i7-2600 CPU @ 3,40 GHz 4 Nucleos-8 Hilos (Turbo 3.8 GHz) (LGA1155), velocidad de núcleo 3400.0 MHz, 2 x 4 GB RAM (Dual Channel, 1600 MHz), Disco 1 TB, con sistema operativo Debian Jessie.
- Computadora n° 5: Intel® Core™ i7-3770 CPU @ 3,40 GHz 4 Nucleos-8 Hilos (Turbo 3.9 GHz) (LGA1155), velocidad de núcleo 3400.0 MHz, 2 x 4 GB RAM (Dual Channel, 1600 MHz), Disco 1 TB, con sistema operativo Ubuntu 12.10.
- Computadora n° 6: Intel® Core™ i7-3770K CPU @ 3,50 GHz 4 Nucleos-8 Hilos (Turbo 3,9 GHz) (LGA1155), velocidad de núcleo 3500.0 MHz, 4 x 4 GB RAM (Dual Channel, 1600 MHz), Discos 2 x 320 GB (RAID 0), 1 TB, 4 TB, con sistema operativo Ubuntu 12.04.
- Clúster CCT-Rosario:
 - Front-End
Sun Fire X2250 Server
Micro: Quad Core Intel Xeon Processor Model L5420 (2.50GHz, 1333 MHz, 50W), RoHS-5.
Memoria: 16 GB.
Espacio en Disco: 1 TB.
 - Storage
Storagetek 6140
Discos: 7 x 1 TB.

- Controladora Storage
Sun Fire X4150 Server
Micro: Quad Core Intel Xeon Processor Model L5420(2x6MB L2, 2.5 Ghz, 1333 MHz FSB, 50W), RoHS-5.
Memoria: 16 GB.
Espacio en Disco: 1 TB.
- Equipos para cálculo
42 Sun Fire X2250 Server
Micro: Quad Core Intel Xeon Processor Model L5420. 8 Cores.
Memoria: 16 GB.
Espacio en Disco: 500 GB.
22 Dell PowerEdge R715 Server
Micro: dos (2) AMD Opteron 6282 SE de 16 Cores c/u.
Memoria: 64 GB.
Espacio en Disco: 300 GB.
79 CPU
Micro: Intel Core I7.
Memoria: 16 GB.
Espacio en Disco: 500 GB.
- Racks para servidores
4 Tyco de 45u con puertas microperforadas.
3 Talemec 40u con puertas microperforadas.
- Switches
2 3com Baseline Switch 2948.
2 Catalyst 2948-G-GE-TX.
3 DELL Power Connect 6248.
- UPS
11 APC Smart 3000VA.
4 APC Smart 2200VA.
5 Eaton NV2000H 2000VA.
2 Liebert 3000VA.
1 CMOS 1200VA.

6.2.2 Software

En este trabajo de Tesis se utilizaron los siguientes programas de cálculo y de visualización de química computacional:

- HyperChem¹⁰⁵: paquete de programas de modelado molecular. Une la visualización 3D y animación con los cálculos químico-cuánticos, mecánica molecular, y dinámica molecular. Se utilizó la versión 7.52.
- Gaussian: conjunto de programas de cálculo de estructura electrónica capaz de predecir energías, estructuras moleculares, frecuencias vibracionales y otras propiedades de moléculas y reacciones en una amplia variedad de entornos químicos. Incluye una gran variedad de métodos semiempíricos, *ab initio* y DFT. Además, este programa permite localizar estados de transición sobre la superficie de energía potencial. Los cálculos se pueden realizar tanto en fase gaseosa como en solución y para sistemas en estado fundamental o en estado excitados. Se utilizaron las versiones 03 rev. C.02¹⁰⁶ y 09 rev. C.01¹⁰⁷ y D.01⁸³.
- GaussView: interfaz gráfica de Gaussian. Permite importar o construir estructuras moleculares, generar archivos de entrada de cálculos de Gaussian y correr, monitorear y controlar los mismos y posteriormente visualizar los resultados. Es capaz de visualizar estructuras moleculares, orbitales moleculares, superficies de densidad electrónica, superficies de potencial electrostático y animaciones de los modos normales de vibración. Se utilizó la versión 5.0.9.

6.2.3 Metodología general

Para modelar las distintas estructuras inicialmente se generaron un gran número de geometrías utilizando el módulo de búsqueda conformacional¹⁰⁸ del HyperChem con el método de mecánica molecular MM+. Para las estructuras de transición, los átomos de carbono correspondientes a los enlaces carbono-carbono que se forman en la reacción de Diels-Alder fueron fijados durante las búsquedas conformacionales, optimizando la ubicación espacial de los restantes átomos.

Con el fin de refinar los resultados de los cálculos teóricos, los distintos conformeros de mínima energía extraídos de este paso se reoptimizaron a mayores niveles de teoría con el programa Gaussian. El método de cálculo utilizado se eligió de acuerdo a la exactitud requerida para los distintos cálculos (energía, geometría, frecuencias vibracionales, etc.), al costo computacional de dicho método y a las limitaciones impuestas por los recursos

computacionales disponibles. A menos que se indique lo contrario, las estructuras seleccionadas fueron exitosamente reoptimizadas de manera sucesiva con los niveles de teoría RHF/3-21G (*ab initio*) y B3LYP/6-31G* (DFT). Posteriormente, en cada capítulo se eligió como último nivel de optimización el nivel más acorde al estudio correspondiente.

Para la optimización de los compuestos del Capítulo 2, se eligió el funcional híbrido meta-GGA MPWB1K⁸² desarrollado por Thrular con la base 6-311G*. Los efectos del solvente (tolueno, $\epsilon = 2,3741$) se consideraron realizando optimizaciones utilizando el modelo PCM, desarrollado por el grupo de Tomasi¹⁰⁹ en el marco del SCRF.¹¹⁰ Se realizaron correcciones térmicas a 443 K (170 °C).

En el Capítulo 3, la optimización de las estructuras se realizó hasta el nivel de teoría B3LYP/6-311++G**, debido a la posibilidad de enlaces de hidrógeno e interacciones del tipo π - π *stacking*.

Para el Capítulo 4, la optimización de todas las estructuras se llevó a cabo hasta el nivel de teoría B3LYP/6-311+G** para reproducir correctamente los resultados observados experimentalmente.

Todas las estructuras optimizadas fueron caracterizadas mediante el cálculo de las frecuencias vibracionales, siendo mínimos de energía en ausencia de frecuencias imaginarias (punto de ensilladura de orden cero) o estructuras de transición por la existencia de una frecuencia imaginaria (punto de ensilladura de orden uno). En todos los casos, las vibraciones correspondientes a las frecuencias imaginarias correspondieron a la formación de los enlaces esperados.

Además, para todas las reacciones bajo estudio se realizó el estudio de la coordenada de reacción intrínseca (IRC, del inglés *Intrinsic Reaction Coordinate*) para determinar la conexión de cada estructura de transición con dos mínimos utilizando el método de integración de segundo orden de González-Schlegel con un tamaño de paso de $0,07 \text{ amu}^{1/2} \text{ Bohr}$.

Los resultados de los cálculos obtenidos usando el programa Gaussian, se visualizaron a través de los programas GaussView.

Las estructuras electrónicas de los puntos estacionarios se analizaron a través del método NBO (*Natural Bond Orbital*) utilizando el programa Gaussian. Se utilizaron los índices de enlace de Wiberg para analizar las interacciones electrónicas más importantes.

En el Capítulo 9 se incluye material suplementario que contiene coordenadas cartesianas, energías (en Hartrees) y frecuencias imaginarias para reactivos, estructuras de transición y productos calculados al nivel de teoría correspondiente a cada capítulo.

Capítulo 7

Referencias bibliográficas

7 Referencias bibliográficas

- 1) a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G., **2002**, "The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 1668. b) Takao, K.I.; Munakata, R.; Tadano, K.I., **2005**, "Recent Advances in Natural Product Synthesis by Using Intramolecular Diels-Alder Reactions†", *Chem. Rev.*, **105**, 4779.
- 2) http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1950/
- 3) Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels Alder reaction : selected practical methods*; Wiley: Chichester ; New York, 2002.
- 4) a) Brown, H. C. *Organic syntheses via boranes*; Wiley: New York, 1975. b) Matteson, D. S. *Stereodirected Synthesis with Organoboranes*; Springer: Berlin ; New York, 1995. c) Hall, D. G. *Boronic acids: preparation and applications in organic synthesis and medicine*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. d) Hall, D. G. *Boronic acids: preparation and applications in organic synthesis, medicine and materials*; 2nd completely rev. ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2011.
- 5) a) Touchet, S.; Carreaux, F.; Carboni, B.; Bouillon, A.; Boucher, J.-L., **2011**, "Aminoboronic acids and esters: from synthetic challenges to the discovery of unique classes of enzyme inhibitors", *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 3895. b) Yang, W.; Gao, X.; Wang, B., **2003**, "Boronic acid compounds as potential pharmaceutical agents", *Medicinal Research Reviews*, **23**, 346.
- 6) a) Barth, R. F.; Coderre, J. A.; Vicente, M. G. H.; Blue, T. E., **2005**, "Boron Neutron Capture Therapy of Cancer: Current Status and Future Prospects", *Clin. Cancer Res.*, **11**, 3987. b) Yamamoto, T.; Nakai, K.; Matsumura, A., **2008**, "Boron neutron capture therapy for glioblastoma", *Cancer Lett.*, **262**, 143. c) Soloway, A. H.; Zhuo, J. C.; Rong, F. G.; Lunato, A. J.; Ives, D. H.; Barth, R. F.; Anisuzzaman, A. K. M.; Barth, C. D.; Barnum, B. A., **1999**, "Identification, development, synthesis and evaluation of boron-containing nucleosides for neutron capture therapy", *J. Organomet. Chem.*, **581**, 150.
- 7) Smoum, R.; Rubinstein, A.; Dembitsky, V. M.; Srebnik, M., **2012**, "Boron Containing Compounds as Protease Inhibitors", *Chem. Rev.*, **112**, 4156.
- 8) <http://www.velcade.com/>
- 9) Hilt, G.; Bolze, P., **2005**, "Boron-Substituted Building Blocks in Diels-Alder and other Cycloaddition Reactions", *Synthesis*, 2091.
- 10) Matteson, D. S.; Peacock, K., **1960**, "DIBUTYL ACETYLENEBORONATE¹", *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5759.
- 11) a) Matteson, D. S.; Waldbillig, J. O., **1963**, "Norborneneboronates¹", *J. Org. Chem.*, **28**, 366. b) Woods, W. G.; Bengelsdorf, I. S., **1966**, "2-Vinyl-4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane.

- II. Derivatives", *J. Org. Chem.*, **31**, 2769. c) Bengelsdorf, I. S.; Kiyoshi, K.; Willcockson, G. W.; Woods, W. G.; US Pat. 3135781: 1964.
- 12) a) Singleton, D. A.; Martinez, J. P., **1990**, "High Reactivity, Regioselectivity, and *endo*-Stereoselectivity of Vinyl Boranes in Diels-Alder Reactions", *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7423. b) Singleton, D. A.; Martinez, J. P., **1991**, "2-Trimethylsilylvinylboranes: Highly Reactive and Selective Diels-Alder Equivalents of 2-Trimethylsilylvinyl Alcohol and Acetylene", *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7365. c) Singleton, D. A.; Leung, S.-w., **1992**, "An Unprecedented Electronic Preference for the "Meta" Product in Diels-Alder Reactions of Ethynyldialkylboranes. [(Trimethylsilyl)ethynyl]-9-BBN as a Reactive and Versatile Dienophile", *J. Org. Chem.*, 4796. d) Singleton, D. A.; Martinez, J. P.; Ndip, G. M., **1992**, "In situ formation of vinylboranes for use in Diels Alder reactions. An easy one-pot Diels-Alder synthesis of cyclohexenols", *J. Org. Chem.*, **57**, 5768. e) Singleton, D. A.; Martinez, J. P.; Watson, J. V., **1992**, "Vinylboranes are Omniphilic Dienophiles. Some Unusual and Useful Properties of Vinylboranes in Diels-Alder Reactions", *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1017. f) Singleton, D. A.; Martinez, J. P.; Watson, J. V.; Ndip, G. M., **1992**, "Tuning of Vinylborane Dienophilicity. Optimization of Reactivity, Regioselectivity, *endo*-Stereoselectivity, and Reagent Stability", *Tetrahedron*, **48**, 5831. g) Singleton, D. A.; Kim, K.; Martinez, J. P., **1993**, "Diels-Alder Reactions of 2-Alkenylboranes and *cis*-1-Alkenylboranes. Anomalous Selectivity that Allows a Choice of Regiochemistry", *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3071. h) Singleton, D. A.; Redman, A. M., **1994**, "Vinylboranes as *trans*-Dihydroxyethylene Equivalents for Diels-Alder Reactions", *Tetrahedron Lett.*, **35**, 509. i) Singleton, D. A.; Lee, Y. K., **1995**, "Intramolecular Diels-Alder Reactions of Vinylboranes. A Highly Stereoselective Two-step Decalin Synthesis", *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3473. j) Singleton, D. A.; Leung, S. W., **1997**, "In situ Formation of Alkenyl- and Alkynylboranes for Diels-Alder Reactions by Boron-silicon Exchange with Alkenyl- and Alkynylsilanes", *J. Organomet. Chem.*, **544**, 157. k) Singleton, D. A.; Leung, S. W.; Martinez, J. P.; Lee, Y. K., **1997**, "Catalysis by Temporary Covalent Activation. A Novel Catalysis of Unactivated Diels-Alder Reactions", *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3163. l) Batey, R. A.; Lin, D.; Wong, A.; Hayhoe, C. L. S., **1997**, "Intramolecular Diels-Alder Reactions of Alkenylboranes - A stereoselective Route to Functionalized Bicyclo[4.3.0]nonenes", *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3699. m) Lee, Y.-K.; Singleton, D. A., **1997**, "Cycloalkenylboranes as Highly Reactive and Selective Diels-Alder Dienophiles. A Simple Synthesis of Bridgehead Bicyclic Alcohols", *J. Org. Chem.*, **62**, 2255. n) Moore, J. E.; Goodenough, K. M.; Spinks, D.; Harrity, J. P. A., **2002**, "Synthesis of 3-Haloisoxazole Boronic Esters: Novel Heterocyclic Synthetic Intermediates Containing Independently Variable Functionality", *Synlett*, **2002**, 2071. o) Helm, M. D.; Moore, J. E.; Plant, A.; Harrity, J. P. A., **2005**, "Synthesis of Highly Substituted Pyridazines through Alkynyl Boronic Ester Cycloaddition Reactions", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 3889. p) Moore, J. E.; York, M.;

Harrity, J. P. A., **2005**, "A Metal-Free Cycloaddition Approach to Highly Substituted Aromatic Boronic Esters", *Synlett*, 2005, 0860. q) Delaney, P. M.; Moore, J. E.; Harrity, J. P. A., **2006**, "An alkynylboronic ester cycloaddition route to functionalised aromatic boronic esters", *Chem. Commun.*, 3323. r) Gomez-Bengoa, E.; Helm, M. D.; Plant, A.; Harrity, J. P. A., **2007**, "The Participation of Alkynylboronates in Inverse Electron Demand [4 + 2] Cycloadditions: A Mechanistic Study", *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 2691. s) Helm, M. D.; Plant, A.; Harrity, J. P. A., **2007**, "Substituent Effects in Carboni-Lindsey Reactions of 1,2,4,5-Tetrazines and Aryl-Substituted Alkynylboronates", *Synlett*, 2007, 2885. t) Delaney, P. M.; Browne, D. L.; Adams, H.; Plant, A.; Harrity, J. P. A., **2008**, "A 2-pyrone cycloaddition route to functionalised aromatic boronic esters", *Tetrahedron*, 64, 866. u) Delaney, P. M.; Huang, J.; Macdonald, S. J. F.; Harrity, J. P. A., **2008**, "A [4 + 2] Cycloaddition Strategy to Pyridine Boronic Ester Derivatives", *Org. Lett.*, 10, 781. v) Browne, D. L.; Vivat, J. F.; Plant, A.; Gomez-Bengoa, E.; Harrity, J. P. A., **2009**, "Investigation of the Scope and Regiochemistry of Alkynylboronate Cycloadditions with Sydnone", *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 7762. w) Kirkham, J. D.; Delaney, P. M.; Ellames, G. J.; Row, E. C.; Harrity, J. P. A., **2010**, "An alkynylboronate cycloaddition strategy to functionalised benzyne derivatives.", *Chem. Commun.*, 46, 5154. x) Kirkham, J. D.; Butlin, R. J.; Harrity, J. P. A., **2012**, "A mild benzannulation through directed cycloaddition reactions.", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51, 6402.

13) a) Noiret, N.; Youssofi, A.; Carboni, B.; Vaultier, M., **1992**, "Dienophilic Activity of Vinylchloroboranes and Their use as Partners in Diels-Alder-Reductive Alkylation of Azides in a One-pot Reaction", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1105. b) Zaidlewicz, M.; Binkul, J. R.; Sokół, W., **1999**, "Syntheses with Organoboranes. IX. Vinyl- and 1-Alkenyldichloroboranes as Ethylene and 1-Alkene Equivalents for the Diels-Alder Reaction", *J. Organomet. Chem.*, 580, 354.

14) Grimblat, N.; Pellegrinet, S. C., **2013**, "Theoretical investigation of the Diels-Alder reactions of unsaturated boronates", *Org. Biomol. Chem.*, 11, 3733.

15) Sarotti, A. M.; Pisano, P. L.; Pellegrinet, S. C., **2010**, "A facile microwave-assisted Diels-Alder reaction of vinylboronates", *Org. Biomol. Chem.*, 8, 5069.

16) a) Cho, H.-K.; Lim, H.-Y.; Cho, C.-G., **2013**, "(E)- β -Borylstyrene in the Diels-Alder Reaction with 3,5-Dibromo-2-pyrone for the Syntheses of ($\pm$)-1-epi-Pancratistatin and ($\pm$)-Pancratistatin", *Org. Lett.*, 15, 5806. b) Shin, H.-S.; Jung, Y.-G.; Cho, H.-K.; Park, Y.-G.; Cho, C.-G., **2014**, "Total Synthesis of ($\pm$)-Lycorine from the Endo-Cycloadduct of 3,5-Dibromo-2-pyrone and (E)- β -Borylstyrene", *Org. Lett.*

17) Kirkham, J.; Leach, A.; Row, E.; Harrity, J. P. A., **2012**, "Investigation of the Origins of Regiochemical Control in [4+2] Cycloadditions of 2-Pyrones and Alkynylboronates", *Synthesis*, 44, 1964.

18) a) Singleton, D. A., **1992**, "A [4+3] Transition State for a [4+2] Cycloaddition. A New Secondary Orbital Interaction in Diels-Alder Reactions", *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6563. b) Pellegrinet, S. C.; Silva, M. A.; Goodman, J. M., **2001**, "Theoretical Evaluation of the Origin of the Regio- and Stereoselectivity in the Diels-Alder Reactions of Dialkylvinylboranes: Studies on the Reactions of Vinylborane, Dimethylvinylborane, and Vinyl-9-BBN with trans-Piperylene and Isoprene", *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 8832. c) Silva, M. A.; Pellegrinet, S. C.; Goodman, J. M., **2002**, "A Theoretical Study of the Reaction of Alkynylboranes with Butadiene: Competition between Cycloaddition and Alkynylboration", *J. Org. Chem.*, **67**, 8203. d) Silva, M. A.; Pellegrinet, S. C.; Goodman, J. M., **2003**, "A DFT Study on the Regioselectivity of the Reaction of Dichloropropynylborane with Isoprene", *J. Org. Chem.*, **68**, 4059. e) Silva, M. A. P., Silvina C.; Goodman, Jonathan M, **2003**, "Diels-Alder reactions of vinylboranes: A computational study on the boron substituent effects", *Arkivoc*, **2003**, 556. f) Pellegrinet, S. C.; Silva, M. A.; Goodman, J. M., **2005**, "Computational evaluation of asymmetric Diels-Alder reactions of vinylboranes with chiral dienes", *Tetrahedron Lett.*, **46**, 2461. g) Vallejos, M. M.; Peruchena, N. M.; Pellegrinet, S. C., **2013**, "[4 + 3] and [4 + 2] mechanisms of the Diels-Alder reactions of vinylboranes: an analysis of the electron charge density distribution", *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 7953.

19) a) Kustin, K.; Pizer, R., **1969**, "Temperature-jump study of the rate and mechanism of the boric acid-tartaric acid complexation", *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 317. b) Friedman, S.; Pace, B.; Pizer, R., **1974**, "Complexation of phenylboronic acid with lactic acid. Stability constant and reaction kinetics", *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5381. c) Babcock, L.; Pizer, R., **1980**, "Dynamics of boron acid complexation reactions. Formation of 1:1 boron acid-ligand complexes", *Inorg. Chem.*, **19**, 56. d) Pizer, R.; Selzer, R., **1984**, "The boric acid/lactic acid system. Equilibria and reaction mechanism", *Inorg. Chem.*, **23**, 3023. e) Pizer, R.; Ricatto, P. J., **1994**, "Thermodynamics of Several 1:1 and 1:2 Complexation Reactions of the Borate Ion with Bidentate Ligands. ¹¹B NMR Spectroscopic Studies¹", *Inorg. Chem.*, **33**, 2402. f) Bromba, C.; Carrie, P.; Chui, J. K. W.; Fyles, T. M., **2009**, "Phenyl boronic acid complexes of diols and hydroxyacids", *Supramol. Chem.*, **21**, 81.

20) a) Letsinger, R. L.; Dandegaonker, S.; Vullo, W. J.; Morrison, J. D., **1963**, "Organoboron Compounds. XIV.1,2 Polyfunctional Catalysis by 8-Quinolineboronic Acid", *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2223. b) Letsinger, R. L.; Morrison, J. D., **1963**, "Organoboron Compounds. XV.1 Stereochemistry of the Reaction of 8-Quinolineboronic Acid with Chloroalcohols", *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2227.

21) Letsinger, R. L.; MacLean, D. B., **1963**, "Organoboron Compounds. XVI. Coöperative Functional Group Effects in Reactions of Boronoarylbenzimidazoles", *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2230.

- 22) a) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H., **1996**, "3,4,5-Trifluorobenzeneboronic Acid as an Extremely Active Amidation Catalyst", *J. Org. Chem.*, **61**, 4196. b) Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G., **2008**, "Direct and Waste-Free Amidations and Cycloadditions by Organocatalytic Activation of Carboxylic Acids at Room Temperature", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 2876.
- 23) Wang, C.; Yu, H.-Z.; Fu, Y.; Guo, Q.-X., **2013**, "Mechanism of arylboronic acid-catalyzed amidation reaction between carboxylic acids and amines", *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 2140.
- 24) Narasaka, K.; Shimada, S.; Osoda, K.; Iwasawa, N., **1991**, "Phenylboronic Acid as a Template in the Diels-Alder Reaction", *Synthesis*, **1991**, 1171.
- 25) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J., **1994**, "Total synthesis of taxol", *Nature*, **367**, 630.
- 26) a) Hirao, A.; Itsuno, S.; Nakahama, S.; Yamazaki, N., **1981**, "Asymmetric reduction of aromatic ketones with chiral alkoxy-amineborane complexes", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 315. b) Itsuno, S.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S., **1983**, "Asymmetric reduction of aromatic ketones with the reagent prepared from (S)-(-)-2-amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol and borane", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 469. c) Itsuno, S.; Nakano, M.; Miyazaki, K.; Masuda, H.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S., **1985**, "Asymmetric synthesis using chirally modified borohydrides. Part 3. Enantioselective reduction of ketones and oxime ethers with reagents prepared from borane and chiral amino alcohols", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2039.
- 27) a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S., **1987**, "Highly Enantioselective Borane Reduction of Ketones Catalyzed by Chiral Oxazaborolidines. Mechanism and Synthetic Implications", *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5551. b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C. P.; Singh, V. K., **1987**, "A stable and easily prepared catalyst for the enantioselective reduction of ketones. Applications to multistep syntheses", *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7925.
- 28) Cho, B. T.; Ramachandran, P. V., **2002**, "Asymmetric Reduction of Ketones and Ketimines - Pinane-Based "Allyl"boranes", *Aldrichimica Acta*, **35**, 56.
- 29) Alagona, G.; Ghio, C.; Persico, M.; Tomasi, S., **2003**, "Quantum Mechanical Study of Stereoselectivity in the Oxazaborolidine-Catalyzed Reduction of Acetophenone", *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 10027.
- 30) Corey, E. J.; Azimioara, M.; Sarshar, S., **1992**, "X-Ray crystal structure of a chiral oxazaborolidine catalyst for enantioselective carbonyl reduction", *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3429.

- 31) a) Yamamoto, H.; Futatsugi, K., **2005**, "'Designer Acids': Combined Acid Catalysis for Asymmetric Synthesis", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 1924. b) Yamamoto, H.; Ishihara, K. *Acid catalysis in modern organic synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.
- 32) Maruoka, K.; Sakurai, M.; Fujiwara, J.; Yamamoto, H., **1986**, "Asymmetric Diels-Alder reaction directed toward chiral anthracycline intermediates", *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4895.
- 33) Furuta, K.; Miwa, Y.; Iwanaga, K.; Yamamoto, H., **1988**, "Acyloxyborane: an activating device for carboxylic acids.", *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6254.
- 34) Corey, E. J.; Shibata, T.; Lee, T. W., **2002**, "Asymmetric Diels-Alder Reactions Catalyzed by a Triflic Acid Activated Chiral Oxazaborolidine", *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 3808.
- 35) Paddon-Row, M. N.; Anderson, C. D.; Houk, K. N., **2008**, "Computational Evaluation of Enantioselective Diels-Alder Reactions Mediated by Corey's Cationic Oxazaborolidine Catalysts", *J. Org. Chem.*, **74**, 861.
- 36) Ryu, D. H.; Corey, E. J., **2005**, "Enantioselective Cyanosilylation of Ketones Catalyzed by a Chiral Oxazaborolidinium Ion", *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 5384.
- 37) Payette, J. N.; Yamamoto, H., **2007**, "Regioselective and Asymmetric Diels-Alder Reaction of 1- and 2-Substituted Cyclopentadienes Catalyzed by a Brønsted Acid Activated Chiral Oxazaborolidine", *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 9536.
- 38) Liu, D.; Hong, S.; Corey, E. J., **2006**, "Enantioselective Synthesis of Bridged- or Fused-Ring Bicyclic Ketones by a Catalytic Asymmetric Michael Addition Pathway", *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 8160.
- 39) Futatsugi, K.; Yamamoto, H., **2005**, "Oxazaborolidine-Derived Lewis Acid Assisted Lewis Acid as a Moisture-Tolerant Catalyst for Enantioselective Diels-Alder Reactions", *Angew. Chem.*, **117**, 1508.
- 40) Crudden, Cathleen M.; Edwards, D., **2003**, "Catalytic Asymmetric Hydroboration: Recent Advances and Applications in Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions", *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4695.
- 41) a) Hayashi, T.; Yamasaki, K., **2003**, "Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition and Its Related Asymmetric Reactions", *Chem. Rev.*, **103**, 2829. b) Chen, F.-X.; Kina, A.; Hayashi, T., **2005**, "High Performance of a Chiral Diene-Rhodium Catalyst for the Asymmetric 1,4-Addition of Arylboroxines to α,β -Unsaturated Ketones", *Org. Lett.*, **8**, 341. c) Vandyck, K.; Matthys, B.; Willen, M.; Robeyns, K.; Van Meervelt, L.; Van der Eycken, J., **2005**, "Rhodium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Additions of Boronic Acids to Enones Using DIPHONANE: A Novel Chiral Bisphosphine Ligand", *Org. Lett.*, **8**, 363. d) Mediavilla Urbaneja, L.; Krause, N., **2006**, "Rhodium-catalyzed enantioselective 1,4-additions of arylboronic acids to substituted enones", *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 494. e) Shintani, R.; Duan, W.-L.; Hayashi, T., **2006**, "Rhodium-Catalyzed Asymmetric Construction of Quaternary

Carbon Stereocenters: Ligand-Dependent Regiocontrol in the 1,4-Addition to Substituted Maleimides", *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 5628.

42) Chong, J. M.; Shen, L.; Taylor, N. J., **2000**, "Asymmetric Conjugate Addition of Alkynylboronates to Enones", *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1822.

43) Wu, T. R.; Chong, J. M., **2005**, "Ligand-catalyzed asymmetric alkynylboration of enones: a new paradigm for asymmetric synthesis using organoboranes.", *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 3244.

44) Pellegrinet, S. C.; Goodman, J. M., **2006**, "Asymmetric Conjugate Addition of Alkynylboronates to Enones: Rationale for the Intriguing Catalysis Exerted by Binaphthols", *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 3116.

45) Wu, T. R.; Chong, J. M., **2007**, "Asymmetric Conjugate Alkenylation of Enones Catalyzed by Chiral Diols", *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 4908.

46) Paton, R. S.; Goodman, J. M.; Pellegrinet, S. C., **2008**, "Theoretical Study of the Asymmetric Conjugate Alkenylation of Enones Catalyzed by Binaphthols", *J. Org. Chem.*, **73**, 5078.

47) Inokuma, T.; Takasu, K.; Sakaeda, T.; Takemoto, Y., **2009**, "Hydroxyl Group-Directed Organocatalytic Asymmetric Michael Addition of α,β -Unsaturated Ketones with Alkenylboronic Acids", *Org. Lett.*, **11**, 2425.

48) Sugiura, M.; Tokudomi, M.; Nakajima, M., **2010**, "Enantioselective conjugate addition of boronic acids to enones catalyzed by O-monoacyltartaric acids.", *Chem. Commun.*, **46**, 7799.

49) Sugiura, M.; Kinoshita, R.; Nakajima, M., **2014**, "O-Monoacyltartaric Acid Catalyzed Enantioselective Conjugate Addition of a Boronic Acid to Dienones: Application to the Synthesis of Optically Active Cyclopentenones", *Org. Lett.*, **16**, 5172.

50) En una comunicación personal

51) Kodama, T.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E., **2011**, "Enantioselective boronate additions to N-acyl quinoliniums catalyzed by tartaric acid.", *Org. Lett.*, **13**, 6316.

52) a) Lundy, B. J.; Jansone-Popova, S.; May, J. A., **2011**, "Enantioselective conjugate addition of alkenylboronic acids to indole-appended enones.", *Org. Lett.*, **13**, 4958. b) Le, P. Q.; Nguyen, T. S.; May, J. a., **2012**, "A general method for the enantioselective synthesis of α -chiral heterocycles.", *Org. Lett.*, **14**, 6104.

53) a) Roscales, S.; Rincón, Á.; Buxaderas, E.; Csáký, A. G., **2012**, "Trifluoroacetic anhydride—catalyzed conjugate addition of boronic acids to α,β -unsaturated ketones", *Tetrahedron Lett.*, **53**, 4721. b) Roscales, S.; Csáký, A. G., **2012**, "Trifluoroacetic Anhydride Promoted Tandem Conjugate Addition of Boronic Acids/Acetal Ring Opening", *Org. Lett.*, **14**, 1187.

54) Mikhailov, B. M.; Bubnov, Y. N., **1964**, "Reaction of triallylboron with carbonyl compounds", *Bull. Acad. Sci. U.S.S.R., Chem. Sci.*, **13**, 1774.

- 55) a) Wu, T. R.; Shen, L.; Chong, J. M., **2004**, "Asymmetric Allylboration of Aldehydes and Ketones Using 3,3'-Disubstitutedbinaphthol-Modified Boronates", *Org. Lett.*, **6**, 2701. b) Wu, T. R.; Chong, J. M., **2006**, "Asymmetric allylboration of cyclic imines and applications to alkaloid synthesis.", *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 9646.
- 56) Lou, S.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E., **2006**, "Asymmetric allylboration of ketones catalyzed by chiral diols.", *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 12660.
- 57) Lou, S.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E., **2007**, "Asymmetric allylboration of acyl imines catalyzed by chiral diols.", *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 15398.
- 58) Bishop, J. a.; Lou, S.; Schaus, S. E., **2009**, "Enantioselective addition of boronates to acyl imines catalyzed by chiral biphenols.", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 4337.
- 59) Jain, P.; Antilla, J. C., **2010**, "Chiral Brønsted acid-catalyzed allylboration of aldehydes.", *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 11884.
- 60) Grayson, M. N.; Pellegrinet, S. C.; Goodman, J. M., **2012**, "Mechanistic Insights into the BINOL-Derived Phosphoric Acid-Catalyzed Asymmetric Allylboration of Aldehydes", *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 2716.
- 61) Wang, H.; Jain, P.; Antilla, J. C.; Houk, K. N., **2013**, "Origins of Stereoselectivities in Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Allylboration and Propargylations of Aldehydes", *J. Org. Chem.*, **78**, 1208.
- 62) Petasis, N. A.; Akritopoulou, I., **1993**, "The boronic acid mannich reaction: A new method for the synthesis of geometrically pure allyl amines", *Tetrahedron Lett.*, **34**, 583.
- 63) Yamaoka, Y.; Miyabe, H.; Takemoto, Y., **2007**, "Catalytic Enantioselective Petasis-Type Reaction of Quinolines Catalyzed by a Newly Designed Thiourea Catalyst", *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 6686.
- 64) Lou, S.; Schaus, S. E., **2008**, "Asymmetric petasis reactions catalyzed by chiral biphenols.", *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 6922.
- 65) Han, W.-Y.; Wu, Z.-J.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C., **2012**, "Enantioselective Organocatalytic Three-Component Petasis Reaction among Salicylaldehydes, Amines, and Organoboronic Acids", *Org. Lett.*, **14**, 976.
- 66) Candeias, N. R.; Cal, P. M. S. D.; André, V.; Duarte, M. T.; Veiros, L. F.; Gois, P. M. P., **2010**, "Water as the reaction medium for multicomponent reactions based on boronic acids", *Tetrahedron*, **66**, 2736.
- 67) Tao, J.; Li, S., **2010**, "Theoretical Study on the Mechanism of the Petasis-type Boronic Mannich Reaction of Organoboronic Acids, Amines, and α -Hydroxy Aldehydes", *Chin. J. Chem.*, **28**, 41.
- 68) Schlienger, N.; Bryce, M. R.; Hansen, T. K., **2000**, "The Boronic Mannich Reaction in a Solid-Phase Approach", *Tetrahedron*, **56**, 10023.

- 69) Barnett, D. S.; Schaus, S. E., **2011**, "Asymmetric Propargylation of Ketones Using Allenylboronates Catalyzed by Chiral Biphenols", *Org. Lett.*, **13**, 4020.
- 70) Reddy, L. R., **2012**, "Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Propargylation of Aldehydes with Allenylboronate", *Org. Lett.*, **14**, 1142.
- 71) Chen, M.; Roush, W. R., **2012**, "Enantioselective Synthesis of anti- and syn-Homopropargyl Alcohols via Chiral Brønsted Acid Catalyzed Asymmetric Allenylboration Reactions", *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 10947.
- 72) Jain, P.; Wang, H.; Houk, K. N.; Antilla, J. C., **2012**, "Brønsted Acid Catalyzed Asymmetric Propargylation of Aldehydes", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 1391.
- 73) Grayson, M. N.; Goodman, J. M., **2013**, "Understanding the Mechanism of the Asymmetric Propargylation of Aldehydes Promoted by 1,1'-Bi-2-naphthol-Derived Catalysts", *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 6142.
- 74) Evans, D. A.; Scott, W. L.; Truesdale, L. K., **1972**, "Evaluation of Ketene Equivalents in the Synthesis of Bicyclo[2.2.2]octene Derivatives", *Tetrahedron Lett.*, **13**, 121.
- 75) Martinez-Fresneda, P.; Vaultier, M., **1989**, "Vinylboronates β -substituted by an electron withdrawing group : synthesis and Diels-Alder reactivity of a new type of electron deficient olefins", *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2929.
- 76) Lorvelec, G.; Vaultier, M., **1998**, "Intramolecular Diels-Alder reactions involving boryl-3-propenoic acid derivatives", *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5185.
- 77) Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Lough, A. J., **1999**, "Alkenylboronate Tethered Intramolecular Diels-Alder Reactions", *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 450.
- 78) Plettner, E.; Mohle, A.; Mwangi, M. T.; Griscti, J.; Patrick, B. O.; Nair, R.; Batchelor, R. J.; Einstein, F., **2005**, "2-Chlorobicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide and 2-chlorobicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxamide as precursors of bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-one and bicyclo[2.2.1]heptan-2-one: resolution, absolute configuration and hydrogen-bonding properties", *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 2754.
- 79) <http://www.chemistry.sdsu.edu/research/BNMR/>
- 80) Nakanishi, K.; Solomon, P. H. *Infrared Absorption Spectroscopy*; Emerson-Adams Press, 1977.
- 81) Snowden, R. L., **1983**, "Fragmentation of Homoallylic Alkoxides. Preparation of 1-(3'-cyclopentenyl)-2-alkanones from 2-substituted bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ols", *Helv. Chim. Acta*, **66**, 1031.
- 82) Zhao, Y.; Truhlar, D. G., **2004**, "Hybrid Meta Density Functional Theory Methods for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions: The MPW1B95 and MPWB1K Models and Comparative Assessments for Hydrogen Bonding and van der Waals Interactions", *J. Phys. Chem. A*, **108**, 6908.

- 83) Frisch, M. J. T., G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. , Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.
- 84) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R., **2005**, "Quantum Mechanical Continuum Solvation Models", *Chem. Rev.*, **105**, 2999.
- 85) Pellegrinet, S.C., resultados no publicados.
- 86) a) Dhokte, U. P.; Soundararajan, R.; Ramachandran, P. V.; Brown, H. C., **1996**, "A General, Efficient, Convenient Synthesis of Chiral Bis(terpenyl)haloborane Reagents, Valuable for Asymmetric Synthesis *via* Organoboranes", *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8345. b) Dhokte, U. P.; Brown, H. C., **1996**, "Hydroboration. 93. Convenient Conversion of Optically Pure 2-Organylpopinenes into the (2-Organylpoisopinyl)dihaloboranes Potentially Valuable for Asymmetric Synthesis *via* Chiral Organoboranes", *Organometallics*, **15**, 3504.
- 87) Pellegrinet, S.; Silva, M.; Goodman, J., **2004**, "A promising enantioselective Diels–Alder dienophile by computer-assisted rational design: 2,5-diphenyl-1-vinyl-borolane", *J. Comput. Aided Mol. Des.*, **18**, 209.
- 88) Pisano, P. L. Tesis Doctoral en Ciencias Químicas: Estudio Teórico y Experimental de Reacciones de Organoboranos Type, Universidad Nacional de Rosario, 2012.
- 89) Bonk, J. D.; Avery, M. A., **1997**, "4S,5S-[Bis(carbethoxy)]-2-ethenyl-1,3,2-dioxaborolane: A Novel Enantioselective Dienophile", *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 1149.
- 90) Narasaka, K.; Yamamoto, I., **1992**, "Use of 1,3-oxazolidin-2-one derivatives of 3-borylpropenoic acids as β -hydroxy acrylic acid equivalents in the asymmetric Diels-Alder reaction catalyzed by a chiral titanium reagent", *Tetrahedron*, **48**, 5743.
- 91) Yamamoto, I.; Narasaka, K., **1994**, "Total Synthesis of (+)-Paniculide A *via* a Catalytic Asymmetric Diels–Alder Reaction of a 3-Borylpropenoic Acid Derivative", *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 3327.
- 92) a) Furuta, K.; Shimizu, S.; Miwa, Y.; Yamamoto, H., **1989**, "Chiral (acyloxy)borane (CAB): a powerful and practical catalyst for asymmetric Diels-Alder reactions", *J. Org. Chem.*, **54**,

1481. b) Furuta, K.; Maruyama, T.; Yamamoto, H., **1991**, "Catalytic asymmetric aldol reactions. Use of a chiral (acyloxy)borane complex as a versatile Lewis-acid catalyst", *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1041. c) Ishihara, K.; Gao, Q.; Yamamoto, H., **1993**, "Enantioselective Diels-Alder reaction of .alpha.-bromo-.alpha.,.beta.-enals with dienes under catalysis by CAB", *J. Org. Chem.*, **58**, 6917. d) Ishihara, K.; Mouri, M.; Gao, Q.; Maruyama, T.; Furuta, K.; Yamamoto, H., **1993**, "Catalytic asymmetric allylation using a chiral (acyloxy)borane complex as a versatile Lewis acid catalyst", *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 11490. e) Ishihara, K.; Gao, Q.; Yamamoto, H., **1993**, "Mechanistic studies of a CAB-catalyzed asymmetric Diels-Alder reaction", *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 10412.
- 93) a) Pisano, P. L.; Sarotti, A. M.; Pellegrinet, S. C., **2009**, "An experimental/theoretical approach to determine the optical purity and the absolute configuration of endo- and exo-norborn-5-en-2-ol using mandelate derivatives", *Tetrahedron Lett.*, **50**, 6121. b) Sarotti, A. M.; Pisano, P. L.; Pellegrinet, S. C., **2011**, "Evaluation of the use of Mandelate Derivatives to Determine the Enantiomeric Purity and the Absolute Configuration of Secondary Cyclohexenols", *Arkivoc*, **2011**, 343.
- 94) Sarotti, A.M; Pisano, P.L.; Pellegrinet, S.C. Resultados no publicados
- 95) Barnett, D. S.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E., **2009**, "The mechanism and an improved asymmetric allylboration of ketones catalyzed by chiral biphenols.", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 8679.
- 96) Jacob, P.; Brown, H., **1976**, "Conjugate addition of B-alkenyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonanes to methyl vinyl ketone. A convenient synthesis of .gamma.,.delta.-unsaturated ketones", *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7832.
- 97) Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; Sakai, M.; Miyaara, N., **1998**, "Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of Aryl- and Alkenylboronic Acids to Enones", *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 5579.
- 98) a) Gray, C. W.; Houston, T. A., **2002**, "Boronic Acid Receptors for α -Hydroxycarboxylates: High Affinity of Shinkai's Glucose Receptor for Tartrate", *J. Org. Chem.*, **67**, 5426. b) Zhu, L.; Anslyn, E. V., **2004**, "Facile quantification of enantiomeric excess and concentration with indicator-displacement assays: an example in the analyses of alpha-hydroxyacids.", *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 3676. c) Xu, W.-Z.; Huang, Z.-T.; Zheng, Q.-Y., **2008**, "Highly efficient fluorescent sensing for α -hydroxy acids with C3-symmetric boronic acid-based receptors", *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4918. d) Wu, Y.; Guo, H.; James, T. D.; Zhao, J., **2011**, "Enantioselective recognition of mandelic acid by a 3,6-dithiophen-2-yl-9H-carbazole-based chiral fluorescent bisboronic acid sensor.", *J. Org. Chem.*, **76**, 5685. e) Chaudhari, S. R.; Suryaprakash, N., **2012**, "Three-Component Chiral Derivatizing Protocols for NMR Spectroscopic Enantiodiscrimination of Hydroxy Acids and Primary Amines", *J. Org. Chem.*, **77**, 648.

- 99) Zhao, Y.; Truhlar, D., **2008**, "The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals", *Theor. Chem. Acc.*, **120**, 215.
- 100) Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Arnó, M.; Sáez, J. A., **2007**, "Toward an Understanding of the Acceleration of Diels–Alder Reactions by a Pseudo-intramolecular Process Achieved by Molecular Recognition. A DFT Study", *J. Org. Chem.*, **72**, 4220.
- 101) a) Swart, M.; van der Wijst, T.; Fonseca Guerra, C.; Bickelhaupt, F. M., **2007**, "π-π stacking tackled with density functional theory", *J. Mol. Model.*, **13**, 1245. b) Johnson, E. R.; Mackie, I. D.; DiLabio, G. A., **2009**, "Dispersion interactions in density-functional theory", *J. Phys. Org. Chem.*, **22**, 1127.
- 102) a) Shan, S. O.; Herschlag, D., **1996**, "The change in hydrogen bond strength accompanying charge rearrangement: implications for enzymatic catalysis.", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **93**, 14474. b) Kim, K. S.; Oh, K. S.; Lee, J. Y., **2000**, "Catalytic role of enzymes: short strong H-bond-induced partial proton shuttles and charge redistributions.", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **97**, 6373.
- 103) a) Paddon-Row, M. N.; Kwan, L. C. H.; Willis, A. C.; Sherburn, M. S., **2008**, "Enantioselective Oxazaborolidinium-Catalyzed Diels–Alder Reactions without CH⋯O Hydrogen Bonding", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 7013. b) Jones, C. R.; Baruah, P. K.; Thompson, A. L.; Scheiner, S.; Smith, M. D., **2012**, "Can a C-H⋯O interaction be a determinant of conformation?", *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 12064. c) Johnston, R. C.; Cheong, P. H.-Y., **2013**, "C-HO non-classical hydrogen bonding in the stereomechanics of organic transformations: theory and recognition", *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 5057.
- 104) a) Collins, C. J.; Benjamin, B. M., **1967**, "Molecular Rearrangements. XXIII. The Mechanism of Hydride Shift during Hydrolyses of Certain Substituted Norbornyl Tosylates", *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1652. b) Padwa, A.; Eisenberg, W., **1972**, "Photochemical transformations of small ring carbonyl compounds. XXXIX. Photochemical synthesis and chemical reactivity of the tricyclo[3.2.0.02.6]heptan-7-ol system", *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5852. c) Waddell, T. G.; Carter, A. D.; Miller, T. J.; Pagni, R. M., **1992**, "Chromium(VI) oxidation of tertiary unsaturated alcohols. Oxidative fragmentation of 2-substituted bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ols", *J. Org. Chem.*, **57**, 381.
- 105) Hyperchem Professional Release 7.52, Hypercube, 2005.
- 106) Frisch, M. J. T., G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.;

Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A., Gaussian 03, Revision C.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

107) Frisch, M. J. T., G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. , Gaussian 09, Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.

108) Kolossváry, I.; Guida, W. C., **1993**, "Torsional flexing: Conformational searching of cyclic molecules in biased internal coordinate space", *J. Comput. Chem.*, **14**, 691.

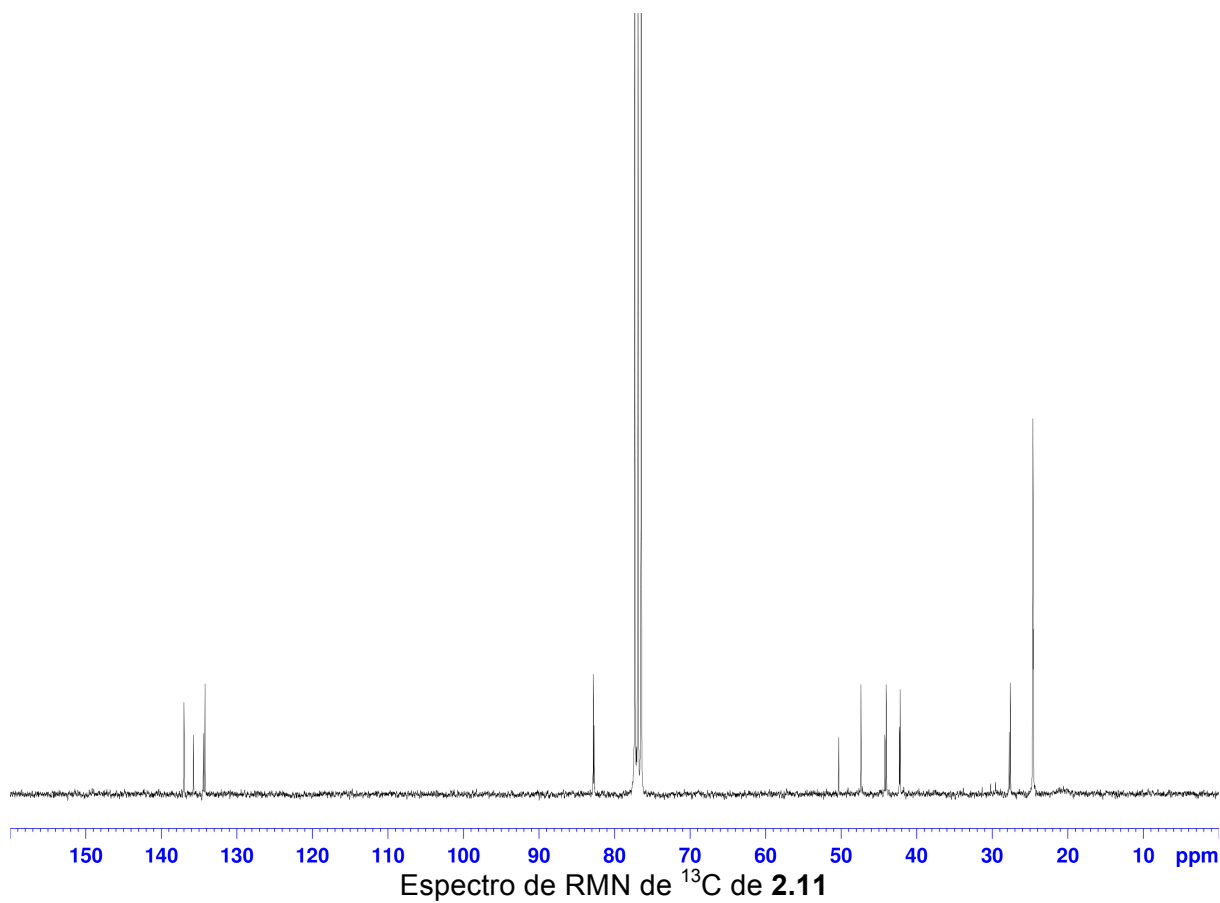
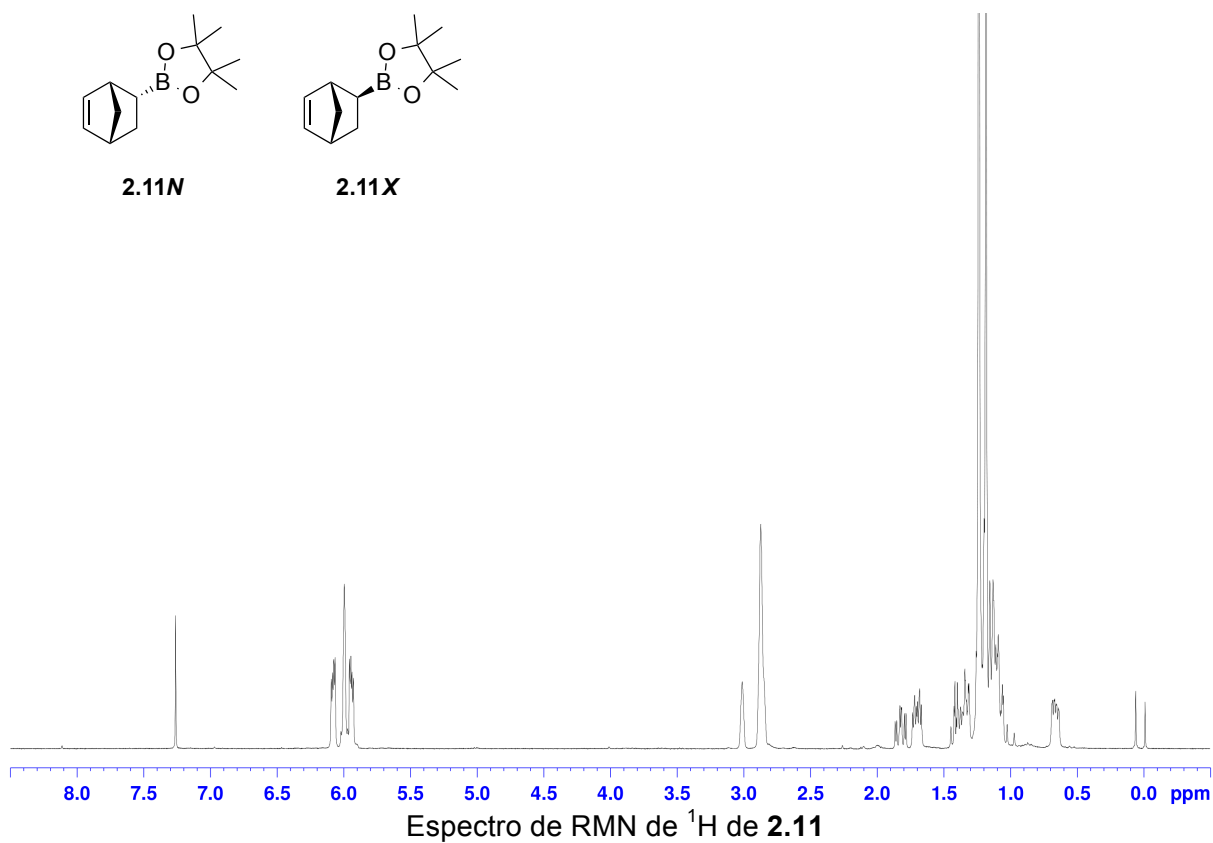
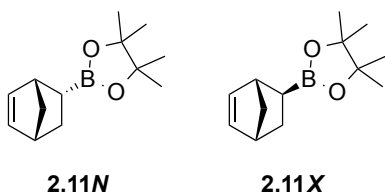
109) Tomasi, J.; Persico, M., **1994**, "Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent", *Chem. Rev.*, **94**, 2027.

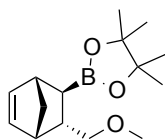
110) a) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J., **1996**, "Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model", *Chem. Phys. Lett.*, **255**, 327. b) Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J., **1997**, "A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics", *J. Chem. Phys.*, **107**, 3032. c) Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J., **1998**, "Geometry optimization of molecular structures in solution by the polarizable continuum model", *J. Comput. Chem.*, **19**, 404.

Capítulo 8

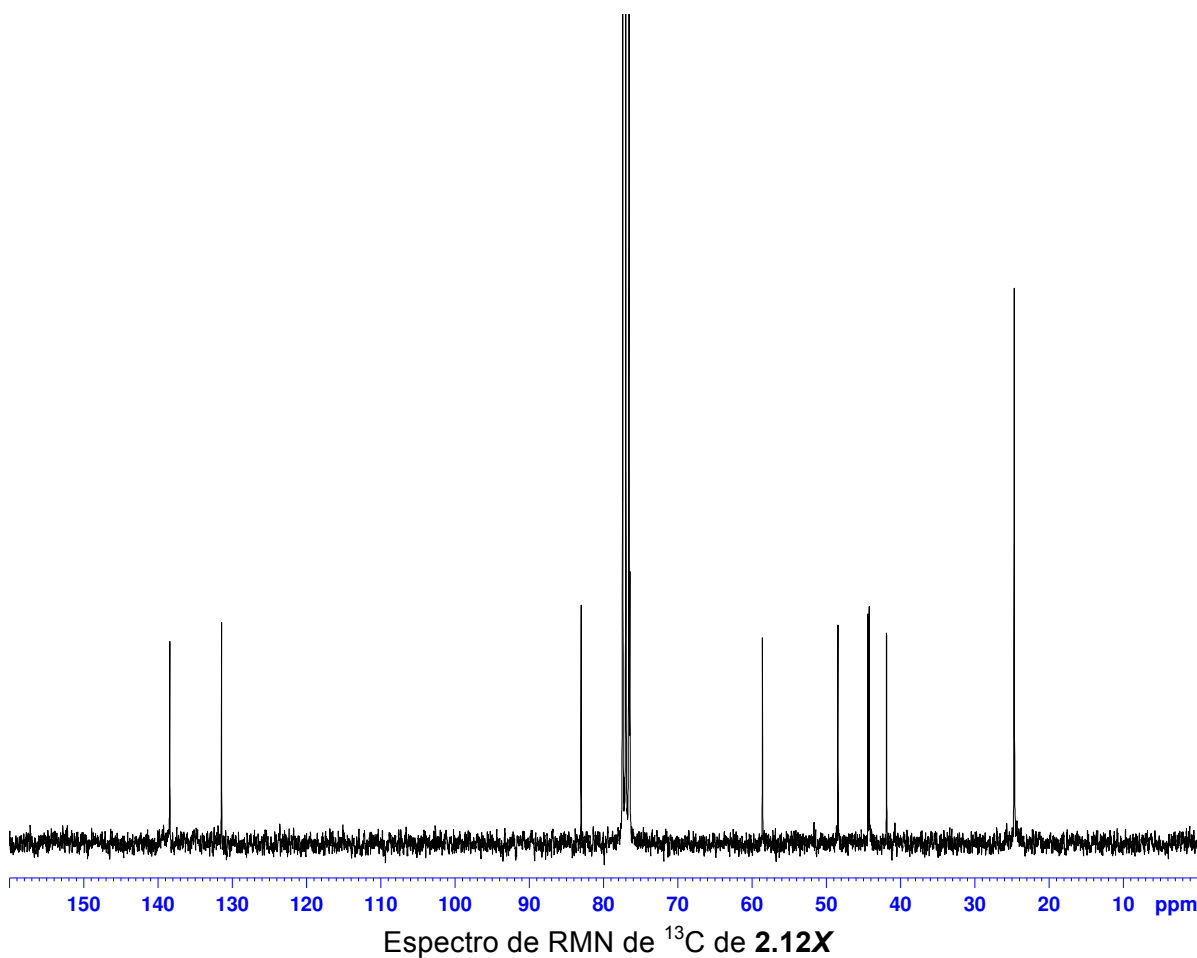
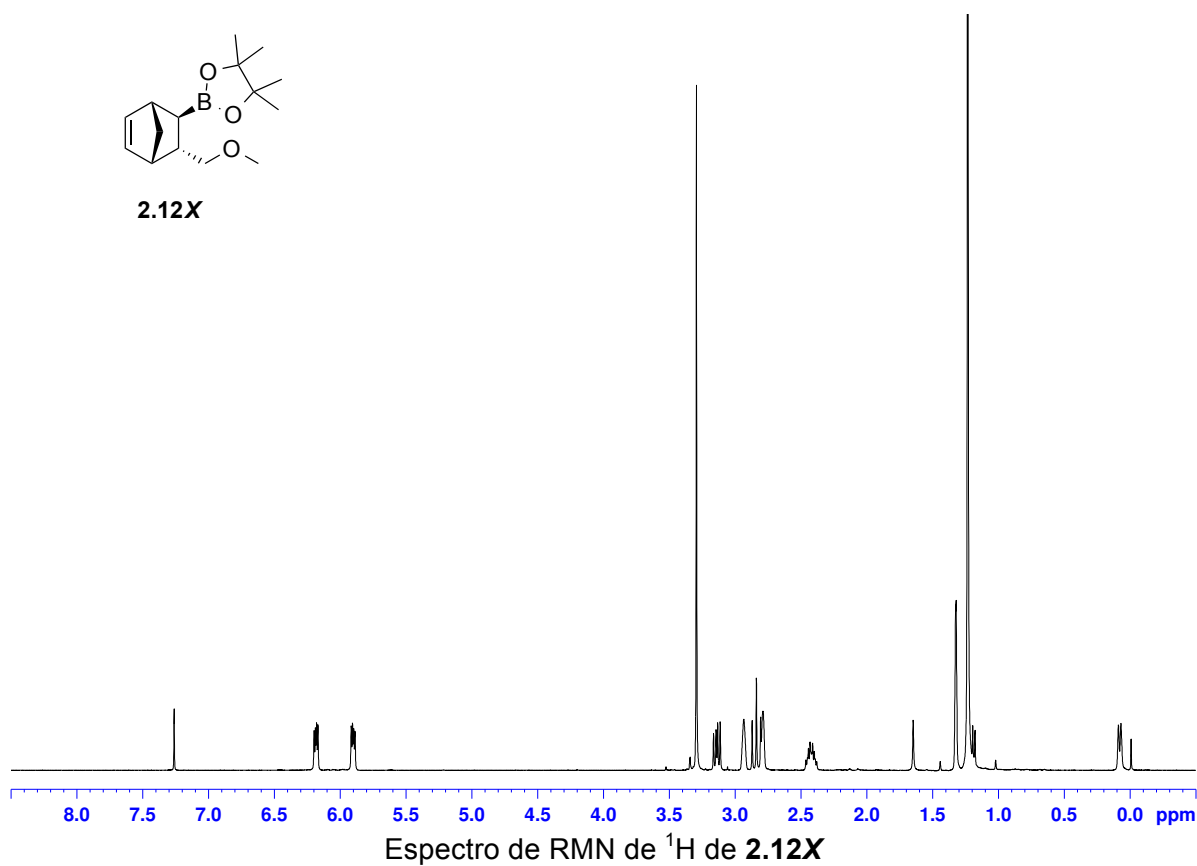
Espectros seleccionados

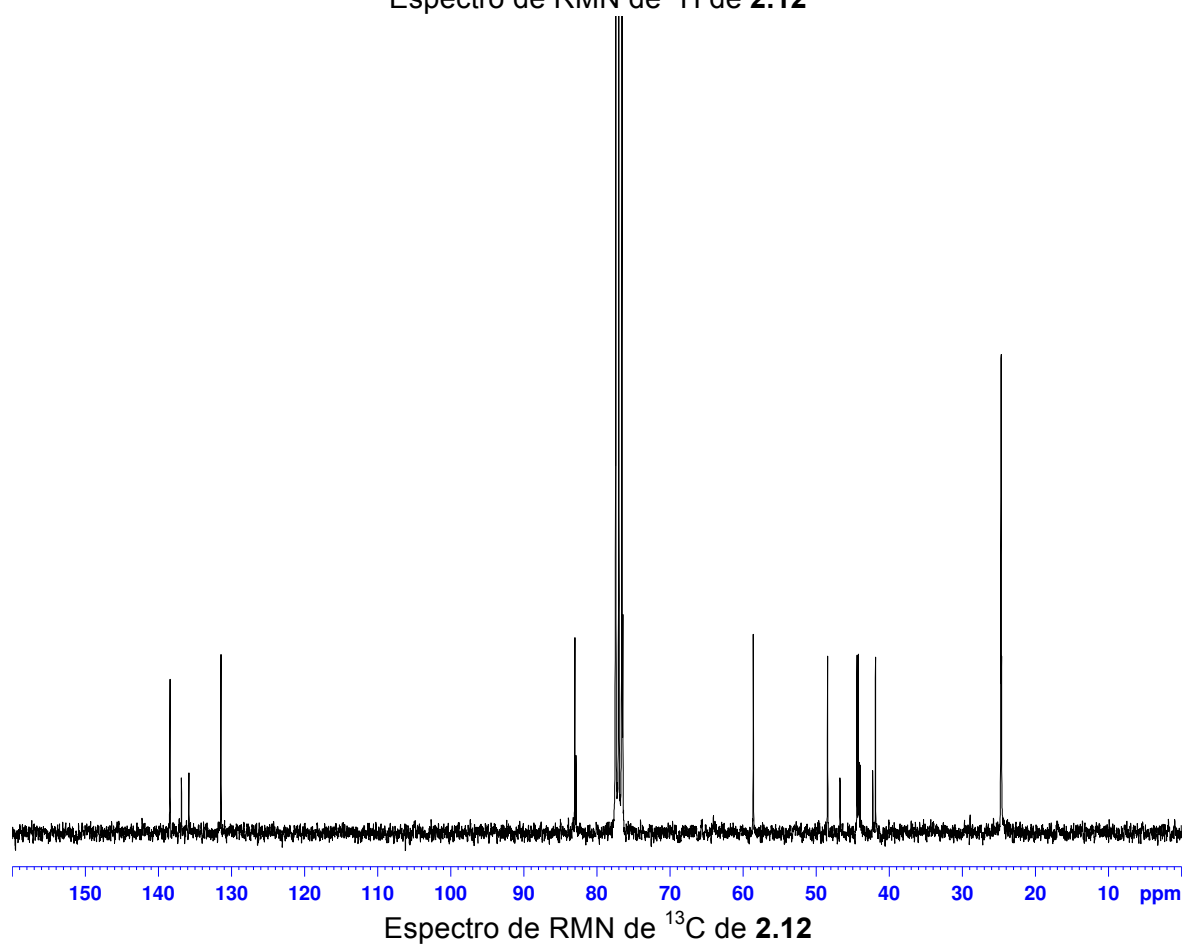
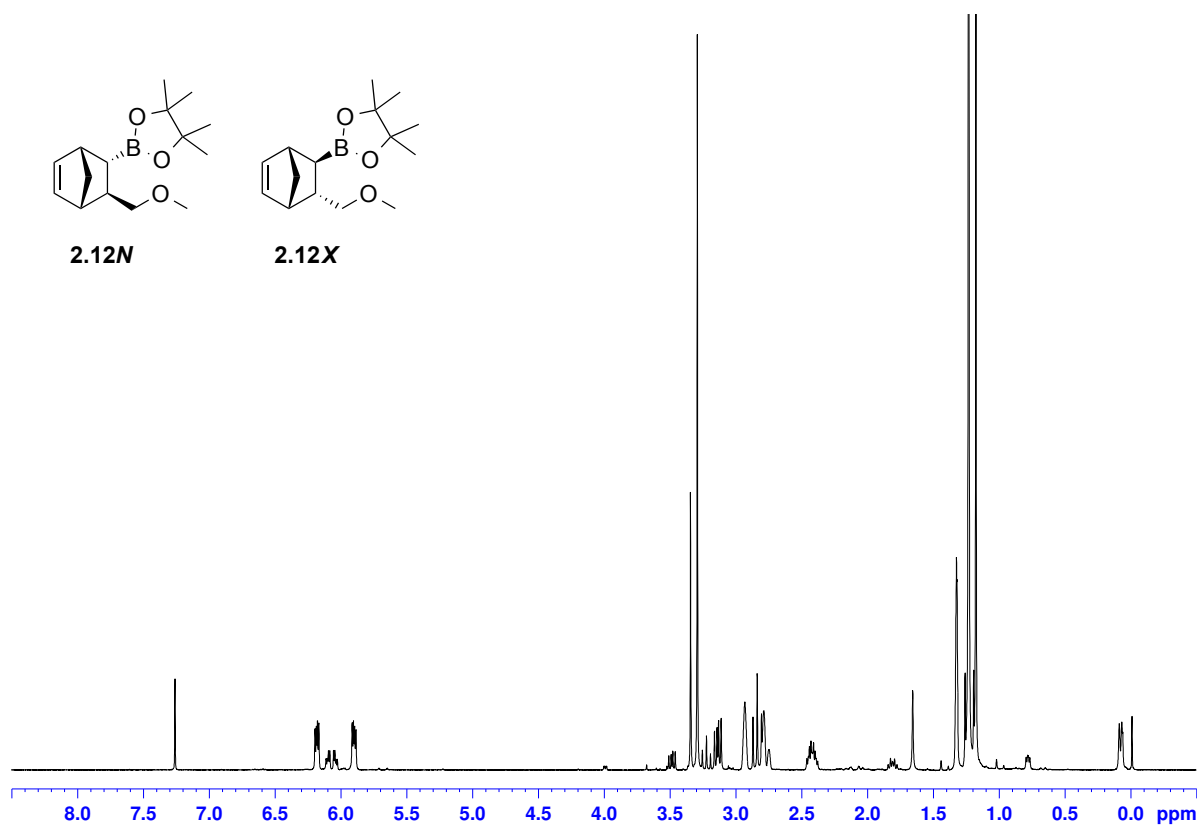
8 Espectros seleccionados

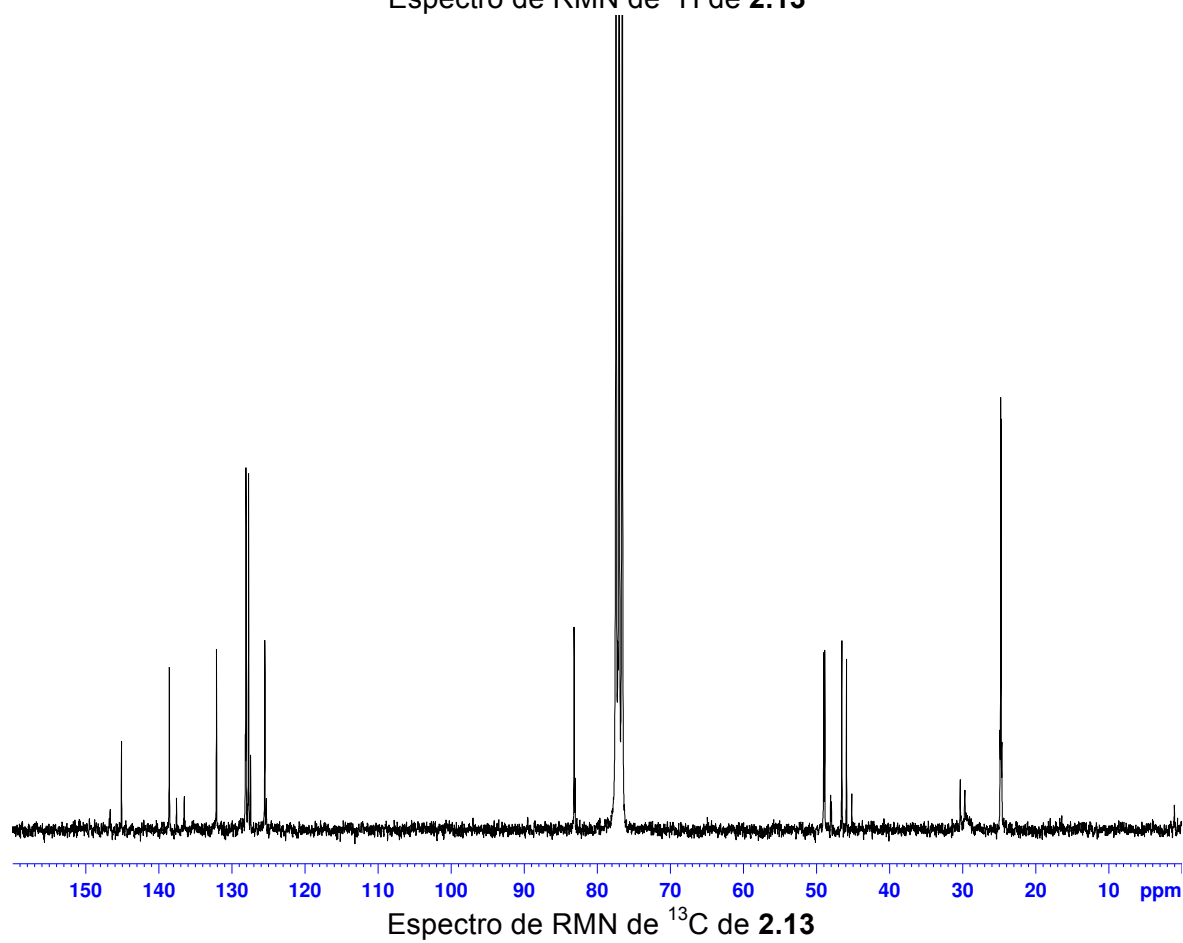
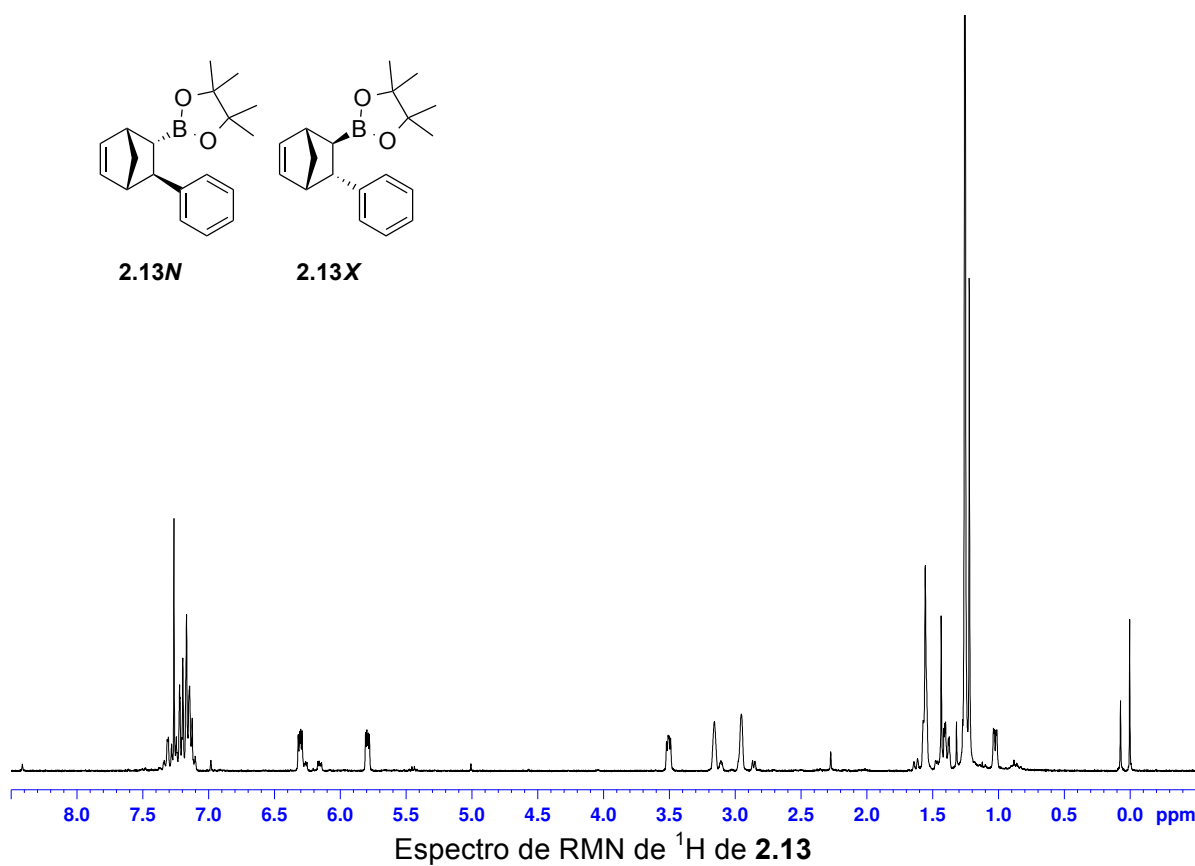
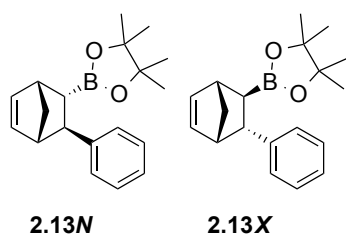


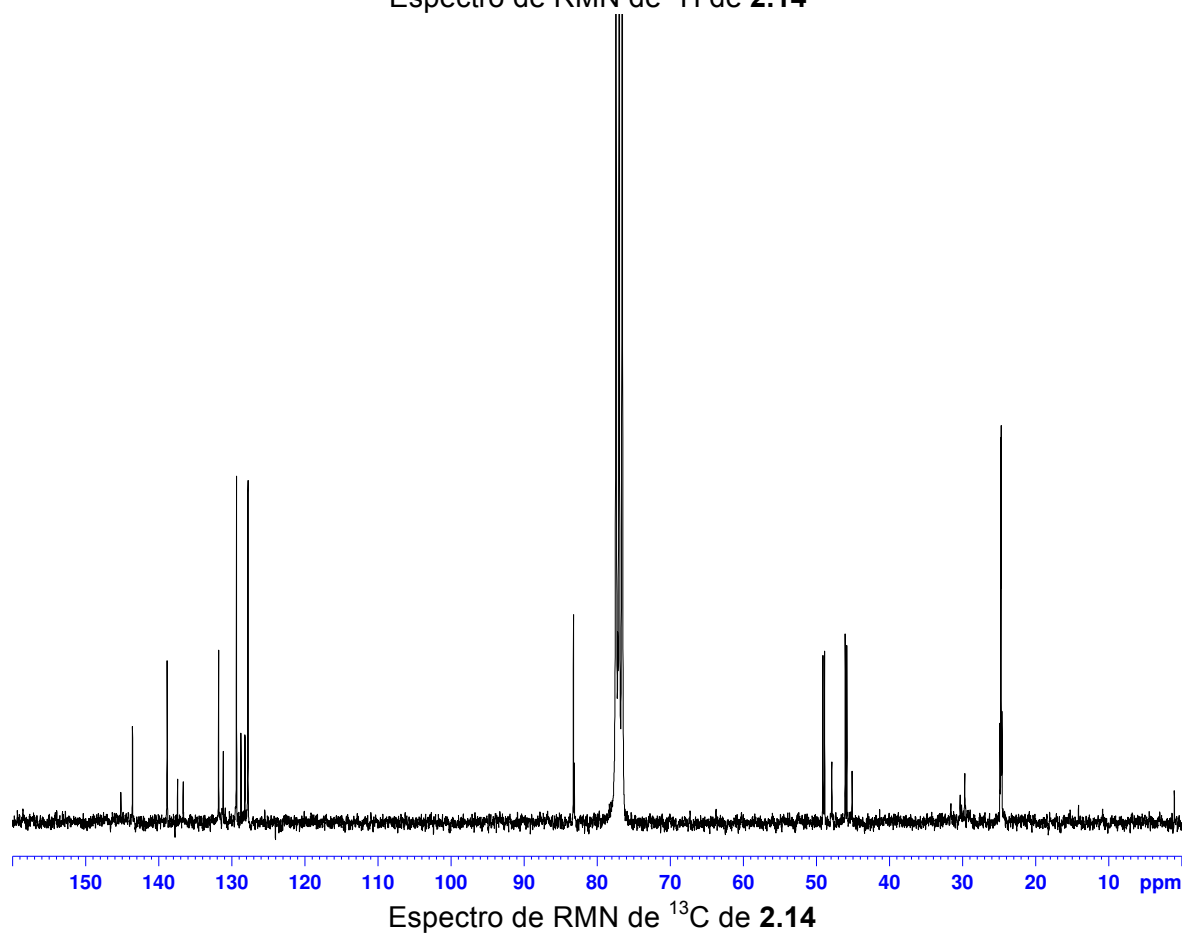
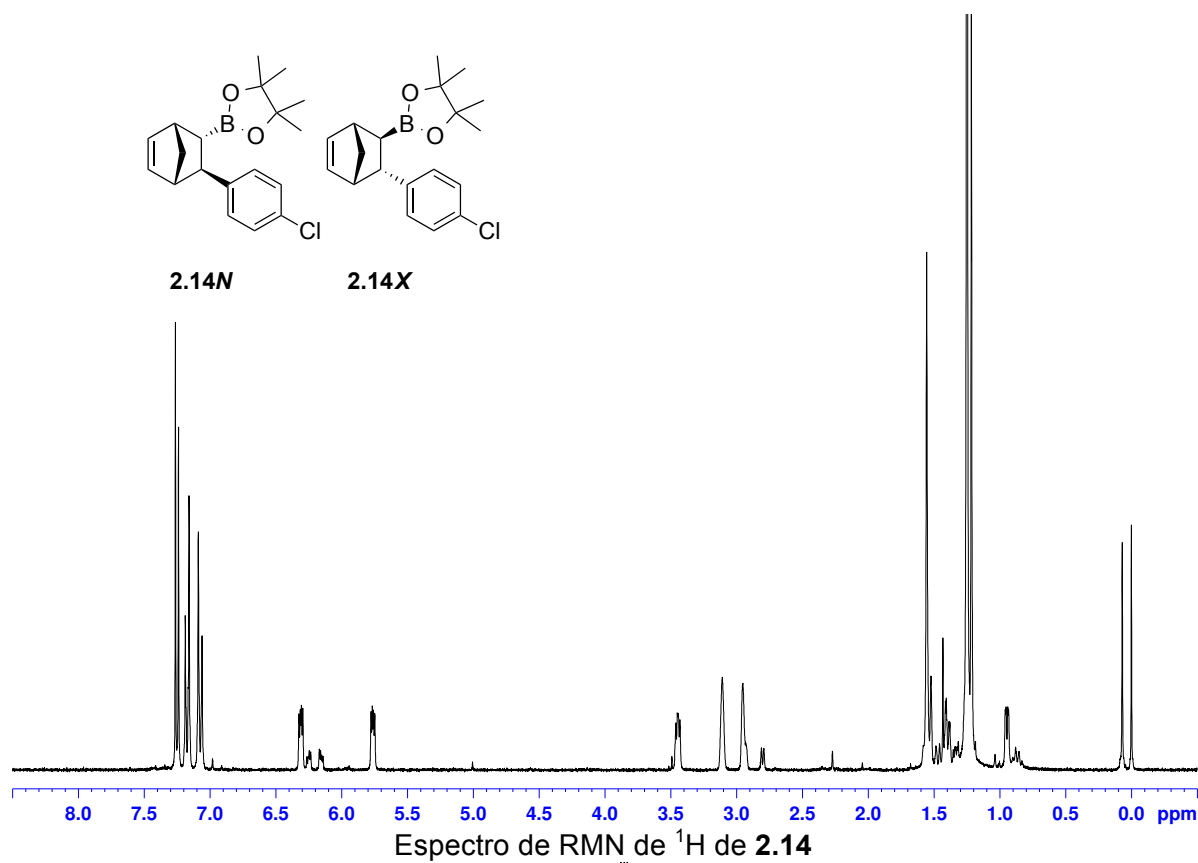
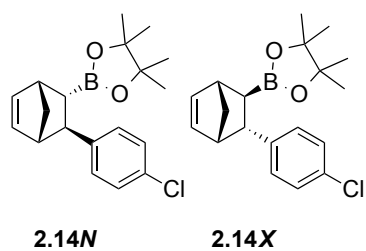


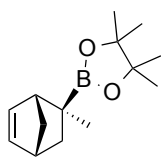
2.12X



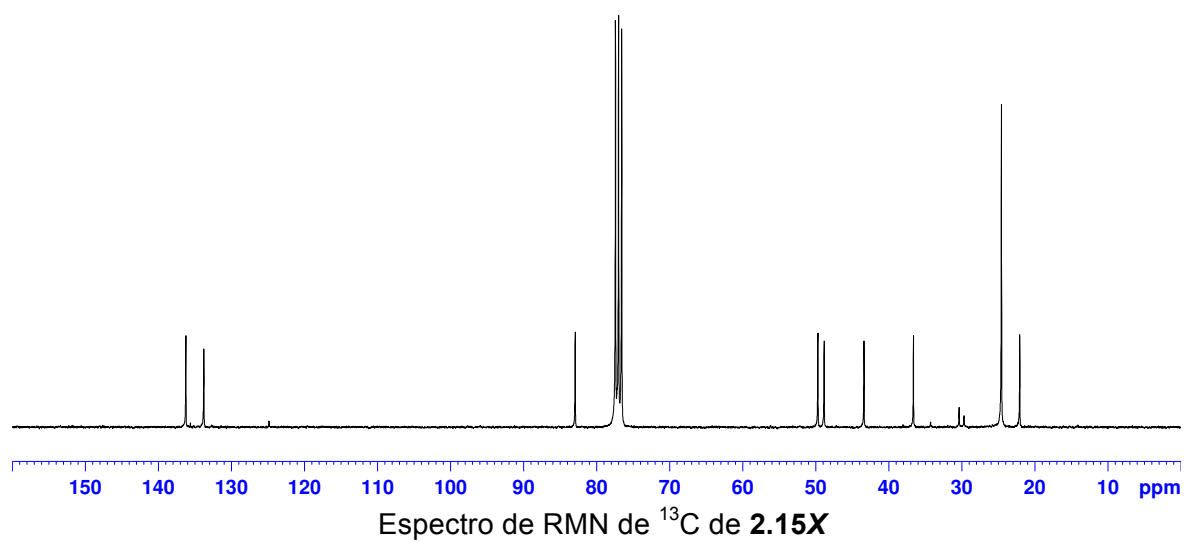
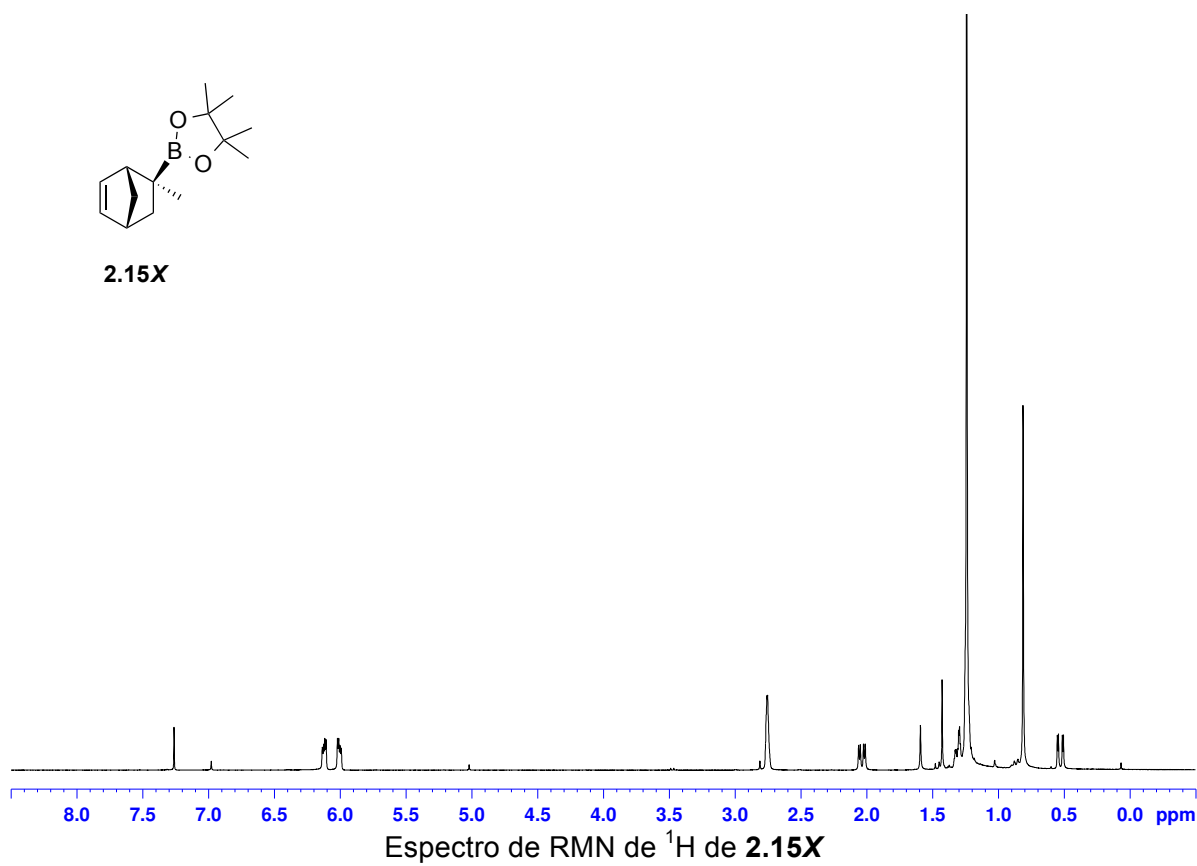


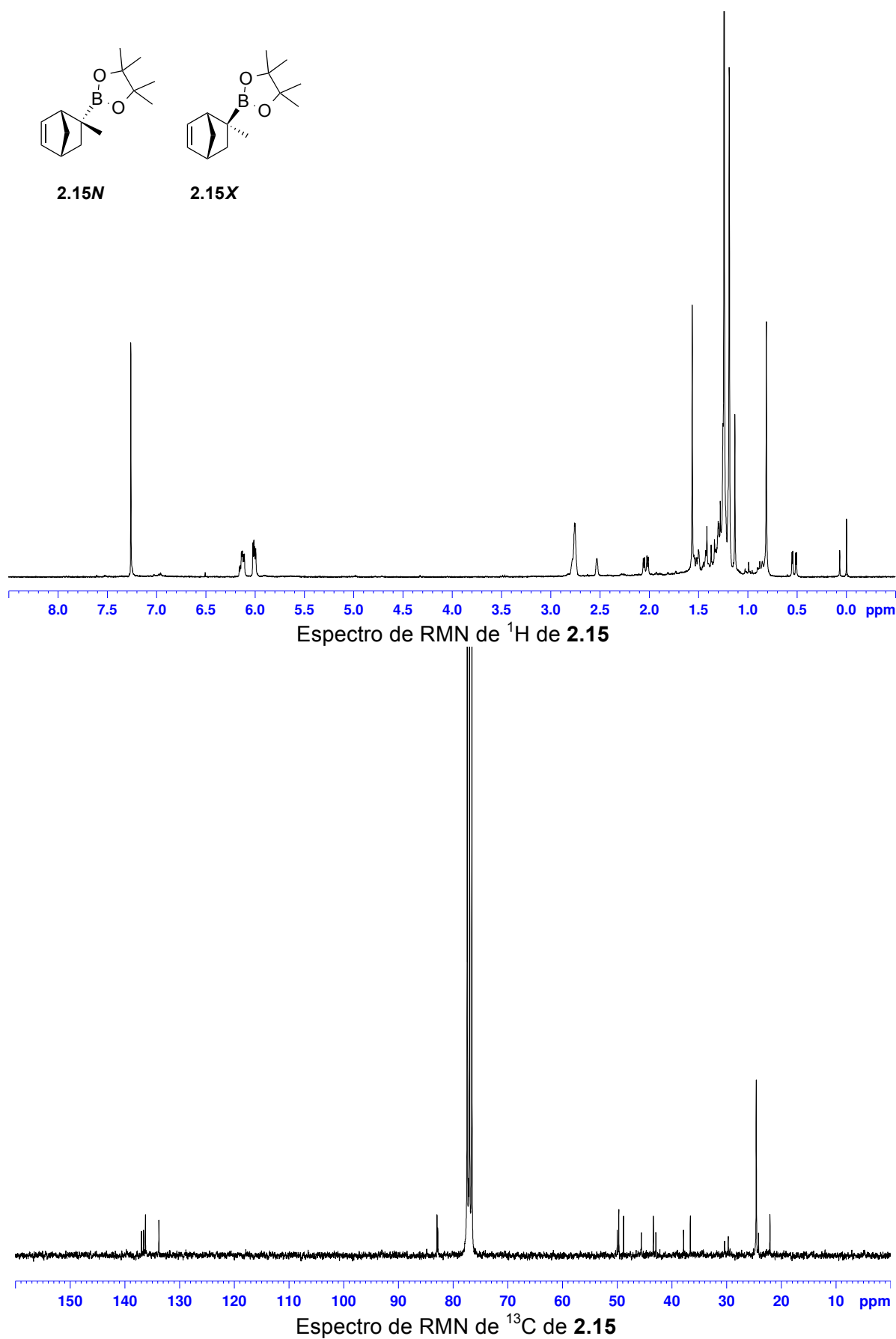


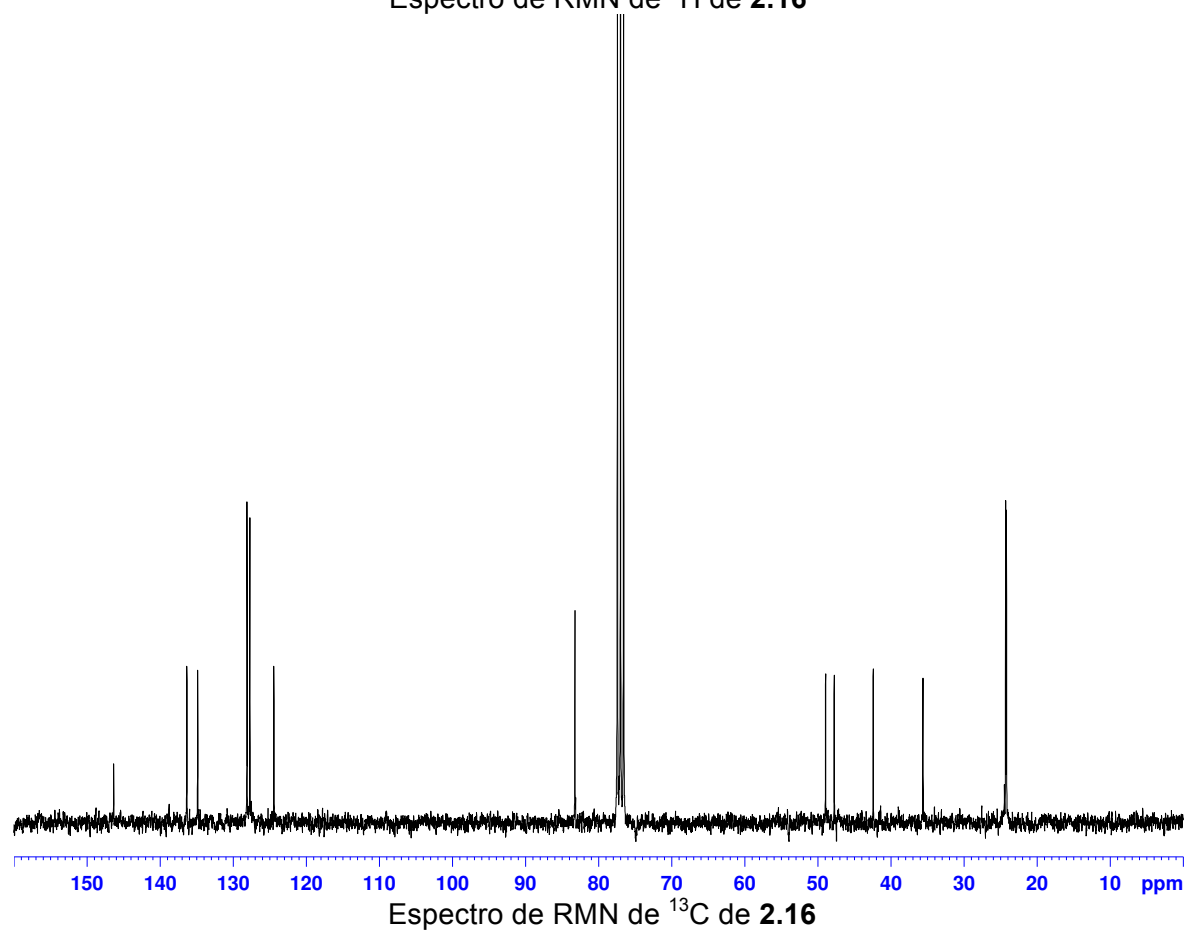
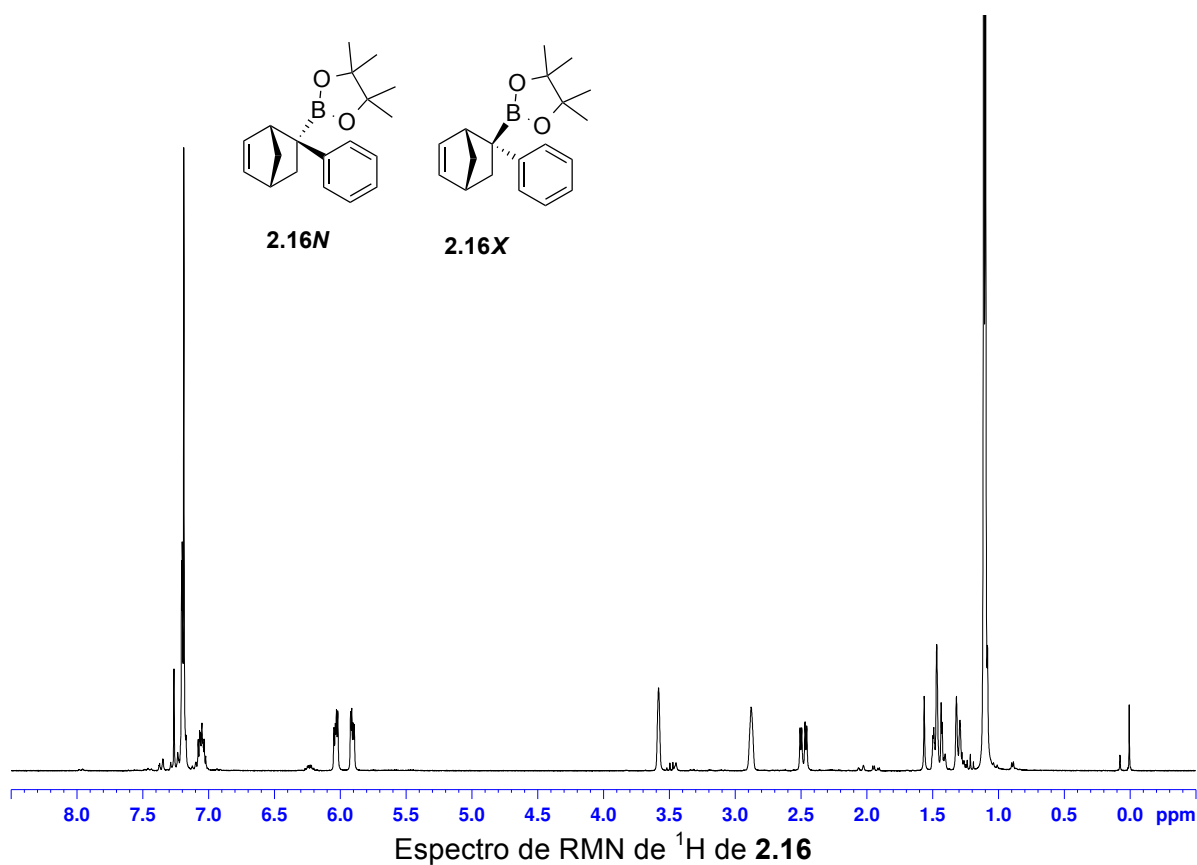


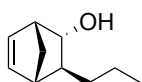


2.15X

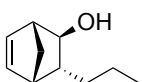




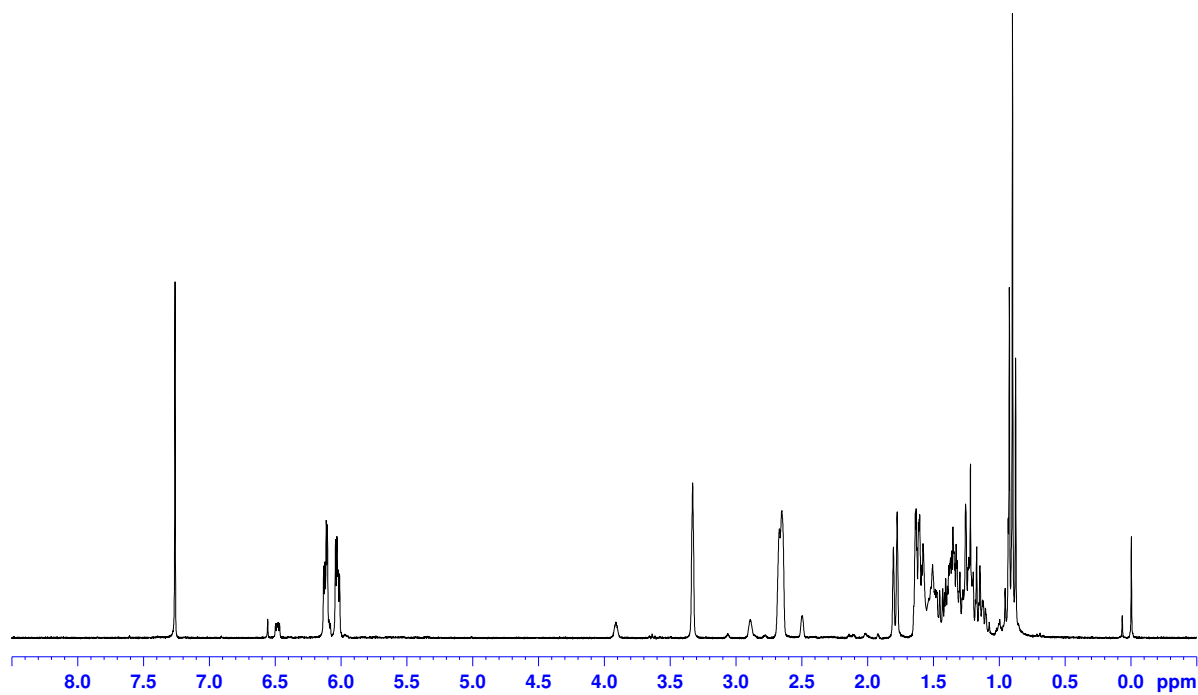




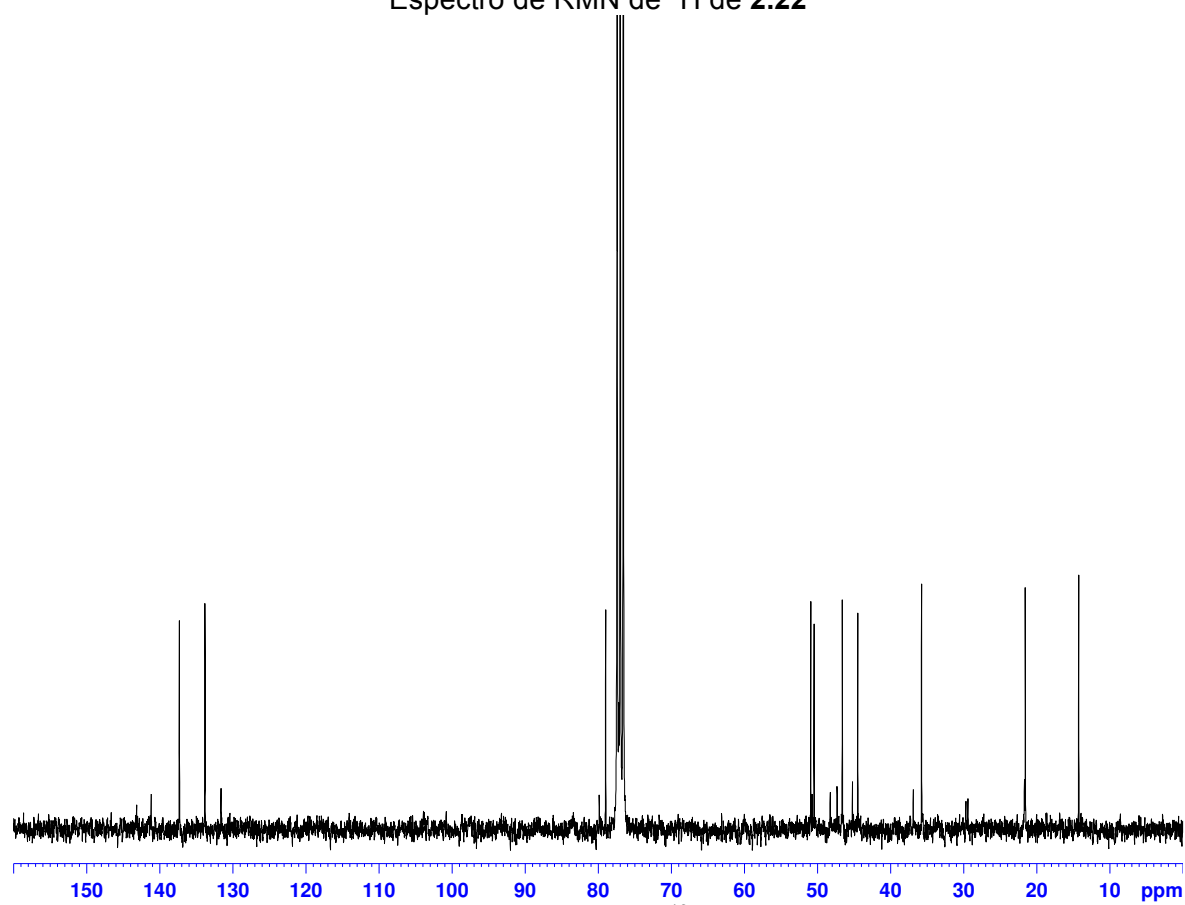
2.22N



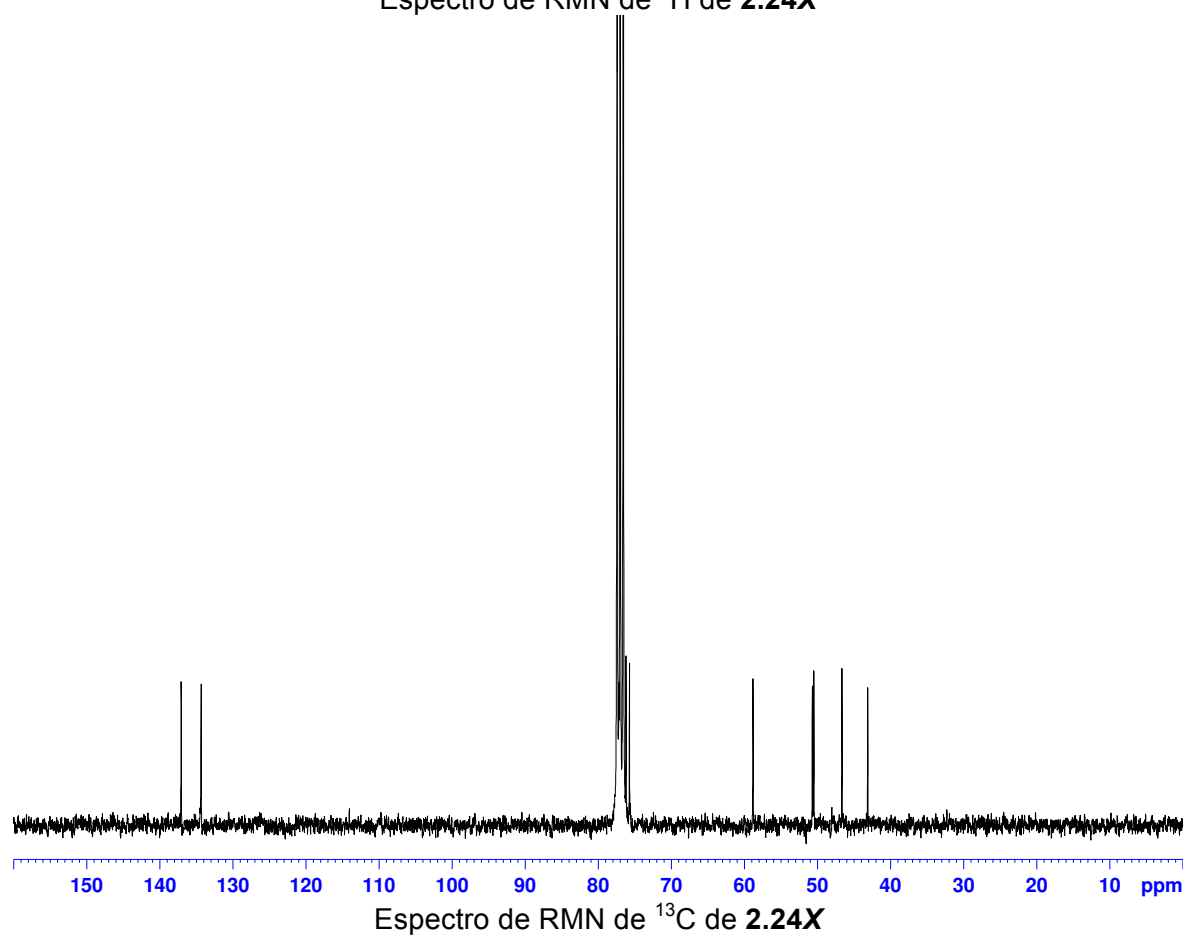
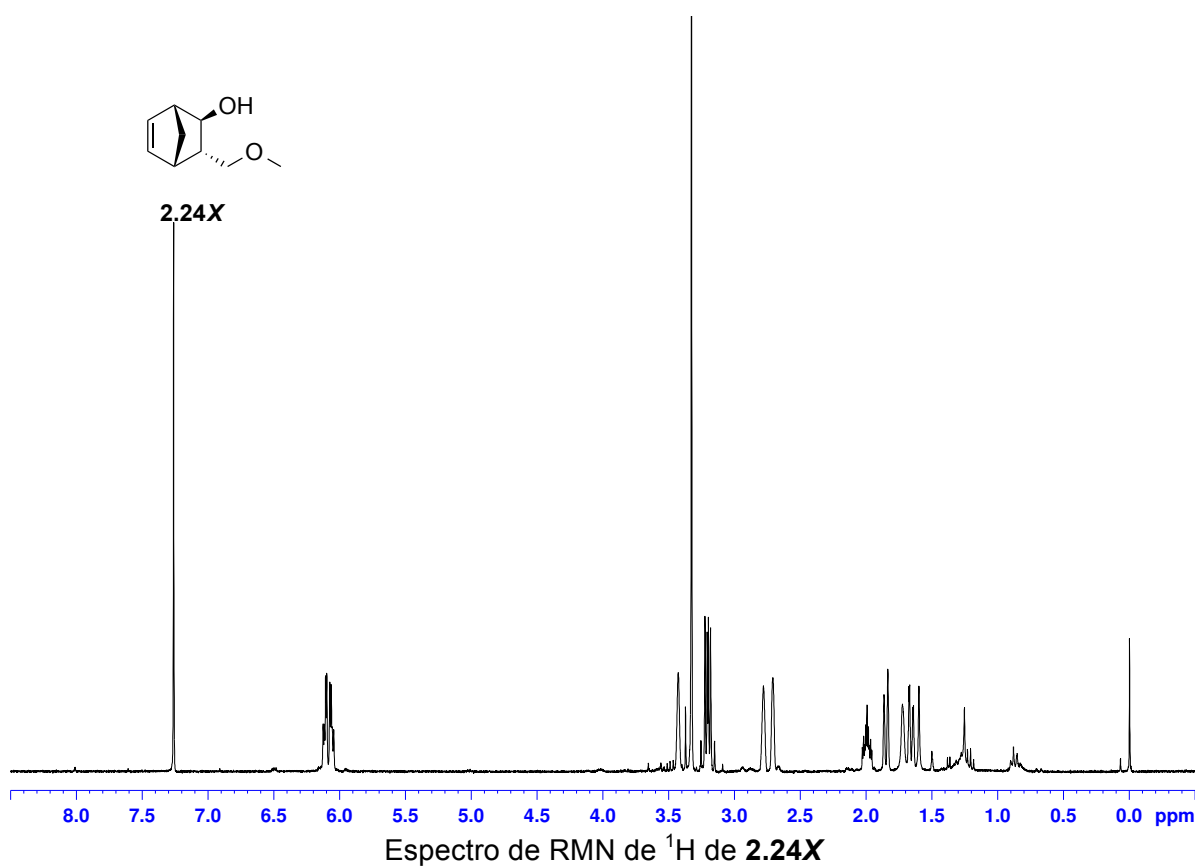
2.22X

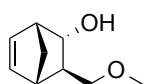


Espectro de RMN de ^1H de **2.22**

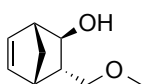


Espectro de RMN de ^{13}C de **2.22**

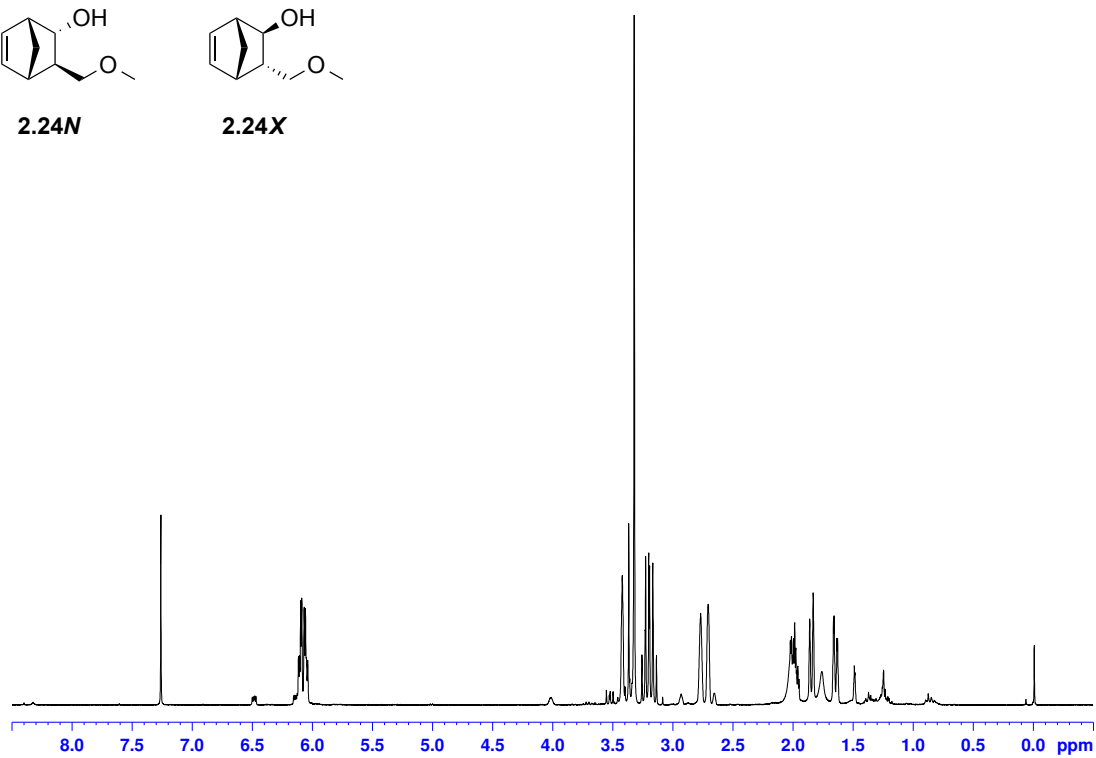




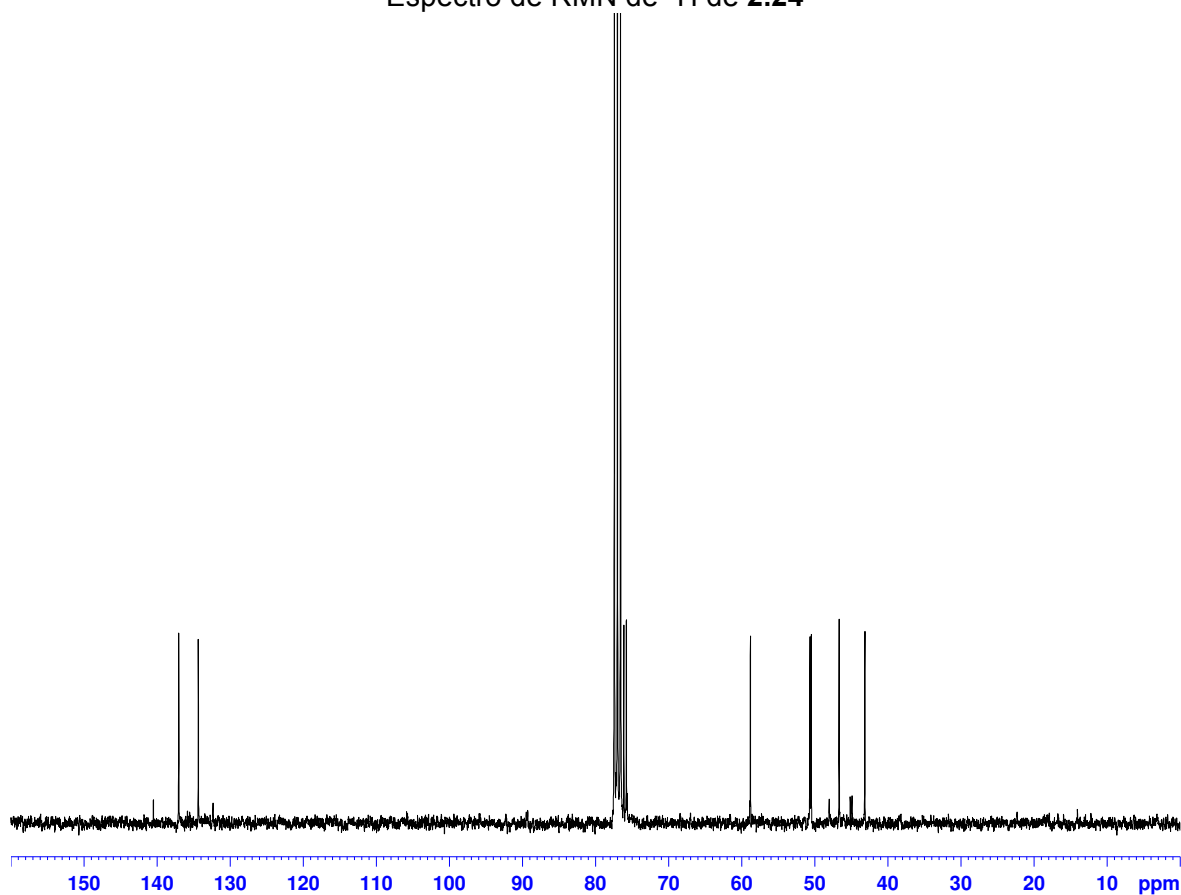
2.24N



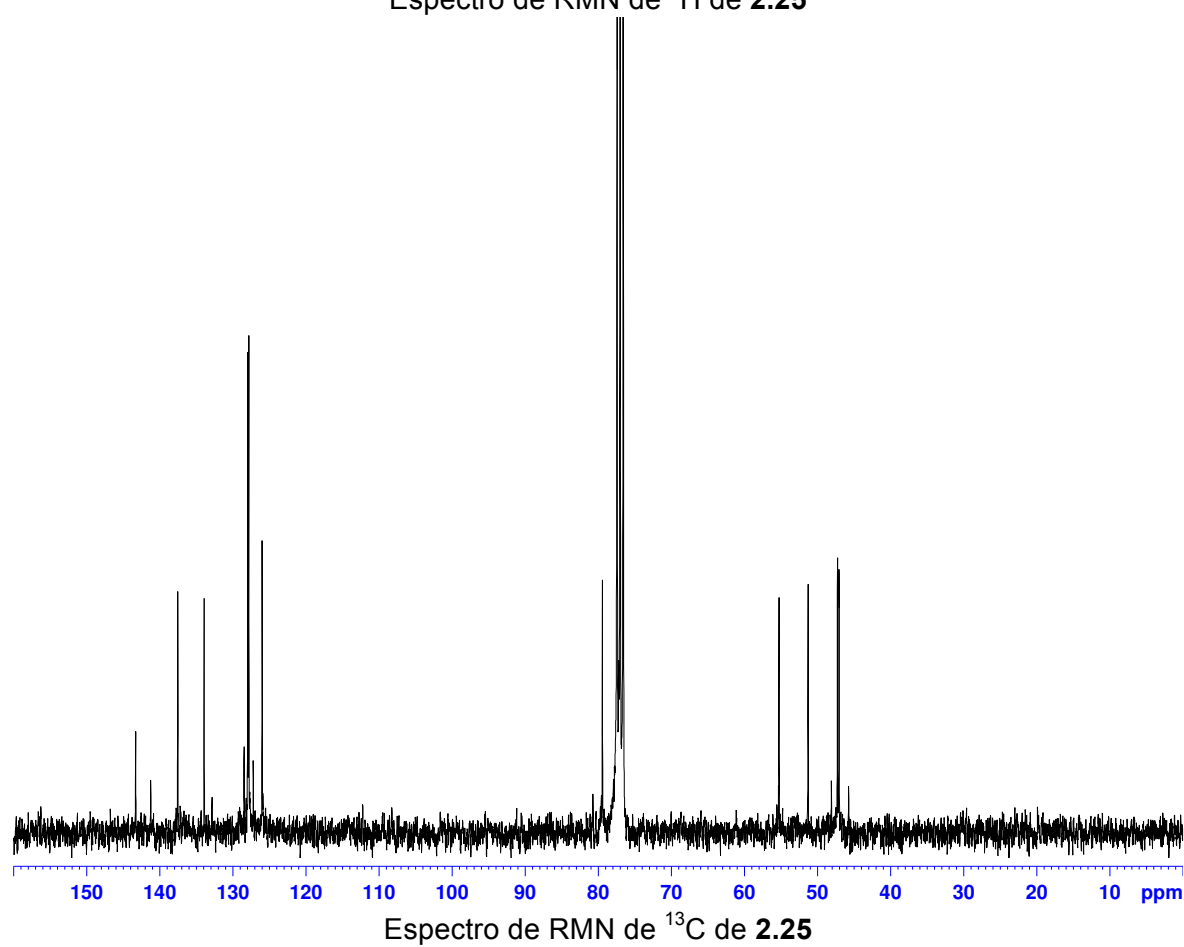
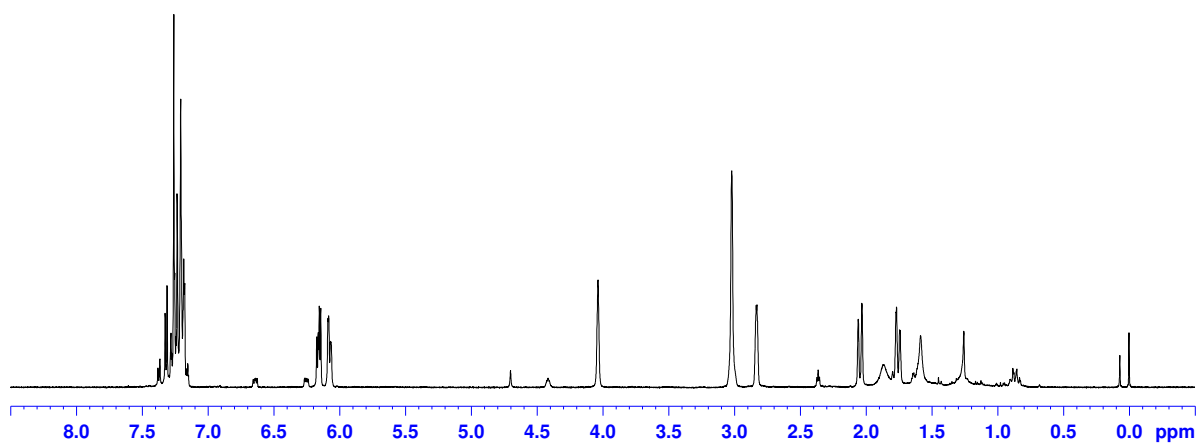
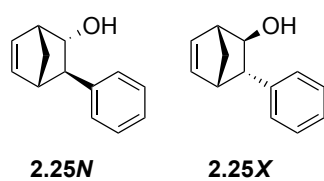
2.24X

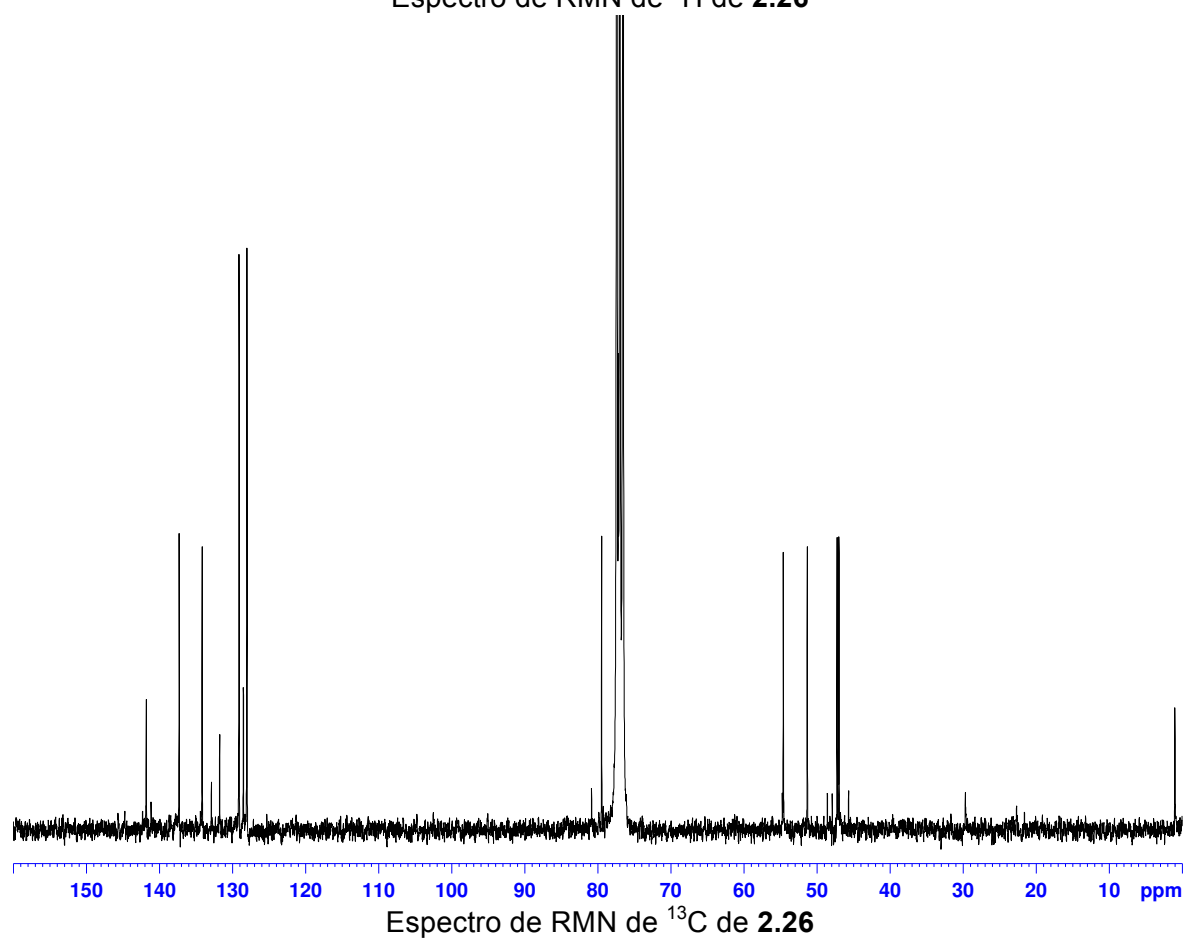
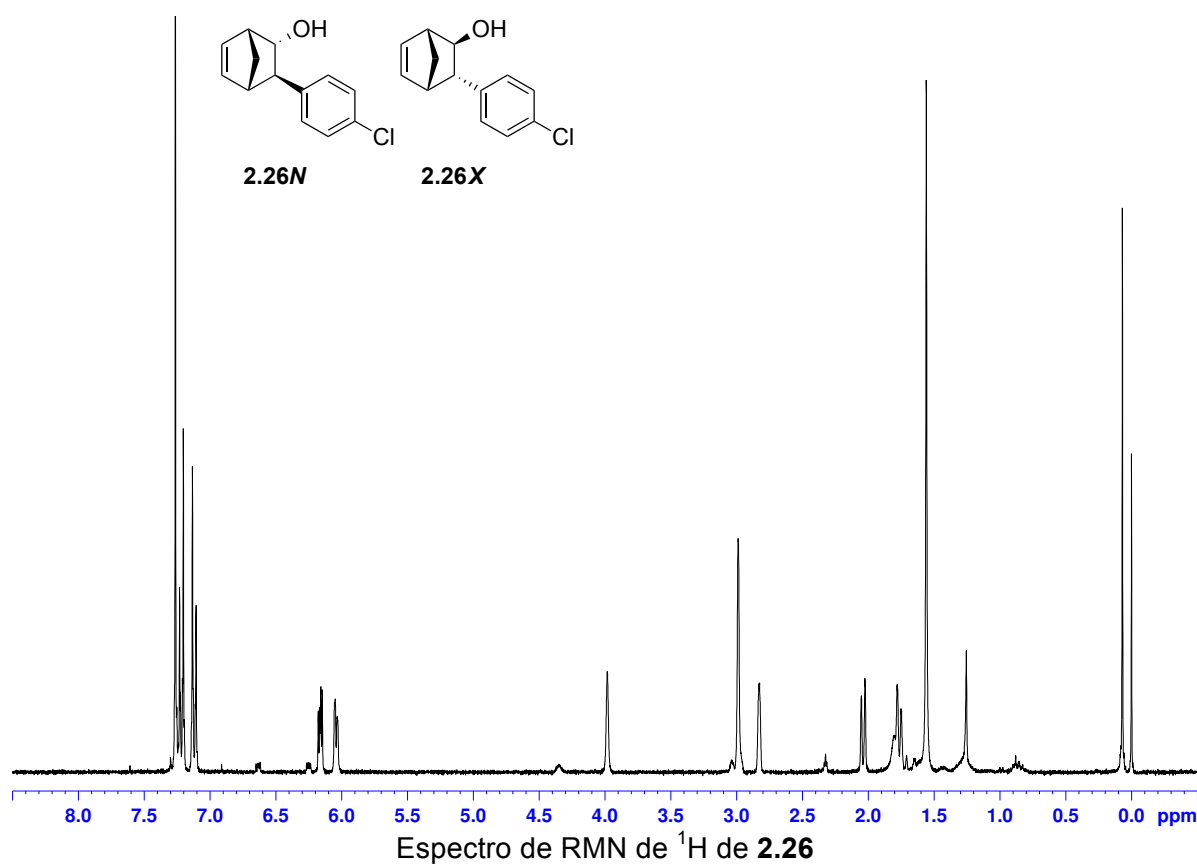


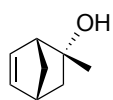
Espectro de RMN de ^1H de **2.24**



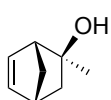
Espectro de RMN de ^{13}C de **2.24**



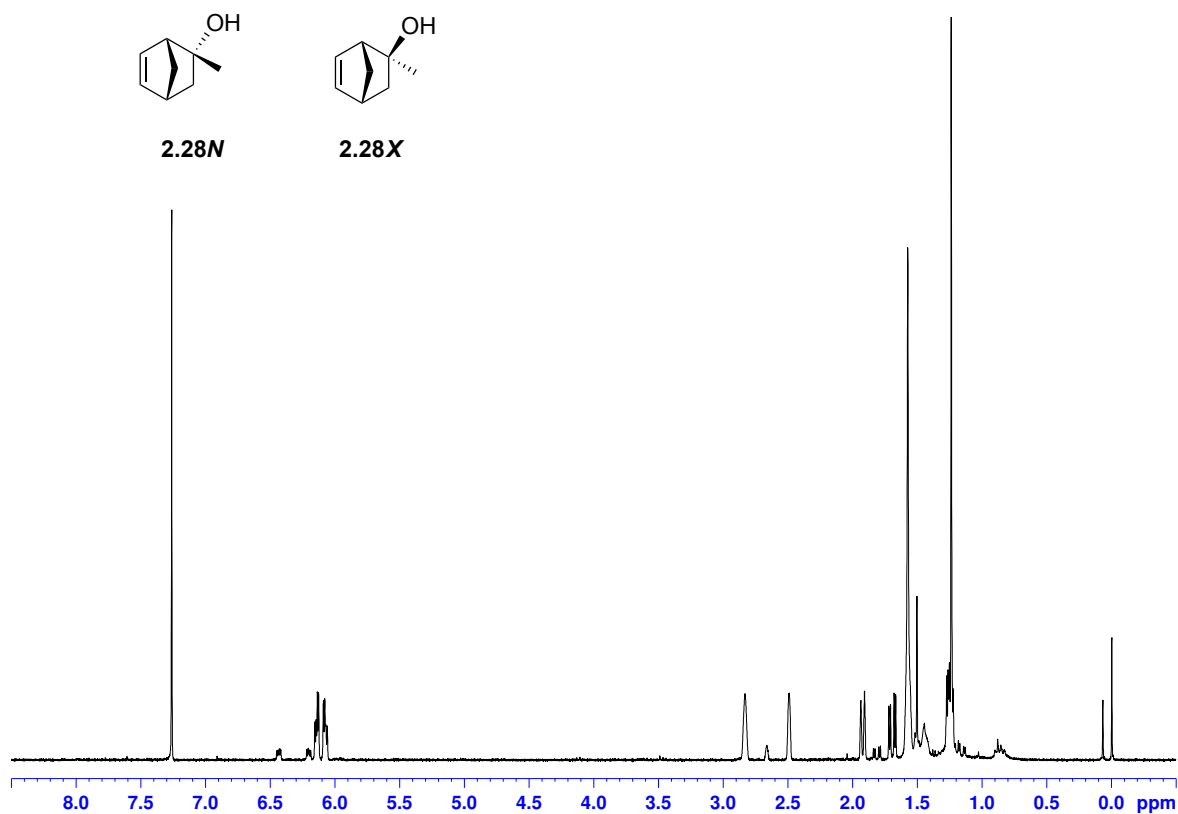




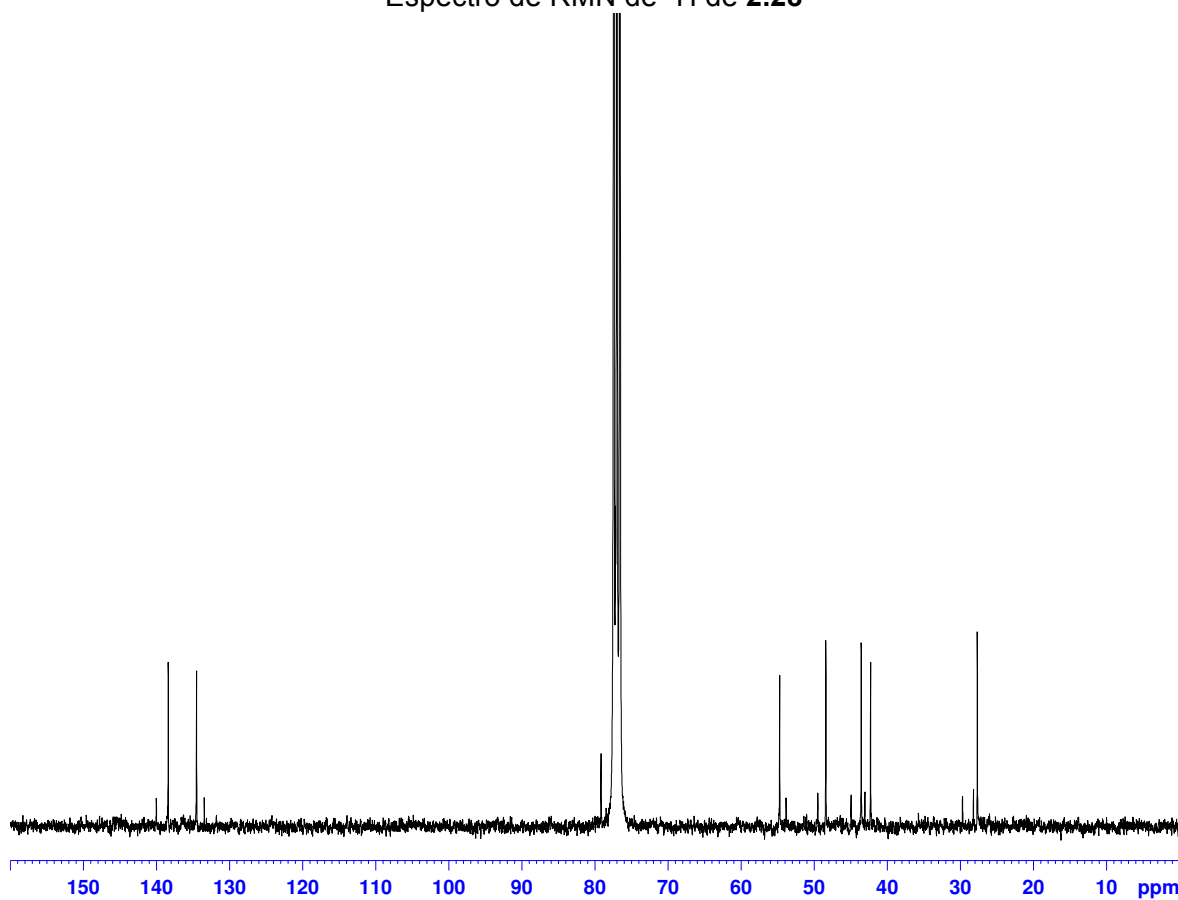
2.28N



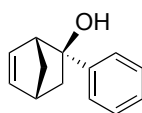
2.28X



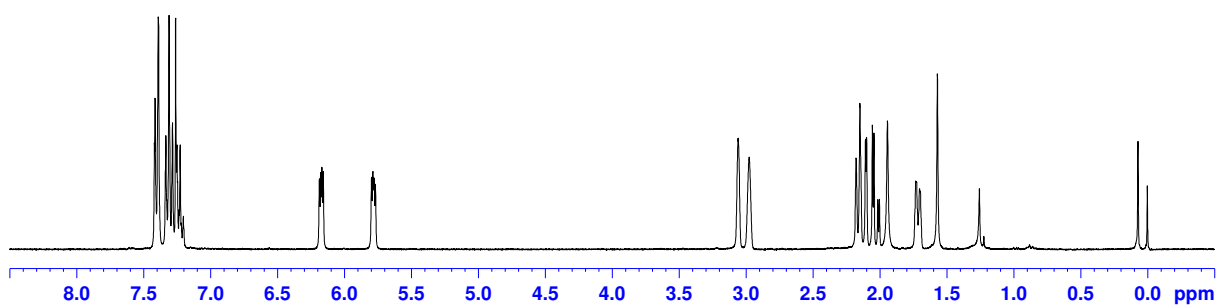
Espectro de RMN de ^1H de 2.28



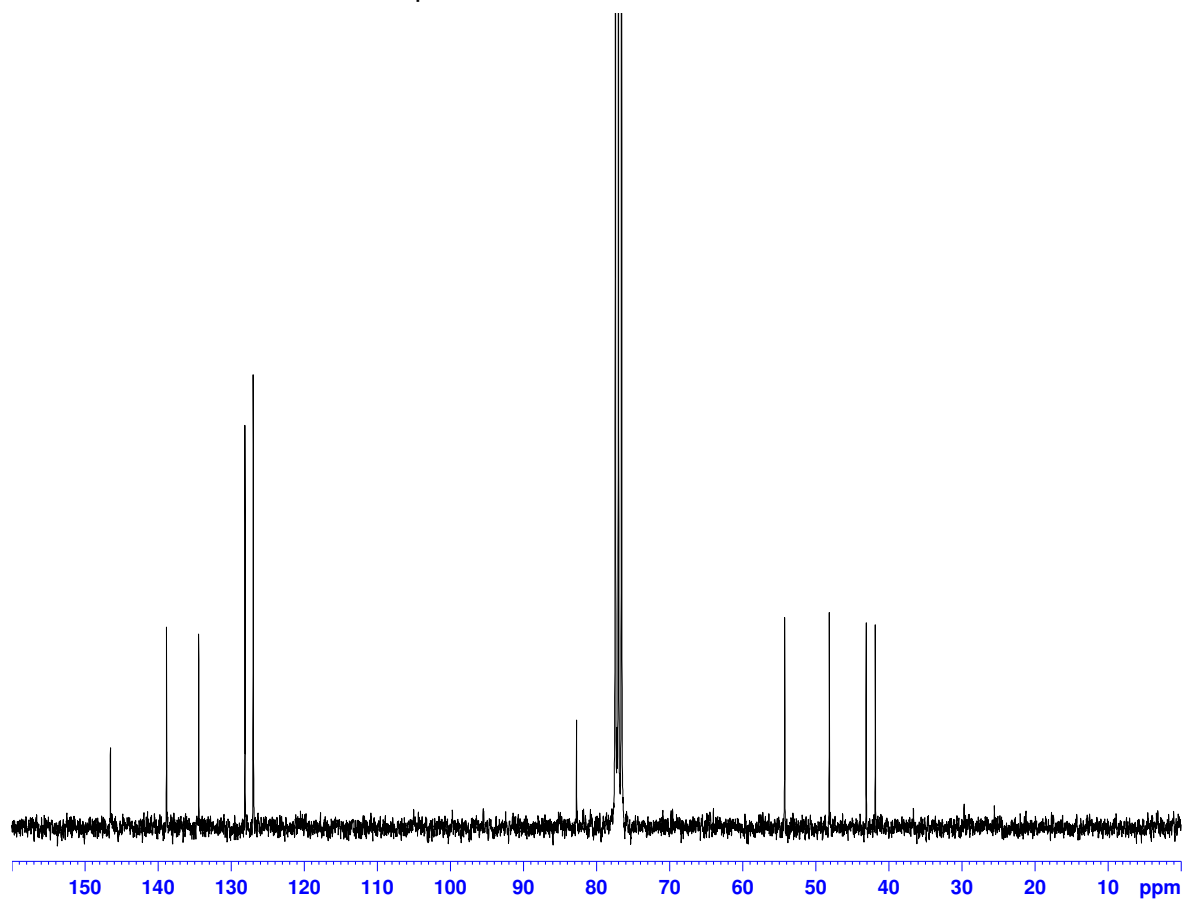
Espectro de RMN de ^{13}C de 2.28



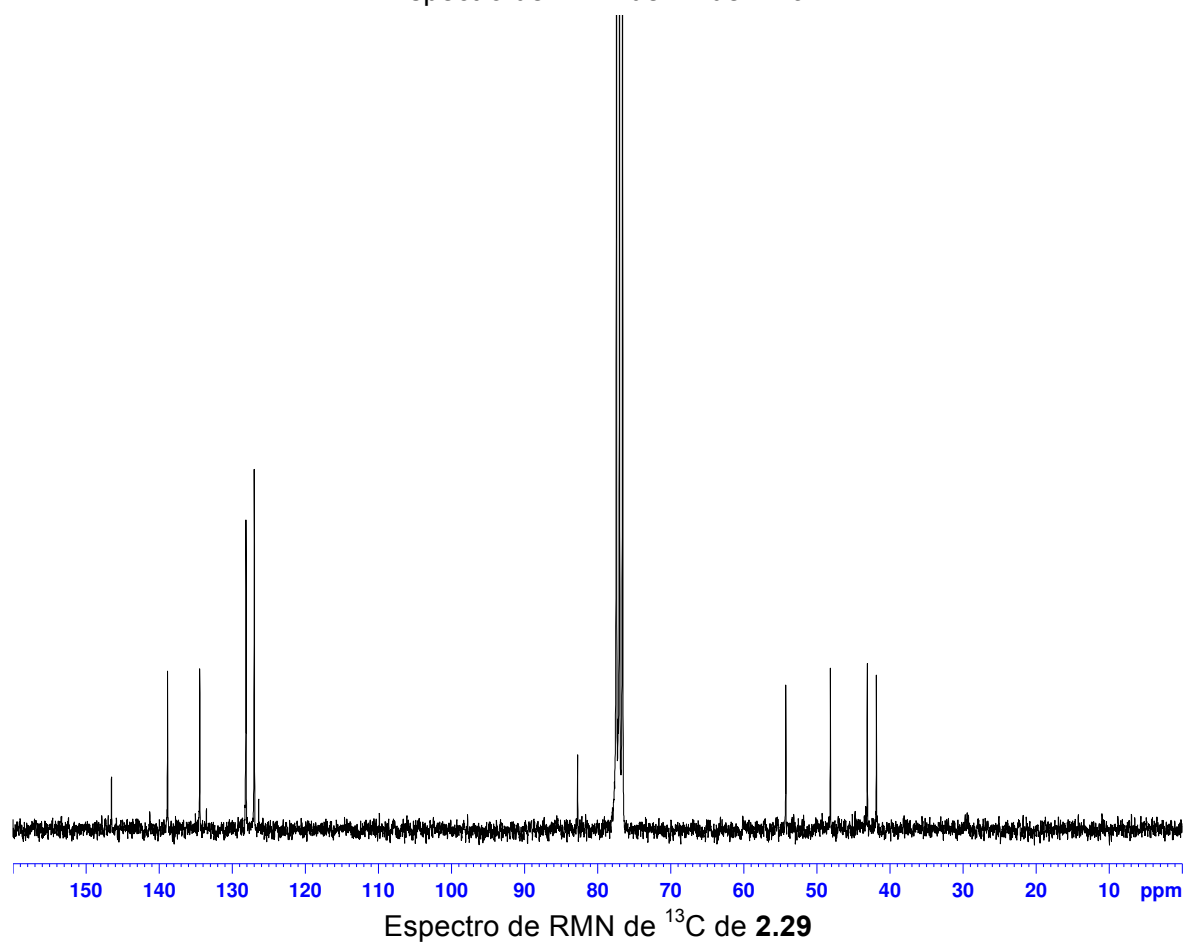
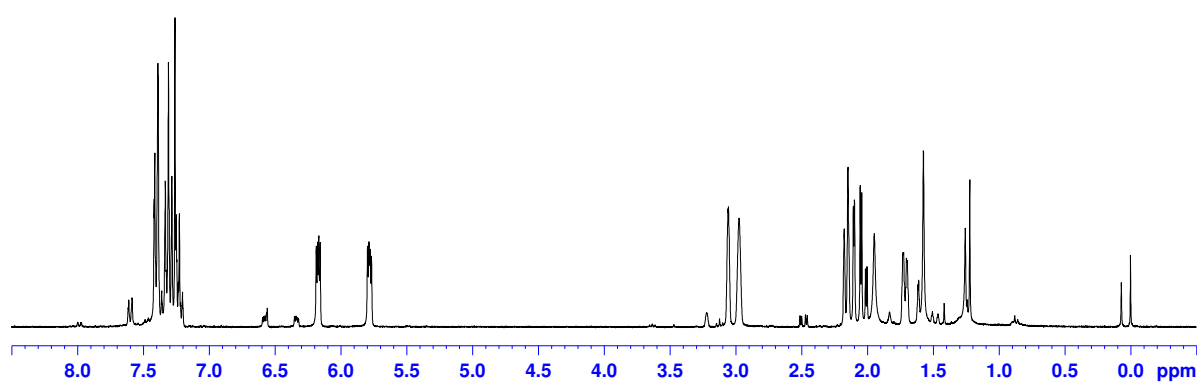
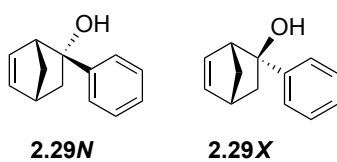
2.29X



Espectro de RMN de ^1H de **2.29X**



Espectro de RMN de ^{13}C de **2.29X**



Capítulo 9

Material suplementario

9 Material suplementario

Coordenadas cartesianas, energías (en Hartrees) y frecuencias imaginarias para reactivos, estructuras de transición y productos

Estructuras correspondientes al capítulo 2 (MPWB1K/6-311G*)

Ciclopentadieno

C	0,728202	0,980459	-0,000021
C	-0,728202	0,980459	-0,000023
C	-1,166083	-0,280643	0,000004
C	1,166083	-0,280643	0,000007
C	0,000000	-1,203035	0,000027
H	1,339993	1,867363	-0,000040
H	-1,339993	1,867363	-0,000044
H	-2,192232	-0,605977	0,000010
H	2,192232	-0,605977	0,000016
H	-0,000001	-1,862222	0,870155
H	0,000001	-1,862265	-0,870068

Energía Libre + ZPE = -193,943567

Energía Libre = 193,986469

Número de frecuencias imaginarias = 0

Vinilboronato de pinacol (2.1)

O	-3,627598	0,290816	0,142594
O	-2,723661	-0,631511	-0,157063
B	-1,211057	-0,345273	-0,084173
O	-0,253334	-1,244870	-0,434803
O	-0,689899	0,840083	0,338030
O	0,708089	0,816875	0,021586
O	1,006323	-0,701971	-0,015741
O	1,464757	1,583636	1,072243
O	0,864091	1,472490	-1,332156
O	1,294876	-1,272225	1,354832

O	2,071797	-1,112275	-0,995896
H	-4,690571	0,098747	0,099717
H	-3,334196	1,285564	0,447179
H	-3,063724	-1,614184	-0,458482
H	1,228654	1,232334	2,070159
H	2,537234	1,495464	0,917706
H	1,205133	2,636830	1,018803
H	0,445084	2,473279	-1,291844
H	1,907097	1,552078	-1,624488
H	0,332502	0,917231	-2,100620
H	1,280800	-2,356324	1,298559
H	2,268681	-0,962871	1,723216
H	0,540943	-0,963888	2,074288
H	2,218590	-2,187500	-0,953071
H	1,801193	-0,851313	-2,012813
H	3,019043	-0,635112	-0,756988

Energía Libre + ZPE = -488,903212

Energía Libre = -488,966114

Número de frecuencias imaginarias = 0

Éster de pinacol del ácido 3-metoxi-1-propenilborónico (2.4)

C	-1,259586	-0,975787	-0,114171
C	-2,245202	-0,167038	0,252117
B	0,205818	-0,519467	-0,059524
C	-3,684308	-0,525572	0,279078
O	-4,430483	0,545498	-0,209669
C	-5,797605	0,310505	-0,141370
H	-3,984364	-0,743331	1,312070
H	-3,870003	-1,430516	-0,306334
O	1,256651	-1,265620	-0,498018
O	0,595570	0,691664	0,431045
C	1,966972	0,866532	0,067346
C	2,450112	-0,596144	-0,082062
C	2,859745	-1,207442	1,240201
C	3,521145	-0,807030	-1,119118
C	1,983353	1,620069	-1,245127
C	2,666180	1,656039	1,141998
H	-1,499476	-1,972650	-0,463508
H	-2,018198	0,836719	0,587395
H	-6,300992	1,186188	-0,531940
H	-6,086559	-0,557955	-0,737437

H	2,978026	-2,278518	1,112856
H	3,798581	-0,797365	1,601139
H	2,097891	-1,040576	1,996615
H	3,799561	-1,855557	-1,151704
H	3,177517	-0,520607	-2,106040
H	4,410340	-0,229113	-0,878927
H	1,501910	1,042867	-2,029639
H	1,433096	2,547566	-1,126124
H	2,994555	1,857544	-1,562499
H	3,733287	1,718446	0,942605
H	2,269603	2,665824	1,173132
H	2,521463	1,207848	2,117895
H	-6,124064	0,143394	0,887848

Energía Libre + ZPE = -642,632016

Energía Libre = -642,70739

Número de frecuencias imaginarias = 0

**Éster de pinacol del ácido (E)-
estirilborónico (2.5)**

C	0,583127	-0,706974	-0,102627
C	1,495393	0,254875	0,043729
B	-0,917776	-0,389739	-0,051406
C	2,947737	0,112578	0,027024
C	3,581127	-1,126416	0,055877
C	4,955308	-1,215099	0,033897
C	5,728950	-0,067909	-0,016806
C	5,115116	1,168902	-0,040042
C	3,737614	1,256031	-0,013240
O	-1,415869	0,846642	0,236596
O	-1,896291	-1,305665	-0,288419
C	-3,141049	-0,695321	0,077177
C	-2,816833	0,812178	-0,062266
C	-3,548563	1,707498	0,900790
C	-2,977317	1,312256	-1,480451
C	-3,423237	-1,100630	1,506786
C	-4,224310	-1,196164	-0,839430
H	0,899421	-1,728795	-0,267755
H	1,140160	1,268624	0,182922
H	2,994069	-2,029348	0,108054
H	5,429229	-2,183574	0,061119
H	6,804854	-0,140240	-0,032837
H	5,709116	2,068419	-0,075316
H	3,259748	2,224027	-0,027956
H	-3,270818	2,742635	0,725075

H	-4,624009	1,622600	0,766552
H	-3,308185	1,467436	1,930215
H	-4,022114	1,378261	-1,769841
H	-2,539731	2,302770	-1,558285
H	-2,465224	0,662492	-2,185299
H	-2,657111	-0,724323	2,179644
H	-4,388731	-0,737725	1,847224
H	-3,424342	-2,184256	1,574256
H	-4,385433	-2,257444	-0,674514
H	-5,162037	-0,681124	-0,645977
H	-3,962402	-1,055566	-1,882042

Energía Libre + ZPE = -719,818547

Energía Libre = -719,896156

Número de frecuencias imaginarias = 0

**Éster de pinacol del ácido (E)-(4-
clorofenil)vinilborónico (2.6)**

C	-0,274726	-0,678610	-0,143860
C	0,626233	0,293537	0,001305
B	-1,779893	-0,377991	-0,087213
C	2,079385	0,166125	-0,001675
C	2,854055	1,274598	0,317548
C	4,231368	1,207065	0,346534
C	4,845715	0,011704	0,044157
C	4,106029	-1,106935	-0,287345
C	2,732986	-1,023141	-0,308648
O	-2,289168	0,870611	0,111395
O	-2,747550	-1,324792	-0,221374
C	-3,990641	-0,705718	0,137566
C	-3,699267	0,789111	-0,136775
C	-4,417914	1,747794	0,773398
C	-3,916180	1,164118	-1,585689
C	-5,095603	-1,296059	-0,695803
C	-4,217757	-0,993534	1,604807
H	0,051766	-1,701375	-0,281127
H	0,261172	1,301676	0,153480
H	2,367281	2,208437	0,552974
H	4,820208	2,072512	0,599638
Cl	6,573572	-0,090496	0,073771
H	4,603481	-2,031499	-0,527444
H	2,166262	-1,900285	-0,574826
H	-4,141609	1,595028	1,810532
H	-4,168136	2,770235	0,505972
H	-5,494911	1,630674	0,682043

H	-4,971558	1,182667	-1,842180
H	-3,503999	2,152606	-1,763831
H	-3,413903	0,466064	-2,250464
H	-4,866942	-1,246060	-1,754297
H	-5,239972	-2,339558	-0,432122
H	-6,032278	-0,773097	-0,519463
H	-4,207884	-2,067819	1,761991
H	-3,432159	-0,558000	2,216666
H	-5,173745	-0,608241	1,947133

Energía Libre + ZPE = -1179,506537

Energía Libre = -1179,588465

Número de frecuencias imaginarias = 0

Éster de pinacol del ácido isopropenilborónico (2.8)

B	-0,947147	-0,068519	-0,023168
C	-2,493859	-0,122895	-0,025283
C	-3,090769	-1,281680	-0,277225
C	-3,260370	1,127848	0,254733
O	-0,143828	-1,130324	-0,307227
O	-0,243788	1,059153	0,267693
C	1,128864	0,792682	-0,051006
C	1,191241	-0,751161	0,052427
C	1,418542	-1,228779	1,469087
C	2,162439	-1,408062	-0,890829
C	1,359025	1,289150	-1,460517
C	2,014185	1,525968	0,920080
H	-4,168184	-1,385563	-0,296473
H	-2,516523	-2,174886	-0,474407
H	-3,026869	1,903107	-0,472214
H	-4,333917	0,960028	0,237662
H	-2,997093	1,538250	1,227443
H	0,732293	-0,746194	2,160178
H	1,242708	-2,299132	1,515172
H	2,434186	-1,035444	1,801680
H	3,175252	-1,058725	-0,705762
H	2,147594	-2,484176	-0,745124
H	1,911554	-1,206172	-1,925962
H	1,104120	2,343191	-1,513280
H	2,396165	1,174201	-1,761771
H	0,733407	0,756079	-2,171603
H	3,057801	1,266460	0,760183
H	1,910572	2,597616	0,777855
H	1,755751	1,296634	1,947611

Energía Libre + ZPE = -528,176665

Energía Libre = -528,243954

Número de frecuencias imaginarias = 0

Éster de pinacol del ácido 1-(2-clorofenil)vinilborónico (2.10)

C	-2,189106	0,684140	0,746483
O	-0,837760	0,201616	0,795729
B	-0,654702	-0,571686	-0,302544
C	-2,883236	-0,386860	-0,131901
O	-1,808057	-0,825448	-0,975933
C	0,711847	-1,180043	-0,715104
C	0,726596	-2,201656	-1,565107
C	1,961364	-0,693608	-0,103090
C	3,974970	-1,134271	1,160681
C	4,328084	0,198761	1,090255
C	3,513732	1,089761	0,421656
C	2,349287	0,638197	-0,162162
Cl	1,388306	1,776272	-1,052192
C	-2,151185	2,042492	0,083903
C	-2,721765	0,791254	2,149692
C	-4,002902	0,131903	-0,992187
C	-3,333871	-1,590575	0,664401
C	2,805865	-1,567513	0,570884
H	-0,190920	-2,581212	-1,988263
H	1,643903	-2,683384	-1,874943
H	4,606541	-1,837004	1,679876
H	5,237331	0,550322	1,550462
H	3,781138	2,130295	0,343667
H	-3,133682	2,505394	0,068275
H	-1,476400	2,689850	0,635175
H	-1,787496	1,972039	-0,937529
H	-2,181413	1,562015	2,691073
H	-2,608098	-0,141251	2,690760
H	-3,774772	1,061691	2,142239
H	-4,425259	-0,679976	-1,576849
H	-4,796219	0,551366	-0,378655
H	-3,655471	0,895631	-1,678250
H	-2,534031	-1,962810	1,299233
H	-3,615706	-2,384456	-0,020627
H	-4,191372	-1,362077	1,290434
H	2,517521	-2,604553	0,640006

Energía Libre + ZPE = -1179,499069

Energía Libre = -1179,578603

Número de frecuencias imaginarias = 0

**Reacción de Diels-Alder del
vinilboronato de pinacol (2.1) con
ciclopentadieno****Estructura de transición *endo* (ET-
CP+2.1-N)**

C	2,847937	-0,664234	1,282163
C	2,000621	0,437930	1,369622
C	2,218037	1,256449	0,282238
C	3,593683	-0,569032	0,117741
C	3,519416	0,856205	-0,319641
H	2,824610	-1,519324	1,937071
H	1,221451	0,561884	2,101528
H	1,752265	2,214140	0,121289
H	4,432367	-1,206524	-0,110120
H	3,632181	1,034816	-1,380973
H	4,310701	1,403670	0,203546
C	1,300931	-0,095832	-1,405382
C	2,152051	-1,175459	-1,287349
B	-0,080677	-0,047855	-0,769967
O	-0,528367	-0,939680	0,167530
O	-1,037103	0,877187	-1,094804
C	-1,936687	-0,738055	0,305949
C	-2,108261	0,729198	-0,161487
C	-3,411394	1,019616	-0,857714
C	-1,871575	1,725796	0,951612
C	-2,336902	-0,995120	1,734497
C	-2,617394	-1,722985	-0,618816
H	1,536058	0,649731	-2,152184
H	2,910703	-1,349394	-2,036593
H	1,810216	-2,067855	-0,788361
H	-3,444721	2,063785	-1,154777
H	-3,528037	0,413399	-1,748960
H	-4,254665	0,831256	-0,197667
H	-1,812581	2,724213	0,528510
H	-2,673022	1,713327	1,684868
H	-0,934803	1,522925	1,463968
H	-1,744772	-0,406659	2,426532
H	-3,386651	-0,758693	1,890757
H	-2,190347	-2,044081	1,975375
H	-3,699542	-1,680296	-0,532991
H	-2,346734	-1,536001	-1,654624
H	-2,295003	-2,728240	-0,364690

Energía Libre + ZPE = -682,820316

Energía Libre = -682,895143

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-
521,89)**Estructura de transición *exo* (ET-
CP+2.1-X)**

C	4,074996	-0,224219	0,134110
C	3,274587	-0,977957	0,990255
C	3,359139	0,884429	-0,288934
C	2,067265	-0,334972	1,156786
C	2,233221	1,061811	0,675762
H	5,035249	-0,527827	-0,248989
H	3,515161	-1,957686	1,368350
H	3,790163	1,704864	-0,839330
H	1,282629	-0,656624	1,820965
H	2,605957	1,662244	1,512246
H	1,342966	1,537733	0,286320
C	1,281001	-0,851947	-1,004909
C	2,084411	0,009031	-1,724138
B	-0,131007	-0,483578	-0,568831
O	-0,684608	0,756482	-0,764194
O	-0,998664	-1,333761	0,060585
C	-1,889152	0,805068	0,005089
C	-2,275751	-0,690608	0,091549
C	-2,996540	-1,082568	1,353530
C	-3,040712	-1,162173	-1,125155
C	-1,533605	1,389361	1,355035
C	-2,894180	1,675825	-0,700008
H	1,572562	-1,890115	-0,946722
H	1,682217	0,962730	-2,034282
H	2,863928	-0,373061	-2,363369
H	-2,388926	-0,900056	2,232722
H	-3,926745	-0,528851	1,454919
H	-3,238776	-2,141040	1,327281
H	-2,541151	-0,860804	-2,042115
H	-3,090773	-2,246684	-1,112286
H	-4,055299	-0,774355	-1,141654
H	-0,814538	0,761170	1,875543
H	-1,084685	2,368371	1,214521
H	-2,408114	1,506102	1,988684
H	-3,855542	1,645138	-0,192848
H	-2,551900	2,706687	-0,706033
H	-3,036811	1,364907	-1,728713

Energía Libre + ZPE = -682,821125
 Energía Libre = -682,894074
 Número de frecuencias imaginarias = 1 (-504,44)

Producto endo (2.11N)

C	2,813022	0,508837	1,368218
C	2,156793	1,317893	0,545167
C	2,305249	0,758320	-0,844599
C	1,444680	-0,536491	-0,861144
C	2,228848	-1,472835	0,085242
C	3,414516	-0,592458	0,537850
C	3,705448	0,164614	-0,753431
B	-0,042162	-0,297063	-0,473977
O	-0,786225	-1,161176	0,269982
O	-0,751727	0,803775	-0,852172
C	-2,147779	-0,718985	0,201460
C	-1,982418	0,786936	-0,117414
C	-3,074909	1,378010	-0,966885
C	-1,763640	1,620617	1,125417
C	-2,830843	-1,017791	1,508602
C	-2,802471	-1,483183	-0,927203
H	2,821572	0,543507	2,445972
H	1,521164	2,146562	0,812207
H	2,097545	1,439278	-1,660668
H	1,463840	-0,947793	-1,872584
H	2,592256	-2,352105	-0,440724
H	1,633274	-1,818625	0,924409
H	4,233204	-1,140500	0,989577
H	3,946733	-0,490472	-1,588378
H	4,480067	0,917495	-0,636571
H	-2,881008	2,433314	-1,134709
H	-3,136435	0,892267	-1,934108
H	-4,039353	1,289156	-0,472988
H	-1,451583	2,619174	0,834132
H	-2,670268	1,707668	1,717518
H	-0,983510	1,193527	1,750391
H	-2,283893	-0,605465	2,348761
H	-3,838867	-0,610771	1,518336
H	-2,902373	-2,092254	1,649798
H	-3,859261	-1,247674	-1,013130
H	-2,323187	-1,264571	-1,877929
H	-2,704457	-2,548087	-0,739578

Energía Libre + ZPE = -682,888913

Energía Libre = -682,961537
 Número de frecuencias imaginarias = 0

Producto exo (2.11X)

C	4,182782	-0,105837	-0,213018
C	3,529552	-1,252248	-0,071417
C	2,154252	-0,926587	0,438796
C	1,413419	-0,253238	-0,768970
C	2,170814	1,083039	-0,901871
C	3,250582	0,998308	0,199494
C	2,456844	0,296919	1,295929
B	-0,105329	-0,120901	-0,459581
O	-1,027326	-1,066146	-0,795491
O	-0,659419	0,920536	0,223507
C	-2,233201	-0,755329	-0,086065
C	-2,083557	0,765588	0,160521
C	-2,563454	1,594368	-1,009638
C	-2,692851	1,259369	1,444961
C	-3,417589	-1,144703	-0,929109
C	-2,208273	-1,555909	1,196623
H	5,149785	0,039267	-0,667496
H	3,852219	-2,231357	-0,387737
H	1,609449	-1,740479	0,904012
H	1,536889	-0,877702	-1,650302
H	1,514141	1,926975	-0,705909
H	2,603585	1,221513	-1,888059
H	3,709381	1,948269	0,447650
H	3,059094	0,059513	2,168267
H	1,564643	0,843614	1,592150
H	-2,140844	1,233835	-1,943791
H	-3,646075	1,581094	-1,095061
H	-2,245151	2,623231	-0,872143
H	-3,761618	1,061078	1,464921
H	-2,238628	0,789360	2,309971
H	-2,549633	2,332286	1,532821
H	-3,365142	-0,705083	-1,918675
H	-3,449290	-2,224206	-1,043125
H	-4,345946	-0,829718	-0,459087
H	-3,118616	-1,420095	1,773099
H	-2,111143	-2,610144	0,956072
H	-1,362415	-1,274299	1,818787

Energía Libre + ZPE = -682,888872

Energía Libre = -682,962315

Número de frecuencias imaginarias = 0

Reacción de Diels-Alder del éster de pinacol del ácido 3-metoxi-1-propenilborónico (2.4) con ciclopentadieno

Estructura de transición *endo* (ET-CP+2.4-N)

C	0,747496	-0,281716	-0,814731
C	1,767616	-0,559267	0,077494
B	-0,722348	-0,248587	-0,424654
O	-1,180670	-0,355342	0,860870
O	-1,751470	-0,173323	-1,328008
C	-2,596031	-0,155518	0,831618
C	-2,948684	-0,522847	-0,630456
C	-3,153305	-2,010369	-0,818534
C	-4,106933	0,242608	-1,213336
C	-3,235316	-1,035789	1,872635
C	-2,860318	1,301447	1,137426
C	2,970726	-1,318917	-0,378263
O	3,993368	-1,260931	0,570211
H	2,691297	-2,366758	-0,533752
C	5,083935	-2,044915	0,211887
H	3,318745	-0,942756	-1,346164
H	-4,074297	-2,354441	-0,356500
H	-3,200643	-2,230781	-1,880753
H	-2,325518	-2,574736	-0,397052
H	-3,912579	1,309039	-1,233433
H	-4,287363	-0,083992	-2,233363
H	-5,014261	0,067530	-0,640227
H	-2,944341	-0,704985	2,865452
H	-4,319721	-0,989095	1,807774
H	-2,927413	-2,069425	1,760857
H	-2,398304	1,557635	2,086108
H	-2,438624	1,942787	0,369205
H	-3,924284	1,509557	1,209244
H	5,828826	-1,954216	0,994143
H	5,524597	-1,715920	-0,731859
H	4,807986	-3,097023	0,112611
H	1,504120	-0,744350	1,108116
H	0,976015	-0,379326	-1,869645
C	1,739063	1,938129	1,181629
C	0,662857	2,358255	0,403897
C	0,920018	2,047561	-0,915423
C	2,682890	1,336989	0,364722
C	2,377541	1,775212	-1,027593

H	1,771637	1,953552	2,258559
H	-0,262339	2,752503	0,785997
H	0,293089	2,312152	-1,750123
H	3,664903	1,041876	0,688713
H	2,680530	1,103756	-1,820766
H	2,884999	2,732310	-1,189502

Energía Libre + ZPE = -836,546281

Energía Libre = -836,631004

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-489,43)

Estructura de transición *exo* (ET-CP+2.4-X)

C	-0,699960	-0,315766	-0,789278
C	-1,690915	-0,689222	0,099087
B	0,780440	-0,315659	-0,434332
O	1,787442	-0,045284	-1,320436
O	1,264468	-0,581933	0,820871
C	3,021710	-0,362666	-0,671034
C	2,648017	-0,219538	0,823971
C	2,733279	1,211848	1,306918
C	3,396972	-1,136129	1,753610
C	3,369342	-1,786177	-1,046780
C	4,088583	0,586085	-1,148116
C	-2,943995	-1,322285	-0,401592
C	-5,112424	-1,901177	0,148204
H	-5,846265	-1,804477	0,940308
H	-4,933954	-2,963219	-0,034546
H	-0,958848	-0,275967	-1,838894
H	-1,389554	-1,005442	1,089019
H	3,762001	1,550166	1,391027
H	2,205352	1,884423	0,635030
H	2,272134	1,285548	2,287294
H	3,078048	-0,964321	2,777617
H	3,214264	-2,178243	1,516952
H	4,467073	-0,951189	1,700965
H	2,616753	-2,481274	-0,683673
H	3,405874	-1,868496	-2,128836
H	4,334988	-2,086260	-0,649821
H	3,783875	1,620067	-1,030451
H	5,015409	0,434811	-0,600018
H	4,290864	0,414424	-2,201343
H	-3,255890	-0,836158	-1,331791
H	-5,521969	-1,461615	-0,764188
H	-2,751532	-2,374259	-0,642345

O	-3,955386	-1,248752	0,556923
C	-3,006857	1,666160	-0,300260
C	-2,002855	2,152443	-1,136883
C	-2,426569	1,159823	0,849993
C	-0,784713	1,993738	-0,508803
C	-1,053933	1,734713	0,930799
H	-4,046485	1,564387	-0,563806
H	-2,140500	2,486775	-2,151850
H	-2,983904	0,831154	1,709417
H	0,158360	2,344528	-0,893886
H	-1,126257	2,701729	1,439573
H	-0,319034	1,133413	1,450391

Energía Libre + ZPE = -836,549945

Energía Libre = -836,634048

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-483,87)

Producto endo (2.12N)

C	-0,775451	-0,499071	-0,816455
C	-1,840517	0,032228	0,177864
B	0,687493	-0,121703	-0,451074
O	1,106132	1,169814	-0,329177
O	1,692339	-1,013495	-0,233452
C	2,420268	1,138799	0,242211
C	2,916898	-0,270753	-0,163386
C	3,835621	-0,925613	0,832728
C	3,526241	-0,297073	-1,546905
C	2,251512	1,288672	1,737588
C	3,229353	2,278314	-0,316370
C	-2,633595	1,170824	-0,402575
O	-3,572902	1,596395	0,536834
H	-1,963000	1,994971	-0,666406
C	-4,346152	2,653281	0,073865
H	-3,136750	0,857450	-1,324231
H	4,137806	-1,903491	0,469263
H	4,733677	-0,330147	0,977468
H	3,351539	-1,060001	1,793418
H	2,875402	0,186776	-2,270427
H	4,493052	0,196899	-1,570190
H	3,663544	-1,328739	-1,855947
H	3,208060	1,339808	2,249571
H	1,706986	2,205425	1,941796
H	1,682065	0,461146	2,152927
H	4,260913	2,221867	0,022526

H	3,221971	2,279858	-1,400595
H	2,817139	3,223927	0,023233
H	-5,053652	2,914019	0,852873
H	-4,901945	2,383018	-0,827135
H	-3,735719	3,530707	-0,152310
H	-1,394215	0,390048	1,103339
H	-0,985026	-0,057727	-1,795717
C	-1,799619	-2,123800	1,278904
C	-0,851902	-2,583732	0,472632
C	-1,109278	-2,009524	-0,895920
C	-2,693000	-1,229675	0,462423
C	-2,632204	-1,944561	-0,882439
H	-1,862345	-2,245599	2,348489
H	0,014557	-3,161768	0,745948
H	-0,637149	-2,522633	-1,725462
H	-3,668366	-1,003699	0,874899
H	-3,041162	-1,362880	-1,706051
H	-3,102373	-2,923368	-0,856574

Energía Libre + ZPE = -836,615241

Energía Libre = -836,700224

Número de frecuencias imaginarias = 0

Producto exo (2.12X)

C	0,741001	-0,465572	-0,681106
C	1,751820	0,167443	0,298785
B	-0,744080	-0,120468	-0,370483
O	-1,261780	-0,063993	0,889912
O	-1,682533	0,128417	-1,324445
C	-2,689128	-0,007073	0,761601
C	-2,861306	0,593689	-0,653982
C	-4,075722	0,113776	-1,402573
C	-2,799855	2,104810	-0,655873
C	-3,252944	0,830284	1,877632
C	-3,198454	-1,427766	0,853778
C	2,594515	1,231360	-0,341941
C	4,335709	2,698879	0,069626
H	5,036109	2,993444	0,843035
H	3,760636	3,577046	-0,233834
H	0,961095	-0,177481	-1,708153
H	1,229616	0,610225	1,144999
H	-4,050937	-0,958864	-1,558329
H	-4,986261	0,364908	-0,864367
H	-4,120758	0,592701	-2,376222
H	-1,939044	2,463687	-0,097652

H	-2,705725	2,454952	-1,679271
H	-3,695528	2,544825	-0,226981
H	-2,774252	1,801563	1,929459
H	-4,322038	0,977951	1,746555
H	-3,098538	0,329749	2,828983
H	-2,806198	-2,038953	0,045103
H	-2,871659	-1,863942	1,792649
H	-4,283309	-1,468090	0,818731
H	3,112798	0,822520	-1,215977
H	4,899484	2,345174	-0,796731
H	1,963743	2,052672	-0,698933
O	3,518020	1,704632	0,590626
C	3,286089	-1,643180	-0,332907
C	2,385995	-2,206294	-1,129977
C	2,547263	-1,051954	0,832468
C	1,035305	-1,994263	-0,505912
C	1,402257	-2,048477	0,972990
H	4,338098	-1,516713	-0,530742
H	2,552204	-2,625858	-2,109463
H	3,134296	-0,827646	1,713805
H	0,242206	-2,649557	-0,848272
H	1,733397	-3,034246	1,286924
H	0,606037	-1,694155	1,622701

Energía Libre + ZPE = -836,615615

Energía Libre = -836,700474

Número de frecuencias imaginarias = 0

Reacción de Diels-Alder del éster de pinacol del ácido (*E*)-estirilborónico (2.5) con ciclopentadieno

Estructura de transición *endo* (ET-CP+2.5-N)

O	0,640545	2,422123	1,323905
O	-0,374500	2,545603	0,385149
O	0,133421	2,216196	-0,864723
O	1,803592	2,027638	0,682405
O	1,617345	2,319306	-0,764283
H	0,512242	2,491488	2,391375
H	-1,411278	2,721390	0,613376
H	-0,406058	2,327059	-1,790914
H	2,770293	1,968897	1,153955
H	2,190944	1,707337	-1,448335
H	1,892372	3,365015	-0,936008
O	0,365391	0,036481	-0,676581

O	1,328491	-0,076838	0,321426
B	-1,109087	-0,221314	-0,383723
O	-1,641112	-0,236582	0,875915
O	-2,046156	-0,485277	-1,342732
O	-2,959882	-0,779664	0,770800
O	-3,326694	-0,473535	-0,703368
O	-4,214163	-1,498145	-1,358885
O	-3,900594	0,913310	-0,887447
O	-3,850390	-0,121234	1,790445
O	-2,848459	-2,263414	1,043602
O	2,703625	-0,546096	0,100432
O	3,482812	-0,888692	1,202658
O	4,781606	-1,328565	1,056130
O	5,341574	-1,436918	-0,203614
O	4,580178	-1,108618	-1,308916
O	3,277494	-0,674354	-1,160502
H	-5,162785	-1,580369	-0,833770
H	-4,423153	-1,202796	-2,383009
H	-3,746282	-2,475779	-1,381778
H	-3,941236	1,142239	-1,948089
H	-4,905392	0,993547	-0,482824
H	-3,276504	1,661601	-0,407088
H	-3,527239	-0,391417	2,791622
H	-3,819686	0,959619	1,709557
H	-4,880994	-0,447138	1,673211
H	-2,391827	-2,411399	2,017552
H	-2,219854	-2,750472	0,302765
H	-3,819211	-2,750700	1,045947
H	3,053596	-0,804218	2,190229
H	5,359580	-1,588242	1,929452
H	6,357219	-1,779297	-0,322489
H	4,999794	-1,198875	-2,298831
H	2,699423	-0,446819	-2,042342
H	0,967947	-0,260453	1,321764
H	0,683311	-0,076287	-1,703976

Energía Libre + ZPE = -913,729196

Energía Libre = -913,815102

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-514,22)

Estructura de transición *exo* (ET-CP+2.5-X)

C	-2,284101	2,382254	0,253231
C	-1,309461	2,711485	-0,682832
C	-1,678424	1,765829	1,331895

C	-0,072718	2,309033	-0,199366
C	-0,228069	2,088907	1,267200
H	-3,346481	2,467240	0,100631
H	-1,494630	3,094828	-1,672470
H	-2,186097	1,485606	2,239881
H	0,866603	2,556636	-0,666583
H	-0,070625	3,050132	1,767710
H	0,441627	1,363696	1,710210
C	-0,312124	0,165274	-0,566067
C	-1,256462	-0,200463	0,385199
B	1,174743	-0,119118	-0,351316
O	1,725268	-0,434624	0,861615
O	2,106941	-0,097182	-1,347901
C	3,058637	-0,895378	0,610351
C	3,393817	-0,194056	-0,727506
C	4,319655	-0,964908	-1,629587
C	3,899102	1,217628	-0,527577
C	3,944207	-0,510232	1,764744
C	2,988038	-2,400075	0,474642
C	-2,613445	-0,648759	0,063540
C	-3,235156	-0,365951	-1,149302
C	-4,522272	-0,794875	-1,402790
C	-5,220975	-1,521058	-0,455795
C	-4,614802	-1,812876	0,752086
C	-3,329733	-1,380607	1,005691
H	-0,630427	0,246204	-1,594930
H	-0,877735	-0,575611	1,325969
H	5,271864	-1,151132	-1,139003
H	3,889596	-1,916436	-1,921058
H	4,514924	-0,394597	-2,532986
H	3,257372	1,771433	0,153150
H	4,909832	1,231246	-0,129948
H	3,902439	1,733282	-1,483063
H	3,881381	0,550201	1,981648
H	3,646051	-1,053989	2,656356
H	4,981397	-0,758383	1,553321
H	2,370254	-2,689792	-0,371339
H	3,972898	-2,840438	0,347751
H	2,542652	-2,816988	1,372749
H	-2,710164	0,201542	-1,901557
H	-4,983472	-0,561799	-2,350073
H	-6,225189	-1,857565	-0,658910
H	-5,145600	-2,380854	1,500318
H	-2,864150	-1,611448	1,952566

Energía Libre + ZPE = -913,732217

Energía Libre = -913,820454

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-495,40)

Producto endo (2.13M)

C	0,414048	0,758349	-0,633850
C	1,451018	0,611888	0,518540
B	-0,995877	0,167919	-0,346718
O	-1,235477	-0,861194	0,513088
O	-2,132558	0,617471	-0,946218
C	-2,658318	-0,973518	0,660935
C	-3,173045	-0,322417	-0,646347
C	-3,227941	-1,296312	-1,802057
C	-4,478278	0,413866	-0,511221
C	-3,026140	-2,422884	0,829861
C	-3,033917	-0,182110	1,893566
C	2,501258	-0,425445	0,233107
C	3,803805	-0,115122	-0,124445
C	4,729212	-1,112773	-0,378179
C	4,367807	-2,440822	-0,281701
C	3,070727	-2,764789	0,074328
C	2,151479	-1,767752	0,328504
H	-3,393661	-0,744728	-2,722403
H	-2,292173	-1,840160	-1,901593
H	-4,032877	-2,016335	-1,686907
H	-4,409275	1,216228	0,214545
H	-4,758261	0,846451	-1,467046
H	-5,272007	-0,262544	-0,204019
H	-2,637103	-2,795802	1,772748
H	-4,106162	-2,546702	0,841680
H	-2,618050	-3,034744	0,033401
H	-2,484018	-0,568782	2,746130
H	-2,778208	0,868044	1,778462
H	-4,095452	-0,255689	2,111438
H	4,113423	0,915031	-0,201750
H	5,738565	-0,845799	-0,650748
H	5,089376	-3,218141	-0,477980
H	2,775903	-3,799394	0,158664
H	1,140816	-2,022777	0,611479
H	0,941846	0,304803	1,429222
H	0,806817	0,253923	-1,519282
C	0,791211	2,816408	1,269824
C	-0,122797	2,946709	0,316907
C	0,423596	2,282842	-0,918912
C	1,956818	2,066781	0,682074

C	1,908814	2,575335	-0,756994
H	0,693013	3,077918	2,311139
H	-1,119515	3,344683	0,416078
H	-0,043473	2,555202	-1,857332
H	2,894069	2,155940	1,218893
H	2,525939	2,001950	-1,444607
H	2,147990	3,632209	-0,835231

Energía Libre + ZPE = -913,768882

Energía Libre = -913,850884

Número de frecuencias imaginarias = 0

Producto exo (2.13X)

C	-2,477742	2,477179	0,094640
C	-1,564599	2,827988	-0,802587
C	-1,768062	1,739731	1,192044
C	-0,237913	2,320901	-0,316542
C	-0,423573	2,456361	1,189876
H	-3,546542	2,581513	0,007798
H	-1,737472	3,271399	-1,770302
H	-2,292232	1,655905	2,136822
H	0,640542	2,781292	-0,754745
H	-0,496576	3,490860	1,512571
H	0,338269	1,935329	1,764839
C	-0,301174	0,761778	-0,475145
C	-1,319170	0,359378	0,615664
B	1,117105	0,146587	-0,295873
O	1,678525	-0,133338	0,913803
O	1,962955	-0,108650	-1,330984
C	2,913918	-0,819269	0,664386
C	3,260022	-0,351550	-0,770885
C	4,001022	0,966789	-0,790664
C	3,977097	-1,372517	-1,612300
C	3,918158	-0,427415	1,714898
C	2,615975	-2,299631	0,738057
C	-2,449001	-0,530588	0,191066
C	-3,091870	-0,385165	-1,031186
C	-4,165103	-1,185417	-1,371735
C	-4,617138	-2,155980	-0,498125
C	-3,983267	-2,318980	0,718461
C	-2,911797	-1,514078	1,055174
H	-0,656996	0,519764	-1,472851
H	-0,790038	-0,145847	1,420875
H	5,020227	0,861429	-0,430268
H	4,037313	1,339067	-1,809960

H	3,497069	1,711485	-0,179632
H	4,175891	-0,962636	-2,598028
H	4,929824	-1,642083	-1,163542
H	3,386984	-2,273185	-1,737162
H	4,893866	-0,851618	1,491627
H	4,020148	0,649242	1,789738
H	3,604320	-0,802441	2,684594
H	2,191042	-2,530325	1,710178
H	1,895478	-2,591866	-0,021221
H	3,513926	-2,896496	0,607523
H	-2,754328	0,367125	-1,725372
H	-4,648911	-1,051539	-2,326894
H	-5,452612	-2,783625	-0,765524
H	-4,321090	-3,077493	1,407539
H	-2,420165	-1,649370	2,007635

Energía Libre + ZPE = -913,770422

Energía Libre = -913,856247

Número de frecuencias imaginarias = 0

Reacción de Diels-Alder del éster de pinacol del ácido (E)-(4-clorofenil) vinilborónico (2.6) con ciclopentadieno

Estructura de transición endo (ET-CP+2.6-N)

C	-0,352355	2,687727	1,192874
C	-1,340356	2,626587	0,219802
C	-0,752814	2,280017	-0,990017
C	0,871436	2,397551	0,612550
C	0,704380	2,567824	-0,855304
H	-0,526441	2,811347	2,248813
H	-2,398321	2,692561	0,405164
H	-1,268123	2,267421	-1,936260
H	1,820939	2,484878	1,113885
H	1,369192	1,983860	-1,478738
H	0,860292	3,624966	-1,093158
C	-0,281369	0,163955	-0,651726
C	0,662028	0,223073	0,368764
B	-1,719821	-0,258866	-0,368318
O	-2,282620	-0,247060	0,877052
O	-2,582162	-0,717753	-1,322661
C	-3,517374	-0,965117	0,788737
C	-3,872528	-0,830235	-0,713582
C	-4,621965	0,445125	-1,027241
C	-4,590946	-2,017421	-1,298161

C	-4,517692	-0,347557	1,728926
C	-3,225415	-2,393760	1,190785
C	2,088032	-0,080304	0,197803
C	2,893002	-0,223299	1,325107
C	4,238748	-0,501829	1,226619
C	4,805744	-0,640110	-0,023142
C	4,039517	-0,512815	-1,161350
C	2,692362	-0,239907	-1,044732
H	-4,663716	0,575528	-2,104420
H	-5,639307	0,421198	-0,647510
H	-4,117304	1,310179	-0,605464
H	-4,801857	-1,840041	-2,348672
H	-3,995312	-2,920147	-1,224178
H	-5,537333	-2,185383	-0,789861
H	-4,626987	0,716631	1,552994
H	-5,492037	-0,817527	1,619895
H	-4,192762	-0,485976	2,755998
H	-2,790638	-2,399684	2,185675
H	-4,125181	-3,001950	1,209012
H	-2,512193	-2,852586	0,511092
H	2,450444	-0,111901	2,303541
H	4,843069	-0,611001	2,111710
Cl	6,498907	-0,987151	-0,163420
H	4,489685	-0,634171	-2,132500
H	2,106292	-0,164739	-1,946448
H	0,302263	0,055487	1,372113
H	0,072170	0,025599	-1,664094

Energía Libre + ZPE = -1373,41823

Energía Libre = -1373,51

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-510,25)

Estructura de transición exo (ET-CP+2.6-X)

C	-1,271281	2,791943	-0,234758
C	-0,324689	2,732224	-1,252509
C	-0,691529	2,358690	0,941959
C	0,869808	2,263212	-0,724582
C	0,782796	2,420237	0,756679
H	-2,316564	3,012077	-0,370047
H	-0,517354	2,900050	-2,299086
H	-1,172048	2,381701	1,905901
H	1,801290	2,241656	-1,266487
H	1,115860	3,433131	1,005767
H	1,364612	1,720269	1,341979

C	0,305850	0,163317	-0,557954
C	-0,618271	0,174051	0,478844
B	1,753760	-0,266892	-0,318022
O	2,291290	-0,464007	0,924031
O	2,660782	-0,485321	-1,313276
C	3,709068	-0,581029	0,753171
C	3,815989	-1,078703	-0,708786
C	5,046200	-0,619213	-1,443802
C	3,655451	-2,578167	-0,822046
C	4,252847	-1,531832	1,784751
C	4,295124	0,800931	0,938770
C	-2,037022	-0,132523	0,295869
C	-2,687134	0,032074	-0,923688
C	-4,026213	-0,261395	-1,067482
C	-4,735967	-0,733261	0,017360
C	-4,123510	-0,908107	1,239936
C	-2,784795	-0,604841	1,368877
H	-0,062388	0,044123	-1,566074
H	-0,242126	-0,027329	1,472079
H	5,091112	0,462176	-1,507876
H	5,947057	-0,974103	-0,949420
H	5,040912	-1,015393	-2,454949
H	4,522659	-3,106391	-0,436484
H	2,776635	-2,918169	-0,280448
H	3,530267	-2,844872	-1,866947
H	5,312296	-1,713366	1,621938
H	4,134930	-1,107084	2,777353
H	3,732180	-2,482349	1,761803
H	3,906861	1,495318	0,196899
H	4,026518	1,175372	1,922194
H	5,378631	0,791625	0,864519
H	-2,143611	0,407807	-1,775871
H	-4,516969	-0,127129	-2,017120
Cl	-6,419443	-1,113816	-0,160382
H	-4,686062	-1,278376	2,080681
H	-2,305319	-0,742103	2,326176

Energía Libre + ZPE = -1373,420713

Energía Libre = -1373,511235

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-489,77)

Producto endo (2.14N)

C	-0,713935	3,107329	1,195119
C	-1,569170	2,950962	0,192842

C	-0,782284	2,457213	-0,992066
C	0,651858	2,724654	0,691382
C	0,541987	3,175584	-0,763024
H	-0,944193	3,345314	2,221063
H	-2,642418	3,044840	0,228840
H	-1,253579	2,565276	-1,961103
H	1,488899	3,092463	1,273583
H	1,339286	2,797542	-1,399059
H	0,466485	4,254539	-0,862430
C	-0,367121	1,001392	-0,656631
C	0,604948	1,184387	0,546267
B	-1,558172	0,037950	-0,385396
O	-1,545058	-0,931642	0,572161
O	-2,728914	0,067129	-1,078188
C	-2,705636	-1,750301	0,364475
C	-3,653265	-0,780583	-0,381764
C	-4,434066	0,108701	0,560105
C	-4,571398	-1,437473	-1,376610
C	-2,275108	-2,917418	-0,494600
C	-3,218184	-2,229492	1,695308
C	1,924124	0,498754	0,331813
C	3,096811	1,171797	0,032242
C	4,284472	0,492549	-0,169352
C	4,299509	-0,879751	-0,069577
C	3,149865	-1,580985	0,231519
C	1,976171	-0,886825	0,430912
H	-4,913621	0,896639	-0,012694
H	-5,205537	-0,441361	1,091241
H	-3,778346	0,575564	1,290617
H	-5,206083	-0,690388	-1,843790
H	-4,016964	-1,943112	-2,159034
H	-5,214142	-2,163034	-0,884418
H	-3,089166	-3,617626	-0,657242
H	-1,913887	-2,581217	-1,463009
H	-1,466053	-3,446855	-0,000431
H	-4,152471	-2,771943	1,573536
H	-2,497415	-2,902868	2,149407
H	-3,385657	-1,404447	2,378283
H	3,102750	2,246969	-0,045848
H	5,189677	1,029616	-0,399130
Cl	5,784912	-1,741203	-0,320632
H	3,175210	-2,654952	0,313038
H	1,073267	-1,428616	0,670476
H	0,164254	0,751956	1,441226
H	0,197115	0,609950	-1,505463

Energía Libre + ZPE = -1373,480692

Energía Libre = -1373,572774

Número de frecuencias imaginarias = 0

Producto exo (2.14X)

C	-1,289718	3,169045	-0,005855
C	-0,360468	3,253207	-0,950389
C	-0,707259	2,373751	1,125569
C	0,848845	2,509843	-0,461283
C	0,757527	2,785061	1,034348
H	-2,314128	3,495890	-0,072008
H	-0,474567	3,656920	-1,943826
H	-1,197109	2,469124	2,087428
H	1,785692	2,740096	-0,955594
H	0,917029	3,831133	1,278743
H	1,415620	2,154911	1,627743
C	0,450692	0,993509	-0,500904
C	-0,579993	0,894144	0,645006
B	1,704493	0,090515	-0,305259
O	2,239440	-0,209081	0,911898
O	2,419041	-0,444567	-1,331499
C	3,260682	-1,194494	0,698016
C	3,644415	-0,946879	-0,781557
C	4,056152	-2,179905	-1,538936
C	4,677087	0,146209	-0,939788
C	4,376405	-0,973564	1,683224
C	2,617221	-2,545316	0,915400
C	-1,882773	0,227357	0,324700
C	-2,553159	0,426228	-0,874597
C	-3,772753	-0,170193	-1,124721
C	-4,333422	-0,985662	-0,165471
C	-3,693581	-1,211031	1,033363
C	-2,475963	-0,602802	1,265190
H	0,008916	0,765876	-1,467498
H	-0,132739	0,346852	1,471732
H	3,260136	-2,915222	-1,563905
H	4,305114	-1,918379	-2,563076
H	4,933594	-2,635248	-1,086382
H	4,394009	1,037172	-0,384970
H	5,657293	-0,173391	-0,598370
H	4,752556	0,414374	-1,989122
H	4,741224	0,046783	1,651196
H	4,024648	-1,173538	2,691026
H	5,207639	-1,644066	1,479564
H	1,820488	-2,720190	0,197136

H	3,338769	-3,352880	0,832653
H	2,184979	-2,576941	1,910855
H	-2,122138	1,058334	-1,633384
H	-4,280730	-0,006309	-2,060474
Cl	-5,861373	-1,747039	-0,476670
H	-4,137463	-1,855327	1,773857
H	-1,972590	-0,781314	2,203527

Energía Libre + ZPE = -1373,481074

Energía Libre = -1373,570908

Número de frecuencias imaginarias = 0

Reacción de Diels-Alder del éster de pinacol del ácido isopropenilborónico (2.8) con ciclopentadieno

Estructura de transición *endo* (ET-CP+2.8-N)

C	2,580502	-1,800213	0,001600
C	1,739593	-1,359227	1,017971
C	2,039426	-0,046897	1,311668
C	3,403793	-0,749547	-0,387514
C	3,381675	0,234964	0,735687
H	2,494059	-2,743806	-0,511048
H	0,913041	-1,919473	1,419571
H	1,586685	0,537080	2,096012
H	4,258431	-0,873153	-1,032973
H	3,590633	1,263219	0,476184
H	4,132211	-0,083339	1,467111
C	1,279710	1,031670	-0,698601
C	2,105947	0,332921	-1,564947
B	-0,119923	0,516994	-0,376894
O	-1,049436	1,263971	0,299676
O	-0,628403	-0,691727	-0,774703
C	-2,161856	0,412819	0,575759
C	-2,037119	-0,659161	-0,536586
C	-2,695307	-0,230652	-1,830000
C	-2,503681	-2,034861	-0,140986
C	-3,428625	1,225827	0,530906
C	-1,952950	-0,157424	1,961395
H	2,898173	0,867866	-2,073125
H	-2,400184	-0,913288	-2,621365
H	-3,779401	-0,241531	-1,758160
H	-2,379650	0,769232	-2,116124
H	-1,938438	-2,421128	0,699987
H	-3,557436	-2,025587	0,126735

H	-2,376144	-2,720317	-0,973740
H	-4,302976	0,591283	0,653597
H	-3,426630	1,952169	1,338583
H	-3,522544	1,766834	-0,403752
H	-2,787199	-0,777816	2,276310
H	-1,045130	-0,753068	2,005900
H	-1,851902	0,660122	2,669025
H	1,704533	-0,492730	-2,128445
C	1,599419	2,456119	-0,345863
H	2,593900	2,746822	-0,677031
H	0,896810	3,133913	-0,829881
H	1,527614	2,657487	0,720937

Energía Libre + ZPE = -722,088745

Energía Libre = -722,166274

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-543,86)

Estructura de transición *exo* (ET-CP+2.8-X)

C	-3,933215	-0,020400	0,301189
C	-3,108480	0,669102	1,191666
C	-3,242555	-1,126247	-0,179641
C	-1,918352	-0,006559	1,316821
C	-2,116309	-1,373605	0,771320
H	-4,892244	0,319053	-0,053648
H	-3,327852	1,631672	1,622841
H	-3,709511	-1,919333	-0,741460
H	-1,121428	0,268864	1,986894
H	-2,495910	-2,009069	1,578440
H	-1,236524	-1,845437	0,354954
C	-1,221066	0,614514	-0,961334
C	-1,990351	-0,334756	-1,607784
B	0,187737	0,295139	-0,471212
O	0,768779	-0,949839	-0,509505
O	1,057462	1,242734	0,000388
C	2,172998	-0,762813	-0,308973
C	2,210701	0,559118	0,494765
C	2,006414	0,334988	1,976572
C	3,426585	1,413630	0,253080
C	2,802993	-0,620275	-1,676895
C	2,738533	-1,958634	0,409910
H	-2,765874	-0,012049	-2,287748
C	-1,674880	2,037837	-1,029951
H	-1,552880	-1,289931	-1,857898
H	1,165183	-0,327768	2,159108

H	2,886781	-0,097408	2,443678
H	1,798872	1,286621	2,456641
H	3,499074	1,714833	-0,785927
H	3,370649	2,313967	0,858240
H	4,335943	0,883297	0,524961
H	3,883612	-0,528112	-1,615784
H	2,568118	-1,498290	-2,270922
H	2,412180	0,250707	-2,196630
H	3,784370	-1,799289	0,661042
H	2,193893	-2,173493	1,322507
H	2,678845	-2,835234	-0,228675
H	-1,233573	2,653794	-0,252220
H	-1,403375	2,482740	-1,987784
H	-2,760294	2,107868	-0,950902

Energía Libre + ZPE = -722,092508

Energía Libre = -722,169652

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-511,70)

Producto endo (2.15N)

C	1,408928	0,793365	-0,296488
C	2,175313	0,002885	-1,383638
B	-0,089431	0,373345	-0,163624
O	-0,800706	0,506724	0,992276
O	-0,848776	-0,112257	-1,183788
C	-2,182522	0,312619	0,666053
C	-2,096124	-0,541385	-0,621229
C	-1,959068	-2,019365	-0,331353
C	-3,197184	-0,296240	-1,617684
C	-2,874491	-0,358935	1,821513
C	-2,771772	1,683137	0,416195
H	2,662702	0,686100	-2,077552
H	-1,168541	-2,205100	0,391351
H	-2,883318	-2,443479	0,050169
H	-1,699642	-2,538623	-1,248924
H	-4,167808	-0,525342	-1,184753
H	-3,205373	0,733123	-1,957993
H	-3,057730	-0,935069	-2,484748
H	-2,363368	-1,268393	2,116433
H	-2,896171	0,308252	2,677997
H	-3,901315	-0,607517	1,564723
H	-2,619684	2,300622	1,296165
H	-2,285374	2,171919	-0,424140
H	-3,837919	1,633679	0,213982

H	1,532341	-0,650227	-1,965403
C	1,463362	2,295868	-0,550446
C	2,486401	-1,747991	0,286545
C	1,878467	-1,045768	1,235173
C	2,201720	0,405639	0,991972
C	3,239309	-0,777292	-0,583932
C	3,620573	0,276310	0,449356
H	2,383414	-2,803045	0,089201
H	1,176169	-1,405072	1,969272
H	2,036899	1,080467	1,823875
H	4,036530	-1,194643	-1,188378
H	4,005303	1,191437	0,005135
H	4,322273	-0,091669	1,192734
H	0,981535	2,557428	-1,490476
H	2,490126	2,653099	-0,606848
H	0,963868	2,852943	0,239619

Energía Libre + ZPE = -722,15635

Energía Libre = -722,232487

Número de frecuencias imaginarias = 0

Producto exo (2.15X)

C	-1,353222	0,609367	-0,319462
C	-2,063569	-0,300306	-1,347914
B	0,174066	0,300994	-0,190689
O	1,025641	1,082071	0,532226
O	0,807082	-0,769149	-0,748545
C	2,357637	0,629487	0,258931
C	2,119102	-0,836851	-0,173428
C	3,084523	-1,355198	-1,204707
C	2,035181	-1,782685	1,003750
C	3,200607	0,794536	1,494863
C	2,892288	1,486347	-0,866719
H	-2,602787	0,279385	-2,093601
C	-1,551255	2,089030	-0,601886
H	-1,357527	-0,938772	-1,872407
H	2,848018	-2,387104	-1,446655
H	3,037947	-0,776082	-2,120176
H	4,103968	-1,324471	-0,828027
H	1,670010	-2,746713	0,662540
H	3,004976	-1,932832	1,469270
H	1,346682	-1,409726	1,758001
H	3,332699	1,850108	1,713291
H	2,739083	0,328872	2,358276
H	4,185465	0,356914	1,351353

H	2,838438	2,530529	-0,574435
H	3,927306	1,250027	-1,096246
H	2,302962	1,359473	-1,771007
C	-4,064251	-0,208447	0,037428
C	-3,479061	0,570932	0,938287
C	-3,021960	-1,154593	-0,488929
C	-2,037411	0,153337	1,021421
C	-2,171654	-1,343630	0,762481
H	-5,066547	-0,115933	-0,349634
H	-3,908330	1,427246	1,432395
H	-3,390469	-2,048157	-0,979392
H	-1,499724	0,461288	1,911428
H	-2,697378	-1,864503	1,557544
H	-1,222573	-1,834951	0,558201
H	-2,607862	2,331006	-0,693109
H	-1,071491	2,381247	-1,534267
H	-1,126715	2,706836	0,185956

Energía Libre + ZPE = -722,156196

Energía Libre = -722,232404

Número de frecuencias imaginarias = 0

Reacción de Diels-Alder del éster de pinacol del ácido 1-(2-clorofenil) vinilborónico (2.10) con ciclopentadieno

Estructura de transición *endo* (ET-CP+2.10-N)

C	-0,377822	3,431699	0,248422
C	-0,826308	2,805664	-0,911348
C	0,230210	2,169582	-1,511037
C	0,970906	3,133540	0,432727
C	1,482585	2,668993	-0,893282
H	-1,003884	3,932974	0,967504
H	-1,850796	2,760191	-1,232571
H	0,186603	1,639845	-2,446204
H	1,593327	3,676654	1,125296
H	2,312861	1,974915	-0,869398
H	1,802290	3,554221	-1,452606
C	0,609236	0,388828	0,347007
C	0,863383	1,374395	1,301999
B	-0,829413	-0,076377	0,140574
O	-1,214410	-1,131664	-0,646018
O	-1,889259	0,459620	0,826217
C	-2,521520	-1,514584	-0,211965

C	-3,076905	-0,187318	0,359391
C	-3,694624	0,680194	-0,713550
C	-4,028006	-0,349376	1,515746
C	-2,340594	-2,570849	0,856282
C	-3,288885	-2,075546	-1,379509
H	1,857082	1,457210	1,711344
H	-3,879248	1,672802	-0,313569
H	-3,033618	0,773127	-1,570544
H	-4,641346	0,272497	-1,056857
H	-3,550217	-0,839889	2,356305
H	-4,373882	0,625075	1,848607
H	-4,898443	-0,932394	1,224753
H	-1,799543	-2,173129	1,710999
H	-3,292090	-2,963560	1,203521
H	-1,760772	-3,392536	0,447166
H	-2,832603	-3,005770	-1,705019
H	-4,318440	-2,287532	-1,101128
H	-3,293336	-1,392825	-2,221621
H	0,091553	1,598785	2,018360
C	1,707859	-0,400955	-0,243802
C	2,769988	-0,948719	0,478285
C	3,784061	-1,671906	-0,122825
C	3,757897	-1,906853	-1,478578
C	2,690130	-1,438338	-2,220196
C	1,697524	-0,709594	-1,607027
Cl	2,842315	-0,873226	2,218306
H	4,580587	-2,064782	0,486802
H	4,552206	-2,468746	-1,942685
H	2,631018	-1,637470	-3,278417
H	0,863899	-0,357313	-2,189696

Energía Libre + ZPE = -1373,408167

Energía Libre = -1373,498264

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-461,70)

Estructura de transición *exo* (ET-CP+2.10-X)

C	2,612216	2,583854	0,231993
C	2,308006	1,735925	1,300668
C	1,429423	3,117883	-0,268842
C	0,961013	1,792687	1,542731
C	0,393445	2,931987	0,793464
H	3,585300	2,695607	-0,216798
H	3,003398	1,075179	1,790736
H	1,406004	3,948634	-0,955929

H	0,440039	1,275281	2,327059			
H	0,423078	3,810900	1,446502	C	0,771910	0,804458 -0,010210
H	-0,624538	2,798309	0,453598	C	1,039203	1,563963 1,321399
C	0,570067	0,493702	-0,694869	B	-0,671795	0,180041 -0,089157
C	0,744619	1,662201	-1,437086	O	-1,132141	-0,429467 -1,215156
B	-0,880171	0,118633	-0,379742	O	-1,600166	0,224031 0,899013
O	-1,370433	-1,153641	-0,323504	C	-2,380606	-1,053949 -0,885894
O	-1,884830	1,051888	-0,282202	C	-2,840453	-0,246002 0,357279
C	-2,740750	-1,066189	0,074794	C	-3,550535	-1,062781 1,404533
C	-3,124844	0,350251	-0,413166	C	-3,656821	0,974192 -0,001881
C	-4,173935	1,044042	0,413030	C	-3,305173	-0,962951 -2,070723
C	-3,499254	0,373874	-1,878490	C	-2,071629	-2,500100 -0,571826
C	-2,783435	-1,185633	1,582030	H	1,952412	1,205967 1,789572
C	-3,511283	-2,187551	-0,568908	H	-2,916113	-1,851482 1,792716
H	1,538710	1,744351	-2,159791	H	-3,840152	-0,425857 2,235113
C	1,661135	-0,492308	-0,662960	H	-4,452534	-1,513383 0,997830
H	-0,145975	2,196339	-1,730956	H	-3,163066	1,567884 -0,765122
H	-5,101995	0,477842	0,415388	H	-4,644933	0,703759 -0,363087
H	-3,848572	1,177480	1,438585	H	-3,773720	1,594654 0,881384
H	-4,382870	2,025320	-0,003497	H	-3,418117	0,058890 -2,414816
H	-2,755173	-0,141637	-2,480153	H	-2,908735	-1,552504 -2,891928
H	-4,465287	-0,090330	-2,054953	H	-4,288632	-1,353513 -1,821733
H	-3,550275	1,404246	-2,217598	H	-1,579306	-2,949083 -1,429170
H	-3,803419	-1,173971	1,956204	H	-1,401705	-2,584502 0,278921
H	-2,317359	-2,119566	1,879834	H	-2,972361	-3,068754 -0,359554
H	-2,232762	-0,374273	2,051628	H	0,231687	1,439710 2,034329
H	-4,576012	-2,091503	-0,370245	C	1,815217	-0,264168 -0,258959
H	-3,359903	-2,208278	-1,642293	C	1,949392	-1,356413 0,593242
H	-3,180029	-3,140102	-0,165971	C	2,887285	-2,349023 0,402137
C	1,883463	-1,415340	0,365213	C	3,741805	-2,280532 -0,677000
C	2,924688	-2,321340	0,339717	C	3,641422	-1,215022 -1,546723
C	3,801857	-2,346848	-0,723534	C	2,694969	-0,231882 -1,335068
C	3,622343	-1,452339	-1,757408	H	2,940671	-3,168792 1,098830
C	2,575171	-0,557666	-1,718174	H	4,477270	-3,053308 -0,831029
Cl	0,896408	-1,444948	1,790899	H	4,302211	-1,141307 -2,395600
H	3,045425	-3,002030	1,165929	H	2,649765	0,590944 -2,027879
H	4,610804	-3,059217	-0,736809	C	-0,128891	3,479416 0,374187
H	4,287910	-1,456774	-2,605893	C	-0,345742	2,853714 -0,774252
H	2,434656	0,092139	-2,564451	C	0,849791	1,978545 -1,045999
				C	1,214204	3,030609 0,879916
				C	1,956136	2,833768 -0,437122
				H	-0,818457	4,105263 0,917080
				H	-1,244110	2,867356 -1,368858
				H	0,950308	1,656525 -2,073931
				H	1,683465	3,661469 1,625687
				H	2,898859	2,304989 -0,317747
Energía Libre + ZPE = -1373,411684						
Energía Libre = -1373,499876						
Número de frecuencias imaginarias = 1 (-451,27)						
Producto endo (2.17N)						

H	2,115229	3,761776	-0,978902
Cl	0,906065	-1,518787	1,974174

Energía Libre + ZPE = -1373,475592

Energía Libre = -1373,562734

Número de frecuencias imaginarias = 0

Producto exo (2.17X)

C	0,724088	0,688521	-0,120415
C	0,677325	1,794873	-1,221961
B	-0,763479	0,183888	-0,042952
O	-1,741348	0,759620	0,709311
O	-1,247438	-0,770597	-0,882196
C	-2,998146	0,357725	0,143823
C	-2,631335	-0,971414	-0,562656
C	-3,391269	-1,236301	-1,835317
C	-2,719685	-2,164630	0,359606
C	-3,404715	1,438180	-0,833590
C	-4,018486	0,234077	1,242668
H	1,232843	1,554402	-2,118760
C	1,667136	-0,463536	-0,377910
H	-0,347610	1,974505	-1,545497
H	-3,209826	-0,468094	-2,578400
H	-3,082231	-2,188784	-2,255396
H	-4,460075	-1,286343	-1,642483
H	-2,245056	-3,018564	-0,113961
H	-2,208485	-1,977409	1,297659
H	-3,752755	-2,422452	0,575353
H	-3,451157	2,391419	-0,315896
H	-2,685663	1,529296	-1,643509
H	-4,380194	1,239866	-1,267925
H	-4,223398	1,212589	1,666938
H	-4,952620	-0,165099	0,855453
H	-3,671825	-0,411563	2,041300
C	2,594195	-0,479352	-1,411781
C	3,472215	-1,526131	-1,607382
C	3,458599	-2,610832	-0,756767
C	2,563057	-2,630380	0,291208
C	1,693705	-1,573419	0,462488
H	4,172092	-1,486398	-2,426699
H	4,138940	-3,435038	-0,897550
H	2,532214	-3,459848	0,977822
Cl	0,605931	-1,666226	1,818883
C	2,629967	2,788593	-0,138534
C	2,628591	1,890710	0,838461

C	1,198713	3,056525	-0,505934
C	1,192900	1,535521	1,119950
C	0,526603	2,877098	0,848963
H	3,488048	3,178147	-0,662454
H	3,484602	1,394318	1,265172
H	1,002074	3,976562	-1,044255
H	0,989018	1,068092	2,073181
H	0,824574	3,633782	1,568778
H	-0,554586	2,815459	0,793369
H	2,649883	0,358028	-2,084034

Energía Libre + ZPE = -1373,473749

Energía Libre = -1373,560849

Número de frecuencias imaginarias = 0

Estructuras correspondientes al Capítulo 3 (B3LYP/6-311++G**)

Ciclopentadieno

C	0,734105	0,990239	-0,000022
C	-0,734106	0,990238	-0,000024
C	-1,179407	-0,281699	0,000005
C	1,179407	-0,281698	0,000008
C	0,000000	-1,216057	0,000028
H	1,347623	1,882188	-0,000042
H	-1,347625	1,882187	-0,000045
H	-2,210522	-0,607820	0,000011
H	2,210523	-0,607818	0,000017
H	0,000000	-1,877421	0,877192
H	0,000002	-1,877460	-0,877106

Energía Libre + ZPE = -194,064204

Energía Libre = -194,090803

Energía Libre en Tol = -194,155691

Número de frecuencias imaginarias = 0

Vinilboronato de dibutilo (3.1)

C	2,484161	-0,788544	-0,000030
C	1,593352	0,209679	0,000027
B	0,048239	-0,029870	0,000000
O	-0,408328	-1,316162	-0,000083
O	-0,885390	0,974572	0,000053
C	-0,550978	2,357689	0,000138
C	-1,803647	-1,610414	-0,000113

H	3,556077	-0,611288	-0,000012
H	2,162291	-1,825304	-0,000098
H	1,983470	1,226264	0,000093
H	-1,486128	2,918763	0,000213
H	0,022309	2,629315	0,891468
H	0,022241	2,629438	-0,891197
H	-2,292299	-1,199790	0,887449
H	-2,292302	-1,199605	-0,887587
H	-1,904441	-2,696185	-0,000226

Energía Libre + ZPE = -333,180105

Energía Libre = -333,215113

Energía Libre en Tol = -333,302705

Número de frecuencias imaginarias = 0

Ácido (R)-mandélico (3.11)

C	-2,318279	-1,038080	-0,752495
C	-3,063165	0,086210	-0,400544
C	-0,983051	-1,144672	-0,367868
C	-2,467775	1,103420	0,344053
C	-0,382125	-0,124760	0,371944
C	-1,133666	0,996610	0,730100
C	1,085204	-0,230928	0,779565
O	1,483270	-1,564458	1,001886
C	1,993562	0,386974	-0,285933
O	2,793035	-0,256055	-0,923128
O	1,820891	1,710275	-0,424669
H	-2,778020	-1,837428	-1,322936
H	-4,102998	0,165711	-0,696962
H	-0,409703	-2,028152	-0,619856
H	-3,043497	1,975981	0,631785
H	-0,675861	1,789460	1,312152
H	1,233280	0,351475	1,697417
H	2,197850	-1,760041	0,378021
H	2,417154	2,016258	-1,125266

Energía Libre + ZPE = -535,36105

Energía Libre = -535,397692

Energía Libre en Tol = -535,514458

Número de frecuencias imaginarias = 0

Éster mixto 3.36

C	3,999777	-1,129943	-0,033602
O	2,613726	-0,800519	-0,027113
O	0,775614	0,641454	0,047776
B	2,140243	0,481988	0,024733

C	3,035267	1,759113	0,024733
C	2,533967	2,999416	0,024733
C	-0,094554	-0,473053	0,082196
C	-0,018699	-1,161389	1,453508
C	-1,519048	-0,015471	-0,184373
C	-2,345259	-0,739885	-1,044652
C	-3,657445	-0,329019	-1,274558
C	-4,151633	0,811370	-0,645058
C	-3,328583	1,538760	0,214974
C	-2,018936	1,127017	0,447371
O	0,414563	-0,677073	2,463883
O	-0,537296	-2,409377	1,386879
H	4,075252	-2,215532	-0,099754
H	4,509300	-0,686816	-0,893906
H	4,487152	-0,796934	0,886805
H	4,119112	1,657211	0,023593
H	3,167468	3,881862	0,023596
H	1,462185	3,170959	0,025417
H	0,196316	-1,217206	-0,663719
H	-1,962917	-1,626894	-1,538582
H	-4,289279	-0,896134	-1,948934
H	-5,170767	1,134382	-0,825754
H	-3,707781	2,428091	0,706009
H	-1,375721	1,693124	1,110362
H	-0,512015	-2,780384	2,281752

Energía Libre + ZPE = -752,822995

Energía Libre = -752,869815

Energía Libre en Tol = -753,046358

Número de frecuencias imaginarias = 0

Dioxaborolano 3.37

C	-1,463102	-1,413259	-3,477971
C	-2,729014	-0,834511	-3,510868
C	-0,623124	-1,207797	-2,383396
C	-3,157178	-0,049115	-2,440529
C	-1,050013	-0,420878	-1,313550
C	-2,324005	0,155601	-1,344763
C	-0,154843	-0,169684	-0,115270
O	1,040134	-0,956283	-0,133741
C	0,355295	1,283112	-0,032116
O	-0,278798	2,288325	0,048152
O	1,726065	1,229818	-0,042935
B	2,120512	-0,113617	-0,091629
C	3,593610	-0,556259	-0,091629
C	3,960666	-1,843353	-0,091629
H	-1,124917	-2,029240	-4,303636

H	-3,380241	-0,995697	-4,362393
H	0,356635	-1,666731	-2,354363
H	-4,141636	0,404461	-2,457760
H	-2,658184	0,774749	-0,519983
H	-0,700301	-0,387193	0,808928
H	4,364852	0,210231	-0,085179
H	5,002663	-2,148272	-0,087026
H	3,224231	-2,641396	-0,093573

Energía Libre + ZPE = -637,100172

Energía Libre = -637,139956

Energía Libre en Tol = -637,272022

Número de frecuencias imaginarias = 0

Éster 3.38_RS

O	-0,877496	0,491139	-0,845076
O	1,400219	1,009996	-0,834280
B	0,105039	1,454852	-0,840582
C	-0,152577	2,991788	-0,840582
C	0,839553	3,888911	-0,840582
C	1,712471	-0,371415	-0,846571
C	1,374447	-0,976719	-2,217368
C	3,190850	-0,560855	-0,552202
C	4,141903	0,240340	-1,190968
C	5,497700	0,057357	-0,932665
C	5,915595	-0,930333	-0,040488
C	4,970623	-1,732483	0,595566
C	3,612665	-1,547074	0,340404
O	1,230890	-0,365590	-3,241550
O	1,280293	-2,322988	-2,130385
C	-2,263824	0,766114	-0,826908
C	-3,036168	-0,459277	-1,289185
C	-2,701183	1,148483	0,595236
C	-2,738721	-1,717064	-0,756425
C	-3,452822	-2,838253	-1,170161
C	-4,472250	-2,712017	-2,114130
C	-4,772067	-1,459753	-2,645717
C	-4,055422	-0,337124	-2,234027
O	-2,079239	0,938138	1,600881
O	-3,909729	1,754797	0,572833
H	-1,170691	3,377622	-0,837424
H	0,654362	4,959108	-0,839059
H	1,878366	3,574885	-0,839696
H	1,119748	-0,907109	-0,101293
H	3,814312	1,009562	-1,880031
H	6,229372	0,685520	-1,428506
H	6,971822	-1,070406	0,160459

H	5,287844	-2,497765	1,295024
H	2,878993	-2,170004	0,840939
H	1,104322	-2,658222	-3,022554
H	-2,508852	1,604820	-1,484237
H	-1,944244	-1,814817	-0,026317
H	-3,214735	-3,810923	-0,754484
H	-5,027233	-3,586234	-2,435438
H	-5,559134	-1,355475	-3,383936
H	-4,289102	0,635826	-2,652950
H	-4,164279	1,932782	1,491098

Energía Libre + ZPE = -1172,464364

Energía Libre = -1172,523297

Energía Libre en Tol = -1172,786496

Número de frecuencias imaginarias = 0

Éster 3.38_SS

O	-1,255771	0,164784	2,029006
O	0,861983	1,098781	2,322992
B	0,089703	-0,032047	2,197845
C	0,637452	-1,490564	2,197845
C	-0,161926	-2,563080	2,197845
C	2,236051	1,103167	2,649645
C	2,487679	2,321722	3,548876
C	3,123458	1,186646	1,414366
C	2,764854	2,014838	0,346969
C	3,584538	2,103372	-0,775284
C	4,769717	1,370906	-0,838723
C	5,131946	0,547123	0,225124
C	4,310972	0,455562	1,347694
O	1,800586	3,302744	3,622080
O	3,632315	2,153183	4,251388
C	-1,832919	1,456232	2,113090
C	-3,297522	1,384621	1,716598
C	-1,697688	2,003789	3,543512
C	-3,855636	2,365466	0,895481
C	-5,205372	2,312272	0,551109
C	-6,006116	1,275280	1,024997
C	-5,451802	0,292283	1,844857
C	-4,104547	0,347139	2,192206
O	-1,435947	1,354229	4,520575
O	-1,934668	3,330627	3,564170
H	1,711396	-1,667099	2,186153
H	0,227207	-3,577138	2,191623
H	-1,242024	-2,457343	2,202166
H	2,507762	0,216946	3,229004
H	1,843245	2,582120	0,397375

H	3,298345	2,745408	-1,600758
H	5,405886	1,440272	-1,713844
H	6,049809	-0,028141	0,180622
H	4,596910	-0,185496	2,174951
H	3,781624	2,962685	4,762973
H	-1,310107	2,156550	1,456888
H	-3,234786	3,173902	0,524227
H	-5,628095	3,077176	-0,090637
H	-7,055197	1,230678	0,754717
H	-6,070159	-0,517952	2,214944
H	-3,670870	-0,417397	2,825379
H	-1,823420	3,632902	4,478047

Energía Libre + ZPE = -1172,463832
 Energía Libre = -1172,522431
 Energía Libre en Tol = -1172,785907
 Número de frecuencias imaginarias = 0

**Reacción de Diels-Alder del
vinilboronato de dibutilo (3.1) con
ciclopentadieno**

**Estructura de transición endo (ET-
CP+3.1-N)**

C	2,099344	1,233718	-0,502105
C	1,294263	0,556912	-1,424665
C	1,290380	-0,801635	-1,116336
C	2,573219	0,312422	0,456036
C	2,452372	-1,053081	-0,193463
H	2,208687	2,308519	-0,440123
H	0,684748	1,028643	-2,184061
H	0,808872	-1,572467	-1,703446
H	3,380035	0,549972	1,140381
H	2,351793	-1,897457	0,486348
H	3,351662	-1,216072	-0,808423
C	0,014533	-0,661426	0,979308
C	0,977297	0,071695	1,694384
B	-1,237968	-0,009247	0,358724
O	-2,297270	-0,698623	-0,192831
O	-1,327280	1,361536	0,359550
C	-2,446004	2,030039	-0,212919
C	-2,356662	-2,115731	-0,225172
H	0,054466	-1,742729	1,073820
H	1,553591	-0,435260	2,463490
H	0,764331	1,110119	1,918385
H	-3,380531	1,717579	0,261212
H	-2,301134	3,100050	-0,055634
H	-2,521856	1,830327	-1,286159

H	-2,351686	-2,540114	0,784128
H	-3,289245	-2,395734	-0,717786
H	-1,519947	-2,539922	-0,789916

Energía Libre + ZPE = -527,206835
 Energía Libre = -527,246854
 Energía Libre en Tol = -527,425618
 Número de frecuencias imaginarias = 1 (-
466,67)

**Estructura de transición exo (ET-
CP+3.1-X)**

C	-2,308812	1,161934	-0,687720
C	-3,060907	0,330617	0,150358
C	-2,413335	-0,918292	0,254032
C	-1,219600	0,444540	-1,183609
C	-1,495706	-1,013684	-0,947086
H	-2,486422	2,218560	-0,844309
H	-3,911566	0,643775	0,742490
H	-2,889444	-1,792071	0,684300
H	-0,515357	0,812466	-1,918524
H	-0,619394	-1,646843	-0,828857
H	-2,089324	-1,391883	-1,794869
C	-0,890568	-0,525810	1,583446
C	-0,036495	0,388261	0,945056
B	1,314826	-0,001801	0,308134
O	2,281995	0,897856	-0,083403
O	1,600759	-1,333409	0,112040
C	2,137770	2,301695	0,074039
C	2,842647	-1,747658	-0,450783
H	-1,508073	-0,189004	2,408180
H	-0,558145	-1,555319	1,672854
H	-0,222879	1,438826	1,143210
H	3,033735	2,771857	-0,334251
H	1,263841	2,677792	-0,467665
H	2,045042	2,577668	1,129211
H	2,980815	-1,337964	-1,455466
H	3,683188	-1,426733	0,170611
H	2,827848	-2,837313	-0,503080

Energía Libre + ZPE = -527,207892
 Energía Libre = -527,247557
 Energía Libre en Tol = -527,425989
 Número de frecuencias imaginarias = 1 (-
468,14)

**Reacción de Diels-Alder del éster mixto
3.36 con ciclopentadieno**

Estructura de transición Re-endo (ET-CP+3.36-Re-N)

C	-2,112776	-2,468852	-0,224415
C	-2,143251	-1,579237	-1,303230
C	-3,257854	-0,752478	-1,180948
C	-3,186650	-2,175794	0,643208
C	-4,187869	-1,399684	-0,190850
H	-1,308746	-3,160499	-0,009995
H	-1,365979	-1,478604	-2,049003
H	-3,570671	-0,016152	-1,909546
H	-3,500980	-2,854773	1,427905
H	-4,847888	-0,729460	0,357031
H	-4,813526	-2,127009	-0,732013
C	-2,510908	0,524185	0,780554
C	-2,515114	-0,558190	1,678042
B	-1,228002	1,069866	0,132215
O	-0,055479	0,352178	0,287155
O	-1,135186	2,221691	-0,615524
C	1,158154	0,806320	-0,272856
C	1,671531	2,038657	0,487681
C	2,197982	-0,300579	-0,200411
O	1,360817	2,362965	1,601888
C	3,002710	-0,592022	-1,302693
C	3,964708	-1,598870	-1,228226
C	4,127732	-2,321672	-0,048467
C	3,325572	-2,033390	1,056204
C	2,366495	-1,026734	0,982546
O	2,570643	2,719603	-0,262201
C	-2,233832	3,098889	-0,818063
H	-3,414321	1,125147	0,734621
H	-3,302664	-0,610383	2,424566
H	-1,562351	-0,942949	2,021223
H	1,022286	1,110868	-1,313987
H	2,878265	-0,030931	-2,222928
H	4,581796	-1,819834	-2,092013
H	4,873703	-3,106410	0,010409
H	3,448994	-2,592908	1,976927
H	1,738988	-0,802543	1,836771
H	2,899950	3,452101	0,280028
H	-3,072343	2,585526	-1,299368
H	-1,894909	3,905992	-1,469021
H	-2,575746	3,528704	0,128340

Energía Libre + ZPE = -946,850511

Energía Libre = -946,902176

Energía Libre en Tol = -947,168277

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-462,58)

Estructura de transición Re-exo (ET-CP+3.36-Re-X)

C	-4,329787	-0,912740	-0,900264
C	-4,431474	-1,752890	0,215050
C	-2,987226	-0,789092	-1,257018
C	-3,134112	-2,119428	0,630147
C	-2,233665	-1,890085	-0,565867
H	-5,150312	-0,368426	-1,350730
H	-5,343409	-1,960736	0,760413
H	-2,620791	-0,261933	-2,128358
H	-2,949985	-2,915287	1,342846
H	-1,188318	-1,685569	-0,347342
H	-2,285115	-2,789019	-1,201071
C	-2,410955	0,581986	0,694633
C	-2,495249	-0,450596	1,642451
B	-1,091247	1,083748	0,083612
O	0,057345	0,325219	0,243642
O	-0,946141	2,242134	-0,643744
C	1,300978	0,767975	-0,260311
C	1,832088	1,935931	0,584589
C	2,300214	-0,377318	-0,231952
O	1,485901	2,216941	1,700072
C	2,417942	-1,177687	0,908503
C	3,117959	-0,631762	-1,333913
C	3,339826	-2,220736	0,940371
C	4,042897	-1,674669	-1,300918
C	4,155209	-2,471460	-0,163665
O	2,788149	2,615269	-0,092083
C	-2,015599	3,151059	-0,869105
H	-3,289552	1,209726	0,586788
H	-3,285705	-0,425609	2,383519
H	-1,569198	-0,887772	2,002262
H	1,200622	1,138257	-1,283740
H	1,780804	-0,982416	1,762815
H	3,032553	-0,013189	-2,221128
H	3,423603	-2,838150	1,827909
H	4,670547	-1,865913	-2,164158
H	4,871917	-3,284684	-0,137560
H	3,122731	3,306238	0,499263
H	-1,630738	3,963484	-1,486897
H	-2,384928	3,567151	0,072821
H	-2,844801	2,667665	-1,395190

Energía Libre + ZPE = -946,851493

Energía Libre = -946,903632

Energía Libre en Tol = -947,169397
 Número de frecuencias imaginarias = 1 (-463,40)

Estructura de transición Si-endo (ET-CP+3.36-Si-N)

C	-2,282906	-0,901769	1,523880
C	-2,229306	-2,174373	0,943527
C	-3,340231	-0,194444	0,957320
C	-3,213918	-2,268637	-0,062564
C	-4,227856	-1,186993	0,256674
H	-1,547692	-0,488151	2,199815
H	-1,457885	-2,911336	1,127100
H	-3,658932	0,794628	1,258658
H	-3,507605	-3,215547	-0,501925
H	-4,936319	-1,596562	0,993876
H	-4,802839	-0,806040	-0,585738
C	-2,378823	0,089659	-1,295034
C	-2,360013	-1,278043	-1,621528
B	-1,134651	0,875274	-0,853693
O	0,029355	0,183154	-0,561084
O	-1,050681	2,246818	-0,760480
C	1,217296	0,867889	-0,226774
C	1,126378	1,469525	1,183939
C	2,398072	-0,090127	-0,282187
O	0,404906	1,097454	2,071613
C	3,632274	0,337840	-0,774958
C	2,262735	-1,401324	0,181839
C	4,720451	-0,532810	-0,804395
C	3,349397	-2,271776	0,149317
C	4,581310	-1,839822	-0,341807
C	-2,141405	3,109466	-1,049459
O	2,013253	2,481031	1,328266
H	-3,258867	0,649455	-1,598502
H	-1,401884	-1,782625	-1,662072
H	-3,078934	-1,648389	-2,347027
H	1,392668	1,700427	-0,912804
H	3,743933	1,354212	-1,137414
H	1,301828	-1,733662	0,554387
H	5,673118	-0,191537	-1,193881
H	3,234999	-3,288953	0,507527
H	5,425915	-2,519289	-0,367669
H	-2,472375	2,999091	-2,086777
H	-1,799797	4,134028	-0,895809
H	-2,988360	2,916653	-0,383625
H	1,956881	2,784009	2,247088

Energía Libre + ZPE = -946,851302

Energía Libre = -946,902584
 Energía Libre en Tol = -947,169346
 Número de frecuencias imaginarias = 1 (-463,69)

Estructura de transición Si-exo (ET-CP+3.36-Si-X)

C	-4,388969	-1,740854	0,183914
C	-4,372131	-0,435209	0,688902
C	-3,067471	-0,103988	1,053762
C	-3,066320	-2,233141	0,145942
C	-2,278192	-1,378297	1,116937
H	-5,250988	-2,233266	-0,248492
H	-5,218496	0,240078	0,705300
H	-2,759822	0,810968	1,541766
H	-2,839434	-3,281677	-0,012020
H	-2,405355	-1,805512	2,124421
H	-1,213930	-1,276043	0,924342
C	-2,277163	0,033029	-1,280986
C	-2,300633	-1,350311	-1,528158
B	-1,014554	0,820921	-0,901318
O	0,145099	0,130699	-0,578647
O	-0,915437	2,193713	-0,877725
C	1,313219	0,821082	-0,188983
C	1,148377	1,377063	1,233738
C	2,510825	-0,115088	-0,237351
C	2,404871	-1,423920	0,241319
C	3,507674	-2,273738	0,210898
C	4,727688	-1,823357	-0,293248
C	4,838254	-0,519032	-0,770439
C	3,733460	0,330524	-0,742665
O	0,333849	1,016869	2,042379
C	-2,007096	3,049886	-1,185924
O	2,070058	2,334110	1,485142
H	-3,147746	0,595224	-1,603223
H	-1,355475	-1,884472	-1,513833
H	-3,015197	-1,746741	-2,240477
H	1,496565	1,677941	-0,842214
H	1,455353	-1,775070	0,626084
H	3,414997	-3,288839	0,580903
H	5,585068	-2,486641	-0,317550
H	5,781494	-0,163327	-1,169766
H	3,822920	1,344876	-1,116673
H	-1,667248	4,077356	-1,049080
H	-2,856047	2,865110	-0,520702
H	-2,332584	2,919995	-2,222569
H	1,951776	2,614412	2,405224

Energía Libre + ZPE = -946,852384
 Energía Libre = -946,903927
 Energía Libre en Tol = -947,170681
 Número de frecuencias imaginarias = 1 (-456,27)

**Reacción de Diels-Alder del
 dioxaborolano 3.37 con
 ciclopentadieno**

Estructura de transición *Re-endo* (ET-CP+3.37-*Re-N*)

C	-4,100591	1,063236	-0,319205
C	-3,342478	1,064516	0,856878
C	-3,298097	-0,229487	1,370455
C	-4,498111	-0,259972	-0,610939
C	-4,389357	-1,016682	0,699366
H	-4,230863	1,912244	-0,977498
H	-2,795947	1,914381	1,244024
H	-2,820215	-0,523332	2,295414
H	-5,272450	-0,482956	-1,336249
H	-4,230263	-2,090416	0,622725
H	-5,322296	-0,850534	1,260662
C	-1,916995	-1,269710	-0,410086
C	-2,840296	-1,052130	-1,450185
B	-0,731545	-0,372454	-0,132448
O	0,287312	-0,633526	0,762619
O	-0,512983	0,862149	-0,788604
C	1,224540	0,440496	0,721825
C	0,627785	1,425173	-0,304170
C	2,631562	-0,010407	0,372351
O	1,043581	2,498770	-0,624199
C	3,671299	0,925716	0,366436
C	2,903813	-1,343291	0,063100
C	4,966715	0,530097	0,046399
C	5,237510	-0,802488	-0,265244
C	4,204358	-1,735826	-0,254505
H	-1,943080	-2,227306	0,100924
H	-3,358218	-1,912323	-1,864403
H	-2,618081	-0,287621	-2,185313
H	1,231416	0,940185	1,697289
H	3,463491	1,964532	0,595644
H	2,101142	-2,068985	0,080428
H	5,765200	1,263485	0,039718
H	6,247486	-1,109444	-0,512578
H	4,407195	-2,774246	-0,491918

Energía Libre + ZPE = -831,131199

Energía Libre = -831,176659
 Energía Libre en Tol = -831,399701
 Número de frecuencias imaginarias = 1 (-452,54)

Estructura de transición *Re-exo* (ET-CP+3.37-*Re-X*)

C	-4,259946	-0,860976	1,260371
C	-4,980001	-0,815394	0,060500
C	-3,289575	0,138265	1,246391
C	-4,416073	0,171246	-0,776028
C	-3,634746	1,092000	0,139275
H	-4,375171	-1,609813	2,033334
H	-5,746739	-1,519942	-0,235764
H	-2,628560	0,373700	2,069987
H	-4,916284	0,537481	-1,665304
H	-2,802268	1,625935	-0,313510
H	-4,339242	1,837536	0,540726
C	-1,915746	-1,032406	-0,460188
C	-2,780231	-0,772355	-1,538634
B	-0,688969	-0,209697	-0,132805
O	0,309675	-0,571560	0,748916
O	-0,405097	1,052218	-0,711215
C	1,305494	0,449474	0,768009
C	0,764743	1,524291	-0,195537
C	2,684883	-0,057135	0,385424
O	1,236276	2,591181	-0,452761
C	2,882911	-1,382258	-0,003297
C	3,774448	0,819380	0,429917
C	5,045536	0,373255	0,080316
C	5,242224	-0,951287	-0,310975
C	4,159437	-1,825681	-0,350142
H	-1,998912	-1,995777	0,032069
H	-3,291437	-1,602960	-2,011215
H	-2,512644	0,021703	-2,229266
H	1,341393	0,888762	1,771381
H	2,042119	-2,063340	-0,024719
H	3,624859	1,852453	0,721904
H	5,883039	1,060983	0,113264
H	6,233359	-1,297752	-0,581185
H	4,304349	-2,857711	-0,649609

Energía Libre + ZPE = -831,131383
 Energía Libre = -831,176881
 Energía Libre en Tol = -831,399799
 Número de frecuencias imaginarias = 1 (-448,71)

Estructura de transición Si-endo (ET-CP+3.37-Si-N)

C	3,342478	1,064516	0,856878
C	4,100591	1,063236	-0,319205
C	3,298097	-0,229487	1,370455
C	4,498111	-0,259972	-0,610939
C	4,389357	-1,016682	0,699366
H	2,795946	1,914381	1,244024
H	4,230863	1,912244	-0,977498
H	2,820215	-0,523332	2,295414
H	5,272450	-0,482956	-1,336249
H	5,322296	-0,850534	1,260662
H	4,230263	-2,090416	0,622726
C	1,916995	-1,269710	-0,410086
C	2,840296	-1,052130	-1,450185
B	0,731545	-0,372454	-0,132448
O	-0,287312	-0,633526	0,762619
O	0,512983	0,862149	-0,788604
C	-1,224540	0,440496	0,721825
C	-0,627785	1,425173	-0,304170
C	-2,631562	-0,010407	0,372351
O	-1,043581	2,498770	-0,624199
C	-3,671299	0,925716	0,366436
C	-2,903813	-1,343291	0,063100
C	-4,966715	0,530097	0,046399
C	-4,204358	-1,735826	-0,254505
C	-5,237510	-0,802488	-0,265244
H	1,943080	-2,227306	0,100924
H	2,618081	-0,287621	-2,185313
H	3,358218	-1,912323	-1,864403
H	-1,231416	0,940185	1,697289
H	-3,463491	1,964532	0,595645
H	-2,101142	-2,068985	0,080428
H	-5,765200	1,263485	0,039718
H	-4,407195	-2,774246	-0,491918
H	-6,247486	-1,109444	-0,512578

Energía Libre + ZPE = -831,131016

Energía Libre = -831,176428

Energía Libre en Tol = -831,399345

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-449,76)

Estructura de transición Si-exo (ET-CP+3.37-Si-X)

C	-4,933062	-0,634227	-0,077159
C	-4,568540	0,717537	-0,052375

C	-3,374113	0,854070	0,650776
C	-3,920033	-1,394429	0,544414
C	-3,144314	-0,421057	1,409500
H	-5,778446	-1,044030	-0,615086
H	-5,081038	1,515303	-0,574197
H	-2,891562	1,795451	0,877901
H	-4,061059	-2,429954	0,832522
H	-3,668404	-0,342981	2,375103
H	-2,105856	-0,677732	1,608409
C	-2,033413	-0,221068	-1,146446
C	-2,497471	-1,526525	-0,912771
B	-0,747934	0,346682	-0,584431
O	0,063864	-0,252453	0,361895
O	-0,209837	1,592107	-0,981297
C	1,185529	0,594465	0,612670
C	0,940089	1,821207	-0,289569
C	2,515684	-0,086860	0,349571
O	1,598514	2,814117	-0,374479
C	3,702467	0,579525	0,672787
C	4,932397	-0,026730	0,434399
C	4,989557	-1,304082	-0,123513
C	3,808923	-1,969802	-0,441998
C	2,574089	-1,364268	-0,208033
H	-2,511251	0,351078	-1,934535
H	-1,854463	-2,210548	-0,366808
H	-3,101715	-2,012108	-1,670156
H	1,147039	0,933672	1,653884
H	3,663725	1,576828	1,095852
H	5,846910	0,499084	0,684629
H	5,948359	-1,776072	-0,305982
H	3,844505	-2,964218	-0,872848
H	1,655869	-1,883892	-0,449014

Energía Libre + ZPE = -831,131123

Energía Libre = -831,176404

Energía Libre en Tol = -831,399257

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-448,33)

Reacción de Diels-Alder del éster 3.38_RS con ciclopentadieno**Estructura de transición endo (ET-CP+3.38_RS-N)**

C	-0,379699	3,144223	-1,346338
C	1,318204	4,336828	-0,319489
C	1,867574	3,457899	-1,277142
C	0,839093	2,708389	-1,859683

C	-0,146597	4,476818	-0,687883
H	-1,350504	2,787868	-1,665053
H	1,881873	5,161135	0,103229
H	2,925724	3,282725	-1,423371
H	0,975892	1,846684	-2,497975
H	-0,225966	5,259827	-1,458296
H	-0,821989	4,736425	0,125711
O	1,339938	0,311175	0,358696
O	-0,963297	-0,088098	0,412580
B	0,073469	0,819637	0,565079
C	-0,083268	2,294661	0,957325
C	1,006436	3,123057	1,279470
C	-2,312754	0,231381	0,658812
C	-2,599650	0,162325	2,167256
C	-3,223042	-0,743989	-0,072597
C	-4,349956	-0,281421	-0,753675
C	-5,193807	-1,175651	-1,410553
C	-4,914882	-2,540454	-1,390089
C	-3,789734	-3,006837	-0,710032
C	-2,947883	-2,114382	-0,051352
O	-1,948519	-0,434316	2,980886
O	-3,721113	0,858112	2,470957
C	1,547931	-1,062617	0,100894
C	3,018565	-1,404816	0,285743
C	1,122954	-1,418827	-1,331447
C	4,009233	-0,522131	-0,153069
C	5,354681	-0,847459	-0,000357
C	5,722799	-2,058331	0,585890
C	4,737815	-2,941265	1,023755
C	3,390998	-2,614514	0,874755
O	1,053808	-0,659494	-2,261602
O	0,858350	-2,741230	-1,434921
H	-1,067331	2,668575	1,224856
H	0,845263	3,945843	1,970111
H	1,986259	2,668630	1,364355
H	-2,547017	1,246345	0,325953
H	-4,569990	0,780783	-0,772664
H	-6,063559	-0,805157	-1,941332
H	-5,568551	-3,237096	-1,902845
H	-3,568337	-4,068156	-0,690800
H	-2,071392	-2,475510	0,472545
H	-3,888465	0,738956	3,418273
H	0,946254	-1,676388	0,775325
H	3,719066	0,420504	-0,600102
H	6,117408	-0,155087	-0,339302
H	6,770866	-2,309365	0,704879
H	5,015938	-3,880816	1,487968
H	2,626889	-3,301888	1,221702

H 0,640928 -2,919533 -2,362493

Energía Libre + ZPE = -1366,493406

Energía Libre = -1366,55656799999

Energía Libre en Tol = -1366,908363

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-457,57)

Estructura de transición exo (ET-CP+3.38_RS-X)

C	0,060788	4,168733	-0,520606
C	1,213985	2,588389	0,717287
C	2,133623	3,468453	0,148953
C	1,441620	4,456994	-0,561679
C	-0,133872	3,244431	0,663439
H	-0,694506	4,886187	-0,821697
H	1,454582	1,761411	1,370672
H	3,209293	3,349394	0,173356
H	1,899932	5,227905	-1,168643
H	-0,242197	3,868803	1,564590
H	-0,980432	2,565204	0,617266
O	-1,360968	0,390006	-0,410401
O	0,584346	-0,877219	-0,638064
B	-0,039455	0,345874	-0,816574
C	0,601312	1,586930	-1,450332
C	-0,127367	2,691087	-1,926240
C	1,872318	-1,198754	-1,103987
C	1,856997	-2,683587	-1,494957
C	2,955345	-0,959026	-0,056406
C	2,682302	-1,166803	1,298042
C	3,677606	-0,963582	2,251678
C	4,952754	-0,556710	1,861167
C	5,228794	-0,350841	0,510374
C	4,233497	-0,551048	-0,444131
O	1,059341	-3,504522	-1,133958
O	2,899325	-2,964659	-2,313785
C	-2,006420	-0,741066	0,139851
C	-3,513326	-0,591767	0,005577
C	-1,608533	-0,903632	1,614009
C	-4,134501	0,622495	0,311035
C	-5,516670	0,751378	0,199819
C	-6,291536	-0,332121	-0,213943
C	-5,676407	-1,544333	-0,519384
C	-4,292552	-1,672296	-0,410513
O	-0,978717	-0,112782	2,267029
O	-2,061321	-2,077446	2,105424
H	1,638332	1,523476	-1,763663
H	0,255683	3,251461	-2,771219

H	-1,211195	2,638245	-1,891762
H	2,120173	-0,634213	-2,007862
H	1,688290	-1,470052	1,602149
H	3,455093	-1,120861	3,301157
H	5,725252	-0,396927	2,605000
H	6,216447	-0,029062	0,199307
H	4,452649	-0,389218	-1,494236
H	2,879601	-3,917243	-2,491013
H	-1,685447	-1,656499	-0,364890
H	-3,532040	1,466473	0,624820
H	-5,989834	1,698077	0,436122
H	-7,367478	-0,230185	-0,301154
H	-6,271165	-2,389448	-0,847565
H	-3,816356	-2,617024	-0,650058
H	-1,801980	-2,122257	3,037903

Energía Libre + ZPE = -1366,493808

Energía Libre = -1366,557761

Energía Libre en Tol = -1366,907407

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-456,83)

Reacción de Diels-Alder éster 3.38_RS con ciclopentadieno

Estructura de transición *Re-endo* (ET-CP+3.38_SS-Re-M)

C	0,055863	3,491270	0,582175
C	1,725068	4,109128	-0,908903
C	2,295705	3,426767	0,184100
C	1,277348	3,016657	1,056325
C	0,350035	4,554680	-0,437337
H	-0,896902	3,386016	1,081238
H	2,322614	4,701371	-1,594367
H	3,337057	3,141223	0,259943
H	1,401281	2,349989	1,896925
H	0,485862	5,507114	0,098751
H	-0,405188	4,700794	-1,214378
O	1,256273	0,092189	-0,553401
O	-1,049002	-0,026847	-0,184163
B	0,019303	0,695070	-0,703418
C	-0,072180	2,042585	-1,426690
C	1,037037	2,606235	-2,081201
C	-2,406200	0,389060	-0,214696
C	-2,801571	1,096114	1,107874
C	-3,321422	-0,802358	-0,455110
C	-4,594730	-0,595997	-0,992113
C	-5,461264	-1,669455	-1,182160

C	-5,063358	-2,960620	-0,838625
C	-3,794619	-3,170703	-0,302548
C	-2,927478	-2,096638	-0,108548
O	-3,820946	1,726489	1,196687
O	-1,958384	0,958355	2,141675
C	1,422331	-1,210589	-0,034903
C	2,866837	-1,649401	-0,219449
C	1,033931	-1,287131	1,448668
C	3,162677	-2,896399	-0,769818
C	4,487391	-3,306037	-0,915223
C	5,524545	-2,468614	-0,511124
C	5,232889	-1,218867	0,036116
C	3,910075	-0,810583	0,182878
O	0,760091	-0,355629	2,164680
O	1,016569	-2,563623	1,874995
H	-1,052066	2,467350	-1,650275
H	0,838514	3,259349	-2,930507
H	1,947725	2,031514	-2,196218
H	-2,574300	1,126029	-1,001922
H	-4,911169	0,406926	-1,255162
H	-6,445620	-1,497101	-1,602498
H	-5,736551	-3,796810	-0,990018
H	-3,477254	-4,172181	-0,033808
H	-1,939797	-2,264809	0,301505
H	-1,151379	0,478293	1,879720
H	0,765750	-1,918246	-0,551941
H	2,357301	-3,549749	-1,088290
H	4,707180	-4,275037	-1,348894
H	6,555168	-2,784799	-0,626037
H	6,037226	-0,562208	0,348353
H	3,681832	0,164769	0,596033
H	0,785931	-2,557223	2,817003

Energía Libre + ZPE = -1366,494766

Energía Libre = -1366,556178

Energía Libre en Tol = -1366,909923

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-446,88)

Estructura de transición *Re-exo* (ET-CP+3.38_SS-Re-X)

C	1,730753	4,098265	-0,782908
C	0,268299	3,330822	0,844282
C	-0,247008	4,503216	0,299328
C	0,657603	5,005568	-0,644759
C	1,719874	3,253945	0,476122
H	2,654271	4,364625	-1,285029
H	-0,188474	2,758742	1,639916

H	-1,226958	4,910999	0,511307
H	0,488589	5,870388	-1,274074
H	2,294993	3,792648	1,245872
H	2,128386	2,250827	0,384110
O	-1,005690	-0,135403	-0,222576
O	1,305703	0,088389	-0,505851
B	0,050845	0,656733	-0,660039
C	-0,077794	2,038732	-1,300392
C	0,966792	2,674944	-1,997188
C	1,497095	-1,230121	-0,042658
C	1,059819	-1,373646	1,422058
C	2,959314	-1,619083	-0,196691
C	3,966157	-0,767879	0,267626
C	5,304565	-1,127214	0,134132
C	5,648966	-2,340888	-0,461110
C	4,648550	-3,192013	-0,924854
C	3,308474	-2,830965	-0,793148
O	0,733257	-0,473046	2,156822
O	1,071682	-2,663456	1,804616
C	-2,367438	0,259868	-0,251480
C	-3,272373	-0,948400	-0,461146
C	-2,758486	0,989689	1,055746
C	-4,609762	-0,747453	-0,818996
C	-5,459354	-1,834299	-1,003499
C	-4,983564	-3,134631	-0,835505
C	-3,653061	-3,338608	-0,479575
C	-2,800442	-2,250749	-0,290919
O	-3,751962	1,662742	1,124902
O	-1,943638	0,819018	2,107087
H	-1,068766	2,458823	-1,434410
H	0,721145	3,318101	-2,834355
H	1,892978	2,124057	-2,130994
H	0,881232	-1,933507	-0,612886
H	3,700895	0,178574	0,723865
H	6,079554	-0,460167	0,494692
H	6,691611	-2,618956	-0,565513
H	4,908994	-4,134003	-1,394025
H	2,532515	-3,495063	-1,158857
H	0,804409	-2,698615	2,736244
H	-2,545543	0,976919	-1,055489
H	-4,986997	0,261463	-0,939281
H	-6,493619	-1,665104	-1,281224
H	-5,645256	-3,980714	-0,982777
H	-3,273812	-4,345938	-0,347380
H	-1,766315	-2,415103	-0,018757
H	-1,154745	0,296791	1,872435

Energía Libre + ZPE = -1366,494963

Energía Libre = -1366,557227
 Energía Libre en Tol = -1366,909972
 Número de frecuencias imaginarias = 1 (-446,02)

Estructura de transición Si-endo (ET-CP+3.38_SS-Si-N)

C	1,331767	2,893043	0,505699
C	-0,105237	4,354672	-0,589273
C	-0,729480	3,861049	0,568435
C	0,129573	2,942327	1,196932
C	1,371457	4,087338	-0,410298
H	2,198467	2,307751	0,782398
H	-0,467499	5,228151	-1,117619
H	-1,759451	4,042070	0,847167
H	-0,142903	2,303897	2,027042
H	1,792676	4,929235	0,161801
H	1,958679	3,969383	-1,320650
O	0,796787	-0,561322	-0,608008
O	-1,342011	0,368567	-0,583374
B	-0,012188	0,524205	-0,931281
C	0,429603	1,811662	-1,627874
C	-0,454228	2,854962	-1,929567
C	-1,777268	-0,796779	0,093754
C	-1,598765	-2,052829	-0,770857
C	-3,233460	-0,662960	0,509906
C	-4,107103	0,174619	-0,186093
C	-5,443534	0,264318	0,198755
C	-5,918549	-0,486199	1,273026
C	-5,049535	-1,327250	1,966440
C	-3,711992	-1,414093	1,587183
O	-1,191574	-3,107891	-0,343941
O	-1,954169	-1,862248	-2,051562
C	2,191898	-0,634232	-0,848559
C	2,988224	-0,642275	0,452250
C	2,502194	-1,914682	-1,655410
C	2,369001	-0,836268	1,687834
C	3,127803	-0,860315	2,858131
C	4,508957	-0,690985	2,802959
C	5,131422	-0,498959	1,569501
C	4,376556	-0,475720	0,400199
O	3,421031	-1,968171	-2,427359
O	1,705718	-2,971657	-1,429681
H	1,415651	1,866933	-2,069193
H	-0,239987	3,503437	-2,774544
H	-1,511108	2,689705	-1,760184
H	-3,733639	0,755389	-1,019433
H	-6,115373	0,920250	-0,343604

H	-6,958937	-0,415223	1,569491
H	-5,410429	-1,912000	2,804942
H	-3,038605	-2,069093	2,130354
H	-1,827718	-2,702501	-2,519181
H	1,295599	-0,966486	1,733905
H	2,636447	-1,012300	3,812668
H	5,097493	-0,708864	3,713147
H	6,206165	-0,366689	1,517327
H	4,865817	-0,337356	-0,557631
H	0,969139	-2,746397	-0,837672
H	-1,163712	-0,974645	0,980022
H	2,532087	0,193448	-1,471202

Energía Libre + ZPE = -1366,492148

Energía Libre = -1366,554728

Energía Libre en Tol = -1366,906692

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-451,84)

Estructura de transición Si-exo (ET-CP+3.38_SS-Si-X)

C	1,314180	4,349233	-0,379643
C	-0,251787	3,071036	-1,506261
C	-0,835271	4,289182	-1,159371
C	0,119281	5,087651	-0,518633
C	1,237265	3,238335	-1,406821
H	2,255979	4,809739	-0,103450
H	-0,735480	2,288245	-2,076009
H	-1,881530	4,539835	-1,281159
H	-0,073072	6,053854	-0,069567
H	1,599064	3,643484	-2,365304
H	1,803263	2,337696	-1,181469
O	-0,898601	-0,120469	0,211336
O	1,384092	0,352755	0,189729
B	0,101512	0,815356	0,412449
C	-0,116145	2,277093	0,828246
C	0,919502	3,142264	1,219984
C	1,627039	-1,004085	-0,155396
C	1,072655	-1,984096	0,891955
C	3,118262	-1,233001	-0,335294
C	4,049473	-0,546742	0,448227
C	5,412020	-0,789383	0,289455
C	5,855921	-1,724065	-0,645501
C	4,929677	-2,414194	-1,425131
C	3,566690	-2,167948	-1,271374
O	0,634131	-3,072117	0,612060
O	1,159311	-1,505386	2,142309
C	-2,264321	0,086615	0,486081

C	-3,118610	-0,801875	-0,408228
C	-2,553539	-0,247888	1,958746
C	-4,326566	-0,325356	-0,921695
C	-5,121410	-1,141791	-1,724239
C	-4,711022	-2,440454	-2,019277
C	-3,504754	-2,918343	-1,507960
C	-2,709599	-2,106315	-0,702090
O	-1,883866	-0,946773	2,671329
O	-3,703322	0,340737	2,361024
H	-1,124356	2,605241	1,059812
H	0,709516	3,922674	1,942133
H	1,921471	2,732193	1,297167
H	3,701157	0,177826	1,173341
H	6,128539	-0,249746	0,898946
H	6,916958	-1,911446	-0,766919
H	5,266525	-3,140259	-2,156541
H	2,847829	-2,706792	-1,879474
H	0,669472	-2,107490	2,723270
H	-4,648789	0,685495	-0,694539
H	-6,055557	-0,761403	-2,122105
H	-5,326314	-3,075764	-2,646563
H	-3,179670	-3,927429	-1,735045
H	-1,771104	-2,480432	-0,310614
H	-3,874903	0,053542	3,270837
H	1,106903	-1,260348	-1,081380
H	-2,551073	1,129299	0,325414

Energía Libre + ZPE = -1366,493656

Energía Libre = -1366,557092

Energía Libre en Tol = -1366,908657

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-456,50)

Estructuras correspondientes al Capítulo 4 (B3LYP/6-311+G**)

Reactivos

Ácido (2R,3R)-2-O-(3,5-dimetilbenzoil) tartárico (4.1)

C	2,101372	-0,610517	0,148997
C	3,053737	0,600452	0,059996
C	2,439477	-1,650440	-0,920748
O	0,772321	-0,138446	-0,028098
C	2,609286	1,681688	1,041460

O	1,707356	-2,020873	-1,792525
O	3,695852	-2,113974	-0,731585
O	3,136571	1,125497	-1,238546
C	-0,227182	-0,926638	0,476453
O	2,237820	2,774408	0,697720
O	2,678121	1,272500	2,319472
O	0,001772	-1,931943	1,104102
C	-1,577600	-0,386182	0,178977
C	-1,766542	0,758374	-0,597404
C	-2,680559	-1,069383	0,706875
C	-3,056415	1,232735	-0,853788
C	-3,973914	-0,615371	0,467334
C	-4,139557	0,537842	-0,312596
C	-3,264552	2,457361	-1,712660
C	-5,174723	-1,344428	1,021184
H	2,205228	-1,086712	1,126913
H	4,046769	0,249972	0,357182
H	3,877231	-2,762408	-1,428594
H	2,596681	1,927945	-1,269407
H	2,358958	1,993055	2,884541
H	-0,907277	1,276227	-1,003752
H	-2,505649	-1,955886	1,304608
H	-5,145269	0,903324	-0,502206
H	-3,091080	2,228123	-2,769211
H	-4,282575	2,840991	-1,619863
H	-2,573670	3,258149	-1,436446
H	-4,874470	-2,139079	1,706393
H	-5,837658	-0,663480	1,562797
H	-5,762683	-1,800535	0,218245

Energía + ZPE = -1030,480108

Energía Libre = -1030,533031

Número de frecuencias imaginarias = 0

Chalcona (4.2)

O	1,183763	-2,193927	0,060961
C	1,185292	-0,970426	0,022873
C	2,489659	-0,223711	0,013507
C	-0,080256	-0,197187	-0,034297
C	-1,266820	-0,823048	0,068195
C	3,655992	-0,947979	-0,272770
C	2,596920	1,143153	0,303576
C	-2,602505	-0,232118	0,012195
C	4,895014	-0,319772	-0,283194
C	3,841315	1,770136	0,307205

C	-3,715452	-1,070575	0,194277
C	-2,834534	1,136303	-0,218506
C	4,991012	1,042345	0,008159
C	-5,011585	-0,565235	0,152960
C	-4,127256	1,640738	-0,261092
C	-5,222051	0,792789	-0,074739
H	-0,024265	0,873872	-0,179062
H	-1,229963	-1,900627	0,210345
H	3,563569	-2,006274	-0,483185
H	1,717921	1,724437	0,552334
H	5,788051	-0,889180	-0,515052
H	3,912270	2,825503	0,544902
H	-3,553837	-2,128742	0,370395
H	-1,998844	1,809266	-0,369970
H	5,958148	1,532658	0,004571
H	-5,855234	-1,230508	0,297223
H	-4,286494	2,697889	-0,441600
H	-6,229890	1,190644	-0,108682

Energía + ZPE = -653,983755

Energía Libre = -654,026122

Número de frecuencias imaginarias = 0

Ácido (E)-estirilborónico (4.3)

B	3,049668	-0,070662	-0,000001
O	3,555654	1,209608	0,000005
O	3,955275	-1,097139	-0,000006
C	1,538885	-0,438918	-0,000004
C	0,525521	0,445336	0,000004
C	-0,919125	0,175573	0,000002
C	-1,812945	1,258238	-0,000002
C	-1,455319	-1,123659	0,000005
C	-3,190610	1,056901	-0,000004
C	-2,829400	-1,326215	0,000003
C	-3,704582	-0,237523	-0,000002
H	2,892067	1,903461	0,000007
H	4,865144	-0,780476	-0,000004
H	1,304489	-1,501154	-0,000012
H	0,759332	1,511705	0,000011
H	-1,418824	2,269600	-0,000003
H	-0,792600	-1,980678	0,000009
H	-3,860758	1,909176	-0,000007
H	-3,222775	-2,336622	0,000005
H	-4,776398	-0,399843	-0,000003

Energía + ZPE = -485,660085
 Energía Libre = -485,697490
 Número de frecuencias imaginarias = 0

Ácido (E)-estirilborónico metil hemiéster (4.6)

B	-2,552673	0,455334	0,000066
O	-3,491146	1,465698	0,000140
O	-3,000250	-0,832246	-0,000003
C	-1,022172	0,734100	0,000059
C	-0,102136	-0,248345	-0,000015
C	-4,395735	-1,131594	0,000002
C	1,361517	-0,126048	-0,000029
C	2,136455	-1,297205	-0,000111
C	2,033893	1,108554	0,000035
C	3,527722	-1,243250	-0,000128
C	3,421759	1,164732	0,000018
C	4,176536	-0,010774	-0,000064
H	-3,108833	2,346374	0,000185
H	-0,677351	1,768642	0,000116
H	-0,469515	-1,272771	-0,000071
H	-4,492927	-2,217554	-0,000058
H	-4,884910	-0,722551	-0,887834
H	-4,884883	-0,722652	0,887899
H	1,635105	-2,259557	-0,000161
H	1,466906	2,032041	0,000099
H	4,103609	-2,161924	-0,000191
H	3,920711	2,127550	0,000068
H	5,259587	0,037107	-0,000077

Energía + ZPE = -524,938978
 Energía Libre = -524,979183
 Número de frecuencias imaginarias = 0

Ácido (E)-estirilborónico metil éster (4.7)

B	2,288879	-0,022508	-0,000004
O	2,576215	-1,359583	-0,000009
O	3,349648	0,849036	-0,000002
C	0,795809	0,418299	-0,000001
C	-0,214766	-0,471913	-0,000001
C	3,922367	-1,829040	-0,000012
C	3,201209	2,263229	0,000001
C	-1,659634	-0,207415	0,000002
C	-2,208112	1,087067	0,000006

C	-2,545686	-1,297029	0,000001
C	-3,583750	1,279265	0,000009
C	-3,925002	-1,106752	0,000004
C	-4,450099	0,183330	0,000008
H	0,550447	1,478303	0,000002
H	0,051167	-1,527082	-0,000004
H	4,459935	-1,484144	-0,887365
H	3,884456	-2,918957	-0,000044
H	4,459920	-1,484197	0,887371
H	2,668883	2,608662	-0,891499
H	4,202046	2,696643	-0,000005
H	2,668897	2,608659	0,891511
H	-1,552591	1,949981	0,000007
H	-2,141097	-2,303904	-0,000002
H	-3,985825	2,286406	0,000012
H	-4,588261	-1,964534	0,000003
H	-5,523297	0,336836	0,000010

Energía + ZPE = -564,216212
 Energía Libre = -564,258776
 Número de frecuencias imaginarias = 0

Reacciones no catalizadas

Reacción de adición conjugada del ácido (E)-estirilborónico (4.3) a chalcona (4.2)

Estructura de transición Re (ET-4.2+4.3-Re)

O	-0,785707	-3,212011	1,100045
B	-0,695184	-1,797522	1,316521
C	0,412406	-1,041988	0,304568
O	-0,367532	-1,490286	2,676335
O	-2,099700	-1,217545	0,911720
C	1,746901	-1,138414	0,619279
C	-2,345963	-0,068332	0,354877
C	2,882012	-1,278428	-0,267994
C	-3,702891	0,080540	-0,230414
C	-1,375940	0,916013	0,242695
C	2,762040	-1,350220	-1,671668
C	4,174045	-1,355941	0,291677
C	-0,110194	0,792342	0,893572
C	-4,218503	1,334328	-0,593126
C	-4,506810	-1,054517	-0,410856
C	3,885637	-1,487698	-2,473316

C	5,297828	-1,496965	-0,512438
C	0,942056	1,799850	0,599283
C	-5,778225	-0,941787	-0,964080
C	-5,490681	1,445360	-1,144207
C	5,157621	-1,562019	-1,898613
C	1,143979	2,318160	-0,687452
C	1,753507	2,266329	1,642883
C	-6,273862	0,307130	-1,336497
C	2,120755	3,281759	-0,920593
C	2,725890	3,235649	1,412527
C	2,912978	3,746569	0,129017
H	-1,265936	-3,435949	0,300045
H	0,160175	-1,054068	-0,757060
H	-0,701071	-2,181652	3,254475
H	1,991442	-1,097220	1,679572
H	-1,536078	1,732635	-0,446736
H	1,782054	-1,300031	-2,129830
H	4,281679	-1,306559	1,369901
H	-0,132631	0,483702	1,932758
H	-3,634171	2,230672	-0,424174
H	-4,121573	-2,019038	-0,107170
H	3,775846	-1,540944	-3,550627
H	6,282095	-1,556107	-0,062091
H	-6,385466	-1,829527	-1,101200
H	-5,875780	2,422048	-1,414811
H	6,032423	-1,672372	-2,529399
H	0,540479	1,957705	-1,513196
H	1,609570	1,871059	2,643072
H	-7,266352	0,395093	-1,764023
H	2,266761	3,669137	-1,922781
H	3,336401	3,592591	2,234436
H	3,672050	4,498841	-0,053322

Energía + ZPE = -1139,597568

Energía Libre = -1139,652355

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-325,05)

Estructura de transición *S_i* (ET-4.2+4.3-*S_i*)

O	-0,732428	-2,222286	2,713814
B	-0,726206	-0,881347	2,213850
C	0,659719	-0,589109	1,252945
O	-0,689444	0,065915	3,292133
O	-1,980484	-0,695948	1,343142
C	0,949633	-1,176689	0,052462

C	-2,166189	0,203764	0,415042
C	2,223610	-1,673381	-0,430975
C	-3,440856	0,067325	-0,336951
C	-1,209482	1,143640	0,076793
C	3,408417	-1,629712	0,333213
C	2,289840	-2,229384	-1,725141
C	0,007638	1,288469	0,807928
C	-3,944896	1,107159	-1,132866
C	-4,180405	-1,120192	-0,236604
C	4,601956	-2,112450	-0,182519
C	3,485769	-2,716993	-2,237909
C	1,138608	2,062551	0,252308
C	-5,373956	-1,273495	-0,934979
C	-5,140286	0,953463	-1,827294
C	4,647387	-2,658516	-1,468551
C	1,398517	2,146441	-1,124382
C	1,985575	2,749240	1,135700
C	-5,857209	-0,239620	-1,735835
C	2,457390	2,909572	-1,601791
C	3,045919	3,515233	0,658583
C	3,283680	3,598937	-0,711757
H	-0,877297	-2,877051	2,027076
H	1,503155	-0,413448	1,920876
H	-1,039741	-0,339247	4,089740
H	0,133245	-1,272720	-0,665662
H	-1,324345	1,673784	-0,858122
H	3,386820	-1,216585	1,333879
H	1,386282	-2,275154	-2,324373
H	-0,091603	1,397631	1,883451
H	-3,415693	2,050533	-1,191736
H	-3,808379	-1,913223	0,398704
H	5,503560	-2,069065	0,417964
H	3,514381	-3,141282	-3,235110
H	-5,930893	-2,199912	-0,849694
H	-5,518554	1,769618	-2,432560
H	5,582594	-3,037300	-1,865026
H	0,774350	1,600759	-1,823115
H	1,799059	2,685621	2,202547
H	-6,789653	-0,357467	-2,276381
H	2,645765	2,963463	-2,668169
H	3,684474	4,046328	1,355399
H	4,110079	4,192495	-1,086150

Energía + ZPE = -1139,592823

Energía Libre = -1139,647928

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-

379,97)

Producto P-4.2+4.3-Re

O	-2,725197	-0,465513	3,684904
B	-2,681862	-0,162243	2,349398
C	1,773889	0,596059	0,456899
O	-3,626737	0,648277	1,795221
O	-1,653023	-0,669491	1,590353
C	2,180339	-0,599530	0,015518
C	-1,569190	-0,527638	0,209112
C	3,548540	-1,141397	0,045807
C	-2,511740	-1,360697	-0,571921
C	-0,611692	0,237938	-0,325817
C	4,669442	-0,397145	0,452928
C	3,756391	-2,470446	-0,356017
C	0,349468	1,117004	0,435682
C	-2,970493	-0,947049	-1,831119
C	-2,955223	-2,592667	-0,069539
C	5,938546	-0,963453	0,463082
C	5,027461	-3,039790	-0,346263
C	0,280751	2,546414	-0,112417
C	-3,814144	-3,396475	-0,814445
C	-3,827321	-1,752459	-2,574351
C	6,125898	-2,288702	0,064567
C	1,014018	2,927127	-1,241577
C	-0,554770	3,491472	0,491111
C	-4,251866	-2,981887	-2,070890
C	0,913558	4,219543	-1,754232
C	-0,655299	4,785175	-0,016925
C	0,079018	5,153780	-1,142985
H	-2,005852	-1,042132	3,959659
H	2,488940	1,285993	0,898833
H	-4,297088	0,923947	2,427477
H	1,433670	-1,269594	-0,404110
H	-0,514304	0,235692	-1,405475
H	4,551090	0,635698	0,759225
H	2,905635	-3,062388	-0,677942
H	0,014604	1,161985	1,477965
H	-2,675865	0,022227	-2,215386
H	-2,612083	-2,926372	0,902288
H	6,788231	-0,368482	0,779838
H	5,158712	-4,069352	-0,660585
H	-4,139490	-4,349859	-0,413004
H	-4,177559	-1,411951	-3,542448
H	7,117535	-2,726686	0,072226

H	1,672840	2,209312	-1,719064
H	-1,136529	3,209831	1,363011
H	-4,924056	-3,606011	-2,648724
H	1,490756	4,497313	-2,629498
H	-1,306728	5,504677	0,466949
H	0,003026	6,160124	-1,539298

Energía + ZPE = -1139,671275

Energía Libre = -1139,730148

Número de frecuencias imaginarias = 0

Reacción de adición conjugada del ácido (E)-Estirilborónico metil hemiester (4.6) a chalcona (4.2)**Estructura de transición ET-4.2+4.6-R-Re**

O	-0,785408	-3,020560	1,178385
B	-0,685528	-1,603086	1,338337
C	-1,081309	-3,604738	-0,067973
C	0,439695	-0,876208	0,318512
O	-0,377885	-1,268723	2,697742
O	-2,074580	-1,012094	0,912814
C	1,770470	-1,013898	0,637844
C	-2,301075	0,139196	0,354065
C	2,904579	-1,185790	-0,245190
C	-3,657949	0,313904	-0,224733
C	-1,311758	1,104198	0,238870
C	2,791335	-1,225859	-1,650825
C	4,188553	-1,327067	0,320613
C	-0,047375	0,955554	0,890052
C	-4,496910	-0,801222	-0,366288
C	-4,140124	1,572169	-0,616820
C	3,913501	-1,395615	-2,448044
C	5,310740	-1,501372	-0,479280
C	1,026303	1,939045	0,585504
C	-5,414252	1,706223	-1,158085
C	-5,770531	-0,665329	-0,909196
C	5,177289	-1,535071	-1,867176
C	1,237045	2,443090	-0,705297
C	1,849815	2,395365	1,623957
C	-6,232972	0,587174	-1,310979
C	2,235148	3,382502	-0,947726
C	2,843819	3,340262	1,384440
C	3,040192	3,836732	0,096646
H	-0,241179	-3,516838	-0,772285

H	-1,970333	-3,160543	-0,533740
H	-1,274033	-4,668897	0,091289
H	0,193790	-0,883481	-0,743922
H	-0,678023	-1,974085	3,277373
H	2,012191	-0,981273	1,699261
H	-1,454842	1,922411	-0,452315
H	1,817760	-1,123769	-2,114166
H	4,291194	-1,300714	1,400136
H	-0,078682	0,666684	1,934754
H	-4,136249	-1,768054	-0,041077
H	-3,528450	2,455393	-0,478853
H	3,809045	-1,422784	-3,526842
H	6,288582	-1,609863	-0,024162
H	-5,772897	2,686291	-1,451902
H	-6,405194	-1,537966	-1,015718
H	6,050901	-1,670396	-2,494706
H	0,622829	2,091416	-1,526968
H	1,698528	2,011451	2,627486
H	-7,226987	0,693192	-1,730859
H	2,387359	3,759407	-1,952992
H	3,463884	3,689516	2,202510
H	3,816049	4,569872	-0,092864

Energía + ZPE = -1178,874904

Energía Libre = -1178,931768

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-325,17)

Estructura de transición ET-4.2+4.6-R-Si

O	-0,750626	-2,447196	2,280353
B	-0,724433	-1,045803	1,986589
C	-0,939254	-3,401880	1,267280
C	0,674315	-0,652402	1,104517
O	-0,686431	-0,279772	3,201497
O	-1,972429	-0,705987	1,154672
C	0,975881	-1,064520	-0,164361
C	-2,134826	0,323170	0,369298
C	2,259225	-1,486084	-0,699672
C	-3,408584	0,333684	-0,395263
C	-1,156679	1,282577	0,172933
C	3,424868	-1,593220	0,086155
C	2,351741	-1,808401	-2,068686
C	0,049781	1,304109	0,930514
C	-4,152104	-0,848114	-0,525673
C	-3,907500	1,509994	-0,974815

C	4,625908	-1,996745	-0,479035
C	3,555069	-2,215153	-2,632594
C	1,202634	2,124635	0,505899
C	-5,104433	1,498957	-1,683548
C	-5,346431	-0,858325	-1,239085
C	4,697922	-2,309875	-1,839293
C	1,481831	2,403100	-0,841241
C	2,052013	2,656231	1,488573
C	-5,826149	0,313517	-1,823042
C	2,562046	3,204361	-1,191135
C	3,133341	3,460711	1,139316
C	3,390267	3,738552	-0,201777
H	-0,198344	-3,291707	0,459432
H	-1,939937	-3,337191	0,822542
H	-0,815794	-4,395417	1,705781
H	1,510181	-0,579173	1,800227
H	-1,061395	-0,795562	3,920036
H	0,173250	-1,042310	-0,903008
H	-1,251995	1,936521	-0,682700
H	3,382875	-1,361981	1,143249
H	1,462380	-1,737895	-2,686570
H	-0,059659	1,247748	2,008452
H	-3,781912	-1,751358	-0,059161
H	-3,372860	2,443773	-0,848574
H	5,512428	-2,073202	0,140396
H	3,603299	-2,459455	-3,687747
H	-5,480250	2,418530	-2,117914
H	-5,906781	-1,781555	-1,335775
H	5,638425	-2,628028	-2,274643
H	0,855986	1,978939	-1,618308
H	1,850718	2,441020	2,532714
H	-6,759839	0,306016	-2,374153
H	2,765387	3,409146	-2,236257
H	3,773441	3,870218	1,912579
H	4,233161	4,362290	-0,477308

Energía + ZPE = -1178,869385

Energía Libre = -1178,926755

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-348,84)

Estructura de transición ET-4.2+4.6-S-Re

O	-0,886410	-3,149518	0,129565
B	-0,722193	-1,869062	0,766226
C	0,456406	-0,962373	-0,021051

O	-0,389072	-1,884881	2,170059
C	1,777007	-1,127663	0,323629
C	-1,270459	-2,542494	3,064352
C	2,941278	-1,152649	-0,537303
C	4,218146	-1,274128	0,048775
C	2,861970	-1,070120	-1,943389
C	5,366806	-1,304064	-0,731780
C	4,010361	-1,099452	-2,720915
C	5,267042	-1,215703	-2,120261
O	-2,080685	-1,192808	0,512938
C	-2,297735	0,036592	0,149399
C	-0,061968	0,745837	0,856879
C	-3,644604	0,300263	-0,411148
C	-1,309396	1,006326	0,212679
C	1,008676	1,773473	0,768308
C	-4,170890	1,598442	-0,485806
C	-4,423638	-0,775128	-0,863385
C	1,257459	2,491709	-0,409526
C	1,789103	2,052322	1,898756
C	-5,688407	-0,552088	-1,397784
C	-5,437722	1,817379	-1,016904
C	2,249928	3,466468	-0,451870
C	2,776733	3,033091	1,860258
C	-6,199300	0,743274	-1,477874
C	3,010856	3,743386	0,683795
H	-0,198197	-3,758970	0,406338
H	0,244468	-0,803201	-1,078693
H	1,986903	-1,241213	1,386366
H	-1,484082	-3,568915	2,743168
H	-2,225349	-2,009682	3,153722
H	-0,794846	-2,574052	4,048077
H	4,295065	-1,341409	1,128768
H	1,894065	-0,990840	-2,422647
H	6,339077	-1,396220	-0,261262
H	3,931320	-1,037302	-3,800432
H	6,161242	-1,240561	-2,732755
H	-0,114642	0,252456	1,822010
H	-1,443993	1,928605	-0,334639
H	-3,599923	2,437093	-0,105383
H	-4,019054	-1,776667	-0,790841
H	0,678190	2,278463	-1,301110
H	1,609074	1,502135	2,816530
H	-6,278074	-1,390806	-1,750500
H	-5,835693	2,824895	-1,062114
H	2,432096	4,009758	-1,372408
H	3,362427	3,243392	2,748219

H	-7,187536	0,914980	-1,889735
H	3,781858	4,504819	0,650706

Energía + ZPE = -1178,874409

Energía Libre = -1178,931100

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-323,49)

Estructura de transición ET-4.2+4.6-S-Si

O	-0,875215	-2,470579	2,122270
B	-0,774161	-1,055043	1,893935
C	0,668168	-0,672520	1,076419
O	-0,738121	-0,229312	3,084373
C	1,038539	-1,204445	-0,130012
C	-1,848255	-0,270217	3,963637
C	2,351003	-1,629509	-0,571533
C	2,487692	-2,172310	-1,866029
C	3,506659	-1,532516	0,231786
C	3,721696	-2,600200	-2,339683
C	4,738579	-1,954358	-0,245422
C	4,852715	-2,491297	-1,531132
O	-1,985713	-0,741623	1,030275
C	-2,110122	0,202337	0,137434
C	0,057159	1,219106	0,684470
C	-3,354912	0,126822	-0,668221
C	-1,121664	1,134719	-0,115797
C	1,215619	2,023959	0,238941
C	-3,840321	1,232706	-1,381806
C	-4,077532	-1,074808	-0,708535
C	1,554702	2,178689	-1,114083
C	2,003791	2,670371	1,203232
C	-5,240181	-1,173047	-1,466276
C	-5,005907	1,132689	-2,134484
C	2,632548	2,971544	-1,490099
C	3,082424	3,467077	0,827885
C	-5,707437	-0,072110	-2,183548
C	3,398527	3,621650	-0,520351
H	-0,370563	-2,729535	2,896587
H	1,471550	-0,505499	1,795105
H	0,257675	-1,317201	-0,883222
H	-2,080374	-1,294394	4,280458
H	-2,748270	0,151496	3,498622
H	-1,601925	0,322217	4,848573
H	1,607266	-2,259756	-2,494044
H	3,433280	-1,122495	1,231351

H	3,803752	-3,017852	-3,336694
H	5,617013	-1,869669	0,384325
H	5,817654	-2,823233	-1,897210
H	-0,103156	1,252973	1,758846
H	-1,183858	1,710367	-1,028750
H	-3,319644	2,181532	-1,329346
H	-3,711862	-1,920933	-0,140912
H	0,976758	1,665338	-1,874408
H	1,756174	2,553125	2,253060
H	-5,784942	-2,110127	-1,494596
H	-5,373223	1,997915	-2,674907
H	2,882213	3,079556	-2,539650
H	3,673979	3,967002	1,586560
H	-6,616379	-0,148818	-2,769756
H	4,239134	4,239328	-0,815769

Energía + ZPE = -1178,869385

Energía Libre = -1178,926755

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-348,84)

Reacción de adición conjugada del ácido (E)-Estrilborónico metil éster (4.7) a chalcona (4.2)

Estructura de transición ET-4.2+4.7-Re

O	-0,811248	-3,060016	0,478588
B	-0,687417	-1,701377	0,899333
C	-1,073696	-3,397655	-0,861500
C	0,479060	-0,839979	0,048697
O	-0,399004	-1,591120	2,295232
O	-2,066530	-1,016775	0,562733
C	1,797255	-1,037155	0,390219
C	-2,261775	0,211038	0,183938
C	-1,127616	-2,396431	3,206769
C	2,961758	-1,079907	-0,468381
C	-3,609714	0,503593	-0,367635
C	-1,252809	1,162205	0,223755
C	-0,003843	0,900079	0,866447
C	2,895241	-0,932000	-1,869881
C	4,228218	-1,285221	0,116813
C	-4,071296	1,818356	-0,533771
C	-4,462292	-0,556720	-0,708819
C	1,085816	1,902705	0,726841
C	4,044781	-0,984647	-2,643988
C	5,378293	-1,339517	-0,660315

C	-5,730216	-0,308223	-1,224509
C	-5,340125	2,064640	-1,047516
C	1,893075	2,198054	1,833987
C	1,328320	2,579670	-0,476402
C	5,290731	-1,188919	-2,044157
C	-6,173205	1,002371	-1,398888
C	2,900527	3,155216	1,747953
C	2,339994	3,531419	-0,566223
C	3,127555	3,825257	0,546616
H	-0,198805	-3,228145	-1,506195
H	-1,920413	-2,833767	-1,273986
H	-1,318864	-4,462355	-0,904493
H	0,274344	-0,684998	-1,011068
H	2,001051	-1,167287	1,452001
H	-0,730325	-2,212553	4,208466
H	-1,023382	-3,459559	2,969078
H	-2,195237	-2,142113	3,202326
H	-1,373378	2,075906	-0,340721
H	-0,059413	0,450355	1,852309
H	1,936131	-0,778795	-2,349131
H	4,295197	-1,402485	1,193081
H	-3,448031	2,653773	-0,238784
H	-4,116695	-1,571102	-0,559137
H	3,975582	-0,870709	-3,719953
H	6,342138	-1,499072	-0,190585
H	-6,375765	-1,138838	-1,487185
H	-5,683642	3,086342	-1,164250
H	1,718422	1,679237	2,770804
H	0,727627	2,353617	-1,350539
H	6,186028	-1,232346	-2,653986
H	-7,163181	1,195579	-1,796638
H	3,507457	3,378697	2,618242
H	2,516216	4,043306	-1,505757
H	3,914060	4,568139	0,476709

Energía + ZPE = -1218,152110

Energía Libre = -1218,211368

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-326,22)

Estructura de transición ET-4.2+4.7-Si

O	-0,813768	-2,684445	1,698875
B	-0,755472	-1,257588	1,626566
C	-0,955306	-3,469806	0,544715
C	0,685819	-0,769195	0,878146

O	-0,743511	-0,659434	2,929445	H	-6,600773	0,776647	-2,734718
O	-1,972887	-0,775596	0,809446	H	3,797801	3,552559	2,387747
C	1,055749	-1,007760	-0,417851	H	2,977434	3,661212	-1,825979
C	-2,078559	0,343664	0,144810	H	4,372666	4,348402	0,107563
C	-1,709304	-1,082912	3,876118				
C	2,366218	-1,362649	-0,934369	Energía + ZPE = -1218,149471			
C	-3,322492	0,479985	-0,656564	Energía Libre = -1218,208300			
C	-1,072664	1,292674	0,102288	Número de frecuencias imaginarias = 1 (-349,47)			
C	0,098271	1,197964	0,909921				
C	3,481826	-1,603121	-0,106442				
C	2,539891	-1,473965	-2,328710	Reacción catalizada			
C	-3,762211	1,726661	-1,127139				
C	-4,099725	-0,654309	-0,932666	Aciloxiborano (4.5)			
C	1,276986	2,049998	0,649060				
C	4,713977	-1,928548	-0,654694	C	-0,188597	-2,814262	0,584845
C	3,774400	-1,802094	-2,875995	C	-1,432736	-2,454105	-0,224302
C	-5,267854	-0,548255	-1,680931	C	-0,331574	-2,428397	2,063675
C	-4,932527	1,831333	-1,871637	O	0,968468	-2,110479	0,137526
C	2,085525	2,433255	1,730337	C	-1,266980	-2,923791	-1,671572
C	1,620981	2,500005	-0,635177	O	-1,165977	-2,784827	2,836883
C	4,867315	-2,029470	-2,040295	O	0,701199	-1,585030	2,357452
C	-5,687780	0,693572	-2,155871	O	-1,653457	-1,054295	-0,095192
C	3,189722	3,259438	1,539372	B	1,469449	-1,387832	1,195738
C	2,724320	3,322920	-0,827473	O	-1,066108	-4,078141	-1,947971
C	3,511460	3,707659	0,259828	O	-1,370094	-1,936083	-2,571926
H	-0,151781	-3,275512	-0,184462	C	-2,943320	-0,622930	-0,267925
H	-1,915930	-3,297419	0,043651	C	2,702032	-0,487188	1,153249
H	-0,897739	-4,521778	0,836385	O	-3,848284	-1,386691	-0,498701
H	1,483489	-0,802111	1,620405	C	-3,069028	0,849772	-0,132654
H	0,296417	-0,870476	-1,188925	C	3,411203	-0,303216	0,020414
H	-1,524258	-0,543683	4,808709	C	-1,956938	1,681206	0,037253
H	-1,635074	-2,158557	4,065192	C	-4,354214	1,397254	-0,188204
H	-2,729901	-0,858255	3,539513	C	4,607672	0,520276	-0,173811
H	-1,120687	2,050624	-0,667097	C	-4,543857	2,773310	-0,066715
H	-0,067858	1,000430	1,964914	C	-2,120471	3,061982	0,150441
H	3,375983	-1,538075	0,969316	C	5,218800	1,244115	0,865215
H	1,689530	-1,299659	-2,979959	C	5,176612	0,591758	-1,456030
H	-3,202878	2,623301	-0,888869	C	-3,416894	3,585444	0,099201
H	-3,776561	-1,613478	-0,550477	C	-0,926647	3,975034	0,297560
H	5,561179	-2,109690	-0,002884	C	-5,930900	3,369819	-0,084687
H	3,885890	-1,881631	-3,951447	C	6,312627	1,358923	-1,697313
H	-5,854376	-1,435962	-1,889852	C	6,352342	2,009409	0,625609
H	-5,261768	2,803488	-2,221038	C	6,904352	2,070783	-0,656417
H	1,834787	2,084486	2,726560	H	-0,024624	-3,891362	0,494121
H	1,027014	2,193586	-1,488919	H	-2,281170	-3,008642	0,186034
H	5,831848	-2,286990	-2,462949	H	-1,282616	-2,336497	-3,450762

H	3,004580	0,012099	2,069869	C	-2,496363	-1,126621	-1,517301
H	3,071465	-0,819960	-0,875496	C	-0,249871	-2,161775	-1,955042
H	-0,965645	1,248645	0,072945	C	5,384568	-0,739676	-0,721632
H	-5,198062	0,731221	-0,324068	C	4,713810	0,868978	-2,443401
H	4,806652	1,205538	1,866512	C	0,924248	-2,642934	3,454236
H	4,718539	0,037007	-2,268356	C	-1,420524	-3,178168	3,348144
H	-3,552940	4,659880	0,190179	C	-5,193010	-0,520766	-2,611009
H	-1,128788	4,784766	1,003241	C	-5,620755	0,801371	-0,627077
H	-0,049874	3,428685	0,650406	C	-0,698880	-3,380984	-2,501013
H	-0,665136	4,435176	-0,661362	C	1,135049	-1,913659	-1,911188
H	-6,324161	3,473488	0,932324	C	5,495502	-0,208360	-2,011643
H	-5,931754	4,363548	-0,538826	C	4,851109	1,411978	-3,846107
H	-6,626788	2,739802	-0,642431	C	6,279057	-1,869226	-0,267919
H	6,735178	1,399929	-2,694758	C	1,154614	-3,784824	4,217455
H	6,811160	2,560135	1,439016	C	-1,192206	-4,319055	4,107989
H	7,789869	2,668905	-0,838853	C	-6,943816	0,956370	-1,018626

Energía + ZPE = -1363,255663

Energía Libre = -1363,319724

Número de frecuencias imaginarias = 0

Complejo 4.2+4.5-S-ReRe

C	-0,452914	2,713777	0,551621	C	0,206957	-4,308741	-2,991423
C	0,979201	3,112232	0,989505	C	2,041189	-2,843048	-2,408921
C	-1,531705	3,060582	1,592620	C	0,096800	-4,628979	4,547662
O	-0,557352	1,315546	0,402150	C	-7,394418	0,379689	-2,207009
C	1,325433	4,619786	0,840468	C	1,579128	-4,041109	-2,949984
O	-1,679674	4,145872	2,126203	H	-0,696435	3,223526	-0,391155
O	1,889721	2,400095	0,156606	H	1,141950	2,814087	2,029367
O	-2,264286	2,001119	1,828611	H	-0,376220	5,060284	1,698156
B	-1,759302	0,843033	1,034633	H	-2,639730	-1,000719	2,095929
O	2,355443	4,973128	0,332261	H	0,381630	-0,584125	1,952816
O	0,442824	5,487966	1,329554	H	-0,647897	-0,301335	-0,950714
C	2,703796	1,480161	0,727492	H	3,189136	2,270801	-1,846013
C	-1,699599	-0,526813	1,812768	H	4,342911	-0,545188	1,161060
O	-2,950984	0,747792	-0,087291	H	-3,014828	-1,910871	-2,051802
O	2,652076	1,168063	1,894692	H	1,748960	-1,982610	3,206627
C	3,660237	0,902634	-0,260129	H	-2,427530	-2,956544	3,013884
C	-0,547170	-1,088805	2,212463	H	-4,518044	-1,071995	-3,253266
C	-3,324552	-0,085895	-0,965539	H	-5,259393	1,250972	0,288730
C	-1,139430	-1,144241	-1,425070	H	-1,757708	-3,609272	-2,528024
C	3,793115	1,422201	-1,551678	H	1,495261	-0,984792	-1,483788
C	4,454811	-0,171858	0,149791	H	6,221299	-0,638989	-2,696578
C	-0,365712	-2,314339	3,007376	H	5,868195	1,286629	-4,224527
C	-4,729764	0,051549	-1,414402	H	4,177481	0,892660	-4,536657
				H	4,603167	2,474746	-3,884135
				H	5,769768	-2,517405	0,448861
				H	6,608949	-2,482721	-1,109638
				H	7,176530	-1,480357	0,224985
				H	2,159044	-4,013033	4,556747
				H	-2,021012	-4,971703	4,360282

H	-7,624868	1,528404	-0,399599
H	-6,860127	-0,789051	-3,934910
H	-0,149402	-5,245917	-3,403023
H	3,102868	-2,631298	-2,367939
H	0,271206	-5,518828	5,142035
H	-8,426723	0,505157	-2,513383
H	2,282898	-4,770853	-3,334191

Energía + ZPE = -2017,231700

Energía Libre = -2017,316708

Número de frecuencias imaginarias = 0

Estructura de transición ET-4.2+4.5-S-ReRe

C	0,070470	-2,604352	1,129437
C	-1,413330	-2,616088	1,587514
C	1,055525	-2,540653	2,310954
O	0,357716	-1,454602	0,374032
C	-1,942704	-3,995129	2,065093
O	1,031593	-3,264553	3,292014
O	-2,218239	-2,235595	0,473920
O	1,914911	-1,574791	2,111762
B	1,619582	-0,879661	0,813568
O	-2,987030	-4,437044	1,668159
O	-1,192699	-4,638173	2,957431
C	-2,793348	-1,016726	0,473328
C	1,543885	0,744865	0,990115
O	2,761296	-1,250549	-0,084119
O	-2,640092	-0,198198	1,357815
C	-3,633015	-0,795795	-0,736053
C	0,403969	1,294022	1,543716
C	3,269797	-0,487026	-1,023788
C	1,329308	1,026205	-0,978697
C	-3,787255	-1,777996	-1,716591
C	-4,286178	0,436140	-0,865942
C	0,272347	2,478073	2,355187
C	4,586289	-0,920356	-1,538113
C	2,646273	0,675768	-1,427402
C	0,807196	2,378344	-1,296935
C	-5,093235	0,696870	-1,970307
C	-4,585428	-1,536775	-2,838307
C	-1,020938	2,838156	2,793671
C	1,364568	3,284240	2,742838
C	5,074906	-0,467380	-2,773261
C	5,364435	-1,813780	-0,786613

C	1,628559	3,514666	-1,279388
C	-0,542408	2,529907	-1,645374
C	-5,225972	-0,300202	-2,945986
C	-4,734262	-2,586668	-3,913454
C	-5,834646	2,005649	-2,106992
C	-1,214602	3,962464	3,585002
C	1,165072	4,407129	3,530185
C	6,610623	-2,222973	-1,249270
C	6,319240	-0,882151	-3,234456
C	1,118237	4,764428	-1,616390
C	-1,050788	3,778706	-1,990696
C	-0,123344	4,749893	3,953142
C	7,092943	-1,757865	-2,472201
C	-0,222012	4,899737	-1,977746
H	0,273430	-3,514814	0,547777
H	-1,556237	-1,889729	2,392405
H	-0,345173	-4,165642	3,179532
H	2,486199	1,248251	1,203171
H	-0,534669	0,784812	1,334542
H	0,575365	0,249829	-1,057122
H	-3,291859	-2,732504	-1,594128
H	-4,163013	1,175702	-0,083616
H	3,210540	1,393795	-2,004974
H	-1,860788	2,214528	2,506927
H	2,367469	3,022366	2,428927
H	4,470748	0,189727	-3,387385
H	4,982169	-2,174727	0,159398
H	2,670408	3,422463	-0,993251
H	-1,193211	1,661861	-1,655948
H	-5,854880	-0,108312	-3,811343
H	-5,638017	-2,426175	-4,505106
H	-3,881398	-2,567209	-4,600488
H	-4,782600	-3,589380	-3,482677
H	-5,473226	2,744155	-1,388631
H	-5,723722	2,424345	-3,111240
H	-6,906461	1,869297	-1,929286
H	-2,211810	4,225496	3,918125
H	2,010393	5,018712	3,824045
H	7,205507	-2,907757	-0,655756
H	6,681743	-0,531252	-4,193940
H	1,765551	5,633918	-1,596602
H	-2,093290	3,875687	-2,271449
H	-0,272200	5,627088	4,572732
H	8,062395	-2,081380	-2,833966
H	-0,617994	5,873151	-2,243946

Energía + ZPE = -2017,211628
 Energía Libre = -2017,290072
 Número de frecuencias imaginarias = 1 (-287,73)

Estructura de transición ET-4.2+4.5-S-ReSi

C	-0,349879	-2,791049	0,991453
C	-1,768632	-2,544722	1,592027
C	0,704809	-2,820628	2,108924
O	0,050538	-1,748943	0,143797
C	-2,472671	-3,831334	2,091797
O	0,670225	-3,545372	3,088801
O	-2,604836	-1,975789	0,591746
O	1,622522	-1,918360	1,871075
B	1,327916	-1,202523	0,585780
O	-3,601126	-4,100073	1,780243
O	-1,756790	-4,608480	2,905533
C	-2,883893	-0,656704	0,666836
C	1,164129	0,419389	0,843293
O	2,445876	-1,564924	-0,322090
O	-2,415782	0,085385	1,504919
C	-3,840574	-0,229630	-0,392349
C	2,147623	1,212096	1,388063
C	2,908867	-0,848441	-1,325170
C	1,095896	0,797974	-1,132826
C	-4,286559	1,098601	-0,377122
C	-4,303915	-1,113235	-1,368151
C	1,988329	2,339215	2,274717
C	4,159120	-1,365598	-1,924524
C	2,325290	0,336950	-1,707991
C	0,651511	2,191727	-1,342951
C	-5,206705	-0,678474	-2,343853
C	-5,193268	1,551629	-1,331032
C	0,730099	2,766084	2,754531
C	3,138641	3,046983	2,685427
C	4,936405	-2,293215	-1,214875
C	4,584287	-0,959960	-3,198943
C	-0,720383	2,461499	-1,456474
C	1,558039	3,258398	-1,451721
C	-5,636296	0,649245	-2,308452
C	-5,715003	2,968898	-1,305800
C	-5,696342	-1,630503	-3,408868
C	0,636479	3,859976	3,600479
C	3,039786	4,139741	3,535555
C	5,766826	-1,453128	-3,738971

C	6,120969	-2,781496	-1,756596
C	-1,172614	3,755496	-1,700217
C	1,106279	4,550363	-1,690912
C	1,787359	4,550066	3,993730
C	6,541777	-2,362100	-3,017941
C	-0,261328	4,802354	-1,820493
H	-0,343543	-3,749245	0,455630
H	-1,692083	-1,840655	2,425374
H	-0,836989	-4,269710	3,069870
H	0,140960	0,665732	1,121644
H	3,179687	1,000078	1,107201
H	0,271537	0,089243	-1,150462
H	-3,924420	1,759855	0,401326
H	-3,965777	-2,141496	-1,356323
H	2,877469	0,996980	-2,361406
H	-0,168301	2,234011	2,467415
H	4,111186	2,722576	2,330392
H	4,601213	-2,620614	-0,239348
H	3,976979	-0,277688	-3,781679
H	-1,435018	1,651171	-1,364076
H	2,620784	3,075188	-1,338496
H	-6,344021	0,992317	-3,058438
H	-5,153156	3,586854	-0,602494
H	-5,654396	3,434830	-2,293682
H	-6,766156	2,994310	-1,000536
H	-6,532335	-1,206489	-3,968619
H	-4,900400	-1,864420	-4,123335
H	-6,025977	-2,575914	-2,970191
H	-0,334261	4,176780	3,963656
H	3,932986	4,670553	3,843818
H	6,078937	-1,137456	-4,727981
H	6,714857	-3,493310	-1,194637
H	-2,235678	3,943064	-1,796910
H	1,817677	5,364309	-1,772475
H	1,706316	5,401687	4,659693
H	7,462458	-2,747255	-3,441452
H	-0,611794	5,810966	-2,008177

Energía + ZPE = -2017,205793
 Energía Libre = -2017,285980
 Número de frecuencias imaginarias = 1 (-316,86)

Estructura de transición ET-4.2+4.5-S-SiRe

O	0,428791	-1,610536	-0,346005
---	----------	-----------	-----------

B	-0,945597	-1,234063	-0,572366	H	1,987084	-1,167549	-2,713846
C	0,877857	-2,471428	-1,357537	H	-1,359364	0,859793	1,425073
C	-1,131807	0,403807	-0,620526	H	-2,891527	-0,351527	-1,747470
O	-1,269181	-1,793457	-1,944385	H	-4,518632	-0,025893	0,766365
O	-1,821256	-1,906430	0,421221	H	1,382438	-3,558918	-3,665762
C	2,207570	-1,963747	-1,996790	H	-4,146482	2,266559	0,711048
C	-0,255474	-2,494163	-2,391923	H	-3,310925	1,226613	-3,373782
C	-0,976421	1,224293	0,471546	H	0,402721	2,588076	-1,477522
C	-3,021100	-1,517819	0,805682	H	-1,055067	2,843887	2,565962
C	-3,141205	0,263032	-0,888556	H	-1,645166	-3,022892	2,546292
C	3,019007	-3,068246	-2,715933	H	-5,631598	-1,747603	1,594920
O	-0,211999	-3,045455	-3,477985	H	-5,082015	4,422085	-0,030346
O	3,031420	-1,439181	-0,967167	H	-4,242430	3,392949	-4,114401
C	-0,429911	2,558592	0,520072	H	-2,517694	-4,276388	4,499200
C	-3,567822	-2,270889	1,956579	H	-6,498642	-2,987016	3,536081
C	-3,664420	-0,436703	0,247120	H	-0,207856	5,162396	2,722183
C	-3,677410	1,581554	-1,281250	H	1,214650	4,905338	-1,325238
O	4,187811	-3,243273	-2,503585	H	3,513004	2,367789	0,051528
O	2,342827	-3,800570	-3,604628	H	4,650720	-1,697879	0,745835
C	3,086637	-0,095291	-0,815597	H	-5,135900	4,996500	-2,443208
C	-4,176595	2,502459	-0,346764	H	-4,948297	-4,255890	5,001665
C	-3,698750	1,927150	-2,641495	H	0,914506	6,201636	0,767869
C	0,232059	3,157474	-0,573442	H	6,307895	1,426644	3,167711
C	-0,566652	3,301997	1,712236	H	5,046773	3,704498	3,074454
C	-2,702577	-3,010502	2,776564	H	6,021218	3,937300	1,624382
C	-4,941697	-2,275608	2,242343	H	4,268133	4,130540	1,544291
O	2,481660	0,684886	-1,518846	H	6,796408	-2,027347	2,183463
C	3,989634	0,294346	0,302383	H	7,156746	-0,811347	3,416902
C	-4,699792	3,720570	-0,763124	H	5,705487	-1,808066	3,549317
C	-4,224626	3,146297	-3,059094				
C	-3,197881	-3,714071	3,869632	Energía + ZPE = -2017,797517			
C	-5,433847	-2,984278	3,332747	Energía Libre = -2017,284561			
C	-0,090901	4,602887	1,801317	Número de frecuencias imaginarias = 1 (-305,61)			
C	0,704917	4,457406	-0,480082				
C	4,091895	1,652845	0,623660				
C	4,728528	-0,652214	1,014705	Estructura de transición ET-4.2+4.5-S-SiSi			
C	-4,727789	4,045347	-2,120897				
C	-4,563049	-3,701952	4,153092	O	-0,471227	-1,396519	0,696197
C	0,540938	5,185884	0,702062	B	0,925126	-1,044488	0,793400
C	5,569953	-0,252727	2,056867	C	-0,949893	-1,824905	1,941978
C	4,925987	2,075435	1,655150	C	1,290358	0,398580	0,109745
C	5,653709	1,107722	2,360538	O	1,214460	-1,034927	2,274944
C	5,069403	3,540521	1,993522	O	1,737252	-2,139354	0,160391
C	6,352885	-1,277406	2,843135	C	-2,275828	-1,101966	2,334332
H	1,031280	-3,485315	-0,963444	C	0,172552	-1,488836	2,933608
H	-0,807626	0,818016	-1,574314	C	0,957846	1,576665	0,749326

C	2,836808	-1,991285	-0,541175	H	0,592422	2,210055	-1,904722
C	3,247979	0,226261	0,426466	H	5,263880	-2,600687	-1,650922
C	-3,118199	-1,872838	3,377610	H	1,205807	-3,963236	-1,327006
O	0,102833	-1,587914	4,145805	H	5,394386	3,879630	2,312997
O	-3,072833	-0,950195	1,170803	H	5,170924	3,742720	-1,972493
C	0,571327	2,836744	0,168035	H	5,792509	-4,503423	-3,119925
C	3,184478	-3,134418	-1,411093	H	1,740062	-5,887115	-2,798295
C	3,558207	-0,815260	-0,509473	H	-0,064931	4,406721	-2,792251
C	3,961544	1,523266	0,310859	H	-0,253749	5,987164	1,199048
O	-4,283993	-2,108480	3,214079	H	-3,489759	2,326411	-1,028613
O	-2,469138	-2,242855	4,485751	H	-4,670423	-1,738504	-0,408981
C	-3,113545	0,273061	0,588847	H	5,910800	4,884972	0,102028
C	4,371596	2,186887	1,475716	H	4,035484	-6,156753	-3,702288
C	4,257184	2,102564	-0,930939	H	-0,491139	6,301680	-1,250939
C	0,318727	3,926062	1,028071	H	-6,259512	0,463754	-3,725946
C	0,421926	3,032695	-1,221704	H	-4,291566	3,578703	-2,923423
C	4,482096	-3,301279	-1,919148	H	-4,796331	2,650193	-4,341597
C	2,203029	-4,085189	-1,729420	H	-6,003002	3,248961	-3,205618
O	-2,517374	1,237385	1,015178	H	-7,150369	-1,724807	-3,241506
C	-3,989426	0,284975	-0,614814	H	-5,701941	-2,719158	-3,068853
C	5,073782	3,386452	1,402423	H	-6,784475	-2,503495	-1,695547
C	4,952071	3,305887	-1,004710				
C	4,784413	-4,381514	-2,740537	Energía + ZPE = -2017,287632			
C	2,508535	-5,162587	-2,554108	Energía Libre = -2017,287632			
C	0,046963	4,269179	-1,722868	Número de frecuencias imaginarias = 1 (-285,68)			
C	-0,059771	5,162110	0,523779				
C	-4,068666	1,470753	-1,355284				
C	-4,730338	-0,833360	-0,999682	Estructura de transición ET-4.2+4.5-R-ReRe			
C	5,365862	3,949761	0,161088				
C	3,797771	-5,313561	-3,063627	O	-0,196908	-1,667518	0,827866
C	-0,194391	5,337544	-0,853641	B	-0,681947	-0,565224	0,032864
C	-5,554547	-0,780354	-2,127852	C	-2,289317	-0,251206	0,291103
C	-4,883329	1,548209	-2,481093	O	-0,447522	-0,949120	-1,383104
C	-5,616831	0,412368	-2,850863	O	0,124644	0,655647	0,384081
C	-4,996303	2,825145	-3,280173	C	-3,244387	-1,045337	-0,310197
C	-6,343858	-1,994622	-2,556392	C	-0,323521	1,869972	0,584472
H	-1,118386	-2,910827	1,941626	C	-4,506002	-1,500371	0,222540
H	1,219960	0,408977	-0,977412	C	0,539687	2,728329	1,422750
H	-2,045846	-0,110429	2,734480	C	-1,553610	2,262122	0,093854
H	1,028166	1,580000	1,836073	C	-4,929723	-1,229040	1,541521
H	3,112321	-0,087944	1,455791	C	-5,355244	-2,262797	-0,607766
H	4,297723	-0,631917	-1,275707	C	-2,294951	1,397471	-0,776872
H	-1,509503	-1,994426	4,479648	C	1,546353	2,137464	2,202378
H	4,148719	1,750505	2,443977	C	0,384062	4,123140	1,454208
H	3,935305	1,614583	-1,844172	C	-6,152619	-1,693947	1,999798
H	0,416226	3,783825	2,098629	C	-6,578462	-2,728420	-0,145097

C	-3,665045	1,806332	-1,187660	H	-7,205208	2,904481	-2,374783
C	1,203090	4,905255	2,260673	H	-0,212660	-3,605014	0,108384
C	2,361278	2,924037	3,010144	H	2,122265	-3,819116	-0,323354
C	-6,981466	-2,443826	1,159833	H	1,555730	-4,613022	3,002997
C	-4,558647	2,420110	-0,299340	H	2,876309	0,507803	-0,601598
C	-4,077086	1,586903	-2,509154	H	6,460179	-1,809865	-0,927243
C	2,191780	4,307779	3,043963	H	6,542243	2,396887	-1,771216
C	-5,825151	2,810774	-0,723865	H	3,376034	3,174623	-0,398451
C	-5,341129	1,984196	-2,936596	H	4,605189	3,746534	-1,535247
C	-6,219588	2,596967	-2,044463	H	3,168691	2,904919	-2,126850
C	0,333853	-2,661602	-0,010657	H	8,555702	-0,783689	-1,508967
C	1,813893	-2,957396	0,273546	H	8,354166	0,458925	-2,748124
C	0,134723	-2,150579	-1,448997	H	8,727966	0,924759	-1,089796
C	2,029829	-3,289772	1,748177	Energía + ZPE = -2017,208355 Energía Libre = -2017,289056 Número de frecuencias imaginarias = 1 (-289,62)			
O	0,421173	-2,734153	-2,460540				
O	2,577170	-1,813259	-0,089760				
O	2,654571	-2,637525	2,536755				
O	1,403469	-4,449847	2,060257	Estructura de transición ET-4.2+4.5-R-ReSi			
C	3,900355	-2,017993	-0,337033				
O	4,417956	-3,106623	-0,251818				
C	4,600131	-0,765724	-0,729874				
C	3,934730	0,456967	-0,825289	C	1,915005	-2,980335	-0,209954
C	5,969965	-0,847272	-1,010671	C	1,970324	-3,525470	1,215505
C	6,683010	0,286214	-1,387464	O	2,645108	-1,762194	-0,301479
C	4,630366	1,609924	-1,205118	O	2,440698	-2,970243	2,168286
C	5,994844	1,504700	-1,478302	O	1,397747	-4,752299	1,266485
C	3,909654	2,932152	-1,321610	C	3,999168	-1,876620	-0,388574
C	8,159330	0,215380	-1,698740	O	4,564522	-2,944477	-0,363858
H	-2,513319	0,085175	1,303656	C	4,671523	-0,557691	-0,531767
H	-3,044943	-1,352188	-1,336223	C	6,071436	-0,543643	-0,571738
H	-2,011083	3,168952	0,462183	C	3,953504	0,634150	-0,635341
H	-4,291848	-0,659451	2,205750	C	4,626186	1,851441	-0,785679
H	-5,039277	-2,482838	-1,621812	C	6,762442	0,655378	-0,714466
H	-1,730518	0,952568	-1,590435	C	6,021395	1,841015	-0,819544
H	1,676066	1,063251	2,168446	C	8,271374	0,687057	-0,771084
H	-0,362004	4,601264	0,830575	C	3,850949	3,140883	-0,916469
H	-6,464852	-1,479413	3,015393	O	-0,251580	-1,927019	0,278575
H	-7,218022	-3,312102	-0,796911	B	-0,698061	-0,713026	-0,359572
H	1,077423	5,981994	2,271872	C	-2,364201	-0,586977	-0,331996
H	3,131179	2,454745	3,611704	O	-0,271883	-0,830694	-1,784845
H	-7,935685	-2,806778	1,524481	O	-0,024995	0,453331	0,280765
H	-4,266628	2,585455	0,731872	C	-3,089007	-0,514284	0,831501
H	-3,395283	1,112587	-3,207548	C	-0,479154	1,678018	0,421156
H	2,830491	4,919421	3,671276	C	-4,355758	-1,133544	1,147421
H	-6,506042	3,281726	-0,023833	C	0,285632	2,509940	1,377875
H	-5,638861	1,817270	-3,965590	C	-1,630227	2,105025	-0,204685

C	-4,921583	-0,904893	2,419842
C	-5,055938	-1,964250	0,246301
C	-2,317320	1,262902	-1,134387
C	1,189683	1,893637	2,256860
C	0,140090	3,905540	1,422680
C	-6,135354	-1,476717	2,777796
C	-6,270155	-2,528935	0,604538
C	-3,674478	1,601512	-1,612128
C	0,864126	4,661783	2,337551
C	1,910398	2,654153	3,172476
C	-6,814306	-2,289632	1,870178
C	-4,033083	1,264237	-2,926440
C	-4,617126	2,259182	-0,806755
C	1,748642	4,038158	3,218789
C	-5,287570	1,596373	-3,430625
C	-5,870234	2,588801	-1,308836
C	-6,208562	2,261069	-2,623567
C	0,399227	-1,969081	-1,979512
C	0,462878	-2,718620	-0,636998
O	0,850040	-2,345804	-3,028793
H	2,348437	-3,725350	-0,881335
H	1,441141	-5,050547	2,187194
H	6,602235	-1,484478	-0,487848
H	2,871568	0,610120	-0,599125
H	6,551158	2,783452	-0,931598
H	8,679124	1,444437	-0,095391
H	8,698171	-0,278388	-0,493049
H	8,622938	0,928030	-1,779849
H	3,147438	3,265952	-0,088815
H	4,517619	4,005775	-0,928593
H	3,268037	3,154710	-1,842908
H	-2,812409	-1,165129	-1,139812
H	-2,682902	0,106224	1,630974
H	-2,094253	3,024156	0,123138
H	-4,390408	-0,275591	3,126150
H	-4,642667	-2,165078	-0,734091
H	-1,701765	0,827427	-1,915855
H	1,319488	0,820026	2,210948
H	-0,521694	4,406316	0,726106
H	-6,552510	-1,292054	3,760960
H	-6,797052	-3,163584	-0,098648
H	0,746659	5,739377	2,356823
H	2,603678	2,164005	3,846286
H	-7,761658	-2,738548	2,146123
H	-3,315069	0,750700	-3,557358
H	-4,370831	2,505032	0,220171

H	2,314187	4,629606	3,930034
H	-5,544136	1,337985	-4,451609
H	-6,588317	3,097130	-0,675436
H	-7,186888	2,519168	-3,012741
H	-0,015825	-3,697930	-0,753633

Energía + ZPE = -2017,204680

Energía Libre = -2017,285598

Energía Libre en Tol = -2017,784115

Número de frecuencias imaginarias = 1 (-326,24)

Estructura de transición ET-4.2+4.5-R-SiRe

C	-2,325321	0,643011	2,516385
C	-3,169890	0,262711	3,766428
O	-3,083258	0,410760	1,333433
O	-4,333422	-0,017103	3,672724
O	-2,545400	0,323167	4,943249
C	-3,367735	-0,868076	0,979780
O	-2,923004	-1,833599	1,555156
C	-4,265566	-0,931147	-0,207915
C	-4,633544	-2,197110	-0,678776
C	-4,746813	0,216336	-0,839620
C	-5,591748	0,112662	-1,948612
C	-5,478337	-2,326892	-1,777465
C	-5,944764	-1,160611	-2,399351
C	-5,906455	-3,685619	-2,279395
C	-6,094924	1,354428	-2,646303
O	1,151666	1,088509	2,572311
B	0,924180	0,687324	1,149127
C	2,087030	-0,393679	0,656052
O	-0,378889	0,044243	1,145822
O	0,942340	1,941350	0,362248
C	3,425100	-0,084957	0,594190
C	1,186105	2,045102	-0,929018
C	1,344100	-0,390098	-1,203742
C	4,558702	-0,932541	0,877942
C	1,262142	3,436136	-1,428024
C	1,451914	0,946225	-1,713450
C	1,922170	-1,531320	-1,943404
C	3,084325	-1,417208	-2,722184
C	1,278554	-2,776897	-1,874333
C	3,573764	-2,510270	-3,427129
C	1,767862	-3,871469	-2,581757
C	2,915614	-3,740271	-3,360952

C	5,856027	-0,389931	0,756201
C	4,433181	-2,282021	1,273495
C	1,168911	3,730860	-2,797031
C	1,247347	5,045174	-3,243583
C	1,415913	6,087127	-2,331128
C	1,496190	5,805845	-0,967935
C	1,414103	4,492415	-0,517175
C	5,558694	-3,049825	1,526922
C	6,835290	-2,493016	1,402544
C	6,981128	-1,160055	1,017793
C	0,110264	0,766293	3,304004
C	-0,906363	0,000431	2,449000
O	-0,022278	1,037427	4,484659
H	-2,214360	1,731386	2,530137
H	-1,595344	0,601901	4,874289
H	-4,255364	-3,071429	-0,162433
H	-4,464259	1,189859	-0,459878
H	-6,607101	-1,250316	-3,256469
H	-6,970029	-3,859058	-2,085536
H	-5,753825	-3,778278	-3,358709
H	-5,346100	-4,483676	-1,788779
H	-6,950883	1,132700	-3,287228
H	-6,399830	2,117109	-1,925210
H	-5,314717	1,795593	-3,275904
H	1,843937	-1,409837	0,963495
H	3,687367	0,920142	0,263136
H	0,393375	-0,640045	-0,738334
H	1,880267	1,102494	-2,693038
H	3,610686	-0,470352	-2,769199
H	0,380890	-2,878210	-1,273185
H	4,471841	-2,407924	-4,025611
H	1,252252	-4,823310	-2,526706
H	3,299607	-4,591300	-3,911861
H	5,966597	0,647603	0,459289
H	3,450883	-2,724598	1,379658
H	1,007736	2,934404	-3,513625
H	1,165652	5,258633	-4,303258
H	1,474586	7,111662	-2,680697
H	1,618727	6,611823	-0,253378
H	1,466582	4,269804	0,540558
H	5,447890	-4,085015	1,828108
H	7,711406	-3,097339	1,608330
H	7,969599	-0,725703	0,924221
H	-0,968830	-1,033848	2,800635

Energía + ZPE = -2017,200397

Energía Libre = -2017,280132
Número de frecuencias imaginarias = 1 (-327,89)

Estructura de transición ET-4.2+4.5-R-SiSi

O	-0,471227	-1,396519	0,696197
B	0,925126	-1,044488	0,793400
C	-0,949893	-1,824905	1,941978
C	1,290358	0,398580	0,109745
O	1,214460	-1,034927	2,274944
O	1,737252	-2,139354	0,160391
C	-2,275828	-1,101966	2,334332
C	0,172552	-1,488836	2,933608
C	0,957846	1,576665	0,749326
C	2,836808	-1,991285	-0,541175
C	3,247979	0,226261	0,426466
C	-3,118199	-1,872838	3,377610
O	0,102833	-1,587914	4,145805
O	-3,072833	-0,950195	1,170803
C	0,571327	2,836744	0,168035
C	3,184478	-3,134418	-1,411093
C	3,558207	-0,815260	-0,509473
C	3,961544	1,523266	0,310859
O	-4,283993	-2,108480	3,214079
O	-2,469138	-2,242855	4,485751
C	-3,113545	0,273061	0,588847
C	4,371596	2,186887	1,475716
C	4,257184	2,102564	-0,930939
C	0,318727	3,926062	1,028071
C	0,421926	3,032695	-1,221704
C	4,482096	-3,301279	-1,919148
C	2,203029	-4,085189	-1,729420
O	-2,517374	1,237385	1,015178
C	-3,989426	0,284975	-0,614814
C	5,073782	3,386452	1,402423
C	4,952071	3,305887	-1,004710
C	4,784413	-4,381514	-2,740537
C	2,508535	-5,162587	-2,554108
C	0,046963	4,269179	-1,722868
C	-0,059771	5,162110	0,523779
C	-4,068666	1,470753	-1,355284
C	-4,730338	-0,833360	-0,999682
C	5,365862	3,949761	0,161088
C	3,797771	-5,313561	-3,063627
C	-0,194391	5,337544	-0,853641

C	-5,554547	-0,780354	-2,127852	C	-0,260569	2,563660	2,423112
C	-4,883329	1,548209	-2,481093	O	-0,440011	0,354676	1,696869
C	-5,616831	0,412368	-2,850863	C	-3,339059	2,837079	1,143213
C	-4,996303	2,825145	-3,280173	O	-0,497398	3,711677	2,696552
C	-6,343858	-1,994622	-2,556392	O	-2,757155	0,645213	0,365120
H	-1,118386	-2,910827	1,941626	O	0,967607	2,022688	2,431131
H	1,219960	0,408977	-0,977412	B	0,857263	0,691524	1,969102
H	-2,045846	-0,110429	2,734480	O	-4,439399	2,635438	0,713429
H	1,028166	1,580000	1,836073	O	-3,053913	3,918058	1,873061
H	3,112321	-0,087944	1,455791	C	-2,628066	0,330262	-0,954798
H	4,297723	-0,631917	-1,275707	C	2,360339	0,639156	-0,853293
H	-1,509503	-1,994426	4,479648	O	1,948978	-0,077220	1,877588
H	4,148719	1,750505	2,443977	O	-1,983082	1,000390	-1,728302
H	3,935305	1,614583	-1,844172	C	-3,354313	-0,915766	-1,306437
H	0,416226	3,783825	2,098629	C	1,474749	1,512026	-1,351406
H	0,592422	2,210055	-1,904722	C	1,903639	-1,409828	1,439881
H	5,263880	-2,600687	-1,650922	C	2,270169	-0,854875	-1,073455
H	1,205807	-3,963236	-1,327006	C	-4,134802	-1,606754	-0,377847
H	5,394386	3,879630	2,312997	C	-3,248295	-1,381829	-2,623168
H	5,170924	3,742720	-1,972493	C	1,507739	2,979999	-1,246620
H	5,792509	-4,503423	-3,119925	C	1,728714	-2,385390	2,539741
H	1,740062	-5,887115	-2,798295	C	2,099347	-1,724236	0,156201
H	-0,064931	4,406721	-2,792251	C	3,483861	-1,317705	-1,890220
H	-0,253749	5,987164	1,199048	C	-3,914418	-2,537570	-3,019686
H	-3,489759	2,326411	-1,028613	C	-4,811462	-2,771216	-0,751638
H	-4,670423	-1,738504	-0,408981	C	0,429655	3,712749	-1,771987
H	5,910800	4,884972	0,102028	C	2,560314	3,692261	-0,646032
H	4,035484	-6,156753	-3,702288	C	1,134149	-3,636423	2,316180
H	-0,491139	6,301680	-1,250939	C	2,166355	-2,073385	3,835711
H	-6,259512	0,463754	-3,725946	C	4,706026	-1,606907	-1,274683
H	-4,291566	3,578703	-2,923423	C	3,394730	-1,414772	-3,282007
H	-4,796331	2,650193	-4,341597	C	-4,688810	-3,217138	-2,069110
H	-6,003002	3,248961	-3,205618	C	-5,640282	-3,532436	0,255451
H	-7,150369	-1,724807	-3,241506	C	-3,824333	-3,046441	-4,438594
H	-5,701941	-2,719158	-3,068853	C	0,400111	5,103779	-1,696117
H	-6,784475	-2,503495	-1,695547	C	2,529892	5,079347	-0,570852
Energía + ZPE = -2017,287632				C	2,034971	-2,995912	4,870415
Energía Libre = -2017,287632				C	1,006111	-4,556160	3,351627
Número de frecuencias imaginarias = 1 (-285,68)				C	5,812831	-1,983899	-2,033422
Producto P-4.2+4.5-S-ReRe				C	4,498225	-1,795111	-4,042871
C	-1,267806	1,474975	2,016479	C	1,449491	5,793271	-1,093740
C	-2,173076	1,854460	0,821728	C	1,457702	-4,241568	4,633243
				C	5,712360	-2,080270	-3,420243
				H	-1,886767	1,216243	2,882609
				H	-1,570278	2,294219	0,021070
				H	-2,118454	3,966022	2,175778

H	3,233056	0,982929	-0,306411
H	0,613687	1,119651	-1,888300
H	1,385601	-1,038991	-1,697111
H	-4,222261	-1,227795	0,632040
H	-2,647185	-0,820288	-3,328182
H	2,136706	-2,787270	-0,057891
H	-0,389007	3,178943	-2,243329
H	3,411322	3,160632	-0,236454
H	0,748506	-3,880509	1,333612
H	2,625888	-1,111521	4,026502
H	4,791691	-1,543035	-0,194917
H	2,454933	-1,185656	-3,774331
H	-5,217305	-4,117829	-2,369970
H	-6,346392	-4,204851	-0,236011
H	-5,003769	-4,139652	0,907906
H	-6,207975	-2,852603	0,895444
H	-3,134558	-2,444561	-5,032863
H	-3,477720	-4,083762	-4,466944
H	-4,801867	-3,017025	-4,930022
H	-0,442982	5,647033	-2,108381
H	3,351914	5,608718	-0,101852
H	2,388460	-2,740832	5,863179
H	0,539018	-5,515774	3,160605
H	6,752945	-2,205202	-1,540169
H	4,409552	-1,868147	-5,121187
H	1,429401	6,875322	-1,031524
H	1,353124	-4,957936	5,440018
H	6,572242	-2,376051	-4,010551

Energía + ZPE = -2017,253230

Energía Libre = -2017,336987

Número de frecuencias imaginarias = 0