



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

FACULTAD DE QUÍMICA

**CICLOPROPENOS: USO DE MOLÉCULAS CON
ELEVADA TENSIÓN DE ANILLO EN SÍNTESIS
ORGÁNICA**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

(MÁSTER EN QUÍMICA Y DESARROLLO SOSTENIBLE)

Laura Díez de Tejada del Valle, Julio 2018

Laura Díez de Tejada del Valle

Estudiante de Máster en Química y Desarrollo Sostenible

PRESENTA

La memoria titulada ‘Ciclopropanos: uso de moléculas con elevada tensión de anillo en síntesis orgánica’ que ha sido realizado 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 10 de Julio de 2018.

Fdo. Laura Díez de Tejada del Valle

Fdo. Dr. Rubén Vicente Arroyo

Fdo. Dr. Luis Ángel López García

Índice

1. Prólogo	6
2. Introducción.....	7
2.1. Síntesis de ciclopropanos	8
2.1.1. Cicloadiciones [2+1]	8
2.1.2. Eliminación 1,2.....	9
2.2. Reactividad de ciclopropanos	10
2.2.1. Carbometalaciones.....	11
2.2.2. Cicloadiciones y ciclaciones.....	13
2.2.3. Isomerización de ciclopropanos a intermedios vinilcarbeno.....	14
3. Objetivo	18
4. Discusión de resultados	19
4.1. Síntesis del ciclopropano 1	19
4.2. Optimización de la reacción	19
4.3. Estudio de la generalidad de la reacción.....	23
4.4. Propuesta mecanística.....	31
5. Conclusiones.....	33
6. Metodología experimental.....	34
6.1. Generalidades.....	34
6.1.1. Condiciones de trabajo	34
6.1.2. Disolventes	34

6.1.3. Reactivos	34
6.1.4. Técnicas analíticas	34
6.2. Síntesis de metilenociclododecano C	35
6.3. Síntesis de 1,1-dibromoespiro[2.11]tetradecano E	36
6.4. Síntesis de 1-bromoespiro[2.11]tetradecano F	37
6.5. Síntesis de espiro[2.11]tetradec-1-eno 1	37
6.6. Reacciones de ciclopropanación	38
7. Bibliografía	44
8. Anexos	46

1. Prólogo

En esta memoria se describe el trabajo de investigación realizado para el estudio de moléculas con elevada tensión de anillo como son los ciclopropanos.

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, los métodos de síntesis de ciclopropanos. A continuación, se resume su reactividad, así como algunos ejemplos relevantes.

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

El ciclopropeno es un compuesto orgánico de fórmula C_3H_4 . Este compuesto es el cicloalqueno de menor tamaño de anillo (*Figura 1*).

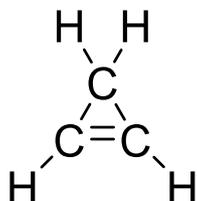


Figura 1. Molécula de ciclopropeno.

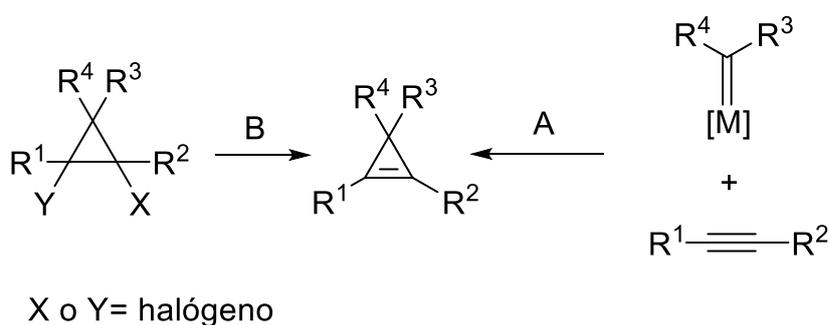
Debido a que el anillo está muy tensionado (228 kJ/mol), el ciclopropeno y algunos de sus derivados suelen ser difíciles de preparar y, en general, altamente reactivos. Atendiendo a su estructura especial, ya que es la molécula cíclica insaturada más pequeña, los derivados de ciclopropeno han atraído la atención de los químicos teóricos y experimentales.

Además de la tensión de anillo, los ciclopropenos presentan otra propiedad peculiar. Los átomos de carbono vinílicos del ciclopropeno presentan una hibridación $sp^{1.19}$ mientras que en el átomo de C alifático es $sp^{2.68}$. El carácter s de los enlaces C–H del ciclopropeno hacen que pueda comportarse como un alquino terminal.^[1]

Aunque los estudios sobre el ciclopropeno comenzaron en el siglo XIX, su primera síntesis se debe a Demjanov y colaboradores que lo sintetizaron y aislaron en 1922.^[2] Desde entonces, se han desarrollado una serie de metodologías para la síntesis del ciclopropeno, siendo dos de ellas las más características, y que se presentan brevemente a continuación.

2.1. Síntesis de ciclopropanos

La primera metodología general hace uso de un ciclopropano preexistente funcionalizado adecuadamente para llevar a cabo una eliminación 1,2 (ruta B). La segunda alternativa consiste en una cicloadición [2+1] entre alquinos y un intermedio de carbeno altamente reactivo, generalmente generado por la descomposición de un diazocompuesto con metales de transición (ruta A) (*Esquema 1*).



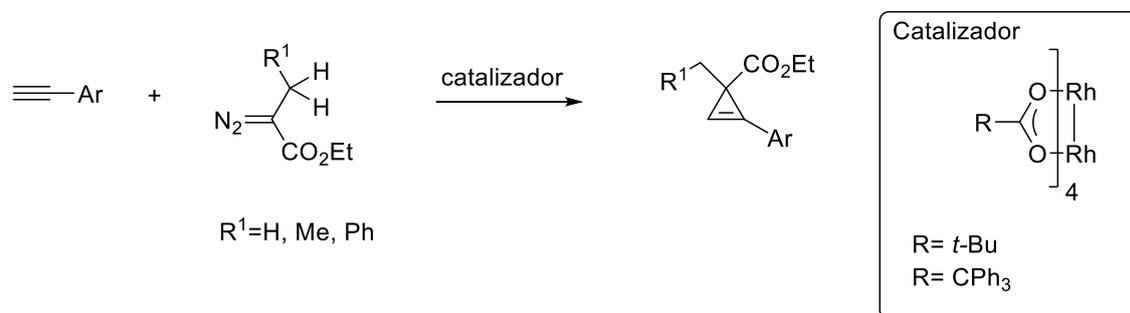
Esquema 1. Rutas sintéticas principales para preparar ciclopropanos.

2.1.1. Cicloadiciones [2+1]

Desde el primer ejemplo de síntesis de 3-ciclopropencarboxilatos catalizados por Cu a partir de 1-fenilpropileno y etil diazoacetato, llevada a cabo por D'jakonov y colaboradores,^[3] la preparación de ciclopropanos a partir de diazocompuestos y alquinos se ha utilizado ampliamente. Así, los carbenos generados por la descomposición térmica, fotoquímica o catalítica de α -diazacetatos proporcionan una manera conveniente de acceder a 3-alcoxicarbonilciclopropanos tras la adición a alquinos.

El cobre metálico, complejos y sales de cobre o complejos de rodio (II) se emplean ampliamente como catalizadores de la reacción de ciclopropanación. Particularmente, la

reacción de diazocompuestos con alquinos catalizada por rodio es la más aplicada ya que presenta más versatilidad utilizando menores cargas de catalizador (*Esquema 2*).^[4]



Esquema 2. Síntesis de ciclopropenos mediante ciclación [2+1] catalizada por rodio.

2.1.2. Eliminación 1,2

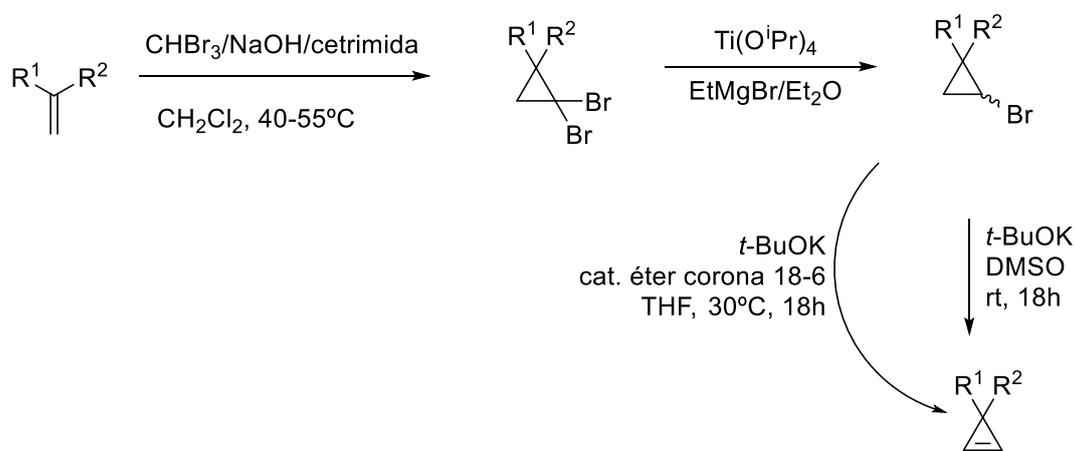
Aunque la cicloadición [2+1] parece la vía más directa, la necesidad de utilizar diazocompuestos estabilizados, que pueden dar lugar a productos de dimerización del diazocompuesto,^[5] y la reactividad de los ciclopropenos así generados frente a los catalizadores,^[6] hacen que esta aproximación esté relativamente limitada.

Una alternativa para sintetizar ciclopropenos consiste en una secuencia de varias etapas, cuya optimización y escalado ha sido desarrollado por el grupo de Rubin. Esta ruta comienza con la ciclopropanación de un alqueno con dibromocarbeno generado a partir de bromoformo en condiciones modificadas de catálisis por transferencia de fase,^[7] que conduce a un derivado de dibromociclopropano.

La posterior reducción parcial del derivado de dibromociclopropano en presencia de Ti(O^{*i*}Pr)₄/EtMgBr genera un derivado de bromociclopropano.

La síntesis del derivado de ciclopropano a partir del correspondiente derivado de bromociclopropano se lleva a cabo en dimetilsulfóxido (DMSO) en presencia de un ligero exceso de *t*-BuOK.

Alternativamente, se pueden emplear cantidades catalíticas de éter corona 18-6 en THF, lo cual suele permitir mejores rendimientos en el último paso de reacción, en comparación con el uso de DMSO como disolvente (*Esquema 3*).^[8]



Esquema 3. Síntesis de ciclopropanos mediante eliminación 1,2 de bromociclopropanos.

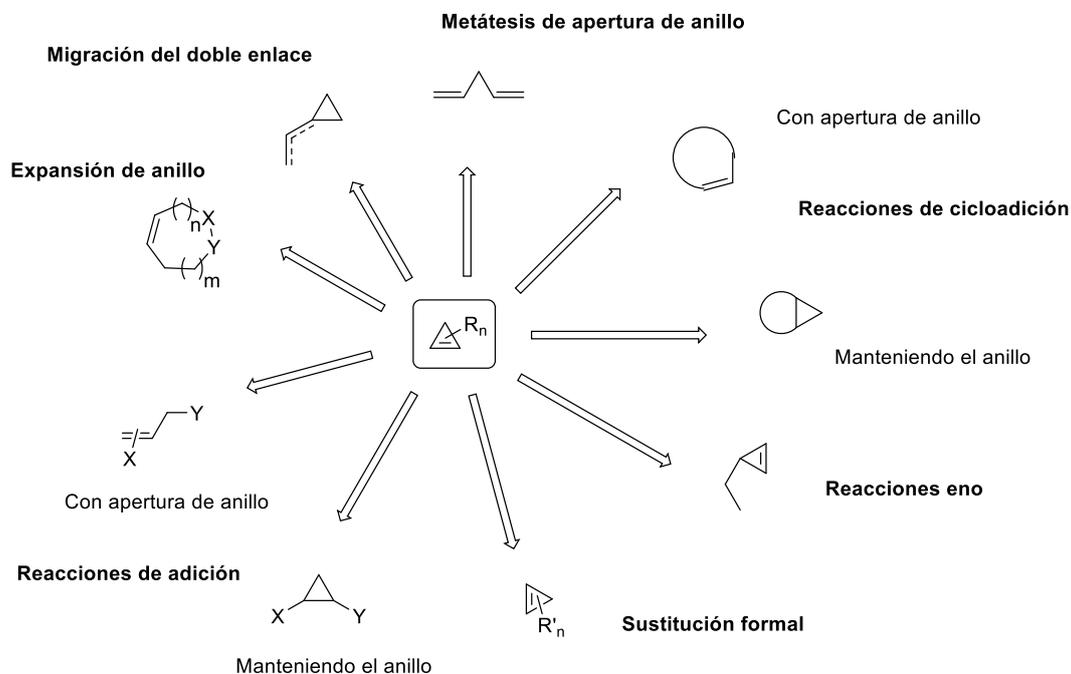
2.2. Reactividad de ciclopropanos

Los esfuerzos para desarrollar métodos más generales y escalables para la síntesis de ciclopropanos han contribuido a un aumento en su uso como útil herramienta sintética.

Los ciclopropanos presentan la reactividad propia de sistemas insaturados como alquenos, alenos o alquinos. Sin embargo, sus particularidades estructurales les proporcionan algunas formas de reactividad exclusivas. Este hecho hace de los ciclopropanos unos compuestos valiosos para síntesis.

En el *Esquema 4* se muestra de forma general la reactividad de los ciclopropanos. Se puede observar que los ciclopropanos pueden conducir a reacciones de cicloadición y adición, que transcurren con o sin apertura de anillo. También pueden dar lugar a

reacciones eno, así como producirse sustituciones formales. Además, cabe destacar las reacciones de expansión de anillo, migración del doble enlace y metátesis de apertura de anillo.



Esquema 4. Tipos de reactividad de ciclopropanos.

A continuación, se discuten las formas de reactividad más características.

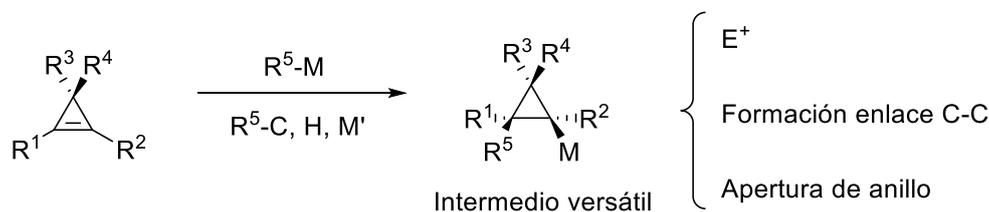
2.2.1. Carbometalaciones

Las carbometalaciones y procesos relacionados se encuentran entre las reacciones más estudiadas sobre ciclopropanos. Estos compuestos sirven como excelentes plataformas para desarrollar reacciones regio-, diastereo- y enantioselectivas que conducen a ciclopropanos altamente funcionalizados.

Además, los intermedios metalados también pueden evolucionar a través de reacciones de apertura de anillo. Por lo tanto, se puede acceder selectivamente a la diversidad

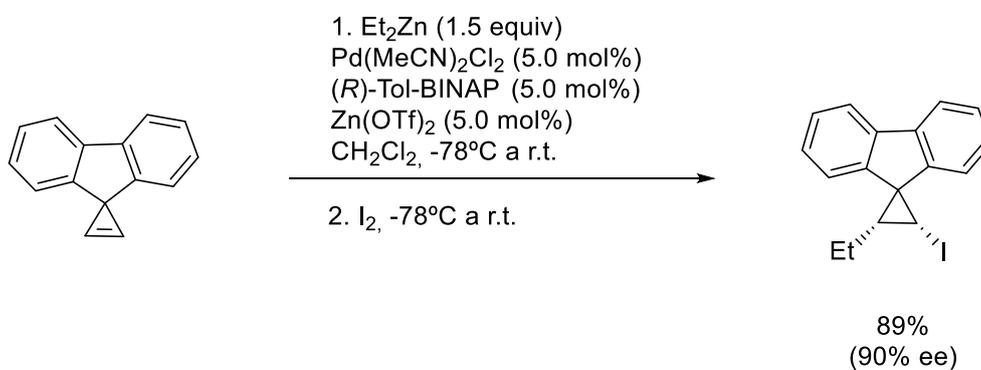
estructural mediante una selección adecuada de reactivos y condiciones de reacción

(Esquema 5).^[9]



Esquema 5. Carbometalación de ciclopropenos.

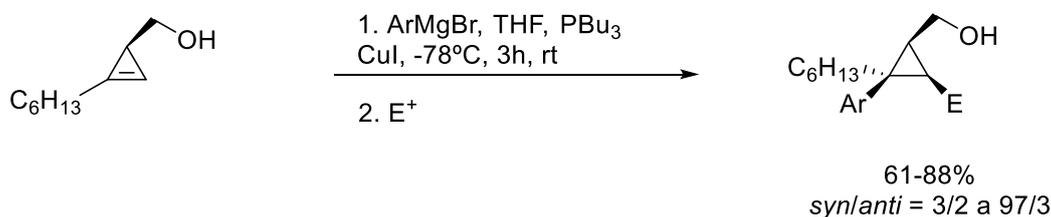
A modo de ilustración, se incluye una reacción de este tipo descrita por Lautens y colaboradores.^[10] En este ejemplo se empleó un sistema catalítico que utiliza $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ y (*R*)-Tol-BINAP para la reacción de Et_2Zn con un ciclopropeno para proporcionar, después de ser atrapado con I_2 , un derivado de ciclopropano diastereo- y enantioselectivo (Esquema 6).



Esquema 6. Carbozincación enantioselectiva catalizada por paladio.

Otro ejemplo, desarrollado por Fox y colaboradores, describe una metodología basada en la utilización de un catalizador de cobre (sistema CuI/PBu_3) para adicionar reactivos de Grignard a derivados de 3-hidroximetilciclopropeno, obteniéndose altas regio- y diastereoselectividades. Los ciclopropilmetales se pueden atrapar con una variedad de

electrófilos. Esto genera ciclopropanos altamente sustituidos en configuración *syn* como producto principal (*Esquema 7*).^[11]



Esquema 7. Carbometalación de ciclopropanos llevada a cabo por reactivos de Grignard.

2.2.2. Cicloadiciones y ciclaciones

El doble enlace del ciclopropeno es altamente reactivo, esto lo convierte en un excelente punto de reacción en diversas reacciones de cicloadición. Estas reacciones son extremadamente atractivas, ya que permiten un rápido aumento de la complejidad molecular.

Un ejemplo representativo en el marco de las cicloadiciones ha surgido en los últimos años con el interés en el uso de cicloadiciones de Diels-Alder con tetrazinas como reacciones bioortogonales. La fluorescencia potenciada de algunas tetrazinas después de la cicloadición se puede usar en imágenes de células vivas de biomoléculas marcadas enzimáticamente o metabólicamente con dienófilos. Esta aproximación a los estudios de células vivas o *in vitro* se beneficia de la existencia de tetrazinas fluorógenas y las velocidades de reacción de las cicloadiciones incluso en condiciones fisiológicas (*Figura 2*).

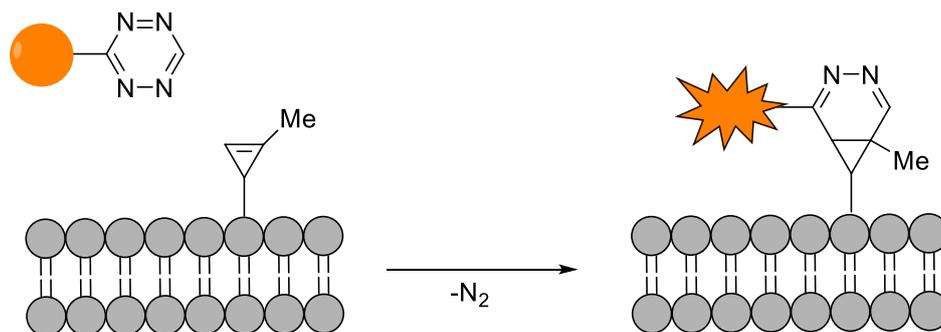
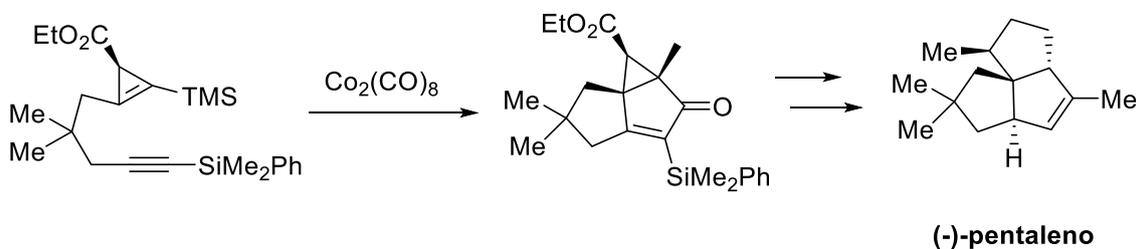


Figura 2. Ejemplo de ciclación [4+2].

Otro ejemplo representativo es el de Fox y colaboradores, los cuales desarrollaron con éxito la síntesis enantioselectiva de (-)-pentaleno. Esta metodología hace uso de un alquini-ciclopropeno, preparado mediante ciclación [2+1] enantioselectiva, que en presencia de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ conduce a una cetona tricíclica, a través de una reacción Pauson-Khand. Las posteriores manipulaciones permiten preparar el (-)-pentaleno (Esquema 8).^[12]



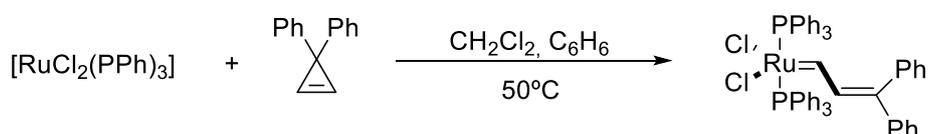
Esquema 8. Síntesis enantioselectiva de (-)-pentaleno

2.2.3. Isomerización de ciclopropenos a intermedios vinilcarbeno

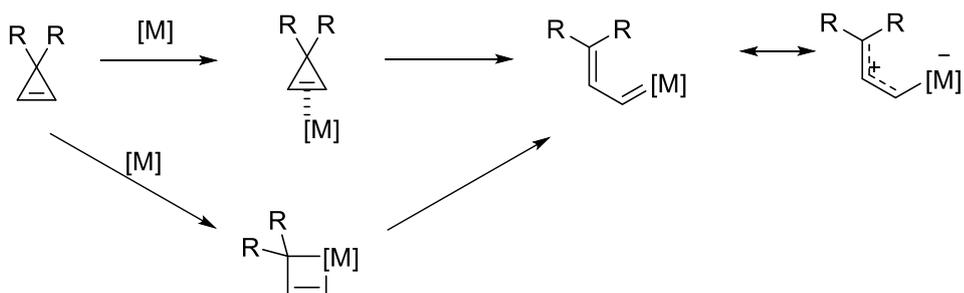
Los derivados de ciclopropeno pueden utilizarse para la generación de intermedios vinilcarbeno en presencia de cantidades catalíticas de algunos metales de transición, lo que permite su utilización como precursores de esta valiosa clase de intermedios sintéticos.

Un ejemplo que ilustra la relevancia de este proceso es la síntesis del primer complejo carbeno de rutenio activo de metátesis, en 1992 (*Esquema 9a*).^[13] Este proceso implica una coordinación π del ciclopropeno a un metal de transición para la isomerización posterior de carbeno de vinilo, que también puede representarse como un catión alilo estabilizado. Además, los metales de baja valencia también pueden generar el mismo intermedio por adición oxidativa seguida de cicloreversión (*Esquema 9b*).

a)



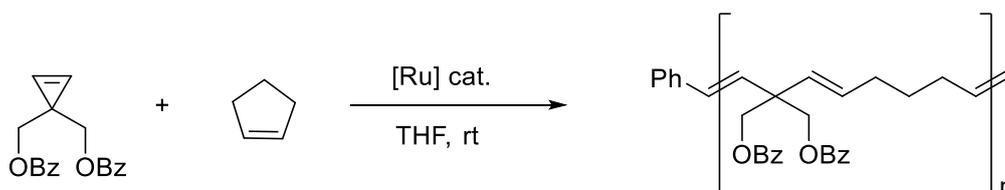
b)



Esquema 9. Isomerización de ciclopropenos a vinilcarbenos promovida por metal.

El uso de ciclopropenos como fuente de vinil carbenos no sólo se aplica a la síntesis orgánica.^[14] Un ejemplo interesante es la utilización de ciclopropenos como monómeros en la química de polímeros.

Xia y colaboradores describieron una reacción de polimerización por metátesis de apertura de anillo (ROMP) basada en adiciones simples de dos monómeros, ciclopropenos 3,3-disustituídos y cicloalquenos.^[15] En este ejemplo se utiliza la tensión de anillo para dirigir la reacción hacia la generación de los polímeros correspondientes (*Esquema 10*).

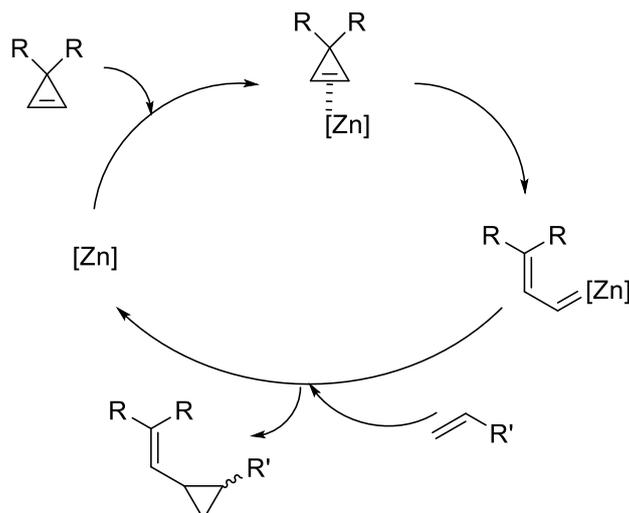


Esquema 10. Polimerización incluyendo ciclopropenos, catalizada por rutenio.

Por otra parte, Simmons y Smith, en 1958, publicaron resultados sobre la generación de carbenos de zinc para la ciclopropanación de alquenos.^[16] Hoy en día, la ciclopropanación Simmons-Smith (SSC) sigue siendo uno de los métodos más empleados para sintetizar ciclopropanos. A pesar de su importancia, esta reacción transcurre en condiciones estequiométricas, por lo que el desarrollo de una versión catalítica presenta gran interés.^[17]

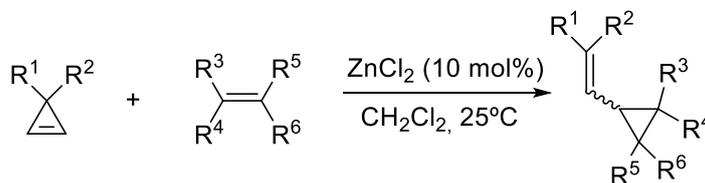
Teniendo esto en cuenta y dado que los alquinos y ciclopropenos comparten varias características,^[18] el grupo de investigación inició su trabajo en este tipo de reactividad de ciclopropenos.

Durante el estudio, se observó que las sales de zinc pueden activar el enlace π de un ciclopropeno, desencadenando así una apertura de anillo para generar un intermedio carbeno de zinc vinilo, que podría quedar atrapado por alquenos y llevar al vinilciclopropano correspondiente y a la regeneración del catalizador (*Esquema 11*).^[19]



Esquema 11. Generación catalítica a partir de ciclopropanos.

La hipótesis planteada por el grupo de investigación fue comprobada utilizando las condiciones de reacción óptimas y llevando a cabo la reacción mostrada en el *Esquema 12*.

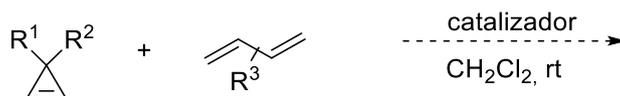


Esquema 12. Ciclopropanación catalizada por $ZnCl_2$.

Esta metodología resultó ser general, pudiendo utilizarse gran cantidad de olefinas con diferentes grados de sustitución y que tenían grupos funcionales en su estructura. Además, la reacción muestra una notable preferencia por la formación del isómero *cis*.^[20]

3. Objetivo

Teniendo en cuenta los resultados previos del grupo de investigación (véase *Esquema 12*) en la reacción de ciclopropanación de alquenos usando ciclopropanos como precursor de carbenos,^[21] se planteó como objetivo de este trabajo evaluar la reactividad de los ciclopropanos frente a 1,3-dienos (*Esquema 13*).



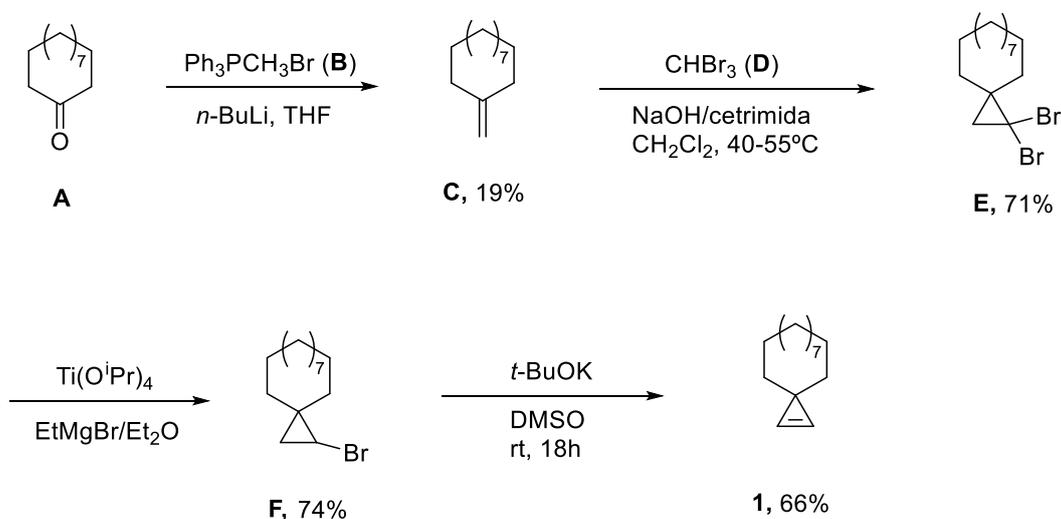
Esquema 13. Estudio propuesto.

Sobre la base de los precedentes parece razonable asumir que cada reacción debería conducir a la formación de divinilciclopropanos, si bien, a priori, otros modos de reactividad no esperados podrían producirse.

4. Discusión de resultados

4.1. Síntesis del ciclopropeno **1**

En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis del ciclopropeno **1** a partir de la ciclododecanona (**A**). Para ello, se llevó a cabo una reacción de Wittig con la cetona **A** y el iluro derivado de $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ (**B**), obteniéndose el alqueno **C**, con un 19% de rendimiento. A continuación, se llevó a cabo la ciclopropanación del alqueno **C** con CHBr_3 (**D**) en medio básico y utilizando ceftriaxona como catalizador de transferencia de fase, lo que dio lugar al compuesto **E** con un 71% de rendimiento. Para obtener el compuesto **F** (74%) se llevó a cabo una reducción promovida por titanio. Por último, se obtuvo el ciclopropeno **1** tras una β -eliminación a partir del compuesto **F**, con un rendimiento del 66%.



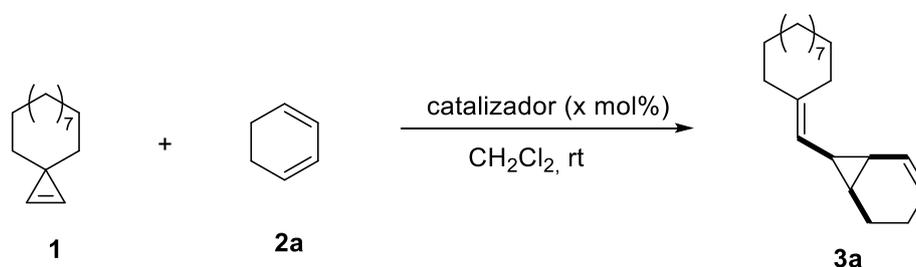
Esquema 14. Síntesis del ciclopropeno **1**.

4.2. Optimización de la reacción

Una vez sintetizado el ciclopropeno **1**, se estudió su reacción con 1,3-ciclohexadieno (5.0 equivalentes) en presencia de diferentes catalizadores metálicos que son capaces de

generar intermedios de tipo carbeno a partir de ciclopropenos. Los resultados obtenidos de este estudio se muestran en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Optimización 1: efecto del catalizador.



Catalizador	3a (%)	e.d. ^[a]
ZnCl ₂ (10 mol%)	81.5%	6:1
[Rh(OAc) ₂] ₂ (5 mol%)	74%	>20:1
[Ru(CO) ₃ Cl ₂] ₂ (5 mol%)	60%	>20:1
PtCl ₂ (5 mol%)	31%	>20:1
RuCp*Cl(cod) (5 mol%)	N.R. ^[b]	-
RuCp*(PPh ₃) ₂ Cl (5 mol%)	N.R. ^[b]	-
[Rh(OAc) ₂] ₂ (1 mol%)	85%	>20:1
ⁱ PrAuNTf ₂ (5 mol%)	95%	2:1

[a] Relación de diastereoisómeros estimada por 1H-RMN.

[b] N.R. hace referencia a que la reacción no tiene lugar.

En primer lugar, se llevó a cabo la reacción con ZnCl₂ (10 mol%) (entrada 1, *Tabla 1*) como catalizador, en condiciones análogas a las previamente usadas con alquenos. En dichas condiciones se obtuvo el divinilciclopropano **3a** con buen rendimiento (81%) y una selectividad destacable por el isómero *syn*. La estructura del compuesto **3a** se

determinó mediante RMN y, a través de un experimento nOe, se determinó la configuración relativa de los sustituyentes del ciclopropano.

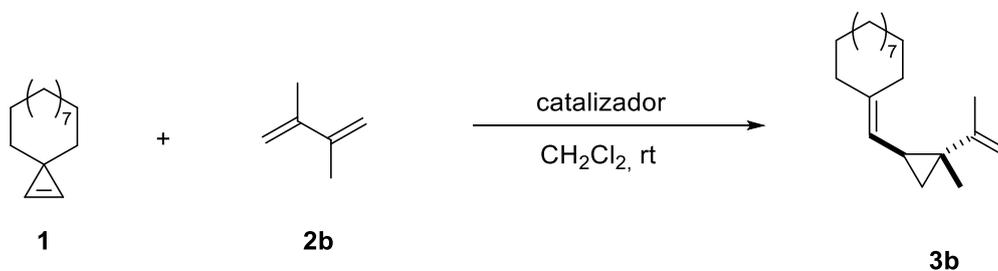
También se llevó a cabo la reacción con $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ (5 mol%) (entrada 2, *Tabla 1*), tras a cual se obtuvo el compuesto **3a** con un 74% de rendimiento, sin embargo en este caso la reacción se produce con total distereoselectividad (e.d. >20:1), de nuevo a favor del isómero *syn*.

Debido al elevado precio de los catalizadores de rodio, se realizó de nuevo la reacción utilizando $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ (1 mol%) (entrada 7, *Tabla 1*), y obteniéndose un mejor rendimiento de **3a** (85%) y una diastereoselectividad análoga a la obtenida previamente.

Otros catalizadores metálicos de Ru(II), Pt(II) o Au(I) dieron lugar a peores resultados, tanto en términos de rendimiento como de selectividad. A excepción del catalizador de oro que da lugar a un mejor rendimiento, pero peor selectividad.

Para determinar la influencia de la estructura del dieno en la selectividad de la reacción, se eligieron las condiciones de las entradas 1 y 7 de la *Tabla 1* para llevar a cabo la reacción con el 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**2b**) (*Tabla 2*).

Tabla 2. Optimización 2: efecto del dieno.



Catalizador	3b (%)	e.d.
ZnCl ₂ (10 mol%)	75%	1:1.2
[Rh(OAc) ₂] ₂ (1 mol%)	88%	1.3:1
[Rh ₂ (TPA) ₄] (1 mol%)	74%	3.2:1
[Rh ₂ (OPiv) ₄] (1 mol%)	88%	2.5:1

El diastereoisómero que se muestra es el mayoritario que se obtiene en la reacción con rodio.

TPA= 2, 2, 2-trifenilacetato; OPiv= (CH₃)₃CO

Como se indica en la *Tabla 2*, tanto el ZnCl₂ como el [Rh(OAc)₂]₂ fueron capaces de promover la formación del correspondiente divinilciclopropano **3b** con muy buen rendimiento (75 y 88%, respectivamente) aunque con baja selectividad. Cabe destacar el hecho de que, a pesar de la baja selectividad, esta depende del catalizador utilizado, ya que según el catalizador que se utilice en la reacción, se obtiene como diastereoisómero mayoritario el *cis* (zinc) o el *trans* (rodio) (*Figura 3*).

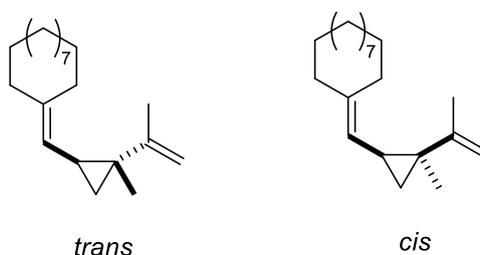


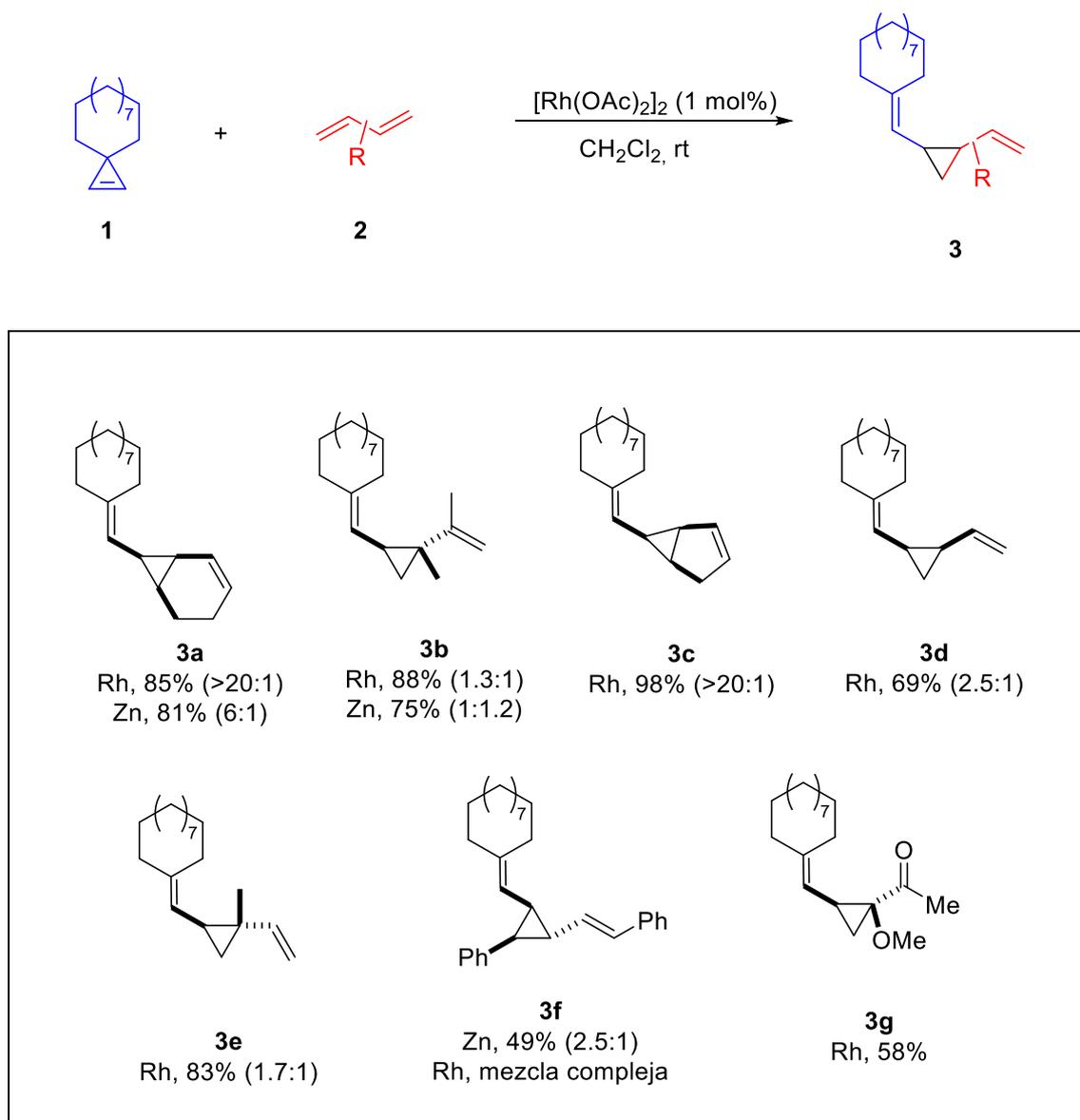
Figura 3. Diastereoisómeros del compuesto 3b.

Con objeto de obtener el compuesto **3b** con mejor selectividad se utilizaron otros catalizadores de Rh(II) comercialmente disponibles. Sin embargo, con estos catalizadores de [Rh₂(TPA)₄] y [Rh₂(OPiv)₄] no se observa ninguna mejora notable con respecto a los resultados anteriores.

4.3. Estudio de la generalidad de la reacción

Utilizando el $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ como catalizador, se procedió a estudiar la generalidad del proceso, utilizando otros dienos conjugados. Los resultados obtenidos se muestran en la *Tabla 3*. En algunos casos, se muestran los resultados utilizando zinc como catalizador para su comparación.

Tabla 3. Productos obtenidos.



La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo mediante las técnicas habituales de RMN y la diastereoselectividad fue asignada, en la mayoría de los casos mediante experimentos nOe.

En la sección anterior se han comentado los compuestos obtenidos **3a** y **3b**, los cuales se han obtenido a partir del ciclopropeno **1** y los dienos 1,3-ciclohexadieno (**2a**) y 2,3-dimetilbuta-1,3-dieno (**2b**), respectivamente.

Cabe destacar el buen rendimiento que se obtiene en el caso de la reacción con 1,3-ciclopentadieno (**2c**), tras la cual se obtiene el compuesto **3c** (98%). Por otra parte, para los productos obtenidos **3d** y **3e** también se obtienen buenos rendimientos (69 y 86% respectivamente), y, además, estos compuestos se obtienen con diastereoselectividad moderada a partir de los dienos 1,3-butadieno (**2d**), el cual es gas, e isopreno (**2e**). Un hecho destacable se observa en la reacción del compuesto **3e**, ya que reacciona por el doble enlace que está más sustituido. Los espectros de RMN de estos compuestos se encuentran en el *Anexo 2*.

En el caso particular del dieno (1*E*,3*E*)-1,4-difenilbuta-1,3-dieno (**2f**), la reacción con $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ (1 mol%) conduce a una mezcla de reacción compleja. Sin embargo, utilizando ZnCl_2 (10 mol%) se obtuvo el compuesto **3f** con un 49% de rendimiento y diastereoselectividad moderada (2.5:1).

Por último, se llevó a cabo la reacción con el dieno 2,3-dimetoxibuta-1,3-dieno (**2g**) en presencia de $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ (1 mol%). En este caso, se obtuvo el compuesto hidrolizado **3g**, que pudo aislarse y caracterizarse. Otras fracciones de columna indican la presencia del enol éter correspondiente, si bien no se obtuvo pureza suficiente para su caracterización y determinación de la configuración relativa de los sustituyentes.

A continuación, se describen los espectros de RMN del compuesto **3c**.

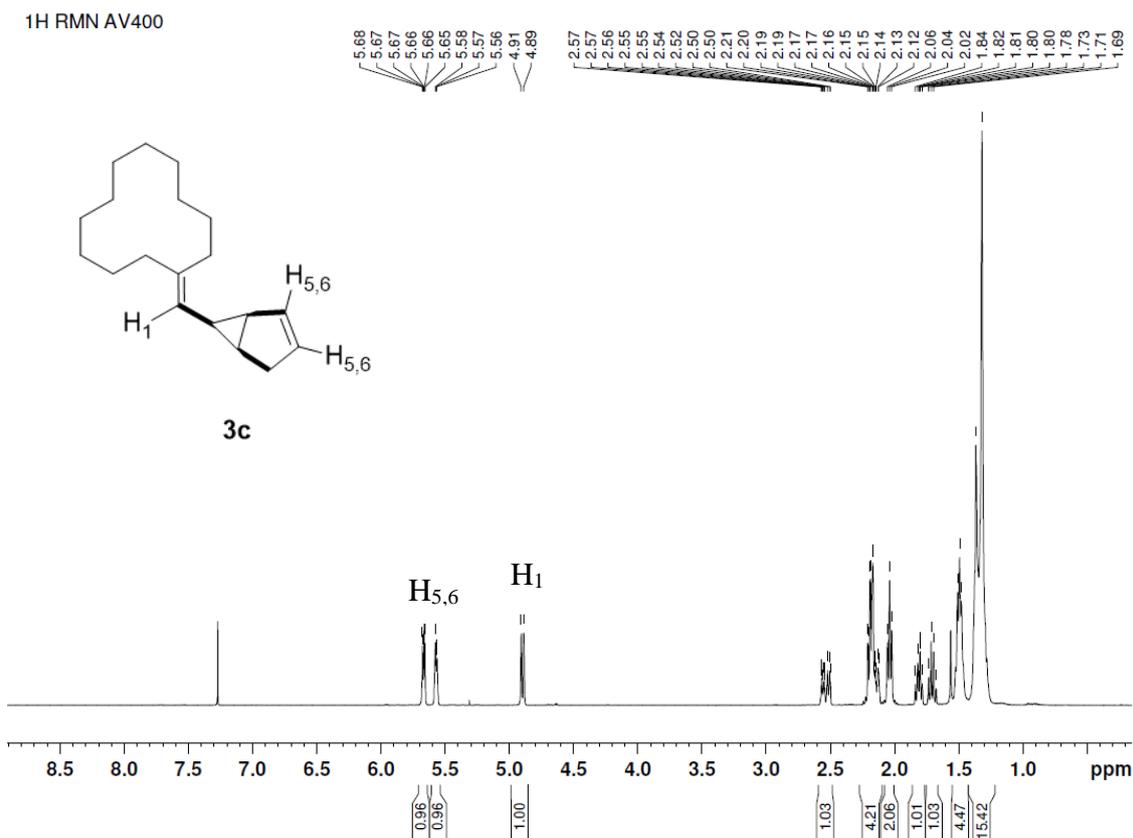


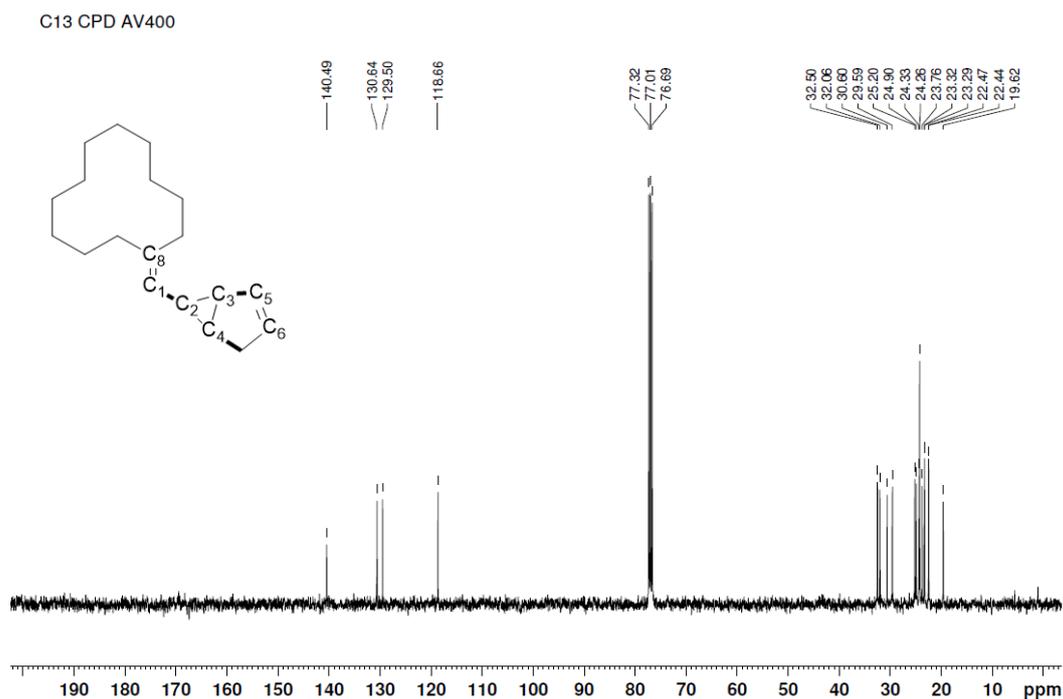
Figura 4. Espectro de ¹H-RMN del producto **3c**.

En la *Figura 4* se muestra el espectro de ¹H-RMN del compuesto **3c**. Entre todas las señales, algunas más características son, el doblete que aparece a 4.90 ppm (H_1) y otras dos señales que se reconocen fácilmente son los multipletes que aparecen entre 5.56-5.58 ppm y 5.65-5.68 ppm, y que se asignan a los H del doble enlace del anillo de cinco miembros fusionado (H_5 y H_6).

Por otra parte, las señales que aparecen más apantalladas en el espectro corresponden al resto de H del anillo fusionado y a los metilenos del anillo de 12 miembros.

Para corroborar esta asignación de señales, se representan los espectros de ¹³C-RMN y DEPT del compuesto **3c** (*Figura 5*). En ellos se puede comprobar la existencia de las

señales correspondientes a los átomos de carbono del doble enlace del anillo de ciclopenteno, estas señales (C_5 y C_6) se encuentran a 130.64 y 129.50 ppm. Además, se observa la señal del carbono marcado como C_1 , a 118.66 ppm. Por otra parte, gracias al experimento DEPT-135, se pueden observar las señales de los CH del ciclopropano, marcados como C_2 , C_3 y C_4 , que aparecen a 30.60, 22.44 y 19.62 ppm. Asimismo, se observa la existencia de un C cuaternario a 140.49 ppm (C_8).



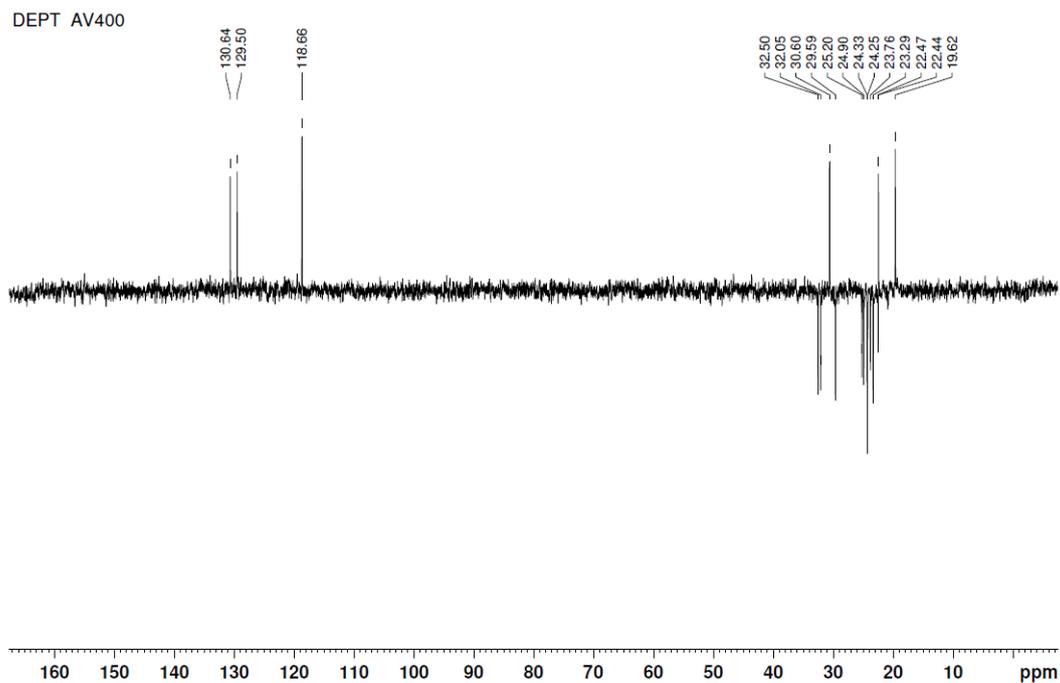


Figura 5. Espectros de ^{13}C -RMN (superior) y DEPT (inferior) del compuesto **3c**.

Con el fin de determinar la configuración relativa del compuesto **3c**, se llevó a cabo un experimento nOe. Se puede comprobar que, irradiando H_1 , se observa efecto nOe con los hidrógenos olefínicos del anillo de ciclopenteno, $\text{H}_{5,6}$ (Figura 6). Esta configuración está de acuerdo con resultados previos del grupo tanto en reacciones con alquenos cíclicos,^[21] como en otras reacciones similares con 1,3-dienos.^[23]

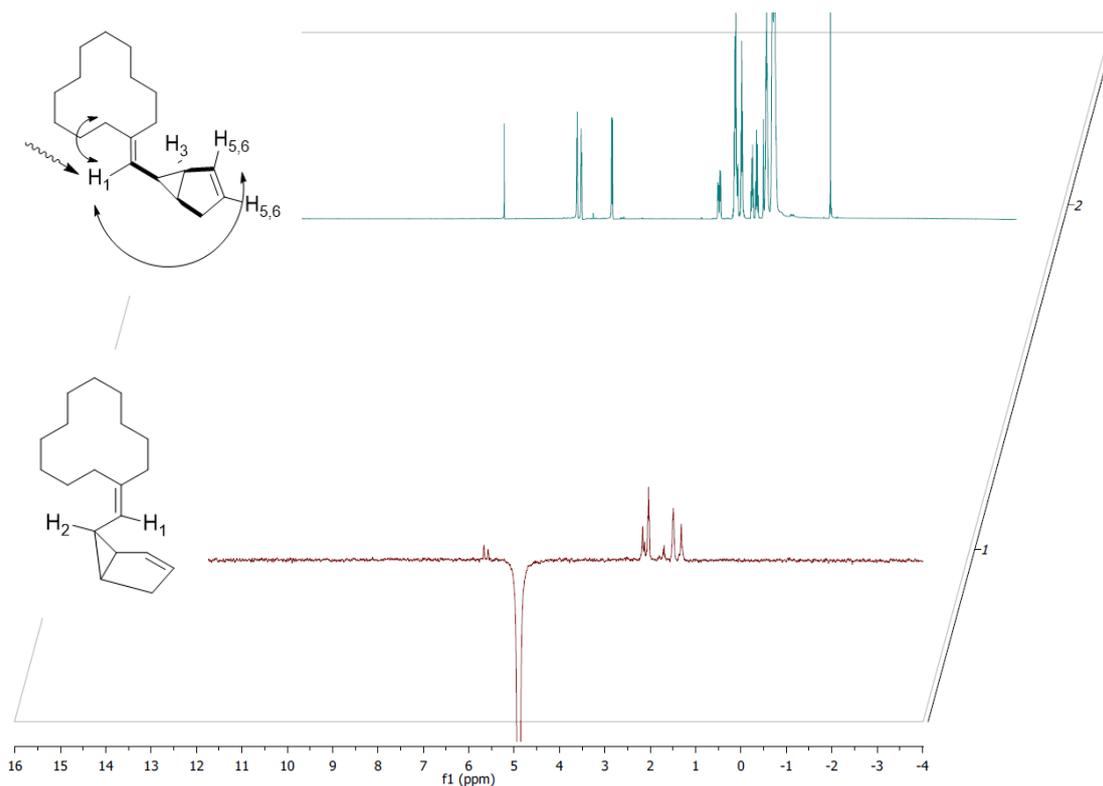


Figura 6. Experimento *nOe* de la molécula **3c**.

A continuación, se presentan los espectros de RMN del compuesto **3g**. En primer lugar, se observa el espectro de ^1H -RMN, en el cual, además de las señales características explicadas previamente, se observa la existencia de una señal a 3.45 ppm que corresponde al grupo metoxi y una señal a 2.34 ppm que corresponde al grupo metilo (Figura 7).

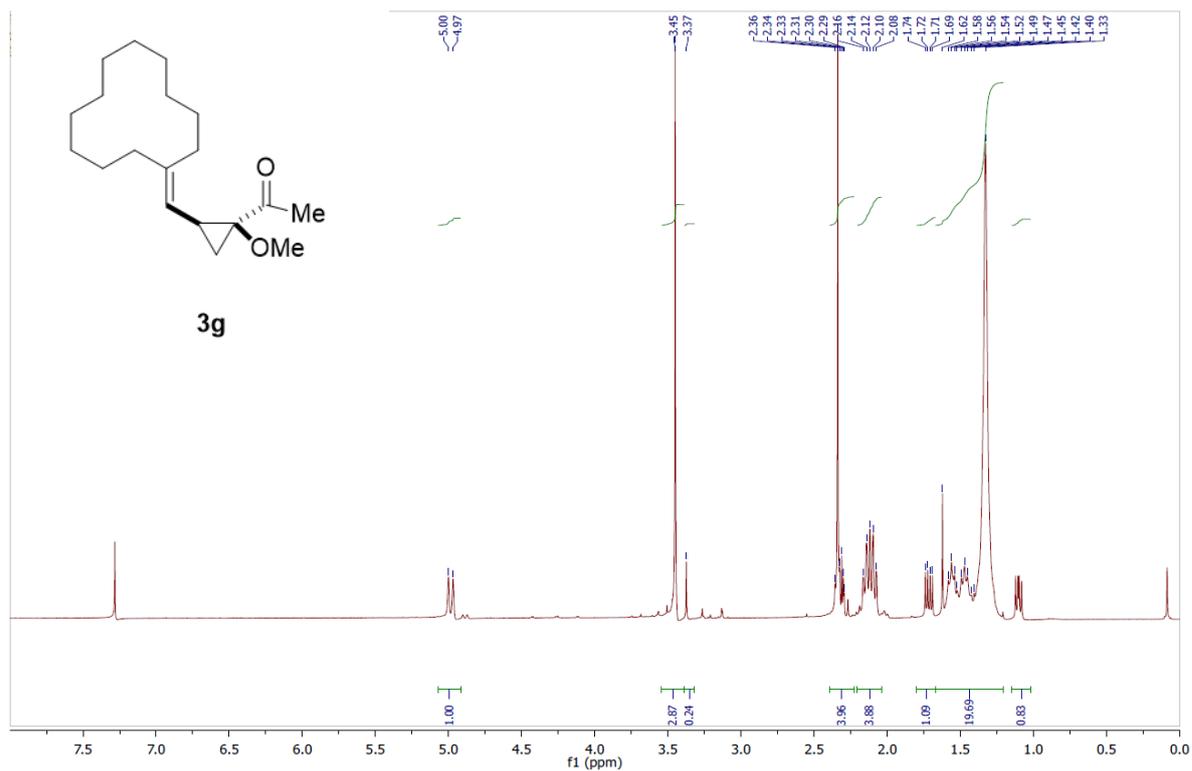


Figura 7. Espectro ^1H -RMN del compuesto **3g**.

La existencia de la hidrólisis al grupo cetona se puede comprobar mediante los espectros de ^{13}C -RMN y DEPT ya que se observa una señal a 210.14 ppm, la cual vemos que desaparece en el DEPT-135, lo cual quiere decir que estamos ante un C cuaternario, además el desplazamiento químico al que aparece es característico de un grupo cetona (*Figura 8*).

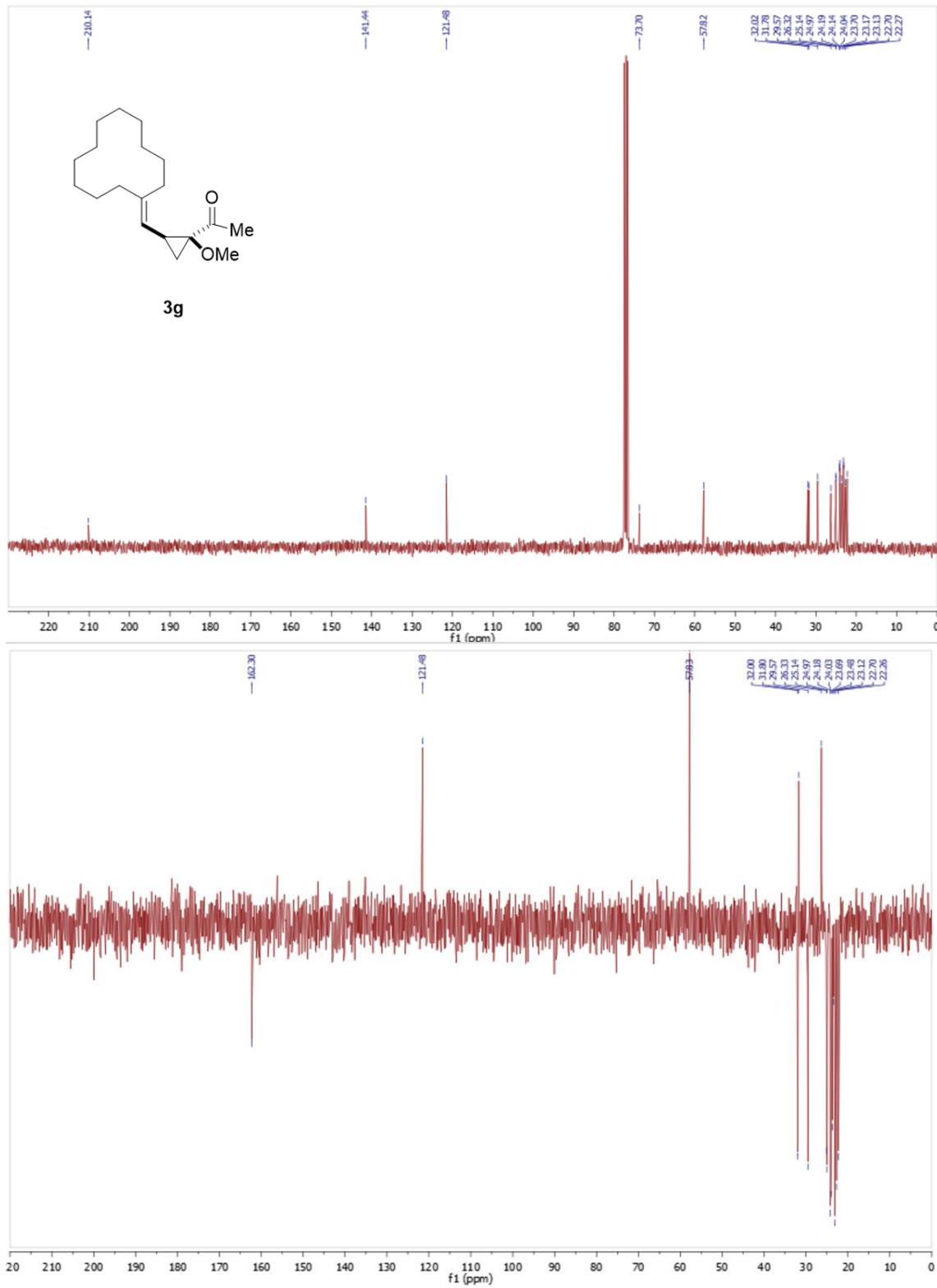


Figura 8. Espectros de ^{13}C -RMN (superior) y DEPT (inferior) del compuesto **3g**.

Mediante un experimento nOe se trató de determinar la configuración relativa del compuesto **3g** obtenido. Irradiando el H marcado como H₁, se observa que tiene nOe con uno de los H diastereotópicos del ciclopropano (H₃). También se observa que tiene NOE con el grupo metoxi y con un CH₂ del anillo de 12 miembros, en posición *cis* al H irradiado (*Figura 9*).

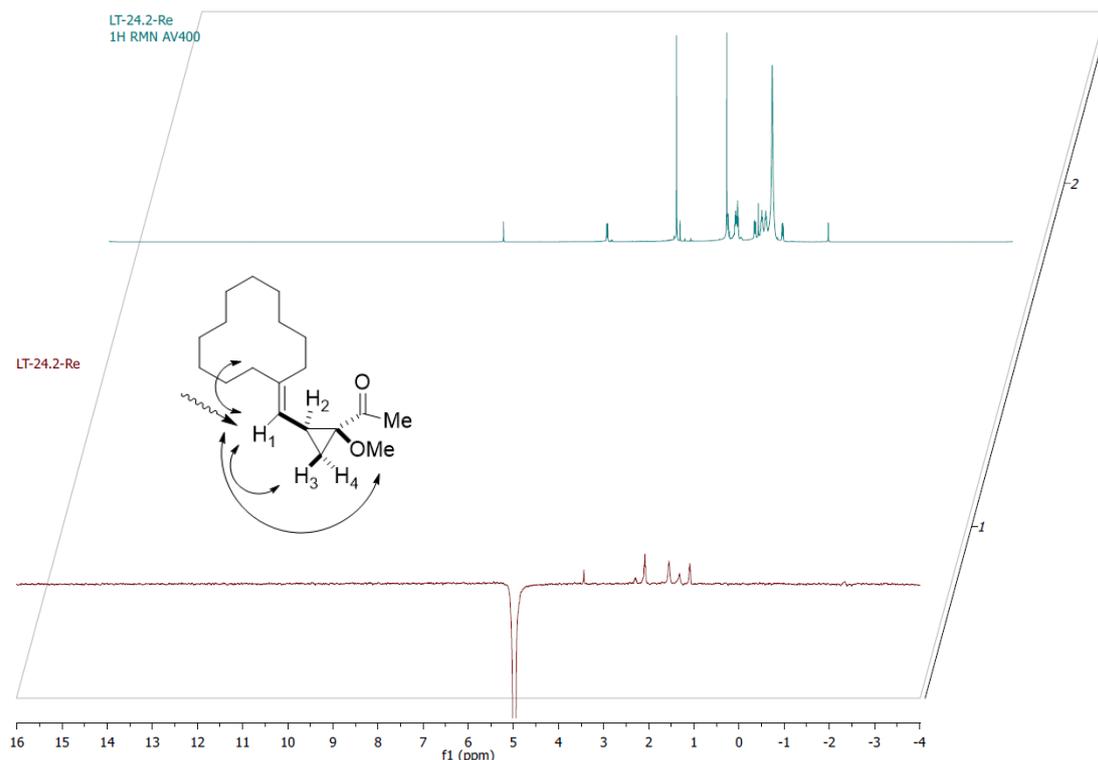
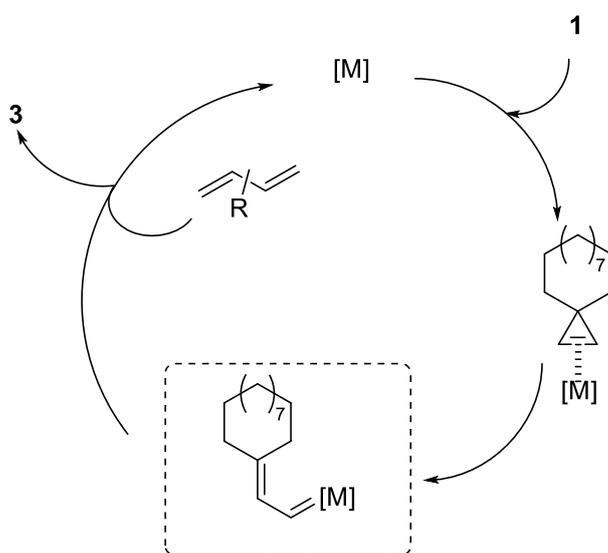
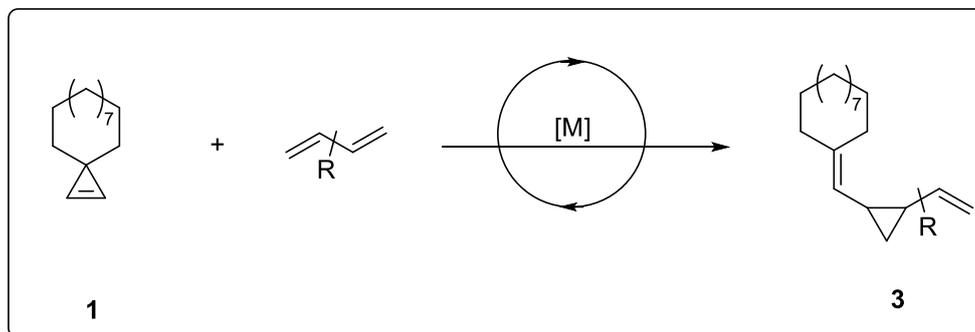


Figura 9. Experimento NOE del compuesto **3g**.

4.4. Propuesta mecanística

Se propone que la reacción del ciclopropeno **1** frente a dienos en presencia de un catalizador metálico, transcurre por el mecanismo indicado en el *Esquema 16*, de forma análoga a lo descrito en la bibliografía. En primer lugar, el ciclopropeno **1** se coordina al catalizador, formándose un complejo de tipo π . Esta especie evoluciona a un intermedio que puede describirse como un carbeno electrófilo.

A continuación, se produce la reacción de cicloadición [2+1] del intermedio carbeno con el dieno, que conduce a la formación del correspondiente vinilciclopropano.



Esquema 15. Mecanismo propuesto.

5. Conclusiones

Se ha estudiado la reacción de ciclopropanos con 1,3-dienos en presencia de catalizadores metálicos, que transcurre a través de una reacción de ciclopropanación.

Tanto el ZnCl_2 como el $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ han demostrado ser catalizadores eficaces para esta reacción, mostrando en algunos casos una interesante complementariedad.

El uso de ZnCl_2 es atractivo desde un punto de vista económico y medioambiental debido a su bajo precio y su baja toxicidad. Por otra parte, el uso de rodio permite llevar a cabo reacciones con baja carga de catalizador y, en algunos casos, con elevada diastereoselectividad.

6. Metodología experimental

6.1. Generalidades

6.1.1. Condiciones de trabajo

Todas las reacciones descritas en esta memoria, salvo que se indique lo contrario, se han realizado bajo atmósfera de argón. Todo el material de vidrio empleado ha sido lavado previamente con agua y acetona, y finalmente secado en estufa a 100°C.

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

6.1.2. Disolventes

Los disolventes como diclorometano y hexano que se han empleado en este trabajo han sido utilizados directamente de las botellas comerciales, excepto el diclorometano que fue secado previamente.

6.1.3. Reactivos

Los reactivos de partida son comerciales, los cuales fueron purificados previamente a su uso mediante destilación simple o mediante cromatografía de columna cuando fue necesario.

6.1.4. Técnicas analíticas

Los experimentos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) han sido realizados en un espectrómetro Bruker DPX-300, AV-300 y AV-400.

Los desplazamientos químicos se han medido en partes por millón (ppm), utilizando como referencia interna el tetrametilsilano en el caso del ^1H y referidos a la señal del disolvente (CDCl_3) en el caso del ^{13}C . Las constantes de acoplamiento se expresan en Hercios (Hz).

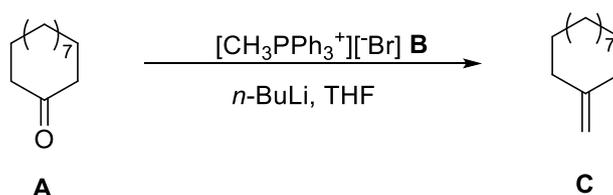
La multiplicidad de las señales en el espectro de ^{13}C se determinó mediante el experimento DEPT-135.

Todas las purificaciones se han llevado a cabo por cromatografía de columna. Se ha utilizado un soporte del gel de sílice y hexano como eluyente.

Las cromatografías de capa fina (TLC) que se llevaron a cabo se realizaron en placas de gel de sílice con indicador F_{254} sobre soporte de aluminio y para su revelado se utilizaron:

- Lámpara VIS-UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$).
- Disolución reveladora de Ce/Mo y posterior calefacción.

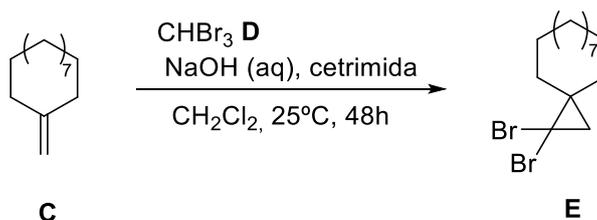
6.2. Síntesis de metilenociclododecano **C**



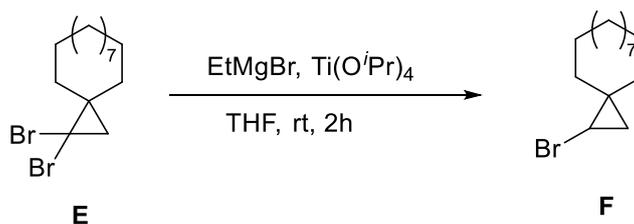
A una suspensión de metiltrifenilfosfonio **B** (69.66 g, 195 mmol, 1.95 equiv.) en THF (312 mL) a 0°C se adiciona *n*-butil-litio (113 mL, 180 mmol, 1.80 equiv.) gota a gota. Se observa un cambio de color amarillento a rojo. Se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido el tiempo, se adiciona ciclododecanona **A** (18.23 g, 100 mmol, 1 equiv.) junto con THF (35 mL) y se deja a temperatura ambiente hasta total disolución. Tras 48 horas, se adiciona cloruro de amonio saturado (220 mL), se diluye con agua y se separan las fases. La capa acuosa se lava dos veces con acetato de etilo (100 mL). La combinación de las capas orgánicas se lava con brine (100 mL) por duplicado, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. Al material resultante se le adiciona hexano y se observa un precipitado, por lo que se filtra sobre

celita y se concentra a presión reducida para eliminar el hexano. Por último, se purifica por cromatografía en columna (con hexano como eluyente), dando lugar a metilenociclododecano **C** (3.42 g, 19%) como un aceite incoloro. Los datos espectrales del compuesto obtenido se corresponden con los existentes en la bibliografía.^[22]

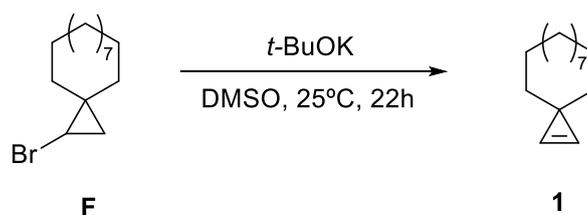
6.3. Síntesis de 1,1-dibromoespiro[2.11]tetradecano **E**



A una disolución de hidróxido de sodio 9.3 M (3.5 g, 87.24 mmol, 4.6 equiv.), cefrimida (0.76 g, 4.21 mmol, 0.11 equiv.) y metilenociclododecano **C** (3.42 g, 18.96 mmol, 1 equiv.) se añaden sucesivamente bromoformo **D** (3.6 mL, 52.49 mmol, 2 equiv.) y diclorometano (4 mL) gota a gota. La mezcla se deja agitando a 25°C . Tras 45 horas la mezcla de reacción se diluye con agua (75 mL). A continuación, se añade diclorometano (30 mL) y se separan las fases. La capa acuosa se lava dos veces con diclorometano (30 mL). La combinación de las capas orgánicas se lava con brine (50 mL), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. El material resultante se purifica por cromatografía en columna (hexano) y el bromoformo restante se evapora a vacío (10h) para dar lugar a 1,1-bromoespiro[2.11]tetradecano **E** como un sólido blanquecino (8.12 g, 71%). Los datos espectrales del compuesto obtenido se corresponden con los existentes en la bibliografía.^[22]

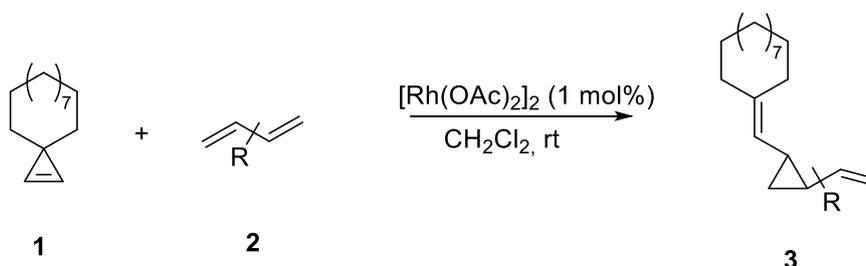
6.4. Síntesis de 1-bromoespиро[2.11]tetradecano **F**

A una disolución agitada de 1,1-dibromoespиро[2.11]tetradecano **E** (8.12 g, 23.06 mmol, 1 equiv.), $\text{Ti(O}^i\text{Pr)}_4$ (0.26 mL, 0.92 mmol, 0.04 equiv.) y THF (55 mL), se le adiciona durante 1 hora una disolución de bromuro de etilmagnesio (1.38 M en Et_2O , 10 mL, 46.12 mmol, 1.3 equiv.). La disolución se agita durante otra hora más a 20°C . Transcurrido el tiempo, la reacción se para adicionando agua lentamente (15 mL), a continuación, se adiciona ácido sulfúrico acuoso al 20% (20 mL) y la mezcla se agita durante 30 min. Se añade dietil éter (50 mL) y se separan las capas. La capa acuosa se lava 3 veces con dietil éter (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan 2 veces con bicarbonato de sodio saturado (50 mL), con brine (50 mL), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. El material crudo se purifica por columna cromatográfica (eluyente: éter de petróleo) para dar lugar a 1-bromoespиро[2.11]tetradecano **F** (4.64 g, 74%) con aspecto de líquido incoloro. Los datos espectrales del compuesto obtenido se corresponden con los existentes en la bibliografía.^[22]

6.5. Síntesis de espиро[2.11]tetradec-1-eno **1**

Se calienta a 50°C, *tert*-butóxido de potasio (3.81 g, 33.96 mmol, 2 equiv.) y sulfóxido de dimetilo (52 mL, 730.14 mmol, 43 equiv.) y se deja agitando a esta temperatura durante 30 minutos. La disolución se deja enfriar a temperatura ambiente y se le adiciona 1-bromoespiro[2.11]tetradecano **F** (4.64 g, 16.98 mmol, 1 equiv.) gota a gota durante 3 horas. La mezcla de reacción se deja agitar durante 22h a 25°C, transcurrido el tiempo se le adiciona agua (200 mL). Se le añade pentano (200 mL) y se separan las fases. La capa acuosa se lava tres veces con pentano (200 mL). La combinación de capas orgánicas se lava dos veces con brine (300 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El material resultante se purifica mediante columna cromatográfica (utilizando pentano como eluyente) para dar lugar a espiro[2.11]tetradec-1-eno **1**, como un aceite incoloro (2.17 g, 66%). Los datos espectrales del compuesto obtenido se corresponden con los existentes en la bibliografía.^[22]

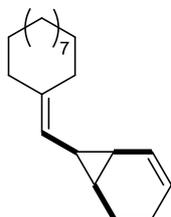
6.6. Reacciones de ciclopropanación



Procedimiento representativo general:

A un Slenck de 25 mL provisto de imán se incorpora espiro[2.11]tetradec-1-eno **1** (0.2 mmol, 1 equiv.), el 1,3-dieno correspondiente (**2**) (1 mmol, 5 equiv.), el catalizador [Rh(OAc)₂]₂ (0.88 mg, 1 mol%) y diclorometano como disolvente (2 mL). Transcurridas 2 o 3 horas, se realiza una TLC para confirmar el final de la reacción. Se

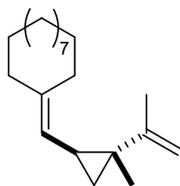
analiza el crudo de reacción por RMN y se purifica por cromatografía de columna utilizando hexano como eluyente.



(1S*, 6R*, 7R*)-7-(ciclododecilidenometil)biciclo[4.1.0]hept-2-eno (3a): Siguiendo el procedimiento representativo usando el ciclopropano **1** (38.5 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) y ciclohexa-1,3-dieno **2a** (95.4 μ L, 1 mmol, 5 equiv.) se obtuvo el compuesto **3a**, tras purificación por columna cromatográfica (SiO₂, hexano), como un aceite incoloro (45.7 mg, 85%). La configuración *cis* fue determinada por experimento nOe.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.34-1.43 (m, 15H), 1.65-1.87 (m, 3H), 1.98-2.18 (m, 3H), 2.20-2.25 (m, 2H), 5.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.66- 5.72 (m, 1H), 5.89- 5.94 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 15.31 (CH₂), 17.0 (CH), 18.13 (CH₂), 22.51 (CH), 22.89 (CH), 23.27 (CH), 23.35 (CH), 23.51 (CH₂), 23.91 (CH), 24.22 (CH), 24.28 (CH), 24.37 (CH₂), 24.91 (CH), 25.26 (CH), 29.66 (CH₂), 32.15 (CH₂), 120.77 (CH), 124.81 (CH), 125.75 (CH), 139.91 (C).



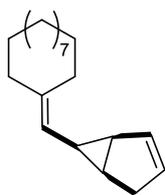
(((1S*, 2S*)-2-metil-2-(prop-1-en-2-il)ciclopropil)metileno)ciclododecano (3b):

Siguiendo el procedimiento representativo usando el ciclopropano **1** (38.5 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) y 2,3-dimetilbuta-1,3-dieno **2b** (113 μ L, 1 mmol, 5 equiv.) se obtuvo el

compuesto **3b**, tras purificación por columna cromatográfica (SiO₂, hexano), como un aceite incoloro (16.8 mg, 88%). La configuración *cis* fue determinada por experimento nOe y TOCSY.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0.40-0.42 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.17-1.33 (m, H), 1.42-1.66 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 1H), 4.72 (d, *J*= 11.3Hz, 1H), 4.80 (d, *J*= 10.3 Hz, 1H), 4.97 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 20.8 (CH₃), 21.0 (CH₃), 21.04 (CH₂), 22.3 (CH₂), 23.3 (CH₂), 23.9 (CH₂), 25.2 (C), 26.0 (CH₂), 29.6 (CH), 29.7 (CH₂), 32.1 (CH₂), 32.3 (CH₂), 111.5 (CH₂), 125.7 (CH), 136.9 (C), 147.4 (C).

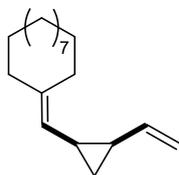


(1S*, 5R*, 6R*)-6-(ciclododecilidenometil)biciclo[3.1.0]hex-2-eno (**3c**): Siguiendo el procedimiento representativo usando el ciclopropeno **1** (19.25 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) y ciclopenta-1,3-dieno **2c** (42 μL, 0.5 mmol, 5 equiv.) se obtuvo el compuesto **3c**, tras purificación por columna cromatográfica (SiO₂, hexano), como un aceite incoloro (18.9 mg, 98%). La configuración *cis* fue determinada por experimento nOe.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.30-1.44 (m, 15H), 1.35-1.60 (m, 4H), 1.69-1.78 (m, 1H), 1.80-1.84 (m, 1H), 2.04 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 2.12-2.21 (m, 4H), 2.50-2.57 (m, 1H), 4.90 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 5.56-5.58 (m, 1H), 5.65-5.68 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 19.62 (CH), 22.43 (CH₂), 22.47 (CH₂), 23.29 (CH₂), 23.31 (CH₂), 23.76 (CH₂), 24.25(CH₂), 24.33 (CH₂), 24.90 (CH₂), 25.20 (CH₂), 29.59

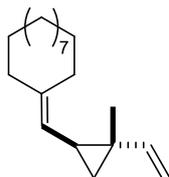
(CH₂), 30.59 (CH), 32.05 (CH₂), 32.49 (CH), 118.66 (CH), 129.50 (CH), 130.64 (CH), 140.49 (C).



(((1R*, 2R*)-2-vinilciclopropil)metileno)ciclododecano (3d): Siguiendo el procedimiento representativo usando el ciclopropano **1** (19.25 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) y buta-1,3-dieno **2d** (0.5 mmol, 5 equiv.), el cual ha de condensarse previamente en un Slenck sumergido en un baño de acetona a -20°C. Se obtuvo el compuesto **3d**, tras purificación por columna cromatográfica (SiO₂, hexano), como un aceite incoloro (13.9 mg, 69%, e.d. 2.5:1). La configuración se asume por comparación con el espectro obtenido en la reacción con zinc que fue previamente estudiada en el grupo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, diastereoisómero *cis*): 0.52-0.58 (m, 2H), 1.11-1.18 (m, 2H), 1.33 (s, 18 H), 2.02-2.09 (m, 2H), 2.13-2.22 (m, 2H), 4.97 (d, *J*= 10.2 Hz, 1H), 5.52-5.64 (m, 2H); (diastereoisómero *trans*, solo las señales claramente asignables): 4.69 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H), 5.40-5.45 (m, 1H).

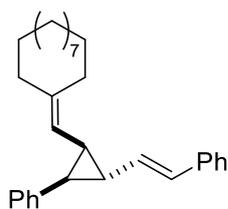
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 15.05 (CH₂), 17.89 (CH), 22.5 (CH), 24.25 (CH₂), 25.01 (CH₂), 25.27 (CH₂), 29.39 (CH₂), 31.91 (CH₂), 53.43 (CH₂), 111.57 (CH), 113.89 (CH), 127.40 (C), 138.80 (C).



(((1*S, 2*S**)-2-metil-2-vinilciclopropil)metileno)ciclododecano (3e)**: Siguiendo el procedimiento representativo usando el ciclopropeno **1** (19.25 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) e isopreno **2e** (50 μ L, 0.5 mmol, 5 equiv.), se obtuvo el compuesto **3e**, tras purificación por columna cromatográfica (SiO₂, hexano), como un aceite incoloro (23.7 mg, 83%, e.d. 1.7:1). La configuración *cis* fue determinada por analogía con el compuesto **3b**.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, diastereoisómero *cis*): 0.58-0.61 (m, 1H), 0.72-0.76 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.33 (s, 18H), 2.05-2.13 (m, 4H), 2.16-2.27 (m, 2H), 4.89 (d, *J*= 1.3 Hz, 1H), 4.89-4.90 (m, 1H), 5.44-5.53 (m, 1H); (diastereoisómero *trans*, solo las señales claramente asignables): 1.23 (s, 3H), 4.86 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 5.00-5.05 (m, 1H), 5.63-5.73 (m, 1H).

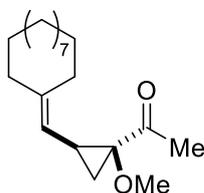
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 16.59 (CH₃), 22.36 (CH), 23.56 (CH₂), 24.07 (CH₂), 24.26 (CH₂), 24.69 (CH₂), 25.17 (CH₂), 25.43 (CH₂), 29.57 (CH₂), 32.09 (CH₂), 108.94 (CH₂), 111.62 (CH₂), 123.99 (CH), 124.81 (CH), 138.99 (C), 140.03 (C), 142.91 (CH), 146.90 (CH).



(((2*R, 3*R**)-2-ciclohexil-3-((*E*)-2-ciclohexilvinil)ciclopropil)metileno)ciclododecano (3f)**: Siguiendo el procedimiento representativo usando el ciclopropeno **1** (38.5 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) y (*1E*, *3E*)-1,4-difenilbuta-1,3-dieno **2f** (83 mg, 0.44 mmol, 2 equiv.), pero utilizando ZnCl₂ como catalizador (3 mg, 10 mol%). Se obtuvo el compuesto **3f**, tras purificación por columna cromatográfica (SiO₂, hexano), como un aceite incoloro (37 mg, 49%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.25-1.31 (m, 18H), 2.17-2.25 (m, 4H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 4.83 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 5.29 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 6.08-6.24 (m, 2H), 7.02-7.44 (m, 10H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 19.8 (CH), 24.4 (CH₂), 24.5 (CH₂), 25.9 (CH), 26.4 (CH₂), 28.0 (CH₂), 28.7 (CH₂), 35.5 (CH₂), 41.5 (CH₂), 123.4 (CH), 125.0 (CH), 125.1 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 132.4 (CH), 136.4 (CH), 143.3 (C), 145.9 (C).



1-((1S*, 2S*)-2-(ciclododecilidenometil)-1-metoxiciclopropilo)etan-1-ona (3g): De la reacción explicada anteriormente, entre el ciclopropeno **1** y el dieno **2g**, adicionalmente se obtuvo el compuesto **3g**. El cual se purificó mediante columna cromatográfica (SiO₂, hexano), obteniendo un aceite incoloro (13.1 mg, 58%). La configuración fue determinada por experimento NOE.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.10-1.12 (m, 1H), 1.33 (s, 18H), 1.69-1.74 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 4.98 (d, *J*= 9.3 Hz, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): 22.27 (CH), 22.70 (CH), 23.13 (CH), 23.17 (CH), 23.70 (CH), 24.04 (CH₂), 24.14 (CH), 24.19 (CH), 24.97 (CH), 25.14 (CH₂), 26.32 (CH), 29.57 (CH), 31.78 (CH₂), 32.02 (CH), 57.82 (CH), 73.70 (CH), 121.48 (C), 141.44 (C), 210.14 (C).

7. Bibliografía

- [1] Zhu, Z.; Wei, Y.; Shi, M.; *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5534-5563.
- [2] Demjanov, N. Y.; Doyarenko, M. N.; *Bull. Acad. Sci. Russ.*, **1922**, *16*, 297.
- [3] D'jakonov, I. A.; Komendantov, M. I.; *Vestnik Leningrad. Univ.*, **1956**, *22*, 166–169.
- [4] Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V.; *Synthesis*, **2006**, 1221–1245.
- [5] Petrukhina, M. A.; Andreini, K. W.; Walji, A. M.; Davies, H. M. L.; *Dalton Trans.*, **2003**, 4221–4223.
- [6] Davies, H. M. L.; Romines, K. R.; *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 3343–3348.
- [7] Makosza, M.; Wawrzyniewicz, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1969**, *10*, 4659–4662.
- [8] Sherrill W. M.; Kim, R.; Rubin, M.; *Synthesis*, **2009**, 1477–1484.
- [9] Müller, D. S.; Marek, I.; *Chem.Soc. Rev.* **2016**, *46*.
- [10] Kramer, K.; Leong, P.; Lautens, M.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 819.
- [11] Yan, N.; Liu, X.; Fox, J. M.; *J. Org. Chem.* **2008**, 4300-4302.
- [12] Pallerla; M. K.; Fox, J. M.; *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5625–5628.
- [13] Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974.
- [14] Archambeau, A.; Miege, F.; Meyer, C.; Cossy, J.; *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1021.
- [15] Elling, B. R.; Su, J. K.; Xia, Y.; *Chem. Commun.* **2016**, 52.
- [16] Simmons, H. E.; Smith, R. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323.

[17] *Zinc Catalysis, Applications in Organic Synthesis* (Eds.: S. Enthaler, X.-F. Wu), Wiley-VCH, Weinheim, **2015**.

[18] Allen, F. H.; *Tetrahedron* **1982**, 38, 645.

[19] Phun, L. H.; Aponte-Guzman, J.; France, S.; *Synlett* **2012**, 2723.

[20] Motherwell, W. B.; Roberts, L. R.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1582.

[21] González, M. J.; González, J.; López, L. A.; Vicente, R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 12139-12143.

[22] Hadfield, M. S.; Bauer, J. T.; Glen, P. E.; Lee, A.; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4090.

[23] Jesús González. Tesis Doctoral. Universidad de Oviedo 2016. *Resultados sin publicar*.

8. Anexos

Anexo 1. Espectros de ^1H -RMN de los compuestos de partida.

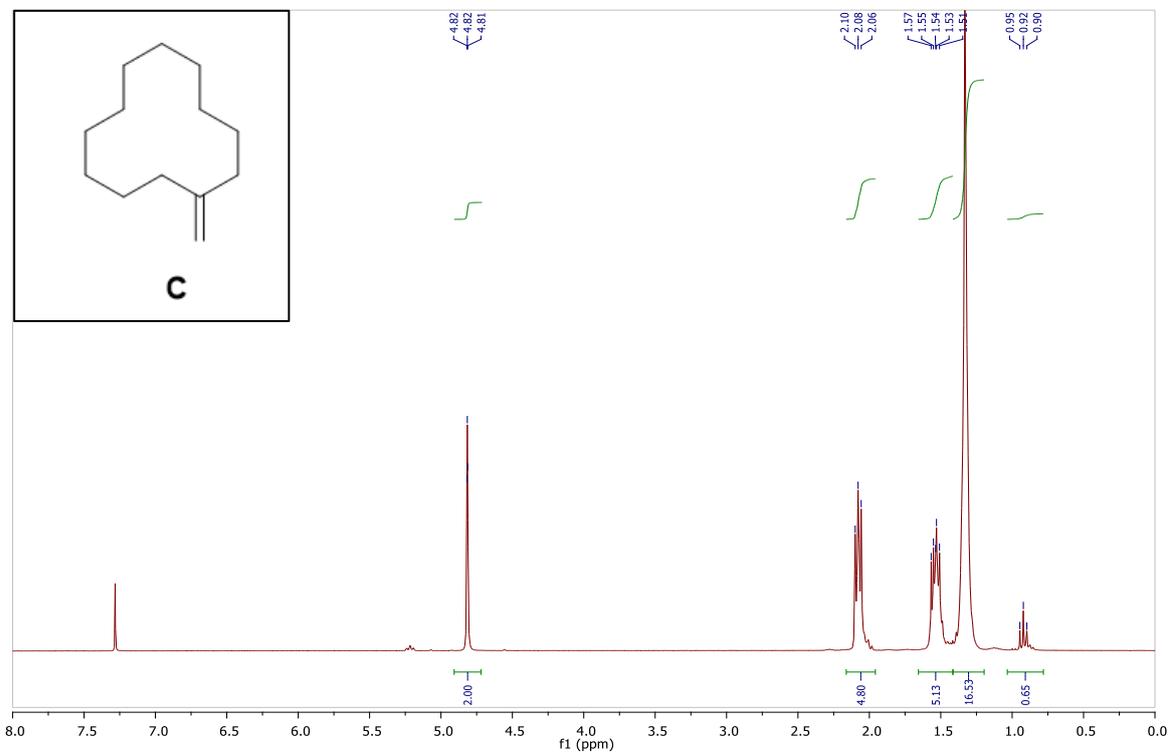


Figura 10. Espectro de ^1H -RMN del compuesto C.

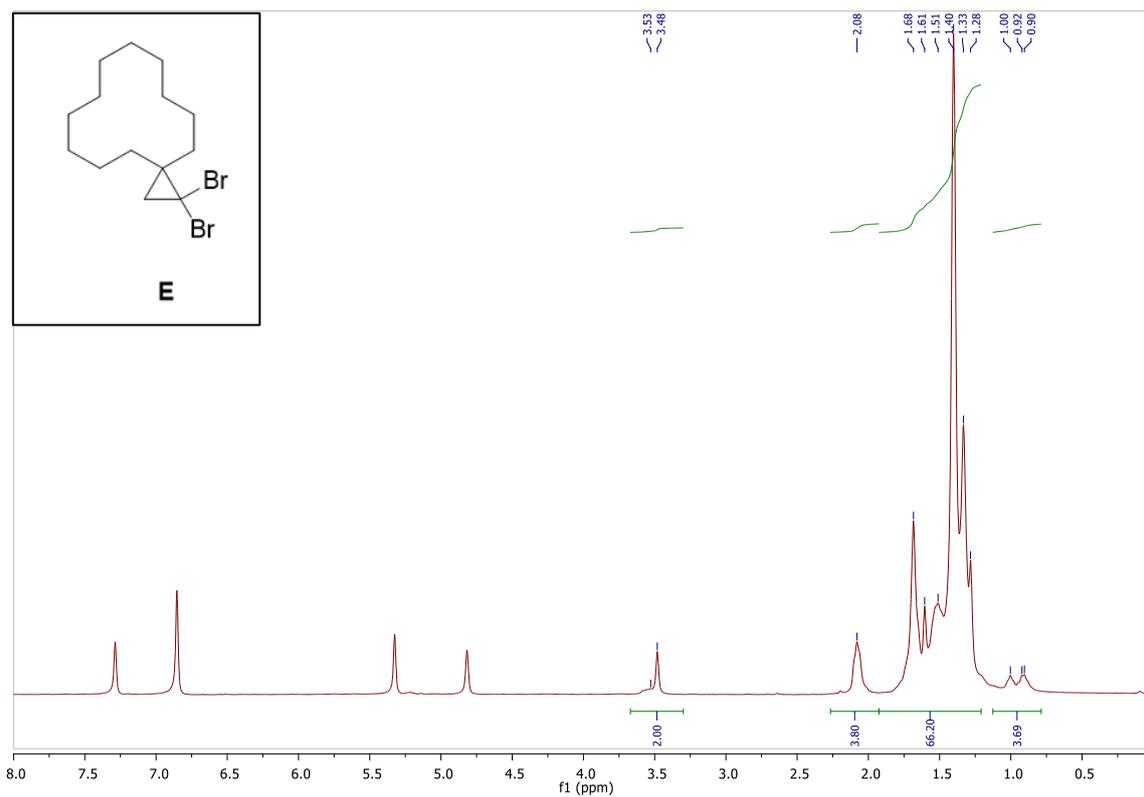


Figura 11. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **E**.

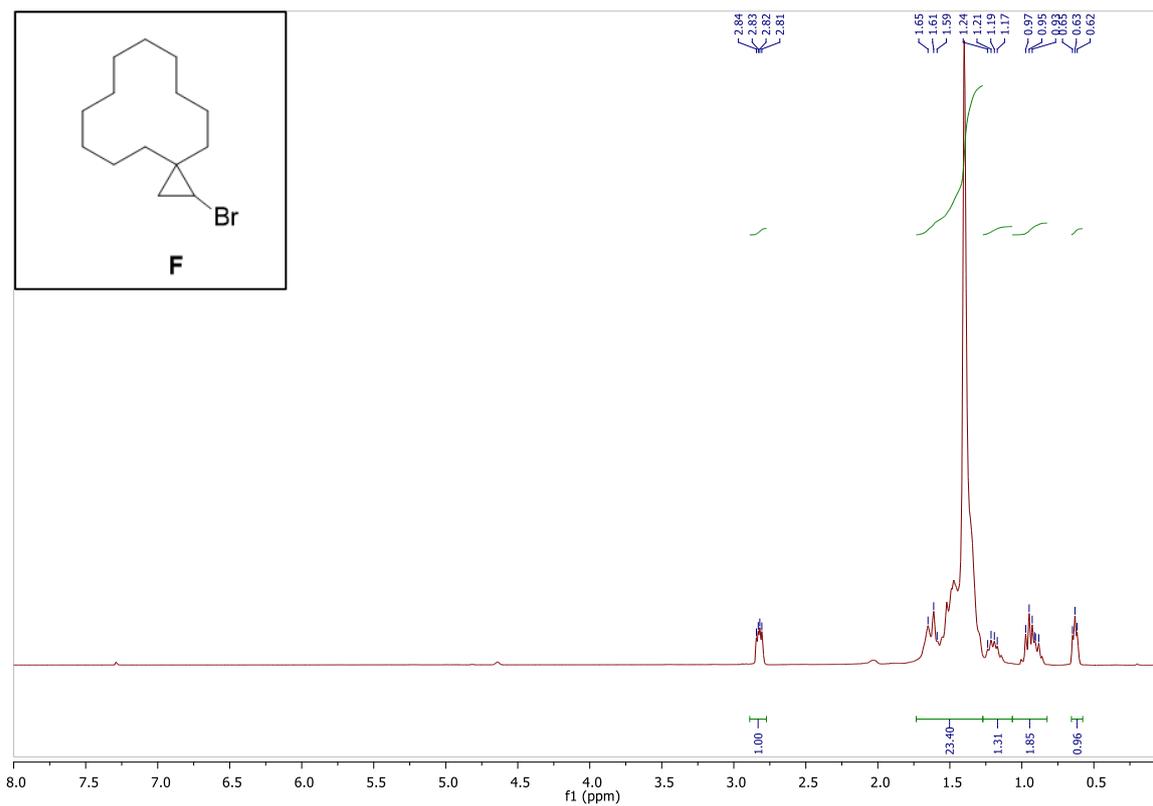


Figura 12. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **F**.

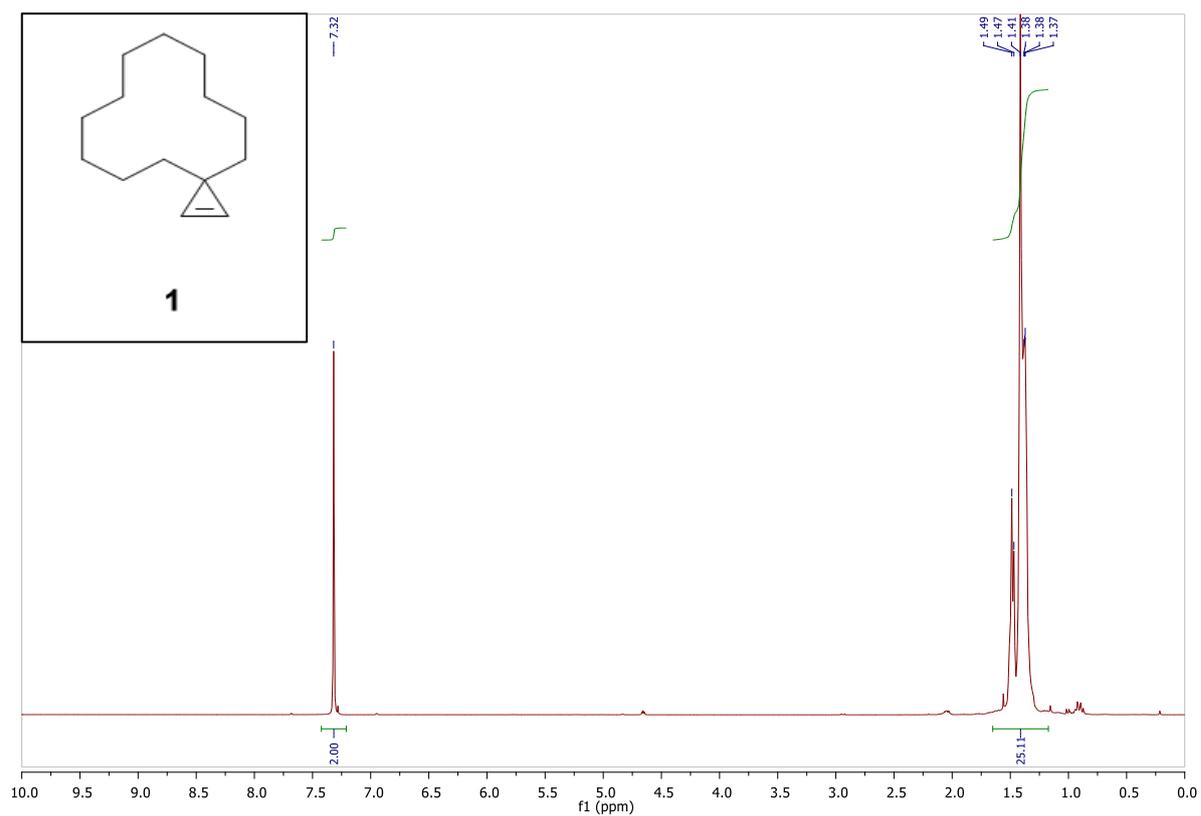


Figura 13. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **1**.

Anexo 2. Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los compuestos obtenidos mediante la reacción de ciclopropanación.

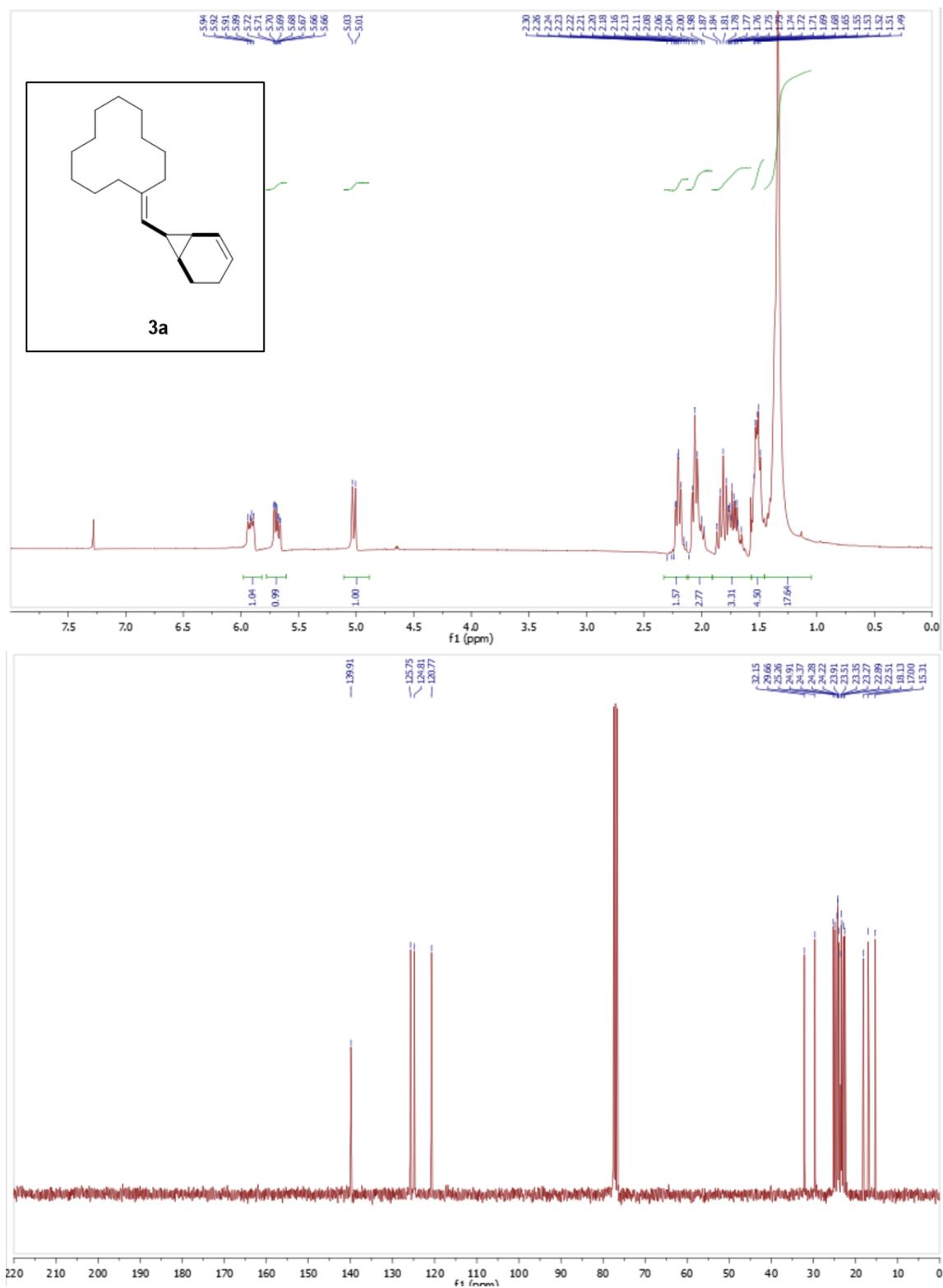


Figura 14. Espectros de ^1H -RMN (superior) y ^{13}C -RMN (inferior) de compuesto 3a.

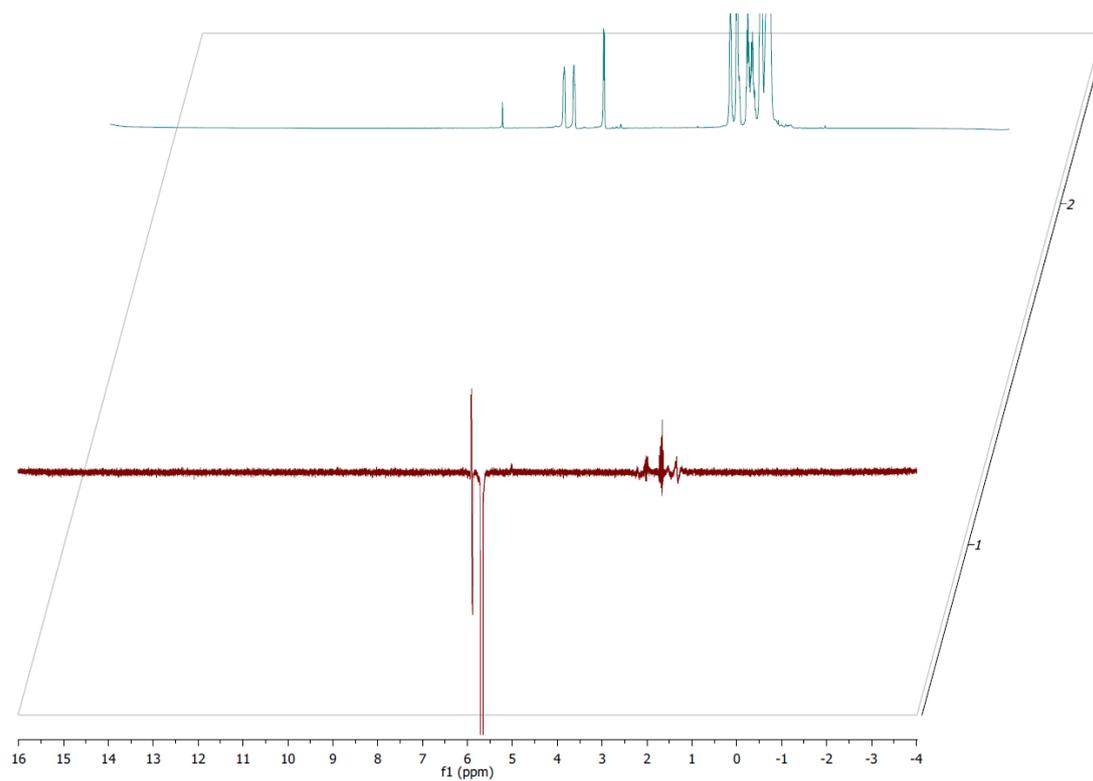


Figura 15. Espectro nOe del compuesto 3a.

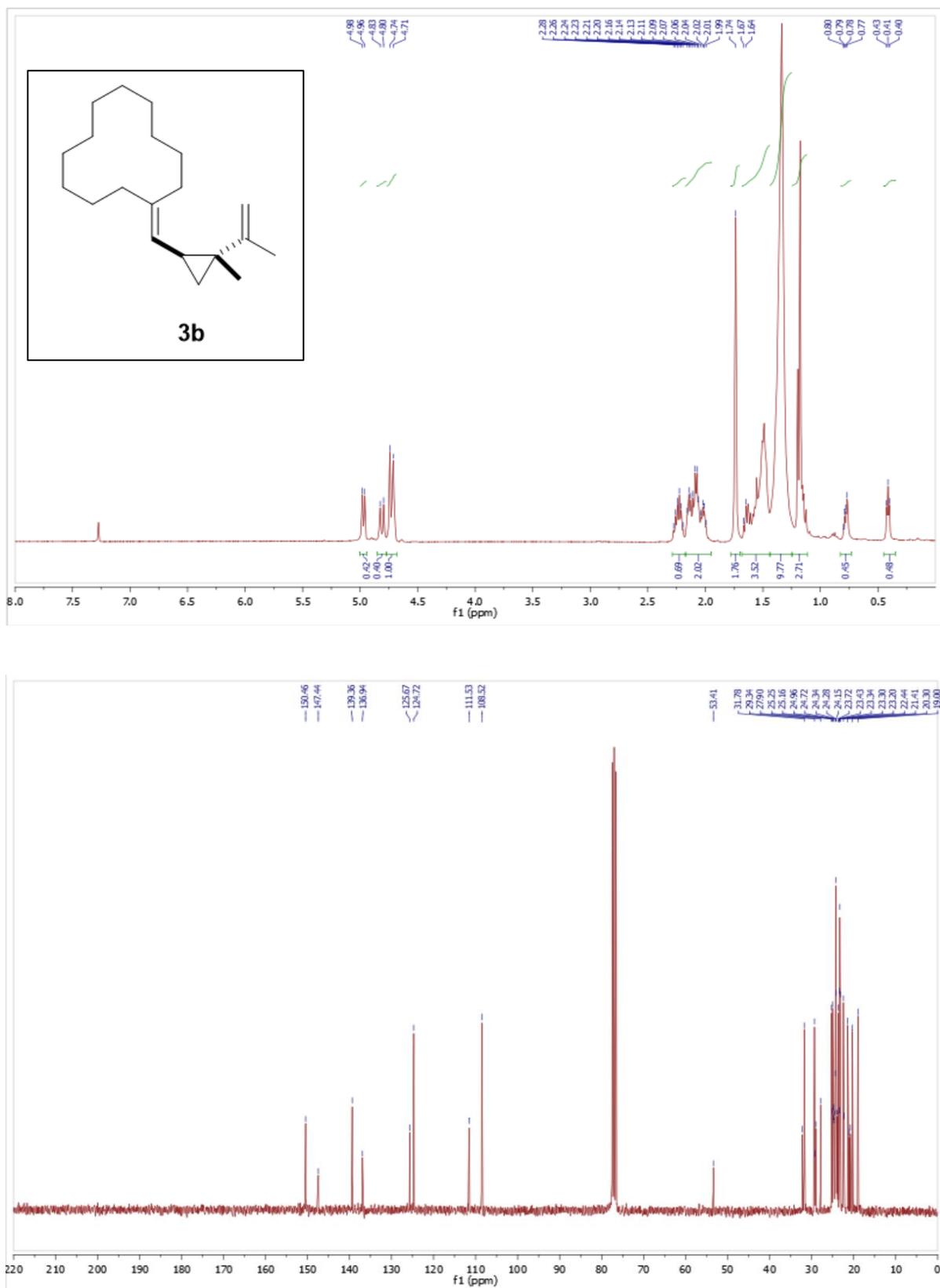


Figura 16. Espectros de ^1H -RMN (superior) y ^{13}C -RMN (inferior) del compuesto **3b**.

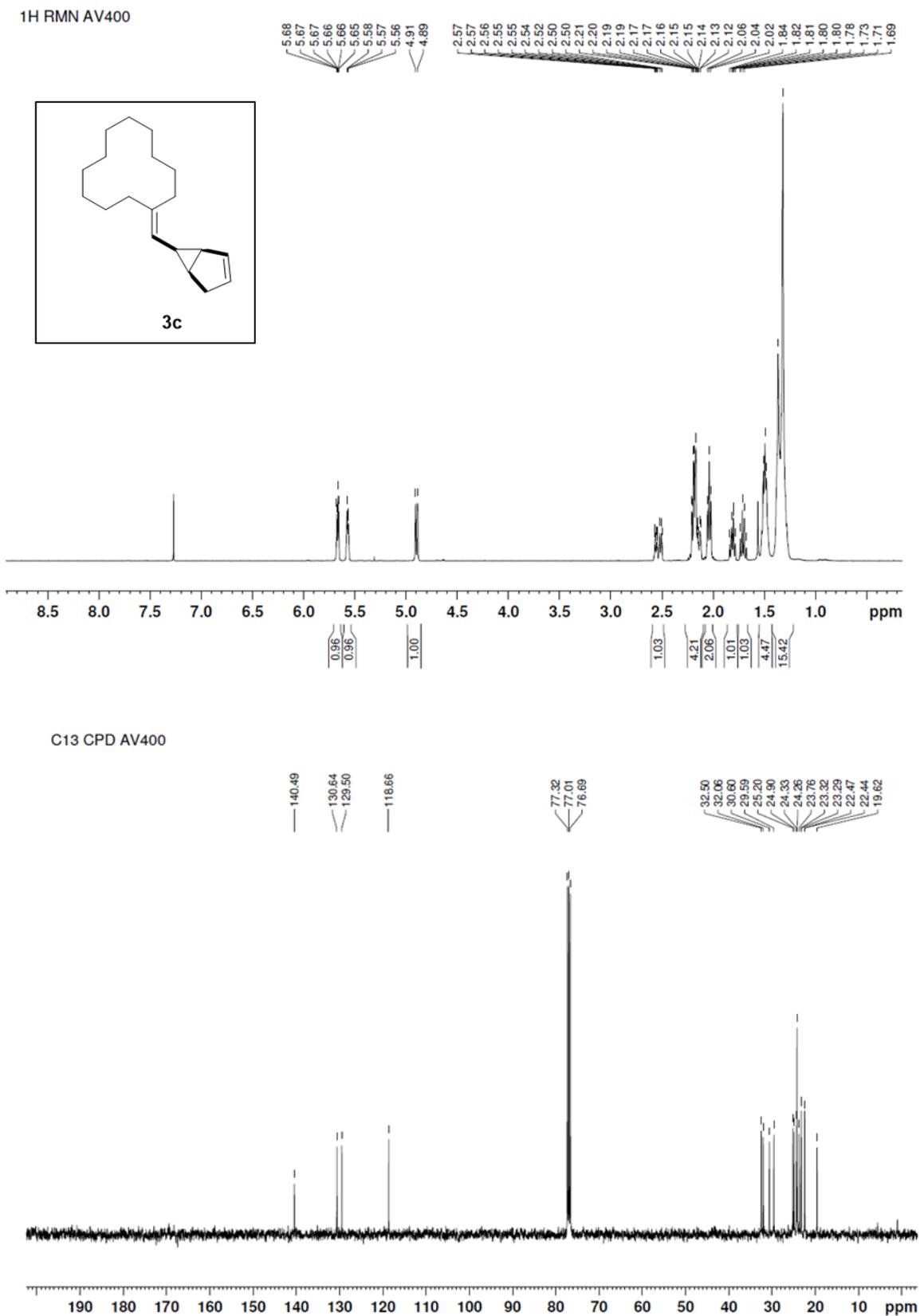


Figura 17. Espectros de ¹H-RMN (superior) y ¹³C-RMN (inferior) del compuesto 3c.

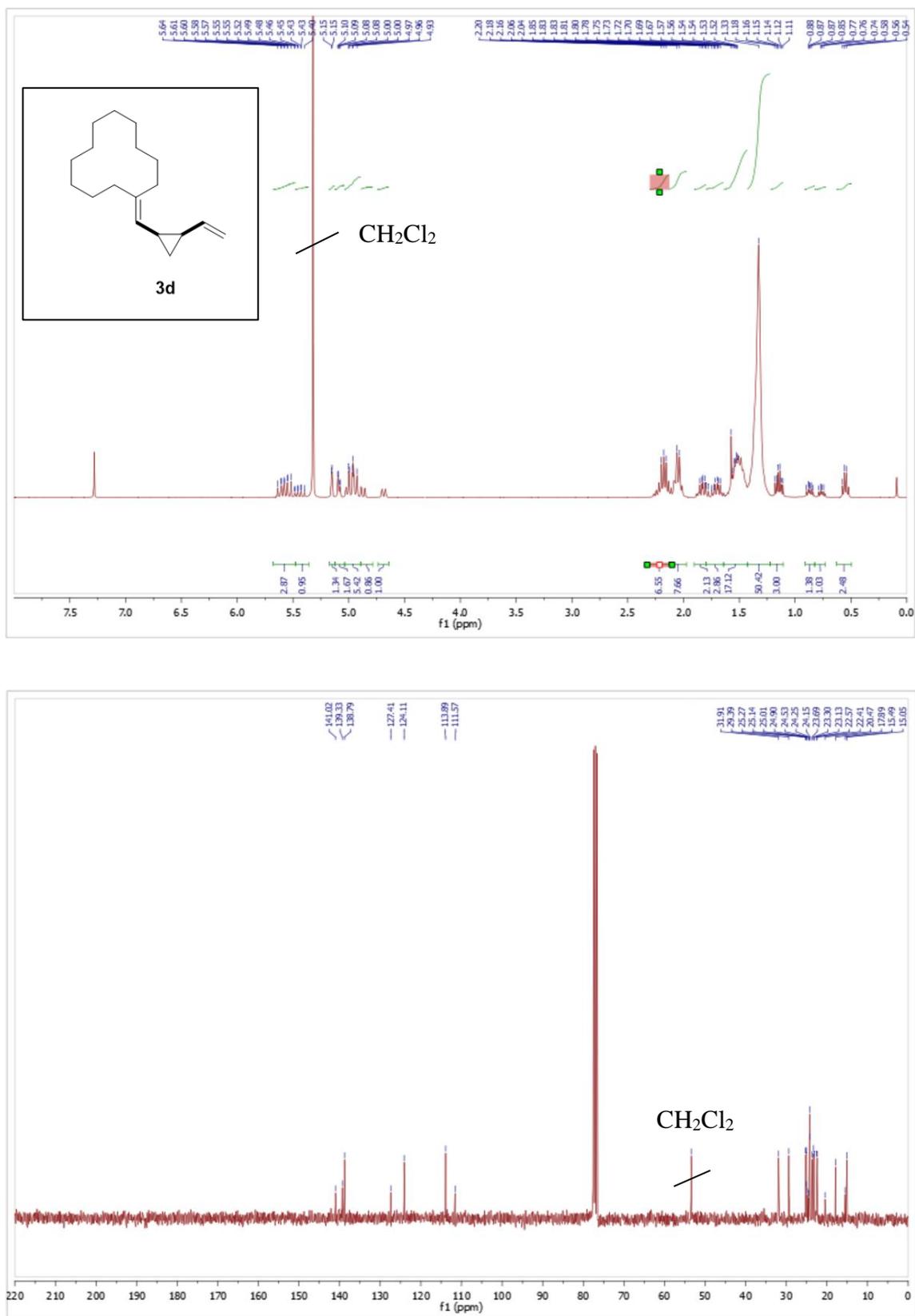


Figura 18. Espectros ^1H -RMN (superior) y ^{13}C -RMN (inferior) del compuesto **3d**.

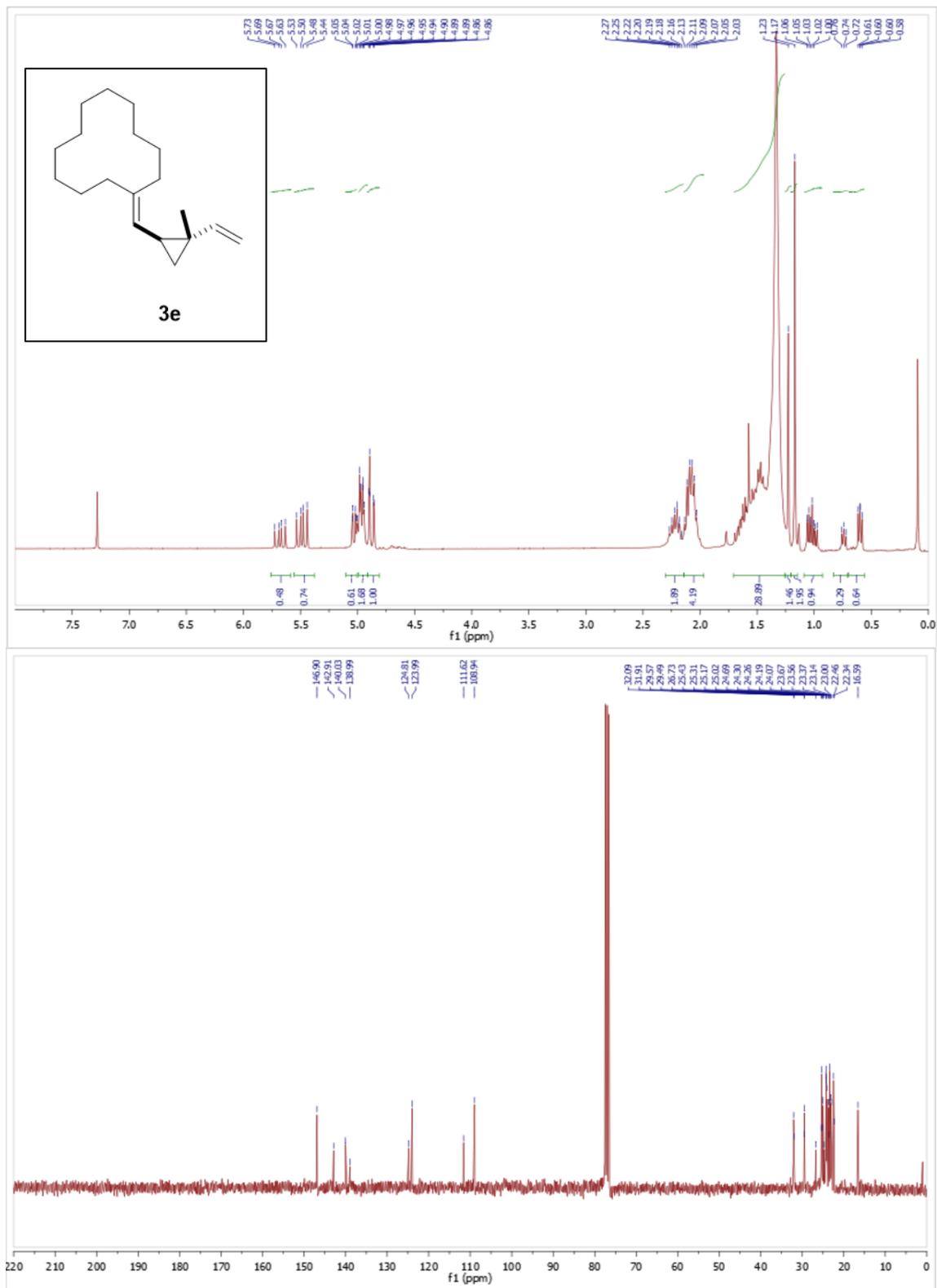


Figura 19. Espectros de ^1H -RMN (superior) y ^{13}C -RMN (inferior) del compuesto **3e**.

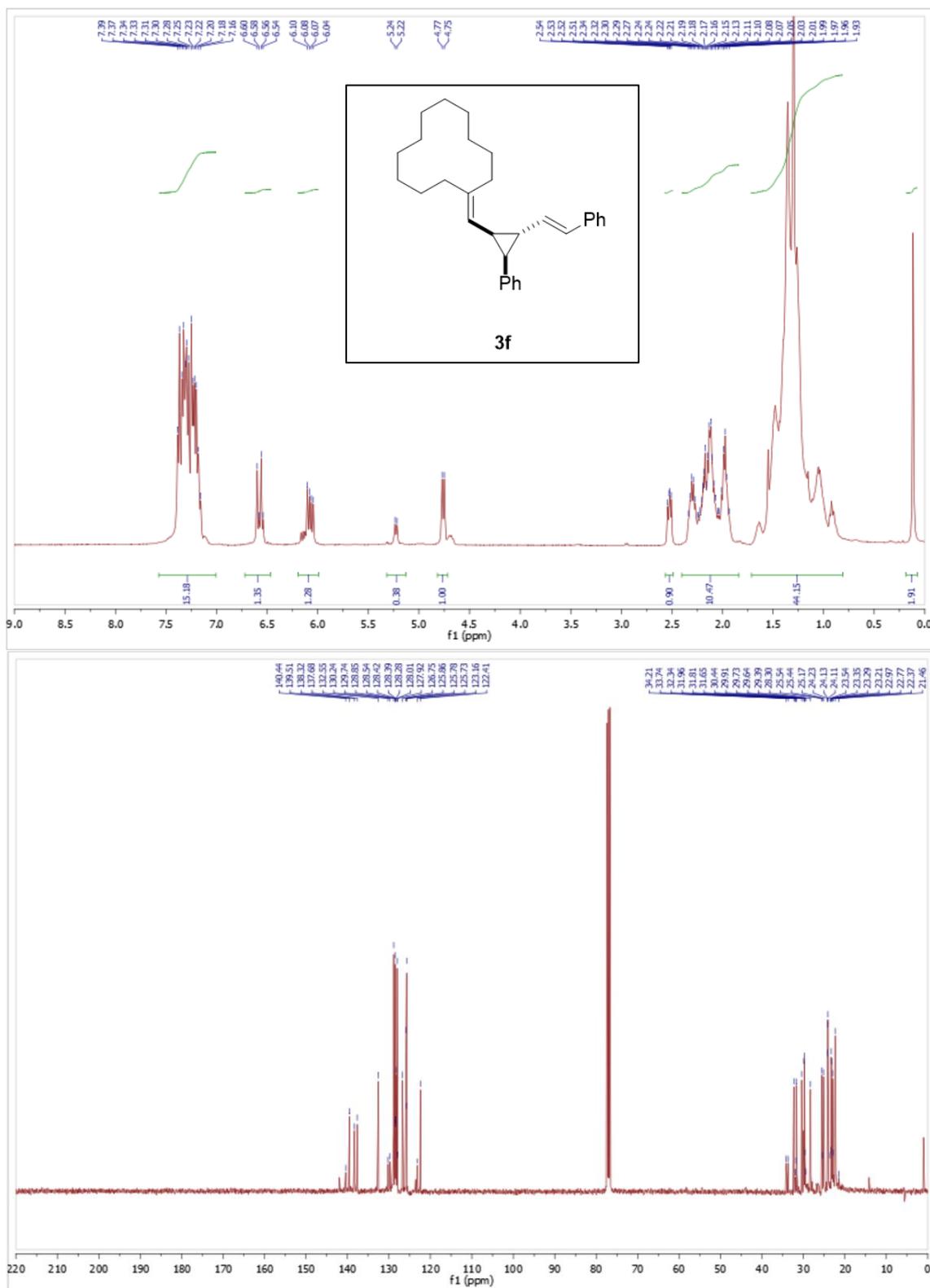


Figura 20. Espectros de $^1\text{H-NMR}$ (superior) y $^{13}\text{C-NMR}$ (inferior) del compuesto 3f.

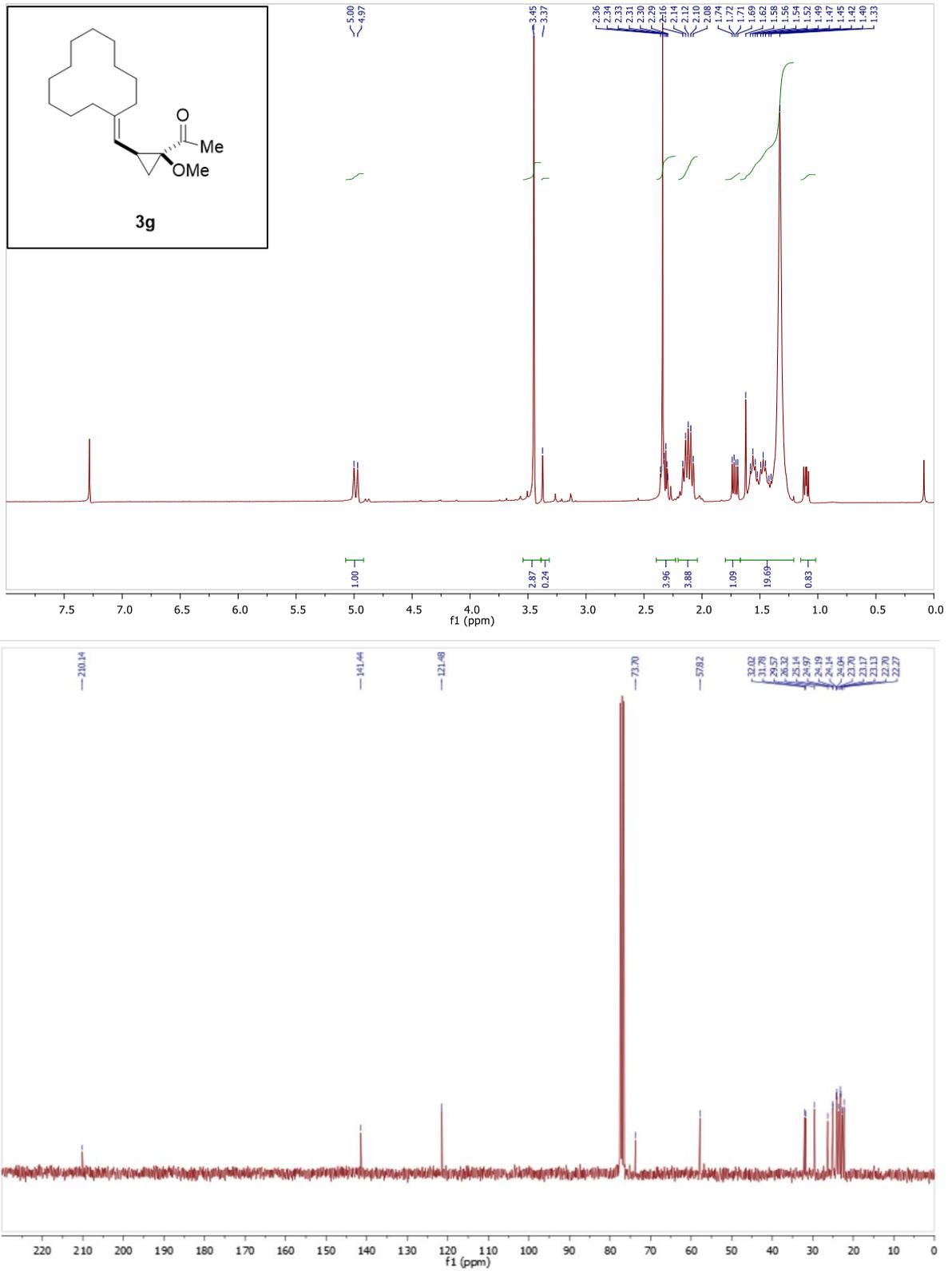


Figura 21. Espectros de ^1H -RMN (superior) y ^{13}C -RMN (inferior) del compuesto 3g.

