



**IU CINQUIMA**  
Universidad de Valladolid

**UVa**

**Universidad de Valladolid**

Facultad de Ciencias

# **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

## **Cicloadiciones de alto orden con amidas y ésteres alénicos alfa-sustituidos mediante catálisis por fosfinas**

***Autor:***

Ariadna M<sup>a</sup> Pena Pérez

***Tutor:***

Rubén Manzano San José

**2023**



## ÍNDICE

RESUMEN .....	2
ABSTRACT .....	3
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS .....	4
INTRODUCCIÓN .....	6
OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO .....	20
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	23
Síntesis de compuestos de partida.....	23
Síntesis del azaheptafulveno <b>2</b> .....	23
Síntesis del éster alénico <b>5</b> .....	23
Síntesis de amidas alénicas .....	24
Síntesis del tioéster alénico <b>15</b> .....	28
Síntesis del catalizador aquiral <b>16</b> .....	28
CICLOADICIONES DE ALTO ORDEN .....	28
Cicloadiciones no enantioselectivas.....	28
Determinación estructural de los cicloaductos <b>18</b> y <b>19</b> .....	33
Cicloadiciones enantioselectivas.....	35
CONCLUSIONES .....	38
EXPERIMENTAL.....	39
BIBLIOGRAFÍA .....	51
ANEXOS .....	55
ANEXO I: ESPECTROS RMN .....	55
ANEXO II: HPLC .....	70
ANEXO III: ÍNDICE DE FIGURAS .....	73
ANEXO IV: ÍNDICE DE TABLAS.....	73
ANEXO IV: ÍNDICE DE ESQUEMAS .....	74

## RESUMEN

Las reacciones de cicloadición son una estrategia clave en la síntesis de heterociclos, que se encuentran presentes en la estructura de todo tipo de sustancias. El empleo de catalizadores ha permitido el desarrollo de las cicloadiciones con un eficacia y selectividad extraordinarias. En los últimos años, la organocatálisis ha despertado un creciente interés. Un tipo de organocatalizadores de gran relevancia son las fosfinas, que se han empleado en numerosos tipos de reacción desde que el grupo de Lu propuso una cicloadición (3+2) con alenos pobres en electrones. Esta transformación sentó un precedente importante para el desarrollo de numerosas cicloadiciones catalizadas por fosfinas, incluyendo algunas de forma enantioselectiva.

En este trabajo se ha estudiado una cicloadición de alto orden catalizada por fosfinas con alenos que presentan un sustituyente alquilo en la posición  $\alpha$ , con la finalidad de obtener cicloadductos nitrogenados quirales con dos anillos de 7 eslabones. Para ello se sintetizaron varios ésteres y amidas alénicos mediante métodos sintéticos convencionales. Se estudió la cicloadición de alto orden de estos alenos con azaheptafulveno en presencia de un catalizador aquiral de tipo fosfina para establecer la eficacia y selectividad del proceso. Posteriormente, se evaluaron distintas fosfinas enantiopuras como catalizadores para la versión enantioselectiva de la reacción.

## ABSTRACT

Cycloaddition reactions are a key strategy in the synthesis of heterocycles, which are present in the structure of various substances. The use of catalysts has enabled the development of cycloadditions with extraordinary efficiency and selectivity. In recent years, organocatalysis has attracted increasing interest. One type of organocatalysts of great relevance are phosphines, which have been employed in numerous types of reactions since the Lu group proposed a (3+2) cycloaddition with electron-poor allenes. This transformation set an important precedent for the development of numerous phosphine-catalyzed cycloadditions, including some with enantioselectivity.

In this work, a high order cycloaddition catalyzed by phosphines with allenes bearing an alkyl substituent at the  $\alpha$  position was studied to obtain chiral nitrogenous cycloadducts with two 7-membered rings. To achieve this, several allenic esters and amides were synthesized using conventional synthetic methods. The high order cycloaddition of these allenes with azaheptafulvene in the presence of an achiral phosphine catalyst was investigated to establish the efficiency and selectivity of the process. Subsequently, various enantiopure phosphines were tested as catalysts for the enantioselective version of the reaction

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- DCM: Diclorometano
- HPLC: High Performance Liquid Chromatography
- THF: tetrahidrofurano
- Rdto: Rendimiento
- r.t.: Temperatura ambiente (room temperature)
- TLC: Cromatografía en capa fina (Thin layer chromatography)
- DMAP: 4-dimetilaminopiridina
- DCC: N, N'-diciclohexilcarbodiimida
- IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry
- ee: exceso enantiomérico
- Tol: Tolueno
- DCE: 1,2-dicloroetano
- n.r: No reacciona
- n.d: No determinado
- BOP: Benzotriazol-1-yloxi-tris(dimetilamino) fosfina hexafluorofosfato
- PTSA: Ácido p-toluensulfónico
- br: Señal ancha
- °C: Grado(s) centígrado(s)
- eq: equivalente
- AcOEt: Acetato de Etilo
- EtOH: Etanol
- MeOH: Metanol
- h: hora(s)
- Hz: herzio
- J: constante de acoplamiento
- Me: Metilo
- Et: Etilo
- Et<sub>2</sub>O: Éter
- M: molaridad (Concentración mol/L)

- mg: miligramos
- mmol: milimoles
- mol %: Tanto por ciento molar
- nm: Nanómetro(s)
- Ph: Fenilo
- R: sustituyente
- RMN/NMR: Resonancia Magnética Nuclear (Nuclear Magnetic Resonance)

## INTRODUCCIÓN

Los heterociclos son compuestos orgánicos que contienen al menos un heteroátomo, además de átomos de carbono, formando un anillo. Los heteroátomos más frecuentes son oxígeno, azufre y nitrógeno. Este tipo de compuestos tiene una gran importancia en química orgánica debido a su naturaleza y a su reactividad.<sup>1</sup> Se encuentran formando parte de la estructura de productos naturales y biomoléculas, como los ácidos nucleicos y algunos aminoácidos. También se encuentran en las estructuras de principios activos de fármacos y productos con actividad biológica. Además, se pueden encontrar en diferentes compuestos de interés industrial como los aditivos alimentarios, los pesticidas y otros compuestos agroquímicos, como antibióticos o antifúngicos, entre otros.<sup>2</sup> Se estima que aproximadamente un 70% de todos los fármacos y compuestos agroquímicos presentan un heterociclo en su estructura.

Los heterociclos nitrogenados destacan entre los compuestos heterocíclicos por su presencia en una enorme variedad de estructuras (Figura 1). Por ejemplo, un alcaloide como la morfina, que contiene un anillo de piperidina, fue aislada por primera vez en 1804 y se utiliza ampliamente en la actualidad como analgésico, aunque su estructura se determinó en 1925 y posteriormente se realizaron modificaciones estructurales, como la acetilación para producir heroína y la metilación para sintetizar codeína.<sup>3</sup> Otro producto natural, como la lamelarina D, presente en los moluscos marinos, contiene un anillo de pirrol y se ha comprobado que tiene una actividad anticancerígena prometedora. También se encuentran heterociclos nitrogenados en biomoléculas, como las bases nitrogenadas pirimidínicas presentes en el ADN y el ARN,<sup>3</sup> o en coenzimas esenciales en el metabolismo, como la vitamina B1.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> a) Modern Heterocyclic Chemistry. Eds.: J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga. Wiley, 2011. b) The Chemistry of Heterocycles. Eds.: Theophil Eicher, Siegfried Hauptmann, and Andreas Speicher. Wiley, 2012.

<sup>2</sup> Kumar, A.; Singh, A. K.; Singh, H.; Vijayan, V.; Kumar, D.; Naik, J.; Thareja, S.; Yadav, J. P.; Pathak, P.; Grishina, M.; Verma, A.; Khalilullah, H.; Jaremko, M.; Emwas, A.-H.; Kumar, P. Nitrogen Containing Heterocycles as Anticancer Agents: A Medicinal Chemistry Perspective. *Pharmaceuticals* **2023**, *16* (2), 299. <https://doi.org/10.3390/ph16020299>.

<sup>3</sup> Joule, J. A. Natural Products Containing Nitrogen Heterocycles—Some Highlights 1990–2015. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Elsevier, 2016; Vol. 119, pp 81–106. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2015.10.005>.

<sup>4</sup> Undheim, K.; Benneche, T. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Elsevier Science, Glasgow (UK), 1996; Vol. 6, Cap. 6.02, pag. 93.



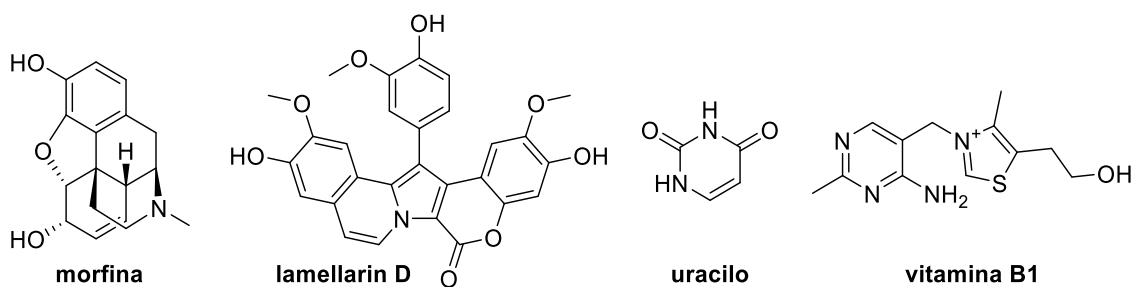


Figura 1. Heterociclos nitrogenados en productos naturales

La quiralidad en los heterociclos nitrogenados es muy importante en el campo de la química farmacéutica, ya que los dos enantiómeros de un compuesto pueden interactuar de maneras diferentes con los receptores del organismo. Esto implica que, en ocasiones, un enantiómero puede tener propiedades terapéuticas beneficiosas, mientras que el otro puede ser inactivo o causar efectos adversos. Un ejemplo de esto es el benazepril, (Figura 2) que es un fármaco utilizado para el tratamiento de la hipertensión. Su estructura presenta dos centros estereogénicos, pero se comercializa como un único enantiómero (S, S). En este caso, el enantiómero (R, R) así como los diastereoisómeros carecen de actividad farmacológica y se consideran impurezas.<sup>5</sup>

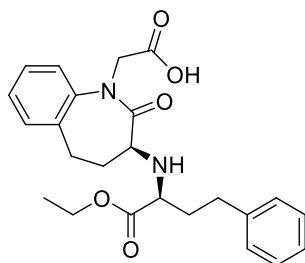


Figura 2. Estructura del benazepril

Debido a la diversidad estructural de los compuestos heterocíclicos nitrogenados y a su importante actividad biológica y farmacológica, se han desarrollado una enorme cantidad de estrategias para su síntesis. Una de las estrategias más importantes en la síntesis de heterociclos son las reacciones de **cicloadición**, puesto que es el modo más sencillo de formar enlaces C-C y C-heteroátomo en una etapa. Según la IUPAC una cicloadición es “una reacción

<sup>5</sup> Cirilli, R.; La Torre, F. Stereoselective Analysis of Benazepril and Its Stereoisomers by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography on a Chiral AGP Column. *Journal of Chromatography A* **1998**, *818* (1), 53–60. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(98\)00499-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(98)00499-3).

en la que dos o más moléculas insaturadas (o partes de la misma molécula) se combinan para formar un cicloaducto en el cual hay una reducción neta de la multiplicidad del enlace”.<sup>6</sup>

Generalmente las reacciones de cicloadición se clasifican en función del número de electrones  $\pi$  involucrados en el proceso por cada componente, de manera que una cicloadición [m+n] es aquella en la que uno de los reactivos pone en juego “m” electrones  $\pi$  mientras que el otro aportará “n”. También se pueden clasificar en función del número de átomos implicados en la reacción de forma que en una cicloadición (m+n) estarán involucrados “m” átomos de un sistema y “n” del otro.

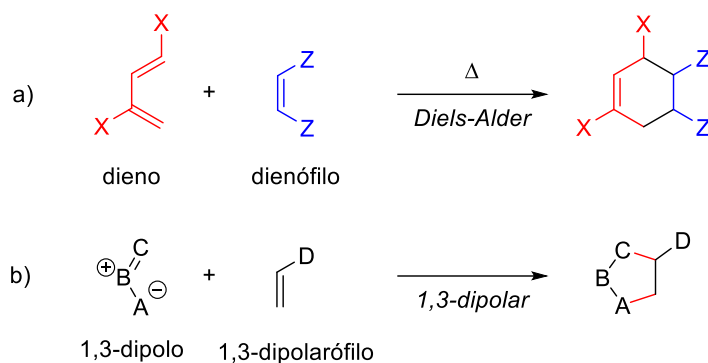
Las cicloadiciones más estudiadas son la de Diels-Alder y las de tipo 1,3-dipolar. Por un lado, la reacción de Diels-Alder (Esquema 1a) es ampliamente reconocida y estudiada debido a su versatilidad y aplicaciones en diversos campos, y por su descubrimiento los investigadores Otto Diels y Kurt Alder fueron galardonados con el premio Nobel en 1950.<sup>7</sup> Desde entonces, ha tenido un impacto significativo en la síntesis de compuestos orgánicos, siendo una herramienta fundamental. Se trata de una cicloadición [4+2], descrita por primera vez en 1928, que implica la formación de un anillo de seis miembros a partir de un dieno conjugado (4 electrones  $\pi$ ), generalmente rico en electrones, y un dienófilo (2 electrones  $\pi$ ), generalmente deficiente en electrones.<sup>8</sup>

---

<sup>6</sup> *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology: The Gold Book*, 4th ed.; Gold, V., Ed.; International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC): Research Triangle Park, NC, 2019. <https://doi.org/10.1351/goldbook.C01496>.

<sup>7</sup> *The Nobel Prize in Chemistry 1950*. NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1950/summary/> (accessed 2023-06-30).

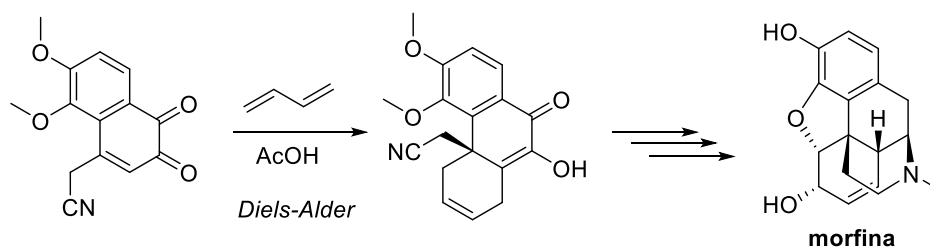
<sup>8</sup> Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (10), 1668–1698. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020517\)41:10<1668::AID-ANIE1668>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020517)41:10<1668::AID-ANIE1668>3.0.CO;2-Z).



Esquema 1. a) Reacción Diels-Alder; b) Cicloadición 1,3-dipolar

Por otro lado, las cicloadiciones 1,3-dipolares implican la reacción entre un 1,3-dipolo y un dipolarófilo para dar lugar a un anillo de cinco miembros (Esquema 1b).<sup>9</sup> Un ejemplo notable de este tipo de cicloadiciones es la reacción entre una azida (1,3-dipolo) y un alqueno o un alquino.

La relevancia y fiabilidad de las reacciones de cicloadición se ha demostrado continuamente mediante su utilización en numerosas síntesis totales. Por ejemplo, la síntesis de la morfina de Gates (Esquema 2) es uno de los primeros ejemplos de la reacción de Diels-Alder y uno de los más utilizados en síntesis total. Está síntesis consta de 31 pasos y el rendimiento global de la reacción fue del 0,06%<sup>10</sup>



Esquema 2. Síntesis original de la morfina mediante una reacción de Diels-Alder

Las reacciones de cicloadición, además de poder inducirse mediante calor, luz, altas presiones, sonicación, pueden llevarse a cabo mediante el uso de catalizadores. Según la IUPAC, un

<sup>9</sup> Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2 (10), 565–598. <https://doi.org/10.1002/anie.196305651>.

<sup>10</sup> Gates, M.; Tschudi, G. The Synthesis of Morphine. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78 (7), 1380–1393. <https://doi.org/10.1021/ja01588a033>.

catalizador es “una sustancia que aumenta la velocidad de una reacción sin modificar la energía de Gibbs estándar”.<sup>11</sup>

Existen muchos tipos de catalizadores y maneras de clasificarlos. Por un lado, pueden clasificarse por su forma física en homogéneos y heterogéneos. Por otro lado, según su estructura química pueden diferenciarse tres grandes familias: los catalizadores metálicos, los organocatalizadores, y las enzimas.

A diferencia del empleo de complejos metálicos como catalizadores, que pueden ser responsables de impurezas tóxicas en los productos de reacción, en organocatálisis se emplean pequeñas moléculas orgánicas conocidas como organocatalizadores, que no contienen metales en su estructura. Estos catalizadores suelen ser estables y fáciles de diseñar y sintetizar, además de ser compatibles con numerosos grupos funcionales, y permiten llevar a cabo las reacciones de forma más ecológica en comparación con las reacciones con catalizadores metálicos. No obstante, conviene destacar que los tres tipos de catálisis mencionados son complementarios y todas presentan ventajas y desventajas (tabla 1)<sup>12</sup>. La elección del tipo de catálisis más adecuada depende de las necesidades y circunstancias específicas de cada situación.

---

<sup>11</sup> *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology: The Gold Book*, 4th ed.; Gold, V., Ed.; International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC): Research Triangle Park, NC, 2019.  
<https://doi.org/10.1351/goldbook.C00876>

<sup>12</sup> Sahoo, B. M.; Banik, B. Organocatalysis: Trends of Drug Synthesis in Medicinal Chemistry. *Current Organocatalysis* **2020**, *6*. <https://doi.org/10.2174/2213337206666190405144423>.

Tabla 1. Ventajas y desventajas de los diferentes tipos de catálisis

Tipo de catálisis	Ventajas	Desventajas
Catálisis organometálica	Variedad de sustratos Alta actividad catalítica	Procesos complejos Tóxicos
Catálisis enzimática	Alta selectividad Alta actividad catalítica	Cantidad de sustratos limitada Formación de un solo enantiómero
Organocatálisis	Procesos enantioselectivos Baratos Respetuoso con el medio ambiente Catalizadores estables	Tiempos de reacción largos Alta carga del catalizador

La organocatálisis asimétrica es una herramienta muy poderosa en síntesis orgánica con elevado potencial en descubrimiento de fármacos, ya que muchas moléculas con actividad biológica son quirales y enantiopuras. Por el desarrollo de la organocatálisis asimétrica, Benjamin List y David MacMillan han sido galardonados con el Premio Nobel de Química en 2021.<sup>13</sup> Sus contribuciones han abierto nuevas posibilidades para el desarrollo de procesos enantioselectivos mediante organocatálisis, lo que ha supuesto un hito importante en la química orgánica moderna.

Los organocatalizadores se pueden clasificar como covalentes y no covalentes, en función del tipo de interacciones que establecen con el sustrato. En el caso de las interacciones covalentes, se forma un enlace covalente entre el catalizador y el sustrato, mientras que en el caso de las no covalentes la unión se produce mediante enlaces débiles, como enlaces de hidrógeno o interacciones iónicas.

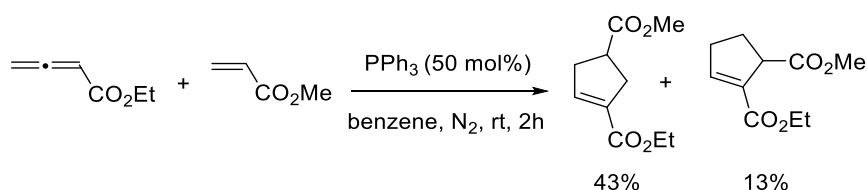
Los organocatalizadores también pueden clasificarse como ácidos o bases de Lewis, y ácidos o bases de Brønsted. Los ácidos de Lewis activan sustratos nucleófilos formando un complejo que reacciona para liberar el producto, mientras que con las bases de Lewis se produce una

<sup>13</sup> Hargittai, I. The 2021 Chemistry Nobel Laureates and Asymmetric Organocatalysis. *Struct Chem* **2022**, 33 (1), 303–305. <https://doi.org/10.1007/s11224-021-01857-0>.

adición nucleófila al sustrato que genera un complejo que formará un producto tras reaccionar con él. Con ácidos y bases de Brønsted las reacciones catalíticas se inician con protonación o desprotonación respectivamente.

Las fosfinas se han utilizado comúnmente en síntesis orgánica como ligandos en reacciones catalizadas por metales de transición y como reactivos en reacciones de tipo Wittig. No obstante, desde principios de este siglo, las fosfinas se han utilizado también como organocatalizadores, este campo ha experimentado un gran desarrollo en los últimos años y actualmente existe una gran variedad de reacciones catalizadas por fosfinas.

En 1995 el profesor Lu y sus colaboradores describieron el primer ejemplo de cicloadición (3+2) catalizada por fosfina entre alenos y alquenos deficientes en electrones para dar ciclopentenos funcionalizados.<sup>14</sup> Esta cicloadición (3+2), conocida como reacción de cicloadición de Lu, (Esquema 3) es uno de los pocos tipos de procesos en los que un aleno actúa como un sintón de tres carbonos.<sup>15</sup>



Esquema 3. Cicloadición (3+2) de Lu

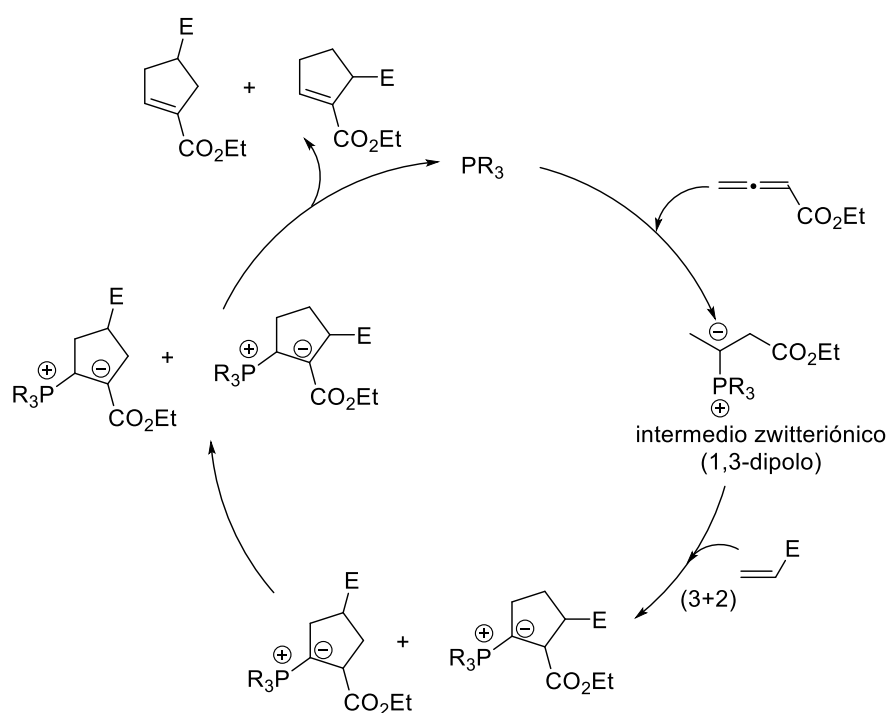
Inicialmente se pretendía la isomerización de un éster alénico catalizada por un complejo formado por Pd (OAc)<sub>2</sub> y PPh<sub>3</sub>. Sin embargo, se descubrió que se obtenía un dienoato como producto principal en lugar del producto deseado, encontrándose además que el Pd (OAc)<sub>2</sub> no desempeñaba ningún papel catalítico en la reacción, a diferencia del PPh<sub>3</sub>. La adición nucleófila de la PPh<sub>3</sub> al compuesto de partida generó un intermedio que después de una desoxigenación generaba un aleno que se isomerizaba a un dienoato. Posteriormente se descubrió que estas reacciones de isomerización podían darse en presencia de una cantidad

<sup>14</sup> Zhang, C.; Lu, X. Phosphine-Catalyzed Cycloaddition of 2,3-Butadienoates or 2-Butynoates with Electron-Deficient Olefins. A Novel [3 + 2] Annulation Approach to Cyclopentenes. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (9), 2906–2908. <https://doi.org/10.1021/jo00114a048>.

<sup>15</sup> Wei, Y.; Shi, M. Lu's [3 + 2] Cycloaddition of Allenes with Electrophiles: Discovery, Development and Synthetic Application. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4* (9), 1876–1890. <https://doi.org/10.1039/C7QO00285H>.

catalítica de una fosfina terciaria en ausencia de catalizadores de metales de transición.<sup>16</sup> Más adelante se planteó que mediante el empleo de alenoatos terminales, los intermedios zwitteriónicos generados al adicionar la fosfina terciaria podían quedar atrapados por nucleófilos o reaccionar con otros electrófilos, lo que condujo a la reacción de cicloadición de Lu.

El mecanismo propuesto para esta reacción implica la adición de la fosfina al carbono  $\beta$  del aleno para generar un intermedio zwitteriónico, que reacciona con un alqueno deficiente en electrones para dar una mezcla de iluros de fósforo. A continuación, tiene lugar una transferencia 1,2 de protón intramolecular seguida de la liberación del catalizador de fosfina, generando los cicloaductos finales y cerrando el ciclo catalítico.<sup>16</sup>

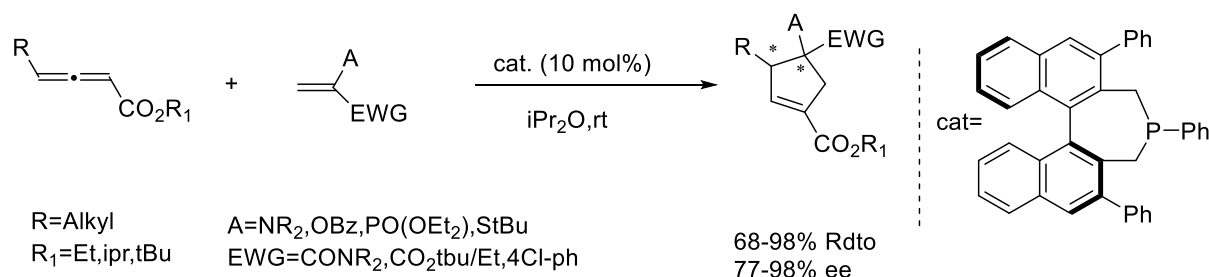


Esquema 4. Mecanismo propuesto para la cicloadición (3+2) de Lu

A partir del descubrimiento de la cicloadición de Lu muchos grupos han desarrollado esta reacción ya que se trata de una herramienta versátil y potente. En particular, los alenos se han utilizado frecuentemente como sustratos en muchas reacciones catalizadas por fosfinas.

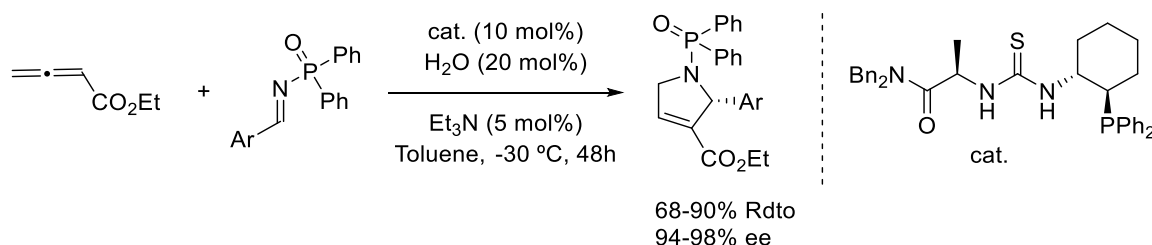
<sup>16</sup> Wei, Y.; Shi, M. Lu's [3 + 2] Cycloaddition of Allenes with Electrophiles: Discovery, Development and Synthetic Application. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4 (9), 1876–1890. <https://doi.org/10.1039/C7QO00285H>.

En 2011 Fu y colaboradores describieron una cicloadición (3+2) catalizada por una fosfina basada en binaftilo utilizando alenoatos  $\gamma$ -sustituidos y alquenos activados, para la formación de ciclopentenos con sustituyentes heteroatómicos con alta enantioselectividad y diastereoselectividad. Demostraron que la adición de la fosfina al aleno era el paso determinante en la velocidad de la reacción.<sup>17</sup>



Esquema 5. Cicloadición (3+2) enantioselectiva descrita por Fu (2011)

Las iminas activadas se han utilizado mucho en cicloadiciones (3+2) catalizadas por fosfinas con alenos para la formación de heterociclos nitrogenados de cinco miembros. En la década de 1990 Lu y su equipo ya habían demostrado que mediante triaril- y trialquilfosfinas se podían generar derivados de pirrolidina mediante esta transformación, pero no fue hasta mediados de la década de los 2000 cuando Marinetti y sus colaboradores lograron avances significativos en este campo. Sin embargo, la enantioselectividad durante estas primeras investigaciones resultó problemática. Para abordar este problema, Jacobsen introdujo catalizadores bifuncionales de tiourea y fosfina, lo que permitió la síntesis de dihidropirroles arilsustituidos con una alta enantioselectividad. (Esquema 6). Este avance abrió nuevas posibilidades en la síntesis de compuestos quirales con diversas aplicaciones.<sup>17</sup>

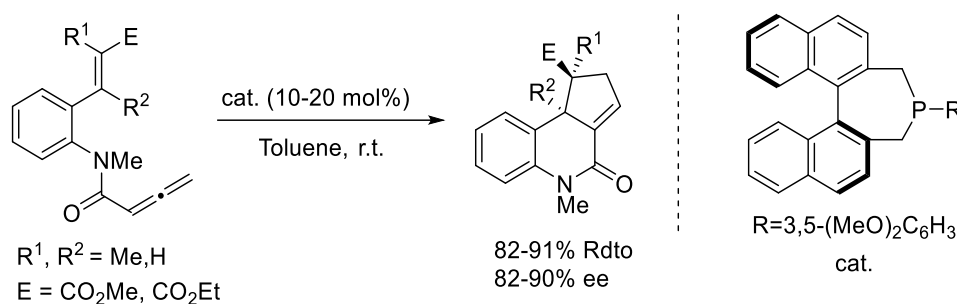


Esquema 6. Cicloadición (3+2) enantioselectiva entre alenoatos e iminas activadas descrita por Jacobsen

<sup>17</sup> Ni, H.; Chan, W.-L.; Lu, Y. Phosphine-Catalyzed Asymmetric Organic Reactions. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (18), 9344–9411. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00261>.



Aunque las cicloadiciones intermoleculares de alenos catalizadas por fosfinas para obtener anillos de 5 miembros estaban bastante estudiadas, las intramoleculares eran muy raras y se obtenían estructuras complejas. A principios de los 2000, Krische y colaboradores documentaron la primera cicloadición intramolecular de este tipo. Sin embargo, la primera cicloadición (3+2) enantioselectiva entre alenos y alquenos fue publicada por Fu y colaboradores, y demostró que las fosfinas quirales basadas en binaftilo catalizaban la cicloadición con buenos rendimientos y enantioselectividades.<sup>17</sup>



Esquema 7. Cicloadición [3+2] intramolecular enantioselectiva propuesta por Fu

Las reacciones de cicloadición convencionales, que involucran 6 electrones  $\pi$  o menos, como la reacción de Diels-Alder o las cicloadiciones 1,3-dipolares, han resultado muy atractivas por ser altamente económicas desde el punto de vista atómico, además de desarrollarse con buenos rendimientos y selectividades. Sin embargo, las cicloadiciones con más de 6 electrones  $\pi$ , denominadas cicloadiciones de alto orden, han sido mucho menos desarrolladas e investigadas, a pesar de suponer desconexiones estratégicas para la síntesis rápida y eficiente de sistemas con anillos complejos. Esto puede deberse al desafío mayor relacionado con la necesidad de emplear sustratos más complejos y reactivos. A pesar de haber sido mucho menos estudiadas, el concepto en el que se basan ya fue propuesto en 1965 cuando Hoffmann llevó a cabo los primeros diagramas de correlación orbital para cicloadiciones [4+4], [6+2] y [6+4].<sup>18</sup>

En general, las cicloadiciones de alto orden se han relacionado con bajos rendimientos y poca selectividad debido al empleo de polienos extendidos muy reactivos. Además, el control de la estereoselectividad ha supuesto un desafío aún mayor. El uso de polienos cíclicos resuelve

<sup>18</sup> McLeod, D.; Thøgersen, M. K.; Jessen, N. I.; Jørgensen, K. A.; Jamieson, C. S.; Xue, X.-S.; Houk, K. N.; Liu, F.; Hoffmann, R. Expanding the Frontiers of Higher-Order Cycloadditions. *Acc. Chem. Res.* **2019**, 52 (12), 3488–3501. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00498>.

parcialmente este problema, aunque en las primeras cicloadiciones se generaron mezclas de reacción complejas. Por otro lado, se ha comprobado que los complejos metálicos permiten la fijación de sistemas flexibles en geometrías definidas, lo cual, en algunos casos, mejora la selectividad al aproximar ambos sustratos. Estas estrategias han resultado efectivas para abordar los desafíos de periselectividad y mejorar significativamente los resultados obtenidos.

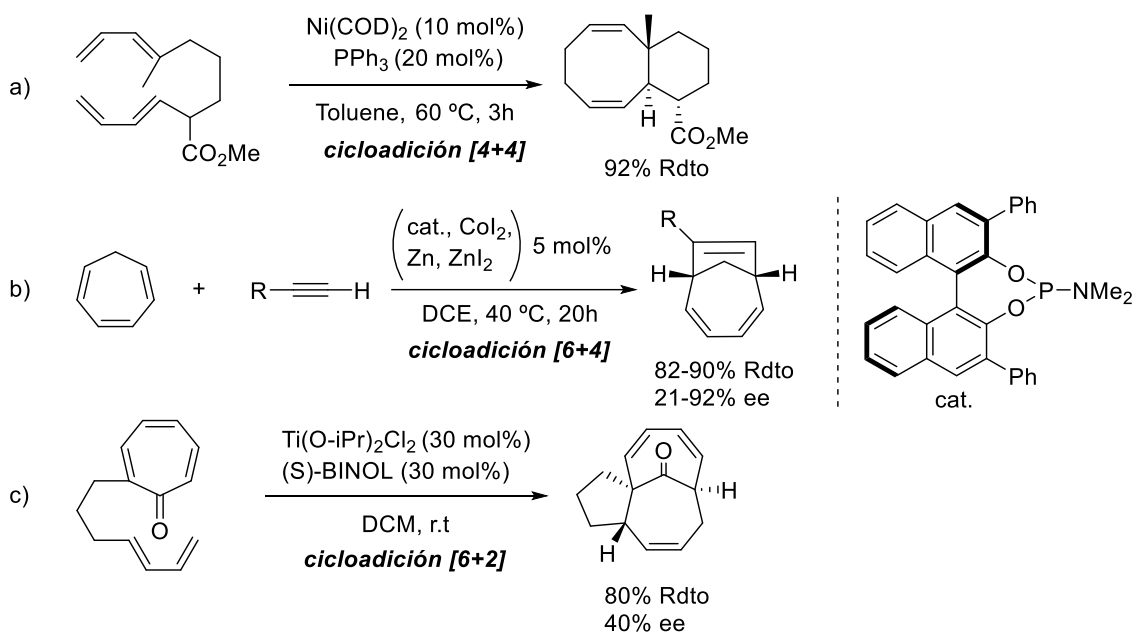
A pesar de las dificultades planteadas, se han descrito ejemplos de varios tipos de cicloadiciones de alto orden, algunas incluso de forma enantioselectiva. Wender desarrolló una cicloadición [4+4] catalizada por níquel para la formación de carbociclos bicíclicos con buen rendimiento (Esquema 8a)<sup>19</sup>. En 2008, se describió la primera cicloadición enantioselectiva [6+2] entre cicloheptatrieno y alquinos terminales, mediante un catalizador de cobalto (Esquema 8b)<sup>20</sup>. Por otro lado, Rigby describió una reacción de cicloadición [6+4] intramolecular diastereoselectiva, en presencia de un catalizador de Ti (IV) con un diol quiral como ligando, que permitió la obtención de carbociclos tricíclicos, aunque con una enantioselectividad moderada (Esquema 8c).<sup>21</sup>

---

<sup>19</sup> Wender, P. A.; Snapper, M. L. Intramolecular Nickel Catalyzed Cycloadditions of Bis-Dienes: 3 Approaches to the Taxane Skeleton. *Tetrahedron Letters* **1987**, *28* (20), 2221–2224. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)96085-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)96085-4).

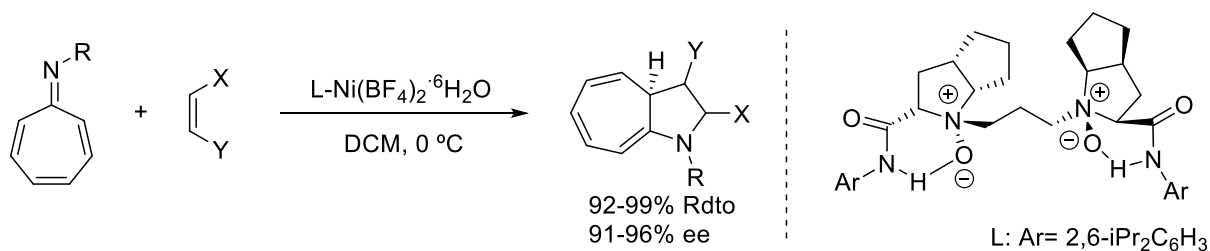
<sup>20</sup> Toselli, N.; Martin, D.; Achard, M.; Tenaglia, A.; Bürgi, T.; Buono, G. Enantioselective Cobalt-Catalyzed [6+2] Cycloadditions of Cycloheptatriene with Alkynes. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (2), 280–286. <https://doi.org/10.1002/adsc.200700424>.

<sup>21</sup> Jessen, N. I.; McLeod, D.; Jørgensen, K. A. Higher-Order Cycloadditions in the Age of Catalysis. *Chem* **2022**, *8* (1), 20–30. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2021.10.024>.



Esquema 8. Reacciones de cicloadición de alto orden

En la primera cicloadición catalítica asimétrica [8+2] se hizo reaccionar un azaheptafulveno como componente  $8\pi$  con alquenos, utilizando un complejo de Ni como catalizador, obteniéndose derivados de pirrol fusionados con heptatrieno, compuestos que se encuentran presentes en diversas moléculas biológicamente activas.<sup>22</sup>

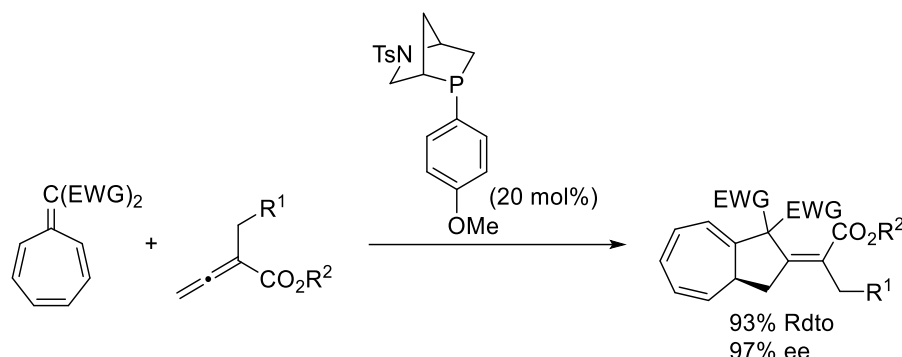


Esquema 9. Cicloadición [8+2] asimétrica con azaheptafulvenos

Basándose en la cicloadición descrita anteriormente, se han descrito cicloadiciones de tipo [8+2] empleando catalizadores de tipo fosfina. Aunque en los últimos años se han desarrollado varias reacciones de cicloadición catalizadas por fosfinas, son pocos los ejemplos catalizados por fosfinas quirales que involucren un heptafulveno. Concretamente, Guo y colaboradores

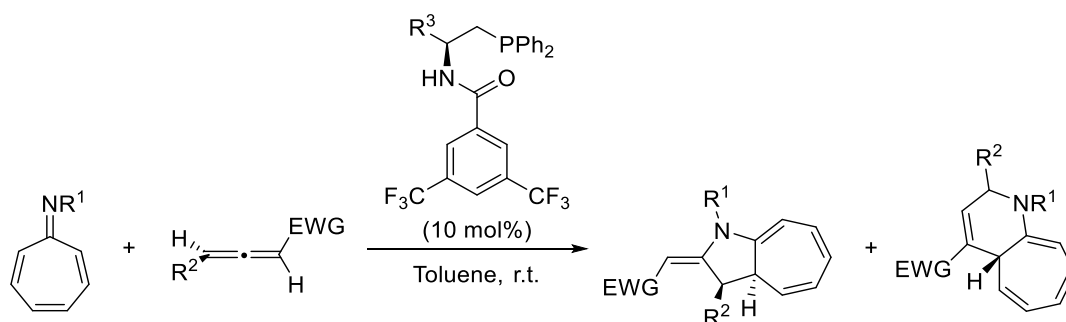
<sup>22</sup> Xie, M.; Liu, X.; Wu, X.; Cai, Y.; Lin, L.; Feng, X. Catalytic Asymmetric [8+2] Cycloaddition: Synthesis of Cycloheptatriene-Fused Pyrrole Derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (21), 5604–5607. <https://doi.org/10.1002/anie.201209601>.

describieron en 2018 una cicloadición [8+2] enantioselectiva con alenoatos y derivados de heptafulveno en presencia de una fosfina quiral, obteniendo los correspondientes cicloaductos con buenos rendimientos y excesos enantioméricos.<sup>23</sup>



Esquema 10. Cicloadición [8+2] enantioselectiva catalizada por fosfina

La mayoría de cicloadiciones con alenos catalizadas por fosfinas, incluida la cicloadición [8+2] descrita por Guo, utilizan alenos sin sustituyentes en  $\gamma$ . Por ello, en 2020 se describió la cicloadición enantioselectiva de alto orden [8+2] con azaheptafulvenos entre alenos racémicos  $\gamma$ -sustituidos y azaheptafulvenos catalizada por fosfinas.<sup>24</sup>



Esquema 11. Cicloadición [8+2] enantioselectiva con alenos  $\gamma$ -sustituidos

En este estudio se comprobó la formación de dos cicloaductos derivados de la reactividad  $2\pi$  y  $4\pi$  de los ésteres alénicos empleados. Sin embargo, al usar amidas alénicas se observó la formación exclusiva de un solo cicloaducto con buen rendimiento y enantioselectividad. Se

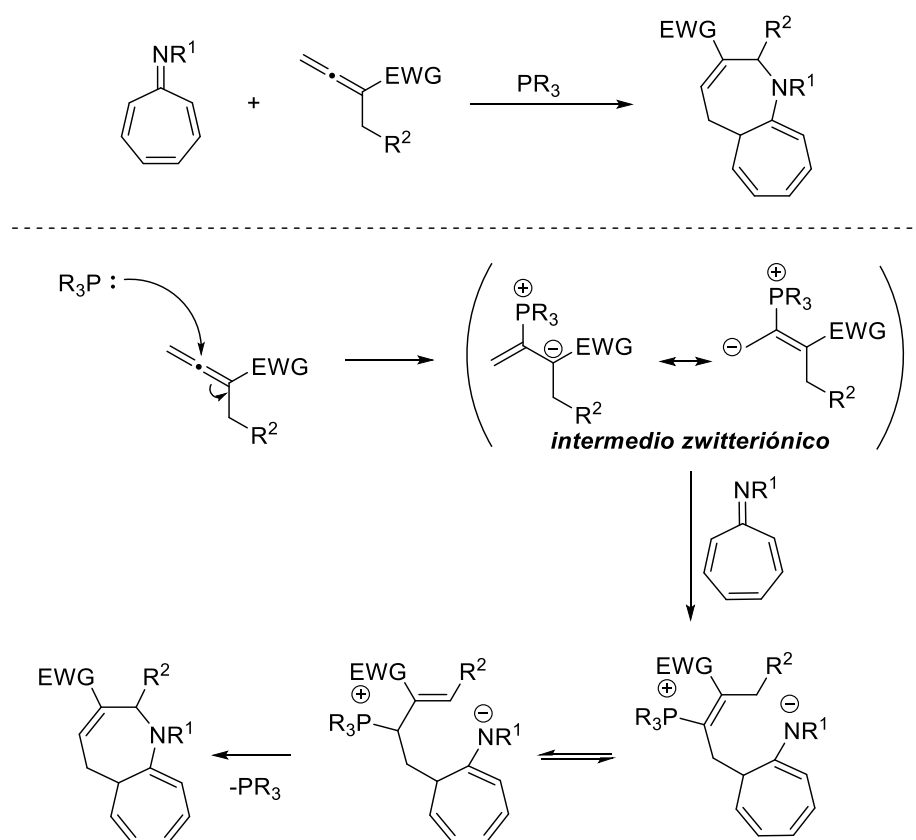
<sup>23</sup> Gao, Z.; Wang, C.; Zhou, L.; Yuan, C.; Xiao, Y.; Guo, H. Phosphine-Catalyzed [8 + 2]-Annulation of Heptafulvenes with Allenates and Its Asymmetric Variant: Construction of Bicyclo[5.3.0]Decane Scaffold. *Org. Lett.* **2018**, *20* (14), 4302–4305. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01734>.

<sup>24</sup> Manzano, R.; Romaniega, A.; Prieto, L.; Díaz, E.; Reyes, E.; Uria, U.; Carrillo, L.; Vicario, J. L.  $\gamma$ -Substituted Allenic Amides in the Phosphine-Catalyzed Enantioselective Higher Order Cycloaddition with Azaheptafulvenes. *Org. Lett.* **2020**, *22* (12), 4721–4725. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c01523>.

comprobó igualmente que la naturaleza electrónica de los sustituyentes en posición  $\gamma$  no afectaba a los resultados y en todos los casos se obtuvieron los correspondientes cicloaductos como productos únicos y con muy buen exceso enantiomérico. Se propone un mecanismo de reacción similar a la cicloadición (3+2) de Lu, en el que se produce un ataque nucleófilo de la fosfina a la posición  $\beta$  de la amida alénica, generando un intermedio zwitteriónico que reacciona con el azaheptafulveno, evolucionando hasta el cicloaducto final y la regeneración del catalizador.<sup>24</sup>

## OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

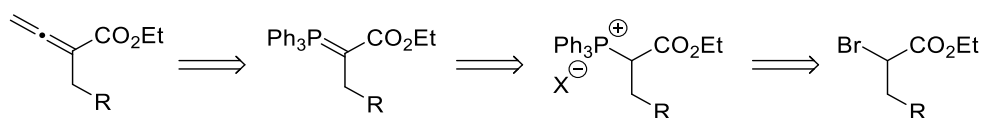
A partir de los antecedentes descritos y teniendo en cuenta el interés en la preparación enantioselectiva de heterociclos nitrogenados con estructuras complejas se decidió abordar el estudio de cicloadiciones de alto orden con alenos sustituidos en posición  $\alpha$ , de forma que permita obtener sistemas bicíclicos de tamaño mayor. En líneas generales, se propone la formación de heterociclos nitrogenados bicíclicos con dos anillos de 7 eslabones fusionados (Esquema 12)



Esquema 12. Propuesta para la cicloadición de alto orden con alenos  $\alpha$ -alquil sustituidos catalizada por fosfinas

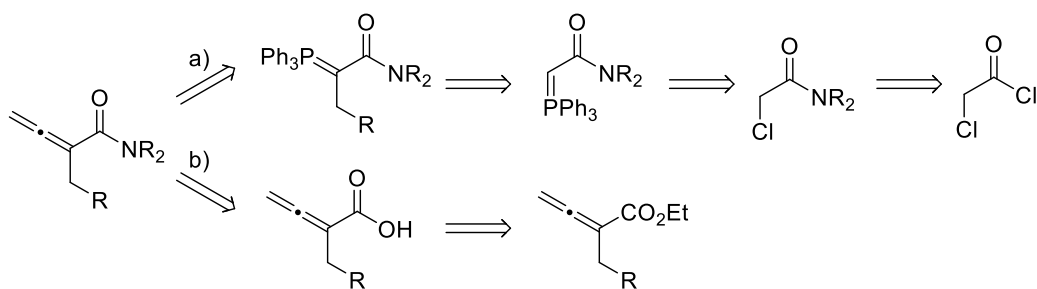
A partir de este objetivo general se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Preparación de ésteres alénicos con sustituyentes alquílicos en posición  $\alpha$ . Se plantea la síntesis de estos sustratos a partir de reactivos comerciales, según se indica en el esquema retrosintético siguiente:



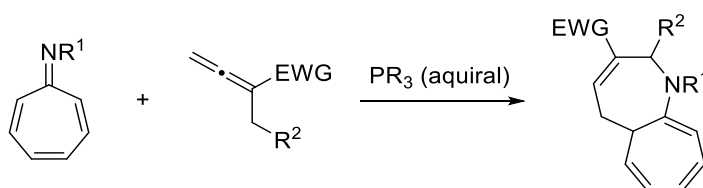
Esquema 13. Análisis retrosintético ésteres alénicos

2. Preparación de amidas alénicas con sustituyentes alquílicos en posición  $\alpha$ . Se proponen dos rutas alternativas. La primera de ellas es una ruta sintética similar a la de los ésteres alénicos, a partir de los sustratos comerciales correspondientes (Esquema 14a). En la segunda ruta se propone la utilización de los ácidos carboxílicos derivados de los ésteres alénicos adecuados, como intermediarios comunes (Esquema 14b)



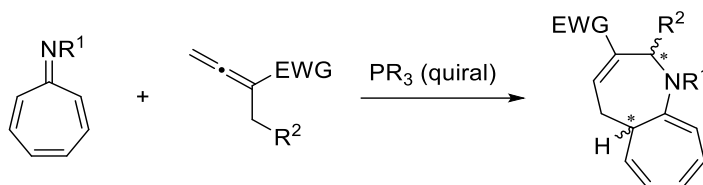
Esquema 14. Análisis retrosintético de amidas alénicas

3. Cicloadiciones de alto orden no enantioselectivas con alenos pobres en electrones con sustituyentes en posición  $\alpha$  mediante una fosfina aquiral. Como prueba de concepto, se ensayarán cicloadiciones de alto orden con algunos de los sustratos sintetizados en los objetivos anteriores y azaheptafulvenos con el objetivo de preparar de manera selectiva los cicloaductos bicíclicos con dos anillos de 7 eslabones.



Esquema 15. Cicloadiciones de alto orden no enantioselectivas

4. Cicloadiciones de alto orden enantioselectivas. Una vez estudiada la reacción de cicloadición con una fosfina aquiral, se plantea el estudio de la versión enantioselectiva de esta reacción mediante diferentes fosfinas quirales para la obtención de los correspondientes cicloaductos enantioenriquecidos.



Esquema 16. Cicloadiciones de alto orden enantioselectivas



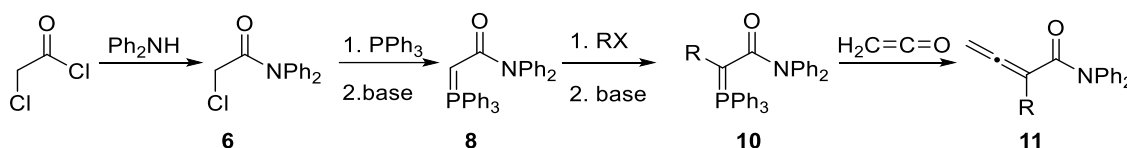


y NaHCO<sub>3</sub> siendo esta última con la que peor rendimiento se obtenía el iluro (38% frente a 60%).<sup>25</sup>

Una vez obtenido el iluro (**4**), se hizo reaccionar mediante una reacción de Wittig con cetena, generada *in situ* a partir de cloruro de acetilo y trietilamina.<sup>26</sup> Mediante este procedimiento se obtuvo el éster alénico **5** con rendimientos del 42-49% después de purificación mediante columna cromatográfica.

#### Síntesis de amidas alénicas

La síntesis de las amidas alénicas **11**, con un sustituyente alquilo en posición  $\alpha$ , se llevó a cabo mediante la ruta sintética indicada en el Esquema 19. A partir de cloruro de cloroacetilo se obtiene una 2-cloroamida que, por tratamiento con PPh<sub>3</sub> seguido de base, genera el correspondiente iluro de fósforo. Este intermedio, por alquilación seguida de desprotonación, genera otro iluro de fósforo con el sustituyente alquilo en posición  $\alpha$ . De forma análoga al éster alénico **4**, mediante reacción de Wittig con cetena, se forman las amidas alénicas  $\alpha$ -alquil sustituidas **11**.



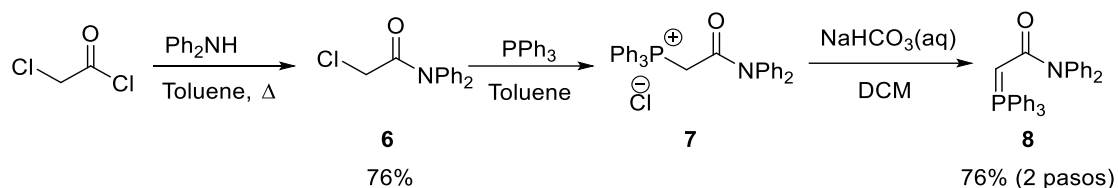
Esquema 19. Esquema general para la síntesis de amidas alénicas  $\alpha$ -metil sustituidas

Para obtener el iluro de fósforo (**8**) se parte de cloruro de cloroacetilo comercial, que, mediante una sustitución nucleófila permite obtener fácilmente la difenilamida (**6**) con muy buenos rendimientos. El tratamiento de **6** con trifenilfosfina, permite obtener la sal de

<sup>25</sup> Zhang, H.; Ma, S.; Yuan, Z.; Chen, P.; Xie, X.; Wang, X.; She, X. Palladium-Promoted Neutral 1,4-Brook Rearrangement/Intramolecular Allylic Cyclization Cascade Reaction: A Strategy for the Construction of Vinyl Cyclobutanols. *Org. Lett.* **2017**, *19* (13), 3478–3481. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01381>.

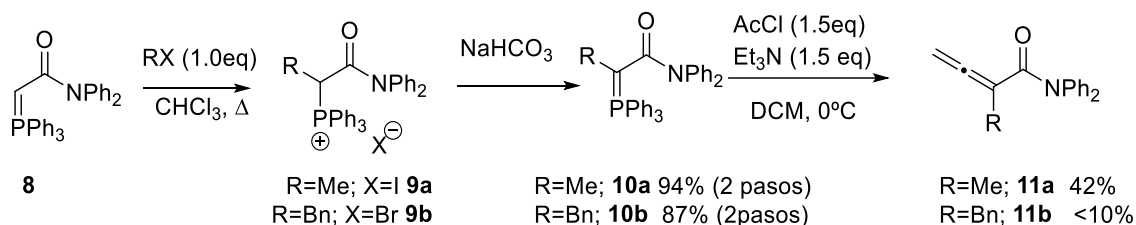
<sup>26</sup> Zhu, X.-F.; Lan, J.; Kwon, O. An Expedient Phosphine-Catalyzed [4 + 2] Annulation: Synthesis of Highly Functionalized Tetrahydropyridines. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (16), 4716–4717. <https://doi.org/10.1021/ja0344009>.

fosfonio (**7**) que finalmente por tratamiento con una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> permite obtener el iluro deseado (**8**) con un rendimiento del 76% en dos pasos.<sup>24</sup>



Esquema 20. Síntesis del iluro de fósforo **8** para la preparación de amidas alénicas

Para introducir el sustituyente alquilo en la posición  $\alpha$  del iluro como paso previo a la formación del aleno, se hizo reaccionar el iluro (**8**) con yodometano y bromuro de bencilo para obtener las correspondientes sales de fosfonio sustituidas (**9a-b**), que se emplearon sin purificación en la etapa siguiente (Esquema 21).



Esquema 21. Esquema de síntesis formación amida alénica

Para obtener el iluro sustituido correspondiente (**10a-b**) se procedió a la desprotonación, que resultó ser problemática. Se probaron diferentes métodos de desprotonación, comenzando con la sal de fosfonio (**9a**) se usó una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se realizaron diferentes ensayos a tiempos variables de reacción. Inicialmente, se observó la sal de fosfonio intransformada junto con una pequeña cantidad del iluro de fósforo **10a**. Mediante lavados repetitivos con NaHCO<sub>3</sub> y siguiendo la reacción de desprotonación mediante RMN de protón y fósforo, se fue observando la desaparición de la señal de fósforo correspondiente a la sal de fosfonio (**9a**) y la aparición de la señal correspondiente al iluro (**10a**) hasta alcanzar una proporción iluro/sal de fosfonio 6:1 con un rendimiento del 94%

Sin embargo, al utilizar una base más fuerte, el Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se comprobó mediante <sup>1</sup>H-RMN y <sup>31</sup>P-RMN que, incluso antes de la desaparición total de la sal de fosfonio, se formaba óxido de trifenilfosfina junto con un compuesto que se identificó como N, N-difenilpropionamida (Figura 3) en vez del iluro deseado.

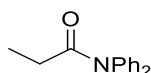
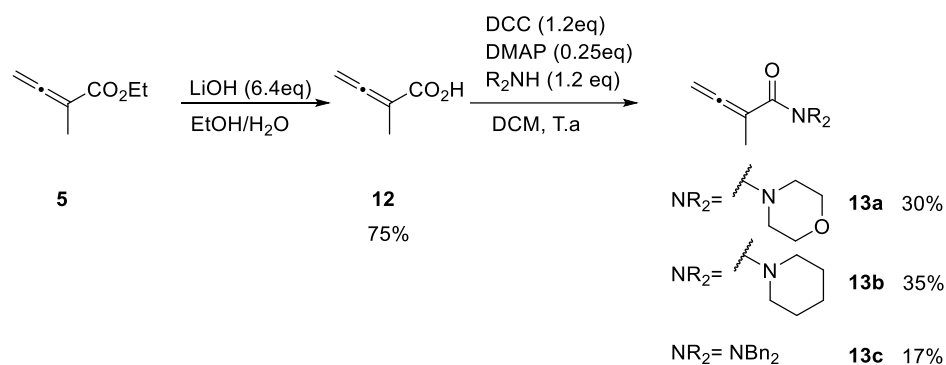


Figura 3. Subproducto observado durante la desprotonación de la sal de fosfonio 9a

La desprotonación de la sal de fosfonio  $\alpha$ -bencil sustituida (**9b**) se realizó siguiendo el procedimiento de lavados repetitivos con NaHCO<sub>3</sub>. Sin embargo, la reacción fue en este caso mucho más rápida y no se observó el subproducto mencionado anteriormente y, finalmente se obtuvo el iluro (**10b**) con una relación iluro/sal de 7:1 y un rendimiento del 87%.

Una vez obtenido los iluros **11a-b** se formaron las amidas alénicas **12a-b** por tratamiento con cetena, generada a partir de cloruro de acetilo y trietilamina, de forma análoga al éster **5**. La amida alénica  $\alpha$ -metil sustituida (**11a**) se aisló con un rendimiento del 42%, pero la amida  $\alpha$ -bencil sustituida (**11b**) se formó con un rendimiento inferior al 10% y nunca fue posible aislarlo de forma pura.

En base a las dificultades observadas en relación con la desprotonación de la sal de fosfonio y con vistas a introducir diferentes sustituyentes en el átomo de nitrógeno de las amidas, se decidió abordar la síntesis de otras amidas siguiendo el esquema de síntesis que se muestra a continuación (Esquema 22).



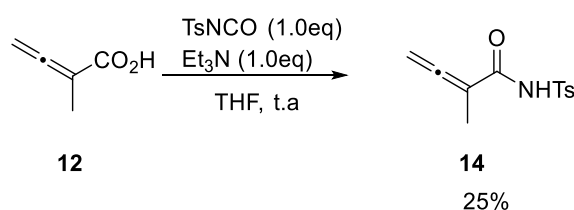
Esquema 22. Síntesis de amidas alénicas  $\alpha$ -sustituidas a partir del éster 5

Aprovechando los rendimientos obtenidos en la preparación del éster alénico **5**, y debido a la simplicidad del procedimiento experimental, se decidió llevar a cabo su hidrólisis en medio básico,<sup>27</sup> permitiendo obtener como intermedio el ácido carboxílico (**12**) a partir del cual se

<sup>27</sup> Chen, W.; Walker, J. C. L.; Oestreich, M. Metal-Free Transfer Hydroiodination of C–C Multiple Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (2), 1135–1140. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b12318>.

pueden preparar diferentes amidas entre otros compuestos alénicos. Una vez obtenido el ácido carboxílico **12**, este se trató con DCC, DMAP y las aminas secundarias correspondientes.<sup>28</sup> Cuando se empleó morfolina, piperidina y dibencilamina se obtuvieron los compuestos deseados (**13a,13b** y **13c**) con rendimientos del 30%, 35% y 17%, respectivamente. No obstante, el compuesto **13c** se obtuvo con un rendimiento muy bajo tras una purificación tediosa, y no fue posible aislarlo completamente puro. Debido a estos resultados, no se utilizó esta ruta para intentar mejorar el rendimiento del aleno (**10a**) obtenido anteriormente (Esquema 21) ya que se anticipó una baja reactividad de la difenilamina en esta transformación.

Aprovechando el ácido carboxílico **12** como intermedio, se pudo aislar el compuesto **14**, con una agrupación NH-Ts amida (Esquema 23). El ácido carboxílico se trató con tosil isocianato en presencia de trietilamina,<sup>29</sup> y tras una purificación mediante columna cromatográfica se pudo obtener el aleno **14** con un rendimiento del 25%.



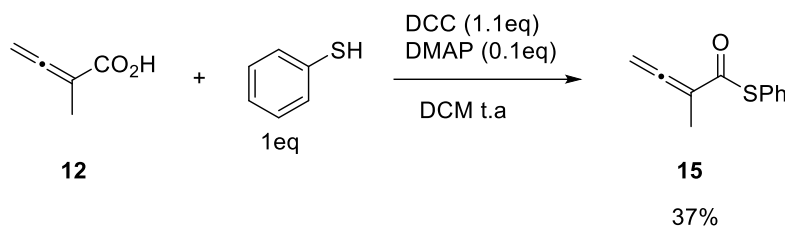
Esquema 23. Síntesis de formación del aleno 14

<sup>28</sup> Himbert, G.; Fink, D. Cycloadditionen, XXII [1]. Synthese Und Thermische Reaktion von S-(Alkyl/Aryl)- 2.3-Butadienthiosäure-Estern / Cycloadditions, XXII [1]. Synthesis and Thermal Reaction of S-(Alkyl/Aryl)-2,3-Butadienethioates. *Zeitschrift für Naturforschung B* **1994**, 49 (4), 542–550. <https://doi.org/10.1515/znb-1994-0417>.

<sup>29</sup> Miao, B.; Li, G.; Ma, S. The Renaissance of an Old Problem: Highly Regioselective Carboxylation of 2-Alkynyl Bromides with Carbon Dioxide. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21 (48), 17224–17228. <https://doi.org/10.1002/chem.201503494>.

### Síntesis del tioéster alénico 15

Siguiendo el siguiente esquema sintético se obtuvo el tioéster (Esquema 24)

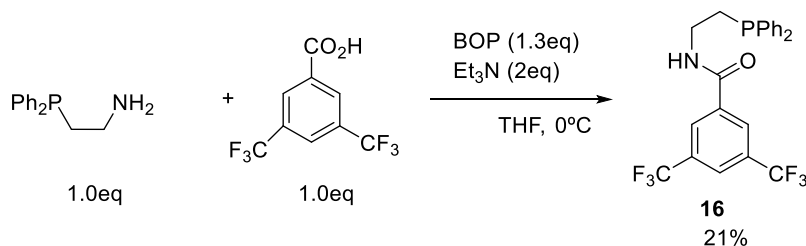


Esquema 24. Síntesis del tioéster alénico 15

El compuesto **15** se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento que las amidas alénicas, lo cual permitió, tras una purificación mediante columna cromatográfica obtener el producto deseado con un rendimiento del 37%.

### Síntesis del catalizador aquiral 16

La síntesis del catalizador aquiral se realizó como se muestra a continuación (Esquema 25).<sup>24</sup>



Esquema 25. Esquema de síntesis catalizador aquiral

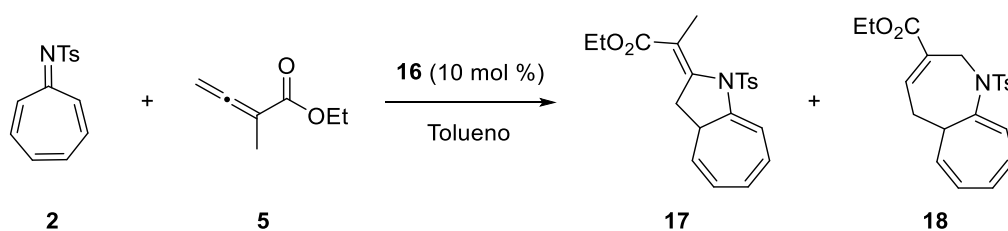
Se utilizaron dos compuestos comerciales, un ácido benzoico para- sustituido y una amina que se hicieron reaccionar con BOP y trietilamina permitiendo obtener el compuesto deseado con un rendimiento del 21%.

## CICLOADICIONES DE ALTO ORDEN

### Cicloadiciones no enantioselectivas

Una vez preparados algunos alenos pobres en electrones con sustituyentes alquílicos en posición  $\alpha$ , se comenzó el estudio de las reacciones de cicloadición de alto orden catalizadas por fosfina. Para ello se comenzó haciendo reaccionar el azaheptafulveno (**1**) con exceso del éster alénico (**5**) en tolueno en presencia de cantidades catalíticas de la fosfina aquiral (**16**). Al cabo de tres días de reacción a temperatura ambiente se pudieron aislar los cicloaductos **17** y **18** (Tabla 2, entrada 1).

Tabla 2. Cicloadición de alto orden con el éster alénico **5**



Entrada	T	Relación 2/5	t/h	Rdto 17	Rdto 18
1	t.a.	1:3	72	26%	16%
2	60 °C	1:3	72	50%	23%
3	t.a.	1:1	48	<5%	<5%

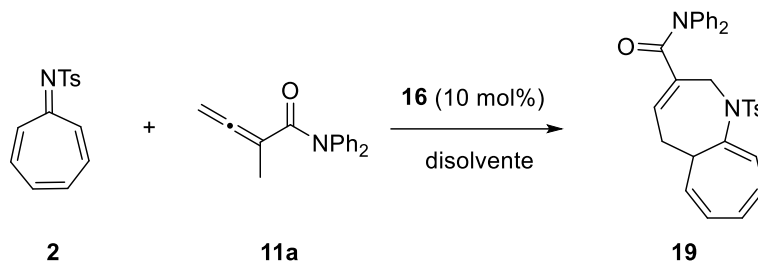
A pesar de los bajos rendimientos con que se aislaron estos productos (26% y 16%, respectivamente), este resultado inicial fue interesante por dos motivos. En primer lugar, se había aislado el cicloaducto **18**, con dos anillos de 7 eslabones fusionados, (la determinación estructural de este producto se explicará en un apartado posterior). Por otro lado, resultó llamativa la formación mayoritaria del cicloaducto **17**, con un anillo de 5 eslabones, ya que este tipo de cicloaductos solo se formaba de forma minoritaria con los ésteres alénicos sin sustituyente en posición  $\alpha$  según la bibliografía.<sup>24</sup>

Con vistas a mejorar los rendimientos se decidió aumentar la temperatura (entrada 2), observándose un aumento considerable del rendimiento, especialmente para el compuesto (**17**). En un intento de reducir la cantidad de aleno (**5**) en exceso, se decidió llevar a cabo un experimento empleando cantidades equimolares de azaheptafulveno y éster alénico (entrada 3). Aunque en este caso también se observó la formación de ambos compuestos, los rendimientos fueron muy bajos, por lo que se decidió continuar trabajando con un exceso del componente alénico.

Considerando los antecedentes<sup>24</sup> en los que se evidenciaba la importancia del grupo electro-aceptor en el aleno, para la formación exclusiva del cicloaducto con un anillo de 5 miembros, se decidió llevar a cabo un estudio similar utilizando las amidas alénicas previamente sintetizadas. Para ello, se hizo reaccionar el azaheptafulveno **2** con la difenilamida alénica **11a** en presencia de 10 mol% de la fosfina **16** en tolueno como disolvente (Tabla 3, entrada 1). Sorprendentemente, se observó que se formaba un único producto, que resultó ser el

cicloaducto **19** con dos anillos de 7 eslabones fusionados, corroborando así la influencia del grupo electro-atractor en la selectividad de la reacción.

Tabla 3. Cicloadición de alto orden con la amida alénica **11a**



Entrada	Disolvente	Rdto <b>19</b>
1	Tolueno	20%
2	Cloroformo	7%
3	THF	18%
4	EtOAc	8
5	THF	15% <sup>b</sup>
6	THF	19% <sup>c</sup>
7	THF	<5% <sup>d</sup>
8	THF	<5% <sup>e</sup>

<sup>a</sup>La reacción se llevó a cabo empleando **2** (0.1mmol, 1.0eq), **11a** (0.1mmol, 1.0eq) y **16** (0.01mmol, 10mol%) en el disolvente indicado (0.2M) y a t.a. durante 48h. <sup>b</sup>La reacción tuvo lugar a 60°C durante 24h <sup>c</sup>Se emplearon 2.0eq de **11b**. <sup>d</sup> Se utilizó 10 mol% PhCO<sub>2</sub>H como aditivo. <sup>e</sup>Se utilizó 10 mol% PTSA como aditivo.

Se llevó a cabo una serie de pruebas utilizando diferentes disolventes con el fin de determinar su efecto en la síntesis del compuesto **19** (entradas 1-4). Se pudo observar que el tolueno proporcionó un rendimiento más favorable, no obstante, se observó que el THF, aunque mostró un rendimiento ligeramente inferior, condujo a la obtención del compuesto **19**, más puro. Es por esto por lo que se tomó la decisión de realizar los siguientes ensayos utilizando THF como disolvente.

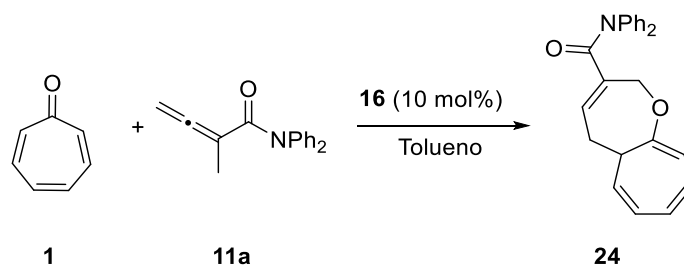
Puesto que todas las reacciones se estaban realizando a temperatura ambiente, para el siguiente ensayo se realizó la reacción a 60°C (entrada 5), y tras 24h se observó un rendimiento muy similar. También se aumentó también la proporción de aleno utilizada (entrada 6) y aunque el rendimiento aumentó, este aumento no fue excesivamente notable.



Finalmente, se probó el uso de diferentes aditivos ácidos, como ácido benzoico y PTSA (entradas 7-8). Aunque sí fue posible aislar el cicloaducto deseado, se observó que los rendimientos obtenidos fueron considerablemente bajos y el producto resultante presentaba bastantes impurezas.

Con el fin de evaluar el impacto del componente  $8\pi$  en la cicloadición, se decidió sustituir el azaheptafulveno **2** por la tropona (**1**), que se hizo reaccionar con el aleno (**11a**) en presencia de la fosfina **16** (Tabla 4). En ambos casos se pudo observar que tras la purificación final se formaba un producto que no correspondía con el cicloaducto deseado, además se obtuvo en una cantidad muy pequeña y exhibiendo notables impurezas dificultando su identificación mediante RMN.

Tabla 4. Reacción de cicloadición con la tropona<sup>a</sup>

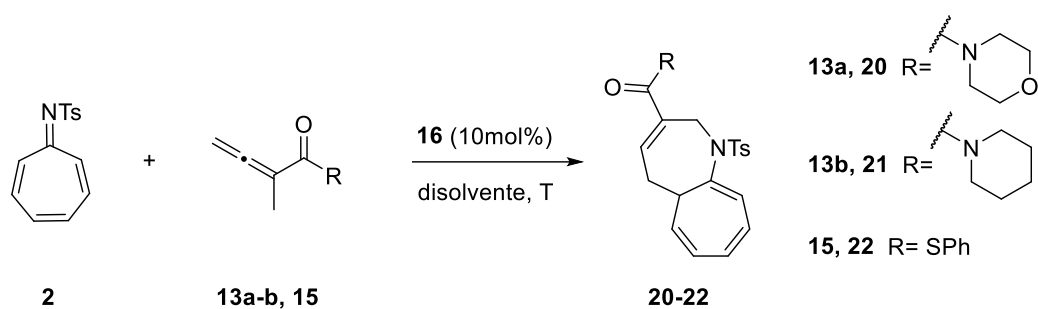


Entrada	T	Rdto
1	t.a.	n.d
2	60°C	n.d

<sup>a</sup>La reacción se llevó a cabo empleando **1**(0.1mmol,1.0eq), **11a** (0.2mmol, 2.0eq) y **16** (0.01mmol, 10mol%) en tolueno (0.2M) y a la temperatura indicada durante 72h.

A continuación, se probaron los alenos **13a**, **13b** y **15** en reacciones de cicloadición con azaheptafulveno **2** catalizadas por la fosfina **16**, y los resultados obtenidos se muestran a continuación.

Tabla 5. Reacción de cicloadición con los alenos **13a-b** y **15**

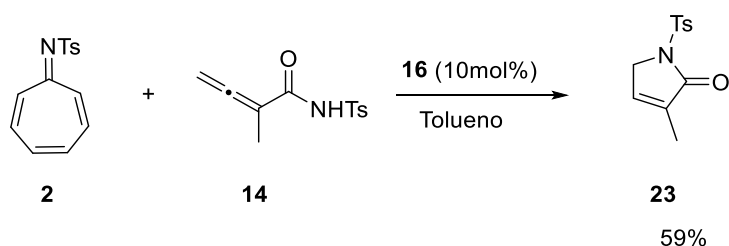


Entrada	Aleno	Disolvente	T	Relación 2/aleno	t/h	Rdto
1	<b>13a</b>	Tolueno	t.a.	1:1	48	21%
2	<b>13a</b>	Cloroformo	t.a.	1:1	48	5%
3	<b>13a</b>	THF	t.a.	1:2	48	5%
4	<b>13a</b>	Tolueno	60°C	1:2	24	15%
5	<b>13a</b>	Tolueno	60°C	1:1	96	5%
6	<b>13b</b>	Tolueno	t.a.	1:1	48	n.r.
7	<b>13b</b>	THF	t.a.	1:1	48	n.r.
8	<b>13b</b>	THF	60°C	1:1	48	n.r.
9	<b>13b</b>	Tolueno	120°C	1:2	96h	n.d
10	<b>15</b>	Tolueno	t.a.	1:2	48	n.r.
11	<b>15</b>	Tolueno	60°C	1:2	48	n.d
12	<b>15</b>	tolueno	120°C	1:2	72	n.r.

Para el derivado de morfolina **13a** se llevó a cabo una evaluación inicial utilizando diferentes disolventes para determinar su influencia en el rendimiento de la cicloadición (entradas 1-3). Aunque tanto el tolueno como el THF proporcionaron rendimientos similares en la obtención del derivado de difenilamina **19**, en este caso, se observó sin ninguna duda que el tolueno era el disolvente más efectivo en términos de rendimiento. Por lo tanto, a partir de este punto, todos los experimentos se realizaron utilizando tolueno como disolvente. Además, se realizaron diferentes ensayos de cicloadición utilizando el aleno **13a** a 60°C (entradas 4-5) para intentar mejorar los rendimientos, sin embargo, en ningún caso se logró mejorar los rendimientos iniciales.

En el caso de los alenos **13b** y **15** se llevó a cabo la reacción a diferentes temperaturas, desafortunadamente no fue posible aislar el cicloaducto deseado en ninguno de los casos (entradas 6-9).

Por otro lado, se llevó a cabo la reacción de cicloadición entre el azaheptafulveno **2** y la amida (**14**), en presencia del mismo catalizador (**16**). Se comprobó que a temperatura ambiente no se formó ningún producto nuevo. Sin embargo, al llevar a cabo la reacción a 120°C, se pudo observar la aparición de un producto nuevo que resultó ser 3-metil-1-tosil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona **23** (Esquema 26),<sup>30</sup> procedente de la isomerización de **14**. Con el objetivo de validar la participación del azaheptafulveno (**2**) en la formación del compuesto (**23**), se llevó a cabo una reacción control sin el azaheptafulveno **2**, en las mismas condiciones experimentales, utilizando la amida (**14**) en presencia del catalizador (**16**). Como resultado, se obtuvo la formación del mismo producto, lo cual confirma que el azaheptafulveno no está involucrado en dicha transformación.



Esquema 26. Reacción de formación compuesto 23

#### Determinación estructural de los cicloaductos **18** y **19**

Para llevar a cabo la determinación estructural de los cicloaductos **18** y **19** se llevaron a cabo diferentes experimentos de RMN tanto monodimensionales como bidimensionales.

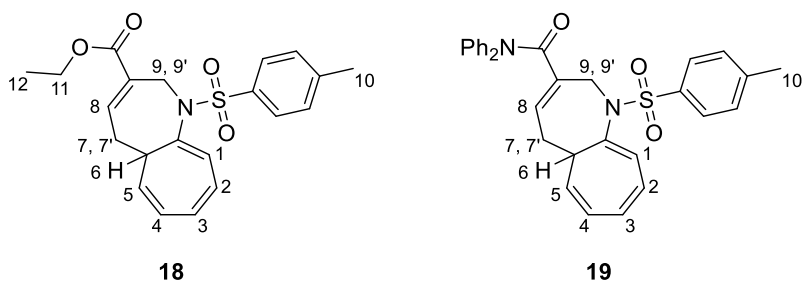


Figura 4. Representación H más importantes del cicloaducto

<sup>30</sup> Cao, Z.; Wang, Y.; Kalita, S. J.; Schneider, U.; Huang, Y. Phosphine-Catalyzed [4+1] Cycloadditions of Allenes with Methyl Ketimines, Enamines, and a Primary Amine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (5), 1884–1890. <https://doi.org/10.1002/anie.201912263>.

Del análisis del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del cicloaducto **18** se comprueba que solo aparece una señal singlete de 3H (aprox. 2.5 ppm), atribuible al resto Ts (H-10), lo que implica que el grupo metilo del sustrato alénico se ha transformado. Del análisis del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN se comprueba la desaparición de la señal característica del carbono  $\beta$  alénico, a aprox. 220 ppm. Todo esto, sumado a la aparición de señales en la región olefínica (H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-8), apunta a la formación de un cicloaducto.

Mediante experimentos  $^{13}\text{C}$ -RMN, COSY y HSQC se ha podido identificar cada una de las señales de la molécula. En concreto, mediante el experimento COSY se han podido asignar los protones olefínicos H-1 a H-5, y H-8. Se comprueba que hay dos grupos metileno con protones diastereotópicos (H-7 y H-7', H-9 y H-9'). El protón H-6, unido a  $\text{Csp}^3$ , aparece a un desplazamiento químico de 2.1 ppm y se identifica mediante COSY debido al acoplamiento con H-5, H-7 y H-7'. Mediante esta asignación se confirmó la estructura bicíclica con dos anillos de 7 eslabones.

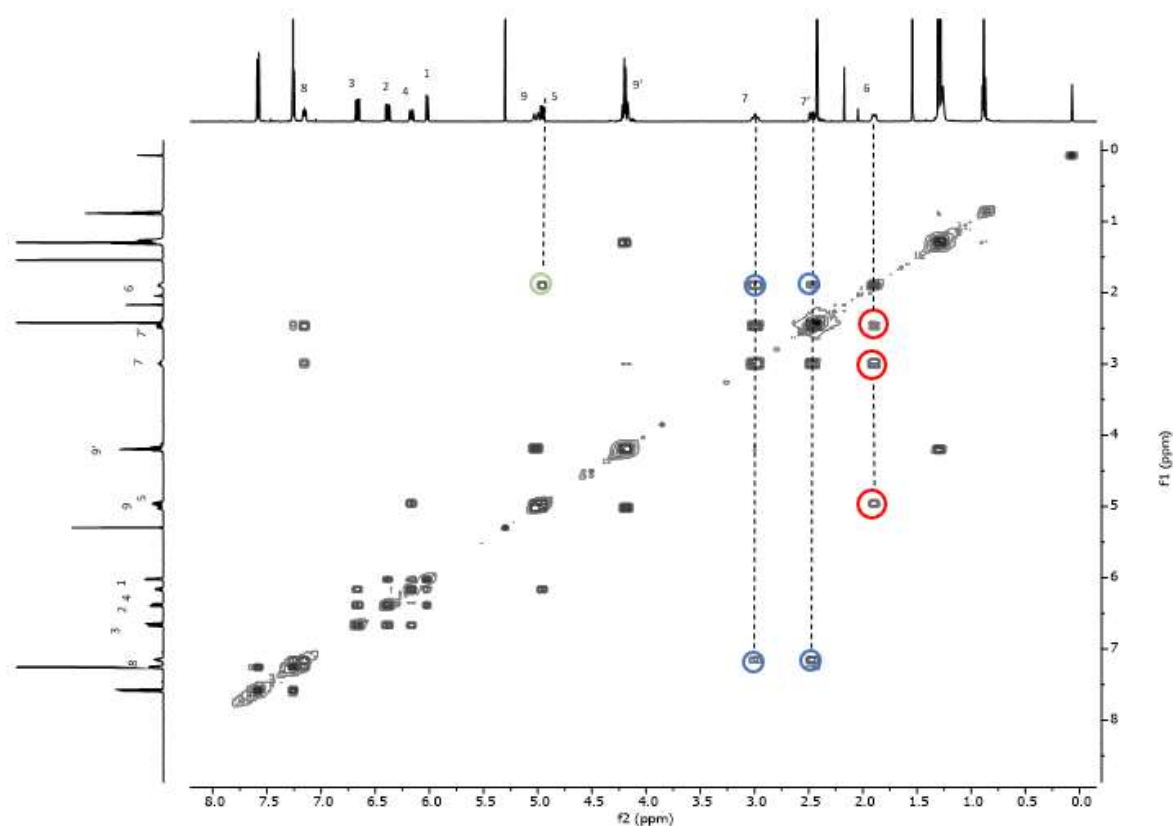


Figura 5. Experimento COSY cicloaducto **18**

De forma análoga, se asignaron las señales correspondientes al cicloaducto **19** mediante experimentos <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, COSY y HSQC. En este caso, también se observaron los dos grupos metileno, las 6 señales olefínicas y el H-6 unido a Csp<sup>3</sup>.

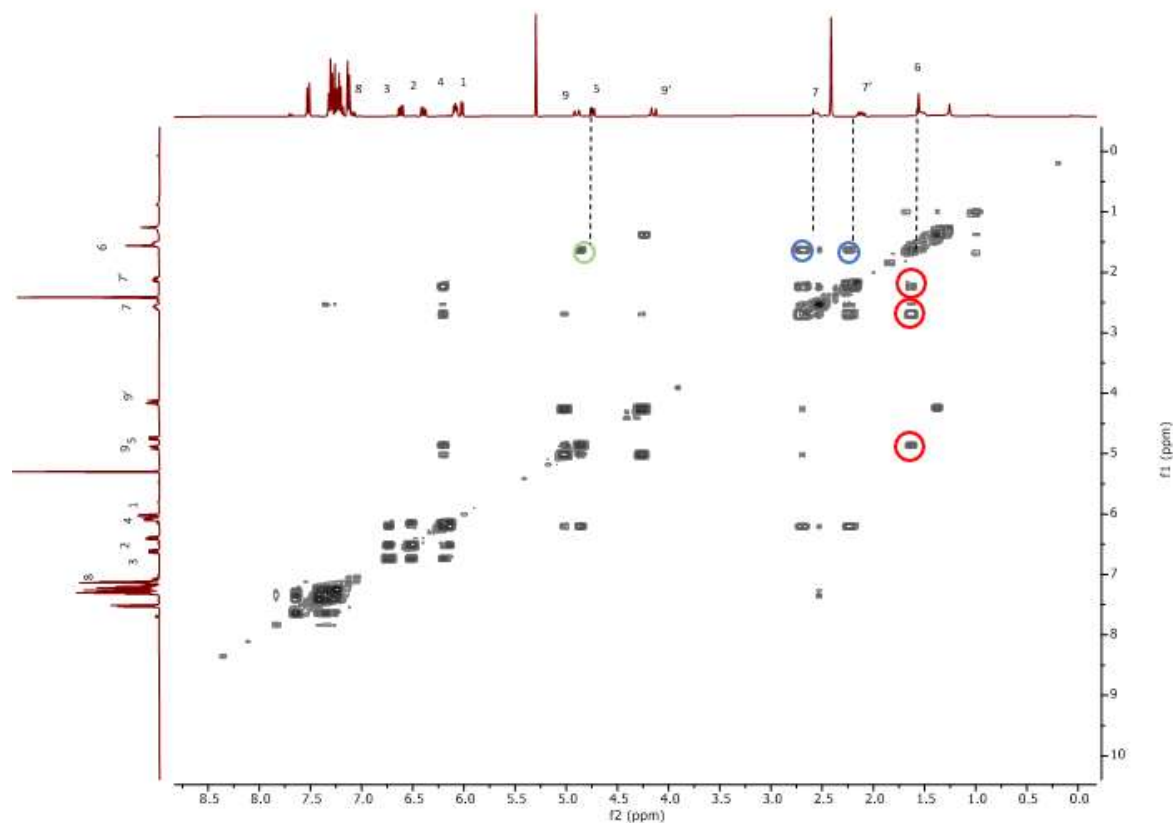


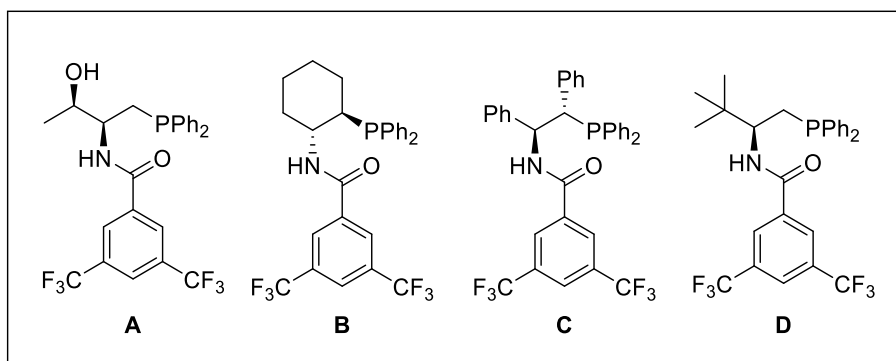
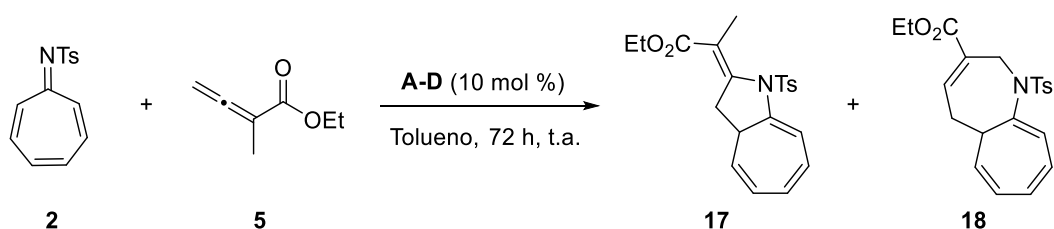
Figura 6. Experimento COSY cicloaducto **19**

### Cicloadiciones enantioselectivas

Tomando como base los resultados obtenidos con el catalizador quiral **16** se decidió ensayar las reacciones de cicloadición de alto orden con el éster alénico **5** y la amida alénica **11a** empleando diferentes catalizadores quirales preparados en el grupo de investigación.

Se comenzó haciendo reaccionar el aleno **5** con el azaheptafulveno **2** en presencia de cantidades catalíticas de las fosfinas quirales **A-D** (Tabla 6)<sup>a</sup>

Tabla 6. Cicloadiciones enantioselectivas con diferentes catalizadores quirales para el aleno **5**



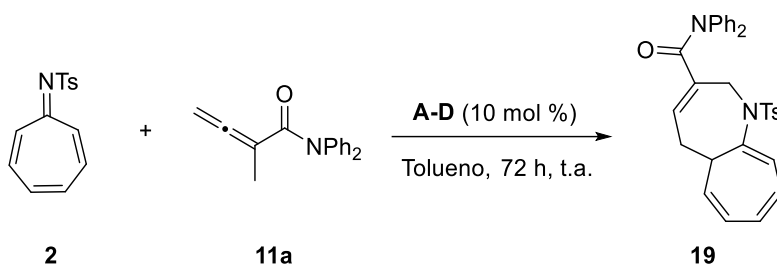
Entrada	Catalizador	Relación 17:18 <sup>b</sup>	Rdto 17	Rdto 18	Ee(%) 17	Ee(%) 18
1	<b>A</b>	1:2	14%	11%	6%	66%
2	<b>B</b>	-	-	5%	-	37%
3	<b>C</b>	-	n.r.	n.r.	-	-
4	<b>D</b>	1:2	45%	24%	48%	50%

<sup>a</sup>La reacción se llevó a cabo empleando **2** (0.1 mmol, 1.0 eq), **5** (0.3 mmol, 3.0 eq) y los catalizadores quirales correspondientes (**A-D**, 0.01 mmol, 10 mol %) en tolueno a temperatura ambiente durante 72 h. <sup>b</sup>Determinado mediante <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción.

Con el catalizador quiral **A** se aislaron los dos cicloaductos observados con la fosfina aquiral **16**. En este caso, aunque los rendimientos fueron bajos, el cicloaducto **18**, con dos anillos de 7 eslabones, se obtuvo con un 66% ee, lo que resultó prometedor (entrada 1). Sorprendentemente, con el catalizador **B** únicamente se observó la formación del compuesto **18**, aunque con muy bajo rendimiento y exceso enantiomérico. Se pudo observar la ausencia de cualquiera de los dos cicloaductos al utilizar el catalizador **C**. Por otro lado, y con bastante diferencia se obtuvieron los mejores rendimientos al utilizar el catalizador **D**, y los excesos enantioméricos fueron moderados (48-50% ee) para ambos cicloaductos.

Se llevó a cabo un estudio similar utilizando la amida alénica **11a**, el azaheptafulveno **2** y los catalizadores quirales **A-D** (Tabla 7). <sup>a</sup> Al igual que con la fosfina aquiral **16**, también en estos casos se observó únicamente la formación del cicloaducto **19** con dos anillos de 7 eslabones.

Tabla 7. Cicloadiciones enantioselectivas con diferentes catalizadores quirales para la amida alénica **11a**



Entrada	Catalizador	Rdto	Ee(%)
1	<b>A</b>	8%	36%
2	<b>B</b>	6%	2%
3	<b>C</b>	n.r.	-
4	<b>D</b>	7%	30%

<sup>a</sup>La reacción se llevó a cabo empleando **2** (0.1mmol,1.0eq), **11a** (0.1mmol,1.0eq) y los catalizadores quirales correspondientes (**A-D**, 0.01mmol, 10 mol%) en tolueno a temperatura ambiente durante 72h.

Se observó que, al igual que en la reacción con el éster alénico, el cicloaducto no se forma en presencia del catalizador **C**. Aunque en el caso del resto de catalizadores se logró la formación del cicloaducto, los rendimientos obtenidos fueron especialmente bajos. En línea con lo observado con el éster alénico **5**, los catalizadores **A** y **D** condujeron a los mejores excesos enantioméricos (entradas 1 y 4).

## CONCLUSIONES

Según los objetivos planteados al inicio de este Trabajo Fin de Máster, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Se ha preparado un éster alénico  $\alpha$ -metil sustituido que ha servido como sustrato de reacciones de cicloadición de alto orden y como intermedio para sintetizar otros alenos pobres en electrones.
2. Se han sintetizado varias amidas alénicas con sustituyentes en posición  $\alpha$  mediante dos aproximaciones sintéticas diferentes. Se han encontrado dificultades en la desprotonación de los iluros de fósforo  $\alpha$ -sustituidos. Por otro lado, se han obtenido bajos rendimientos en la reacción de formación de amidas a partir de un ácido carboxílico alénico, debido a la formación de numerosos subproductos sin identificar.
3. Se han estudiado las cicloadiciones de alto orden de los alenos pobres en electrones con azaheptafulveno en presencia de una fosfina aquiral. Se ha comprobado una mayor reactividad por parte de los ésteres alénicos, pero una menor selectividad de la reacción por la formación de dos cicloadductos. Por otro lado, se ha comprobado una menor reactividad de las amidas alénicas, pero una selectividad completa hacia la formación del cicloadducto deseado con dos anillos de 7 eslabones.
4. Se ha estudiado la versión enantioselectiva de estas cicloadiciones de alto orden con varias fosfinas quirales, obteniendo bajos rendimientos y enantioselectividades con la amida alénica empleada, y excesos enantioméricos y rendimientos prometedores en algún caso con el éster alénico análogo.



## EXPERIMENTAL

### General information

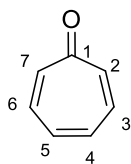
<sup>1</sup>H NMR (500MHz) and <sup>13</sup>C NMR (126 MHz) spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub> and DMSO as solvents. Chemical shifts for protons are reported in ppm from TMS with the residual CHCl<sub>3</sub> resonance as internal reference. Chemical shifts for carbons are reported in ppm from TMS and are referenced to the carbon resonance of the solvent. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad), coupling constants in Hertz, and integration.

TLC analysis was performed on glass-backed plates coated with silica gel 60 and an F254 indicator, and visualized by either UV irradiation, by staining with phosphomolybdic acid solution or by potassium permanganate solution.

Chiral HPLC analysis was performed on a JASCO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and UV-2075 UV/Vis detector) and on Hewlett-Packard 1090 Series II Instrument equipped with a quaternary pump, using a Phenomenex Lux-5 $\mu$ m Amylose-1 Column (250 x 4.6 mm).

UV detection was monitored at 210, 220 or at 254nm.

### Synthesis of tropone (**1**)

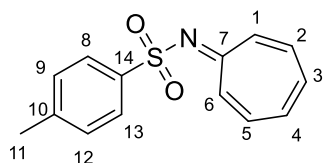


In a 250mL flask,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  was added followed by the addition of 10 mL of water and 100 mL of dioxane. The resulting mixture was vigorously stirred. Subsequently, cycloheptatriene (0.14 mol; 12.9 g) was added, followed by selenium oxide (1 eq; 0.14 mol; 15.9 g). The reaction mixture was then refluxed at 90°C for 20h with continuous vigorous stirring. After cooling, the resulting black suspension was treated with 50 mL of water and filtered using celite. The filtrate was washed with DCM (2x75 mL). The combined organic phases were washed  $\text{NaHCO}_3$  sat (1x25 mL). The solution was dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated and the residue was purified using column chromatography (Hex/AcOEt; 1:1) to obtain the compound (0.058 mol; 6.24 g; 42%) as a dark Brown oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  7.08 – 6.97 (m, 3H), 6.93 – 6.81 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  188.0 (C1), 141.9 (C2-C7), 136.3 (C3, C-6), 134.8 (C-4, C-5)

### N-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**2**)

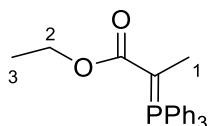


Tropone (**1**) (0.58 mL, 6 mmol, 1 eq) was added to a suspension of the methylbenzenesulfonamide (1.03 g, 6 mmol, 1 eq) in dry 1,2-dichloroethane (24 mL) and the mixture was cooled to 0°C. Titanium (IV) chloride (0.72 mL, 6.6 mmol, 1.1 eq) was added slowly at 0°C, and triethylamine (1.84 mL, 13.2 mmol, 2.2 eq) was then added dropwise. The resulting mixture was refluxed at 90°C overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with DCM (25 mL) and water (50 mL) and filtered through a pad of celite to remove insoluble solids. The phases were then separated, and the aqueous layer was extracted with DCM (3x20 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  filtered and evaporated. The residue was then purified by column chromatography (DCM/MeOH; 40:1) to obtain the product as a dark green solid (0.6 g, 2.32 mmol, 39 %)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H8-H13), 7.29 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-9, H-12), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 7.12 – 7.02 (m, 2H), 2.41 (s, 3H, H-11).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  170.4, (C-7), 142.9(C-14), 139.4 (C-10), 138.9, (C-2, C-5) 136.7, (br), 129.3(C-8, C-13), 126.8(C-9, C-12) 21.5 (C-11)

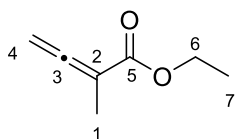
#### Ethyl 2-(triphenyl-*l*5-phosphaneylidene) propanoate (**4**)



$\text{PPh}_3$  (15.7 g, 60 mmol) was dissolved in 120 mL of dry toluene. 2-bromopropionate was added to the solution, and the resulting mixture was refluxed at 75°C for 5 days. During this period a solid precipitated from the solution. The solid was then cooled to room temperature and filtered. After filtration the solid was vacuum dried and dissolved in 130 mL of DCM. Vigorous agitation was applied while adding 200 mL of a 2M NaOH solution, followed by stirring the resulting mixture for 15 minutes. The phases were separated, and the aqueous layer was extracted with DCM (3x140 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  filtered and evaporated to obtain the compound as an orange solid (12.96 g, 35.8 mmol, 60%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  7.64 – 7.57 (m, 7H), 7.49 – 7.41 (m, 8H), 3.71 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-2), 1.63 (s, 3H, H-1), 0.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H-3).

#### Ethyl 2-methylbuta-2,3-dienoate (**5**)



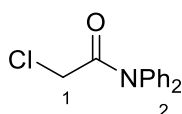
Compound **4** was dissolved in 60 mL of dry DCM, followed by the addition of  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.5 mL, 18 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was then cooled to 0°C for 5-10 minutes. Subsequently freshly distilled acetyl chloride (1.28 mL, 18 mmol, 1.5 eq) was added dropwise over a period of 10 minutes. After complete addition, the reaction mixture was stirred from 0°C to room temperature overnight. The following morning, the process was repeated by adding 50% of the previous amount, (1.25 mL of  $\text{Et}_3\text{N}$  and 0.64 mL of  $\text{AcCl}$ ) and the mixture was stirred at room temperature for 2h. The solvents were evaporated, and silica gel and diethyl ether were

added. The mixture was filtered using celite, concentrated, and purified through column chromatography (Hex/ Et<sub>2</sub>O 97:3) resulting in the isolation of the compound **5** (0.74 g, 5.9 mmol, 49%) as a yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 5.03 (q, *J* = 3.2 Hz, 2H, H-4), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-6), 1.84 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H, H-1), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-7).

The spectroscopic data match those reported in the literature.<sup>26</sup>

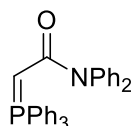
#### 2-chloro-N, N-diphenylacetamide (**6**)



2-Chloroacetyl chloride (1.99mL,25mmol,1eq) was added along with diphenylamine (4.23g,25mmol,1eq) and dissolved in toluene (150mL). The mixture was refluxed at 120°C overnight. After cooling, the solvent was evaporated and the compound was purified by column chromatography (DCM/Methanol 1%) to obtain the product (5.5 g,19 mmol,76%) as a White solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 7.77 – 6.93 (m, 10H), 4.03 (s, 2H, H-1).

#### N, N-diphenyl-2-(triphenyl-*l*-5-phosphaneylidene) acetamide (**8**)

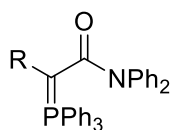


The phosphonium salt (**7**) was dissolved in DCM and a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> was added to the mixture. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. The phases were separated, and the organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> followed by filtration and evaporation to obtain the product (6.82 g,14 mmol,76%) as a pale-yellow solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 7.81 – 6.90 (m, 25H), 2.17 (s, 1H).

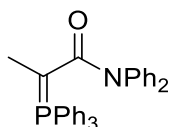
<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 17.7

- General procedure A of N, N-diphenyl-(triphenyl-I5-phosphaneylidene) propanamide



The phosphonium salt (**9a,9b**) (1eq) along with the corresponding RX residue (2eq) were dissolved in chloroform (3 mL/mmol) and refluxed at 66°C overnight. The solvent was evaporated to obtain the corresponding phosphonium salt, which was dissolved in DCM and washed with Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The phases were separated, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated to obtain the desired product

- N, N-diphenyl-2-(triphenyl-I5-phosphaneylidene) propanamide (**10a**)

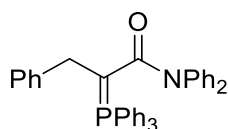


Following the general procedure A, The phosphonium salt(**9a**) was dissolved in DCM (100 mL) and washed with Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6x50 mL) to obtain the product (94%)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 7.88 – 6.90 (m, 25H), 1.60 (s, 3H).

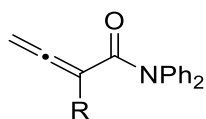
<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 21.9.

- N, N,3-triphenyl-2-(triphenyl-I5-phosphaneylidene) propanamide (**10b**)



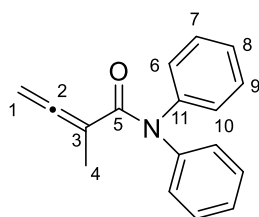
Following the general procedure, the phosphonium salt (**9b**) was dissolved in DCM (100 mL) and washed with Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (42x30 mL) to obtain the product as an orange foam (7.03 g,12.5 mmol, 86.4%)

General procedure b of -N, N-diphenylbuta-2,3-dienamide



Compound (**10a,10b**) was dissolved in dry DCM (0.2M), followed by the addition of Et<sub>3</sub>N (1.5eq). The reaction mixture was then cooled to 0°C for 5-10 minutes. Subsequently freshly distilled acetyl chloride (1.5 eq) was added dropwise over a period of 10 minutes. After complete addition, the reaction mixture was stirred from 0°C to room temperature overnight. The following morning, the process was repeated by adding 50% of the previous amount, and the mixture was stirred at room temperature for 2h. The solvents were evaporated and silica gel and AcOEt were added. The mixture was filtered using celite, concentrated, and purified through column chromatography.

- 2-methyl-N, N-diphenylbuta-2,3-dienamide (**11a**)

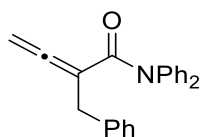


Following the general procedure B product **11a** was purified through column chromatography (Hex/ AcOEt 95:5) resulting in the isolation of the compound (1.15 g, 4.61 mmol, 42%) as a White solid.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 7.39 – 7.00 (m, 10H), 4.29 (q, *J* = 3.1 Hz, 2H, H-1), 1.93 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H, H-4).

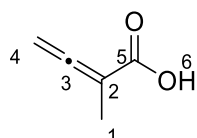
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 210.7 (C-2) 168.6(C-5), 144.0(C-11), 129.0(C-7, C-9), 127.4(C-6,C-10), 126.3(C-8), 96.8(C-3), 76.6,(C-1) 16.3(C-4).

- 2-benzyl-N, N-diphenylbuta-2,3-dienamide (**11b**)



Following the general procedure B product **11b** was purified through column chromatography (Hex/ AcOEt 9:1) resulting in the isolation of the compound (<10%) as an orange oil.

#### 2-methylbuta-2,3-dienoic acid (**12**)

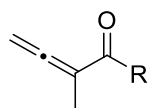


Product **5** was dissolved in EtOH (1 eq) followed by the addition of LiOH (6.4eq) and water (2eq). The resulting mixture is vigorously stirred overnight at room temperature. The next day, water and Et<sub>2</sub>O were added, and the phases separated. The aqueous phase is acidified and extracted with Et<sub>2</sub>O (4x10mL) and AcOEt (1x10 mL). The obtained solution is dry over MgSO<sub>4</sub> filtered and evaporated to obtain the compound as a white solid (75%)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 5.16 (q, *J* = 3.1 Hz, 2H, H-4), 1.89 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H, H-1).

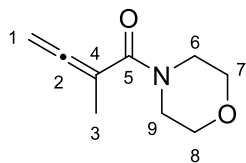
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 215.0(C-3), 95.1(C-2), 78.3(C-4), 14.3(C-1)

General procedure C for the synthesis of allenic amides



Acid (**12**) was dissolved in dry DCM (5 mL/mmol) followed by the addition of DCC (1.1 eq). The mixture was stirred at room temperature for 15 minutes, after which the corresponding amine (1 eq) and DMAP (0.1 eq) were added. The resulting mixture was stirred for 14 h at room temperature. The mixture was diluted with DCM, filtered, and evaporated. The resulting residue was then purified through column chromatography.

- 2-methyl-1-morpholinobuta-2,3-dien-1-one (**13a**)

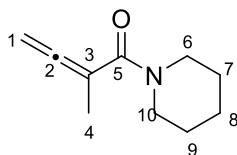


Following the general procedure C. **13a** (0.87 mmol, 43%) was isolated by column chromatography (Hex/AcOEt 7:3) to obtain the desired amide as a yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  4.87 (q,  $J = 3.2$  Hz, 1H, H-1), 3.73 – 3.59 (m, 8H, H-6, H-8), 1.92 (t,  $J = 3.2$  Hz, 3H, H-2).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, cdcl<sub>3</sub>)  $\delta$  207.1(C-2), 167.2 (C-5), 94.5(C-4), 77.0(C-1), 66.7(C-7), 34.0(C-6), 16.5 (C-3)

- 2-methyl-1-(piperidin-1-yl) buta-2,3-dien-1-one (**13b**)

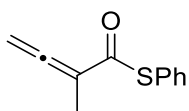


Following the general procedure, compound **13b** (0.55 mmol, 35%) was isolated by column chromatography (Hex/AcOEt 7:3) to obtain the desired amide as a yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cdcl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.83 (q,  $J = 3.2$  Hz, 2H, H-1), 3.56 (t,  $J = 5.5$  Hz, 4H, H-6, H-10), 1.92 (t, 3H, H-4), 1.70 – 1.60 (m, 4H, H-7-H-9), 1.59 – 1.51 (m, 2H, H-8).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, cdcl<sub>3</sub>)  $\delta$  206.3(C-2), 166.9(C-5), 94.9(C-3), 76.4(C-1), 48.2(C-6, C-10), 43.1, 24.7(C-7, C-9), 16.6(C-4).

S-phenyl 2-methylbuta-2,3-dienethioate (**15**)



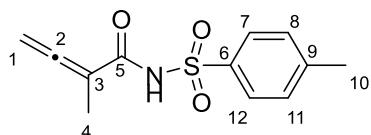
The acid **12** was dissolved in DCM (5 mL) followed by the addition of thiophenol (0.15 mL, 1.43 mmol, 1 eq) and DMAP (0.018 g, 0.15 mmol, 0.1 eq). The mixture was stirred at 0°C and DCC (0.33 g, 1.6 mmol, 1.1 eq) was added, continuing the stirring at 0°C for 5 minutes. The mixture was stirred at room temperature for 14h. The next morning the mixture was diluted with DCM,



filtered, and evaporated. The resulting residue was then purified through column chromatography (Hex/AcOEt 95:5) to obtain the product (0.52 mmol, 0.099 g, 36.5%) as a yellow oil.

The spectroscopic data match those reported in the literature<sup>28</sup>

#### 2-methyl-N-tosylbuta-2,3-dienamide (**14**)

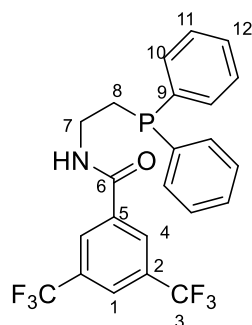


To a 25mL flask were added acid **12** (0.2 g, 2 mmol, 1 eq), dry THF (2 mL/mmol) and tosyl isocyanate (0.30 mL, 2 mmol, 1 eq) under inert atmosphere. After stirring at room temperature for 10 minutes, the inert atmosphere was disconnected and Et<sub>3</sub>N (0.28 mL, 2 mmol, 1 eq) was added dropwise to the open flask. After stirring for 1h at room temperature, the solution was diluted with 10mL of AcOEt, washed with 30 mL of 3M HCl. The phases were separated, and the organic phase is washed with brine (1x30mL). The solution was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated and the residue was purified using column chromatography (DCM/hex 9:1) to obtain the product (0.13 g, 0.52 mmol, 25%) as a White solid.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-7, H-12), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-8, H-11), 5.32 (q, *J* = 3.2 Hz, 2H, H-1), 2.45 (s, 3H, H-10), 1.80 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H, H-4).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 211.4(C-2), 163.5(C-5), 145.1(C-6, C-9), 129.6(C-8, C-11), 128.5(C-7, C-12), 97.4(c-3), 82.0(C-1), 21.7(C-10), 13.0(C-4).

#### N-(2-(diphenylphosphaneyl) ethyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (**16**)



In a 100mL flask, benzoic acid (0.26 g, 1 mmol, 1 eq) was added under inert atmosphere followed by the addition of Et<sub>3</sub>N (0.28 mL, 2 mmol, 2 eq). The mixture was dissolved in degassed

THF and stirred at 0°C. Separately, the amine (0.23 g, 1 mmol, 1 eq) was dissolved in degassed THF and added to the initial mixture at 0°C upon complete dissolution. BOP (0.57 g, 1.3 mmol, 1.3 eq) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. Then, it was diluted with degassed DCM and degassed bicarbonate was added for phase separation. The aqueous phase was washed with DCM (3x20 mL). The solution was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated and the residue was purified using column chromatography (Hex/AcOEt 9:1) to obtain the product (0.098 g, 0.21 mmol, 21%) as a white solid.

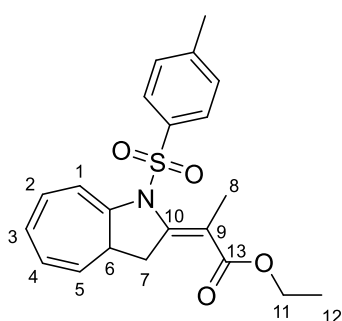
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cdCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (s, 2H, H-1), 7.98 (s, 1H, H-4), 7.52 – 7.43 (m, 4H), 7.39 – 7.29 (m, 6H), 3.80 – 3.69 (m, 2H, H-7), 2.48 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-8).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, cdCl<sub>3</sub>) δ 164.3(C-6), 136.3(C-9), 132.8(C-5), 132.8(C-10), 132.6, 132.2, 131.9, 129.1, 128.8, 128.7, 127.1, 124.9(C-3), 38.2, 38.0, 28.2, 28.1.

#### General procedure D of cycloadducts

The respective allenes were added along with azaheptafulvene (**1**) (1 eq, 0.1 mmol) which were dissolved in the corresponding solvent (0.2M, 0.5 mL). Once dissolved, the catalyst was introduced, and the mixture was stirred to the desired temperature. Reaction progress was monitored via TLC. Upon completion of the reaction, compound purification was accomplished through column chromatography.

- ethyl (E)-2-(1-tosyl-3, 3a-dihydrocyclohepta[b]pyrrol-2(1H)-ylidene)propanoate (**17**)

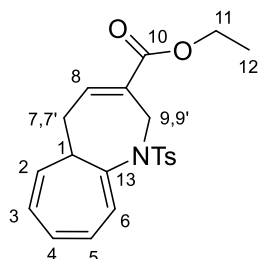


Following the general procedure D, **17** was isolated by column chromatography (Hex/AcOEt 9:1) to obtain the desired product as a yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.55 – 6.45 (m, 2H, H-1, H-2), 6.40 – 6.29 (m, 1H, H-3), 5.72 – 5.64 (m, 1H, H-4), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H, H-5), 2.91 (dd, *J* = 18.0, 11.1 Hz, 1H, H-7), 2.29 (s, 3H), 2.09 – 1.95 (m, 2H, H-6), 1.94 (s, 1H, H-8), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.6(C-13), 144.2(C-10), 143.0, 133.7, 131.4, 129.0, 128.6, 128.2, 128.1, 125.9, 123.7, 117.7(C-9), 110.8(C-1), 61.0(C-11), 37.8(C-6), 35.3(C-7), 21.5, 16.7(C-12), 14.0(C-8).

- ethyl 1-tosyl-1,2,5, 5a-tetrahydrocyclohepta[b]azepine-3-carboxylate (**18**)

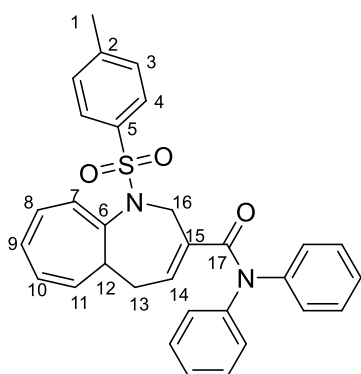


Following the general procedure D, **18** was isolated by column chromatography (Hex/AcOEt 9:1) to obtain the desired product as a yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{cdcl}_3$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.27 (s, 3H), 7.27 – 7.25 (m, 1H, H-8), 6.68 (dd,  $J = 11.0, 5.7$  Hz, 1H, H-4), 6.40 (dd,  $J = 11.1, 6.2$  Hz, 1H, H-5), 6.21 – 6.14 (m, 1H, H-3), 6.03 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H, H-6), 4.97 (dd,  $J = 9.3, 5.5$  Hz, 1H, H-9), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 2.54 – 2.45 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.94 – 1.88 (m, 1H, H-1), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H-12).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.8(C-10), 142.5(C-13), 138.9, 136.2, 130.6, 128.5, 128.3, 126.6, 126.2, 125.2, 123.7, 122.9(C-6), 59.9(C-11), 50.9, 42.5, 26.3, 20.5, 13.2(C-12).

- N, N-diphenyl-1-tosyl-1,2,5,5a-tetrahydrocyclohepta[b]azepine-3-carboxamide (**19**)



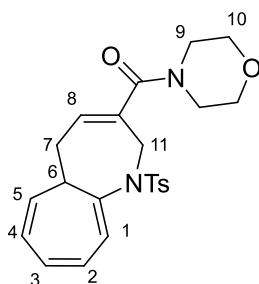
Following the general procedure D, **19** was isolated by column chromatography (Hex/AcOEt 8:2) to obtain the desired product as a yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{cdcl}_3$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.35 – 7.17 (m, 8H), 7.17 – 7.10 (m, 4H), 7.10 – 7.05 (m, 1H, H-14), 6.62 (dd,  $J = 11.0, 5.6$  Hz, 1H, H-9), 6.40 (dd,  $J = 11.0, 6.3$  Hz, 1H, H-8),

6.14 – 6.05 (m, 1H,H-10), 6.02 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H,H-7), 4.90 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H,H-16), 4.74 (dd,  $J = 9.3, 5.8$  Hz, 1H,H-11), 4.15 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H,H-16'), 2.65 – 2.49 (m, 1H,H-13), 2.41 (s, 3H,H-1), 2.19 – 2.02 (m, 1H,H-13'), 1.56 (s, 1H,H-12).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.6(C-17), 144.2(C-6), 143.0, 133.7, 131.4, 129.0, 128.6, 128.2, 128.1, 125.9, 123.7, 117.7, 110.8, 61.0(C-16), 37.8(C-13), 35.3(C-12), 21.5(C-1).

- morpholino (1-tosyl-1,2,5, 5a-tetrahydrocyclohepta[b]azepin-3-yl) methanone (**20**)



Following the general procedure **20** was isolated by column chromatography (Hex/AcOEt 9:1) to obtain the desired product as an orange oil

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{cdcl}_3$ )  $\delta$  7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.25 (s, 1H,H-8), 6.66 (dd,  $J = 11.1, 5.7$  Hz, 1H,H-3), 6.37 (dd,  $J = 11.1, 6.3$  Hz, 1H,H-2), 6.22 – 6.13 (m, 1H,H-4), 6.00 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H,H-1), 5.01 (dd,  $J = 9.3, 5.7$  Hz, 1H,H-5), 3.71 – 3.54 (m, 8H,H-9,H-10), 2.42 (s, 3H), 2.04 – 1.89 (m, 1H,H-7').

## BIBLIOGRAFÍA

1. a) Modern Heterocyclic Chemistry. Eds.: J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga. Wiley, 2011. b) The Chemistry of Heterocycles. Eds.: Theophil Eicher, Siegfried Hauptmann, and Andreas Speicher. Wiley, 2012.
2. Kumar, A.; Singh, A. K.; Singh, H.; Vijayan, V.; Kumar, D.; Naik, J.; Thareja, S.; Yadav, J. P.; Pathak, P.; Grishina, M.; Verma, A.; Khalilullah, H.; Jaremko, M.; Emwas, A.-H.; Kumar, P. Nitrogen Containing Heterocycles as Anticancer Agents: A Medicinal Chemistry Perspective. *Pharmaceuticals* **2023**, *16* (2), 299. <https://doi.org/10.3390/ph16020299>.
3. Joule, J. A. Natural Products Containing Nitrogen Heterocycles—Some Highlights 1990–2015. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Elsevier, 2016; Vol. 119, pp 81–106. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2015.10.005>.
4. Undheim, K.; Benneche, T. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Elsevier Science, Glasgow (UK), 1996; Vol. 6, Cap. 6.02, pag. 93.
5. Cirilli, R.; La Torre, F. Stereoselective Analysis of Benazepril and Its Stereoisomers by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography on a Chiral AGP Column. *Journal of Chromatography A* **1998**, *818* (1), 53–60. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(98\)00499-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(98)00499-3).
6. *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology: The Gold Book*, 4th ed.; Gold, V., Ed.; International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC): Research Triangle Park, NC, 2019. <https://doi.org/10.1351/goldbook.C01496>.
7. *The Nobel Prize in Chemistry 1950*. NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1950/summary/> (accessed 2023-06-30).
8. Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (10), 1668–1698. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020517\)41:10<1668::AID-ANIE1668>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020517)41:10<1668::AID-ANIE1668>3.0.CO;2-Z).
9. Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2* (10), 565–598. <https://doi.org/10.1002/anie.196305651>.
10. Gates, M.; Tschudi, G. The Synthesis of Morphine. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78* (7), 1380–1393. <https://doi.org/10.1021/ja01588a033>.

11. *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology: The Gold Book*, 4th ed.; Gold, V., Ed.; International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC): Research Triangle Park, NC, 2019. <https://doi.org/10.1351/goldbook.C00876>
12. Sahoo, B. M.; Banik, B. Organocatalysis: Trends of Drug Synthesis in Medicinal Chemistry. *Current Organocatalysis* **2020**, *6*. <https://doi.org/10.2174/2213337206666190405144423>.
13. Hargittai, I. The 2021 Chemistry Nobel Laureates and Asymmetric Organocatalysis. *Struct Chem* **2022**, *33* (1), 303–305. <https://doi.org/10.1007/s11224-021-01857-0>.
14. Zhang, C.; Lu, X. Phosphine-Catalyzed Cycloaddition of 2,3-Butadienoates or 2-Butynoates with Electron-Deficient Olefins. A Novel [3 + 2] Annulation Approach to Cyclopentenes. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (9), 2906–2908. <https://doi.org/10.1021/jo00114a048>.
15. Wei, Y.; Shi, M. Lu's [3 + 2] Cycloaddition of Allenes with Electrophiles: Discovery, Development and Synthetic Application. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4* (9), 1876–1890. <https://doi.org/10.1039/C7QO00285H>.
16. Wei, Y.; Shi, M. Lu's [3 + 2] Cycloaddition of Allenes with Electrophiles: Discovery, Development and Synthetic Application. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4* (9), 1876–1890. <https://doi.org/10.1039/C7QO00285H>
17. Ni, H.; Chan, W.-L.; Lu, Y. Phosphine-Catalyzed Asymmetric Organic Reactions. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (18), 9344–9411. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00261>.
18. McLeod, D.; Thøgersen, M. K.; Jessen, N. I.; Jørgensen, K. A.; Jamieson, C. S.; Xue, X.-S.; Houk, K. N.; Liu, F.; Hoffmann, R. Expanding the Frontiers of Higher-Order Cycloadditions. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52* (12), 3488–3501. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00498>.
19. Wender, P. A.; Snapper, M. L. Intramolecular Nickel Catalyzed Cycloadditions of Bis-Dienes: 3 Approaches to the Taxane Skeleton. *Tetrahedron Letters* **1987**, *28* (20), 2221–2224. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)96085-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)96085-4).
20. Toselli, N.; Martin, D.; Achard, M.; Tenaglia, A.; Bürgi, T.; Buono, G. Enantioselective Cobalt-Catalyzed [6+2] Cycloadditions of Cycloheptatriene with Alkynes. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (2), 280–286. <https://doi.org/10.1002/adsc.200700424>.
21. Jessen, N. I.; McLeod, D.; Jørgensen, K. A. Higher-Order Cycloadditions in the Age of Catalysis. *Chem* **2022**, *8* (1), 20–30. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2021.10.024>.

22. Xie, M.; Liu, X.; Wu, X.; Cai, Y.; Lin, L.; Feng, X. Catalytic Asymmetric [8+2] Cycloaddition: Synthesis of Cycloheptatriene-Fused Pyrrole Derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (21), 5604–5607. <https://doi.org/10.1002/anie.201209601>.
23. Gao, Z.; Wang, C.; Zhou, L.; Yuan, C.; Xiao, Y.; Guo, H. Phosphine-Catalyzed [8 + 2]-Annulation of Heptafulvenes with Allenates and Its Asymmetric Variant: Construction of Bicyclo[5.3.0]Decane Scaffold. *Org. Lett.* **2018**, *20* (14), 4302–4305. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01734>.
24. Manzano, R.; Romaniega, A.; Prieto, L.; Díaz, E.; Reyes, E.; Uria, U.; Carrillo, L.; Vicario, J. L.  $\gamma$ -Substituted Allenic Amides in the Phosphine-Catalyzed Enantioselective Higher Order Cycloaddition with Azaheptafulvenes. *Org. Lett.* **2020**, *22* (12), 4721–4725. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c01523>.
25. Zhang, H.; Ma, S.; Yuan, Z.; Chen, P.; Xie, X.; Wang, X.; She, X. Palladium-Promoted Neutral 1,4-Brook Rearrangement/Intramolecular Allylic Cyclization Cascade Reaction: A Strategy for the Construction of Vinyl Cyclobutanols. *Org. Lett.* **2017**, *19* (13), 3478–3481. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01381>.
26. Zhu, X.-F.; Lan, J.; Kwon, O. An Expedient Phosphine-Catalyzed [4 + 2] Annulation: Synthesis of Highly Functionalized Tetrahydropyridines. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (16), 4716–4717. <https://doi.org/10.1021/ja0344009>.
27. Chen, W.; Walker, J. C. L.; Oestreich, M. Metal-Free Transfer Hydroiodination of C–C Multiple Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (2), 1135–1140. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b12318>.
28. Himbert, G.; Fink, D. Cycloadditionen, XXII [1]. Synthese Und Thermische Reaktion von S-(Alkyl/Aryl)-2,3-Butadienthiosäure-Estern / Cycloadditions, XXII [1]. Synthesis and Thermal Reaction of S-(Alkyl/Aryl)-2,3-Butadienethioates. *Zeitschrift für Naturforschung B* **1994**, *49* (4), 542–550. <https://doi.org/10.1515/znb-1994-0417>.
29. Miao, B.; Li, G.; Ma, S. The Renaissance of an Old Problem: Highly Regioselective Carboxylation of 2-Alkynyl Bromides with Carbon Dioxide. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (48), 17224–17228. <https://doi.org/10.1002/chem.201503494>.

30. Cao, Z.; Wang, Y.; Kalita, S. J.; Schneider, U.; Huang, Y. Phosphine-Catalyzed [4+1] Cycloadditions of Allenes with Methyl Ketimines, Enamines, and a Primary Amine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (5), 1884–1890. <https://doi.org/10.1002/anie.201912263>.



## ANEXOS

### ANEXO I: ESPECTROS RMN

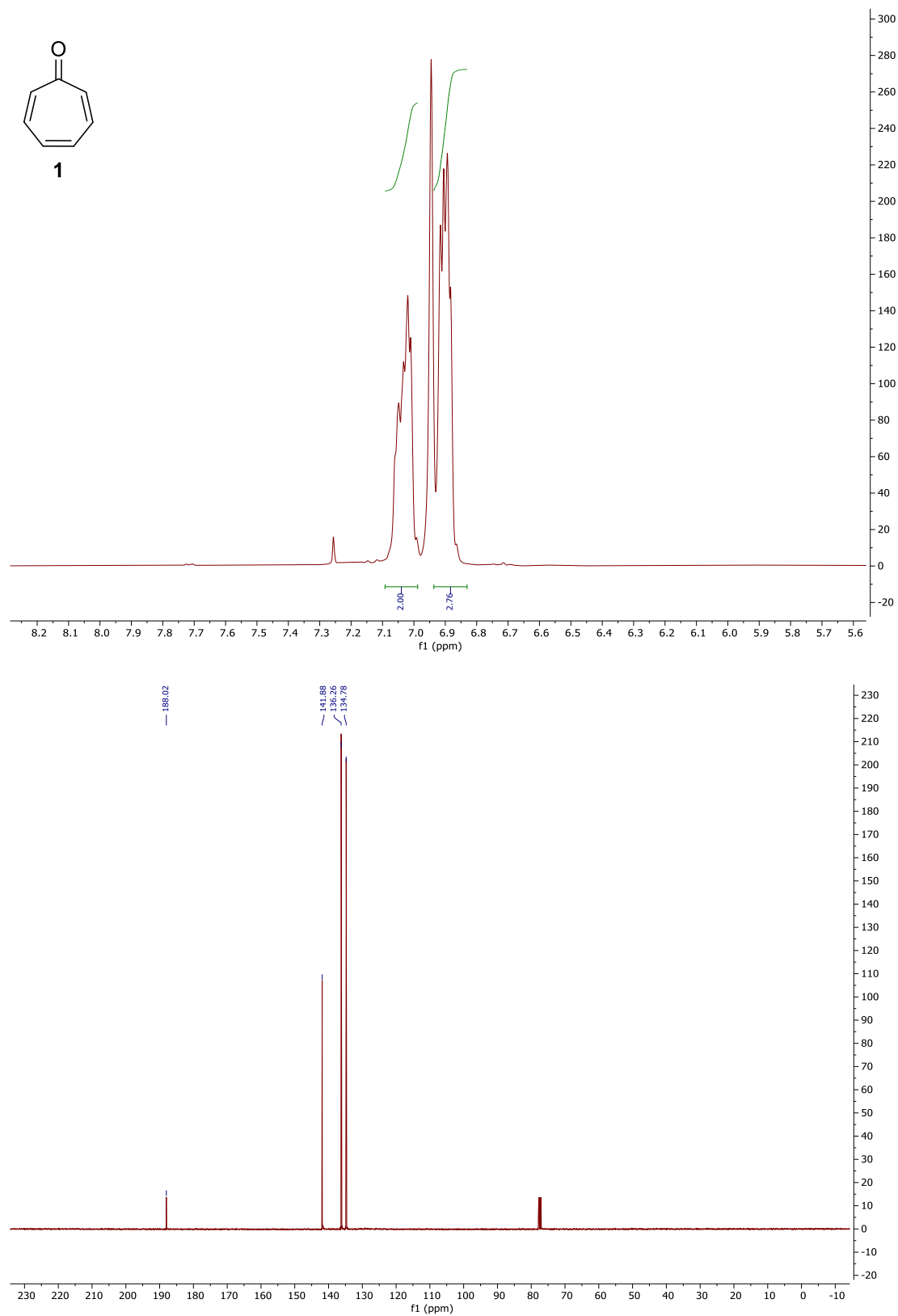


Figura 7. <sup>1</sup>HRMN y <sup>13</sup>CRMN compuesto 1

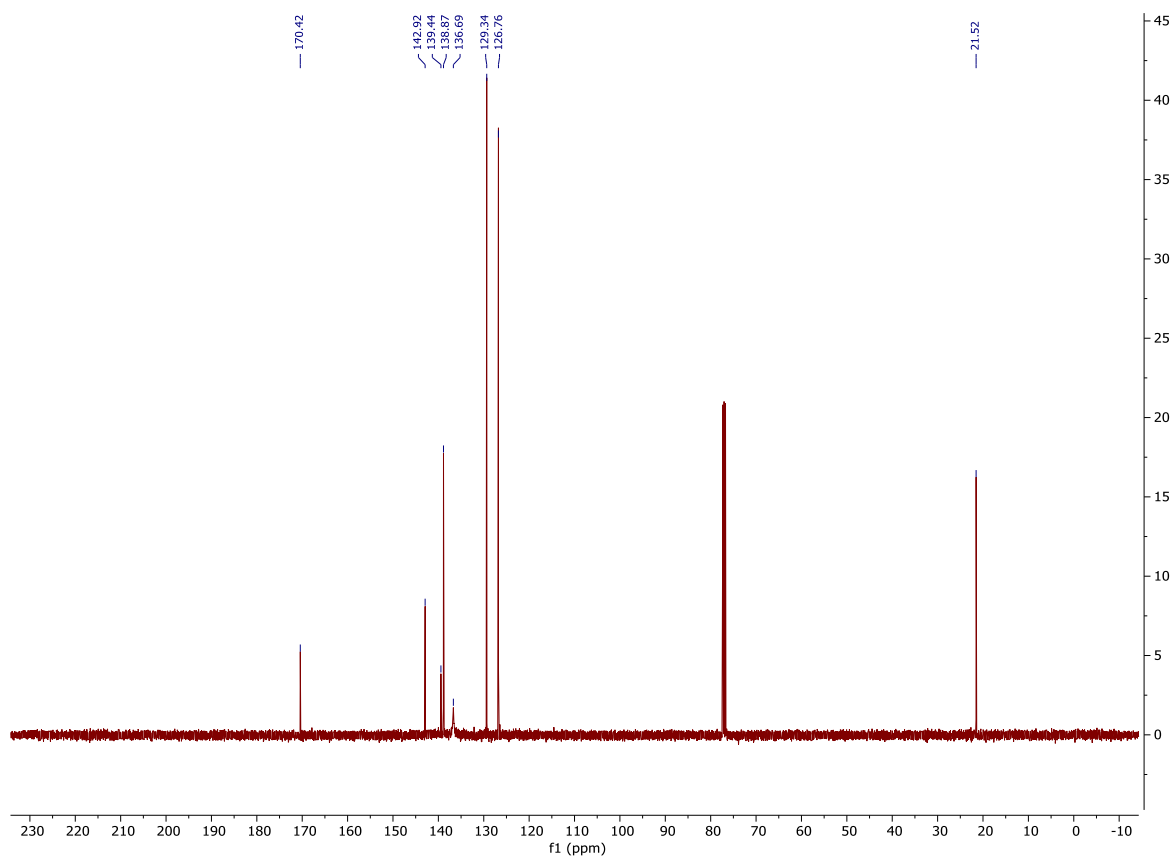
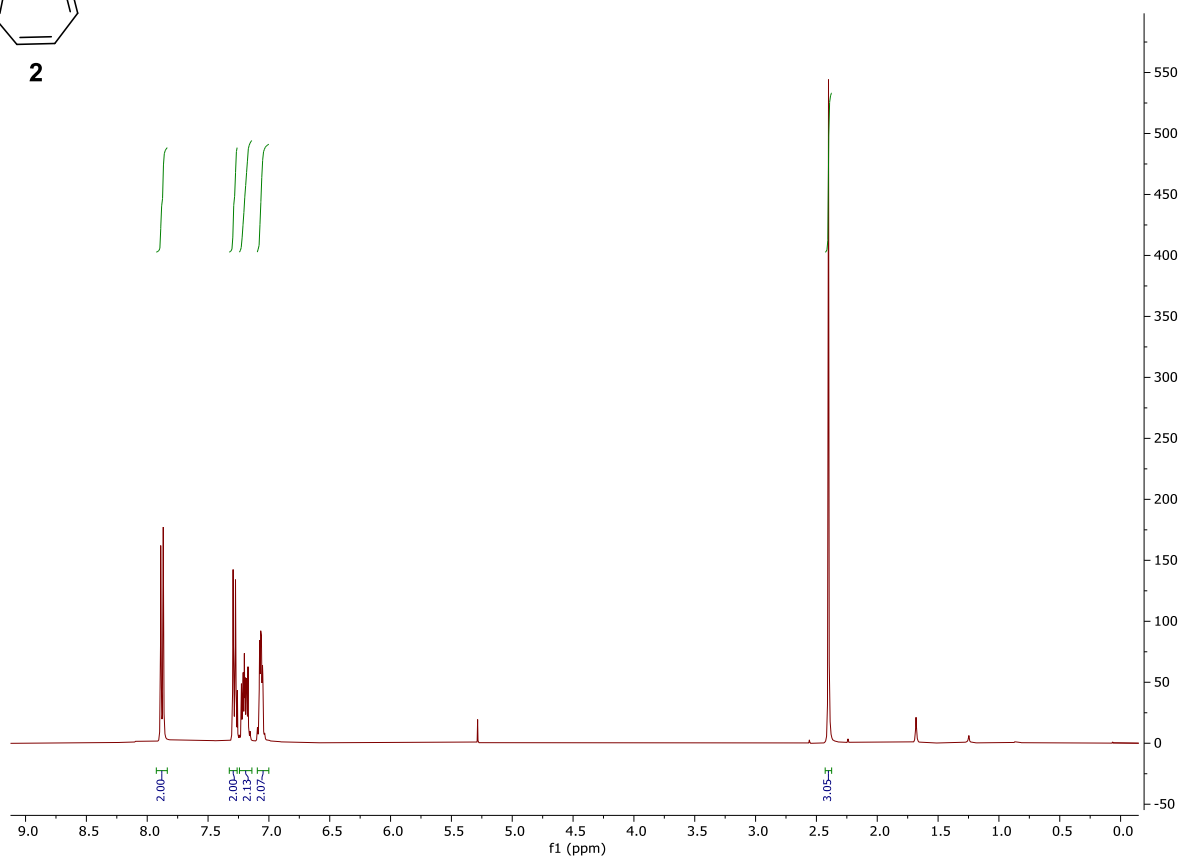
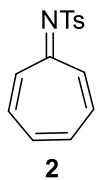


Figura 8. <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>CRMN compuesto 2

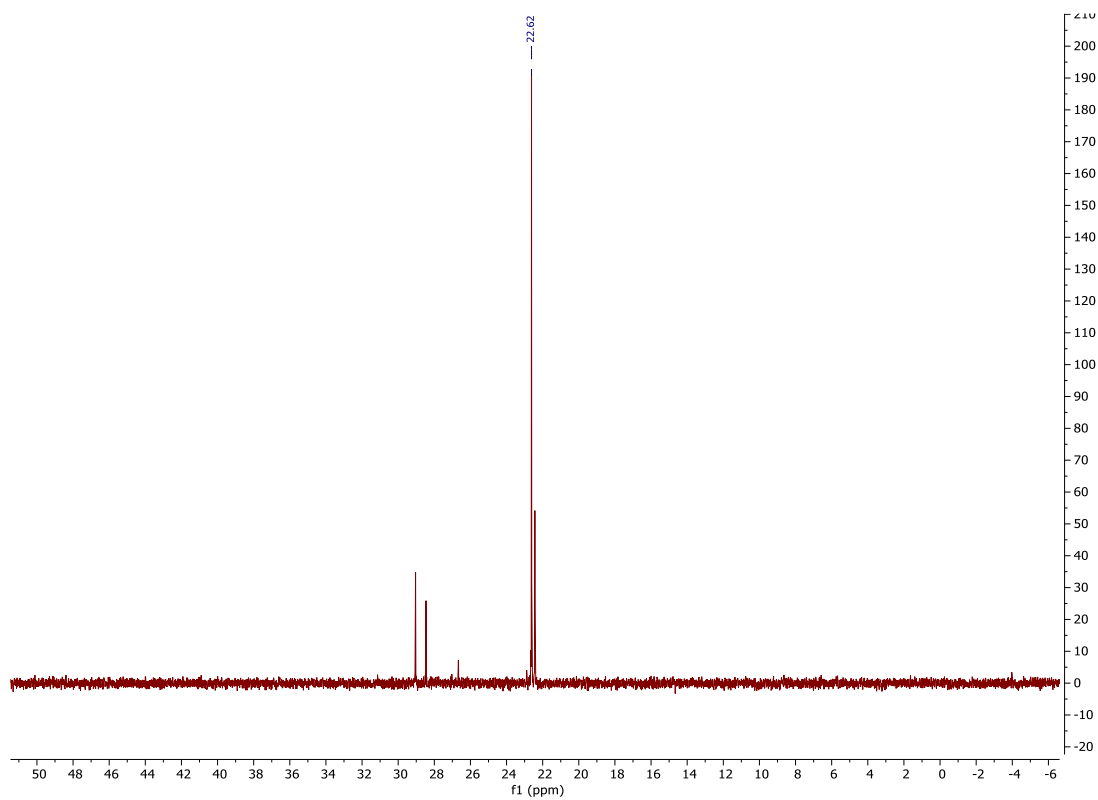
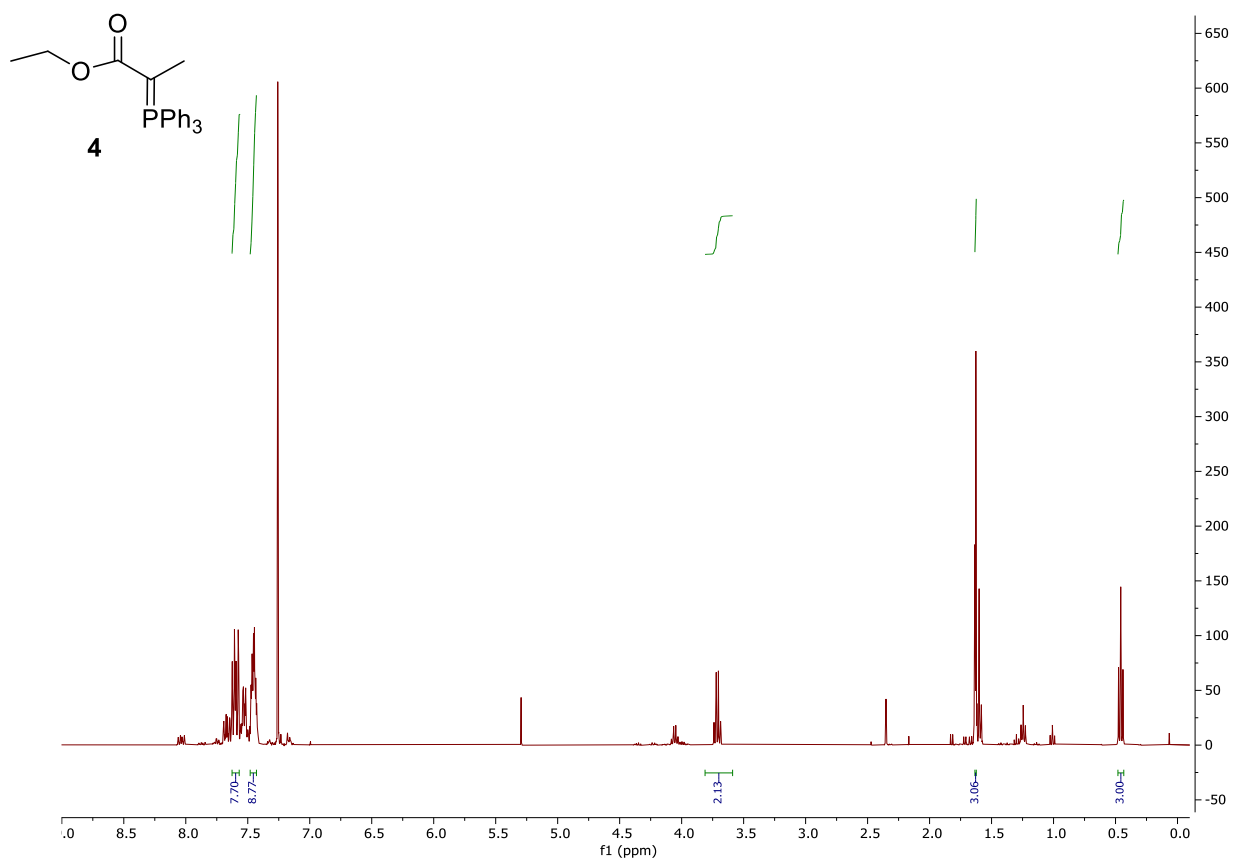


Figura 9. <sup>1</sup>H RMN y <sup>31</sup>P RMN compuesto 4

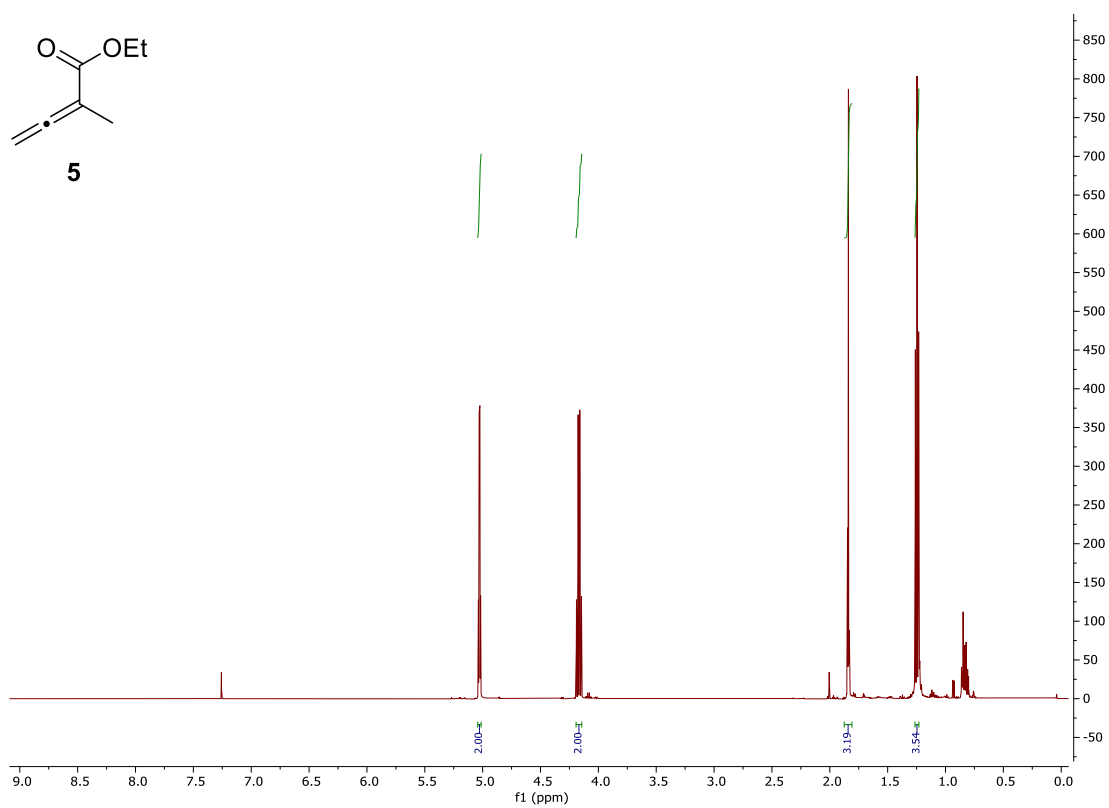


Figura 10. <sup>1</sup>H RMN compuesto 5

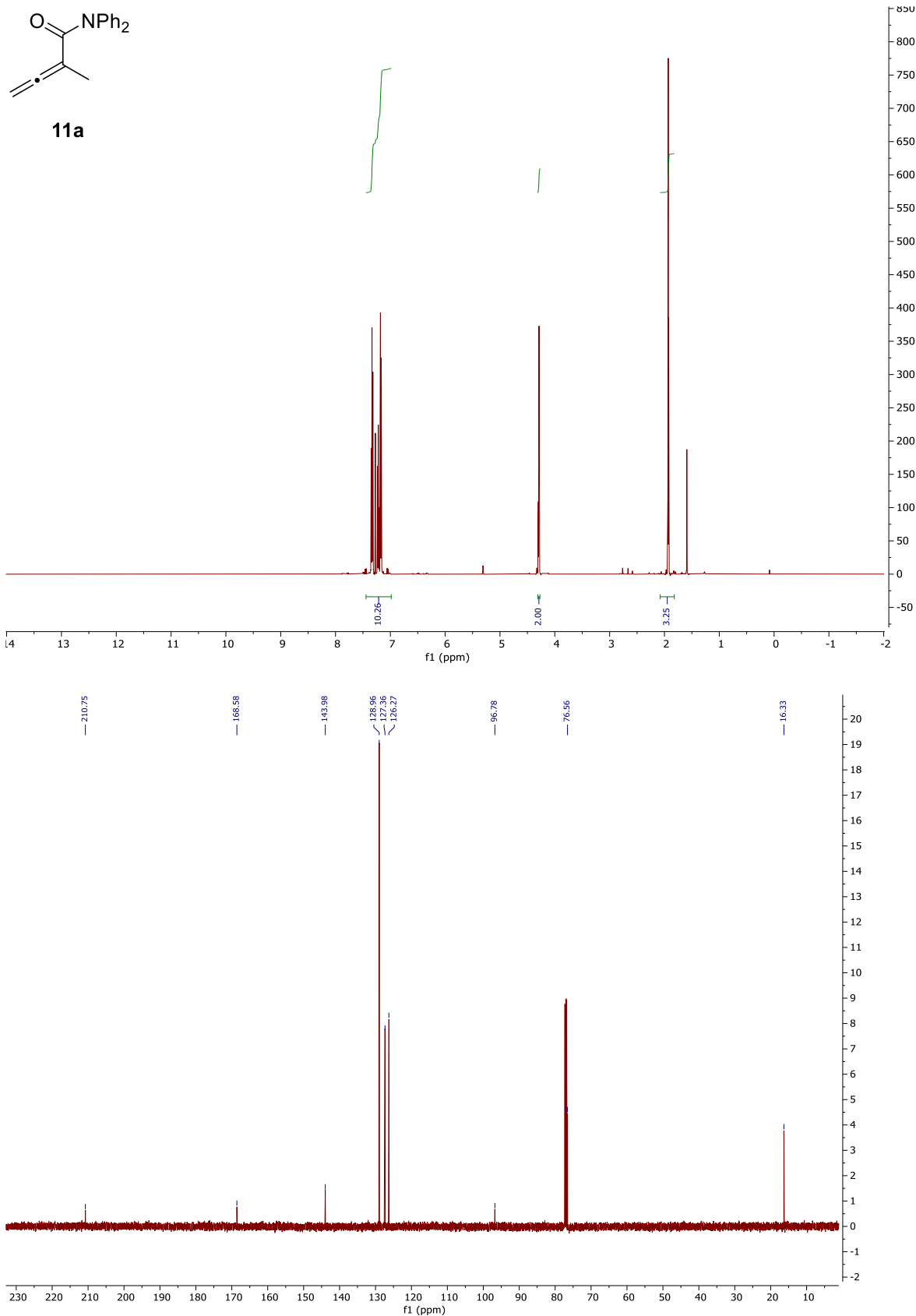


Figura 11. <sup>1</sup>HRMN y <sup>13</sup>CRMN compuesto **11a**

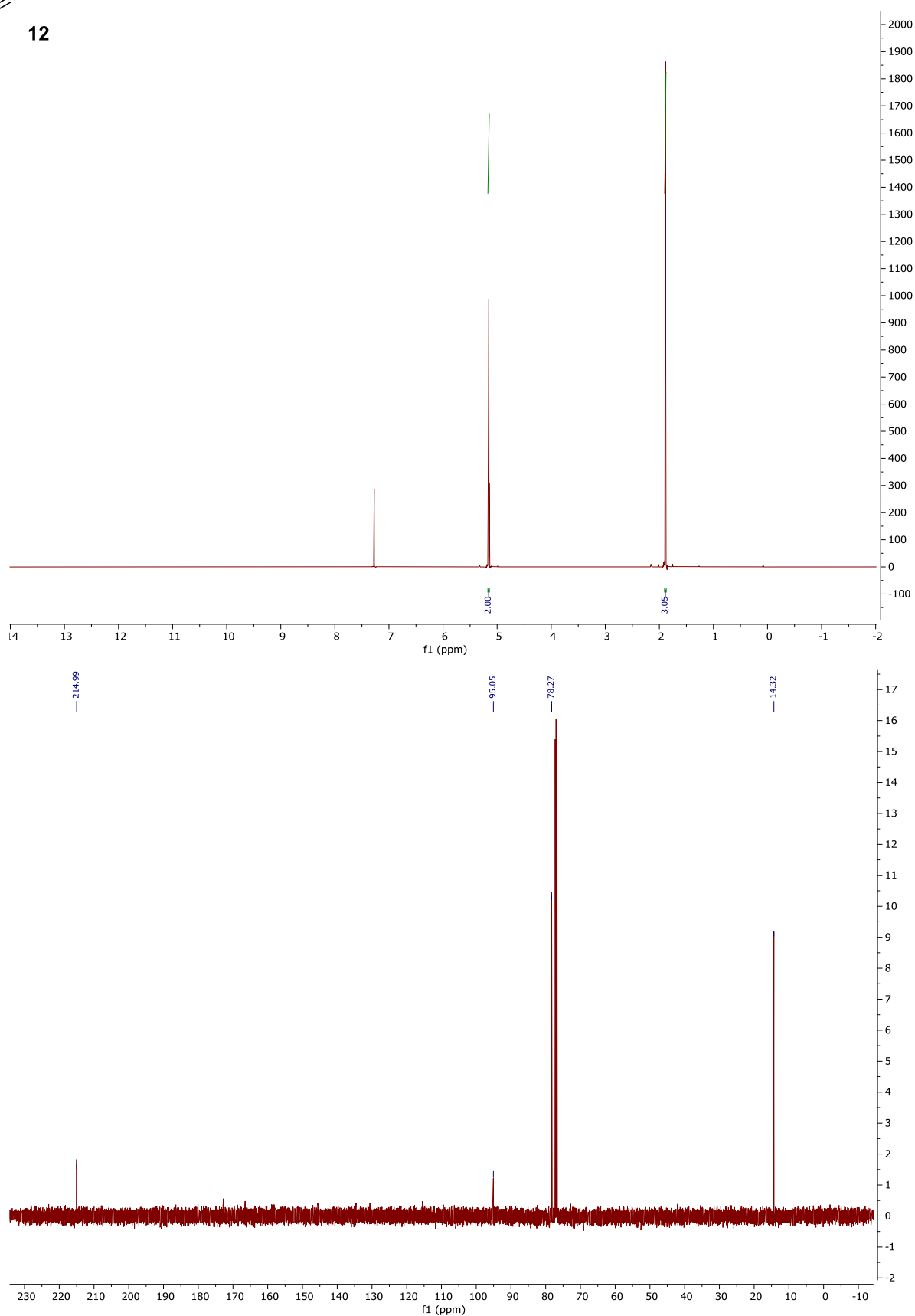
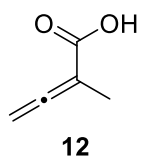


Figura 12. <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN compuesto 12

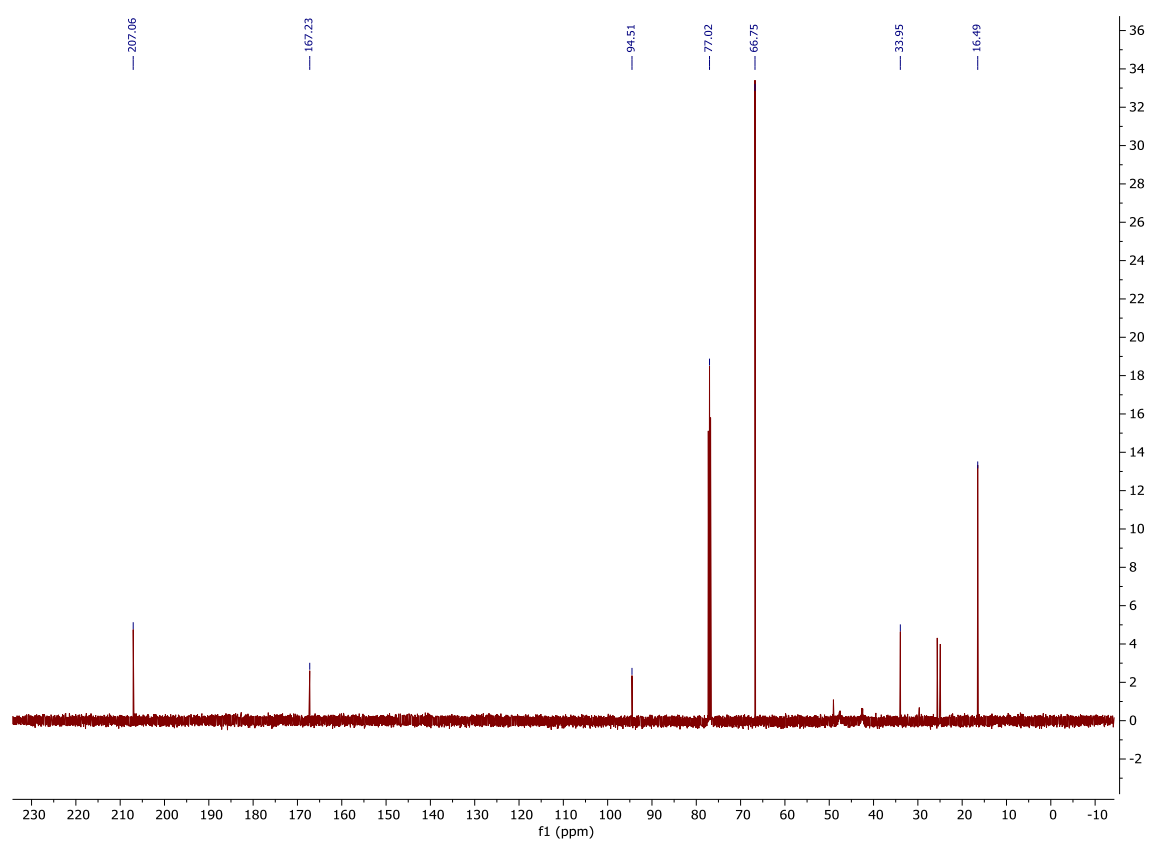
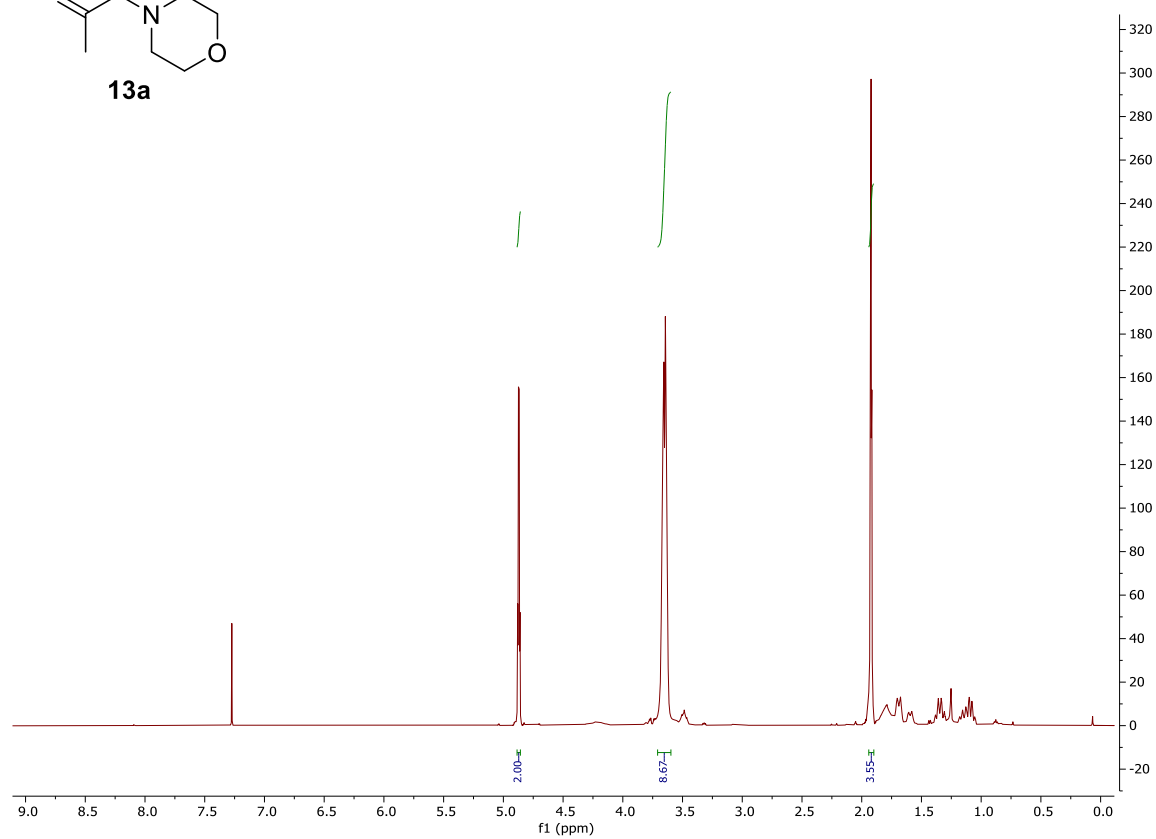
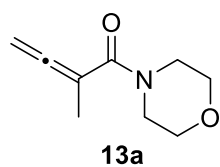


Figura 13. <sup>1</sup>HRMN y <sup>13</sup>CRMN compuesto **13a**

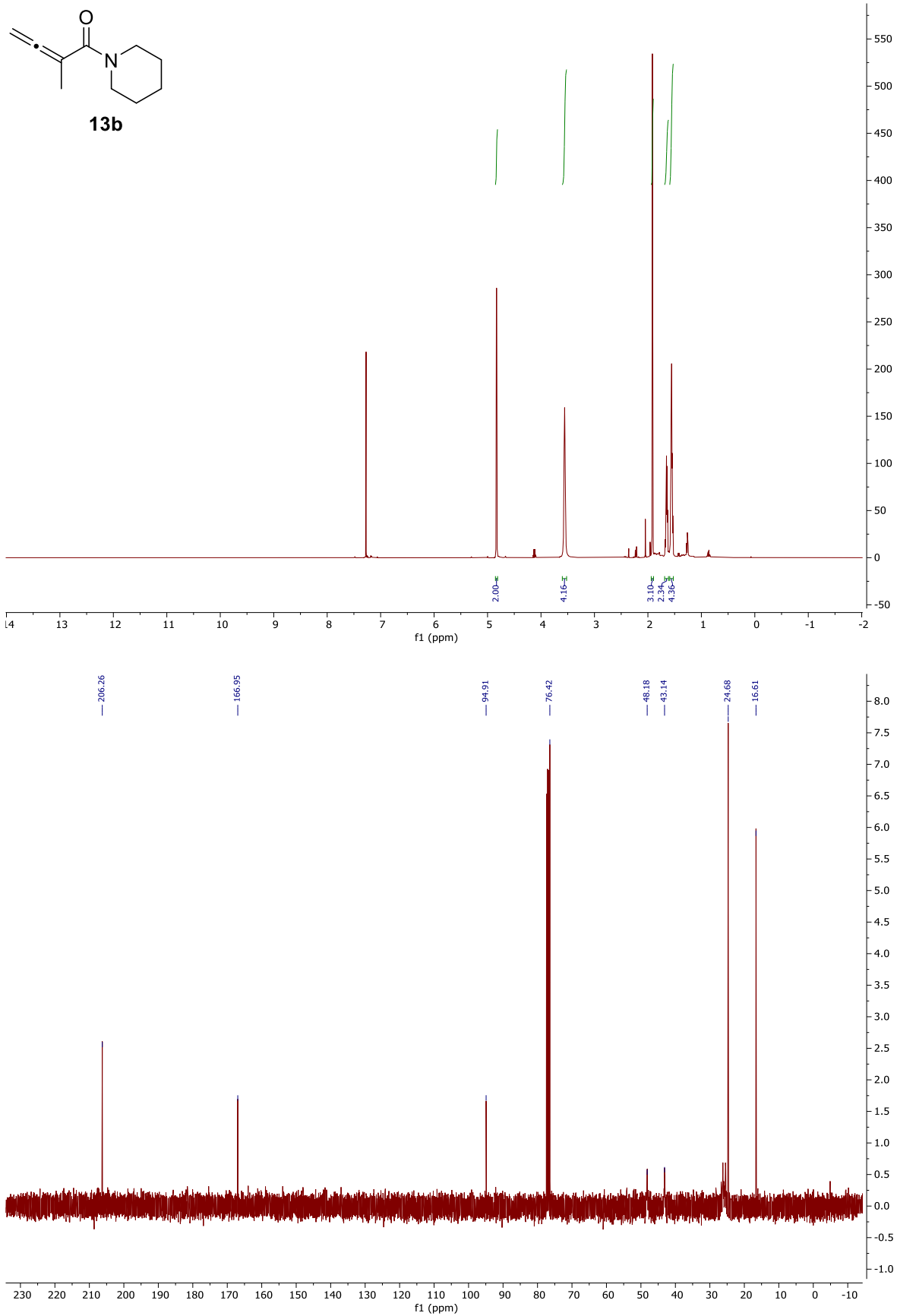


Figura 14. <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN compuesto **13b**



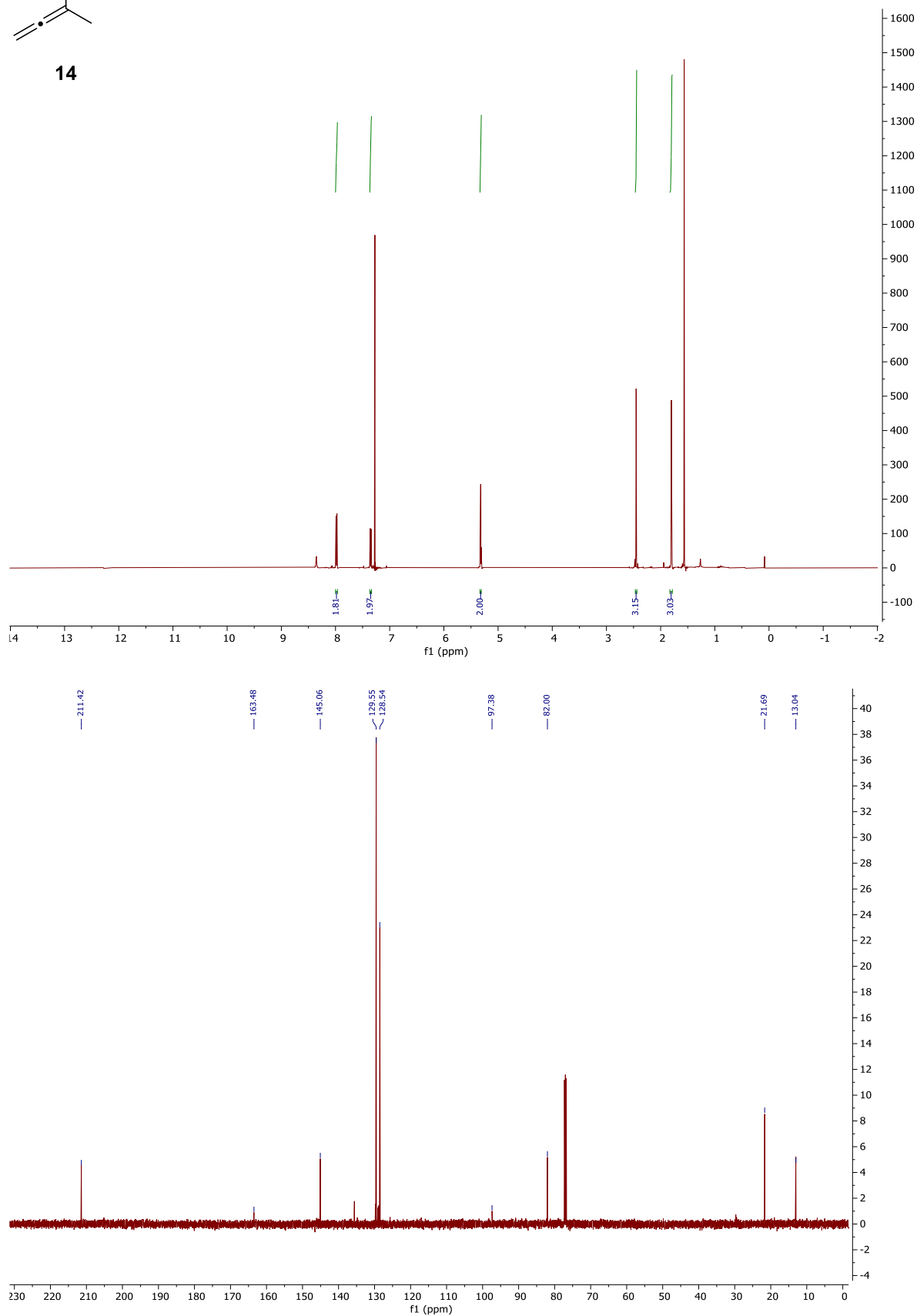
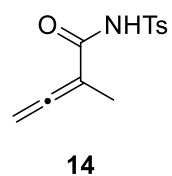


Figura 15. <sup>1</sup>HRMN y <sup>13</sup>CRMN compuesto 14

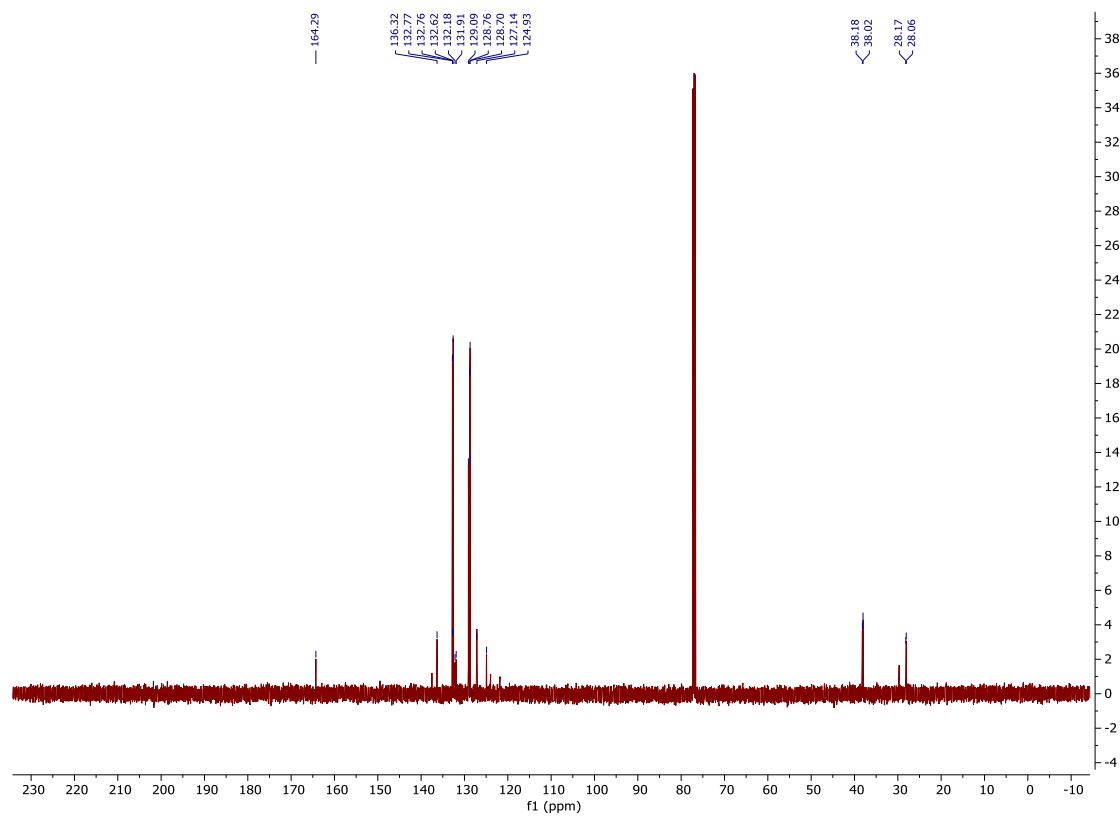
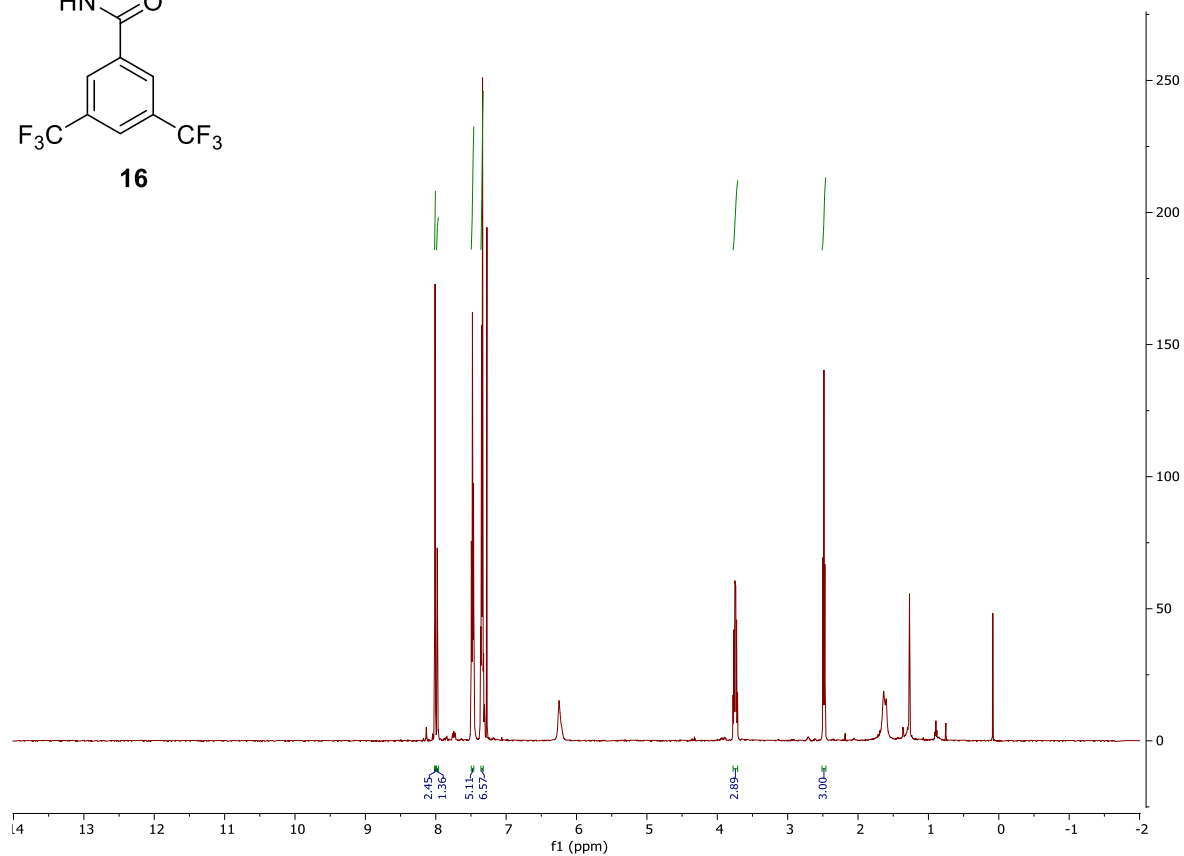
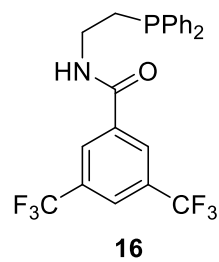


Figura 16. <sup>1</sup>HRMN y <sup>13</sup>CRMN compuesto 16

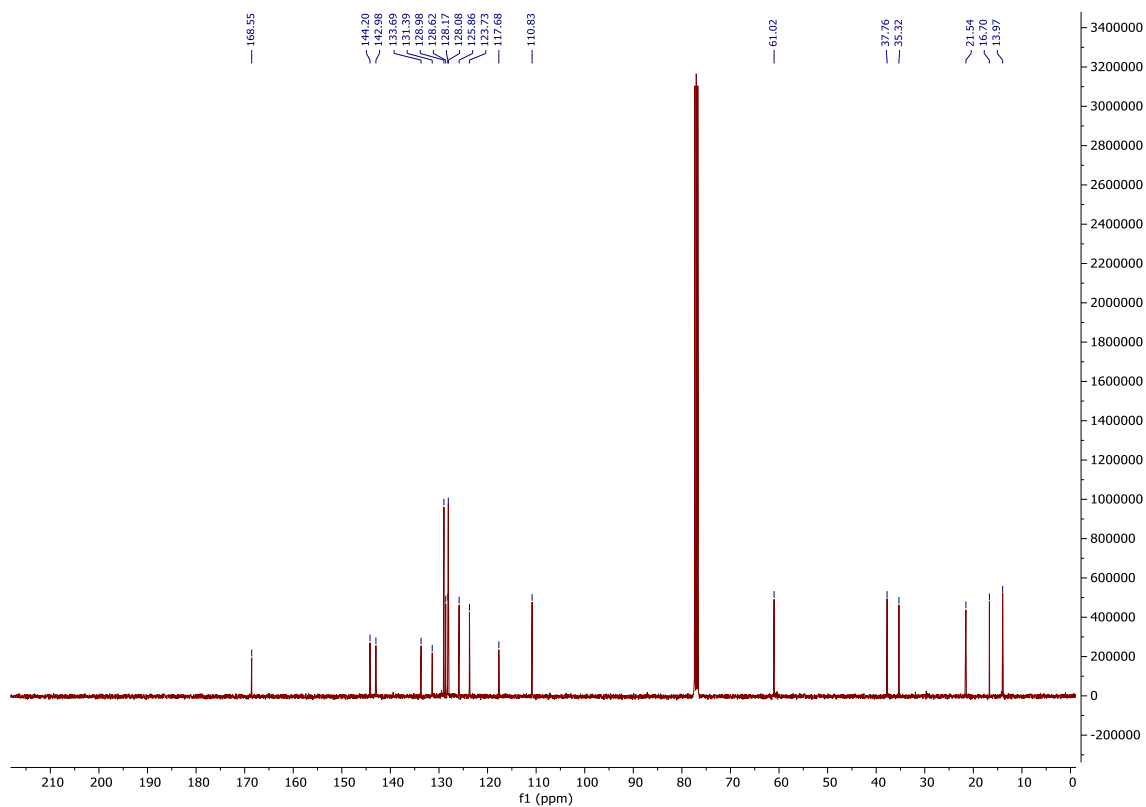
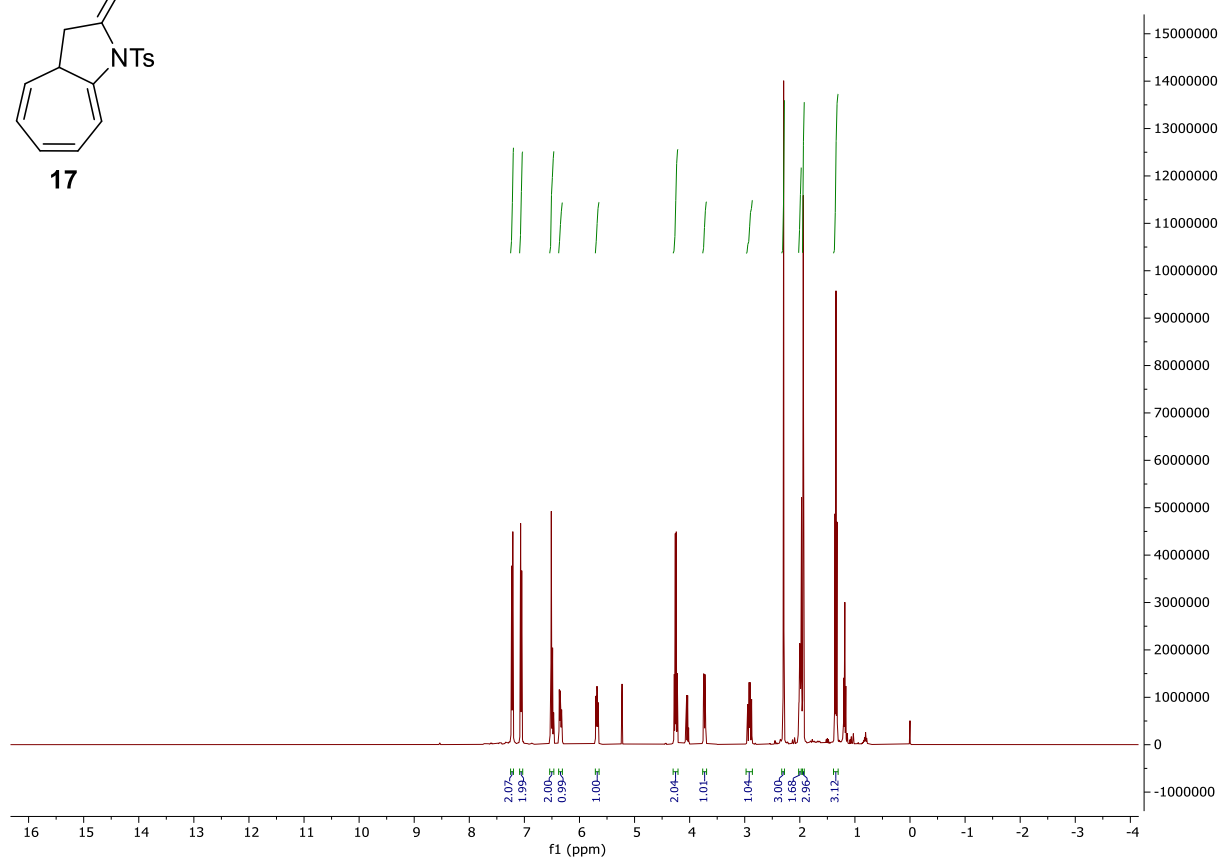
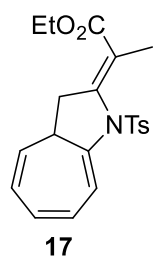
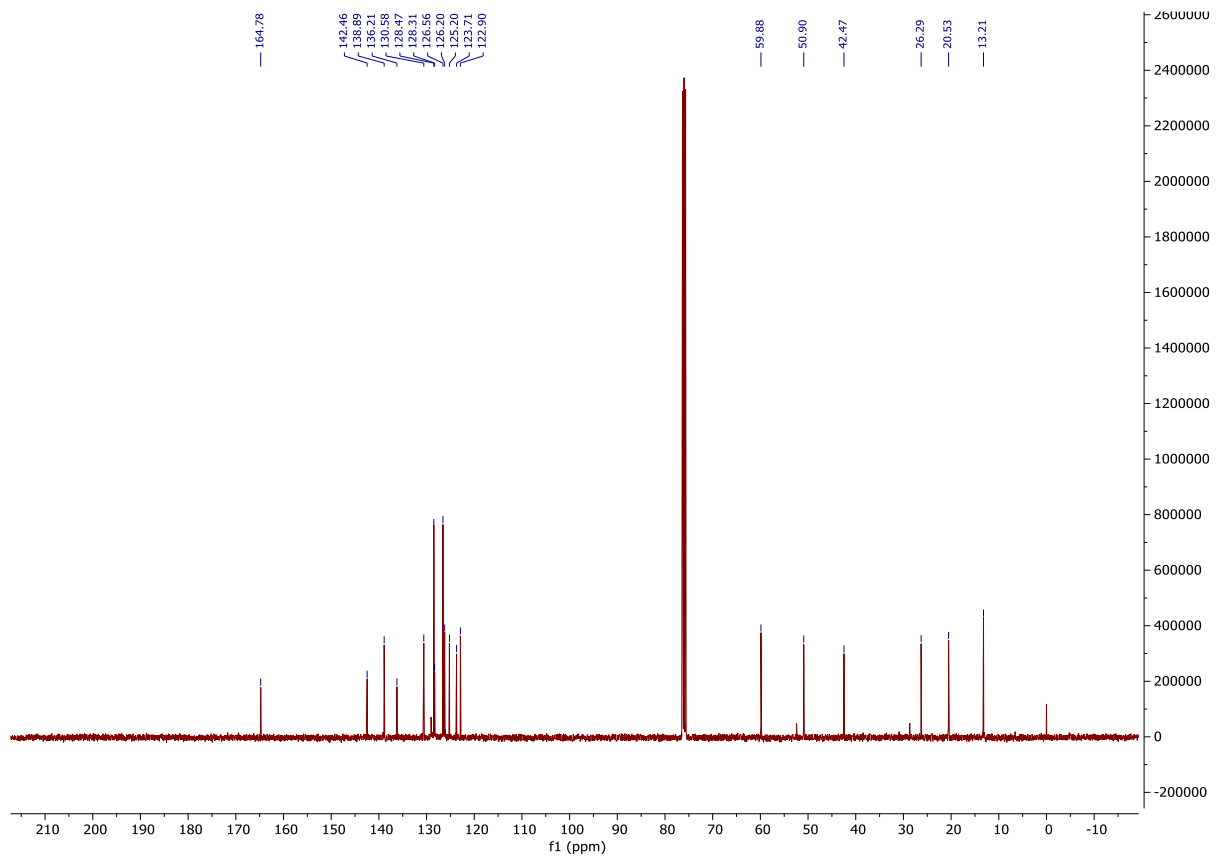
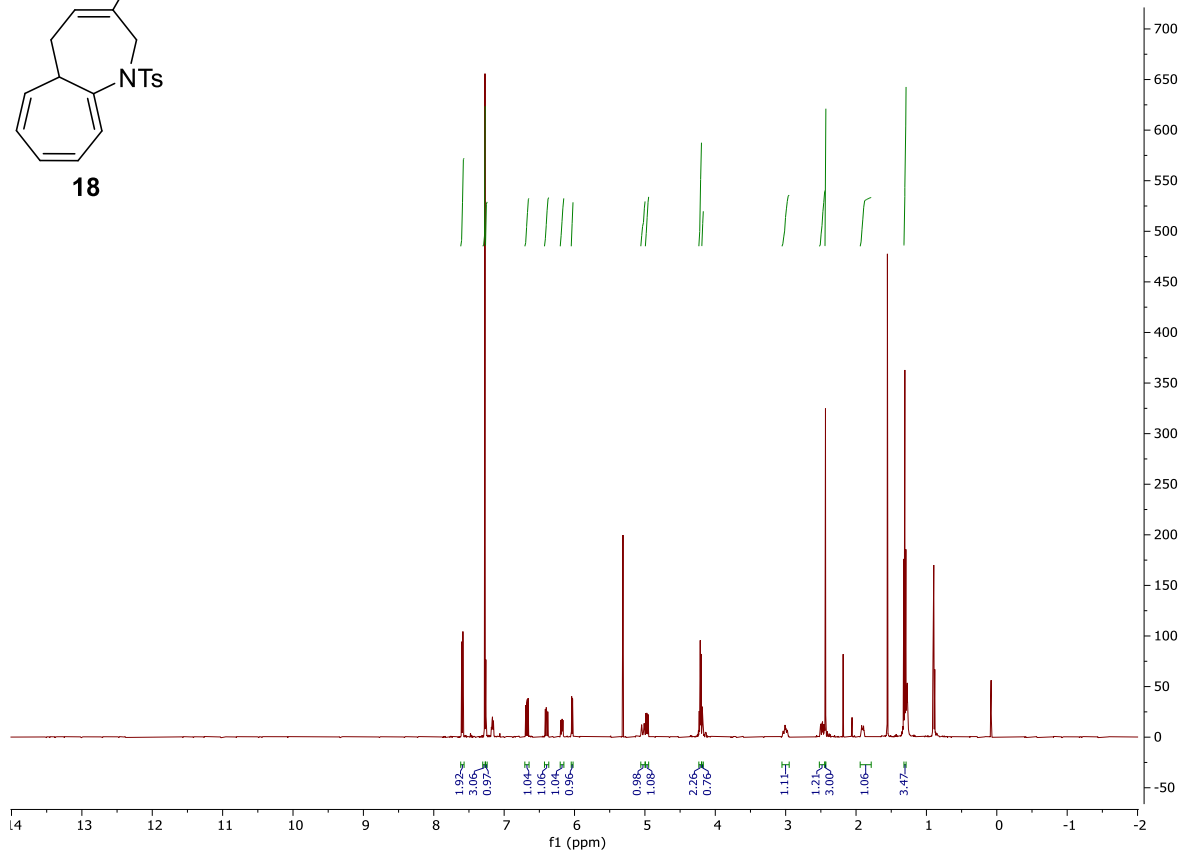
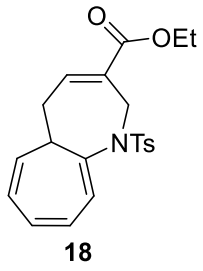


Figura 17. <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN compuesto 17



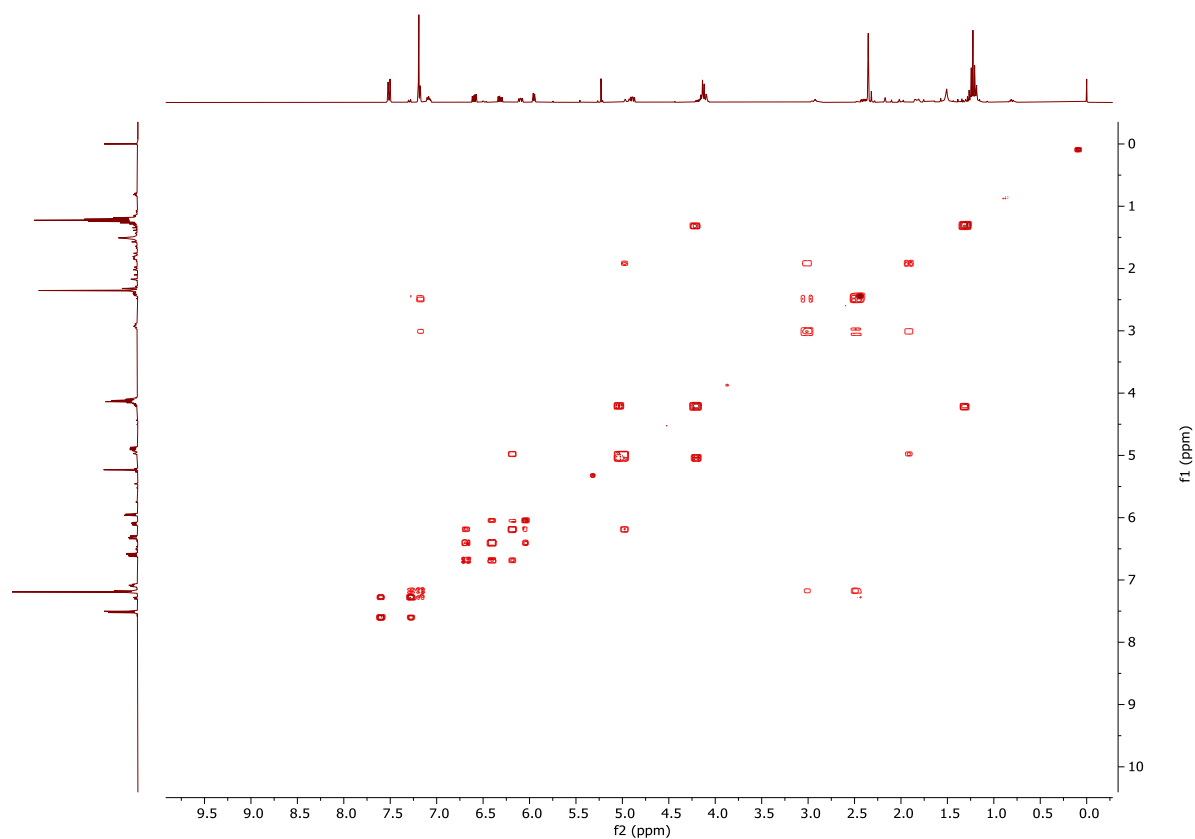
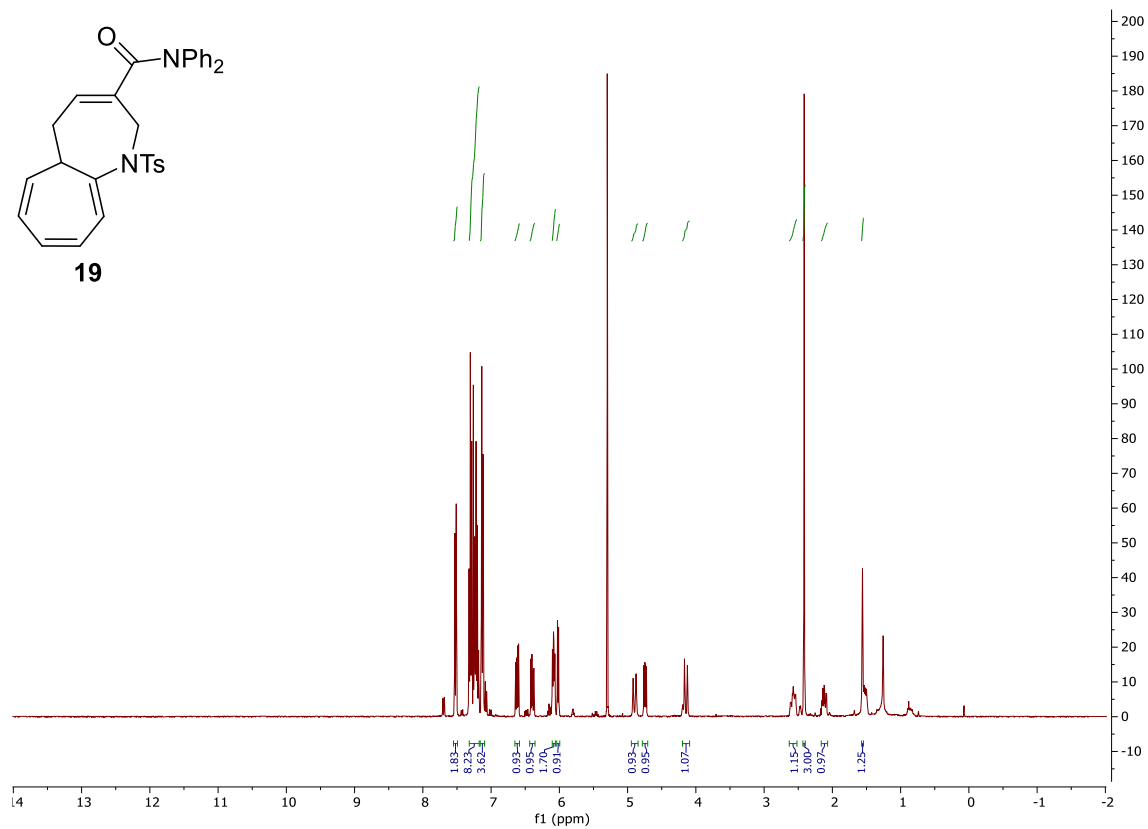


Figura 18. <sup>1</sup>HRMN, <sup>13</sup>CRMN y COSY compuesto 18



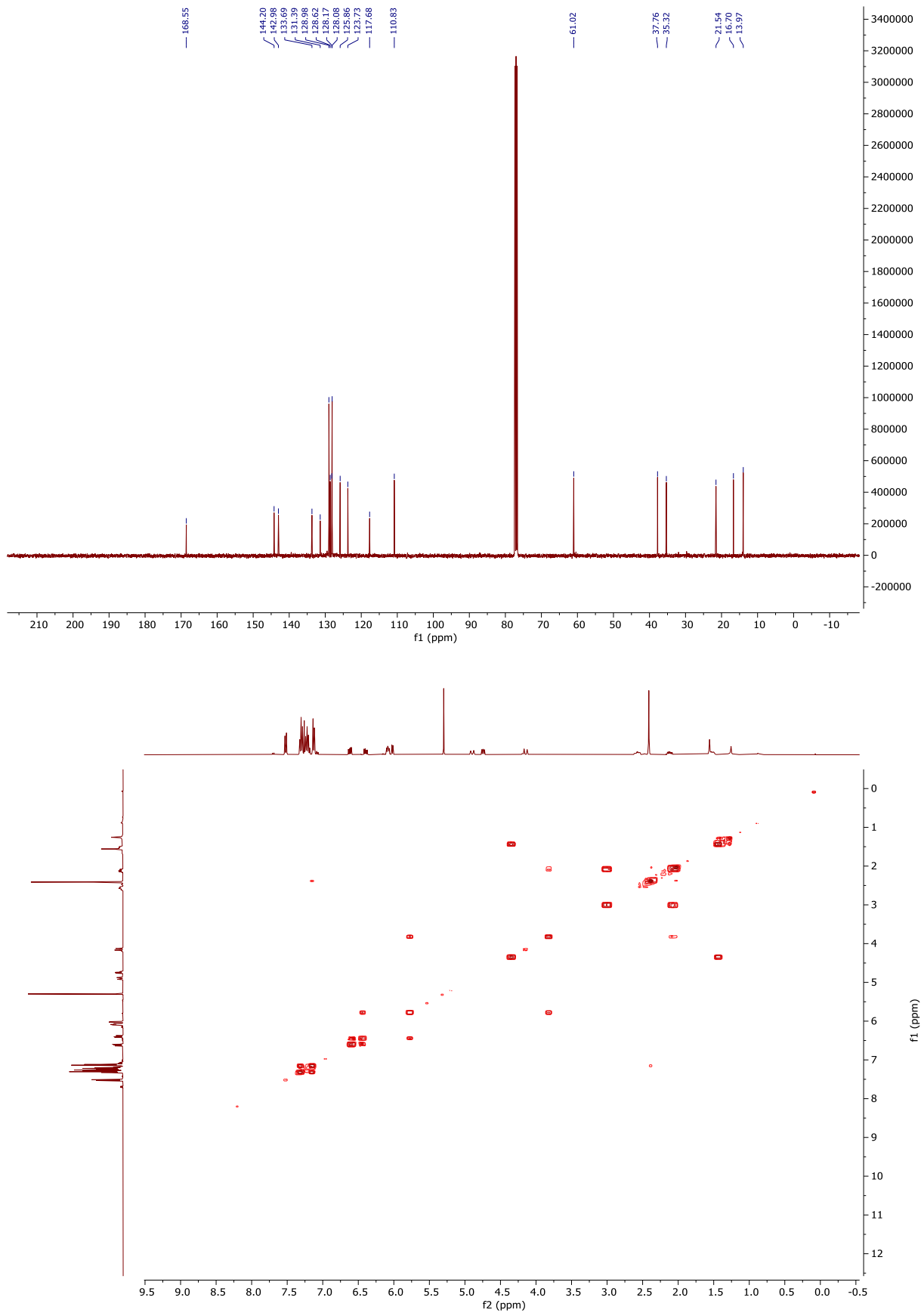
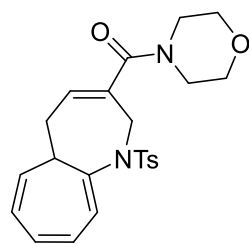


Figura 19. <sup>1</sup>HRMN, <sup>13</sup>CRMN y COSY compuesto 19



20

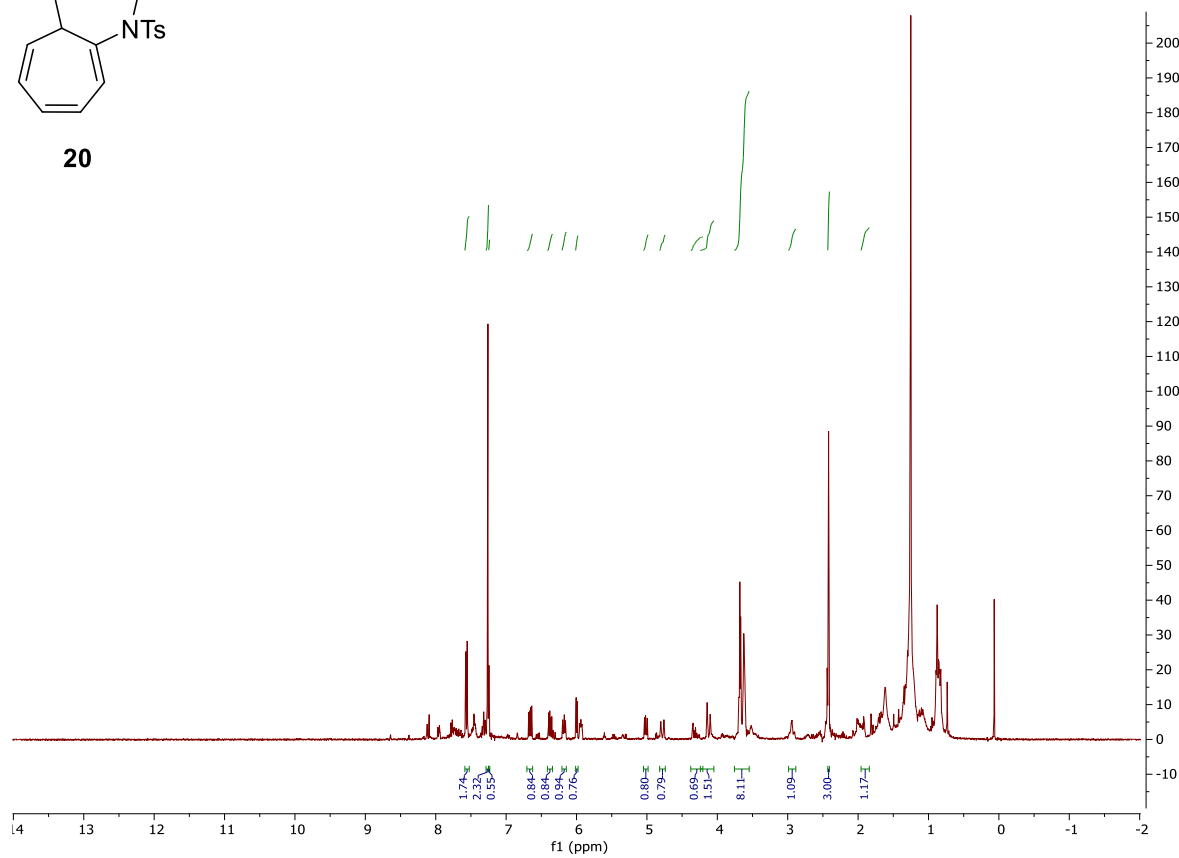
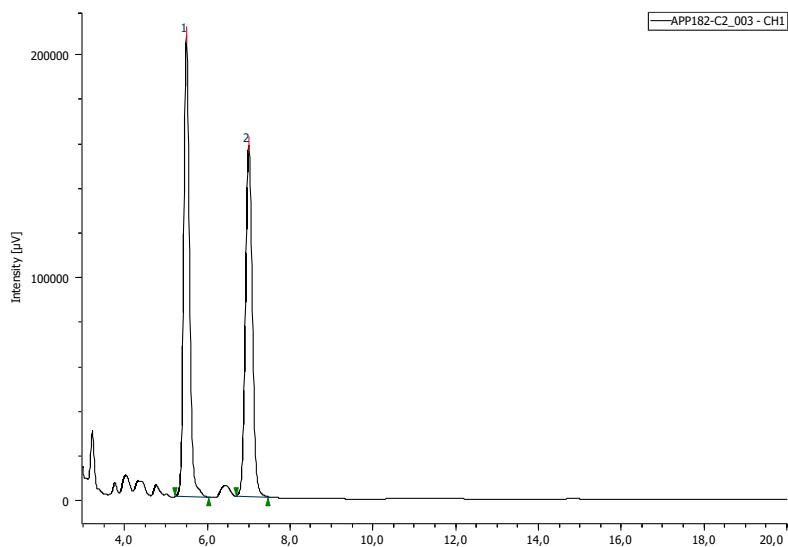
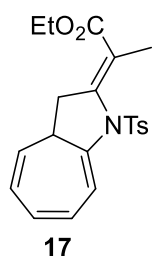


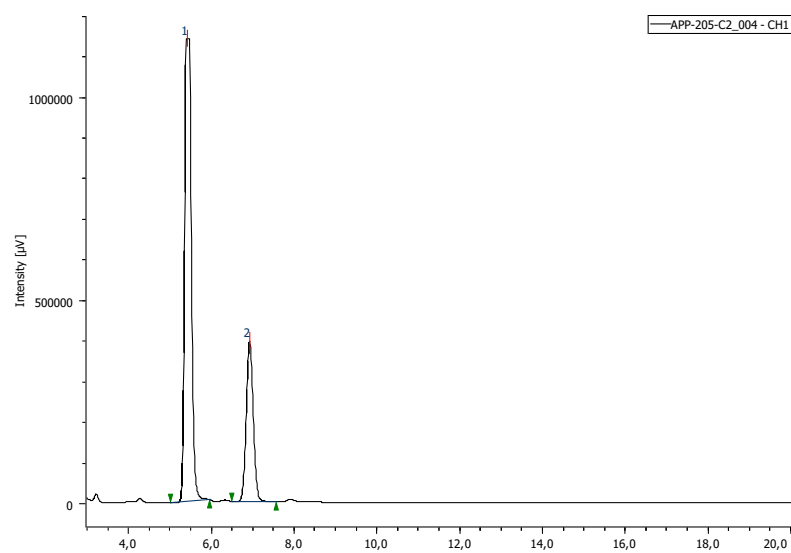
Figura 20. <sup>1</sup>HRMN compuesto 20

ANEXO II: HPLC



	tR	Area	Height	Area%	Height%
1	5,492	1981422	206510	52,187	56,819
2	7,000	1815349	156943	47,813	43,181

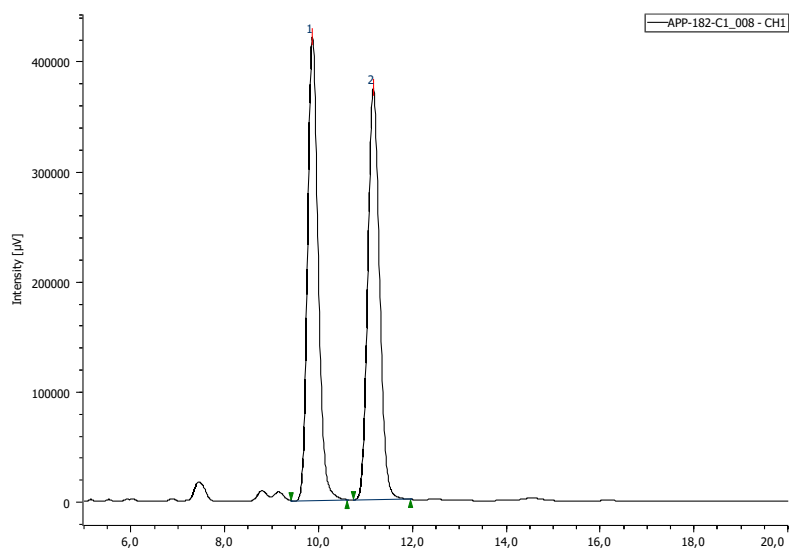
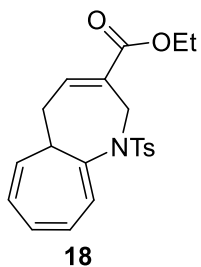
Figura 21. HPLC correspondiente al cicloaducto **18** no enantioselectivo



	tR	Area	Height	Area%	Height%
1	5,417	13116765	1136828	74,197	74,289
2	6,925	4561549	393443	25,803	25,711

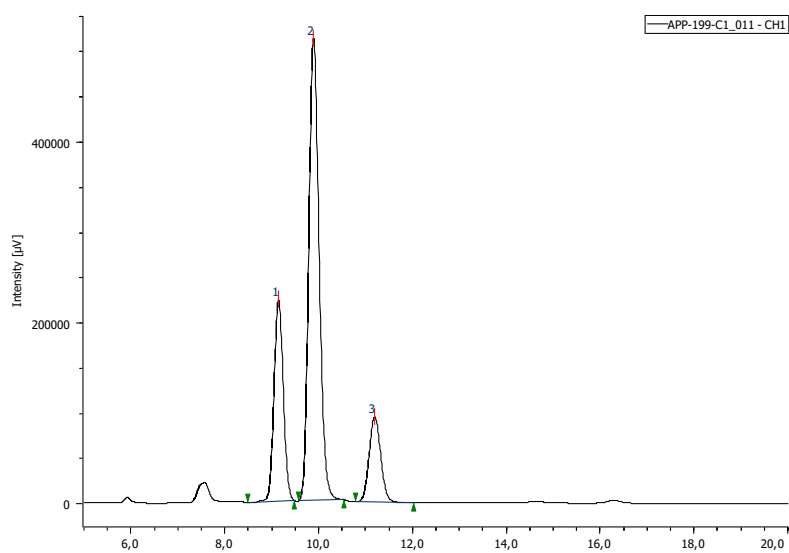
Figura 22. HPLC correspondiente al cicloaducto **17** enantioselectivo





	tR	Area	Height	Area%	Height%
1	9,858	6584129	419828	50,442	52,956
2	11,158	6468644	372955	49,558	47,044

Figura 23. HPLC correspondiente al cicloaducto **18** no enantioselectivo



	tR	Area	Height	Area%	Height%
1	9,142	3037020	221956	24,412	26,872
2	9,883	7797619	509810	62,678	61,723
3	11,192	1606125	94204	12,910	11,405

Figura 24. HPLC correspondiente al cicloaducto **18** enantioselectivo

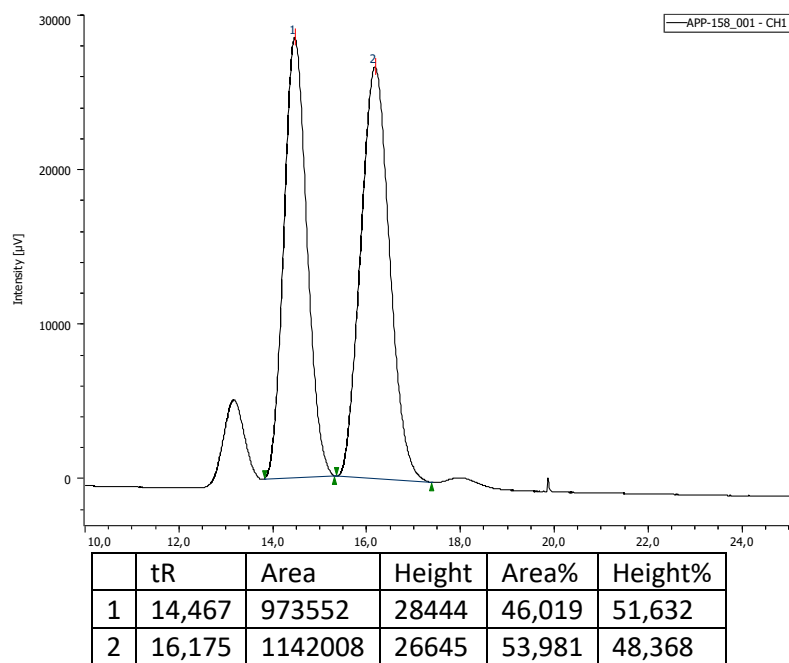
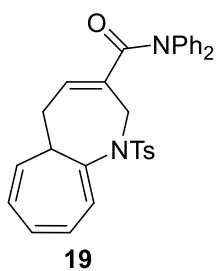


Figura 25.HPLC correspondiente al cicloaducto **19** no enantioselectivo

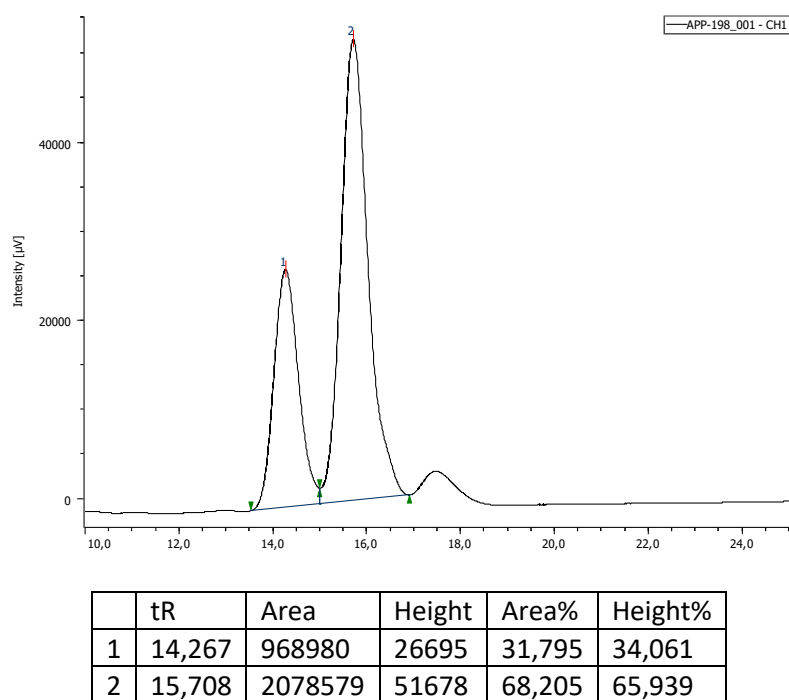


Figura 26.HPLC correspondiente al cicloaducto **19** enantioselectivo

### ANEXO III: ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Heterociclos nitrogenados en productos naturales .....	7
Figura 2. Estructura del benazepril.....	7
Figura 3. Subproducto observado durante la desprotonación de la sal de fosfonio 9a .....	26
Figura 4. Representación H más importantes del cicloaducto.....	33
Figura 5. Experimento COSY cicloaducto <b>18</b> .....	34
Figura 6. Experimento COSY cicloaducto <b>19</b> .....	35
Figura 7. <sup>1</sup> HRMN y <sup>13</sup> CRMN compuesto <b>1</b> .....	55
Figura 8. <sup>1</sup> HRMN y <sup>13</sup> CRMN compuesto <b>2</b> .....	56
Figura 9. <sup>1</sup> HRMN y <sup>31</sup> PRMN compuesto <b>4</b> .....	57
Figura 10. <sup>1</sup> HRMN compuesto 5.....	58
Figura 11. <sup>1</sup> HRMN y <sup>13</sup> CRMN compuesto <b>11<sup>a</sup></b> .....	59
Figura 12. <sup>1</sup> HRMN y <sup>13</sup> CRMN compuesto <b>12</b> .....	60
Figura 13. <sup>1</sup> HRMN y <sup>13</sup> CRMN compuesto <b>13a</b> .....	61
Figura 14. <sup>1</sup> HRMN y <sup>13</sup> CRMN compuesto <b>13b</b> .....	62
Figura 15. <sup>1</sup> HRMN y <sup>13</sup> CRMN compuesto <b>14</b> .....	63
Figura 16. <sup>1</sup> HRMN y <sup>13</sup> CRMN compuesto <b>16</b> .....	64
Figura 17. <sup>1</sup> HRMN y <sup>13</sup> CRMN compuesto <b>17</b> .....	65
Figura 18. <sup>1</sup> HRMN, <sup>13</sup> CRMN y COSY compuesto <b>18</b> .....	67
Figura 19. <sup>1</sup> HRMN, <sup>13</sup> CRMN y COSY compuesto <b>19</b> .....	68
Figura 20. <sup>1</sup> HRMN compuesto <b>20</b> .....	69
Figura 21. HPLC correspondiente al cicloaducto <b>18</b> no enantioselectivo .....	70
Figura 22. HPLC correspondiente al cicloaducto <b>17</b> enantioselectivo .....	70
Figura 23. HPLC correspondiente al cicloaducto <b>18</b> no enantioselectivo .....	71
Figura 24. HPLC correspondiente al cicloaducto <b>18</b> enantioselectivo .....	71
Figura 25. HPLC correspondiente al cicloaducto <b>19</b> no enantioselectivo .....	72
Figura 26. HPLC correspondiente al cicloaducto <b>19</b> enantioselectivo .....	72

### ANEXO IV: ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ventajas y desventajas de los diferentes tipos de catálisis .....	11
Tabla 2. Cicloadición de alto orden con el éster alénico <b>5</b> .....	29
Tabla 3. Cicloadición de alto orden con la amida alénica <b>11a</b> .....	30
Tabla 4. Reacción de cicloadición con la tropona <sup>a</sup> .....	31
Tabla 5. Reacción de cicloadición con los alenos <b>13a-b</b> y <b>15</b> .....	32
Tabla 6. Cicloadiciones enantioselectivas con diferentes catalizadores quirales para el aleno <b>5</b> .....	36
Tabla 7. Cicloadiciones enantioselectivas con diferentes catalizadores quirales para la amida alénica <b>11a</b> .....	37

## ANEXO IV: ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. a) Reacción Diels-Alder; b) Cicloadición 1,3-dipolar .....	9
Esquema 2. Síntesis original de la morfina mediante una reacción de Diels-Alder .....	9
Esquema 3. Cicloadición (3+2) de Lu .....	12
Esquema 4. Mecanismo propuesto para la cicloadición (3+2) de Lu .....	13
Esquema 5. Cicloadición (3+2) enantioselectiva descrita por Fu (2011) .....	14
Esquema 6. Cicloadición (3+2) enantioselectiva entre alenoatos e iminas activadas descrita por Jacobsen .....	14
Esquema 7. Cicloadición [3+2] intramolecular enantioselectiva propuesta por Fu .....	15
Esquema 8. Reacciones de cicloadición de alto orden.....	17
Esquema 9. Cicloadición [8+2] asimétrica con azaheptafulvenos .....	17
Esquema 10. Cicloadición [8+2] enantioselectiva catalizada por fosfina.....	18
Esquema 11. Cicloadición [8+2] enantioselectiva con alenos $\gamma$ -sustituidos .....	18
Esquema 12. Propuesta para la cicloadición de alto orden con alenos $\alpha$ -alquil sustituidos catalizada por fosfinas.....	20
Esquema 13. Análisis retrosintético ésteres alénicos .....	21
Esquema 14. Análisis retrosintético de amidas alénicas.....	21
Esquema 15. Cicloadiciones de alto orden no enantioselectivas .....	21
Esquema 16. Cicloadiciones de alto orden enantioselectivas.....	22
Esquema 17. Síntesis del azaheptafulveno <b>2</b> .....	23
Esquema 18. Síntesis del éster alénico (5) .....	23
Esquema 19. Esquema general para la síntesis de amidas alénicas $\alpha$ -metil sustituidas .....	24
Esquema 20. Síntesis del iluro de fósforo 8 para la preparación de amidas alénicas.....	25
Esquema 21. Esquema de síntesis formación amida alénica .....	25
Esquema 22. Síntesis de amidas alénicas $\alpha$ -sustituidas a partir del éster 5 .....	26
Esquema 23. Síntesis de formación del aleno 14 .....	27
Esquema 24. Síntesis del tioéster alénico 15 .....	28
Esquema 25. Esquema de síntesis catalizador aquiral .....	28
Esquema 26. Reacción de formación compuesto 23 .....	33