

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**  
**Máster Interuniversitario en Descubrimiento de Fármacos**  
**Curso 2022-2023**

**REACCIONES INTRAMOLECULARES DE CICLOADICIÓN [3+2]  
DE ENE-CICLOPROPENOS**

**INTRAMOLECULAR [3+2] CICLOADITION REACTIONS OF  
ENE-CYCLOPROPENES**

**ALUMNO/A: Leticia Gómez Artíguez**

**DIRECTORES: Javier Pérez Castells / Gema Domínguez Martín**

**Supervisor/a en el laboratorio: Angel Manu Martínez Garzón**

**CENTRO DE REALIZACIÓN**  
**Universidad CEU San Pablo**



CEU



Universidad  
de Alcalá

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID

# ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. ABSTRACT .....	4
3. INTRODUCCIÓN .....	6
3.1. SÍNTESIS DE CICLOPROPENOS .....	6
3.2. REACTIVIDAD DE CICLOPROPENOS.....	7
3.3. CICLOADICIÓN [3+2].....	9
4. OBJETIVOS.....	10
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	11
6. CONCLUSIONES.....	17
7. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL .....	19
7.1. SÍNTESIS DE DIAZOCOMPUESTOS .....	19
7.1.1. SÍNTESIS DE 2-DIAZO-2-FENILACETATO DE ETILO (1) .....	19
7.1.2. SÍNTESIS DE DIFENILDIAZOMETANO (3).....	20
7.2. PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LOS CICLOPROPENOS.....	21
7.3. SÍNTESIS DE BROMUROS ALILÍCOS PARTIENDO DE ALDEHÍDOS.....	22
7.3.1. PASO 1. HORNER-WADSWORTH-EMMONS.....	22
7.3.2. PASO 2. REDUCCIÓN .....	22
7.3.3. PASO 3. BROMACIÓN.....	23
7.3.4. SÍNTESIS DE (2E)-1-BROMO-4,4-DIMETILPENT-2-ENO .....	23
7.3.5. SÍNTESIS DE 2-[(E)-3-BROMO-1-PROPEN-1-IL]-1-CLORO-3-FLUORO-BENCENO (8).....	24
7.4. SÍNTESIS DE ENE-CICLOPROPENOS.....	25
7.5. REACCIÓN INTRAMOLECULAR [3+2] DE ENE-CICLOPROPENOS.....	28
7.5.1. REACCIÓN [3+2] DEL CICLOPROPENO 9 .....	28
7.5.2. REACCIÓN 3+2 DEL CICLOPROPENO 11.....	29
7.5.3. REACCIÓN [3+2] DEL CICLOPROPENO 12 .....	30
8. BIBLIOGRAFÍA .....	31
9. ANEXO.....	33



CEU



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



Universidad  
de Alcalá

## 1. RESUMEN

La rotura de enlaces C-C para la formación de moléculas complejas es una herramienta sintética muy útil, si bien conlleva un gran gasto energético. Los ciclopropanos, debido a su alta tensión en el anillo, sufren estos procesos de forma más eficiente. Este trabajo se va a enfocar en la reacción de cicloadición intramolecular térmica [3+2] de ene-ciclopropanos e ino-ciclopropanos. Estos productos de partida se sintetizaron mediante una ciclopropanación en la que se partía de diazocompuestos, alquinos y la sal de rodio II  $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$  y al ciclopropano generado se le adicionaron diferentes bromuros de alqueno y alquino. Los compuestos resultantes se sometieron a unas condiciones de reacción propuestas para la cicloadición [3+2] logrando obtener el primer hexahidropentaleno junto con el producto resultante de una reacción Diels-Alder intramolecular. Se desarrolló una optimización de la cicloadición [3+2] que estableció las condiciones que optimizaban el rendimiento global, pero que no consiguieron aumentar el ratio del hexahidropentaleno con respecto al producto de Diels-Alder. Los intentos de extender el proceso a otros sustratos mostraron que hay importantes limitaciones por parte del resto olefínico y que para que la reacción tuviera lugar el ciclopropano tiene que estar disustituido en la posición 3, en este caso con un grupo éster y un fenilo. Se probó la cicloadición [3+2] en ino-ciclopropanos, confirmando que no reaccionaban bajo las condiciones propuestas.

## 2. ABSTRACT

The cleavage of C-C bonds is a very useful synthetic tool for the formation of complex molecules although it involves a large energy cost. Cyclopropanes due to their high ring strain, undergo these processes more efficiently. This work will focus on the thermal intramolecular [3+2] cycloaddition reaction of ene-cyclopropanes and yne-cyclopropanes. These starting products were synthesized by a cyclopropanation using diazocompounds, alkynes and rhodium salt II  $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$  as the catalyst. Different alkenyl and alkynyl bromides were added to the generated cyclopropanes and the resulting compounds were subjected to reaction conditions proposed for [3+2] cycloaddition achieving the first hexahydopentalene together with the product resulting from an intramolecular Diels-Alder reaction. An optimization of the cycloaddition that established the conditions that optimized the overall yield was developed, however failed to increase the ratio of the hexahydopentalene to the Diels-Alder product. Attempts to extend the process to other substrates showed that there are important limitations on the olefinic moiety and that the cyclopropane has to



CEU



Universidad  
de Alcalá

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID

be disubstituted at position 3, in this case with an ester group and a phenyl. The [3+2] cycloaddition was tested in yne-cyclopropenes, confirming that they did not react under the proposed conditions.



CEU



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



Universidad  
de Alcalá

### 3. INTRODUCCIÓN

La rotura de enlaces C-C es una herramienta que puede ser útil en síntesis orgánica para la formación de moléculas complejas. Generalmente, supone un gran coste energético, que se reduce en moléculas cíclicas si tienen una alta tensión del anillo. <sup>1</sup>

Los ciclopropanos son los anillos con mayor tensión conocida y debido a esto, han despertado un gran interés como precursores en numerosas reacciones de síntesis. Podría pensarse que la apertura del anillo sería la reacción más habitual y, sin embargo, aunque está termodinámicamente favorecida, no es tan fácil desde el punto de vista cinético, por lo que en muchas ocasiones se requieren altas temperaturas o catálisis. Consecuentemente, los ciclopropanos son razonablemente estables y se pueden almacenar en muchos casos. No obstante, algunos tienden a degradarse, ya sea por oligomerización o por desencadenar reacciones Alder-eno. En esos casos, se suelen preparar de manera previa a su utilización. Además de su función como intermedios sintéticos en reacciones de apertura, en otros casos su reactividad conserva la integridad del anillo de 3 eslabones, presente en numerosos productos naturales y fármacos. Por todo ello la síntesis de ciclopropanos se ha desarrollado intensamente a lo largo de los años.

#### 3.1. SÍNTESIS DE CICLOPROPANOS

Entre las primeras síntesis de ciclopropanos se encuentra la ciclación dehidrohalogenativa que se basa en una eliminación 1,2 de bromuros de ciclopropano. El mayor inconveniente de esta aproximación era la necesidad de utilizar condiciones básicas.

Más recientemente, se empezaron a utilizar los diazocompuestos para la síntesis de ciclopropanos mediante cicloadición [2+1] con alquinos. Las primeras síntesis se desarrollaron bajo condiciones térmicas o con luz UV. Como consecuencia de la baja estereoselectividad y la explosividad de esta reacción, se buscaron nuevas alternativas, <sup>2</sup>, en especial mediante el uso de metales como catalizadores. Destacan entre ellos las sales de rodio (II), <sup>3,4</sup>, incluyendo la que empleamos en este trabajo, el  $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ .

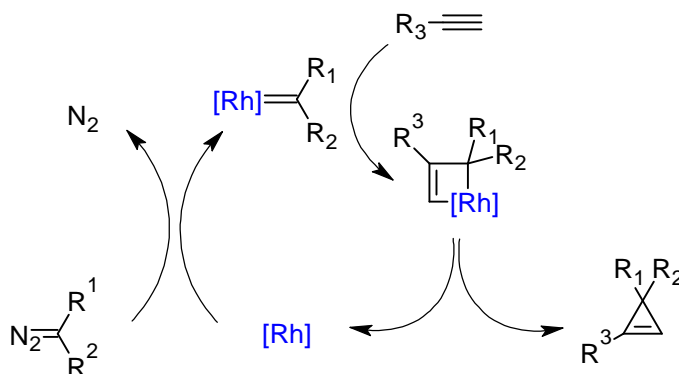
El mecanismo de la ciclopropanación mediada por  $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$  partiendo de diazocompuestos y alquinos terminales comienza cuando el diazocompuesto interactúa con el catalizador de rodio, produciendo la eliminación de una molécula de nitrógeno ( $\text{N}_2$ ) y formando un carbenoide de rodio



CEU

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRIDUniversidad  
de Alcalá

que, posteriormente, ataca al triple enlace dando lugar a un intermedio que finalmente genera el ciclopropeno (Esquema 1).



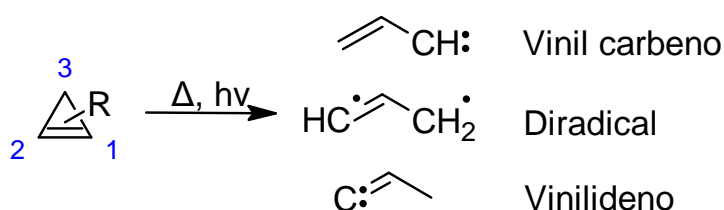
**Esquema 1. Mecanismos de síntesis de ciclopropenos empleando diazocompuestos, sales de rodio (II) y alquinos terminales.**

### 3.2. REACTIVIDAD DE CICLOPROPENOS

Las reacciones que los ciclopropenos pueden desencadenar se pueden dividir principalmente en dos grupos, aquellas en las que se produce la rotura del anillo, y aquellas en las que se mantiene la integridad del anillo de 3 miembros. Debido a que la cicloadición [3+2] pertenece a este último grupo, se van a explicar con más detenimiento este tipo reacciones.<sup>1</sup>

La rotura del enlace C-C en ciclopropenos puede ocurrir por diferentes causas, entre las que se encuentran, condiciones térmicas o fotoquímicas, catálisis metálica, metátesis o rotura del anillo tras la generación de intermedios muy reactivos de ciclopropano.

Cuando la rotura del enlace C-C es debida a condiciones térmicas o fotoquímicas, los ciclopropenos sufren una escisión  $\sigma$ -C-C que genera 3 posibles intermedios altamente reactivos, vinil carbenos, diradicales o vinilidenos. En estos casos la regioselectividad depende del patrón de sustitución.



**Esquema 2. Intermediarios derivados de la rotura C-C en ciclopropenos como consecuencia de condiciones térmicas o fotoquímicas.**



CEU

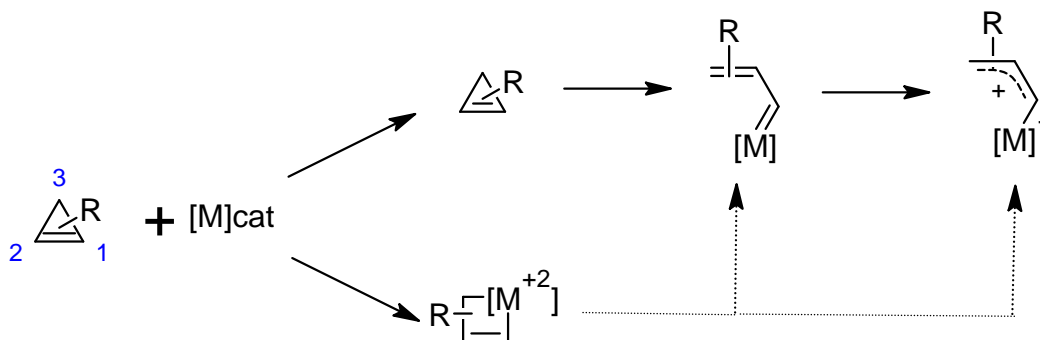


UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



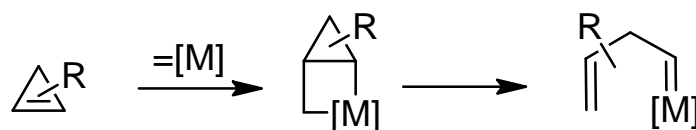
Universidad  
de Alcalá

En el caso de la rotura catalizada por metales, se distinguen dos alternativas. Por un lado, los metales pueden coordinarse con el doble enlace del ciclopropeno dando lugar a un intermedio metal carbeno, o insertarse en el enlace  $\sigma$ -C-C generando un metalaciclobuteno.



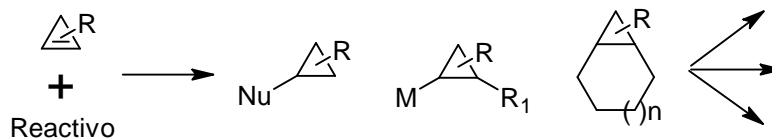
**Esquema 3. Intermediarios derivados de la rotura C-C en ciclopropenos como consecuencia de la catálisis metálica.**

Otra forma de romper el enlace del ciclopropeno es mediante la metátesis, en la que se produce una rotura directa del enlace  $\pi$ -C-C, a diferencia del resto. Tiene lugar por medio de una cicloadición [2+2] y genera intermedios metal carbeno.



**Esquema 4. Rotura C-C en ciclopropenos como consecuencia de la metátesis.**

Por último se encuentra la rotura del anillo por medio de la generación de reactivos de ciclopropano. El mecanismo de esta escisión es más desconocido ya que depende de múltiples factores como el patrón de sustitución.



**Esquema 5. Rotura C-C en ciclopropenos gracias a la generación de intermedios reactivos de ciclopropano.**



CEU



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



Universidad  
de Alcalá

### 3.3. CICLOADICIÓN [3+2]

Como se ha mencionado anteriormente, la rotura de enlaces es muy conveniente a la hora de formar nuevas estructuras. En el caso de los ciclopropanos, la rotura de su doble enlace puede dar lugar a numerosas reacciones de cicloadición [1+2], [3+2], Diels-Alder o [4+2], Alder-eno,...

De todas estas reacciones, nos vamos a fijar en la cicloadición [3+2], en su versión intramolecular.

Tradicionalmente, estas reacciones se han venido haciendo con la ayuda de metales que actúan como catalizadores favoreciendo la rotura de los ciclopropanos. No es hasta 1984, que Boger et al. llevaron a cabo la cicloadición [3+2] intermolecular térmica entre ciclopropanos y alquenos, sin necesidad de emplear metales.<sup>5</sup> En 2004 Nakamura et al., desarrollaron este mismo proceso entre ciclopropanos y alquinos.<sup>6</sup>

En 2011, se describió la primera reacción de cicloadición intramolecular térmica entre acetales de ciclopropano y alquenos deficientes en electrones, es decir que presentan un grupo atractor de electrones. En este ensayo probaron que variando las condiciones de la reacción se podía producir la reacción [1+2] o [3+2]. Se concluyó que con alquenos menos activados, es decir que tenían grupos menos electroatrayentes, como nitrilos o ésteres, a menor temperatura, 80 °C, se desencadenaba la cicloadición [1+2], y a 180 °C, la [3+2]. Esto se debía a que el mecanismo de la reacción tenía dos pasos. En primer lugar se desarrollaba la cicloadición inicial [1+2], y finalmente por un reordenamiento del ciclopropano vinílico se daba la [3+2]. Esto último no ocurría con alquenos más activados, que presentaban grupos electroatrayentes como cetonas, en los que se necesitaban condiciones más suaves, 80 °C para que se diera la cicloadición [3+2].<sup>7</sup>





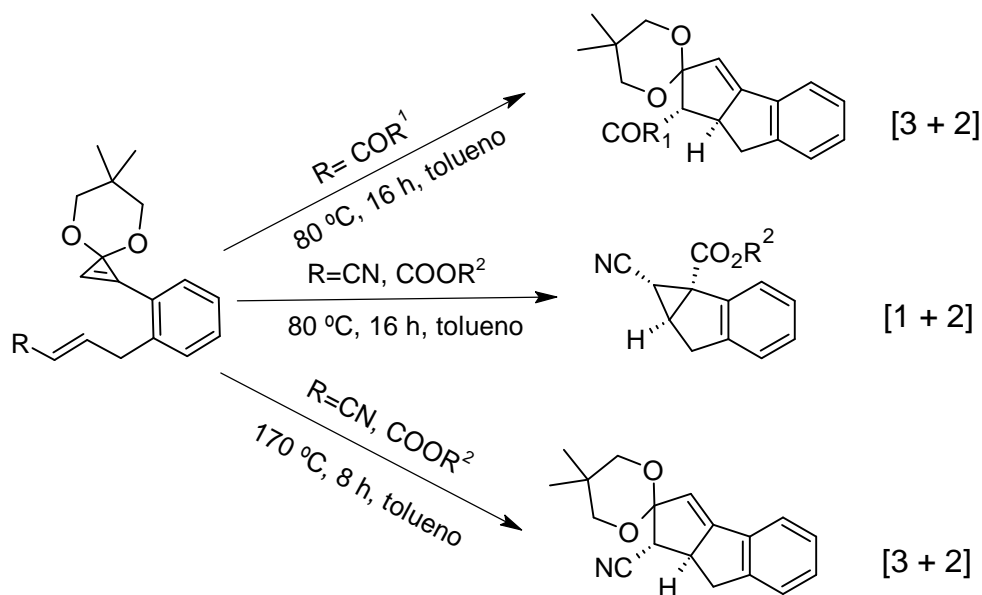
CEU



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID

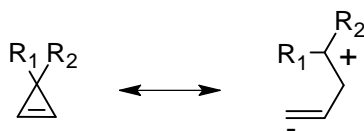


Universidad  
de Alcalá



**Esquema 6. Los diferentes resultados al variar las condiciones de la reacción de cicloadición, los sustituyentes del alqueno y la temperatura.**

Todos los ejemplos de reacciones de cicloadición [3+2] encontrados en la literatura <sup>5,7-9</sup> coinciden en que la reacción tiene lugar por medio de un intermedio vinil-carbeno que posteriormente reacciona con el doble o triple enlace.



**Esquema 7. Vinil carbeno formado durante la cicloadición [3+2] según la literatura.**

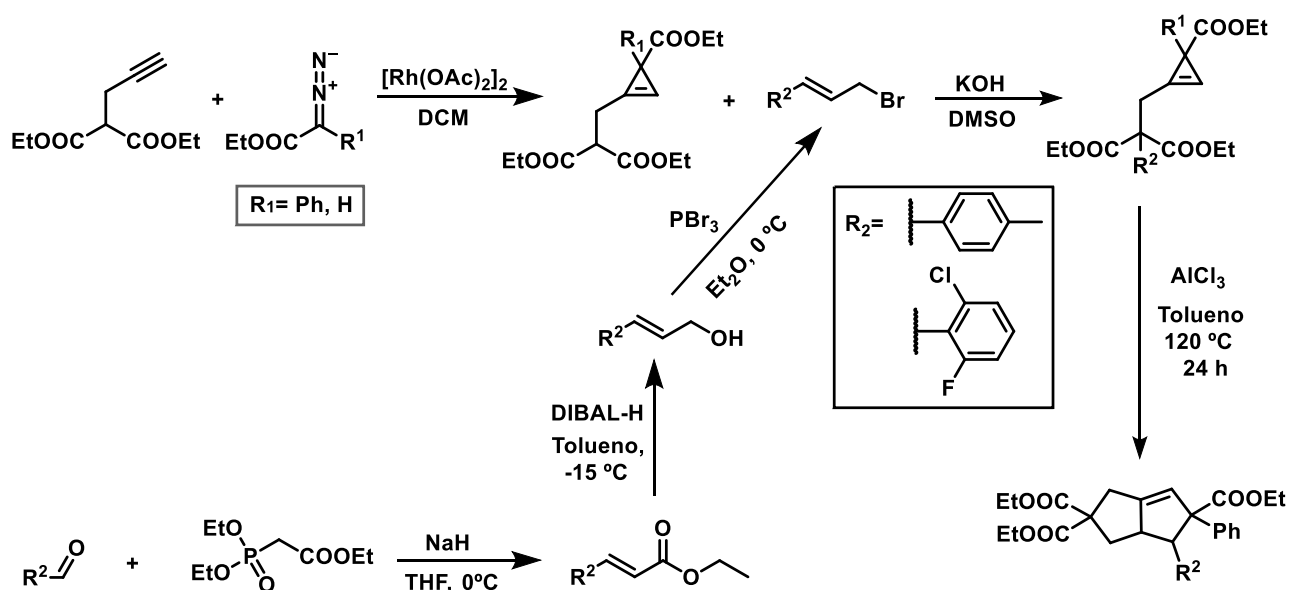
## 4. OBJETIVOS

- Síntesis de ene-ciclopropanos y de ino-ciclopropanos partiendo de propargil malonato de dietilo y diazocompuestos y posterior adición de alquenos y alquinos bromados.
- Estudio y optimización de la reacción de cicloadición intramolecular [3+2] de ene-ciclopropanos y de ino-ciclopropanos. Síntesis de hexahidropentalenos.
- Aislamiento y caracterización completa de los productos obtenidos.



## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El Esquema 8 muestra un resumen de la primera síntesis desarrollada en este trabajo, partiendo de propargilmalonato de dietilo y de diazocompuestos para dar los ciclopropenos que se funcionalizaron con bromuros de alilo. Estos se prepararon desde los correspondientes ésteres que, a su vez se obtuvieron por reacción de Horner-Wadsworth-Emmons. Se muestra también el proceso de cicloadición [3+2] de los ene-ciclopropenos obtenidos.



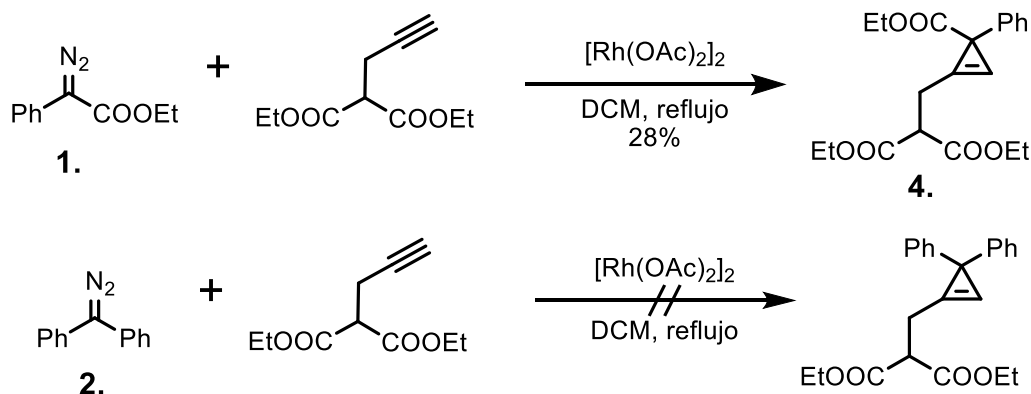
Esquema 8. Resumen de la síntesis realizada.

En primer lugar, se sintetizaron con éxito los diazocompuestos **1** y **2**. El primero contaba con un grupo éster y un fenilo y el otro con dos fenilos. A continuación, se procedió a su reacción con el propargil malonato de dietilo.

La reacción con **1** sí que dio lugar al ciclopropeno **4**, con un rendimiento del 28%, mientras que **2** no reaccionó. Tras buscar en la literatura, se concluyó que para que tuviera lugar la reacción de ciclopropenación con el diazocompuesto **2** probablemente se necesitaba emplear una reacción fotoquímica.<sup>10</sup>



CEU

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRIDUniversidad  
de Alcalá

### Esquema 9. Resultados de la reacción de ciclopropenación.

A continuación, se adicionaron el 1-(3-bromoprop-1-en-1-il)-2-cloro-4-metilbenceno y el bromuro de alilo al ciclopropeno **4** formado anteriormente. En ambos casos el alqueno se incorporó adecuadamente al ciclopropeno dando lugar a los compuestos **9** y **10** respectivamente con rendimientos de 94% y 35% respectivamente.

Finalmente, se procedió a la cicloadición [3+2] de los ene-ciclopropenos **9** y **10**. Las condiciones de esta reacción se eligieron por experiencia anterior del grupo de investigación dónde se desarrolló este trabajo. Además, teniendo en cuenta que las dos olefinas empleadas no tenían un grupo electroatractor y por lo tanto no estaban activadas, se necesitaban unas condiciones de reacción más fuertes para que esta tuviera lugar, es decir, una temperatura más alta.<sup>7</sup> En la reacción inicial se empezó probando con una temperatura de 180 °C, durante 1.5 h, en tolueno 0.1 M. El ciclopropeno **9**. sí que reaccionó en estas condiciones, aunque dio lugar a diferentes productos, entre los que se encontraba el aducto [3+2] deseado y el resultante de una reacción Diels-Alder intramolecular, entre otros. Tras la cromatografía en columna, se consiguió purificar el producto final **14**. En referencia al ciclopropeno **10**, este no reaccionó bajo las condiciones propuestas para la cicloadición, ya que pasado el tiempo de reacción se comprobó que el compuesto seguía igual que al principio.

En vista de los resultados, se decidió continuar con el ciclopropeno **9** e intentar optimizar su reacción de cicloadición [3+2], para así intentar conseguir que el hexahidropentaleno **14** se produjera en mayor proporción o incluso se llegará a producir exclusivamente.



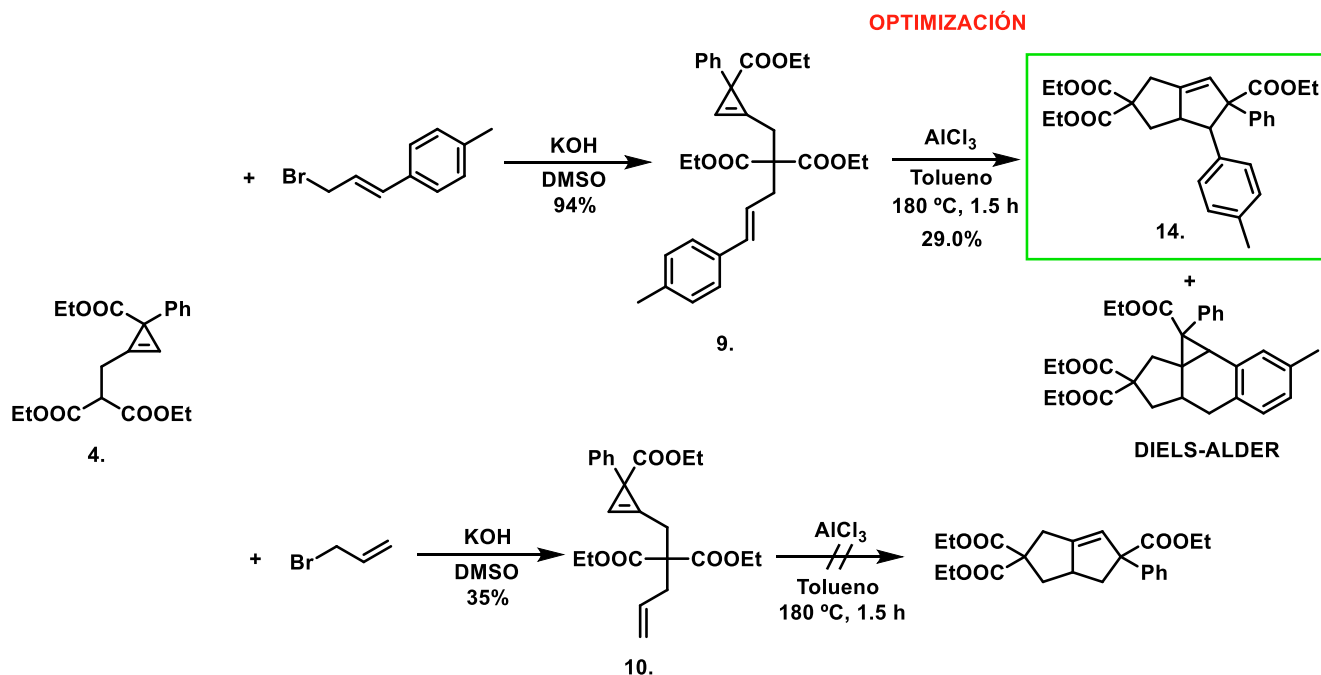
CEU



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



Universidad  
de Alcalá



### Esquema 10. Resumen de los resultados de la cicloadición [3+2] de los ciclopropanos 9 y 10.

Respecto a la optimización de la cicloadición [3+2], se variaron las condiciones de la reacción, comenzando con el aditivo y siguiendo con la temperatura, el tiempo y el disolvente (Tabla 1).

El aditivo empleado en la reacción, era  $\text{AlCl}_3$  (2.2 equiv). Se quería confirmar si este compuesto era necesario para que se diera la reacción o no. Como se pudo observar (entradas 1-2), en su ausencia la reacción presentaba una conversión similar y el ratio, el rendimiento del producto final en comparación al producto de Diels-Alder, era mayor. Por lo que se concluyó que el  $\text{AlCl}_3$  (2.2 equiv) no era esencial para que la [3+2] tuviera lugar.

Seguidamente, se varió la temperatura de la reacción, probando 80 °C, 100 °C, 120 °C, 140 °C, 160 °C y 180 °C. Analizando los resultados (Entrada 3-7), se llegó a la conclusión de que aunque a 120 °C, el porcentaje de conversión era menor (20%) que a 180 °C (>98%), el ratio en producto [3+2] era mayor (2:1). Se decidió estudiar la reacción a 120 °C alargando el tiempo para ver si se conseguía mejorar la conversión.

Tras analizar los resultados, se concluyó que tras 14-24 h de reacción se alcanzaban los mayores porcentajes de conversión, de hasta el 89%. En general el ratio se mantuvo similar en todas las reacciones ( $\approx 1$ ).

**Tabla 1. Resultados de la optimización de los parámetros aditivo, temperatura, tiempo y disolvente. El ratio se ha establecido por integración de 2 señales bien resueltas del espectro del crudo de la reacción. (PF= Producto final, DA= Diels-Alder) (Destacadas en verde las condiciones de reacción seleccionadas).**

	<b>Aditivo</b>	<b>T(°C)</b>	<b>t (h)</b>	<b>Dis</b>	<b>Conv (%)</b>	<b>Rendimiento PF (%)</b>	<b>Rendimiento DA (%)</b>	<b>Ratio (DA/PF)</b>
<b>1</b>	AlCl <sub>3</sub> (2.2 equiv)	180	1,5	Tolueno	>98%	29	48	3:5
<b>2</b>	–	180	1,5	Tolueno	>98%	25	12	<b>2:1</b>
<b>3</b>	–	80	1,5	Tolueno	9%	2	2	1:1
<b>4</b>	–	100	1,5	Tolueno	<2%	2	2	1:1
<b>5</b>	–	120	1,5	Tolueno	20%	4	2	<b>2:1</b>
<b>6</b>	–	140	1,5	Tolueno	41%	12	9	4:3
<b>7</b>	–	160	1,5	Tolueno	87%	22	30	3:4
<b>8</b>	–	120	3	Tolueno	14%	6	6	1:1
<b>9</b>	–	120	6	Tolueno	30%	11	12	1:1
<b>10</b>	–	120	14	Tolueno	88%	19	21	<b>1:1</b>
<b>11</b>	–	120	24	Tolueno	89%	23	24	<b>1:1</b>
<b>12</b>	–	120	16	Tolueno	69%	27	27	<b>1:1</b>
<b>13</b>	–	120	16	n-BuOH	70%	2	2	1:1
<b>14</b>	–	120	16	DCE	72%	27	27	1:1
<b>15</b>	–	120	16	DMF	63%	26	31	5:6
<b>16</b>	–	120	16	Dioxano	69%	26	28	13:14
<b>17</b>	–	120	16	DMSO	-	-	-	-
<b>18</b>	–	120	16	Me-THF	48%	22	44	1:2
<b>19</b>	–	120	16	MeCN	41%	21	24	7:8
<b>20</b>	–	120	16	H <sub>2</sub> O	-	23	27	6:7

Finalmente, se decidieron probar diferentes disolventes. En este caso las reacciones se dejaron 16 h, un tiempo intermedio entre las 14 y 24 h que eran los tiempos a los que se veía una mayor conversión. Como se puede observar en la tabla 3, ningún disolvente consiguió que el ratio o la conversión aumentara con respecto al de partida (tolueno), sino todo lo contrario, en algunos casos tanto el ratio como la conversión disminuyó. Cabe destacar que con butanol y dicloroetano se obtuvieron datos similares a los del tolueno.



CEU



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID

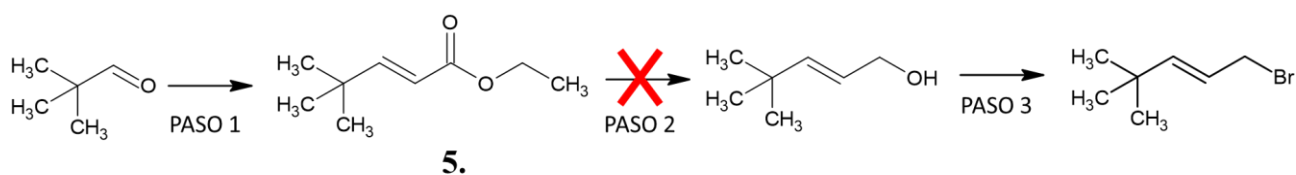


Universidad  
de Alcalá

La optimización de la reacción de cicloadición [3+2] propuesta no consiguió mejorar la proporción del producto deseado formado, pero si nos permitió conocer las condiciones óptimas para esta reacción, siendo estas, sin  $\text{AlCl}_3$ , a  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , 24 h y en tolueno.

En vista de que partiendo del ciclopropeno **9** no se iba a poder obtener el ciclopentadieno bicíclico **14** con un buen ratio se decidió partir de un ene-ciclopropeno que estuviera destituido en el carbono terminal del doble enlace para así intentar evitar la reacción de Diels-Alder.

En primer lugar, se decidió sintetizar el (2*E*)-1-bromo-4,4-dimetilpent-2-eno a partir del pivaldehído. El primer paso se desarrolló con éxito dando lugar al éster (**5**), pero a la hora de reducir el éster a alcohol, no se consiguió que la reacción tuviera lugar. En definitiva, se llegó a la conclusión de que esto se debía a que a la hora de eliminar el disolvente en el rotavapor tras la reacción, el producto también se evaporaba debido a su bajo punto de ebullición ( $83\text{-}85\text{ }^\circ\text{C}$ ), teniendo en cuenta que el punto de ebullición del tolueno es de  $110\text{ }^\circ\text{C}$ .



### Esquema 12. Resultados de la síntesis del (2*E*)-1-bromo-4,4-dimetilpent-2-eno.

Debido a estos resultados, seleccionamos un aldehído de partida que, además de cumplir con los requisitos anteriores, también tuviera una cadena alquílica con mayor peso molecular que el terc-butilo para que su punto de ebullición fuera mayor y así pudiera desarrollarse la síntesis de bromuros alílicos propuesta.

Teniendo esto en cuenta, se propuso la síntesis del 2-[(1*E*)-3-bromoprop-1-en-1-il]-1-cloro-3-fluorobenceno (**8**) partiendo del 2-cloro-6-fluorobenzaldeído. En este caso, el resultado fue exitoso y se logró sintetizar el alqueno bromado con un 9,5% de rendimiento global, siendo el paso más limitante la reducción del éster al alcohol con el DIBAL-H.

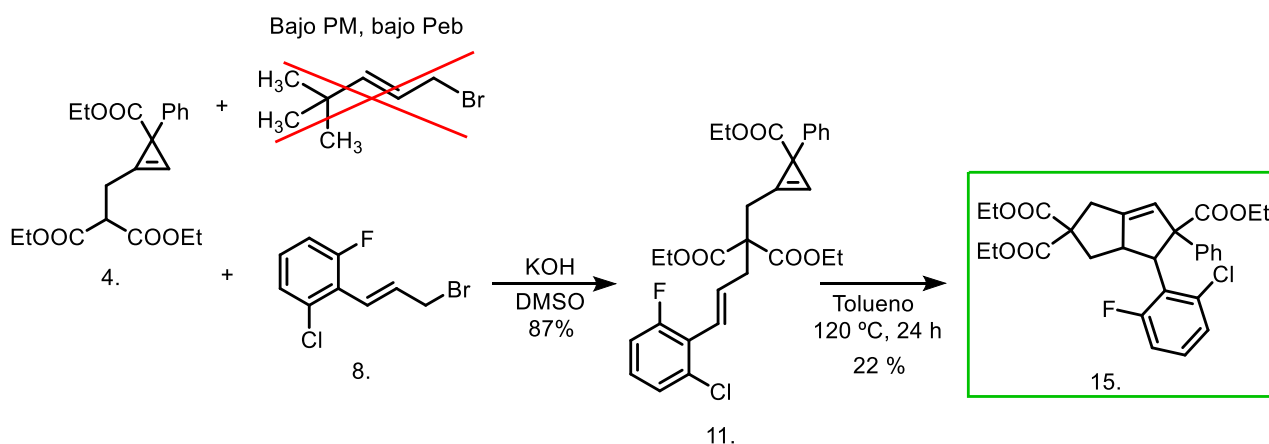
Una vez sintetizado el bromuro alílico **8**, este se adicionó al ciclopropeno **4** para dar lugar al ciclopropeno **11** que posteriormente se sometió a la reacción de cicloadición [3+2]. Tras la reacción se formaron varios productos, entre los cuales se encontraba el hexahidropentaleno **15**. Tras su purificación mediante cromatografía en columna, se realizaron numerosas pruebas ( $^1\text{H}$  RMN,  $^{12}\text{C}$  RMN, DEPT, COSY, HSQC y espectrometría de masas) al producto **15** para confirmar su



CEU

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRIDUniversidad  
de Alcalá

estructura. Tras analizar todos los experimentos de resonancia magnética nuclear, parecía que el compuesto aislado podía ser el producto **15**. Por espectrometría de masas se pudo ver que el peso molecular del compuesto correspondía con el de la molécula deseada y se llegó a la conclusión de que la síntesis se había logrado con éxito.

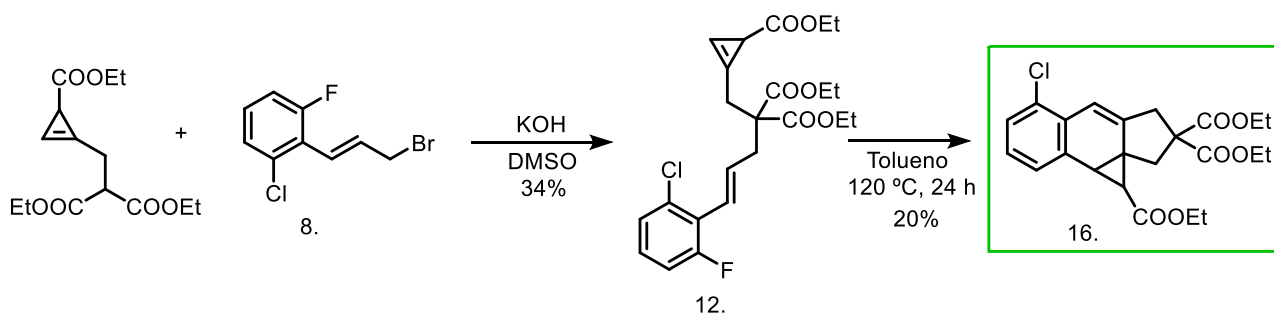


**Esquema 13. Resumen de los resultados de la síntesis de los bromuros alílicos, la adición del bromuro **8** al ciclopropeno **4** y de la cicloadición [3+2] del ciclopropeno **11** (PM=Peso molecular, Peb= Punto ebullición).**

Una vez lograda la síntesis y purificación del hexahidropentaleno anterior, se quiso descubrir si era necesario que el ciclopropeno estuviera disustituido en la posición 3, concretamente si era necesario la presencia de un grupo fenilo, además del éster, para que la cicloadición tuviera lugar.

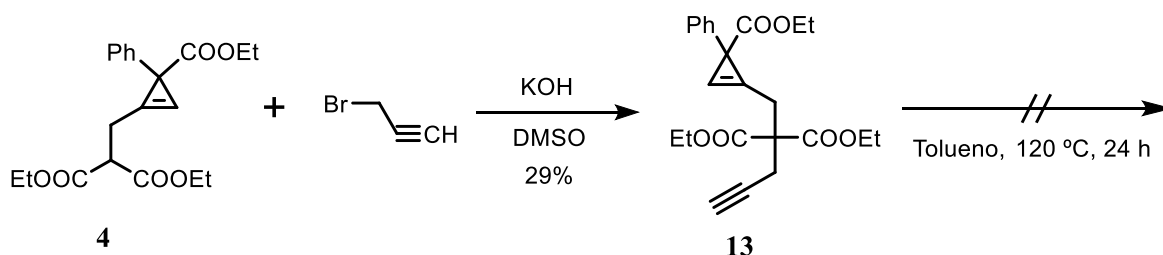
Para resolver esta hipótesis, se procedió a adicionar el bromuro **8** sintetizado anteriormente al dietil 2-((3-(etoxicarbonil)-3-fenilcicloprop-1-en-1-il) metil)malonato, un ciclopropano similar al **4**, pero que en la posición 3 del ciclopropeno solo presenta un grupo éster. Tras la adición, se formó el ciclopropeno **12**, que posteriormente se sometió a la cicloadición [3+2] dando lugar a una mezcla de productos que tras purificarse por cromatografía en columna resultó en el aislamiento del producto **16**. Se realizaron numerosas pruebas para caracterizar este compuesto ( $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN, DEPT, COSY, HSQC y HMBC) y se concluyó que no se había sintetizado el hexahidropentaleno esperado, si no que se formó el producto de la reacción de deshidro Diels-Alder. Tanto en  $^1\text{H}$  RMN como en  $^{13}\text{C}$  RMN se puede observar como el flúor ya no está presente en el compuesto **16**.

Estos resultados confirmaron que la presencia del grupo fenilo era necesaria para que la cicloadición [3+2] tuviera lugar.



**Esquema 14. Resumen de los resultados de la adición del bromuro 8 al ciclopropeno monosustituido y la reacción de cicloadición [3+2] del ciclopropeno 12.**

Finalmente, se decidió probar si la cicloadición intramolecular [3+2] también se desarrollaba entre el ciclopropeno y un alquino terminal, ya que se había visto previamente que esta cicloadición también se daba con alquinos,<sup>6</sup> no solo con alquenos. Para probar esta hipótesis, primero se adiciono el bromuro de propargilo al ciclopropeno 4 dando lugar al ino-ciclopropeno 13 que, posteriormente, se sometió a la cicloadición [3+2]. El resultado de la reacción no fue el esperado y no se logró sintetizar ningún hexahidropentaleno.



**Esquema 15. Resumen de la adición del bromuro de propargilo al ciclopropeno 4 y posterior cicloadición [3+2] del ino-ciclopropeno 13 resultante.**

## 6. CONCLUSIONES

Principalmente, se puede confirmar que se consiguió realizar la cicloadición intermolecular [3+2] del ciclopropeno 9 y sintetizar el hexahidropentaleno 14. Sin embargo, durante la reacción no solo se generó este compuesto sino que también el producto de la reacción de Diels-Alder, por lo que se procedió a optimizar la reacción. Aunque no se logró obtener el hexahidropentaleno en un mayor porcentaje con respecto al producto de Diels-Alder, se consiguieron establecer las condiciones óptimas para la reacción [3+2] que son, sin  $\text{AlCl}_3$ , a 120 °C, durante 24 h y en tolueno.





CEU



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



Universidad  
de Alcalá

Además, se demostró que la cicloadición intramolecular [3+2], no solo se produce con acetales de ciclopropenona, <sup>7</sup>, sino que también con un ciclopropeno en cuya posición 3 cuenta con un grupo éster y un fenilo.

También se verificó, que no todos los alquenos pueden dar la cicloadición [3+2] con el ciclopropeno, ya que el compuesto **10** no se modificó tras la reacción.

Como la finalidad del trabajo era conseguir sintetizar un hexahidropentaleno con un buen rendimiento, se propuso realizar la síntesis de dos bromuros alílicos con un patrón de sustitución mayor, ya que se creía que evitarían la reacción de Diels-Alder. El primer bromuro, (2*E*)-1-bromo-4,4-dimetilpent-2-eno, no se logró sintetizar, debido a que uno de los intermedios de su síntesis era muy volátil y se perdía al intentar evaporar el disolvente de la reacción. En cambio, el segundo bromuro (**8**), 2-[(1*E*)-3-bromoprop-1-en-1-il]-1-cloro-3-fluorobenceno, sí que se consiguió sintetizar exitosamente. Tras su adición al ciclopropeno **4** y posterior cicloadición [3 +2] se consiguió aislar el hexahidropentaleno **15**, que tras su caracterización se concluyó que correspondía con la estructura propuesta.

De igual forma, se confirmó que el grupo fenilo en la posición 3 del ciclopropeno era necesario para que tuviera lugar la reacción de cicloadición intermolecular [3+2], ya que al someter el ciclopropeno **12** a esta reacción se obtuvo el producto de la reacción de deshidro Diels-Alder y no el hexahidropentaleno esperado.

Finalmente, se puso a prueba la reacción de cicloadición intramolecular [3+2] del ino-ciclopropeno **13** y se observó que este no reaccionaba bajo las condiciones propuestas.



CEU

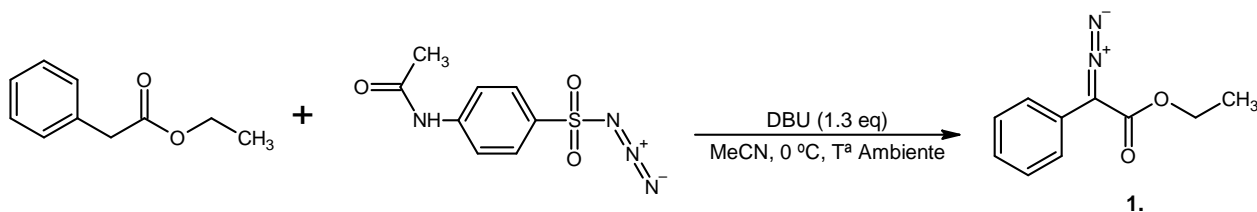
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRIDUniversidad  
de Alcalá

## 7. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Los reactivos y disolventes empleados en este trabajo se consiguieron en diferentes casas comerciales (Merck, VWR, Fluorochem, Aldrich, Panreac, J.T. Baker o Acros) y se emplearon sin una previa purificación. Las reacciones se siguieron mediante cromatografía en capa fina (CCF) en sílica gel 60 F254. La visualización se llevó a cabo mediante luz UV (254 nm) y ácido fosfomolibdico al 5% en etanol y calor. Los espectros de RMN fueron registrados en Bruker Advance (400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) usando como disolvente  $\text{CDCl}_3$  y referenciándose respecto a este ( $\delta = 7.26$  para  $^1\text{H}$  y 77.00 para  $^{13}\text{C}$ ). Se realizaron espectros DEPT, COSY en gradiente, HMQC en gradiente, HMBC, HSQC y NOESY para asignar las señales. Las purificaciones se realizaron mediante columna cromatográfica de sílice en gel Merck 60, 0.040-0.063 mm.

### 7.1. SÍNTESIS DE DIAZOCOMPUESTOS

#### 7.1.1. SÍNTESIS DE 2-DIAZO-2-FENILACETATO DE ETILO (1)



**Esquema 16. Síntesis de 2-diazo-2-fenilacetato de etilo a partir de fenilacetato de etilo y azida de 4-acetamidobencenosulfonilo.**

**PROCEDIMIENTO:** A una solución de fenilacetato de etilo (4.40 g, 27.0 mmol) y azida de 4-acetamidobencenosulfonilo (3.12 g, 13.0 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  seco (20 mL) se añadió DBU (5.25 mL, 35.0 mmol) gota a gota a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente.

La reacción se paró con una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2×20 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  y sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto final **1** como un aceite amarillo (5.14 g, > 98% de rendimiento).<sup>11</sup>

#### 2-DIAZO-2-FENILACETATO DE ETILO (1)

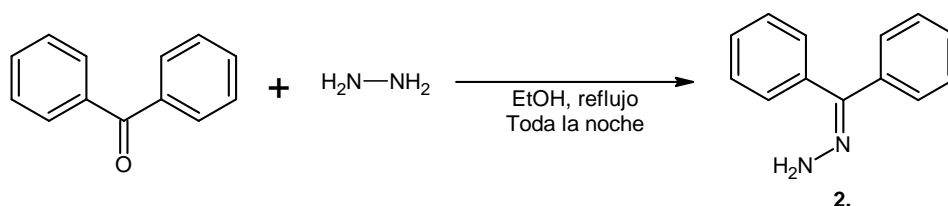
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.49 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, Ar), 7.39 (t,  $J=8.4$  Hz, 2H, Ar), 7.18 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H, Ar), 4.34 (c,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.34 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).



CEU

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRIDUniversidad  
de Alcalá

### 7.1.2. SÍNTESIS DE DIFENILDIAZOMETANO (3)



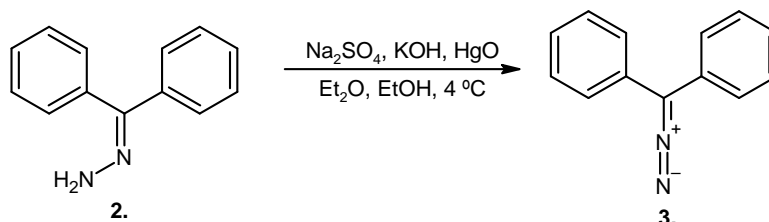
Esquema 17. Síntesis de (difenilmetileno)hidrazina a partir de benzofenona.

PROCEDIMIENTO: A una solución de benzofenona (40 g, 0.20 mol) y EtOH (80 mL) se añadió hidrazina (15 mL, 0.30 mol) gota a gota. A continuación, la mezcla se puso a reflujo y se dejó agitando durante toda la noche.

El sólido obtenido se recrystalizó en EtOH absoluto para dar la hidrazona de benzofenona (2) como agujas incoloras (21 g, 47% de rendimiento).<sup>12</sup>

#### (DIFENILMETILEN)HIDRAZINA (2)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.48 (m, 5H, Ar), 7.33-7.30 (m, 5H, Ar), 4.75-4.25 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>).



Esquema 18. Oxidación la (difenilmetileno)hidrazina para obtener el diazocompuesto.

PROCEDIMIENTO: A una solución de (difenilmetileno)hidrazina (1.0 g, 5.1 mmol) en Et<sub>2</sub>O (17 mL), se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (1.3 g, 9.0 mmol) y una disolución saturada de KOH en EtOH (0.5 mL). A continuación, se adicionó HgO (3.3 g, 15.3 mmol) sobre la mezcla a 4 °C. Tras 2h de reacción a esta temperatura, la solución se filtró y el precipitado se lavó con *n*-hexano a 50 °C. Posteriormente, el filtrado se concentró a vacío y, posteriormente, se redisolvió en *n*-hexano caliente, se filtró y se llevó a sequedad a presión reducida para obtener el producto final 3 como un aceite rojo (0.60 g, 61% de rendimiento).<sup>13</sup>

#### DIFENILDIAZOMETANO (3)

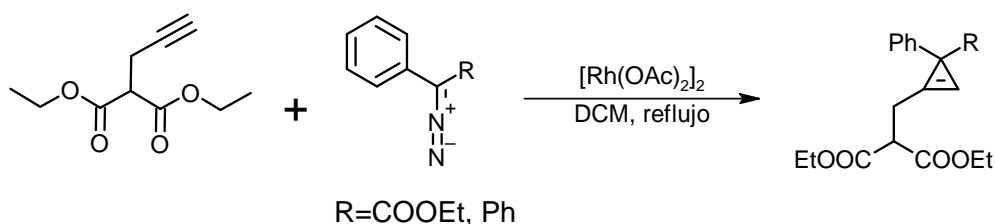
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), Ar, 7.48-7.46 (m, 3H, Ar), 7.31-7.28 (m, 5H, Ar).



CEU

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRIDUniversidad  
de Alcalá

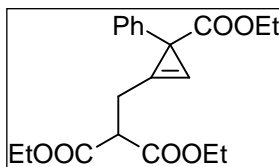
## 7.2. PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LOS CICLOPROPENOS



**Esquema 19. Síntesis de ciclopropeno partiendo del propargil malonato de dietilo y el diazocompuesto.**

PROCEDIMIENTO: A un matraz de 100 mL de dos bocas se añadió  $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$  (0.050 equiv) propargil malonato de dietilo (1.0 equiv) y DCM (15 mL) y se puso a reflujo en agitación. Con la ayuda de un embudo de adición, se añadió gota a gota una disolución del diazocompuesto (1.5 equiv) y 20 mL de DCM. Cuando la adición se completó, la reacción se dejó bajo agitación durante 30 minutos adicionales. Posteriormente, se filtró, se concentró a vacío y se purificó mediante una cromatografía en columna.<sup>14</sup>

### 2-((3-(ETOXICARBONIL)-3-FENIL-1-CICLOPROPEN-1-IL)METIL)MALONATO DE DIETILO (4)



Se obtuvo a partir de propargil malonato de dietilo (0,70 g, 3.5 mmol) y diazofenilacetato (1.0 g, 5.3 mmol) siguiendo el procedimiento general de ciclopropenación propuesto anteriormente y purificándose mediante cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt, 9:1) para obtener como producto final **4** un aceite amarillento (0,35 g, 28% de rendimiento).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30-7.18 (m, 5H, Ar), 6.79 (s, 1H, CH), 4.20-4.09 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 3.67 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H, CH), 3.17 (dd,  $J=7.6$  Hz, 0.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.25-1.20 (m, 9H, 3xCH<sub>3</sub>).



CEU



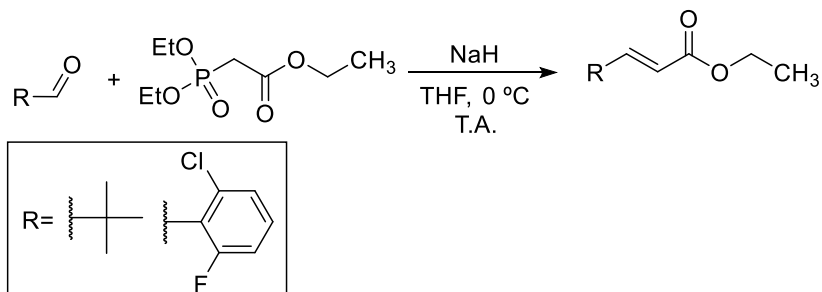
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



Universidad  
de Alcalá

## 7.3. SÍNTESIS DE BROMUROS ALILÍCOS PARTIENDO DE ALDEHÍDOS

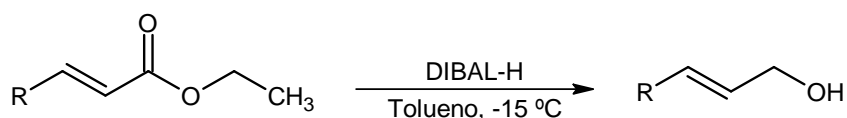
### 7.3.1. PASO 1. HORNER-WADSWORTH-EMMONS



#### Esquema 20. Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE).

A una suspensión de NaH (60%, 1.2 equiv) en THF (8 mL) se añadió gota a gota una disolución de fosonoacetato de trietilo (1.0 equiv) en THF (1 mL) a 0 °C. Después de 30 minutos en agitación, se añadió a la mezcla el aldehído (1.0 equiv) disuelto en THF (1 mL). La reacción se agitó durante 10 minutos y, posteriormente, se dejó que alcanzara temperatura ambiente. La reacción se siguió mediante TLC y cuando se vio que había terminado se añadió tBuOMe (20 mL) y se extrajo con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (14 mL). Posteriormente, la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó con una disolución saturada de NaCl y sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar lugar al éster final.

### 7.3.2. PASO 2. REDUCCIÓN



#### Esquema 21. Reducción del éster al alcohol con DIBAL-H.

A una disolución del éster anterior (1.0 equiv) en tolueno (2.7 mL/mmol) a -15°C se añadió DIBAL-H (1.2 M, 2.2 equiv) gota a gota. Tras añadir la última gota, la reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche.

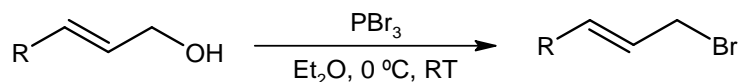
Al día siguiente la mezcla de reacción se añadió sobre una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl a 0 °C y se agitó durante 1 h. Posteriormente se añadió celita y tras 30 minutos se filtró y se extrajo con (2xAcOEt). Finalmente, la fase orgánica se secó con una disolución acuosa saturada de NaCl y sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se concentró a vacío y se purificó mediante una cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt, 7:1) para dar lugar al alcohol final.



CEU

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRIDUniversidad  
de Alcalá

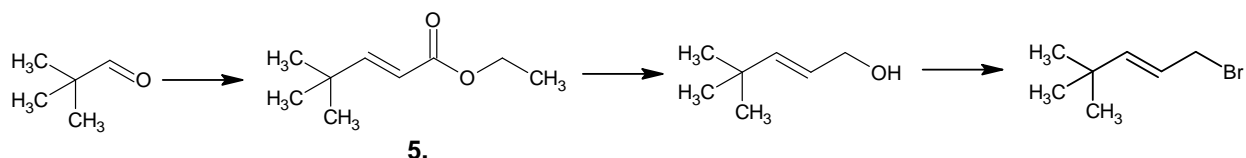
### 7.3.3. PASO 3. BROMACIÓN



#### Esquema 22. Síntesis del bromuro alílico partiendo de un alcohol.

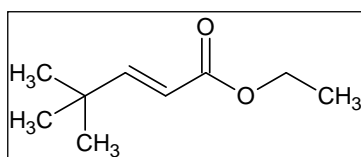
PROCEDIMIENTO: A una solución del alcohol anterior (1.0 equiv) en Et<sub>2</sub>O (10 mL) a 0 °C se añadió PBr<sub>3</sub> (0.5 equiv) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a esa temperatura y, a continuación, se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se mantuvo durante 3h a esa temperatura. A continuación, la reacción se paró con NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x10 mL). Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y, se concentraron a vacío para dar lugar al bromuro alílico final.<sup>15</sup>

### 7.3.4. SÍNTESIS DE (2E)-1-BROMO-4,4-DIMETILPENT-2-ENO



#### Esquema 23. Resumen estrategia de síntesis del (2E)-1-bromo-4,4-dimetilpent-2-eno a partir del pivaldehído.

##### PASO 1: (E)-4,4-DIMETIL-2-PENTENOATO DE ETILO (5)



Se obtuvo a partir de pivaldehído (0.43 mg, 5.0 mmol) y fosonoacetato de trietilo (1.1 g, 5.0 mmol) siguiendo el procedimiento general de la reacción HWE propuesta en el paso 1 para obtener un líquido amarillento como producto **5** (0.58 g, 74% de rendimiento).

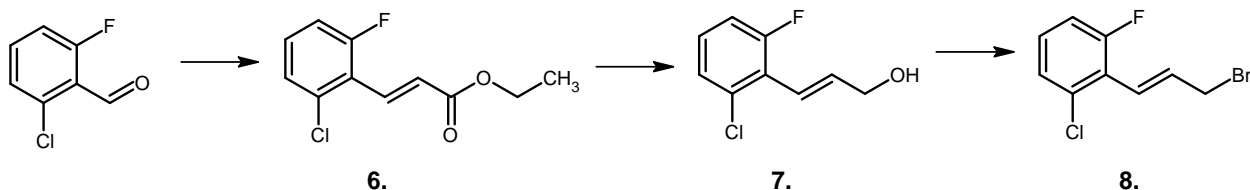
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.97 (d, *J*=16.0 Hz, 1H, CH), 5.73 (d, *J*=15.9 Hz, 1H, CH), 4.19 (c, *J*=7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.29 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.08 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>).



CEU

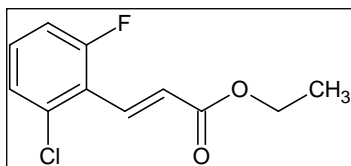
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRIDUniversidad  
de Alcalá

### 7.3.5. SÍNTESIS DE 2-[(*E*)-3-BROMO-1-PROPEN-1-IL]-1-CLORO-3-FLUORO-BENCENO (8)



**Esquema 24. Resumen de la estrategia de síntesis del 2-[(*E*)-3-bromo-1-propen-1-il]-1-cloro-3-fluorobenceno partiendo del 2-cloro-6-fluorobenzaldeído. Rendimiento total de 9.5%.**

#### PASO 1: (*E*)-3-(2-CLORO-6-FLUOROFENIL)-2-PROPENOATO DE ETILO (6)

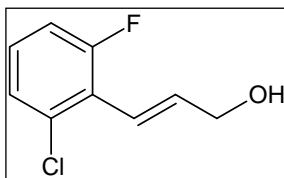


Se obtuvo a partir de 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (793 mg, 5.00 mmol) siguiendo el procedimiento general de la reacción HWE propuesta en el paso 1 para obtener un líquido amarillento como producto **6** (991 mg, 87% de rendimiento).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.89 (d,  $J=16.4$  Hz, 1H, CH), 7.26-7.24 (m, 2H, Ar), 7.08-6.98 (m, 1H, Ar), 6.71 (d,  $J=16.4$  Hz, 1H, CH), 4.29 (c,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.35 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.3 (C), 162.5 (d,  $J=256.4$  Hz, C), 136.5 (d,  $J=5.1$  Hz, C), 135.1 (d,  $J=1.8$  Hz, CH), 131.1 (d,  $J=10.4$  Hz, CH), 126.4 (d,  $J=3.5$  Hz, CH), 125.8 (d,  $J=14.2$  Hz, CH), 122.2 (d,  $J=14.0$  Hz, C), 115.3 (d,  $J=23.3$  Hz, CH), 61.2 ( $\text{CH}_2$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3$ ).

#### PASO 2: (*E*)-3-(2-CLORO-6-FLUOROFENIL)-2-PROPEN-1-OL (7)



Se obtuvo a partir de (*E*)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-propenoato de etilo (991 mg, 4.33 mmol) siguiendo el procedimiento general de reducción con DIBAL-H propuesto en el paso 2 para obtener un líquido amarillento como producto **7** (234 mg, 29% de rendimiento).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.19 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, Ar), 7.12 (td,  $J=8.1, 5.7$  Hz, 1H, Ar), 7.00 (m, 1H, Ar), 6.75 (d,  $J=16.3$  Hz, 1H, CH), 6.62 (dt,  $J=16.2, 5.1$  Hz, 1H, CH), 4.39 (d,  $J=5.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

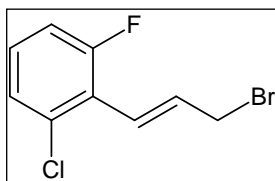


CEU

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRIDUniversidad  
de Alcalá

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.6 (d,  $J=252.2$  Hz, C), 137.1 (d,  $J=11.4$  Hz, CH), 134.8 (d,  $J=5.8$  Hz, C), 128.7 (d,  $J=10.1$  Hz, CH), 126.0 (d,  $J=3.5$  Hz, CH), 124.0 (d,  $J=14.8$  Hz, C), 121.3 (d,  $J=1.6$  Hz, CH), 115.1 (d,  $J=23.6$  Hz, CH), 64.5 ( $\text{CH}_2$ ).

### PASO 3: 1-[(*E*)-3-BROMO-1-PROPEN-1-IL]-2-CLORO-6-FLUOROBENCENO (8)

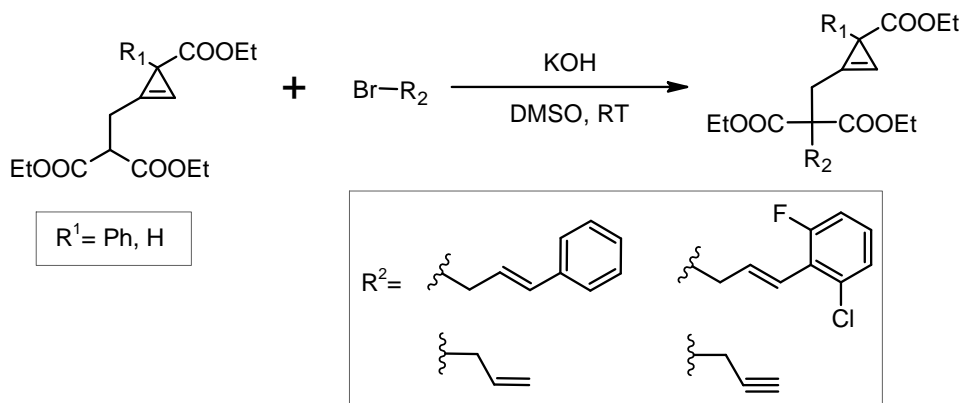


Se obtuvo a partir de (*E*)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-propen-1-ol (234 mg, 1.25 mmol) siguiendo el procedimiento general de síntesis de bromuros alílicos propuesto en el paso 3 para obtener un líquido amarillento como producto final **8** (119 mg, 38% de rendimiento).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.20 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H, CH), 7.14 (td,  $J=8.0, 5.5$  Hz, 1H, CH), 7.04-6.97 (m, 1H, CH), 6.80 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H, CH), 6.74-6.64 (m, 1H, CH), 4.17 (d,  $J=7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  161.6 (d,  $J=253.5$  Hz, C), 134.7 (d,  $J=5.6$  Hz, C), 133.1 (d,  $J=13.3$  Hz, CH), 129.0 (d,  $J=10.2$  Hz, CH), 125.8 (d,  $J=3.4$  Hz, CH), 124.9 (d,  $J=2.1$  Hz, CH), 122.8 (d,  $J=14.5$  Hz, C), 114.8  $\delta$  (d,  $J=23.5$  Hz, CH), 33.5 ( $\text{CH}_2$ ).

## 7.4. SÍNTESIS DE ENE-CICLOPROPENOS



Esquema 25. Resumen de la estrategia de síntesis de ene-ciclopropenos.

PROCEDIMIENTO: A un vial con KOH en polvo (1.2 equiv) bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente se añadió una disolución del ciclopropeno (1.0 equiv) en DMSO seco (10 mL/mmol). Tras 10 minutos de agitación, se añadió el bromuro (1.1 equiv) gota a gota y se dejó agitando a esa temperatura durante 3 h. Pasado este tiempo, la mezcla se vertió sobre una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x10 mL). Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secaron con una disolución acuosa saturada



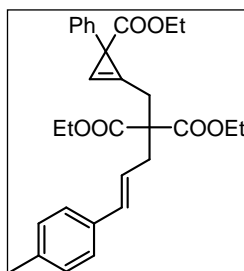


CEU

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRIDUniversidad  
de Alcalá

de NaCl y sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, se concentraron a vacío y en caso de ser necesario se purificaron mediante una cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt) para dar lugar al producto final.<sup>16</sup>

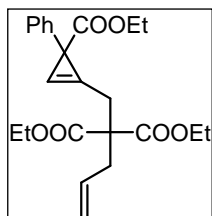
(E)-2-((3-(ETOXICARBONIL)-3-FENILCICLOPROP-1-EN-1-IL)METIL)-2-(3-(P-TOLIL)ALIL)MALONATO DE DIETILO (9)



Se obtuvo a partir de 2-((3-(etoxicarbonil)-3-fenil-1-ciclopropen-1-il)metil)malonato de dietilo (**4**) (0.86 mg, 2.4 mmol) y (*E*)-1-(3-bromoprop-1-en-1-il)-4-metilbenceno (0.56 g, 2.6 mmol) siguiendo el procedimiento general de síntesis de ene-ciclopropenos propuesto anteriormente para obtener un aceite amarillento como producto final **9** (1.1 g, 94% de rendimiento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27-7.18 (m, 5H, Ar), 7.30-7.18 (q, *J*=8.0 Hz, 4H, Ar), 6.82 (s, 1H, CH), 6.26 (d, *J*=15.9 Hz, 1H, CH), 5.88 (dt, *J*=15.4, 7.7 Hz, 1H, CH), 4.22-4.09 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 3.24 (dd, *J*=18.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.14 (dd, *J*=17.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.95-2.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.25-1.19 (m, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.15 (t, *J*=7.1 Hz 3H, CH<sub>3</sub>).

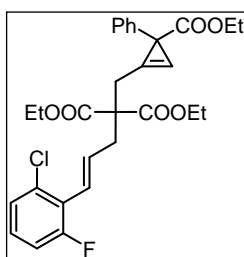
2-[(E)-PROP-2-EN-1-IL]-2-((3-(ETOXICARBONIL)-3-FENIL-1-CICLOPROPEN-1-IL)METIL)MALONATO DE DIETILO (10)



Se obtuvo a partir de 2-((3-(etoxicarbonil)-3-fenil-1-ciclopropen-1-il)metil)malonato de dietilo (**4**) (231 mg, 0,642 mmol) y bromuro de alilo (85.7 mg, 0.706 mmol) siguiendo el procedimiento general de síntesis de ene-ciclopropenos propuesto anteriormente para obtener un aceite amarillento como producto final **10** (90.0 mg, 35% de rendimiento).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.31-7.19 (m, 5H, Ar), 6.80 δ (s, 1H, CH), 5.61 (ddt, *J*=17.5, 10.1, 7.5 Hz, 2H, CH), 5.05 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.24-4.03 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 3.17 (cd, *J*=17.9, 1.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.95-2.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.27-1.22 (m, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.14 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

2-[(E)-3-(2-CLORO-6-FLUOROFENIL)-2-PROPEN-1-IL]-2-((3-(ETOXICARBONIL)-3-FENIL-1-CICLOPROPEN-1-IL)METIL)MALONATO DE DIETILO(11)



Se obtuvo a partir de 2-((3-(etoxicarbonil)-3-fenil-1-cicloprop-en-1-il)metil)malonato de dietilo (**4**) (119 mg, 0.330 mmol) y 1-[(*E*)3-bromo-1-propen-1-il]-2-cloro-6-fluorobenceno (**8**) (90.0 mg, 0.360 mmol) siguiendo el



CEU

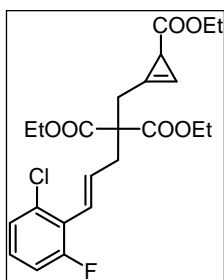
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRIDUniversidad  
de Alcalá

procedimiento general de síntesis de ene-ciclopropenos propuesto anteriormente para obtener un aceite amarillento como producto final **11** (152 mg, 87% de rendimiento).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25-7.16 (m, 4H, Ar), 7.17-7.14 (m, 2H, CH Ar), 7.09 (td,  $J=8.1$ , 5.6 Hz, 1H, CH Ar), 6.97-6.93 (m, 1H, CH Ar), 6.84 (d,  $J=15.7$  Hz, 1H, CH), 6.80 (s, 1H, CH), 6.43 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H, CH), 6.21 (dt,  $J=16.0$ , 7.6 Hz, 1H, CH), 4.24-4.07 (m, 6H,  $3\times\text{CH}_2$ ), 3.30-3.16 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.03-2.93 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.37-1.26 (m, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.7 (C), 170.0 (C), 169.9 (C), 161.2 (d,  $J=252.0$  Hz, C), 141.2 (C), 134.2 (d,  $J=5.3$  Hz, C), 132.0 (d,  $J=10.8$  Hz, CH), 128.2 (CH), 128.2 (d,  $J=9.9$  Hz, CH), 129.0 (CH), 126.5 (CH), 125.5 (d,  $J=3.4$  Hz, CH), 125.0 (d,  $J=1.6$  Hz, CH), 124.0 (d,  $J=14.9$  Hz, C), 116.8 (C), 114.6 (d,  $J=23.7$  Hz, CH), 100.7 (C), 62.0 ( $\text{CH}_2$ ), 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 60.9 ( $\text{CH}_2$ ), 56.7 (C), 37.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 (C), 28.0 ( $\text{CH}_2$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

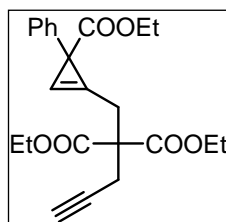
2-[(E)-3-(2-CLORO-6-FLUOROFENIL)-2-PROPEN-1-IL]-2-((3-ETOXICARBONIL-1-CICLOPROPEN-1-IL)METIL)MALONATO DE DIETILO (12)



Se obtuvo a partir de 2-((3-(etoxicarbonil)-3-fenil-1-ciclopropen-1-il)metil)malonato de dietilo (75 mg, 0.26 mmol) y 1-[(E)3-bromo-1-propen-1-il]-2-cloro-6-fluorobenceno (**8**) (71 mg, 0.32 mmol) siguiendo el procedimiento general de síntesis de ene-ciclopropenos propuesto anteriormente para obtener un aceite amarillento como producto final **12** (42 mg, 34% de rendimiento).

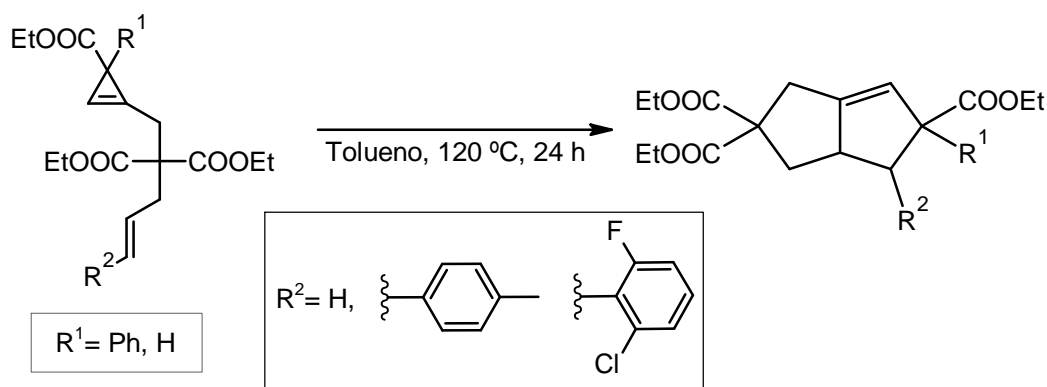
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.15 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, Ar), 7.12-7.05 (m, 1H, Ar), 6.98-6.93 (m, 1H, Ar), 6.53 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H, CH), 6.51 (d,  $J=15.4$  Hz, 1H, CH), 6.24 (dt,  $J=15.7$ , 7.7 Hz, 1H, CH), 4.25-4.06 (m, 6H,  $3\times\text{CH}_2$ ), 3.30-3.08 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.00-2.88 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.14 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H, CH), 1.27-1.21 (m, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.7 (C), 170.0 (C), 169.9 (C), 161.1 (d,  $J=251.8$  Hz, C), 134.2 (d,  $J=5.6$  Hz, C), 132.1 (d,  $J=11.0$  Hz, CH), 128.2 (d,  $J=10.0$  Hz, CH), 125.5 (d,  $J=3.5$  Hz, CH), 125.0 (d,  $J=1.6$  Hz, CH), 123.9 (d,  $J=15.0$  Hz, CH), 114.5 (d,  $J=23.6$  Hz, CH), 111.4 (C), 98.1 (CH), 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 60.4 ( $\text{CH}_2$ ), 56.6 (C), 37.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 (CH), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 14.15 ( $\text{CH}_3$ ), 14.12 ( $\text{CH}_3$ ).

2-[3-BUTINIL]-2-((3-(ETOXICARBONIL)-3-FENIL-CICLOPROP-1-EN-1-IL)  
METIL)MALONATO DE DIETILO (13)

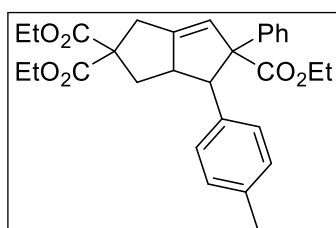
Se obtuvo a partir de 2-((3-(etoxicarbonil)-3-fenil-1-ciclopropen-1-il)metil)malonato de dietilo (**4**) (100 mg, 0.278 mmol) y bromuro de propargilo (36.3 mg, 0.305 mmol) siguiendo el procedimiento general de síntesis de ene-ciclopropenos propuesto anteriormente para obtener un aceite amarillento como producto final **13** (33 mg, 29% de rendimiento).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30-7.18 (m, 5H, Ar), 6.79 (s, 1H, CH), 4.22-4.10 (m, 6H, 3x $\text{CH}_2$ ), 3.43-3.31 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.01-2.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.00 (t,  $J=2.5$  Hz, 1H, CH), 1.26-1.21 (m, 6H, 2x $\text{CH}_3$ ), 1.16 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**7.5. REACCIÓN INTRAMOLECULAR [3+2] DE ENE-CICLOPROPENOS**

**Esquema 26. Condiciones de la reacción de cicloadición [3+2].**

PROCEDIMIENTO: A un vial bajo atmósfera inerte se añadió una disolución del ciclopropeno (**9**, **11**, **12**) (1.0 equiv) en 1 mL de tolueno (0.1 M), y se agitó a 180 °C durante 24 h. Posteriormente, se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x10 mL). Las fases orgánicas se secaron con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$  y sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a vacío. El crudo se purificó mediante una cromatografía en columna (*n*-hexano/ $\text{AcOEt}$ , 9:1) para dar lugar al producto final.

**7.5.1. REACCIÓN [3+2] DEL CICLOPROPENO 9**5-FENIL-4-(p-TOLIL)-3,3a,4,5-TETRAHIDROPENTALENO-2,2,5(1H)-TRICARBOXILATO DE TRIETILO (14)

Se obtuvo a partir de (*E*)-2-((3-(etoxicarbonil)-3-fenilcicloprop-1-en-1-il)metil)-2-(3-(p-tolil)alil)malonato de dietilo (**9**) (52 mg, 0.11



CEU

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRIDUniversidad  
de Alcalá

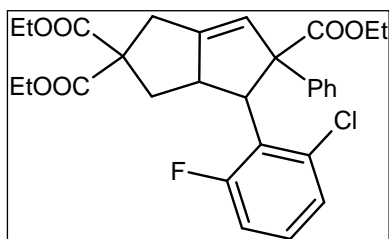
mmol) siguiendo el procedimiento general de cicloadición [3+2] propuesto anteriormente y tras purificarlo por columna dio lugar al producto final **14** (15 mg, 29% de rendimiento).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.15-7.05 (m, 3H, Ar), 6.81 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H, Ar), 6.76 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H, Ar), 6.69 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H, Ar), 5.66 (s, 1H, CH), 4.25-4.14 (m, 6H,  $3\times\text{CH}_2$ ), 3.99 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H, CH), 3.28-3.22 (m, 1H, CH), 3.20 (d,  $J=17.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.01 (d,  $J=17.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.41 (dd,  $J=13.0, 7.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.96-1.88 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.27-1.15 (m, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.9 (C), 172.3 (C), 171.6 (C), 153.1 (C), 138.4 (C), 135.9 (C), 135.8 (C), 129.8 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 126.9 (CH), 121.1 (CH), 74.9 (C), 63.8 (C), 61.8 ( $\text{CH}_2$ ), 61.7 ( $\text{CH}_2$ ), 61.1 ( $\text{CH}_2$ ), 59.6 (CH), 54.5 (CH), 38.5 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.22 ( $\text{CH}_3$ ), 14.19 ( $\text{CH}_3$ ), 14.14 ( $\text{CH}_3$ ).

### 7.5.2. REACCIÓN 3+2 DEL CICLOPROPENO 11

#### 4-(2-CLORO-6-FLUOROFENIL)-5-FENIL-3,3A,4,5-TETRAHIDROPENTALENO-2,2,5(1H)-TRICARBOXILATO DE TRIETILO (15)



Se obtuvo a partir de 2-[(*E*)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-propen-1-il]-2-((3-(etoxicarbonyl)-3-fenil-1-ciclopropen-1-il)metil)malonato de dietilo (**11**) (36 mg, 0.068 mmol) siguiendo el procedimiento general de cicloadición [3+2] propuesto anteriormente. Tras purificarlo mediante una cromatografía en

columna se obtuvo el producto final **15** (8 mg, 22% de rendimiento).

HRMS (ESI)  $m/z$  calcd. Para  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClFO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  529.1788, encontrado 529.1810.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.20-7.18 (m, 4H, Ar), 7.12-7.07 (m, 1H, Ar), 6.99-6.97 (m, 2H, Ar), 6.91-6.86 (m, 1H, Ar), 5.83 (s, 1H, CH), 4.41-4.17 (m, 6H,  $3\times\text{CH}_2$ ), 3.11 (d,  $J=13.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.81-2.78 (m, 3H, CH,  $\text{CH}_2$ ), 2.46 (s, 1H, CH), 1.98 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H, CH), 1.33 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.29-1.23 (m, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.9 (C), 171.5 (C), 168.6 (C), 162.0 (d,  $J=249.8$  Hz, C), 138.0 (C), 137.7 (d,  $J=5.9$  Hz, C), 137.5 (C), 132.8 (CH), 128.4 (CH) 128.2 (d,  $J=10.0$  Hz, CH), 127.9 (d, CH), 126.6 (d, CH), 125.3 (d,  $J=3.2$  Hz, CH), 124.0 (d,  $J=14.7$  Hz, C), 114.9 (d,  $J=23.9$  Hz, CH), 62.0 ( $\text{CH}_2$ ), 61.3 ( $\text{CH}_2$ ), 60.2 (C), 41.0 ( $\text{CH}_2$ ), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 36.4 (d,  $J=1.4$  Hz, C), 33.0 (d,  $J=10.3$  Hz, CH), 27.7 (CH), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 14.20 ( $\text{CH}_3$ ), 14.18 ( $\text{CH}_3$ ).

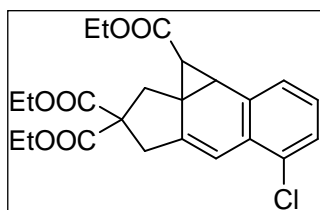


CEU

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRIDUniversidad  
de Alcalá

### 7.5.3. REACCIÓN [3+2] DEL CICLOPROPENO **12**

#### 6-CLORO-4,9b-DIHI-DRO-1H-CICLOPENTA[b]CICLOPROPA[a]NAFTALENO-1,3,3(2H)-TRICARBOXILATO DE TRIETILO (**16**)



Se obtuvo a partir de 2-[(*E*)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-propen-1-il]-2-((3-etoxicarbonil-1-ciclopropen-1-il)metil)malonato de dietilo (**12**) (51 mg, 0.11 mmol) siguiendo el procedimiento general de cicloadición [3+2] con los cambios propuestos anteriormente. Tras

purificarlo mediante una cromatografía en columna de se obtuvo el producto final **16** (10 mg, 20% de rendimiento).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31-7.18 (d,  $J=7.54$  Hz, 1H, Ar), 7.26-7.24 (m, 1H, Ar), 7.09 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H, Ar), 6.75 (m, 1H, CH), 4.27-4.11 (m, 6H, 3x $\text{CH}_2$ ), 3.47 (dd,  $J=17.0$ , 2.2 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.30 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H, CH) 3.26 (dd,  $J=17.1$ , 1.3 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.78-2.69 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.30-1.25 (m, 6H, 2x $\text{CH}_3$ ), 1.19 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H, CH).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.3 (C), 171.4 (C), 171.0 (C), 143.9 (C), 134.6 (C), 132.2 (C), 129.0 (C), 127.8 (CH), 127.3 (CH) 127.0 (CH), 113.8 (CH), 61.95 ( $\text{CH}_2$ ), 61.88 ( $\text{CH}_2$ ), 61.1 ( $\text{CH}_2$ ), 58.4 (C), 40.9 (C), 39.7 ( $\text{CH}_2$ ), 37.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.9 (CH), 28.6 (CH), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 14.15 ( $\text{CH}_3$ ), 14.12 ( $\text{CH}_3$ ).



CEU



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



Universidad  
de Alcalá

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Vicente, R. C–C Bond Cleavages of Cyclopropenes: Operating for Selective Ring-Opening Reactions. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 162–226.
- (2) Wong, H. N. C.; Hon, M. Y.; Tse, C. W.; Yip, Y. C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. Use of Cyclopropanes and Their Derivatives in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1989**, *89* (1), 165–198.
- (3) Protopopova', M. N.; Doyle, M. P.; Muller, P. High Enantioselectivity for Intermolecular Cyclopropanation of Alkynes by Diazo Esters Catalyzed by Chiral Dirhodium(II) Carboxamides. *J Am Chem Soc* **1991**, *114*, 2755–2757.
- (4) Lou, Y.; Horikawa, M.; Kloster, R. A.; Hawryluk, N. A.; Corey, E. J. A New Chiral Rh(II) Catalyst for Enantioselective [2 + 1]-Cycloaddition. Mechanistic Implications and Applications. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8916–8918.
- (5) Boger, D. L.; Brotherton, C. E. An Effective, Thermal Three-Carbon + Two-Carbon Cycloaddition for Cyclopentenone Formation: Formal 1,3-Dipolar Cycloaddition of Cyclopropenone Ketals. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 805–807.
- (6) Isobe, H.; Sato, S.; Tanaka, T.; Tokuyama, H.; Nakamura, E. Thermal and Palladium-Catalyzed [3 + 2] Synthesis of Cyclopentadienone Acetals from Cyclopropenone Acetals and Acetylenes. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3569–3571.
- (7) Patel, P. R.; Boger, D. L. Intramolecular [1 + 2] and [3 + 2] Cycloaddition Reactions of Cyclopropenone Ketals. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8527–8529.
- (8) Boger, D. L.; Brotherton, C. E. Thermal Reactions of Cyclopropenone Ketals. Key Mechanistic Features and Scope of the Cycloaddition Reactions of Delocalized Singlet Vinylcarbenes: Three-Carbon 1,1-/1,3-Dipoles. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6695–6713.
- (9) Boger, D. L.; Wysocki, R. J. Thermal Cycloaddition Reactions of .Rr-Delocalized Singlet Vinylcarbenes: + Three-Carbon 1,1-/1,3-Dipoles. The Thermal Three-Carbon Two-Carbon Cycloaddition. *J Org Chem* **1988**, *53*, 3408–3421.
- (10) Jana, S.; Pei, C.; Empel, C.; Koenigs, R. M. Photochemical Carbene Transfer Reactions of Aryl/Aryl Diazoalkanes—Experiment and Theory\*\*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 13271–13279.
- (11) Yang, J.; Ruan, P.; Yang, W.; Feng, X.; Liu, X. Enantioselective Carbene Insertion into the N–H Bond of Benzophenone Imine. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 10305–10309.



CEU



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



Universidad  
de Alcalá

- (12) Schmitt, E.; Landelle, G.; Vors, J.-P.; Lui, N.; Pazenok, S.; Leroux, F. R. A General Approach towards NH-Pyr-azoles That Bear Diverse Fluoroalkyl Groups by Means of Fluorinated Iminium Salts. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 6052–6060.
- (13) Ebbers, Evert Jan. Racemization and Asymmetric Transformation of  $\alpha$ -Substituted Carboxylic Acids, Radboud University Nijmegen, 2006.
- (14) Zhu, P.-L.; Zhang, Z.; Tang, X.-Y.; Marek, I.; Shi, M. Gold- and Silver-Catalyzed Intramolecular Cyclizations of Indolylcyclopropenes for the Divergent Synthesis of Azepinoindoles and Spiroindoline Piperidines. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 595–600.
- (15) Miró, J.; Gensch, T.; Ellwart, M.; Han, S.-J.; Lin, H.-H.; Sigman, M. S.; Toste, F. D. Enantioselective Allenolate-Claisen Rearrangement Using Chiral Phosphate Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 6390–6399. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c01637>.
- (16) Kawabata, T.; Moriyama, K.; Kawakami, S.; Tsubaki, K. Powdered KOH in DMSO: An Efficient Base for Asymmetric Cyclization via Memory of Chirality at Ambient Temperature. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4153–4157.



CEU

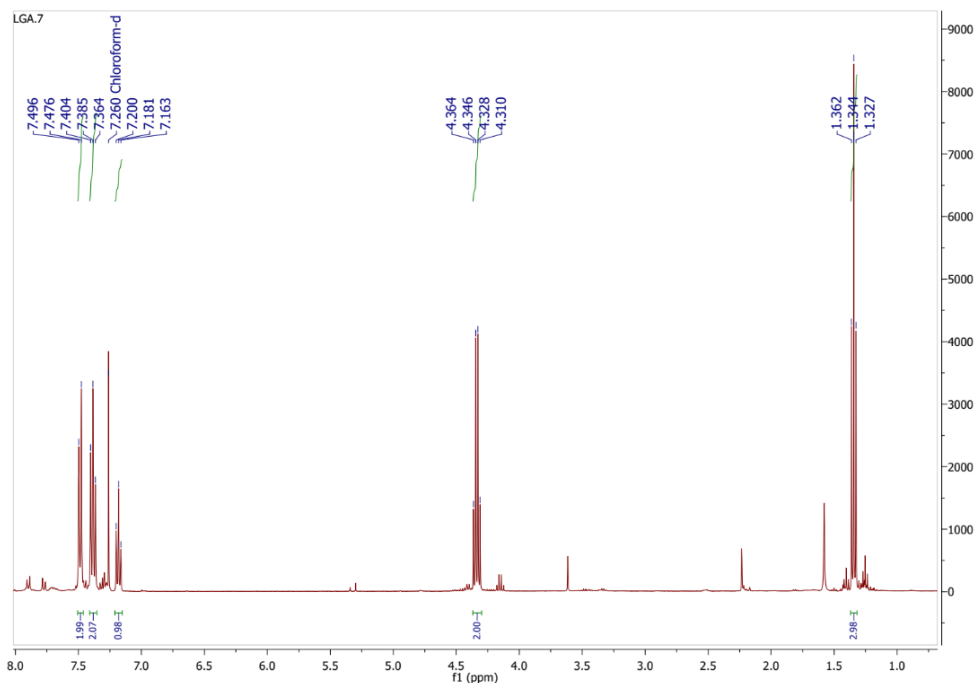


Universidad de Alcalá

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID

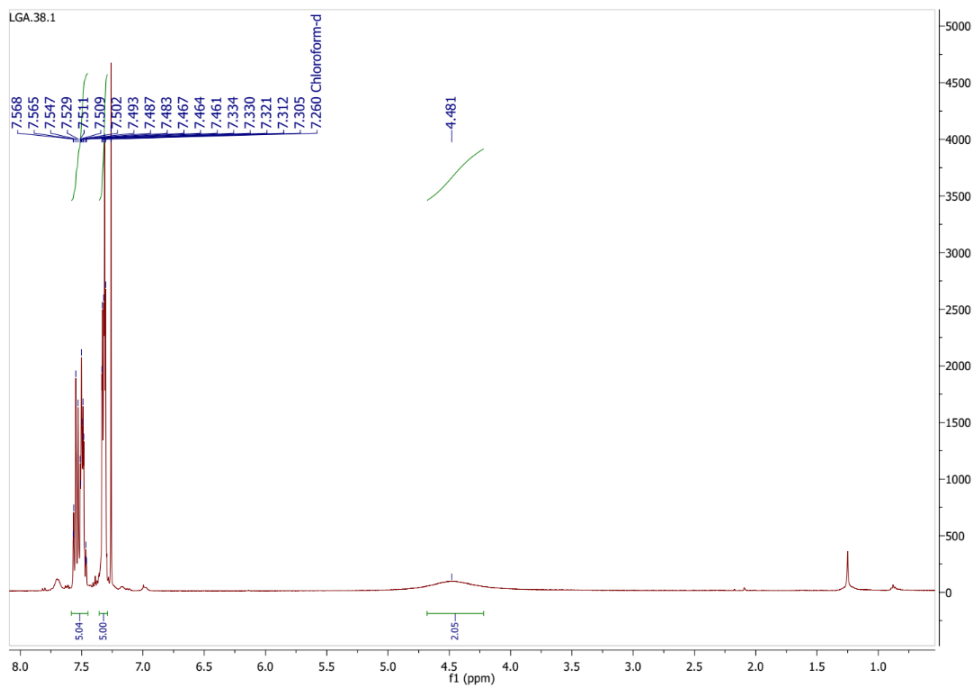
## 9. ANEXO

### 1. 2-DIAZO-2-FENILACETATO DE ETILO



$^1\text{H}$  RMN

### 2. (DIFENILMETILEN)HIDRAZINA



$^1\text{H}$  RMN





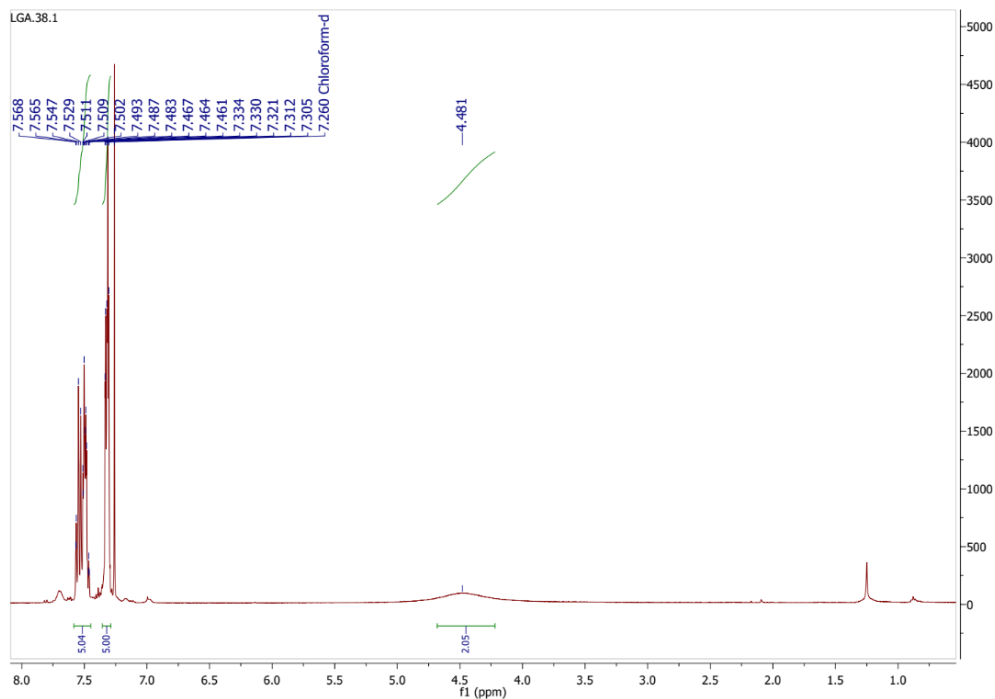
CEU



Universidad de Alcalá

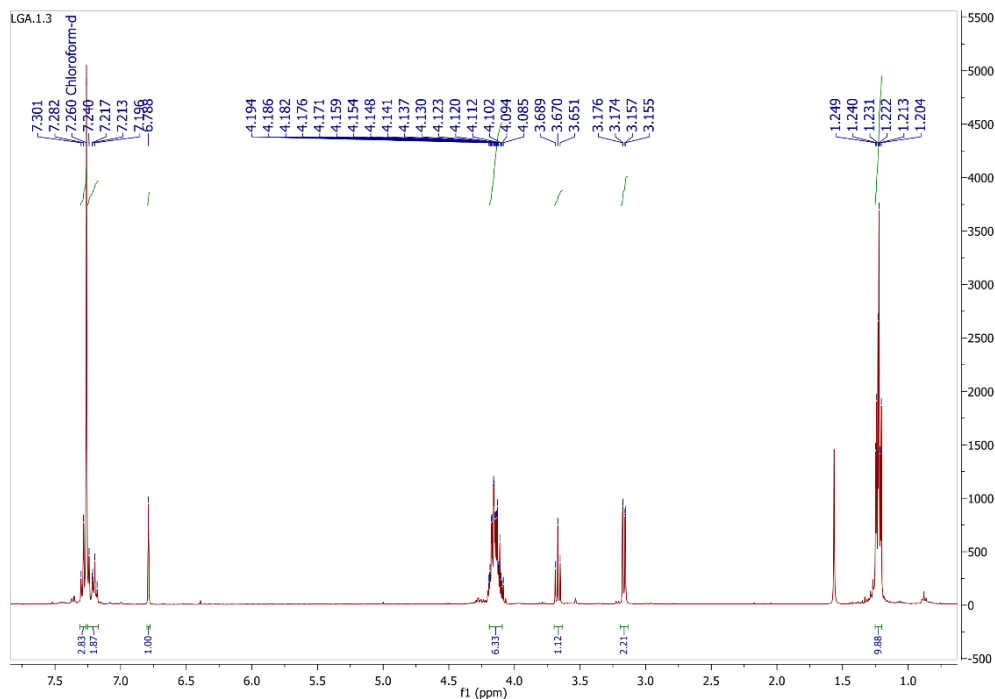
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID

### 3. DIFENILDIAZOMETANO



$^1\text{H}$  RMN

### 4. 2-((3-(ETOXICARBONIL)-3-FENIL-1-CICLOPROPEN-1-IL)METIL)MALONATO DE DIETILO



$^1\text{H}$  RMN



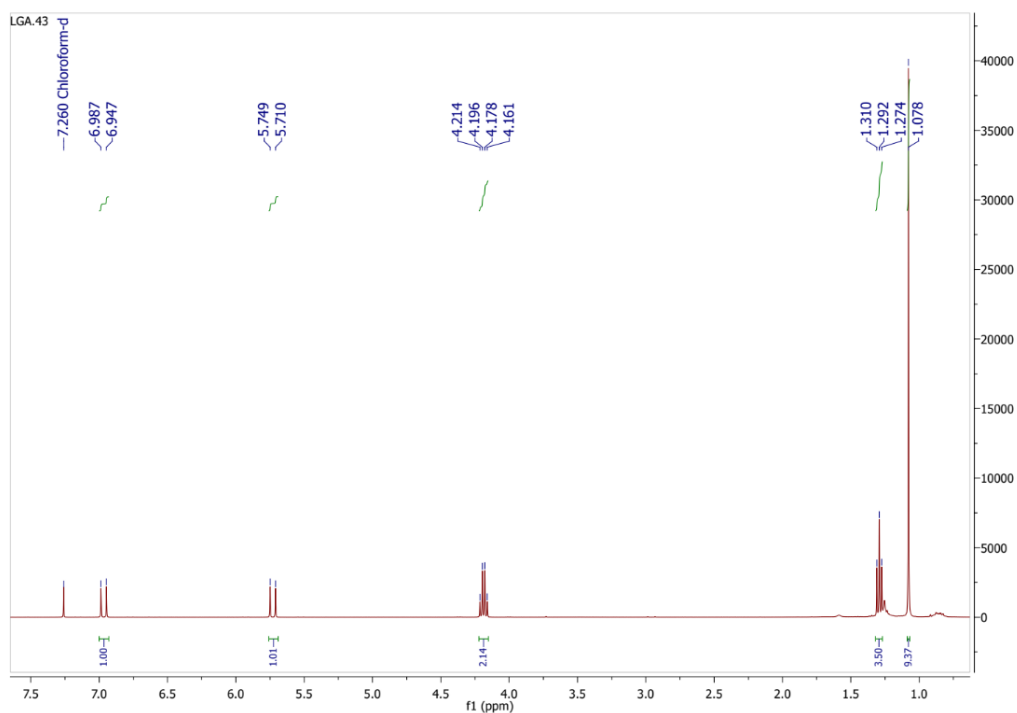
CEU



Universidad de Alcalá

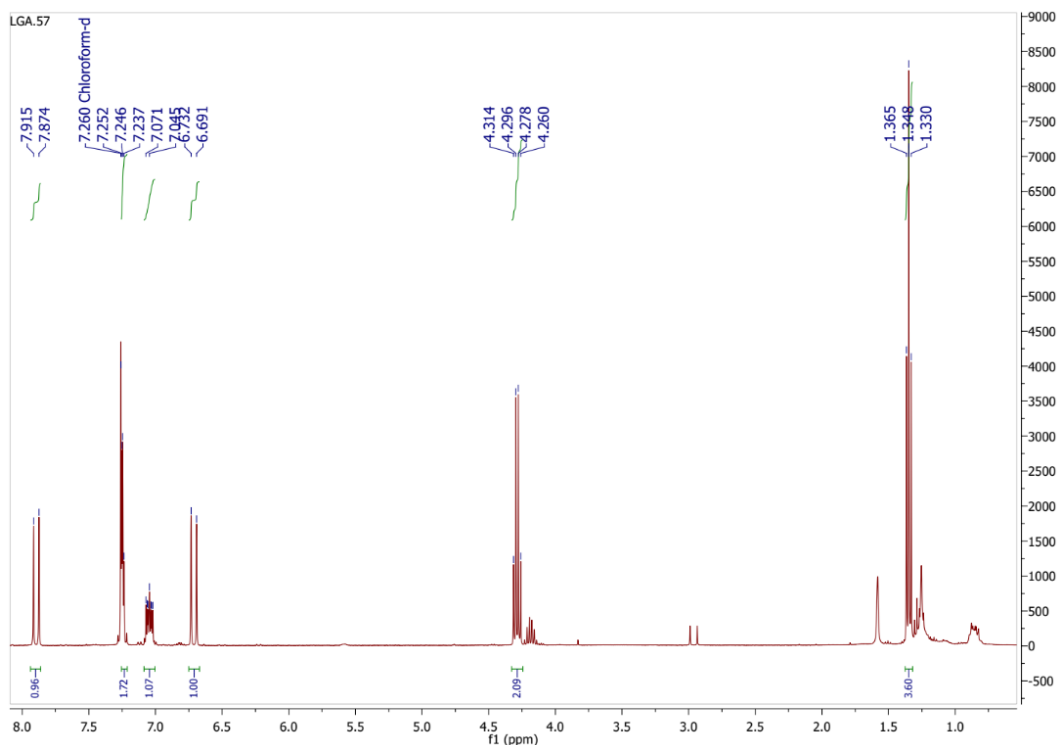
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID

5. (E)-4,4-DIMETIL-2-PENTENOATO DE ETILO



$^1\text{H}$  RMN

6. (E)-3-(2-CLORO-6-FLUOROFENIL)-2-PROPENOATO DE ETILO



$^1\text{H}$  RMN

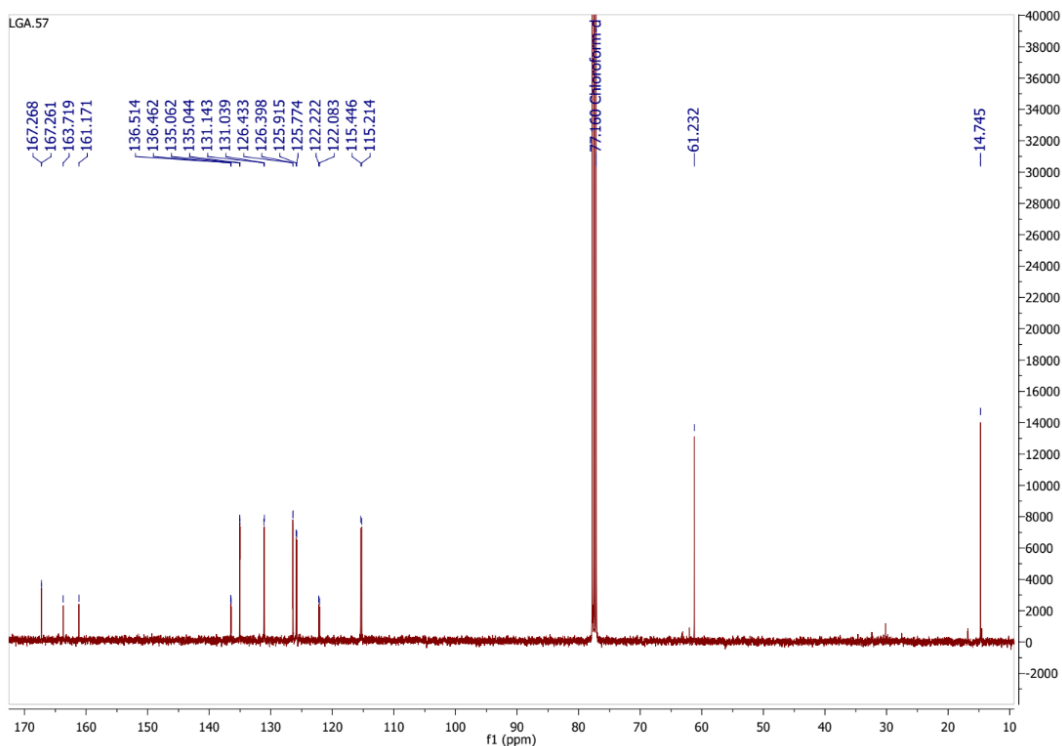


CEU



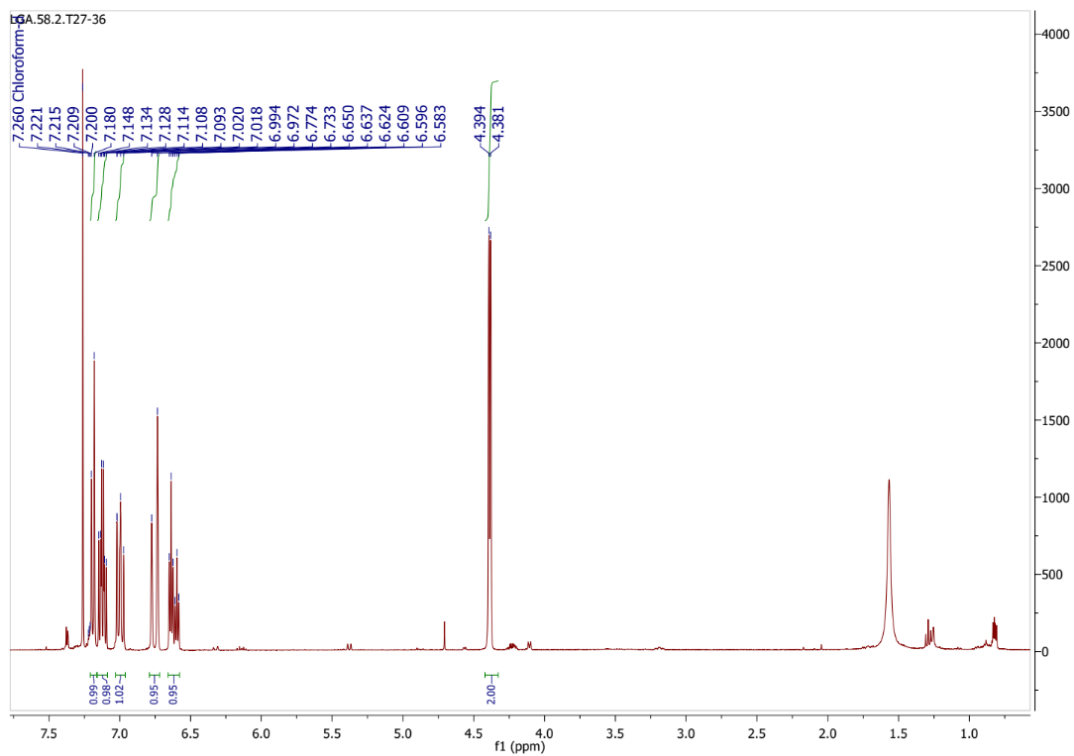
Universidad de Alcalá

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



$^{13}\text{C}$  RMN

7. (E)-3-(2-CLORO-6-FLUOROFENIL)-2-PROPEN-1-OL



$^1\text{H}$  RMN

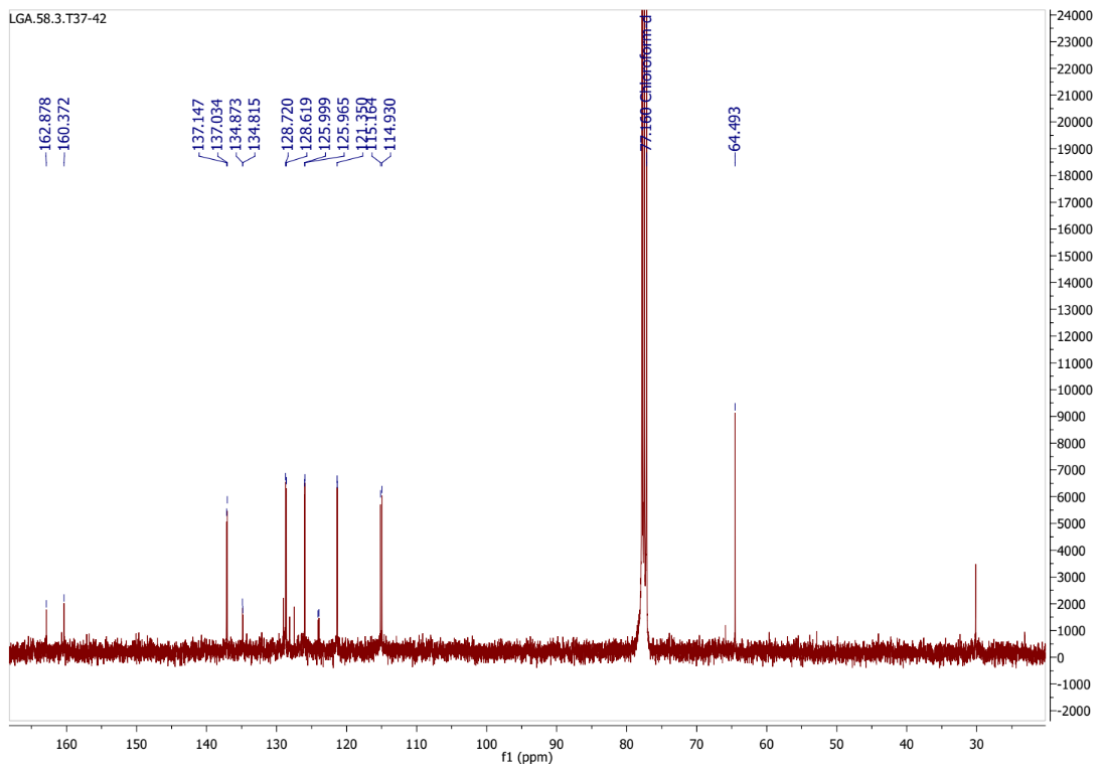


CEU



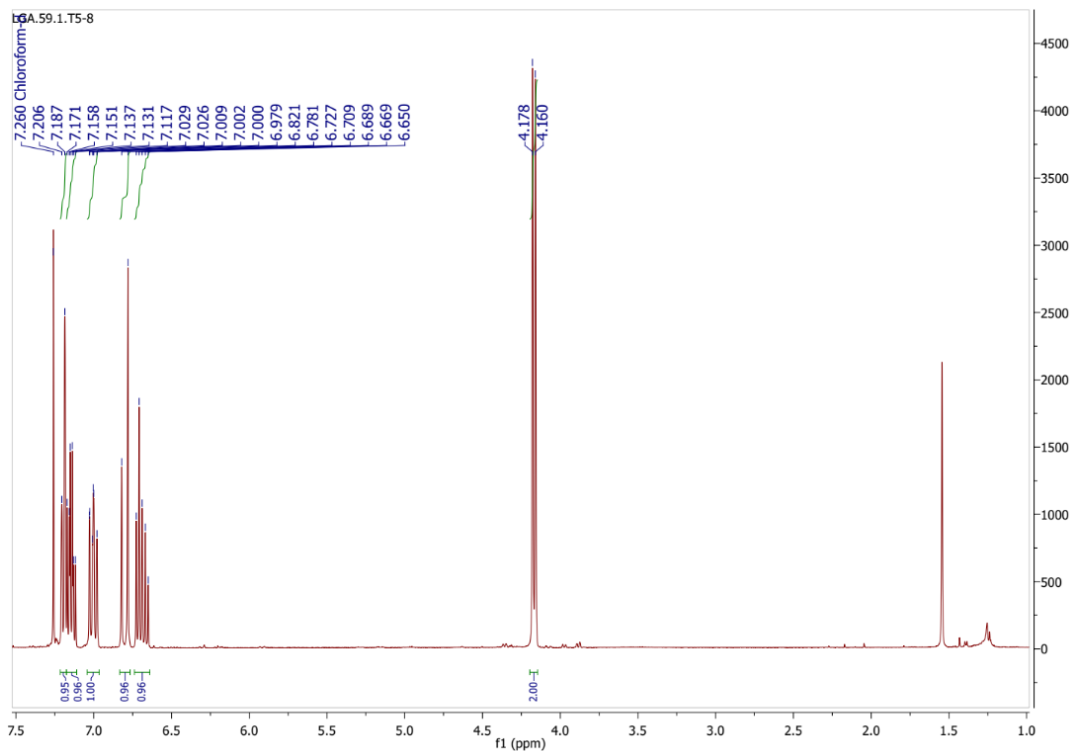
Universidad de Alcalá

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



<sup>13</sup>C RMN

8. 1-[(E)-3-BROMO-1-PROPEN-1-IL]-2-CLORO-6-FLUOROBENCENO



<sup>1</sup>H RMN

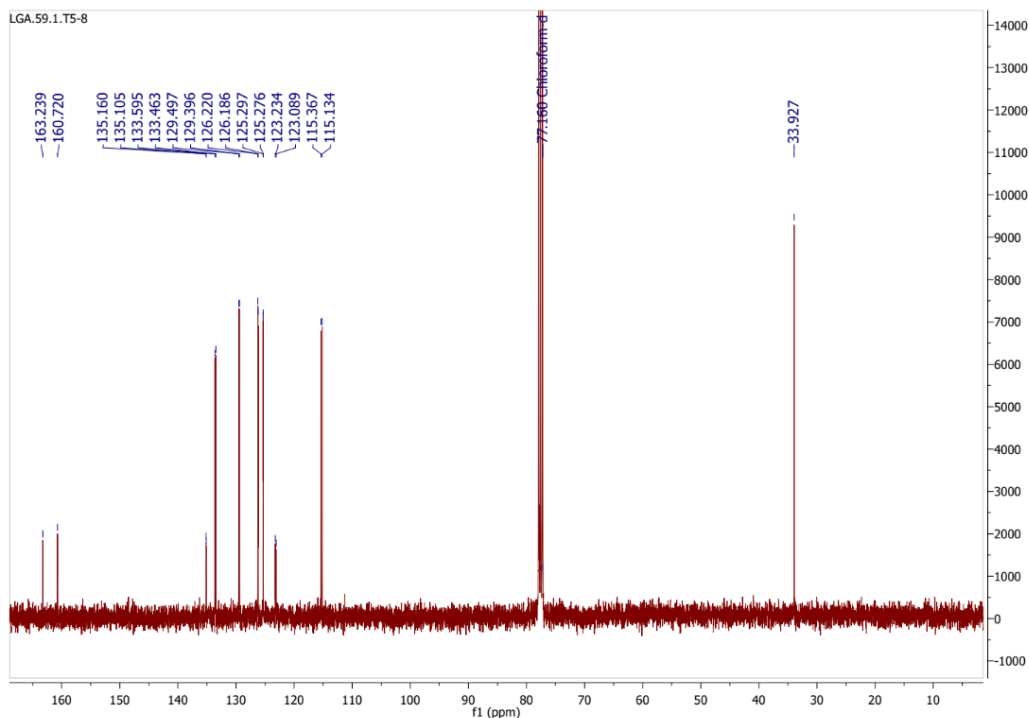


CEU



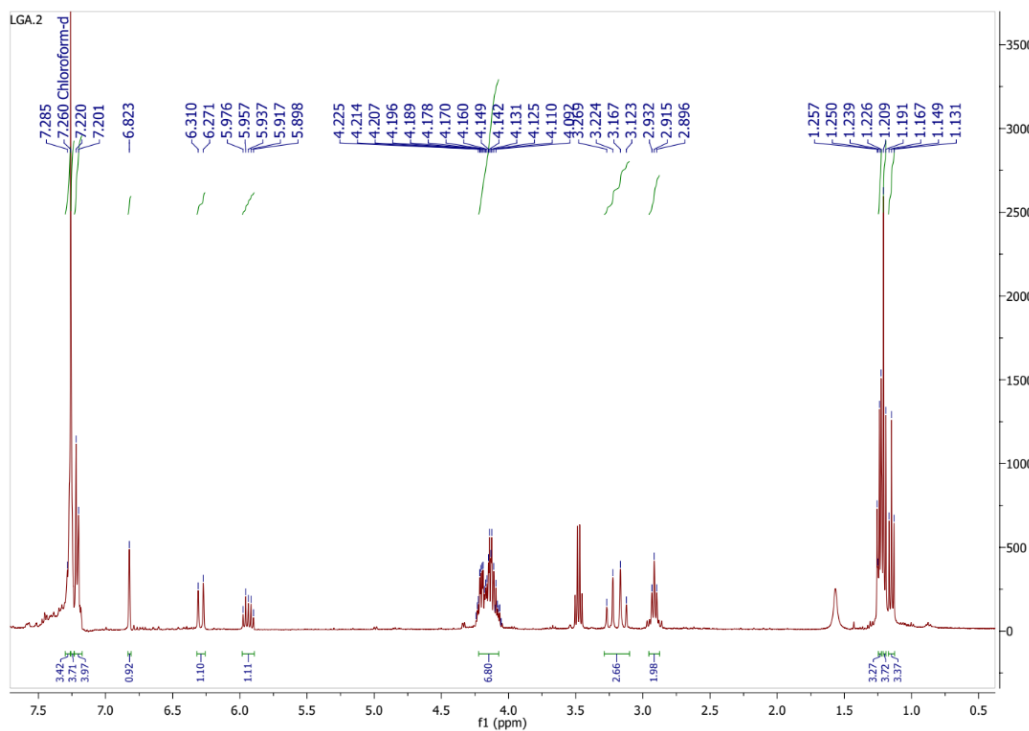
Universidad de Alcalá

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



$^{13}\text{C}$  RMN

9. (E)-2-((3-(ETOXICARBONIL)-3-FENILCICLOPROP-1-EN-1-IL)METIL)-2-(3-(p-TOLIL)ALIL)MALONATO DE DIETILO



$^1\text{H}$  RMN



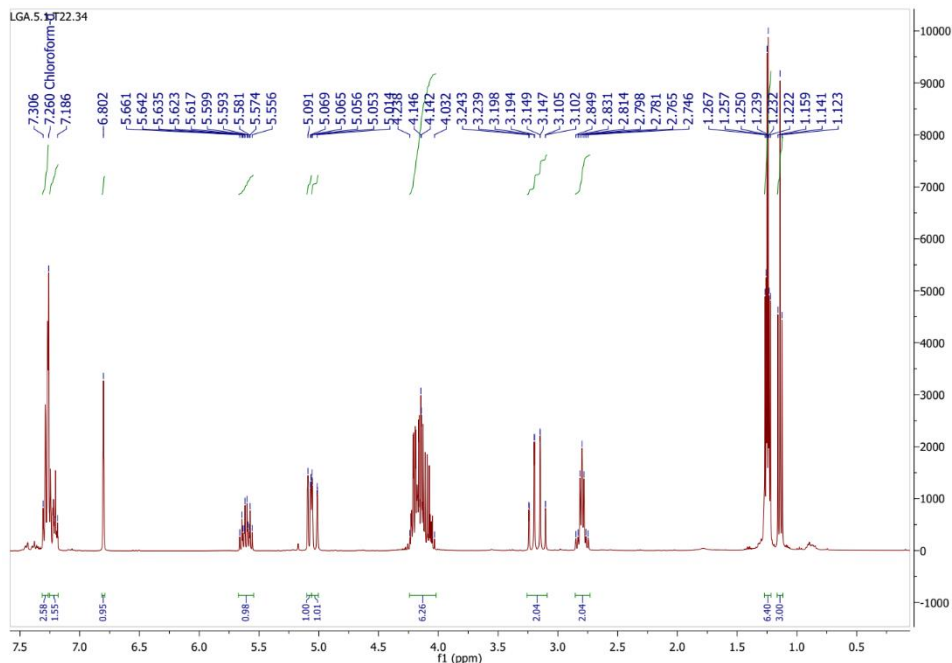
CEU



Universidad de Alcalá

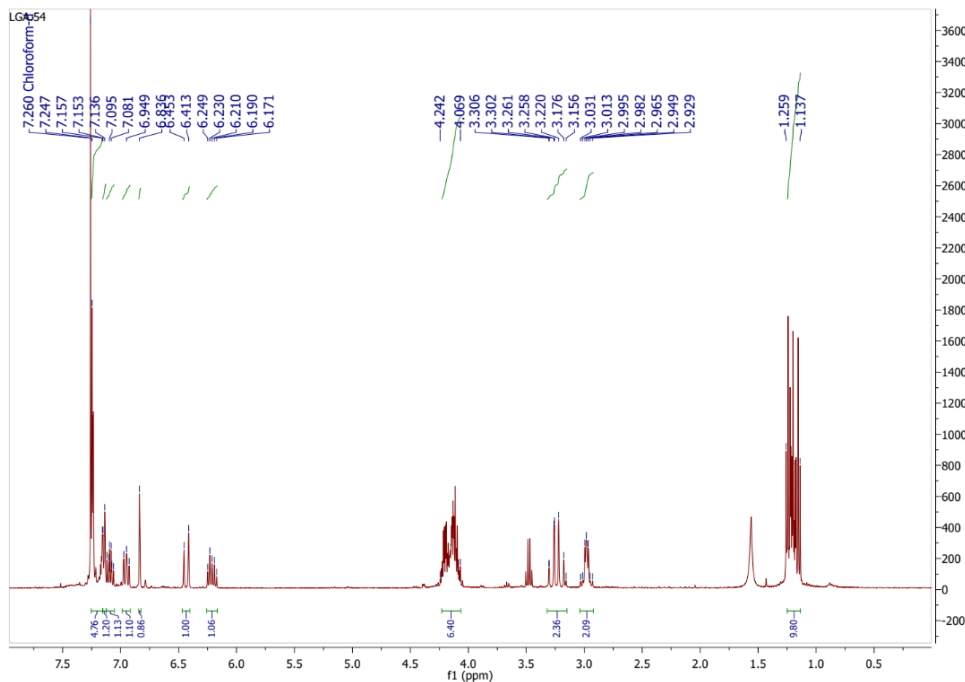
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID

10. 2-[(E)-PROP-2-EN-1-IL]-2-((3-(ETOXICARBONIL)-3-FENIL-1-CICLOPROPEN-1-IL)METIL)MALONATO DE DIETILO



<sup>1</sup>H RMN

11. 2-[(E)-3-(2-CLORO-6-FLUOROFENIL)-2-PROPEN-1-IL]-2-((3-(ETOXICARBONIL)-3-FENIL-1-CICLOPROPEN-1-IL)METIL)MALONATO DE DIETILO



<sup>1</sup>H RMN

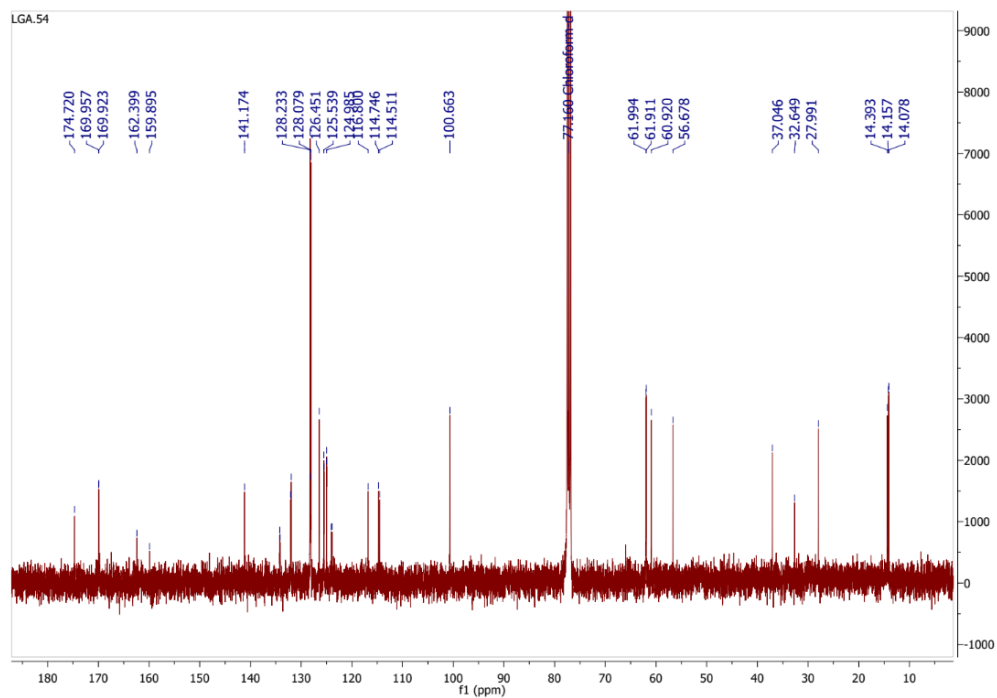


CEU



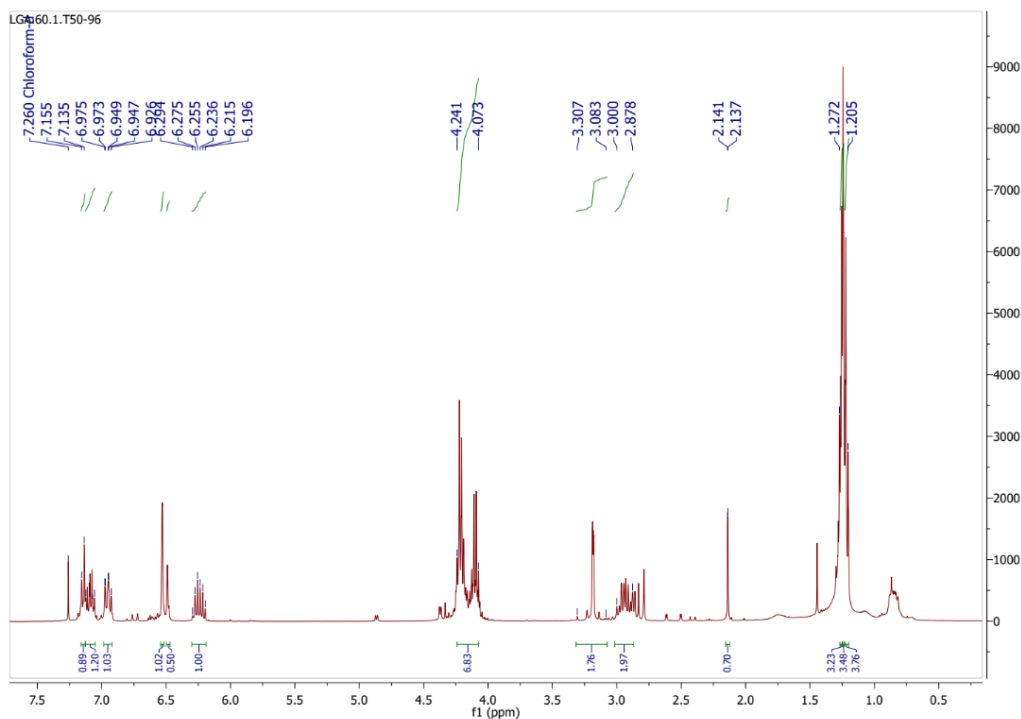
Universidad de Alcalá

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



$^{13}\text{C}$  RMN

12. 2-[(E)-3-(2-CLORO-6-FLUOROFENIL)-2-PROPEN-1-IL]-2-((3-ETOXICARBONIL-1-CICLOPROPEN-1-IL)METIL)MALONATO DE DIETILO



$^1\text{H}$  RMN

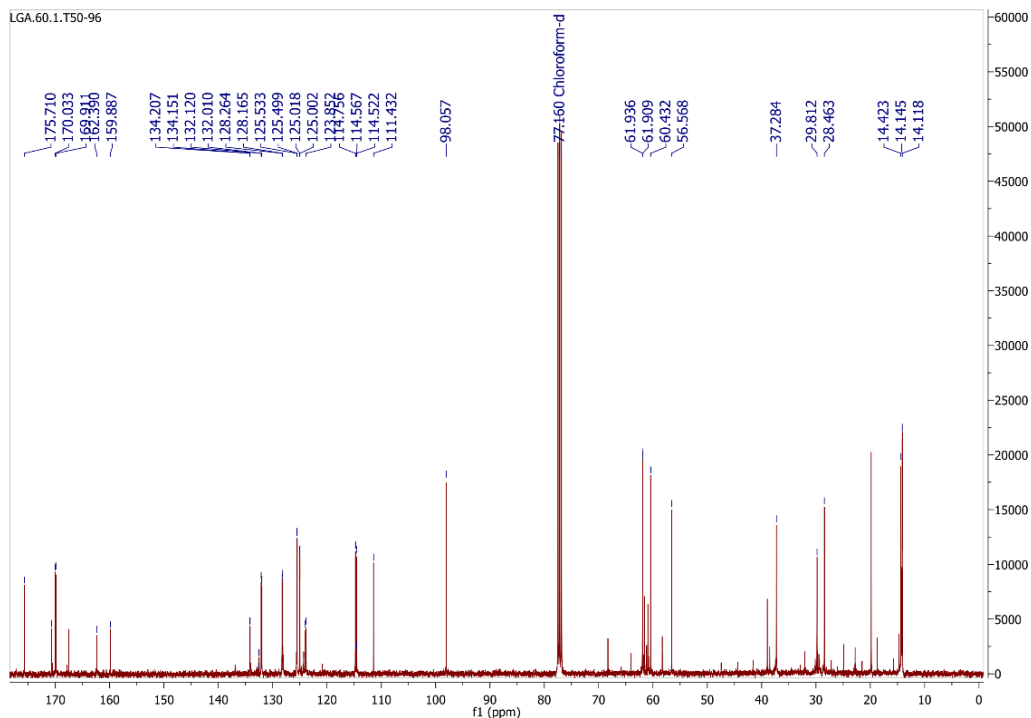


CEU



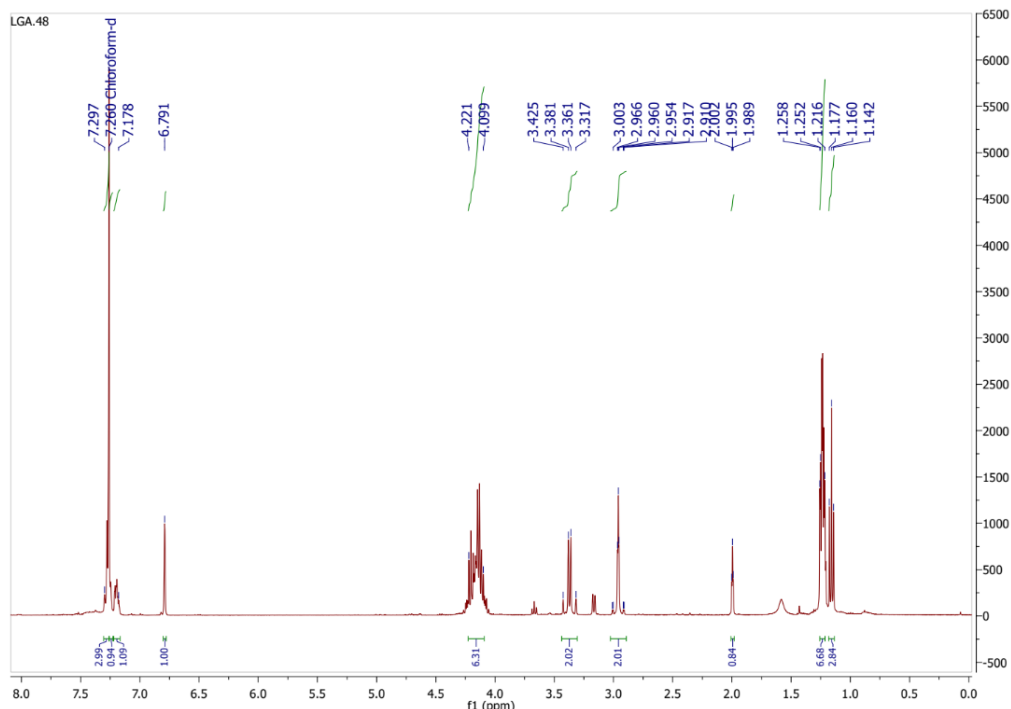
Universidad de Alcalá

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



$^{13}\text{C}$  RMN

13. 2-[3-BUTINIL]-2-((3-(ETOXICARBONIL)-3-FENIL-CICLOPROP-1-EN-1-IL) METIL)MALONATO DE DIETILO



$^1\text{H}$  RMN





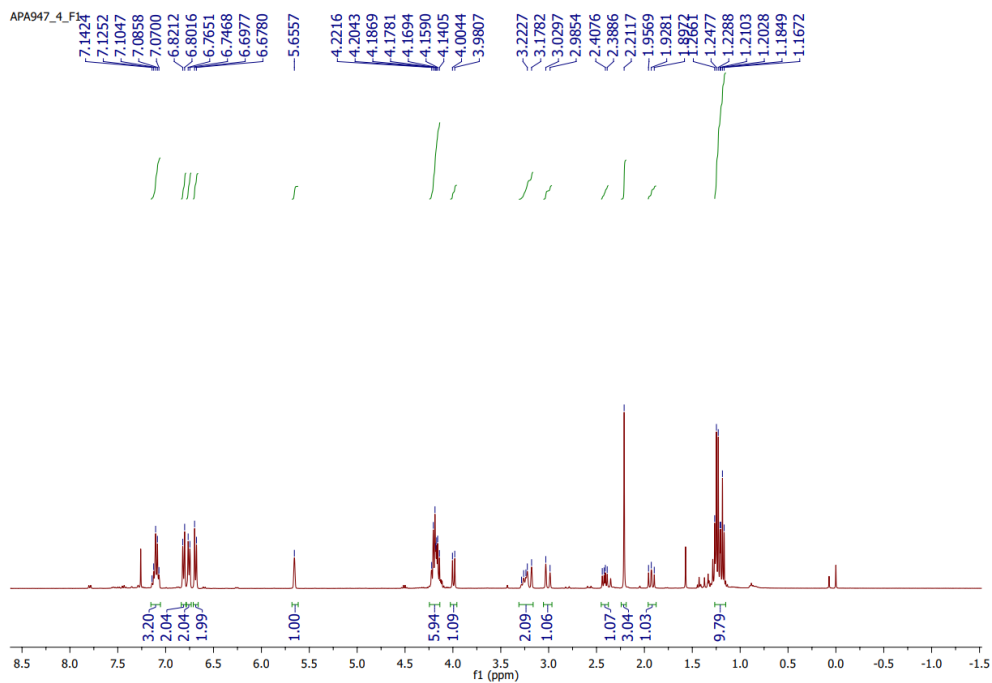
CEU



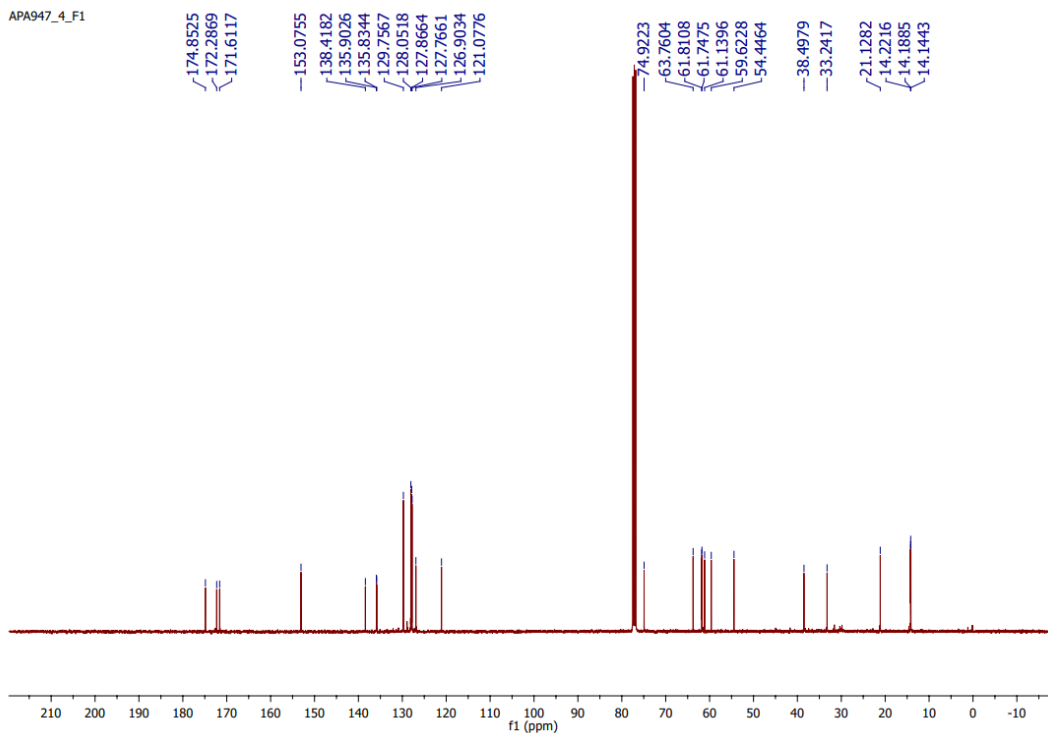
Universidad de Alcalá

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID

14. 5-FENIL-4-(p-TOLIL)-3,3a,4,5-TETRAHIDROPENTALENO-2,2,5(1H)-  
TRICARBOXILATO DE TRIETILO



<sup>1</sup>H RMN



<sup>13</sup>C RMN



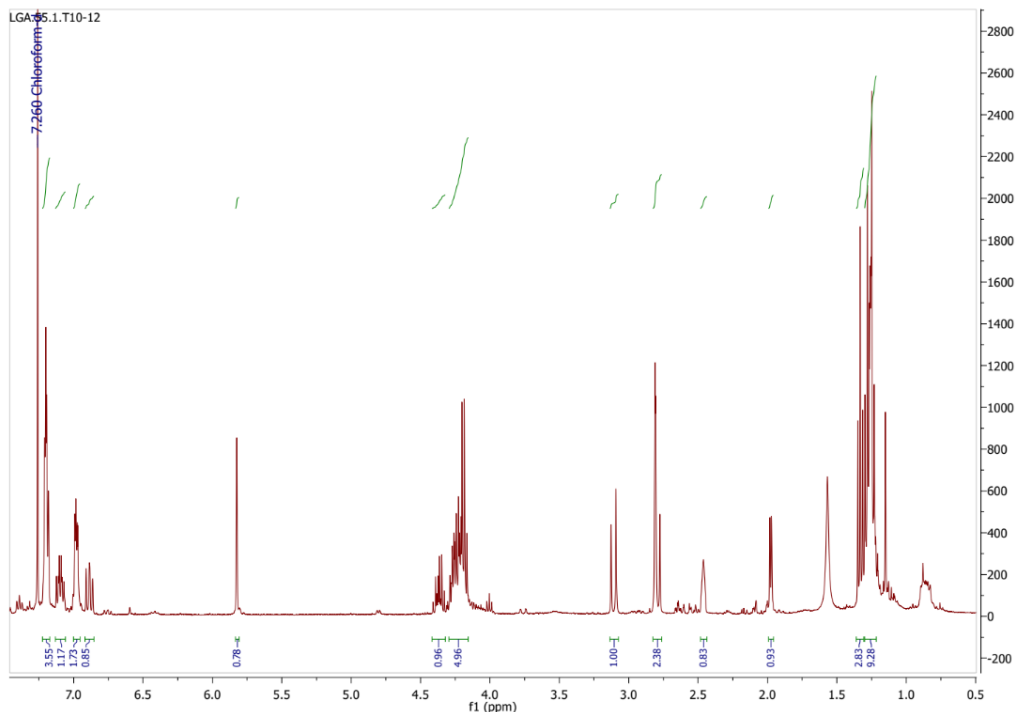
CEU



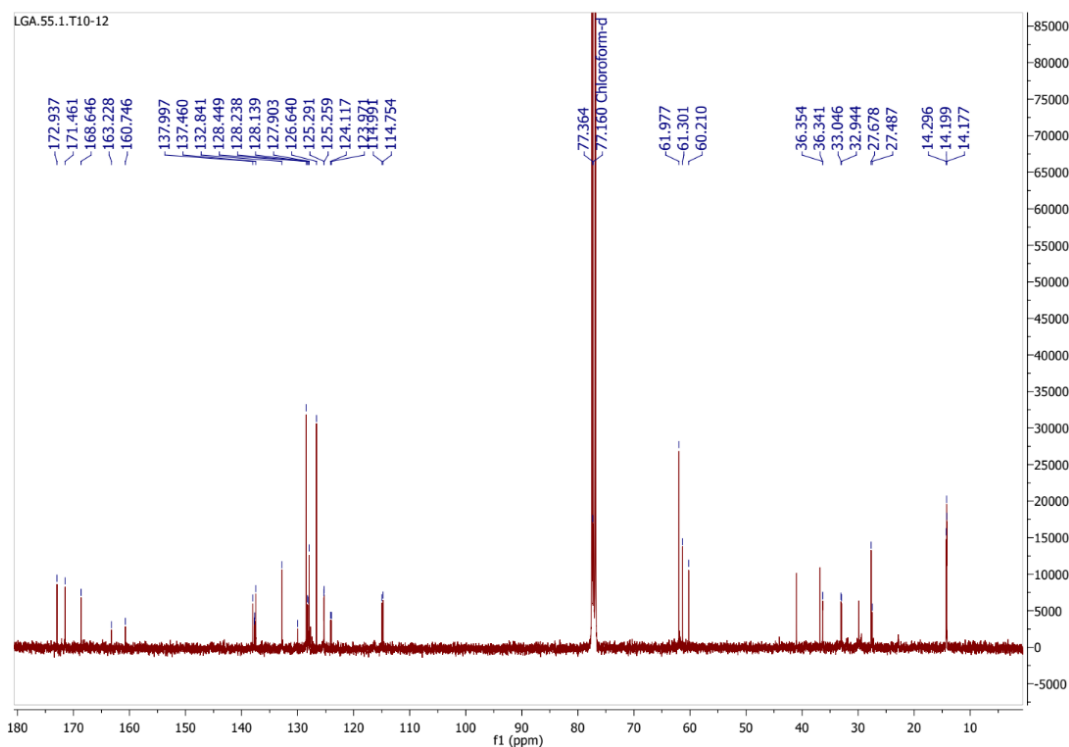
Universidad de Alcalá

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID

15. 4-(2-CLORO-6-FLUOROFENIL)-5-FENIL-3,3a,4,5-TETRAHIDROPENTALENO-2,2,5(1H)-TRICARBOXILATO DE TRIETILO



<sup>1</sup>H RMN



<sup>13</sup>C RMN



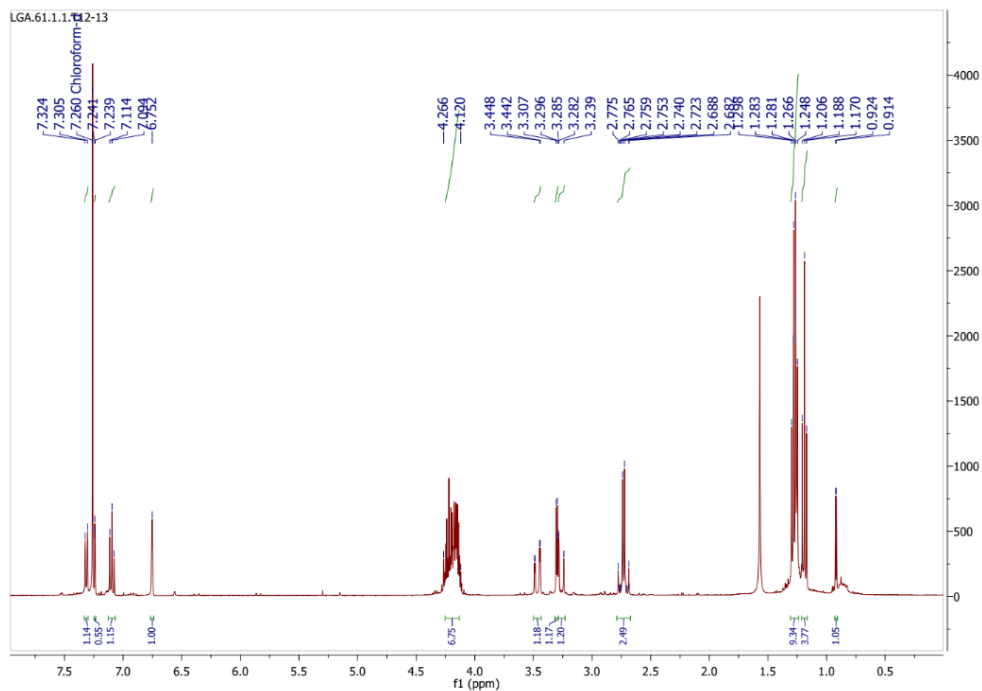
CEU



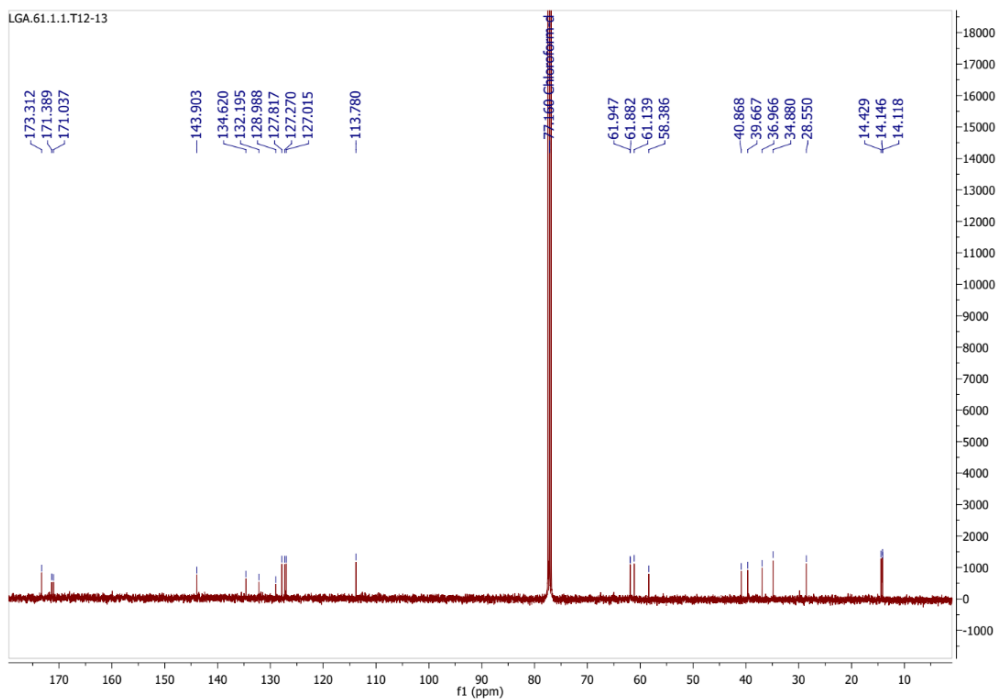
Universidad de Alcalá

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID

16. 6-CLORO-4,9b-DIHIDRO-1H-CICLOPENTA[b]CICLOPROPA[a]NAFTALENO-1,3,3(2H)-TRICARBOXILATO DE TRIETILO



<sup>1</sup>H RMN



<sup>13</sup>C RMN