



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

**SÍNTESIS DE CICLOPROPILFURANOS  
MEDIANTE UN PROCESO  
MULTICOMPONENTE CATALIZADO POR  
SALES DE ZINC**

**TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**Master en Química y Desarrollo Sostenible**

***Sergio Mata García***

**Oviedo, Junio, 2014**



## Sergio Mata García

Estudiante de Máster en Química y Desarrollo Sostenible

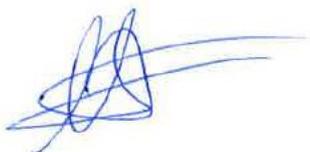
PRESENTA

La memoria titulada “Síntesis de ciclopropilfuranos mediante un proceso multicomponente catalizado por sales de zinc “que ha sido realizada en el departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo bajo la dirección de D. Rubén Vicente Arroyo y D. Luis Ángel López García, quienes autorizan su presentación para que sea calificada como Trabajo Fin de Máster.

En Oviedo, a 4 de Junio de 2014.



Fdo. Sergio Mata García



Fdo. Dr. Rubén Vicente Arroyo  
García



Fdo. Dr. Luis Ángel López

## ÍNDICE

1. Prólogo	1
2. Introducción	2
2.1. Generalidades de las reacciones multicomponente	2
2.2. El empleo de sales y complejos de zinc en síntesis orgánica	4
2.2.1. Generalidades del zinc	4
2.2.2. Compuestos organometálicos de zinc	5
2.2.3. Otros métodos de generar carbenoides de zinc	7
2.2.3.1. Síntesis a partir de dihaloalcanos	8
2.2.3.2. Síntesis a partir de diazocompuestos	8
2.2.3.3. Síntesis a partir de compuestos carbonílicos	9
2.2.3.4. Generación catalítica de carbenos de zinc a partir de alquinos	9
2.3. Objetivo	11
3. Resultados y discusión	12
3.1. Optimización del proceso	12
3.2. Generalización del proceso	14
3.3. Reactividad del ciclopropilfurano <b>4j</b>	22
3.4. Propuesta mecanística	25
4. Conclusiones	26
5. Parte experimental	27
5.1. Generalidades	27
5.2. Síntesis de los alquinales ( <b>2a-d</b> )	28
5.3. Síntesis de los derivados de furano ( <b>4a-ñ</b> )	29
5.4. Síntesis del compuesto <b>5a</b>	29
6. Bibliografía	39
7. Anexos	41

## ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
Ac	Acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
d	Doblete
DEPT	Transferencia de polarización aumentada y no distorsionada
Equiv.	Equivalentes
g	Gramos
h	Horas
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
MCR	Reacción multicomponente
MHz	Mega hertzios
mL	Militros
mmol	Milimoles
ppm	Partes por millón
q	Cuatriplete
quint	Quintuplete
r.d.	Relación de diastereoisómeros
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singulete
t	Triplete
T	Temperatura
TLC	Cromatografía de capa fina
$\delta$	Desplazamiento químico

## 1. PRÓLOGO

En esta memoria se describe el trabajo de investigación realizado para la síntesis de ciclopropilfuranos mediante un proceso multicomponente catalizado por zinc.

La memoria se estructura en las siguientes partes: introducción, objetivos, resultados y discusión, conclusiones y parte experimental.

En la introducción se pondrá en contexto el trabajo a desarrollar. En primer lugar se describen, de manera general, las reacciones multicomponente, sus ventajas y aplicaciones más relevantes. A continuación se resume la utilidad del zinc en química orgánica y las formas que se conocen hoy en día para generar carbenoides de zinc.

Seguidamente se comentará el objetivo del presente trabajo de investigación, y se discutirán los resultados obtenidos. Finalmente se recogerán las conclusiones del trabajo realizado.

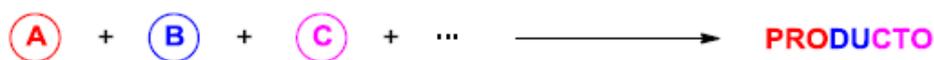
## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. Generalidades de las reacciones multicomponente.

La aplicación de las reacciones multicomponente en el campo de la química orgánica se ha convertido en los últimos años en uno de los más atractivos retos a la hora de planificar una síntesis. Su estudio puede considerarse por ello uno de los pilares para el desarrollo futuro de la química orgánica.<sup>1</sup>

Una reacción multicomponente (MCR) puede definirse como un proceso en el cual tres o más reactivos iniciales se combinan en una única operación sintética de modo que el producto final contiene fragmentos reconocibles de dichos reactivos.<sup>2</sup> En la Figura 1 se muestra de forma esquemática un modelo sencillo de una MCR.

La reacción multicomponente ideal es aquella en la que se adicionan de forma simultánea todos los reactivos, disolventes y catalizadores al medio de reacción.



**Figura 1.** Esquema general de una reacción multicomponente.

Las MCRs presentan ventajas notables en comparación con las síntesis convencionales, en las cuales el producto final se obtiene empleando una secuencia multietapa.

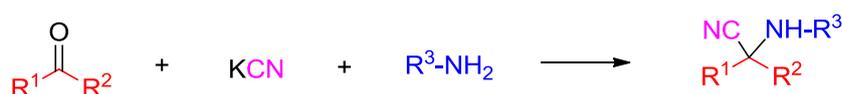
Así, las MCRs son procesos convergentes, en los cuales se evita el aislamiento de productos intermedios, lo que se traduce en mayores rendimientos globales en la síntesis del producto deseado, minimizando el uso de disolventes y reactivos (grupos protectores, agentes activantes, etc.).<sup>3</sup> Además estas reacciones están consideradas como procesos de gran economía atómica debido a que, generalmente, una gran parte de los átomos de los reactivos iniciales se mantienen en el esqueleto del producto final.<sup>4</sup>

En general, las MCRs permiten la preparación de productos de elevada complejidad estructural utilizando sustratos de partida sencillos y fácilmente accesibles.

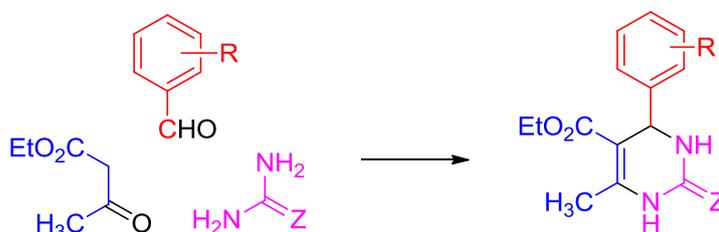
Estas características de las MCRs hacen de ellas procesos de gran relevancia en la labor de investigación desarrollada en la mayoría de las empresas farmacéuticas.<sup>5</sup>

Aunque su mayor desarrollo corresponde a los últimos 10-15 años, las reacciones multicomponente son conocidas desde hace más de 100 años. De hecho algunas de ellas, como las clásicas reacciones de Strecker, Biginelli o Hantzsch, se descubrieron durante la segunda mitad del siglo XIX.<sup>6</sup> En el Esquema 1 se muestran cada una de las reacciones anteriormente mencionadas.

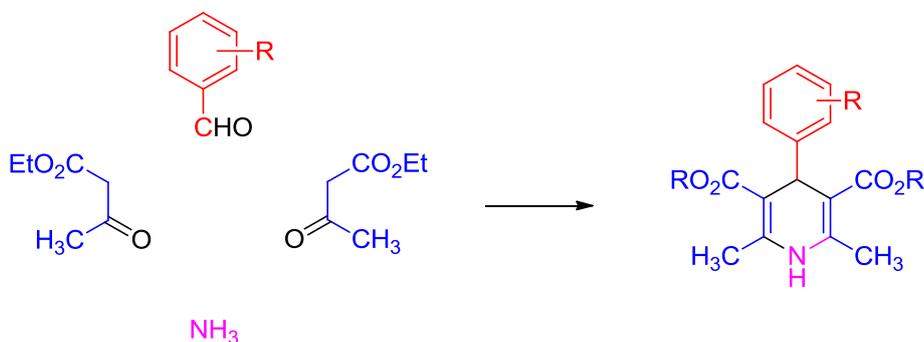
#### Reacción de Strecker (1850)



#### Reacción de Biginelli (1891)

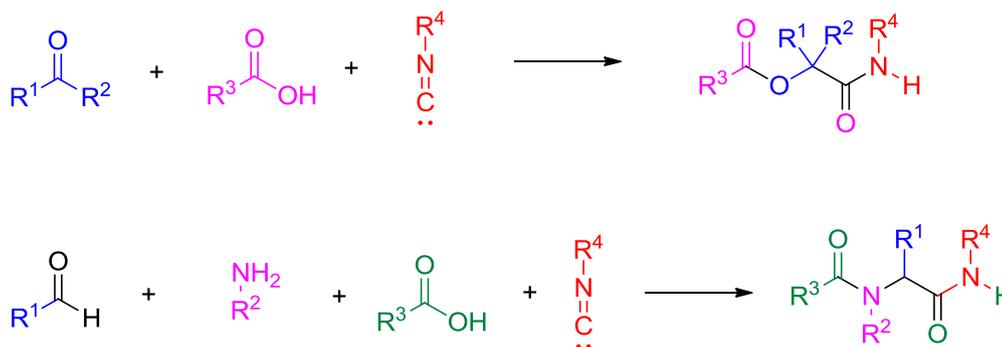


#### Reacción de Hantzsch (1881)



**Esquema 1.** Algunas de las reacciones multicomponente de mayor importancia.

Las reacciones multicomponente más estudiadas hasta la fecha son las que emplean isonitrilos como uno de los reactivos de partida. Cabe destacar las reacciones de Paserini (1921) y Ugi (1959). El motivo de su estudio y su uso es debido a que el carbono del grupo isonitrilo puede comportarse tanto como nucleófilo como electrófilo. Por ello son especialmente versátiles en síntesis orgánica.<sup>7</sup> En el Esquema 2 se muestran dichas reacciones.



**Esquema 2.** La reacción de Paserini (superior) y de Ugi (inferior).

## 2.2. Empleo de sales y complejos de zinc en síntesis orgánica.

### 2.2.1. Generalidades del Zinc.

El zinc es el elemento químico con número atómico 30 y símbolo Zn, situado en el grupo 12 de la tabla periódica de los elementos.

El índice de coordinación más frecuente de los complejos que forma el zinc es cuatro o seis, aunque también son conocidos los de índice cinco. Además del zinc metálico, el estado de oxidación habitual en el que se encuentra es el (+2).

Presenta la configuración electrónica de  $[\text{Ar}]3d^{10}4s^2$ . Es conocido por ser un importante agente reductor.<sup>8</sup>

El zinc es el 24º elemento más abundante en la corteza terrestre. Desde su descubrimiento en el siglo XVIII como metal puro su aplicación más importante recae en

el galvanizado del acero con el fin de protegerlo de la corrosión, ya que el zinc actúa como ánodo de sacrificio. También es usado en baterías y aleaciones.

El zinc es un elemento que presenta diversas ventajas sobre el resto de metales de transición. Entre ellas cabe destacar que es un metal abundante, económico, de baja toxicidad para el medio ambiente y sus sales son generalmente estables al aire.<sup>9</sup>

Sorprendentemente, en comparación con otros metales (Pd, Rh, Ru, Ir), el uso del zinc en catálisis no ha sido especialmente explotado en las últimas décadas.<sup>10</sup> Este hecho resulta aún más sorprendente si se considera el papel relevante del zinc en el desarrollo de la química organometálica.

### 2.2.2. Compuestos organometálicos de Zinc.

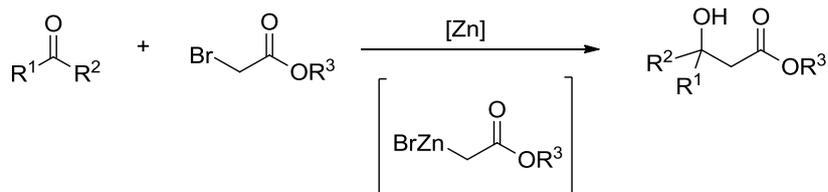
La aparición de los primeros compuestos organometálicos de zinc se remonta al siglo XIX. El primero de ellos, el dietilzinc, fue preparado por Edward Frankland en el año 1848, (Esquema 3).<sup>11</sup> Desde su descubrimiento hasta hoy en día, éste ha sido un reactivo muy utilizado en síntesis orgánica.



**Esquema 3.** Preparación de dietilzinc.

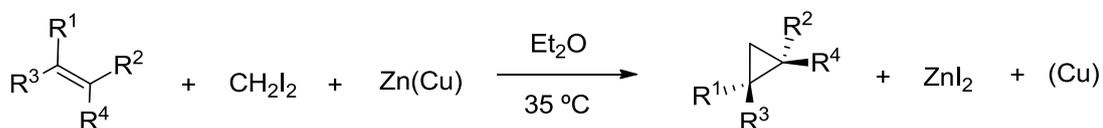
A lo largo del tiempo se han descrito una serie de reacciones con utilidades sintéticas a partir de compuestos organometálicos de zinc. Entre las más relevantes cabe destacar la reacción de Reformatskii,<sup>12</sup> la reacción de Simmons-Smith<sup>13</sup> y la de Negishi<sup>14</sup>.

La reacción de Reformatskii consiste en el acoplamiento entre aldehídos o cetonas con  $\alpha$ -haloésteres en presencia de zinc metálico para la obtención de  $\beta$ -hidroxiésteres a través de un haluro de organozinc intermedio (Esquema 4).



**Esquema 4.** Reacción de Reformatskii.

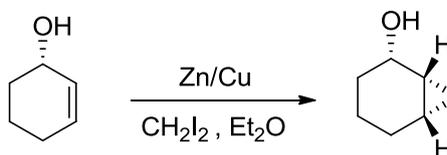
La reacción de Simmons-Smith es la más destacada dentro de este grupo de compuestos de zinc. Esta reacción fue descrita por H. E. Simmons y R. D. Smith en el año 1958. Es un proceso muy útil para la obtención de ciclopropanos a partir de alquenos, diiodometano y una mezcla de zinc y cobre en cantidades estequiométricas (Esquema 5).<sup>13</sup>



**Esquema 5.** Reacción de Simmons-Smith

Esta reacción destaca por el amplio rango de olefinas que son compatibles en el proceso, aunque los alquenos con elevada densidad electrónica son los sustratos más idóneos.

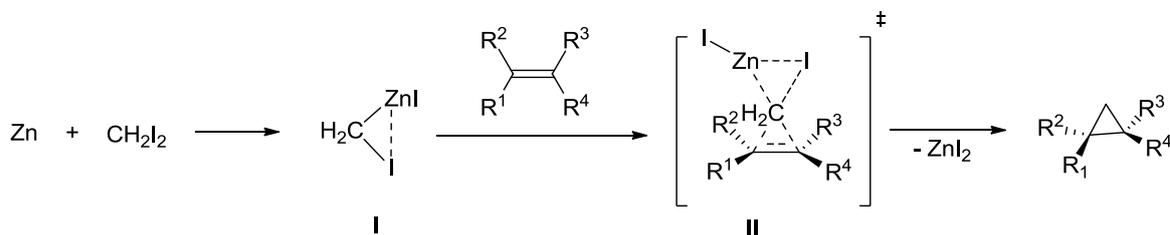
Generalmente la ciclopropanación se lleva a cabo por la cara menos impedida estéricamente.<sup>14</sup> Sin embargo cuando hay un grupo coordinante como el hidroxilo en las proximidades al doble enlace la coordinación del zinc al oxígeno dirige la ciclopropanación por esa misma cara, aun siendo la más impedida estéricamente (Esquema 7).



**Esquema 7.** Ciclopropanación dirigida.

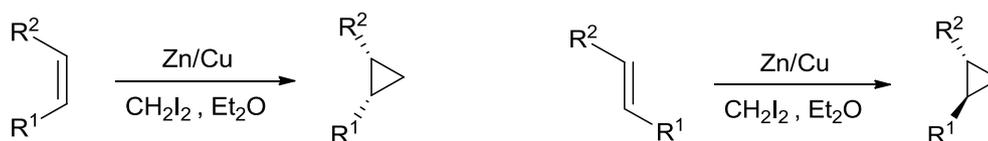
El mecanismo de ciclopropanación de Simmons-Smith implica la participación de un intermedio carbenoide **I** ( $\text{IZnCH}_2\text{I}$ ) con cierto carácter electrófilo similar a los carbenos. La reacción del intermedio **I** con la olefina, que actúa como nucleófilo conduce al

ciclopropano mediante un proceso concertado. Se postula que este proceso transcurre a través de un estado de transición de “tipo mariposa” **II** como se indica en el Esquema 8.<sup>15</sup>



**Esquema 8.** Mecanismo propuesto para la reacción de Simmons-Smith.

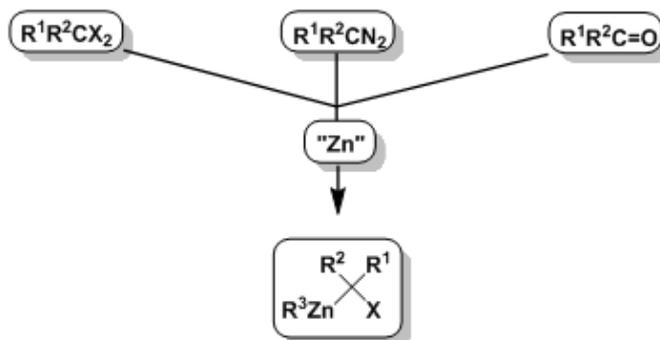
El proceso es estereoespecífico manteniéndose la estereoquímica del alqueno en el ciclopropano final (Esquema 6).



**Esquema 6.** Estereoespecificidad de la reacción de Simmons-Smith.

### 2.2.3. Otros métodos de generar carbenoides de Zinc.

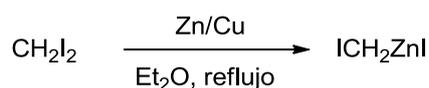
Existen distintas alternativas para la preparación de carbenoides de zinc, además de la anteriormente descrita. Dependiendo del sustrato orgánico empleado se puede hacer la siguiente clasificación; a partir de dihaloalcanos, de diazocompuestos o de carbonilos, (Figura 2).



**Figura 2.** Estrategias para la generación de carbenoides de Zinc.

### 2.2.3.1. Síntesis a partir de dihaloalcanos.

La preparación del primer carbenoide de Zn fue llevada a cabo por Emschwiller en 1929.<sup>16</sup> Esta reacción consistía en calentar a reflujo diiodometano y el par Zn/Cu utilizando dietil éter como disolvente (Esquema 9).

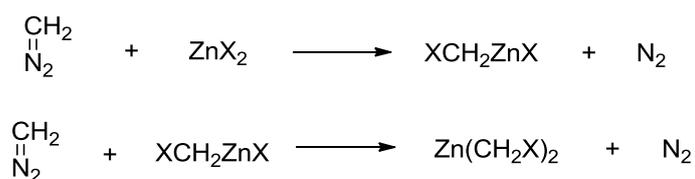


**Esquema 9.** Generación del primer carbenoide de zinc.

Como se discutió anteriormente, esta metodología fue utilizada por Simmons y Smith para la generación del mismo carbenoide de zinc (intermedio **I**, Esquema 8), y su utilización como fragmento de un carbono en la reacción de ciclopropanación.

### 2.2.3.2. Síntesis a partir de diazocompuestos.

Los carbenoides de zinc también pueden ser generados a partir de diazocompuestos. Este método fue descrito en 1959 por Wittig y colaboradores.<sup>17</sup> Como fuente de Zn se empleó un halogenuro de zinc. Dependiendo de la estequiometría utilizada se obtiene el halometilzinc o el dihalometilzinc (Esquema 10).

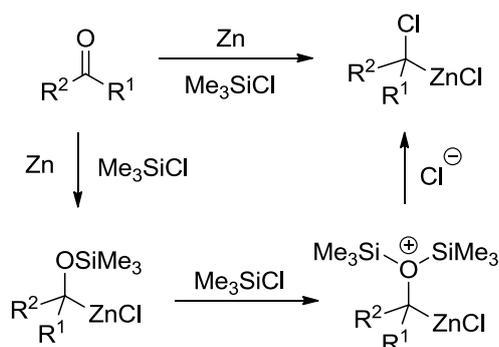


**Esquema 10.** Preparación de carbenoides de zinc a partir de diazometano.

Esta metodología ha sido utilizada con posterioridad para la síntesis de ciclopropanos, en procesos estequiométricos.<sup>18</sup> En cambio la descomposición de diazocompuestos catalizada por zinc está restringida al uso de fenildiazometano.<sup>19</sup>

### 2.2.3.3. Síntesis a partir de compuestos carbonílicos.

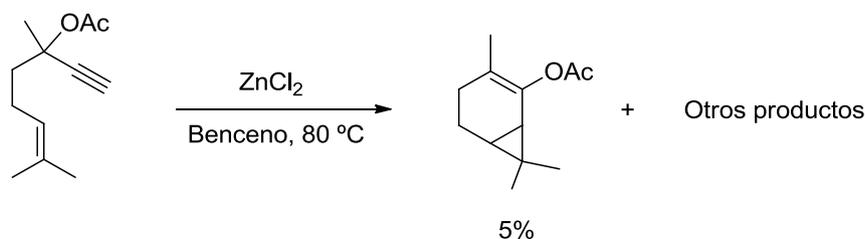
A partir de compuestos carbonílicos se pueden generar carbenoides de zinc en presencia de clorosilanos y zinc metálico. Motherwell y colaboradores propusieron el siguiente esquema de reacción (Esquema 11).<sup>20</sup>



**Esquema 11.** Generación de un carbenoide de zinc a partir de un carbonilo.

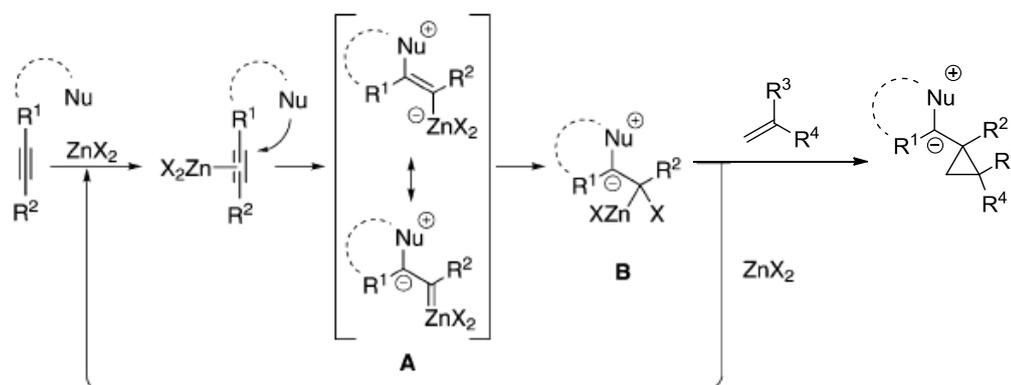
### 2.2.3.4. Generación catalítica de carbenos de zinc a partir de alquinos.

La activación electrófila de alquinos con metales de transición es un proceso muy utilizado en la funcionalización de alquinos. Aunque dominado por metales nobles como oro o platino, algunos complejos de zinc son capaces de activar alquinos, tanto en procesos estequiométricos como catalíticos.<sup>21</sup> Cabe destacar que en 1976 el profesor Ohloff describió la obtención de un ciclopropano a través del reagrupamiento de un acetato propargílico mediado por  $\text{ZnCl}_2$  (Esquema 12). Aunque el proceso no era muy eficiente, este resultado parece indicar que bajo determinadas condiciones es posible generar carbenos de zinc a partir de alquinos.<sup>22</sup>



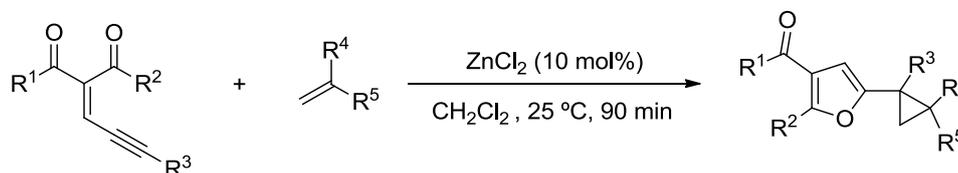
**Esquema 12.** Activación de un alquino mediada por sales de zinc.

A pesar de estos antecedentes, la generación catalítica de intermedios carbénicos a partir de alquinos y sales de zinc no se ha convertido en una metodología sintética de utilidad. Es por ello que nuestro grupo de investigación se planteó recientemente una secuencia en la que inicialmente tiene lugar la coordinación del zinc a un alquino, seguida de un ataque nucleófilo. Este ataque podría dar lugar a unos intermedios A o B, que podrían ser activos en reacciones de ciclopropanación (Esquema 13).<sup>23</sup> Este modo de activación de alquinos ha sido extensamente estudiado para otros metales de transición.<sup>24</sup>



**Esquema 13.** Generación catalítica de carbenoides de zinc a partir de alquinos.

Con esta aproximación previa, se estudió la reacción de ciclopropanación catalizada por una sal de zinc a partir de una eninona y de un alqueno, encargado de atrapar al carbenoide intermedio, (Esquema 14). De esta forma pudieron prepararse diferentes derivados de 2-ciclopropilfuranos de manera eficiente y con gran generalidad.

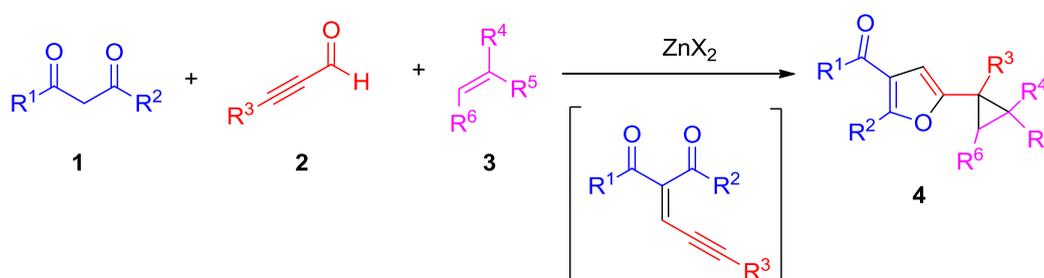


**Esquema 14.** Reacción de ciclación-ciclopropanación para la síntesis de ciclopropilfuranos.

### 2.3. Objetivo.

Teniendo en cuenta los resultados previos (véase Esquema 14) y la relevancia de los procesos multicomponente, se planteó como objetivo de este trabajo evaluar la viabilidad de preparar los derivados de ciclopropilfurano a través de una MCR.

Esta aproximación se fundamenta en la capacidad del zinc para catalizar la reacción de Knoevenagel. Así, la eninona previamente utilizada podría generarse in situ mediante la condensación de un alquinal y el compuesto 1,3-dicarbonilo correspondiente (Esquema 15).



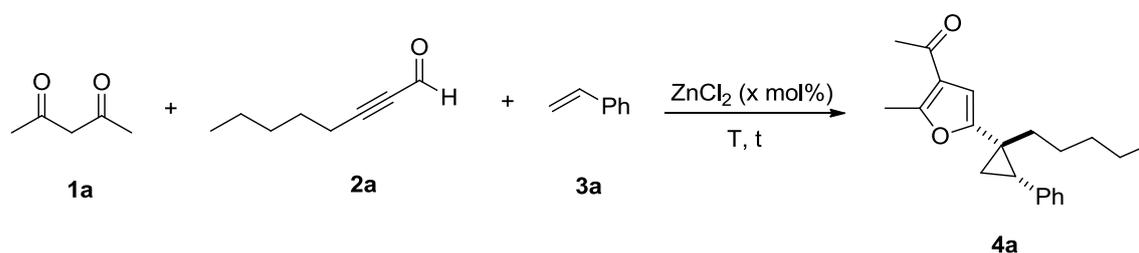
**Esquema 15.** Objetivo del presente estudio.

Globalmente se trataría de un proceso en cascada de condensación/ciclación/ciclopropanación en el que se generarían tres enlaces C-C y un enlace C-O, dando lugar a una molécula con dos ciclos en su estructura (furan y ciclopropano). Como único subproducto de la reacción se generará una molécula de agua que no afecta al transcurso de la reacción.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

#### 3.1. Optimización del proceso.

Los estudios preliminares de la transformación propuesta se llevaron a cabo utilizando la 2,4-pentanodiona (**1a**), 2-octinal (**2a**) y estireno (**3a**) como sustratos modelo (Esquema **16**). Se utilizó  $\text{ZnCl}_2$  como catalizador, ya que esta especie fue la que mejores resultados ofreció en el estudio de la reacción en su versión de dos componentes.<sup>23</sup>



**Esquema 16.** Reacción modelo para la optimización del proceso.

En la Tabla **1** aparecen recogidas una selección de las variaciones realizadas para la optimización de las condiciones de reacción. Se analizó la estequiometría de los reactivos, la cantidad de catalizador utilizado, la temperatura y el tiempo de reacción.

**Tabla 1.** Optimización de las condiciones de reacción.

Entrada	Estequiometría <b>1a:2a:3a</b>	T (°C)	$\text{ZnCl}_2$ (mol%)	t (h)	Rendimiento <sup>[a]</sup> <b>4a</b>	d.r. <sup>[b]</sup>
1	1:1.1:6	25	20	2	50	>20:1
2	1:1.1:6	50	20	1	53	>20:1
3	1:1.1:3	50	20	1	76	>20:1
4	1:1.1:3	50	5	2.5	86	>20:1
<b>5</b>	<b>1:1.1:3</b>	<b>50</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>88</b>	<b>&gt;20:1</b>
6	1:1.1:1.5	50	5	3	78	>20:1
7	1:1.1:1.5	30	5	23	62	>20:1

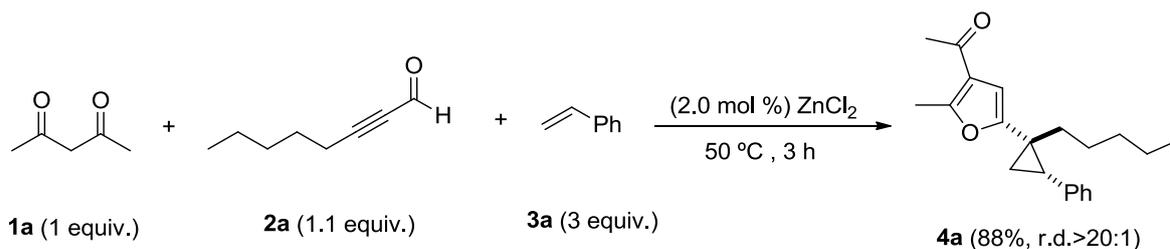
[a] Rendimiento del producto aislado tras purificación cromatográfica.

[b] Relación de diastereoisómeros estimada por <sup>1</sup>H-RMN.

En primer lugar se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente utilizando 6 equivalentes de estireno (**3a**), 1.1 equivalentes del 2-octinal (**2a**), 1 equivalente de 2,4-pentanediona (**1a**) y un 20 mol% de ZnCl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas en esas condiciones y se obtuvo el compuesto **4a** con un rendimiento de un 50% con una elevada diastereoselectividad (>20:1) (entrada 1). Cabe destacar que la selectividad de la reacción multicomponente es análoga a la observada en el proceso de dos componentes. Este resultado prueba la validez de la aproximación utilizada relativa al proceso multicomponente.

A continuación se modificaron diferentes variables de la reacción. El aumento de la temperatura (entrada 2) disminuye el tiempo de reacción sin alterar prácticamente el rendimiento ni la selectividad. Sin embargo, la utilización de tres equivalentes de estireno mejoró apreciablemente el rendimiento de la reacción, alcanzándose un valor de un 76% (entrada 3). También se evaluó el efecto de la carga de catalizador (entradas 4-5). Como se indica en la tabla, el uso de 5.0 o 2.0 mol% de ZnCl<sub>2</sub> permitió obtener el compuesto **4a** con los mejores resultados (2.0 mol%, 88%, d.r. >20:1 y t<sub>R</sub> = 3h). Otras modificaciones posteriores, como la disminución de la cantidad de estireno utilizada (entradas 6-7), no condujeron a una mejora de los resultados.

Sobre la base de estos resultados, se eligieron como condiciones de reacción óptimas las que se muestran en el Esquema 17.



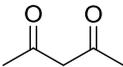
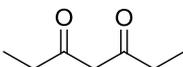
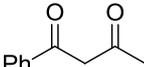
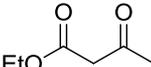
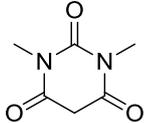
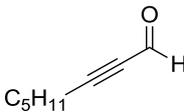
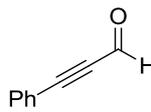
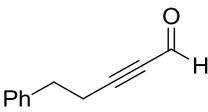
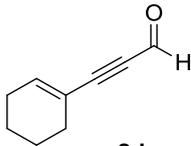
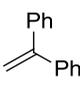
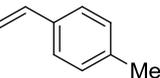
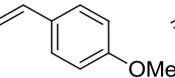
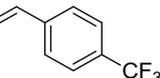
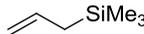
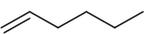
**Esquema 17.** Condiciones óptimas de reacción.

Por otra parte, merece resaltarse el hecho de que la reacción transcurre en ausencia de disolventes (todos los reactivos son líquidos).

### 3.2. Generalización del proceso.

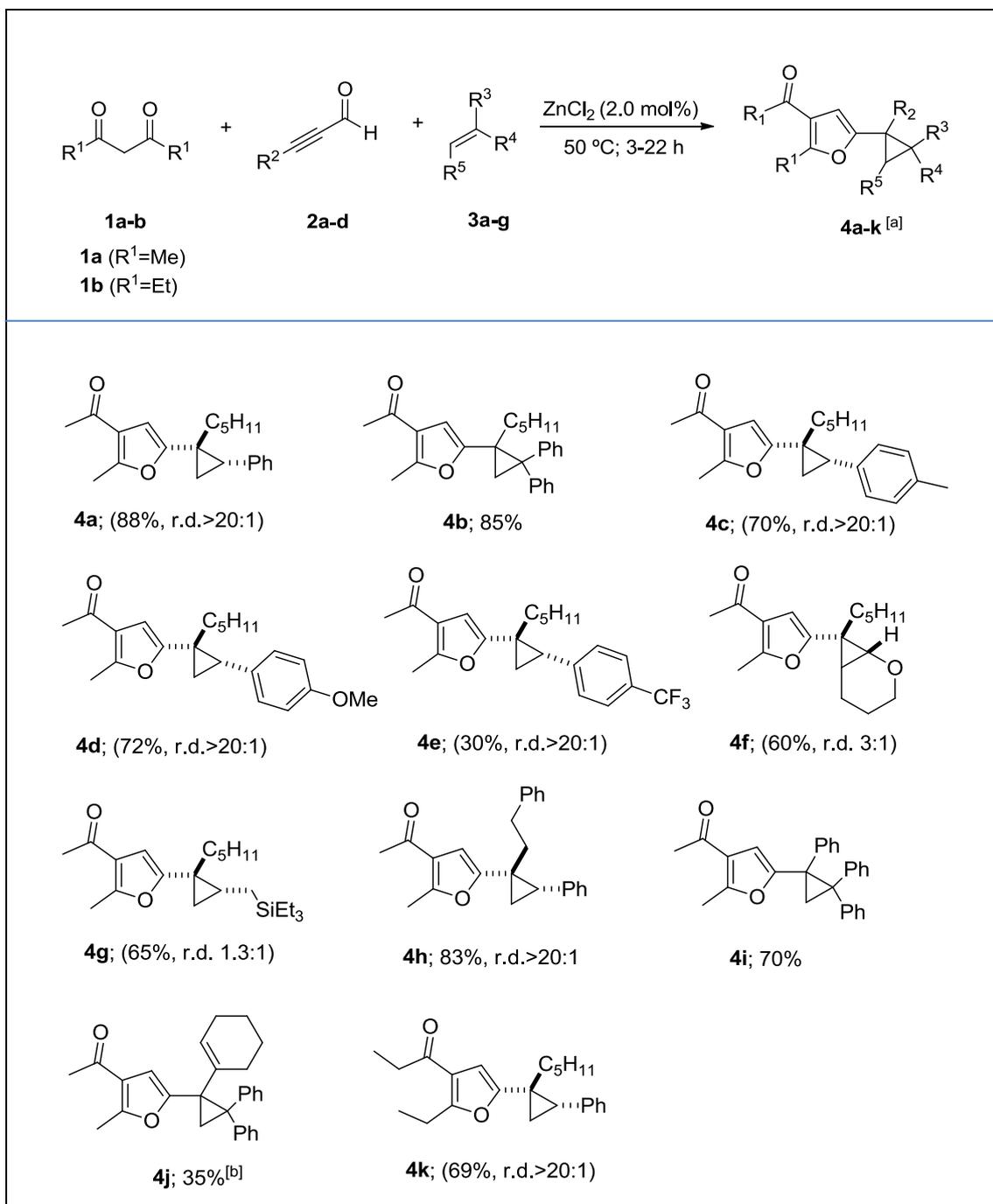
Una vez determinadas las condiciones de reacción óptimas para la reacción multicomponente, se realizó un estudio de la generalidad del proceso. Para ello se utilizaron diferentes sustratos, variando el compuesto 1,3-dicarbonílico (**1**), el alquinal (**2**) o la olefina (**3**). Todos los sustratos iniciales que fueron utilizados se muestran agrupados por familias de compuestos en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Sustratos utilizados en este estudio.

1,3-dicarbonilos							
							
<b>1a</b>	<b>1b</b>	<b>1c</b>	<b>1d</b>	<b>1e</b>			
Alquinales							
							
<b>2a</b>	<b>2b</b>	<b>2c</b>	<b>2d</b>				
Olefinas							
							
<b>3a</b>	<b>3b</b>	<b>3c</b>	<b>3d</b>	<b>3e</b>	<b>3f</b>	<b>3g</b>	<b>3h</b>

En la tabla 3 se muestran los productos obtenidos utilizando el dicarbonilo **1a** y **1b**.

**Tabla 3.** Generalización de la reacción.



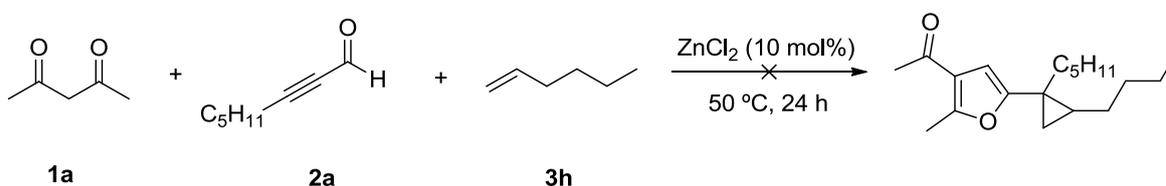
[a] La diastereoselectividad fue comprobada por experimentos NOE.

[b] Se utilizó un 10 mol% de  $ZnCl_2$ .

Como se puede observar en la Tabla 2, se obtuvieron diferentes derivados de ciclopropilfurano **4** con rendimientos aceptables en la mayoría de los casos.

Así, el sustituyente R<sup>2</sup> del alquinal puede ser un grupo alifático (**4a-h**, **4k**), aromático (**4i**) o alqueniilo (**4j**). En cuanto a la olefina, pueden utilizarse derivados de estireno (mono o disustituídos) u otras olefinas como el dihidrofurano (**4e**) o el alil trimetilsilano (**4g**).

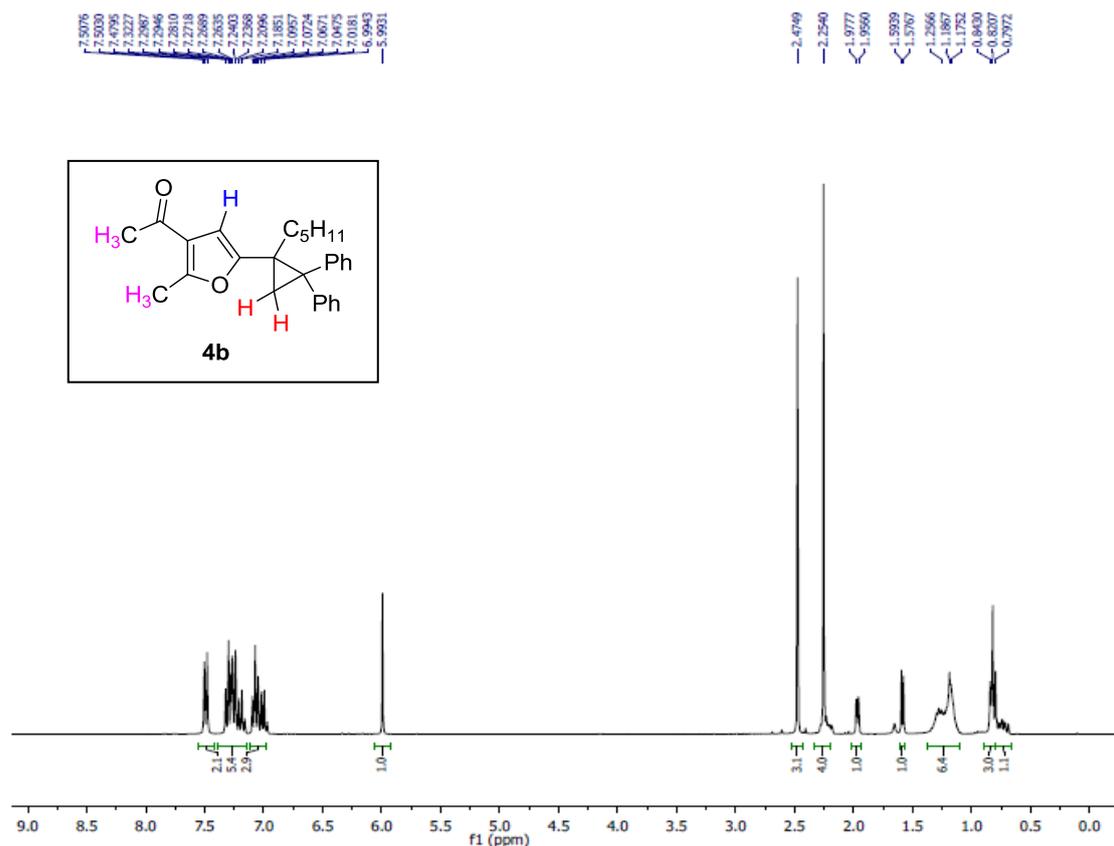
El proceso de ciclopropanación presenta algunas limitaciones. Así, la utilización de olefinas con un sustituyente alifático como el 1-hexeno, bajo las condiciones habituales de reacción, no conduce a la formación del ciclopropano esperado, obteniéndose una mezcla de reacción compleja (Esquema 18). Ese comportamiento también fue observado en la versión de dos componentes de esta reacción.<sup>23</sup>



**Esquema 18.** Intento de reacción con la olefina **3h**.

La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo mediante las técnicas espectroscópicas habituales de RMN.

A continuación se describen los espectros de RMN para dos de los compuestos más representativos.

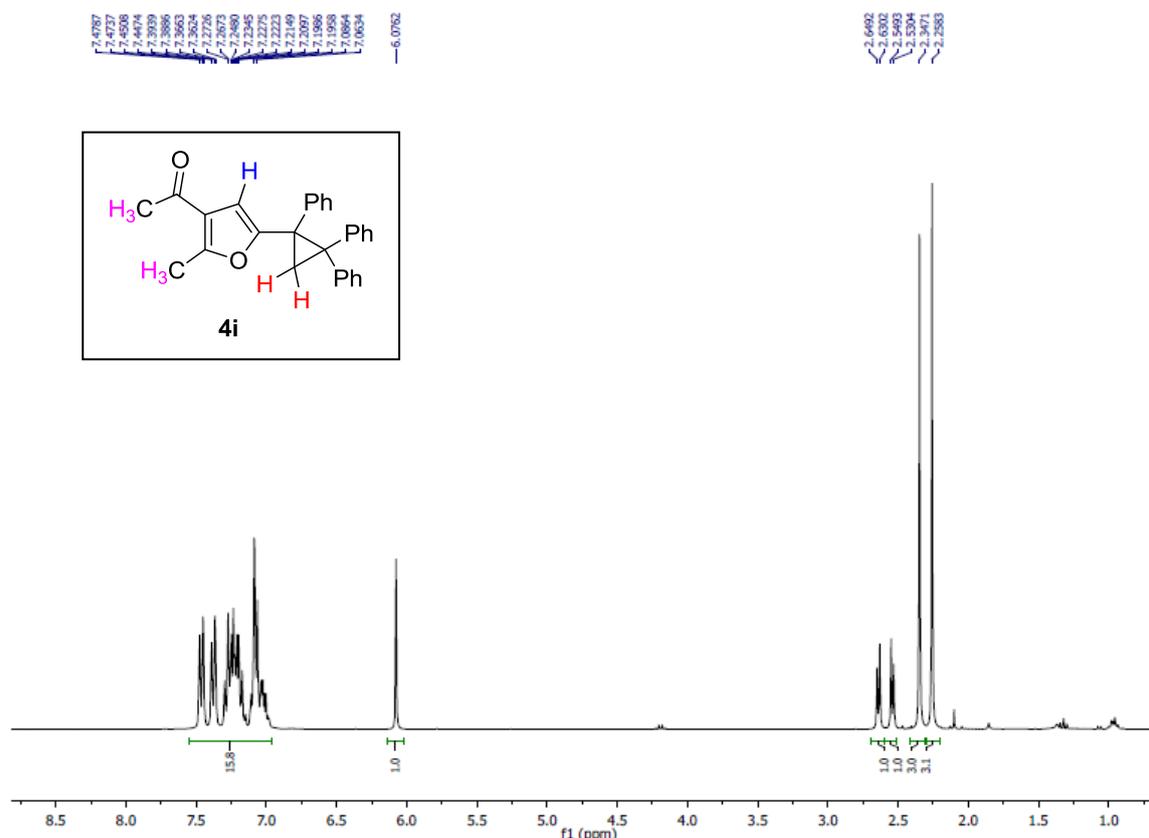


**Figura 3.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del producto **4b**.

En la Figura 3 se muestra el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **4b**. Entre todas las señales, la más característica es el singulete que aparece a 5.99 ppm que se asigna al H del anillo de furano (en azul). Otras dos señales típicas de estos productos son los singuletes que aparecen a 2.47 ppm y 2.25 ppm y que se asignan a los hidrógenos de los grupos metilo (unidos al grupo cetona y al furano, respectivamente, en rosa). Además, dos señales que certifican la obtención del ciclopropano son los dos dobletes de los dos hidrógenos diastereotópicos, de color rojo, del producto **4b**. Estas dos señales aparecen a 1.96 ppm y 1.58 ppm y presentan una multiplicidad de doblete ( $J = 5.8$ , Hz). Por otra parte las señales que aparecen más apantalladas en el espectro corresponden al sustituyente alifático  $\text{C}_5\text{H}_{11}$ . Finalmente las señales más desapantalladas corresponden a los diez hidrógenos aromáticos de los dos sustituyentes fenilo.

En la figura 4 se muestra el espectro  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **4i**. Si lo comparamos con el espectro anterior se puede observar el singulete que aparece a 6.08 ppm, asignable al hidrógeno del anillo de furano. Igualmente las dos señales que aparecen a 2.35 ppm y 2.26 ppm son asignables a los mismos metilos que en el caso anterior. Los dos dobletes a 2.64

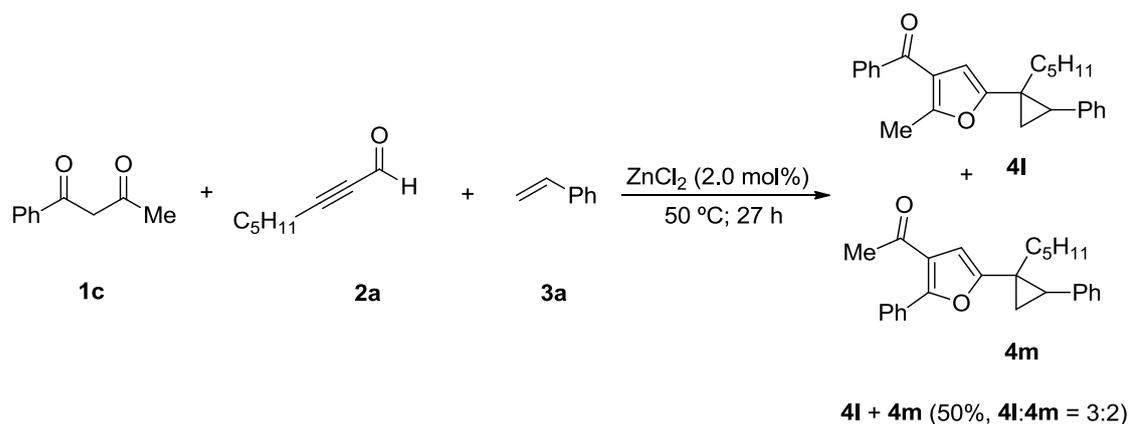
ppm y 2.54 ppm ( $J = 5.7$  Hz.) corresponden a los dos hidrógenos diastereotópicos del ciclopropano.



**Figura 4.** Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del producto **4i**.

A continuación se estudió la viabilidad de llevar a cabo la reacción multicomponente utilizando 1,3-dionas no simétricas, **1c** y **1d**. Estos sustratos, a diferencia de los anteriores, podrían dar lugar a la ciclación del alquino activado por los dos carbonilos, generando dos derivados de furano diferentemente sustituidos.

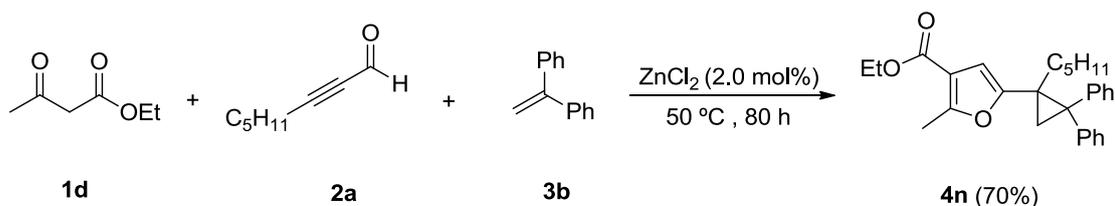
En primer lugar, se realizó la reacción entre la 1-fenilbutano-1,3-diona (**1c**), el 2-octinal (**2a**) y estireno (**3a**) (Esquema **19**). Cuando se llevó a cabo la reacción en las condiciones habituales, se obtuvo una mezcla de furanos (**4l/4m**) con un rendimiento conjunto moderado (50%) y con una selectividad **4l:4m** = 3:2. Ambos ciclopropilfuranos son separables por cromatografía de columna y se obtienen finalmente con una elevada diastereoselectividad (>20:1 en ambos compuestos).



**Esquema 19.** Reacción multicomponente utilizando **1d** como compuesto 1,3-dicarbonílico.

Este resultado indica que la formación del aducto Knoevenagel transcurre, como es habitual en este tipo de reacciones, con una baja selectividad *E/Z*. Asimismo, las dos eninonas intermedias muestran similar reactividad en el proceso de ciclación.

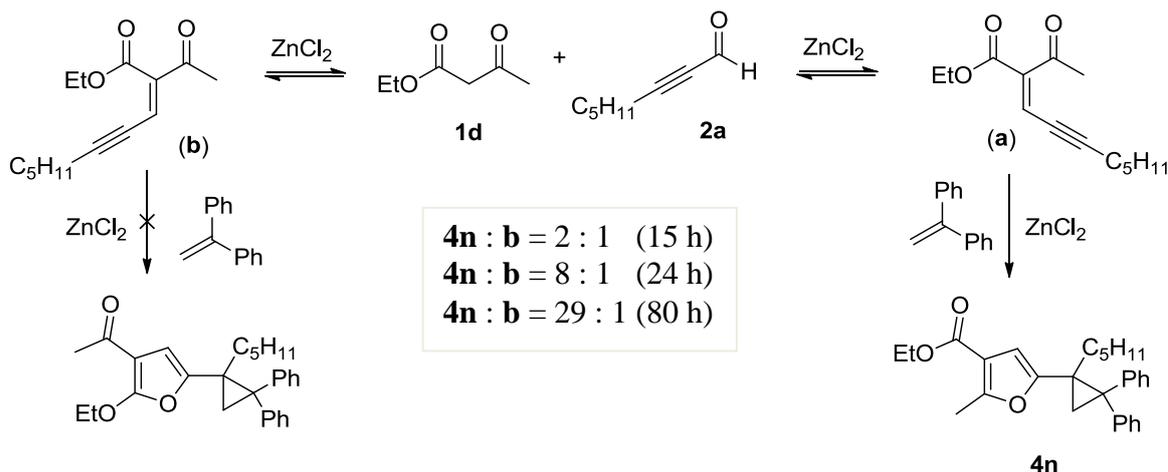
Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción entre el acetoacetato de etilo (**1d**), el 2-octinal (**2a**), y 1,1-difenileteno (**3b**), se obtuvo de forma exclusiva el derivado de furano **4n** con buen rendimiento (70%), aunque la reacción requiere de un tiempo de reacción largo para completarse (80 h) (Esquema 20).



**Esquema 20.** Síntesis del ciclopropilfuran **4n**.

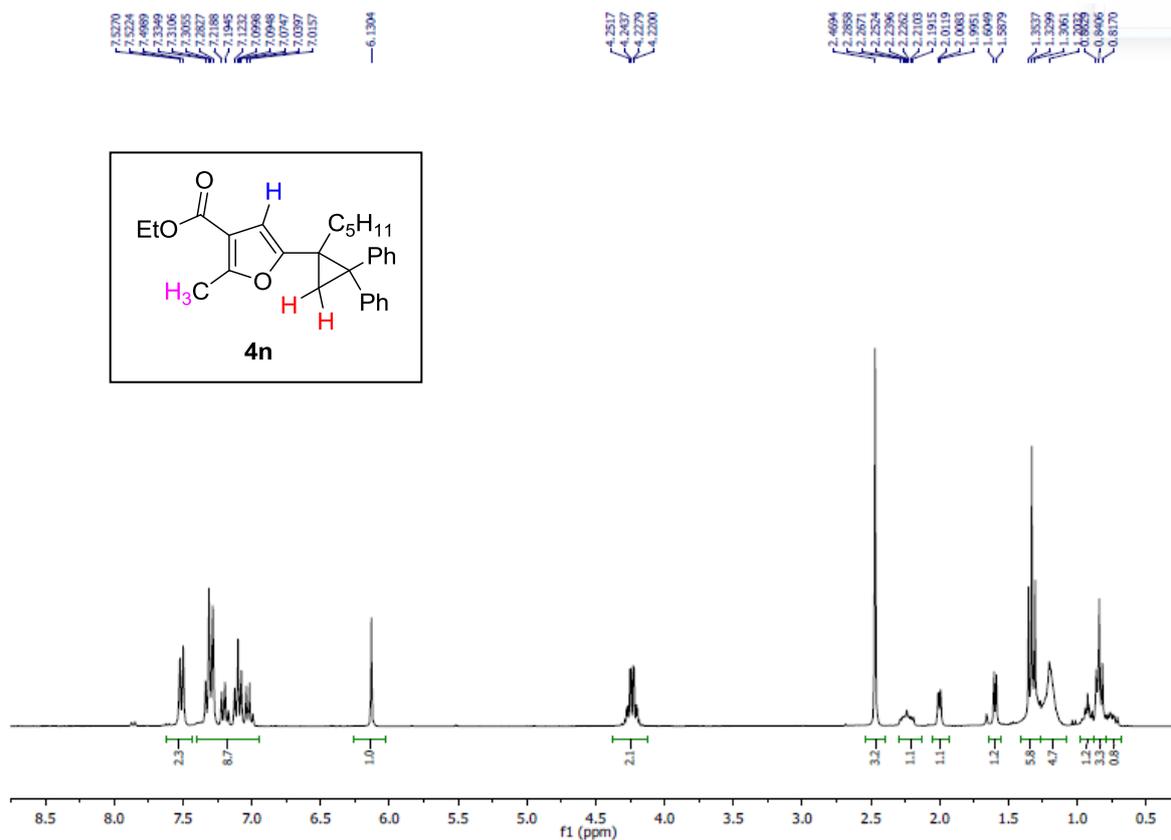
En este caso, a pesar de la formación de las dos eninonas, la ciclación sólo tiene lugar por el carbonilo derivado de la cetona, siendo el carbonilo del grupo éster no reactivo. Teniendo en cuenta la baja selectividad de las reacciones de condensación de Knoevenagel, el enino no reactivo (grupos alquino y éster en disposición relativa *cis*) debería transformarse en el enino con configuración adecuada (alquino y cetona en disposición *cis*) a través de un proceso reversible de condensación (Esquema 21).

Para comprobar este hecho se monitorizó la reacción por RMN. Tomando muestras a diferentes tiempos de reacción se observó en el crudo dos especies, el furano **4n** y la eninona (**b**). No se detectó la eninona **a**, posiblemente debido a que la reacción de ciclación debe dar lugar al producto **4n** de forma rápida. Esto hace que la eninona **b** no reactiva se transforme en la eninona **a**, de manera que aumenta la proporción del compuesto **4n** con el tiempo de reacción.



**Esquema 21.** Formación selectiva del compuesto **4n**.

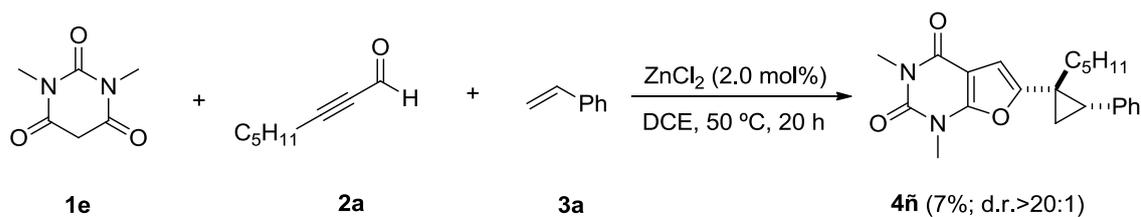
Los compuestos **4l-n** se caracterizaron de la misma manera empleando técnicas espectroscópicas de RMN. Se ha seleccionado el ciclopilfurano **4n**, el cual se describe a continuación (Figura 5).



**Figura 5.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **4n**.

La señal que aparece a 6.13 (s) ppm en el espectro de la Figura 5 corresponde al hidrógeno del anillo de furano (en azul). La señal de 2.47 (s) ppm se asigna a los hidrógenos del grupo metilo unido al anillo de furano (en rosa). Los dos hidrógenos diastereotópicos del ciclopropano aparecen a 2.01 ppm (d,  $J = 5.6$  Hz) y 1.59 ppm (d,  $J = 5.6$  Hz), respectivamente (en rojo).

Por último, se intentó llevar a cabo la reacción multicomponente a partir del ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (**1e**), 2-octinal (**2a**) y estireno (**3a**). En esta reacción se utilizó como disolvente el dicloroetano (3.5M) debido a que el reactivo **1e** es un sólido (Esquema 22). De nuevo, se obtuvo el derivado de furil ciclopropano esperado **4ñ**, aunque en este caso con rendimiento muy bajo.



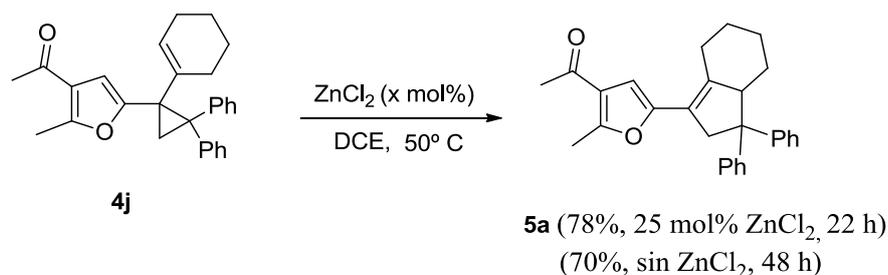
**Esquema 22.** Síntesis del ciclopropilfurano **4ñ**.

El producto **4ñ** a pesar de obtenerse con un bajo rendimiento químico (7%), aparece aquí reflejado por tener un esqueleto estructural muy diferente al resto de productos sintetizados. Este resultado preliminar indica que la generalidad de la reacción podría expandirse a otros derivados interesantes de compuestos 1,3-dicarbonílicos.

### 3.3. Reactividad del ciclopropilfurano **4j**.

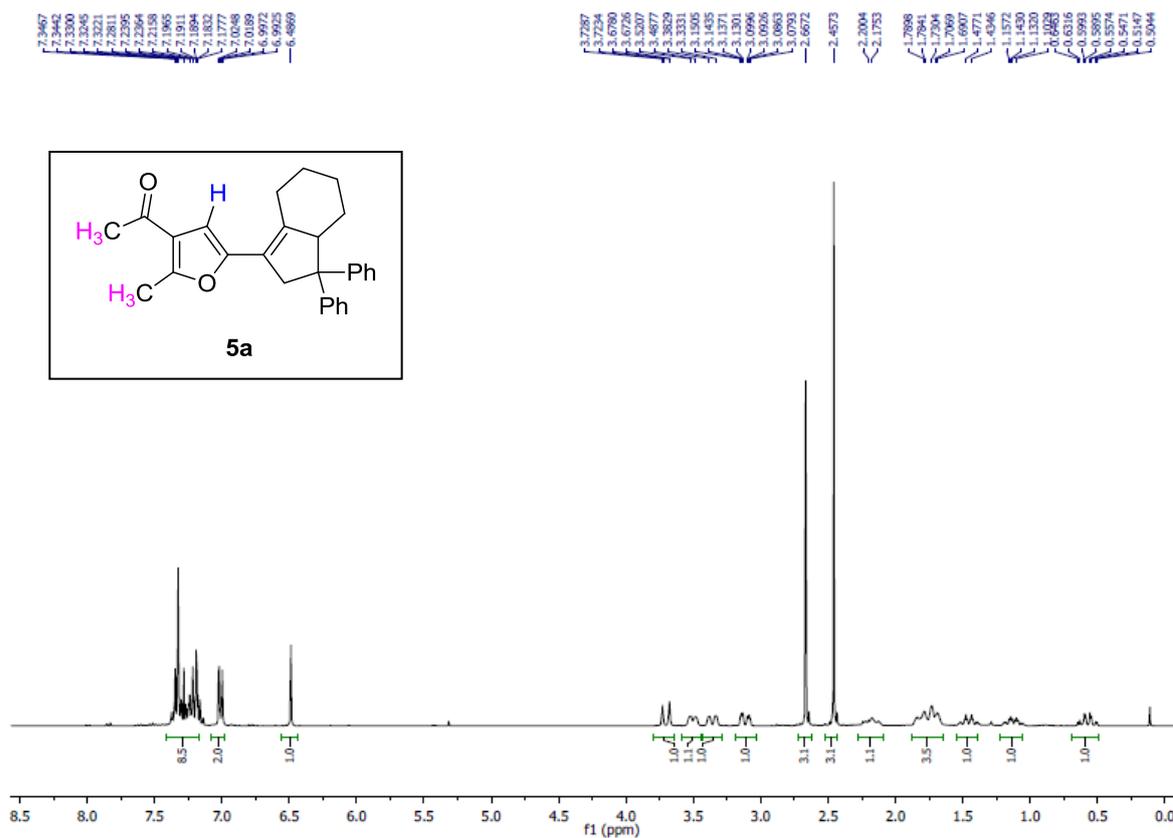
El compuesto **4j** presenta en su estructura una función vinilciclopropano. Esta agrupación es conocida en la bibliografía por la tendencia a experimentar un reordenamiento que conduce a ciclopentenos.<sup>25</sup>

Utilizando el compuesto **4j** se estudió su reactividad en presencia de  $\text{ZnCl}_2$  (25 mol%), dicloroetano como disolvente y una temperatura de reacción de 50 °C (Esquema **23**). En estas condiciones, se obtuvo el derivado de furano **5a** con un rendimiento del 78%. Esta transformación transcurre por vía térmica, ya que la presencia del zinc no es determinante para que la reacción tenga lugar como indica el resultado de la reacción térmica en ausencia de zinc. Sin embargo, el uso de  $\text{ZnCl}_2$  acelera notablemente la reacción.



**Esquema 23.** Reagrupamiento vinil ciclopropano/ciclopenteno del compuesto **4j**.

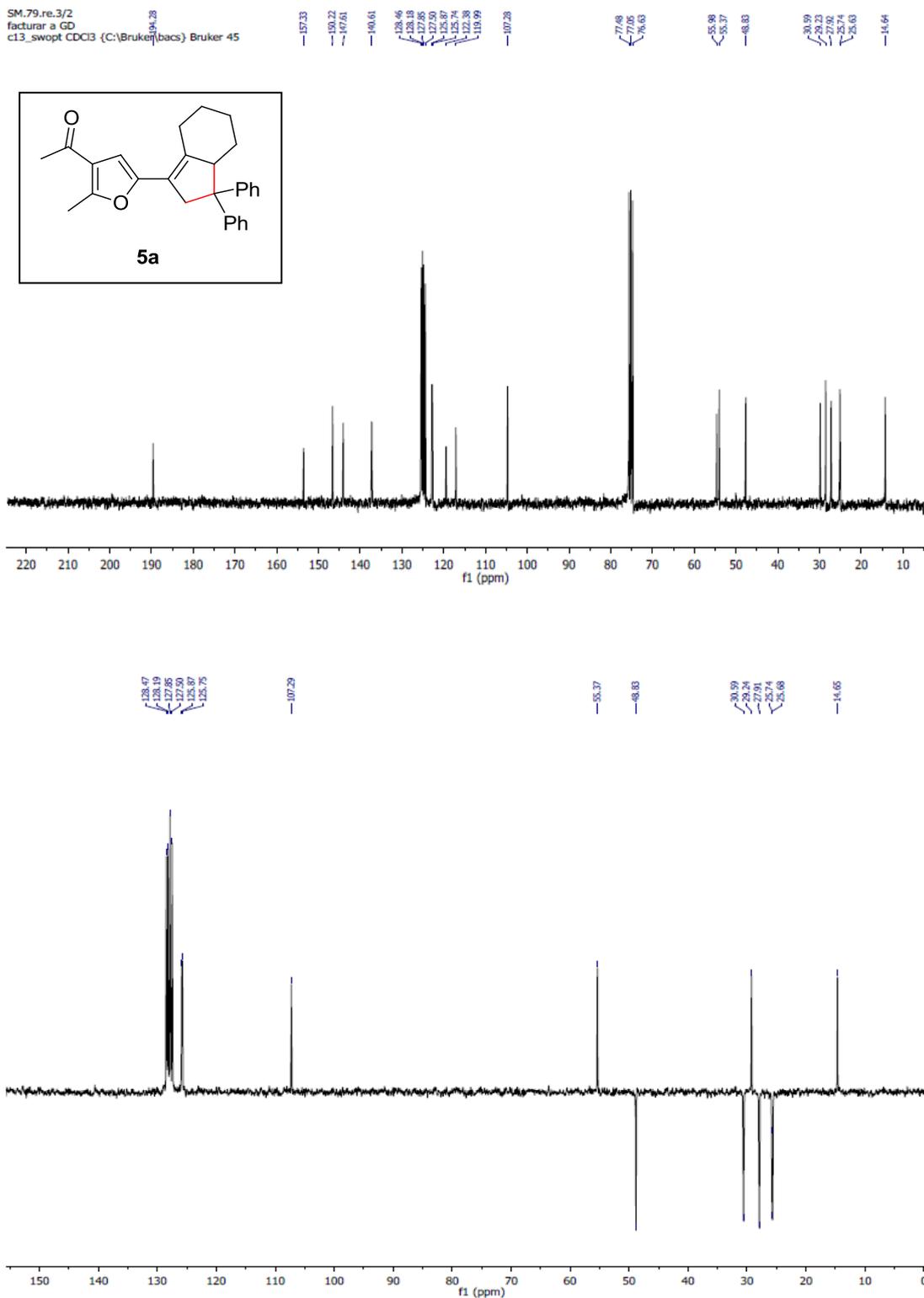
En la figura 7 se muestra el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del producto **5a**.



**Figura 7.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **5a**.

Como en anteriores casos, en el espectro de la Figura 7, la señal de 6.50 (s) ppm corresponde al hidrógeno del anillo de furano (en azul). Igualmente las señales a 2.67 (s) ppm y 2.46 (s) ppm se asignan a los dos metilos del compuesto **5a** (en rosa). Las señales que nos verifican la transformación son los cuatro dobletes que aparecen entre tres y cuatro ppm correspondientes a los hidrógenos diastereotópicos de la molécula. Asimismo, desaparece la señal típica de olefina que en el compuesto **4j** aparecía a 5.69 ppm.

Analizando el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN y DEPT del compuesto **5a** (Figura 8), se verificó como las señales que aparecen a 56.0, 55.4 y 48.8 ppm corresponden a un carbono cuaternario, un CH y un  $\text{CH}_2$  del ciclopenteno, respectivamente.

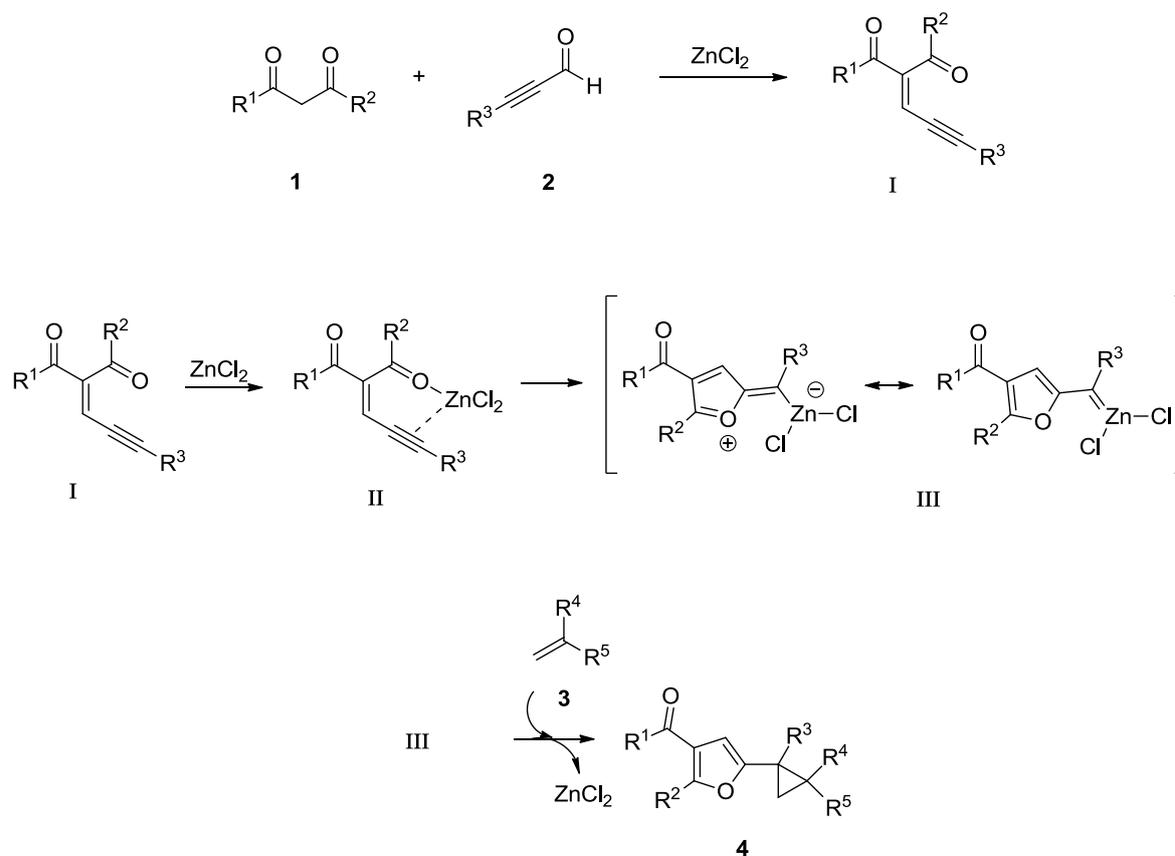


**Figura 8.** Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN (superior) y DEPT (inferior) del compuesto **5a**.

Para la verificación de la totalidad de la estructura se realizó un estudio completo de los espectros bidimensionales COSY, HMQC, HMBC y NOESY (Anexo 2).

### 3.4. Propuesta mecanística.

El mecanismo que se propone para la formación de los derivados de furano funcionalizados (**4a-ñ**) se basa en una secuencia sintética en cascada. La secuencia comienza con la condensación de Knoevenagel entre el compuesto 1,3-dicarbonílico **1** y el alquinal **2**. Esta condensación entre ambos compuestos está catalizada por el  $\text{ZnCl}_2$  según se describe en la literatura.<sup>26</sup> El aducto de Knoevenagel (intermedio **I**) generado en el medio de reacción evoluciona mediante una ciclación 5-exo-dig intramolecular, también catalizada por  $\text{ZnCl}_2$ . Así, la coordinación del  $\text{ZnCl}_2$  al alquino (intermedio **II**) facilita el proceso de ciclación por ataque del carbonilo nucleófilo al triple enlace formándose el intermedio **III**, que tiene estructura de carbeno de zinc. En presencia de olefinas **3** se obtienen los correspondientes ciclopropilfuranos **4** a través de una etapa final de ciclopropanación (Esquema **24**). Esta última etapa transcurre mediante un proceso concertado asincrónico según los estudios computacionales realizados.<sup>23</sup>



**Esquema 24.** Secuencia condensación de Knoevenagel/ciclación/ciclopropanación.

#### 4. CONCLUSIONES

Se ha conseguido llevar a cabo la síntesis de ciclopropilfuranos mediante un proceso multicomponente en el que únicamente se utiliza  $\text{ZnCl}_2$  como catalizador.

Además de la novedad del proceso multicomponente, el estudio de la optimización de la reacción ha permitido encontrar condiciones de reacción en las que se utiliza menor cantidad de catalizador y olefina. Asimismo, la reacción no requiere de la utilización de disolvente.

La reacción de condensación-ciclación-ciclopropanación catalizada con sales de zinc es un proceso eficiente y versátil, ya que este proceso presenta compatibilidad con gran variedad de sustituyentes en los sustratos utilizados.

Dentro de un contexto de sostenibilidad, la metodología llevada a cabo en este estudio es muy conveniente debido al empleo del  $\text{ZnCl}_2$  como catalizador, al ser económico y de baja toxicidad. Además la reacción se ajusta muy bien a los principios de la química verde, por su economía atómica, limitado uso de disolventes y ausencia de subproductos entre otros.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1. Generalidades.

- Condiciones de trabajo

Todas las reacciones descritas en esta memoria se han realizado en atmósfera de argón.

Todo el material de vidrio empleado ha sido lavado previamente con agua y acetona y finalmente secado a 70 °C.

La manipulación de reactivos volátiles o pulverulentos, como es el caso de la sílica gel, se ha llevado a cabo en vitrina.

- Disolventes

Los disolventes Dicloroetano, Hexano y Acetato de etilo que se han empleado en este trabajo han sido utilizados directamente de las botellas comerciales, excepto el dicloroetano que fue secado previamente.

- Reactivos

Los reactivos de partida son comerciales, exceptuando los alquinales **2**. Todos ellos fueron purificados previamente a su uso mediante destilación simple o mediante cromatografía de columna.

- Técnicas analíticas

Los experimentos de resonancia magnética nuclear han sido realizados en un espectrómetro Bruker AV-300, DPX-300, AV-400 y NAV-400.

Los valores de los desplazamientos químicos están expresados en ppm, utilizando como referencia interna el tetrametilsilano en el caso del  $^1\text{H}$  y referidos a la señal del disolvente ( $\text{CDCl}_3$ ) en el caso del  $^{13}\text{C}$ . Las constantes de acoplamiento se expresan en Hertzios.

La multiplicidad de las señales en el espectro de  $^{13}\text{C}$  se determinó mediante el experimento DEPT.

Todas las purificaciones se han llevado a cabo por cromatografía de columna. Se ha utilizado un soporte de gel de sílice 60, 230-240 mesh. Como eluyentes se han usado mezclas de hexano y acetato de etilo en proporciones adecuadas a la polaridad del producto a purificar.

Las TLCs se han realizado utilizando placas de gel de sílice 60 con indicador F<sub>254</sub> sobre soporte de aluminio. El revelado de las mismas se ha realizado de las siguientes maneras:

- Mediante exposición a luz ultravioleta.
- Utilizando una disolución reveladora de vainillina y posterior calefacción.

## 5.2. Síntesis de los alquinales (**2a-d**).

Los alquinales se prepararon de acuerdo a la metodología descrita por M. Journet, D. Cai y colaboradores.<sup>21</sup> El procedimiento se describe a continuación.

A una disolución del correspondiente acetileno terminal (20 mmol) en THF (50 ml) a -40 °C, se le añade n-BuLi (20 mmol, 12.5 mL) gota a gota. A continuación se adiciona DMF (40 mmol, 3.1 mL). Se deja que alcance temperatura ambiente y se mantiene con agitación 30 minutos más. La mezcla de reacción se adiciona sobre una mezcla bifásica a 5 °C de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y Et<sub>2</sub>O. A continuación se extrae la fase orgánica y se separa de la fase acuosa. Se repite la misma operación con Et<sub>2</sub>O (2x15 mL). Se juntan las capas orgánicas y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Finalmente se filtra y se eliminan disolventes en el rotavapor. El crudo de reacción se purifica mediante columna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, Hexano: AcOEt, 10:1).

### 5.3. Síntesis de los derivados de furano (**4a-ñ**).

A un slenck de 25 mL se incorpora  $\text{ZnCl}_2$  (2 mg, 0.015 mmol, 2 mol%). A continuación se añaden con microjeringa en el siguiente orden el compuesto 1,3-dicarbonílico **1** (0.5 mmol, 1 equiv.), la olefina **3** (3 equiv.) y por último el alquinal **2** (1.1 equiv.).

Una vez introducidos todos los reactivos se coloca el slenck en el baño de aceite previamente calentado a 50 °C. La mezcla de reacción se mantiene con agitación hasta desaparición del reactivo **1**, comprobando su desaparición por cromatografía de capa fina.

Finalmente se analiza el crudo de reacción por RMN y se purifica mediante cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , hexano: AcOEt, 20:1/10:1).

### 5.4. Síntesis del compuesto **5a**.

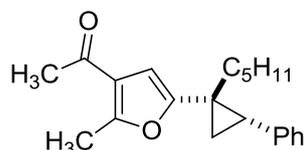
A un slenck de 25 mL se incorpora  $\text{ZnCl}_2$  (6.0 mg, 0.044 mmol, 25 mol%). A continuación se añade el ciclopropilfurano **4j** (70 mg, 0.177 mmol) y dicloroetano como disolvente (2 mL).

Una vez adicionados todos los reactivos se introduce el slenck en el baño de aceite a 50 °C. La mezcla de reacción se mantiene con agitación hasta desaparición del sustrato **4j**.

Por último se analiza el crudo de reacción por RMN y se purifica mediante cromatografía de columna ( $\text{SiO}_2$ , hexano: AcOEt, 20:1).

A continuación se muestran los datos de caracterización para todos los derivados de furano funcionalizados (**4a-ñ**) que fueron sintetizados en dicho trabajo.

1-(2-metil-5-((1*S*\*,2*S*\*)-1-pentil-2-fenilciclopropil)furan-3-il)etanona (**4a**)



**4a**

Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 310.43

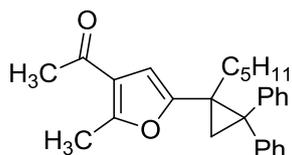
Rendimiento: 88%

Aspecto: Aceite incoloro

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 1.28-1.54 (m, 7H), 1.58 (ddd, *J* = 6.2, 6.0, 0.9 Hz, 1H), 1.99-2.05 (m, 1H), 2.24-2.29 (s + m, 3 + 1 H), 2.38 (s, 3H), 6.00 (s, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.1 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (C), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 30.7 (CH), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 108.1 (CH), 121.5 (C), 125.8 (CH), 127.6 (CH), 128.0 (CH), 138.4 (C), 153.2 (C), 156.9 (C), 194.3 (C).

1-(2-metil-5-(1-pentil-2,2-difenilciclopropil)furan-3-il)etanona (**4b**)



**4b**

Fórmula molecular: C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 386.53

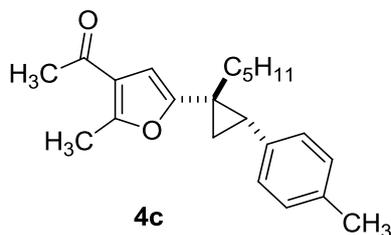
Rendimiento: 85%

Aspecto: Sólido amarillo

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.69-0.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H + m, 1H), 1.18-1.36 (m, 6H), 1.58 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.96 (dd, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 2.25 (m + s, 3H + 1H), 2.47 (s, 3H), 5.99 (s, 1H), 6.99-7.12 (m, 3H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.50-7.54 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.1 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 31.0 (C), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 44.2 (C), 107.4 (CH), 121.8 (C), 126.0 (CH), 126.4 (CH), 127.8 (CH), 128.5 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 142.9 (C), 143.6 (C), 153.9 (C), 156.7 (C), 194.2 (C).

1-(2-metil-5-((1*S*\*, 2*S*\*)-1-pentil-2-(*p*-tolil) ciclopropil)-furan-3-il) etanona (**4c**)



Fórmula molecular: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 324.46

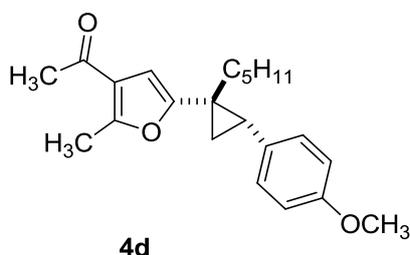
Rendimiento: 70%

Aspecto: Aceite incoloro

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.21 (dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 1.26-1.46 (m, 7H), 1.54 (dd, *J* = 6.0, 5.5 Hz, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.22 (dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 6.01 (s, 1H), 6.91 (d *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.1 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (C), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 30.4 (CH), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 108.0 (CH), 121.5 (C), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 135.2 (C), 135.3 (C), 153.4 (C), 156.9 (C), 194.3 (C).

1-(5-((1*S*\*, 2*S*\*)-2-(4-metoxifenil)-1-pentilciclopropil)-2-metilfuran-3-il) etanona (**4d**)



Fórmula molecular: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 340.46

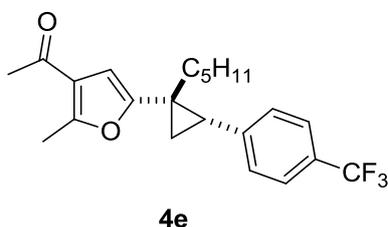
Rendimiento: 72%

Aspecto: Aceite amarillo

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.15 (dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 1.24-1.45 (m, 7H), 1.48 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.21 (dd, *J* = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.99 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.1 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (C), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 30.0 (CH), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH<sub>2</sub>), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 108.0 (CH), 113.1 (CH), 121.5 (C), 129.1 (CH), 130.4 (CH), 153.4 (C), 156.9 (C), 157.8 (C), 194.3 (C).

1-(2-metil-5-((1*S*\*,2*S*\*)-(1-pentil-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropil)furan-3-il)etanona (**4e**)



Fórmula molecular: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 378.43

Rendimiento: 30%

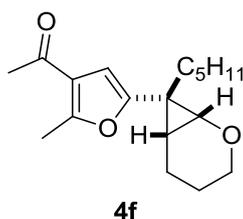
Aspecto: Aceite incoloro

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.84 (dd, *J* = 6.1 Hz, 2H), 0.90 (t, 3H), 1.29-1.50 (m, 8H), 1.87-1.92 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 6.31 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.51 (d, 2H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, desacoplado de Fluor): 14.1 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>) 26.7 (CH), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (C), 29.5 (CH<sub>3</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 104.9 (CH), 122.7 (C), 124.5 (C), 128.2 (C), 128.4 (CH), 134.9 (CH), 142.5 (C), 152.0 (C), 157.4 (C), 194.0 (C).

<sup>19</sup>F-RMN (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>, desacoplado de carbono): -62.31 (s).

1-(2-metil-5-((1*R*\*,7*R*\*)-7-pentil-2-oxabicyclo[4.1.0]heptan-7-il)furan-3-il)etanona (**4f**)



Fórmula molecular: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 290.40

Rendimiento: 60%

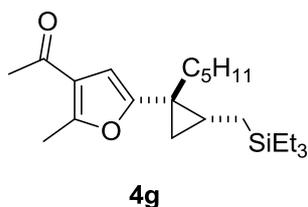
Aspecto: Aceite amarillo

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, isómero mayoritario): 0.79-0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07-1.27 (m, 8H), 1.50-1.55 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.21 (td, *J* = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 10.7, 3.5 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, isómero minoritario, sólo están listadas las señales identificables): 0.75-0.78 (m, 3H), 1.07-1.27 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.30 (td, *J* = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> isómero mayoritario): 13.9 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (C), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 31.5 (CH), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 59.8 (CH<sub>2</sub>), 64.2 (CH), 109.5 (CH), 121.8 (C), 151.3 (C), 157.3 (C), 194.5 (C).

1-(2-metil-5-((1*S*\*,2*R*\*)-(1-pentil-2-((trimetilsilil)metil)ciclopropil)furan-3-il)etanona  
(4g)



Fórmula molecular: C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si

Peso molecular: 320.54

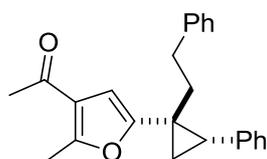
Rendimiento: 65%

Aspecto: Aceite incoloro

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.02 (s, 9H), 0.65-0.75 (m, 2H), 0.86-0.92 (m, 6H), 1.22-1.30 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 6.18 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.5 (CH<sub>3</sub>), 7.5 (CH<sub>2</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 20.5 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>3</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 40.5 (CH<sub>2</sub>), 103.9 (CH), 122.2 (C), 154.8 (C), 156.3 (C), 194.4 (C).

1-(2-metil-5-(1*S*\*,2*S*\*)-(1-fenil-2-fenilciclopropil)furan-3-il)etanona (4h)



4h

Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 344.45

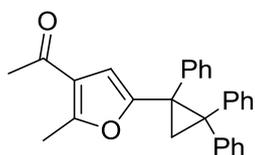
Rendimiento: 80%

Aspecto: Aceite incoloro

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.95 (dd, *J* = 6.1, 2.5Hz, 1H), 1.27 (t, *J* = 5.4Hz, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.32 (s+m, 3+1H), 2.46 (s+m, 3+1H), 2.78-2.85 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 7.05-7.35 (m, 10H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.4 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 29.1 (CH), 30.9 (CH<sub>3</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>), 108.6 (CH), 121.7 (C), 125.9 (C), 126.0 (CH), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 138.1 (C), 141.9 (C), 152.8 (C), 157.2 (C), 194.2 (C)

1-(2-metil-5-(1,2,2-trifenilciclopropil)furan-3-il)etanona (4i)



4i

Fórmula molecular: C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 392.49

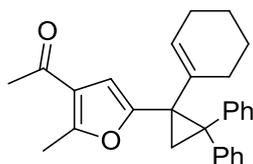
Rendimiento: 70%

Aspecto: Sólido amarillo pálido

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.26 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.54 (d, *J* = 5.7Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 5.7Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.06-7.48 (m, 15H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.1 (CH<sub>3</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 38.0 (CH<sub>2</sub>), 44.3 (CH<sub>2</sub>), 108.3 (CH), 123.5 (C), 125.8 (CH), 126.4 (CH), 126.8 (CH), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.9 (CH), 130.6 (CH), 130.8 (CH), 138.3 (C), 140.8 (C), 142.4 (C), 153.8 (C), 156.8 (C), 194.2 (C).

1-(5-(1-(ciclohex-1-en-1-il)-2,2-difenilciclopropil)-2-metilfuran-3-il)etanona (4j)



4j

Fórmula molecular:  $C_{28}H_{28}O_2$

Peso molecular: 396.52

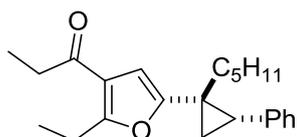
Rendimiento: 35%

Aspecto: Aceite incoloro

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.09-1.22 (m, 1H), 1.37-1.44 (m, 2H), 1.47-1.55 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.09 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.33 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 5.69 (br s, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.12-7.30 (m, 10H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_3$ ), 39.3 (C), 43.3 (C), 107.2 (CH), 121.8 (C), 125.8 (CH), 126.2 (CH), 127.3 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 130.8 (CH), 134.2 (C), 141.0 (C), 142.4 (C), 154.2 (C), 156.4 (C), 194.3 (C).

1-(2-etil-5-((1*S*\*,2*S*\*)-(1-pentil-2-fenilciclopropil)furan-3-il)propan-1-ona (4k)



4k

Fórmula molecular:  $C_{23}H_{30}O_2$

Peso molecular: 338.48

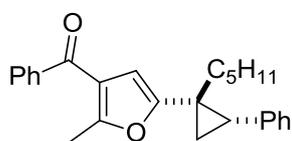
Rendimiento: 69%

Aspecto: Aceite incoloro

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.22-1.26 (m, 1H), 1.32-1.59 (m, 8H), 2.02 (m, 1H), 2.26 (dd,  $J = 6.4, 2.1$  Hz, 1H), 2.59 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.81 (q,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.00-7.13 (m, 5H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.9 ( $\text{CH}_3$ ), 11.9 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 17.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 (C), 30.6 (CH), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 38.7 ( $\text{CH}_2$ ), 107.6 (CH), 119.8 (C), 125.7 (CH), 127.6 (CH), 128.0 (CH), 138.5 (C), 153.2 (C), 161.7 (C), 197.3 (C).

(2-metil-5-((1*S*\*,2*S*\*)-(1-pentil-2-fenilciclopropil)furan-3-il)(fenil)metanona (4l)



4l

Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 372.50

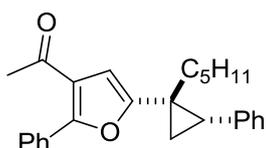
Rendimiento: 33%

Aspecto: Aceite incoloro

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.22 (dd, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 1.24-1.60 (m, 8H), 1.94-1.98 (m, 1H), 2.30 (dd, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 5.83 (s, 1H), 7.07-7.54 (m, 10H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.0 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 17.2 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (C), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 106.7 (CH), 120.4 (C), 125.9 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 129.6 (CH), 132.9 (CH), 133.7 (C), 137.1 (C), 152.8 (C), 158.0 (C), 191.4 (C).

1-(5-((1*S*\*,2*S*\*)-(1-pentil-2-fenilciclopropil)-2-fenilfuran-3-il)etanona (4m)



4m

Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 372.50

Rendimiento: 17%

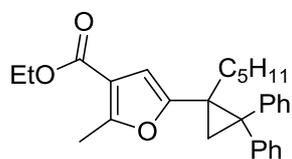
Aspecto: Aceite incoloro

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.92 (t, *J* = 7.1Hz, 3H), 1.29-1.36 (m+dd, *J* = 6.5,1.9 Hz, 5+1H), 1.50-1.55 (m, 3H), 2.05-2.08 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.35 (dd, *J* = 6.5, 1.9Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.10-7.59 (m, 10H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.0 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 17.2 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (C), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 106.7 (CH), 120.4 (C), 125.9 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 129.6 (CH), 132.9 (CH), 133.7 (C), 137.1 (C), 152.8 (C), 158.0 (C), 191.4 (C).

etil 2-metil-5-(1-pentil-2,2-difenilciclopropil)furan-3-carboxilato

(4n)



4n

Fórmula molecular: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 416.55

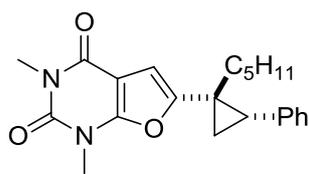
Rendimiento: 70%

Aspecto: Aceite incoloro

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.82-0.86 (m, 3H), 1.19-1.25 (m, 4H), 1.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.02-7.41 (m, 10H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.7 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>), 27.2 (C), 31.0 (CH<sub>3</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 44.0 (CH<sub>2</sub>), 59.9 (CH<sub>2</sub>), 107.7 (CH), 113.6 (C), 125.9 (CH), 126.3 (CH), 127.8 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 143.0 (CH), 143.7 (C), 153.8 (C), 157.5 (C), 164.4 (C).

1,3-dimetil-6-((1*S*\*,2*S*\*)-(1-pentil-2-fenilciclopropil)furo[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (4ñ)



4ñ

Fórmula molecular: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

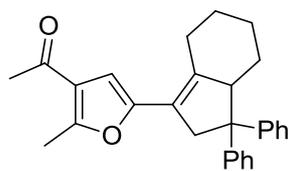
Peso molecular: 366.45

Rendimiento: 7%

Aspecto: Aceite amarillo

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (t, *J* = 6.2, 3H), 1.26-1.46 (m, 8H), 1.44-1.47 (m, 1H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.34 (dd, *J* = 6.5, 8.4, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 6.30 (s, 1H), 7.05-7.12 (m, 5H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.1 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 29.2 (CH<sub>3</sub>), 30.9 (CH), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 105.3 (CH), 126.2 (C), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 137.8 (CH), 150.5 (C), 150.6 (C), 152.8 (C), 154.2 (C), 158.3 (C).



5a

Fórmula molecular: C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 396.52

Rendimiento: 78%

Aspecto: Sólido blanco

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.56 (qd, *J* = 9.9, 2.6 Hz, 1H), 1.11- 1.16 (qt, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 1.46 (qt, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 1.74 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.12 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.00-7.35 (m, 10H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.6 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>3</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 48.8 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH), 56.0 (C), 107.3 (CH), 120.0 (C), 122.4 (C), 125.7 (CH), 125.9 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 140.6 (C), 147.6 (C), 150.2 (C), 150.3 (C), 157.3 (C), 194.3 (C).

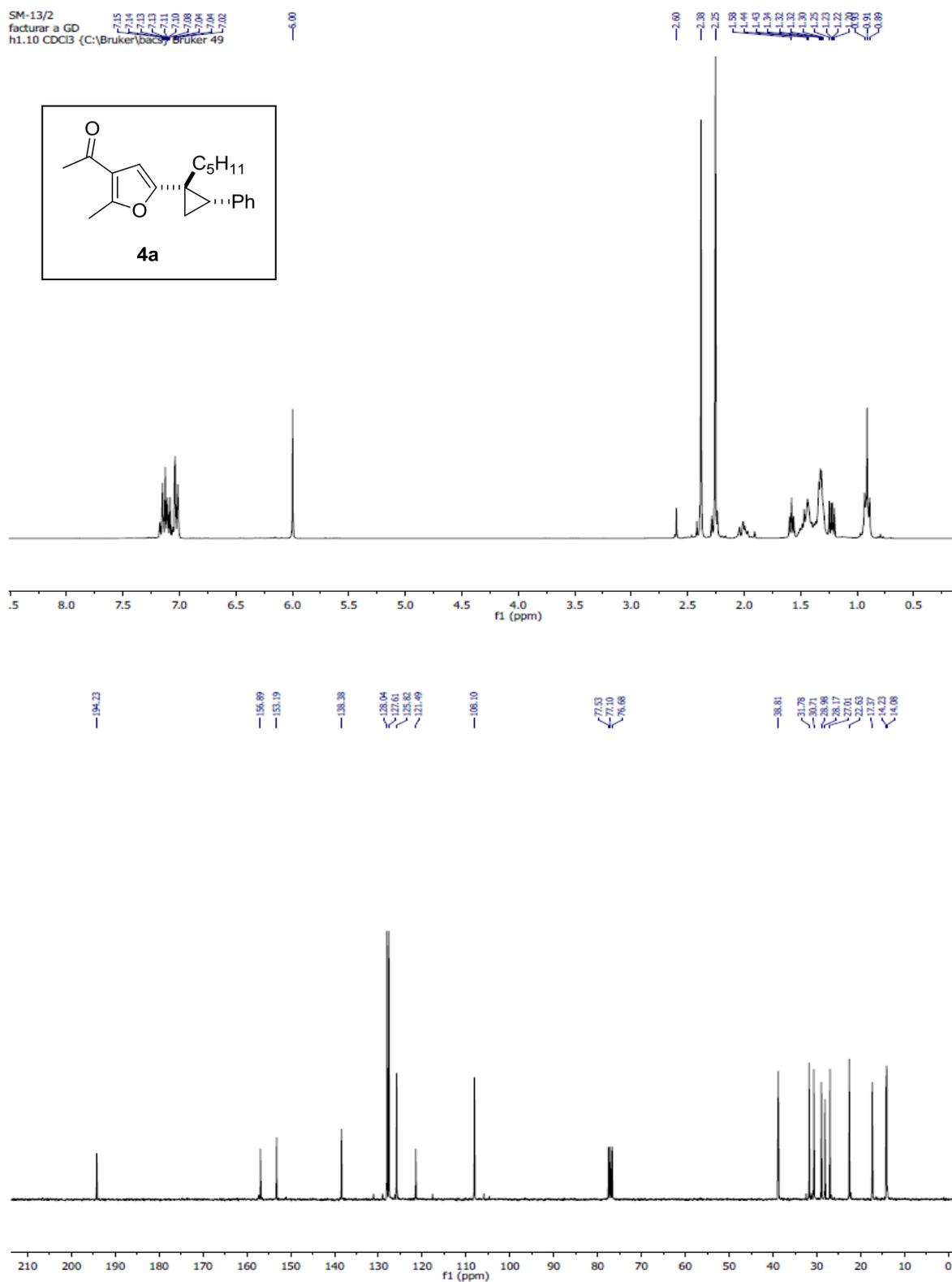
## 6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] a) Zhu, J.; Bienaymé, H.; *Multicomponent Reactions*, Willey-VCH, **2005** b) Dömling, A.; Ugi, I.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
- [2] a) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. b) Guillena, G. ; Ramón, D. J. ; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 693.
- [3] Ganem, B.; *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463-472.
- [4] Guo, X.; Hu, W.; *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2427-2440.
- [5] Reichert, J. M. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 695.
- [6] Science of synthesis, Ed. T. J. J. Muller, **2013**.
- [7] Orru, R. V. A.; de Greef, M. *Synthesis*, **2003**, 1471.
- [8] Wu, X. F.; Neumann, H.; *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3141-3160.
- [9] Enthaler, S.; *ACS Catal.* **2013**, *3*, 150-158.
- [10] Wu, X.-F.; *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2502-2509.
- [11] a) Frankland, E.; *J. Chem. Soc.* **1849**, *2*, 263; b) Frankland, E.; *Ann*, **1849**, *71*, 171.
- [12] Reformatsky, S.; *Ber.* **1887**, *20*, 1210.
- [13] Simmons, H. E.; Smith, R. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323;
- [14] Simmons, H. E.; Smith, R. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256.
- [15] Fang, W. H.; Phillips, D. L.; Wang, D.; Li, Y. L.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 154.

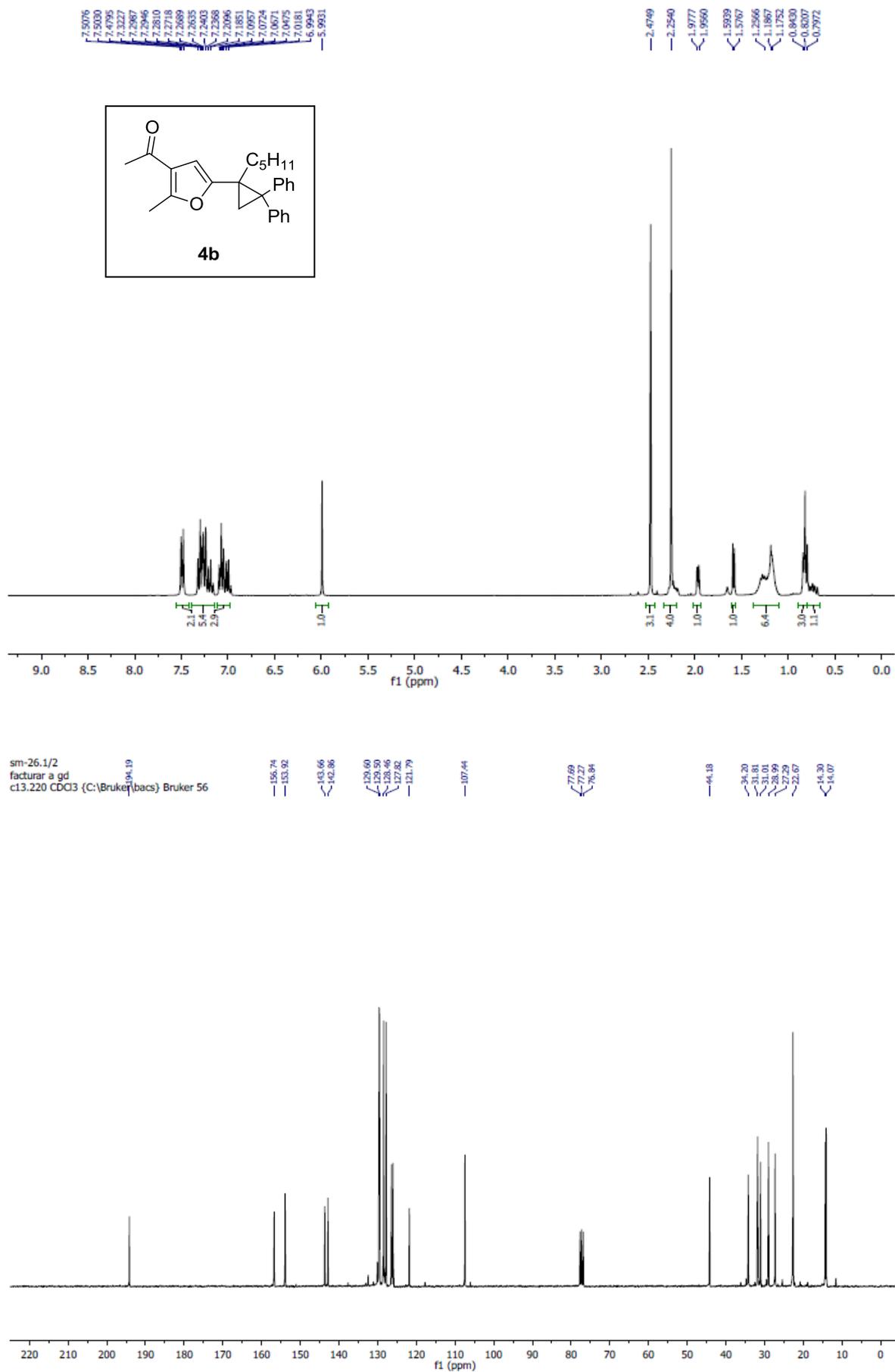
- [16] Emschwiller, G. C. R. Hebd, *Seances Acad. Sci.* **1929**, 188, 1555.
- [17] Wittig, G.; Schwarzenbach, K.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1959**, 71, 652.
- [18] a) Goh, S. H.; Closs, L. E.; Closs, G. L.; *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 25; b) Altman, L. J.; Kowerski, R. C.; Laungani, D. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6174.
- [19] Lévesque, E.; Goudreau, S. R.; Charette, A. B.; *Org. Lett.* **2014**, 16, 1490.
- [20] a) Motherwell, W. B.; Roberts, L. R.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1582. b) Motherwell, W. B.; Bégis, G.; Cladingboel, D. E.; Jerome, L.; Sheppard, T. D.; *Tetrahedron*, **2007**, 63, 6462.
- [21] a) Zhao, X.; Zhang, X.-G.; Tang, R.-Y.; Deng, C.-L.; Li, J.-H.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4211; b) Sugiishi, T.; Nakamura, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2504.
- [22] Strickler, H.; Davis, J. B.; Ohloff, G.; *Helv. Chem. Acta.* **1976**, 59, 1328.
- [23] Vicente, R.; González, J.; Riesgo, L.; González, J.; López, L. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8063-8067.
- [24] a) Miki, K.; Uemura, S.; Ohe, K.; *Chem. Lett.* **2005**, 34, 1068; b) Fürstner, A.; Davies, P. W.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410-3449.
- [25] Goldschmidt, Z.; Crammer, B.; *Chem. Soc. Rev.* **1988**, 17, 229-267.
- [26] Shanthan Rao, P.; Venkataratnam, R.V.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5821-5822.

## 7. ANEXOS

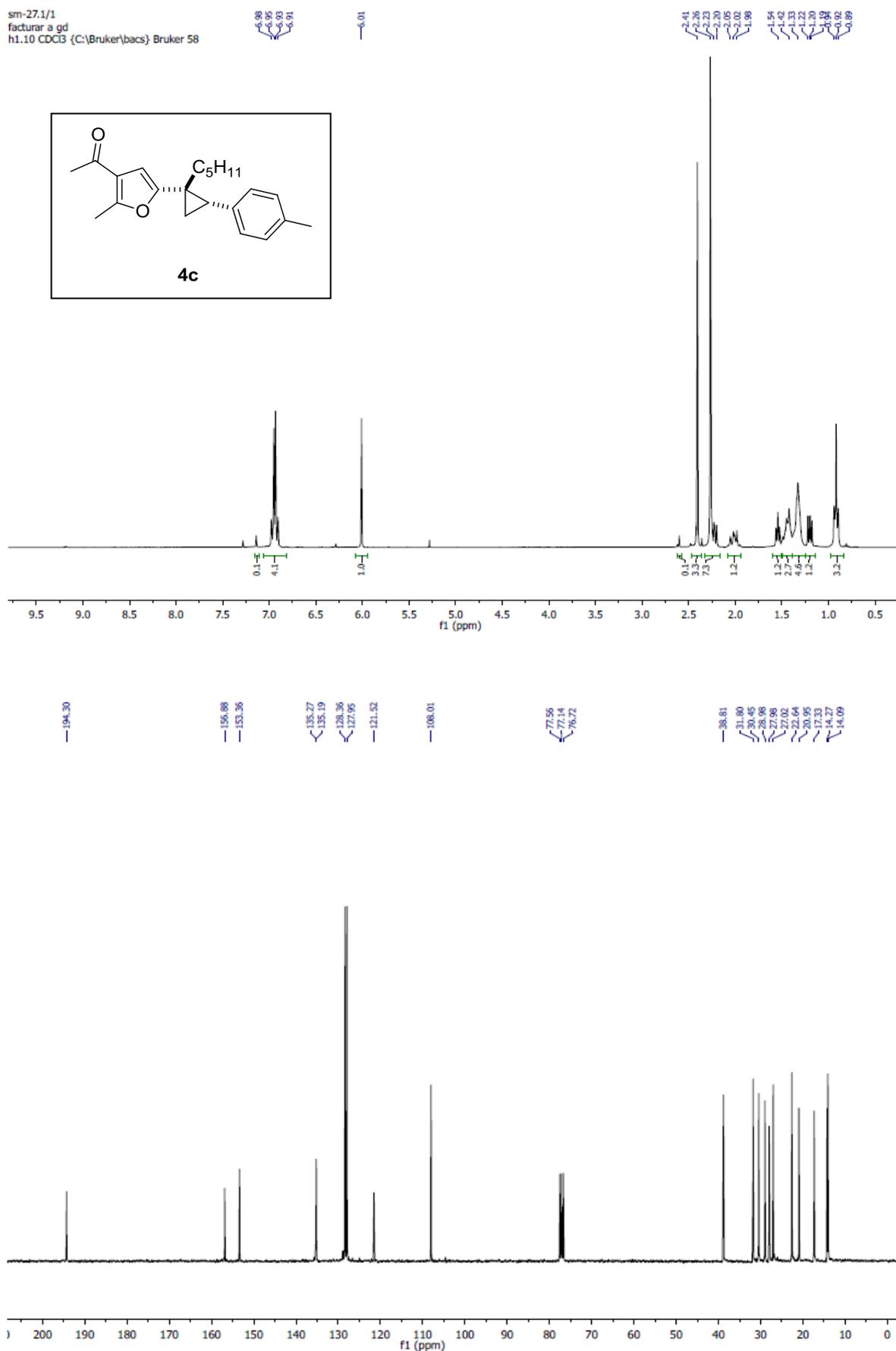
**Anexo 1.** Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN de todos los ciclopropilfuranos preparados.



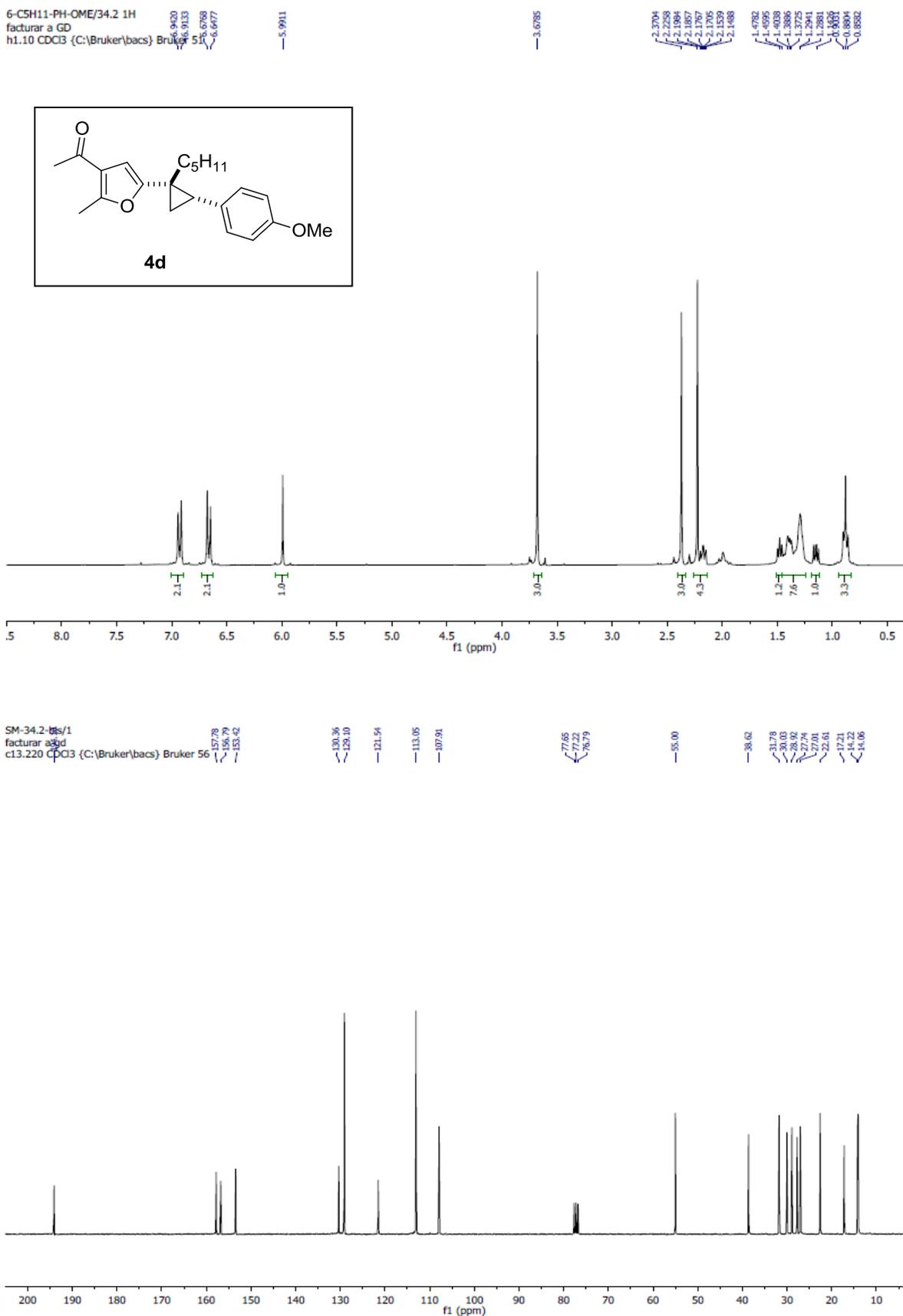
**Figura 9.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (superior) y  $^{13}\text{C}$ -RMN (inferior) del compuesto **4a**.



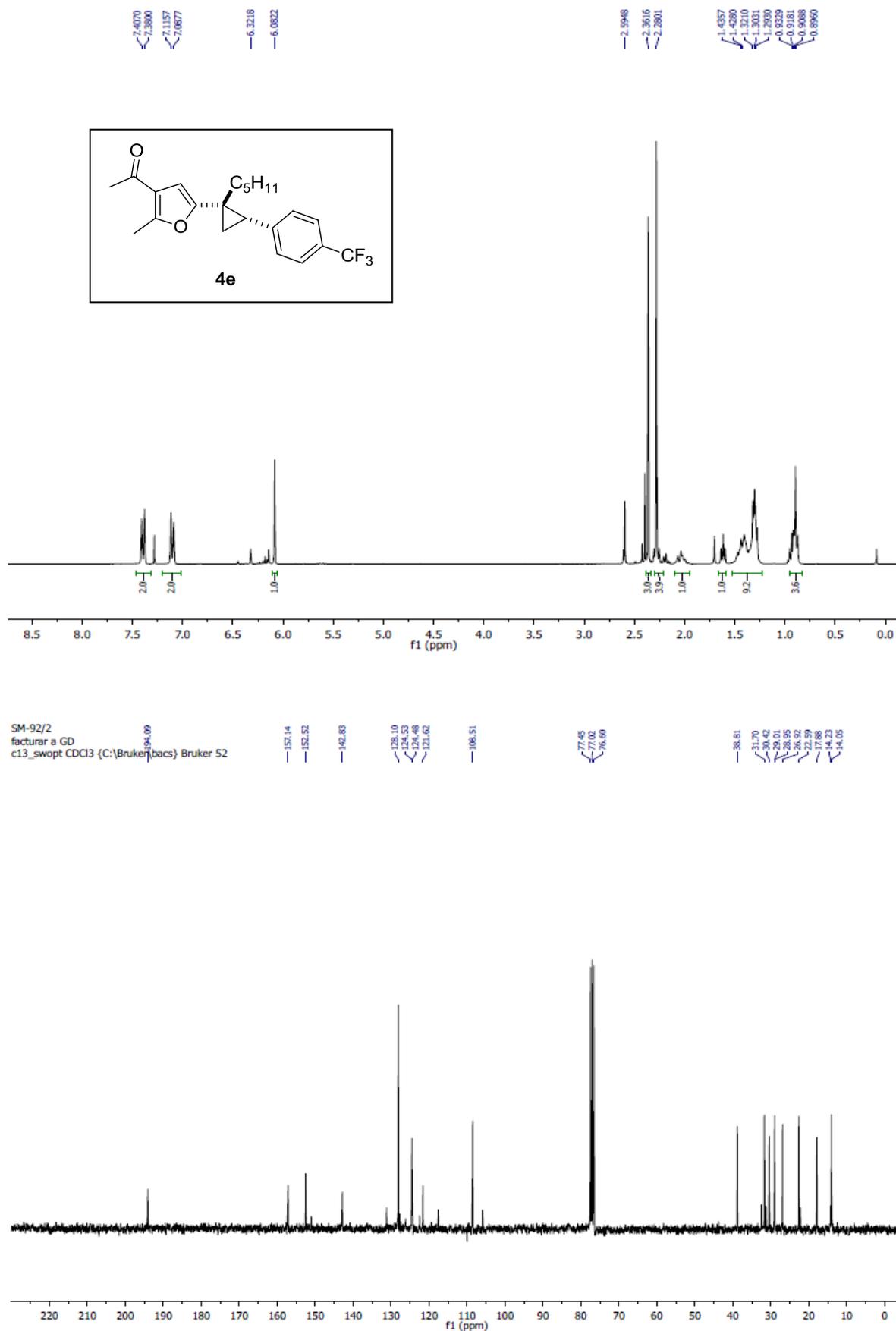
sm-27.1/1  
 facturar a gd  
 h1.10 CDCl3 {C:\Bruker\bacs} Bruker 58



**Figura 11.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (superior) y <sup>13</sup>C-RMN (inferior) del compuesto **4c**.



**Figura 12.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (superior) y  $^{13}\text{C}$ -RMN (inferior) del compuesto **4d**.

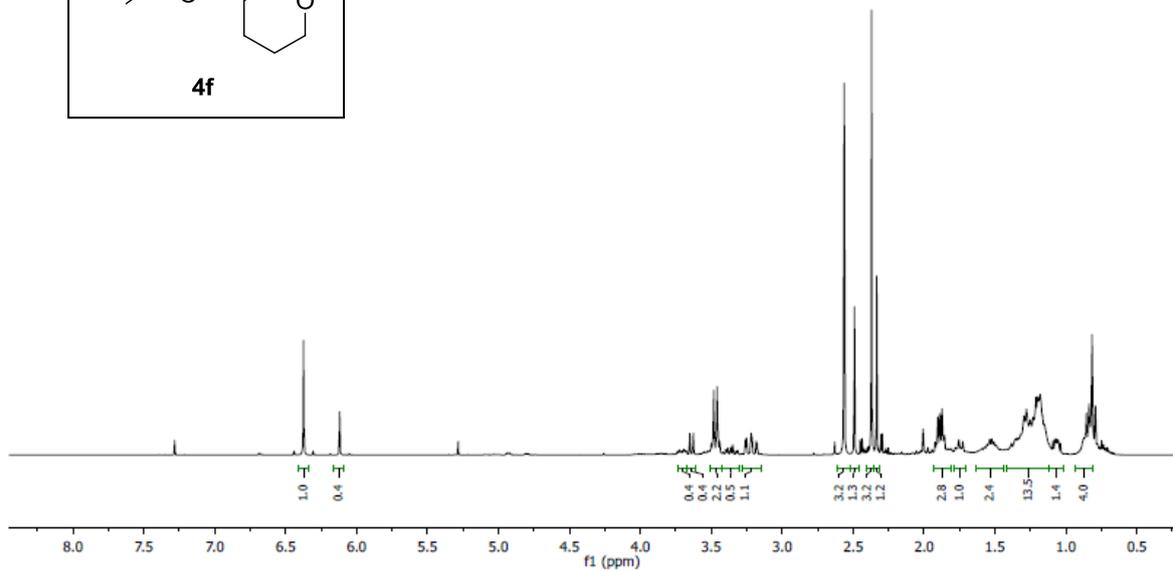
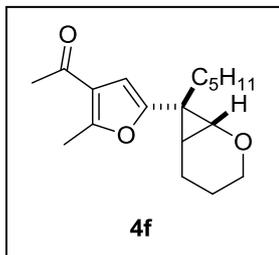


**Figura 13.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (superior) y <sup>13</sup>C-RMN (inferior) del compuesto **4e**.

5-C5H11-pirano/1H  
 facturar a GD  
 h1.10 CDCl3 (C:\Bruker\bacs) Bruker 57

-6.3741  
 -6.1191

3.7251  
 3.6924  
 3.6598  
 3.6272  
 3.5946  
 3.5620  
 3.5294  
 3.4968  
 3.4642  
 3.4316  
 3.3990  
 3.3664  
 3.3338  
 3.3012  
 3.2686  
 3.2360  
 3.2034  
 3.1708  
 3.1382  
 3.1056  
 2.9999  
 2.9702  
 2.9405  
 2.9108  
 2.8811  
 2.8514  
 2.8217  
 2.7920  
 2.7623  
 2.7326  
 2.7029  
 2.6732  
 2.6435  
 2.6138  
 2.5841  
 2.5544  
 2.5247  
 2.4950  
 2.4653  
 2.4356  
 2.4059  
 2.3762  
 2.3465  
 2.3168  
 2.2871  
 2.2574  
 2.2277  
 2.1980  
 2.1683  
 2.1386  
 2.1089  
 2.0792  
 2.0495  
 2.0198  
 1.9901  
 1.9604  
 1.9307  
 1.9010  
 1.8713  
 1.8416  
 1.8119  
 1.7822  
 1.7525  
 1.7228  
 1.6931  
 1.6634  
 1.6337  
 1.6040  
 1.5743  
 1.5446  
 1.5149  
 1.4852  
 1.4555  
 1.4258  
 1.3961  
 1.3664  
 1.3367  
 1.3070  
 1.2773  
 1.2476  
 1.2179  
 1.1882  
 1.1585  
 1.1288  
 1.0991  
 1.0694  
 1.0397  
 1.0100  
 0.9803  
 0.9506  
 0.9209  
 0.8912  
 0.8615  
 0.8318  
 0.8021  
 0.7724  
 0.7427  
 0.7130  
 0.6833  
 0.6536  
 0.6239  
 0.5942  
 0.5645  
 0.5348  
 0.5051  
 0.4754  
 0.4457  
 0.4160  
 0.3863  
 0.3566  
 0.3269  
 0.2972  
 0.2675  
 0.2378  
 0.2081  
 0.1784  
 0.1487  
 0.1190  
 0.0893  
 0.0596  
 0.0299  
 0.0002



5-C5H11-pirano/13C  
 facturar a GD  
 c13.220 CDCl3 (C:\Bruker\bacs) Bruker 57

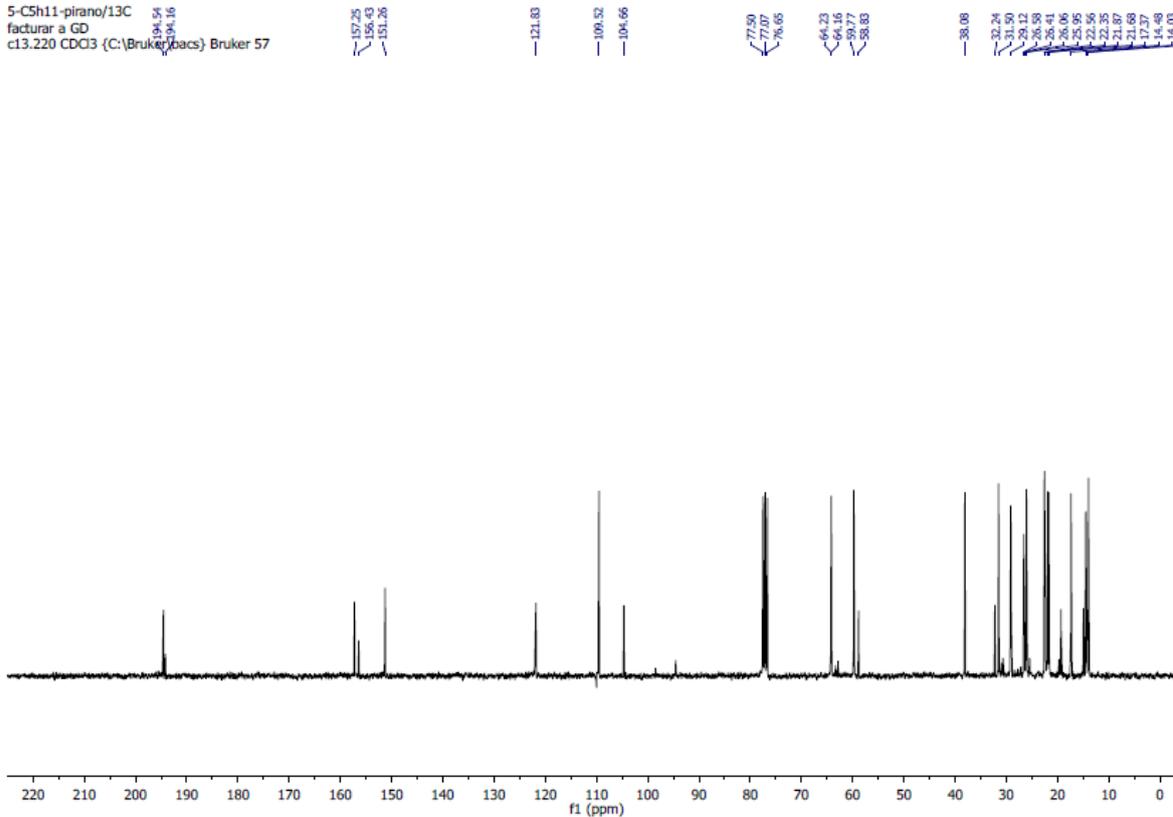
157.25  
 156.93  
 151.28

121.83  
 109.52  
 104.66

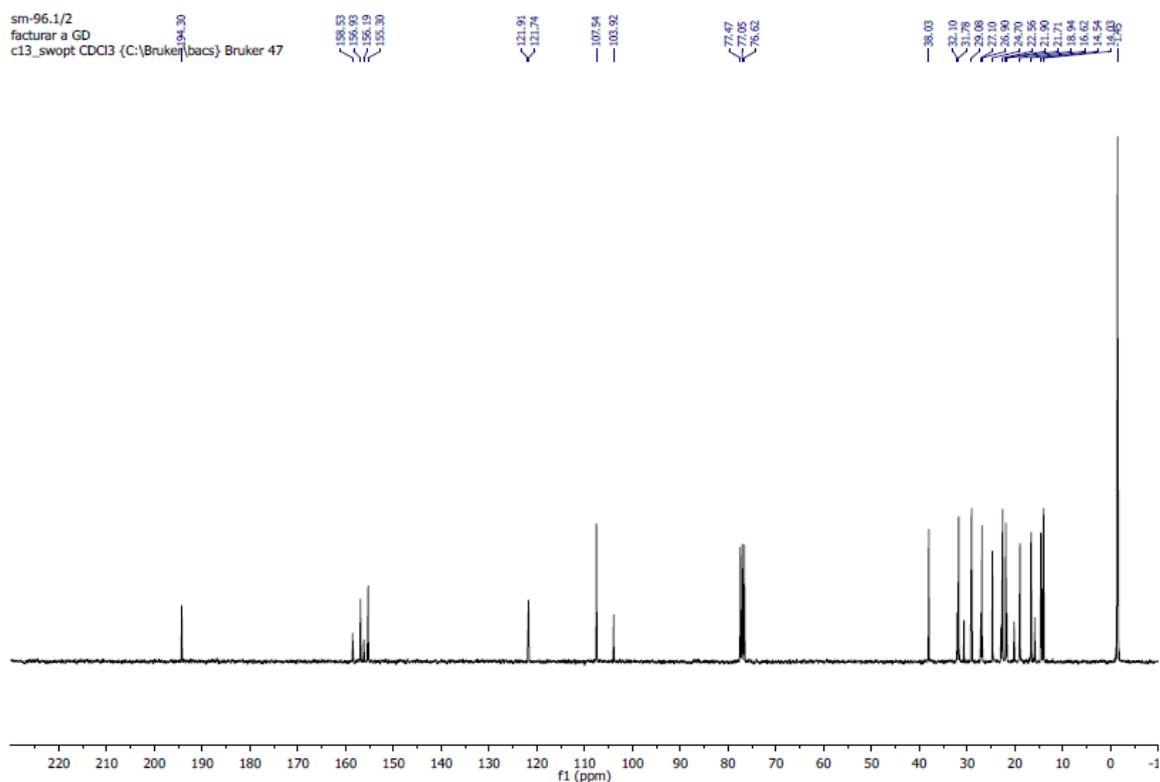
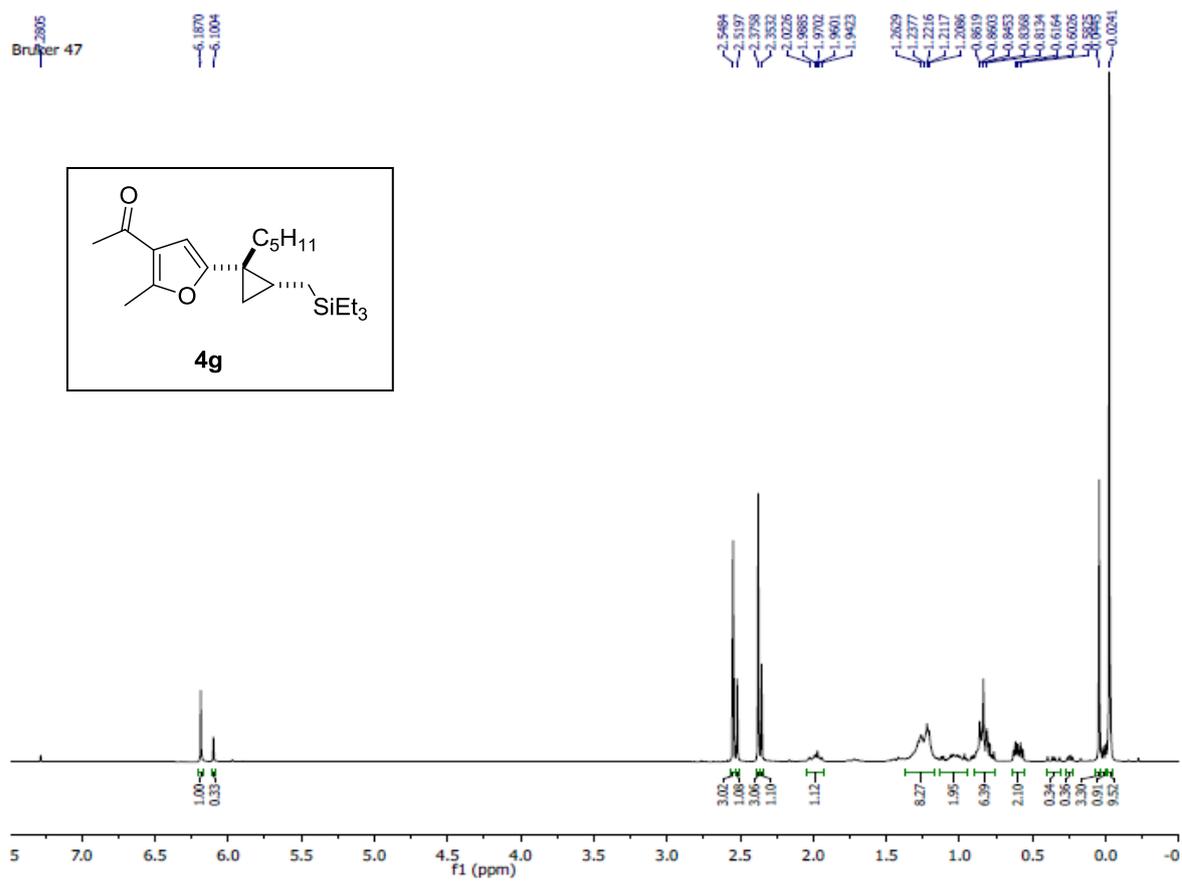
77.09  
 77.07  
 76.65

64.23  
 64.16  
 59.77  
 58.83

38.08  
 32.24  
 31.50  
 29.52  
 28.41  
 26.05  
 25.95  
 22.56  
 22.35  
 21.35  
 21.16  
 17.68  
 14.48  
 14.03



**Figura 14.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (superior) y <sup>13</sup>C-RMN (inferior) del compuesto **4f**.



**Figura 15.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (superior) y  $^{13}\text{C}$ -RMN (inferior) del compuesto **4g**.

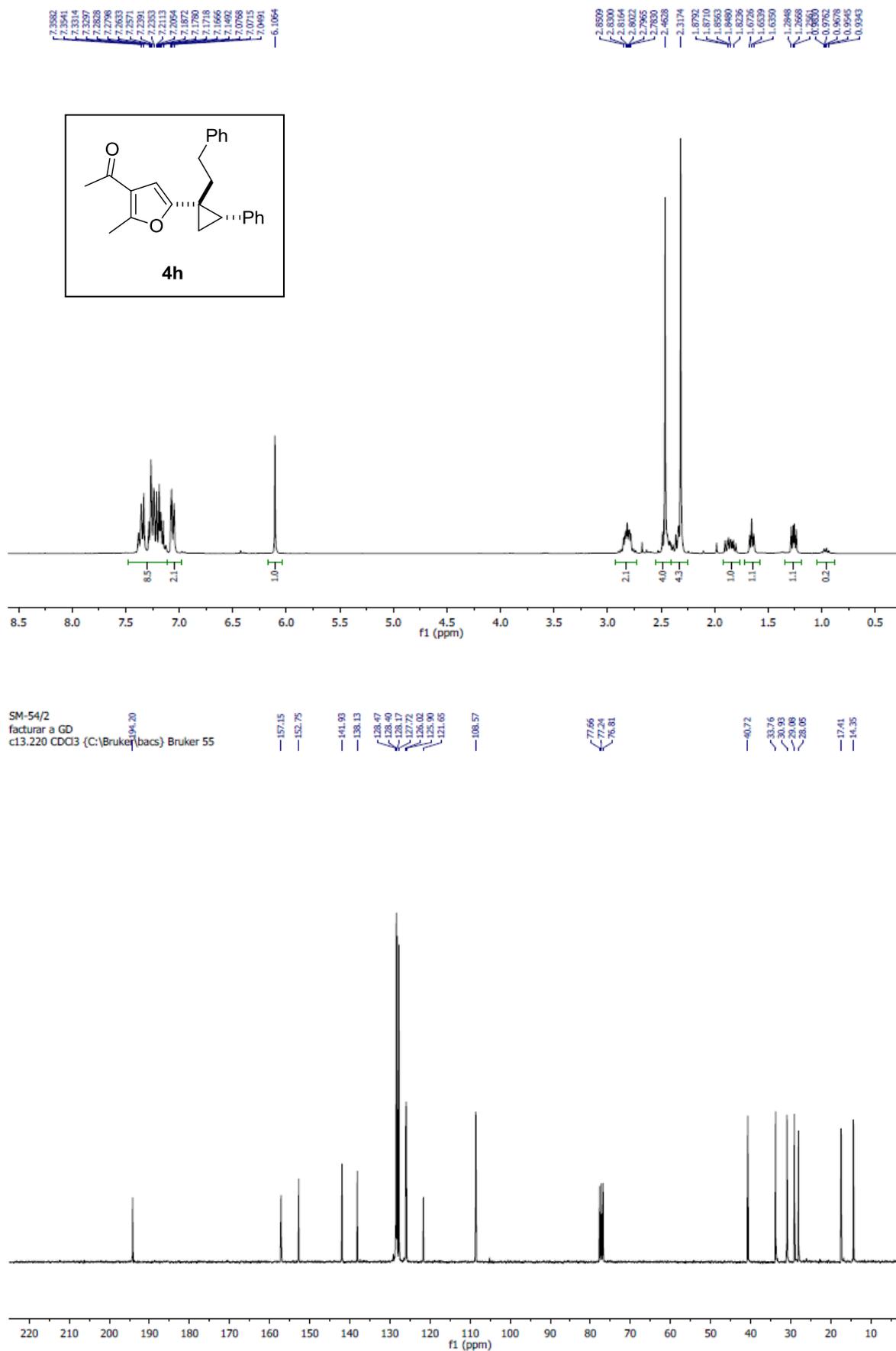
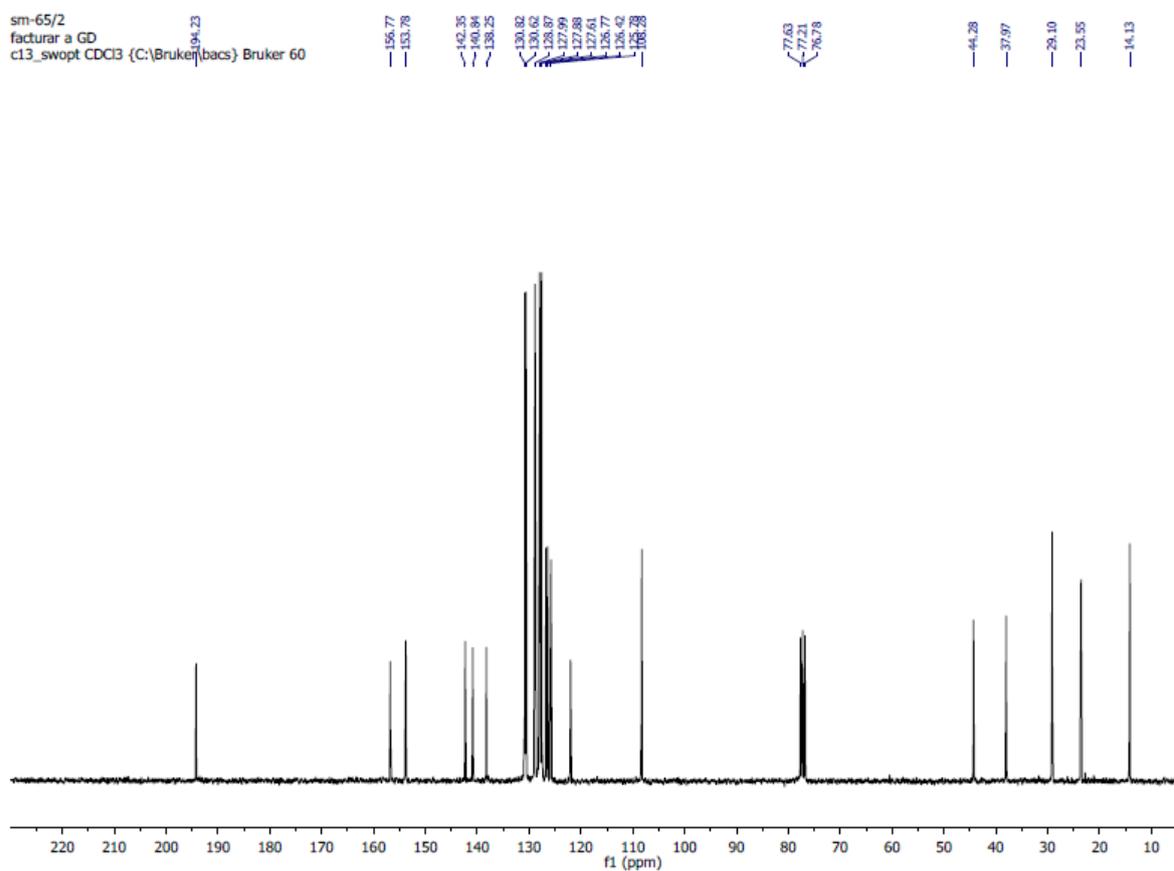
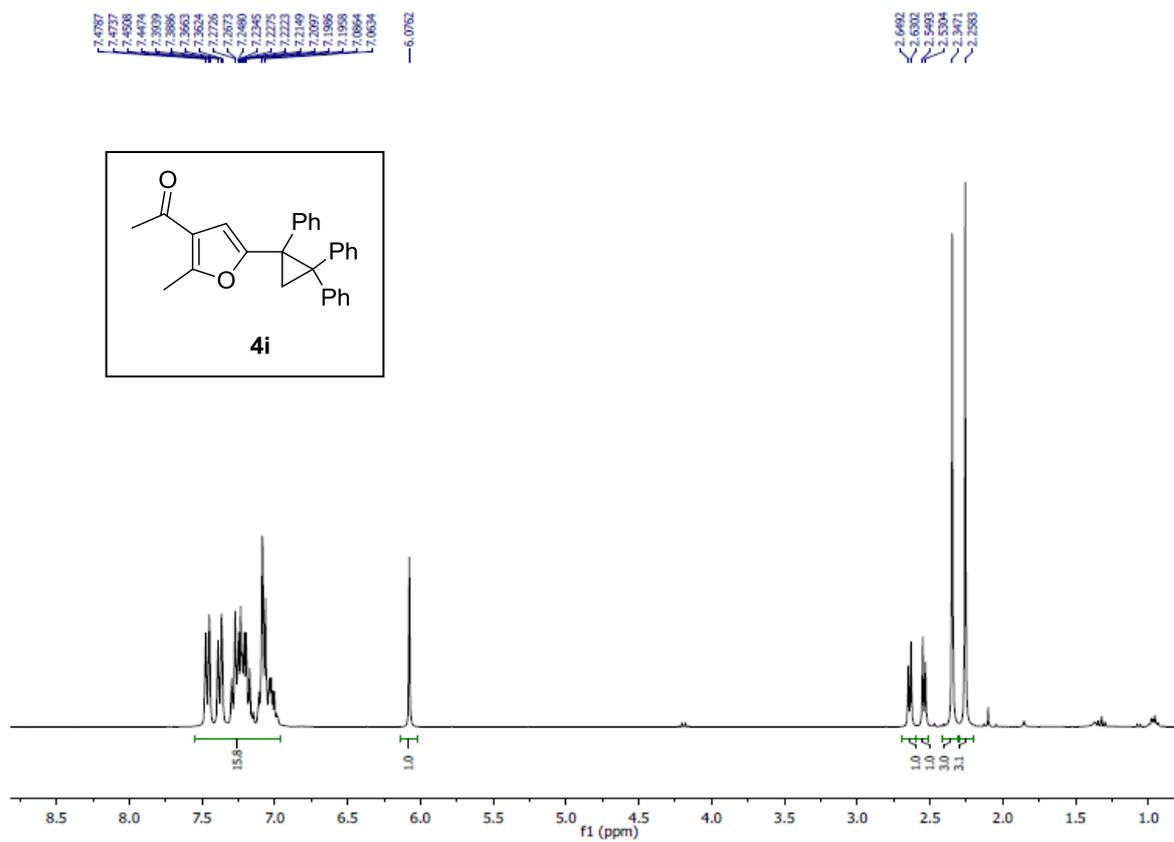
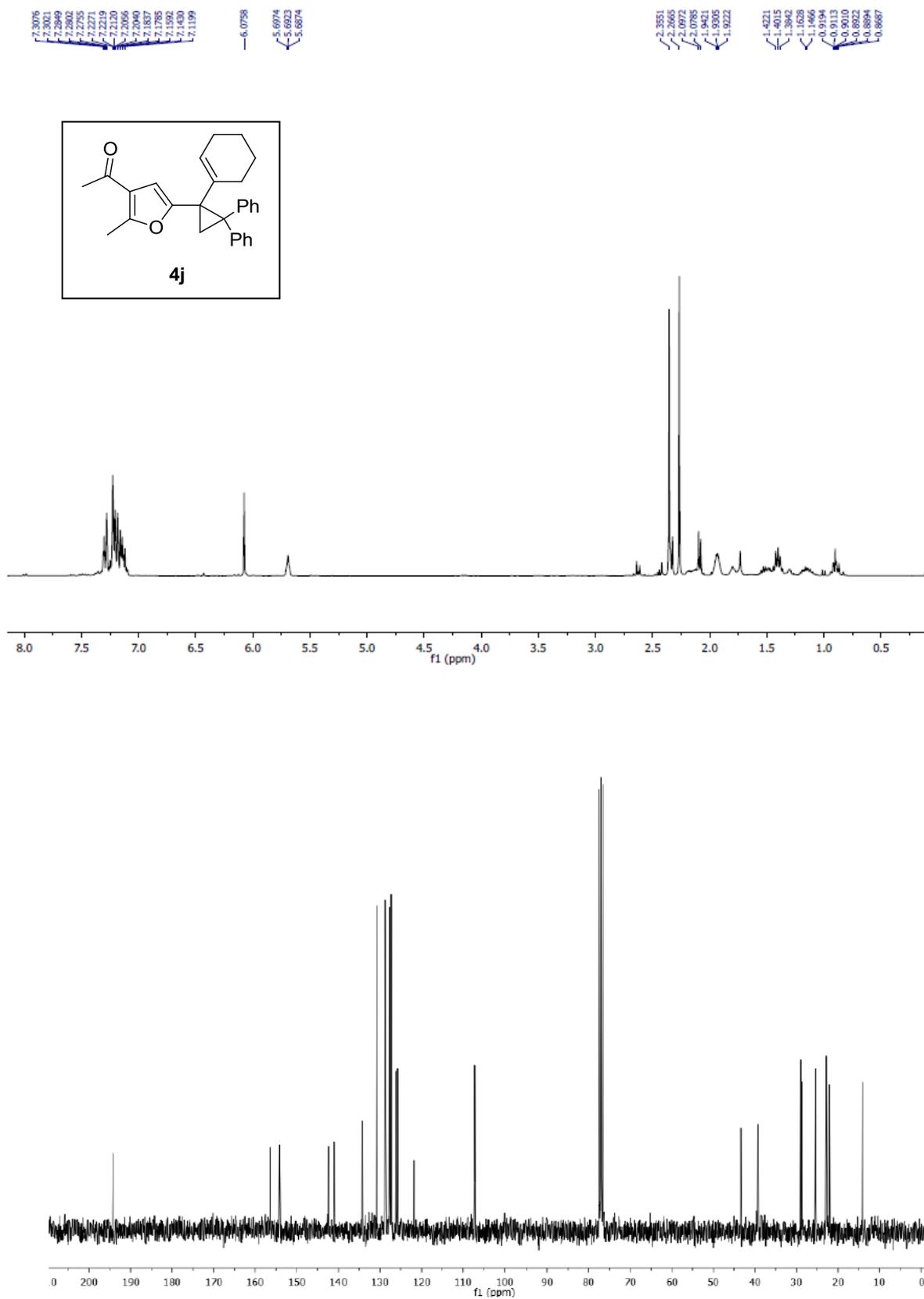


Figura 16. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (superior) y <sup>13</sup>C-RMN (inferior) del compuesto **4h**.



**Figura 17.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (superior) y  $^{13}\text{C}$ -RMN (inferior) del compuesto **4i**.



**Figura 18.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (superior) y  $^{13}\text{C}$ -RMN (inferior) del compuesto **4j**.

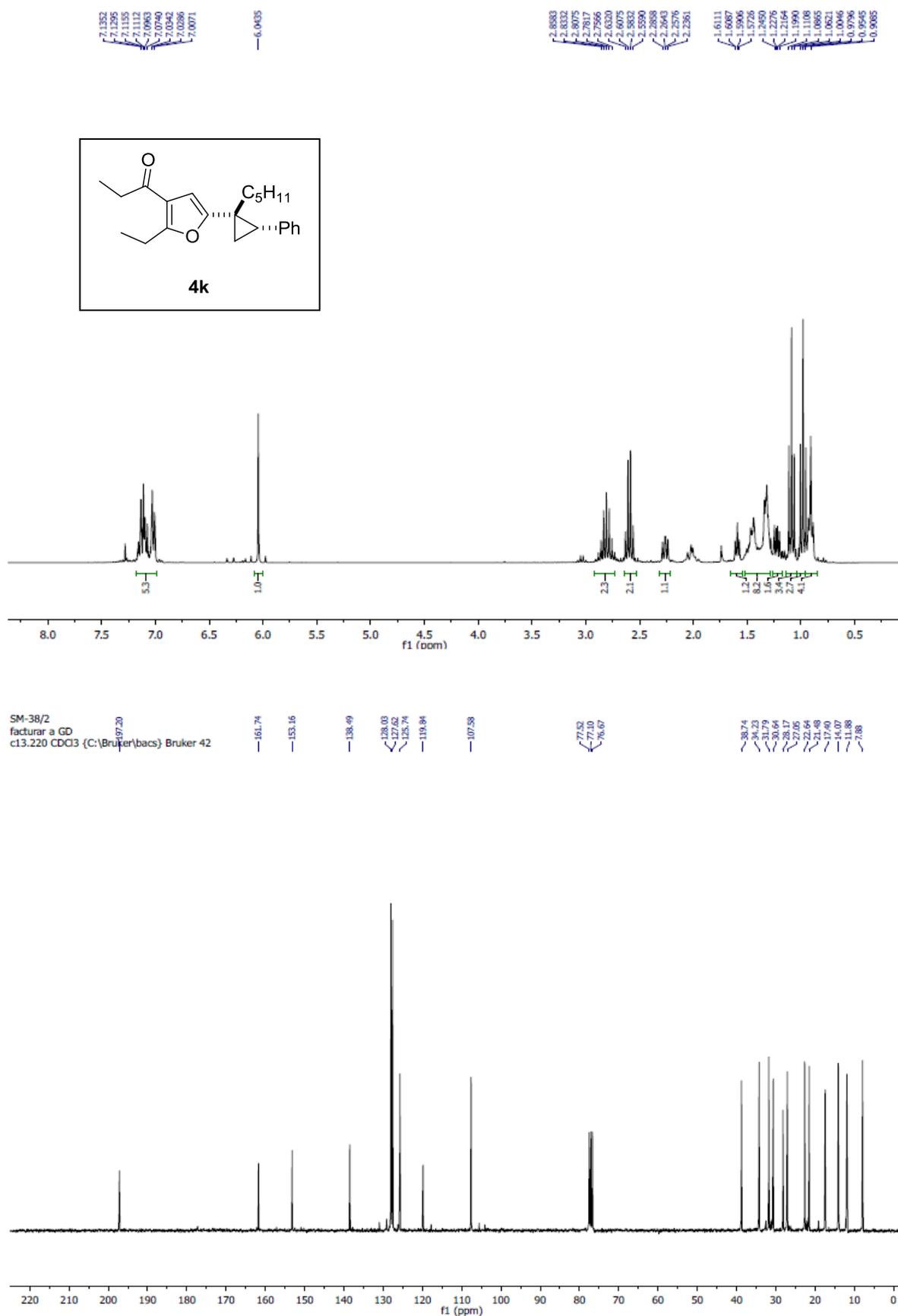


Figura 19. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (superior) y  $^{13}\text{C}$ -RMN (inferior) del compuesto **4k**.

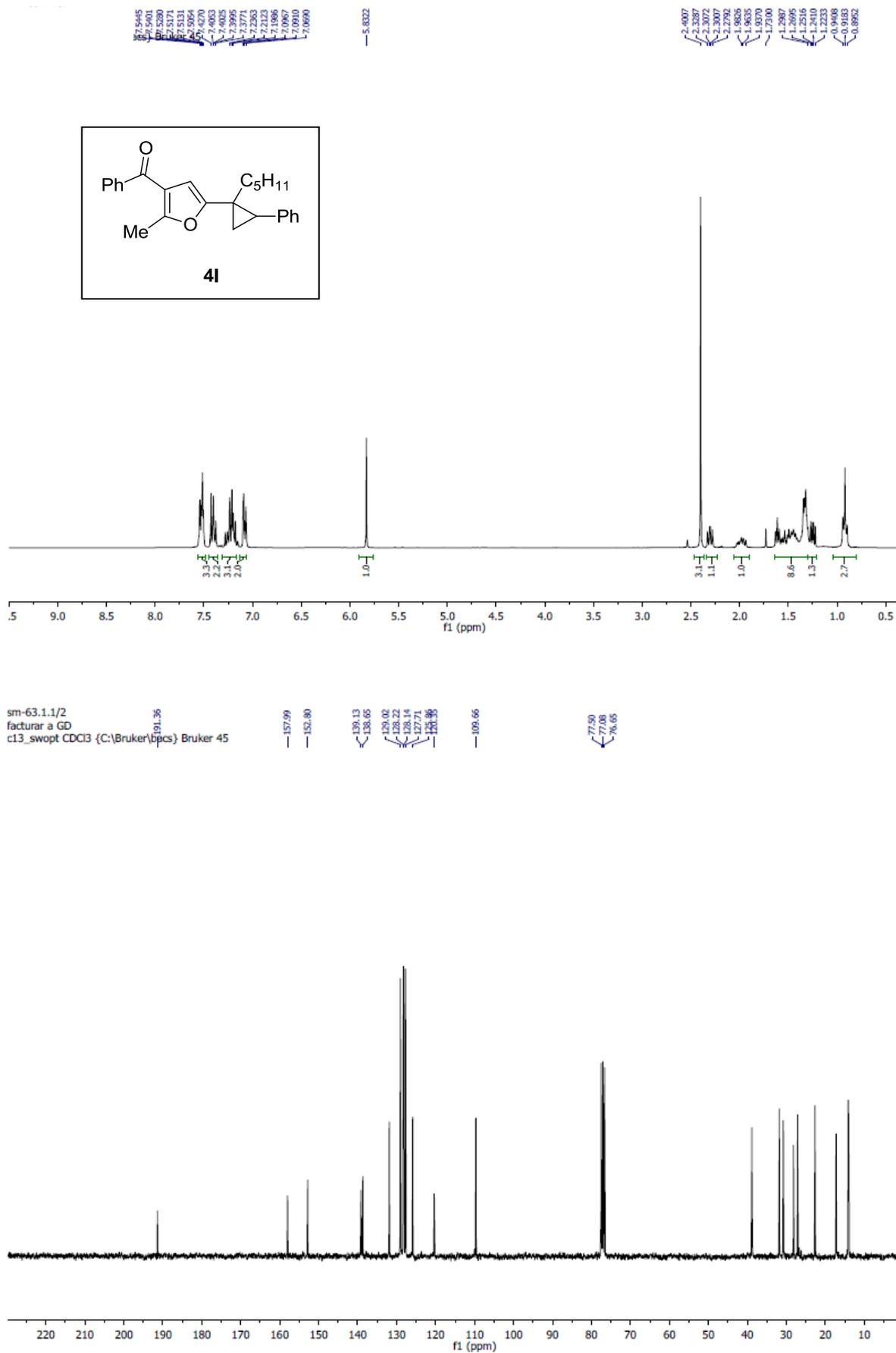
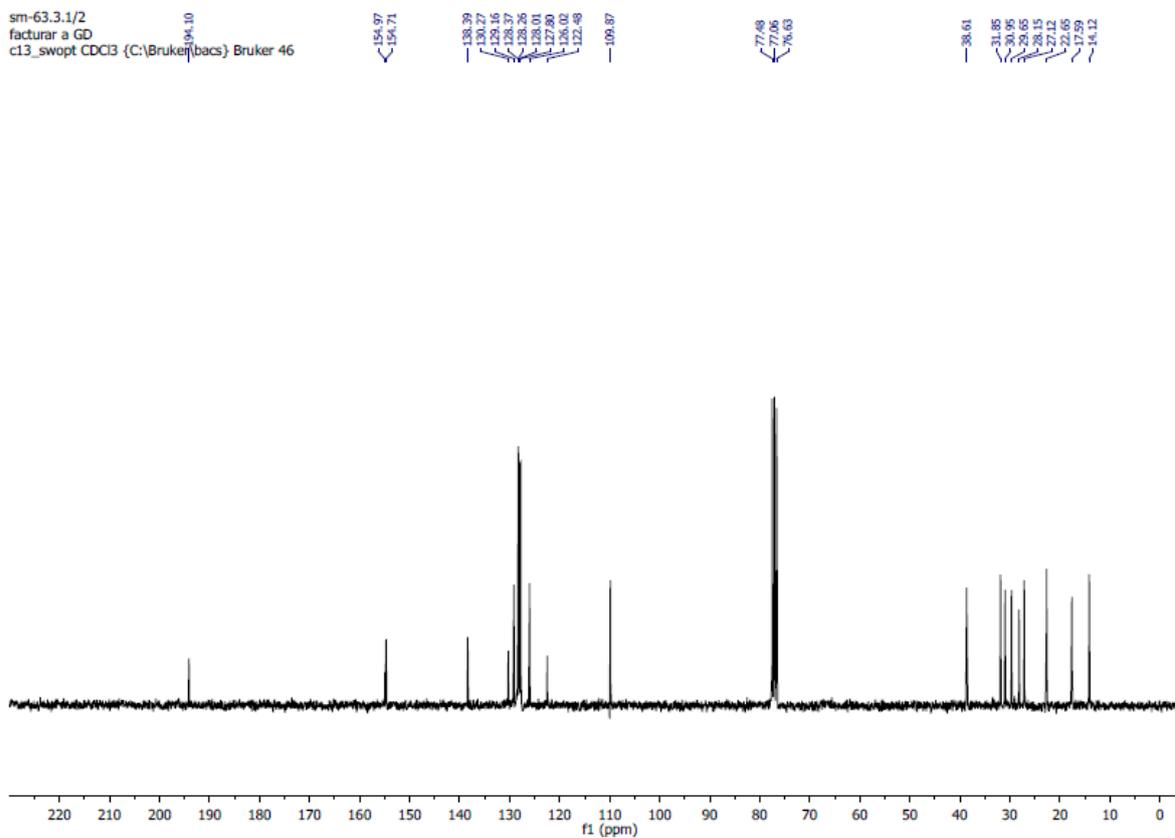
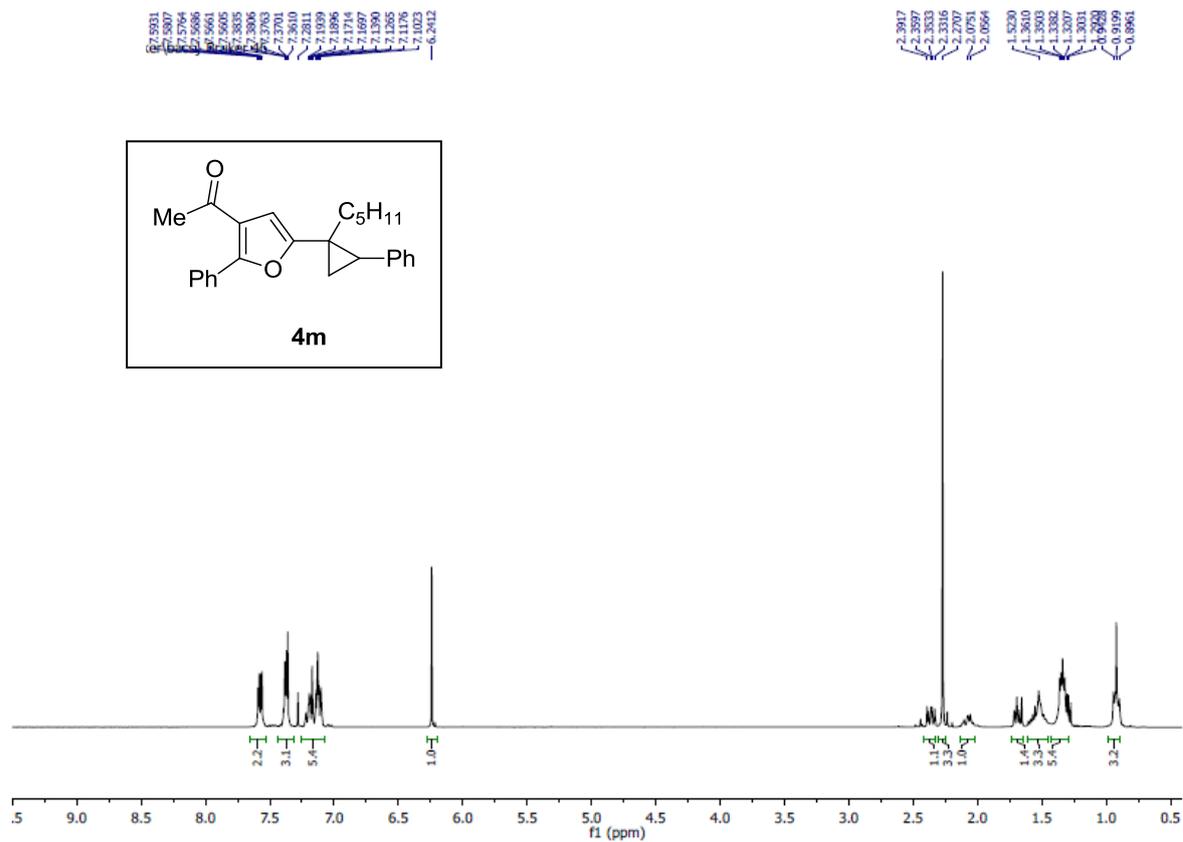


Figura 20. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (superior) y  $^{13}\text{C}$ -RMN (inferior) del compuesto **41**.



**Figura 21.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (superior) y  $^{13}\text{C}$ -RMN (inferior) del compuesto **4m**.

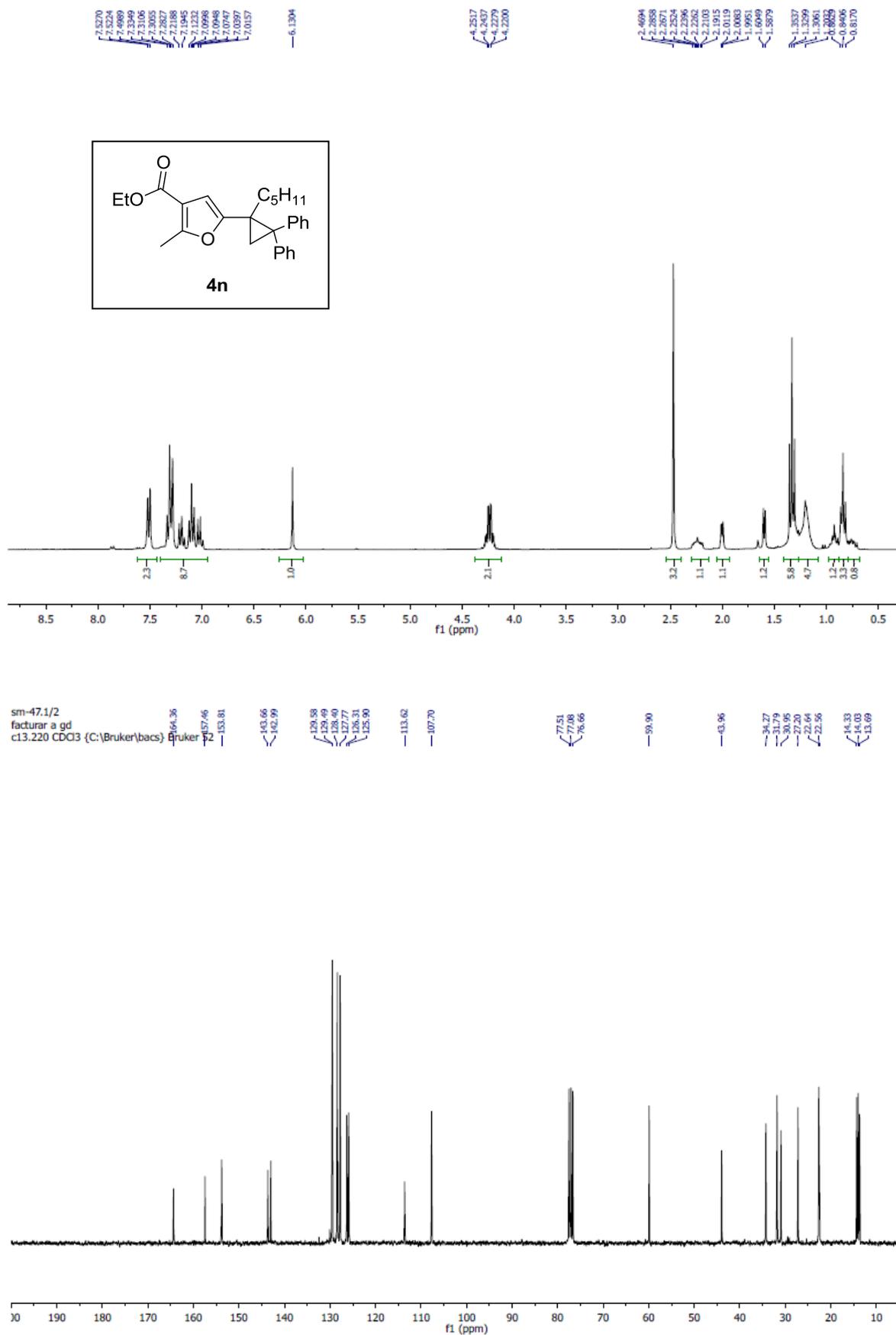


Figura 22. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (superior) y  $^{13}\text{C}$ -RMN (inferior) del compuesto **4n**.

SM-37/1  
 facturat a GD  
 h1.10 CDCl3 (C:\Bruker\bac) Bruker

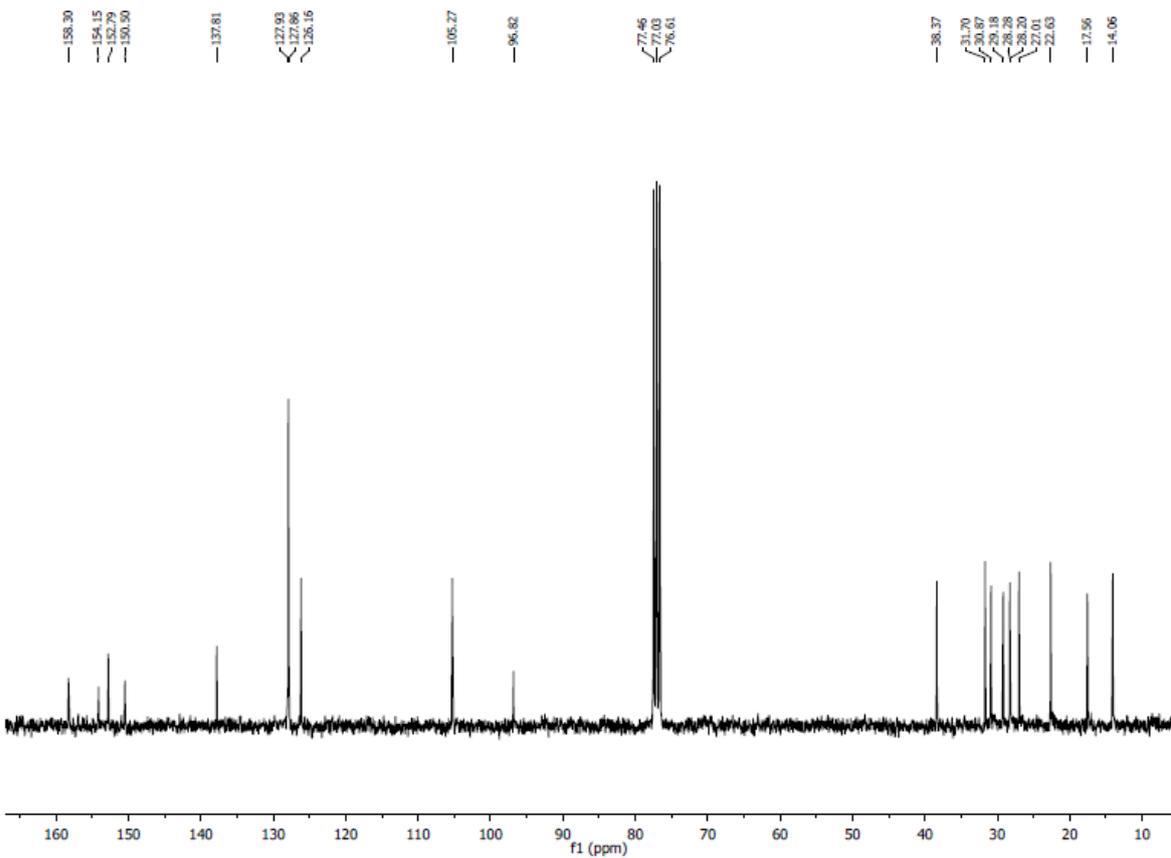
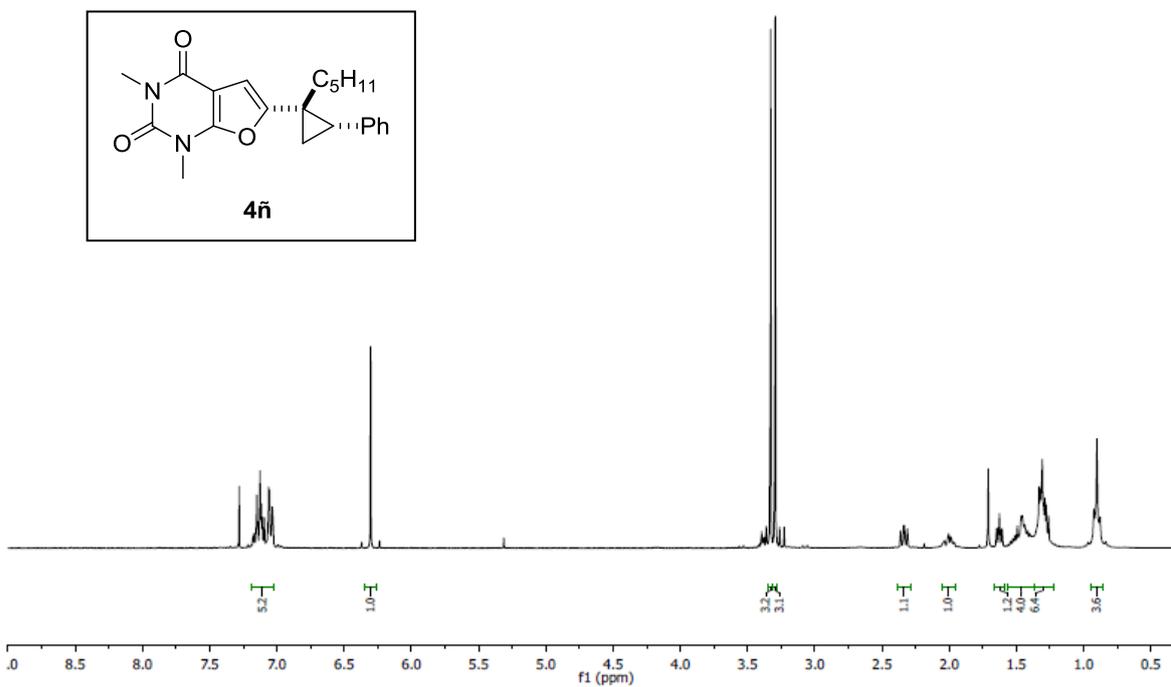
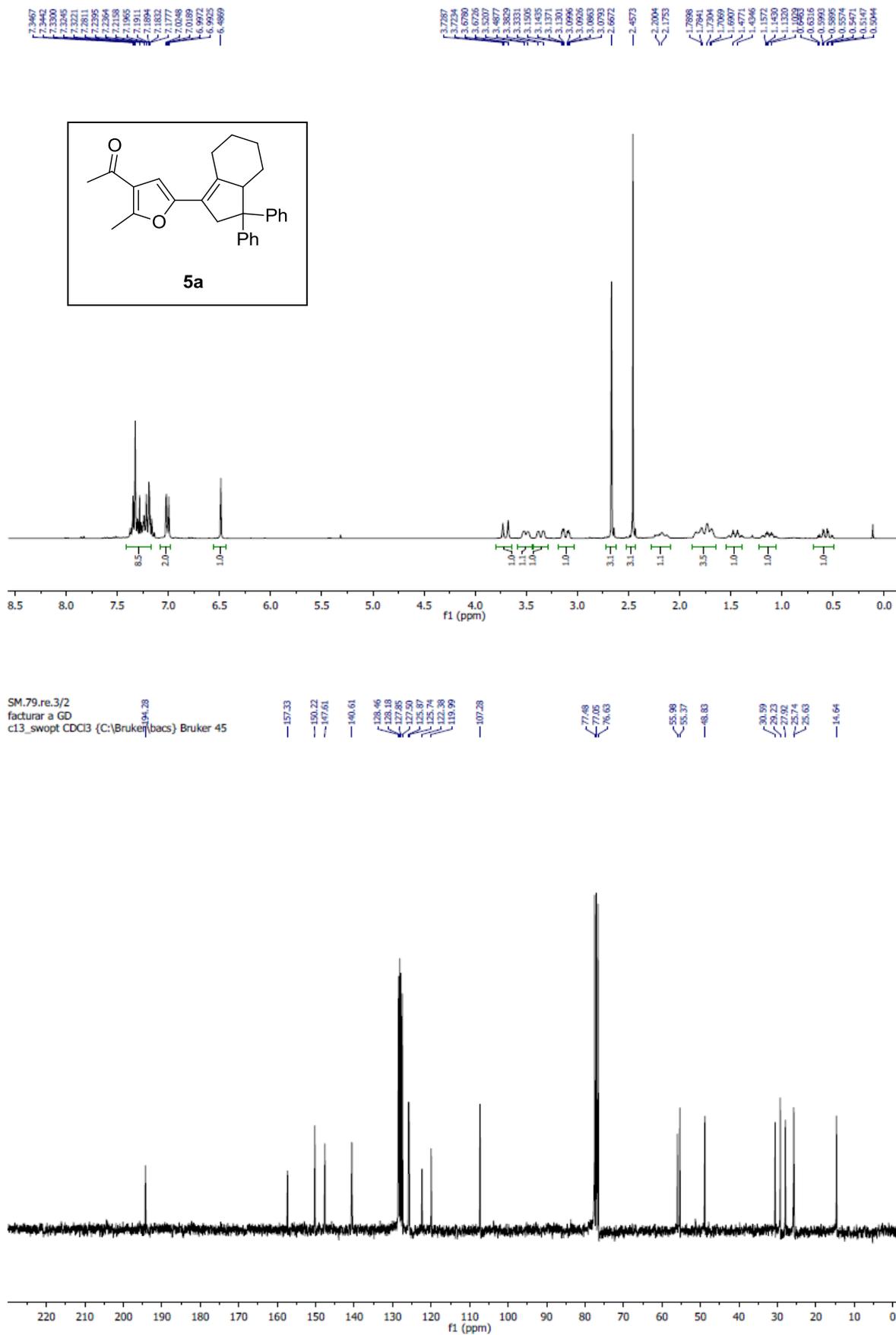
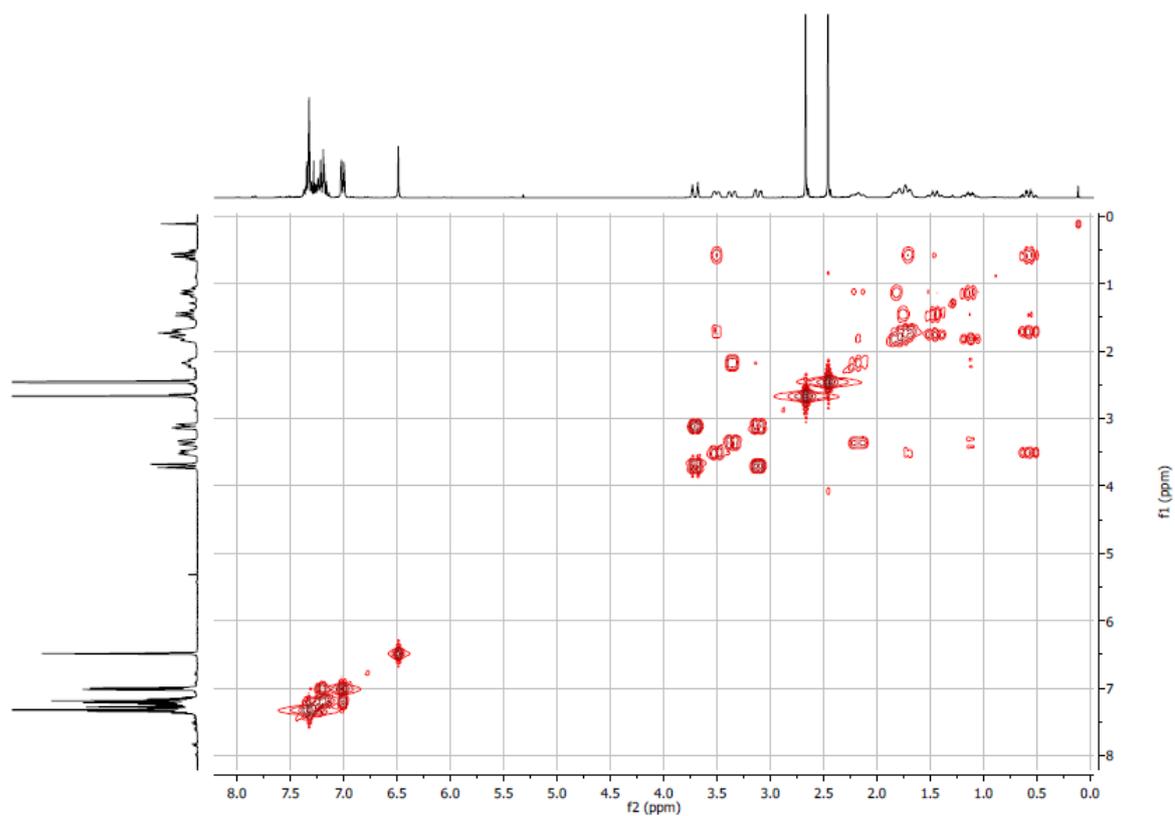
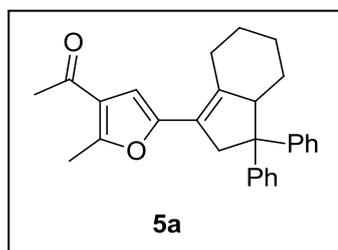


Figura 23. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (superior) y  $^{13}\text{C}$ -RMN (inferior) del compuesto **4n**.

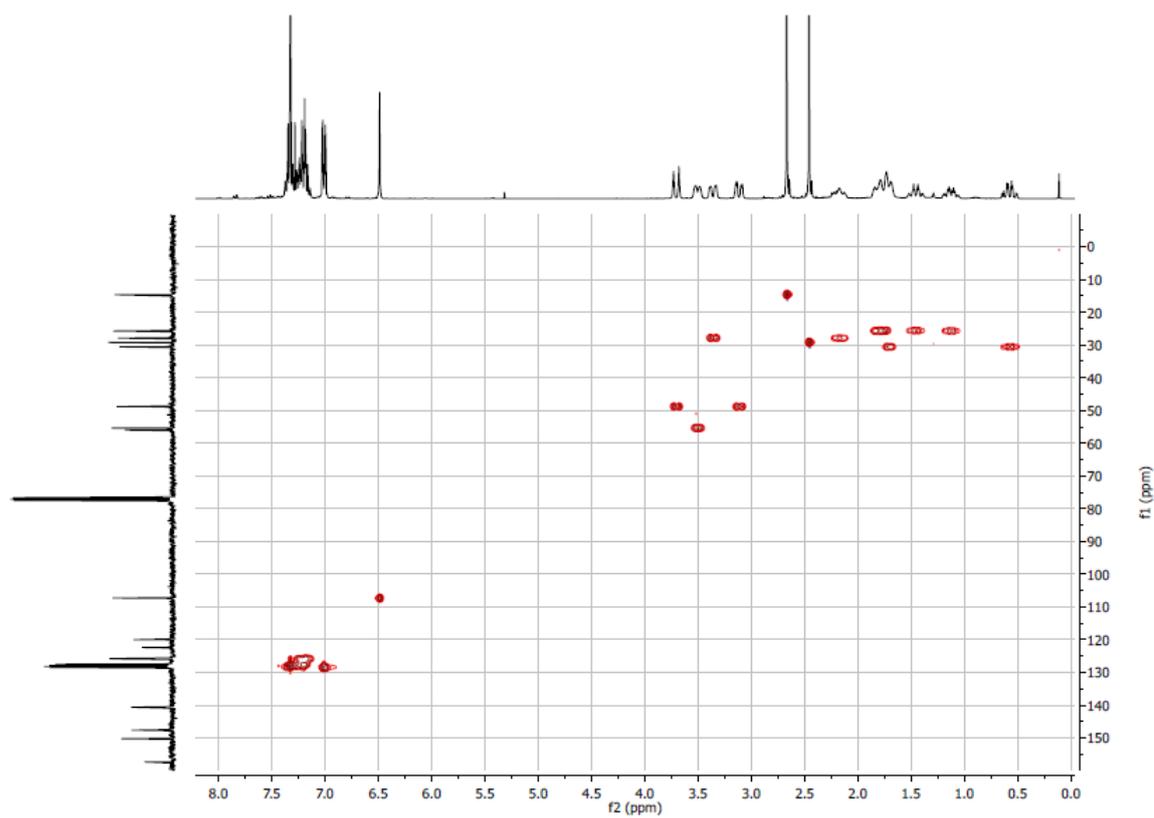
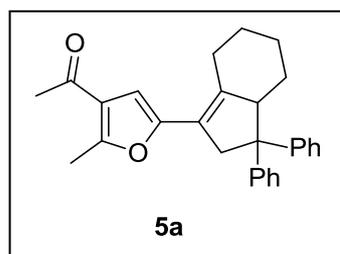


**Figura 24.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (superior) y  $^{13}\text{C}$ -RMN (inferior) del compuesto **5a**.

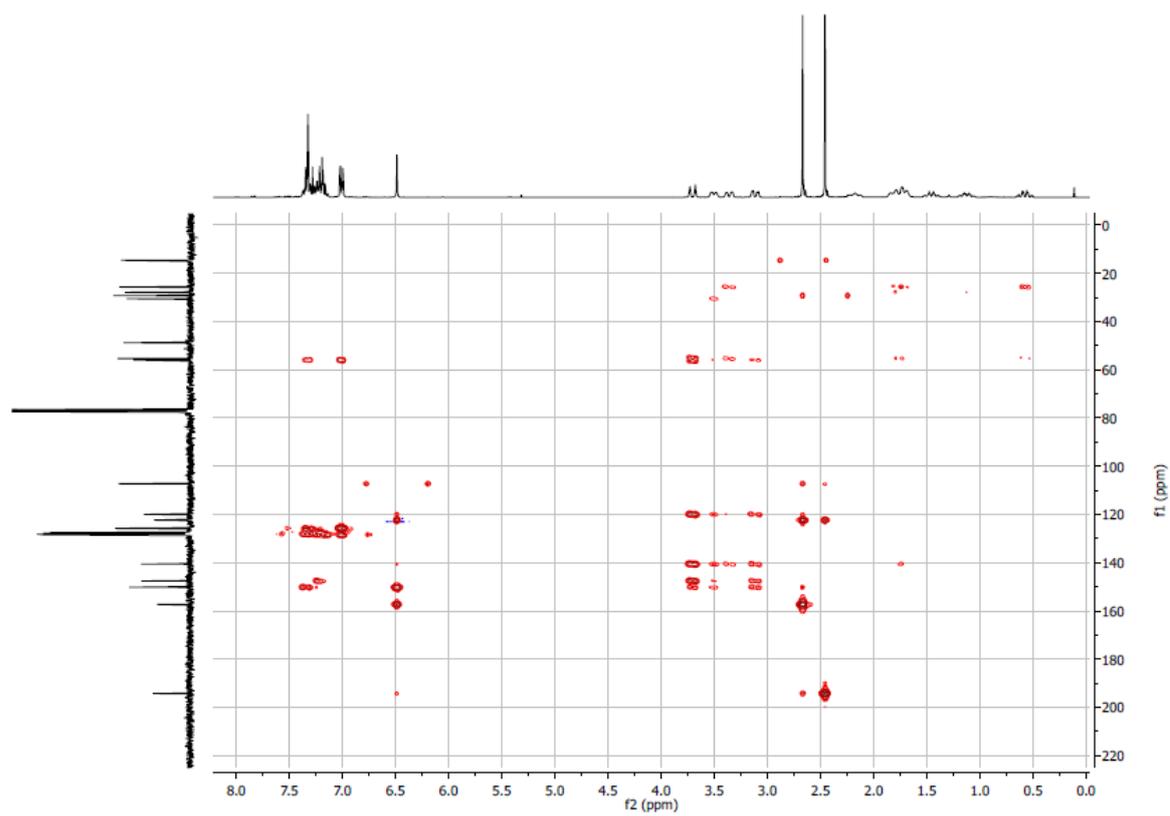
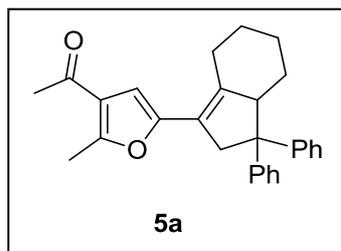
**Anexo 2.** Espectros bidimensionales del compuesto **5a**.



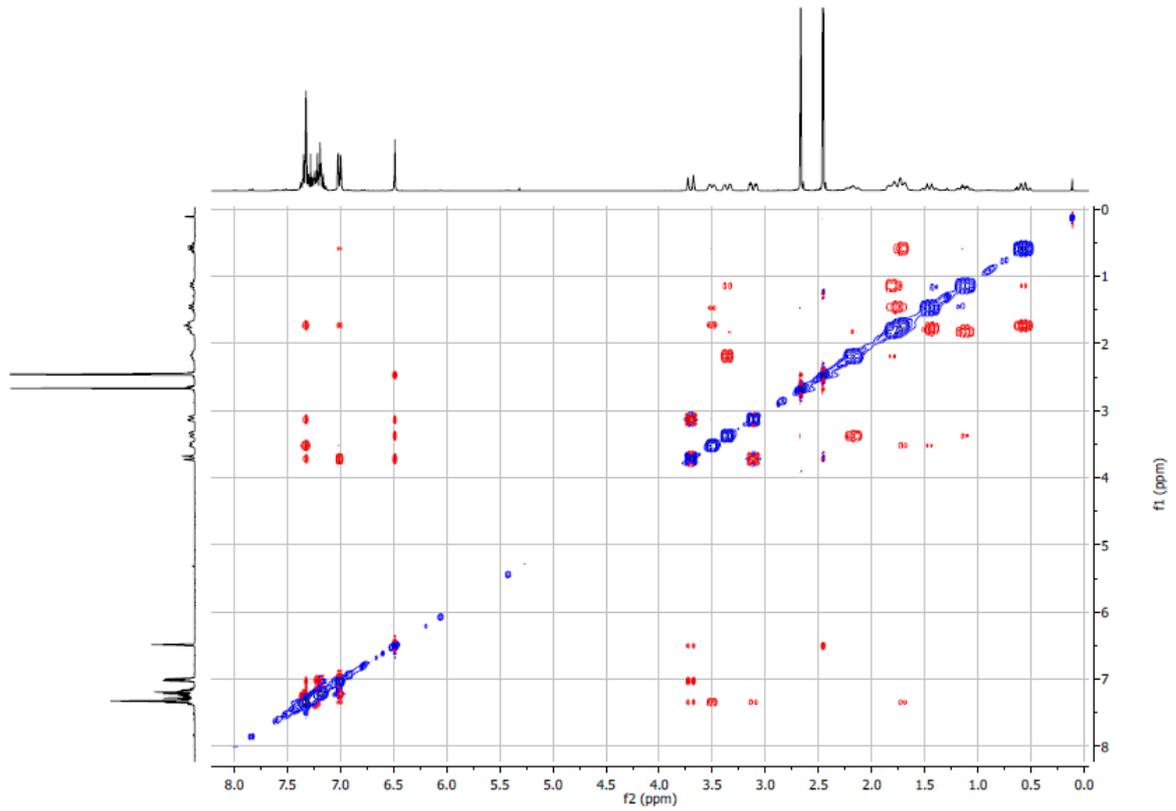
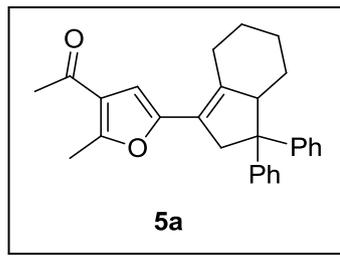
**Figura 25.** Experimento COSY del compuesto **5a**.



**Figura 26.** Experimento HMQC del compuesto **5a**.



**Figura 27.** Experimento HMBC del compuesto **5a**.



**Figura 28.** Experimento NOESY del compuesto **5a**.

