



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Química Sintética e Industrial

***Cicloadiciones de alto orden enantioselectivas entre
 α -alquil alenos y azaheptafulvenos catalizadas por
fosfinas derivadas de α -aminoácidos***

Autora: Nerea Medrano González

Tutor: Rubén Manzano San José

2024

CONTENIDO

Resumen-Abstract.....	3
Abreviaturas y acrónimos	4
Introducción.....	5
Objetivos y plan de trabajo	13
Resultados y discusión	15
Síntesis de alenos.....	15
Síntesis iluros	15
Síntesis de alenos.....	17
Síntesis de derivados de tropona.	18
Síntesis de catalizadores.....	18
Cicloadiciones de alto orden	19
Estudios preliminares de cicloadiciones de alenos deficientes en electrones.....	19
Cicloadiciones enantioselectivas	23
Cicloadiciones enantioselectivas con otros derivados de tropona	30
Conclusiones	32
Procedimiento experimental	33
General methods and materials.....	33
Experimental procedures and characterization	34
Synthesis of azaheptafulvenes	42
Synthesis of catalyst	43
High order cycloaddition	50
Bibliografía.....	56
Índice de esquemas, figuras y tablas	60
Anexos.....	62

RESUMEN-ABSTRACT

La organocatálisis es una nueva herramienta de síntesis que fue galardonada con el Premio Nobel de Química en 2021 que implica el empleo de moléculas orgánicas como catalizadores, de manera equivalente a los procesos biológicos. Uno de sus beneficios es la capacidad de realizar síntesis asimétricas para obtener sustancias enantiopuras, lo cual es interesante en la industria farmacéutica. Los aminoácidos pueden ser utilizados como *“building blocks”* para proporcionar la información quiral a los catalizadores, que puede ser transferida a los productos finales. Nuestro objetivo es desarrollar aminofosfinas derivadas de aminoácidos quirales como catalizadores para optimizar una cicloadición de orden superior enantioselectiva. Las fosfinas se han utilizado previamente en una cicloadición de orden superior [8+2] de forma eficiente para la síntesis de cicloheptapirroles y cicloheptapiperidinas con alto rendimiento y enantioselectividad, utilizando amidas y ésteres alénicos respectivamente. En este trabajo se expondrán los resultados obtenidos para una cicloadición de orden superior con azaheptafulvenos y alenos α -alquil-sustituídos con un grupo extractor de carga. De entre todos los alenos deficientes en electrones estudiados, las amidas alénicas proporcionaron las cicloheptaazepinas selectivamente. Por esta razón, se eligió una amida alénica α -metil-sustituída como modelo para optimizar la síntesis enantioselectiva de cicloheptaazepinas, utilizando aminofosfinas derivadas de aminoácidos quirales como catalizadores. Luego, se expandió esta metodología a otros azaheptafulvenos.

Organocatalysis is a new tool for molecular construction which was awarded the Nobel Prize in Chemistry 2021 and involves employing organic molecules to catalyze the synthesis of other compounds, in an equivalent way to biological processes. One of its notable benefits is the ability to perform the asymmetric synthesis of target molecules to obtain enantiopure substances, which is interesting in a medicinal chemistry context. Amino acids can be used as building blocks to provide the chiral information to our catalysts, which will be transferred to our final products. We aim to develop chiral amino acid derived amidophosphines as catalysts to optimize an enantioselective higher-order cycloaddition. Phosphines have been used to promote an efficient higher-order [8+2] cycloaddition for the synthesis of cycloheptapyrroles and cycloheptapiperidines with high yield and enantioselectivity using allenic amides and esters respectively. In this work, we will report our results for a higher-order cycloaddition with azaheptafulvenes and α -alkyl-substituted allenes with an electron withdrawing group. In this work, we observed that allenic amides provided the cycloheptaazepines selectively. For this reason, we chose an α -methyl-substituted allenic amide as a model to optimize the enantioselective synthesis of cicloheptaazepine by using chiral amino acid derived aminophosphines as catalysts. Then we expanded this methodology to and other azaheptafulvenes.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

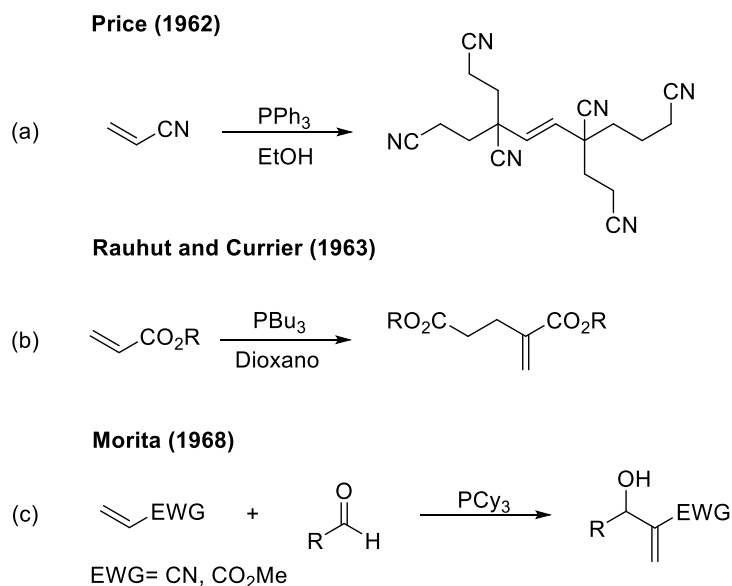
3 Å MS	Tamiz molecular de 3 Å
Bn	Bencilo
BOC	Dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitris[dimetilamino]fosfonio
Bz	Benzoilo
cat	Catalizador
Cy	Ciclohexilo
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
dr	Relación diastereomérica
EDG	Grupo donador de carga
ee	Exceso enantiómero
equiv	Equivalente/ equivalentes
er	Relación enantiomérica
EWG	Grupo extractor de carga
iPr	Isopropilo
Ms	Mesilo
MW	Microondas
Ns	Nosilo
Ph	Fenilo
RMN	Resonancia magnética nuclear
ta	Temperatura ambiente
TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsililo
<i>t</i> Bu	<i>Terc</i> -butilo
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
Ts	Tosilo

INTRODUCCIÓN

En 2021, Benjamin List y David MacMillan recibieron el premio Nobel de química por el desarrollo de una nueva herramienta de síntesis, la organocatálisis asimétrica. Para Dalko, la organocatálisis se puede definir como *“la aceleración de reacciones químicas con una cantidad subestequiométrica de un compuesto orgánico que no contiene un átomo de metal”*¹ Esta nueva herramienta de síntesis se complementa con la catálisis metálica y enzimática. A pesar de que el uso de este tipo de catálisis es más reciente, durante sus 25 años de desarrollo se han encontrado una gran variedad de reacciones idóneas para el uso de la organocatálisis asimétrica, predominando las reacciones de formación de ciclos y heterociclos quirales, muy importantes en la industria farmacéutica². Además, la industria química ha hecho esfuerzos significativos para implementar los procesos organocatalíticos en la producción de compuestos a gran escala.^{3,4} Por ello, el desarrollo de nuevas metodologías enantioselectivas para la preparación de compuestos heterocíclicos nitrogenados parcialmente saturados es necesario para la expansión del espacio químico, lo que resulta de gran interés para la comunidad científica.

Existen diferentes tipos de organocatalizadores en función de su naturaleza, como los aminocatalizadores, los catalizadores por activación mediante enlaces de hidrógeno, los catalizadores de transferencia de fase o los ácidos y bases de Lewis. Las fosfinas son un tipo de catalizadores que actúan como bases de Lewis. De forma general, las reacciones catalizadas por fosfinas comienzan con la adición nucleófila de la fosfina terciaria a un enlace múltiple C-C electrófilo, como el presente en alquenos activados, alenos, alquinos y derivados alcohólicos de Morita-Baylis-Hillman (MBHAD) activados adecuadamente, lo que conduce a especies zwitteriónicas de tipo fosfonio o iluros de fósforo. Estos intermedios generados pueden reaccionar con pronucleófilos, dipronucleófilos, electrófilos o sustratos con posiciones electrófilas y nucleófilas para generar carbociclos y heterociclos de gran complejidad.⁵ Los primeros estudios de catálisis con fosfinas datan de los años 60. En 1962, Price publicó la primera reacción de formación de enlaces carbono-carbono catalizada por trifenilfosfina a través de la hexamerización del acrilonitrilo (

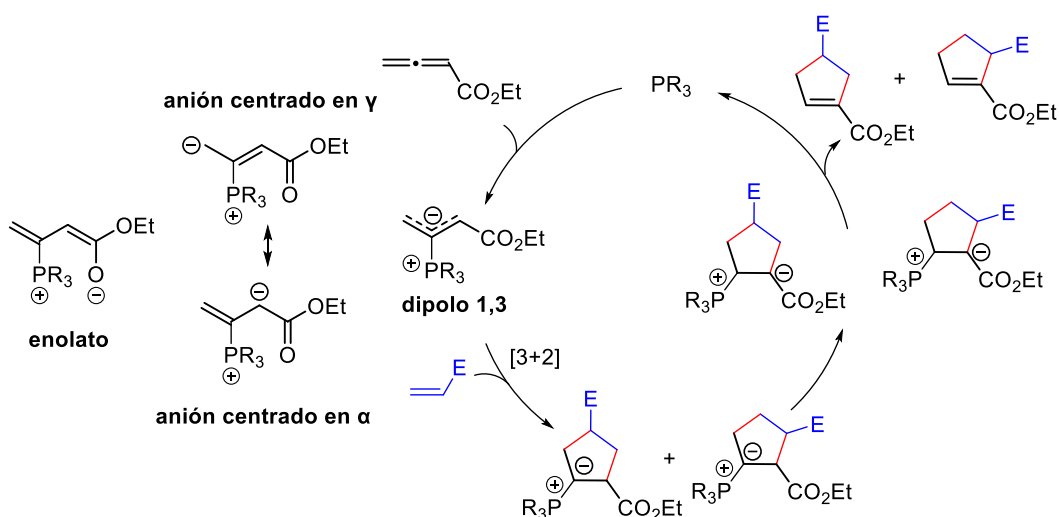
Esquema 1, a).⁶ Poco tiempo después, Rauhut y Currier publicaron la preparación de 2-metilenglutaratos de dialquilo, catalizada también por una fosfina terciaria (Esquema 1, b).⁷ En 1968, Morita descubrió otra reacción catalizada por fosfinas terciarias de compuestos acrílicos con aldehídos, conocida actualmente como reacción de Morita-Baylis-Hillman (Esquema 1, c)^{8,9}.



Esquema 1: primeros reportes sobre catálisis con fosfinas.

Estos primeros hallazgos no generaron mucho interés en la comunidad científica. En los años 90, cuando se publicó el descubrimiento de Lu¹⁰ sobre la anulación [3 + 2] catalizada por fosfina y las investigaciones de Trost¹¹ sobre la adición de "umpolung" desencadenada por fosfina, el campo de la catálisis por fosfinas comenzó su importante desarrollo.⁸ La reacción de Lu supone uno de los primeros antecedentes directos de este trabajo. Es un tipo de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por fosfinas donde reacciona un éster alénico con un electrófilo como un alqueno, un alquino o una imina. En el artículo original se sugiere el mecanismo que se indica en el eEsquema 2, donde primero se produce el ataque de la fosfina al carbono β del aleno para formar un intermedio zwitteriónico, después se produce la propia cicloadición (3+2) entre este dipolo y el electrófilo correspondiente. Tras la trasposición de un protón, se elimina el catalizador para llegar a los cicloaductos finales. En este proceso se pueden obtener dos cicloaductos correspondientes a un ataque α o γ del intermedio zwitteriónico¹⁰.

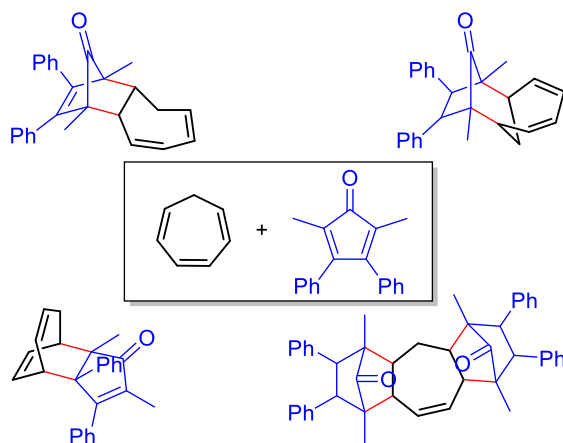
La estructura del intermedio zwitteriónico 1,3-dipolar (Esquema 2) generado por la adición de una fosfina o, en general, una base de Lewis al carbono β -electrofílico de un aleno deficiente en electrones, se puede representar mediante dos estructuras de resonancia de tipo carbanión centrado en el carbono α y en el carbono γ , y mediante otra forma de resonancia de tipo enolato. La deslocalización de la carga negativa es responsable de la relativa estabilidad de este tipo de intermedios, y es importante considerar todas las posibles estructuras de resonancia para comprender los modos de reactividad de los alenoatos al ser expuestos a diferentes catalizadores de base de Lewis.¹²



Esquema 2: reacción de Lu y posibles estructuras del intermedio zwitteriónico.

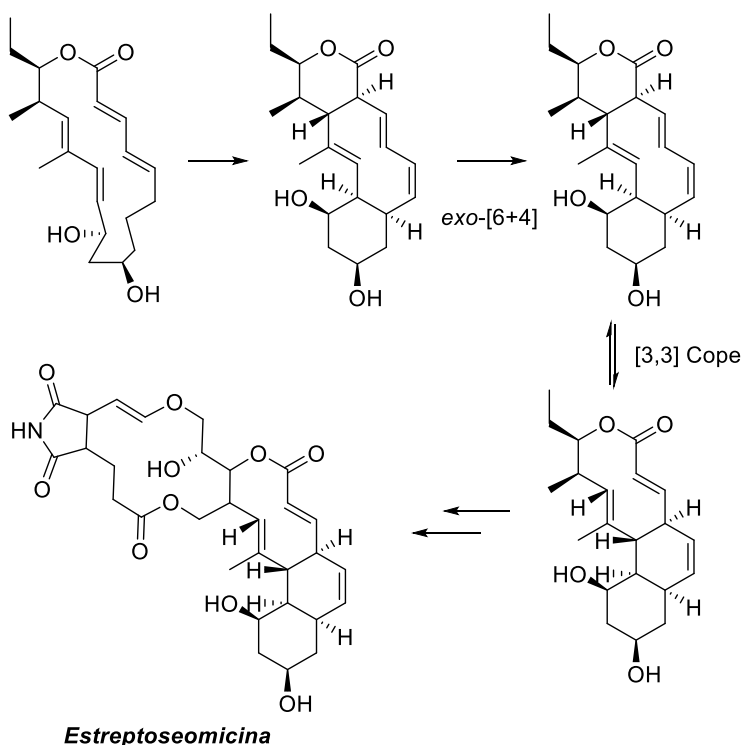
En los años posteriores, la mayoría de artículos se basaban únicamente en el uso de fosfinas aquirales, aunque en los últimos años ha habido un crecimiento enorme en la cantidad de reacciones enantioselectivas relacionadas con el uso de fosfinas quirales como catalizadores, siendo las reacciones de cicloadición posiblemente las más estudiadas en este contexto.⁸

Las cicloadiciones clásicas, es decir aquellas reacciones de formación de anillos a partir de precursores acíclicos donde intervienen 6 electrones π o menos, han sido ampliamente estudiadas, como la reacción de Diels-Alder, que sigue las reglas descritas por Woodward-Hoffmann. En cambio, las cicloadiciones con más de 6 electrones π o cicloadiciones de alto orden (HOCs) no están tan estudiadas.^{13,14} Este término fue acuñado por Woodward y Houk, tras publicar un estudio sobre la reacción entre ciclopentadieno y 2,5-dimetil-3,4-difenilciclopentadienona como una cicloadición de orden mayor que [4+2] (Esquema 3).¹⁵ Previamente Hoffmann ya había predicho la existencia de reacciones de cicloadición con más de 6 electrones π implicados.



Esquema 3: primeros reportes sobre cicloadiciones de alto orden.

Años después, Houk y su equipo demostraron mediante estudios teóricos y experimentales la existencia de cicloadiciones de alto orden en la naturaleza, en concreto en la biosíntesis del macrociclo *Estreptoseomicina*. En este caso, los autores postulan una ciclación *exo*-[6+4] seguida de una reacción de Cope¹⁶.

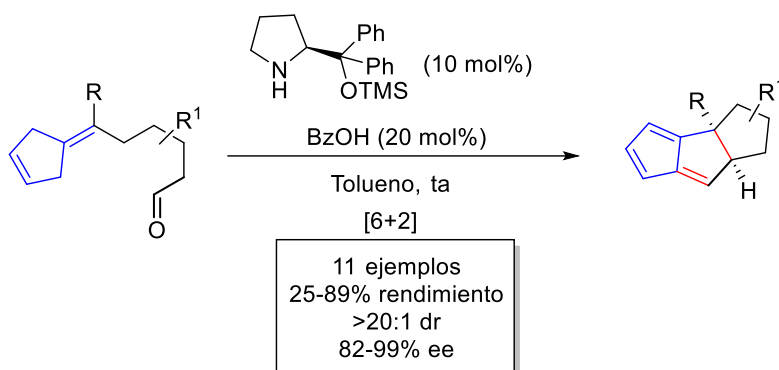


Esquema 4: cicloadición [6+4] en la biosíntesis de *Estreptoseomicina*.

A pesar de ser conocidas prácticamente desde el nacimiento de las cicloadiciones y desde la formulación de las reglas de Woodward-Hoffmann, las cicloadiciones de alto orden han sido poco desarrolladas y se han caracterizado por proporcionar bajos rendimientos y una pobre periselectividad, lo que se atribuye al uso de polienos altamente reactivos que pueden adoptar una gran variedad de conformaciones. Esta falta de estereoselectividad ha implicado que se han desarrollado mucho menos que las cicloadiciones convencionales, especialmente en sus versiones enantioselectivas, de las que se conocen muy pocos ejemplos en comparación con las cicloadiciones convencionales. Conviene destacar que, aunque las reglas de Woodward-Hoffmann se aplican a reacciones pericíclicas concertadas, se cree que la mayoría de cicloadiciones de alto orden transcurren a través de un mecanismo por pasos. Por lo tanto, en realidad se pueden denominar cicloadiciones formales¹⁴.

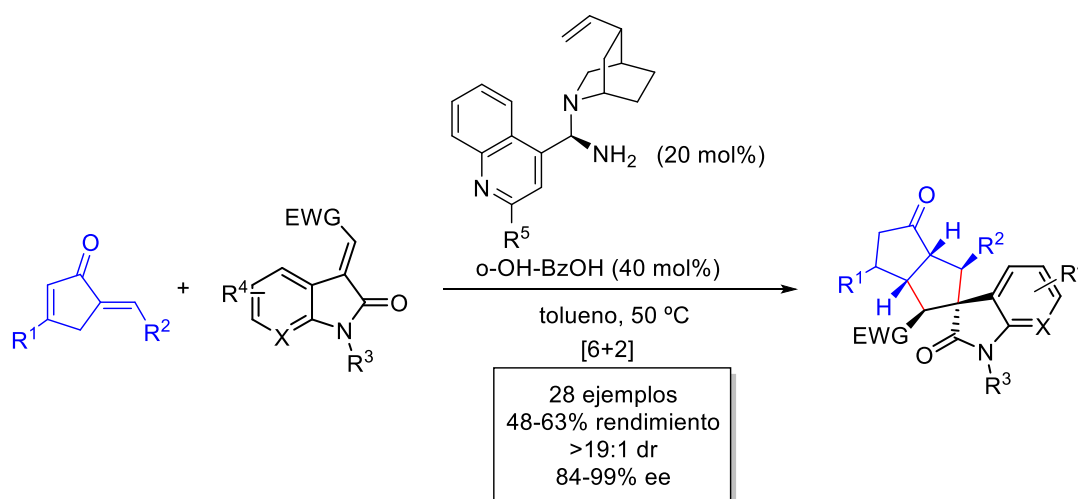
Debido a la necesidad de poder controlar la selectividad de estas reacciones, se comenzó a implementar la organocatálisis asimétrica en las cicloadiciones de alto orden, lo que además permitió inducir enantioselectividad en las moléculas objetivo. Los derivados de fulveno constituyen un grupo de productos de partida muy interesante para esta tarea, debido a la reorganización estructural que presentan¹³. Hayashi describió en 2011 el primer ejemplo de

cicloadición de alto orden organocatalizada, que consiste en una reacción de cicloadición intramolecular [6+2] de fulvenos sustituidos en la posición exocíclica 6 con un grupo ω -formilalquilo (Esquema 5) mediante aminocatálisis¹⁷.



Esquema 5: reacción de cicloadición [6+2] intramolecular organocatalizada.

Más tarde Chen, describió la primera reacción de cicloadición intermolecular [6+2] asimétrica (Esquema 6) catalizada por una amina derivada de un alcaloide de Cinchona.¹⁸



Esquema 6: reacción de cicloadición [6+2] intermolecular organocatalizada asimétrica.

De manera análoga a los derivados de fulveno, los derivados de tropona también constituyen un grupo interesante de sustratos en las cicloadiciones de alto orden y se pueden agrupar en dos categorías principales, derivados pobres en electrones o ricos en electrones.¹³

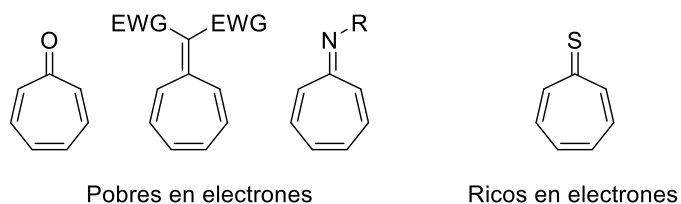
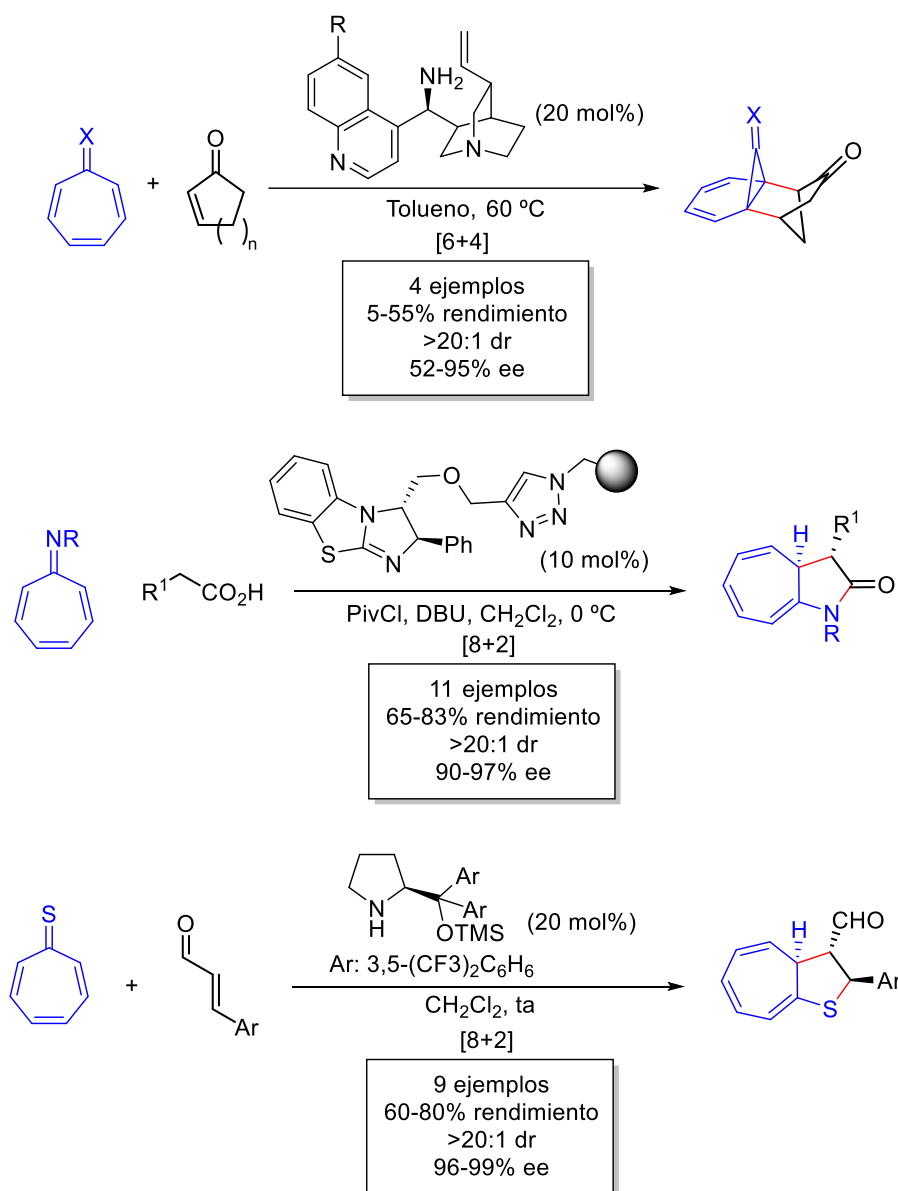


Figura 1: clasificación de derivados de tropona usados en reacciones de cicloadición.

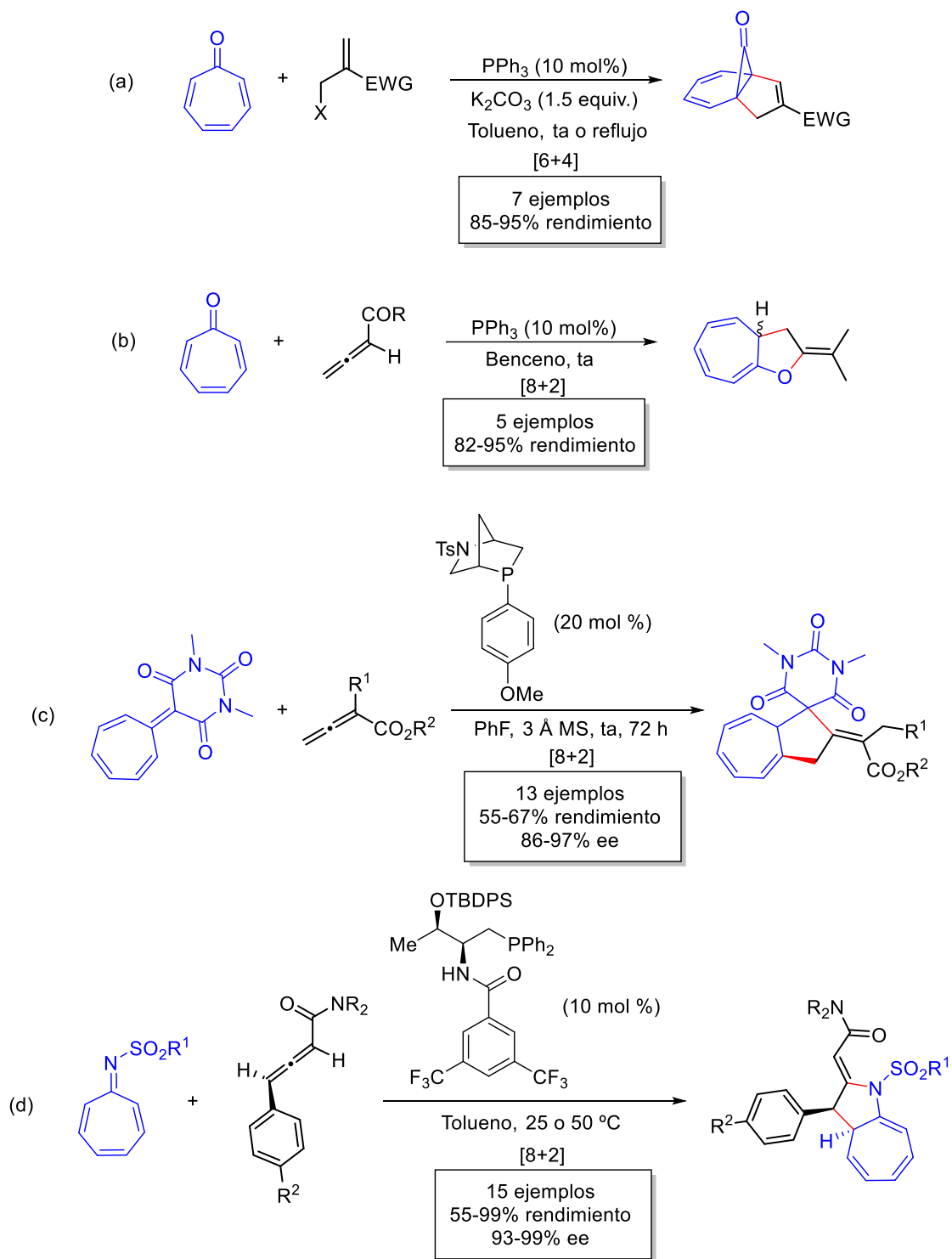
Actualmente existen numerosos ejemplos de cicloadiciones de alto orden con derivados de tropona, incluyendo todo tipo de modos de activación mediante organocatálisis (*Esquema 7*)¹⁴. Algunos ejemplos enantioselectivos son la cicloadición [6+4] entre tropona y cicloalquenonas catalizada por aminas derivadas de Cinchona (*Esquema 7a*)¹⁹ la cicloadición [8+2] entre un azaheptafulveno y ácidos carboxílicos catalizada por isotioureas inmovilizadas (*Esquema 7b*),²⁰ y la cicloadición [8+2] entre tioheptafulveno y aldehídos α,β -insaturados mediante catálisis vía ion iminio.²¹



Esquema 7: ejemplos de cicloadiciones de alto orden con derivados de tropona.

A pesar del enorme desarrollo del campo de las fosfinas como catalizadores, las reacciones de cicloadiciones de alto orden catalizadas por fosfinas han sido mucho menos estudiadas que con otros métodos de activación, y mucho menos en el caso de reacciones

enantioselectivas. Algunos ejemplos de reacciones de cicloadición de alto orden con fosfinas como organocatalizadores son los que se muestran en el Esquema 8.

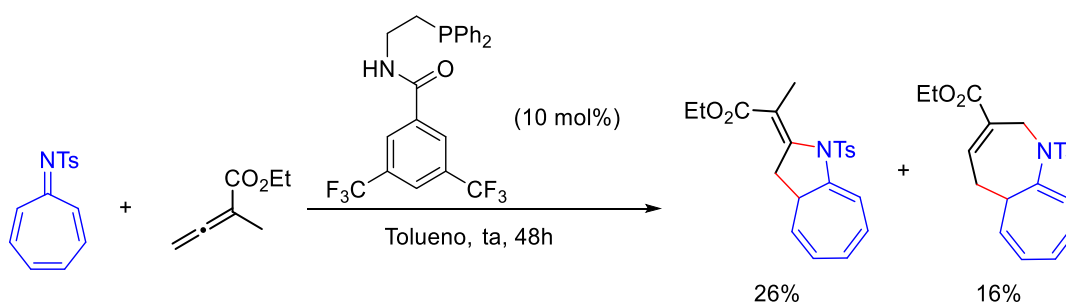


Esquema 8: reacciones de cicloadición de alto orden con fosfinas como catalizadores.

Los dos primeros ejemplos (Esquema 8a y b) suponen las primeras reacciones de cicloadición de alto orden catalizadas por fosfinas. Se trata de cicloadiciones [6+4]²² y [8+2],²³ donde se hace reaccionar tropona con alquenos deficientes en electrones que presentan

un buen grupo saliente en posición alílica y con ésteres alénicos, respectivamente, en presencia de trifenilfosfina como catalizador. En 2018, Guo y colaboradores describieron una cicloadición [8+2] enantioselectiva catalizada por una fosfina quiral entre un heptafulveno derivado del ácido barbitúrico y ésteres alénicos (Esquema 8 c).²⁴ 2020, Manzano, Vicario y colaboradores describieron una cicloadición [8+2] catalizada por fosfinas quirales derivadas de aminoácidos entre azaheptafulvenos y amidas alénicas γ -sustituidas, que permitió la obtención de cicloheptapirrolidinas quirales con una enantioselectividad extraordinaria.²⁵

Estudios previos en el grupo de investigación han demostrado la viabilidad de las cicloadiciones de alto orden catalizadas por fosfinas con alenos α -metil sustituidos deficientes en electrones, para generar compuestos bicíclicos con dos anillos de 7 eslabones fusionados.^{26,27} En concreto, un éster alénico α -metil sustituido reacciona con el N-tosilazaheptafulveno en presencia de una aminofosfina aquiral para dar una mezcla de dos biciclos, tanto el cicloheptapirrol como la cicloheptaazepina.



Esquema 9: antecedentes de reacciones de cicloadición de alto orden catalizadas por fosfinas en el grupo de investigación.

La obtención de heterociclos nitrogenados quirales de tipo cicloheptaazepinas resulta atractiva teniendo en cuenta que el esqueleto análogo de benzazepina se encuentra presente en una gran variedad de compuestos con actividad farmacológica, como el benazepril, el fenoldopam y la ivabradina (Figura 2). Sin embargo, no existe hasta la fecha un método general de síntesis del esqueleto de cicloheptaazepina. Por este motivo, en este trabajo de fin de máster nos centraremos en la obtención enantioselectiva de cicloheptaazepinas mediante cicloadiciones de alto orden catalizadas por fosfinas.

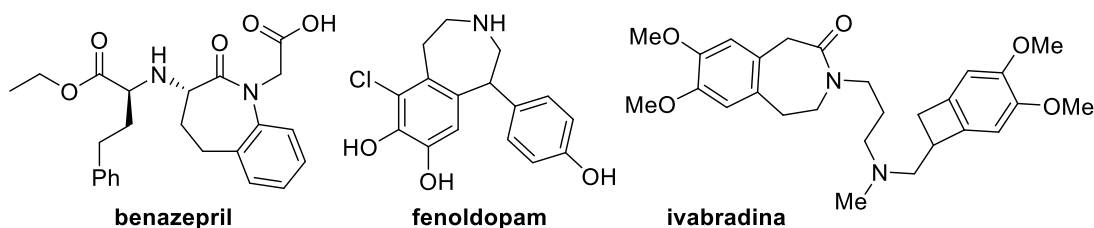
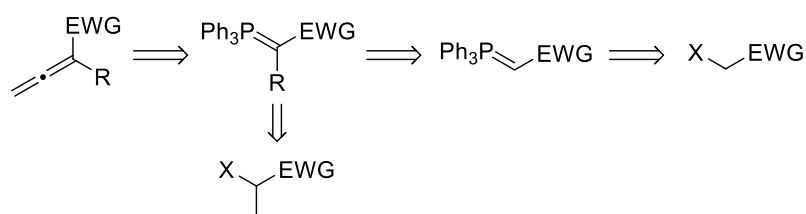


Figura 2: compuestos con actividad farmacológica con estructura de benzazepina.

OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

A partir de los antecedentes descritos, el objetivo principal de este trabajo es la síntesis enantioselectiva de heterociclos nitrogenados con estructuras complejas, en concreto cicloheptaazepinas quirales. Para ello, se plantea el estudio de cicloadiciones de alto orden de azaheptafulvenos con alenos con un grupo extractor y un grupo alquílico en la posición α . A partir de este objetivo general se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Preparación de alenos pobres en electrones con sustituyentes alquílicos en posición α , en particular cetonas, ésteres, amidas e imidas alénicas (EWG=COR, CO₂R, CONR₂). En todos los casos, la síntesis de estos sustratos se plantea a partir de reactivos comerciales, según se muestra en el análisis retrosintético.



Esquema 10: análisis retrosintético de alenos con un grupo extractor y un grupo alquílico en la posición α .

2. Realización de estudios preliminares de cicloadiciones de alto orden con distintos alenos deficientes en electrones con un sustituyente alquílico en posición α en presencia de una fosfina aquiral. Para ello se utilizarán los alenos sintetizados específicamente para este trabajo además de otros alenos sintetizados previamente por el grupo de investigación. Se aprovecharán también los resultados obtenidos previamente en el grupo para comparar los resultados obtenidos.

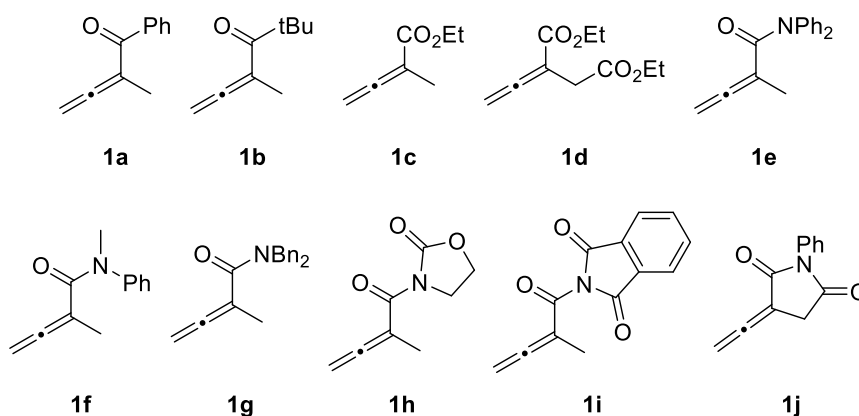
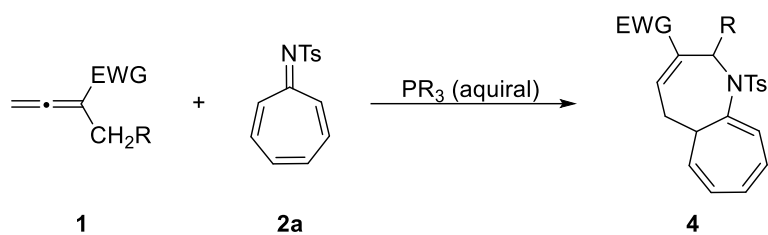
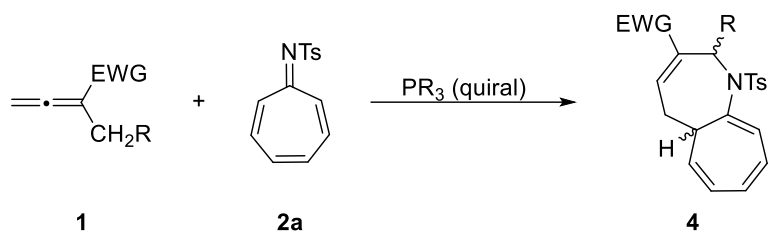


Figura 3: alenos deficientes en electrones para la formación de cicloheptaazepinas a través de cicloadiciones de alto orden con azaheptafulvenos.



Esquema 11 : cicloadiciones de alto orden no enantioselectivas.

3. Tras la exploración inicial, se elegirá como modelo el aleno con el que se obtengan los mejores resultados para la optimización de la reacción en su versión enantioselectiva. Se ensayarán distintos catalizadores sintetizados previamente por el grupo de investigación además de otros sintetizados exclusivamente para este trabajo siguiendo rutas de síntesis descritas en la bibliografía.



Esquema 12: cicloadiciones de alto orden enantioselectivas.

4. Tras la optimización de la versión enantioselectiva de la reacción, se estudiará el alcance de la reacción modificando el azaheptafulveno.

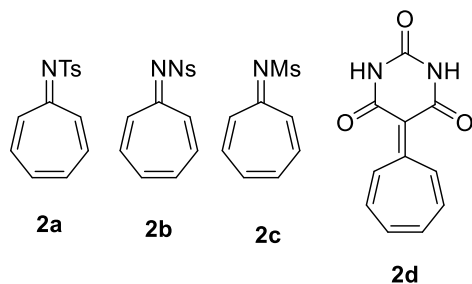
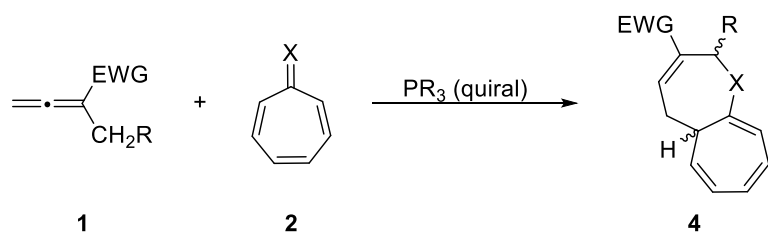
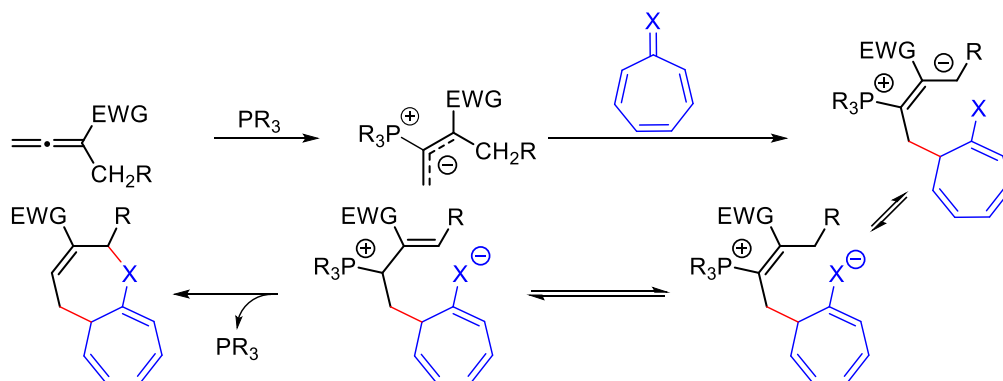


Figura 4: derivados de tropona para la formación de cicloheptaazepinas a través de cicloadiciones de alto orden con alenos.



Esquema 13: cicloadiciones de alto orden enantioselectivas con otros derivados de tropona.

Como hipótesis de trabajo para la formación de los derivados de cicloheptaazepina en las reacciones de cicloadición se plantea el siguiente mecanismo:



Esquema 14: mecanismo propuesto para la reacción de cicloadición [8+2].

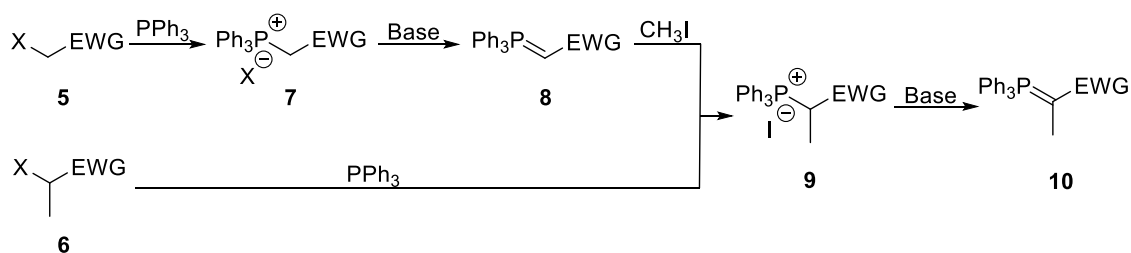
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis de alenos

Para la síntesis de los alenos descritos en la Figura 3 según el análisis retrosintético del Esquema 15, se ha empleado una reacción de Wittig entre los iluros de fósforo correspondientes y cetena ($\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$) generada *in situ*.

Síntesis iluros

Los iluros de fosforo se prepararon según el procedimiento general indicado en el Esquema 15.

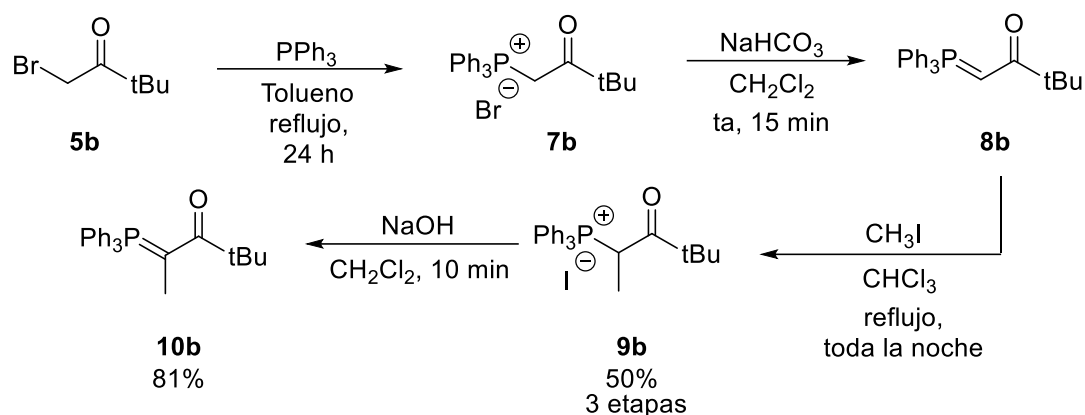


Esquema 15: esquema general de síntesis de iluros de fosforo.

Derivados de cetonas

Para la síntesis del iluro de fosforo **1b**, se hizo reaccionar 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona con trifetilfosfina en tolueno a reflujo durante 24 h. Después se desprotonó la sal de fosfonio resultante con bicarbonato sódico obteniéndose así el iluro de fósforo **8b**. A continuación se llevó a cabo a la alquilación del producto con yodometano, obteniéndose así la sal de fosfonio **9b** con un rendimiento del 50% en las tres etapas. Finalmente se desprotonó la sal

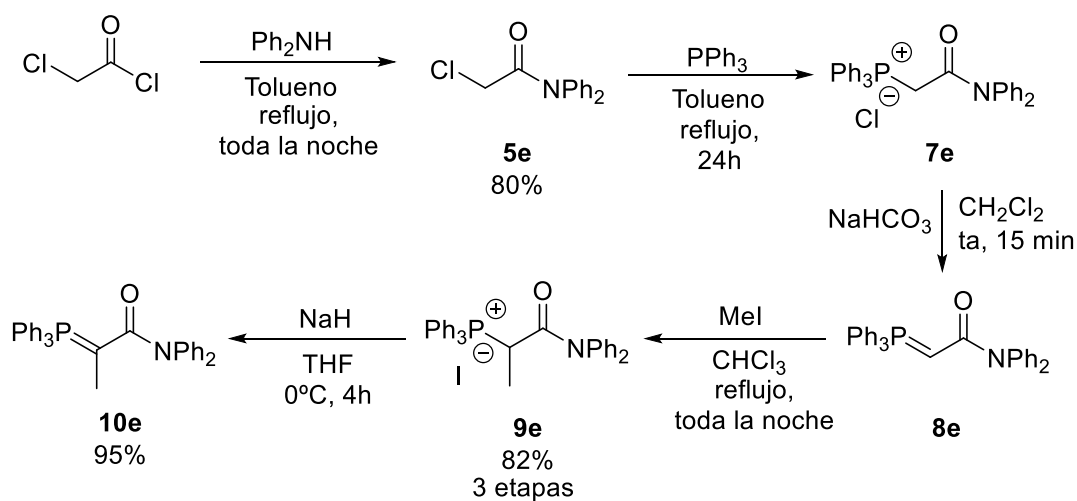
formada con NaOH, obteniendo el iluro de fosforo **10b** con un 81% de rendimiento. Ninguno de los productos que se obtuvieron necesitaron una purificación posterior.



Esquema 16: síntesis del iluro de fosforo **7b** derivado de una cetona terc-butílica.

Derivados de amidas.

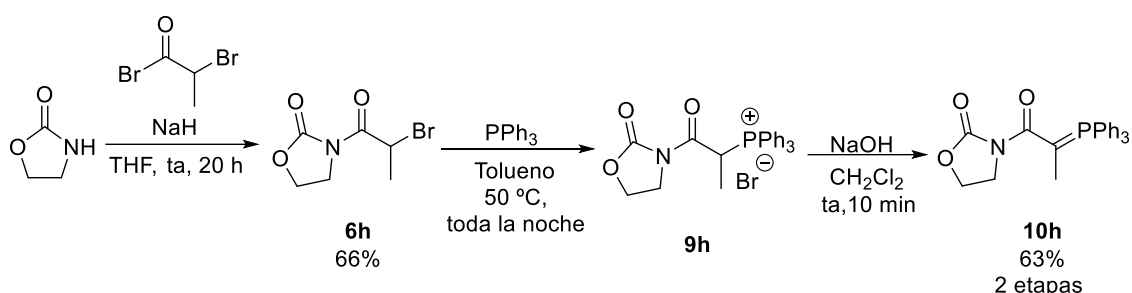
La síntesis del iluro de fosforo **10e** precursor del aleno **1e** es análoga a la síntesis de la cetona terc-butílica **10b**. El primer paso fue la formación de la amida **5e** a partir de cloruro de cloroacetilo y difenilamina en tolueno durante toda la noche, obteniéndose con un 81% de rendimiento. La amida **5e** se calentó con trifenilfosfina a refluxo y la sal de fosfonio resultante **7e** se trató con bicarbonato de sodio para proporcionar el iluro de fósforo **8e**. Después se procedió a la metilación del iluro **8e** con yodometano, dando como resultado un 82% de rendimiento en las tres etapas. El último paso fue la desprotonación de la sal de fosfonio **9e** con hidruro de sodio, lo que permitió aislar el iluro de fosforo **10e** con un 95% de rendimiento. Cabe destacar de este procedimiento que la única purificación necesaria fue la de la amida **5e**, mediante recrystalización.



Esquema 17: síntesis del iluro de fosforo **10e** derivado de una amida dibencílica.

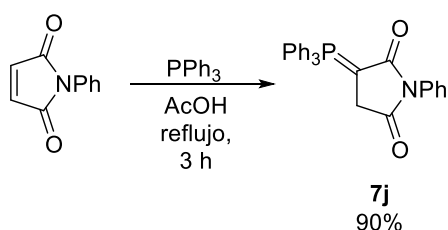
Derivados de imidas.

La síntesis del iluro de fósforo **10h**, se llevó a cabo siguiendo un esquema de síntesis análogo a los empleados para los iluros de fósforo anteriores, según el procedimiento descrito en la literatura.²⁸ El primer paso fue la formación de la imida **6h**, haciendo reaccionar 2-oxazolidinona con bromuro de 2-bromopropionilo, en presencia de hidruro de sodio, en THF a temperatura ambiente durante 20 h. Tras una purificación cromatográfica se pudo aislar la imida **6h** con un 66% de rendimiento. Después se dejó reaccionar con trifenilfosfina durante toda la noche a 50°C en tolueno para dar la sal de fosfonio **9h**, que se trató con hidróxido de sodio obteniéndose así el iluro de fósforo **10h** con un 63% tras las dos últimas etapas. No fue necesaria la purificación ninguno de los derivados de fósforo.



Esquema 18: síntesis del iluro de fósforo **10h** derivado de 2-oxazolidinona.

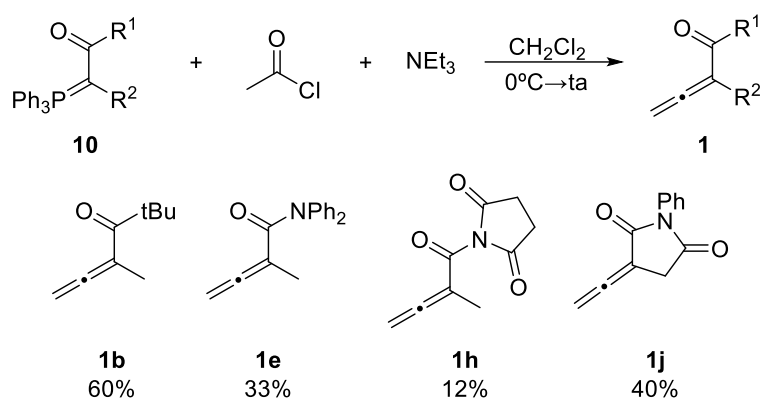
La síntesis del iluro de fósforo **10j** se llevó a cabo mediante reacción de N-fenilmaleimida con trifenilfosfina en ácido acético a reflujo durante 3h, obteniéndose el iluro de fósforo **10j** con un 90% de rendimiento después de una recrystalización.



Esquema 19: síntesis del iluro de fósforo **10j** derivado de N-fenilmaleimida.

Síntesis de alenos.

Una vez sintetizados los iluros de fósforo se procedió a la síntesis de los alenos **1b,e,h,j** mediante una reacción de Wittig, con cetena generada in situ mediante reacción de cloruro de acetilo con trietilamina. Después de purificación cromatográfica se obtuvieron los alenos **1b,e,h,j** con rendimientos moderados, en línea con los publicados para otros alenos similares.

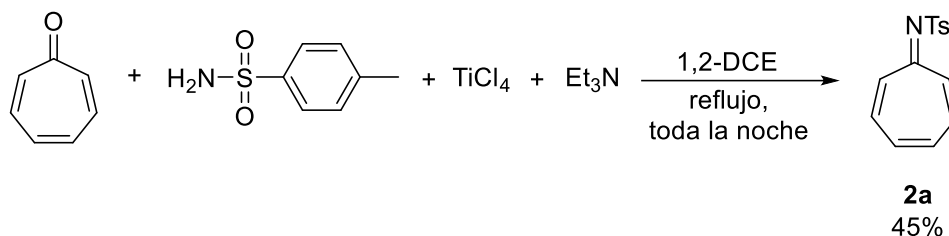


Esquema 20: síntesis de los alenos **1b,e,h,j** mediante reacción de Wittig.

La síntesis de los alenos **1a,c,d,f,g,i** se realizó previamente a manos del grupo de investigación siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía, análogos a los que se acaban de describir.

Síntesis de derivados de tropona.

La síntesis del azaheptafulveno **2a** se realizó siguiendo el procedimiento descrito en los antecedentes de este trabajo.²⁵ Se hizo reaccionar tropona con p-toluensulfonamida en presencia de tetracloruro de titanio y trietilamina en dicloroetano a reflujo durante toda la noche, después de dos purificaciones cromatográficas se obtuvo el azaheptafulveno **2a** con un 45% de rendimiento. Los derivados de tropona **2b-d** fueron preparados en el grupo de investigación mediante procedimientos descritos en literatura²⁵.

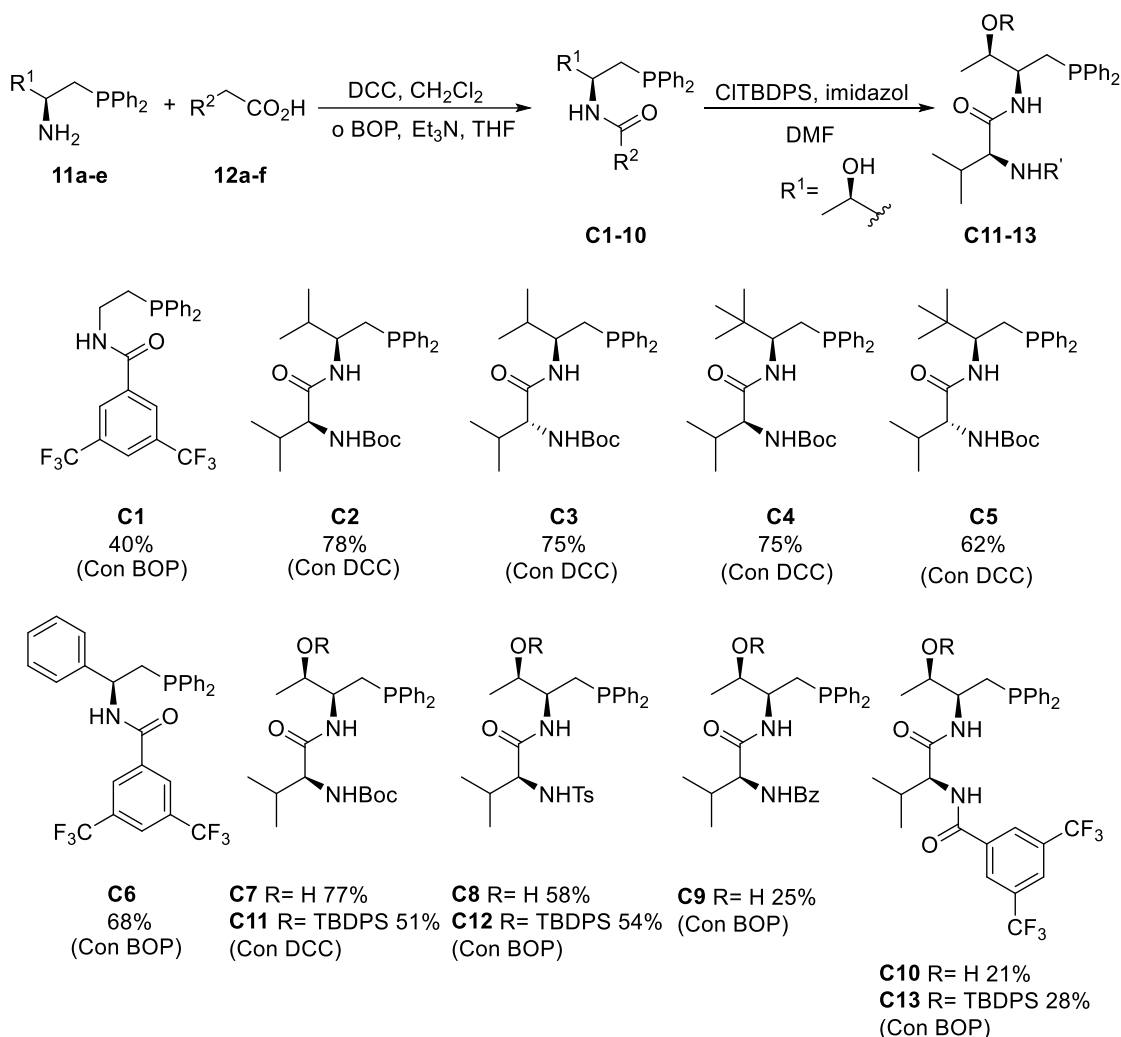


Esquema 21: síntesis del azaheptafulveno **2a** derivado de tosilo.

Síntesis de catalizadores

Los catalizadores de tipo fosfina se prepararon mediante el acoplamiento las aminofosfinas **11a-d** (comerciales) y **11e** sintetizada por el grupo de investigación según la literatura²⁹ con los ácidos carboxílicos correspondientes con el ácido correspondiente en presencia de DCC o BOP como agente de acoplamiento. En todos los casos se obtuvieron rendimientos moderados, excepto en los dos últimos donde el rendimiento fue bajo. En el caso de los derivados de treonina, se llevó a cabo la protección del grupo hidroxilo como éter silílico mediante TBDPSCI e imidazol, obteniéndose rendimientos cercanos al 50%, menos para el

ultimo catalizador donde el rendimiento descendió hasta un 28%. Debido a la imposibilidad de purificar de forma satisfactoria el catalizador **C9'**, no se pudo proteger el grupo hidroxilo.

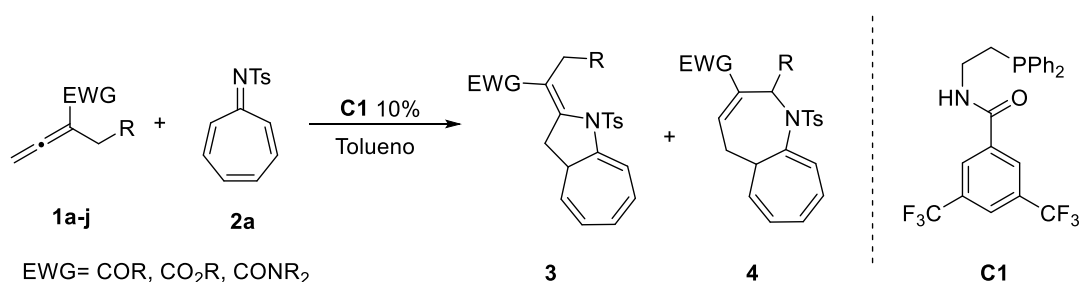


Esquema 22: síntesis de catalizadores de tipo fosfina.

Cicloadiciones de alto orden

Estudios preliminares de cicloadiciones de alenos deficientes en electrones

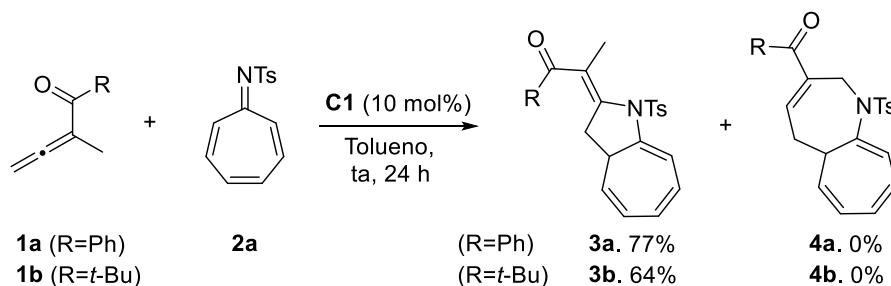
Una vez sintetizados todos los productos de partida y catalizadores, se comenzó con el estudio de la reacción de cicloadición [8+2] planteada en los objetivos de este trabajo, tomando como referencia estudios previos tanto descritos en la literatura como en trabajos previos realizados dentro del grupo de investigación. Para ello se hicieron reaccionar los alenos **1a-j** con el azaheptafulveno **2a**, en tolueno a temperatura ambiente y en presencia de un 10% de catalizador aquiral **C1**. La reacción se siguió mediante TLC y ^1H RMN.



Esquema 23: cicloadiciones de alto orden con alenos deficientes en electrones y el azaheptafulveno **2a**.

Con cetonas alénicas

Durante mi trabajo de fin de grado²⁶ se consiguió aislar el cicloaducto bicíclico de 5 y 7 eslabones como único producto tras la cicloadición de alto orden entre el azaheptafulveno **2a** y cetona alénica **1a** con un 77% de rendimiento²⁶. A pesar de tener un sustituyente alquílico en posición α no se observó la cicloheptaazepina correspondiente. Para confirmar que la formación preferente del anillo de 5 miembros no se debía a la aromaticidad de la cetona, se decidió ensayar la alenil *tert*-butil cetona **1b**. En este caso también se comprobó que la reacción de cicloadición proporcionaba el mismo tipo de cicloaducto como único producto con un rendimiento similar en las mismas condiciones de reacción. A partir de estos resultados, se concluyó que las cetonas alénicas α -metil sustituidas conducen selectivamente a cicloheptapirrolidinas, por lo que no son sustratos adecuados para la obtención de cicloheptaazepinas, que son el objetivo de este trabajo.

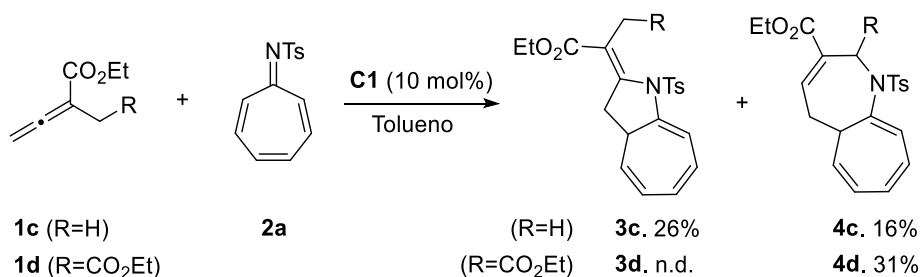


Esquema 24: reacciones de cicloadición a partir de cetonas alénicas α -metil sustituidas.

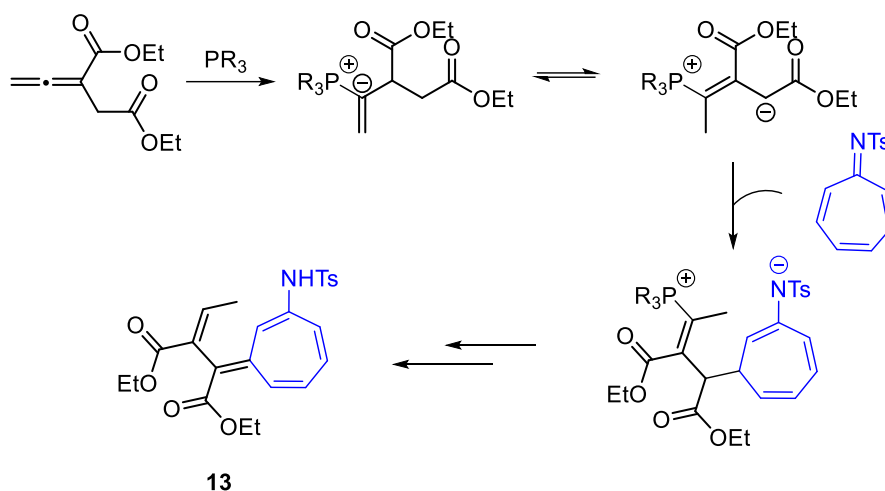
Con ésteres alénicos

En estudios anteriores se había observado que los ésteres alénicos con sustituyentes alquílicos en posición α formaban mezclas de cicloheptaazepinas y cicloheptapirroles²⁷. Con el aleno **1c**, se obtuvo un 16% de la cicloheptaazepina **4c** y un 26% del cicloheptapirrol **3c** tras 72 h de reacción. Con el objetivo de dirigir la reacción de cicloadición hacia la formación del esqueleto de cicloheptaazepina, se decidió ensayar el éster alénico **1b**, con una posición α mucho más ácida.

En este caso se obtuvo la cicloheptaazepina **4d** como único cicloaducto con un 31% de rendimiento tras solo 24 h, aunque fue imposible de purificar completamente. En esta reacción se logró aislar otro producto derivado de la reacción entre el aleno y azaheptafulveno (*Esquema 24*) que no se correspondía exactamente con ninguno de los cicloaductos esperados. La estructura de **13** se asignó de manera tentativa mediante experimentos de RMN y se propone un posible mecanismo que explica su formación (*Esquema 26*).



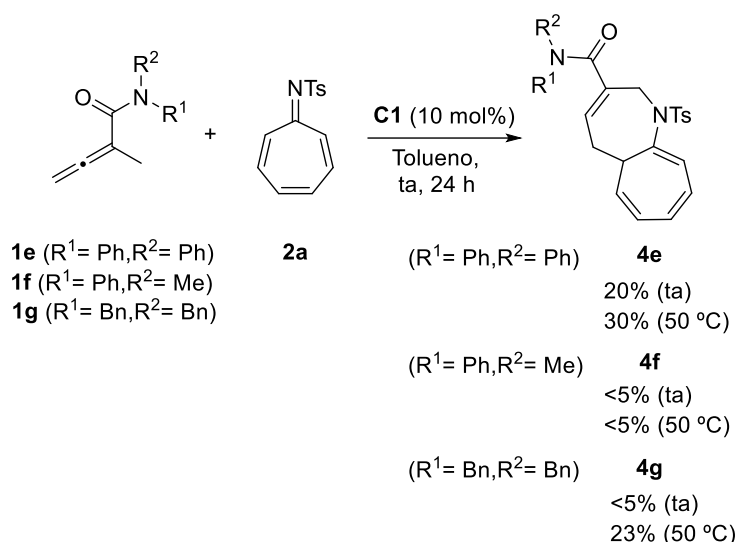
Esquema 25: reacciones de cicloadición a partir de ésteres alénicos α -metil sustituidos.



Esquema 26: posible mecanismo de formación del subproducto de adición entre el azaheptafulveno **2a** y el aleno **1c**.

Con amidas alénicas

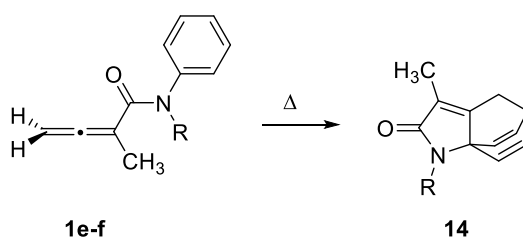
En trabajos previos se había observado la formación preferente de cicloheptaazepinas cuando se usan como sustrato amidas alénicas con sustituyentes alquílicos en posición α . Por ello se decidió llevar a cabo distintas cicloadiciones a partir de las amidas alénicas **1e-g**, obteniéndose los derivados de cicloheptaazepina como únicos productos de cicloadición (*Esquema 27*).



Esquema 27: reacciones de cicloadición a partir de amidas alénicas.

La ciclohepaazepina **4e** derivada de la N,N-difenilamida alénica **1e**, se consiguió aislar con un 20% de rendimiento cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente. Con el fin de favorecer la formación de la cicloaducto se aumentó la temperatura, a 50 °C, obteniendo en este caso un rendimiento aislado del 30%. En ambos ensayos se observó la formación de otro producto de reacción tanto por TLC como por ^1H RMN que no se correspondía con ningún cicloaducto, ni tampoco había indicios de que se tratara de un derivado de azaheptafulveno, por lo que se trataba de un derivado de la amida alénica. La formación de este tipo de compuestos se encuentra descrita para otras amidas alénicas N-fenil sustituidas en xileno a 140 °C.³⁰ Este tipo de alenos, pueden sufrir una reacción de Diels-Alder intramolecular, el grupo fenilo actúa como dieno y el doble enlace C=C β - γ del aleno actúa como dienófilo. Los autores explican la tendencia de este tipo de compuestos para dar reacción Diels-Alder intramolecular como una acumulación diferentes factores como la facilidad de formación de lactamas estables a través de anillos de cinco miembros, la activación del benceno debido al grupo amino, por el alto contenido energético del sistema alénico y por la rigidez la propia estructura alénica.

En este caso, el producto **14** se observó tanto al calentar la reacción a 50°C como a temperatura ambiente pero en menor cantidad.



Esquema 28: reacción de Diels-Alder intramolecular.

Las amidas alénicas **1f** y **1g** se ensayaron a continuación para estudiar la influencia de la aromaticidad de los sustituyentes en el átomo de nitrógeno de la amida. Cuando se hizo reaccionar la N-fenil-N-metilamida alénica **1f** a temperatura ambiente, la reacción fue notablemente más lenta observándose la formación de la cicloheptaazepina **4f** con menos del 5% de rendimiento junto con otro cicloaducto sin identificar con un rendimiento menor. A 50 °C, se favoreció la formación del cicloaducto sin identificar, aun así el rendimiento para ambos productos fue menor del 5%. En este caso también se observó la formación del correspondiente producto de Diels-Alder intramolecular, aunque en menor proporción que para el aleno **1e**. Por otro lado, a partir de la N,N-dibencilamida **1g** se consiguió aislar la cicloheptaazepina **4g** con menos de un <5% de rendimiento a temperatura ambiente pero con un 23% de rendimiento al realizar la reacción a 50 °C como único producto de reacción en ambos casos. A la vista de estos resultados, se puede afirmar que aunque no es necesario que los sustituyentes de la amida sean aromáticos para que se forme de forma selectiva la cicloheptaazepina, la mejor reactividad se ha obtenido con la N,N-difenilamida **1e**.

Con imidas alénicas

Como se habían obtenido resultados prometedores tras el uso de amidas alénicas como sustratos para la formación de cicloheptaazepinas, se decidieron ensayar las imidas alénicas **1h**, **1i** y **1j** en condiciones de cicloadición. Para ello, se hicieron reaccionar estas imidas con el azaheptafulveno **2a** durante 3 días a temperatura ambiente, al no observar la formación de ningún producto al cabo de ese tiempo, se optó por calentar la reacción a 50°C. Al cabo de 7 días no se observó la formación de ningún producto o subproducto permaneciendo los sustratos intactos.

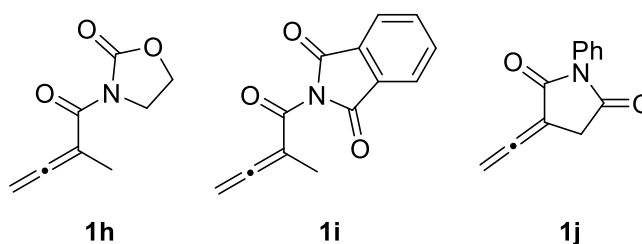
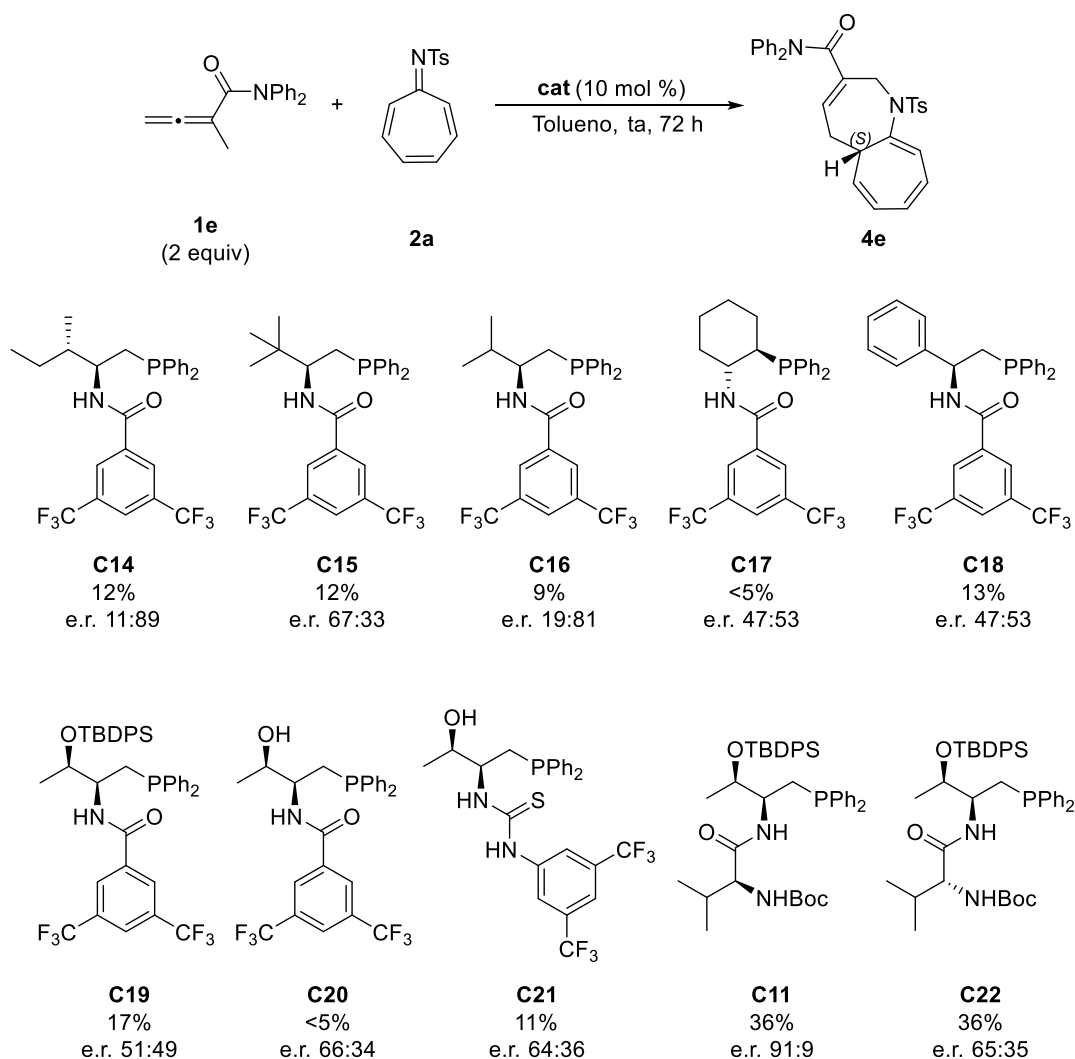


Figura 5: imidas alénicas usadas como sustrato en reacciones de cicloadición.

Cicloadiciones enantioselectivas

A la vista de estos resultados se eligió la N,N-difenilamida alénica **1e** como sustrato modelo para la optimización de la reacción de cicloadición enantioselectiva.



Esquema 29: reacción de cicloadición enantioselectiva, rendimientos y relaciones enantioméricas obtenidas con cada catalizador.

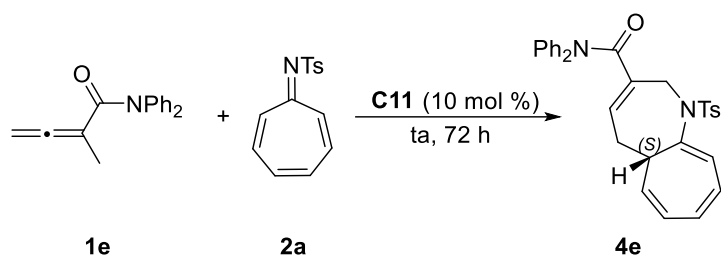
Para ello, se llevó a cabo una serie de experimentos con el azaheptafulveno **2a** y la amida alénica **1e** (2 equiv.) y empleando una colección de catalizadores quirales de tipo fosfina (**C11-22**) a temperatura ambiente durante 72 h, en tolueno (Esquema 29). No se probó la eficiencia de cada catalizador directamente calentando la reacción ya que se pretendía encontrar además de un catalizador que proporcionara un buen exceso enantiomérico, que fuera también más reactivo para poder llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente con un buen rendimiento. Se empleó un exceso de aleno para contrarrestar la reacción competitiva de Diels-Alder intramolecular que sufre el aleno **1e** en disolución en tiempos largos (Esquema 28).

Primero se probaron los derivados de isoleucina **C14**, *terc*-leucina **C15** y valina **C16**, obteniéndose en todos los casos rendimientos muy bajos, incluso por debajo del rendimiento obtenido con el catalizador aquiral. En cuanto a la relación enantiomérica para los derivados

de isoleucina **C14** y valina **C16** los resultados son prometedores, además son los únicos catalizadores que favorecen notablemente la formación del enantiómero *R*. Esta relación decae para el derivado de *terc*-leucina **C15** pero sorprendentemente el enantiómero mayoritario obtenido en esta ocasión es el contrario. A continuación se comprobó que el derivado de ciclohexano **C17**, el rendimiento fue bajo y además se obtuvo como cuasi racemato. Por otro lado para el derivado de fenilglicina **C18**, el rendimiento se mantuvo en línea con los resultados obtenidos con los catalizadores anteriores, pero la relación enantiomérica obtenida fue similar a la obtenida con el derivado de ciclohexano **C17**. A la vista de estos resultados, se puede afirmar que los catalizadores con sustituyentes sin libertad de giro como **C17** disminuyen el rendimiento, pero este no depende del volumen del resto. En cuanto al exceso enantiomérico, los catalizadores con restos más pequeños producen los mejores resultados. También se estudiaron catalizadores derivados de treonina, tanto con el grupo hidroxilo libre **C20** como protegido como éter *terc*-butildifenilsilílico (OTBDPS) **C19**. Para el catalizador protegido **C19**, el rendimiento aumentó ligeramente en comparación con el resto de catalizadores probados pero no es capaz de inducir enantioselectividad en la formación de la ciclohepaazepina. En cambio el catalizador con el grupo hidroxilo libre **C20** si fue capaz de inducir una ligera enantioselectividad pero el rendimiento fue prácticamente nulo. Esto concuerda con los resultados obtenidos previamente, es decir, que los restos pequeños proporcionan un mayor enantiocontrol. También se estudió una tiourea derivada de treonina, **C21**, y la relación enantiomérica que se obtuvo fue prácticamente igual a la obtenida con el derivado de treonina con el grupo hidroxilo libre, **C20**, pero con un mayor rendimiento respecto al catalizador anterior. Para completar estudio de catalizadores, se decidió poner a prueba una pareja de diastereoisómeros derivados de treonina y valina **C11** y **C22**, para dejar atrás los catalizadores derivados del ácido 3,5- bis(trifluorometil)benzoico, ya que con este tipo de derivados no se había conseguido obtener más de un 20% de rendimiento. Sorprendentemente, con ambos catalizadores diastereoisómeros **C11** y **C22** se logró aumentar el rendimiento hasta un 36%, pero la relación enantiomérica obtenida fue muy diferente, observando un marcado efecto match-mismatch entre los estereocentros del catalizador. Por un lado, el derivado de (*S*)-valina **C11**, logró proporcionar una relación 91:9 muy prometedora, mientras que con el derivado de (*R*)-Valina **C22** solo se alcanzó una relación del 65:35. En este otro tipo de catalizadores la inducción de quiralidad está mayormente controlada por el segundo aminoácido, por eso no se ve afectada la relación enantiomérica por el grupo protector del grupo hidroxilo.

A partir de estos resultados, se eligió **C11** como catalizador para optimizar la reacción de cicloadición enantioselectiva

Tabla 1: estudio de disolventes y condiciones de reacción a temperatura ambiente.



Entrada	Disolvente	1e/2a	Rendimiento (%)	e.r.
1	Tolueno	2:1	27	91:9
2	CHCl ₃	2:1	13	89:11
3	THF	2:1	7	85:15
4	AcOEt	2:1	9	88:12
5	Tolueno	1:1	25	90:10
6	Tolueno	1:2	20	90:10

Se estudió el efecto del disolvente tanto en el rendimiento como en la relación enantiomérica, para ello se ensayaron diferentes disolventes, tanto halogenados como el cloroformo o apróticos como el THF o el acetato de etilo. En todos los casos hubo un descenso notable en el rendimiento en comparación con tolueno (entrada 1), aunque el descenso de la relación enantiomérica no fue tan acusado. A la vista de estos resultados se siguió eligiendo el tolueno como disolvente. En un experimento en el que se emplearon cantidades equimolares de aleno **1e** y azaheptafulveno **2a** (entrada 5) se comprobó que se podía aislar la cicloheptaazepina **4e** con un rendimiento y relación enantiomérica similares. En este experimento también se observó que ni el aleno ni el azaheptafulveno se consumían completamente, aunque sí se observaba el producto de Diels-Alder intramolecular.

Teniendo en cuenta el aumento de rendimiento obtenido durante los experimentos preliminares con el catalizador aquiral **C1** (Esquema 27), se decidió llevar a cabo una serie de experimentos de cicloadición a 50 °C (Tabla 2).

Tabla 2: estudio de disolventes y condiciones de reacción a 50 °C.

Entrada	Disolvente	Equiv.	Rendimiento (%)	e.r.
1	Tolueno	2:1	69	85:15
2	Tolueno	1:1	54	85:15
3	Tolueno	1.2:1	60-73	85:15
4	Tolueno	1.5:1	62	85:15
5	Tolueno	1.8:1	72	85:15
6	Tolueno	1:2	52	85:15
7	CHCl ₃	1.2:1	25	84:16
8	THF	1.2:1	24	80:20
9	AcOEt	1.2:1	35	84:16
10 ^a	Tolueno	1.2:1	14	77:23 ^a

^a resultados obtenidos en un reactor de reactor de microondas (50 °C, 200 W)

El aumento de la temperatura de reacción a 50 °C permitió obtener el producto de cicloadición con un rendimiento considerablemente superior, aunque a costa de una ligera disminución de la enantioselectividad (entradas 1, Tabla 1 y Tabla 2)

Se evaluó el efecto de las proporciones de aleno y azaheptafulveno a 50 °C (entradas 1-6). Como se había observado en la optimización anterior, el rendimiento disminuyó en presencia de exceso de imina y en condiciones equimolares, pero no hubo cambios significativos en el rendimiento en presencia de exceso de aleno independientemente de la cantidad. Los resultados obtenidos con 1.2 equiv. de aleno, correspondientes con 8 repeticiones de la misma reacción (entrada 3) son prometedores en cuanto al exceso y al rendimiento teniendo en cuenta que el rendimiento no puede ser cuantitativo al existir la degradación del aleno mediante la reacción indeseada de Diels-Alder intramolecular, en estas condiciones se observó una conversión del aleno prácticamente completa, por esta razón se decidió llevar a cabo la reacción con 1.2 equiv. de aleno.

Se probaron a 50 °C los disolventes estudiados anteriormente, en todos los casos, el rendimiento aumentó pasando de 13% a 25% para el cloroformo (Entrada 7), de 7% a 24% para el THF (Entrada 8), y de 9% a 35% para el acetato de etilo (Entrada 9). No obstante, ningún disolvente superó el rendimiento obtenido con tolueno, y en todos los casos la relación enantiomérica disminuyó ligeramente como era de esperar al aumentar la temperatura.

En un intento de acortar los tiempos de reacción, se llevó a cabo la reacción en un reactor de microondas, observando una drástica reducción en cuanto al rendimiento (13% vs 60-73%), como una reducción en la relación enantiomérica hasta 77:23 (entrada 10). Esta disminución de rendimiento se justifica mediante el análisis del espectro ¹H RMN, ya que se determinó que la proporción entre la cicloheptaazepina y el producto de Diels-Alder intramolecular del aleno (**14e/4e**) fue 1:4, mientras que con una calefacción convencional (entrada 3), esta relación es 3:1. Por ello, se descartó la idea de llevar a cabo la reacción en un reactor de MW.

En este punto, se decidió evaluar la estabilidad del aleno y además comprobar si el catalizador también era capaz de acelerar la reacción de Diels-Alder, ya que no estaba descrita la descomposición de amidas alénicas N-fenil sustituidas a temperaturas menores de 140 °C,³⁰ y las reacciones del estudio se realizaron en tolueno, a 50°C durante 3 días. Para ello, se llevaron a cabo dos experimentos comparativos a 50 °C durante 72 h, en los que se disolvió el aleno **1e** en tolueno, y en uno de ellos se añadió el catalizador **C11** (10 mol%). Del estudio de la masa de reacción mediante ¹H-RMN se comprobó que la proporción entre el aleno **1e** y el producto Diels-Alder **C11** fue 1:1 en ambos casos, concluyendo que el catalizador no interviene en la descomposición. Otra conclusión que se saca de los estos

experimentos es que la reacción de descomposición es más lenta que la reacción de cicloadición en las mismas condiciones. Se especuló que la reacción de cicloadición podría pararse en cierto momento y que la reacción terminase antes de las 72 h que se había establecido como tiempo de reacción. En los siguientes ensayos, se siguió la reacción exhaustivamente y se determinó que la reacción de cicloadición no evoluciona más a partir de las 48 h, y como se había visto anteriormente la conversión del aleno es prácticamente completa a las 72 h.

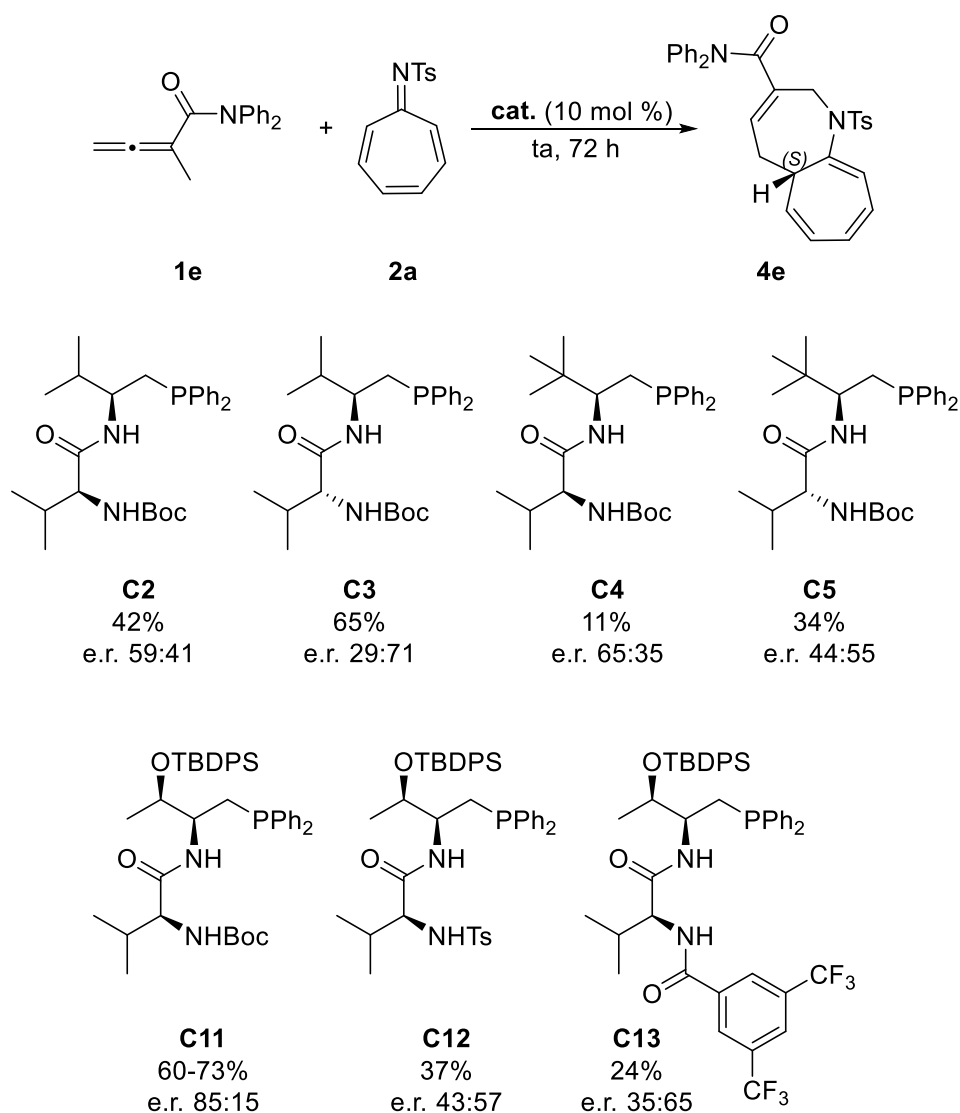
Con la intención de comprobar la reproducibilidad del método de calefacción, del lote de catalizador o del procedimiento experimental, se llevaron a cabo 8 experimentos utilizando un baño de aceite mineral y un bloque de aluminio como métodos de calefacción, 2 lotes diferentes de catalizador y también se probó a añadir el catalizador antes o después de disolver los reactivos. Se pudo comprobar que los rendimientos aislados son reproducibles respecto a la entrada 3 de la Tabla 2, obteniéndose valores de 60-73% de rendimiento. Además la relación enantiomérica permaneció inalterada en todos los casos e igual al 85:15.

Tabla 3: estudio sobre la presencia de agua en la reacción de cicloadición modelo.

Entrada	Disolvente	Rendimiento (%)	e.r.
1	Tolueno + tamiz molecular	17	86:14
2	Tolueno comercial	61	85:15
3	Tolueno anhidro	65	85:15

Otro factor que se estudió fue la presencia o ausencia de agua, ya que todas las cicloadiciones anteriores se habían realizado con disolvente seco y en atmosfera de nitrógeno. Para estudiar este factor se añadió tamiz molecular activado y también se estudió la reacción con disolvente comercial (entradas 1 y 2). Al añadir tamices moleculares, el rendimiento descendió drásticamente, entrada 1, aunque el exceso enantiomérico se mantuvo en línea con el resto de resultados. Al usar tolueno comercial los valores tanto de rendimiento como de exceso se mantienen por lo que se pudo afirmar que la reacción no es susceptible a la presencia de agua.

Teniendo en cuenta que los mejores resultados en cuanto a rendimiento y exceso enantiomérico se habían obtenido con el catalizador **C11**, derivado de treonina y valina, se sintetizaron otros catalizadores similares, derivados de valina y *terc*-leucina, así como otros derivados de treonina y valina con un grupo protector diferente de Boc en el segundo aminoácido **C12** y **C13** (*Esquema 22*) según se indica en el apartado (*Síntesis de catalizadores*). Se llevó a cabo una serie de experimentos de cicloadición con los catalizadores que se muestran en el *Esquema 30*.

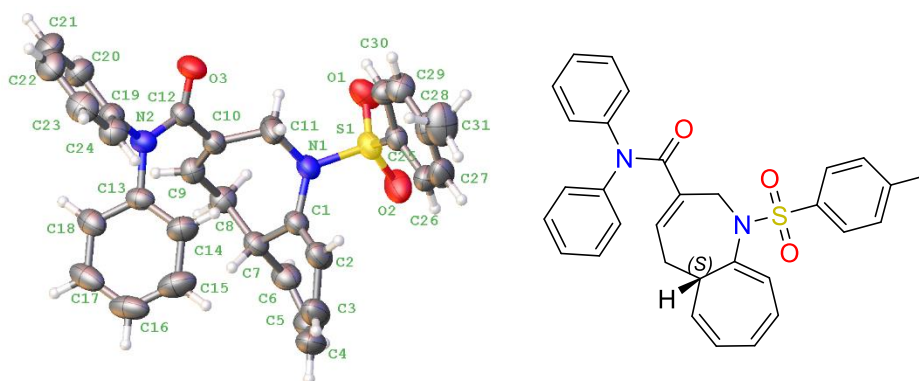


Esquema 30: reacción de cicloadición enantioselectiva, rendimientos y relaciones enantioméricas obtenidas con cada catalizador.

Al comparar los resultados obtenidos con los catalizadores diastereoisómeros con estructura de dipéptido de valina **C2** y **C3** se volvió a observar una marcada influencia del estereocentro del segundo aminoácido en la enantioselectividad, ya que conducían mayoritariamente a los enantiómeros contrarios del producto de cicloadición **4e** (e.r. 59:41 con **C2**, e.r. 29:71 con **C3**). Se observó el mismo fenómeno con la pareja de catalizadores diastereoisómeros derivados de *terc*-leucina **C4** y **C5** (65:35 vs 44:55). La libertad conformacional de estos catalizadores hace complicado establecer una relación entre estos resultados de enantioselectividad. Sin embargo, se puede afirmar que todo apunta a que el segundo aminoácido determina el enantiómero mayoritario que se obtiene en la reacción y además parece que es necesario que exista un equilibrio sutil entre el volumen estérico de ambos aminoácidos para maximizar la enantioselectividad. Por otro lado, resulta evidente la presencia del sustituyente sililoxi (OTBDPS) del catalizador derivado de treonina/valina **C11**

resulta beneficiosa, ya que la enantioselectividad obtenida es considerablemente superior (e.r. 85:15). Dado que el grupo protector del segundo aminoácido debe establecer interacciones por enlaces de hidrógeno con los sustratos, se llevaron a cabo las reacciones de cicloadición con catalizadores que tienen grupos protectores distintos de NHBoc en el segundo aminoácido, como la sulfonamida **C12** (e.r. 43:57) y la 3,5-bis(trifluorometil)benzamida **C13** (e.r. 35:65). En ambos casos, tanto el rendimiento como la enantioselectividad de la reacción de cicloadición disminuyó considerablemente, pero cabe destacar que en estos casos el enantiómero mayoritario obtenido fue el *R*. De estos resultados también se puede observar la importancia del grupo NHBoc tanto en el rendimiento como en el enantiocontrol de la reacción.

Aprovechando la cantidad cicloheptaazepina obtenida en los ensayos de reproducibilidad, se decidió recrystalizar la mezcla enantioenriquecida. La cicloheptaazepina es insoluble en hexano por lo que se recrystalizó en caliente con una mezcla 1:1 hexano/acetato de etilo. Tras analizar tanto las aguas madres como los cristales, se concluyó que la cicloheptaazepina cristaliza como cuasiracemato, con un relación enantiomérica de 55:45, pero las aguas madres se enriquecen hasta obtener una relación de 99:1. A continuación se recrystalizaron las aguas madres por evaporación lenta de una disolución en diclorometano y hexano. De esta manera se obtuvieron cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X, y se pudo determinar que el enantiómero mayoritario que se forma en las cicloadiciones es el enantiómero *S*.



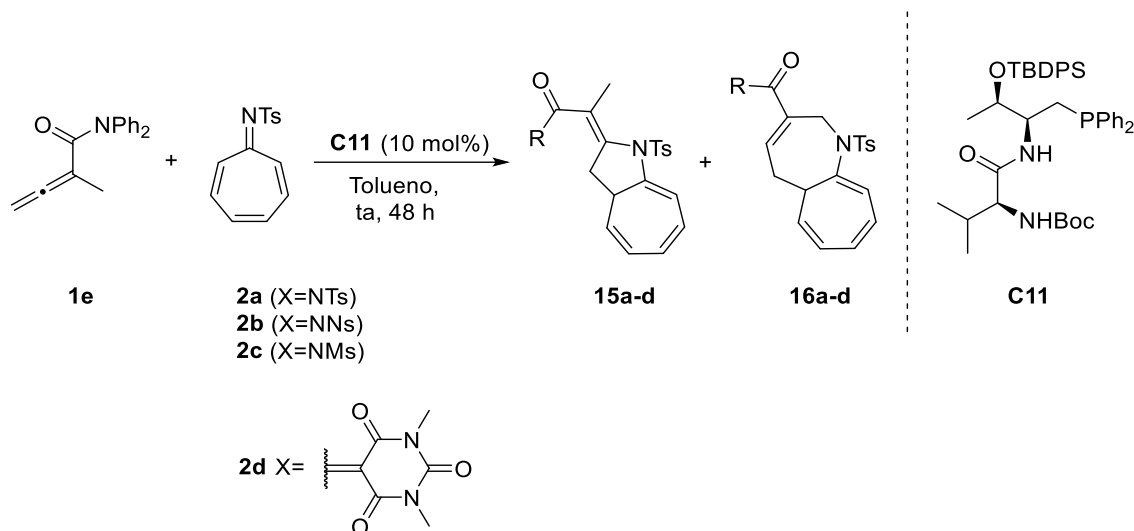
Esquema 31: estructura de la cicloheptaazepina **4e**.

Cicloadiciones enantioselectivas con otros derivados de tropona

Para evaluar el alcance de la reacción de cicloadición enantioselectiva se estudiaron otros derivados de tropona, como las sulfonamidas **1b-c** y el derivado del ácido barbitúrico **1d**. Se llevaron a cabo las reacciones de cicloadición con las mejores condiciones encontradas, es

decir, con el catalizador **C11** (10 mol%) en tolueno a 50 °C durante 48 h y usando como sustrato la N,N-difenilamida alénica **1e**.

Tabla 4: resultados de las reacciones de cicloadición con otros derivados de tropona.



Entrada	Imina	Relación 15/16	Rendimiento %	e.r.
1	2a	1:0	65	85:15
2	2b	1:0	23	63:37
3	2c	4:1	28/7	-/84:16
4	2d	n.r	n.r	-

En el estudio el azaheptafulveno **2b**, solo se observó la formación de la ciclohepaazepina con 23% de rendimiento y una relación enantiomérica de 63:17. Para el derivado **2c** se obtuvo la cicloheptaazepina **16c** únicamente con un 7% de rendimiento y con una relación enantiomérica similar al sustrato modelo (**4e**). En este caso se obtuvo como producto principal de la reacción el derivado de cicloheptapirrol **15c** con un rendimiento del 28%, que no se había observado en ningún caso al utilizar la N,N-difenilamida alénica **1e**. Finalmente, se comprobó que el derivado del ácido barbitúrico **1d** no reacciona bajo estas condiciones al cabo de 48 h.

CONCLUSIONES

Según los objetivos planteados al principio de este trabajo, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Se han preparado con éxito diferentes alenos con sustituyentes extractores de carga y un resto alquílico en posición α usando la reacción de Wittig. Los rendimientos han sido moderados, correspondiéndose con descritos en bibliografía para compuestos similares.
2. Se ha realizado un estudio preliminar de cicloadiciones de alto orden con distintos alenos deficientes en electrones con un sustituyente alquílico en posición α en presencia de una fosfina aciral, tanto los sintetizados previamente como otros sintetizados por el grupo de investigación. Los resultados se pudieron comparar con los obtenidos previamente en otros trabajos del grupo de investigación. Se consiguieron aislar y caracterizar con éxito una cicloheptapirrolidina derivada de una cetona alénica, dos cicloheptaazepinas derivadas de amidas alénicas. También se logró identificar la formación de dos cicloheptaazepinas derivadas de otra amida alénica y un éster alénico respectivamente, además de esta última reacción se logró aislar e identificar un producto monocíclico como subproducto de la reacción de cicloadición.
3. Tras la exploración inicial, se eligió como modelo una amida alénica para la optimización de la reacción en su versión enantioselectiva. Se ensayaron diferentes catalizadores sintetizados previamente por el grupo de investigación y otros sintetizados exclusivamente para este trabajo. Se logró obtener un catalizador derivado de treonina y valina que conduce a una relación enantiomérica del 85:15 para la formación de la cicloheptaazepina. Además al recrystalizar la cicloheptaazepina se consiguió una relación enantiomérica del 99:1 en las aguas madres, con las que se pudo obtener un cristal para analizarlo por difracción de rayos X concluyendo que el enantiómero mayoritario que se forma en la reacción de cicloadición es en enantiómero S.
4. Finalmente se estudió el alcance de la reacción modificando el azaheptafulveno en la reacción de cicloadición enantioselectiva optimizada logrando aislar dos cicloheptaazepinas con una relación enantiomérica del 84:16 y 63:37 respectivamente.

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

General methods and materials

^1H NMR (500MHz, 400 MHz) and ^{13}C NMR (126 MHz, 101 MHz) spectra were recorded in CDCl_3 as solvent. Chemical shifts for protons are reported in ppm from TMS with the residual CHCl_3 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 s = broad signal), coupling constants in Hertz, and integration.

Infrared spectra were recorded on a Bruker Optik ALPHA II FT-IR spectrometer and are reported in frequency of absorption (only the structurally most important peaks are given).

Specific rotations were measured on a Perkin-Elmer 341 digital polarimeter using a 5-mL cell with a 1-dm path length, and a sodium lamp, and concentration is given in g per 100 mL.

Melting points were obtained with open capillary tubes and are uncorrected.

Flash chromatography was carried out using silica gel (230-240 mesh). Chemical yields refer to pure isolated substances. TLC analysis was performed on glass-backed plates coated with silica gel 60 and F254 indicator and visualized by either UV irradiation or by staining with phosphomolybdic acid solution.

Chiral HPLC analysis was performed on a JASPO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and UV-2075 UV/Vis detector) and on a Hewlett-Packard 1090 Series II instrument equipped with a quaternary pump, using a, Lux Amylose 1, Lux Celulose 1 analytical columns (250 x 4.6 mm). UV detection was monitored at 254 nm.

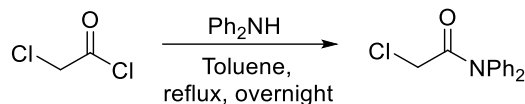
ESI HRMS for the characterization of new compounds were performed on a Bruker maxis impact and are reported as mass-per-charge ratio m/z calculated and observed, MALDI-TOF on a Bruker autoflex speed

Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification. Solvents were dried and stored over microwave-activated 4 Å molecular sieves.

Experimental procedures and characterization

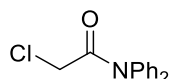
Synthesis of allenes

General procedure A



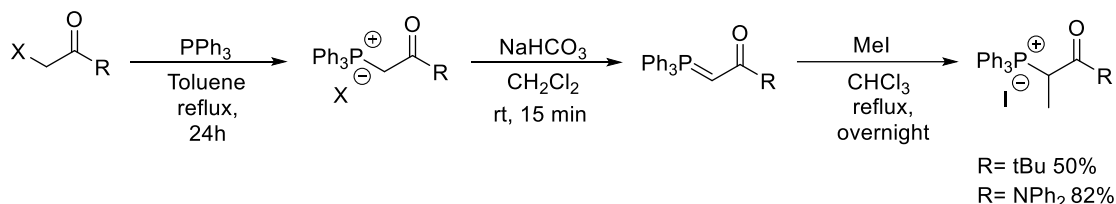
Diphenylamine (25 mmol, 1 equiv.) was dissolved in dry toluene (150 ml) under a nitrogen atmosphere, and chloroacetyl chloride (25mmol, 1 equiv.) was added. The mixture was refluxed overnight. After cooling to room temperature, volatiles were evaporated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography in DCM, to afford pure 2-chloro-N,N-diphenylacetamide as a white solid (5.51 g, 81%).

2-chloro-N,N-diphenylacetamide (5e)



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 7.16 (m, 10H), 4.04 (s, 2H). The spectroscopic data match those previously reported ³¹.

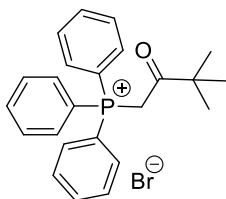
General procedure B



A solution of halide (1 equiv.) and triphenylphosphine (1 equiv.) in dry toluene (1 M) under a nitrogen atmosphere was refluxed. After 24 h, the solid obtained was filtered, to afford the phosphonium salt. The resulting phosphonium salt was dissolved in CH_2Cl_2 (0.25 M) and treated with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (0.5 M). The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and evaporated (foams are formed before dryness) to afford phosphorous ylide as a solid. The spectroscopic data match those previously reported.

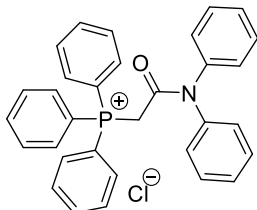
The phosphonium ylide (1 equiv.) was dissolved in dry CHCl_3 (0.33 M) under a nitrogen atmosphere, then methyl iodide (2 equiv.) was added. The mixture was refluxed overnight. After cooling to room temperature, volatiles were evaporated in vacuo to afford the corresponding phosphonium iodides.

(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)triphenylphosphonium bromide (7b)



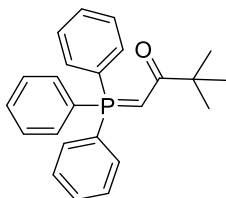
The spectroscopic data match those previously reported ³².

(2-(diphenylamino)-2-oxoethyl)triphenylphosphonium chloride (7e)



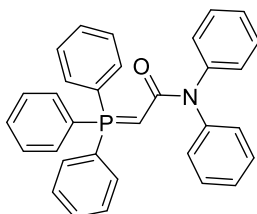
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.96 – 7.86 (m, 6H), 7.74 – 7.67 (m, 3H), 7.65 – 7.58 (m, 8H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.01 – 5.82 (m, 2H). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 23.30. The spectroscopic data match those previously reported ³¹.

3,3-dimethyl-1-(triphenyl-λ⁵-phosphaneylidene)butan-2-one (8b)



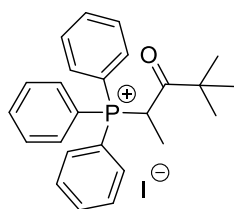
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.66 – 7.61 (m, 6H), 7.56 – 7.51 (m, 4H), 7.47 – 7.42 (m, 6H), 3.79 (d, *J* = 27.1 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 16.01. The spectroscopic data match those previously reported ³².

N,N-diphenyl-2-(triphenyl-λ⁵-phosphaneylidene)acetamide (8e)



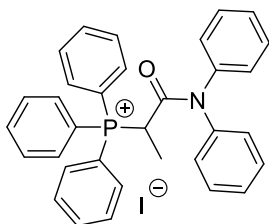
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69 – 7.62 (m, 6H), 7.54 – 7.49 (m, 3H), 7.46 – 7.41 (m, 6H), 7.31 (ddq, *J* = 8.1, 1.6, 0.8 Hz, 4H), 7.28 – 7.23 (m, 4H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 2.82 (dt, *J* = 23.6, 1.1 Hz, 1H). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 17.76. The spectroscopic data match those previously reported ²⁵

(4,4-dimethyl-3-oxopentan-2-yl)triphenylphosphonium iodide (9b)



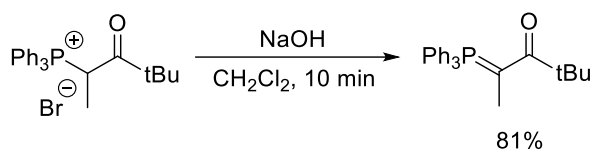
Following the [General Procedure B](#), (5.01 g, 10 mmol, 50%) was isolated from 3,3-dimethyl-1-(triphenyl- λ 5-phosphaneylidene)butan-2-one (20.0 mmol). White solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 – 7.84 (m, 6H, H_{ar}), 7.78 – 7.70 (m, 3H, H_{ar}), 7.68 – 7.61 (m, 6H, H_{ar}), 6.16 – 6.03 (m, 1H, CHCH_3), 1.78 (ddd, J = 19.5, 7.2, 1.5 Hz, 3H, CHCH_3), 1.22 – 1.15 (m, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 213.6 (d, J = 5.7 Hz, $\text{C}=\text{O}$), 134.9 (d, J = 3.3 Hz, $3\times\text{CH}_{\text{ar}}$), 134.8 (d, J = 10.0 Hz, $6\times\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.2 (d, J = 12.8 Hz, $6\times\text{CH}_{\text{ar}}$), 117.8 (d, J = 85.8 Hz, $6\times\text{C}_{\text{ar}}$), 46.7 (d, J = 3.8 Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 42.1 (d, J = 52.2 Hz, CHCH_3), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 16.6 (d, J = 4.0 Hz, CHCH_3). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 29.06. IR (ATR) cm^{-1} : 2967, 1692, 1587, 1437, 1295, 1108, 991, 670, 501. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}^+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{OP}$ 375.1872; Found 375.1869.

(1-(diphenylamino)-1-oxopropan-2-yl)triphenylphosphonium iodide (9e)



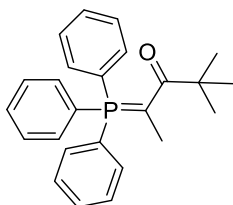
Following the [General Procedure B](#), (10.1 g, 16.4 mmol, 82%) was isolated from N,N-diphenyl-2-(triphenyl- λ 5-phosphaneylidene)acetamide (20 mmol) and methyl iodide (40mmol). White solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 – 7.85 (m, 3H, $\text{H}_{\text{ar}}(\text{PPh}_3)$), 7.81 – 7.72 (m, 12H, $\text{H}_{\text{ar}}(\text{PPh}_3)$), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 2H, $\text{H}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 2H, $\text{H}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 2H, $\text{H}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 7.22 – 7.16 (m, 1H, $\text{H}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 6.75 (d, J = 7.2 Hz, 2H, $\text{H}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 4.63 (dq, J = 9.6, 7.1 Hz, 1H, CHCH_3), 1.91 (dd, J = 19.1, 7.1 Hz, 3H, CHCH_3). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 168.0 (d, J = 1.7 Hz, $\text{C}=\text{O}$), 141.0 ($\text{C}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 140.8 ($\text{C}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 135.6 (d, J = 3.2 Hz, $2\times\text{CH}_{\text{ar}}(\text{PPh}_3)$), 134.4 (d, J = 9.8 Hz, $6\times\text{CH}_{\text{ar}}(\text{PPh}_3)$), 131.5 ($2\times\text{CH}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 130.8 (d, J = 12.5 Hz, $6\times\text{CH}_{\text{ar}}(\text{PPh}_3)$), 129.8 ($\text{CH}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 129.4 ($2\times\text{CH}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 127.6 ($\text{CH}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 127.5 ($2\times\text{CH}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 126.0 ($2\times\text{CH}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 117.0 (d, J = 86.1 Hz, $2\times\text{CH}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 39.2 (d, J = 55.5 Hz, CHCH_3), 16.5 (d, J = 3.8 Hz, CHCH_3). ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ 28.78. IR (ATR) cm^{-1} : 3055, 2963, 2182, 1657, 1359, 1260, 1105, 916, 687, 490. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}^+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{OP}$ 486.1981; Found 486.1979.

General procedure C



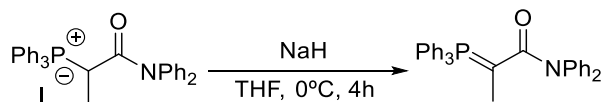
A solution of phosphonium salt (10 mmol, 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.25 M) was added aqueous NaOH (20w%, 0.25 M) and the mixture was stirred vigorously for 10 minutes. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (1.5 M). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to yield the corresponding phosphonium ylide.

2,2-dimethyl-4-(triphenyl-λ⁵-phosphaneylidene)pentan-3-one (10b)



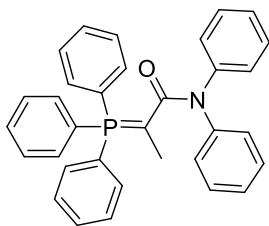
Following the [General Procedure C](#), (3.0 g, 8.0 mmol, 81%) was isolated from N,N-diphenyl-2-(triphenyl-λ⁵-phosphaneylidene)propanamide (10.0 mmol). White solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 – 7.50 (m, 6H, H_{ar}), 7.549 – 7.43 (m, 3H, H_{ar}), 7.42 – 7.37 (m, 6H, H_{ar}), 1.71 (d, J = 18.5 Hz, 3, CCH_3), 1.26 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ 11.78. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{OP}$ 375.1883; Found 375.1869.

General procedure D



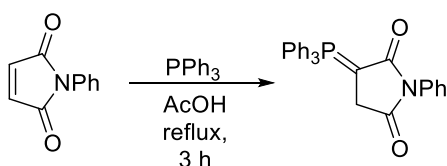
To a stirred solution of phosphonium salt (10 mmol, 1 equiv.) in dry THF (100 ml) under a nitrogen atmosphere, was added NaH (12 mmol, 1.2 equiv.) in portions at 0°C. The reaction mixture was removed from the ice bath and allowed to react at rt for 4 hours. Then THF was evaporated, and the reaction mixture was dissolved in some CH_2Cl_2 . The resulting precipitate was filtered through a pad of celite with dichloromethane. The solvent was then removed under reduced pressure, and this process was repeated until no additional precipitate formed upon the addition of dichloromethane.

N,N-diphenyl-2-(triphenyl-*l*5-phosphaneylidene)propanamide (10e)



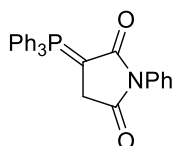
Following the [General Procedure D](#), (4.6 g, 9.5 mmol, 95%) was isolated from (1-(diphenylamino)-1-oxopropan-2-yl)triphenylphosphonium iodide (10 mmol). Light orange solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 – 7.67 (m, 6H, $\text{H}_{\text{ar}}(\text{PPh}_3)$), 7.58 – 7.52 (m, 3H, $\text{H}_{\text{ar}}(\text{PPh}_3)$), 7.51 – 7.45 (m, 6H, $\text{H}_{\text{ar}}(\text{PPh}_3)$), 7.28 – 7.23 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 7.21 – 7.17 (m, 4H, $\text{H}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), $\text{H}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 1.29 (d, J = 15.6 Hz, 3H, CCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 173.4 (d, J = 14.2 Hz, C=O), 146.5 ($2 \times \text{C}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 133.7 (d, J = 9.5 Hz, $6 \times \text{CH}_{\text{ar}}(\text{PPh}_3)$), 131.5 (d, J = 2.8 Hz, $3 \times \text{CH}_{\text{ar}}(\text{PPh}_3)$), 128.6 ($3 \times \text{CH}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 128.5 (d, J = 12.1 Hz, $6 \times \text{CH}_{\text{ar}}(\text{PPh}_3)$), 127.8 (d, J = 90.7 Hz, $\text{C}_1, \text{C}_8, \text{C}_{14}$), 125.0 ($4 \times \text{CH}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 122.4 ($4 \times \text{CH}_{\text{ar}}(\text{NPh}_2)$), 46.8 (d, J = 117.8 Hz, CCH_3), 14.4 (d, J = 12.8 Hz, CHCH_3). $^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ 21.95. IR (ATR) cm^{-1} : 3853, 3749, 3649, 3397, 3056, 2921, 2323, 2009, 1868, 1543, 1434, 1323, 1168, 925, 691, 510.

General procedure E



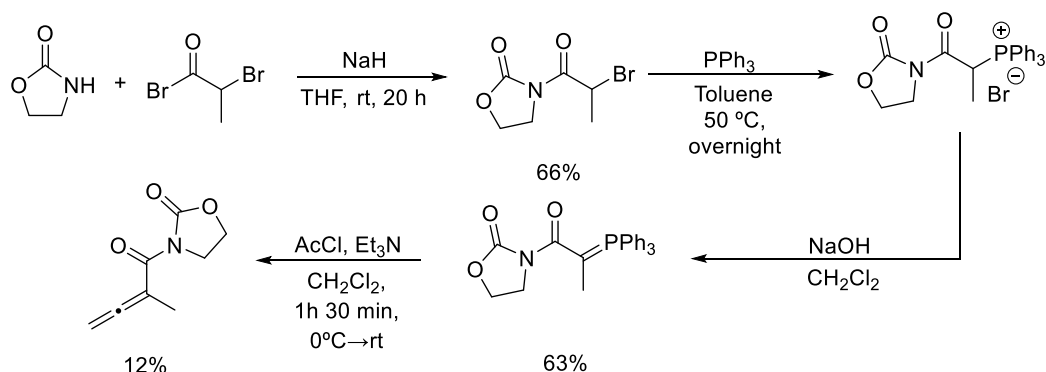
A mixture of N-substituted maleimide (10 mmol, 1 equiv.) and triphenylphosphine (10.5 mmol, 1 equiv.) in AcOH (0.5 M) under a nitrogen atmosphere was heated to reflux for 3 h, and then the solvent was removed under vacuum. The slightly brown residual oil was crystallized by the addition of diethyl ether. The crystalline product was collected by suction filtration and washed well with dry diethyl ether to yield the corresponding phosphonium ylide (9.5mmol, 95%).

1-phenyl-3-(triphenyl-*l*5-phosphaneylidene)pyrrolidine-2,5-dione (10j)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 – 7.60 (m, 9H), 7.57 – 7.51 (m, 6H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.25 (tt, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 1.4 Hz, 2H). $^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ 13.20. The spectroscopic data match those previously reported³³.

General procedure F



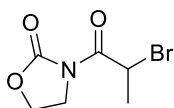
NaH (1.1 equiv., 22 mmol) was suspended in THF (80 ml) under nitrogen atmosphere and the mixture was cooled at 0 °C. After that, oxazolidinone (1 equiv., 20 mmol) was added portionwise, and the reaction was warmed to room temperature. The mixture was stirred for 5 hours, then cooled at 0 °C. 2-chloropropanoyl chloride (1.2 eq, 24 mmol) was then added dropwise, and the reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature. After this time, the mixture was filtered through a celite pad and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude residue was then diluted in CH₂Cl₂ (40ml), and the mixture was washed with NaHCO₃ (20 ml) three times, dried over MgSO₄, filtered, and dried under vacuum. Target product was isolated after chromatographic purification (Hex/EtOAc 70:30) (13.2 mmol, 66%).

To a solution of triphenylphosphine in toluene (13 ml) under N₂ atmosphere, was added a solution of N-(2-bromopropionyl)oxazolidinone (13.2 mmol, 1.0 equiv.). The reaction was heated at 55 °C overnight. The reaction was cooled to room temperature and filtered by Buchner funnel.

The solid was dissolved in water, then a solution of NaOH (2 M) was added at 0 °C to give a suspension by keeping pH value was 7-8. Additional CH₂Cl₂ was added to dissolve the precipitate. The combined organic extract was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo to provide white solid ylide product without further purification in the following synthesis (8.3 mmol, 63%).

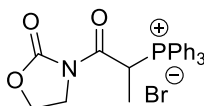
To a solution of phosphonium salt (8.3 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (15 ml) was added a solution of Et₃N (9.6 mmol 1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (5 ml) dropwise over 10 min. A solution of acetyl chloride (9.6 mmol, 1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (5) was added dropwise at 0 °C over 1 h. The reaction was stirred for 15 min, then 12.5 mL water was added into the reaction. Organic extract was collected and dried over MgSO₄. The residue was purified by flash column chromatography (Hex/AcOEt 2:1), to purify the solid, was needed another column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) to yield the title compound as a white solid (1 mmol, 12%).

3-(2-bromopropanoyl)oxazolidin-2-one (6h)



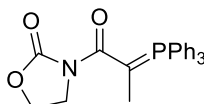
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.72 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 2H), 4.14 – 4.02 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). The spectroscopic data match those previously reported ²⁸.

(1-oxo-1-(2-oxooxazolidin-3-yl)propan-2-yl)triphenylphosphonium bromide (9h)



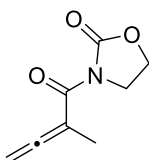
³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 27.47. The spectroscopic data match those previously reported ³⁴.

3-(2-(triphenyl-λ5-phosphaneylidene)propanoyl)oxazolidin-2-one (10h)



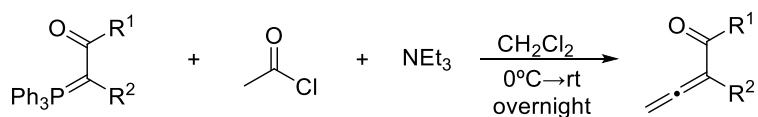
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.64 (m, 6H), 7.60 – 7.53 (m, 6H), 7.51 – 7.44 (m, 3H), 4.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.92 (m, 3H), 1.88 (dd, *J* = 14.4, 1.1 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 21.90. The spectroscopic data match those previously reported ³⁴.

3-(2-methylbuta-2,3-dienoyl)oxazolidin-2-one (1h)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.03 (q, *J* = 3.0 Hz, 2H), 4.35 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.92 (t, *J* = 3.0 Hz, 3H). The spectroscopic data match those previously reported ³⁴.

General procedure G



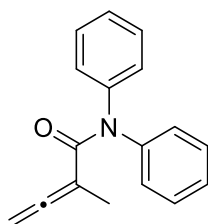
R¹ = NPh₂ R²: Me 33%

R¹ = tBu R²: Me 60%

R¹, R² = N-phenyl maleimide 40%

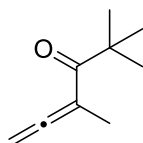
A solution of phosphorous ylide (1 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (0.2 M) under a nitrogen atmosphere was cooled to 0 °C. Triethylamine (1.0 equiv.) was added followed by dropwise addition (5-10 min) of the corresponding acid chloride (1.5 equiv.). The reaction mixture was allowed to warm slowly to room temperature and stirred overnight. Volatiles were evaporated in vacuo, the residue was suspended in ethyl acetate or Et₂O (2 M) and silica gel was added (4 M). The heterogeneous mixture was vigorously stirred, and the solids were filtered off through a pad of celite and washed with ethyl acetate or Et₂O. The filtrate was evaporated and the residue was purified by flash column chromatography.

2-methyl-N,N-diphenylbuta-2,3-dienamide (1e)



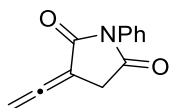
Following the [General Procedure F](#) (548 mg, 2.2 mmol, 33%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 90:10) from N,N-diphenyl-2-(triphenyl-*l*-5-phosphaneylidene)propanamide (6.85 mmol) and acetyl chloride (10.3 mmol), diluted with AcOEt. White solid. **M.p.:** 101-113 °C (dec.). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.31 (m, 4H, H_{ar}), 7.22 (ddt, *J* = 7.9, 6.9, 1.2 Hz, 2H, H_{ar}), 7.19 – 7.15 (m, 4H, H_{ar}), 4.30 (q, *J* = 3.1 Hz, 2H, CH₂=C=CCH₃), 1.94 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H, CH₂=C=CCH₃). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 210.7 (CH₂=C=CCH₃), 168.6 (C=O), 144.0 (2×C_{ar}), 129.0 (4×CH_{ar}), 127.4 (4×CH_{ar}), 126.3 (2×CH_{ar}), 96.8 (CH₂=C=CCH₃), 76.6 (CH₂=C=CCH₃), 16.3 (CH₂=C=CCH₃). **IR** (ATR) cm⁻¹: 3647, 3280, 2982, 2353, 1945, 1643, 1486, 1298, 1112, 864, 693, 578. **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₆NO 250.1226; Found 250.1221.

2,2,4-trimethylhexa-4,5-dien-3-one (1b)



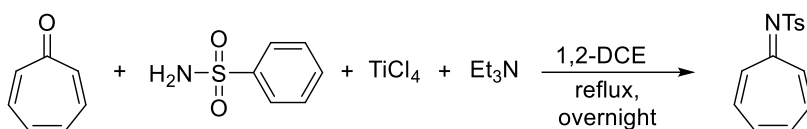
Following the [General Procedure F](#) (664 mg, 4.8 mmol, 60%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 80:20) from 2,2-dimethyl-4-(triphenyl-*l*-5-phosphaneylidene)pentan-3-one (8.0 mmol) and acetyl chloride (8 mmol), diluted with Et₂O. Light yellow oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.01 (qd, *J* = 2.9, 1.1 Hz, 2H, CH₂=C=CCH₃), 1.76 (td, *J* = 3.0, 1.2 Hz, 3H, CH₂=C=CCH₃), 1.23 (d, *J* = 1.2 Hz, 9H, C(CH₃)₃). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 214.5 (CH₂=C=CCH₃), 206.0 (C=O), 98.5 (CH₂=C=CCH₃), 77.7 (CH₂=C=CCH₃), 45.5 (C(CH₃)₃), 27.9 (3×C(CH₃)₃), 16.1 (CH₂=C=CCH₃). **IR** (ATR) cm⁻¹: 2970, 1936, 1665, 1478, 1365, 1278, 1180, 1008, 842, 612, 441.

1-phenyl-3-vinylidenepyrrolidine-2,5-dione (**1j**)



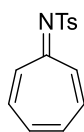
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 3.54 (qd, *J* = 1.6, 0.9 Hz, 2H), 2.79 (td, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 3H). The spectroscopic data match those previously reported³⁵.

Synthesis of azaheptafulvenes



Tropone (6.0 mmol, 1.0 equiv.) was added to a suspension of the corresponding sulfonamide (6.0 mmol, 1.0 equiv.) in 1,2-dichloroethane (24 mL), and the mixture was cooled to 0 °C. Titanium(IV) chloride (6.6 mmol, 1.1 equiv.) was added slowly at 0 °C, and triethylamine (13.2 mmol, 2.2 equiv.) was then added dropwise. The resulting brown heterogeneous mixture was refluxed overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (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 dichloromethane (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The residue was then purified by flash chromatography (Hex/AcOEt 1:1), to purify the solid, was needed another column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 80:1) to yield the title compound (2.7 mmol, 45%).

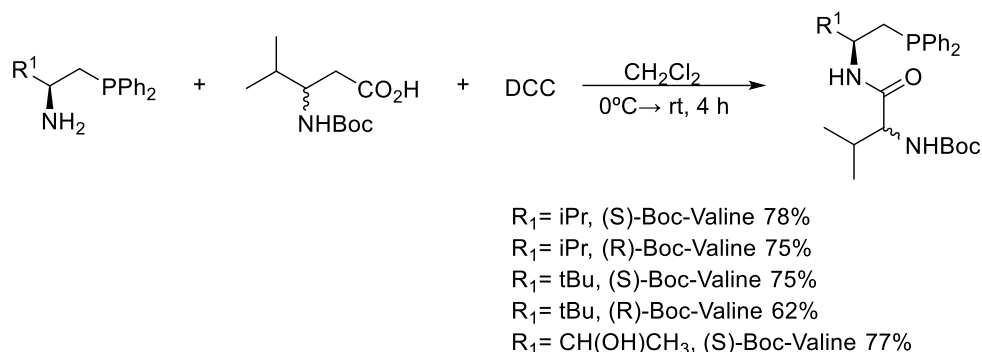
N-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**2a**)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 3H), 7.12 – 7.07 (m, 3H), 2.43 (s, 3H). The spectroscopic data match those previously reported.²⁵

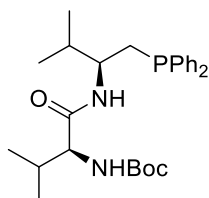
Synthesis of catalyst

General procedure G



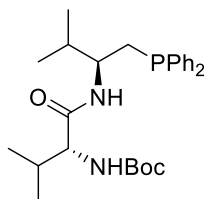
To a stirred solution of N-Boc-valine (2.2 equiv.) in dry degassed CH_2Cl_2 (0.3 M) under a nitrogen atmosphere was added a solution of DCC (1.1 equiv.) in dry degassed CH_2Cl_2 (0.3 M), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h. The solution was then cooled down to 0°C and a solution of amidophosphine (1 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.3 M) was added dropwise over 2 minutes. The reaction mixture was further stirred for 30 min at 0°C and 30 min at room temperature. Water (0.05 M) was added to quench the reaction, and the resulting mixture was extracted with dichloromethane (0.03 M) 3 times. The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated, the residue was purified by column chromatography as a white solid.

tert-butyl((S)-1-(((S)-1-(diphenylphosphaneyl)-3-methylbutan-2-yl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate (C2)



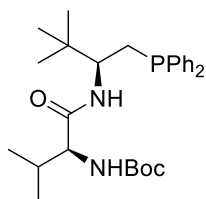
Following the [General Procedure G](#) (128 mg, 0.27 mmol, 78%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 75:25) from tert-butyl (S)-1-(1-(diphenylphosphaneyl)-3-methylbutan-2-yl)carbamate (0.35 mmol). $^1\text{H NMR}$ $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53 – 7.41 (m, 5H), 7.37 (ttd, $J = 5.5, 3.0, 1.4$ Hz, 5H), 6.14 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.91 (dtd, $J = 14.2, 9.0, 5.2$ Hz, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 2.38 – 2.23 (m, 2H), 2.07 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.90 – 0.80 (m, 6H). $^{31}\text{P NMR}$ (202 MHz, CDCl_3) δ -21.85. The spectroscopic data match those previously reported.³⁶

tert-butyl ((R)-1-(((S)-1-(diphenylphosphaneyl)-3-methylbutan-2-yl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate (C3)



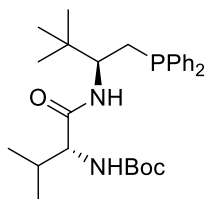
Following the [General Procedure G](#) (124 mg, 0.26 mmol, 75%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 75:25) from (S)-1-(diphenylphosphaneyl)-3-methylbutan-2-amine (0.35 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 5H), 5.99 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.98 (dtd, *J* = 14.2, 8.9, 5.3 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 2.39 – 2.23 (m, 2H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.99 (pd, *J* = 6.9, 5.2 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 – 0.83 (m, 9H). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ -22.46. The spectroscopic data match those previously reported.³⁶

tert-butyl ((S)-1-(((S)-1-(diphenylphosphaneyl)-3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate (C4)



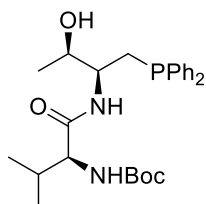
Following the [General Procedure G](#) (128 mg, 0.26 mmol, 75%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 80:20) from (S)-1-(diphenylphosphaneyl)-3,3-dimethylbutan-2-amine (0.35 mmol). White solid. **M.p.:** 71-75 °C (dec.). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (dq, *J* = 7.5, 3.0 Hz, 2H, H_{ar}), 7.39 – 7.27 (m, 8H, H_{ar}), 5.90 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, NH), 5.06 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, NH), 3.81 (q, *J* = 9.5 Hz, 1H, CH₂CHC(CH₃)₃), 3.75 – 3.65 (m, 1H, CHCH(CH₃)₂), 2.39 (dt, *J* = 14.4, 3.0 Hz, 1H, CH₂CHC(CH₃)₃), 2.11 (s, 1H, CHCH(CH₃)₂), 1.88 (td, *J* = 13.0, 4.6 Hz, 1H, CH₂CHC(CH₃)₃), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃ BOC), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CHCH(CH₃)₂), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CHCH(CH₃)₂), 0.84 (s, 9H, CH₂CHC(CH₃)₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 206.9 (C=O), 171.2 (C=O), 139.4 (d, *J* = 15.1 Hz, 2×C_{ar}), 133.5 (d, *J* = 19.6 Hz, 2×CH_{ar}), 132.1 (d, *J* = 18.6 Hz, 2×CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.4 (d, *J* = 6.6 Hz, 2×CH_{ar}), 79.7 (C(CH₃)₃ BOC), 60.6 (CHCH(CH₃)₂), 54.4 (d, *J* = 13.9 Hz, CH₂CHC(CH₃)₃), 35.6 (CH₂CHC(CH₃)₃), 31.0 (d, *J* = 14.0 Hz, CH₂CHC(CH₃)₃), 29.8 (CHCH(CH₃)₂), 28.3 (C(CH₃)₃ BOC), 26.1 (CH₂CHC(CH₃)₃), 19.9 (CHCH(CH₃)₂), 18.1 (CHCH(CH₃)₂). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ -18.70.

tert-butyl ((R)-1-(((S)-1-(diphenylphosphaneyl)-3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate (C5)



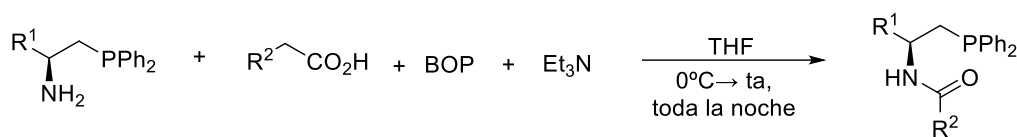
Following the [General Procedure G](#) (106 mg, 0.22 mmol, 62%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 80:20) from (S)-1-(diphenylphosphaneyl)-3,3-dimethylbutan-2-amine (0.35 mmol). White solid. **M.p.:** 75-78 °C (dec.). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.37 (m, 5H, H_{ar}), 7.37 – 7.30 (m, 5H, H_{ar}), 5.92 (s, 1H, NH), 4.87 (s, 1H, NH), 3.89 (tdd, *J* = 11.3, 8.4, 2.7 Hz, 1H, CH₂CHC(CH₃)₃), 3.85 – 3.81 (m, 1H, CHCH(CH₃)₂), 2.37 (dt, *J* = 14.0, 3.2 Hz, 1H, CH₂CHC(CH₃)₃), 2.31 – 2.20 (m, 1H CHCH(CH₃)₂), 1.98 (ddd, *J* = 13.9, 11.9, 3.5 Hz, 1H, CH₂CHC(CH₃)₃), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃ BOC), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CHCH(CH₃)₂), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CHCH(CH₃)₂), 0.87 (s, 9H, CH₂CHC(CH₃)₃). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 170.8 (C=O), 155.9 (C=O), 138.3 (d, *J* = 15.1 Hz, 2×C_{ar}), 133.3 (d, *J* = 19.6 Hz, 2×CH_{ar}), 132.3 (d, *J* = 18.6 Hz, 2×CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.4 (d, *J* = 6.6 Hz, 2×CH_{ar}), 79.8 (C(CH₃)₃ BOC), 60.4 (CHCH(CH₃)₂), 54.6 (d, *J* = 13.9 Hz, CH₂CHC(CH₃)₃), 35.5 (CH₂CHC(CH₃)₃), 30.7 (d, *J* = 14.0 Hz, CH₂CHC(CH₃)₃), 29.9 (CHCH(CH₃)₂), 28.3 (C(CH₃)₃ BOC), 26.2 (CH₂CHC(CH₃)₃), 19.6 (CHCH(CH₃)₂), 17.7 (CHCH(CH₃)₂). **IR** (ATR) cm⁻¹: 3330, 2958, 1655, 1519, 1366, 1168, 1016, 695, 501. **³¹P NMR** (202 MHz, CDCl₃) δ -19.34

tert-butyl ((S)-1-(((2S,3R)-1-(diphenylphosphaneyl)-3-hydroxybutan-2-yl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate (C7)



Following the [General Procedure G](#) (217 mg, 0.46 mmol, 77%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 70:30) from (3S)-3-amino-4-(diphenylphosphaneyl)butan-2-ol (0.6 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.38 (m, 4H), 7.39 – 7.30 (m, 6H), 6.27 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 2H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl₃) δ -22.60. The spectroscopic data match those previously reported.³⁷

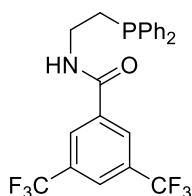
General procedure H



R¹=H, R²= 3,5-(CF₃)₂-C₄H₆ 40%
R¹=CH(OH)CH₃, R²= CH(NBoc)CHCH₃ 48%
R¹=CH(OH)CH₃, R²= CH(NTs)CHCH₃ 58%
R¹=CH(OH)CH₃, R²= CH(NBz)CHCH₃ 25%
R¹=CH(OH)CH₃, R²= CH(N(CO-3,5-(CF₃)₂-C₄H₆))CHCH₃ 21%
R¹=Ph, R²= 3,5-(CF₃)₂-C₄H₆ 68%

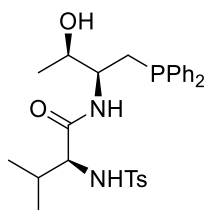
A solution of acid (1 equiv.) and Et₃N (2 equiv.) in dry, degassed THF (0.06 M) was prepared under an inert atmosphere at 0 °C. A solution of aminophosphine (1 equiv.) in degassed THF (0.15 M) was then added. Subsequently, BOP (1.3 equiv.) was added, and the mixture was stirred for 24 hours. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (0.05 M) and Na₂CO₃ sat (0.04 M). The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with degassed CH₂Cl₂ (3 x 0.05 M). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting crude product was purified by column chromatography.

N-(2-(diphenylphosphaneyl)ethyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (C1)



Following the [General Procedure H](#) (191 mg, 0.4 mmol, 66%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 90:10) from 2-(diphenylphosphaneyl)ethan-1-amine (1 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 4H), 7.37 – 7.27 (m, 6H), 6.23 (s, 1H), 3.71 (dtd, *J* = 12.6, 6.9, 5.7 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -20.37. The spectroscopic data match those previously reported.²⁵

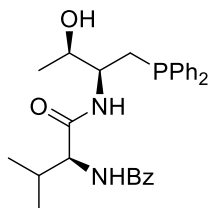
(S)-N-((2S,3R)-1-(diphenylphosphaneyl)-3-hydroxybutan-2-yl)-3-methyl-2-((4-methylphenyl)sulfonamido)butanamide (C8)



Following the [General Procedure H](#) (192 mg, 0.35 mmol, 58%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 80:20) from (3S)-3-amino-4-(diphenylphosphaneyl)butan-2-ol (0.6 mmol). White solid.

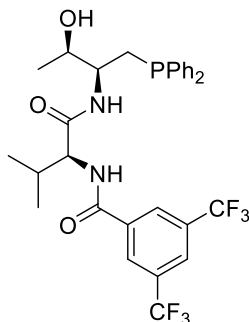
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 4H), 7.34 – 7.27 (m, 6H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.80 – 3.68 (m, 1H), 3.49 (dd, *J* = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). **³¹P NMR** (162 MHz, CDCl₃) δ -24.25.

N-((S)-1-(((2S,3R)-1-(diphenylphosphaneyl)-3-hydroxybutan-2-yl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)benzamide (C9)



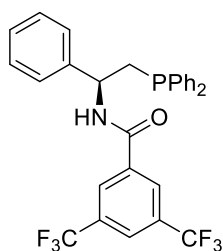
Following the [General Procedure H](#) (70 mg, 0.15 mmol, 25%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 1:1) from (3S)-3-amino-4-(diphenylphosphaneyl)butan-2-ol (0.6 mmol). White solid. After several purification attempts, the compound **C9** could not be isolated with sufficient purity for proper characterization.

N-((S)-1-(((2S,3R)-1-(diphenylphosphaneyl)-3-hydroxybutan-2-yl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (C10)



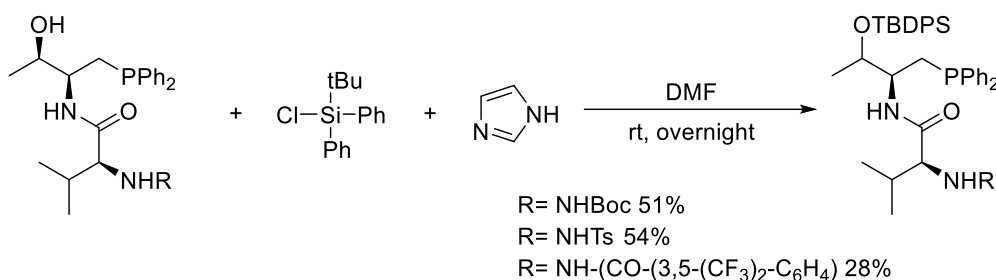
Following the [General Procedure H](#) (78 mg, 0.13 mmol, 21%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 75:25) from (3S)-3-amino-4-(diphenylphosphaneyl)butan-2-ol (0.6 mmol). White solid. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 4H), 7.37 – 7.29 (m, 6H), 6.69 (s, 1H), 4.53 – 4.45 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.99 – 3.88 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.39 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.25 (dt, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.12 – 1.03 (m, 9H). **³¹P NMR** (202 MHz, CDCl₃) δ -24.00.

(S)-N-(2-(diphenylphosphaneyl)-1-phenylethyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (C6)



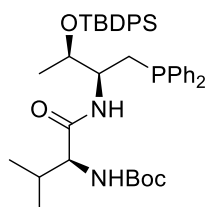
Following the [General Procedure H](#) (222 mg, 0.41 mmol, 68%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 95:5) from (S)-2-(diphenylphosphaneyl)-1-phenylethan-1-amine (0.6 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.36 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.34 – 7.28 (m, 6H), 6.42 (s, 1H), 5.39 (dtd, J = 9.4, 7.5, 5.5 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.1, 9.4 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 14.2, 5.5 Hz, 1H), 1.57 (s, 1H). ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ -22.95. The spectroscopic data match those previously reported.³⁸

General procedure I



To a solution of amidophosphines (1 equiv.) and imidazole (2.5 equiv.) in dry DMF (1M) under a nitrogen atmosphere was added CITBDPS (2.5 equiv.) slowly. Then the mixture was stirred overnight. The reaction was quenched with water (0.5 M) and diluted Et₂O (0.25 M). Then the mixture was extracted with Et₂O (0.5 M). The combined organic extracts were washed with brine (0.5 M) and dried over MgSO₄. Purification by column chromatography afforded catalyst as a white solid.

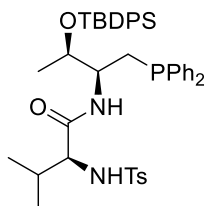
tert-butyl ((S)-1-(((2S,3R)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-(diphenylphosphaneyl)butan-2-yl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate (C11)



Following the [General Procedure I](#) (150 mg, 0.21 mmol, 60%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 90:10) from tert-butyl ((S)-1-(((2S,3R)-1-(diphenylphosphaneyl)-3-hydroxybutan-2-yl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate (0.35 mmol). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71 – 7.66

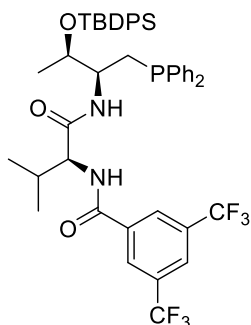
(m, 4H), 7.49 – 7.40 (m, 4H), 7.42 – 7.31 (m, 7H), 7.32 – 7.23 (m, 7H), 6.45 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 3.96 (dd, $J = 8.8, 5.7$ Hz, 1H), 3.85 (p, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 13.7, 7.5$ Hz, 1H), 2.31 – 2.15 (m, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.08 (s, 9H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 – 0.91 (m, 6H). ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ -23.67. The spectroscopic data match those previously reported.³⁷

(S)-N-((2S,3R)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-(diphenylphosphaneyl)butan-2-yl)-3-methyl-2-((4-methylphenyl)sulfonamido)butanamide (C12)



Following the [General Procedure I](#) (184 mg, 0.24 mmol, 54%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 90:10) from (S)-N-((2S,3R)-1-(diphenylphosphaneyl)-3-hydroxybutan-2-yl)-3-methyl-2-((4-methylphenyl)sulfonamido)butanamide (0.35 mmol). White solid. **M.p.:** 72-75 °C (dec.). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{ar}}(\text{Ts})$), 7.66 (ddd, $J = 8.1, 4.4, 1.5$ Hz, 4H, $\text{H}_{\text{ar}}(\text{TBDPS})$), 7.51 – 7.44 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{TBDPS})$), 7.44 – 7.39 (m, 4H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{TBDPS})$), 7.39 – 7.31 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{PPh}_2)$), 7.31 – 7.24 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{PPh}_2)$), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H $\text{H}_{\text{ar}}(\text{Ts})$), 6.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.72 (p, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 7.9, 4.2$ Hz, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.59 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 143.48 ($\text{C}_{\text{ar}}(\text{Ts})$), 137.91 (d, $J = 50.5$ Hz, $2\times\text{C}_{\text{ar}}(\text{PPh}_2)$), 136.53 ($\text{C}_{\text{ar}}(\text{Ts})$), 135.90 (d, $J = 8.1$ Hz, $4\times\text{CH}_{\text{ar}}(\text{TBDPS})$), 133.96 ($\text{C}_{\text{ar}}(\text{TBDPS})$), 133.15 ($\text{C}_{\text{ar}}(\text{TBDPS})$), 132.99 (d, $J = 19.4$ Hz, $2\times\text{CH}_{\text{ar}}(\text{PPh}_2)$), 132.42 (d, $J = 18.6$ Hz, $2\times\text{CH}_{\text{ar}}(\text{PPh}_2)$), 129.92 (d, $J = 10.0$ Hz, $2\times\text{CH}_{\text{ar}}(\text{TBDPS})$), 129.59 ($2\times\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Ts})$), 128.80 ($\text{CH}_{\text{ar}}(\text{PPh}_2)$), 128.61 ($\text{CH}_{\text{ar}}(\text{PPh}_2)$), 128.51 (t, $J = 6.4$ Hz, $4\times\text{CH}_{\text{ar}}(\text{PPh}_2)$), 127.73 (d, $J = 17.6$ Hz, $4\times\text{CH}_{\text{ar}}(\text{TBDPS})$), 127.34 ($2\times\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Ts})$), 70.40 (d, $J = 8.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_3$), 61.74 ($\text{CHCH}(\text{CH}_2)$), 52.50 (d, $J = 16.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_3$), 31.94 (d, $J = 14.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CHCHCH}_3$), 31.75 ($\text{CHCH}(\text{CH}_2)$), 27.11 ($3\times\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.36 $\text{CH}_3(\text{Ts})$, 20.01 ($\text{CH}_2\text{CHCHCH}_3$), 19.37 (d, $J = 9.1$ Hz, $\text{CHCH}(\text{CH}_2)$), 17.07 (d, $J = 1.9$ Hz, $\text{CHCH}(\text{CH}_2)$). IR (ATR) cm^{-1} : 3852, 3735, 3648, 3353, 2930, 2324, 1671, 1427, 1329, 1090, 698, 504.

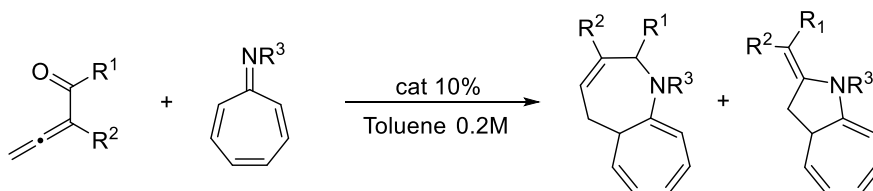
N-((S)-1-(((2S,3R)-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-(diphenylphosphaneyl)butan-2-yl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (C13)



Following the [General Procedure I](#) (31 mg, 0.04 mmol, 28%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 80:20) from N-((S)-1-(((2S,3R)-1-(diphenylphosphaneyl)-3-hydroxybutan-2-yl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (0.13 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.32 – 8.22 (m, 3H), 8.08 – 7.91 (m, 3H), 7.76 (dd, *J* = 20.3, 8.4 Hz, 2H), 7.52 – 7.38 (m, 5H), 7.37 – 7.22 (m, 8H), 6.83 (dd, *J* = 18.7, 9.1 Hz, 1H), 4.49 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 3.97 – 3.83 (m, 1H), 2.86 (d, *J* = 20.5 Hz, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.13 – 1.99 (m, 1H), 1.34 – 1.17 (m, 1H), 1.14 – 0.98 (m, 9H), 0.97 – 0.79 (m, 1H). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ -23.90. The spectroscopic data match those previously reported.³⁹

High order cycloaddition

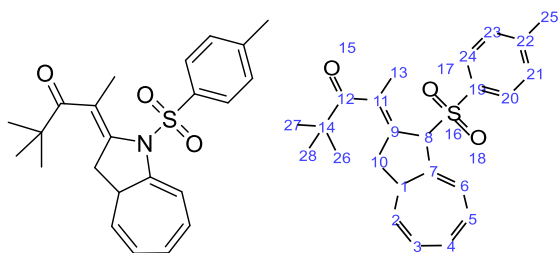
General procedure J



R¹ = tBu, R² = Me, R³ = Ts
 R¹ = OEt, R² = CH₂CO₂Et, R³ = Ts
 R¹ = NMePh, R² = Me, R³ = Ts
 R¹ = NPh₂, R² = Me, R³ = Ts
 R¹ = NBn₂, R² = Me, R³ = Ts
 R¹ = NPh₂, R² = Me, R³ = Ns
 R¹ = NPh₂, R² = Me, R³ = Mes

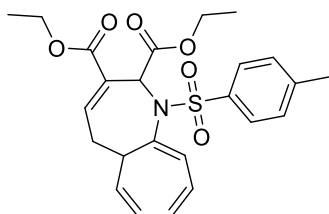
Catalyst (0.01mmol, 0.1 equiv.) was added to a suspension of the corresponding imine (0.1mmol, 1.0 equiv.) and allene in toluene (0.5 mL), and the mixture was heating to 50 °C.

(E)-2,2-dimethyl-4-(1-tosyl-3,3a-dihydrocyclohepta[b]pyrrol-2(1H)-ylidene)pentan-3-one (3b)



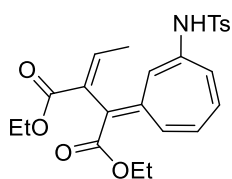
Following the [General Procedure J](#), (25.3 mg, 0.06 mmol, 64%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 80:20) from N-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (25.9 mg, 0.10 mmol) and 2,2,4-trimethylhexa-4,5-dien-3-one (27.0 mg, 0.20 mmol). Brown solid. **M.p.:** 108-110 °C (dec.). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 2H, H₂₀, H₂₄), 7.20 (dq, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 2H, H₂₁, H₂₃), 6.63 (dd, *J* = 10.9, 6.7 Hz, 1H, H₆), 6.57 – 6.50 (m, 2H, H₄, H₅), 6.01 – 5.97 (m, 1H, H₃), 3.99 (dd, *J* = 9.3, 4.1 Hz, 1H, H₂), 2.87 (dd, *J* = 15.9, 9.3 Hz, 1H, H₁₀), 2.40 (s, 3H, H₂₅), 2.10 – 2.00 (m, 1H, H₁), 1.93 – 1.88 (m, 3H, H₁₃), 1.68 – 1.59 (m, 1H, H_{10'}), 1.31 (s, 9H, H₂₆, H₂₇, H₂₈). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 213.1 (C₁₂), 144.3 (C₉), 135.3 (C₂₂), 132.9 (C₇), 131.4 (C₁₁), 129.0 (C₂₁, C₂₃), 128.8 (C₆), 128.7 (C₄), 128.4 (C₂₀, C₂₄), 126.2 (C₁₉), 126.2 (C₃), 124.7 (C₂), 112.6 (C₅), 45.4 (C₁₄), 37.9 (C₁), 34.4 (C₁₀), 27.8 (C₂₆, C₂₇, C₂₈), 21.6 (C₂₅). **IR** (ATR) cm⁻¹: 2955, 1675, 1476, 1362, 1166, 1035, 909, 815, 671, 565.

diethyl 1-tosyl-1,2,5,5a-tetrahydrocyclohepta[b]azepine-2,3-dicarboxylate (4d)



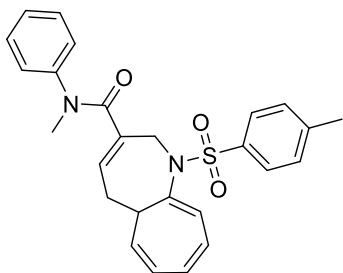
Following the [General Procedure J](#), (14.4 mg, 0.03 mmol, 31%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 85:15) from N-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (25.9 mg, 0.10 mmol) and ethyl 3-methylpenta-3,4-dienoate (39.0 mg, 0.20 mmol). After several purification attempts, the compound 14 could not be isolated with sufficient purity for proper characterization.

diethyl (E)-2-ethylidene-3-(3-((4-methylphenyl)sulfonamido)cyclohepta-2,4,6-trien-1-yl)succinate (13)



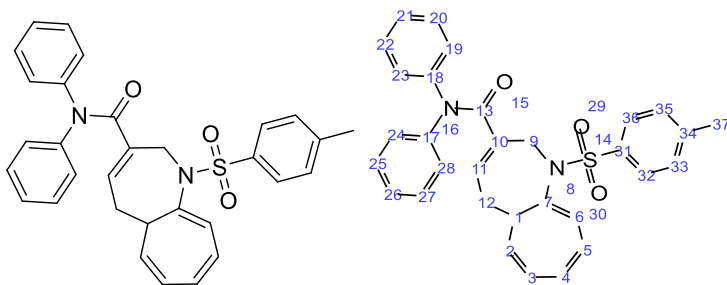
Following the [General Procedure J](#), (18,7 mg, 0.04 mmol, 41%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 85:15) from N-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (25.9 mg, 0.10 mmol) and ethyl 3-methylpenta-3,4-dienoate (39.0 mg, 0.20 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 7.10 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.25 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (dd, *J* = 7.3, 0.7 Hz, 3H), 1.33 (td, *J* = 7.1, 0.7 Hz, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

N-methyl-N-phenyl-1-tosyl-1,2,5,5a-tetrahydrocyclohepta[b]azepine-3-carboxamide (4f)



Following the [General Procedure H](#), (<5%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 75:25) from N-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (25.9 mg, 0.10 mmol) and N,2-dimethyl-N-phenylbuta-2,3-dienamide (37.0 mg, 0.20 mmol). After several purification attempts, the compound **4f** could not be isolated with sufficient purity for proper characterization.

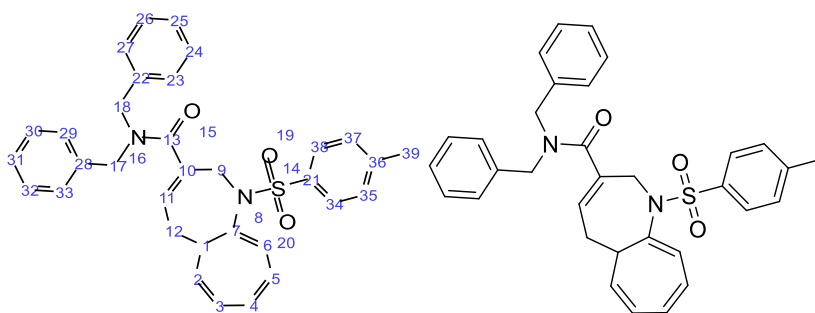
N,N-diphenyl-1-tosyl-1,2,5,5a-tetrahydrocyclohepta[b]azepine-3-carboxamide (4e)



Following the [General Procedure J](#), (60-73%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 80:20) from N-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (25.9 mg, 0.10 mmol) and 2-methyl-N,N-diphenylbuta-2,3-dienamide (30.0 mg, 0.12 mmol). **M.p.:** 178-179 °C (dec.). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₃₂, H₃₆), 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H, H₂₀, H₂₂, H₂₅, H₂₇), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₃₃, H₃₅), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₂₁, H₂₆), 7.16 – 7.12 (m, 4H, H₁₉, H₂₃, H₂₄, H₂₈), 6.63 (dd, *J* = 11.0, 5.7 Hz, 1H, H₄), 6.41 (dd, *J* = 11.0, 6.2 Hz, 1H, H₅), 6.13 – 6.07 (m, 2H, H₃, H₁₁), 6.04 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H₆), 4.91 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H₉), 4.75 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H, H₂), 4.16 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₉'), 2.58 (tdd, *J* = 14.8, 5.1, 2.5 Hz, H₁₂), 2.13 (ddd, *J* = 14.6, 8.3, 3.9 Hz, 1H, H₁₂'), 1.52 (dt, *J* = 11.0, 4.8 Hz, 1H, H₁). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 170.1 (C₁₃), 143.5 (C₇), 143.4 (C₁₇, C₁₈), 136.8 (C₃₄), 135.1 (C₁₁),

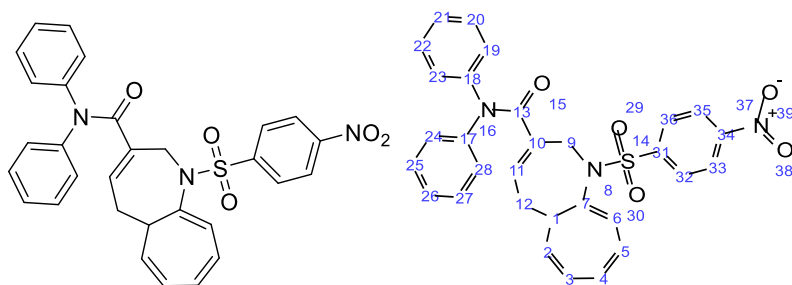
133.9 (C₁₀), 131.1 (C₄), 129.4 (C₃₃, C₃₅), 129.2 (C₂₀, C₂₂, C₂₅, C₂₇), 129.1 (C₃₁), 127.7 (C₃₂, C₃₆), 127.4 (C₅), 127.1 (C₁₉, C₂₃, C₂₄, C₂₈), 126.6 (C₂₁, C₂₆), 125.8 (C₂), 124.7 (C₃), 123.7 (C₆), 52.0 (C₉), 43.0 (C₁), 27.1 (C₁₂), 21.6 (C₃₇). IR (ATR) cm⁻¹: 2924, 1638, 1490, 1349, 1162, 952, 541, 402. HRMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ Calcd for C₃₁H₂₉N₂O₃S 509.1893; Found 509.1902. The ee was determined by HPLC using a *LUX Celullose 1* column [*n*-hexane/*i*-PrOH (70:30)]; flow rate 1.0 mL/min; T_{minor} = 14.56 min, T_{major} = 16.23 min (70% ee). [α]_D²⁰: -72 (c = 0.12, CHCl₃).

N,N-dibenzyl-1-tosyl-1,2,5,5a-tetrahydrocyclohepta[b]azepine-3-carboxamide (4g)



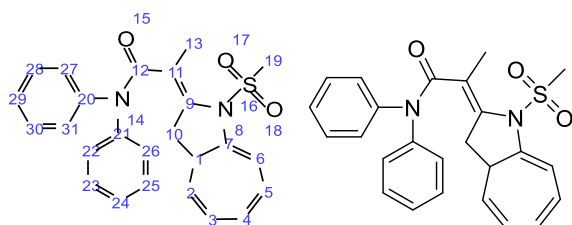
Following the [General Procedure J](#), (25.3 mg, 0.06 mmol, 64%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 80:20) from N-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (25.9 mg, 0.10 mmol) and 2,2,4-trimethylhexa-4,5-dien-3-one (27.0 mg, 0.20 mmol). Brown solid. **M.p.:** 56-59 °C (dec.). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃₄, H₃₈), 7.38 – 7.27 (m, 6H, H₂₄, H₂₅, H₂₆, H₃₀, H₃₁, H₃₂), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₂₅, H₂₇), 7.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H, H₂₃, H₃₇, H₂₉, H₃₃), 6.64 (dd, *J* = 11.0, 5.7 Hz, 1H, H₄), 6.36 (dd, *J* = 11.0, 6.3 Hz, 1H, H₅), 6.14 (dd, *J* = 9.1, 5.4 Hz, 1H, H₃), 6.06 – 5.98 (m, 2H, H₃, H₁₁), 4.93 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H₂), 4.91 – 4.88 (m, 1H, H₉), 4.55 (s, 4H, H₁₇, H₁₈), 4.17 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{9'}), 2.87 – 2.76 (m, 1H, H₁₂), 2.40 (s, 3H, H₃₉), 2.30 (ddd, *J* = 14.8, 8.3, 4.0 Hz, 1H, H_{12'}), 1.93 – 1.85 (m, 1H, H₁). **¹³C NMR** (101 MHz, cdcl₃) δ 170.9 (C₁₃), 143.5 (C₇), 137.0 (C₃₆), 136.6 (C₂₁), 133.6 (C₁₀), 131.4 (C₄), 129.5 (C₃₅, C₃), 128.8 (C₂₄, C₂₆, C₃₀, C₃₂), 128.6 (C₂₈, C₂₂), 127.6 (C₂₅, C₃₁), 127.5 (C₃₄, C₃₈), 127.3 (C₅), 126.3 (C₂), 124.8 (C₃), 124.3 (C₆), 52.6 (C₉), 51.0 (C₁₇), 47.0 (C₁₈), 43.6 (C₁), 27.1 (C₁₂), 21.5 (C₃₉). IR (ATR) cm⁻¹: 3027, 2923, 1619, 1344, 1158, 909, 701. HRMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ Calcd for C₃₃H₃₃N₂O₃S 537.2206; Found 537.2206.

1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-N,N-diphenyl-1,2,5,5a-tetrahydrocyclohepta[b]azepine-3-carboxamide (16b)



Following the [General Procedure J](#), (11.5 mg, 0.02 mmol, 23%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 80:20) from N-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-ylidene)-4-nitrobenzenesulfonamide (29.0 mg, 0.10 mmol) and 2-methyl-N,N-diphenylbuta-2,3-dienamide (30.0 mg, 0.12 mmol). **M.p.:** 182-184 °C (dec.). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H₃₃, H₃₅), 7.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H₃₂, H₃₆), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, H₂₀, H₂₂, H₂₅, H₂₇), 7.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₂₁, H₂₆), 7.18 – 7.10 (m, 4H, H₁₉, H₂₃, H₂₄, H₂₈), 6.66 (dd, *J* = 11.1, 5.7 Hz, 1H, H₄), 6.40 (dd, *J* = 11.1, 6.2 Hz, 1H, H₅), 6.16 – 6.06 (m, 2H, H₃, H₁₁), 5.97 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H₆), 4.91 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H₉), 4.76 (dd, *J* = 9.3, 5.8 Hz, 1H, H₂), 4.19 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H₉'), 2.60 – 2.47 (m, 1H, H₁₂), 2.24 – 2.13 (m, 1H, H₁₂'), 1.62 – 1.54 (m, 1H, H₁). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 169.7 (C₁₃), 150.0 (C₃₄), 145.4 (C₇), 143.2 (C₁₇, C₁₈), 135.1 (C₁₁), 133.8 (C₁₀), 131.8 (C₄), 129.3 (C₂₀, C₂₂, C₂₅, C₂₇), 128.8 (C₃₂, C₃₆), 128.3 (C₃₁), 127.1 (C₁₉, C₂₃, C₂₄, C₂₈), 127.0 (C₁₉, C₂₃, C₂₄, C₂₈), 126.7 (C₂₁, C₂₆), 126.0 (C₂), 125.0 (C₃), 124.1 (C₆), 124.1 (C₃₃, C₃₅), 52.2 (C₉), 42.6 (C₁), 27.1 (C₁₂). **IR** (ATR) cm⁻¹: 2923, 1643, 1528, 1345, 1163, 853, 728, 462. **HRMS (ESI) *m/z*:** [M+H]⁺ Calcd for C₃₀H₂₆N₃O₅S; 540.1588; Found 540.1590. The ee was determined by HPLC using a *LUX Celullose 1* column [*n*-hexane/*i*-PrOH (70:30)]; flow rate 1.0 mL/min; T_{minor} = 20.72 min, T_{major} = 18.90 min (26% ee). [α]_D²⁰: -29 (c = 0.11, CHCl₃).

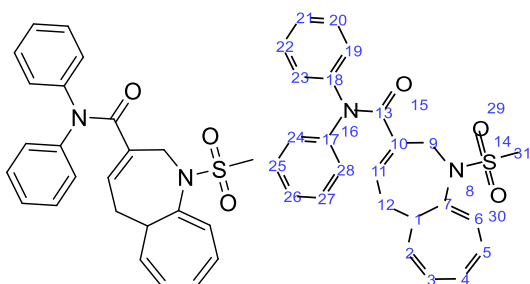
(E)-2-(1-(methylsulfonyl)-3,3a-dihydrocyclohepta[b]pyrrol-2(1H)-ylidene)-N,N-diphenylpropanamide (15c)



Following the [General Procedure J](#), (12.1 mg, 0.03 mmol, 28%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 80:20) from N-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (25.9 mg, 0.10 mmol) and 2-methyl-N,N-diphenylbuta-2,3-dienamide (30.0 mg, 0.20 mmol). Brown solid. **M.p.:** 167-169 °C (dec.). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, H₂₃, H₂₅, H₂₈, H₃₀), 7.26 – 7.22 (m, 6H, H₂₂, H₂₄, H₂₇, H₂₉, H₃₁), 6.58 – 6.44 (m, 2H, H₄, H₅),

6.39 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, H₆), 6.19 – 6.12 (m, 1H, H₃), 4.80 (dd, $J = 9.4, 3.8$ Hz, 1H, H₂), 3.36 (dd, $J = 14.8, 9.0$ Hz, 1H, H₁₀), 2.49 – 2.39 (m, 1H, H₁), 2.25 – 2.21 (m, 3H, H₁₃), 2.17 – 2.16 (m, 1H, H_{10'}), 2.08 (q, $J = 1.0$ Hz, 3H, H₁₉). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 171.1 (C₁₂), 137.8 (C₉), 133.4 (C₂₀, C₂₁), 129.2 (C₂₃, C₂₅, C₂₈, C₃₀), 129.0 (C₂₂, C₂₄, C₂₆, C₂₇, C₂₉, C₃₁), 128.6 (C₅), 127.5 (C₃), 127.1 (C₇), 127.0 (C₃), 126.8 (C₁₁), 125.6 (C₂), 112.1 (C₆), 38.5 (C₁), 36.4 (C₁₀), 35.1 (C₁₉), 19.6 (C₁₃). **IR** (ATR) cm⁻¹: 2922, 1640, 1489, 1354, 1150, 693, 514.

1-(methylsulfonyl)-N,N-diphenyl-1,2,5,5a-tetrahydrocyclohepta[b]azepine-3-carboxamide (16c)



Following the [General Procedure J](#), (3 mg, 0.007 mmol, 7%) was isolated by FC (Hex/AcOEt 80:20) from N-(cyclohepta-2,4,6-trien-1-ylidene)methanesulfonamide (18.3 mg, 0.10 mmol) and 2-methyl-N,N-diphenylbuta-2,3-dienamide (30.0 mg, 0.20 mmol). Brown solid. **M.p.**: 77–79 °C (dec.). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H, H₂₀, H₂₂, H₂₅, H₂₇), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H₂₁, H₂₆), 7.14 (dt, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 4H, H₁₉, H₂₃, H₂₄, H₂₈), 6.70 (dd, $J = 11.2, 5.4$ Hz, 1H, H₄), 6.50 (dd, $J = 10.9, 6.2$ Hz, 1H, H₅), 6.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, H₆), 6.24 – 6.16 (m, 2H, H₃, H₁₁), 5.06 (dd, $J = 9.3, 5.7$ Hz, 1H, H₂), 4.78 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H₉), 4.16 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, H_{9'}), 2.85 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, H₃₁), 2.82 – 2.77 (m, 1H, H₉), 2.39 – 2.29 (m, 1H, H_{9'}), 1.72 – 1.64 (m, 1H, H₁). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (C₁₃), 143.3 (C₇), 135.1 (C₁₇, C₁₈), 134.4 (C₁₁), 131.5 (C₄), 129.2 (C₂₀, C₂₂, C₂₅, C₂₇), 127.4 (C₅), 127.0 (C₁₉, C₂₃, C₂₄, C₂₈), 126.6 (C₂₁, C₂₆), 126.3 (C₂), 125.1 (C₃), 123.2 (C₆), 51.5 (C₉), 42.9 (C₁), 39.5 (C₃₁), 27.2 (C₁₂). **IR** (ATR) cm⁻¹: 3018, 2928, 1642, 1490, 1333, 1149, 909, 693, 510. The ee was determined by HPLC using a *LUX Amylose 1* column [*n*-hexane/*i*-PrOH (50:50)]; flow rate 1.0 mL/min; $T_{\text{minor}} = 15.72$ min, $T_{\text{major}} = 13.58$ min (68% ee). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14$ ($c = 0.22$, CHCl₃).

BIBLOGRAFÍA

- (1) Dalko, P. I.; Moisan, L. In the Golden Age of Organocatalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, 43 (39).
- (2) Xiao, Y. C.; Chen, Y. C. Intramolecular Reactions. *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications* **2013**, 3–3, 1067–1090.
- (3) Dunn, P. J. Peter J.; Hii, K. K.; Krische, M. J.; Williams, M. T. Michael T. *Sustainable Catalysis: Challenges and Practices for the Pharmaceutical and Fine Chemical Industries*.
- (4) Bulger, P. G. 9.10 Industrial Applications of Organocatalysis. *Comprehensive Chirality* **2012**, 9, 228–252.
- (5) Fan, Y. C.; Kwon, O. Beyond the Morita–Baylis–Hillman Reaction ($n\pi \rightarrow \pi^*$). *Lewis Base Catalysis in Organic Synthesis* **2016**, 2, 715–804.
- (6) Price, C. C.; Takashina, N. A Crystalline Hexamer from Acrylonitrile. *J Am Chem Soc* **1962**, 84 (3), 489–491.
- (7) Rauhut, M. M.; Currier, H. Preparation of Dialkyl 2-Methyleneglutarates. Patent 3 074 999, 1958. *Chem Abstr* **1963**, 58, 66109.
- (8) Ni, H.; Chan, W. L.; Lu, Y. Phosphine-Catalyzed Asymmetric Organic Reactions. *Chem Rev* **2018**, 118 (18).
- (9) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. A Tertiary Phosphine-Catalyzed Reaction of Acrylic Compounds with Aldehydes. *Bull Chem Soc Jpn* **1968**, 41 (11).
- (10) Xu, Z.; Lu, X. Phosphine-Catalyzed [3+2] Cycloaddition Reaction of Methyl 2,3-Butadienoate and N-Tosylimines. A Novel Approach to Nitrogen Heterocycles. *Tetrahedron Lett* **1997**, 38 (19), 3461–3464.
- (11) Trost, B. M.; Li, C. J. Novel “Umpolung” in C-C Bond Formation Catalyzed by Triphenylphosphine. *J Am Chem Soc* **1994**, 116 (7).
- (12) Cowen, B. J.; Miller, S. J. Enantioselective Catalysis and Complexity Generation from Allenolates. *Chem Soc Rev* **2009**, 38 (11), 3102–3116.
- (13) Frankowski, S.; Romaniszyn, M.; Skrzyńska, A.; Albrecht, Ł. The Game of Electrons: Organocatalytic Higher-Order Cycloadditions Involving Fulvene- and Tropone-Derived Systems. *Chemistry – A European Journal* **2020**, 26 (10).

- (14) Jessen, N. I.; McLeod, D.; Jørgensen, K. A. Higher-Order Cycloadditions in the Age of Catalysis. *Chem* **2022**, 8 (1), 20–30.
- (15) Houk, K. N.; Woodward, R. B. Cycloaddition Reactions of Cycloheptatriene and 2,5-Dimethyl-3,4-Diphenylcyclopentadienone. *J Am Chem Soc* **1970**, 92 (13), 4143–4145.
- (16) Zhang, B.; Wang, K. B.; Wang, W.; Wang, X.; Liu, F.; Zhu, J.; Shi, J.; Li, L. Y.; Han, H.; Xu, K.; Qiao, H. Y.; Zhang, X.; Jiao, R. H.; Houk, K. N.; Liang, Y.; Tan, R. X.; Ge, H. M. Enzyme-Catalysed [6+4] Cycloadditions in the Biosynthesis of Natural Products. *Nature* **2019**, 568 (7750), 122–126.
- (17) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Honma, M.; Sankar, K.; Kumar, I.; Ishikawa, H.; Konno, K.; Yui, H.; Tsuzuki, S.; Uchimar, T. Organocatalytic, Enantioselective Intramolecular [6 + 2] Cycloaddition Reaction for the Formation of Tricyclopentanoids and Insight on Its Mechanism from a Computational Study. *J Am Chem Soc* **2011**, 133 (50), 20175–20185.
- (18) Zhou, Z.; Wang, Z. X.; Zhou, Y. C.; Xiao, W.; Ouyang, Q.; Du, W.; Chen, Y. C. Switchable Regioselectivity in Amine-Catalysed Asymmetric Cycloadditions. *Nat Chem* **2017**, 9 (6), 590–594.
- (19) Mose, R.; Preegel, G.; Larsen, J.; Jakobsen, S.; Iversen, E. H.; Jørgensen, K. A. Organocatalytic Stereoselective [8+2] and [6+4] Cycloadditions. *Nature Chemistry* **2016**, 9 (5), 487–492.
- (20) Wang, S.; Rodríguez-Escrich, C.; Pericàs, M. A.; Wang, J. S.; Rodríguez-Escrich, C.; Pericàs, M. A. Catalytic Asymmetric [8+2] Annulation Reactions Promoted by a Recyclable Immobilized Isothiourea. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, 56 (47), 15068–15072.
- (21) Frankowski, S.; Skrzyńska, A.; Albrecht, Ł. Inverting the Reactivity of Troponoid Systems in Enantioselective Higher-Order Cycloaddition. *Chemical Communications* **2019**, 55 (78), 11675–11678.
- (22) Du, Y.; Feng, J.; Lu, X. A Phosphine-Catalyzed [3+6] Annulation Reaction of Modified Allylic Compounds and Tropone. *Org Lett* **2005**, 7 (10), 1987–1989.
- (23) Kumar, K.; Kapur, A.; Ishar, M. P. S. Unusual [8 + 2] Annulation in the Reactions of Allenic Ester/ Ketone-Derived 1,3-Dipoles with Tropone. *Org Lett* **2000**, 2 (6), 787–789.

- (24) 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.
- (25) Manzano, R.; Romaniega, A.; Prieto, L.; Díaz, E.; Reyes, E.; Uria, U.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. γ -Substituted Allenic Amides in the Phosphine-Catalyzed Enantioselective Higher Order Cycloaddition with Azaheptafulvenes. *Org Lett* **2020**, 22 (12), 4721–4725.
- (26) Medrano, N. Cicloadiciones de Alto Orden Mediante Catálisis Por Fosfinas a Partir de Alenos y Derivados de Tropona. Trabajo de Fin de Grado, Universidad de Valladolid, 2023.
- (27) Pena, A. Cicloadiciones de Alto Orden Con Amidas y Ésteres Alénicos Alfa-Sustituidos Mediante Catálisis Por Fosfinas. Trabajo de Fin de Máster, Universidad de Valladolid, 2023.
- (28) Medici, F.; Resta, S.; Presenti, P.; Caruso, L.; Puglisi, A.; Raimondi, L.; Rossi, S.; Benaglia, M. Stereoselective Visible-Light Catalyzed Cyclization of Bis(Enones): A Viable Approach to the Synthesis of Enantiomerically Enriched Cyclopentane Rings. *European J Org Chem* **2021**, 2021 (32), 4521–4524.
- (29) Lee, S. Y.; Fujiwara, Y.; Nishiguchi, A.; Kalek, M.; Fu, G. C. Phosphine-Catalyzed Enantioselective Intramolecular [3+2] Annulations to Generate Fused Ring Systems. *J Am Chem Soc* **2015**, 137 (13), 4587–4591.
- (30) Himbert, G.; Henn, L. Intramolecular Diels-Alder Reaction of Allenecarboxanilides. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1982**, 21 (8), 620–620.
- (31) Singh, P.; Singh, A. K. Palladium(II) Complexes of N,N-Diphenylacetamide Based Thio/Selenoethers and Flower Shaped Pd₁₆S₇ and Prismatic Pd₁₇Se₁₅ Nano-Particles Tailored as Catalysts for C–C and C–O Coupling. *Dalton Transactions* **2017**, 46 (30), 10037–10049.
- (32) Lin, L.; Romano, C.; Mazet, C. Palladium-Catalyzed Long-Range Deconjugative Isomerization of Highly Substituted α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. *J Am Chem Soc* **2016**, 138 (32), 10344–10350.
- (33) Oda, M.; Nakamura, T.; Neha, M.; Miyawaki, D.; Ohta, A.; Kuroda, S.; Miyatake, R. A Short-Step Synthesis of 1,6-Methano[10]Annulene-3,4-Dicarboximides and Their Benzene-, Naphthalene-, and Thiophene-Annulated Compounds. *European J Org Chem* **2014**, 2014 (27), 5976–5985.

- (34) Pang, S.; Yang, X.; Cao, Z. H.; Zhang, Y. L.; Zhao, Y.; Huang, Y. Y. Intermolecular [2 + 2] Cycloaddition/Isomerization of Allenyl Imides and Unactivated Imines for the Synthesis of 1-Azadienes Catalyzed by a Ni(ClO₄)₂·6H₂O Lewis Acid. *ACS Catal* **2018**, 8 (6), 5193–5199.
- (35) Wu, K.; Li, Q.; Su, W.; Ni, S.; Zhou, Q. Experimental and Theoretical Study of Phosphine-Catalyzed Reaction Modes in the Reaction of α -Substituted Allenes with Aryl Imines. *Angewandte Chemie International Edition* **2023**, 62 (51), e202314191.
- (36) Zhang, H.; Jiang, C.; Tan, J. P.; Hu, H. L.; Chen, Y.; Ren, X.; Zhang, H. S.; Wang, T. Highly Enantioselective Construction of Fully Substituted Stereocenters Enabled by in Situ Phosphonium-Containing Organocatalysis. *ACS Catal* **2020**, 10 (10), 5698–5706.
- (37) Han, X.; Wang, Y.; Zhong, F.; Lu, Y. Enantioselective [3 + 2] Cycloaddition of Allenes to Acrylates Catalyzed by Dipeptide-Derived Phosphines: Facile Creation of Functionalized Cyclopentenones Containing Quaternary Stereogenic Centers. *J Am Chem Soc* **2011**, 133 (6), 1726–1729.
- (38) Zhou, W.; Wang, H.; Tao, M.; Zhu, C. Z.; Lin, T. Y.; Zhang, J. Phosphine-Catalyzed Enantioselective [3 + 2] Cycloadditions of γ -Substituted Allenates with β -Perfluoroalkyl Enones. *Chem Sci* **2017**, 8 (6), 4660–4665.
- (39) Ni, H.; Yu, Z.; Yao, W.; Lan, Y.; Ullah, N.; Lu, Y. Catalyst-Controlled Regioselectivity in Phosphine Catalysis: The Synthesis of Spirocyclic Benzofuranones via Regiodivergent [3 + 2] Annulations of Aurones and an Allenate. *Chem Sci* **2017**, 8 (8), 5699–5704.

ÍNDICE DE ESQUEMAS, FIGURAS Y TABLAS

Esquemas

<i>Esquema 1: primeros reportes sobre catálisis con fosfinas.....</i>	<i>6</i>
<i>Esquema 2: reacción de Lu y posibles estructuras del intermedio zwitteriónico.</i>	<i>7</i>
<i>Esquema 3: primeros reportes sobre cicloadiciones de alto orden.....</i>	<i>7</i>
<i>Esquema 4: cicloadición [6+4] en la biosíntesis de Estreptoseomicina.</i>	<i>8</i>
<i>Esquema 5: reacción de cicloadición [6+2] intramolecular organocatalizada.....</i>	<i>9</i>
<i>Esquema 6: reacción de cicloadición [6+2] intramolecular organocatalizada asimétrica. ...</i>	<i>9</i>
<i>Esquema 7: ejemplos de cicloadiciones de alto orden con derivados de tropona.....</i>	<i>10</i>
<i>Esquema 8: reacciones de cicloadición de alto orden con fosfinas como catalizadores.</i>	<i>11</i>
<i>Esquema 9: antecedentes de reacciones de cicloadición de alto orden catalizadas por fosfinas en el grupo de investigación.</i>	<i>12</i>
<i>Esquema 10: análisis retrosintético de alenos con un grupo extractor y un grupo alquílico en la posición α.</i>	<i>13</i>
<i>Esquema 11: cicloadiciones de alto orden no enantioselectivas.</i>	<i>14</i>
<i>Esquema 12: cicloadiciones de alto orden enantioselectivas.....</i>	<i>14</i>
<i>Esquema 13: cicloadiciones de alto orden enantioselectivas con otros derivados de tropona.</i>	<i>14</i>
<i>Esquema 14: mecanismo propuesto para la reacción de cicloadición [8+2].....</i>	<i>15</i>
<i>Esquema 15: esquema general de síntesis de iluros de fosforo.</i>	<i>15</i>
<i>Esquema 16: síntesis del iluro de fosforo 7b derivado de una cetona terc-butílica.....</i>	<i>16</i>
<i>Esquema 17: síntesis del iluro de fosforo 10e derivado de una amida dibencílica.</i>	<i>16</i>
<i>Esquema 18: síntesis del iluro de fosforo 10h derivado de 2-oxazolidinona.....</i>	<i>17</i>
<i>Esquema 19: síntesis del iluro de fósforo 10j derivado de N-fenilmaleimida.....</i>	<i>17</i>
<i>Esquema 20: síntesis de los alenos 1b,e,h,j mediante reacción de Wittig.</i>	<i>18</i>
<i>Esquema 21: síntesis del azaheptafulveno 2a derivado de tosilo.....</i>	<i>18</i>
<i>Esquema 22: síntesis de catalizadores de tipo fosfina.....</i>	<i>19</i>
<i>Esquema 23: cicloadiciones de alto orden con alenos deficientes en electrones y el azaheptafulveno 2a.</i>	<i>20</i>
<i>Esquema 24: reacciones de cicloadición a partir de cetonas alénicas α-metil sustituidas.</i>	<i>20</i>
<i>Esquema 25: reacciones de cicloadición a partir de ésteres alénicos α-metil sustituidos..</i>	<i>21</i>
<i>Esquema 26: posible mecanismo de formación del subproducto de adición entre el azaheptafulveno 2a y el aleno 1c.....</i>	<i>21</i>
<i>Esquema 27: reacciones de cicloadición a partir de amidas alénicas.....</i>	<i>22</i>
<i>Esquema 28: reacción de Diels-Alder intramolecular.....</i>	<i>22</i>
<i>Esquema 29: reacción de cicloadición enantioselectiva, rendimientos y relaciones enantioméricas obtenidas con cada catalizador.....</i>	<i>24</i>

Esquema 30: reacción de cicloadición enantioselectiva, rendimientos y relaciones enantioméricas obtenidas con cada catalizador.....	29
Esquema 31: estructura de la cicloheptaazepina 4e	30

Figuras

Figura 1: clasificación de derivados de tropona usados en reacciones de cicloadición.....	9
Figura 2: compuestos con actividad farmacológica con estructura de benzazepina.....	12
Figura 3: alenos deficientes en electrones para la formación de cicloheptaazepinas a través de cicloadiciones de alto orden con azaheptafulvenos.	13
Figura 4: derivados de tropona para la formación de cicloheptaazepinas a través de cicloadiciones de alto orden con alenos.	14
Figura 5: imidas alénicas usadas como sustrato en reacciones de cicloadición.	23

Tablas

Tabla 1: estudio de disolventes y condiciones de reacción a temperatura ambiente.....	26
Tabla 2: estudio de disolventes y condiciones de reacción a 50 °C.	26
Tabla 3: estudio sobre la presencia de agua en la reacción de cicloadición modelo.	28
Tabla 4: resultados de las reacciones de cicloadición con otros derivados de tropona.	31

ANEXOS

9e

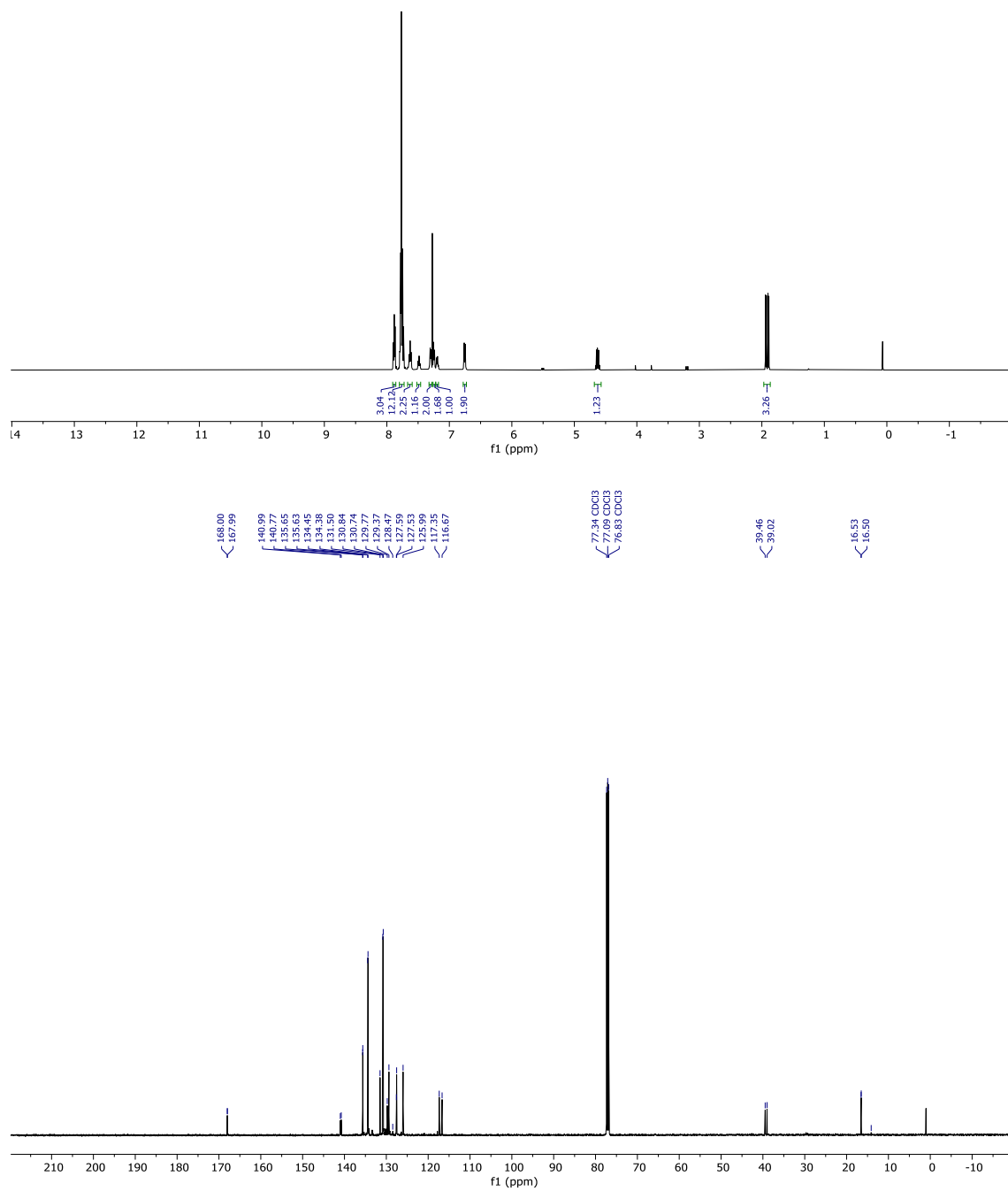
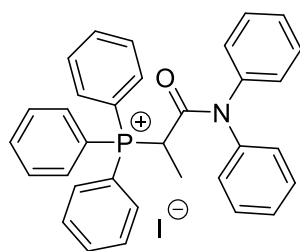
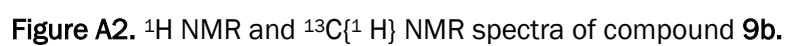


Figure A1. ¹H NMR and ¹³C{¹H} NMR spectra of compound 9e.



10b

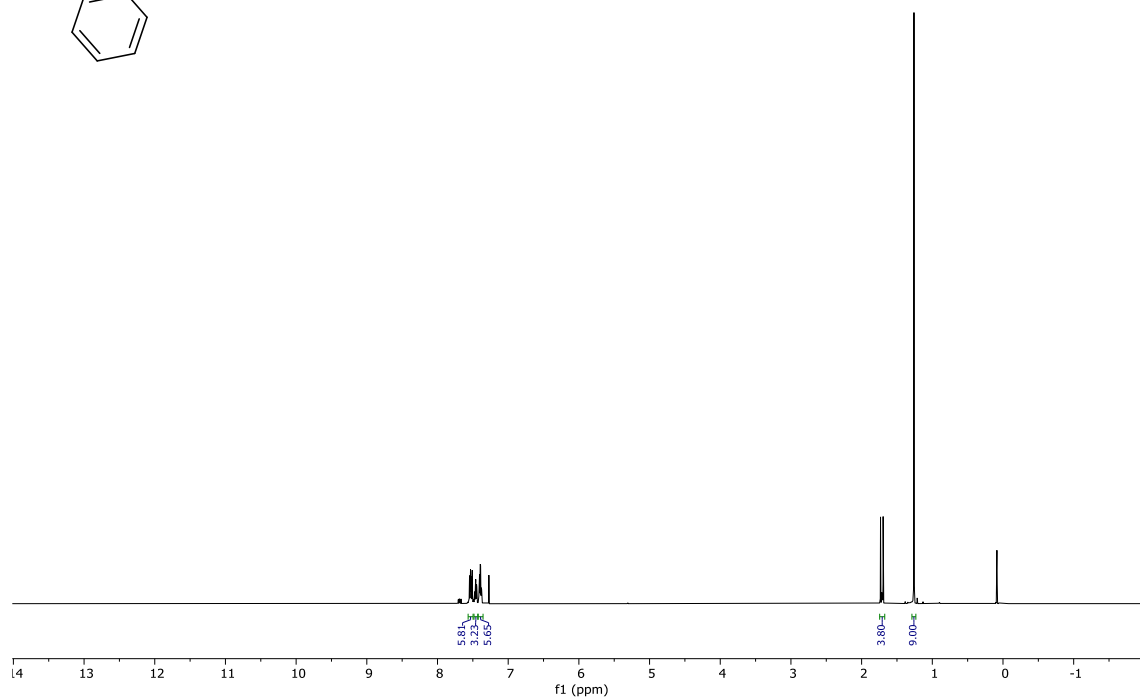
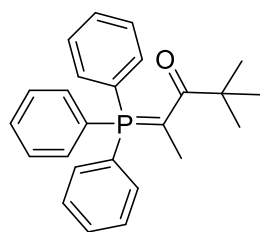


Figure A3. ¹H NMR spectra of compound **10b**.

10e

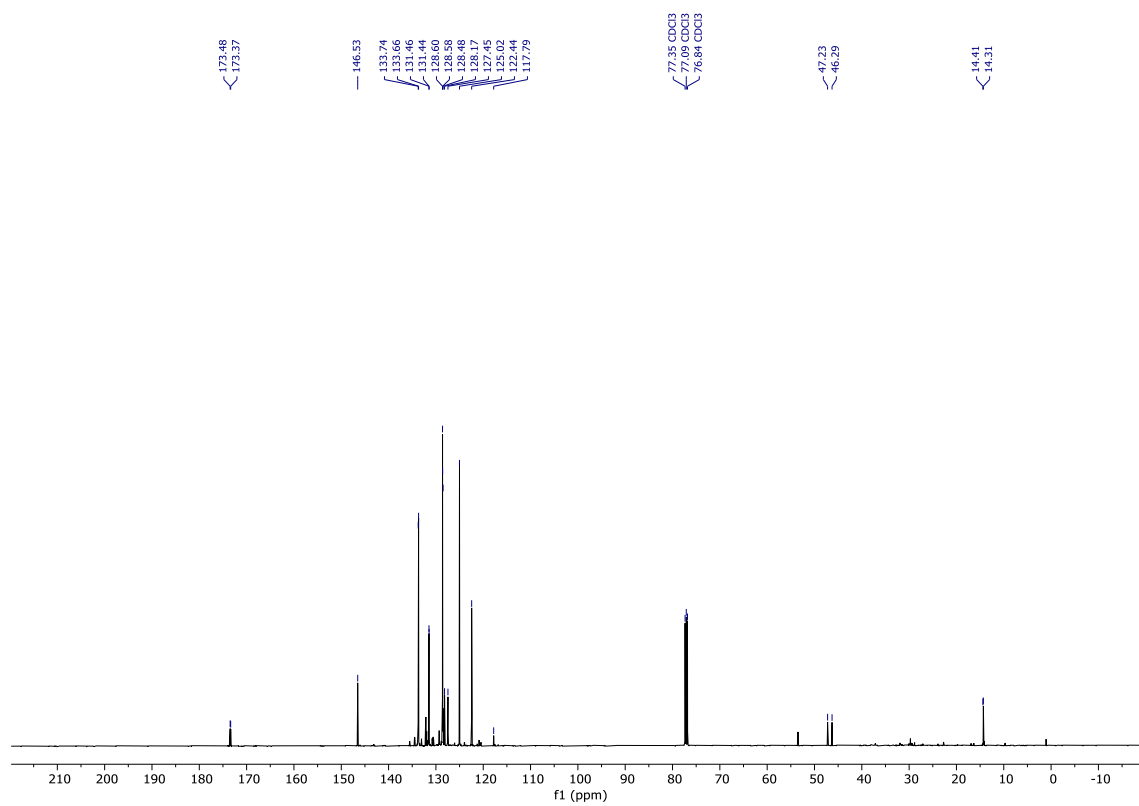
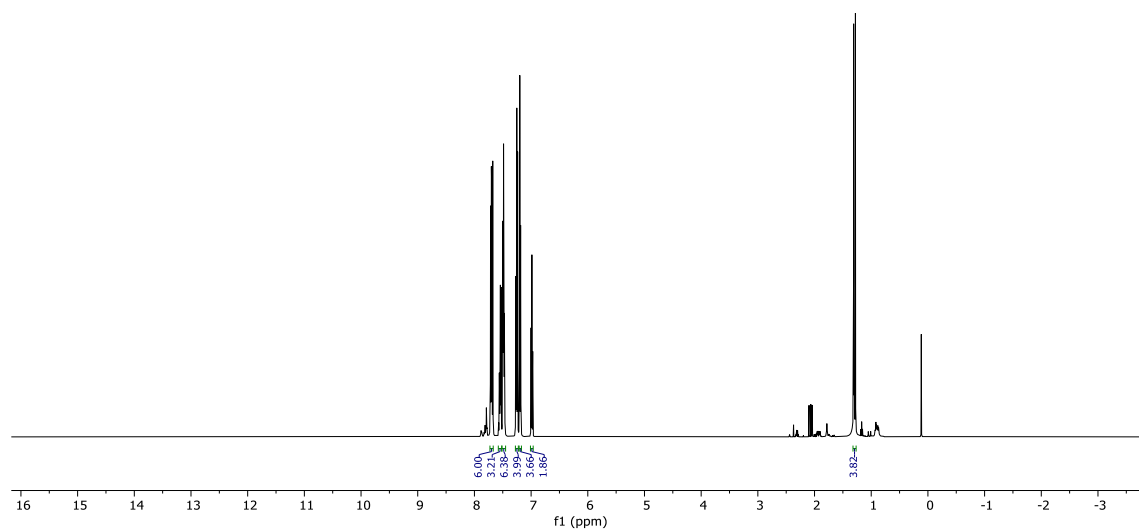
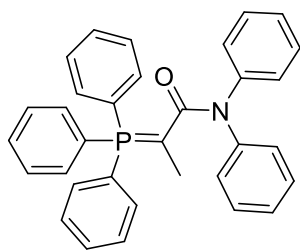
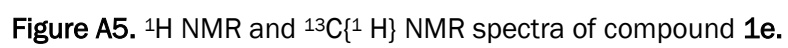


Figure A4. ^1H NMR and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra of compound 10e.



1b

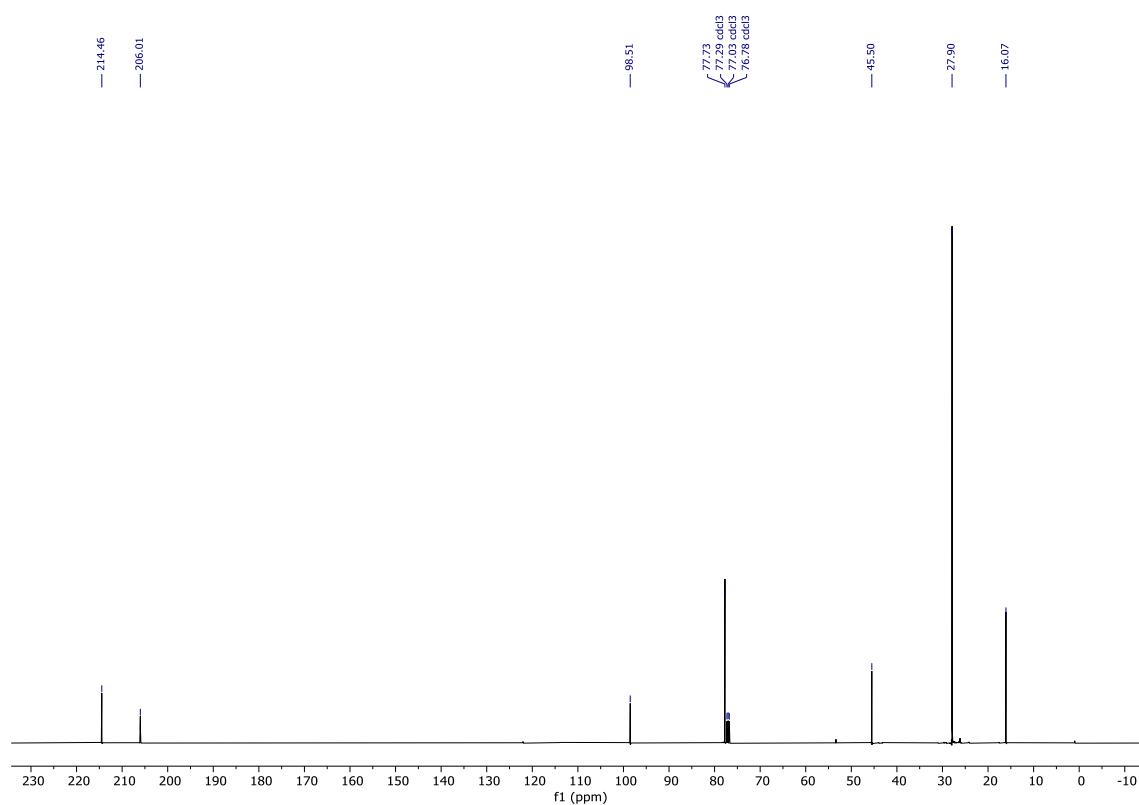
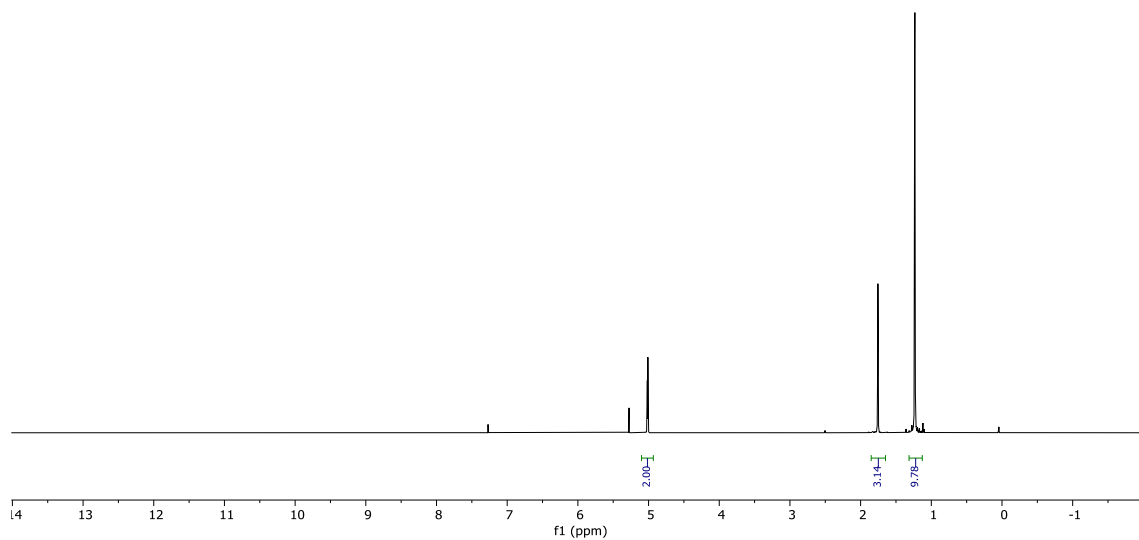
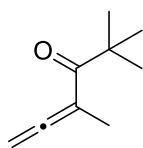


Figure A6. ¹H NMR and ¹³C{¹H} NMR spectra of compound **1b**.

C2

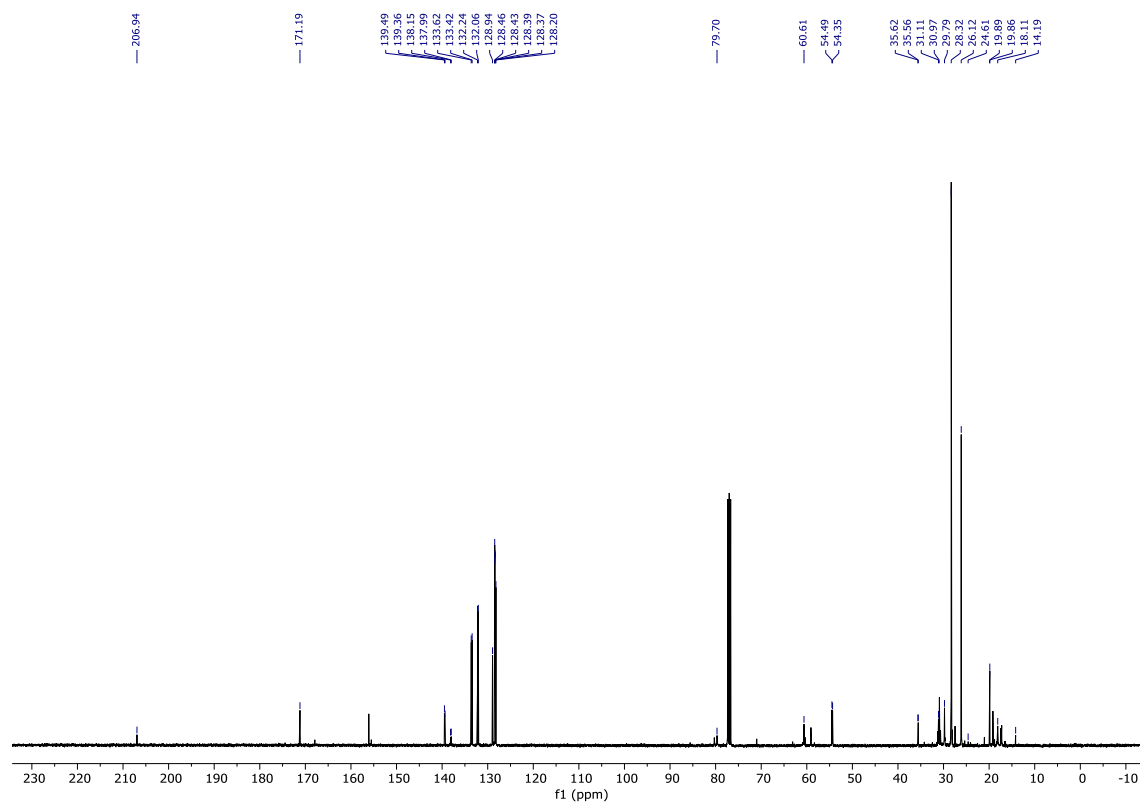
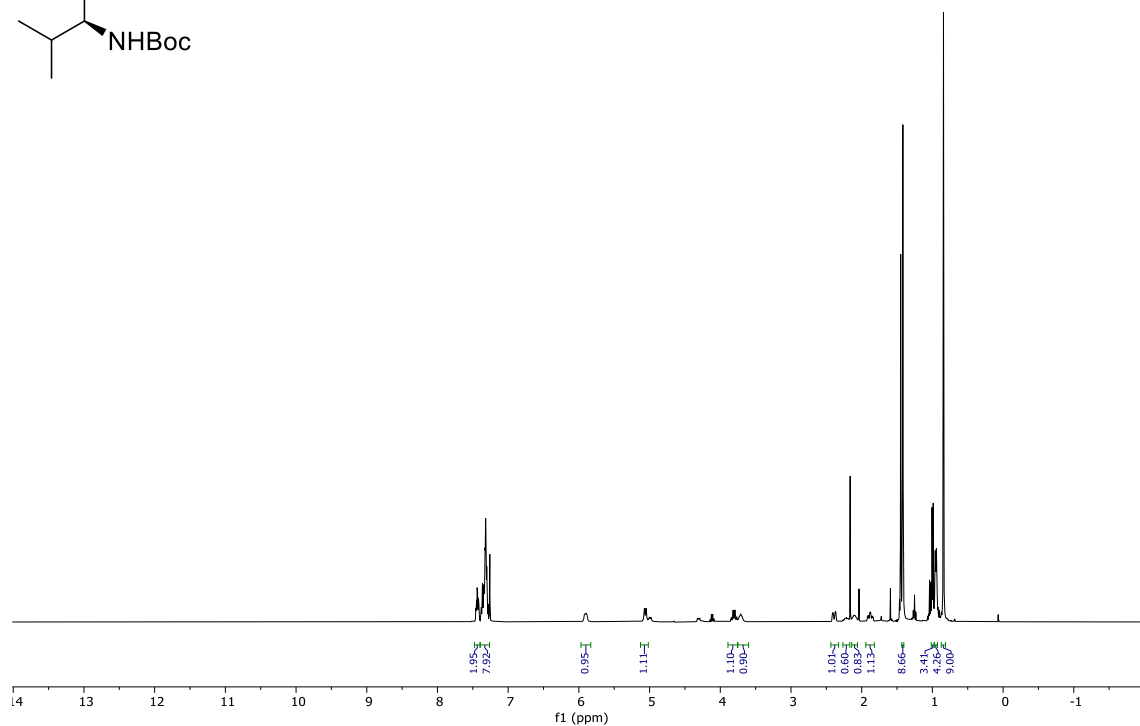
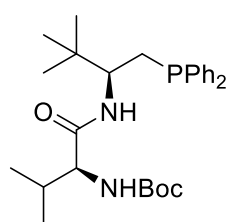


Figure A7. ^1H NMR and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra of compound C2.

C3

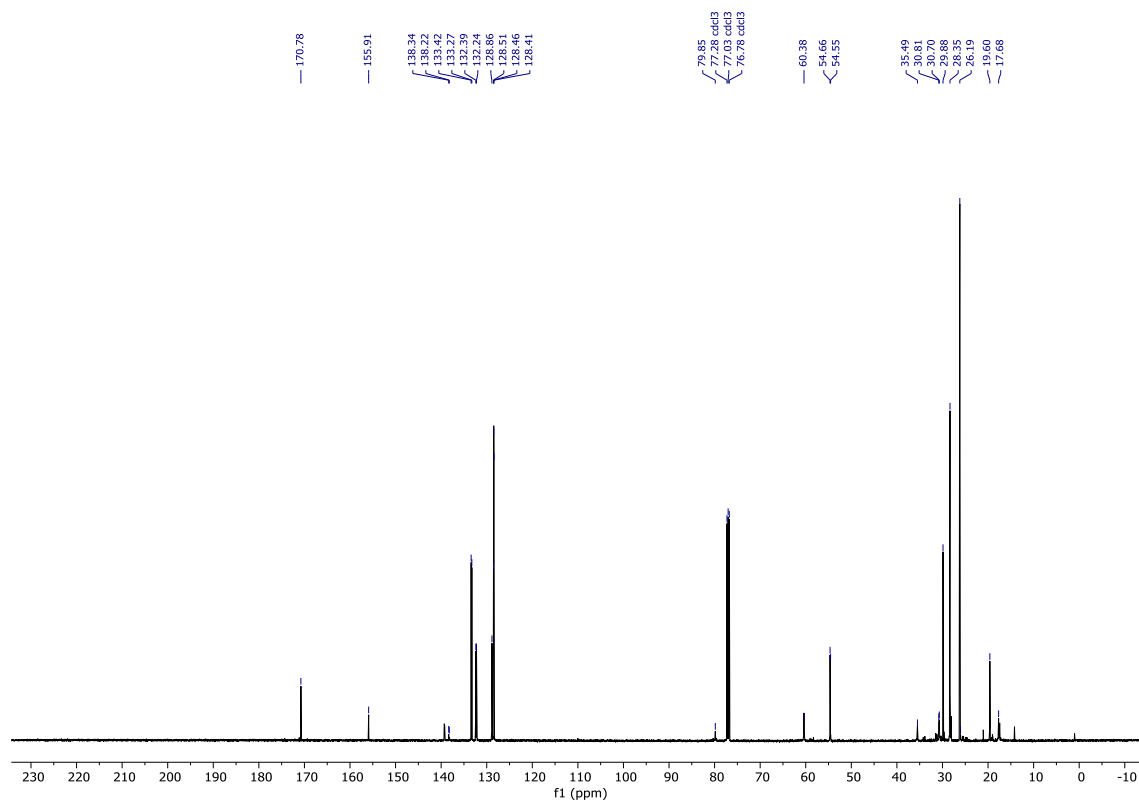
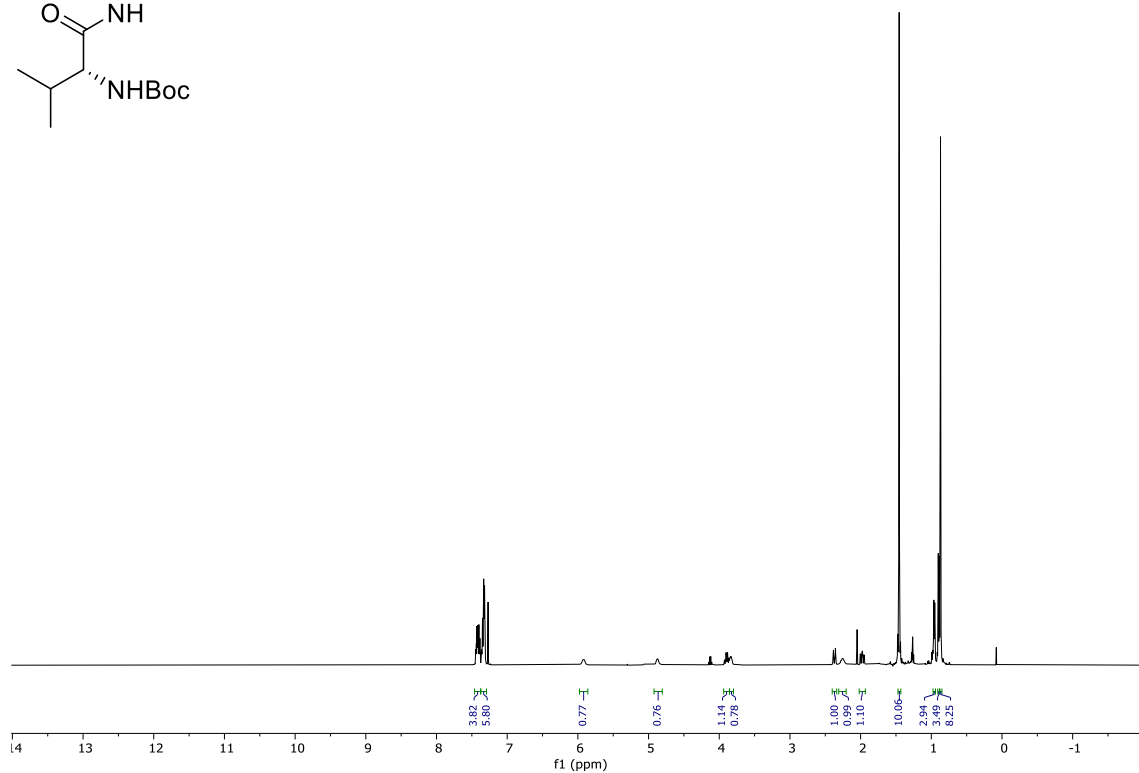
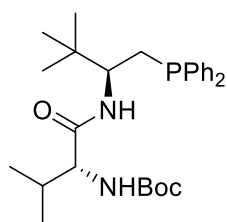


Figure A8. ¹H NMR and ¹³C{¹H} NMR spectra of compound **C3**.

C12

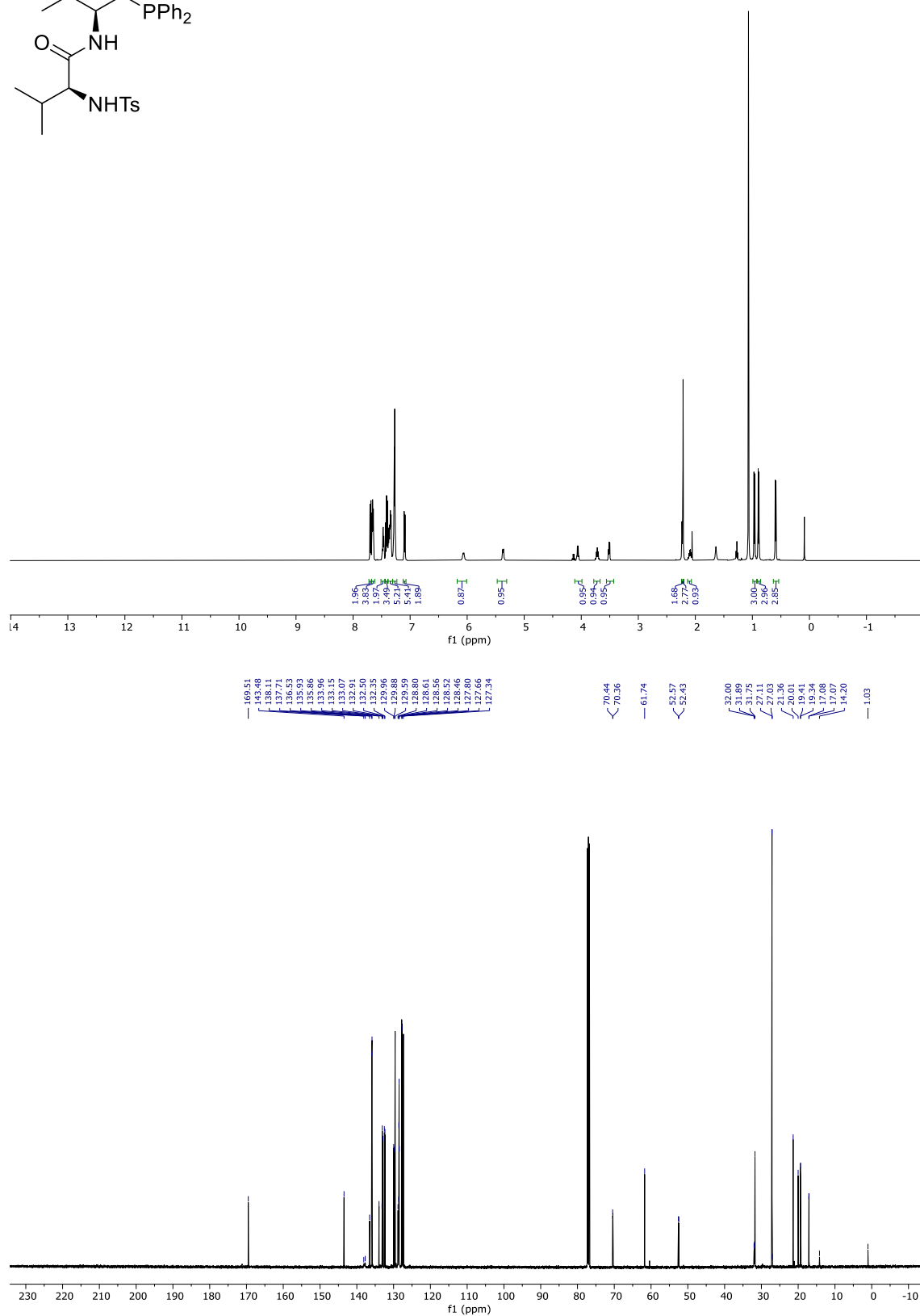
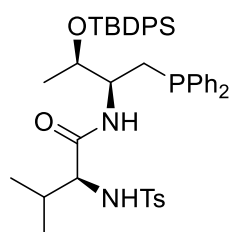


Figure A9. ¹H NMR and ¹³C{¹H} NMR spectra of compound **C12**.

14

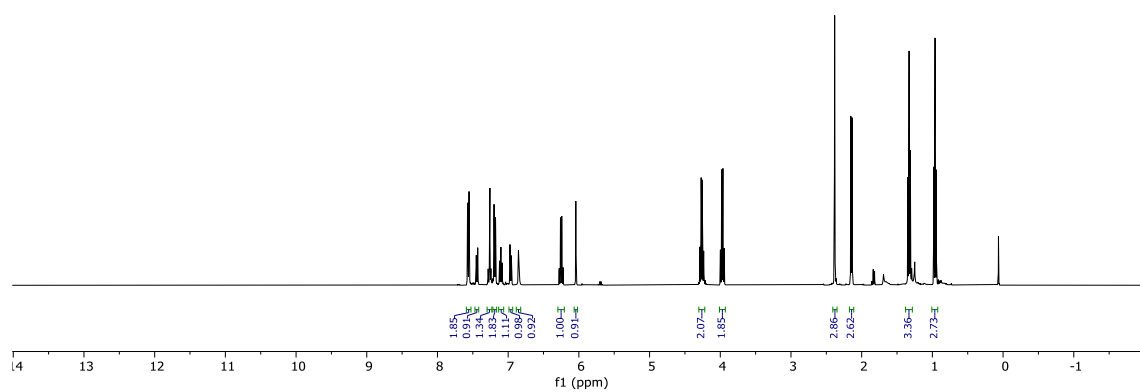
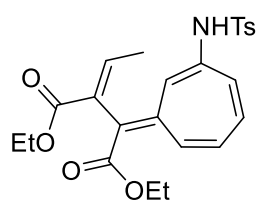


Figure A10. ¹H NMR spectra of compound C14.

4e

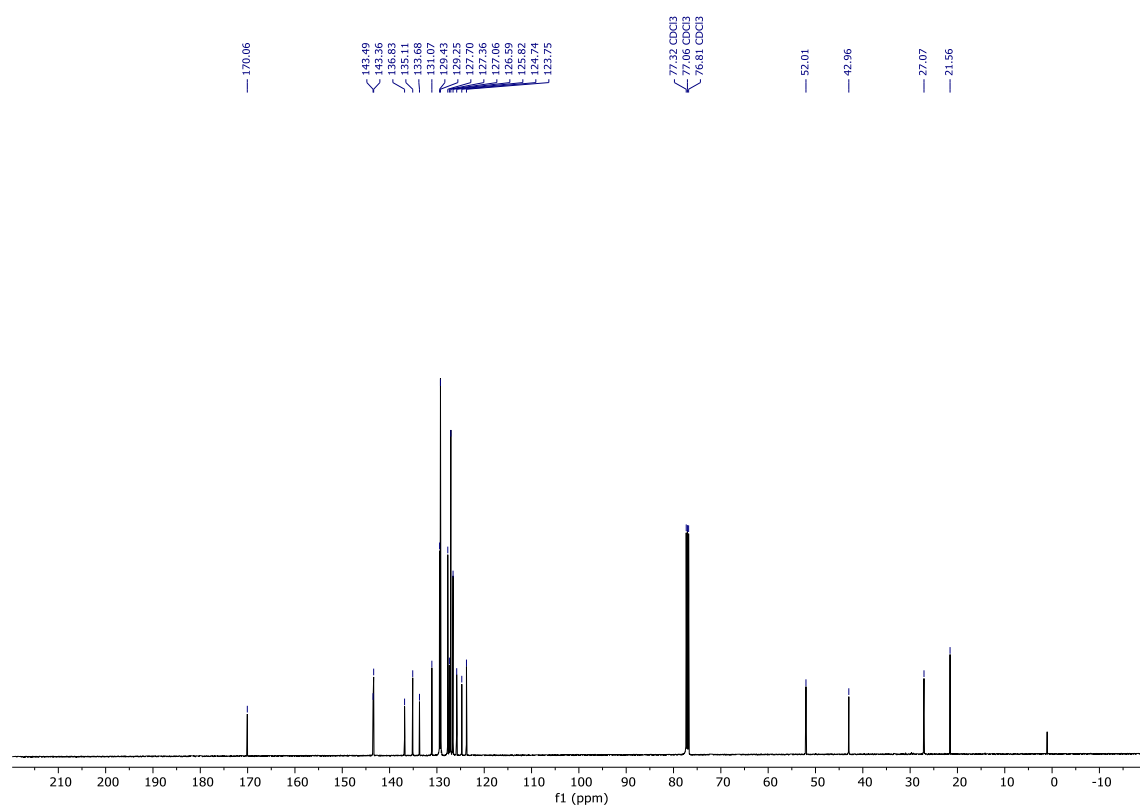
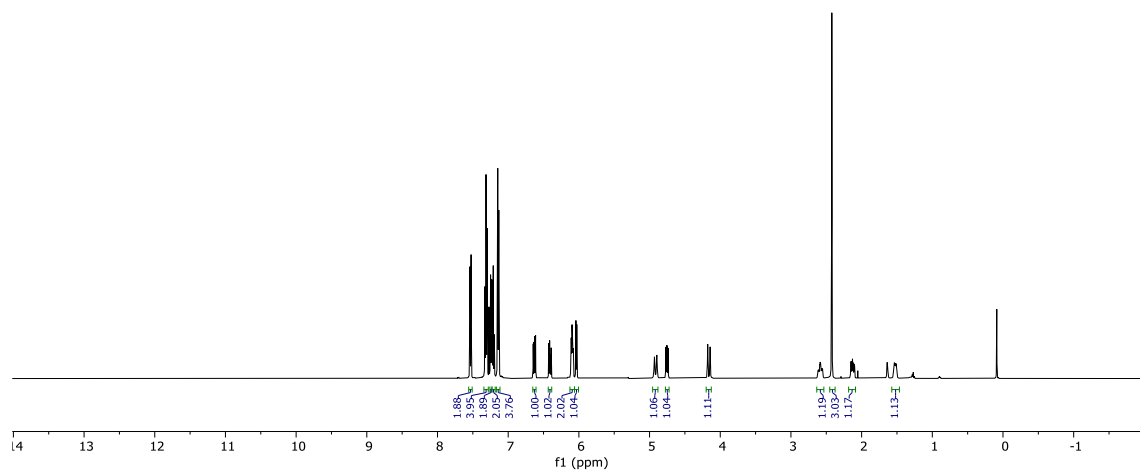
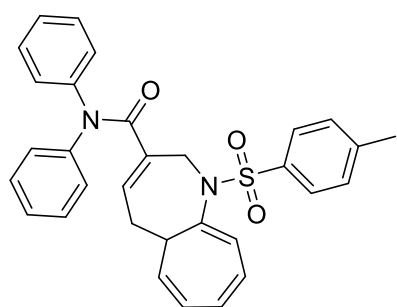
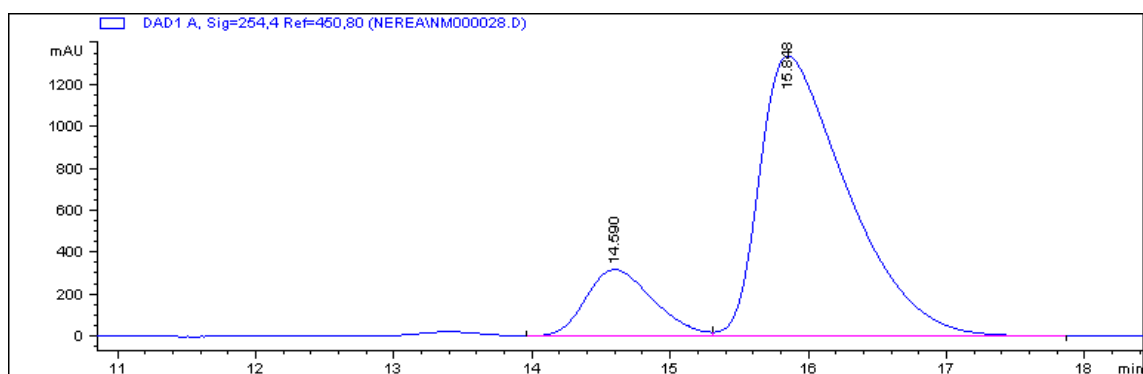
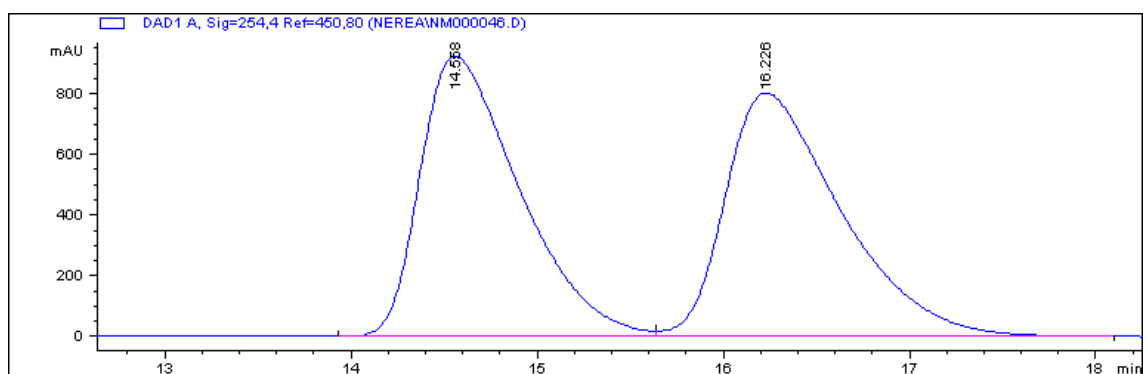


Figure A10. ^1H NMR and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra of compound **4e**.



#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	14.59	10831.7	318.7	0.5245	15.522	0.712
2	15.848	58950.2	1338.1	0.6196	84.478	0.443

Figure A11. HPLC compound **4e**.

4g

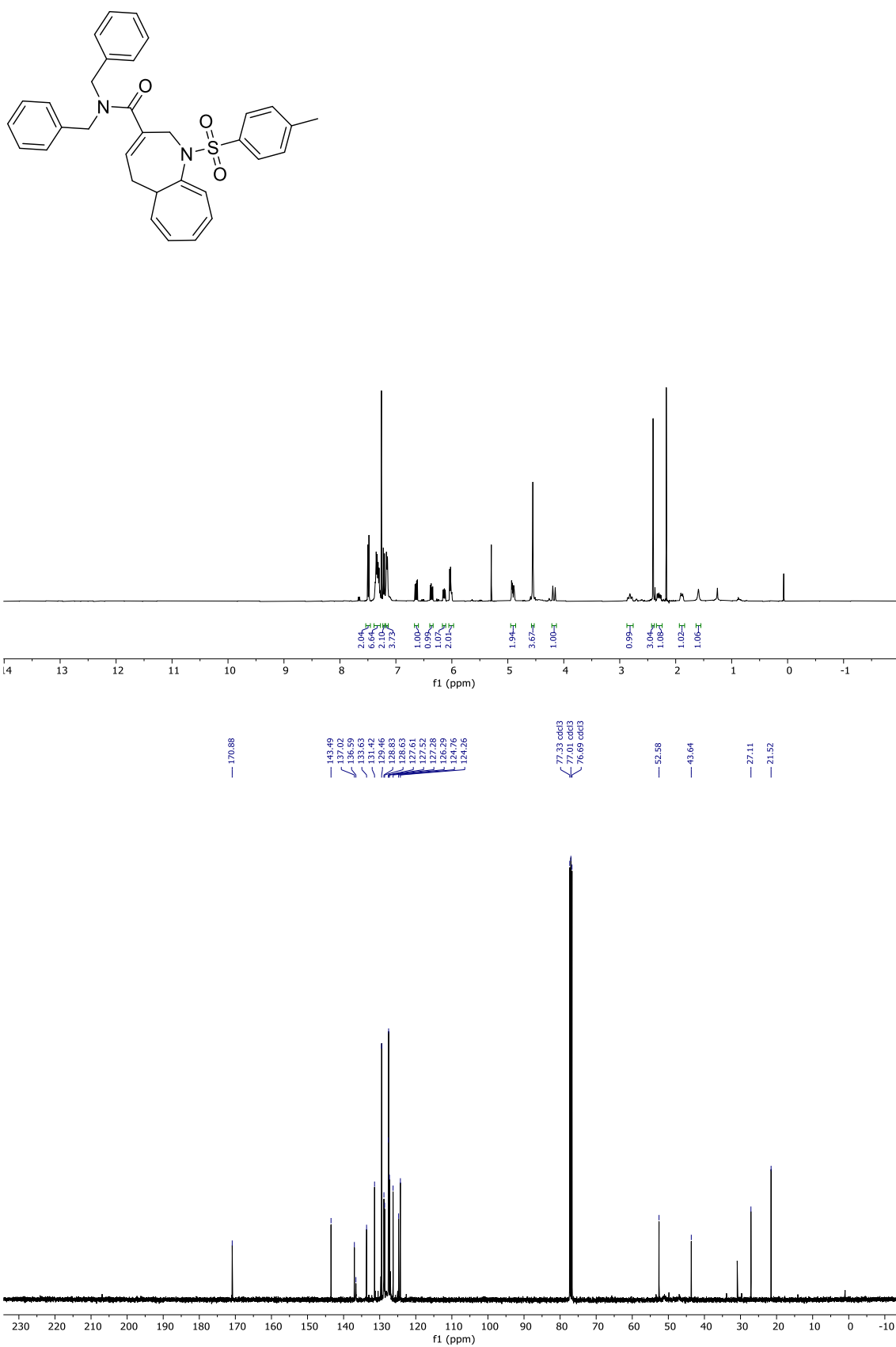


Figure A12. ¹H NMR and ¹³C{¹H} NMR spectra of compound 4g.

16b

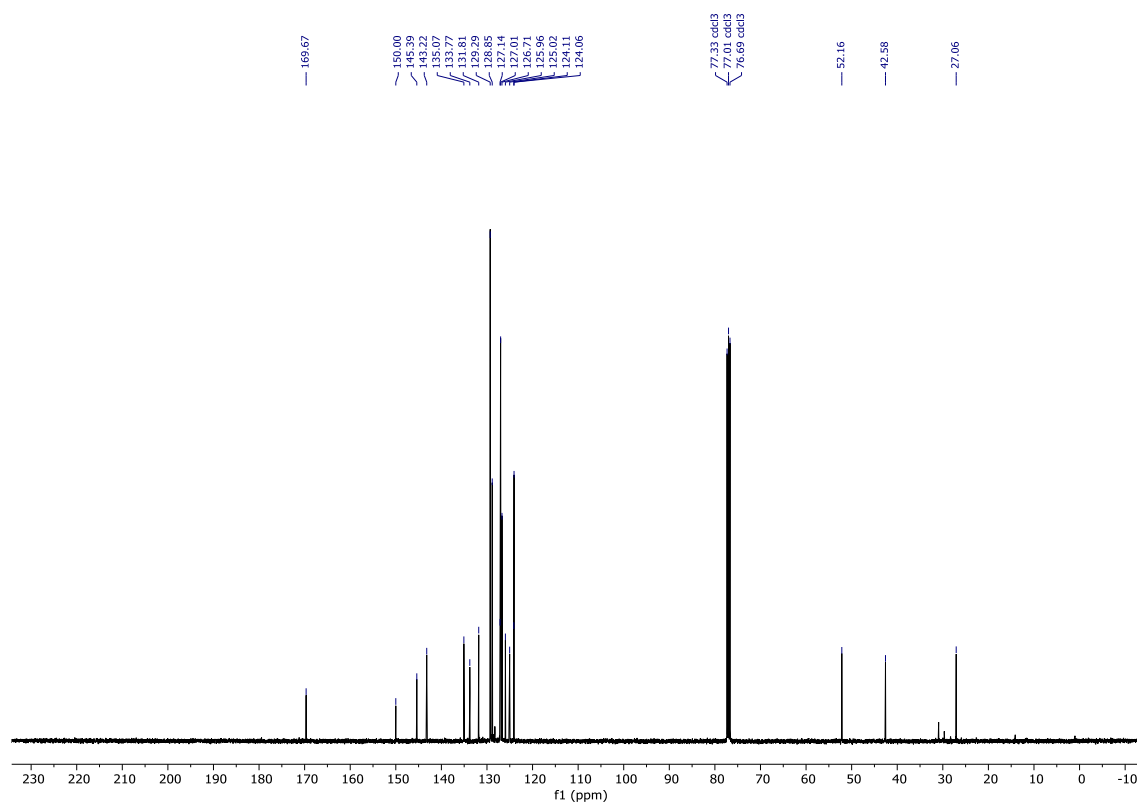
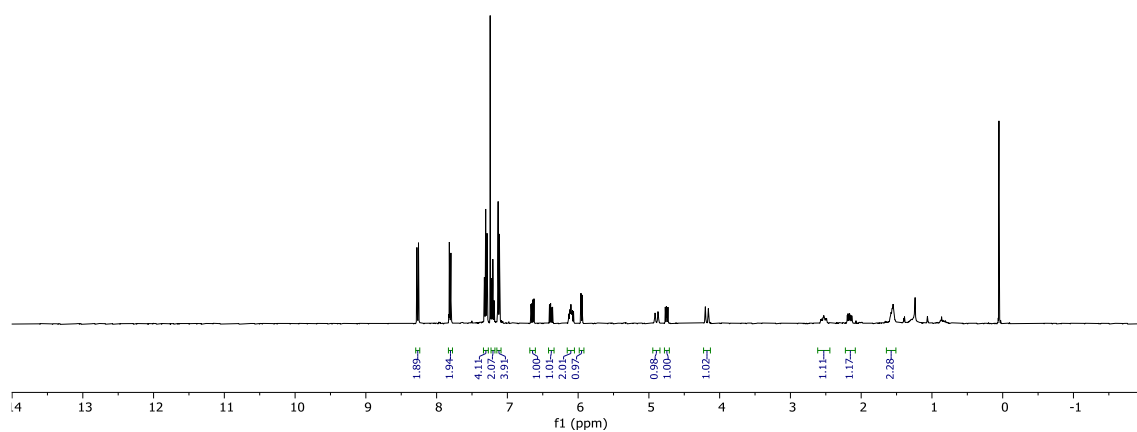
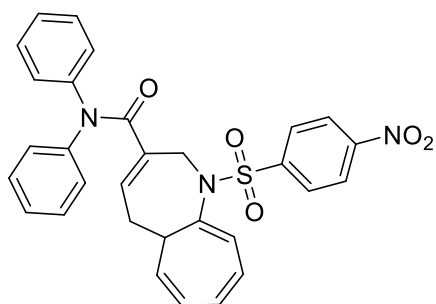
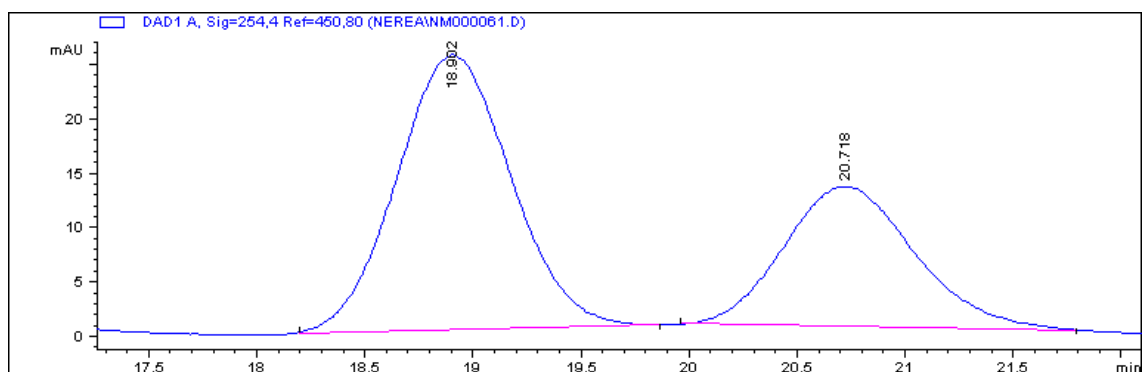
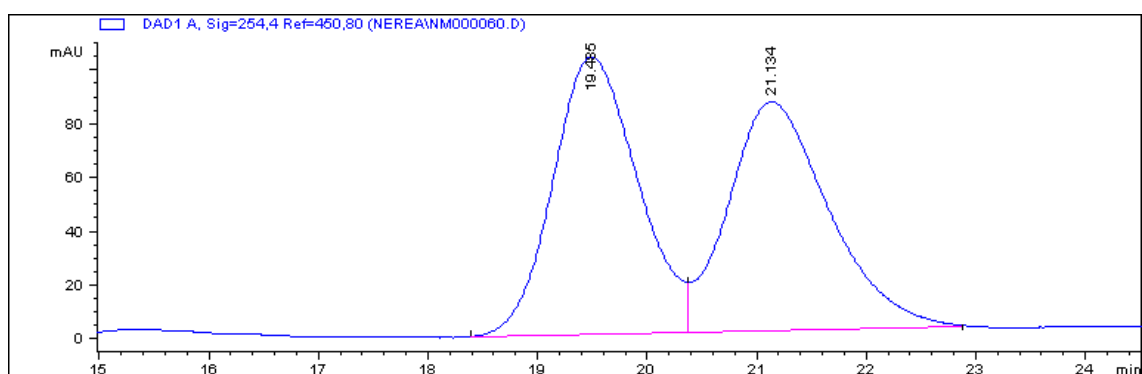


Figure A13. ^1H NMR and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra of compound **16b**.



#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	18.902	923.7	25.2	0.4653	62.800	0.959
2	20.718	547.2	12.9	0.5132	37.200	0.852

Figure A14. HPLC compound **16b**.

15c

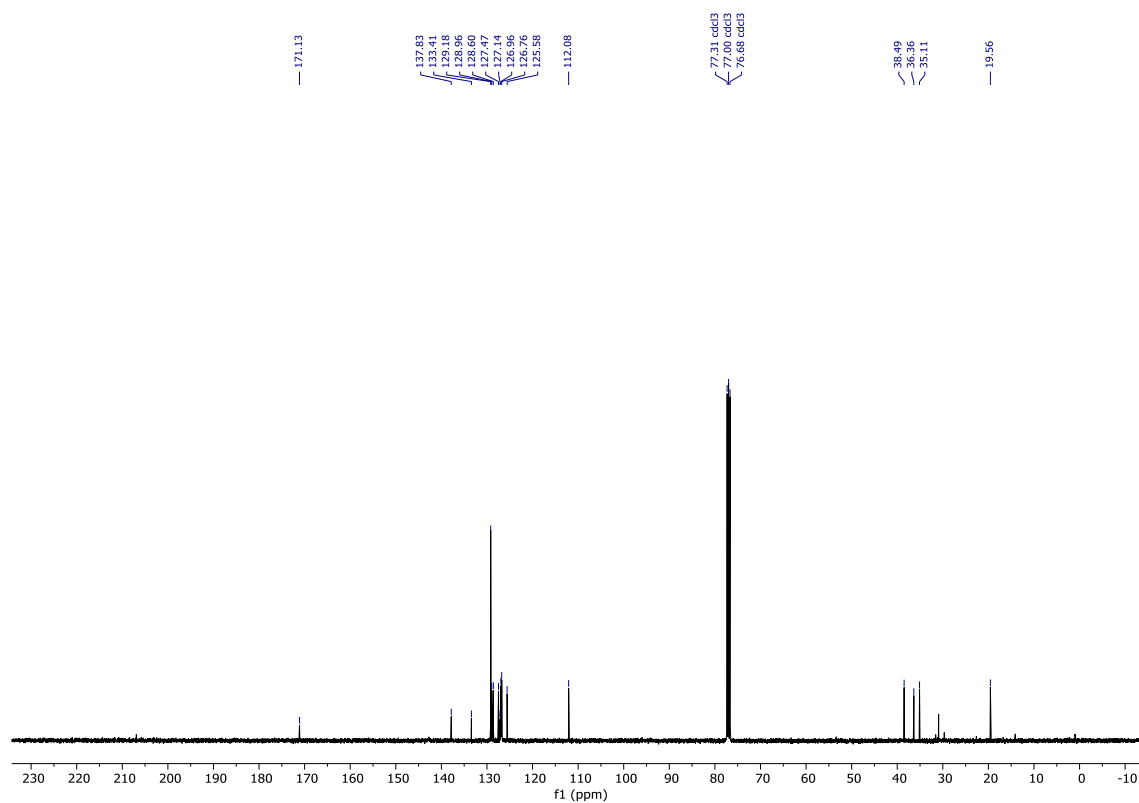
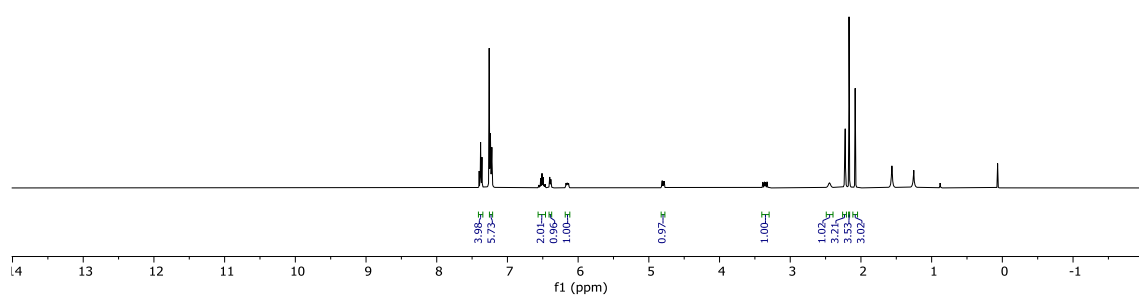
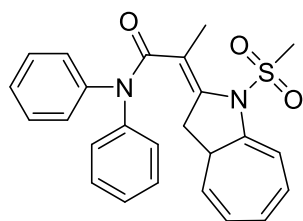


Figure A15. ¹H NMR and ¹³C[¹H] NMR spectra of compound 15c.

16c

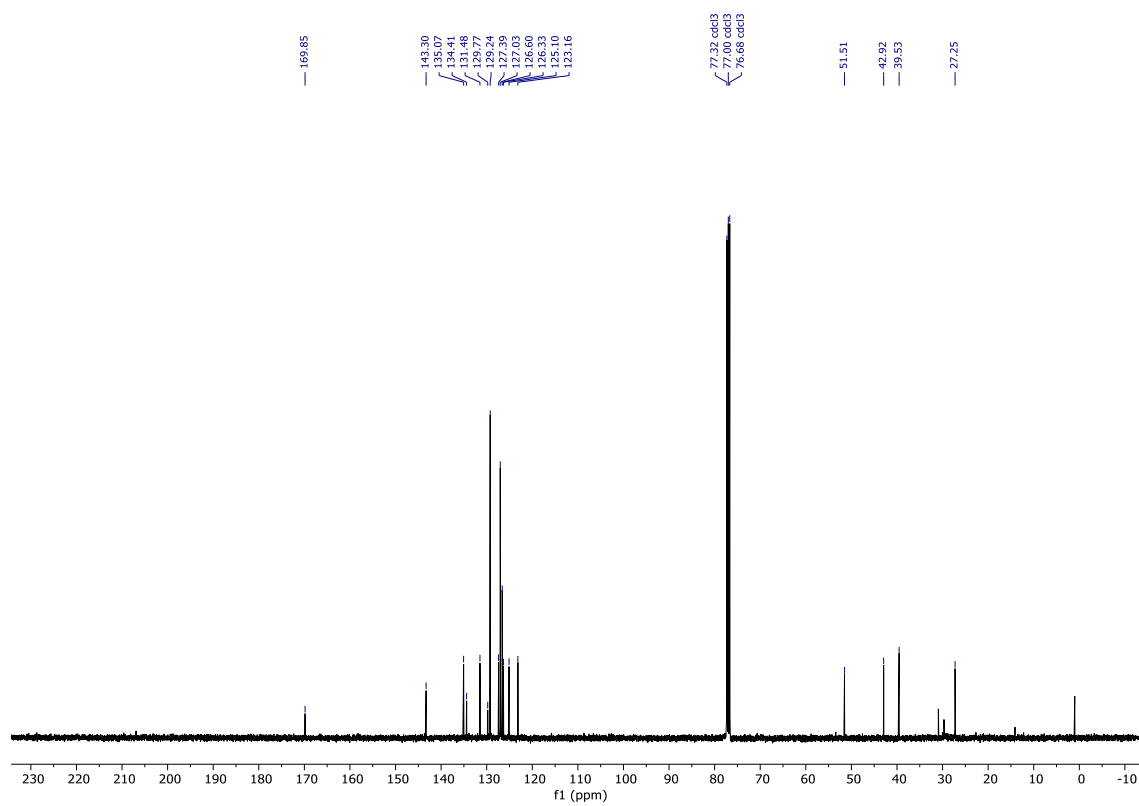
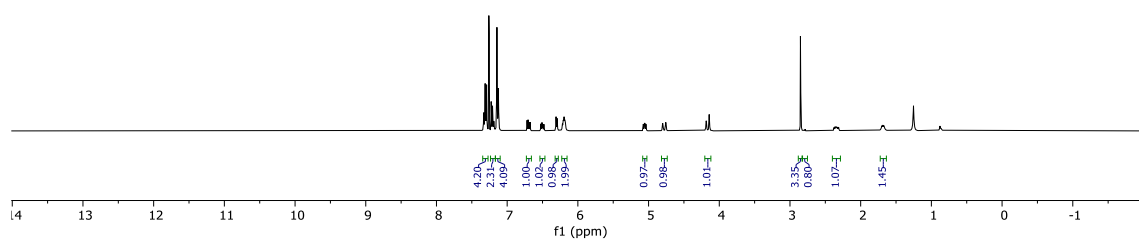
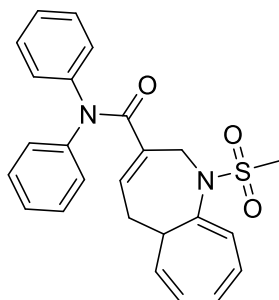
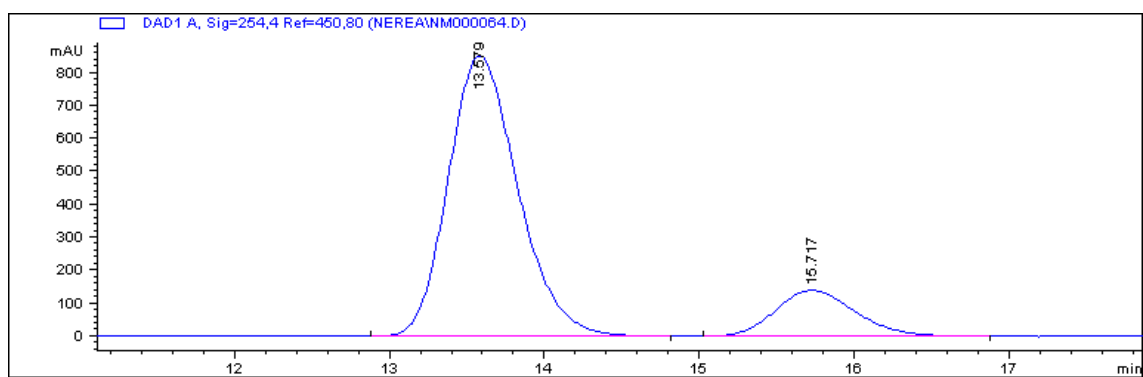
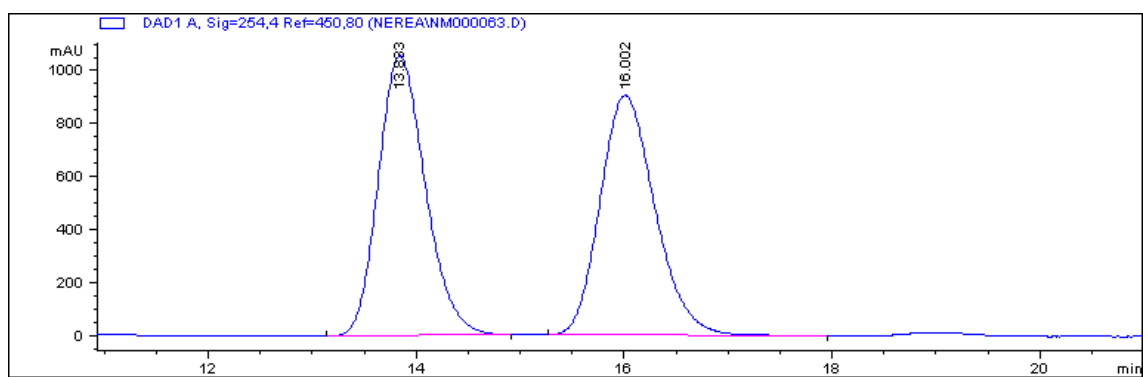


Figure A16. ^1H NMR and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra of compound 16c.



#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	13.579	26570.9	851.3	0.4793	84.137	0.793
2	15.717	5009.8	139.3	0.5475	15.863	0.794

Figure A17. HPLC compound **16c**.

X-Ray data

Table A1: Crystal data and structure refinement for **4e**.

Identification code	JA-Rub2_auto
Empirical formula	C ₃₁ H ₂₈ N ₂ O ₃ S
Formula weight	508.61
Temperature/K	293
Crystal system	monoclinic
Space group	P21
a/Å	8.39440(10)
b/Å	19.1081(2)
c/Å	9.14340(10)
α/°	90
β/°	116.363(2)
γ/°	90
Volume/Å ³	1314.08(3)
Z	2
ρ _{calc} /cm ³	1.285
μ/mm ¹	1.375
F(000)	536.0
Crystal size/mm ³	0.34 × 0.23 × 0.14
Radiation	CuKα (λ = 1.54184)
2θ range for data collection/°	9.256 to 141.082
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 10, -23 ≤ k ≤ 23, -11 ≤ l ≤ 11
Reflections collected	23713
Independent reflections	4985 [R _{int} = 0.0258, R _{sigma} = 0.0155]
Data/restraints/parameters	4985/1/335
Goodness-of-fit on F ²	1.069
Final R indexes [I ≥ 2σ(I)]	R ₁ = 0.0310, wR ₂ = 0.0781
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0323, wR ₂ = 0.0798
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.15/-0.31
Flack parameter	-0.008(6)

