

Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

**“Generación catalítica de complejos carbeno  
de zinc a partir de alquinos y su aplicación  
en la síntesis de ciclopropanos”**

Jesús González Martínez

Memoria de Investigación

Máster en Química y Desarrollo Sostenible

D. Jesús González Martínez

Estudiante del Máster en Química y Desarrollo Sostenible

PRESENTA

La memoria titulada “Generación de complejos carbeno de zinc a partir de alquinos y su aplicación en la síntesis de ciclopropanos” 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 19 de Julio de 2012

Fdo. Jesús González Martínez

Fdo. Dr. Rubén Vicente Arroyo

Fdo. Dr. Luis Ángel López García

## **Índice**

# Índice

Abreviaturas	4
1. Introducción	6
1.1 El zinc en química orgánica	7
1.2 Generación de carbenoides de zinc	9
1.2.1 A partir de dihaloalcanos	10
1.2.2 A partir de diazocompuestos	12
1.2.3 A partir de compuestos carbonílicos	13
1.3 Activación de alquinos mediada por zinc	14
1.4 Objetivos	16
2. Discusión de resultados	18
2.1 Preparación de los sustratos de partida	19
2.2 Optimización de las condiciones de reacción	20
2.3 Generalidad de la reacción	22
2.4 Propuesta mecanística	29
2.5 Reacciones multicomponente	31
2.6 Conclusiones	33
3. Parte experimental	35
3.1 Información general y materiales	36
3.2 Síntesis de los alquinales <b>2</b>	36
3.3 Síntesis de los eninos de partida <b>4</b>	37
3.4 Síntesis de los derivados de furano <b>6</b>	39
3.5 Reacciones multicomponente: Síntesis de <b>6a</b> y <b>6g</b>	52

3.6 Síntesis de los eninales <b>7</b>	53
3.7 Síntesis de los policiclos <b>8</b>	54
4. Referencias	56
5. Anexo I: Algunos espectros de RMN representativos	61

## **Abreviaturas**

Ac	Acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
Bu	Butilo
conv.	Conversión
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
ee	Exceso enantiomérico
EMAR	Espectrometría de alta resolución
equiv.	Equivalentes
h	Horas
IE	Impacto electrónico
M	Molar
Me	Metilo
mL	Mililitro
mmol	Milimol
Nu	Nucleófilo
Pent	Pentilo
Ph	Fenilo
PMP	<i>p</i> -Metoxifenilo
ppm	Partes por millón
r.d.	Relación de diastereoisómeros
RMN	Resonancia magnética nuclear
T	Temperatura
t	Tiempo
TA	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
Ts	<i>p</i> -Toluensulfonilo

# **1. Introducción**

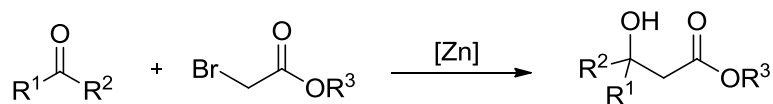


## 1.1 El Zinc en Química Orgánica

El zinc es un metal natural, abundante, barato y esencial para el medio ambiente y la salud humana. En química orgánica, el desarrollo de metodologías basadas en el empleo de este metal ha sido muy irregular y con un impacto moderado en el campo de la síntesis orgánica.

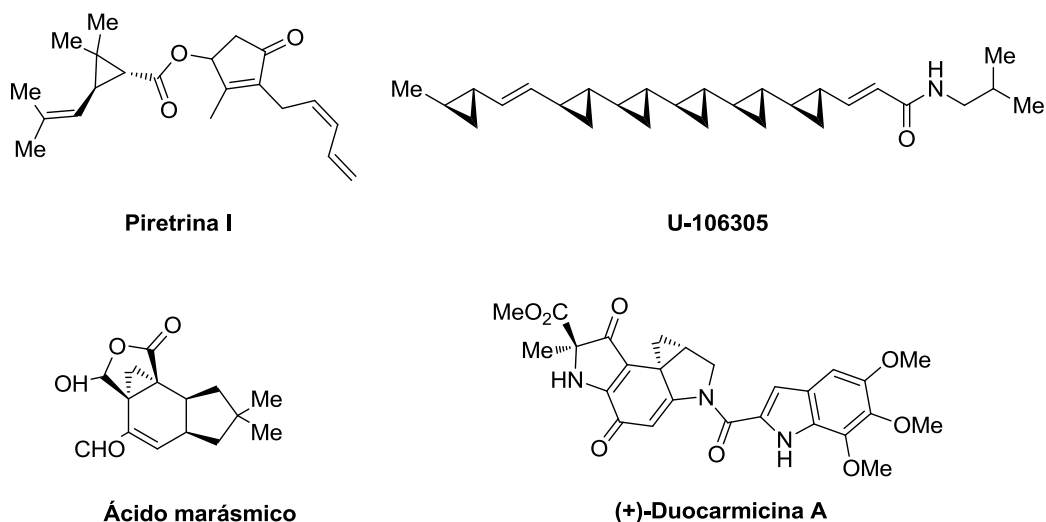
Los inicios de la química organometálica de zinc se remontan al siglo XIX, cuando Edward Frankland preparó dietilzinc por primera vez, suponiendo el descubrimiento del primer compuesto organometálico.<sup>[1]</sup> Aunque posteriormente desplazados por los reactivos de Grignard, la primera aplicación relevante de estos compuestos de organozinc en síntesis orgánica fue su uso en reacciones de adición nucleófilas.<sup>[2]</sup>

Una de las aplicaciones más notables del zinc en la síntesis orgánica, es la reacción de Reformatsky,<sup>[3]</sup> en la que tiene lugar el acoplamiento de aldehídos o cetonas con  $\alpha$ -haloésteres en presencia de zinc metálico para obtener  $\beta$ -hidroxiésteres (Esquema 1.1).



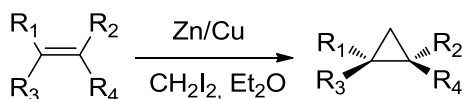
**Esquema 1.1** Reacción de Reformatsky.

Sin embargo, la reacción más emblemática de los compuestos organometálicos de zinc es la descrita en 1958 por Simmons y Smith, y que lleva su nombre. Se trata de un proceso extremadamente útil para la preparación de ciclopropanos a partir de alquenos, empleando diiodometano y zinc.<sup>[4]</sup> Cabe destacar que los ciclopropanos son motivos estructurales importantes, que están presentes en varios productos naturales y en compuestos con propiedades interesantes (Figura 1.1).<sup>[5]</sup>



**Figura 1.1** Ejemplos seleccionados de derivados de ciclopropano.

Originalmente, la reacción de Simmons-Smith tenía lugar en presencia del par Zn/Cu, empleando dietil éter como disolvente (Esquema 1.2).



**Esquema 1.2** Reacción de Simmons-Smith.

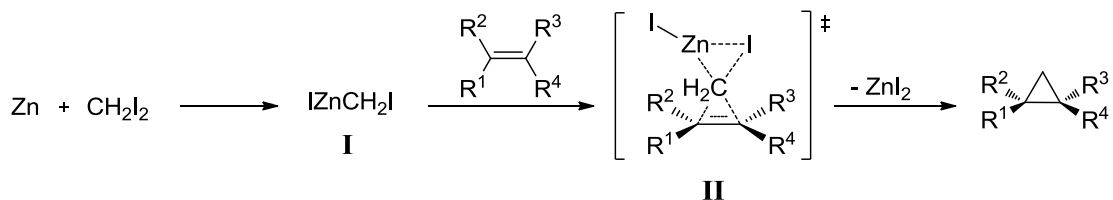
Este proceso destaca por el amplio rango de olefinas que son compatibles con el proceso, si bien los alquenos enriquecidos electrónicamente son los sustratos más idóneos (alcoholes alílicos, enoléteres, enaminas, etc.). Por otro lado, es también reseñable su estereoespecificidad, ya que la información estereoquímica en las olefinas se traslada a los productos (Esquema 1.3).



**Esquema 1.3** Estereoespecificidad de la reacción de Simmons-Smith.

El mecanismo de la reacción de Simmons-Smith transcurre a través de un intermedio carbenoide **I** de fórmula IZnCH<sub>2</sub>I. Para la etapa de ciclopropanación, se propone un proceso concertado que transcurre a través de un estado de transición de “tipo

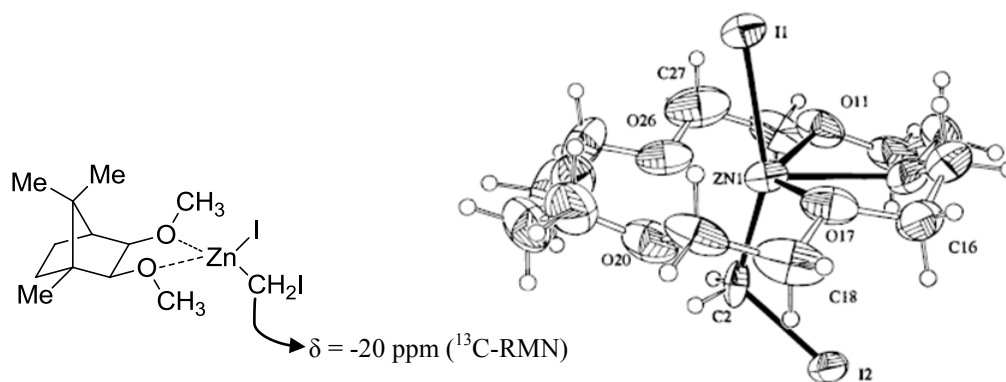
mariposa” **II**, como el que se muestra en el Esquema 1.4. Esta propuesta está en concordancia con los resultados de distintos estudios teóricos<sup>[6]</sup> y con la estereoespecificidad de la reacción.



**Esquema 1.4** Mecanismo propuesto para la reacción de Simmons-Smith.

La reactividad y elucidación estructural del intermedio carbenoide de zinc ha sido objeto de varios trabajos de investigación.<sup>[7]</sup> Así, en un trabajo del Profesor Charette<sup>[7c]</sup>, se ha conseguido caracterizar esta especie **I**, estabilizada por coordinación a un diéter quiral (Figura 1.2) mediante experimentos de Resonancia Magnética Nuclear.

Posteriormente, el mismo grupo de investigación logró caracterizar en estado sólido este intermedio en presencia de un éter corona-18,6 mediante análisis por difracción de rayos-X (Figura 1.2).<sup>[7d]</sup>



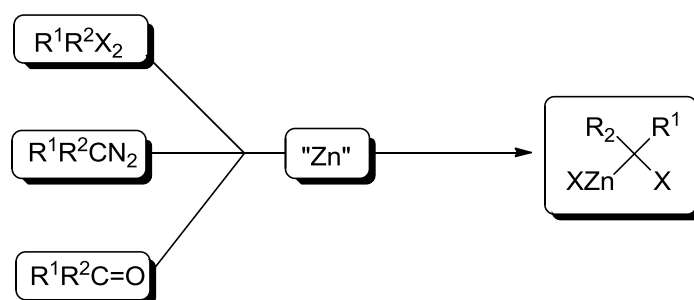
**Figura 1.2.** Caracterización estructural de la especie carbenoide **I**.

## **1.2 Generación de carbenoides de zinc**

Atendiendo a los antecedentes bibliográficos, se encuentran distintos estudios que han dado lugar a rutas alternativas para generar las especies carbenoide de zinc, las cuales,

como ya se ha señalado, juegan un papel fundamental en la reacción de Simmons-Smith.

Estas vías alternativas para la preparación de carbenoides de zinc se pueden englobar en tres grupos en función del compuesto orgánico utilizado como fuente del carbenoide: A partir de dihaloalcanos, de diazocompuestos y de carbonilos (Figura 1.3).

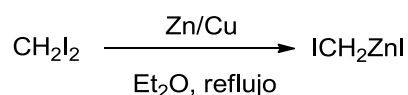


**Figura 1.3.** Estrategias para la generación de carbenoides de Zn.

A continuación se describe el desarrollo de cada de estas metodologías.

### **1.2.1 Generación a partir de dihaloalcanos**

La preparación del primer carbenoide de zinc fue llevada a cabo por Emschwiler en 1929.<sup>[8]</sup> Esta reacción consistía en calentar a reflujo diiodometano y el par Zn/Cu en dietil éter. Ya entonces, se propuso una estructura halometilzinc para la especie generada (Esquema 1.5).

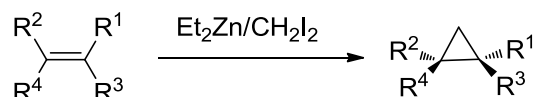


**Esquema 1.5.** Generación del primer carbenoide de zinc.

Como se ha comentado previamente, esta metodología fue la empleada por Simmons y Smith en el descubrimiento de la reacción de ciclopropanación.

Sin embargo, se han desarrollado otras variantes en la preparación de esta especie, variando la fuente de zinc y el fragmento orgánico que aporta el metileno, dando lugar

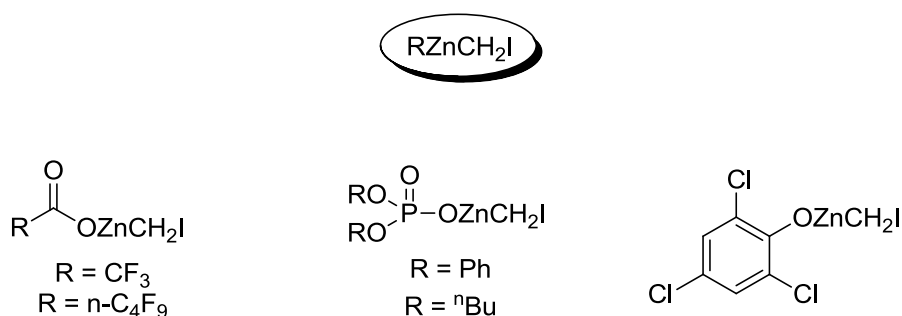
cada una de ellas a interesantes modificaciones en su reactividad. Una de las aportaciones más importantes al desarrollo de esta reacción fue el empleo de dietilzinc y diiodometano, descrita por el Profesor Furukawa.<sup>[9]</sup> En esta reacción, se forma el carbenoide de estructura  $\text{EtZnCH}_2\text{I}$ . Además de tratarse de un método mucho más práctico, esta metodología permite obtener resultados más reproducibles (Esquema 1.6).



**Esquema 1.6** Modificación de Furukawa de la reacción de Simmons-Smith.

Asimismo, se ha demostrado que la adición de un segundo equivalente de  $\text{CH}_2\text{I}_2$  da lugar a la formación de la especie  $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ , la cual, como se indica en el mismo estudio, también es activa como agente de ciclopropanación. Posteriormente, el Profesor Denmark realizó un estudio comparativo entre distintas especies clorometil y iodometil zinc, que han sido caracterizadas por RMN, concluyendo que el empleo del sistema  $\text{ZnEt}_2$  y  $\text{ClCH}_2\text{I}$  es un método más eficiente.<sup>[10]</sup>

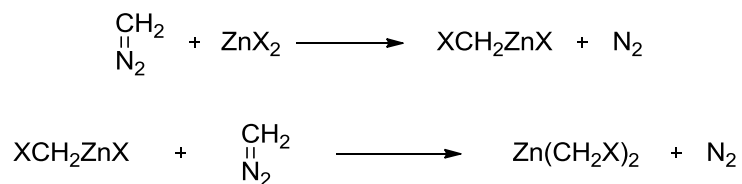
Además de estas variantes, han sido descritos carbenoides de zinc con grupos electrón-atractores unidos al centro metálico, que consiguen mejorar la eficiencia del proceso en los casos de olefinas menos reactivas (Esquema 1.7).<sup>[11]</sup>



**Esquema 1.7.** Ejemplos de otros carbenoides de zinc.

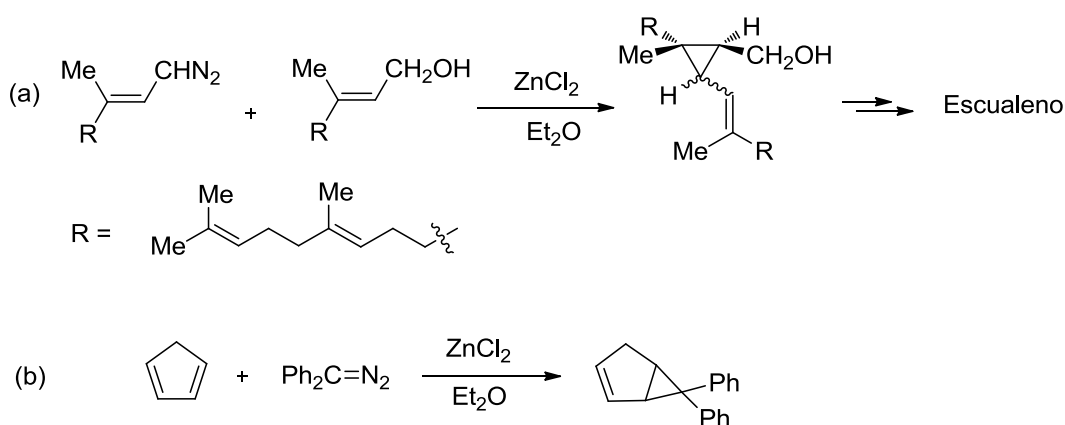
## 1.2.2 Generación a partir de diazocompuestos

En 1959, Wittig y colaboradores demostraron que los carbenoides de zinc también pueden ser generados a partir de diazometano.<sup>[12]</sup> Dependiendo de la estequiometría utilizada, se genera bien el intermedio halometilzinc, o el intermedio dihalometilzinc (Esquema 1.8).



Esquema 1.8 Preparación de carbenoides de zinc a partir de diazometano.

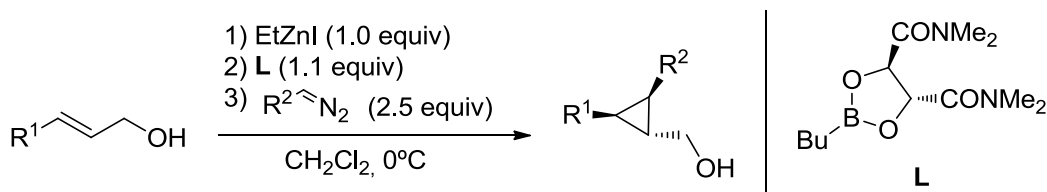
Esta metodología ha sido utilizada con posterioridad para la síntesis de ciclopropanos.<sup>[13]</sup> Por ejemplo, el Profesor Altman utilizó un alquencil diazometano en presencia de  $\text{ZnI}_2$  y farnesol para preparar un intermedio clave en la síntesis del escualeno (Esquema 1.9, a).<sup>[13b]</sup> En otro trabajo del Profesor Crumrine, se describe la reacción de ciclopropanación del ciclopentadieno mediada por carbenoides de zinc generados a partir de difenildiazometano y zinc (Esquema 1.9, b).<sup>[13d]</sup>



Esquema 1.9. Reacciones de ciclopropanación a partir de diazocompuestos y sales de zinc.

Cabe destacar que esta metodología ha sido recientemente utilizada por el Profesor Charette, en el estudio de una síntesis asimétrica de ciclopropanos 1,2,3-trisustituídos

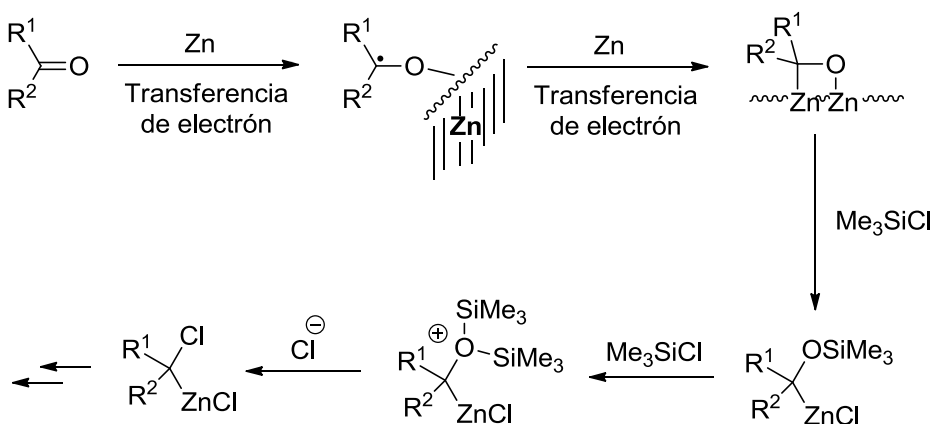
meditada por carbenoides de zinc, los cuales, son generados in situ a partir de diazocompuestos (Esquema 1.10).<sup>[14]</sup>



**Esquema 1.10.** Reacción de Simmons-Smith asimétrica empleando diazocompuestos.

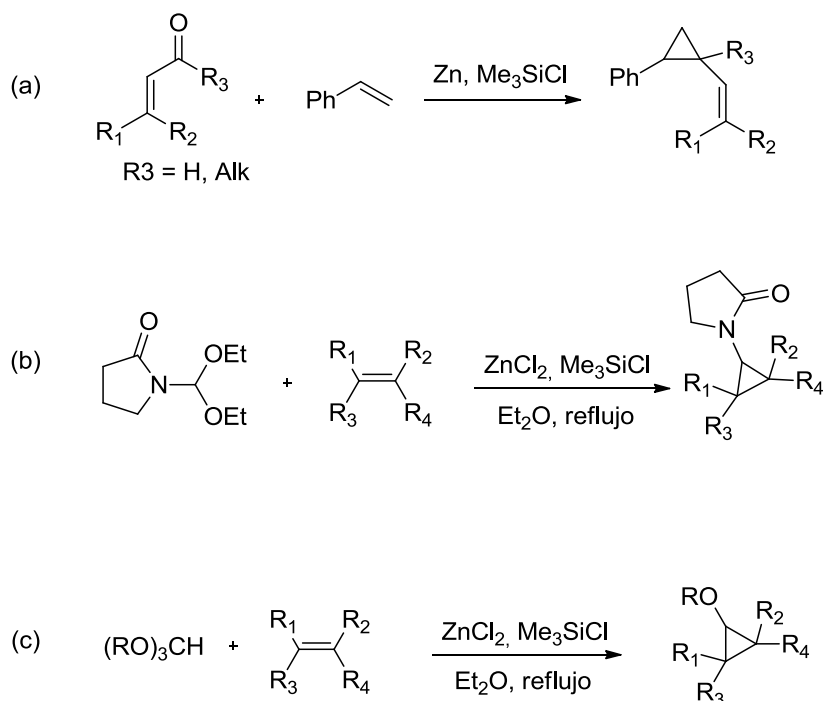
### 1.2.3 Generación a partir de compuestos carbonílicos

Los carbenoides de zinc también pueden ser generados a partir de compuestos carbonílicos en presencia de clorosilanos, como demostraron Motherwell y colaboradores. En un primer estudio, en el que se obtenía alquenos a partir de cetonas empleando zinc y clorotrimetilsilano,<sup>[15]</sup> se sugirió que dicha reacción transcurre mediante la formación de un carbenoide y posterior inserción 1,2-H. Se propuso un mecanismo similar al de la reducción de Clemensen para la formación de la especie carbénica (Esquema 1.11).<sup>[16]</sup>



**Esquema 1.11.** Mecanismo propuesto por Motherwell para la formación de carbenoides de zinc a partir de carbonilos.

Empleando esta metodología se consiguió llevar a cabo la ciclopropanación de olefinas, no solo a partir de carbonilos (Esquema 1.12, a), sino también a partir de acetales (Esquema 1.12, b) y ortoésteres (Esquema 1.12, c), constituyendo otra alternativa para realizar la reacción de Simmons-Smith.<sup>[16]</sup>

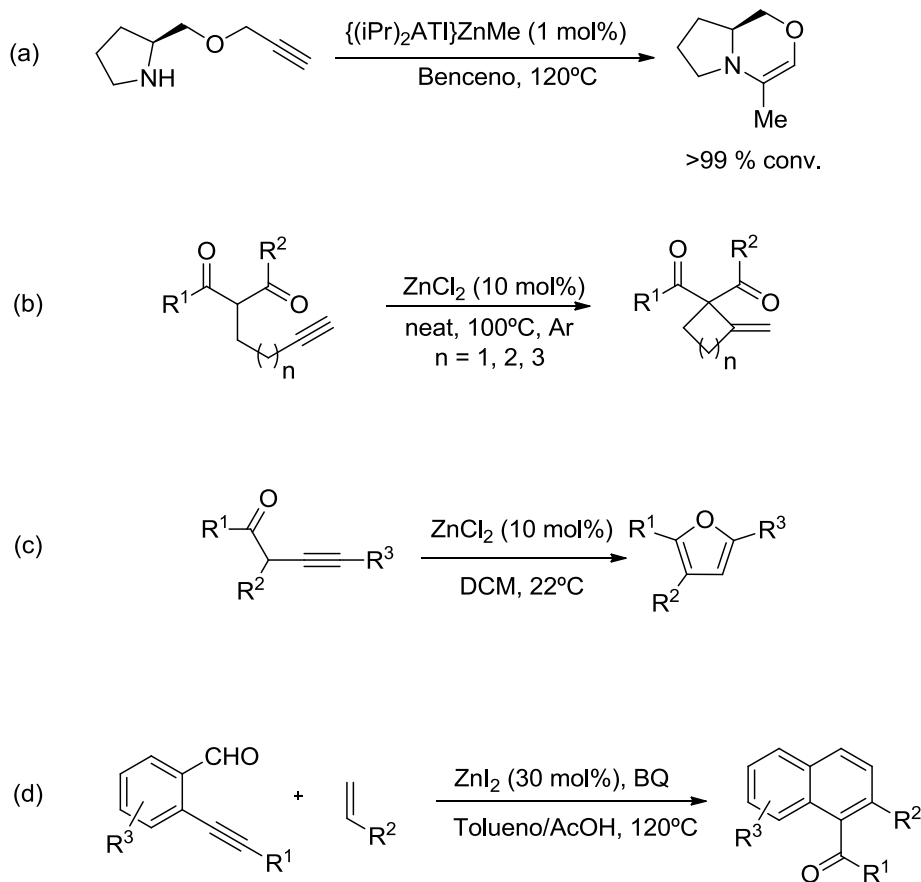


**Esquema 1.12.** Ejemplos de reacciones de ciclopropanación a partir de compuestos carbonílicos o derivados.

### 1.3. Activación de alquinos mediada por complejos de zinc

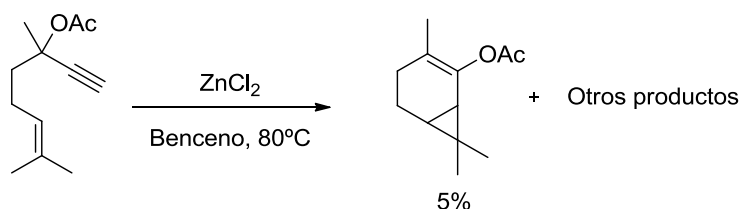
Por otro lado, se ha descrito que algunos complejos de zinc son capaces de activar alquinos, tanto en procesos estequiométricos como catalíticos. De esta manera se han llevado a cabo, por ejemplo, procesos de hidroaminación (Esquema 1.13, a)<sup>[17]</sup>, reacciones de Conia-eno (Esquema 1.13, b)<sup>[18]</sup>, reacciones de isomerización (Esquema 1.13, c)<sup>[19]</sup> o reacciones en cascada de isomerización-cicloaddición (Esquema 1.13, d).<sup>[20a]</sup>





**Esquema 1.13.** Ejemplos de activación de alquinos mediados por zinc.

Es interesante destacar también que, en 1976, el Profesor Ohloff publicó un trabajo en el que se describía la obtención de un ciclopropano a través del reagrupamiento de un acetato propargílico mediado por  $ZnCl_2$ .<sup>[21]</sup> Aunque el proceso no era muy eficiente, parece indicar que bajo determinadas condiciones es posible generar carbenos de zinc a partir de alquinos (Esquema 1.14).



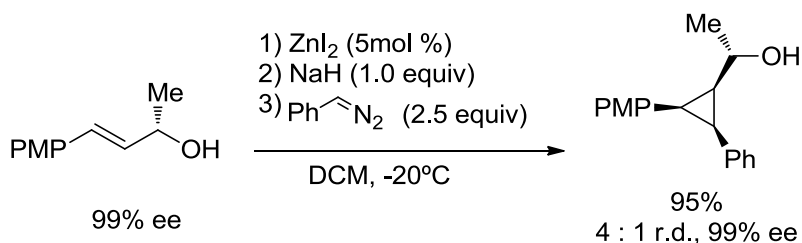
**Esquema 1.14.** Reacción de ciclopropanación mediante la activación de un alquino mediada por zinc.

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.

## 1.4. Objetivos

El trabajo de investigación que se presenta en esta Memoria trata sobre la generación de carbenoides de zinc y su aplicación en la síntesis de ciclopropanos, empleando una metodología diferente a las descritas en la bibliografía.

Aun hoy en día, la reacción de Simmons-Smith sigue siendo uno de los procesos más importantes en la síntesis de ciclopropanos. De hecho, más de cincuenta años después del descubrimiento de esta reacción, los diiodoalcanos son aún los precursores de carbenoides de zinc más habituales (en concreto, el método desarrollado por Furukawa, empleando  $\text{ZnEt}_2$ ). Es destacable el hecho de que todas las vías de obtención de carbenoides de zinc anteriormente descritas son procesos estequiométricos, con la excepción, de un ejemplo de transformación catalítica, llevado a cabo por el Profesor Charette, en el que se utiliza fenildiazometano como precursor del carbeno (Esquema 1.15).<sup>[14]</sup>

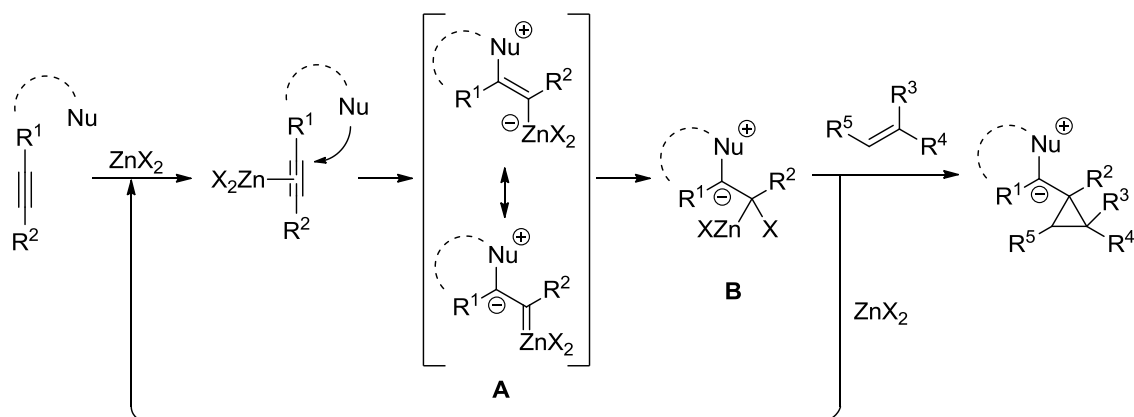


**Esquema 1.15.** Generación de un carbenoide de zinc utilizando cantidades catalíticas de  $\text{ZnI}_2$ .

Por consiguiente, el desarrollo de una metodología general que permita la generación catalítica de carbenoides de zinc, constituye en la actualidad un objetivo de gran relevancia en síntesis orgánica.

De cara a la consecución de este fin, nos planteamos una secuencia en la que, inicialmente, tiene lugar la coordinación del zinc a un alquino, seguida de un ataque nucleófilo (este modo de activación de alquinos ha sido extensamente estudiado para

otros metales de transición<sup>[22]</sup>), el cual, podría dar lugar a unos intermedios tipo **A** o **B**, que podrían ser activos en reacciones de ciclopropanación, y que pudiese regenerar la especie de zinc catalíticamente activa (Esquema 1.16).

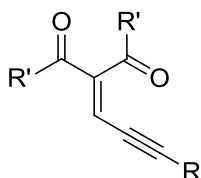


**Esquema 1.16.** Aproximación a la generación catalítica de carbenos o carbenoides de zinc a partir de alquinos.

## **2. Discusión de resultados**

## 2.1 Preparación de los sustratos de partida

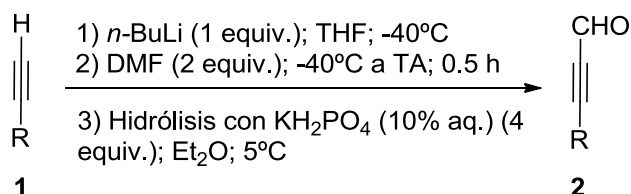
Los sustratos de partida que se han empleado en este estudio son eninos derivados de 1,3-dicetonas como los que se muestran en la Figura 2.1.



**Figura 2.1** Estructura general de los sustratos de partida utilizados en el estudio.

De acuerdo con la propuesta realizada en la Introducción de esta Memoria, reflejada en el Esquema 1.16, en estos compuestos, el grupo carbonilo se encuentra en una posición adecuada para actuar como nucleófilo si se produce una activación eficaz del alquino por parte del zinc, como así se ha demostrado con otros metales.<sup>[23]</sup>

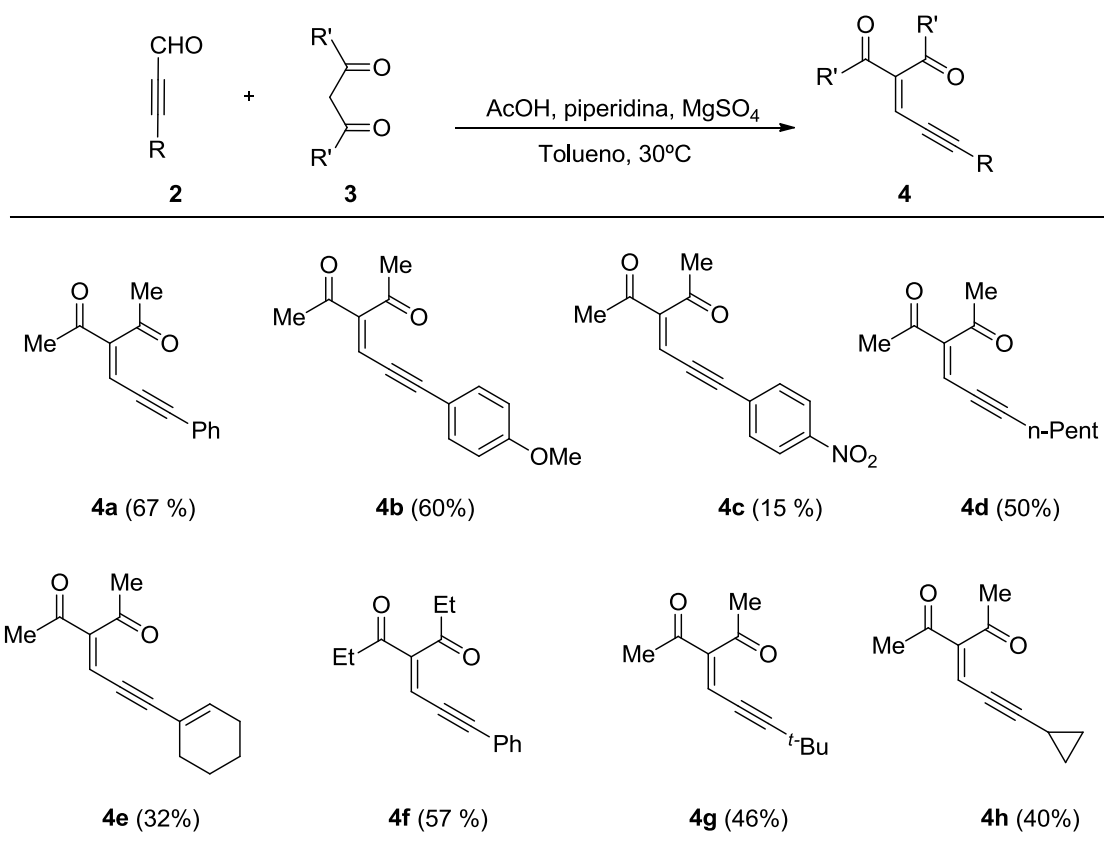
Estos sustratos de partida se obtienen mediante una ruta sintética sencilla: en primer lugar, se sintetizaron los alquinales **2**, exceptuando los casos en los que estos sustratos se obtuvieron comercialmente (fenilpropargil aldehído y 2-octinal). Para ello, se empleó una metodología descrita en la bibliografía<sup>[24]</sup> que parte del correspondiente acetileno terminal, el cual se trata con butillitio y DMF, obteniéndose los alquinales **2** tras una hidrólisis con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  y purificación por columna cromatográfica con rendimientos entre 40 y 70% (Esquema 2.1).



**Esquema 2.1.** Obtención de los alquinales **2**.

A continuación, se lleva a cabo una condensación de Knoevenagel<sup>[25]</sup> en condiciones también descritas en la bibliografía,<sup>[23]</sup> entre los alquinales **2** y las 1,3-dicetonas **3**, dando lugar a los eninos **4** con rendimientos variables (Tabla 2.1), que serán empleados en el estudio del proceso catalítico.

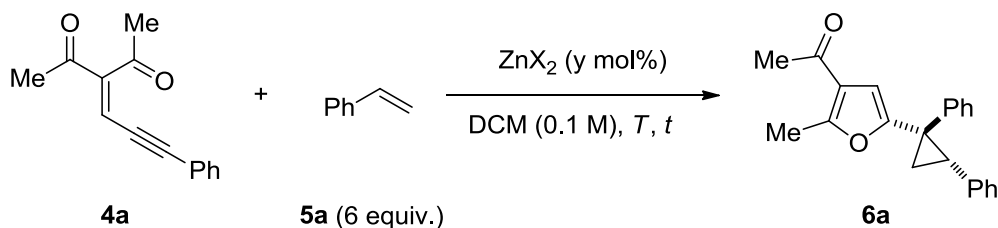
**Tabla 2.1.** Síntesis de los sustratos de partida **4**.<sup>[a]</sup>



<sup>[a]</sup> Rendimiento de producto aislado tras purificación por columna cromatográfica.

## 2.2 Optimización de las condiciones de reacción

Comenzamos el estudio utilizando el compuesto **4a** como sustrato modelo, y diferentes sales de zinc comercialmente disponibles. Además, se utilizó estireno (**5a**) como reactivo para atrapar el supuesto carbeno de zinc (Tabla 2.2).

**Tabla 2.2.** Búsqueda de las condiciones óptimas de reacción.

Entrada	X	Y	T (°C)	t (h)	<b>6a</b> (%) <sup>[a]</sup>	r.d. <sup>[b]</sup>
1	OAc	10	TA	48	- <sup>[c]</sup>	-
2	OTf	10	TA	48	40 <sup>[b]</sup>	3.0:1
3	I	10	TA	2	74	3.5:1
4	Br	10	TA	2	85	3.5:1
5	Cl	10	TA	1.5	99	3.5:1
6	Cl	10	0	4	83	3.5:1
7	Cl	5	TA	24	93	3.5:1
8 <sup>[d]</sup>	Cl	10	TA	1.5	73	3.5:1
9	-	-	TA	48	-	-

<sup>[a]</sup> Rendimiento aislado tras columna cromatográfica. <sup>[b]</sup> Estimada por <sup>1</sup>H-NMR.

<sup>[c]</sup> Solo se observa **4a** en el espectro de <sup>1</sup>H-NMR. <sup>[d]</sup> Se emplearon 3 equiv. de **5a**.

Como se indica en la Tabla 2.2, cuando se empleó  $Zn(OAc)_2$  no se observó reacción, detectándose únicamente el sustrato de partida en el crudo de reacción (entrada 1). En cambio, con el uso de  $Zn(OTf)_2$  se observó la formación de un nuevo producto, identificado como **6a** (entrada 2). Este compuesto es un derivado de furano que contiene un anillo de ciclopropano en su estructura. Este resultado demuestra la validez de la hipótesis de que un carbeno de zinc puede generarse mediante una secuencia que implica la activación del alquino por coordinación del zinc y posterior ataque intramolecular del nucleófilo. Sin embargo, el rendimiento, estimado por <sup>1</sup>H-NMR, fue solamente moderado (40%).

Con objeto de mejorar este resultado, se utilizaron diferentes haluros de zinc como catalizadores. En todos los casos, se incrementaron los rendimientos (entradas 3 y 4), siendo el mejor resultado el obtenido con el empleo de  $\text{ZnCl}_2$  (entrada 5), que conduce al producto de manera prácticamente cuantitativa.

La diastereoselectividad de la reacción parece independiente de la naturaleza del catalizador. Así, con el fin de mejorarla, la reacción se llevó a cabo a menor temperatura (entrada 6). Sin embargo, la relación de isómeros permaneció inalterada.

Por otra parte, se demostró que la reacción también transcurre con 5.0 mol% de catalizador, con rendimientos similares, aunque el tiempo de reacción aumenta considerablemente (entrada 7). En cambio, cuando disminuye la cantidad de estireno empleada (3.0 equiv.), se observa un descenso notable del rendimiento (entrada 8).

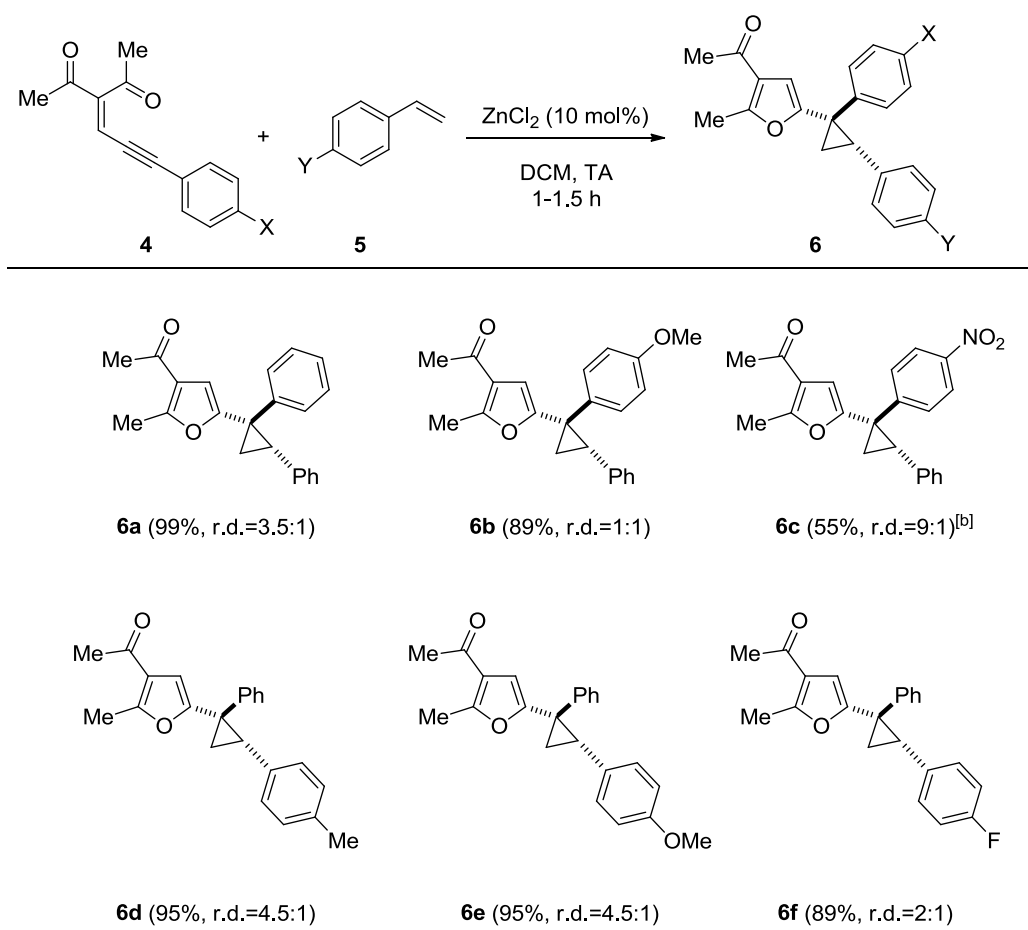
Por lo tanto, utilizando las condiciones óptimas de reacción encontradas ( $\text{ZnCl}_2$  10 mol%, DCM, 6 equivalentes de olefina, temperatura ambiente) se abordó el estudio de la generalidad de la reacción.

### **2.3. Generalidad de la reacción**

En primer lugar, se realizó un estudio de la influencia de la naturaleza electrónica en los sustratos de partida. Para ello, se utilizaron sustituyentes tanto ricos como pobres electrónicamente en el grupo arilo del alquino, así como en el estireno (Tabla 2.3).



**Tabla 2.3.** Estudio de la influencia de la naturaleza electrónica de los sustratos.<sup>[a]</sup>



<sup>[a]</sup> Rendimiento aislado tras columna cromatográfica. Relación de diastereoisómeros estimada por  $^1\text{H-RMN}$ . <sup>[b]</sup> Tiempo de reacción = 6 h.

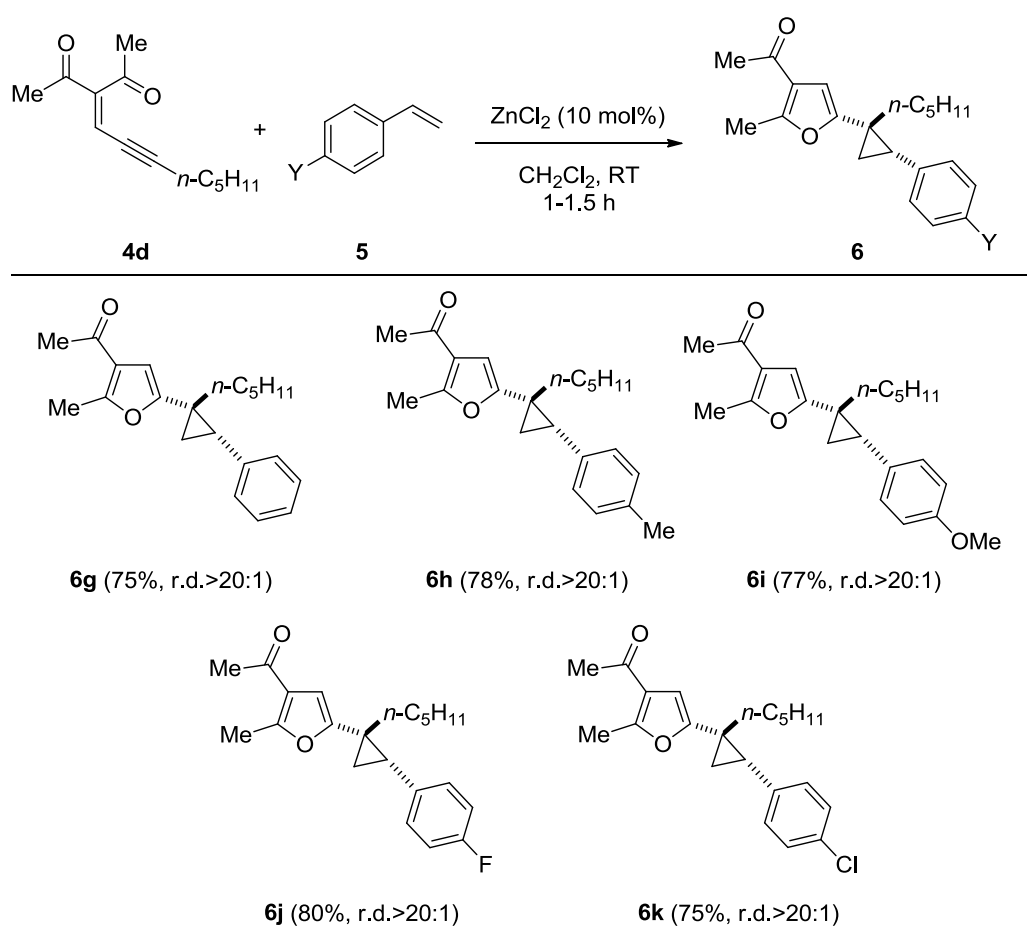
De los resultados mostrados en esta Tabla, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Respecto a la naturaleza electrónica del grupo arilo del enino, la reacción es compatible tanto con restos aromáticos ricos ( $\text{X} = \text{OMe}$ ), como pobres en densidad electrónica ( $\text{X} = \text{NO}_2$ ).
- En el caso de utilizar un resto arilo deficiente en densidad electrónica en el alquino, se observa un aumento en el tiempo de reacción, un rendimiento notablemente inferior, y una mejor relación de diastereoisómeros (**6c** frente a **6a-b**). Este último hecho contrasta con la disminución observada en la diastereoselectividad cuando el resto arilo es rico en densidad electrónica (**6b**).

c) En cuanto a la naturaleza electrónica del estireno, la reacción tolera tanto grupos dadores de densidad electrónica como atractores, obteniéndose los ciclopropanos con buenos rendimientos en todos los casos. Solamente en el caso del estireno pobre en densidad electrónica ( $Y = F$ ) se observa un descenso en la diastereoselectividad.

Posteriormente, se llevó a cabo la reacción variando el resto arilo del alquino por un grupo alifático ( $R^2 = n\text{-Pent}$ , **4d**), en presencia de distintos derivados de estireno (Tabla 2.4).

**Tabla 2.4.** Estudio de la influencia de un grupo alifático en el sustituyente del alquino.<sup>[a]</sup>



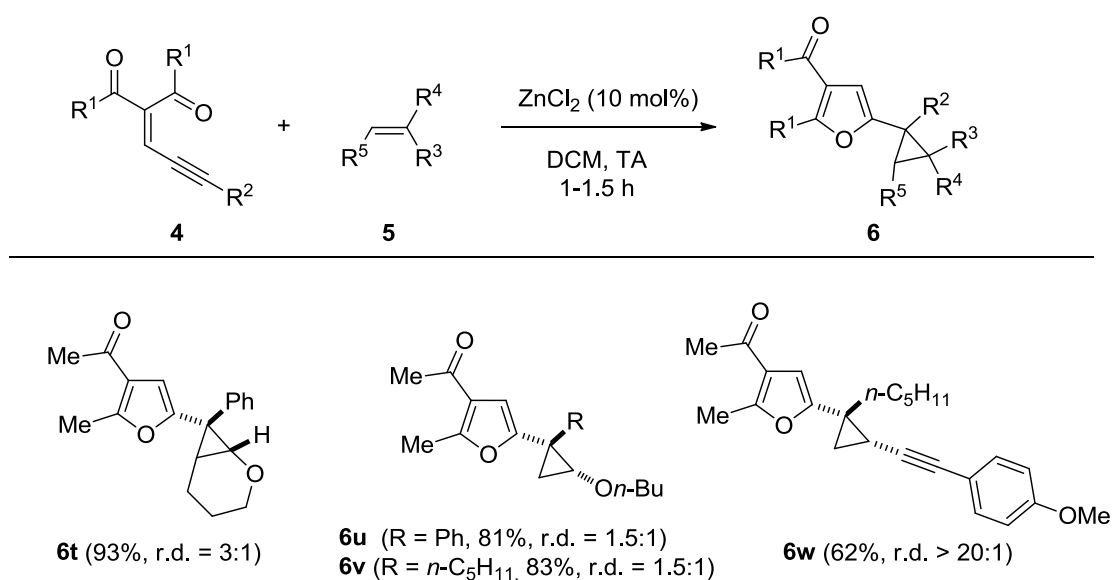
<sup>[a]</sup> Rendimiento aislado tras columna cromatográfica. Relación de diastereoisómeros estimada por  $^1H$ -RMN.



rendimientos en general. Con respecto al sustrato **4**, varios carbonil eninos derivados de 1,3-dicetonas son compatibles con la reacción, con distintos sustituyentes en R<sup>2</sup>, como grupos arilo (**6l**, **6o-q**), alquilo (**6r-s**) y alqueniilo (**6n**). Cabe destacar que, cuando se utiliza un grupo R<sup>2</sup> voluminoso, el tiempo de reacción aumenta considerablemente (**6r**). Además, cuando R<sup>2</sup> = *c*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, permite obtener el derivado de 1,1'-bi(ciclopropano) (**6s**) con buen rendimiento.

Por último, el estudio se extendió a ciclopropanaciones de olefinas funcionalizadas. En concreto, se llevó a cabo la reacción con enoléteres, tanto cíclicos como acíclicos y un 1,3-enino (Tabla 2.6).

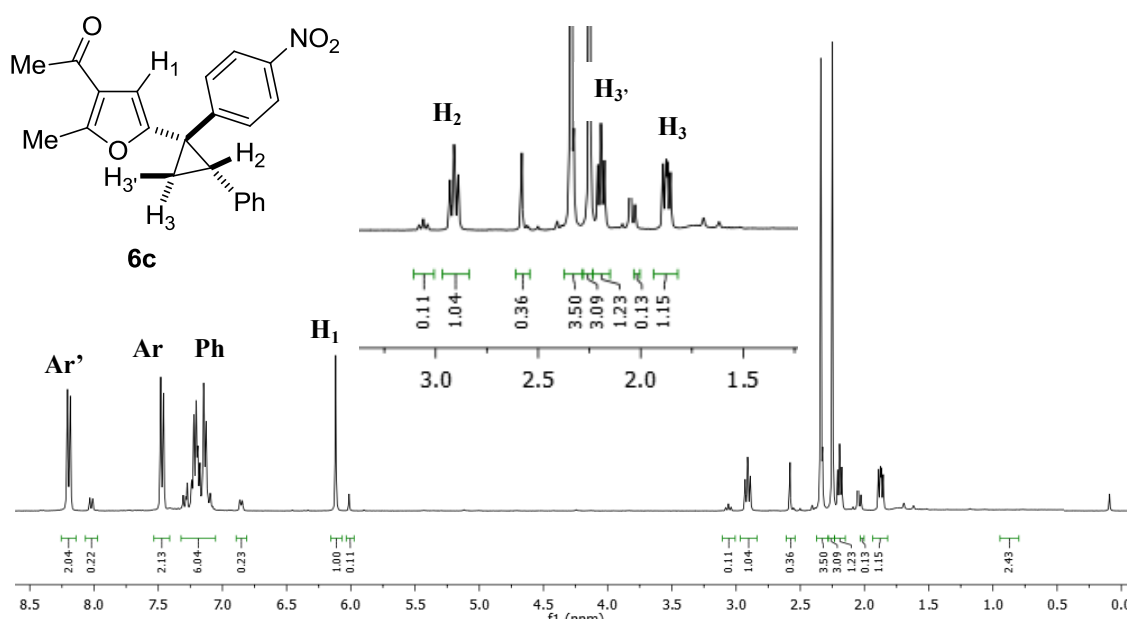
**Tabla 2.6.** Estudio de la generalidad de la reacción con otras olefinas funcionalizadas.<sup>[a]</sup>



<sup>[a]</sup> Rendimiento aislado tras columna cromatográfica. Relación de diastereoisómeros estimada por <sup>1</sup>H-RMN.

Las olefinas ricas electrónicamente, tales como el 2*H*-dihidropirano, o el butilviniléter, permitieron obtener los ciclopropanos **6t** y **6u-v** respectivamente, con muy buen rendimiento aunque con baja diastereoselectividad. Por otra parte, es interesante la reacción con el 1-(4-metoxifenil)-3-buten-1-ino, que transcurrió con total quimioselectividad en la olefina, dando lugar al alquiniilciclopropano **6w** con buen rendimiento (62%).

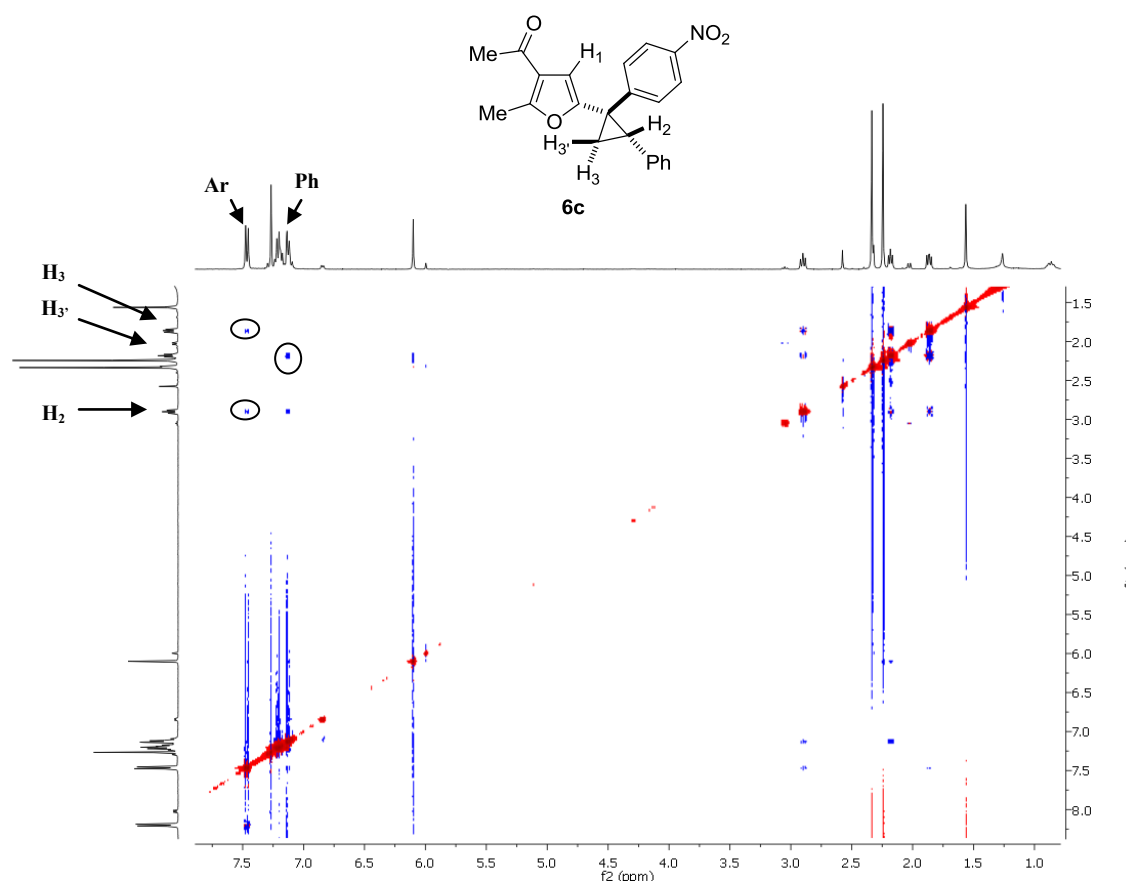
La caracterización de los compuestos **6** se llevó a cabo mediante técnicas de Resonancia Magnética Nuclear. En la Figura 2.2, se muestra el espectro  $^1\text{H-NMR}$  del compuesto **6c**, en el que se observan las señales características de los anillos de ciclopropano y de furano.



**Figura 2.2.** Espectro  $^1\text{H-NMR}$  de **6c**.

Alrededor de 6.1 ppm, se observa el singulete correspondiente al H del furano ( $\text{H}_1$ ) del isómero mayoritario, y a 6.0 ppm se detecta el singulete del H del furano del isómero minoritario. En la región ampliada del espectro se encuentran las señales de los hidrógenos correspondientes al ciclopropano. A 2.91 ppm ( $\text{H}_2$ , dd,  $J = 8.3, 7.8$  Hz) se observa el H bencílico del isómero mayoritario, y a 2.19 ppm ( $\text{H}_3$ , dd,  $J = 6.6$  Hz, 6.5 Hz) y 1.86 ppm ( $\text{H}_3'$ , dd,  $J = 8.9, 5.8$  Hz) los H diasterotópicos del metileno del ciclopropano del isómero mayoritario. Las señales correspondientes al sistema de ciclopropano del isómero minoritario se pueden observar, en el caso del hidrógeno bencílico, por encima de 3.0 ppm, mientras que para los hidrógenos diasterotópicos, uno de ellos se encuentra alrededor de 2.0 ppm y el otro se encuentra solapado con  $\text{H}_3$ . La

asignación de las señales, así como la conformación del isómero mayoritario fue determinada mediante experimentos de resonancia en 2D. En la Figura 2.3 se muestra el experimento 2D-NOESY del compuesto **6c** con las señales de cruce que permiten establecer la configuración relativa de los hidrógenos del ciclopropano.

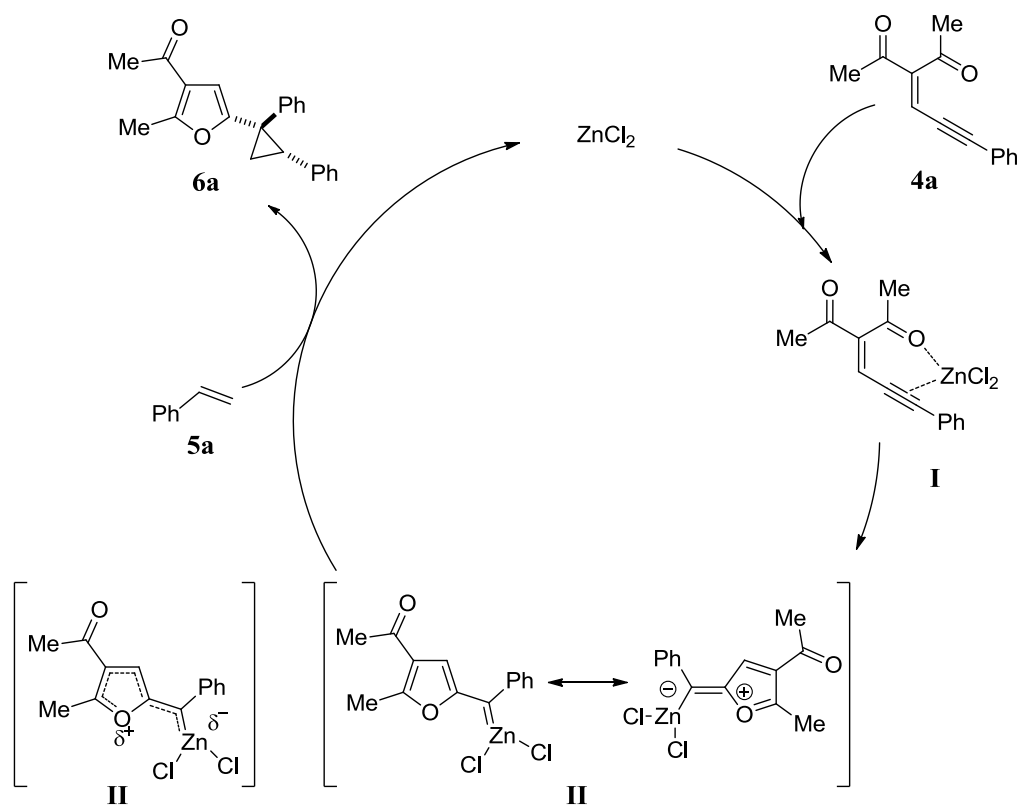


**Figura 2.3.** Espectro 2D-NOESY del compuesto **6c**

De acuerdo con el espectro de  $^1\text{H-NMR}$ , las señales de los hidrógenos aromáticos del *p*-nitrofenilo se encuentran bien diferenciadas de los hidrógenos aromáticos correspondientes con el grupo fenilo; de modo que, la señal de cruce entre  $\text{H}_2$  y el doblete a 7.47 ppm indica que el grupo *p*-nitrofenilo se encuentra en *cis* con  $\text{H}_2$ . Además, los nOe que se observan, por un lado, entre  $\text{H}_3\text{-H}_{\text{Ph}}$ ; y, por otro lado, entre  $\text{H}_3\text{-H}_{\text{Ar}}$ , permitieron la asignación de las señales de  $^1\text{H-NMR}$  de estos dos hidrógenos diastereotópicos.

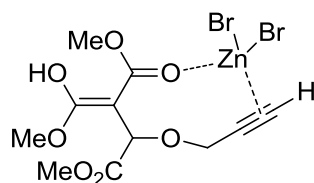
## 2.4. Propuesta Mecanística

El mecanismo que se propone para explicar la formación de los productos **6**, representado en el Esquema 2.2 (en el esquema se indica para la formación de **6a**) comienza con la coordinación del sustrato al  $\text{ZnCl}_2$ , que da lugar al intermedio **I**. En este intermedio, el sustrato actúa como un ligando bidentado, coordinándose al zinc por el carbonilo y el alquino. El intermedio **I** experimenta una ciclación *5-exo-dig* mediante un ataque nucleófilo del átomo de oxígeno del carbonilo al átomo de carbono C4, que conduce al intermedio **II**, una de cuyas formas resonantes tiene estructura de carbeno de zinc. Este intermedio puede ser considerado como un carbeno de Fischer vinillogamente estabilizado. A continuación, la especie **II** reacciona con la olefina para dar lugar a los productos **6**.



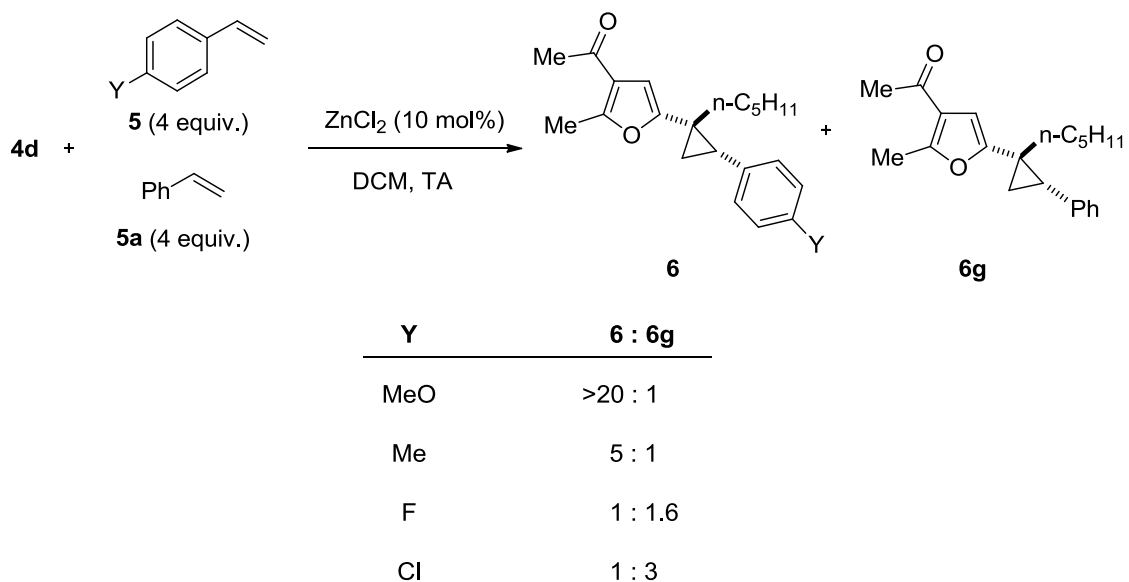
Esquema 2.2. Mecanismo propuesto para la secuencia ciclación-ciclopropanación catalizada por zinc.

Cabe destacar que el tipo de coordinación propuesto para el intermedio **I** ha sido propuesto anteriormente en reacciones Conia-eno catalizadas por zinc (Figura 2.4).<sup>[26]</sup>



**Figura 2.4.** Intermedio propuesto para reacciones Conia-eno catalizadas por zinc.

Con el fin de investigar la naturaleza del intermedio **II** y el proceso de ciclopropanación, se realizó un estudio llevando a cabo experimentos de competencia utilizando derivados de estireno de distinta naturaleza electrónica y el sustrato **4d**, que presenta un grupo *n*-Pent, y que, como se había señalado previamente, da lugar a un único diastereoisómero, lo que facilita la interpretación de los espectros de <sup>1</sup>H-RMN (Esquema 2.3).



**Esquema 2.3.** Experimentos de competencia entre distintos derivados de estireno. La relación de compuestos obtenida se estimó por <sup>1</sup>H-RMN.



Como se observa en el Esquema 2.3, la reacción ocurre preferentemente sobre la olefina con mayor densidad electrónica, siendo este efecto mayor al utilizar *p*-metoxiestireno. Estos resultados indican claramente que el carbono carbénico es de carácter electrófilo.

En cuanto al mecanismo de la etapa de ciclopropanación, se propone un ataque nucleófilo de la olefina al carbono carbénico, en un proceso concertado asincrónico.<sup>[27]</sup>

En la Figura 2.5, se propone el estado de transición **III** de esta etapa de reacción. Esta propuesta está también de acuerdo con lo observado en los experimentos de competencia, ya que grupos dadores de electrones en el sustituyente arilo estabilizan la carga parcial positiva, rebajando así la energía del estado de transición.

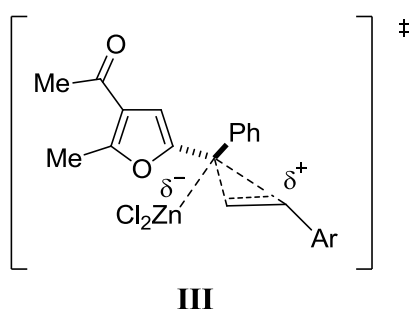


Figura 2.5. Estado de transición propuesto para la ciclopropanación

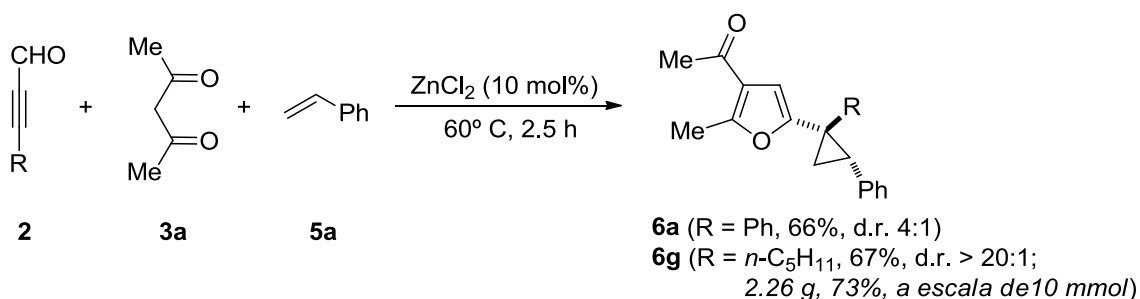
## 2.5. Reacciones multicomponente

Los procesos multicomponente se han convertido en una herramienta importante en síntesis orgánica.<sup>[28]</sup> Estas estrategias resultan ventajosas frente a aproximaciones más tradicionales ya que permiten la construcción de moléculas complejas en una única operación sintética sin necesidad de aislar productos intermedios.

Teniendo en cuenta la capacidad del ZnCl<sub>2</sub> para catalizar algunas reacciones de condensación de Knoevenagel,<sup>[29]</sup> decidimos estudiar la posibilidad de acceder a los productos **6** a través de una reacción multicomponente. Esta transformación permitiría

evitar el aislamiento de los eninos **4** que hasta ahora habían sido utilizados como sustratos de partida.

La validez de esta aproximación se comprobó empleando las siguientes condiciones: una mezcla de la diona **3a** (1.0 equiv.), el correspondiente prop-2-inal **2** y estireno (**5a**, 6.0 equiv.) en presencia de ZnCl<sub>2</sub> (10 mol%) a 60 °C durante 2 horas. De esta manera, se obtuvieron los ciclopropilfuranos **6a,g** con buenos rendimientos y las mismas diastereoselectividades observadas. (Esquema 2.4).

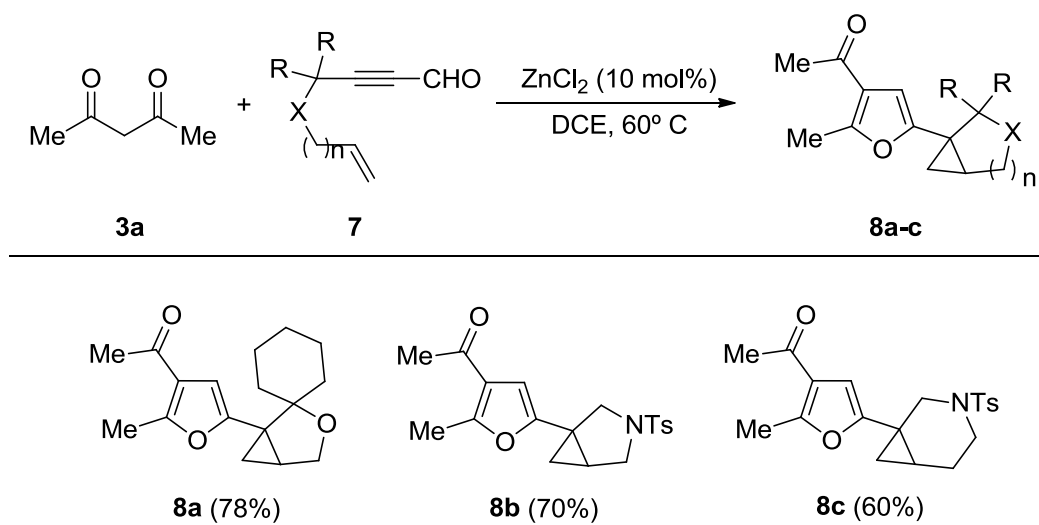


**Esquema 2.4.** Síntesis multicomponente de furilciclopropanos catalizada por zinc.

Cabe destacar que, en este proceso, se acoplan tres reactivos comerciales mediante una secuencia de condensación-ciclación-ciclopropanación, en la que se forman selectivamente tres enlaces C-C y un enlace C-O. Además, la reacción puede llevarse a cabo en mayor escala (10 mmol) con la misma eficiencia (2.26 g, 73%), como se muestra para el ciclopropano **6g**. Estos resultados son susceptibles de mejora ya que esta reacción se encuentra en fase de optimización.

Por último, se aplicó este procedimiento one-pot catalizado por zinc a la preparación de compuestos policíclicos mediante una ciclopropanación intramolecular. Así, el tratamiento de la 2,4-pentanodiona **3a**, con una cantidad equimolecular del correspondiente eninal **7**<sup>[30]</sup> (DCE, 60 °C, 2-4 h) en presencia de ZnCl<sub>2</sub> (10 mol%), dio lugar a los derivados de 3-oxa- y 3-azabicyclo[n.1.0]alcano<sup>[31]</sup> **8a-c** en buenos rendimientos (Tabla 2.7).

**Tabla 2.7.** Síntesis de los compuestos policíclicos **8** catalizada por zinc.<sup>[a]</sup>



<sup>[a]</sup> Rendimiento aislado tras columna cromatográfica.

## 2.6 Conclusiones

1. Se ha demostrado que es posible generar carbenos de zinc a partir de alquinos. Es destacable el hecho de que en las vías tradicionales para preparar estos intermedios, se emplea una cantidad estequiométrica de zinc, mientras que el proceso descrito en esta Memoria, requiere únicamente de una cantidad catalítica.
2. La reacción de ciclopropanación llevada a cabo con sales de zinc, resulta ser un proceso altamente eficiente, compatible con diferentes olefinas y sustituyentes en el sustrato de partida, que da lugar a una gran variedad de ciclopropil furanos altamente sustituidos.
3. La capacidad del  $\text{ZnCl}_2$  para catalizar condensaciones Knoevenagel, ha permitido, en combinación con la nueva metodología descrita, llevar a cabo reacciones multicomponente, tanto de manera inter- como intramolecular.
4. Dentro de un contexto de química sostenible, la metodología desarrollada en este estudio es altamente conveniente, pues el empleo de  $\text{ZnCl}_2$  como catalizador, supone,

además de la baja toxicidad, un gasto económico muy inferior en comparación con otros catalizadores metálicos utilizados en síntesis orgánica.<sup>[32]</sup>

### **3. Parte experimental**

### **3.1 Información general y materiales**

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo utilizando técnicas Schlenck estándar. El DCM fue destilado sobre CaH<sub>2</sub> bajo atmósfera de nitrógeno. Los disolventes para la cromatografía de columna fueron adquiridos de las casas comerciales y se utilizaron sin posterior purificación. La cromatografía de capa fina se realizó en placas de gel de sílice con indicador F<sub>254</sub>. Las cromatografías de columna se llevaron a cabo en gel de sílice (230-400 mesh). Los espectros de <sup>1</sup>H-NMR (300, 400 MHz) y <sup>13</sup>C-NMR (75.5 and 100 MHz) fueron adquiridos a temperatura ambiente, en CDCl<sub>3</sub>, en un DPX-300 (Bruker), o en un AVANCE-300 y 400 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm) utilizando como referencia tetrametilsilano (TMS) (<sup>1</sup>H, 0.0 ppm) o CDCl<sub>3</sub> (<sup>13</sup>C, 77.0 ppm). Las multiplicidades de las señales de carbono fueron asignadas mediante experimentos DEPT. Los experimentos bidimensionales (2D-NMR) fueron adquiridos en un Bruker AVANCE-400 MHz. Los espectros de masas de alta resolución fueron adquiridos en los espectrómetros Agilent 6520Q-TOF y un Finnigan Mat95. Las sales de zinc y el resto de reactivos fueron adquiridos con el mejor grado de pureza de las casas comerciales y empleados sin posterior purificación.

### **3.2 Síntesis de los alquinales 2**

Los alquinales **2** se prepararon de acuerdo a la metodología descrita por M. Journet, D. Cai y colaboradores<sup>[21]</sup>.

A una disolución del acetileno (10 mmol) en THF (25 mL) a -40 °C, se le añade *n*-BuLi (10 mmol) gota a gota. Tras completar la adición, se añade la DMF (20 mmol, 1.55 mL). Se retira el baño, se deja que alcance temperatura ambiente y se mantiene con agitación 30 minutos más. La mezcla de reacción se adiciona sobre una disolución bifásica (a 5 °C) de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y Et<sub>2</sub>O. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa

con Et<sub>2</sub>O (2x15mL). Las capas orgánicas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante columna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano: EtOAc = 10 : 1).

### **3.3 Síntesis de los eninos de partida 4**

Los eninos **4** fueron preparados de acuerdo a la metodología descrita por J. Zhang y colaboradores<sup>[20]</sup>. El procedimiento se describe a continuación:

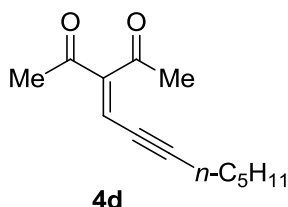
A una disolución de aldehído (12 mmol) en tolueno (40 mL), se le añade sucesivamente AcOH (360 mg, 6.0 mmol, 0.6 equiv.), piperidina (86 mg, 1.0 mmol, 0.1 equiv.), MgSO<sub>4</sub> (240 mg, 2.0 mmol, 0.2 equiv.) y la 1,3-diona (10 mmol). La reacción se mantiene con agitación a 30°C durante 4 h (la cromatografía de capa fina mostró la reacción completa tras ese tiempo). Entonces, se añade H<sub>2</sub>O (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). El crudo de reacción se extrae con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavan con brine, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a presión reducida. El producto se purifica mediante columna cromatográfica (SiO<sub>2</sub>, hexano:AcOEt = 20:1).

Datos de caracterización para los eninos **4** nuevos:

---

#### **3-(Oct-2-in-1-ilideno)pentano-2,4-diona (4d)**

---



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 50%

Fórmula molecular: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 206.2808

EMAR (IE): 206.1307 (calculada);  
206.1321 (experimental)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.40 (m, 4H), 1.57 (quint,

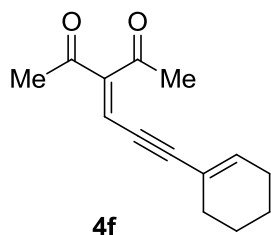
$J = 7.0$  Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.44 (dt,  $J = 7.0, 2.4$  Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 6.70 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 31.3 ( $\text{CH}_3$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 77.2 (C), 110.9 (C), 123.7 (CH), 149.9 (C), 196.2 (C), 201.7 (C).

---

### 3-(3-(Ciclohex-1-en-1-il)prop-2-in-1-ilideno)pentane-2,4-diona (4f)

---



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 32%

Fórmula molecular:  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}$

Peso molecular: 216.2756

EMAR (IE): 216.1150 (calculada);  
216.1163 (experimental)

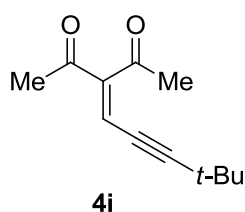
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): = 1.57-1.69 (m, 4H), 2.14-2.18 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 6.29-6.32 (m, 1H), 6.86 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): = 21.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 ( $\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_3$ ), 83.6 (C), 110.0 (C), 120.4 (C), 123.2 (CH), 140.3 (CH), 148.4 (C), 195.7 (C), 201.0 (C).

---

### 3-(4,4-Dimetilpent-2-in-1-ilideno)pentane-2,4-diona (4i)

---



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 46%

Fórmula molecular:  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$

Peso molecular: 192.2542

EMAR (IE): 192.1150 (calculada);  
192.1265 (experimental)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.70 (s, 1H).

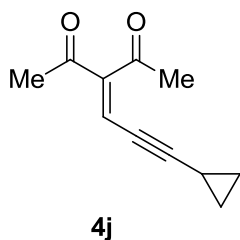
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 27.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.8 (C), 30.2 ( $\text{CH}_3$ ), 30.8 ( $\text{CH}_3$ ), 75.7 (C), 117.8 (C), 123.2 (CH), 149.3 (C), 195.7 (C), 201.2 (C).



---

**3-(3-Ciclopropilprop-2-in-1-ilideno)pentano-2,4-diona (4j)**

---



Aspecto: Sólido amarillo

Rendimiento: 40%

Fórmula molecular: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 176.2118

EMAR (IE): 176.0837 (calculada);  
176.0851 (experimental)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.82-0.86 (m, 2H), 0.95-0.98 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 6.68 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.14 (CH), 9.8 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>3</sub>), 30.9 (CH<sub>3</sub>), 72.8 (C), 114.6 (C), 123.7 (CH), 148.9 (C), 195.8 (C), 201.1 (C).

### **3.4 Síntesis de los derivados de furano 6.**

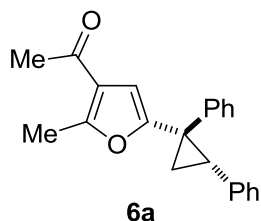
A una disolución del enino **4** (42 mg, 0.2 mmol) y del alqueno **5** (125 mg, 1.2 mmol, 6.0 equiv.) en DCM (2 mL) se le añade ZnCl<sub>2</sub> (2.7 mg, 0.02 mmol, 10 mo%). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente hasta desaparición de **4** (comprobado por cromatografía de capa fina; 1.5 h). El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>, hexano:AcOEt = 10:1).

Datos de caracterización para los derivados de furano **6**:

---

**1-(5-((1S\*,2S\*)-1,2-Difenilciclopropil)-2-metilfuran-3-il)etanona (6a)**

---



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 99%

Fórmula molecular: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 316.3930

EMAR (IE): 316.1463 (calculada);  
316.1465 (experimental)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *isómero mayoritario*): 1.80 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 7.0, 5.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.88 (dd, *J* = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 6.06

(s, 1H), 7.17-7.48 (m, 10H).

*Isómero minoritario*, solo se han listado las señales claramente asignables: 1.97 (dd,  $J = 6.9, 5.4$  Hz, 1H), 2.03 (dd,  $J = 9.1, 5.4$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.98 (dd,  $J = 9.1, 6.9$  Hz, 1H), 5.90 (s, 1H).

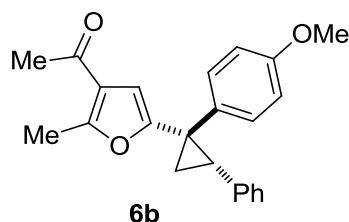
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *isómero mayoritario*): 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_3$ ), 32.1 (C), 32.3 (CH), 109.1 (CH), 121.6 (C), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 137.5 (C), 143.2 (C), 152.7 (C), 157.4 (C), 194.2 (C).

*Isómero minoritario*, solo se han listado las señales claramente asignables: 14.5 ( $\text{CH}_3$ ), 29.1 ( $\text{CH}_3$ ), 31.3 (CH), 33.6 (C), 105.8 (CH), 131.4 (CH), 156.6 (C), 156.8 (C), 194.3 (C).

---

**1-(5-((1*S*\*,2*S*\*)-1-(4-Metoxifenil)-2-fenilciclopropil)-2-metilfuran-3-il)etanona (6b)**

---



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 89%

Fórmula molecular:  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_3$

Peso molecular: 346.4190

EMAR (IE): 346.1569 (calculada);  
346.1588 (experimental)

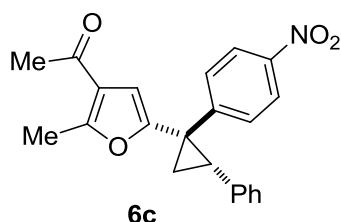
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mezcla de diastereoisómeros indistinguible): 1.73 (dd,  $J = 8.8, 5.2$  Hz, 1H), 1.89 (dd,  $J = 6.8, 5.1$  Hz, 1H), 1.98 (dd,  $J = 9.2, 5.4$  Hz, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.81 (dd,  $J = 8.8, 6.8$  Hz, 1H), 2.93 (dd,  $J = 9.0, 6.8$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.89 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.83 (dd,  $J = 7.7, 1.9$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.02-7.12 (m, 5H), 7.14-7.24 (m, 5H), 7.37 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mezcla de diastereoisómeros indistinguible): 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 14.5 ( $\text{CH}_3$ ), 18.7 ( $\text{CH}_2$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_3$ ), 29.1 ( $\text{CH}_3$ ), 31.3 (CH), 31.5 (C), 32.1 (CH), 32.9 (C), 55.1 ( $\text{CH}_3$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 105.6 (CH), 108.6 (CH), 113.5 (CH), 113.9 (CH), 121.6 (C), 122.3 (C), 125.8 (CH), 126.2 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.4 (CH), 128.9 (C), 129.5 (CH), 132.5 (CH), 135.3 (C), 137.6 (C), 153.1 (C), 156.5 (C), 158.5 (C), 158.5 (C), 194.2 (C), 194.3 (C).

---

**1-(2-Metil-5-((1*S*\*,2*S*\*)-1-(4-nitrofenil)-2-fenilciclopropil)furan-3-il)etanona (6c)**

---



Aspecto: Aceite naranja

Rendimiento: 55%

Fórmula molecular: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>

Peso molecular: 361.3903

EMAR (IE): 361.1314 (calculada);  
361.1312 (experimental)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *isómero mayoritario*): 1.86 (dd, *J* = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 6.6, 6.5 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.91 (dd, *J* = 8.3, 7.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.09-7.30 (m, 5H, señales solapadas con el isómero minoritario), 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

*Isómero minoritario* (solo están listadas las señales claramente asignables): 2.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.06 (dd, *J* = 8.1, 8.1, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H).

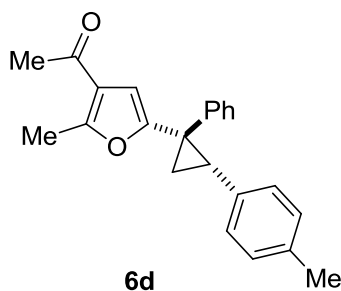
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *isómero mayoritario*): 14.2 (CH<sub>3</sub>), 20.2 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 31.6 (C), 33.7 (CH), 110.2 (CH), 121.6 (C), 123.8 (CH), 126.8 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 136.3 (C), 146.5 (C), 150.7 (C), 150.8 (C), 158.0 (C), 193.8 (C).

*Isómero minoritario* (solo están listadas las señales claramente asignables): 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.65 (CH<sub>2</sub>), 123.3 (CH), 126.5 (CH), 127.8 (CH), 132.0 (CH).

---

**1-(2-Metil-5-((1*S*\*,2*S*\*)-1-fenil-2-(*p*-tolil)ciclopropil)furan-3-il)etanona (6d)**

---



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 95%

Fórmula molecular: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 330.4196

EMAR (IE): 330.1620 (calculada);  
330.1619 (experimental)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *isómero mayoritario*): 1.78 (dd, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 6.8, 5.2 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.84 (dd, *J* = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.27-7.44 (m, 5H).

*Isómero minoritario*, (solo están listadas las señales claramente asignables): 1.92 (dd, *J* = 7.1, 5.4 Hz, 1H), 2.00 (dd, *J* = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.95 (dd, *J* = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.7, 2H), 6.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 2H).

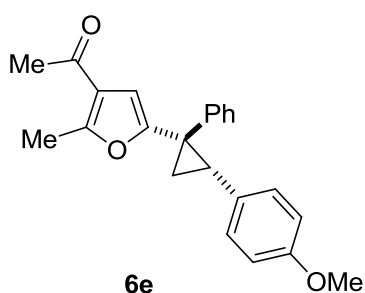
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *isómero mayoritario*): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 32.0 (C), 32.1 (CH), 109.0 (CH), 121.7 (C), 126.7 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 134.4 (C), 135.8 (C), 143.4 (C), 152.9 (C), 157.4 (C), 194.3 (C).

*Isómero minoritario*, (solo están listadas las señales claramente asignables): 14.5 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 29.2 (CH<sub>3</sub>), 31.1 (CH), 33.4 (C), 105.7 (CH), 122.3 (C), 127.0 (CH), 127.7 (CH), 128.5 (CH), 135.3 (C), 137.0 (C), 156.6 (C), 157.0 (C).

---

**1-(5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-(4-metoxifenil)-1-fenilciclopropil)-2-metilfuran-3-il)etanona (6e)**

---



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 95%

Fórmula molecular: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 346.4190

EMAR (IE): *Isómero mayoritario*:  
346.1569 (calculada); 346.1580  
(experimental)

*Isómero minoritario*: 346.1569  
(calculada); 346.1579 (experimental)

*Isómero mayoritario-6e*: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.75 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 2.00 (dd, *J* = 7.2, 5.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.80 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.06 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 4H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.2 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 31.7 (CH), 31.8 (C), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 109.0 (CH), 113.3 (CH), 121.7 (C), 126.7 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 129.4 (CH), 129.6 (C), 143.3 (C), 152.9 (C), 157.3 (C), 158.1 (C), 194.2 (C).

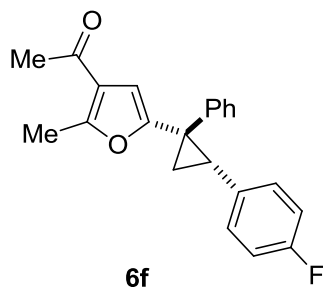
*Isómero minoritario-3e*: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.89 (dd, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 5.90 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.12-7.19 (m, 5H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.5 (CH<sub>3</sub>), 19.0 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 30.6 (CH), 33.1 (C), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 105.6 (CH), 113.2 (CH), 122.2 (C), 127.0 (CH), 128.1 (CH), 128.7 (CH), 129.5 (C), 131.4 (CH), 137.0 (C), 156.5 (C), 157.0 (C), 157.8 (C), 194.3 (C).

---

**1-(5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-(4-Fluorofenil)-1-fenilciclopropil)-2-metilfuran-3-il)etanona (6f)**

---

**6f**

Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 89%

Fórmula molecular: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>FO<sub>2</sub>

Peso molecular: 334.3835

EMAR (IE): 334.1369 (calculada);  
334.1360 (experimental)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *isómero mayoritario*): 1.78 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 2.03 (dd, *J* = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.91 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.13-7.42 (m, 5H).

*Isómero minoritario*, (solo están listadas las señales claramente asignables): 1.90 (dd, *J* = 7.0, 5.4 Hz, 1H), 2.01 (dd, *J* = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.95 (dd, *J* = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 4H), 7.27-7.30 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *isómero mayoritario*): 14.2 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 31.4 (CH), 32.0 (C), 109.1 (CH), 114.6 (d, *J* = 21.3 Hz, CH), 121.7 (C), 128.1 (CH), 128.6 (CH), 129.9 (d, *J* = 7.9 Hz, CH), 131.4 (CH), 133.2 (d, *J* = 2.9 Hz, C), 142.8 (C), 152.6 (C), 157.4 (C), 160.5 (d, *J* = 244.7 Hz, C), 194.0 (C).

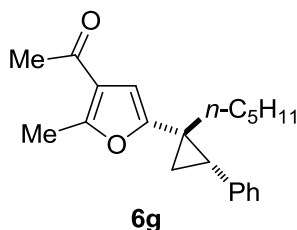
*Isómero minoritario*, (solo están listadas las señales claramente asignables): 14.5 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 30.5 (CH), 33.4 (C), 105.9 (CH), 114.5 (d, *J* = 21.4 Hz, CH), 122.3 (C), 127.2 (CH), 128.2 (CH), 129.1 (d, *J* = 7.8 Hz, CH), 133.1 (d, *J* = 2.8 Hz, C), 136.7 (C), 156.6 (C), 160.2 (d, *J* = 243.9 Hz, C), 194.2 (C).

**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -116.56 (s, *isómero mayoritario*), -117.16 (s, *isómero minoritario*).

---

**1-(2-Metil-5-((1*S*\*,2*S*\*)-1-pentil-2-fenilciclopropil)furan-3-il)etanona (6g)**

---

**6g**

Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 75%

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

Peso molecular: 310.4299

EMAR (IE): 310.1933 (calculada);  
310.1931 (experimental)

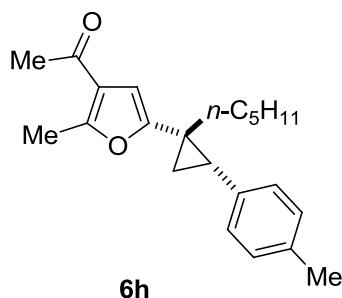
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 1.28-1.54 (m, 7H), 1.58 (ddd, *J* = 6.2, 6.0, 0.9 Hz, 1H), 1.99-2.05 (m, 1H), 2.24-2.29 (s + m, 4H), 2.39 (s, 3H), 6.00 (s, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.11-7.18 (m, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (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*S*\*,2*S*\*)-1-pentil-2-(*p*-tolil)ciclopropil)furan-3-il)etanona (6h)**

---



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 78%

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

Peso molecular: 324.4565

EMAR (IE): 324.2089 (calculada);  
(experimental) 324.2100

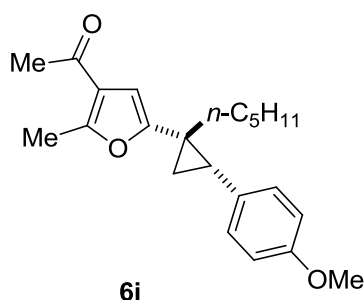
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.19 (dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 1.26-1.46 (m, 7H), 1.52 (dd, *J* = 6.0, 5.5 Hz, 1H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.22 (dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 5.99 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (100 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 (6i)**

---



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 77%

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

Peso molecular: 340.4559

EMAR (IE): 340.2038 (calculada);  
340.2055 (experimental)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *isómero mayoritario*): 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 1.22-1.43 (m, 7H), 1.47 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.18 (dd, *J* = 8.3, 6.7 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.97 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

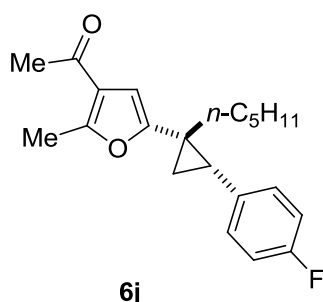
*Isómero minoritario*, (solo están listadas las señales claramente asignables): 0.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.24 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *isómero mayoritario*): 14.0 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (CH<sub>2</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>), 107.9 (CH), 113.1 (CH), 121.6 (C), 129.1 (CH), 130.4 (C), 153.4 (C), 156.9 (C), 157.8 (C), 194.3 (C); (no se detectaron las señales correspondientes al isómero minoritario).

---

**1-(5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-(4-Fluorofenil)-1-pentilciclopropil)-2-metilfuran-3-il)etanona (6j)**

---



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 80%

Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>FO<sub>2</sub>

Peso molecular: 328.4204

EMAR (IE): 328.1839 (calculada);  
328.1842 (experimental)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.20 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 1.28-1.45 (m, 7H), 1.51 (dd, *J* = 6.2, 5.3 Hz, 1H), 1.98-2.04 (m, 1H), 2.20 (dd, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 6.02 (s, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 2H), 6.95-6.99 (m, 2H).

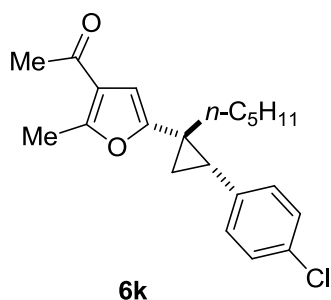
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.0 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (C), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH<sub>2</sub>), 108.1 (CH), 114.4 (d, *J* = 21.0 Hz, CH), 121.6 (C), 129.5 (d, *J* = 8.0 Hz, CH), 134.1 (d, *J* = 2.2 Hz, C), 153.1 (C), 156.9 (C), 161.2 (d, *J* = 247.0 Hz, C), 194.1 (C).

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -117.36 (s).

---

**1-(5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-(4-Clorofenil)-1-pentilciclopropil)-2-metilfuran-3-il)etanona (6k)**

---



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 75%

Fórmula molecular: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClO<sub>2</sub>

Peso molecular: 344.8750

EMAR (IE): 344.1543 (calculada);  
(experimental) 344.1557

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 1.25-1.45 (m, 7H), 1.52 (dd, *J* = 6.0, 5.4 Hz, 1H), 1.97-2.06 (m, 1H), 2.19 (dd, *J* = 8.5,

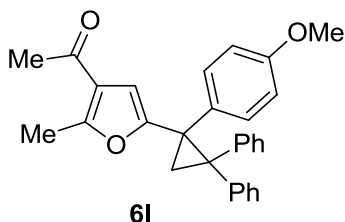
6.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 6.05 (s, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 17.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 (C), 29.0 ( $\text{CH}_3$ ), 30.1 (CH), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 38.7 ( $\text{CH}_2$ ), 108.2 (CH), 121.6 (C), 127.7 (CH), 129.3 (CH), 131.5 (C), 137.0 (C), 152.8 (C), 157.0 (C), 194.1 (C).

---

**1-(5-(1-(4-Metoxifenil)-2,2-difenilciclopropil)-2-metilfuran-3-il)etanona (6l)**

---



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 90%

Fórmula molecular:  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{O}_3$

Peso molecular: 422.5149

EMAR (IE): 422.1882 (calculada);  
(experimental) 422.1893

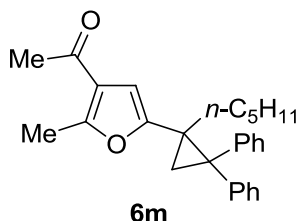
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.24 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.47 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 2.54 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 6.00 (s, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.99-7.28 (m, 10H), 7.41 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 23.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_3$ ), 37.2 (C), 44.2 (C), 53.1 ( $\text{CH}_3$ ), 108.0 (CH), 113.4 (CH), 122.0 (C), 125.7 (CH), 126.3 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.8 (CH), 130.4 (C), 130.6 (CH), 131.8 (CH), 141.0 (C), 142.4 (C), 154.2 (C), 156.6 (C), 158.2 (C), 194.2 (C).

---

**1-(2-Metil-5-(1-pentil-2,2-difenilciclopropil)furan-3-il)etanona (6m)**

---



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 79%

Fórmula molecular:  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_2$

Peso molecular: 386.5259

EMAR (IE): 386.2246 (calculada);  
(experimental) 386.2255

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.71-0.95 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H + m, 1H), 1.16-1.36 (m, 6H), 1.62 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 2.0 (dd,  $J = 5.2, 1.4$  Hz, 1H), 2.26 (m + s, 4H), 2.50 (s, 3H), 6.03 (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)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0

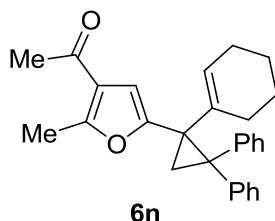


(CH<sub>3</sub>), 31.0 (C), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 44.1 (C), 107.4 (CH), 121.8 (C), 126.0 (CH), 126.4 (CH), 127.8 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 142.8 (C), 143.6 (C), 153.9 (C), 156.8 (C), 194.3 (C).

---

**1-(5-(1-(Ciclohex-1-en-1-il)-2,2-difenilciclopropil)-2-metilfuran-3-il)etanona (6n)**

---



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 47%

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

Peso molecular: 396.5207

EMAR (IE): 396.2089 (calculada);  
(experimental) 398.2095

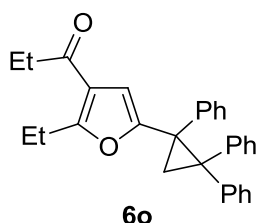
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.09-1.22 (m, 1H), 1.37-1.44 (m, 2H), 1.47-1.55 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.09 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 5.69 (br s, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.12-7.30 (m, 10H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.2 (CH<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 22.78 (CH<sub>2</sub>), 22.80 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 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-(1,2,2-trifenilciclopropil)furan-3-il)propan-1-ona (6o)**

---



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 77%

Fórmula molecular: C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 420.5421

EMAR (IE): 420.2089 (calculada);  
(experimental) 420.2095

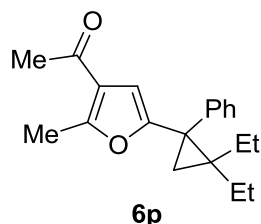
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.51-2.61 (m, 4H), 2.75-2.79 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.97-7.04 (m, 5H), 7.14-7.42 (m, 10H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.8 (CH<sub>3</sub>), 11.8 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 38.1 (C), 44.1 (C), 107.8 (CH), 120.5 (C), 125.7 (CH), 126.3 (CH), 126.7 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.8 (CH), 130.5 (CH), 130.8 (CH), 138.3 (C), 140.9 (C), 142.4 (C), 153.5 (C), 161.6 (C), 197.1 (C).

---

**1-(5-(2,2-Dietil-1-fenilciclopropil)-2-metilfuran-3-il)etanona (6p)**

---



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 90%

Fórmula molecular: C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 296.4034

EMAR (IE): 296.1776 (calculada);  
(experimental) 296.1780

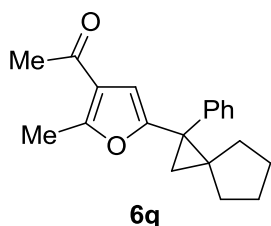
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.58-0.70 (m, 1H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.17-1.32 (m, 3H), 1.45-1.62 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 7.21-7.35 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 7.2, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.4 (CH<sub>3</sub>), 10.5 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 34.5 (C), 35.3 (C), 107.4 (CH), 121.9 (C), 126.5 (CH), 128.1 (CH), 130.3 (CH), 140.4 (C), 155.8 (C), 156.9 (C), 194.2 (C).

---

**1-(2-Metil-5-(1-fenilespiro[2.4]heptan-1-il)furan-3-il)etanona (6q)**

---



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 95%

Fórmula molecular: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 294.3875

EMAR (IE): 294.1620 (calculada);  
(experimental) 294.1633

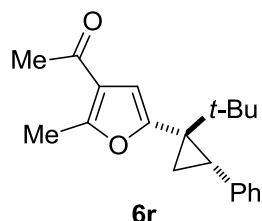
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.14-1.20 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 1.42-1.84 (m, 7H), 1.58 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 6.19 (s, 1H), 7.28-7.42 (m, 5H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.9 (CH<sub>3</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>3</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (C), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (C), 107.1 (CH), 122.3 (C), 127.0 (CH), 128.7 (CH), 130.3 (CH), 140.9 (C), 156.5 (C), 157.2 (C), 194.7 (C).

---

**1-(5-((1*S*\*,2*S*\*)-1-(*tert*-Butil)-2-fenilciclopropil)-2-metilfuran-3-il)etanona (6r)**

---



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 91%

Fórmula molecular: C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 296.4034

EMAR (IE): 296.1776 (calculada);  
(experimental) 296.1782

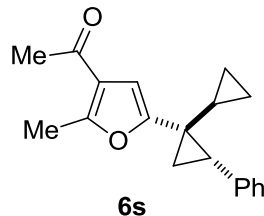
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.98 (s, 9H), 1.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.06-7.13 (m, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.2 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 33.3 (C), 36.0 (C), 110.8 (CH), 121.2 (C), 125.6 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 139.1 (C), 153.3 (C), 156.7 (C), 194.4 (C).

---

**1-(2-Metil-5-((1*S*\*,2*S*\*)-1-fenil-2-(*p*-tolil)ciclopropil)furan-3-il)etanona (6d)**

---



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 88%

Fórmula molecular: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 280.3609

EMAR (IE): 280.1463 (calculada);  
(experimental) 280.1469

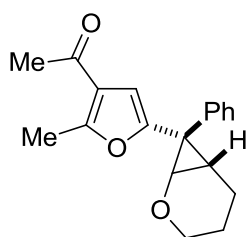
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.27-0.30 (m, 2H), 0.51-0.56 (m, 2H), 1.12 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 1.45-1.52 (m, 2H), 2.23 (dd, *J* = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 6.13 (s, 1H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.9 (CH<sub>2</sub>), 3.0 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>2</sub>), 16.2 (CH), 28.3 (C), 28.6 (CH), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 107.5 (CH), 121.6 (C), 125.9 (CH), 127.6 (CH), 128.2 (CH), 138.0 (C), 154.0 (C), 156.8 (C), 194.3 (C).

---

**1-(2-Metil-5-((6*S*\*,7*S*\*)-7-fenil-2-oxabicyclo[4.1.0]heptan-7-il)furan-3-il)etanona (6t)**

---



**6t**

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 93%

Fórmula molecular: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 296.3603

EMAR (IE): *Isómero mayoritario*-  
296.1412 (calculada); 296.1419  
(experimental).

*Isómero minoritario*- 296.1412  
(calculada); 296.1429 (experimental).

*Isómero mayoritario*: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.78-0.92 (m, 1H), 1.26-1.34 (m, 1H), 1.86 (dt, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 2.01-2.15 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.38 (ddd, *J* = 12.4, 10.7, 2.1 Hz, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 10.7, 3.5, 3.3 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.6 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH), 29.2 (CH<sub>3</sub>), 30.5 (C), 62.3 (CH), 64.4 (CH<sub>2</sub>), 110.5 (CH), 122.1 (C), 126.2 (CH), 126.6 (CH), 128.4 (CH), 143.1 (C), 150.3 (C), 157.9 (C), 194.5 (C).

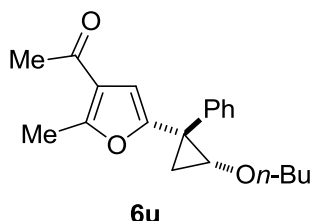
*Isómero minoritario*: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.37-0.49 (m, 1H), 1.07-1.13 (m, 1H), 1.91-2.12 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.31 (ddd, *J* = 12.6, 10.8, 2.0 Hz, 1H), 3.47 (ddd, *J* = 10.8, 3.5, 1.2 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 7.31-7.46 (m, 5H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.3 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 30.8 (C), 59.9 (CH), 64.4 (CH<sub>2</sub>), 105.0 (CH), 122.1 (C), 127.0 (CH), 128.4 (CH), 132.3 (CH), 135.4 (C), 156.3 (C), 156.6 (C), 194.3 (C).

---

**1-(5-((1*R*\*,2*R*\*)-2-Butoxi-1-fenilciclopropil)-2-metilfuran-3-il)etanona (6u)**

---



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 81%

Fórmula molecular: C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 312.4028

EMAR (IE): 312.1725 (calculada);  
(experimental) 312.1739

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *isómero mayoritario*): 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.00-1.12 (m, 1H), 1.24 (sept, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.29-1.54 (m, señales solapadas de los diastereoisómeros), 1.78 (dd, *J* = 6.3, 4.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.51-3.65 (m, 2H), 3.70 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 3H), 6.30 (s, 1H), 7.22-7.39 (m, señales solapadas de los dos diastereoisómeros).

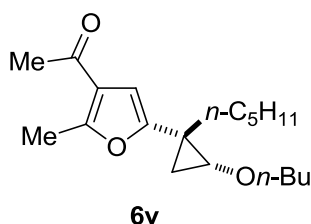
*Isómero minoritario*, solo están listadas las señales claramente asignables: 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.65 (dd, *J* = 6.2, 4.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.42-3.52 (m, 2H), 3.79 (dd, *J* = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *isómero mayoritario*): 13.8(CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 20.3(CH<sub>2</sub>), 29.1(CH<sub>3</sub>), 30.5 (C), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 64.4 (CH), 71.0(CH<sub>2</sub>), 108.6 (CH), 122.1 (C), 126.9 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 141.3 (C), 152.6 (C), 157.2 (C), 194.2 (C).  
*Isómero minoritario*, (solo están listadas las señales claramente asignables): 13.8(CH<sub>3</sub>), 14.4(CH<sub>3</sub>), 19.1(CH<sub>2</sub>), 29.2(CH<sub>2</sub>), 30.1 (C), 31.5(CH<sub>2</sub>), 63.2 (CH), 70.6(CH<sub>2</sub>), 106.5 (CH), 126.8 (CH), 128.0 (CH), 129.9 (CH), 136.9 (C), 155.6 (C), 157.0 (C), 194.1 (C) (una señal correspondiente con un C está solapada).

---

**1-(5-((1*S*\*,2*R*\*)-2-Butoxi-1-pentilciclopropil)-2-metilfuran-3-il)etanona (6v)**

---



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 83%

Fórmula molecular: C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 306.4397

EMAR (IE): 306.2195 (calculada);  
(experimental) 306.2211

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *isómero mayoritario*): 0.80 (t, *J* = Hz, 3H), 0.81-1.04 (CH<sub>3</sub>, señales de ambos isómeros solapadas), 1.04-1.62 (CH<sub>2</sub>, señales de ambos isómeros solapadas), 1.99 (quint, *J* = Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.19 (dd, *J* = 6.6, 3.7 Hz, 1H), 3.27-3.44 (CH<sub>2</sub>, señales de ambos isómeros solapadas), 3.51 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H).

*Isómero minoritario*, solo están listadas las señales claramente asignables): 2.36 (s,

3H), 2.53 (s, 3H), 6.12 (s, 1H).

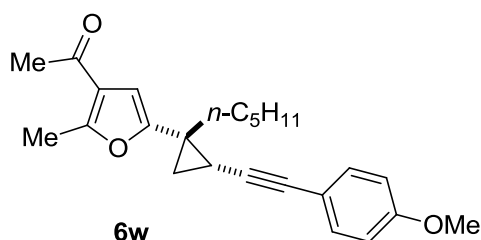
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *isómero mayoritario*): 13.8 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (C), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 63.4 (CH), 70.6 (CH<sub>2</sub>), 107.4 (CH), 121.9 (C), 152.9 (C), 156.8 (C), 194.4 (C).

*Isómero minoritario*, solo están listadas las señales claramente asignables: 13.9 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (C), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 63.5 (CH), 71.0 (CH<sub>2</sub>), 104.7 (CH), 122.0 (C), 156.0 (C), 156.6 (C), 194.1 (C) (las señales no listadas están solapadas con el isómero mayoritario).

---

### 1-(5-((1*S*\*,2*S*\*)-2-((4-Metoxifenil)etiniz)-1-pentilciclopropil)-2-metilfuran-3-il)etanona (**6w**)

---



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento: 62%

Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 364.4773

EMAR (IE): 364.2038 (calculada);  
(experimental) 364.2044

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.19 (dd, *J* = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 1.23-1.41 (m, 8H), 1.69-1.73 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.0 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 15.9 (CH), 20.9 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (C), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 37.0 (CH<sub>2</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 78.9 (C), 87.8 (C), 107.8 (CH), 113.8 (CH), 115.7 (C), 121.7 (C), 132.7 (CH), 153.3 (C), 157.4 (C), 159.0 (C), 194.4 (C).

### 3.5 Reacciones multicomponente: Síntesis de **6a** y **6g**

A una mezcla de pentano-2,4-diona (**3a**) (0.40 mmol), alquinal (**2**) (0.48 mmol, 1.2 equiv.) y estireno (**5a**) (2.40 mmol, 6.0 equiv.), se le añade ZnCl<sub>2</sub> (0.04 mmol, 10 mol%). La mezcla se mantiene con agitación durante dos horas a 60°C. El exceso de estireno se eliminó a presión reducida y el crudo de reacción se purifica por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, hexano:AcOEt = 20:1). Los datos de caracterización de los compuestos **6a** y **6g** concuerdan con los obtenidos previamente.

### 3.6 Síntesis de los eninales 7

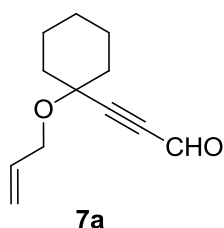
Para la preparación de los eninales **7** se procedió del mismo modo que para la síntesis de los alquinales **2**. Los rendimientos no están optimizados.

Datos de caracterización para los eninales **7** nuevos:

---

#### **3-(1-(Aliloxi)ciclohexil)propionaldehido (7a)**

---



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 20%

Fórmula molecular: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 192.2542

EMAR (IE): 192.1150 (calculada);  
(experimental) 192.1155

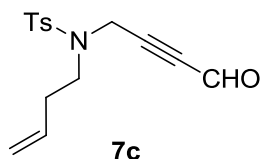
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.27-1.40 (m, 1H), 1.45-1.58 (m, 3H), 1.63-1.76 (m, 4H), 1.93-2.00 (m, 2H), 4.11 (td, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 2H), 5.17 (ddd, *J* = 10.5, 3.1, 1.5 Hz, 1H), 5.31 (ddd, *J* = 17.2, 3.4, 1.7 Hz, 1H), 5.88-6.01 (m, 1H), 9.26 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 22.4 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 73.6 (C), 85.3 (C), 97.8 (C), 116.7 (CH<sub>2</sub>), 134.7 (CH), 176.6 (CH).

---

#### **N-(But-3-en-1-il)-4-metil-N-(4-oxobut-2-in-1-il)benzenesulfonamida (7c)**

---



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 15%

Fórmula molecular: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S

Peso molecular: 291.3654

EMAR (IE): 291.0920 (calculada);  
(experimental) 291.0944

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.32-2.40 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.29 (dd, *J* = 7.4, 7.2 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.08-5.18 (m, 2H), 5.71-5.84 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.93 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 21.5 (CH<sub>3</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 46.3 (CH<sub>2</sub>), 84.4 (C), 89.1 (C), 117.7 (CH<sub>2</sub>), 127.7 (CH), 129.7 (CH), 134.1 (CH), 135.3 (C), 144.2 (C), 175.5 (CH).

### 3.7 Síntesis de los policiclos 8.

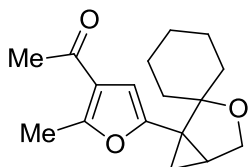
A una disolución de pentano-2,4-diona (**3a**) (0.43 mmol) y del correspondiente enal **7** (0.43 mmol, 1.0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (4.3 mL) se le añade  $\text{ZnCl}_2$  (0.043 mmol, 10 mol%). La mezcla se mantiene con agitación a 60°C hasta desaparición de los sustratos de partida (TLC, 2 h). El disolvente se elimina a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante columna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ , hexano:AcOEt = 20:1)

Datos de caracterización para los policiclos **8**:

---

#### **1-(2-Metil-5-(3-oxaspiro[biciclo[3.1.0]hexano-2,1'-ciclohexan]-1-il)furan-3-il)etanona (8a)**

---



**8a**

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 78%

Fórmula molecular:  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3$

Peso molecular: 274.3548

EMAR (IE): 274.1569 (calculada);  
(experimental) 274.1576

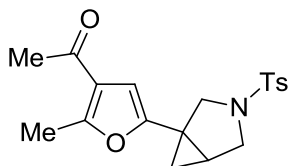
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.70 (dd,  $J = 7.6, 4.4$  Hz, 1H), 1.00 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 1.07 (ddd,  $J = 17.7, 13.3, 4.5$ , 2H), 1.41-1.64 (m, 8H), 1.79-1.83 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 6.28 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 13.4 ( $\text{CH}_2$ ), 14.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.92 ( $\text{CH}_2$ ), 22.95 (CH), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_3$ ), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.1 (C), 66.1 ( $\text{CH}_2$ ), 82.0 (C), 108.3 (CH), 121.8 (C), 152.4 (C), 157.4 (C), 193.9 (C).

---

#### **1-(2-Metil-5-(3-tosil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)furan-3-il)etanona (8b)**

---



**8b**

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 70%

Fórmula molecular:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$

Peso molecular: 359.4393

EMAR (IE): 359.1191 (calculada);  
(experimental) 359.1199



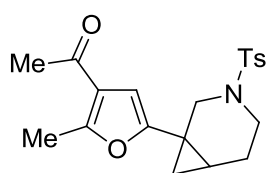
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.05 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.17 (dd, *J* = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 1.74-1.79 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.20 (dd, *J* = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.7 (CH<sub>3</sub>), 15.0 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 24.5 (CH), 25.6 (C), 29.5 (CH<sub>3</sub>), 50.0 (CH<sub>2</sub>), 51.5 (CH<sub>2</sub>), 106.1 (CH), 122.5 (C), 127.9 (CH), 130.2 (CH), 133.8 (C), 144.1 (C), 151.7 (C), 157.5 (C), 194.2 (C).

---

**1-(2-Metil-5-(3-tosil-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-1-il)furan-3-il)etanona (8c)**

---



**8c**

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 60%

Fórmula molecular: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S

Peso molecular: 373.4659

EMAR (IE): 373.1348 (calculada);  
(experimental) 373.1356

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.98 (dd, *J* = 5.5, 5.4 Hz, 1H), 1.14 (dd, *J* = 9.5, 4.7 Hz, 1H), 1.39 (ddd, *J* = 15.9, 8.1, 1.7 Hz, 1H), 1.90-1.96 (m, 1H), 2.06-2.10 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.43-2.50 (m, 1H, señal solapada), 2.43 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.07 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.4 (CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH), 17.4 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (C), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 43.0 (CH<sub>2</sub>), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 104.8 (CH), 122.0 (C), 127.5 (CH), 129.7 (CH), 133.8 (C), 143.8 (C), 154.9 (C), 156.9 (C), 193.9 (C).

## **4. Referencias**

## Referencias

- [1] a) E. Frankland, *J. Chem. Soc.* **1849**, 2, 263; b) E. Frankland, *Annalen der Chemie*, **1849**, 71, 171.
- [2] P. Barbier, *C. R. Acad. Sci.* **1899**, 110.
- [3] S. Reformatsky, *Ber.* **1887**, 20, 1210.
- [4] a) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5323; b) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4256.
- [5] Algunas revisiones sobre ciclopropanos: a) W. A. Donaldson, *Tetrahedron* **2001**, 57, 8589; b) H. Lebel, J.-F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 977; c) H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1151; d) F. Brackmann, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4493; e) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, 64, 7041.
- [6] Algunos estudios computacionales sobre la reacción de Simmons-Smith: a) F. Bernardi, A. Bottoni, G. P. Miscione, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12300; b) W. H. Fang, D. L. Phillips, D. Wang, Y.-L. Li, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 154.
- [7] a) S. E. Denmark, J. P. Edwards, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 723; b) S. E. Denmark, J. P. Edwards, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2592; c) A. B. Charette, J.-F. Marcoux, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4539; d) A. B. Charette, J.-F. Marcoux, F. Bélanger-Gariépy *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6792; e) A. B. Charette, J.-F. Marcoux, C. Molinaro, A. Beauchemin, C. Brochu, E. Isabel, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4508.
- [8] G. C. R. Emschwiler, *Hebd. Seance Acad. Sci.* **1929**, 188, 1555.
- [9] a) J. Furukawa, N. Kawabata, J. Nishimura, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 3353; b) J. Furukawa, N. Kawabata, J. Nishimura, *Tetrahedron* **1968**, 24, 53.
- [10] S. E. Denmark, J. P. Edwards, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6974.

- [11] a) Z. Yang, J. C. Lorenz, Y. Shi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8621, e) A. B. Charette, S. Francoeur, J. Martel, N. Wilb, *112*, 4713; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4539; f) A. B. Charette, C. Molinaro, C. Brochu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12160; g) A. B. Charette, A. Beauchemin, S. Francoeur, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8139.
- [12] G. Wittig, K. Schwarzenbach, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 652.
- [13] a) S. H. Goh, L. E. Closs, G. L. Closs, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 25; b) L. J. Altman, R. C. Kowerski, H. C. Rilling, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1782; c) L. J. Altman, R. C. Kowerski, D. R. Laungani, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6174 d) D. S. Crumrine, T. J. Haberkamp, D.J. Suther, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2274
- [14] S. R. Goudreau, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15633.
- [15] W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 935.
- [16] a) W. B. Motherwell, L. R. Roberts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1582; b) R. J. Fletcher, W. B. Motherwell, M. E. Popkin, *Chem. Commun.* **1998**, 2191; c) W. B. Motherwell, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 41; d) W. B. Motherwell, *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 135; e) G. Bégis, Cladingboel, W. B. Motherwell, *Chem. Commun.* **2003**, 2656; f) W. B. Motherwell, G. Bégis, D. E. Cladingboel, L. Jerome, T. D. Sheppard, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6462.
- [17] a) A. Zulys, M. Dochnahl, D. Hollmann, K. Löhnwitz, J.-S. Herrmann, P. W. Roesky, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7794; b) J.-W. Pissarek, D. Schlesiger, P. W. Roesky, S. Blechert, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 2081.
- [18] C.-L. Deng, R.-J. Scong, Y.-L. Liu, J.-H. Li, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 3096.

- [19] A. Sniday, A. Durham, M. S. Morreale, K. A. Wheeler, R. Dembisky, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1175;
- [20] a) X. Zhao, X.-G. Zhang, R.-Y. Tang, C.-L. Deng, J.-H. Li, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 4211; otras reacciones de activación de alquinos mediadas por zinc: b) K. Alex, A. Tillack, N. Schwarz, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2304; c) T. Sugiishi, H. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2504.
- [21] H. Stickler, J. B. Davis, G. Ohloff, *Helv. Chem. Acta* **1976**, *59*, 1328.
- [22] Algunas revisiones representativas: a) K. Miki, S. Uemura, K. Ohe, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1068; b) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 34778; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410; c) L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271; d) E. Jiménez-Núñez, A. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326; e) M. Marion, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2806; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750.
- [23] T. Wang, J. Zhang, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 4270.
- [24] M. Journet, D. Cai, L. M. DiMichele, R. D. Larsen, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6427.
- [25] a) E. Knoevenagel, *Ber.* **1894**, *27*, 2345; b) E. Knoevenagel, *Ber.* **1896**, *29*, 172
- [26] a) W. Hess, J. W. Burton, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2966; b) S. Yamazaki, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6026.
- [27] Estudios computacionales, realizados por el Profesor Francisco González, apoyan esta hipótesis.
- [28] Ed.: J. Zhu, *Multicomponent Reactions*, Wiley-VHC, **2005**.
- [29] P. S. Rao, R. V. Venkataratnam, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5821.

- [30] Para la síntesis de estos eninales, se siguió el mismo procedimiento que en el caso de los alquinales **2**.
- [31] La unidad biciclo[n.1.0]alcano está presente en muchos productos naturales y/o sustancias bioactivas de interés, véase, por ejemplo: a) K. S. MacMillan, T. Nguyen, I. Hwang, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1187; b) F. Micheli, D. Hamprecht, G. Bonanomi, R. Di Fabio, D. Donati, G. Gentile, C. Heidbreder, A. Prandi, L. Tarsi, S. Terreni, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5056.
- [32] Precios de sales de metales de transición de uso habitual: (en relación a 10 mmol con >99.9% de pureza, Sigma-Aldrich, 1.05.2012): [ZnCl<sub>2</sub>] = 11.0 €; [FeCl<sub>3</sub>] = 29.6 €; [CuCl<sub>2</sub>] = 22.1 €; [PdCl<sub>2</sub>] = 128.0 €; [AuCl] = 358.1 €; [AuCl<sub>3</sub>] = 659.1 €; [PtCl<sub>2</sub>] = 490.4 €; [RhCl<sub>3</sub>] = 1045.8 €.

**Anexo I:**  
**Algunos espectros de RMN representativos**

